

Aus dem Bereich Neurologie
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Klaus Fassbender

Mobile Stroke Unit zur Schlaganfalltriage

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: Lenka Schwindling

geb. am: 26.01.1981, Prilepy, Tschechische Republik

Danksagung

Ich möchte mich bei meinen Lehrern in der klinischen Neurologie, Herrn Prof. Dr. Fassbender, Herrn Prof. Dr. Dillmann und Herrn Prof. Dr. Grotemeyer bedanken. Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. K. Fassbender danke ich dafür, mein Interesse für die neurologische Forschung geweckt zu haben.

Zudem danke ich allen Mitarbeitern der Rettungswachen 1-2 (Völklingen) und 7-2 (St. Ingbert) sehr, ebenso allen beteiligten Notärzten für hervorragender Kooperation an der Einsatzstelle und allen Kollegen aus der Klinik, die im aktiven sowie im konservativen Ast beteiligt waren.

Gewidmet meiner Familie, meinem Ehemann Michael und meinen Kindern Samuel, Layla und Michael.

Inhaltverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildung Verzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	XVI
Zusammenfassung	25
1 Einleitung	27
1.1 Grundlagen zum Krankheitsbild des Schlaganfalls.....	27
1.1.1 Epidemiologie und gesundheitsökonomische Bedeutung	27
1.1.2 Definition und klinisches Bild.....	28
1.1.3 Ischämischer Schlaganfall	28
1.1.4 Hämorrhagischer Schlaganfall.....	31
1.2 Akutdiagnostik beim Verdacht auf Schlaganfall	32
1.2.1 Basisdiagnostik	32
1.3 Kausale Therapie des Schlaganfalls	36
1.3.1 Intravenöse thrombolytische Therapie	36
1.3.2 Mechanische Rekanalisation (intra-arterielle Therapie, IAT)	38
1.3.3 Therapie der Hirnblutung	39
1.4 Das „Time is brain“ Konzept	40
1.4.1 Pathophysiologische Gesichtspunkte.....	41
1.4.2 „Time is brain“ und Unterversorgung bzgl. mechanische Rekanalisation	42
1.4.3 Problematik des sekundären Transportes	42
1.4.4 Problematik der Schlaganfallversorgung in dem ländlichen Bereich.....	44
1.5 Konzepte der prähospitalen Versorgung bei Schlaganfall	44
„Mothership“ Konzept	44
1.5.1 Mobile Stroke Unit - Konzept	45
1.5.5 Optimierte Triage in das Zielkrankenhaus	50
1.5.6 Zusätzliche mögliche Indikationen der MSU Einsatz	51
2 Ziele und Hypothesen der Arbeit	53
3 Methodik.....	54
3.1 Einschlusskriterien.....	54
3.2 Ausschlusskriterien	54
3.3 Einzugsgebiet der Studie und beteiligte Kliniken	55

3.4	Ethik und Monitoring	57
3.5	Konzept der Studie.....	58
3.5.1	Dispatch Algorithmus	58
3.5.2	Ablauf in der MSU Gruppe	58
3.5.3	Optimiertes Stroke Management in der Kontrollgruppe	59
3.5.4	Erfassung der Patienten in der Kontrollgruppe („Drip and Ship“ Konzept)	60
3.5.5	Klinische Beurteilung	60
3.5.6	Endpunkte	61
3.5.7	Statistische Analyse	62
3.6	Untersuchungsinstrumente	63
3.6.1	Die National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS).....	63
3.6.2	Die modifizierte Rankin-Skala	67
3.6.3	cl-FAST-Skala	68
3.6.4	Los Angeles Motor Scale (LAMS).....	69
3.6.5	Glasgow Coma Scale (GCS)	70
3.7	Datenerhebung.....	72
3.7.1	Source Data Form (SDF)	72
3.7.2	Case Report Form (CRF).....	73
4	Ergebnisse.....	76
4.1	Gesamtkohorte	76
4.1.1	Demographische medizinische Daten.....	76
4.1.2	Genauigkeit der Befunde der Bildgebung	80
4.1.3	Genauigkeit der Triage-Entscheidung	80
4.1.4	Auswirkung auf die Rate der Sekundärverlegungen	85
4.1.5	Zeitliche Vorteile bei Einsatz der MSU.....	86
4.1.6	Effekt auf den Outcome	87
4.1.7	Andere Therapieoptionen in der MSU Gruppe	88
5	Diskussion	89
5.1	Effekt der Triagegenauigkeit	90
5.2	Einfluss auf Rate der Sekundärtransporte.....	91
5.3	Effekte auf die Behandlungszeiten	92
5.4	Bessere Effizienz an den Schnittstellen	92
5.5	Effekte auf das Outcome	92
5.6	Weitere Effekte der prähospitalen CT Diagnostik für die Patientenversorgung	94

5.7	Primäre und sekundäre Endpunkte, Sicherheitsendpunkte	95
5.8	Kosten vs. Ersparnis.....	96
6	Anhang.....	98
6.1	Erklärung zur Doktorarbeit	98
6.2	Unterschrift des Promovierenden	99
6.3	Lebenslauf.....	99
7	Literaturverzeichnis	101

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.: Demographische und medizinische Charakteristika der Studienpopulation

	MSU-Gruppe (n=63)	Kontrollgruppe (n=53)
Alter (Jahre)	75 +/- 1	74 +/- 1
Geschlecht (männlich)	27 (42,9%)	17 (32,1%)
Vorerkrankungen		
Arterielle Hypertonie*	52 (82,5%)	47 (88,7%)
Diabetes mellitus **	15 (23,8%)	15 (28,3%)
Vorhofflimmer	10 (15,9%)	16 (30,2%)
Aktiver Nikotinismus	13 (20,6%)	14 (26,4%)
Hypercholesterinämie ***	31 (49,2%)	25 (47,2%)
Hirnfarkt in Vorgeschichte	14 (22,2%)	19 (35,8%)
NIH SS Score		
Alle Patienten	5 (3 - 11)	8 (4 - 15)
Patienten mit bestätigtem Hirnfarkt	7 (4 - 15)	8 (4 - 15)
mRS (vor dem Schlaganfall)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)
Zeit von Symptombeginn bis Anruf (Minuten)	83 +/- 99	63 +/- 89
Diagnosen		
Ischämischer Schlaganfall	32 (50,8%)	39 (73,6%)
Großer Verschluss (LVO)	3 (4,8%)	9 (17,0%)
Kleiner Verschluss	29 (46,0%)	30 (56,6%)
Intrazerebrale Blutung	8 (12,7%)	8 (15,1%)
Transitorische ischämische Attacke	17 (27,0%)	4 (17,5%)
Strokemimic	6 (9,5%)	2 (3,8%)

Delir	2 (3,2%)	0
Hypertensive Enzephalopathie	0	1 (1,9%)
Krampfanfall	1 (1,6%)	1 (1,9%)
Intoxikation	1 (1,6%)	0
Periphere Nervenläsion	2 (3,2%)	0

• arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte oder antihypertensive Therapie

** Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, antidiabetische Therapie oder HbA1c <6,5%

*** Cholesterinspiegel >200mg/dl, LDL >130mg/dl oder Lipidsenkende Medikation

Tabelle 2.: Ein- und Ausschlusskriteria

Einschlusskriterien

- 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 ☐

Ausschlusskriterien:

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

Wenn die Einschlusskriterien nicht zu treffen (Fragen wurde mit „Nein“ beantwortet, Einschlusskriterien: mit „Ja/nein“ abfragen, Ausschluss wenn mind. 1 x nein

Tabelle Nr.3.: Primäre und sekundäre Endpunkte

Primärer Endpunkt	konservative Gruppe (n=53)	MSU Gruppe (n=63)	P Wert	Differenz (95% CI)
Triagegenauigkeit (LVO und ICB)	37 / 53 (69,8)	63 / 63 (100)	<0.0001	30,2 (17,8 – 42,5)
Sensitivität	6 / 17 (35,3)	11 / 11 (100)		
Spezifizität	31 / 36 (86,1)	52 / 52 (100)		
Positiver Prädiktive Wert	6 / 11 (54,5)	11 / 11 (100)		
Negativer prädiktive Wert	37 / 42 (73,8)	52 / 52 (100)		
Sekundärer Endpunkt				
Triage Genauigkeit (nur LVO)	41 / 53 (77,4)	63 / 63 (100)	<0.0001	22,6 (13,2 – 35,9)
Sensitivität	2 / 9 (22,2)	3 / 3 (100)		
Spezifizität	39 / 44 (88,6)	60 / 60 (100)		
Positiver prädiktive Wert	2 / 7 (28,6)	3 / 3 (100)		
Negativer prädiktive Wert	39 / 46 (84,8)	60 / 60 (100)		
Rate der sekundären Transporten	7 / 17 (41,2)	0 / 11 (0)	.0182	41,2 (17,8 – 64,6)
Rate der Behandlung				
i.v. rt-PA	14 / 39 (35,9)	16 / 32 (50)	.02178	14,1 (-8,8 – 37,1)
IAT	6 / 9 (66,7)	3 / 3 (100)		
Zeiten der Stroke Management (min)				
Zeit von Anruf bis zum				
ersten Kontakt zu MSU/ Krankenhaus	41,5+ 12,8	10,3 + 3,6	<0.0001	31,1 (27,5 – 34,8)
Ende der nativen Bildgebung	80,0+ 39,6.	39,3 + 7,8	<0.0001.	40,6 (29,6 – 51,7)
Ende der vaskulären Bildgebung	686 + 1549	47,8 + 8,8.	.0091	638 (167 – 1109)
Bildgebungsbasierte Triageentscheidung	583 + 1427	47,6 + 9	.0086	535 (142 – 929)
und Therapieentscheidung				
Ankunft LVO oder ICB ins NVZ	133,9 + 86,2	85,5 + 18,8	.0820	48,4 (-7,1 – 103,9)
Thrombolyse	84,9 + 30,2	50,1 + 10,1	.0009	34,7 (16,7 – 52,7)
Groin puncture	183 + 84.	109,114, 200	.4551.	42,3 (84,3 – 168,9)
Outcome mRS am Tag 90				
Alle	3 (1- 5)	1 (0 – 3)	.1482	
Bestätigte Schlaganfälle.	3 (1 – 5).	3 (1 – 4)	.1176	

Tabelle Nr. 4.: Diagnostik der LVO und ICB oder LVO bei Schlaganfall-Patienten mittels LAMS-Score mit verschiedenen cut-off

	LAMS-Score	Frequenz (%)	Genauigkeit (%)	Sensitivität (%)	Spezifizität (%)	Positiver prädiktiver Wert (%)	Negativer prädiktiver Wert (%)
LVO und ICB	>1	45	25/53 (47,2)	17/17 (100)	8/36 (22,2)	17/45 (37,8)	8/8 (100)
	>2	39	29/53 (54,7)	16/17 (94,1)	13/36 (36,1)	16/39 (41)	13/14 (92,9)
	>3	34	34/53 (79,2)	16/17 (94,1)	18/36 (50)	16/34 (47,1)	18/19 (94,7)
	>4	20	42/53 (79,2)	13/17 (76,5)	29/36 (80,6)	13/20 (65)	29/33 (87,9)
	5	14	42/53 (79,2)	10/17 (58,8)	32/36 (88,9)	10/14 (71,4)	32/39 (82,1)
LVO	>1	45	17/53 (32,1)	9/9 (100)	8/44 (18,2)	9/45 (20)	8/8 (100)
	>2	39	23/53 (32,1)	9/9 (100)	14/44 (18,2)	9/39 (23,1)	14/14 (100)
	>3	34	28/53 (52,8)	9/9 (100)	19/44 (43,2)	9/34 (26,5)	19/19 (100)
	>4	20	38/53 (71,7)	7/9 (77,8)	31/44 (70,5)	7/20 (35)	31/33 (93,9)
	5	14	42/53 (79,2)	6/9 (66,7)	36/44 (81,8)	6/14 (42,9)	36/39 (92,3)

Tabelle Nr. 5.: Definierte Sicherheitsendpunkte und andere schwerwiegende Ereignisse am Tag 7

	Konservative Gruppe (n=53)	MSU-Gruppe (n=63)
Sicherheitspunkte		
Überlebensrate	49 (92,5%)	60 (95,2%)
Schlaganfall-assoziierte oder neurologisch bedingte Tod	4 (7,5%)	3 (4,8%)
Tödlicher Schlaganfall	0 (0%)	0 (0%)
Tödlicher Re-Infarkt	0 (0%)	0 (0%)
Tödliche primäre ICB	4 (7,5%)	3 (4,8%)
Tödliche sekundäre ICB	0 (0%)	0 (0%)
Nicht tödlicher Re-Infarkt	2 (3,8%)	0 (0%)
Nicht tödlicher sekundäre ICB (Änderung in NIH SS > 4 Punkte)	1 (1,9%)	0 (0%)
Nicht tödliches Ödem (Änderung in NIH SS > 4 Punkte)	3 (5,7%)	0 (0%)
Andere schwerwiegende Ereignisse		
Periphere Blutung	0 (0%)	0 (0%)
Krampfanfall	1 (1,9%)	1 (1,6%)
Sepsis	1 (1,9%)	2 (3,2%)
Thrombose / Lungenarterienembolie	0 (0%)	0 (0%)
Niereninsuffizienz	0 (0%)	1 (1,6%)
Allergische Reaktion auf Kontrastmittel *	0 (0%)	1 (1,6%)

*) Allergische Hautreaktion, die mit Gabe von Antihistaminika und Steroiden behandelt wurde.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.: Diagnosespektrum der Notarteinsätze im Saarland 2002 bis 09/2012

(n= 244.955, Vollständigkeit: 88,8%)

Herz – Kreislauf: 91.781; 37%

ZNS: 46.726; 19%

Traumen: 32.474; 13%

Atmung: 21.611; 9%

Psychiatrie: 16.452; 7%

Abdomen: 12.456; 5%

Stoffwechsel: 8.224; 3%

Gynäkologie: 1.333; 1%

Sonstige: 13.898; 6%

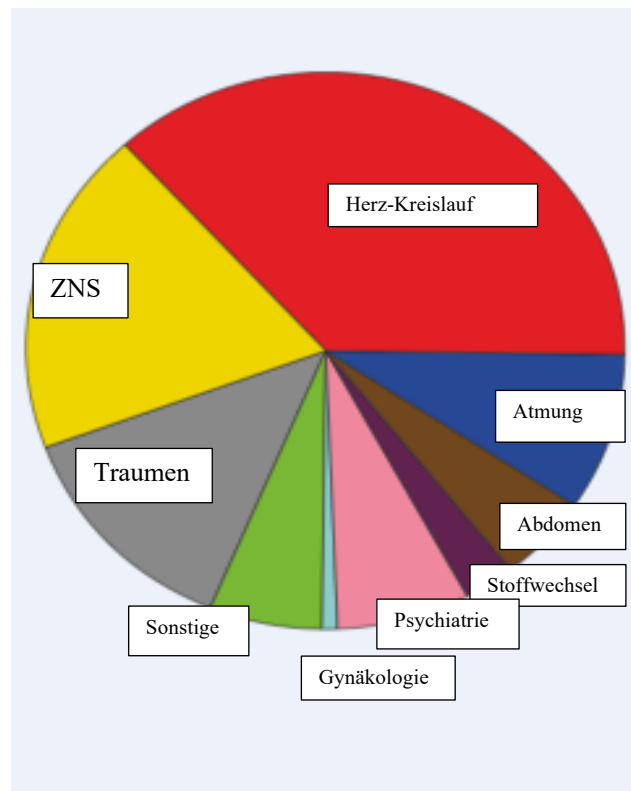


Abb. 1: Diagnosespektrum der Notarzteinsätze im saarländischen Rettungsdienst im Zeitraum von 01.01.2002 bis 30.09.2012

Abb. 2: Zeitabhängigkeit des Therapieergebnisses.

Ordite: Odds Ratio für das Outcome, gemessen an der modifizierten Rankin Skala. Abszisse: Zeit zwischen Symptombeginn und Lysetherapie

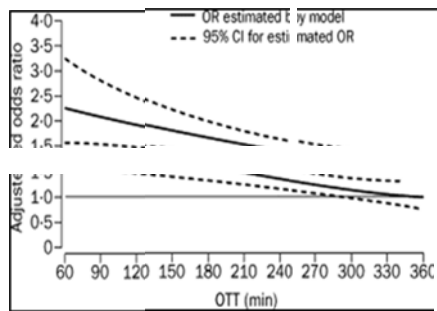
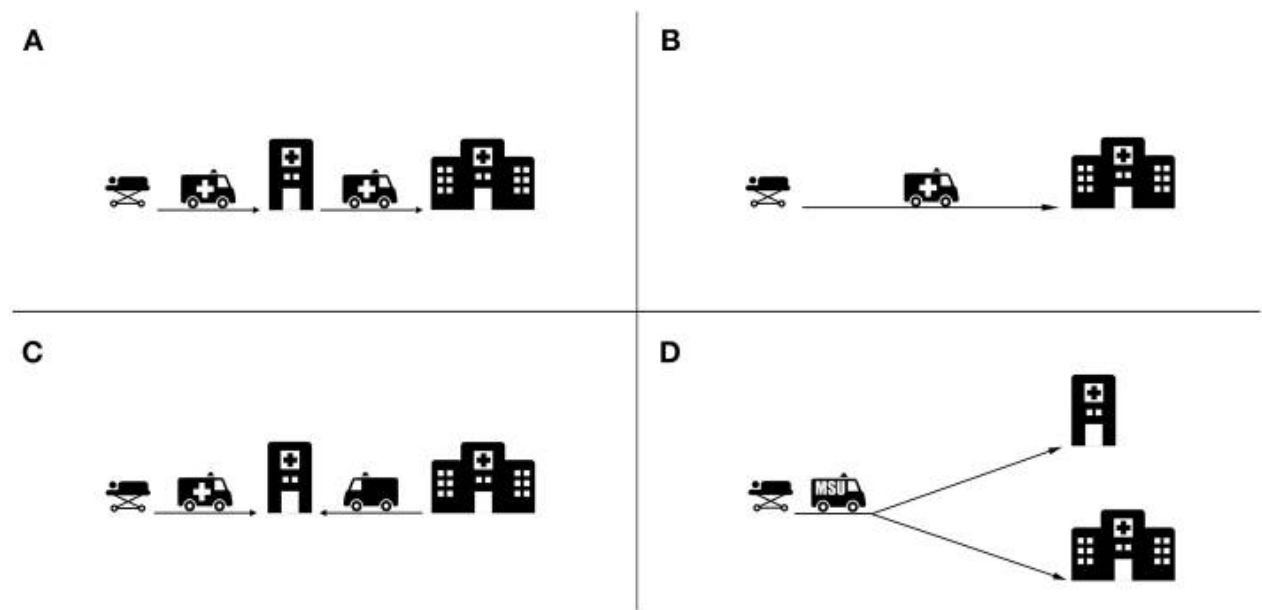


Abb. 3: Schlaganfallversorgungsstrategien.



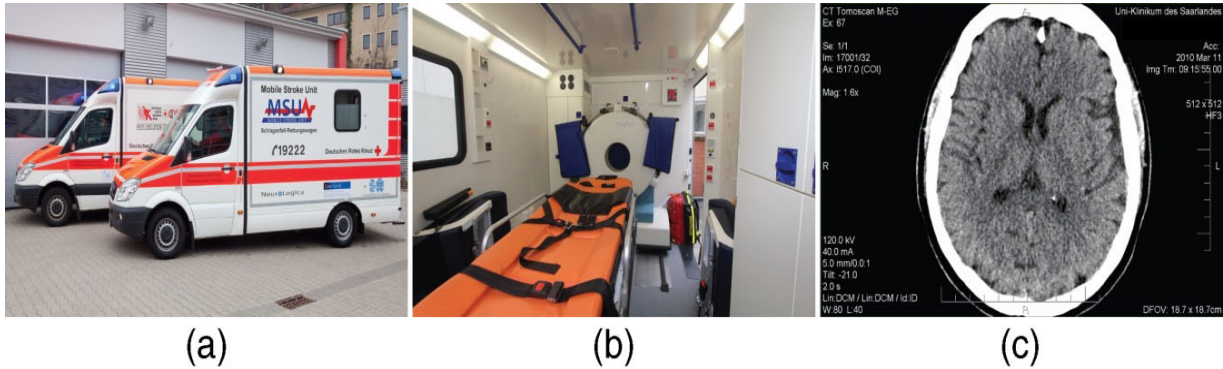
Mathur et al., 2019

Abb. 4. Der Rettungswagen für prähospitalen Diagnostik

(a) Zweite Generation des Rettungswagens (MSU) mit integrierten multimodalen CT-Scanner, Point-of-care Labor und telemedizinische Verbindungsoption. MSU hat die gleiche Größe wie ein Standardrettungswagen.

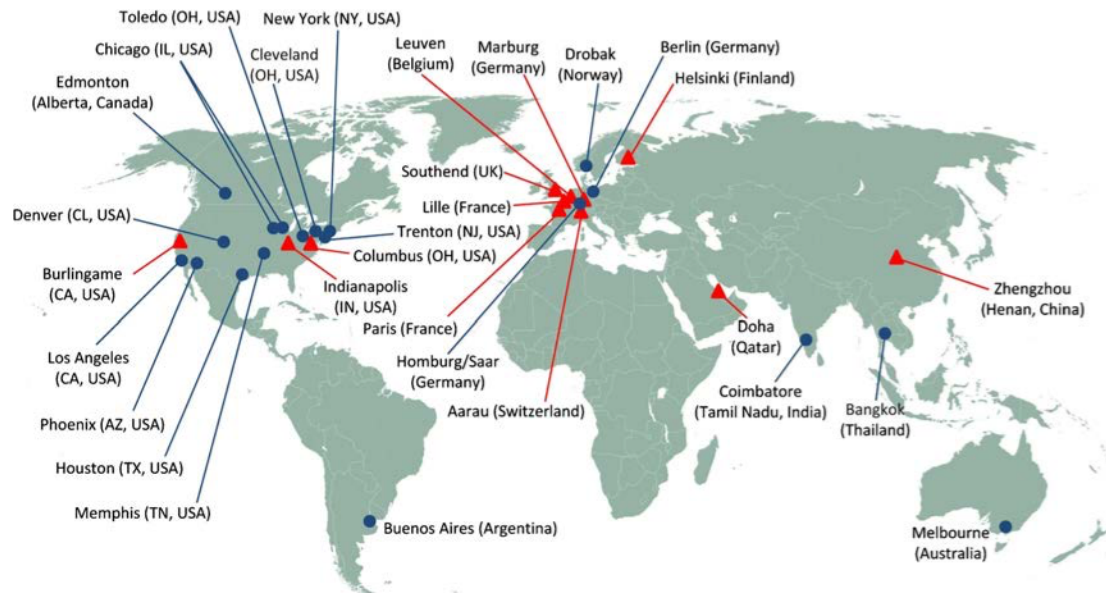
(b) MSU von innen

(c) Typisches CT-Scan durchgeführt in der MSU.



Neurologische Klinik UKS Homburg, mit freundlicher Genehmigung Prof. Fassbender

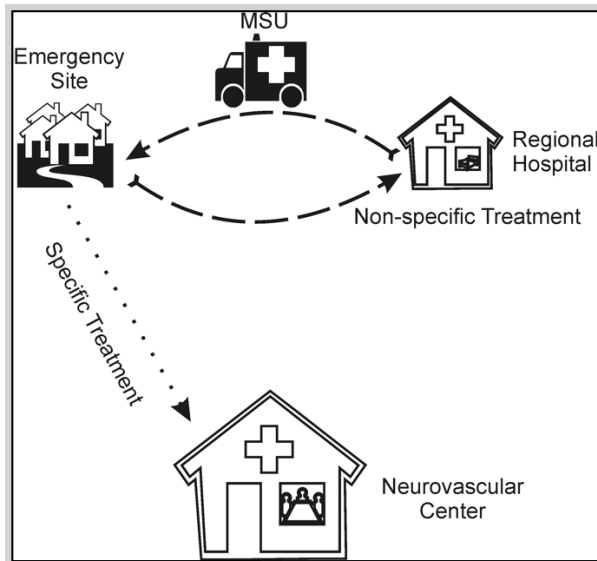
Abb.5. Schlaganfallversorgung im ländlichen Raum durch Telemedizin-basierte Mobile Stroke Unit / TELE-MSU



Blaue Kreise symbolisieren die Zentren mit bereits aktiver MSU. Rote Dreiecke stellen Zentren mit MSU-Service im Aufbau dar.

Lesmeister / Fassbender 2018 (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Fassbender)

Abb.6. MSU-Konzept



Helwig et al., 2018

Abb.7. Beteiligte Krankenhäuser:

Neurovaskuläre Zentren: Uniklinikum Homburg, Klinikum Saarbrücken

Regionale Stroke Units: DRK KH Saarlouis, Knappschaft Püttlingen, Caritas Saarbrücken, Knappschaft Sulzbach, Diakonie Neunkirchen

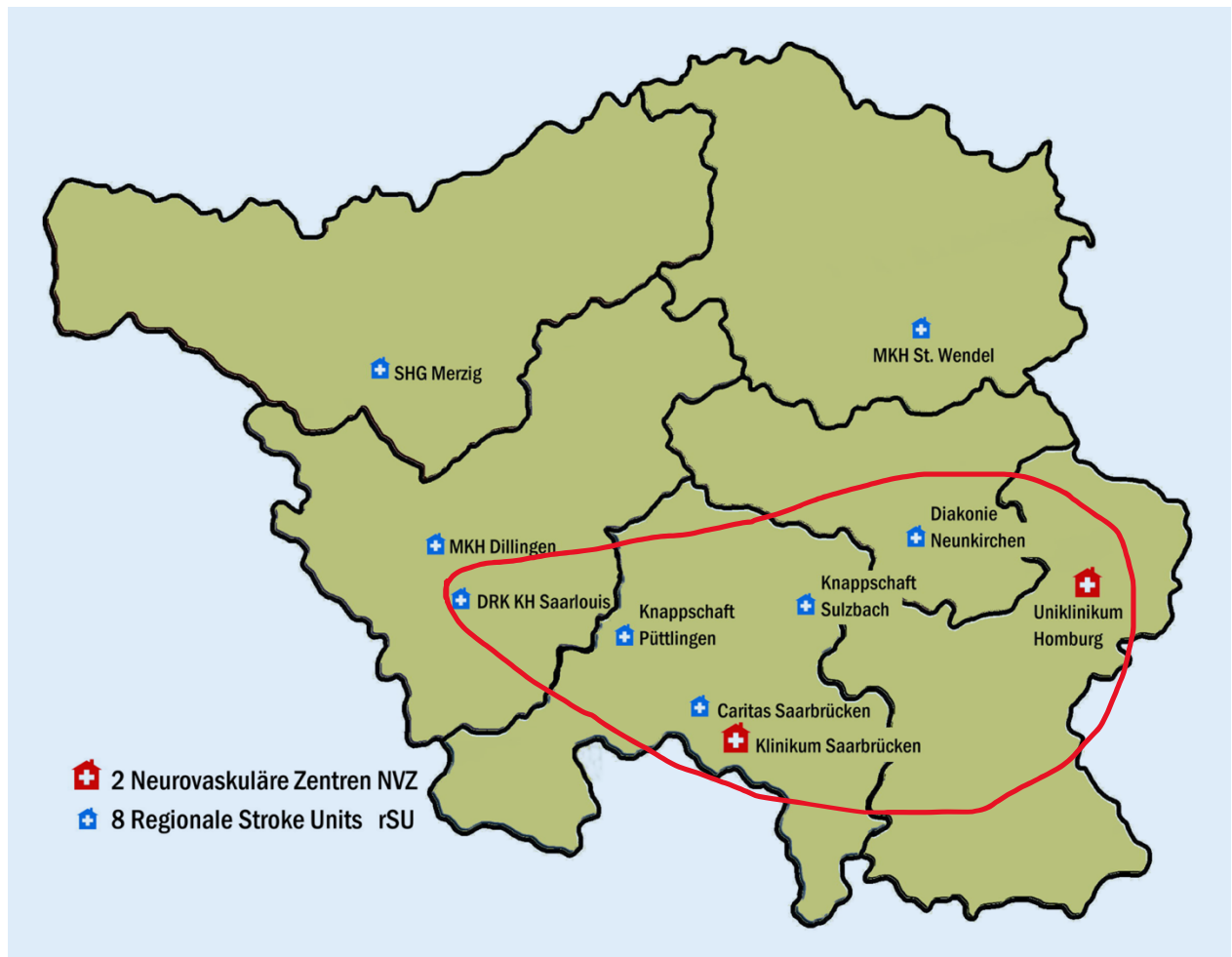
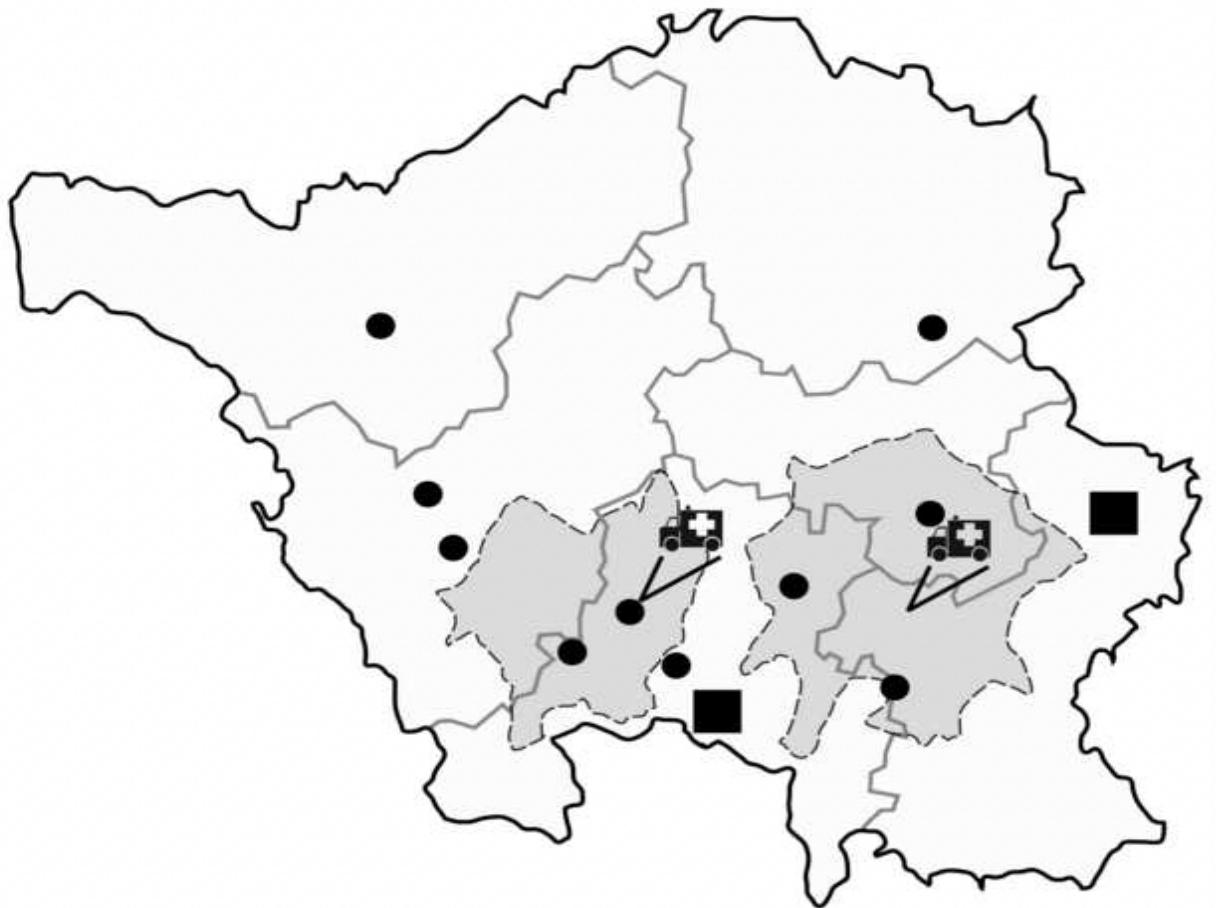


Abb.8. Karte des Einzugsgebietes



Helwig et al., 2018

Abb.9. NIH SS Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIH SS

1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	0) Wach, unmittelbar antwortend. (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder 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. Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.
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 Aufforderungen 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 bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt. (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung. (1) partielle Hemianopsie. (2) komplette Hemianopsie.

