Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität

eingereicht von PD Dr. med. C. Schmidt

Einfluss des IVENA-Meldesystems auf die *door-to-needle time* und die *door-to-groin time* bei Schlaganfallpatienten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Marie Charlotte Hennighausen

aus Fulda

Göttingen 2022

Die vorliegende Dissertation wurde in Kassel im Zeitraum von August 2018 bis November 2021 unter der Betreuung von PD Dr. med. C. Schmidt angefertigt.

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer:	PD Dr. med. C. Schmidt
Ko-Betreuer:	PD Dr. med. D. Behme

Prüfungskommission

Referent	PD Dr. med. C. Schmidt
Ko-Referent:	PD Dr. med. D. Behme
Promotor:	Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 24.01.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Einfluss des IVENA-Meldesystems auf die *door-to-needle time* und die *door-to-groin time* bei Schlaganfallpatienten" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den …… ……

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ..... **I**

Abbildungsverzeichnis ..... **IV**

Tabellenverzeichnis ..... **IV**

Abkürzungsverzeichnis ..... **V**

1 Einleitung **1**

1.1 Definition, Ätiologie und Epidemiologie des akuten ischämischen Insults 1

1.2 Klassifikationen und Symptome des akuten ischämischen Insults 2

1.3 Diagnostik des akuten ischämischen Insults 4

1.3.1 NIHSS 6

1.3.2 Bildgebung 8

1.4 Therapie des akuten ischämischen Insults 10

1.4.1 Systemische Thrombolyse 10

1.4.2 Mechanische Rekanalisation 12

1.4.3 Supportive Therapie 13

1.4.4 Stroke Unit 14

1.5 Prognose des akuten ischämischen Insults 14

1.5.1 Einfluss des Zeitfensters auf den Behandlungserfolg 15

1.5.2 Qualitätsmerkmale der Akutbehandlung von Schlaganfällen 16

1.5.3 Einflussfaktoren auf die DNT 16

1.6 Voranmeldung von Patienten im Krankenhaus 17

1.6.1 Einfluss einer Voranmeldung auf intrahospitale Zeitfenster 17

1.6.2 IVENA eHealth 18

1.7 Prä- und intrahospitale Logistik 19

1.7.1 Prähospitale Logistik 19

1.7.2 Intrahospitale Logistik 20

1.8 Prähospitale Kommunikation 21

1.8.1 Kommunikation vor IVENA 21

1.8.2 Kommunikation mit IVENA 21

1.9 Ziel der Arbeit 21

2 Material und Methoden **23**

2.1 Patientenkollektiv 23

2.1.1 Kollektiv zur Untersuchung der DNT und der DGT 23

2.1.2 Kollektiv zur Untersuchung der ONT und der OGT 24

2.2 Datenquellen 25

2.3 Ermittlung der Kennzeiten 26

2.3.1 Bestimmung des Symptombeginns ... 26
2.3.2 Bestimmung des Beginns der systemischen Lysetherapie ... 27
2.3.3 Bestimmung des Beginns der mechanischen Thrombektomie ... 27
2.3.4 Ermittlung prä- und innerklinische Zeitfenster ... 27
2.4 Statistische Analyse ... 27

3 Ergebnisse ... 30

3.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs ... 30
3.1.1 Entwicklung der Lyserate ... 32
3.1.2 Entwicklung der Thrombektomierate ... 33
3.2 Analyse der ODT ... 34
3.3 Analyse der DNT ... 36
3.3.1 Beschreibung der Kohorte der Analyse der DNT ... 36
3.3.2 Unifaktorielle Analyse der DNT ... 36
3.3.3 Multifaktorielle Varianzanalyse der DNT ... 37
3.4 Analyse der DGT ... 38
3.4.1 Beschreibung der Kohorte der Analyse der DGT ... 38
3.4.2 Unifaktorielle Analyse der DGT ... 38
3.4.3 Multifaktorielle Varianzanalyse der DGT ... 39
3.5 Analyse der ONT ... 40
3.5.1 Beschreibung der Kohorte der Analyse der ONT ... 40
3.5.2 Unifaktorielle Analyse der ONT ... 40
3.5.3 Multifaktorielle Varianzanalyse der ONT ... 41
3.6 Analyse der OGT ... 42
3.6.1 Beschreibung der Kohorte der Analyse der OGT ... 42
3.6.2 Unifaktorielle Analyse der OGT ... 42
3.6.3 Multifaktorielle Varianzanalyse ... 43

4 Diskussion ... 45

4.1 Betrachtung des Patientenkollektivs und der Therapieraten ... 45
4.1.1 Lyserate ... 47
4.1.2 Thrombektomierate ... 48
4.2 Therapeutisches Vorgehen ... 49
4.3 Präklinisches Zeitfenster ... 49
4.4 Innerklinische Zeitfenster ... 51
4.4.1 Logistische Einflussfaktoren auf die DNT und DGT ... 51
4.4.2 Medizinische Einflussfaktoren auf die DNT und DGT ... 53
4.5 Gesamtzeitfenster bis zum Therapiestart ... 54
4.6 Betrachtung der Schlaganfallakutversorgung im Klinikum Kassel ... 54
4.7 Störgrößen und methodische Schwächen ... 55
4.8 Ausblick ... 56

5 Zusammenfassung ... 57

6 Anhang 59

7 Literaturverzeichnis 62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung des untersuchten Zeitraums in drei Abschnitte 28
Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten der Gesamtkohorte 30
Abbildung 3: Verteilung des NIHSS-Scores 31
Abbildung 4: Patientenaufkommen an den verschiedenen Wochentagen 32
Abbildung 5: Auftragung der ODT der Gesamtkohorte 34
Abbildung 6: Entwicklung der ODT über die drei Zeiträume 35
Abbildung 7: Entwicklung der DNT über die drei Zeiträume 37
Abbildung 8: Entwicklung der DGT über die drei Zeiträume 39
Abbildung 9: Entwicklung der ONT über die drei Zeiträume 41
Abbildung 10: Entwicklung der OGT über die drei Zeiträume 43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter des FAST-Checks (modifiziert nach Kleindorfer et al. 2007) 5
Tabelle 2: Parameter der NIHSS (Lyden et al. 2001) 7
Tabelle 3: Befunde des ischämischen Schlaganfalls in der nativen kranialen Computertomografie (modifiziert nach Hacke 2016) 8
Tabelle 4: Übersicht über die Behinderungsgrade der mRS (Farrell et al. 1991) 15
Tabelle 5: „ABCDE-Schema“ für eine strukturierte Untersuchung in Notfallsituationen 20
Tabelle 6: Ausschlusskriterien zur Untersuchung der DNT und DGT 24
Tabelle 7: Ausschlusskriterien zur Untersuchung der ONT und OGT 24
Tabelle 8: Quellen der Analyse-Parameter 26
Tabelle 9: Gegenüberstellung des medianen Patientenalters, der Geschlechterverteilung und des medianen NIHSS-Scores in den einzelnen Subkohorten 32
Tabelle 10: Entwicklung der Lyserate 33
Tabelle 11: Entwicklung der Thrombektomierate 33
Tabelle 12: Entwicklung der ODT 35
Tabelle 13: Deskriptive Analyse der DNT 36
Tabelle 14: Multifaktorielle Analyse der DNT 38
Tabelle 15: Deskriptive Analyse der DGT 39
Tabelle 16: Multifaktorielle Analyse der DGT 40
Tabelle 17: Deskriptive Analyse der ONT 41
Tabelle 18: Multifaktorielle Analyse der ONT 42
Tabelle 19: Deskriptive Beschreibung der OGT 43
Tabelle 20: Multifaktorielle Analyse der OGT 44

Abkürzungsverzeichnis

ASPECTS	Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score
cCT	Kraniale Computertomografie
CTA	CT-Angiografie
DALY	*Disability-adjusted life year*
DNT	*Door-to-needle time*
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGT	*Door-to-groin time*
DWI	*Diffusion-weighted imaging*
EPA	Elektronische Patientenakte
EQS	Externe Qualitätssicherung Schlaganfall
GCS	Glasgow Coma Scale
INR	*International Normalized Ratio*
mRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomografie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
ODT	*Onset-to-door time*
OGT	*Onset-to-groin time*
ONT	*Onset-to-needle time*
rtPA	*Recombinant tissue plasminogen activator*
SOP	*Standard operating procedure*
TIA	Transitorische ischämische Attacke

1 Einleitung

1.1 Definition, Ätiologie und Epidemiologie des akuten ischämischen Insults

Der Schlaganfall gehört zu den vaskulären Krankheiten des zentralen Nervensystems. Es wird zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Insult unterschieden. Der ischämische Schlaganfall macht dabei circa 80 – 85% aller Schlaganfälle, der hämorrhagische Schlaganfall circa 10 – 15% aller Schlaganfälle aus (DGN 2017). Bei dem hämorrhagischen Insult unterscheidet man zwischen intrazerebralen und subarachnoidalen Blutungen. Die Differenzierung der verschiedenen Krankheitsbilder erfolgt durch bildgebende Verfahren. Diese Arbeit befasst sich ausschließlich mit dem ischämischen Insult.

In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird der ischämische Schlaganfall als ein „akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns“ (DGN 2021) definiert.

Die Durchblutungsstörungen befinden sich im arteriellen Stromgebiet, weshalb es zu einem verminderten zerebralen Blutfluss und dadurch zu einer verminderten Sauerstoffversorgung des umliegenden Hirngewebes kommt. Der Blutfluss ist von verschiedenen Parametern wie dem Blutdruck, dem peripheren Gefäßwiderstand und dem intrakraniellen Druck abhängig. Eine Ischämie entsteht dann, wenn Hirnzellen nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt und so in ihrer Funktion eingeschränkt werden. Dauert die Ischämie an, kommt es zu einem Infarkt, bei dem die Zellstruktur nicht mehr erhalten werden kann. Ein supratentorieller Infarkt hat dabei durchschnittlich ein Volumen von 54 mL (Saver 2006). Bei einem großen Territorialinfarkt werden ohne Therapie circa 120 Millionen Neuronen irreversibel geschädigt. Dies entspricht dem Neuronenverlust im physiologischen Alterungsprozess von 3,6 Jahren (Saver 2006). Die Verminderung, beziehungsweise Unterbrechung des Blutflusses kann sowohl embolischer als auch thrombotischer Ursache sein. Bei embolischen Infarkten werden die Emboli meist aus dem Herzen verschleppt, weshalb kardiale Erkrankungen wie akute Myokardinfarkte, Vorhofflimmern, Erkrankungen der Klappen, Herzrhythmusstörungen oder die koronare Herzkrankheit Risikofaktoren für einen Schlaganfall darstellen. Auch arterioarterielle Embolien, bei welchen sich Emboli beispielsweise an der Karotisbifurkation lösen und so in die intrazerebralen Gefäße gelangen, sind möglich. Bei thrombotischen Infarkten sind meist arteriosklerotische Veränderungen oder Gefäßverletzungen an der Tunica intima aber auch Vaskulitiden ursächlich. Auch

Dissektionen der Arteria carotis interna, der Arteria vertebralis oder der intrazerebralen Arterien können durch eine Lumeneinengung des Gefäßes zu Ischämien führen.