		(3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikale Blindheit). Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.
4	Facialisparese	(0) normal. (1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln). (2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts). (3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil 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 90o/45o Position gehalten) (1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90o/45o gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab. (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90o/45o 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. Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30o Position). (1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, 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. Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.
7	Extremitätenataxie	(0) fehlend. (1) in einer Extremität vorhanden. (2) in zwei Extremitäten vorhanden.

		Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.
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 der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdruckes. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses 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. Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte
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. Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte

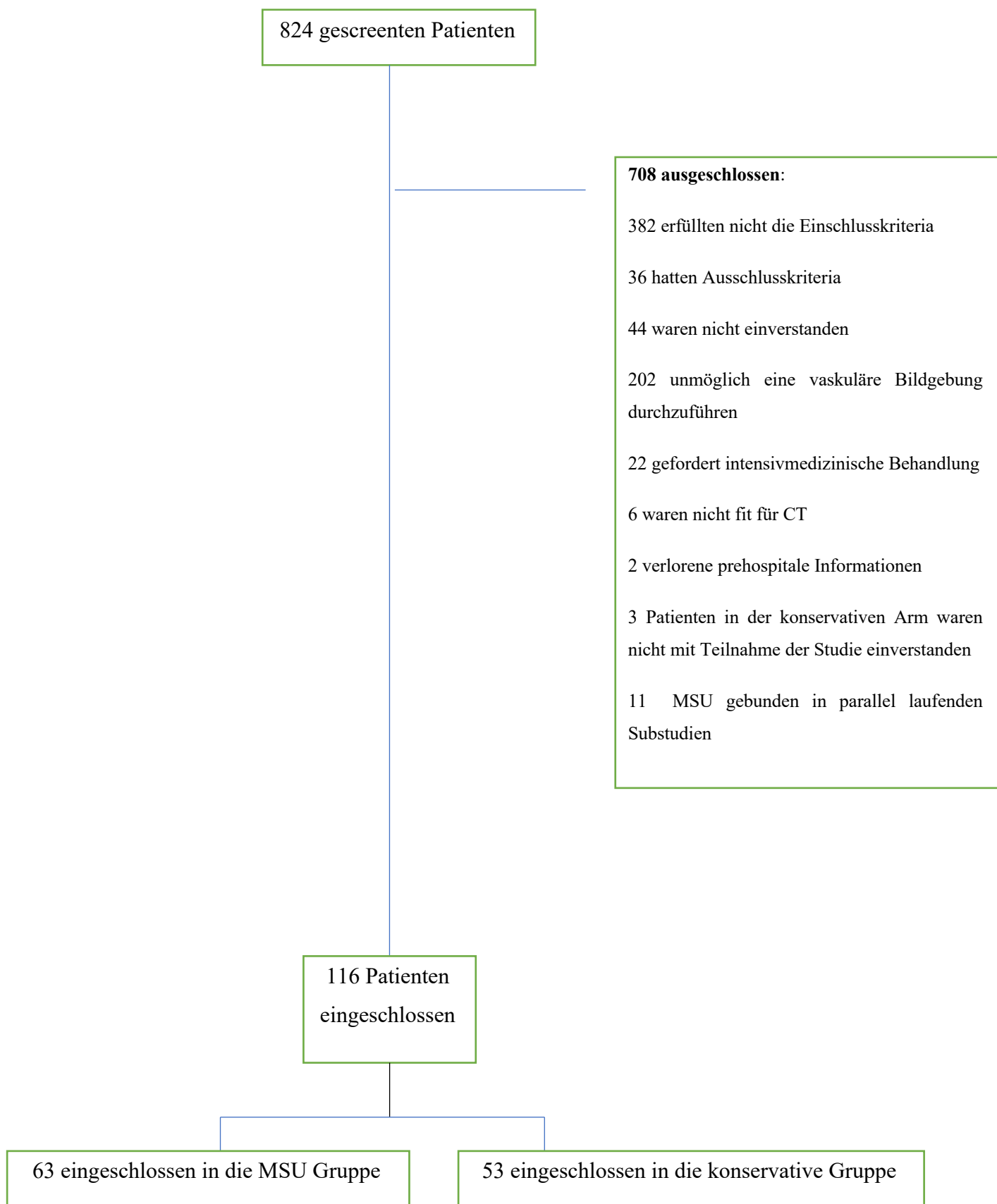
Abb.10. mRS

Skala	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötige Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod

Abb.11. mFAST Score

Modified FAST
Plötzliche faziale Schwäche – Eine Gesichtshälfte “hängt” oder wird minderbewegt
Plötzliche Arm-/ Beinschwäche – Ein Arm/Bein kann nicht mehr bewegt werden oder sinkt beim Vorhalten ab
Plötzliche Sensibilitätsstörung in Arm oder Bein. – Hypästhesie, Parästhesie ohne offensichtliche periphere Ursache
Plötzliche Sprech-/Sprachstörung – Der Patient spricht nicht, verwaschen, hat Wortfindungsstörungen oder versteht nicht
Plötzliche Bewusstseinsstörung – Patient ist bewusstlos oder stark bewusstseinsgetrübt
Plötzliche Sehstörung – Patient sieht verschwommen, doppelt oder hat einen Gesichtsfeldausfall

Abb.12.: Patientenverteilung



Abkürzungsverzeichnis

A. - Arteria

Aa. - Arteriae

ACI – A. carotis interna

AMY-P – Pankreasamylase

ASS – Acetylsalicylsäure

AVM – Arteriovenöse Malformation

BEST-MSU – Benefits of Stroke Treatment Using a Mobile Stroke Unit

CPSS – Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale

CT - Computer Tomographie

CTA – Computer Tomographie Angiographie

DALY - disability adjusted life years

DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie

DWI – diffusion weighted imaging

EDB – epidurale Blutung

FAST – Face-Arm-Speech-Time Scale

FAST-ED – Field Assessment Stroke Triage of Emergency Destination

Gamma-GT – gamma-Glutamyltransferase

GCS – Glasgow Coma Scale

GFR – glomeruläre Filtrationsrate

IAT – intraarterielle Thrombolyse

ICB – intracerebrale Blutung

INR – Internationales normalized Ratio

IST-3-Group –

LAMS - Los Angeles motoric scale

LVO - large vessel occlusion (Verschluss größerer Hirnarterie)

LVO – large vessel occlusion

M1 – Ast der A. cerebri media (Pars sphenoidalis)

M2 – Ast der A. cerebri media (Pars insularis)

mFAST (cl-FAST) – modifizierte FAST Score, mit plötzlich aufgetretener Bewusstseinsstörung, bzw. plötzlich aufgetretenen Parese der Beine

MR – Magnet Resonance

MRA – Magnet Resonance Angiographie

mRS – modifizierte Rankin Skala

MRT – Magnet Resonance Tomographie

MSU - Mobile Stroke Unit

MTA – medizinisch-technischer Assistant

NIH SS – The National Institutes of Health Stroke Scale

NOAK – neue orale Antikoagulatia

NVZ – Neurovaskuläres Zentrum

PHANTOM-S-Study – The prehospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke patients Study

PICA - A. cerebelli inferior posterior

POC – point-of-care

PSU – primäre Stroke Unit

PTT – partielle Thromboplasminzeit

PWI – perfusion weighted imaging

RACE – The Rapid Arteriel oCclusion Evaluation.

RISK Stroke Study – Swedish National Quality Register for Stroke Care

RSU – regionale Stroke Unit

rt-PA – recombinant tissue plasminogen activator

SAB- Subarachnoidealblutung

SDH – Subdural Hämatom

SOP – Standard Operating Procedure

STEMO – Stroke Emergency Mobile

TEA – Thrombendarteriektomie

TIA – transitorisch ischämische Attacke

TICI – Thrombolysis in cerebral infarction scale

TOAST Klassifikation – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

TSH – Thyreotropin

Zusammenfassung

Schlaganfälle gehören zu den häufigsten schweren Erkrankungen in westlichen Ländern. Die 1-Jahres-Mortalitätsrate befindet sich im Bereich von 20-30% und ist eine häufige Todesursache in Deutschland. Schlaganfälle weisen darüber hinaus eine Invaliditätsrate von 30 bis 35% auf und sind damit die häufigste Ursache für mittelschwere und schwere Behinderungen. Um die Pflegebedürftigkeit und die Sterblichkeit nach dem Erleiden eines Schlaganfalls sowie die damit verbundene Last für das Gesundheitssystem zu reduzieren, sind neuartige Ansätze zur Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten erforderlich. Bezüglich der Zeit von Symptom- und Therapiebeginn gilt „time is brain“, d.h. das klinische Outcome ist umso besser, je früher eine Behandlung eingeleitet werden kann.

Neue Therapiekonzepte wie die Prähospitalbehandlung des Schlaganfalls, in einem Rettungswagen, welcher ein CT und Labor enthält („Mobile Stroke Unit“), wurden im Saarland bereits entwickelt. Frühere Studien zeigen, dass hierdurch nicht nur die Zeit bis zur Behandlung dramatisch reduziert, sondern erstmals auch eine Diagnose-basierte Triage hinsichtlich des geeigneten Zielkrankenhauses ermöglicht wird, wodurch stundenandauernde und teure Sekundärtransporte vermieden werden können. Dies ist relevant, da die Patienten mit Verschluss großer Hirnarterien (LVO) in eines der wenigen spezialisierten Zentren mit endovaskulärer Therapiemöglichkeit gebracht und triagiert werden müssen und nicht in Einrichtungen ohne endovaskuläre Therapiemöglichkeiten.

Bislang wurde das Konzept ausschließlich im städtischen Umfeld untersucht. Allerdings ist gerade im ländlichen Raum in Zeiten der Schließung von Krankenhäusern und des Fachkräftemangels die Notfallversorgung von Schlaganfällen kritisch zu sehen. Der Schlaganfall ist einer der häufigsten und zeitsensitivsten Notfälle.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der „Mobile Stroke Unit“ in der Versorgung des Schlaganfalls im ländlichen Raum. Unter den 824 Patienten, für die aufgrund eines angenommenen Schlaganfalls der Rettungsdienst gerufen wurde, haben 708 Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllt. Daraus resultierte eine Studienpopulation von 116 Patienten, davon 63 in der MSU-Gruppe und 53 in der Kontrollgruppe.

Die für die Dissertation verwendeten Daten wurden im Rahmen der MSU-Studie an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes unter der Leitung von Prof. Dr. med. Klaus Faßbender in dem Zeitraum vom 6/2015 bis 11/2017 erhoben.

Die Patienten erhielten entweder ein optimiertes prähospitales Behandlungskonzept, das auf standardisierten Behandlungsprinzipien, inklusive LAMS-Score (Los Angeles Motor Scale) (Cut-off >4) basiert, oder eine Versorgung durch die MSU.

Im Hinblick auf den primären Endpunkt war die Triageentscheidung hinsichtlich des Transfers zu einem Haus mit oder ohne endovaskulären Therapieoptionen korrekt bei 63 von 63 Patienten (100%) in der MSU-Gruppe. In der Kontrollgruppe waren dies 37 von 53 Patienten (69,8%). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren statistisch signifikant ($p < 0,001$). In der MSU-Gruppe wurden alle 11 Patienten mit LVO oder hämorrhagischen Insult korrekt in ein neurovaskuläres Zentrum (NVZ) triagierte, während in der Kontrollgruppe sechs von 17 Patienten (35,3%) mit LVO oder hämorrhagischem Insult in das NVZ korrekt triagierte wurden. Keine der 52 Patienten (0%) ohne LVO oder hämorrhagischen Insult in der MSU-Gruppe, aber fünf von 36 Patienten (13,9%) in der Kontrollgruppe wurden nicht indiziert in das NVZ transportiert.

Die Studie zeigte, dass die prähospitale vaskuläre Diagnostik möglich ist und eine Triageentscheidung hinsichtlich des individuell geeigneten Zielkrankenhauses mit einer Sensitivität und Spezifität von je 100% erlaubt. Dadurch wird die Notwendigkeit des sekundären interhospitalen Transportes vermieden. Für Patienten im ländlichen Raum kann so die Verfügbarkeit zur modernen interventionellen Schlaganfallbehandlung verbessert werden.

1 Einleitung

1.1 Grundlagen zum Krankheitsbild des Schlaganfalls

1.1.1 Epidemiologie und gesundheitsökonomische Bedeutung

Der Schlaganfall zählt in den westlichen Industrienationen aber auch weltweit aufgrund des demographischen Wandels zu den Krankheitsbildern, die für jede Gesellschaft eine bedeutende Herausforderung darstellen. In 2019 war die Inzidenz von Schlaganfall 12,2 Mio, die Prävalenz 101 Mio, 143 Mio DALY's verursacht durch Schlaganfall und 6,55 Mio Todesfälle. Global verbleibt der Schlaganfall der zweiten führenden Todesursache und die dritt-häufigste Ursache der erworbenen Behinderung (5,7 %). (Lancet Neurol 2021). Die Beeinträchtigung einer Erkrankung in Bezug auf ein beschwerdefreies Leben beschreibt die Maßzahl der DALY (disability adjusted life years). Es handelt sich um die Anzahl an verlorenen Lebensjahren durch frühzeitiges Versterben oder durch Behinderung.

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts lag die altersstandardisierte Schlaganfallinzidenz in Europa zwischen 95 und 290/ 100 000 pro Jahr, mit 1-Monats-Sterblichkeitsraten zwischen 13 und 35%. Etwa 1,1 Mio Einwohner Europas erleiden jedes Jahr einen Schlaganfall. Obwohl die weltweite Inzidenz von Schlaganfällen rückläufig ist, steigen die bei jungen Erwachsenen beobachteten Raten, was darauf hindeutet, dass Strategien zur Verbesserung der Prävention erforderlich sind. Darüber hinaus wird aufgrund der alternden Bevölkerung erwartet, dass die absolute Zahl der Schlaganfälle in den kommenden Jahren dramatisch zunehmen wird. Bis 2025 werden 1,5 Millionen Europäer jedes Jahr einen Schlaganfall erleiden. Abgesehen von der lebenswichtigen Prognose haben Schlaganfallpatienten auch ein erhöhtes Risiko für ein schlechtes Outcome innerhalb des ersten Jahres nach dem Ereignis, einschließlich erneuter Krankenhauseinweisung (33 %), rezidivierendem Ereignis (7 bis 13 %), Demenz (7 bis 23 %), leichter kognitiver Störung (35 bis 47 %), Depression (30 bis 50 %) und Müdigkeit (35 % bis 92 %), die alle dazu beitragen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu beeinträchtigen. (Bejot, 2016).

Im Jahr 2017 waren die gesamten Kosten für Schlaganfall in 32 europäischen Ländern um 60 Mrd. Euro, was 1,7 % alle Gesundheitskosten repräsentiert. Allerdings die zusätzlichen Kosten repräsentieren die Kosten der Sozialpflege (5 Mrd. Euro), Produktivitätsverluste (12 Mrd. Euro) gleich zwischen früheren Tod und Verlust der Arbeitstage verteilt. (Luengo-Fernades, 2020).

Zu befürchten ist eine zunehmende Verknappung der erforderlichen Ressourcen, besonders im Bereich der ambulanten Versorgung und der institutionellen Pflege. Diese ökonomische Entwicklung wirft die Frage nach einer Verbesserung der präventiven Maßnahmen auf (Kolominsky-Rabas et al. 2006).

1.1.2 Definition und klinisches Bild

Zerebrovaskuläre Erkrankungen manifestieren sich typischerweise als akutes fokales neurologisches Defizit in wechselnder Ausprägung nach einer umschriebenen zerebralen Durchblutungsstörung oder einer intrakraniellen Blutung. Somit wird unterschieden zwischen zerebraler Ischämie als Folge einer Durchblutungsstörung des Gehirns und Blutungen in das Gehirn (hämorrhagischer Schlaganfall) bzw. in andere intrakranielle Kompartimente (z.B. Subarachnoidalraum). Epidurale und subdurale Blutungen sind hingehend praktisch immer Traumafolgen.

Der Schlaganfall wird als ein plötzlich aufgetretenes neurologisches Defizit mit oder ohne begleitende Kopfschmerzen oder Bewusstseinsstörungen bezeichnet, der durch eine lokale Durchblutungsstörung des Gehirns verursacht wird. Entsprechend des Schweregrades werden leichte und schwere Schlaganfälle unterschieden. In der modernen Neurologie sind für die Differenzialdiagnose und die gezielte Therapie die ätiopathogenetische Zuordnung einer klinischen Symptomatologie und ihre Zuordnung zur betroffenen Hirnregion entscheidend. Am weitest häufigsten ist eine akut auftretende Symptomatik Folge einer zerebralen Ischämie (Berlit,P,(2011). *Klinische Neurologie*, (3.Afl.). Springer.). Daneben sind aber parenchymatöse Blutungen, demyelinisierende Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, epileptische Anfälle oder Migräne mit Aura („stroke mimics“) wichtige Differenzialdiagnosen (Berlit,P,(2011). *Klinische Neurologie*, (3.Afl.). Springer.). Rein klinisch ist eine sichere Differenzierung dieser Ursachen nicht möglich, d.h. die apparative Zusatzdiagnostik ist in der Frühphase der Abklärung eines Schlaganfalls entscheidend. Die Unterteilung der ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfälle stellt ca. 87%, bzw. ca. 13% dar, wobei verschiedene Mechanismen zugrunde liegen können (Benjamin et al. 2017).

1.1.3 Ischämischer Schlaganfall

Als ein ischämischer Schlaganfall wird ein akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns bezeichnet. Mit „Hirnfarkt“ wird das morphologische Korrelat der Hirnparenchymnekrose beschrieben, das durch bildgebende

Verfahren nachgewiesen werden kann (S2e Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls AWMF – Registernummer 030 – 046, Version 2021).

Ursache ist eine, als Ischämie bezeichnete, plötzliche Minderdurchblutung des Gehirns und damit eine Minderversorgung mit Sauerstoff und Glukose, die zur Energiegewinnung kontinuierlich benötigt werden. Die Minderdurchblutung wird meist durch Einengungen oder Verschlüsse der hirnversorgenden Arterien verursacht. Die Ischämie kann reversibel sein oder zum Absterben von Nerven- bzw. anderen Hirnzellen führen, was zu einem Hirninfarkt führt.

Ein wichtiges Einteilungsmerkmal für Schlaganfälle ist jenes, ob ein Verschluss großer hirnversorgender Arterien (Large Vessel Occlusion, LVO) oder durch Verschlüsse kleinerer Gefäße verursacht wird. Zum LVO gehören der Verschluss der *Arteria cerebri interna* im Carotis-T-Bereich, der Verschluss der *A. cerebri media* im M1 und M2 Segment und der Verschluss der *A. basilaris* (Hermann, D.M.; Steiner,T; Diener, H.C. (2010). *Vaskuläre Neurologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.).

Die Verschlüsse im jeweiligen Segment bewirken klinisch unterschiedliche typische neurologische Syndrome:

Syndrom der *A. carotis interna*: Eine Stenose oder Okklusion der *A. carotis interna* kann durch Embolisierung in die Gefäßperipherie oder über hämodynamische Effekte zu ischämischen Syndromen der Retina und Großhirnhemisphäre führen. Hämodynamisch bedingte vaskuläre Syndrome treten typischerweise bei Blutdruckschwankungen oder Körperlagewechseln auf.

Syndrom der *A. cerebri media*: Die *A. cerebri media* ist der stärkste Endast der *Arteria carotis interna* und stellt deren unmittelbare Fortsetzung dar. Man unterscheidet zwei Abschnitte an diesem Gefäß; die *Pars sphenoidalis* (M1-Segment) und die *Pars insularis* (M2-Segment). Aus dem M1-Segment entspringen Äste, die in die Tiefe der Hirnsubstanz eindringen und große Teile der Basalganglien und der *Capsula interna* mit Blut versorgen. Die vom M2-Segment abgehenden Äste versorgen kortikale Strukturen, wie die Insula, Operculum und die konvexe Seite der Hemisphären bis auf schmale Randzonen an den Mantelkanten. Im Bereich der Insel bildet sich ein oberer und ein unterer Stamm, von welchem frontoparietale bzw. temporale Äste abgehen. Diese Äste haben einen charakteristischen Verlauf, sie biegen in Schleifen um die Opercula. Man bezeichnet diese Gefäße auch als Sylvische Gefäßgruppe.

Beim *A. cerebri media*-Syndrom treten eine kontralaterale Hemiparese und zentrale Fazialislähmung mit Hemianopsie bei Durchblutungsstörungen der *A. cerebri media* auf. Bei einer Läsion der sprachdominanten Seite treten Aphasie, Alexie und Agraphie auf. Bei

Schädigung der nicht sprachdominanten Seite treten totale Apraxie und ggf. ein Neglect auf. Oftmals ist eine Blickwendung zum Infarktherd vorhanden (Hermann, D.M.; Steiner, T; Diener, H.C. (2010). *Vaskuläre Neurologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.).

Syndrom der *A. basilaris* und *A. vertebralis*: Im vertebrobasilären System lässt sich eine relativ konstante horizontale und vertikale Gefäßorganisation erkennen. Horizontal können paramediane, laterale und zerebelläre Äste der *A. vertebralis* und *A. basilaris* unterschieden werden. Diese Gefäße versorgen den paramedianen, dorsolateralen und dorsalen Hirnstamm und das Kleinhirn. Vertikal sind folgende Höhen zu unterscheiden: Medulla [Zusammentreffen der *Aa. vertebrales* zur Basilarisarterie, mit Ursprung der unteren Kleinhirnarterien, *A. cerebelli inferior posterior* (PICA)], Pons (mittlere Basilarisarterie mit Ursprung der mittleren Kleinhirnarterien, *A. cerebelli inferior anterior*), Mesenzephalon (obere Basilarisarterie mit Ursprung der oberen Kleinhirnarterie - *A. cerebelli superior*), Thalamus (Basilarisspitze bzw. aus der *A. basilaris* hervorgehende *Aa. cerebri posterior*). Typisch für isolierte paramediane (vordere) Hirnstamminfarkte sind eine Bewusstseinsstörung, vertikale Blickparese und amnestische Störungen (im Bereich Thalamus). Infarkte im Bereich des Mittelhirns, die oft mit thalamischen Infarkten assoziiert sind, sind mit Bewusstseinsstörung und Störungen der Okulomotorik verbunden. Für Infarkte in der Ponsregion sind kontralaterale motorische Hemisynndrome, Dysarthrie; bei bilateraler Schädigung das „Locked-in-Syndrom“ typisch. Infarkte im Bereich der Medulla sind mit kontralateralem, sensomotorischem Hemisyndrom und z.B. mit homolateraler Hypoglossusparese verbunden (Hermann, D.M.; Steiner, T; Diener, H.C. (2010). *Vaskuläre Neurologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.).

Für isolierte dorsolaterale Hirnstamminfarkte sind ein sensibles Hemisyndrom, Hemiataxie sowie ein zentrales Schmerzsyndrom pathognomonisch. Die Infarkte im Mittelhirn sind mit ipsilateraler Okulomotoriusparese, kontralateralem motorischem oder sensiblem Hemisyndrom und Hemiataxie assoziiert. Für Infarkte im Ponsbereich sind ipsilaterale Hirnnervenausfälle (V – VII), horizontale Blickparese und kontralaterale motorische oder sensomotorische Ausfälle zu erwarten. Infarkte in der Medulla (Wallenberg-Syndrom) sind mit gekreuzten und dissoziierten Sensibilitätsausfällen, ipsilateralem Horner-Syndrom und Paresen der Hirnnerven IX und X, zentralvestibulären Ausfällen und Atmungsstörungen verbunden. Klinisch kann Schwindel, ein Nystagmus und/oder eine Gangataxie erwartet werden (Hermann, D.M.; Steiner, T; Diener, H.C. (2010). *Vaskuläre Neurologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.).

Für kombinierte Hirnstamm-Kleinhirnininfarkte gilt, dass bei Basilaristhrombose bilaterale, sensomotorische Ausfälle und Hirnnervenausfälle, Kleinhirnzeichen und Augenbewegungsstörungen, Kopfschmerzen, evtl. Koma vorliegen. Bei Basilarisspitzensyndrom liegt eine Kombination der Zeichen für Infarkte im Posteriorversorgungsgebiet und im thalamusmesenzephalen Bereich vor.

1.1.3.1 Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls

Bei den zerebralen Ischämien, die ca. 80-85% aller Schlaganfälle ausmachen, sind je nach betroffenem Hirnareal eine Vielzahl klinischer Erscheinungsformen möglich, wobei arterio-arterielle Embolien der großen extra- und intrakraniellen Gefäße, Stenosen oder Verschlüsse der hirnversorgenden Arterien, kardiale Embolien, mikroangiopathische Gefäßverschlüsse der penetrierenden Arterien, arteriosklerotische und andere Mechanismen einer Durchblutungsstörung vorkommen können.

Kardiale und arterioarterielle proximale Embolien sind die häufigsten Ursachen von zerebralen Ischämien, und prognostisch meist gravierender als kleine subkortikale Gefäßverschlüsse. Die TOAST-Klassifikation dient der ätiologischen Differenzierung zerebraler Ischämien und unterscheidet die Kriterien „makroangiopathisch“, „mikroangiopathisch“, „kardioembolisch“, „andere“ und „kryptogen“ (Adams et al., 1993). Koexistierende Mechanismen machen allerdings etwa 20% aus. (Adams et al., 1993).

1.1.4 Hämorrhagischer Schlaganfall

Die intrazerebralen Blutungen (ICB) machen 10-15% aller Schlaganfälle aus. Überwiegende Ursache spontaner ICB ist die Ruptur kleiner Arterien im Gehirnparenchym als Folge einer zerebralen Mikroangiopathie bei langjähriger arterieller Hypertonie. Andere Ursachen sind eine zerebrale Amyloidangiopathie, Aneurysmaruptur sowie Gefäßmissbildungen. Seltener sind Thrombosen zentraler venösen Blutleiter, Hirntumore, Vaskulitiden, Enzephalitiden, Gerinnungsstörungen, die Einnahme gerinnungswirksamer Medikamente, Drogen (z.B. Kokain) oder hämatologische Erkrankungen ursächlich. ICBs tendieren zur Größenzunahme innerhalb der ersten Stunden, dabei kann es infolge eines Anstiegs des intrakraniellen Drucks unabhängig von der Lokalisation der Blutung zur weiteren Symptomatik wie Kopfschmerzen, Erbrechen und einer progredienten Bewusstseinstörung (Hirndruckzeichen) kommen. Besonders gefährdet sind Patienten mit einem sogenannten „Spot-Sign“, dass eine anhaltende Blutung in den CT-Angiographie anzeigt (Demchuk et al., 2012).