Der Schlaganfall gilt als eine der wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität. In der Global Burden Disease Study von 2016 wird der Schlaganfall mit 5,5 Millionen Verstorbenen in 2016 zur zweithäufigsten Todesursache (nach der *ischaemic heart disease*) weltweit erklärt (Johnson et al. 2019). Dabei verstarben 2,7 Millionen Menschen an einem ischämischen und 2,8 Millionen Menschen an einem hämorrhagischen Schlaganfall. Insgesamt verringerte sich jedoch die globale altersstandardisierte Mortalitätsrate von Schlaganfällen zwischen 1990 und 2016 um 36,2% (Johnson et al. 2019).

Im Vergleich dazu kam eine retrospektive Analyse der Mortalität bei ischämischen Schlaganfällen in Deutschland zu dem Ergebnis, dass die Mortalität zwischen 1998 und 2015 bei Männern um 66 Prozent und bei Frauen um 63 Prozent gesenkt werden konnte (Rücker et al. 2018).

Der Schlaganfall war zudem der zweithäufigste Grund für eine krankheitsbedingte Behinderung. Als Maß für die Quantifizierung der Krankheitsbelastung können die *disability adjusted life years* (DALYs) herangezogen werden. Dabei lag der ischämische Schlaganfall mit 51,9 Millionen Jahren weltweit hinter dem hämorrhagischen Schlaganfall mit 64,5 Millionen Jahren (Johnson et al. 2019). Auch wenn der Grad der Einschränkung, der durch den Insult ausgelöst wird, zwischen 1990 und 2016 um 34,2 Prozent zurück ging, stieg die absolute Anzahl an DALYs. Johnson et al. erklären dies durch weltweiten Bevölkerungswachstum und -alterung. Auch wenn die Inzidenz sinkt, lässt sich aufgrund der verbesserten Schlaganfalltherapie mit erhöhter Überlebenswahrscheinlichkeit eine höhere Prävalenz an Patienten mit Langzeitfolgen von Schlaganfällen finden (Johnson et al. 2019).

1.2 Klassifikationen und Symptome des akuten ischämischen Insults

Das Leitsymptom des ischämischen Schlaganfalls ist das akute fokal-neurologische Defizit, welches sich je nach Lokalisation der Minderdurchblutung klinisch präsentiert. Unabhängig von der Lokalisation sind allerdings eine Bewusstseinstrübung, Schwindel und einseitig gesteigerte Muskeleigenreflexe möglich. Grundsätzlich kann die arterielle Blutversorgung des Gehirns in das vordere Karotisstromgebiet und das hintere vertebrobasiläre Stromgebiet einteilt werden. Während sich eine Minderversorgung der Arteria cerebri media („Mediainfarkt“) und der Arteria carotis interna häufig in einer kontralateralen brachiofazialen, sensomotorischen Hemisymptomatik manifestiert (Hacke 2016), äußert sich die Minderversorgung der Arteria cerebri anterior („Anteriorinfarkt“) meist in einer kontralateralen, beinbetonten Hemiparese und Apraxie.

Bei Infarkten der Arteria vertebralis leiden die Patienten[1] häufig unter Drehschwindel, sogenannte *drop attacks*, einem Tinnitus oder Sehstörungen. Schwindel, Nystagmus und Dysmetrie sind hingegen Symptome eines Infarktes im Gebiet der Arteria inferior posterior cerebelli. Ein Verschluss, der unbehandelt mit einer hohen Mortalität einhergeht, ist der Verschluss der Arteria basilaris. Je nach genauer Lokalisation des Verschlusses kommt es zu einer Vigilanzminderung, Zeichen einer Hirnstammschädigung und schweren motorischen Störungen. Bei einem Posteriorinfarkt, dem Verschluss der Arteria cerebri posterior, zeigen Patienten eine kontralaterale homonyme Hemianopsie und gegebenenfalls Symptome eines Thalamusinfarktes.

Des Weiteren lassen sich die Infarkte anhand ihrer Morphologie einteilen. Territorialinfarkte sind meist große Infarkte, deren Territorium sich keilförmig kortikal und subkortikal ausdehnt. Sie entstehen zumeist durch Embolien oder Arteriosklerose größerer Gefäße (Hacke 2016) . Lakunäre Infarkte sind dagegen weitaus kleiner und liegen subkortikal in der Nähe der Stammganglien oder des Hirnstamms. Sie entstehen meist durch Mikroangiopathien. Hämodynamisch bedingte Infarkte liegen häufig subkortikal in den Endstromgebieten der Arterien, weshalb sie auch als „Ischämie der letzten Wiese“ bezeichnet werden. In einem Hirnareal, in dem die Perfusion durch Stenosen schon vorbestehend eingeschränkt war, kommt es bei einer hämodynamischen Verschlechterung zur Minderperfusion mit Gewebsuntergang. Darüber hinaus können Dissektionen der arteriellen Gefäße zu hämodynamischen Infarkten führen (Hacke 2016).

Von dem tatsächlichen Schlaganfall abzugrenzen ist die transitorische ischämische Attacke (TIA), welche, wie der Schlaganfall auch, durch eine lokale Durchblutungsstörung im Gehirn entsteht. Diese Durchblutungsstörung entsteht zumeist durch die Ablösung von Mikroembolien aus Stenosen und Plaques der Arteria carotis interna und ist allerdings nicht mit einer permanenten Infarzierung assoziiert. Es entstehen ähnliche neurologische Defizite wie bei einem ischämischen Insult, welche sich aber in höchstens 24 Stunden zurückbilden und auf keinen, in der Bildgebung erkennbaren, Infarkt zurückzuführen sind. Dennoch ist nach einer TIA das Risiko, innerhalb der folgenden drei Monate einen Schlaganfall zu erleiden, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht (Kleindorfer et al. 2005).

Des Weiteren gibt es einige Diagnosen, die sich klinisch nur schwer von akuten Schlaganfällen abgrenzen lassen. Diese werden als *stroke mimics* bezeichnet. Dazu zählen unter anderem die Hypoglykämie, die Migräne, der epileptische Anfall, die schwere Infektion, die periphere Nervenschädigung, die Neuritis verstibularis und der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel, die Alkoholintoxikation und die funktionelle

[1] Aus Gründen der Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit die männliche Form personenbezogener Substantive und Pronomina verwendet. Das gewählte generische Maskulinum bezieht sich zugleich auf männliche, weibliche und andere Geschlechteridentitäten.

Störung. Die im Rahmen dieser Krankheitsbilder auftretenden Defizite sind in der Regel reversibel.

1.3 Diagnostik des akuten ischämischen Insults

Die schnelle Diagnosefindung ist die Grundlage für eine schnellst mögliche Therapieeinleitung. Eine rasche Reperfusion bedingt wiederum eine positives Outcome für den Patienten (Saver 2006). Neben der Schulung von medizinischem Personal ist es wichtig, der gesamten Bevölkerung Wissen über Schlaganfallsymptome zu vermitteln. Je schneller der Rettungsdienst gerufen wird, desto schneller kann der Patient ins Krankenhaus eingeliefert werden. Schon 1992 untersuchten Alberts et al. den Effekt von Bevölkerungsschulungen zum Erkennen von Schlaganfällen. Sie konnten bereits damals zeigen, dass die Patienten im Zeitraum nach der Aufklärung über Schlaganfallsymptome via Fernsehen, Radio und Zeitungen im Durchschnitt schneller ins Krankenhaus eingeliefert wurden (Alberts et al. 1992). Wall et al. (2008) untersuchten den Effekt der „Stroke Heroes FAST Campaign“. Der sogenannte FAST-Test dient der schnellen und unkomplizierten Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls (Kleindorfer et al. 2007). Das Akronym FAST steht für *face* (Gesicht), *arms* (Arme), *speech* (Sprache) und *time* (Zeit) (Tabelle 1). Dabei werden die Patienten auf Gesichtsasymmetrien beispielsweise beim Stirnrunzeln, Lähmungserscheinungen beim Ausstrecken der Arme und Sprachstörungen beim Nachsprechen eines einfachen Satzes untersucht. Der Faktor *time* bezieht sich einerseits auf das Erfragen des Zeitpunktes, an welchem die Symptome einsetzten und andererseits darauf, den Patienten mit möglichst geringem Zeitverlust in eine zur Rekanalisation befähigten Klinik zu bringen. Wall et al. (2008) konnten zeigen, dass direkt nach Schulung mehr Studienteilnehmer einen hängenden Mundwinkel (92% versus 99%, $p = 0{,}02$) oder eine Armschwäche (86% versus 97%, $p = 0{,}004$) als Schlaganfallsymptom erkannten. Auch nach 3 Monaten konnten die Teilnehmer die Befunde noch als Symptome von Schlaganfällen identifizieren. Harbison et al. (2003) zeigten ebenfalls, dass der FAST-Test als nützliches Tool für Rettungsdienstpersonal zu werten ist.

Tabelle 1: Parameter des FAST-Checks (modifiziert nach Kleindorfer et al. 2007)

Symptome	**Klinische Testung**	**Pathologischer Befund**
facial expression	Patienten auffordern, zu lächeln oder die Stirn zu runzeln	Ein- oder beidseitige veränderte bzw. verminderte Mimik
arm weakness	Patient soll beide Arme ausstrecken und dann die Handflächen umdrehen	Unfähigkeit oder Schwierigkeit, einen Arm angehoben zu halten
speech difficulties	Patient soll einen einfachen Satz nachsprechen	Gestörtes Sprachverständnis oder Sprachproduktion
time is brain	Bei Zutreffen eines der oberen Kriterien sollte eine schnelle Einweisung bzw. Bildgebung erfolgen	-

Bei dem Verdacht auf einen Schlaganfall sollte schon prähospital mit einer gezielten Anamnese und einer körperlichen Untersuchung durch das Rettungsdienstpersonal, beziehungsweise den Notarzt, begonnen werden. Auch für medizinisches Personal gilt der FAST-Test als sinnvolles Hilfsmittel zur korrekten Diagnosefindung.

Wie bei allen Patienten sollten intrahospital Basisinformationen wie das Alter, mögliche Vorerkrankungen und die Mobilität vor dem Ereignis eingeholt werden. Um die Therapiemöglichkeiten evaluieren zu können, ist die Kenntnis über das Zeitfenster essentiell. Deshalb sollte der genaue Symptombeginn erfragt werden. Eindeutig zu bestimmen ist er, wenn Patienten oder Zeugen akut eine Veränderung am Patienten wie eine gestörte Sprachproduktion auffällt. Dann lässt sich mithilfe des Zeitpunktes des Notrufs der Symptombeginn recht genau feststellen. Sollte der Patient allein gewesen sein und selbst keine Veränderung bemerkt haben, beziehungsweise nicht oder nicht mehr in der Lage dazu sein, den genauen Zeitpunkt zu kommunizieren, wird auf das Konzept *last seen well* zurückgegriffen. Dabei wird der Zeitpunkt, zu dem der Patient zuletzt unauffällig gesehen wurde, als Symptombeginn festgehalten. Sollte sich der Schlaganfall in der Nacht ereignen, wachen die Patienten von den Symptomen häufig nicht auf. Die Veränderungen werden dann erst am nächsten Morgen festgestellt. Da der genaue Symptombeginn dann nicht zu eruieren ist, wird der Schlaganfall dann als *wake-up stroke* klassifiziert.

Die systemische Lysetherapie birgt durch die Veränderung der Blutgerinnung das Risiko von Blutungen, die vor allem im Gehirn zu Komplikationen führen können. Zur Einschätzung des Blutungsrisikos ist die Frage nach der Einnahme von Antikoagulanzien

essentiell. Des Weiteren sollten ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm und eine Basis-Labordiagnostik, die mindestens den Blutglukosespiegel, die Elektrolyte, Nierenwerte, ein Blutbild, die *International Normalized Ratio* (INR) und einen Lipidstatus beinhaltet, durchgeführt werden.

Der unverzügliche Transport in ein nahgelegenes Krankenhaus sollte angestrebt werden. Bei der körperlichen Untersuchung in der Notaufnahme sollten die Scores der Glasgow-Coma-Scale (GCS) und der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) erhoben werden. Die GCS ermöglicht eine Abschätzung der Bewusstseinslage durch Evaluation der verbalen Kommunikation, motorischen Reaktion und des Augenöffnens (Teasdale und Jennett 1974).

1.3.1 NIHSS

Die NIHSS, welche eine Forschungsgruppe der Universität Cincinnati 1989 erstmals beschrieb, dient der standardisierten Beurteilung des Schweregrads der neurologischen Defizite bei einem Schlaganfall (Brott et al. 1989). Sie wird sowohl in der Akutphase als Entscheidungshilfe bei der Wahl der Therapie als auch zur Verlaufsbeurteilung angewandt. Da die Höhe des NIHSS-Scores mit der Größe des ischämischen Gebietes korreliert (Tong et al. 1998), kann er auch für prognostische Aussagen genutzt werden (Adams et al. 1999). Durch das Prüfen typischer Symptome des Schlaganfalls kann bei der NIHSS ein maximaler Wert von 42 Punkten erreicht werden. Der physiologische Normalbefund entspricht 0 Punkten (Tabelle 2).

Die Aussagekraft des NIHSS-Scores unterscheidet sich je nach Lokalisation des Infarktes. Im NIHSS-Score werden hauptsächlich Symptome abgebildet, die bei Perfusionsstörungen im supratentoriellen Stromgebiet auftreten. Typische Symptome von Infarkten im hinteren Stromgebiet wie Schwindel, Übelkeit und Doppelbilder werden nicht eruiert, weshalb die Aussagekraft des NIHSS-Scores bei diesen Infarkten vermindert ist.

Tabelle 2: Parameter der NIHSS (Lyden et al. 2001)

Parameter	Befund	Punktwert
Bewusstseinslage/Vigilanz	wach – somnolent – soporös – komatös	0 – 3
Bewusstseinsgrad/Orientierung	Fragen nach dem aktuellen Monat und dem Alter des Patienten: Beantwortet beide/eine/keine Frage richtig	0 – 2
Bewusstseinsgrad/Befehle – Befolgen von Aufforderungen	Aufforderung, die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen: Befolgt beide/eine/keine Aufforderung richtig	0 – 2
Okulomotorik	Normalbefund - partielle Blickparese - forcierte Blickdeviation - Abweichung oder komplette Blickparese beider Augen	0 – 2
Gesichtsfeldtestung aller Quadranten	keine Einschränkung - partielle Hemianopsie - komplette Hemianopsie - bilaterale Hemianopsie	0 – 3
Fazialisparese/Motorik des Gesichts	normal – gering – partiell – vollständig	0 – 3
Motorik der Arme	kein Absinken - Absinken - Anheben gegen Schwerkraft möglich - kein Anheben gegen Schwerkraft - keine Bewegung	0 – 4
Motorik der Beine	kein Absinken - Absinken - Anheben gegen Schwerkraft möglich - kein Anheben gegen Schwerkraft - keine Bewegung	0 – 4
Ataxie der Extremitäten	fehlend - Ataxie in einer Extremität - Ataxie in beiden Extremitäten	0 – 2
Sensibilität (Hypästhesie, Parästhesie, Hyperästhesie)	kein Sensibilitätsverlust - leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust - schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust	0 – 2
Sprache (Dysphasie und Aphasie)	normal, keine Aphasie - leichte bis mittelschwere Aphasie - schwere Aphasie - stumm, globale Aphasie	0 – 3
Dysarthrie und Anarthrie	normal – leicht bis mittelschwer – schwer bzw. anarthrisch	0 – 3
Neurologischer Neglect (Hemineglect, Hemiakinesie, Asomatognosie, sensorischer Neglect, visuell-räumlicher Neglect)	keine Abnormalität - visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Abnormalitäten - schwere halbseitige Unaufmerksamkeit bzw. kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes	0 – 2

1.3.2 Bildgebung

Da anhand der Anamnese und der körperlichen Untersuchung keine eindeutige Unterscheidung zwischen einem hämorrhagischen und einem ischämischen Ereignis getroffen werden kann, ist eine bildmorphologische Abklärung der Symptome einzuleiten. Bei bestehendem Verdacht auf einen Schlaganfall sollte im Krankenhaus deshalb schnellst möglichst eine Bildgebung mittels kranialer Computertomografie (cCT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt werden, um eine Blutung auszuschließen und die Therapie zu initiieren. In der aktuellen Leitlinie der DGN wird bei Patienten mit dem Verdacht auf einen Schlaganfall deshalb eine Bildgebung innerhalb von 60 Minuten empfohlen (DGN 2021). In der cCT lassen sich außerdem die genaue Lokalisation und Ausdehnung des Infarkts und die ischämischen Risikozonen detektieren. Auch lassen sich ältere Infarktnarben und andere pathologische intrakranielle Befunde abgrenzen (Hacke 2016). Je nachdem, wie weit das Zeitfenster fortgeschritten ist, stellt sich ein ischämischer Infarkt im nativen cCT dar (Tabelle 3) (Hacke 2016).

Tabelle 3: Befunde des ischämischen Schlaganfalls in der nativen kranialen Computertomografie (modifiziert nach Hacke 2016)

Zeit nach Symptombeginn	Darstellung in der nativen, kranialen Computertomografie
2-6 Stunden	Verstrichene Sulci, Verlust der Differenzierung von grauer und weißer Substanz, frühe Hypodensität und Thrombuskontrast im betroffenen Gefäß (hyperdenses Mediazeichen)
Stunden - wenige Tage	Zunehmende Demarkierung: Hypodenses Infarktgebiet, Ödembildung
10-18 Tage	Fogging-Phase: Fehlende Sichtbarkeit des Infarkts
Ab 21 Tagen	Demarkierung der definitiven Infarktnarbe: Hypodensität im Infarktareal

Die Ausdehnung der Infarktfrühzeichen lässt sich mithilfe des Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS) zuverlässig quantifizieren (Barber et al. 2000). Dieser Score ermöglicht das Abschätzen der Prognose von Patienten bei Mediainfarkten, indem das Stromgebiet der Arteria media in zehn verschiedene Bereiche eingeteilt wird. Für jeden Bereich, in dem Infarktfrühzeichen zu sehen sind, wird ein Punkt vom Ausgangsscore 10 abgezogen. Je niedriger die Punktzahl nach Abzug ist, desto schlechter ist die Prognose des Patienten. Bei niedrigen Punktzahlen steigt

außerdem die Wahrscheinlichkeit für intrazerebrale Blutungen. Auch wenn es keine definierten Grenzwerte gibt, wird ein ASPECTS von kleiner 6 Punkten häufig als Kontraindikation zur intravenösen Thrombolyse interpretiert. In aktuellen Studien wird allerdings diskutiert, ob nicht auch bei bereits ausgedehnten, aber noch nicht vollständigen Infarktfrühzeichen eine Thrombektomie zur Reduktion der Größe des ischämischen Areals das Outcome günstig beeinflussen kann. Beispielsweise zeigten Inoue et al. (2014) in einer prospektiven Studie, dass auch bei einem ASPECTS < 5 die Rate an positiven Outcomes nach mechanischer Thrombektomie im Bereich der A. carotis interna und A. cerebri media signifikant erhöht war (50% versus 3%, $p < 0{,}001$). Nichtsdestotrotz hatten Patienten mit DWI-ASPECTS von kleiner 5 ein schlechteres Outcome, eine höhere Mortalitätsrate und eine höhere Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen als Patienten mit einem höherem ASPECTS.

Die Entscheidung, welche Art der Bildgebung eingesetzt wird, richtet sich nach dem Zeitfenster seit Symptombeginn und nach der, anhand der klinischen Symptome, vermuteten Lokalisation des Gefäßverschlusses.