Blutungen (ICBs) werden in spontane und sekundäre intrazerebrale Blutungen unterteilt. Sekundäre ICBs sind Folge einer nachweisbaren Grunderkrankung. Finden sich für intrazerebrale Blutungen keine Ursachen, werden sie als „spontane“ intrazerebrale Blutungen bezeichnet. Dabei können zwei Formen unterschieden werden: Bei der kryptogenen spontanen ICB findet sich mit den derzeit zur Verfügung stehenden Methoden und nach dem jetzigen Kenntnisstand keine Ursache. Bei der idiopathischen, spontanen ICB besteht allerdings gegenwärtig noch kein pathophysiologisches Konzept als Erklärung dieser Blutung.

Prinzipiell sind die Symptome einer ICB nicht von denen eines Hirninfarktes (anderer Genese) zu unterscheiden, sodass zur Differenzierung in jedem Fall eine zerebrale Bildgebung erfolgen muss. Die ersten Symptome eines zerebralen Hämatoms hängen, neben der Lokalisation, insbesondere von der Größe und der Dynamik seiner Ausbreitung ab.

Die Blutung aus den großen Gefäßen des *Circulus arteriosus Willisii* führt aufgrund der anatomischen Gegebenheiten zu einer Subarachnoidealblutung (SAB) mit dem Leitsymptom heftigster Kopfschmerzen. Die wichtigste Ursache sind zerebrale Aneurysmen; darüber hinaus können Verletzungen, andere vaskuläre Malformationen, Neoplasmen, Gerinnungsstörungen, Medikamentenabusus oder entzündliche Gefäßerkrankungen kausal zugrunde liegen. Mit der Mortalität 50% und einer Morbidität von 50% der Überlebenden ist die SAB weiterhin ein gefährliches Krankheitsbild. (Muehlschlegel, 2018)

Die Mortalität nach Subarachnoideale Blutung (SAB) wird durch häufige Komplikationen wie Hydrocephalus, Vasospasmen oder Blutungsrezidive erhöht. (Hennerici und Kern 2017).

1.2 Akutdiagnostik bei Verdacht auf Schlaganfall

1.2.1 Basisdiagnostik

Ein Schlaganfall gehört zu den häufigen Indikationen für einen Notarzteinsatz. Im Saarland war beispielsweise im Jahr 2018 der Anteil aller Patienten im Notarztdienst 9,1% mit der Diagnose „TIA/Insult/Blutung/“ bezeichnet worden (Schlechtriemen et al. 2019). Eine Aufteilung nach Ursachen findet sich in Abb. 1.

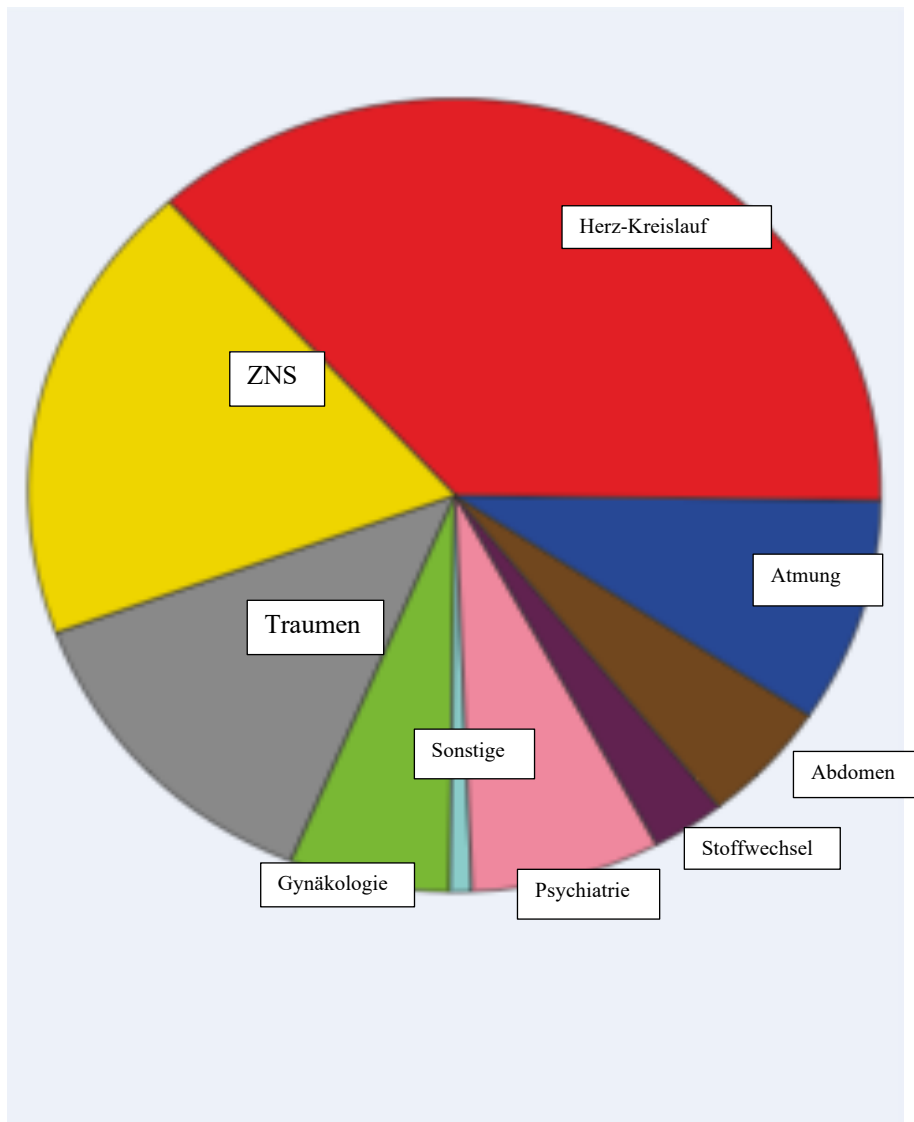


Abbildung 1: Diagnosespektrum der Notarzteinsätze im saarländischen Rettungsdienst im Zeitraum von 01.01.2002 bis 30.09.2012. (n= 244.955, Vollständigkeit: 88,8%).

	n	%
Herz – Kreislauf	91.781	37%
ZNS	46.726	19%
Traumen	32.474	13%
Atmung	21.611	9%
Psychiatrie	16.452	7%
Abdomen	12.456	5%
Stoffwechsel	8.224	3%
Gynäkologie	1.333	1%
Sonstige	13.898	6%

In der Prähospitalphase steht die Sicherung der Vitalfunktionen an erster Stelle (Jauch et al. 2013). Eine rasche körperliche Untersuchung ist neben der Erhebung von Basisdaten aus der Labordiagnostik Grundlage der akuten Schlaganfallbehandlung. Sie kann schon außerhalb des Krankenhauses durch den Erstversorger begonnen und unmittelbar nach Ankunft vervollständigt werden, um eine frühestmögliche Therapie einzuleiten. Der neurologische Status und die Vitalfunktionen von Schlaganfallpatienten sollten in der Akutphase regelmäßig überwacht werden.

Wenn die Symptome eines Schlaganfalls vermutet werden, sollten die Patienten oder deren Angehörige unverzüglich den Rettungsdienst alarmieren. Der Transport mit einem Rettungswagen verkürzt nachgewiesenermaßen die Zeit bis zum Erreichen des Krankenhauses. Hubschraubertransporte spielen besonders in ländlichen Gegenden mit langen Transportwegen eine zunehmende Rolle und sollten frühzeitig erwogen werden. Die Mitarbeiter der Rettungsleitstelle sollten in der Lage sein, aus der Beschreibung am Telefon Schlaganfallsymptome zu erkennen, wobei die Verwendung eines „Dispatcher“-Algorithmus die Treffsicherheit der Diagnosestellung erhöhen kann (Krebes et al. 2012). Die Verwendung eines standardisierten Fragebogens erhöht zudem die diagnostische Qualität beim Telefoninterview (Camerlingo et al. 2001). Ein sehr sensitives, aber nur mäßig spezifisches Werkzeug ist der „Face-Arm-Speech-Test“ (FAST) (Harbison et al. 2003). Seine Validität hinsichtlich der Differenzierung von „Stroke mimics“ bleibt allerdings begrenzt und etwa 30% der Schlaganfälle konnten nicht mittels klinischer Skalen zuverlässig diagnostiziert werden (Brandler et al. 2014).

Die telefonische Vorankündigung des Patienten durch das Rettungsdienstpersonal verbessert die Versorgung im Zielkrankenhaus (Patel et al. 2011). Schlaganfallpatienten sollten in Kliniken aufgenommen werden, die über eine Schlaganfallstation („Stroke Unit“) verfügen, wobei gegebenenfalls ein erhöhter Anfahrtsweg in Kauf genommen werden muss. In ländlichen Gegenden ohne Krankenhaus mit Stroke Unit und ohne rasche Transportmöglichkeiten kann der Einsatz der Telemedizin einschließlich Teleradiologie unter Beobachtung definierter Qualitätsstandards die zeitgerechte Durchführung der Thrombolyse ermöglichen (Audebert et al. 2006, Schwamm et al. 2009a, Schwamm et al. 2009b). Auch alle Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA) sollten unmittelbar in einem Schlaganfallzentrum evaluiert werden, da die Gefahr eines Rezidivs mit einem Schlaganfall besteht.

1.2.1. Labordiagnostik

Die initialen Laboruntersuchungen beinhalten Parameter des Blutbildes, der Gerinnung sowie Blutzucker, Elektrolyte und Nierenwerte (Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate - GFR), Schilddrüsenhormone (Thyreotropin - TSH).

Die Verwendung eines INR-Wertes (Internationales normalized Ratio) „Point-of-Care Coagulometers“ bei Patienten unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten bzw. mit unbekanntem Gerinnungsstatus verkürzt das Intervall bis zur Thrombolyse (Rizos et al. 2009), sowie Nierenfunktion und Schilddrüsenparameter in Hinblick auf eine Kontrastmittelgabe. Die erste Blutzuckerbestimmung soll bereits durch den erstversorgenden Rettungsdienst erfolgen.

1.2.2. Zerebrale Bildgebung

Die bildgebende Diagnostik liefert die Grundlagen für eine spezifische und damit effektive Therapie des Schlaganfalls. Die Computertomographie (CT) ist die weltweit am weitesten verfügbare Methode zur bildgebenden Diagnostik beim Schlaganfall und ermöglicht die Überwachung hämodynamisch instabiler Patienten.

Ihre entscheidende Bedeutung liegt im Ausschluss bzw. Nachweis intrakranieller Blutungen. Damit ermöglicht sie die Indikationsstellung zur intravenösen Thrombolyse. Darüber hinaus lassen sich in der CT in vielen Fällen bereits innerhalb der ersten Stunden nach Schlaganfall sogenannte Ischämiefrühzeichen identifizieren, die differenzialtherapeutische und prognostische Bedeutung haben. Bereits zwei Stunden nach einem ischämischen Infarktereignis ist es bei manchen Patienten möglich, im CT-Infarktzeichen zu erkennen (von Kummer et al. 1997). Infarktfrühzeichen (u.a. verstrichene Sulci, Hypodensität im Parenchym, verminderte Abgrenzbarkeit der Basalganglien oder der Mark-Rinde-Grenze, hyperdenses Mediazeichen) in den ersten sechs Stunden nach dem Schlaganfall können auf eine bereits eingetretene Infarzierung bzw. einen Mediaverschluss hinweisen, was je nach Typ und Ausprägung mit einem entsprechend höheren Risiko einer sekundären Hämorrhagie oder Ödementwicklung einhergehen kann. Hirnblutungen sind unmittelbar nach Auftreten in der CT festzustellen, können aber im weiteren Verlauf an Größe zunehmen, sodass eine Kontroll-CT erforderlich werden kann. Ein Großteil der Subarachnoidealblutungen (SABs) kann ebenfalls mit Hilfe der CT diagnostiziert werden.

Die Magnet-Resonance-Tomographie (MRT) kann die CT ersetzen, wenn sie rasch zur Verfügung steht und eine geeignete Gradient-Echo-Sequenz zum Blutungsausschluss durchgeführt wird.

Die multiparametrische MRT mit diffusionsgewichteter Bildgebung, Perfusionsbildgebung, MR-Angiografie und T2-gewichteter Bildgebung ist ebenso sensitiv in der Diagnostik intrakranieller Blutungen und liefern darüber hinaus Informationen über das Ausmaß der Ischämie, der Hypoperfusion und den Gefäßstatus. Sie ermöglicht die Darstellung von Risikogewebe als Grundlage für eine Thrombolyse auch jenseits von 4,5 Stunden. In den diffusionsgewichteten Bildern (DWI-Sequenz, diffusion weighted imaging) sind auch kleinste Infarkte einschließlich der Hirnstamminfarkte schon wenige Minuten nach Symptombeginn nachweisbar. Deswegen kann man das MRT bei den Patienten mit unklarem Symptombeginn, bei klinischem Verdacht auf eine Basilaristhrombose und zum Ausschluss der Differenzialdiagnosen („stroke mimics“) erwägen. Die Perfusionsbilder (PWI-Sequenz, perfusion weighted imaging) zeigen relative Durchblutungsparameter an und machen ein territoriales Defizit sichtbar. Die MR-Angiographie zeigt Stenosen und Verschlüsse der großen Hirnarterien bis in Äste zweiter Ordnung. Ein speziell eingerichtetes Schlaganfallprotokoll, das diese Techniken kombiniert, kann die gesamte MR-Untersuchungszeit auf 25 Minuten pro Patienten verkürzen.

Zu den Nachteilen der MRT-Untersuchungen zählt man vor allem die eingeschränkte Verfügbarkeit und die zahlreichen Kontraindikationen wie ferromagnetische Implantate oder intensivpflichtige bzw. kreislaufinstabile Patienten (Jauch et al. 2013).

Das multiparametrische CT mit Perfusions-CT und CT-Angiografie bietet vergleichbare Informationen, ist jedoch weniger sensitiv für kleine Infarkte als das MRT.

Bei schwerer klinischer Ausprägung sollte die Nativaufnahme um eine intrakranielle Gefäßdarstellung mittels CT-Angiographie (CTA), Magnetresonanz-Angiographie (MRA) ergänzt werden, um ein LVO nicht zu übersehen (Hennerici und Kern 2017).

1.3 Kausale Therapie des Schlaganfalls

1.3.1 Intravenöse thrombolytische Therapie

Die intravenöse Behandlung mit rtPA (“recombinant tissue plasminogen activator“) wird innerhalb eines 4,5-Stunden-Fensters ohne obere Altersgrenze zur Behandlung ischämischer Hirninfarkte von den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfohlen.

Nach den deutschen Zulassungskriterien darf die Behandlung nur von einem in der Neurologie ausgebildeten und erfahrenen Arzt durchgeführt werden. Weitere Zulassungsbeschränkungen

in Europa betreffen Patienten mit Schlaganfall in der Anamnese und begleitendem Diabetes sowie bei Glukosewerten von unter 50 mg/dl und über 400 mg/dl. Bei Patienten mit sehr schweren Infarkten (NIHSS >25) und damit assoziierten ausgedehnten Infarktfrühzeichen ist die Lysebehandlung wegen des Risikos von Sekundärblutungen in der Regel kritisch zu prüfen.

Bei Patienten mit nicht kontrollierbarer Hypertonie (systolisch gemessener Blutdruck) > 185/110 mmHg trotz mehrfacher Therapieversuche) sollte ebenfalls von der Lysetherapie Abstand genommen werden.

Patienten mit Gewebhypodensitäten, großen Läsionen, Schwellung, hyperdensen Arterien und Leukoaraiose (unspezifische Veränderung der weißen Substanz) hatten eine deutlich schlechtere Langzeitprognose. Symptomatische intrakranielle Blutungen als Komplikation der Thrombolyse fanden sich vermehrt bei Patienten mit alten, vorbestehenden Infarkten, Gewebhypodensitäten und hyperdensen Arterienzeichen. Allerdings bleibt der positive Effekt der systemischen Thrombolyse auf die Prognose in allen Subgruppen mit den unterschiedlichen bildgebenden Veränderungen („frühe Ischämiezeichen“, vorbestehende Infarkte, Leukoaraiose und Atrophie) bestehen. Solche Zeichen sind somit nicht für die Patientenselektion zur systemischen Thrombolyse geeignet, sondern dienen nur der Erfassung von Patienten mit ungünstiger Prognose (IST-3 Group, 2015).

Einige der Ausschlusskriterien für die Anwendung von einer Lysetherapie mittels recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) sind nicht evidenzbasiert, sondern basieren auf den –, aus Sicherheitsgründen eingeführten, Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie. Die zunehmende Erfahrung mit dieser Therapie und zahlreiche Berichte aus großen Registern legen nahe, dass die systemische Thrombolyse mit rtPA auch bei Patienten mit einer „relativen Kontraindikation“ wirksam sein kann. Zu den relativen Kontraindikationen gehören z.B. ein ischämischer Schlaganfall in den vergangenen drei Monaten, kürzlicher Operation (z.B. Leistenhernie, Resektion eines Ovarialkarzinoms, Koronarbypass, Femoralarterienbypass, Blasenresektion, Splenektomie) oder ein extrakranielles Trauma (z.B. Femurfraktur, Humerusfraktur, Knie Trauma) (Breuer 2011, Guilan 2012, Meretoja 2010). Zu weiteren relativen Kontraindikationen gehört auch ein epileptischer Anfall, insbesondere bei persistierendem neurologischem Defizit. Falls notwendig, kann der klinische Verdacht durch eine erweiterte Bildgebung (MRT oder Perfusions-CT) untermauert werden (De Reuck 2007, Sylaja 2006).

Die intravenöse Thrombolyse mit rtPA kann für ausgewählte Patienten, die zum Zeitpunkt des Schlaganfalls mit Antikoagulantien behandelt werden, außerhalb der Zulassungskriterien erwogen werden („off label“). Bei Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten und einem INR-Wert bis 1,7 war das Blutungsrisiko gegenüber nicht antikoagulierten Patienten in zwei großen Registerstudien nicht erhöht (Xian 2012, Mazya 2013). Die bettseitige Bestimmung des INR-Wertes mit einem Point-of-Care-Koagulometer kann den Beginn der Thrombolyse beschleunigen (Rizos 2009, Walter et al. 2012). Bei Patienten, die mit einem nicht-Vitamin-K-Antagonisten oralem Antikoagulans (NOAK) wie dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran oder einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (z. Apixaban, Endoxaban, Rivaroxaban) behandelt werden, kann eine intravenöse Thrombolyse derzeit in Erwägung gezogen werden, wenn sensitive Gerinnungstests (Dabigatran: dilutierte Thrombinzeit, Ecarin-clotting-Zeit; FXa-Inhibitoren: substanzspezifisch kalibrierte Faktor-Xa-Aktivität) eine wesentliche Gerinnungshemmung durch das jeweilige neue orale Antikoagulantien (NOAK) ausschließen oder der Patient bei normaler Nierenfunktion in den letzten beiden Tagen keines dieser Medikamente eingenommen hat.

1.3.2 Mechanische Rekanalisation (intra-arterielle Therapie, IAT)

Um ein LVO zu diagnostizieren, ist nach der klinischen Untersuchung die Durchführung der intrakraniellen Bildgebung, inkl. Gefäßdarstellung notwendig. Beim Verdacht auf einen proximalen intrakraniellen Gefäßverschluss soll, entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der unmittelbare Transport in ein spezialisiertes Zentrum mit der Möglichkeit der mechanischen Thrombektomie mittels Katheter erwogen werden.

Eine mechanische Thrombektomie ist zur Behandlung von akuten Schlaganfallpatienten mit klinisch relevantem neurologischem Defizit und großem arteriellem Gefäßverschluss im vorderen Kreislauf bis zu sechs Stunden (Zeitpunkt der Leistenpunktion) nach Auftreten der Symptome empfohlen. Bei fehlenden Kontraindikationen sollen die Patienten im 4,5-Stunden-Zeitfenster auch systemisch mit rtPA behandelt werden.

Die mechanische Thrombektomie kann bei selektierten Patienten auch später als 6 Stunden nach Symptombeginn noch wirksam sein. Erweiterte Bildgebungsparameter (z.B. Mismatch Bildgebung, Kollateralendarstellung) sollten herangezogen werden, um Patienten mit Risikogewebe zu identifizieren (Heiss W.-D., Weber O.Z. 2019). Die mechanische Thrombektomie sollte nicht die Einleitung der intravenösen Thrombolyse verzögern, ebenso

darf die intravenöse Thrombolyse die mechanische Thrombektomie nicht verzögern, insbesondere wird nicht empfohlen, einen möglichen rtPA-Effekt vor der Thrombektomie abzuwarten. Potenzielle Thrombektomie-Kandidaten sollten unverzüglich eine nicht-invasive Gefäßdiagnostik (CT- und MR-Angiographie) erhalten, um die Indikation rasch stellen zu können.

Wenn eine intravenöse Thrombolyse kontraindiziert ist, ist die mechanische Thrombektomie als Erstlinien-Therapie bei Patienten mit Verschluss einer proximalen Hirnbasisarterie empfohlen.

Patienten mit akutem Basilarisverschluss sollten mit einer mechanischen Thrombektomie behandelt werden, und wenn keine Kontraindikationen vorliegen, gemeinsam mit einer intravenösen Thrombolyse. Eine eindeutige Obergrenze des Zeitfensters kann nicht angegeben werden, vermutlich ist sie länger als bei Verschlüssen der vorderen Zirkulation. Die mechanische Thrombektomie ist ein kompliziertes interventionelles Verfahren, das Zentren mit entsprechender Erfahrung vorbehalten ist. Durchgeführt werden sollte sie nur von darin ausgebildeten Interventionalisten erfassen.

1.3.3 Therapie der Hirnblutung

Patienten mit Schlaganfall und insbesondere intrazerebraler Blutung erleiden häufig Komplikationen (z.B. Aspirationspneumonie, Dehydratation). Diese führen zur Verlegung auf die Intensivstation und damit einhergehend zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes und Verschlechterung des klinischen Outcomes. Während für ischämische Schlaganfälle nachgewiesen wurde, dass eine Behandlung auf Stroke Units einer Behandlung auf Normalstation überlegen ist (Stroke Unit Trialists` Collaboration 2007, Indredavik et al. 2008, Drury et al. 2010), liegen solche Ergebnisse aus prospektiven randomisierten Studien für die IC (noch) nicht vor. In der RIKS Stroke Study (Swedish National Quality Register for Stroke Care) hatten Patienten mit Blutungen beste Ergebnisse bei Stroke-Unit-Behandlung (Terent et al.2009).

Die spezifische Behandlung einer ICB kann in konservative und operative (neurochirurgische) Therapie aufgeteilt werden.

Das Ziel der konservativen Therapie ist die Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen, Optimierung des Sauerstoffangebots im Gehirn, Kontrolle der Risikofaktoren für eine Nachblutung und die Senkung des erhöhten intrakraniellen Drucks.

Die operative Therapie der spontanen intrazerebralen Blutung ist umstritten. Eindeutige Evidenz aus randomisierten Studien besteht weder in Bezug auf die Operationstechnik noch auf die Indikationsstellung.

Zur Therapie der SAB gehören Basismaßnahmen, die Ausschaltung des Aneurysmas, die Behandlung von Komplikationen und die frühe Sekundärprophylaxe.

Nach Identifikation einer SAB soll eine Entscheidung getroffen werden, dass die Patienten mit SAB in ein neurovaskuläres Zentrum mit vaskulärer Neurochirurgie oder interventioneller Neuroradiologie gebracht werden (Molyneux et al. 2009).

1.4 Das „Time is brain“-Konzept

Kaum eine Erkrankung ist mit ihrem Behandlungsverlauf so zeitkritisch wie der Schlaganfall; denn Nervenzellen sind besonders empfindlich gegenüber auch nur Minuten andauerndem Sauerstoffmangel. Bei einem unbehandelten Schlaganfall gehen pro Minute ca. zwei Mio. Nervenzellen zugrunde. (Saver JL. Stroke 2006). Der Schlaganfall, bedingt durch Minderdurchblutung (ischämischer Schlaganfall) ist in den meisten Fällen (ca. 70-80%) durch die intravenöse Lysetherapie behandelbar. Der Erfolg dieser Therapie ist zeitabhängig. (Abb. 1.).

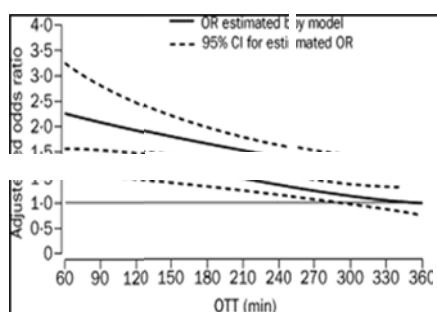


Abbildung 1: Zeitabhängigkeit des Therapieergebnisses. Ordite: Odds Ratio für das Outcome, gemessen an der modifizierten Rankin Skala. Abszisse: Zeit zwischen Symptombeginn und Lysetherapie

Wird der Schlaganfall jedoch durch Verschluss eines der großen hirnversorgenden Blutgefäße verursacht (ca. 20-30% der Fälle), ist die Lysetherapie nicht wirksam. Hier muss eine Beseitigung des Gerinnsels mittels Hirnkatheter (mechanische Rekanalisation) erfolgen. (Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, et al. 2010; Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. 2015;

Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. 2015; Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. 2015).

Um die Patientengruppe mit Schlaganfall, verursacht durch einen großen Gefäßverschluss zu identifizieren, muss die Notfalldiagnostik direkt um eine CT-Angiographie ergänzt werden. Problematisch ist, dass die mechanische Rekanalisation auch in den meisten schlaganfall-behandelnden Kliniken (Regionale Stroke Units) nicht verfügbar ist, sondern nur in den wenigen Zentren mit interventioneller Neuroradiologie („Neurovaskuläre Zentren“). Deshalb müssen Patienten mit Verschluss eines großen Gefäßes von einem primär aufnehmenden, diesbezüglich, aber ungeeigneten Krankenhaus, in ein solches - meist in Städten gelegenes - Zentrum verlegt werden. Da dies in der Regel Stunden dauert, kommen die meisten Patienten für eine Behandlung zu spät, was die niedrigen Behandlungsraten von <1-2% erklärt. (Albers GW, Olivot JM. 2007). In vielen Fällen kommt es gar nicht zu einer Sekundärverlegung, da der Gefäßverschluss z.B. in kleineren Häusern ohne 24/7 vaskuläre Bildgebung nicht diagnostiziert wird.

1.4.1 Pathophysiologische Gesichtspunkte

Das menschliche Gehirn ist abhängig von einer kontinuierlichen Versorgung mit Sauerstoff und Energie, so dass sich bereits nach wenigen Sekunden nach Auftreten einer zerebralen Ischämie eine neurologische Funktionsstörung entwickelt (Dirnagl et al. 1999, Hosmann 1994).

Beim ischämischen Schlaganfall kommt es im Gehirn zu einer fokalen Durchblutungsstörung, die einen kontinuierlichen Gradienten des Blutflusses von der ischämischen Kernzone hin zur Randzone (Penumbra) aufweist (Hossmann u. Traystman 2008). In der ischämischen Kernzone ist die Blutflussstörung am stärksten ausgeprägt. Das Gewebe ist elektrisch inaktiv, der zelluläre ATP-Stoffwechsel bricht innerhalb weniger Minuten zusammen (Hossmann u. Traystman 2008), sodass das Gewebe rasch durch passive Zelltodmechanismen zugrunde geht. Während im Kernbereich das Gewebe untergeht, sind die Randzonen (Penumbra) nur in ihrer Funktion gestört und können sich bei einer Verbesserung der Durchblutung noch nach Stunden wieder erholen. Die Penumbra ist damit ein Ziel therapeutischer Bemühung, da das Gewebe zwar ischämisch, aber noch vor dem irreversiblen Gewebeuntergang zu retten ist.

Im Falle der Wiederherstellung der Gewebepерfusion kann sich der zerebrale Energiestoffwechsel wieder stabilisieren.

Bei der Hirnblutung kommt es auch zu einem Schädigungsprozess durch Erliegen der Durchblutung in dem hinter der Ruptur gelegenen Gefäßabschnitt. Das führt zu einer Hypoxie

und der ischämischen Kaskade. Außerdem schädigen freie Blutbestandteile das Hirnparenchym. Im Falle der nicht spontan sistierten oder therapeutisch gestoppten Blutung kommt es zum Anstieg des intrakraniellen Drucks. Dadurch wird der zerebrale Blutfluss gemindert und dies begünstigt die ischämischen Prozesse (Deb et al.2010).

Die Einleitung der Therapie innerhalb der ersten Stunde nach Symptombeginn („Golden Hour“) kann zu besonders guten klinischen Ergebnissen führen (Spiotta et al.2014). In derselben Studie wurde gezeigt, dass auch bei Verzögerung der mechanischen Rekanalisation bei zerebraler Ischämie über 60 Minuten die Anzahl von Komplikationen und die Kosten aufgrund des schlechteren Outcomes steigen (Spiotta et al.2014, Advani et al. 2017).

Durch frühe therapeutische Maßnahmen kann das neurologische und funktionelle Outcome verbessert werden. Das wird durch die Reperfusion des den Infarkt umgebenden Nervengewebes bzw. durch die rechtzeitige Eindämmung der Blutung ermöglicht.

1.4.2 „Time is brain“ und Unterversorgung bzgl. mechanische Rekanalisation

Die aktuellen Leitlinien empfehlen die mechanische Rekanalisation für Patienten mit LVO. Obwohl geschätzt 10 bis 27% der Schlaganfallpatienten eine LVO aufweisen - erhält nur eine kleine Minderheit der Schlaganfallpatienten (>5%) eine mechanische Rekanalisation. Im Fall der mechanischen Rekanalisation stellt jede Verzögerung der Reperfusion um 30 Minuten eine Senkung der Wahrscheinlichkeit eines guten klinischen Outcomes um 15% dar.

Der primäre Grund der niedrigen Anzahl der durchgeführten intraarteriellen Therapieoptionen ist eine verzögerte Vorstellung der Patienten mit LVO im Krankenhaus, in dem eine intraarterielle Therapie mittels mechanischer Rekanalisation durchgeführt werden kann. Diese wird nur in spezialisierten neurovaskulären Zentren (NVZ) angeboten, wo Neuroradiologen, die technische Ausrüstung und eine periinterventionelle Versorgung mit Neurointensivstation oder Neurochirurgie vorhanden sind. In regionalen Stroke Units (RSU) kann diese endovaskuläre Therapie nicht angeboten werden. Sie müssen dann sekundär in ein neurovaskuläres Zentrum verlegt werden („drip-and-ship-Konzept“). Im Vergleich mit der direkten Einlieferung in ein neurovaskuläres Zentrum („mothership paradigm“) verursacht der sekundäre Transport eine ungünstige Verzögerung der Therapie gemäß dem Paradigma „Time is brain“. Diese Verzögerung des Transportes verschlechtert den klinischen Outcome.

1.4.3 Problematik des sekundären Transportes

Bei der Fehlzuzuweisung eines ischämischen Schlaganfalls aufgrund einer LVO oder einer ICB in eine regionale Stroke Unit (RSU), ohne die Möglichkeiten diese Erkrankungen versorgen zu

können, muss ein Sekundärtransport in das neurovaskuläre Zentrum (NVZ) mit den erweiterten Therapiemöglichkeiten erfolgen.

Vor allem steht als wichtigster Faktor die Zeitverzögerung bis zur Einleitung der spezifischen Therapie (mechanische Rekanalisation, operative Versorgung der ICB, evtl. Ausschaltung des rupturierten Aneurysmas) im Fokus. Im Fall eines ischämischen Schlaganfalls durch LVO wird in der Regel bereits in der regionalen Stroke Unit die systemische Thrombolyse eingeleitet, jedoch ist diese Therapie meistens nicht ausreichend, um die LVO vollständig zu rekanalisieren und damit den Blutfluss wiederherzustellen.

Nicht unerhebliche Faktoren beim sekundären Transport stellen die steigenden Kosten und der Organisationsaufwand dar, sowie die Bindung der Rettungskräfte über die Zeit, während der Sekundärtransport erfolgt.

Ebenfalls ist es aber auch nicht sinnvoll, alle Patienten in spezialisierte Zentren zu transportieren und damit die begrenzten Behandlungsressourcen zu erschöpfen, da viele Patienten ohne großen Verschluss in kürzerer Zeit in die nächstgelegene Regionale Stroke Unit transportiert werden können, wo sie rasch die Thrombolyse erhalten.

Optimal erfolgt die Triagierung der Patienten in das geeignete Zielkrankenhaus direkt am Einsatzort (Grotta et al. 2013). Diese Strategie ermöglicht das mobile Stroke Unit Konzept.

1.4.4 Problematik der Schlaganfallversorgung im ländlichen Bereich

Besonders schwierig stellt sich die Notwendigkeit des Sekundärtransportes im ländlichen Bereich dar. Studien zeigen eine inakzeptable Benachteiligung von ländlichen Schlaganfallpatienten in der Notfallversorgung. Aufgrund der Zeitabhängigkeit des Behandlungserfolges wirken sich insbesondere die langen Transportzeiten und die Nichtverfügbarkeit moderner Therapien in ländlichen Krankenhäusern auf den Outcome der Patienten negativ aus. Zudem muss im Falle des Nachweises eines Verschlusses eines großen hirnversorgenden Gefäßes der Patient nach dem Aufenthalt in dem primär aufnehmenden, aber ungeeigneten Krankenhaus zusätzlich noch in ein meist entferntes gelegenes Zentrum mit der Option der mechanischen Rekanalisation weiterverlegt werden. Für einen unmittelbaren Sekundärtransport fehlen in der Regel die sofort verfügbaren rettungsdienstlichen Kapazitäten, sodass auch hierdurch meist Stunden vergehen, was die Chancen auf ein behinderungsfreies Überleben dramatisch reduziert.

1.5 Konzepte der prähospitalen Versorgung bei Schlaganfall

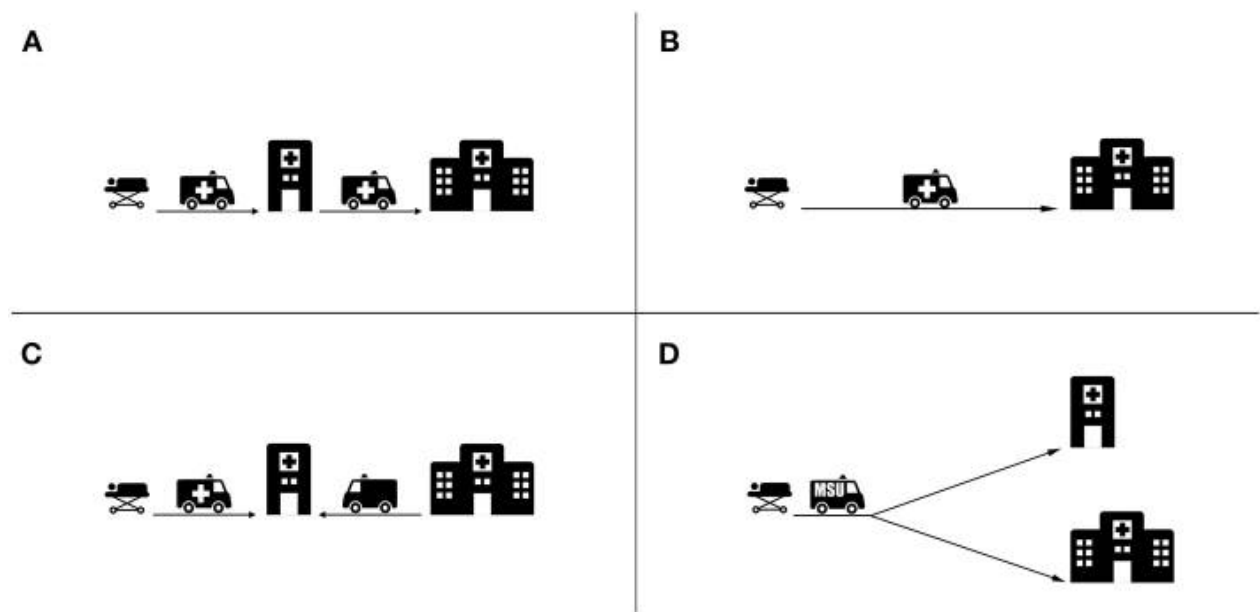
Damit die leitliniengerechte Versorgung von Patienten mit einem Schlaganfall gewährleistet werden kann, erfordert dieses eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Rettungsdienst, Notarzt, Neurologen, Neuroradiologen und ggf. Neurochirurgen. Dabei sind wiederholte Anamnesen, klinische Untersuchungen und Übergaben des Patienten zum Informationsaustausch an verschiedenen Orten unvermeidbar, bevor die Therapie eingeleitet werden kann (Fassbender et al. 2017). Die wichtige Versorgungsstrategien werden im Folgenden besprochen. Bei dem „Drip and Ship“-Konzept werden alle Patienten entgegen den Leitlinien zur regionalen Stroke Unit transportiert. Dort könnte nach einer zerebralen Diagnostik inklusive intrakranieller Gefäßdarstellung eine systemische i.v.-Thrombolyse verabreicht werden (im Fall des ischämischen Schlaganfalls). Wenn es sich um einen großen Verschluss (LVO) handelt, wird der Patient weiter ins neurovaskuläre Zentrum (NVZ) transportiert. Dieses Konzept ist in dem Fall des LVO wie auch der neurochirurgisch behandlungsbedürftigen ICB mit einem Zeitverlust verbunden, weil dies einen Sekundärtransport in das neurovaskuläre Zentrum (NVZ) erfordert.

Bei dem „Mothership“-Konzept werden alle Patienten direkt ins NVZ transportiert, während die nächstgelegene regionale Stroke Unit nicht angefahren wird. Die Selektion erfolgt direkt im neurovaskulären Zentrum (NVZ). In dem Fall, dass es sich um einen LVO-Schlaganfall, eine ICB oder SAB handelt, werden die therapeutischen Maßnahmen sofort eingeleitet. Falls

es sich um eine Ischämie bedingt durch einen kleinen Gefäßverschluss handelt, wird der Patient weiter in die regionale Stroke Unit transportiert. In dem Fall, dass die systemische Thrombolyse indiziert ist, wird diese vor Transportbeginn eingeleitet. Allerdings könnte es bei den Patienten ohne großen Verschluss und bei denen die systemische Thrombolyse indiziert ist, ebenfalls zur Zeitverzögerung bei der Verabreichung der i. v.-Lyse kommen.

Die Schlaganfall-Versorgungsstrategien sind in Abb. 3. dargestellt.

Abb. 3: Schlaganfallversorgungsstrategien.



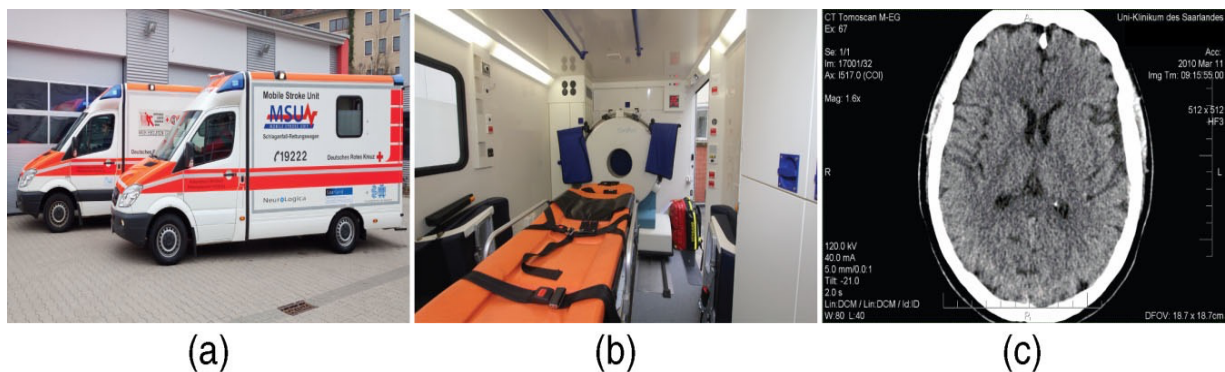
Mathur et al., 2019

1.5.1 Mobile Stroke Unit - Konzept

Gegen das Problem der zeitnahen Behandlung schwerster zerebraler Notfälle in ländlichen Regionen kann das Mobile Stroke Unit-Konzept eine Lösungsansatz darstellen.

Die Mobile Stroke Unit (MSU) ist eine im Saarland entwickelte und weltweit erstmals erprobte Strategie, welche die Diagnostik und Therapie von zerebralen Notfällen ermöglicht. Das Konzept basiert auf einem Rettungswagen, in welchem ein Computertomograph (CT), eine „Point-of-Care“-Labordiagnostik und eine Telemedizin-Anbindung an das Krankenhaus integriert sind (siehe Abb. 4).

Abb. 4. Der Rettungswagen für prähospitalen Diagnostik



(a) Zweite Generation des Rettungswagens (MSU) mit integrierten multimodalen CT-Scanner, Point-of-care Labor und telemedizinische Verbindungsoption. MSU hat die gleiche Größe wie ein Standardrettungswagen.

(b) MSU von innen

(c) Typisches CT-Scan durchgeführt in der MSU.

Neurologische Klinik UKS Homburg, mit freundlicher Genehmigung Prof. Fassbender

Experimentelle Studien zeigen, dass die MSU die Verzögerung bis zur Lysetherapie auf eine bislang unerreichte „Rekordzeit“ verringern konnte. Dadurch konnte auch die Anzahl der Lysetherapien in der 1. Stunde nach Symptombeginn („Golden Hour“), in der die Chance auf Heilung am größten ist, von 4% auf 54% gesteigert werden. Neben den Einsparungen an Transportzeiten ist hierfür insbesondere die Reduktion der vielen Schnittstellen zwischen den an der Schlaganfallversorgung beteiligten Personengruppen verantwortlich, da die Behandlung nun in den Händen eines einzigen Teams liegt.

Weitere Studien ergaben, dass, basierend auf der bereits prähospital ermittelten Diagnose des Schlaganfalltyps, eine korrekte Triage-Entscheidung hinsichtlich des Zielkrankenhauses (Regionale Stroke Unit (RSU) versus neurovaskuläres Zentrum (NVZ) mit endovaskulärer Therapieoption) mit der individuell benötigten Versorgungsstufe möglich ist. Der Goldstandard für die schnelle Diagnose eines großen Gefäßverschlusses oder einer Blutung stellt laut Leitlinien die zerebrale Bildgebung dar (Jauch et al. 2013). Direkt am Einsatzort kann eine mobile Stroke Unit die CT-Untersuchung durchführen, damit eine sichere Diagnose und daraufhin eine korrekte Triage ermöglicht wird. Durch Verhinderung von Fehleinsweisungen in ungeeignete Krankenhäuser werden nicht nur stundenlange Verzögerungen, sondern auch der Überlauf der Notaufnahmen und teure Sekundärtransporte vermieden. Dieses Konzept wird an weltweit über 40 Standorten untersucht (Abb.5).

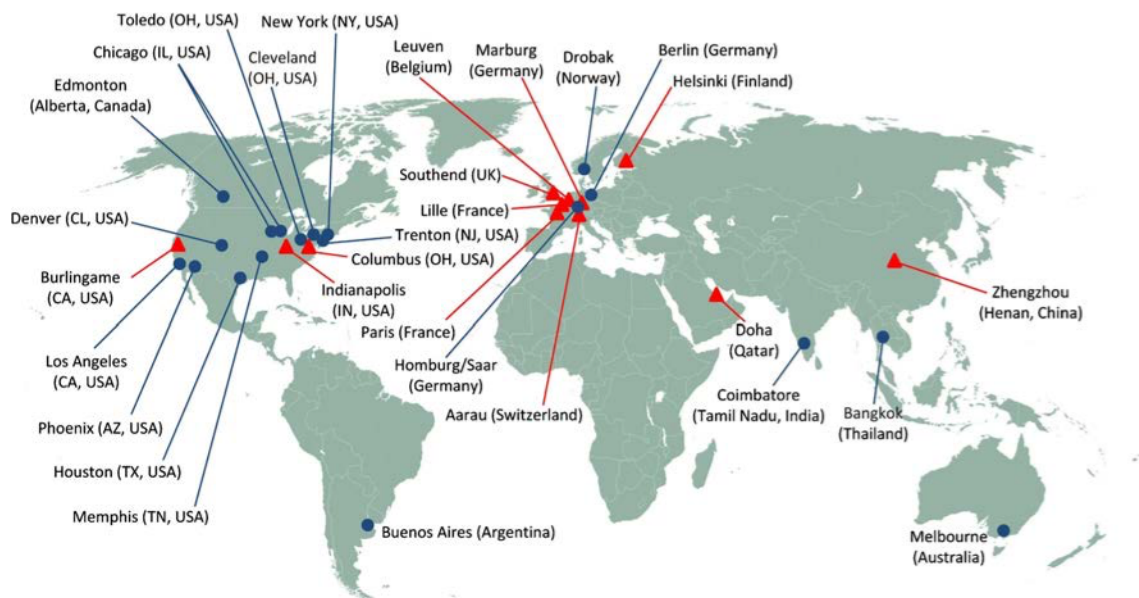


Abb.5. Schlaganfallversorgung im ländlichen Raum durch Telemedizin-basierte Mobile Stroke Unit / TELE-MSU

Blaue Kreise symbolisieren die Zentren mit bereits aktiver MSU. Rote Dreiecke stellen Zentren mit MSU-Service im Aufbau dar.

Lesmeister / Fassbender 2018 (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Fassbender)

1.5.1.1 Prähospitaler Bildgebung

Der Schlüssel für die korrekte Schlaganfalltherapie ist die Bildgebung, die eine Blutung oder andere Kontraindikation zur Lysetherapie ausschließen kann. Demensprechend der Schlüssel für die korrekte Triage hinsichtlich des Transfers ins neurovaskuläre Zentrum (NVZ) und damit die Indikation zur mechanischen Rekanalisation ist eine Angiographie (Gefäßdarstellung).

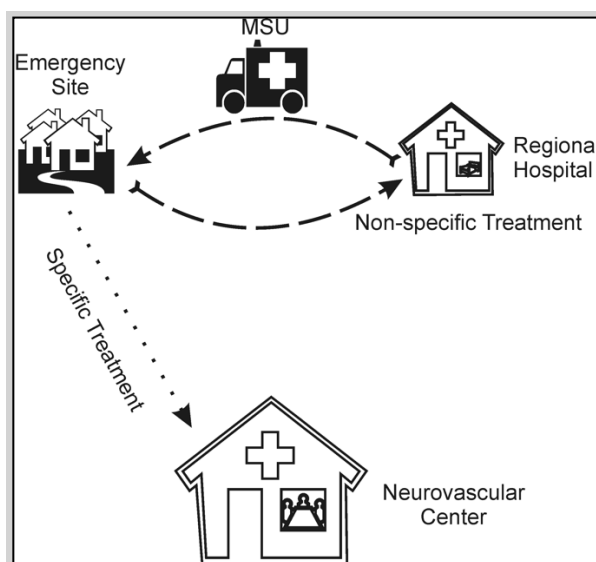
Die MSU beinhaltet, zusätzlich zu Standardausrüstung eines modernen Rettungstransportwagens einen mobilen, akkubetriebenen Computertomographen (Ceretom; Neurologica, Danvers, Massachusetts, USA), der eine multimodale Bildgebung mit nativem CT, CT-Angiographie und CT-Perfusion ermöglicht (Fassbender et al. 2017). Die CT-A ist das wichtigste Instrument in der akuten Phase der Schlaganfalltherapie, sie erlaubt eine schnelle Beurteilung, ob es sich um eine LVO handelt und somit, ob der Patient von der mechanischen Rekanalisation profitieren wird.

Das CT-Angiographie, das in der MSU integriert ist, liefert die Bilder in fast gleicher Qualität wie im Krankenhaus und erlaubt die suffiziente Entscheidung im akuten Stroke-Management. Das Konzept ermöglicht unmittelbar vor Ort die Abklärung der vaskulären Ursache und damit das Konzept mit der unmittelbaren Abklärung der vaskulären Ursache wurde als möglich gezeigt und stellt den Vorteil der direkten Triageentscheidung für oder gegen den Transport ins NVZ (Zentrum, in dem eine mechanische Rekanalisation möglich ist) dar. (Kettner et al. 2017).

Der Vorteil der CT-A-Darstellung direkt im Rettungswagen hinsichtlich der rationalen Triage der Patienten wurde bei einem breiten Spektrum von zerebrovaskulären Erkrankungen gezeigt. Es erwies sich als sinnvoller, dass das MSU-Team die vaskuläre Ursache direkt im Rettungswagen klärt, als den Transport der Patienten mit unklarer Ursache ins nächste Krankenhaus zu veranlassen. Somit wird eine genaue Triage der Patienten ermöglicht und nur die Patienten, die tatsächlich die mechanische Rekanalisation benötigen, werden in die dafür ausgestattete Zielklinik gebracht.

Das MSU-Konzept im Vergleich zum konventionellen Konzept ist in Abbildung (Abb.6.) dargestellt.

Abb.6. MSU-Konzept



Helwig et al., 2018

Im Jahr 2003 wurde zum ersten Mal von Fassbender et al. das Konzept eines MSU-basierten Schlaganfallmanagements beschrieben. Kurz danach wurden Machbarkeitsstudien des Konzeptes veröffentlicht (Kostopoulos et al. 2012; Walter et al. 2010). In die erste monozentrische randomisierte Studie wurden 100 Patienten eingeschlossen. Sie wurde

zwischen 2008 bis 2011 in Homburg durchgeführt (Walter et al. 2012). Darauf folgte eine ähnliche Studie der Berliner Charité unter der Leitung von Prof. Audebert ein und einem eigenem Stroke Emergency Mobile (STEMO). In dieser randomisierten Studie wurde der Vorteil an einer größeren Fallzahl bestätigt (Ebinger et al. 2014; Wendt et al. 2015; Ebinger et al. 2015). Weitere MSU-Programme folgten in den USA in Houston, Texas von Grotta et al. und in Cleveland, Ohio von Hussain et al. (Calderon V.J. et al. 2018).

Inzwischen sind über die Welt zahlreiche Forschungsprojekte entstanden, die sich mit dem präklinischen Schlaganfallmanagement befassen, zum Beispiel in Norwegen, Frankreich, in den USA, Kanada, Australien, Südostasien und Südamerika (Fassbender et al. 2017).

1.5.1.2 Personelle Besetzung der MSU

Die personelle Besetzung der MSUs ist von den gesetzlichen und strukturellen Rahmenbedingungen des jeweiligen Landes abhängig. Im Saarland waren im Rahmen unserer Studie ein Rettungsassistent/Notfallsanitäter, ein erfahrener Neurologe und ein erfahrener Neuroradiologe im fortgeschrittenen Weiterbildungsstand eingesetzt worden (Walter et al. 2012). Mithilfe der Telemedizin, die die MSU mit den jeweiligen Gebieten in der Klinik (Neurologie und Neuroradiologie) verbindet, könnte in Zukunft ärztliches Personal ersetzt werden, um die Kosten zu reduzieren (Fassbender et al. 2017). Als Beispiel könnte die Besetzung der MSU in den USA dienen, in deren MSUs z.T. ausschließlich Sanitäter und Röntgen-MTAs fahren. (Cerejo et al. 2015; Parker et al. 2015).

1.5.1.3 Prähospitales POC-Labor

Das Point-of-Care-Labor steht für eine Labordiagnostik, das direkt am Patienten durchgeführt wird.

Diese Point-of-Care-Labore ermöglichen eine schnelle Bestimmung der Laborparameter, die für Diagnostik und Therapie des Schlaganfalls relevant sind. Für die Diagnostik (CT mit Kontrastmittelgabe) ist der Kreatininwert wichtig.

In mehreren Studien konnte der erfolgreiche Einsatz der POC-Labore in MSUs gezeigt werden (Walter et al. 2010; Walter et al. 2012; Ebinger et al. 2014). Weitere Studien aus Homburg haben eine hohe Übereinstimmung der relevanten Laborwerte zwischen Ergebnissen mittels POC-Labor und Krankenhauslabor belegt (Walter et al. 2011).

1.5.4. Telemedizin

Die Telekommunikation zwischen MSU-Team und Krankenhaus wird durch eine schnelle Übertragung von Datenmaterial über mobile Netzwerke ermöglicht. Die Patientendaten, wie Videoaufnahmen von der neurologischen Untersuchung oder digitale CT-Bilder können telemedizinisch ausgetauscht werden. Ebenso können Online-Videokonferenzen zur Besprechung durchgeführt werden. Solche Systeme sind ein wichtiger Bestandteil des MSU-Konzepts, insbesondere weil sich die Bedingungen durch die neue Generation der mobilen Netzwerke derzeit erheblich verbessert haben (Fassbender et al. 2017).

Eine Studie aus Cleveland mit 100 Patienten hat die Zuverlässigkeit der Telekommunikation über schnelle 4G-Netzwerke durch die Datenübermittlung in 99% der Fälle bestätigt (Itrat et al. 2016).

1.5.5. Optimierte Triage in das Zielkrankenhaus

Die Triage im Zusammenhang mit dem Verdacht auf einen Schlaganfall bezeichnet die Entscheidung, wohin die Patienten abhängig von der Diagnose verlegt werden sollen. Die Patienten mit wenig ausgeprägter Symptomatik („minor Stroke“) oder transitorische ischämische Attacke (TIA) können gut in regionalen Stroke Unit (RSU) behandelt werden. Bei schwer betroffenen Patienten, bei denen z.B. ein LVO, eine ICB oder eine SAB vorliegt, ist die Behandlung in einem NVZ mit erfahrenen interventionellen Neuroradiologen und vaskulären Neurochirurgen erforderlich (Jauch et al. 2013).

Der Notarzt kann nicht sicher beim konventionellen Schlaganfall-Management am Einsatzort die ursächlichen Schlaganfallsformen unterscheiden. Als Unterscheidungskriterien für die Triage wird nur die klinische Symptomatik genutzt. Zur schnellen Einschätzung der Schwere des Infarkts wurden in den letzten Jahren klinische Skalen entwickelt, deren Validität immer wieder diskutiert wird (Grotta et al. 2013). Zu den Skalen gehört die Los Angeles Motor Skala (LAMS). Bei der LAMS werden die Kriterien Fazialisparese, Anhebung des Arms und der Faustschluss beurteilt. Ob mit Hilfe der LAMS speziell Patienten mit Verschlüssen der großen Gefäße identifiziert, werden können, wurde in einer retrospektiven US-Studie untersucht. Die LAMS-Scores waren bei Patienten mit persistierenden Okklusionen großer Arterien höher als in der Gruppe ohne arterielle Verschlüsse. Der errechnete Grenzwert von 4 Punkten hatte eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 89% (Nazliel et al. 2008). Für die Prähospitalphase, in der solche Skalen eigentlich zur Anwendung kommen sollten, liegen

jedoch bisher keine Untersuchungen vor. Die Zuverlässigkeit der Diagnose anhand derartiger Skalen wird deswegen zunehmend infrage gestellt, auch weil ein erheblicher Anteil an LVOs nicht erkannt wird (Heldner et al. 2016).

Der Goldstandard für die schnelle Diagnose eines großen Gefäßverschlusses oder einer Blutung stellt laut Leitlinien die zerebrale Bildgebung dar (Jauch et al. 2013). Eine mobile Stroke Unit bietet dementsprechend mit dem am Einsatzort verfügbaren CT das entscheidende Werkzeug für eine sichere Diagnose und damit eine korrekte Triage.

Die Triage von Patienten mit Hirnblutungen mit dem MSU-Konzept wurde in einer Subgruppenanalyse der PHANTOM-S-Studie (the prehospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke patients – Study) in Berlin von Audebert et al. untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass mittels der MSU die Rate an falsch triagierten Patienten mit Hirnblutung mit 11% in der MSU-Gruppe niedriger war als in der Kontrollgruppe mit 43% (Wendt et al. 2015).

Auch in einer Beobachtungsstudie in Cleveland führte eine MSU-basierte Triage von Patienten mit LVO und Indikation zur mechanischen Thrombektomie zu einer Verkürzung der Zeit bis zum Therapiebeginn im Vergleich zu historischen Kontrollen (Cerejo et al. 2015).

1.5.6. Zusätzliche mögliche Indikationen der MSU-Einsatz

Nicht nur Schlaganfallpatienten, sondern auch Patienten mit anderen zerebralen Geschehen profitieren von der prähospitalen CT-Diagnostik durch die MSU. Im Fall der traumatischen und nicht-traumatischen intrakraniellen Blutung kann mittels MSU-Diagnostik diese festgestellt werden und bereits präklinisch mit aktivem Blutdruckmanagement angefangen und der Patient direkt ins neurovaskuläre Zentrum mit einer Neurochirurgie gebracht werden (Kettner M. et al. 2016). Die gleiche Überlegung gilt auch für Patienten mit Schädelkalottenfraktur (Schwindling L. et al. 2016). Neben der Schlaganfalldiagnose könnte die MSU auch bei anderen Diagnosen, wie z.B. akuten Kopfschmerzen primär alarmiert werden. Wenn eine subarachnoideale Blutung diagnostiziert wird, kann der Patient direkt ins neurovaskuläre Zentrum mit neurochirurgischen und neuroradiologischen Möglichkeiten transportiert werden. Die subarachnoideale Blutung hat in der akuten Phase eine sehr hohe Mortalität, bis eine spezifische Therapie eingeleitet wird. Ein prähospital CT erlaubt nicht nur die frühere

Therapie mittels einer Thrombolyse, sondern erlaubt auch die frühere Einleitung des aktiven Blutdruckmanagements, welches sich bei ischämischem Schlaganfall oder bei intrazerebraler Blutung deutlich unterscheidet. Zugleich hilft die prähospitale CT-Diagnostik Sekundärtransporte zu vermeiden und damit auch die mehreren Umlagerungen und das Wiederholen der Diagnostik in verschiedenen Krankenhäusern (Schwindling L. et al., 2016).

2 Ziele der Arbeit

Der Einsatz von Mobilen Stroke Units ist ein junges Forschungsfeld. Zu einigen Teilbereichen liegen Untersuchungsergebnisse vor, die im jeweiligen Setting eindeutige Evidenz für ein positives klinisches Outcome bei deren Implementierung liefern. An anderen Fragestellungen (z.B. ökonomische Aspekte) besteht größerer Klärungsbedarf.

Diese Arbeit untersucht, ob sich durch den Einsatz einer Mobilen Stroke Unit im ländlichen Raum des Saarlandes eine Optimierung der Triageentscheidung hinsichtlich des Zielkrankenhauses mit den individuell benötigten Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit LVO oder Hirnblutungen zeigt, und ob es damit möglich ist, hierdurch einen Sekundärtransport zu vermeiden. Neben der Triagegenauigkeit spielt die Reduktion der Zeit vom Symptombeginn bis zum Erreichen des neurovaskulären Zentrums und somit dem Beginn der interventionellen Therapie eine wichtige Rolle, die hier ebenfalls geprüft werden soll.

Zudem soll herausgearbeitet werden, ob mit der MSU versorgte Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ein besseres klinisches Outcome nach sieben und nach 90 Tagen erreichen können.