Innerhalb des 4,5 Stunden Zeitfensters, in dem die Bildgebung hauptsächlich dem Ausschluss einer Blutung dient, sind die cCT und die MRT bei der bildmorphologischen Darstellung eines ischämischen Insults als gleichwertig anzusehen und können, sofern ohne Zeitverzug verfügbar, gleichrangig eingesetzt werden (DGN 2021). Vorteile der Computertomografie stellen allerdings die meist schnellere Verfügbarkeit und die niedrigeren Kosten dar. Des Weiteren ist das Management instabiler Patienten im Magnetresonanztomografen aufgrund der zeitaufwendigeren Bildgebung schwieriger und die Anzahl an Kontraindikationen, wie beispielsweise einliegende Schrittmacher-Devices, höher als bei der Computertomografie. Aufgrund der genannten Vorzüge wird die Computertomografie der Magnetresonanztomografie in dieser Situation im Alltag zumeist vorgezogen.

Bei unklarem oder längerem Zeitfenster ist zusätzlich zur strukturellen Bildgebung eine erweiterte multimodale Bildgebung erforderlich. In dieser Bildgebung ist die Unterscheidung von Infarktkern und Penumbra möglich und zeigt so noch zu rettendes Gewebe an. Möglich sind sowohl die CT-Perfusion als auch die MRT mit *diffusion weighted imaging* (DWI) und FLAIR-Sequenz. Bei vermutetem Territorial-Infarkt sind beide Verfahren etwa gleichwertig. Bei nicht-territorialen Infarkten und Infarkten im vertebrobasilären Stromgebiet eignet sich die MRT mit DWI durch ihre hohe Sensitivität besser als die Computertomografie.

Auch bei unklarer Diagnose eignet sich die MRT besser zum Ausschließen möglicher Differentialdiagnosen. *Stroke mimics* können hier besser abgegrenzt werden (DGN 2021). Dennoch sollte die MRT in der Akutphase nur eingesetzt werden, wenn dies ohne

Zeitverlust möglich ist. Anderenfalls empfiehlt sich eine Bildgebung im MRT im Verlauf (DGN 2021).

In der aktuellen Leitlinie der DGN wird bei Patienten, die für eine endovaskuläre Therapie in Frage kommen, empfohlen, neben der Parenchymdiagnostik direkt auch eine nicht-invasive Gefäßdiagnostik durchzuführen. Diese darf den Start der systemische Thrombolysetherapie jedoch nicht verzögern (DGN 2021).

1.4 Therapie des akuten ischämischen Insults

Die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls erfolgte während des untersuchten Zeitraums im Klinikum Kassel gemäß der zu diesem Zeitpunkt gültigen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Diese war vom 06.10.2015 bis zum 05.10.2020 gültig.

Es werden grundsätzlich zwei Optionen der Rekanalisationsbehandlung empfohlen, die komplementär einzusetzen sind: die systemische Thrombolyse und die mechanische Thrombektomie. Darüber hinaus werden Empfehlungen zur supportiven Behandlung in der Akutphase, wie beispielsweise zur erforderlichen Überwachung der Vitalfunktionen sowie der Einstellung von Blutdruck und Blutzucker gegeben.

1.4.1 Systemische Thrombolyse

Seit den Neunzigern gilt die systemische, intravenöse Thrombolyse als wichtigste Therapieform des akuten ischämischen Schlaganfalls. Bei der intravenösen Thrombolysetherapie wird *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA) appliziert. Dieser Aktivator, der auch als Alteplase bezeichnet wird und zu den Serinproteasen zählt, ist ein Fibrinolytikum, welches Thromben bei ischämischen Schlaganfällen, Lungenembolien und Myokardinfarkten auflösen kann.

Bei Patienten, bei denen der Symptombeginn des ischämischen Schlaganfalls weniger als 4,5 Stunden zurückliegt, wird eine intravenöse Therapie mit dem rekombinanten Plasminogenaktivator empfohlen. Es sollten schnellstmöglich 0,9 mg rtPA pro Kilogramm Körpergewicht (maximal 90 mg) mit einem Bolus von 10 Prozent der Gesamtdosis innerhalb von 60 Minuten verabreicht werden. Bei einem Symptombeginn, der länger als 4,5 Stunden und kürzer als neun Stunden zurückliegt, kann eine intravenöse Thrombolyse als individueller Heilversuch in Erwägung gezogen werden.

In der Vergangenheit bestanden gemäß der Zulassungskriterien eine Vielzahl von Kontraindikationen zur Lysetherapie bei akutem Schlaganfall, die überwiegend aus den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien abzuleiten waren. Im Verlauf wurden jedoch zahlreiche dieser Kontraindikationen wie beispielsweise ein hohes Patientenalter, ein hoher NIHSS-Score, epileptische Anfälle in der Anamnese, Antikoagulation in der

Dauermedikation, Tumorerkrankungen oder Diabetes mellitus als Vorerkrankungen und Voroperationen innerhalb der letzten drei Monate relativiert, sodass Therapieentscheidungen auf dem Boden der aktuellen Datenlage individuell getroffen werden können.

Bei Infarkten im supratentoriellen Stromgebiet steigt bei einem NIHSS-Score, der größer als 25 ist, das Risiko von Sekundärblutungen. Deshalb wurde bei diesen Patienten zum Zeitpunkt der Studie die intravenöse Thrombolysetherapie nicht generell empfohlen. Sie konnte allerdings als individueller Heilversuch durchgeführt werden, falls keine ausgeprägten Infarktfrühzeichen in der Bildgebung zu sehen waren. In der Leitlinie der DGN von 2021 wird die systemische Thrombolyse auch für Patienten mit klinisch schweren Schlaganfallsyndromen (NIHSS $\geq$ 25) innerhalb des 4,5 Stunden Zeitfensters empfohlen (DGN 2021). Bei Infarkten im Stromgebiet der Arteria basilaris gab und gibt es keine Obergrenze des NIHSS-Scores, bis zu welcher eine Lysetherapie indiziert ist. Dies ist darin begründet, dass die, durch die oben genannte Lokalisation des Verschlusses verursachte, geminderte Vigilanz der Patienten zu sehr hohen Werten beitragen kann. Außerdem besteht hier aufgrund der ausgesprochen hohen Mortalität eine vitale Behandlungsindikation.

Die Therapie wird mittlerweile ohne Einschränkung des Höchstalters empfohlen. Vor der Aktualisierung der Leitlinie war die Therapie nur bis zu einem Alter von 80 Jahren indiziert. Emberson et al. (2014) zeigten aber, dass auch für ältere Patienten die Therapie mit Alteplase sicher und von Nutzen ist. Auch die randomisiert-kontrollierte IST-3 Studie zeigte, dass unabhängig vom Alter eine Lysetherapie innerhalb eines 6 Stunden Zeitfensters das funktionelle Outcome erhöht (Sandercock et al. 2012). Die Lyseentscheidung bei antikoagulierten Patienten sollte, je nach gerinnungshemmendem Medikament, nach Ergebnis des Gerinnungstests getroffen werden. Prinzipiell sollte die Therapie, die einen individuellen Heilversuch darstellt, aber bei Patienten, die einen Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, nur bis zu einem INR-Wert von 1,7 durchgeführt werden. Bei der Einnahme von direkten oralen Antikoagulanzien, Faktor-Xa-Inhibitoren oder direkten Thrombininhibitoren empfiehlt es sich, spezifische Gerinnungstests durchzuführen. Sollten diese eine normale Gerinnungsfunktion implizieren oder der Patient eine physiologische Nierenfunktion aufweisen und die Medikation seit mindestens 48 Stunden ausgesetzt haben, kann eine intravenöse Thrombolyse als individueller Heilversuch in Erwägung gezogen werden. Zudem kann, beispielsweise bei Dabigatran, eine Antagonisierung der Gerinnungshemmung vor Beginn einer systemischen Thrombolyse erwogen werden. Bei Patienten mit Operationen, Tumorerkrankungen oder vaskulärer Leukenzephalopathie in der Vorgeschichte besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungen. Deshalb gelten auch diese Punkte als relative Kontraindikationen für die systemische Lysetherapie. Die Therapieentscheidung muss für den Einzelfall unter Abwägung der Vor- und Nachteile individuell geprüft werden. Neben

diesen relativen Kontraindikationen gibt es einige absolute Kontraindikationen, die eine systemische Lysetherapie verbieten. Hierzu zählen eine aktuelle oder kurz zurückliegende intrakranielle Blutung, ein kurz zurückliegender ischämischer Hirninfarkt, ein Hirntumor, eine aktive Blutung oder eine aktuell inaktive Blutungsquelle mit erhöhtem Blutungsrisiko.

Die bedeutendste Nebenwirkung während beziehungsweise nach der Lysetherapie stellt die intrakranielle Blutung dar. Symptome können eine Verschlechterung des neurologischen Defizits, eine Vigilanzstörung, ein rascher Blutdruckanstieg, Kopfschmerzen oder Erbrechen sein. Bei diesen Symptomen sollte die Therapie abgebrochen werden und eine Kontrolle durch ein cCT erfolgen. Neben Blutungen stellt das angioneurotische Ödem eine Komplikation der Lysetherapie dar, welches möglicherweise durch Bradykinin vermittelt wird (Laubinger et al. 2007). Dabei kommt es 30 bis 120 Minuten nach Infusionsbeginn zu einer meist geringfügigen Schwellung der Lippen und Zunge, die sich dann auf den Oropharynx ausweitet. Im Rahmen dieser kann es zu einer lebensbedrohlichen Verlegung der Atemwege kommen, weshalb auch hier die Infusion abgebrochen und eine Notfalltherapie mit einem Glukokortikoid, einem H2-Blocker und einem H1-Blocker eingeleitet werden sollte.