3 Material und Methoden

Diese prospektive, randomisierte, multizentrische Studie (ClinicalTrials.gov Nr.: NCT02465346) mit 3-monatigen Nachbeobachtung bei Patienten mit einem Verdacht auf Schlaganfall, wurde von der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Deutschland koordiniert, und zwischen 6/2015 bis 11/2017 durchgeführt. Der Ethikantrag und das Studienprotokoll wurden seitens der Ethikkomitee der Ärztekammer des Saarlandes (AZ-71/74, 25.7.2014) genehmigt

3.1 Einschlusskriterien

Für die Teilnahme an der Studie galten folgenden Einschlusskriterien:

Schlaganfallsymptome nach modifizierten FAST-Score
Alter des Patienten ≥ 18 Jahre
Symptome < acht Stunden oder Wake-up Stroke
Einwilligung zur Studie vor Ort (durch Patienten oder gesetzlichen Betreuer)

3.2 Ausschlusskriterien

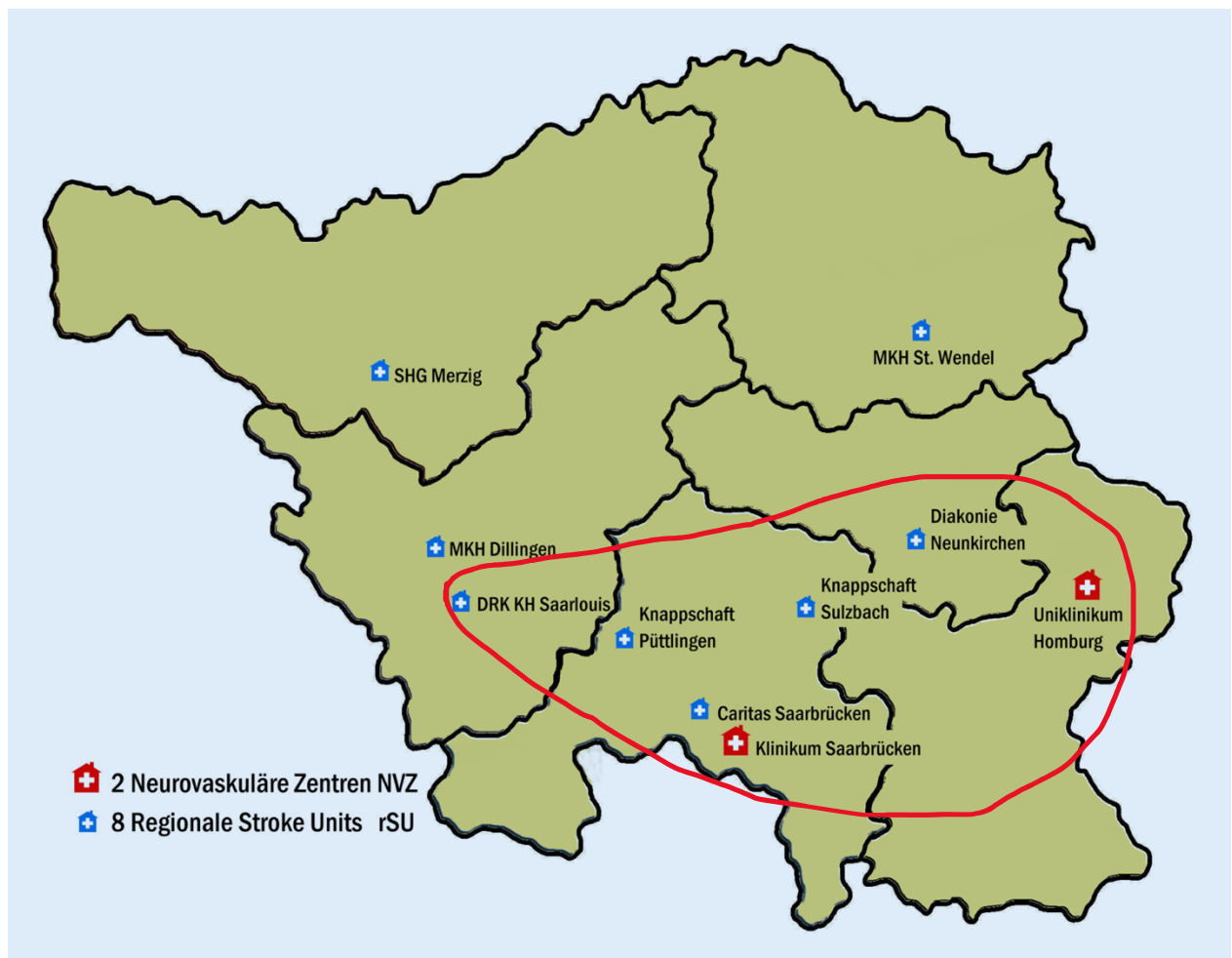
Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

Allergien gegen Röntgenkontrastmittel
Kreatinin >1,5 mg/dl
Hyperthyreose
Hypoglykämie
Schwangerschaft
Intensivpflichtigkeit (hämodynamische Instabilität, intubationspflichtig).

3.3 Einzugsgebiet der Studie und beteiligte Kliniken

Die Studie wurde in zwei separaten ruralen Regionen im Saarland innerhalb eines Schlaganfall-Netzwerks aus Krankenhäusern auf unterschiedlichen Versorgungsniveaus (2 Neurovaskuläre Zentren, NVZ und 8 regionale Stroke Units, RSU, bzw. primäre Stroke Unit, PSU) durchgeführt. Als neurovaskuläres Zentrum war neben dem Universitätsklinikum des Saarlandes auch das Klinikum Saarbrücken beteiligt. Die regionalen Stroke Units, bzw. primäre Stroke Units waren im Knappschaftsklinikum Püttlingen, Caritasklinikum St. Theresia Saarbrücken, Krankenhaus vom DRK Saarlouis, Knappschaftsklinikum Sulzbach und dem heutigen Diakonie Klinikum Neunkirchen angesiedelt. (Abb.7.)

Abb.7. Beteiligte Krankenhäuser:



Neurovaskuläre Zentren: Uniklinikum Homburg, Klinikum Saarbrücken

Regionale Stroke Units: DRK KH Saarlouis, Knappschaft Püttlingen, Caritas Saarbrücken, Knappschaft Sulzbach, Diakonie Klinikum Neunkirchen

Die genauen Grenzen der Einsatzgebiete sind in Abbildung (Abb.8.) dargestellt. Die Einzugsgebiete waren durch eine Isochrone (die Zeit, die die MSU benötigt, um den Notfallort zu erreichen) von 16 Minuten rund um die Rettungswachen in Völklingen und in St. Ingbert definiert, wo die MSU abwechselnd stationiert wurde.

Abb.8. Karte des Einzugsgebietes



Stefan A. Helwig et al. Lancet 2018

3.4 Ethik und Monitoring

Der Ethikantrag und das Studienprotokoll wurden seitens der Ethikkomitee der Ärztekammer des Saarlandes (AZ-71/74, 25.7.2014) genehmigt. Die Patienten und deren Betreuer, bzw. Vorsorgebevollmächtigten, wenn der Zustand des Patienten es erforderte, wurden über die Studie aufgeklärt und die Einverständniserklärung wurde als Einschlusskriterium erhalten.

Alle CT-Angiographien und MRT-Angiographien wurden auf das Vorhandensein oder Abwesenheit eines LVO oder ICB in einem zertifizierten Neuroradiologie-Corezentrum (Department of Neuroscience, Faculty of Medical Science, Anglia Ruskin University, Chelmsford, Southend University Hospital, Southend-on-Sea, UK) überprüft, wobei dieses hinsichtlich klinischer oder radiologischer Informationen verblindet war.

Die Studie wurde durch einen unabhängigen Monitor (Interdisziplinäres Zentrum für klinische Studien, Mainz) gemonitort.

3.5 Konzept der Studie

3.5.1 Dispatch-Algorithmus

Alle Alarmierungen wurden in der integrierten Rettungsleitstelle ausgewertet. Es erfolgte eine standardisierte Abfrage angelehnt an den FAST-Score, erweitert um die Frage nach plötzlich aufgetretener Bewusstseinsstörung, bzw. plötzlich aufgetretener Parese der Beine (cl-FAST).

Die Alarmierung erfolgte 24 Stunden am Tag, sieben Tage in der Woche, wurde allerdings nur von acht bis 18 Uhr an sieben Tagen der Woche wahrgenommen.

Bei Vorhandensein eines der geprüften Symptome wurde der reguläre Rettungsdienst alarmiert. Abhängig von der Randomisierung wurde bei Alarm auch die MSU aktiviert.

3.5.2 Ablauf in der MSU-Gruppe

Bei einem Notruf mit dem Verdacht auf Schlaganfall (erhoben auf der Basis von einem auf einem modifizierten FAST- Score basierenden Standardfragebogens in der Leitstelle) wird das MSU-Team aktiviert. Die MSU war an den Rettungswachen in Püttlingen bzw. Völklingen und in St. Ingbert stationiert.

Das MSU-Team trifft wie im Saarland üblich im Rendezvous-System mit dem regulären Rettungsteam am Notfallort ein. Am Notfallort wird der Patient beim Verdacht auf Schlaganfall oder auf einen anderen neurologischen Notfall vom MSU-Team behandelt. Es folgte eine neurologische Untersuchung, ein i.v.-Zugang wird gelegt, dabei erfolgte eine direkte Blutabnahme und eine Laboranalyse mit dem POC-Labor (Thrombozyten, Leukozyten, PTT (partielle Thromboplastinzeit), INR (International normalized Ratio), Glukose, Kreatinin, γ -GT (gamma-Glutamyltransferase) und AMY-P (Pankreasamylase). Danach wurde unverzüglich eine native CT-Untersuchung und bei v.a. LVO (large vessel occlusion), eine CT-Angiographie in der MSU durchgeführt. Je nach Ergebnis der Diagnostik in der MSU wird die Lysetherapie durchgeführt. Gleichzeitig wird eine Triage-Entscheidung hinsichtlich des geeigneten Zielkrankenhauses (regionale Stroke Unit bei unkompliziertem Schlaganfall versus NVZ bei LVO-Verschluss oder Hirnblutung) getroffen und der Patient nach Vorankündigung in das nächste Zentrum der ermittelten Versorgungsstufe transportiert.

Konnte der Patient aufgrund von Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen werden, wurde der Patient auf die konventionelle Weise versorgt.

708 Patienten wurden ausgeschlossen:

Erfüllten nicht die Einschlusskriterien	382
hatten Ausschlusskriterien	36
waren nicht einverstanden	47 (44 in aktiven MSU-Arm, 3 in dem konservativen Arm)
Unmöglich eine vaskuläre Bildgebung durchzuführen	202
Gefordert intensivmedizinische Behandlung	22
Waren nicht fit für CCT	6
Gebunden in parallel laufenden Substudien	11
Verlorene prähospitalen Informationen	2

3.5.3 Optimiertes Stroke-Management in der Kontrollgruppe

Das Stroke-Management wurde gemäß einer SOP für den gesamten saarländischen Rettungsdienst durch eine Integration des Algorithmus für eine Triageentscheidung bei Patienten mit einem Verdacht auf Schlaganfall optimiert. Die Faktoren für die Triageentscheidung hinsichtlich des Zielkrankenhauses soll der Rettungsdienst mittels eines klinischen Scores prüfen, ob schwere motorische Symptome vorhanden waren oder nicht. Der hierbei eingesetzte 3-teilige LAMS-Score ist ein einfaches, reproduzierbares und schnelles Instrument für die Erkennung eines schweren Schlaganfalls im prähospitalen Setting, welches vom saarländischen Rettungsdienst aufgrund seiner einfachen Umsetzung ausgewählt wurde. Außer der Erhebung des Scores wurden der Beginn der Symptomatik (bis zu 8 Stunden oder „wake-up“-Stroke) und auch Aspekte der vorbestehenden Lebensqualität (z.B. Alter, schwere Komorbiditäten, etc.) für die Triageentscheidung berücksichtigt.

Eine entsprechende Standard Operating Prozedere (SOP) wurde vom Zweckverband für Rettungsdienst und Feuerwehralarmierung Saar zum 01.06.2015 etabliert und es wurden zur Schulung mehrere strukturierte Vorträge im Rahmen von Veranstaltungen ca. alle drei Monate in der Rettungsdienstschule und ca. alle sechs Monate in der integrierten Leitstelle gehalten. Zusätzlich wurde die SOP in allen Rettungswachen in das Curriculum der Rettungsdienstschule Saar in St. Ingbert integriert.

3.5.4 Erfassung der Patienten in der Kontrollgruppe („Drip and Ship“ Konzept)

In den konservativen Wochen erfolgte trotzdem über das „Stroke-Handy“ eine Alarmierung. Die Alarmierung wurde nicht von der MSU wahrgenommen, allerdings von dem für den konservativen Studienarm verantwortlichen Mitarbeiter erfasst. Die Meldung erhielt den Namen des Patienten, das Datum und die Uhrzeit des Ereignisses und den Ort, wo es zu dem Ereignis gekommen ist.

Der für den konservativen Studienarm verantwortliche Mitarbeiter konnte nach telefonischer Rückfrage bei der intergrierten Leitstelle erfahren, wohin der Patient transportiert wurde. Anhand dieser Informationen konnte der Patient in der jeweiligen Klinik ausfindig gemacht und nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen werden.

Die Patienten wurden standardmäßig in die nächste Stroke Unit (regional oder überregional je nach Lokalisation des Notfalles) gebracht. Bei schwerer Symptomatik (gemessen mit dem Los Angeles Motor Scale) und unter Berücksichtigung der Zeit des Symptombeginns und des Wunsches des Patienten wurde der Patient (entsprechend den rettungsdienstlichen SOP) ggf. auch direkt in ein neurovaskuläres Zentrum transportiert. Erst im Zielkrankenhaus erfolgte im konservativen Vorgehen die Diagnostik mit Labor, CT und ggf. CT-Angiographie. Bei Nachweis eines Verschlusses großer Hirnarterien oder Hirnblutungen in einer regionalen Stroke Unit erfolgte leitliniengemäß eine Weiterverlegung in ein NVZ mit interventioneller bzw. neurochirurgischer Behandlungsoption.

3.5.5 Klinische Beurteilung

Die Nachbeobachtung erfolgte bei jedem eingeschlossenen Patienten am Tag sieben (+/- 1 Tag) und am Tag 90 (+/- 14 Tagen). Die Patienten wurden persönlich vom verantwortlichen Mitarbeiter am Tag sieben in der Regel im Krankenhaus, am Tag 90 Zuhause oder in der Rehabilitationsklinik, evtl. auch in einer anderen Einrichtung (Altenheim, Pflegeheim) untersucht. Bei beiden Besuchen wurde eine klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt, dabei wurde NIHSS und mRS erhoben. Mittels mRS wurde der Pflegebedürftigkeitsstatus erhoben. Außerdem wurden die Informationen über Genese des Schlaganfalls, Risikofaktoren, Komorbiditäten und Komplikationen dokumentiert. Die Informationen fasst die jeweiligen Parameter, erhoben am Tag sieben und 90 zusammen und siehe in Ergebnissteil (Tabelle 3.).

3.5.6 Endpunkte

Primäre Endpunkte:

Primärer Endpunkt war die Rate der korrekten Triageentscheidung hinsichtlich des Transportes in das Zielkrankenhaus, welches das Versorgungsniveau bietet. Die korrekte Triageentscheidung wurde definiert als die Entscheidung, Patienten mit LVO oder ICB in das nächstgelegene NVZ oder den Patienten ohne LVO oder ICB in die nächstgelegene regionale Stroke Unit (RSU) oder ins NVZ, falls dieses eine nächstgelegene SU war, zu transportieren.

Sekundäre Endpunkte:

Sekundäre Endpunkte waren die Anzahl der interhospitalen Sekundärtransporte der Patienten mit LVO oder ICB von einer regionalen Stroke Unit (RSU) zum NVZ; Zeitliche Meilensteine des Stroke-Managements (wie z.B. die Zeit zwischen Alarmierung und erstem MSU-Kontakt oder erstem ärztlichen Kontakt im Krankenhaus, Ende der nativen CT- oder MRT-Untersuchung, Ende der CT- oder MRT-Angiographie, Anfang der auf der Bildgebung basierten Therapie, Triageentscheidung (definiert als Ende aller geforderten Prozeduren, wie neurologische Untersuchung, POC-Laborergebnisse, natives CCT im Fall der ICB oder Angiographie im Fall ohne ICB), Eintreffen im NVZ im Fall des LVOs oder ICB, „needle time“ (Anfang der Lysetherapie, bzw. Zeit der Bolusapplikation) und „groin puncture time“). Bezüglich des Outcomes wurde der mRS am Tag 90 untersucht.

Primäre und sekundäre Endpunkte sind in der Tabelle Nr.: 3. dargestellt.

Tabelle Nr.3.: Primäre und sekundäre Endpunkte

Primäre Endpunkte

Triagegenauigkeit (LVO und ICB)
Sensitivität
Spezifität
Positiver Prädiktive Wert
Negativer prädiktive Wert

Sekundäre Endpunkte

Triage Genauigkeit (nur LVO)
Sensitivität
Spezifität

Positiver prädiktive Wert
Negativer prädiktive Wert
Rate der sekundären Transporte
Rate der Behandlung: systemische Thrombolyse (i.v. rt-PA)
Rate der Behandlung: intraarterielle Thrombolyse (mechanische Rekanalisation)

Sicherheitsendpunkte:

Die Sicherheitsendpunkte waren die Inzidenz des Schlaganfall-assoziierten Todes oder Tod aufgrund neurologischer Ursache (tödlich endender ischämischer Schlaganfall, Re-Infarkt, primäre oder sekundäre ICB), nicht tödlicher Re-Infarkt oder nicht tödliche sekundäre ICB (definiert als Verschlechterung des Zustandes um mindestens vier Punkte im NIHSS-Score) sowie das nicht tödliche symptomatische Ödem (definiert als Hirnödeme mit Verschlechterung des Zustandes um mindestens vier Punkte im NIHSS-Score). Es wurden auch andere unterschiedlich schwere Ereignisse, die während des Akutmanagements des Schlaganfalls auftraten, dokumentiert (wie z.B. periphere Blutung, Sepsis, Thrombose, Lungenembolie, Krampfanfall, allergische Reaktion, akutes Nierenversagen). Die Sicherheitsendpunkte sowie andere schwerwiegende Ereignisse am Tag 7 siehe in Ergebnissteil (Tabelle Nr. 5.).

3.5.7 Statistische Auswertung

Die Nullhypothese der Studie besagt, dass es keinen Unterschied bezüglich der festgelegten Endpunkte zwischen Patienten der MSU-Gruppe und Patienten der Kontrollgruppe gibt. Die zweiseitige Alternativhypothese lautet, dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied feststellen lässt. Das Signifikanzniveau betrug $\alpha=0,05$. Die Randomisierung erfolgte auf Basis eines in Wochen aufgeteilten Einsatzplans mit einem zeitlichen Verhältnis von 1:1 zwischen MSU-basierter und konventioneller Behandlung.

Die Rate der Schlaganfallpatienten mit korrekter Triageentscheidung (Transport des Patienten in das NVZ oder in die regionale Stroke Unit gemäß prädefinierten Algorithmen) mit zwei Therapiearmen wurde mittels χ^2 -Test verglichen. Für alle verhältnisassoziierten sekundären Endpunkte wurde ebenfalls ein χ^2 -Test benutzt. Faktoren des Stroke-Managements wurden als Mittelwert mit Standardabweichung ausgedrückt und auf eine signifikante Abweichung mittels t-Test für unabhängige Gruppen analysiert. Der klinische Verlauf sowie die Pflegebedürftigkeit

nach sieben und 90 Tagen (mRS-Score am Tag sieben und Tag 90) wurden durch den Mann-Whitney U-Test analysiert, adjustiert nach dem initialen Punktwert auf der mRS und anhand der Wahl Zielkrankenhauses.

3.6 Untersuchungsinstrumente

3.6.1 Die National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS)

Die National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS) ist eine objektive, valide klinische Skala zur Quantifizierung eines neurologischen Defizits (Goldstein und Samsa 1997). Die Skala wurde 1989 von Thomas Brott et al. zur Anwendung in klinischen Studien publiziert (Brott et al. 1989).

In der heutigen Form besteht sie aus elf Elementen, für die je nach Ausmaß des Defizits null bis vier Punkte vergeben werden. Die Punkte werden zu einem Gesamtwert addiert mit einem Maximum von 42 Punkten und einem Minimum von null Punkten. Eine genaue Darstellung der Skala zeigt folgende Tabelle (Tab. 8).

Abb.8. NIH SS Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach National Institutes of Health Stroke Skala (NIH SS)

1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	0) Wach, unmittelbar antwortend. (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder 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. Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Punkte.
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 Aufforderungen 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 bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt. (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung. (1) partielle Hemianopsie. (2) komplette Hemianopsie. (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikale Blindheit). Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.
4	Facialisparese	(0) normal. (1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln). (2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts). (3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil 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. Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position). (1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, 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. Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.
7	Extremitätenataxie	(0) fehlend. (1) in einer Extremität vorhanden. (2) in zwei Extremitäten vorhanden. Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.
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 der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich. (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. Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte
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. Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte

Der Wert auf der NIHS-Skala kann initial Aufschluss über die Schwere des Schlaganfalls geben, ebenso dient er der Nachbeobachtung und der Dokumentation des klinischen Verlaufs. Die Untersuchung ist am Patientenbett in weniger als zehn Minuten durchführbar.

Die elf Elemente umfassen eine Prüfung auf:

1. a) Bewusstseinslage (Vigilanz)
 b) Orientierung
 c) Befolgung von Aufforderungen
2. Blickwendungen (Okulomotorik)
3. Gesichtsfeld
4. Facialisparese
5. Motorik Arme (getrennt für links und rechts)
6. Motorik Beine (getrennt für links und rechts)
7. Extremitätenataxie
8. Sensibilität

9. Sprache
10. Dysarthrie
11. Neglect

Jedes Element sollte standardisiert entsprechend der Angaben für die Untersuchung untersucht werden und es sollte möglichst der erste Versuch der Wertung verwendet werden, damit der Score durch wiederholte Übung nicht verbessert werden kann. Die Sprache stellt eine Ausnahme bei der Beurteilung dar, dabei wird der beste Versuch des Patienten gewertet. Es werden nur die Elemente gewertet, die der Patient ausführen kann; bei mangelnder Beurteilbarkeit (zum Beispiel bei Amputation einer Extremität) werden keine Punkte vergeben. Für komatöse Patienten gibt es standardisierte Anweisungen, da die meisten Elemente für den Untersucher nicht beurteilbar sind (NINDS).

Es wurden immer wieder Vorschläge zur Modifikation der Skala publiziert, jedoch konnte sich bisher keine dieser modifizierten Skalen in klinischen Alltag durchsetzen (Meyer und Lyden 2009).

3.6.2 Die modifizierte Rankin-Skala

Die modifizierte Rankin-Skala ist eine häufig eingesetzte Skala zur Beurteilung der Pflegebedürftigkeit nach Erleiden eines Schlaganfalls (Quinn et al. 2009). 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 (RANKIN 1957). Sie wurde später leicht abgeändert (Bonita und Beaglehole 1988) und stellt bis heute eine valide und verlässliche Skala für klinische Studien dar (Banks und Marotta 2007).

Sie ist in sechs Grade der Behinderung einschließlich Tod gegliedert, wobei Grad null keine Behinderung, Grad fünf schwere Behinderung und Grad sechs Tod in Folge des Schlaganfalls bedeuten. Eine genauere Beschreibung der einzelnen Grade befindet sich in Abbildung 10 (Abb.10.).

Abb.10. mRS

Skala	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötige Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod

3.6.3 cl-FAST-Skala

FAST (Face, Arm, Speech, Time) ist ein Akronym zur schnellen Erkennung häufiger Leitsymptome eines Schlaganfalls. Dazu zählen die plötzliche faziale Schwäche, plötzliche Armparese, plötzliche Sensibilitätsstörung im Arm (Hypästhesie, Parästhesie ohne offensichtliche periphere Ursache) und plötzliche Sprech- oder Sprachstörung (Der Patient spricht nicht, verwaschen, hat Wortfindungsstörungen oder er versteht nicht). Die FAST-Skala wurde für die Zwecke dieser Studie um die Symptome „plötzliche Bewusstseinsstörung“ (der Patient ist bewusstlos oder stark bewusstseinsgetrückt) und „plötzlich aufgetretene Beinparese“ erweitert. Damit wird auch die typische Symptomatik des großen Gefäßverschlusses im hinteren Stromgebiet (*A. basilaris*) und Versorgungsgebiet der *A. cerebri media* abgedeckt. Die modifizierte FAST-Skala, wie sie für diese Studie verwendet wurde, ist in Abbildung 11 (Abb.11.) dargestellt.

Abb.11. mFAST Score

Modified FAST

Plötzliche faziale Schwäche – Eine Gesichtshälfte “hängt” oder wird minderbewegt

Plötzliche Arm-/ Beinschwäche – Ein Arm/Bein kann nicht mehr bewegt werden oder sinkt beim Vorhalten ab

Plötzliche Sensibilitätsstörung in Arm oder Bein. – Hypästhesie, Parästhesie ohne offensichtliche periphere Ursache

Plötzliche Sprech-/Sprachstörung – Der Patient spricht nicht, verwaschen, hat Wortfindungsstörungen oder versteht nicht

Plötzliche Bewusstseinsstörung – Patient ist bewusstlos oder stark bewusstseinsgetrübt

Plötzliche Sehstörung – Patient sieht verschwommen, doppelt oder hat einen Gesichtsfeldausfall

3.6.4 Los Angeles Motor Scale (LAMS)

Der LAMS-Score ist ein klinischer Score, um die LVO besser zu identifizieren. Beim Patienten werden Fazialisparese, Armhebung und Faustschluss getrennt auf beiden Seiten überprüft und mit Punkten je nach Schwergrad gewertet. Bei einem LAMS von 4 oder >4 auf einer Körperseite liegt wahrscheinlich ein Verschluss eines großen hirnversorgenden Gefäßes vor. Allerdings gilt dies bei Infarkten im vorderen Stromgebiet. Retrospektive Untersuchungen ergeben eine Sensitivität von 0,81 und eine Spezifität von 0,89 (Nazliel B et al., Stroke, 2008)

LAMS-Score:

		Punktzahl
Fazialisparese	ja	1
	Nein	0
Faustschluss	Kein Zugreifen	2
	Schwacher Faustschluss	1
	Normal	0

Armhalteversuch	Arm fällt schnell	2
	Arm sinkt langsam	1
	Normal	0

3.6.5 Glasgow Coma Scale (GCS)

Der Glasgow Coma Scale (GCS) ist eine einfache Skala zur Abschätzung einer Bewusstseinsstörung. Obwohl sie häufig in der Intensivmedizin, insbesondere nach einer Schädel-Hirn-Verletzung verwendet wird, lassen sich mit der GCS auch allgemeine Bewusstseinsstörungen quantifizieren. Diese in der Notfallmedizin und im Rettungsdienst weit verbreitete Bewertungsschema zur Beschreibung der Bewusstseinslage als Korrelat der Funktion des zentralen Nervensystems wurde 1974 von Graham Teasdale und Bryan J. Jennett, zwei Neurochirurgen an der Universität Glasgow, entwickelt. Es gibt drei Rubriken, für die jeweils Punkte vergeben werden: Augenöffnung, beste verbale Reaktion und beste motorische Reaktion. Für jede Rubrik werden separat Punkte vergeben und diese anschließend addiert. Die maximale Punktzahl ist 15 (volles Bewusstsein), die minimale 3 Punkte (tiefes Koma).

Glasgow Coma Scale (GCS)

	Funktion	GCS- Wert
<i>Augen öffnen</i>	Spontan	4
	Auf Ansprechen	3
	Auf Schmerzreiz	2
	Keine Reaktion	1
<i>Beste verbale Reaktion</i>	Konversationsfähig, orientiert	5
	Konversationsfähig, desorientiert	4
	Einzelworte („Wortsalat“)	3
	Sinnlose Laute	2
	Keine verbale Antwort	1
<i>Beste motorische Antwort</i>	Bei Aufforderung	6
	Gezielte Bewegung bei Schmerzreiz	5
	Ungezielte Bewegung auf Schmerzreiz	4

	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	Keine motorische Reaktion	1

3.7 Datenerhebung

3.7.1 Source Data Form (SDF)

Die SDF-Bögen waren in die folgenden Punkte untergliedert:

- Datum
- Allgemeine Patientenkontaktdaten (Name; Geburtsdatum; Adresse)
- Alarmzeit
- Ankunft NA
- Ankunft Notaufnahme
- Beginn Symptome
- Anamnese
- Symptome nach modifiziertem FAST
- Klinischer Untersuchungsbefund mit Uhrzeit
- Klinische Scores (NIHSS, mRS)
- Laborbefunde (PTT, INR, Glukose, Thrombozyten, P-Amylase, γ -GT, Kreatinin, Leukozyten)
- CCT/cMRT/CTA-Befund, Uhrzeit (Ende der Untersuchung), Verschluss im bestimmten Gefäßabschnitt (Carotis T, M1, M2, Arteria basilaris), Intrakranielle Blutung (ICB, SAB, SDH/EDB)
- Lyseausschlusskriterien (keine Reanimation in den letzten 10 Tagen, keine Gefäßpunktion an nicht komprimierbaren Stellen in den letzten 10 Tagen, keine Entbindung in den letzten 10 Tagen, keine Hinweise für eine bakterielle Endokarditis/Perikarditis, keine Hinweise für eine akute Pankreatitis, keine schwere Lebererkrankung, keine ulzerativen gastrointestinalen Erkrankungen in den letzten 3 Monaten, keine arteriellen Aneurysma, keine AVM, keine Ösophagusvarizen, keine Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko, keine Operation/Trauma in den letzten 3 Monaten, keine Antikoagulation/hämorrhagische Diathese, Thromozytopenie, keine erhöhte PTT und kein Heparin in den letzten 48 Stunden, RR systolisch nicht >185 mmHg, diastol. nicht >110 mmHg und keine aggressiven Maßnahmen zur RR-Senkung nötig, keine Hypoglykämie < 50 mg/dl oder Hyperglykämie >400mg/dl, keine SAB/ICB, keine frühere SAB, kein NIHSS >25 oder bildmorphologisch großer Schlaganfall, kein Rückgang der klinischen Symptome, bzw. geringgradige Symptome, keine Krampfanfallsaktivität zu Beginn der Symptome, kein früherer Schlaganfall mit Diabetes mellitus, kein Schlaganfall in den letzten 3 Monaten)

- Therapieentscheidung (i. v.-Lyse, Uhrzeit, Dosierung i.v.-Lyse, RR vor Lyse, rtPA Bolus incl. Uhrzeit, Dosis Perfusor, Gesamtdosis in mg, Laufgeschwindigkeit in ml/h)
- Aktives Blutdruckmanagement (Uhrzeit, Medikament, Dosierung, Ziel-RR, wann erreicht)
- Sonstiges (Uhrzeit, Notizen)
- Triageentscheidung (Regionale Stroke Unit vs. NVZ; Uhrzeit; Zielkrankenhaus, wenn Ziel-Krankenhaus abweichend von Triageentscheidung und Begründung hierfür, Abfahrt zum NVZ)

3.7.2 Case Report Form (CRF)

Die CRF-Bögen enthielten die zu dokumentierenden Variablen der insgesamt drei Visiten (Visite 1: Tag des Ereignisses, Visite 2: 7 Tage nach dem Ereignis (+/-24h) und Visite 3: 90 Tage nach dem Ereignis (+/-14d)).

Die dokumentierten Parameter sind im Folgenden aufgelistet.

Demographie: Geburtsdatum, Gewicht, Geschlecht

Einschlusskriterien (Schlaganfallsymptome nach mFAST verifiziert durch Arzt, Alter über 18 Jahre, Beginn der Symptome innerhalb von 8 Stunden oder Wake-Up, Einwilligung zur Studie)

Datum der Unterschrift des Patienten, bzw. des gesetzlichen Betreuers.

Ausschlusskriterien (Kontraindikation gegen KM-Gabe, Schwangerschaft, Intensivpflichtigkeit)

Visiten

Bei Visite 1 wurden die folgenden Parameter erfasst:

- Allgemein- und demographische Patientendaten (Name; Geburtsdatum; Adresse, Gewicht, Geschlecht)
- Einschlusskriterien (u.a. Symptome nach mFAST verifiziert durch Arzt, inklusive Datum der Unterschrift)
- Ausschlusskriterien
- Studienarm (MSU/konventionell)
- Datum, Uhrzeit und Ort des Symptombeginns, „wake-up-stroke“

- Zeitmanagement (Symptombeginn, Alarmierung der MSU, erster Arztkontakt, Ankunft des Notarztes, Ankunft der MSU, Ankunft in der Notaufnahme der jeweiligen Klinik, erste CT-Untersuchung, erste Laboruntersuchung, Therapieentscheidung, Triageentscheidung, Beginn des RR-Management)
- Zeitmanagement im konventionellen Schlaganfallmanagement (Symptombeginn, Alarmierung Notarzt, erster Arztkontakt, Ankunft Notarzt, Ankunft in der Notaufnahme, erste CT-Untersuchung und Laboruntersuchung in der Klinik, Therapieentscheidung, Beginn des RR-Management)
- Vorliegen eines LVO-Verschlusses (Carotis-T, M1, M2, *A. basilaris*) oder einer ICB
- Zeitmanagement im NVZ (Ankunft in NVZ, Vorstellung in der Neurochirurgie, Vorstellung in der Neuroradiologie, mechanische Rekanalisation, mechanische Revaskularisation: Groin puncture, erste Serie hirnversorgendes Gefäß), evtl. spontane Revaskularisation. Bei Blutung: Entlastungs-OP mit Uhrzeit (erster Schnitt), Anlage EVD mit Uhrzeit.
- Klinischer Untersuchungsbefund (NIHSS, mRS vor Ereignis, mRS bei Erstuntersuchung, GCS, LAMS)
- Entfernung bis regionale SU und bis NVZ (in km)
- Laborbefunde (PTT, INR, Glukose, Thrombozyten, P-Amylase, γ -GT, Kreatinin, Leukozyten)
- Risikofaktoren
- Weitere Interventionen: Thrombendarterektomie (TEA), Stent in A. carotis interna, sonstiger Stents, operative Dekompression, Intubation incl. Datum)

Visite 2 (Tag 7 +/-24h)

Unter Visite 2 wurden folgende Parameter erfasst:

- Datum und Uhrzeit der Visite
- Komplikationen (Re-Insult, Ödem mit >4 Pkt. NIHSS Änderung, Krampfanfall, Einblutung mit >4 Pkt. NIHSS Änderung, Einklemmung, Schlaganfall-bedingte Tod, Tod anderer Ursache, Pneumonie, Sepsis, Thrombose/LE, periphere Blutung, Verwirrtheit, sonstiges inkl. Datum)
- CT-assoziierte Komplikation (Kontrastmittel-Allergie, Paravasat, akutes Nierenversagen)

- Digitale Subtraktionsangiographie - assoziierte Komplikation (raumfordernde Nachblutung, sekundäre Meningoenzephalitis/Ventrikulitis)
- Operationsassoziierte Komplikation (sekundäre Meningoenzephalitis/Ventrikulitis)
- Aktueller klinischer Untersuchungsbefund (mRS, NIHSS, GCS)
- Elektrokardiogram Befund (normal, abnormal klinisch nicht relevant, abnormal klinisch relevant)
- Ätiologie des Schlaganfalls (soweit beurteilbar)

Visite 3 (Tag 90 +/-14d)

Unter Visite 3 wurden folgende Parameter erfasst:

- Datum und Uhrzeit der Visite
- Aktueller klinischer Untersuchungsbefund (mRS, NIHSS)
- Komplikationen
- Sekundärprophylaxe: ASS, Clopidogrel, orale Antikoagulantien, Heparin subkutan, Lipidsenker, Antihypertensiva
- Zeitraum des akutstationären Aufenthalts
- Begleitmedikation
- Begleiterkrankungen

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtkohorte

4.1.1 Demographische medizinische Daten

Von 824 Patienten, für die der Rettungsdienst aufgrund des Verdachts auf Schlaganfall alarmiert wurde, erfüllten 708 Patienten, die die Einschlusskriterien nicht. 116 Patienten haben die Einschlusskriterien erfüllt. Die MSU-Gruppe umfasste 63 Patienten und die Kontrollgruppe 53 Patienten.

Nach Einschluss von 116 (63 in der MSU-Gruppe und 53 in der Kontrollgruppe) der geplanten 232 Patienten zeigte die Interimsanalyse, dass die Hypothese eines signifikanten Unterschiedes in dem primären Endpunkt, der für die Beendigung der Studie gefordert ist, bereits erreicht wurde. Die Studie wurde daher ab diesem Zeitpunkt terminiert. Demographische und medizinische Patientencharakteristika sind in der Tabelle 1 präsentiert.

Tabelle 1.: Demographische und medizinische Charakteristika der Studienpopulation

	MSU-Gruppe n=63)	Kontrollgruppe (n=53)
Alter (Jahre)	75 +/- 1	74 +/- 1
Geschlecht (männlich)	27 (42,9%)	17 (32,1%)
Vorerkrankungen		
Arterielle Hypertonie*	52 (82,5%)	47 (88,7%)
Diabetes mellitus **	15 (23,8%)	15 (28,3%)
Vorhofflimmer	10 (15,9%)	16 (30,2%)
Aktiver Nikotinismus	13 (20,6%)	14 (26,4%)
Hypercholesterinämie ***	31 (49,2%)	25 (47,2%)

Hirnfarkt in Vorgeschichte	14 (22,2%)	19 (35,8%)
NIH SS Score		
Alle Patienten	5 (3 - 11)	8 (4 - 15)
Patienten mit bestätigtem Hirnfarkt	7 (4 - 15)	8 (4 - 15)
mRS (vor dem Schlaganfall)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)
Zeit von Symptombeginn bis Anruf (Minuten)	83 +/-99	63 +/- 89
Diagnosen		
Ischämischer Schlaganfall	32 (50,8%)	39 (73,6%)
Großer Verschluss (LVO)	3 (4,8%)	9 (17,0%)
Kleiner Verschluss	29 (46,0%)	30 (56,6%)
Intrazerebrale Blutung	8 (12,7%)	8 (15,1%)
Transitorische ischämische Attacke	17 (27,0%)	4 (17,5%)
Strokemimic	6 (9,5%)	2 (3,8%)
Delir	2 (3,2%)	0
Hypertensive Enzephalopathie	0	1 (1,9%)
Krampfanfall	1 (1,6%)	1 (1,9%)
Intoxikation	1 (1,6%)	0
Periphere Nervenläsion	2 (3,2%)	0

*arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte oder antihypertensive Therapie

** Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, antidiabetische Therapie oder HbA1c <6,5%

*** Cholesterinspiegel >200mg/dl, LDL >130mg/dl oder Lipidsenkende Medikation

Die Ausschlusskriterien bei gescreenten Patienten sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2.: Ein- und Ausschlusskriteria

Einschlusskriterien

- | | |
|---|---|
| - 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 ☐ |

Ausschlusskriterien:

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

Wenn die Einschlusskriterien nicht zu treffen (Fragen wurde mit „Nein“ beantwortet), Einschlusskriterien: mit „Ja/ nein“ abfragen, Ausschluss wenn mind. 1 x nein.

Die Gründe, weswegen die gescreenten Patienten nicht eingeschlossen wurden, wurde in der Abbildung Nr. 11. dargestellt.

Abb.11.: Patientenverteilung



Unter den Gründen waren u.a. nicht durchgeführte Gefäßdarstellung der extra- und intrakraniellen Gefäße in den 12 Stunden, die Patienten haben die Einschlusskriterien nicht erfüllt, es lagen Ausschlusskriterien vor. Bis auf den niedrigen Anteil von TIAs und Mimics und damit assoziierten höheren NIHS-Score in der Kontrollgruppe, waren demographische und medizinische Kenndaten vergleichbar. In keinem Fall war das neurovaskuläre Zentrum näher für den Rettungsdienst bzw. die MSU erreichbar als die nächste regionale Stroke Unit.

4.1.2 Genauigkeit der Befunde der Bildgebung

Wichtig war, dass die ursprüngliche Interpretation der akuten zerebralen Bildgebung in der MSU, d.h. mit der Frage, ob es sich um einen LVO oder hämorrhagischen Insult handelte, in 100% Übereinstimmung mit den Ergebnissen der verblindeten Reevaluation in dem zertifizierten neuroradiologischen Core-Zentrum lag.

4.1.3 Genauigkeit der Triage-Entscheidung

Im Hinblick auf den primären Endpunkt war die Triageentscheidung bei 63 von 63 Patienten (100%) in der MSU-Gruppe und bei 37 von 53 Patienten (69,8%) in der Kontrollgruppe korrekt ($p < 0,001$, Tab. 3).

Tabelle Nr.3.: Primäre und sekundäre Endpunkte

Primärer Endpunkt	konservative Gruppe (n=53)	MSU-Gruppe (n=63)	P Wert	Differenz (95% CI)
Triagegenauigkeit (LVO und ICB)	37 / 53 (69,8)	63 / 63 (100)	<0.0001	30,2 (17,8 – 42,5)
Sensitivität	6 / 17 (35,3)	11 / 11 (100)		
Spezifizität	31 / 36 (86,1)	52 / 52 (100)		
Positiver Prädiktive Wert	6 / 11 (54,5)	11 / 11 (100)		
Negativer prädiktive Wert	37 / 42 (73,8)	52 / 52 (100)		
Sekundärer Endpunkt				
Triage Genauigkeit (nur LVO)	41 / 53 (77,4)	63 / 63 (100)	<0.0001	22,6 (13,2 – 35,9)
Sensitivität	2 / 9 (22,2)	3 / 3 (100)		
Spezifizität	39 / 44 (88,6)	60 / 60 (100)		
Positiver prädiktive Wert	2 / 7 (28,6)	3 / 3 (100)		
Negativer prädiktive Wert	39 / 46 (84,8)	60 / 60 (100)		

Rate der sekundären Transporte	7 / 17 (41,2)	0 / 11 (0)	.0182	41,2 (17,8 – 64,6)
Rate der Behandlung				
i.v. rt-PA	14 / 39 (35,9)	16 / 32 (50)	.02178	14,1 (-8,8 – 37,1)
IAT	6 / 9 (66,7)	3 / 3 (100)		
Zeiten des Stroke Managements (min)				
Zeit von Anruf bis zur/zum				
ersten Kontakt zu MSU/ Krankenhaus	41,5+ 12,8	10,3 + 3,6	<0.0001	31,1 (27,5 – 34,8)
Ende der nativen Bildgebung	80,0+ 39,6.	39,3 + 7,8	<0.0001.	40,6 (29,6 – 51,7)
Ende der vaskulären Bildgebung	686 + 1549	47,8 + 8,8.	.0091	638 (167 – 1109)
Bildgebungsbasierten Triageentscheidung	583 + 1427	47,6 + 9	.0086	535 (142 – 929)
und Therapieentscheidung				
Ankunft LVO oder ICB ins NVZ	133,9 + 86,2	85,5 + 18,8	.0820	48,4 (-7,1 – 103,9)
Thrombolyse	84,9 + 30,2	50,1 + 10,1	.0009	34,7 (16,7 – 52,7)
Groin puncture	183 + 84.	109,114, 200	.4551.	42,3 (84,3 – 168,9)
Outcome mRS am Tag 90				
Alle	3 (1- 5)	1 (0 – 3)	.1482	
Bestätigte Schlaganfälle.	3 (1 – 5).	3 (1 – 4)	.1176	

In der MSU-Gruppe wurden alle 11 Patienten mit LVO oder hämorrhagischen Insult korrekt in das neurovaskuläre Zentrum triagiert, während in der Kontrollgruppe 6 von 17 (35,3%) Patienten mit LVO oder hämorrhagischen Insult in das NVZ korrekt triagiert wurden. Im Gegenteil, keine der 52 Patienten (0%) ohne LVO oder hämorrhagischem Insult in der MSU-Gruppe, aber fünf von 36 Patienten (13,9%) in der Kontrollgruppe wurden falsch ins NVZ transportiert.

Ein LAMS-Score mit einem Cut-off von 4 und mehr Punkten identifizierte in 13 von 17 (76,5%) Patienten eine LVO oder ICB. LAMS mit einer Punktzahl von 4 oder mehr identifizierte 7 von 9 (77,8%) Patienten mit LVO (2 LVO-Patienten wurden in das NVZ triagiert). Die Genauigkeit der Diagnostik LVO und ICB war 79,2%, die Genauigkeit der Diagnostik LVO allein war 71,7% mit der definierten Punktzahl (entspricht Cut off). Die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte, die positiven und negativen prädiktiven Werte für diese und andere cut-off-Punkte sind in der Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle Nr. 4.: Diagnostik der LVO und ICB oder LVO bei Schlaganfall-Patienten mittels LAMS-Score mit verschiedenen cut-off

	LAMS-Score	Frequenz (%)	Genauigkeit (%)	Sensitivität (%)	Spezifizität (%)	Positiver prädiktiver Wert (%)	Negativer prädiktiver Wert (%)
LVO und ICB	>1	45	25/53 (47,2)	17/17 (100)	8/36 (22,2)	17/45 (37,8)	8/8 (100)
	>2	39	29/53 (54,7)	16/17 (94,1)	13/36 (36,1)	16/39 (41)	13/14 (92,9)
	>3	34	34/53 (79,2)	16/17 (94,1)	18/36 (50)	16/34 (47,1)	18/19 (94,7)
	>4	20	42/53 (79,2)	13/17 (76,5)	29/36 (80,6)	13/20 (65)	29/33 (87,9)
	5	14	42/53 (79,2)	10/17 (58,8)	32/36 (88,9)	10/14 (71,4)	32/39 (82,1)
LVO	>1	45	17/53 (32,1)	9/9 (100)	8/44 (18,2)	9/45 (20)	8/8 (100)
	>2	39	23/53 (32,1)	9/9 (100)	14/44 (18,2)	9/39 (23,1)	14/14 (100)
	>3	34	28/53 (52,8)	9/9 (100)	19/44 (43,2)	9/34 (26,5)	19/19 (100)
	>4	20	38/53 (71,7)	7/9 (77,8)	31/44 (70,5)	7/20 (35)	31/33 (93,9)
	5	14	42/53 (79,2)	6/9 (66,7)	36/44 (81,8)	6/14 (42,9)	36/39 (92,3)

Das MSU-basierte Stroke Management ermöglichte somit eine korrekte Triage-Entscheidung mit jeweils 100% Sensitivität und Spezifizität im Hinblick auf einen Transport in das individuell geeignete Zielkrankenhaus im Vergleich zu dem konservativen Vorgehen, welches eine Sensitivität von 35,3% und Spezifizität von 86,1% aufwies.

4.2 Fallbeispiele

Fallbeispiel 1.: Prähospitale Diagnose eines LVO und die Triageentscheidung in das NVZ.

Ein 86-jährige Patientin wird mit plötzlich aufgetretener Hemiparese rechts und Sprachstörung vorgefunden. Sie wurde aufgrund eines Vorhofflimmerns mit Apixaban behandelt. In der präklinisch durchgeführten neurologischen Untersuchung fiel eine Hemiplegie rechts, Blickdeviation zur linken Seite, globale Aphasie und positives Babinski-Zeichen rechts auf. Der NIH SS war 21, GCS 11, mRS 5, LAMS-Score war 5. Die Ergebnisse der POC-Labordiagnostik ergaben keine Auffälligkeiten. Die native CCT-Untersuchung zeigte einen Normalbefund, in der CT-Angiographie kam ein M1-Verschluss links zur Darstellung. Gemäß der Diagnose wurde die Patientin in das nächstgelegene NVZ triagiert statt in die nächstgelegene regionale Stroke Unit. Nach einer endovaskulären Intervention (mechanische Rekanalisation) hatte sich der Zustand der Patientin leicht verbessert. Am Tag 7 wurde die Patientin in die Rehabilitationsklinik mit NIH SS 7, mRS 4 und GOS (Glasgow Outcome Scale) 3 verlegt.

Fallbeispiel 2: Triageentscheidung für NVZ.

Eine 77-jährige Patientin wurde liegend auf dem Boden mit einer Bewusstseinsstörung vorgefunden. Zuletzt wurde sie vor 6,5 Stunden gesund gesehen. In der prähospital durchgeführten neurologischen Untersuchung fiel eine Hemiplegie rechts und eine Bewusstseinsstörung mit folgenden Parametern: NIH SS 22, GSC 7, mRS 5, LAMS 5 auf. Die Ergebnisse des POC-Labors ergaben keine Auffälligkeiten, bis auf eine Hyperglykämie (338 mg/dL) und eine Leukozytose (14 900/ μ L). Die präklinisch durchgeführte CCT zeigte eine beginnende Demarkation eines Infarktes im Kleinhirn, Thalamus und im Versorgungsgebiet der A. posterior links. In der CT-Angiographie zeigte sich eine Basilaristhrombose des P1-Segments der Arteria posterior links. Auf eine Bridging-Lyse-Therapie wurde aufgrund der beginnenden Infarktdemarkation verzichtet. Die Patientin wurde ins nächstgelegene neurovaskuläre Zentrum triagiert statt in die nähere regionale Stroke Unit. Während des Transportes wurde eine Therapie mit Katecholaminen benötigt um den Blutdruck auf 160 – 180 mmHg systolisch anzuheben. Im neurovaskulären Zentrum wurde eine mechanische Rekanalisation durchgeführt und die Arteria basilaris wurde eröffnet. Die Patientin wurde am Tag 35 mit einem schlechten Outcome (NIH HSS 8, mRS 4, GCS 3) entlassen.

Fallbeispiel 3: Patient mit einer intrazerebralen Blutung, Triageentscheidung für NVZ.

Ein 83-jähriger Patient hat über plötzlich aufgetretenen Kopfschmerzen geklagt. Später ist den Angehörigen eine Schwäche aufgefallen. Als Vorerkrankungen hat der Patient eine arterielle Hypertonie und wurde aufgrund Herzinsuffizienz mit ASS behandelt. In der prähospital durchgeführten neurologischen Untersuchung fiel eine Somnolenz, Dysarthrie, Fazialisparese links, Hemiplegie links und positives Babinski Zeichen links (NIH SS 25, mRS 5, GCS 13) auf. Die Ergebnisse des POC-Labors ergaben keine Auffälligkeiten. Die CCT-Untersuchung zeigte eine rechtsseitige intrazerebrale Blutung in basalen Ganglien mit Ventrikeleinbruch. In der CT-Angiographie kam ein „spot sign“ zu Darstellung. Das „spot sign“ ist ein Hinweis auf ein Andauern der Blutung. Damit wurde die Indikation zur sofortigen neurochirurgischen Intervention gestellt. Der Patient wurde in das nächstgelegene NVZ mit der Möglichkeit zur neurochirurgischen Versorgung triagierte, anstatt in die nähere regionale Stroke Unit ohne neurochirurgische Versorgungsmöglichkeit. Während des Transportes wurde der erhöhte arterielle Blutdruck von initial 220 mmHg systolisch auf 150 mmHg systolisch pharmakologisch gesenkt. Erwartungsgemäß war bei Vorliegen des „spot sign“ die Prognose schlecht. Der Zustand des Patienten hatte sich verschlechtert und die Kontroll-CT-Untersuchung zeigte einen beginnenden Hydrozephalus. Gemeinsam mit den Angehörigen wurde die Entscheidung gegen eine neurochirurgische Intervention getroffen und der Patient ist an Tag fünf verstorben. Trotz der finalen Entscheidung hat der Patient seine potenzielle Behandlungsoption aufgrund der Triage in das NVZ nicht verloren.

Fallbeispiel 4: Fall mit subarachnoidealer Blutung und Triageentscheidung für NVZ.

Am Beispiel der nächsten Patientin soll gezeigt werden, dass anhand des präklinischen Scores auch eine falsche Triageentscheidung getroffen wurde. Jedoch wurde diese Patientin durch die MSU diagnostiziert und aufgrund der diagnostischen Information in das NVZ zur Akuttherapie gebracht. Somit wurde die Patientin trotz niedriger bzw. unauffälliger präklinischer Scores korrekt triagierte.

54-jährige Patientin mit plötzlich aufgetretenen Kopfschmerzen und AZ-Verschlechterung. Beim Eintreffen des MSU-Teams hat die Patientin über massive Kopfschmerzen (VAS 10/10) und massive Schmerzen im Nackenbereich geklagt. In der neurologischen Untersuchung fielen ein Meningismus, Anisokorie (Mydriasis der linken Seite), Dysarthrie und brachiofacial

betonte Hemiparese links auf. NIH SS 3, mRS 5, GCS 15, jedoch während des Transportes Verschlechterung des Zustands der Patientin (GCS 12). Im POC-Labor ergaben sich bis auf eine leichte Leukozytose (12600 / μ L) keine Auffälligkeiten. Das prähospital durchgeführte CCT zeigte eine massive subarachnoidale Blutung in der basalen Zisterne und in der rechten Sylvischen Fissur. In der prähospitalen CTA-Untersuchung kam ein Aneurysma von 5,5x7,5x6 mm an dem terminalen Segment der A. carotis interna zur Darstellung. Die prähospitaler Therapie beinhaltete außer eine adäquaten Schmerztherapie mittels Morphins und Piritramid auch ein aktives Blutdruckmanagement mittels Urapidil um den Blutdruck auf 140 mm Hg systolisch zu senken. Die prähospitaler Diagnostik hat nicht nur die Triageentscheidung direkt in das NVZ (16,6 km) anstatt in die nächstgelegenen regionale Stroke Unit (0,9 km) ermöglicht, die Patientin konnte auch nach telefonischer Vorankündigung direkt in den Angiographie-Raum verbracht werden, wo die Versorgung erfolgte. Die Patientin wurde nach 30 Tagen in die Rehabilitationsklinik mit noch leichten intermittierenden Kopfschmerzen verlegt, nach weiteren 14 Tagen war sie wieder arbeitsfähig.

Entsprechend eines prähospitalen LAMS-Score (LAMS war 2), müsste die Patientin in die nächstgelegene regionale Stroke Unit transportiert werden. Es muss angemerkt werden, dass die Triageentscheidung nicht nur anhand des LAMS-Scores getroffen worden ist, sondern, dass zur Triageentscheidung die gesamte Konstellation, der Allgemeinzustand des Patienten, und weitere klinische Zeichen (z.B. die Anisokorie, stärkste vernichtende Kopfschmerzen, usw.) beigetragen haben.

4.1.4 Auswirkung auf die Rate der Sekundärverlegungen

Gemäß der hohen Triage-Genauigkeit beim MSU-Einsatz war bei keinem der Patienten in der MSU-Gruppe (0 von 11 Patienten) mit LVO oder hämorrhagischen Insult ein sekundärer Transport von der regionalen Stroke Unit zu einem NVZ notwendig; wohl aber wurde dieser bei sieben von 17 Patienten (41,2%) in der Kontrollgruppe erforderlich ($p=0,026$, Tab. 3).

Sekundärer Endpunkt	konservative Gruppe (n=53)	MSU-Gruppe (n=63)	P Wert	Differenz (95% CI)
Triage Genauigkeit (nur LVO)	41 / 53 (77,4)	63 / 63 (100)	<0.0001	22,6 (13,2 – 35,9)
Sensitivität	2 / 9 (22,2)	3 / 3 (100)		
Spezifizität	39 / 44 (88,6)	60 / 60 (100)		
Positiver prädiktive Wert	2 / 7 (28,6)	3 / 3 (100)		

Negativer prädiktive Wert	39 / 46 (84,8)	60 / 60 (100)		
Rate der sekundären Transporten	7 / 17 (41,2)	0 / 11 (0)	.0182	41,2 (17,8 – 64,6)
Rate der Behandlung				
i.v. rt-PA	14 / 39 (35,9)	16 / 32 (50)	.02178	14,1 (-8,8 – 37,1)
IAT	6 / 9 (66,7)	3 / 3 (100)		

Fallbeispiel 5: Eine Patientin mit LVO, welche in der Kontrollgruppe in eine RSU primär transportiert wurde, jedoch nach erster Diagnostik sekundär ins NVZ verlegt werden musste.

Bei einer 57-jährige Patientin wurde eine Koloskopie mit Polypenabtragung durchgeführt. Noch in der Praxis kam es zu einem generalisierten Krampfanfall. Der hinzugerufene Notarzt konnte den Krampfanfall mit 5 mg Diazepam und 2 mg Rivotril durchbrechen. Kurz danach hat die Patientin eine armbetonte Hemiparese links (Arm KG 1/5, Bein KG4/5), eine leichte Fazialisparese links, leichte Dysarthrie und eine Blickdeviation nach rechts entwickelt. Die Patientin wurde in der nächstgelegenen regionalen Stroke Unit vorgestellt. In der neurologischen Untersuchung fiel (außer der o.g. Symptomatik) noch eine Somnolenz und positives Babinski-Zeichen links auf. NIH SS 7 (fluktuierend), mRS 4, LAMS 4 und GCS 13. In der regionalen Stroke Unit wurde eine CCT durchgeführt, in der sich ein Normalbefund zeigte. Von der systemischen Lysetherapie wurde aufgrund der Polypenabtragung verzichtet. In der CT-Angiographie kam eine höchstgradige Stenose der A. carotis interna rechts und einen Verschluss der A. cerebri media rechts im M1-Segment zur Darstellung. Das nächstgelegene NVZ wurde kontaktiert und der Sekundärtransport wurde organisiert. Die Ankunft im neurovaskulären Zentrum (CT-Raum) erfolgte zwei Stunden und 12 Minuten nach Symptombeginn. Die Door-to-Door-Zeit des Sekundärtransportes betrug 25 Minuten. Es wurde eine mechanische Rekanalisation des Verschlusses des ACI-Endabschnitts rechts und der rechten A. cerebri media im M1-Segment mit sehr gutem Ergebnis (TICI 3) durchgeführt. Am Tag 13 wurde die Patientin mit gutem Outcome (NIH SS 3, mRS 2, GCS 4) entlassen und am Tag 20 wurde sie in die Rehabilitationsklinik aufgenommen.

4.1.5 Zeitliche Vorteile bei Einsatz der MSU

Das MSU-basierte Stroke Management war mit einer signifikant kürzeren Zeit von Alarmierung bis Erstkontakt mit der MSU bzw. Ankunft im Krankenhaus, als auch Ende der nativ-CT bzw. -MRT, Ende der CT- oder MRT-Angiographie, sowie Therapieentscheidung

und Triageentscheidung hinsichtlich Bildgebung, und schließlich auch Zeit des Beginns der Therapie (Lysetherapie, mechanische Rekanalisation) und damit schnellerem Transport ins NVZ assoziiert.

Die Dauer einer nativen CT-Untersuchung lag bei ungefähr vier Minuten und bei der CTA bei unter fünf Minuten, einschließlich der Vorbereitungsphase.