1.4.2 Mechanische Rekanalisation

Die mechanische Rekanalisation hat in den letzten Jahren immer weiter an Bedeutung gewonnen. Dementsprechend ist heutzutage bei jedem Patienten zu überprüfen, ob er für eine mechanische Thrombektomie geeignet ist. In 2015 wurden verschiedene prospektive, randomisierte *open-label-blinded-endpoint* Studien veröffentlicht, die den Nutzen der mechanischen Thrombektomie belegen. Die REVASCAT-Studie untersuchte Patienten mit einem proximalen Verschluss des vorderen Stromgebiets und zeigte, dass die Rate der funktionellen Unabhängigkeit (modified Rankin Scale (mRS) 0 bis 2 Punkte) von 29,3% in der Kontrollgruppe mit alleiniger systemischer Lysetherapie auf 53% in der Interventionsgruppe mit der Kombination von systemischer Lysetherapie und mechanischer Thrombektomie gesteigert werden konnte ($p < 0{,}001$) (Goyal et al. 2015). Die SWIFT-PRIME-Studie verglich ebenfalls die alleinige systemische Lysetherapie mit der Kombination dieser mit der mechanischen Thrombektomie. Sie musste vorzeitig beendet werden, da die Kombination von systemischer Lysetherapie und mechanischer Thrombektomie das Outcome (mRS nach 90 Tagen) signifikant verbesserte und die Kombination keine erhöhte Mortalitätsrate aufwies (Saver et al. 2015). Die Mr.CLEAN-Studie schloss 500 Patienten mit einem proximalen Verschluss im anterioren Stromgebiet im Zeitfenster bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn ein und kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die endovaskuläre Therapie in diesem Zeitfenster sicher und effektiv ist (Berkhemer et al. 2015). Die ESCAPE-Studie untersuchte die Effektivität von mechanischer Thrombektomie bei proximalen, intrakraniellen Verschlüssen im

anterioren Stromgebiet im Zeitfenster bis maximal 12 Stunden nach Symptombeginn. Auch in dieser Studie verbesserte die Intervention das funktionelle Outcome und verringerte die Mortalität der Patienten (Goyal et al. 2015). Durch die EXTEND-IA-Studie wurde ebenfalls bestätigt, dass die Kombination der systemischen Lysetherapie mit der mechanischen Thrombektomie, im Vergleich zur alleinigen Lysetherapie, eine verbesserte Reperfusion und ein besseres funktionales Outcome für den Patienten erzielt (Campbell et al. 2015).

Die mechanische Rekanalisation wird bei Verschlüssen im vorderen Stromgebiet im Zeitfenster bis zu sechs Stunden sicher empfohlen. Bei Verschlüssen der Arteria basilaris gibt es keine definierte zeitliche Obergrenze. Bei Patienten außerhalb dieses Zeitfensters kann eine Thrombektomie nach individueller Entscheidung trotzdem erfolgen. Für die Therapieplanung wird eine nicht-invasive Gefäßdarstellung - eine CT-Angiografie, CT-Perfusion oder eine MR-Angiografie - benötigt. Außerdem sollte der Perfusions-Diffusions-*mismatch* des Insults dargestellt werden. Solange ein *mismatch* nachgewiesen werden kann, besteht die Möglichkeit, Gewebe zu retten.

Bei der Thrombektomie wird über den arteriellen Zugang über die Arteria femoralis ein Führungskatheter vorgeschoben. Danach erfolgt eine angiographische Gefäßdarstellung. Zur Reperfusion des Gefäßes bestehen die Optionen, den Thrombus zu mobilisieren und über den Führungskathter zu aspirieren oder einen Stent-Retriever über den Katheter vorzuschieben und zu entfalten und das Gefäß so zu eröffnen. Häufig werden beide Methoden in Kombination eingesetzt. Diese Vorgänge können gegebenenfalls wiederholt werden, bis das betroffene Gefäß wieder vollständig perfundiert ist. Komplikationen bei der mechanischen Thrombektomie können eine Gefäßperforation mit nachfolgender Blutung, eine Arteriendissektion, eine Verschleppung von Emboli oder Vasospasmen sein. Auch postinterventionelle Infektionen sind möglich.

1.4.3 Supportive Therapie

Neben der intravenösen Lysetherapie und/oder der mechanischen Rekanalisationstherapie sollten notfallmedizinische Maßnahmen wie das Monitoring der Vitalparameter und die wiederholte Kontrolle der Elektrolyte und des Blutzuckers durchgeführt werden. Therapiebedürftige Abweichungen dieser Parameter sollten behandelt werden. Um das Blutungsrisiko zu minimieren, sollte der Blutdruck maximal 180/105 mmHg betragen, bevor der Patient einer intravenöse Lysetherapie oder endovaskulären Therapie zugeführt wird (DGN 2021). Der Blutgukosespiegel sollte während der Therapie zwischen 70 und 200 mg/dL liegen (DGN 2021).

1.4.4 Stroke Unit

Sobald die unmittelbare Notfallbehandlung abgeschlossen ist, sollten die Patienten im Rahmen der Akuttherapie auf einer Stroke Unit überwacht und betreut werden (DGN 2021). Eine Stroke Unit ist eine von Neurologen geführte Überwachungsstation, welche auf die Behandlung von akuten Schlaganfällen spezialisiert ist. Ein multiprofessionelles Team aus Ärzten, Pflegekräften, Logopäden, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und Neuropsychologen arbeitet eng zusammen, um durch ein integratives Behandlungskonzept das bestmögliche Outcome für den Patienten zu erreichen. Neben der Anamneseerhebung und neurologischer klinischer Untersuchung, findet eine kontinuierliche Überwachung von Basisparametern wie Blutdruck, Puls, Temperatur und Atmung statt. Die Vigilanz des Patienten, mögliche neurologische Defizite und Laborparameter wie der Blutglukosespiegel werden regelmäßig kontrolliert. Enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Neuroradiologen, Neurochirurgen, Gefäßchirurgen und Kardiologen ermöglicht eine qualitativ hochwertige Behandlung der Patienten. Schlaganfallpatienten, die sich in besonders kritischem Zustand befinden und beispielsweise invasiv beatmet werden müssen, werden auf einer Intensivstation betreut und können nach Stabilisierung des Zustands auf die Stroke Unit oder Normalstation verlegt werden.

1.5 Prognose des akuten ischämischen Insults

Das Ziel der Therapie ist es, die Schwere des Krankheitsverlaufs zu verringern und eine möglichst gute Prognose für den Patienten zu schaffen. Um den Behinderungsgrad nach einem Schlaganfall zu quantifizieren, wird die modified Rankin Scale (mRS) verwendet. Die Skala wurde erstmals 1957 von Dr. John Rankin vorgestellt und in den folgenden Jahren weiter modifiziert. 1988 wurde der Nutzen der Verwendung der mRS erstmals in einer klinischen Studie bestätigt (van Swieten et al. 1988). Die Skala reicht von 0 bis 6 Punkten, wobei 0 Punkte durch eine Symptomfreiheit und 6 Punkte durch den Tod des Patienten definiert sind (Tabelle 4).

Tabelle 4: Übersicht über die Behinderungsgrade der mRS (Farrell et al. 1991)

Punktwert	Behinderungsgrad	Klinik
0	Keine Behinderung	Keine Symptome
1	Keine signifikante Behinderung trotz Symptomen	Eigenständige Versorgung möglich
2	Leichte Behinderung	Fast eigenständige Versorgung möglich
3	Mäßige Behinderung	Weitgehend eigenständige Versorgung möglich; Gehen noch ohne Hilfe
4	Schwere Behinderung	Keine selbstständige Versorgung möglich; Gehen nur mit Hilfe
5	Sehr schwere Behinderung	Ständige Unterstützung und Überwachung notwendig; Bettlägerigkeit
6	Tod	–

In der Literatur werden die Punktwerte 0 bis 2 häufig als „funktionelle Unabhängigkeit“ zusammengefasst und zum Ziel der Therapie erklärt. In der REVASCAT-Studie erreichten nach 90 Tagen 43,7% der Patienten, die mit einer systemischen Lysetherapie und einer Thrombektomie behandelt wurden, diese funktionelle Unabhängigkeit. Bei den Patienten, die mit alleinige Lysetherapie behandelt wurden, erreichten nur 28,2% der Pateinten (adjusted odds ratio 2.1; 95% KI 1.1 bis 4.0) dieses Ziel (Jovin et al. 2015).

1.5.1 Einfluss des Zeitfensters auf den Behandlungserfolg

Eine Vielzahl von Faktoren hat einen Einfluss auf die Schwere des Krankheitsverlaufs. Je schneller die Reperfusion des betroffenen Hirnareals erreicht werden kann, desto kleiner ist das irreversibel geschädigte Areal. Deshalb wird angestrebt, sowohl den Zeitraum zwischen Auftreten der Symptome und Krankenhauseinlieferung, der *onset-to-door time* (ODT), als auch den Zeitraum zwischen Eintreffen im Krankenhaus und Therapiebeginn, der *door-to-needle time* (DNT) beziehungsweise der *door-to-groin time* (DGT) möglichst kurz zu gestalten. Um den gesamten Zeitraum zwischen Symptombeginn und Therapiestart zu beschreiben, werden die *onset-to-needle time* (ONT) und die *onset-to-groin time* (OGT) verwendet. Eine verlängerte DNT stellt einen Risikofaktor für eine erhöhte intrahospitale Mortalität dar (Kuhrij et al. 2019).

Die Schwere kann initial durch den NIHSS-Score und die Lokalisation des Infarkts in der Bildgebung abgeschätzt werden. Je niedriger der NIHSS, desto wahrscheinlicher ist ein positives, langfristiges Outcome für den Patienten (Jung et al. 2011).

1.5.2 Qualitätsmerkmale der Akutbehandlung von Schlaganfällen

Um die Qualität einer Klinik, die Schlaganfallpatienten akut versorgt, messen zu können, wurden Zeitfenster für die einzelnen Parameter etabliert, in welchen die Akutversorgung stattfinden sollte. Die aktuelle Leitlinie zur Akuttherapie von Schlaganfällen gibt als Zielzeiten eine DNT von kürzer als 60 Minuten und eine DGT von kürzer als 90 Minuten an. (DGN 2021). Außerdem wird empfohlen, die Leistungszahlen wie die DGT oder *door-to-imaging time* prospektiv zur Qualitätssicherung zu erfassen (DGN 2021).