4.1.6 Effekt auf den Outcome

Bei Betrachtung des Langzeit-Outcomes, mRS-Score über 90 Tage, waren keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu erkennen, obwohl sich eine nicht signifikante Tendenz zu niedrigen Scores in der MSU-Gruppe zeigt. Allerdings waren primär in der Kontrollgruppe schwerer betroffene Patienten eingeschlossen, da nur die schweren betroffenen Patienten alle Einschlusskriterien (v.a. CT-Angiographie innerhalb von 12 Stunden nach Eintreffen ins Krankenhaus) erfüllten, während die MSU auch leichtere Fälle einschloss.

Drei von 63 (4,8%) Patienten in der MSU-Gruppe und vier von 53 (7,5%) Patienten der Kontrollgruppe sind aufgrund Schlaganfallassoziierter oder neurologischer Komplikationen verstorben, alle davon mit einem hämorrhagischen Insult (Tab. 5).

Tabelle Nr. 5.: Definierte Sicherheitsendpunkte und andere schwerwiegende Ereignisse am Tag 7.

	Konservative Gruppe (n=53)	MSU-Gruppe (n=63)
Sicherheitspunkte		
Überlebensrate	49 (92,5%)	60 (95,2%)
Schlaganfall-assozierte oder neurologisch bedingte Tod	4 (7,5%)	3 (4,8%)
Tödlicher Schlaganfall	0 (0%)	0 (0%)
Tödlicher Re-Infarkt	0 (0%)	0 (0%)
Tödliche primäre ICB	4 (7,5%)	3 (4,8%)
Tödliche sekundäre ICB	0 (0%)	0 (0%)
Nicht tödlicher Re-Infarkt	2 (3,8%)	0 (0%)
Nicht tödlicher sekundäre ICB (Änderung in NIH SS > 4 Punkte)	1 (1,9%)	0 (0%)
Nicht tödliches Ödem (Änderung in NIH SS > 4 Punkte)	3 (5,7%)	0 (0%)

Andere schwerwiegende Ereignisse		
Periphere Blutung	0 (0%)	0 (0%)
Krampfanfall	1 (1,9%)	1 (1,6%)
Sepsis	1 (1,9%)	2 (3,2%)
Thrombose / Lungenarterienembolie	0 (0%)	0 (0%)
Niereninsuffizienz	0 (0%)	1 (1,6%)
Allergische Reaktion auf Kontrastmittel *	0 (0%)	1 (1,6%)

*) Allergische Hautreaktion, die mit Gabe von Antihistaminika und Steroiden behandelt wurde.

Die Patienten in der Kontrollgruppe erlitten allerdings nicht tödliche Komplikationen. U.a. erlitten zwei Patienten einen nicht-tödlichen Re-Infarkt, ein Patient erlitt eine nicht-tödliche sekundäre ICB und drei Patienten erlitten ein nicht-tödliches Hirnödem. In der MSU-Gruppe traten keine nicht-tödlichen Komplikationen auf. Das Auftreten der anderen nicht-tödlichen Komplikationen war in beiden Gruppen vergleichbar und ist ebenfalls in Tabelle 5 dargestellt.

4.1.7 Andere Therapieoptionen in der MSU-Gruppe

Schließlich erlaubte es das MSU-basierte Schlaganfall Management, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, bei 26 von 63 Patienten (41,3%) ein prähospitales aktives Blutdruck-Management basierend auf der Kenntnis, ob sich um einen ischämischen oder hämorrhagischen Insult handelt, zu etablieren.

5 Diskussion

Der Transport von Patienten mit LVO oder ICB in ein Krankenhaus ohne endovaskuläre Behandlungsmöglichkeiten stellt insbesondere in den ländlichen Gebieten ein schwerwiegendes medizinisches Problem dar. Die Ergebnisse unserer Studie, die in einem ländlichen Gebiet im Kontext eines Netzwerkes mit Krankenhäusern mit verschiedenen Versorgungsstufen durchgeführt wurde, zeigten, dass die Strategie der prähospitalen vaskulären Diagnostik durch eine MSU es erlaubt, den „richtigen Patienten in das richtige Krankenhaus zu bringen“. Dadurch kann der zeitkostspielige und teure sekundäre interhospitaler Transport vermieden werden. Die Kosten beziehen sich nicht nur auf die direkten Kosten des sekundären Transportes, sondern auch in Hinblick auf den längeren Krankenhausaufenthalt, längere Rehabilitationsmaßnahmen, Pflege usw., wenn aufgrund der Verzögerung durch einen Sekundärtransport der Schlaganfall mit einer schweren Behinderung einhergeht.

Die prähospitaler CT-Diagnostik hilft die Sekundärtransporte und damit auch mehrere Umlagerungen zu vermeiden. Der sekundäre Transport gehört zu den Verfahren im Rettungsdienst, die mit einem erhöhten Risiko verbunden sind. Ein kontinuierliches Monitoring des Blutdruckes, insbesondere mittels invasiver Messung (arterielle Blutdruckmessung), das in der akuten Phase des Schlaganfalls essenziell ist, kann nicht im herkömmlichen Rettungsdienst aufgrund der fehlenden Monitoringsysteme gewährleistet werden.

Eine Alternative stellt hier das Intensivmobil dar, allerdings ist dieses für den akuten Transport aufgrund des extremen Zeitdrucks nicht geeignet und steht ebenso nicht jederzeit zu Verfügung.

Ein zweites Problem bei den sekundären Transporten stellt das Wiederholen der Diagnostik dar, inkl. Gefäßdarstellung mittels Kontrastmittelgabe in verschiedenen Krankenhäusern, was insbesondere bei älteren polymorbiden Patienten bezüglich des weiteren Verlaufs entscheidend ist. V.a. bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz könnte sich die wiederholte Gabe des Kontrastmittels negativ auf den weiteren Verlauf auswirken. Die Patienten könnten dadurch zumindest temporär dialysepflichtig werden. Dies kann einen längeren Aufenthalt im Krankenhaus verursachen und damit negativ den Outcome beeinflussen. Jedoch wurde dieser Aspekt im Rahmen der Studie nicht explizit untersucht und benötigt eine weitere Forschung.

5.1 Effekt der Triagegenauigkeit

Die herkömmliche Versorgung geht von der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) aus, die besagen, dass „die Patienten schnellstmöglich in die nächstgelegene zertifizierte regionale Stroke Unit oder in ein NVZ zu transportieren sind“. Auf dieser Empfehlung basieren die aktuellen SOP für den Rettungsdienst. Ohne die Möglichkeit sicher die LVO-Patienten in der Prähospitalphase zu identifizieren, werden die meisten LVO-Patienten allerdings in ein Krankenhaus, welches eine Thrombektomie nicht durchführen kann, verbracht. Um die entsprechend spezialisierte Behandlung gewährleisten zu können, muss der Patient von der regionalen Stroke Unit in das NVZ weiterverlegt werden.

Diese Studie zeigt klar, dass die MSU signifikant die Genauigkeit der Entscheidung verbessert, ob ein konkreter Patient in die regionale Stroke Unit oder in das NVZ verbracht werden soll oder nicht. Die Triageentscheidung hinsichtlich des Transportes in die regionale Stroke Unit oder in das Neurovaskuläre Zentrum wurde mit 100%iger Sensitivität und 100%iger Spezifität getroffen, während das konventionelle Schlaganfall Management eine solche Entscheidung nur mit einer Sensitivität von 35,3% und mit einer Spezifität von 86,1 % erlaubt.

Hinsichtlich dieser Arbeit ist die entscheidende Frage wie Patienten hinsichtlich des geeigneten Zielkrankenhauses richtig triagiert werden können. Für die korrekte Triage, die Patienten in das geeignete Zielkrankenhaus zu bringen, existieren diverse Skalen (z.B. RACE – The Rapid Arterial occlusion Evaluation, FAST-ED – Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination und CPSS – Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale) zur Identifikation großer Gefäßverschlüsse (LVO). (Lima FO et al. 2016). Allerdings wurde in den Studien fast jeder fünfte Patient mit großem Gefäßverschluss fälschlicherweise in ein Krankenhaus ohne Möglichkeit zur endovaskulären Therapie gebracht (Turc et al. 2016), da insbesondere Patienten mit LVO mit geringeren Symptomen nicht erfasst werden. Die Identifikation der Hämorrhagie mittels klinischer Scores ist ebenfalls eingeschränkt (Antipova D et al., 2019).

In dem konventionellen Arm wurde zur Identifizierung einer LVO der LAMS-Score benutzt. Die Ergebnisse hierbei zeigen eine Genauigkeit hinsichtlich des Vorliegens einer LVO oder einer ICB von 79,2% und von 71,7% bei einer LVO allein. Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate einer früheren prähospitalen Untersuchung, die ebenfalls den LAMS-Score nutzte, mit einer Genauigkeit in der Diagnose LVO oder ICB von 79% und von 72%.

Dennoch, es wurden nicht alle Patienten mittels LAMS-Score allein triagiert. Gemäß der Empfehlung des Zweckverbandes für Rettungsdienst und Feuerwehralarmierung Saar sollen neben dem LAMS-Score für die Triageentscheidung auch weitere Aspekte berücksichtigt werden. Zu diesen Aspekten gehören eine Zeitspanne zwischen Auftreten der Symptomatik und notfallmedizinischer Versorgung sowie eine Einschätzung der Lebensqualität, Alter, Begleiterkrankungen und die bisherigen Lebensumstände mit der Möglichkeit eines unabhängigen, selbstbestimmten Lebens.

5.2 Einfluss auf Rate der Sekundärtransporte

Allgemein werden sekundäre Transporte genutzt, wenn ein „falscher Patient“ in das „falsche Krankenhaus“ transportiert wird; also dann, wenn ein Patient mit LVO oder ICB in eine regionale Stroke Unit ohne kausale Therapieoptionen, die dringend benötigt werden, verbracht wird. Sekundäre interhospitalen Transporte verursachen eine Therapieverzögerung von Stunden und können zu einem schlechteren Outcome beitragen (Froehler M. et al. 2017). Die neue Möglichkeit der prähospitalen vaskulären Bildgebung - also dem MSU basiertem Schlaganfall Management - vermeidet die Notwendigkeit des sekundären interhospitalen Transportes der Patienten mit LVO oder ICB in das NVZ, während beim herkömmlichen Schlaganfall Management noch 41,2% der Patienten sekundär verlegt, werden mussten. Bei der konventionellen Versorgung wurden Patienten mit LVO primär in die regionale Stroke Unit triagiert und erst bei Feststellung des LVOs sekundär in das NVZ verlegt. Die Organisation des sekundären Transportes in der regionalen Stroke Unit stellt eine große Herausforderung dar. Der Sekundärtransport mit dem Patienten in der akuten Phase des Schlaganfalls muss ärztlich begleitet werden, was auch zu einem Verlust von Ressourcen führt. Zudem muss noch ein adäquater Ersatz für diese regionale Stroke Unit organisiert werden, um dort die weitere Patientenversorgung gewährleisten zu können. Es kann zu einem erheblichen Zeitverlust kommen. Das Transportmittel (Rettungswagen) bleibt während des Sekundärtransports gebunden und kann nicht für die Notfallversorgung eingesetzt werden.

5.3 Effekte auf die Behandlungszeiten

Darüber hinaus zeigen die Studienergebnisse, dass die MSU-basierte Abklärung signifikant die Zeiten des Schlaganfall Managements, u.a. die Zeit bis zum ersten Kontakt mit der MSU, die Zeit bis zum Erreichen des Krankenhauses, die Zeit bis zum Ende der nativen CT oder MRT, die Zeit bis zum Ende der CT- oder MRT-Angiographie sowie die durch Bildgebung basierte Therapie- und Triageentscheidungen verkürzt. Insbesondere die Zeit bis zum Ende des nativen CT oder MRT und bis zum Ende der CT- oder MRT-Angiographie in den Kliniken wird in der herkömmlichen Versorgung aufgrund mehrerer hintereinander geschalteter Schnittstellen in den intraklinischen Abläufen verzögert, im Gegensatz zum eingespielten Team der MSU. Insbesondere hat sich bewährt, dass direkt am Einsatzort ein Neurologe und Neuroradiologe waren und die klinische Bildgebung sofort einschätzen konnten. Im Gegensatz zur regionalen Stroke Unit kann es zu Zeitverzögerungen bis es zu einer solchen Befundung kommen, was auch die Therapieentscheidung verzögert.

5.4 Bessere Effizienz an den Schnittstellen

Die Abläufe in der MSU erfolgten nach einem schematischen und festen Algorithmus, der bereits in der Vorbereitungsphase festgelegt und in verschiedenen Szenarien inklusive der möglichen Komplikationen trainiert wurde. Das gesamte MSU-Team hat sich an der Entwicklung der schematischen Algorithmen beteiligt, so dass jedes Teammitglied mit den jeweiligen Schritten vertraut war. Diese klare Definition der ausgeübten Aufgaben führte schließlich zur maximalen Effizienz und somit zu einem reibungslosen Ablauf bei der Patientenversorgung durch das MSU-Team. Eine gewisse Rolle spielte auch die räumliche Einheit, die die MSU bot, weil alle Prozeduren in der MSU, bzw. am Einsatzort erfolgten. Die räumliche Trennung von Notaufnahme und CT-Raum, bzw. MRT-Raum zeigte sich in der herkömmlichen Versorgung nachteilig.

5.5 Effekte auf den Outcome

Trotz der starken Evidenz für das Paradigma „time is brain“ in der Schlaganfallbehandlung war das langfristige Outcome im Vergleich zum herkömmlichen Schlaganfall Management nicht signifikant verbessert. Diese Abweichung kann damit erklärt werden, dass die Studie für diesen sekundären Endpunkt statistisch nicht „gepowered“ wurde.

Es wäre auch eine Alternative, alle Patienten gleich in das NVZ zu bringen, um die Problematik des Transportes von LVO-Patienten in eine ungeeignete Zielklinik zu lösen. Allerdings würde dieses „Mothership“-Konzept neben einer Verzögerung der i.v.-Thrombolyse für die meisten der Patienten aufgrund längerer Transportwege auch zur Überfüllung der bereits jetzt schon überlasteten Notaufnahmen der NVZs führen.

Ein anderes Konzept, welches für eine Verbesserung der Genauigkeit der Triageentscheidung diskutiert wurde, ist das Benutzen von präklinischen Stroke Scores, die für die LVO-Erkennung gezielt sind. Gemäß des saarlandweiten SOPs für den Rettungsdienst, ist der LAMS-Score zur Triageentscheidung bereits jetzt im Einsatz. Die Nutzung der klinischen Scores verbessert die Triage-Genauigkeit in ca. einem Drittel der Patienten mit LVO und ICB. Patienten mit einem hohem LAMS-Score können direkt in das NVZ transportiert werden, anstatt in die nächstgelegene regionale Stroke Unit. Neben LAMS könnten auch andere Scores, z.B. FAST, NIH SS, etc. verwendet werden, die gegenwärtig in den Studien erfasst werden.

Nach unserer Beobachtung war insbesondere bei hämorrhagischen Insulten (v.a. SAB) der LAMS-Score unter 4 Punkten, und aus Sicht der Triageentscheidung anhand von Scores allein wären Patienten mit diesen Werten in die regionale Stroke Unit verbracht worden. Allerdings erlaubt das MSU-basierte Management aufgrund der prähospitalen Diagnostik die direkte Triage solcher Patienten, die eher in einem NVZ behandelt werden sollten. Der diagnostische Nutzen klinischer Scores für der Erkennung der LVO ist somit weiterhin kontrovers, die Gefäßdarstellung im CT oder MRT bleibt der Goldstandard für eine Identifikation der LVO.

Die Limitation der Studie ist, dass nur die Patienten bei denen eine Gefäßdarstellung (CT-Angiografie oder MRT-Angiografie) durchgeführt wurde, eingeschlossen werden konnten. Diese zeitaufwendige und teure Prozedur wurde kritischer bei Patienten in der Kontrollgruppe als in der MSU-Gruppe eingesetzt. Ohne zerebrale Bildgebung inkl. Gefäßdarstellung konnte allerdings eine genaue Triage-Entscheidung nicht getroffen werden.

Bei 202 Patienten (106 in der MSU- und 96 in der Kontrollgruppe) konnte keine CTA durchgeführt werden, allerdings aus verschiedenen Gründen. In der MSU-Gruppe handelte sich um technische Gründe v.a. im früheren Stadium der Studie (mangelhafte Erfahrung im Umgang am CT- und Kontrastmittelgerät, die Notwendigkeit das Fahrzeug zu zentrieren, was auf ungeradem Terrain nicht immer möglich war, ungeübte Abläufe beim Rettungsdienst (die sich allerdings im weiteren Verlauf der Studie deutlich verbessert haben). In der Kontrollgruppe war der meist angegebene Grund eines Fehlens der Gefäßdarstellung in der akuten Phase, dass

hierfür in verschiedenen Krankenhäusern unterschiedliche Kriterien als Bedienung erfüllten. So wurde zum Beispiel bei NIHSS <10 in manchen kooperierenden Kliniken akut keine CTA durchgeführt. In anderen Kliniken wurden andere individuelle Entscheidungen getroffen, ob eine akute CTA-Diagnostik durchgeführt werden sollte oder nicht. In späterem Verlauf wurde bei jedem Patienten nach aktuellen Leitlinien die Gefäßdarstellung durchgeführt, allerdings meist später als 12 Stunden nach dem Ereignis. In den Leitlinien zur Schlaganfallbehandlung fehlt heute noch eine klare Empfehlung, bei welchen Patienten eine akute Gefäßdarstellung durchgeführt werden soll.

Im herkömmlichen Stroke Management war dank längerer Beobachtung auf natürliche Weise eine frühere Identifizierung und ein Ausschluss von TIAs oder Stroke Mimics erfolgt. Die niedrige TIA- und Stroke Mimics-Rate in der MSU-Gruppe und damit ein höherer NIHSS Score kann nicht den Trend zum schlechteren Outcome erklären. Dieser Unterschied verschwand, wenn nur verifizierte Schlaganfälle in die Analyse eingeschlossen wurden.

Nicht nur Schlaganfallpatienten, sondern auch Patienten mit sog. Stroke-Mimics profitieren relevant von einer prähospitalen CT-Diagnostik durch die MSU. Im Fall der traumatischen und nichttraumatischen intrakraniellen Blutung kann mittels MSU-Diagnostik die Ursache festgestellt werden und bereits präklinisch mit einem aktivem Blutdruckmanagement therapiert werden. Der Patient kann direkt in das Neurovaskuläre Zentrum mit einer Neurochirurgie gebracht werden. Die gleiche Überlegung gilt auch für Patienten mit Schädelkalottenfraktur. Neben der Schlaganfalldiagnose könnte die MSU auch bei anderen Diagnosen, wie z.B. akuten Kopfschmerzen primär alarmiert werden. Wenn z.B. eine subarachnoideale Blutung diagnostiziert wird, kann der Patient direkt ins Neurovaskuläre Zentrum mit neurochirurgischen und neuroradiologischen Behandlungsmöglichkeiten transportiert werden.

5.6 Weitere Effekte der prähospitalen CT-Diagnostik für die Patientenversorgung

Die prähospitaler CT erlaubt im Fall des ischämischen Schlaganfalls nicht nur eine frühere Therapie mittels einer Thrombolyse, sondern auch eine frühere Einleitung des aktiven Blutdruckmanagements, welches sich bei ischämischem Schlaganfall oder bei intrazerebraler Blutung entsprechend unterscheidet. Zu starke Blutdrucksenkung im Fall des ischämischen Infarktes könnte die Penumbra gefährden. Im Gegensatz zur zerebralen Ischämie sollte bei der ICB der erhöhte Blutdruck aggressiver gesenkt werden. Die Normotension mit Zielwerten zwischen 120 – 130 mmHg systolisch soll angestrebt werden, und zwar so schnell nach dem

Ereignis wie möglich, auch in der prähospitalen Phase, wenn die Diagnostik in der prähospitalen Phase ermöglicht wird (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie).

Die prähospitale CT-Diagnostik kann auch bei der Entscheidung für eine rechtzeitige Intubation z.B. im Fall einer ausgeprägten hyperakuten intrazerebralen Blutung oder der subarachnoidealen Blutung hilfreich sein. Schmerzen, die mit einem erhöhten zerebralen Sauerstoffbedarf in bereits minderversorgten Arealen einhergehen sowie der hyperdynamen Kreislauftsituation und drohenden respiratorischen Problemen im Sinne einer Atemwegsverlegung bei Ausfall der Schutzreflexe oder direkten Auswirkungen auf das Atemzentrum kann somit frühzeitig begegnet werden. Diese Entscheidung kann bereits im präklinischen Setting getroffen werden und die Einleitung der Intubationsnarkose kann zur Blutdrucksenkung im Rahmen eines aktiven Blutdruckmanagements genutzt werden.

Es gibt zunehmend Hinweis, dass das „time is brain“ Konzept auch für den hämorrhagischen Schlaganfall gilt. Letztere profitieren wahrscheinlich von einem Zugang zu Spezialisten im Hinblick auf mögliche Interventionen (Implantation eines ventrikulären Katheters, dekompressive Kraniektomie, Hämatomevakuierung, Behandlung auf der Neurointensivstation und weitere zusätzliche Therapien). Allerdings gibt es für den Transport von ICB-Patienten in das NVZ eine nicht so hohe Evidenz wie bei LVO-Patienten. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

Eine Limitation der CTA, wie sie in der MSU mit dem Ceretom CT Scanner möglich ist, ist, dass die Darstellung nur bis C2 vertebral möglich ist; deshalb können weder der Aortenbogen noch Teile der zervikalen Gefäße dargestellt werden. Diese Limitation kann die Triageentscheidung beeinflussen, obwohl es gegenwärtig keine Empfehlungen für endovaskuläre Therapien dieser Gefäße in den aktuellen Leitlinien gibt. Andere verfügbare größere Geräte könnten die zervikalen Gefäße zwar darstellen, aber aufgrund des zusätzlichen Gewichtes und ihrer Größe im Rettungswagen unpraktisch sein.

5.7 Primäre und sekundäre Endpunkte, Sicherheitsendpunkte

Sicherheit, Mortalität und Komplikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Eine zunehmende Anzahl der Studien zeigt, dass insgesamt die MSU nicht mit erhöhten Risiken, wie z.B. erhöhter Strahlungsbelastung, allergischen Reaktionen oder Anaphylaxie, akutem Nierenversagen durch Kontrastmittelgabe usw. assoziiert ist. Die Risiken sind vergleichbar mit denen bei intraklinisch durchgeführten CT und CT A. Die Sicherheitsaspekte, wie z.B. die

Behandlung möglicher Komplikationen bei Kontrastmittelgabe, persönlicher Schutzausrüstung und Strahlungsminimierung sind mit innerklinischem Vorgehen identisch, bleiben aber trotzdem ein relevantes Thema für die zukünftige Forschung.

5.8 Kosten vs. Ersparnis

Offensichtlich sind die Kosten, die mit der MSU verbunden sind, eine wesentliche Frage und müssen einer intensiven Analyse unterworfen werden, wie z.B. in der derzeit laufende multizentrischen Studie BEST-MSU in Houston, Texas, USA (Bowry et al. 2015). Die Kostenersparnis, die mit früheren und häufigeren Rekanalisationen verbunden wird, bezieht sich auf einen besseren Outcome und damit auf das Verkürzen des akuten Krankenhausaufenthaltes, Rehabilitationsaufenthaltes sowie auf eine Reduktion der Kosten in der anschließenden häuslichen Pflege oder der Pflege in einer Institution. Außerdem werden die Kosten auch dadurch eingespart, dass sekundäre Transporte vermieden werden. Auch kann zudem das Vermeiden von unnötigen Transporten in die überlasteten Notaufnahmen der NVZs zur Kostenersparnis beitragen.

In der Zukunft könnten die Kosten bei MSUs dadurch erheblich reduziert werden, dass die Experten (Neurologe, Neuroradiologe) nicht direkt in der MSU vor Ort arbeiten, sondern via Telemedizin im Krankenhaus kontaktierbar sind und aus der Ferne die MSU vor Ort anleiten. Dort können sie notwendige Informationen über den Patienten (Anamnese, klinisch neurologische Untersuchung, Bildgebung, etc.) erhalten und anhand dieser Informationen die Triage-, bzw. Therapieentscheidung treffen; solche Innovationen wurden bereits in einigen Ländern erprobt (Tzu-Ching Wu et al. 2017). Zudem können die tatsächlichen Kosten der MSU dadurch reduziert werden, dass die Dispatch-Kriterien in der Leitstelle verbessert werden, das Einsatzgebiet optimiert sowie das Spektrum der Notfälle, die durch die MSU versorgt werden, erweitert wird, z.B. Schädelhirntrauma (Schwindling L. et al., 2016).

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass eine prähospitale vaskuläre Diagnostik des Schlaganfalls möglich ist und eine Diagnose-basierte Triageentscheidung hinsichtlich des geforderten Zielkrankenhauses mit 100%iger Sensitivität und 100%iger Spezifität getroffen werden kann. Dadurch wird die Notwendigkeit des sekundären interhospitalen Transportes vermieden. Für Patienten im ländlichen Raum könnte so der Zugang zu modernen spezialisierten Schlaganfallsbehandlungen, wie der mechanischen Rekanalisation verbessert werden. Die Triage mittels klinischer Skalen als auch die Triage mittels MSU ergeben potenzielle Vorteile gegenüber dem heutigen Standard, in dem jeder Patient zur nächsten Stroke Unit transportiert wird.

6 Anhang

6.1 Erklärung zur Doktorarbeit

Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4

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

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

- 1.
- 2.

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

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

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

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

Ort, Datum

Kleinottweiler, 19.3.2024

6.2 Unterschrift des Promovierenden

Unterschrift der die Versicherung an Eides statt aufnehmenden Beamtin bzw. des aufnehmenden Beamten

6.3 Lebenslauf

(Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht)

7 **Literaturverzeichnis**

Adams, H. P.; Bendixen, B. H.; Kappelle, L. J.; Biller, J.; Love, B. B.; Gordon, D. L.; Marsh, E. E. (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. In: Stroke 24 (1), S. 35–41. DOI: 10.1161/01.STR.24.1.35.

Adeoye, Opeolu; Hornung, Richard; Khatri, Pooja; Kleindorfer, Dawn (2011): Recombinant tissue-type plasminogen activator uses for ischemic stroke in the United States. A doubling of treatment rates over the course of 5 years. In: Stroke 42 (7), S. 1952–1955. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.612358.

Advanti Rajiv, Naess Halvor, Kurz Martin W.(2017): The golden hour of acute ischemic stroke. In: Scand S Trauma Resusc Emerg Med. 2017 May 22; 25 (1): 54.doi: 10.1186/s13049-017-0398-5.

Alberts, Mark J. (2012): Improving public education about stroke. In: Annals of the New York Academy of Sciences 1268, S. 45–50. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06722.x.

Amarenco, P.; Bogousslavsky, J.; Caplan, L. R.; Donnan, G. A.; Wolf, M. E.; Hennerici, M. G. (2013): The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). In: Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland) 36 (1), S. 1–5. DOI: 10.1159/000352050.

Antipova D, Eadie L, Macaden A, Wilson P.(2019): Diagnostic accuracy of clinical tool for assessment of acute stroke: a systematic review. In:BMC Emerg Med. 2019 Sep;19(1):49.DOI:10.1186/s12873-019-0262-1

Arboix, Adrià (2015): Cardiovascular risk factors for acute stroke. Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. In: World journal of clinical cases 3 (5), S. 418–429. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i5.418.

Banks, Jamie L.; Marotta, Charles A. (2007): Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale. Implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. In: Stroke 38 (3), S. 1091–1096. DOI: 10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6.

Behrens, Stephan; Daffertshofer, Michael; Interthal, Cordula; Ellinger, Klaus; van Ackern, Klaus; Hennerici, Michael (2002): Improvement in stroke quality management by an educational programme. In: Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland) 13 (4), S. 262–266. DOI: 10.1159/000057853.

Bejot, Yannick; Bailly, Henri; Durier, Jerome; Girould, Maurice: Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century; La Presse Medicale, Vol. 45, Issue 12, Part 2, December 2016, S.e 391 - e398

Benjamin, Emelia J.; Blaha, Michael J.; Chiuve, Stephanie E.; Cushman, Mary; Das, Sandeep R.; Deo, Rajat et al. (2017): Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update. A Report From the American Heart Association. In: Circulation 135 (10), e146-e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.

Berlit Peter: Klinische Neurologie, 3.Afl., Berlin, Deutschland, Springer, S 1056

Berkhemer, Olvert A.; Fransen, Puck S. S.; Beumer, Debbie; van den Berg, Lucie A.; Lingsma, Hester F.; Yoo, Albert J. et al. (2015): A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. In: The New England journal of medicine 372 (1), S. 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587.

Bonita, R.; Beaglehole, R. (1988): Recovery of motor function after stroke. In: *Stroke* 19 (12), S. 1497–1500. DOI: 10.1161/01.STR.19.12.1497.

Bowry, Ritvij; Parker, Stephanie; Rajan, Suja S.; Yamal, Jose-Miguel; Wu, Tzu-Ching; Richardson, Laura et al. (2015): Benefits of Stroke Treatment Using a Mobile Stroke Unit Compared With Standard Management: The BEST-MSU Study Run-In Phase. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation* 46 (12), S. 3370–3374. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011093.

Brandler, Ethan S.; Sharma, Mohit; Sinert, Richard H.; Levine, Steven R. (2014): Prehospital stroke scales in urban environments. A systematic review. In: *Neurology* 82 (24), S. 2241–2249. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000523.

Broderick, Joseph P.; Palesch, Yuko Y.; Demchuk, Andrew M.; Yeatts, Sharon D.; Khatri, Pooja; Hill, Michael D. et al. (2013): Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. In: *The New England journal of medicine* 368 (10), S. 893–903. DOI: 10.1056/NEJMoA1214300.