Für Schlaganfallpatienten, bei denen der primäre Einsatzort des Rettungsdienstes in größerer Distanz zum nächsten Klinikum mit Zentrum zur Thrombektomie entfernt liegt, gibt es verschiedene Konzepte für die intrahospitale Erstbehandlung. Möglich ist es, den Patienten zunächst in die nächstgelegene Klinik zu bringen, um dort die systemische Lyse zu starten, und ihn danach in ein Zentrum zur mechanischen Thrombektomie, einem sogenannten *Comprehensive Stroke Center*, zu verlegen. Dieses Konzept wird als *drip and ship* bezeichnet. Die zweite Möglichkeit besteht darin, den Patienten direkt in ein Zentrum zur Thrombektomie zu bringen und dabei eine verlängerte ODT in Kauf zu nehmen. Dieses Konzept wird als *mothership* bezeichnet. Froehler et al. (2017) untersuchten in einer prospektiven, einarmig multizentrischen Studie die funktionelle Unabhängigkeit (mRS 0-2 Punkte) nach 90 Tagen bei 984 Patienten mit einem proximalen Verschluss im anterioren Stromgebiet, die eine mechanischen Thrombektomie und gegebenfalls eine systemischen Lysetherapie erhielten. Patienten, die interhospital verlegt wurden, hatten eine signifikant verlängerte *onset-to-revascularization time* (311,5 Minuten versus 202 Minuten, $p < 0{,}001$) und erreichten weniger häufig ein gutes Outcome (52,2% versus 60%, OR, 1.38; 95% KI, 1.06 – 1.79; $p = 0.02$) oder exzellentes Outcome (mRS 0-1) (38% versus 47,4%, OR, 1.47; 95% KI, 1.13 – 1.92; $p = 0.005$). Die funktionelle Unabhängigkeit sank um 5,5% pro Stunde Verzögerung. Holodinsky et al. (2018) zeigten in einer Modellbildung, dass *drip and ship* bei einer primären DNT von kleiner 30 Minuten die höchste Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome für den Patienten hat. Auf dem Land sollte folglich das *drip and ship*-Modell bei einer erwarteten DNT von kürzer als 30 Minuten verfolgt werden. Im Stadtgebiet wird primär das *mothership*-Modell empfohlen. Ist der Einsatzort länger als 45 Minuten vom nächsten zur Thrombektomie befähigten Zentrum entfernt, profitiert der Patient mehr von einer Sekundärverlegung im Sinne des *drip and ship*-Modells. Dies entspricht dem Expertenkonsens der Leitlinie von 2021, bei dem das *mothership*-Modell in Ballungsgebieten mit einer Transportzeit von unter 30-45 Minuten empfohlen wird (DGN 2021).

1.5.3 Einflussfaktoren auf die DNT

Die DNT ist ein viel untersuchter Qualitätsparameter in der Akutversorgung von Schlaganfällen. Einerseits wird die Länge der DNT von medizinischen,

patientenbezogenen Einflussfaktoren bestimmt. Tong et al. (2018) bestätigten in ihrer Studie, dass das Alter von Patienten einen Einfluss auf die DNT hat. Patienten, die zwischen 55 und 85 Jahre alt waren, hatten häufiger eine DNT von kürzer 60 Minuten, als Patienten, die zwischen 18 und 54 Jahren alt waren. Patienten zwischen 55 und 74 Jahren erreichten sogar häufiger eine DNT von kürzer 45 Minuten als die jüngere Vergleichsgruppe. Des Weiteren erreichten Frauen, schwarze Patienten und Patienten mit Schlaganfällen, arteriellem Hypertonus, koronarer Herzkrankheit oder Diabetes mellitus in der Vorgeschichte weniger häufig DNTs von kürzer als 45 Minuten, beziehungsweise kürzer als 60 Minuten. In große Kliniken mit mehr als 200 Betten, mehr als 300 Schlaganfallpatienten pro Jahr und Stroke Units wurde häufiger eine DNT von ≤ 60 Minuten erreicht (Tong et al. 2018).

Zusätzlich hängt die Länge der DNT auch von der logistischen Organisation in der Notaufnahme ab. Es zeigte sich, dass ein *stroke protocol* die DNT verkürzen kann. In ihrer prospektiven Analyse zeigten Chen et al. (2014), dass bei der Verwendung eines *stroke protocols* die Lyserate von 13,9% auf 33,3% ($p < 0{,}001$) stieg und die mediane DNT von 88 auf 51 Minuten fiel ($p < 0{,}001$). Um die Diagnostik und die Therapie intrahospital möglichst zeitsparend beginnen zu können, ist es wichtig, dass schon prähospital die richtige Verdachtsdiagnose gestellt wird. Oostema et al. (2019) zeigten in ihrer Studie, dass die Ausbildung des Rettungsdienstpersonals einen Beitrag zur Verkürzung der DNT leisten kann. Während vor der Schulung der Mitarbeiter 5,7% der Patienten eine DNT von kürzer als 45 Minuten erreichten, wurde die Ziel-DNT danach von 8,9% der Patienten erreicht ($p = 0.042$).

Um die Wegzeiten intrahospital zu minimieren, gibt es verschiedene Konzepte für den Ort der Erstbehandlung des Patienten. Möglich sind beispielsweise eine Erstbehandlung im Schockraum, die Direktaufnahme auf dem CT-Tisch oder die Erstbehandlung auf der Stroke Unit. Den entscheidenden Faktor für den Ort der Behandlung stellen kurze Wegezeiten dar. Psychogios et al. (2019) zeigten in einer unizentrischen Beobachtungsstudie, dass der direkte Transport in die „Angio-Suite“ ohne vorherigen Aufenthalt in dem radiologischem Bereich mit Computertomografen, die *door-to-reperfusion time* signifikant senken kann (102 Minuten (IQR 85 – 117) versus 68 Minuten (IQR 53 – 89); $p < 0{,}001$).

1.6 Voranmeldung von Patienten im Krankenhaus

1.6.1 Einfluss einer Voranmeldung auf intrahospitale Zeitfenster

Die vorherige Ankündigung eines einzutreffenden Patienten im Krankenhaus stellt eine wichtige Bedingung für eine schnelle, effiziente und strukturierte Erstversorgung in der Notaufnahme dar. Verschiedene Studien zeigten, dass die Voranmeldung von

Schlaganfallpatienten die DNT deutlich verkürzt (McVerry et al. 2019; Hsieh et al. 2016). Durch die Ankündigung können sich alle an der Versorgung beteiligten Ärzte und Pflegekräfte auf die Behandlung des Patienten vorbereiten. Das Behandlungsteam steht bei der Aufnahme des Patienten bereit, notwendige diagnostische und therapeutische Maßnahmen wie Monitoring, CT und rtPA werden freigehalten und sind vorbereitet.

Neben der Verkürzung der DNT zeigten Lin et al. (2012), dass sich bei Voranmeldung der Patienten auch die Zeit zwischen der Aufnahme und der radiologischen Untersuchung, die *door-to-imaging time*, (26 Minuten mit Voranmeldung, 31 Minuten ohne Voranmeldung, $p < 0{,}001$) und die ONT (141 Minuten mit Voranmeldung, 145 Minuten ohne Voranmeldung, $p < 0{,}001$) verkürzen.

Während es einige Studien gibt, die einen Vergleich zwischen „keine Voranmeldung“ und „Voranmeldung“ anstellen, wird die Art der Voranmeldung kaum untersucht. Je einfacher und schneller die Art der Voranmeldung ist, desto weniger Zeit muss das Rettungsdienstpersonal dafür aufwenden. Außerdem kann sich das Krankenhauspersonal umso besser auf den Patienten vorbereiten, je mehr Informationen es im Vorfeld über den Patienten bekommt. Während die Voranmeldung früher hauptsächlich telefonisch erfolgte, kommen heutzutage vermehrt *pre-hospital notification systems* zum Einsatz. Dabei zeigten Dickson et al. (2017), dass die Verwendung einer Applikation, die die Patienteninformation schon vor Erreichen des Krankenhauses an die Krankenhausmitarbeiter weiterleitet, die DNT signifikant verkürzt (DNT vor Einführung der App 77 Minuten, DNT nach Einführung der App 56 Minuten, $p < 0{,}001$).

1.6.2 IVENA eHealth

Der „Interdisziplinäre Versorgungsnachweis IVENA eHealth“ ist eine webbasierte Software, die eine Informationsplattform für die Rettungsdienstleitstelle, die Mitarbeiter des Rettungsdienstes und die Mitarbeiter des Krankenhauses darstellt. IVENA eHealth ist eine Kooperation zwischen der Stadt Frankfurt am Main und der mainis IT-Service GmbH. Die Plattform wird seit 2014 von immer mehr Leitstellen und Kliniken deutschlandweit und in Österreich genutzt. Nach einer dreimonatigen Übergangsphase in Kombination mit telefonischer Anmeldung findet das System seit dem 01.01.2014 im Klinikum Kassel alleinige Anwendung.

Auf der IVENA Plattform werden wichtige Informationen in Echtzeit angegeben. So vereinfacht es die Disposition von Patienten für die Leitstelle, indem es die Bettenkapazitäten der einzelnen Kliniken und deren Fachbereichen anzeigt. Vorübergehende Abmeldungen der Kliniken, beziehungsweise einzelner Fachbereiche der Kliniken können in der Software vermerkt werden. Somit wird ein schneller Informationsfluss bezüglich der Behandlungskapazitäten zwischen der Leitstelle und dem Krankenhaus gewährleistet. Auf diese Weise kann die Rettungsdienstleitstelle

Patienten direkt an die nächsterreichbare geeignete Klinik mit freier Behandlungskapazität zuweisen. Beschließt die Leitstelle, welches Krankenhaus vom Rettungsdienst mit dem Patienten angefahren werden soll, wird dieses Krankenhaus in Echtzeit automatisch alarmiert. Der „IVENA-Alarm“ ist eine eigenständige Anwendung, welche dem Krankenhauspersonal eine Übersicht über alle rettungsdienstlichen Zuweisungen gibt. Hierzu können an Bildschirmen in der Notaufnahme dann die folgenden wesentlichen Informationen abgelesen werden: die Verdachtsdiagnose, die Behandlungsdringlichkeit, die Alarmzeit, die erwartete Eintreffzeit, die Schockraumnotwendigkeit, die Herzkatheternotwendigkeit, der Anlass (beispielsweise häuslicher Einsatz, Arbeitsunfall oder Verkehrsunfall), das Geschlecht, das Alter, die Reanimationsnotwendigkeit, die Beatmungsnotwendigkeit, die Infektiosität, die Notarztbegleitung, der Fachbereich, die Leitstellentelefonnummer und das Transportmittel. Zusätzlich kann das je nach Meldung entsprechend benötigte Personal des Krankenhauses auch in automatisierten Alarmschleifen über Pieper und Telefone informiert werden. Durch diese Informationen kann sich das Krankenhaus optimal auf den eintreffenden Patienten vorbereiten. Im Klinikum Kassel werden bei der Zuweisungsdiagnose „Apoplex/ TIA/ Blutung < 6h“ die zuständigen Neurologen der Notaufnahme, die Radiologen und die pflegerischen Mitarbeiter der Notaufnahme mithilfe eines automatischen elektrischen Alarms über das baldige Eintreffen des Patienten informiert. Die Zuweisung erfolgt mit der höchsten Dringlichkeitsstufe über den Schockraum. Durch dieses Vorgehen soll gewährleistet werden, dass sich bei Ankunft des Patienten sowohl das Pflegepersonal als auch der Neurologe bereits im Schockraum befinden und die Mitarbeiter der Radiologie auf eine kraniale Bildgebung vorbereitet sind.

1.7 Prä- und intrahospitale Logistik

1.7.1 Prähospitale Logistik

Prähospital werden Patienten, bei denen der Verdacht auf einen Schlaganfall besteht, sowohl von Notärzten als auch von nicht-ärztlichem Rettungsdienstpersonal, Rettungssanitätern und Notallsanitätern, behandelt.

Das Rettungsdienstpersonal führt nach dem Eintreffen eine Anamnese durch, überprüft die Vitalparameter, führt eine Blutglukosebestimmung durch und legt einen venösen Zugang. Neben der allgemeinen körperlichen Untersuchung liegt der Fokus auf der neurologischen Untersuchung. Diese wird unter anderem mithilfe des weiter oben beschriebenen FAST-Schemas durchgeführt. Sollte sich der Verdacht auf einen akuten Schlaganfall erhärten, wird der Patient schnellstmöglich in die nächstgelegene, zur mechanischen Reperfusion befähigte, Klinik gebracht.

1.7.2 Intrahospitale Logistik

Die intrahospitale Behandlung erfolgt anhand der *standard operating procedure* (SOP) des Klinikum Kassels. Bei Eintreffen des Patienten befinden sich zwei Pflegekräfte der Notaufnahme, ein Arzt in Weiterbildung im Bereich der Neurologie, ein neurologischer Facharzt und ein medizinisch-technischer Angestellter im Schockraum. Bei der Ankündigung eines hämodynamisch instabilen Patienten ist auch ein Anästhesist und ein Anästhesie-Pfleger anwesend. Zusätzlich sind ein Assistenzarzt und ein Facharzt im radiologischen Bereich der Notaufnahme darauf vorbereitet, die CT-Bilder des Patienten auszuwerten. Die medizinisch-technischen Angestellten der Radiologie bereiten das CT-Gerät für den Patienten vor.

Im Schockraum erfolgt eine Übergabe vom Rettungsdienstpersonal an das Team der Notaufnahme. Es erfolgt eine Ersteinschätzung anhand des sogenannten „ABCDE-Schemas“ (Tabelle 5) (Soar et al. 2021).

Tabelle 5: „ABCDE-Schema“ für eine strukturierte Untersuchung in Notfallsituationen

Akronym	Bedeutung	Wesentliche Beeinträchtigung
A	*airway*	Atemwegsverlegung, Halswirbelsäulenverletzung
B	*breathing*	Respiratorische Insuffizienz
C	*circulation*	Kreislaufinsuffizienz
D	*disability*	Funktionsstörung des zentralen Nervensystems
E	*exposure*	Störungen des Wärmehaushalts, sonstige Auffälligkeiten bei der Ganzkörperuntersuchung

Des Weiteren wird der NIHSS-Score erhoben. Zusätzlich erfolgt eine Blutentnahme zur Labordiagnostik, welche auch eine venöse Blutgasanalyse beinhaltet. Im Schockraum befindet sich der Patient während aller Untersuchungen noch auf der Trage des Rettungsdienstes. Ergibt sich der klinische Verdacht auf einen Schlaganfall, wird der Patient zum Computertomografen gebracht. Um Zeit einzusparen, erfolgt die Umlagerung des Patienten erst direkt von der Trage des Rettungsdienstes auf den Tisch des CT-Geräts. Dort wird ein natives CT-Bild, ein CT-Bild ohne Kontrastmittelanreicherung, angefertigt. Parallel werden durch den Neurologen noch einmal das Zeitfenster und mögliche Kontraindikationen für eine systemische Lysetherapie geprüft. Nach Ausschluss einer intrakraniellen Blutung wird daraufhin noch auf dem CT-Tisch der initiale Bolus der Alteplase intravenös verabreicht. Der Zeitraum zwischen Eintreffen des Patienten und Start der Thrombolyse sollte laut hausinterner

Leitlinie nicht länger als 30 Minuten dauern. Die Entscheidung für eine CT-Angiografie (CTA) oder eine CT-Perfusionsdarstellung wird anhand des Zeitfensters, des Schweregrades des Syndroms und des ASPECT-Scores getroffen. Nach der Gefäßdarstellung wird der Patient noch während der Auswertung der Bildgebung umgelagert und gegebenenfalls in die „Angio-Suite“ verlegt. Dort erfolgt bei bestehender Indikation zur mechanischen Thrombektomie eine Intubationsnarkose. Zeitgleich wird die Leistenpunktion durch den Neuroradiologen vorbereitet. Danach erfolgt die Thrombektomie mittels Aspiration beziehungsweise Stentretriever. Nach Abschluss der Akutbehandlung erfolgt die Aufnahme auf die Stroke Unit, alternativ bei Bedarf auf die neurologische Intensivstation.

1.8 Prähospitale Kommunikation

1.8.1 Kommunikation vor IVENA

Vor Einführung des IVENA-Meldesystems nahm das Rettungsdienstpersonal noch am Ort des Auffindens des Patienten oder im Rettungswagen telefonischen Kontakt mit der Leitstelle der zentralen Notaufnahme des Klinikums Kassel auf. Von dort wurde der Rettungsdienstmitarbeiter mit dem diensthabenden Neurologen verbunden. Dieser entschied darüber, ob das angefragte Klinikum ausreichend Kapazitäten aufweist, um den Patienten aufzunehmen. Der Neurologe erfuhr in diesem Telefonat erste Informationen über den Patienten und konnte gegebenenfalls Rückfragen stellen. Bei den Informationen, die weitergegeben wurden, handelte es sich meist um den Namen und das Geburtsdatum des Patienten, den Zeitpunkt des Symptombeginns und mögliche Kontraindikationen für eine systemische Lysetherapie. Nach dem Telefonat informierte der Neurologe den klinisch-administrativen Dienst, welcher alle anderen Beteiligten über das bevorstehende Eintreffen des Patienten informierte.

1.8.2 Kommunikation mit IVENA

Seit der Einführung des IVENA-Systems entfällt der präklinische, telefonische Kontakt zwischen dem Rettungsdienstpersonal beziehungsweise dem Notarzt und dem diensthabenden Neurologen. Der Neurologe und alle weiteren Personen, die in die Behandlung des Patienten involviert sind, erhalten somit nur die Informationen über den Patienten, die das IVENA-System übermittelt.

1.9 Ziel der Arbeit

Der ischämische Schlaganfall ist eines der häufigsten Krankheitsbilder der Notfallmedizin und der Neurologie. Die akute Versorgung des Schlaganfalls stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar, an der sowohl Neurologen, als auch

Neuroradiologen, interventionelle Neuroradiologen sowie gegebenenfalls auch Neurochirurgen, Internisten, Anästhesisten und Gefäßchirurgen beteiligt sind. Wie oben beschrieben, stellt eine möglichst schnelle Einleitung der Therapie einen entscheidenden Faktor für eine verbesserte Prognose des Patienten dar. Je schneller die Reperfusion des betroffenen Hirngewebes erreicht wird, desto kleiner ist das Volumen des irreversibel geschädigten Gewebes.

Grundsätzlich verkürzt die prähospitale Voranmeldung der Patienten die DNT (McVerry et al. 2019). Im Klinikum Kassel wurde 2014 ein bereits bestehendes Meldesystem für Schlaganfälle, eine telefonische Voranmeldung mit Arzt-Arzt-Kontakt, durch das IVENA-Meldesystem ersetzt. Dadurch können erheblich weniger relevante klinische Informationen im Vorhinein mitgeteilt werden, sodass diese erst nach der Aufnahme des Patienten weitergegeben werden können. Dies könnte zu einer Verlängerung der intrahospitalen Zeitfenster führen und einen Einfluss auf die Therapieraten haben. Gleichzeitig könnte durch das IVENA-System prähospital die Kommunikation vereinfacht und so Zeit eingespart werden.

Um die Verlängerung aller Zeitfenster und eine Verschlechterung der Therapieraten auszuschließen, liegen der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen zugrunde:

1. Welchen Einfluss hat die Verwendung des IVENA-Meldesystems auf die DNT und DGT bei Schlaganfallpatienten?

2. Welchen Einfluss hat die Verwendung des IVENA-Meldesystems auf die ONT und OGT bei Schlaganfallpatienten?

3. Welchen Einfluss hat die Verwendung des IVENA-Meldesystems auf die Lyse- und die Thrombektomierate bei Schlaganfallpatienten?

Zudem soll der Einfluss weiterer logistischer Faktoren auf die Zeitfenster untersucht werden. Hierzu zählten vor allem die Tageszeit und der Wochentag als indirekter Marker für das Patientenaufkommen und den Personalschlüssel.

Die Erkenntnisse dieser Studie sollen helfen zu verstehen, welchen Einfluss die Verwendung des IVENA-Meldesystem auf die Versorgungsqualität an der Schnittstelle zwischen Rettungsdienst und Notaufnahme und damit der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls hatte. Insbesondere geht es darum, mögliche negative Einflüsse auf die Behandlungszeitfenster zu erkennen.

2 Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive, unizentrische Registerstudie mit Auswertung der Datenbanken der Externen Qualitätssicherung Schlaganfall (EQS) der Jahre 2012 bis 2017. Insgesamt erfolgte die Auswertung von 7554 Datensätzen. Diese Zahl entspricht der im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2017 am Klinikum Kassel behandelten und in der EQS-Datenbank erfassten erwachsenen Patienten mit dem Verdacht auf einen akuten Schlaganfall. Insgesamt wurden 1550 Patienten mit systemischer Thrombolyse beziehungsweise mechanischer Thrombektomie behandelt. Hiervon wurden 1394 Patienten in die Analysen eingeschlossen. 1328 Patienten wurden in die Analyse der DNT und 209 Patienten in die Analyse der DGT aufgenommen. Patienten, die sowohl eine systemische Thrombolyse als auch eine mechanische Thrombektomie erhielten, wurden in beide Analysen eingeschlossen.