Brott, T.; Adams, H. P.; Olinger, C. P.; Marler, J. R.; Barsan, W. G.; Biller, J. et al. (1989): Measurements of acute cerebral infarction. A clinical examination scale. In: *Stroke* 20 (7), S. 864–870. DOI: 10.1161/01.STR.20.7.864.

Campbell, Bruce C. V.; Mitchell, Peter J.; Kleinig, Timothy J.; Dewey, Helen M.; Churilov, Leonid; Yassi, Nawaf et al. (2015): Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. In: *The New England journal of medicine* 372 (11), S. 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoA1414792.

Casolla, Barbara; Bodenant, Marie; Girot, Marie; Cordonnier, Charlotte; Pruvo, Jean-Pierre; Wiel, Eric et al. (2013): Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA. Impact of preadmission notification. In: *Journal of neurology* 260 (2), S. 635–639. DOI: 10.1007/s00415-012-6693-1.

Cerejo, Russell; John, Seby; Buletko, Andrew B.; Taqui, Ather; Itrat, Ahmed; Organek, Natalie et al. (2015): A Mobile Stroke Treatment Unit for Field Triage of Patients for Intraarterial Revascularization Therapy. In: *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging* 25 (6), S. 940–945. DOI: 10.1111/jon.12276.

Ciccone, Alfonso; Valvassori, Luca; Nichelatti, Michele; Sgoifo, Annalisa; Ponzio, Michela; Sterzi, Roberto; Boccardi, Edoardo (2013): Endovascular treatment for acute ischemic stroke. In: *The New England journal of medicine* 368 (10), S. 904–913. DOI: 10.1056/NEJMoa1213701.

Clark, Wayne M.; Wissman, Stanley; Albers, Gregory W.; Jhamandas, Jack H.; Madden, Kenneth P.; Hamilton, Scott; Investigators, for the ATLANTIS Study (1999): Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. In: *JAMA* 282 (21), S. 2019. DOI: 10.1001/jama.282.21.2019.

Deb, Prabal; Sharma, Suash; Hassan, K. M. (2010): Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. In: *Pathophysiology: the official journal of the International Society for Pathophysiology / ISP* 17 (3), S. 197–218. DOI: 10.1016/j.pathophys.2009.12.001.

Diener, Hans-Christoph; Putzki, Norman (2008): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4., überarbeitete Auflage. s.l.: THIEME. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-19458>.

Ebinger, Martin; Kunz, Alexander; Wendt, Matthias; Rozanski, Michal; Winter, Benjamin; Waldschmidt, Carolin et al. (2015): Effects of golden hour thrombolysis: a Prehospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical Care in Stroke (PHANTOM-S) substudy. In: JAMA neurology 72 (1), S. 25–30. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3188.

Ebinger, Martin; Winter, Benjamin; Wendt, Matthias; Weber, Joachim E.; Waldschmidt, Carolin; Rozanski, Michal et al. (2014): Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. In: JAMA 311 (16), S. 1622–1631. DOI: 10.1001/jama.2014.2850.

Eissa, A.; Krass, I.; Bajorek, B. V. (2012): Optimizing the management of acute ischaemic stroke. A review of the utilization of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA). In: Journal of clinical pharmacy and therapeutics 37 (6), S. 620–629. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2012.01366.x.

Fassbender, Klaus; Grotta, James C.; Walter, Silke; Grunwald, Iris Q.; Ragoschke-Schumm, Andreas; Saver, Jeffrey L. (2017): Mobile stroke units for prehospital thrombolysis, triage, and beyond. Benefits and challenges. In: The Lancet Neurology 16 (3), S. 227–237. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30008-X.

Fassbender, Klaus; Walter, Silke; Liu, Yang; Muehlhauser, Frank; Ragoschke, Andreas; Kuehl, Sandra; Mielke, Orell (2003): "Mobile stroke unit" for hyperacute stroke treatment. In: Stroke; a journal of cerebral circulation 34 (6), e44. DOI: 10.1161/01.STR.0000075573.22885.3B.

Förster, A.; Griebel, M.; Wolf, M. E.; Szabo, K.; Hennerici, M. G.; Kern, R. (2012): How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis? In: Journal of neurology 259 (7), S. 1347–1353. DOI: 10.1007/s00415-011-6354-9.

Furlan, Anthony; Higashida, Randall; Wechsler, Lawrence; Gent, Michael; Rowley, Howard; Kase, Carlos et al. (1999): Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke. In: JAMA 282 (21), S. 2003. DOI: 10.1001/jama.282.21.2003.

Fussman, Chris; Rafferty, Ann P.; Lyon-Callo, Sarah; Morgenstern, Lewis B.; Reeves, Mathew J. (2010): Lack of association between stroke symptom knowledge and intent to call 911. A population-based survey. In: Stroke 41 (7), S. 1501–1507. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.578195.

Gladstone, David J.; Rodan, Lance H.; Sahlas, Demetrios J.; Lee, Liesly; Murray, Brian J.; Ween, Jon E. et al. (2009): A citywide prehospital protocol increases access to stroke thrombolysis in Toronto. In: Stroke 40 (12), S. 3841–3844. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540377.

Goldstein, L. B.; Samsa, G. P. (1997): Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to Non-Neurologists in the Context of a Clinical Trial. In: Stroke 28 (2), S. 307–310. DOI: 10.1161/01.STR.28.2.307.

Gomes, Joao A.; Ahrens, Christine L.; Hussain, Muhammad Shazam; Winners, Stacey; Rasmussen, Peter A.; Uchino, Ken (2015): Prehospital reversal of warfarin-related coagulopathy in intracerebral hemorrhage in a mobile stroke treatment unit. In: Stroke; a journal of cerebral circulation 46 (5), e118-20. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008483.

Gory, Benjamin; Eldesouky, Islam; Sivan-Hoffmann, Rotem; Rabilloud, Murielle; Ong, Elodie; Riva, Roberto et al. (2016): Outcomes of stent retriever thrombectomy in basilar artery occlusion. An observational study and systematic review. In: Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 87 (5), S. 520–525. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310250.

Govindarajan, Prasanthi; Ghilarducci, David; McCulloch, Charles; Pierog, Jessica; Bloom, Evan; Johnston, Claiborne (2011): Comparative evaluation of stroke triage algorithms for

emergency medical dispatchers (MeDS). Prospective cohort study protocol. In: BMC neurology 11, S. 14. DOI: 10.1186/1471-2377-11-14.

Goyal, Mayank; Almekhlafi, Mohammed A.; Fan, Liqiong; Menon, Bijoy K.; Demchuk, Andrew M.; Yeatts, Sharon D. et al. (2014): Evaluation of interval times from onset to reperfusion in patients undergoing endovascular therapy in the Interventional Management of Stroke III trial. In: Circulation 130 (3), S. 265–272. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007826.

Goyal, Mayank; Demchuk, Andrew M.; Menon, Bijoy K.; Eesa, Muneer; Rempel, Jeremy L.; Thornton, John et al. (2015): Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. In: The New England journal of medicine 372 (11), S. 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905.

Grotta, James C.; Savitz, Sean I.; Persse, David (2013): Stroke severity as well as time should determine stroke patient triage. In: Stroke 44 (2), S. 555–557. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.669721.

Hacke, Werner (1995): Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke. In: JAMA 274 (13), S. 1017. DOI: 10.1001/jama.1995.03530130023023.

Hacke, Werner; Kaste, Markku; Fieschi, Cesare; Kummer, Rüdiger von; Davalos, Antoni; Meier, Dieter et al. (1998): Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). In: The Lancet 352 (9136), S. 1245–1251. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)08020-9.

Hacke Werner; Kaste Markku; Bluhmki Erich; Brozman Miroslav; Dávalos Antoni; Guidetti Donata et al.: Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke.

Harbison, J.; Hossain, O.; Jenkinson, D.; Davis, J.; Louw, S. J.; Ford, G. A. (2003a): Diagnostic Accuracy of Stroke Referrals From Primary Care, Emergency Room Physicians, and Ambulance Staff Using the Face Arm Speech Test. In: *Stroke* 34 (1), S. 71–76. DOI: 10.1161/01.STR.0000044170.46643.5E.

Harbison, J.; Hossain, O.; Jenkinson, D.; Davis, J.; Louw, S. J.; Ford, G. A. (2003b): Diagnostic Accuracy of Stroke Referrals from Primary Care, Emergency Room Physicians, and Ambulance Staff Using the Face Arm Speech Test. In: *Stroke* 34 (1), S. 71–76. DOI: 10.1161/01.STR.0000044170.46643.5E.

Heldner, Mirjam R.; Hsieh, Kety; Broeg-Morvay, Anne; Mordasini, Pasquale; Bühlmann, Monika; Jung, Simon et al. (2016): Clinical prediction of large vessel occlusion in anterior circulation stroke. Mission impossible? In: *Journal of neurology* 263 (8), S. 1633–1640. DOI: 10.1007/s00415-016-8180-6.

Hemphill, J. Claude; Greenberg, Steven M.; Anderson, Craig S.; Becker, Kyra; Bendok, Bernard R.; Cushman, Mary et al. (2015): Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. In: *Stroke* 46 (7), S. 2032–2060. DOI: 10.1161/STR.0000000000000069.

Hennerici, M. G.; Kern, R. (2017): S1- Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. Hg. v. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. DGN. Stuttgart. Online verfügbar unter <https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017>, zuletzt geprüft am 01.12.2017.

Helwig SA.;Ragoschke-Schumm A.; Schwindling L.; et al. (2019): Prehospital Stroke Management Optimized by Use of Clinical Scoring vs Mobile Stroke Unit for Triage of Patients with Stroke. A Randomized Clinical Trial. In: JAMA neurology. DOI:10.1001/jamaneurol.2019.2829

Dirk M. Hermann, Thorsten Steiner, Hans-Christoph Diener: Vaskuläre Neurologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2010).

Hov, Maren Ranhoff; Zakariassen, Erik; Lindner, Thomas; Nome, Terje; Bache, Kristi G.; Røislien, Jo et al. (2017): Interpretation of Brain CT Scans in the Field by Critical Care Physicians in a Mobile Stroke Unit. In: Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging. DOI: 10.1111/jon.12458.

Itrat, Ahmed; Taqui, Ather; Cerejo, Russell; Briggs, Farren; Cho, Sung-Min; Organek, Natalie et al. (2016): Telemedicine in Prehospital Stroke Evaluation and Thrombolysis. Taking Stroke Treatment to the Doorstep. In: JAMA neurology 73 (2), S. 162–168. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.3849.

Jauch, Edward C.; Saver, Jeffrey L.; Adams, Harold P.; Bruno, Askiel; Connors, J. J. Buddy; Demaerschalk, Bart M. et al. (2013): Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In: Stroke 44 (3), S. 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.

Jonathan Emberson PhD; Prof Kennedy R Lees MD; Prof Patrick Lyden MD; Lisa Blackwell BSc; Prof Gregory Albers MD; Prof Erich Bluhmki PhD et al.: Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials.

Jovin, Tudor G.; Chamorro, Angel; Cobo, Erik; Miquel, María A. de; Molina, Carlos A.; Rovira, Alex et al. (2015): Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. In: The New England journal of medicine 372 (24), S. 2296–2306. DOI: 10.1056/NEJMoA1503780.

Katzan, Irene L.; Hammer, Maxim D.; Hixson, Eric D.; Furlan, Anthony J.; Abou-Chebl, Alex; Nadzam, Deborah M. (2004): Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. In: Archives of neurology 61 (3), S. 346–350. DOI: 10.1001/archneur.61.3.346.

Kennedy R Lees; Erich Bluhmki; Rüdiger von Kummer; Thomas G Brott; Danilo Toni; James C Grotta et al.: Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials.

Khatri, Pooja; Hill, Michael D.; Palesch, Yuko Y.; Spilker, Judith; Jauch, Edward C.; Carrozzella, Janice A. et al. (2008): Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial. In: International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society 3 (2), S. 130–137. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2008.00151.x.

Khatri, Pooja; Yeatts, Sharon D.; Mazighi, Mikael; Broderick, Joseph P.; Liebeskind, David S.; Demchuk, Andrew M. et al. (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. In: The Lancet Neurology 13 (6), S. 567–574. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70066-3.

Kidwell, Chelsea S.; Jahan, Reza; Gornbein, Jeffrey; Alger, Jeffry R.; Nenov, Val; Ajani, Zahra et al. (2013): A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. In: The New England journal of medicine 368 (10), S. 914–923. DOI: 10.1056/NEJMoA1212793.

Kidwell, Chelsea S.; Wintermark, Max (2008): Imaging of intracranial haemorrhage. In: *The Lancet Neurology* 7 (3), S. 256–267. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70041-3.

Kim, Joon-Tae; Fonarow, Gregg C.; Smith, Eric E.; Reeves, Mathew J.; Navalkale, Digvijaya D.; Grotta, James C. et al. (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. In: *Circulation* 135 (2), S. 128–139. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023336.

Kolominsky-Rabas, P. L.; Sarti, C.; Heuschmann, P. U.; Graf, C.; Siemonsen, S.; Neundoerfer, B. et al. (1998): A Prospective Community-Based Study of Stroke in Germany The Erlangen Stroke Project (ESPro). Incidence and Case Fatality at 1, 3, and 12 Months. In: *Stroke* 29 (12), S. 2501–2506. DOI: 10.1161/01.STR.29.12.2501.

Kolominsky-Rabas, P. L.; Weber, M.; Gefeller, O.; Neundoerfer, B.; Heuschmann, P. U. (2001): Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria. Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. In: *Stroke* 32 (12), S. 2735–2740. DOI: 10.1161/hs1201.100209.

Kolominsky-Rabas, Peter L.; Heuschmann, Peter U.; Marschall, Daniela; Emmert, Martin; Baltzer, Nikoline; Neundorfer, Bernhard et al. (2006): Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation* 37 (5), S. 1179–1183. DOI: 10.1161/01.STR.0000217450.21310.90.

Kostopoulos, P.; Walter, S.; Haass, A.; Papanagiotou, P.; Roth, C.; Yilmaz, U. et al. (2012): Mobile stroke unit for diagnosis-based triage of persons with suspected stroke. In: *Neurology* 78 (23), S. 1849–1852. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318258f773.

KOTHARI, R.; PANCIOLO, A.; LIU, T.; Brott, T.; BRODERICK, J. (1999): Cincinnati Prehospital Stroke Scale. Reproducibility and Validity. In: *Annals of Emergency Medicine* 33 (4), S. 373–378. DOI: 10.1016/S0196-0644(99)70299-4.

Kwan, Joseph; Hand, Peter; Sandercock, Peter (2004): A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. In: *Age and ageing* 33 (2), S. 116–121. DOI: 10.1093/ageing/afh064.

GBD 2019 Stroke Collaborators (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990 - 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*, 20(10), 795 - 820. DOI:10.1016/S1474-4422(21)00252-0

La Pérez de Ossa, N; Carrera, D, Gorchs, M, Querol, M; Millán M, Gomis M et al. (2014): Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion. The rapid arterial occlusion evaluation scale. In: *Stroke* 45 (1), S. 87–91. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003071.

Lecouturier, Jan; Rodgers, Helen; Murtagh, Madeleine J.; White, Martin; Ford, Gary A.; Thomson, Richard G. (2010): Systematic review of mass media interventions designed to improve public recognition of stroke symptoms, emergency response and early treatment. In: *BMC public health* 10, S. 784. DOI: 10.1186/1471-2458-10-784.

Lees, Kennedy R.; Emberson, Jonathan; Blackwell, Lisa; Bluhmki, Erich; Davis, Stephen M.; Donnan, Geoffrey A. et al. (2016): Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes. A Pooled Analysis of 9 Trials. In: *Stroke* 47 (9), S. 2373–2379. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013644.

Lima FO, Silva GS, Furie KL, Frankel MR, Lev MH, Camargo EC, Haussen DC, Singhal AB, Korosthetz WJ (2016): Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination: A Simple and Accurate Prehospital Scale to Detect Large Vessel Occlusion Strokes. In: Stroke.2016 Aug;47(8):1997-2002. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013301.Epub 2016 Jun 30.

Lin, Cheryl B.; Peterson, Eric D.; Smith, Eric E.; Saver, Jeffrey L.; Liang, Li; Xian, Ying et al. (2012): Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke. In: Circulation. Cardiovascular quality and outcomes 5 (4), S. 514–522. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965210.

Luengo-Fernandez, Ramon; Violato, Mara; Candio, Paulo et Leal, Jose: Economic burden of stroke across Europe: A population -based cost Analysis; European Stroke Journal 2020; Vol.5 (I) 17 - 25

Masuhr, Karl F.; Neumann, Marianne; Pfiester P. (2013): Neurologie. 7. Aufl.: THIEME.

Mendelow, A. David; Gregson, Barbara A.; Rowan, Elise N.; Murray, Gordon D.; Gholkar, Anil; Mitchell, Patrick M. (2013): Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II). A randomised trial. In: The Lancet 382 (9890), S. 397–408. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60986-1.

Meretoja, Atte; Strbian, Daniel; Mustanoja, Satu; Tatlisumak, Turgut; Lindsberg, Perttu J.; Kaste, Markku (2012): Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. In: Neurology 79 (4), S. 306–313. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31825d6011.

Messé, Steven R.; Khatri, Pooja; Reeves, Mathew J.; Smith, Eric E.; Saver, Jeffrey L.; Bhatt, Deepak L. et al. (2016): Why are acute ischemic stroke patients not receiving IV tPA? Results from a national registry. In: Neurology 87 (15), S. 1565–1574. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003198.

Meyer, B. C.; Lyden, P. D. (2009): The modified National Institutes of Health Stroke Scale: its time has come. In: *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society* 4 (4), S. 267–273. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00294. x.

Molyneux, Andrew J.; Kerr, Richard S. C.; Birks, Jacqueline; Ramzi, Najib; Yarnold, Julia; Sneade, Mary; Rischmiller, Joan (2009): Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). Long-term follow-up. In: *The Lancet Neurology* 8 (5), S. 427–433. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70080-8.

Mosley, Ian; Nicol, Marcus; Donnan, Geoffrey; Patrick, Ian; Dewey, Helen (2007): Stroke symptoms and the decision to call for an ambulance. In: *Stroke* 38 (2), S. 361–366. DOI: 10.1161/01.STR.0000254528.17405.cc.

Muir, Keith W.; Buchan, Alastair; Kummer, Rudiger von; Rother, Joachim; Baron, Jean-Claude (2006): Imaging of acute stroke. In: *The Lancet Neurology* 5 (9), S. 755–768. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70545-2.

Mukherjee, Debraj; Patil, Chirag G. (2011): Epidemiology and the global burden of stroke. In: *World neurosurgery* 76 (6 Suppl), S85-90. DOI: 10.1016/j.wneu.2011.07.023.

Nils Wahlgren; Niaz Ahmed; Antoni Dávalos; Werner Hacke; Mónica Millán; Keith Muir et al.: Thrombolysis with alteplase 3–4·5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study.

Nils Wahlgren; Niaz Ahmed; Antoni Dávalos; Werner Hacke; Mónica Millán; Keith Muir et al.: Thrombolysis with alteplase 3–4·5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study.

Nogueira, Raul G.; Jadhav, Ashutosh P.; Haussen, Diogo C.; Bonafe, Alain; Budzik, Ronald F.; Bhuva, Parita et al. (2017): Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. In: The New England journal of medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442.

Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (2013). In: The Cochrane database of systematic reviews (9), CD000197.

Spiotta Alejandro M, Vargas Jan, Turner Raymond, M Imran Chaudry, Batternhouse Holly, Turk Aquilla S (2014): The golden hour of stroke intervention: effect of thrombectomy procedural time in acute ischemic stroke on outcome; J Neurointerv Surg; 2014 Sep;6(7): 511-6 doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010726.Epub 20; 13 Sep 7.

Parker, Stephanie A.; Bowry, Ritvij; Wu, Tzu-Ching; Noser, Elizabeth A.; Jackson, Kamilah; Richardson, Laura et al. (2015): Establishing the first mobile stroke unit in the United States. In: Stroke; a journal of cerebral circulation 46 (5), S. 1384–1391. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007993.

Patel, Mehul D.; Rose, Kathryn M.; O'Brien, Emily C.; Rosamond, Wayne D. (2011): Prehospital notification by emergency medical services reduces delays in stroke evaluation: findings from the North Carolina stroke care collaborative. In: Stroke; a journal of cerebral circulation 42 (8), S. 2263–2268. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.605857.

Pfefferkorn, Thomas; Holtmannspotter, Markus; Schmidt, Caroline; Bender, Andreas; Pfister, Hans-Walter; Straube, Andreas et al. (2010): Drip, ship, and retrieve: cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion. In: Stroke; a journal of cerebral circulation 41 (4), S. 722–726. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.567552.

Powers, William J.; Derdeyn, Colin P.; Biller, José; Coffey, Christopher S.; Hoh, Brian L.; Jauch, Edward C. et al. (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. In: *Stroke* 46 (10), S. 3020–3035. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074.

Quinn, T. J.; Dawson, J.; Walters, M. R.; Lees, K. R. (2009): Functional outcome measures in contemporary stroke trials. In: *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society* 4 (3), S. 200–205. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00271. x.

Qureshi, Adnan I.; Ezzeddine, Mustapha A.; Nasar, Abu; Suri, M. Fareed K.; Kirmani, Jawad F.; Hussein, Haitham M. et al. (2007): Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. In: *The American journal of emergency medicine* 25 (1), S. 32–38. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.07.008.

RANKIN, J. (1957): Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. In: *Scott Med J* 2 (5), S. 200–215. DOI: 10.1177/003693305700200504.

Ringleb, Peter A.; Veltkamp, Roland (2015): Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015). Hg. v. Hans-Christoph Diener, Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Thieme Verlag. DGN. Stuttgart. Online verfügbar unter <https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall>, zuletzt geprüft am 01.12.2017.

Robinson, Thompson G.; Reid, Ann; Haunton, Victoria Joanna; Wilson, Andrew; Naylor, A. Ross (2013): The face arm speech test. Does it encourage rapid recognition of important stroke warning symptoms? In: *Emergency medicine journal : EMJ* 30 (6), S. 467–471. DOI: 10.1136/emered-2012-201471.

Rodrigo, Ramon; Fernandez-Gajardo, Rodrigo; Gutierrez, Rodrigo; Matamala, Jose; Carrasco, Rodrigo; Miranda-Merchak, Andres; Feuerhake, Walter (2013): Oxidative Stress and Pathophysiology of Ischemic Stroke. Novel Therapeutic Opportunities. In: CNSNDDT 12 (5), S. 698–714. DOI: 10.2174/1871527311312050015.

Rodriguez-Luna, D.; Piñeiro, S.; Rubiera, M.; Ribo, M.; Coscojuela, P.; Pagola, J. et al. (2013): Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. In: European journal of neurology 20 (9), S. 1277–1283. DOI: 10.1111/ene.12180.

Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, et al. Stroke 2010;

Rothwell, P. M.; Coull, A. J.; Le Silver; Fairhead, J. F.; Giles, M. F.; Lovelock, C. E. et al. (2005): Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). In: The Lancet 366 (9499), S. 1773–1783. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67702-1.

Sakamoto, Yuki; Koga, Masatoshi; Yamagami, Hiroshi; Okuda, Satoshi; Okada, Yasushi; Kimura, Kazumi et al. (2013): Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage. The stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. In: Stroke 44 (7), S. 1846–1851. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001212.

Saver, Jeffrey L. (2006): Time is brain--quantified. In: Stroke 37 (1), S. 263–266. DOI: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.

Saver, Jeffrey L.; Fonarow, Gregg C.; Smith, Eric E.; Reeves, Mathew J.; Grau-Sepulveda, Maria V.; Pan, Wenqin et al. (2013): Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. In: JAMA 309 (23), S. 2480–2488. DOI: 10.1001/jama.2013.6959.

Saver, Jeffrey L.; Goyal, Mayank; Bonafe, Alain; Diener, Hans-Christoph; Levy, Elad I.; Pereira, Vitor M. et al. (2015): Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. In: The New England journal of medicine 372 (24), S. 2285–2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061.

Saver, Jeffrey L.; Jahan, Reza; Levy, Elad I.; Jovin, Tudor G.; Baxter, Blaise; Nogueira, Raul G. et al. (2012): Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT). A randomised, parallel-group, non-inferiority trial. In: The Lancet 380 (9849), S. 1241–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1.

Scholten, N.; Pfaff, H.; Lehmann, H. C.; Fink, G. R.; Karbach, U. (2013): Thrombolyse des akuten Schlaganfalls--Eine deutschlandweite Analyse der regionalen Versorgung. In: Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 81 (10), S. 579–585. DOI: 10.1055/s-0033-1350496.

Schwamm, L. H.; Ali, S. F.; Reeves, M. J.; Smith, E. E.; Saver, J. L.; Messe, S. et al. (2013): Temporal Trends in Patient Characteristics and Treatment With Intravenous Thrombolysis Among Acute Ischemic Stroke Patients at Get With the Guidelines-Stroke Hospitals. In: Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes 6 (5), S. 543–549. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000095.

Selnes, Ola A.; Vinters, Harry V. (2006): Vascular cognitive impairment. In: Nature clinical practice. Neurology 2 (10), S. 538–547. DOI: 10.1038/ncpneuro0294.

Steinmetz, Helmut (2012): Subarachnoidalblutung (SAB). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Hg. v. Hans-Christoph Diener, Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Thieme Verlag. DGN. Stuttgart. Online verfügbar unter <https://www.dgn.org/leitlinien/2318-11-26-2012-subarachnoidalsblutung-sab>, zuletzt aktualisiert am 2015.

Schönenberger S., Uhlmann L., Hacke W., Effect of Concious Sedation vs General Anesthesie on Early Neurological Improvement Amnog Patients with Ischemic Stroke Undergoing Endovaskular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. JAMA.2016 Nov 15; 316(19):1986-1996. Doi:10.1001/jams.2016.16623

Schwindling L., Ragoschke-Schumm A., Kettner M, Prehospital Imaging-Based Triage of Head Trauma With a Mobile Stroke Unit: First Evidence and Literature Review. J Neuroimaging.2016 Sep.; 26 (5): 489-93. Doi: 10-1111/jon.12355. Epub 2016 May 9

S2e Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls AWMF – Registernummer 030 – 046, Version 2021

The IST-3 collaborative group (2012a): 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. In: The Lancet 379 (9834), S. 2352–2363. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5.

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke.

Tomsick, Thomas A.; Yeatts, Sharon D.; Liebeskind, David S.; Carrozzella, Janice; Foster, Lydia; Goyal, Mayank et al. (2015): Endovascular revascularization results in IMS III. Intracranial ICA and M1 occlusions. In: Journal of neurointerventional surgery 7 (11), S. 795–802. DOI: 10.1136/neurintsurg-2014-011318.

Tong, David; Reeves, Mathew J.; Hernandez, Adrian F.; Zhao, Xin; Olson, Daiwai M.; Fonarow, Gregg C. et al. (2012): Times from symptom onset to hospital arrival in the Get with

the Guidelines--Stroke Program 2002 to 2009. Temporal trends and implications. In: Stroke 43 (7), S. 1912–1917. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.644963.

Turc, Guillaume; Maïer, Benjamin; Naggara, Olivier; Seners, Pierre; Isabel, Clothilde; Tisserand, Marie et al. (2016): Clinical Scales Do Not Reliably Identify Acute Ischemic Stroke Patients With Large-Artery Occlusion. In: Stroke 47 (6), S. 1466–1472. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013144.)

Tzu-Ching Wu, Stephanie A. Parker, Amanda Jagolino, Jose-Miguel Yamal, Ritvij Bowry, Abraham Thomas, Amy Yu, James C Grotta: Telemedicine Can Replace the Neurologist on a Mobile Stroke Unit. 2017 Feb;48(2):493-496. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015363. Epub 2017 Jan 12.

Wahlgren, Nils; Ahmed, Niaz; Dávalos, Antoni; Ford, Gary A.; Grond, Martin; Hacke, Werner et al. (2007): Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). An observational study. In: The Lancet 369 (9558), S. 275–282. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60149-4.

Wahlgren, Nils; Moreira, Tiago; Michel, Patrik; Steiner, Thorsten; Jansen, Olav; Cognard, Christophe et al. (2016): Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. In: International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society 11 (1), S. 134–147. DOI: 10.1177/1747493015609778.

Walter, Silke; Kostopoulos, Panagiotis; Haass, Anton; Keller, Isabel; Lesmeister, Martin; Schlechtriemen, Thomas et al. (2012): Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital. A randomised controlled trial. In: The Lancet Neurology 11 (5), S. 397–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70057-1.

Walter, Silke; Kostopoulos, Panagiotis; Haass, Anton; Lesmeister, Martin; Grasu, Mihaela; Grunwald, Iris et al. (2011): Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke. In: *Annals of neurology* 69 (3), S. 581–586. DOI: 10.1002/ana.22355.

Walter, Silke; Kostopoulos, Panagiotis; Haass, Anton; Helwig, Stefan; Keller, Isabel; Licina, Tamara et al. (2010): Bringing the hospital to the patient. First treatment of stroke patients at the emergency site. In: *PloS one* 5 (10), e13758. DOI: 10.1371/journal.pone.0013758.

Wendt, Matthias; Ebinger, Martin; Kunz, Alexander; Rozanski, Michal; Waldschmidt, Carolin; Weber, Joachim E. et al. (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. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation* 46 (3), S. 740–745. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008159.

Wojner-Alexandrov, Anne W.; Alexandrov, Andrei V.; Rodriguez, Diana; Persse, David; Grotta, James C. (2005): Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). In: *Stroke* 36 (7), S. 1512–1518. DOI: 10.1161/01.STR.0000170700.45340.39.