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Kollektiv zur Untersuchung der DNT und der DGT

In die Teile der Studie, die die Parameter DNT und DGT untersuchen, wurden grundsätzlich alle Patienten eingeschlossen, deren Symptombeginn bei Einlieferung maximal viereinhalb Stunden (DNT) beziehungsweise sechs Stunden (DGT) zurück lag und die sich einer systemischen Lysetherapie, beziehungsweise einer mechanischen Thrombektomie unterzogen. Folgende Ausschlusskriterien kamen zum Tragen (Tabelle 6). Patienten, die außerhalb dieser Zeitfenster im Rahmen individueller Heilversuche therapiert wurden, wurden ausgeschlossen. So konnte sichergestellt werden, dass die Daten trotz Erweiterung der Zeitfenster für individuelle Heilversuche innerhalb des Beobachtungszeitraums vergleichbar bleiben. Patienten, welche die Notaufnahme ohne den Rettungsdienst erreichten, wurden nicht mit in die Studie aufgenommen (n = 22). Patienten, die aus anderen Krankenhäusern ins Klinikum Kassel verlegt wurden, i. d. R. *drip and ship*, wurden nicht berücksichtigt (n = 11). Ebenfalls erfolgte der Ausschluss von Patienten, die sich bei Symptombeginn schon im Klinikum Kassel befanden, sogenannte *in-house* Lysen (n = 68). Darüber hinaus wurden die Daten eines Patienten bei fehlender Dokumentation des Aufnahmezeitpunkts oder des Therapiestarts exkludiert (n = 49). Bei einem Teil der Patienten trafen mehrere Ausschlusskriterien zu. Insgesamt ergab sich zur Analyse der DNT eine finale Fallzahl von 1328 Patienten; in Bezug auf die DGT von 209 Patienten.

Tabelle 6: Ausschlusskriterien zur Untersuchung der DNT und DGT

Ausschlusskriterium	**Anzahl ausgeschlossener Patienten**
Einlieferung ohne Rettungsdienst	22
in-house Lysetherapien	68
Sekundärverlegungen	11
Therapiestart nicht dokumentiert	49
Unklares Zeitfenster	4
Patient nicht im System gefunden	2

2.1.2 Kollektiv zur Untersuchung der ONT und der OGT

Bei der Untersuchung der ONT und der OGT kamen die gleichen Ausschlusskriterien wie bei der Untersuchung der DNT und der DGT zum Tragen (Tabelle 7). Zusätzlich wurden Patienten ausgeschlossen, deren Symptombeginn (*Onset*) nicht dokumentiert (n = 52) oder unklar war (n = 39). Bei Patienten, welche innerhalb des Lyse- bzw. Thrombektomiezeitfensters zuletzt unauffällig gesehen wurden, wurde dieser Zeitpunkt, sogenannter *last seen well*, als Symptombeginn verwendet. Insgesamt ergab sich dadurch eine finale Gruppengröße von 1254 Patienten in der Studie zur Untersuchung der ONT und 183 Patienten in der Studie zur Untersuchung der OGT.

Tabelle 7: Ausschlusskriterien zur Untersuchung der ONT und OGT

Ausschlusskriterien	**Anzahl ausgeschlossener Patienten**
Einlieferung ohne Rettungsdienst	22
in-house Lysetherapien	68
Sekundärverlegungen	11
Therapiestart nicht dokumentiert	49
Unklares Zeitfenster	4
Patient nicht im System gefunden	2
Unklarer *onset*	39
Onset nicht dokumentiert	52

2.2 Datenquellen

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus der EQS-Datenbank. Hier wurden alle relevanten Schlaganfallbehandlungsdaten systematisch und pseudonymisiert erfasst. Es handelt sich somit um Registerdaten, welche keiner Selektion unterlagen. Für jedes Jahr wurden getrennte Datensätze für Patienten mit der Diagnose „Hirninfarkt/Transitorisch Ischämische Attacke“ und „Subarachnoidal-/Intrazerebrale Blutung“ erstellt. Die Erfassung der EQS-Daten ist für alle Krankenhäuser in Hessen verpflichtend. Die Übermittlung der Daten erfolgt elektronisch aus einem EQS-Erfassungsbogen aus der elektronischen Patientenakte. In den Erfassungsbogen wurden Rohdaten eingetragen. Diese wurden teilweise für die EQS-Übermittlung kategorisiert, so dass sie in der Datenbank nicht mehr als Rohdaten nachvollziehbar waren. Beispielsweise wurde statt des genauen Symptombeginns das „Zeitintervall Ereignis bis Aufnahme“ angegeben. Die Fragebögen wurden jährlich modifiziert und um weitere Variablen ergänzt. 2017 wurden beispielsweise neben Basisinformationen wie Geburtsdatum oder Hauptdiagnose auch Symptome wie Sprachstörungen, sowie diagnostische Maßnahmen, beispielsweise Doppler-Untersuchungen, abgefragt. Da diese weiteren Informationen nicht in allen Jahren erhoben wurden, konnten nur die unten ausgeführten Basisinformationen zur Auswertung genutzt werden. Darüber hinaus änderte sich teilweise die Art der Kategorisierung über den Beobachtungszeitraum. Beispielsweise wurde 2017 lediglich dokumentiert, ob Bildgebung durchgeführt wurde. In 2016 wurde zusätzlich festgehalten, ob eine CT- oder MRT-Bildgebung initiiert wurde. Aus diesen Gründen erfolgte eine Validierung und Rückführung zu Rohdaten anhand der elektronischen Patientenakte (EPA). Im Klinikum Kassel wird die EPA mithilfe der Software „medico“ geführt. Bei offensichtlichen Diskrepanzen zwischen den Einträgen der EQS-Datenbank und denen der EPA wurde der EPA-Eintrag verwendet. Beispielhaft ist ein Teil eines EQS-Erfassungsbogen im Anhang angefügt.

Die Parameter Geburtsdatum, Geschlecht, Initialen, Aufnahmedatum, Aufnahmeuhrzeit, Einlieferungsart, NIHSS-Score bei Aufnahme, Therapieart (Lyse/Thrombektomie/Beides/Keine) und Patienten-ID wurden aus der EQS-Datenbank entnommen (Tabelle 8). In der Datenbank wurde die Patienten-ID erst seit 2016 erfasst, sodass die Patienten in den Jahren 2012 bis 2015 anhand des Aufnahmedatums, der Postleitzahl und des Geburtsdatums in der medico-Software ermittelt wurden.

Bei der Eintreffzeit handelt es sich um den Zeitpunkt, zu welchem das Rettungsdienstpersonal den Patienten an der Pforte anmeldet. Dies geschieht häufig parallel zur ersten Sichtung des Patienten im Schockraum durch den Neurologen, sodass der registrierte Aufnahmezeitpunkt von dem tatsächlichen Aufnahmezeitpunkt abweichen kann.

Tabelle 8: Quellen der Analyse-Parameter

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Geburtsdatum	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS
Initialen	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS
Postleitzahl	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS
Einlieferungsart	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS
Onset	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA
Geschlecht	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS
Aufnahmedatum und -uhrzeit	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS
NIHSS-Score bei Aufnahme	EQS + EPA	EQS + EPA	EQS + EPA	EQS + EPA	EQS + EPA	EQS + EPA
Therapieart (Lyse/ Thrombektomie/ Beides)	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS	EQS
Patienten-ID	-	-	-	-	EQS	EQS
Beginn Lysetherapie	EQS + EPA	EQS + EPA	EQS + EPA	EQS + EPA	EQS + EPA	EQS + EPA
Beginn Thrombektomie	EPA	EPA	EPA	EQS + EPA	EQS + EPA	EQS + EPA
Symptombeginn	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA	EPA

2.3 Ermittlung der Kennzeiten

2.3.1 Bestimmung des Symptombeginns

Der Symptombeginn wurde nicht systematisch in der EQS-Datenbank erfasst. Deshalb wurde der Symptombeginn mithilfe der medico-Software aus den Arztbriefen der Notaufnahme übernommen. Sollte der genaue Zeitpunkt des Symptombeginns unbekannt gewesen sein und der Zeitpunkt des letzten unauffälligen Kontakts (*last seen well*) innerhalb des Zeitfensters gelegen haben, wurde dieser Zeitpunkt als Symptombeginn gewertet und zur Berechnung des Zeitfensters genutzt.

Sofern möglich, wird der Symptombeginn im Gespräch mit dem Patienten ermittelt. Sollte dies nicht möglich sein, bedient man sich der Aussage von Zeugen, die den Ereigniseintritt selbst beobachteten oder den Patienten zuletzt unauffällig sahen. Gerade

bei Patienten mit schwach ausgeprägter Symptomatik ist diese Angabe jedoch häufig nur ein geschätzter Wert und kann vom tatsächlichen Symptombeginn abweichen. Sollte der Symptombeginn unbekannt sein und der letzte unauffällige Kontakt (*last seen well*) als Beginn festgelegt worden sein, weicht dieser folglich auch vom tatsächlichen Beginn der Symptome ab.

2.3.2 Bestimmung des Beginns der systemischen Lysetherapie

Der Beginn der systemischen Lysetherapie war in der EQS-Datenbank zu finden, wurde aber zusätzlich im Arztbrief der Notaufnahme kontrolliert. Sollte der in der EPA vermerkte Wert vom Wert der EQS-Datenbank Abweichungen aufgewiesen haben, wurde der Wert des Arztbriefes verwendet.

Der Lysebeginn wird von dem behandelnden Neurologen im Lyseprotokoll festgehalten. Durch genaues Dokumentieren ist bei diesem Wert nur von einer sehr geringen Fehlerzahl auszugehen. Gleichermaßen wurde der NIHSS-Score ermittelt. Auch dieser wird im Lyseprotokoll notiert.

2.3.3 Bestimmung des Beginns der mechanischen Thrombektomie

Der Beginn der mechanischen Thrombektomie wurde erst ab 2015 systematisch durch die Qualitätssicherung erfasst. Um einen objektivierbaren, validen Parameter zu haben, der für jede Thrombektomie sicher erfasst wurde, wurde die Uhrzeit des ersten Bildes der Gefäßdarstellung, der sogenannten „ersten Kontrastierung“, als Beginn der Thrombektomie festgelegt. Die tatsächliche Rekanalisation begann folglich kurz nach dem zur Analyse verwendeten Zeitpunkt. Diese Uhrzeit wurde für jeden Patienten, auch die Patienten der Jahre 2015 bis 2017, in der Software „MagicWeb“, welche das Klinikum zur Sichtung radiologischer Bilder nutzt, verifiziert beziehungsweise festgestellt.

2.3.4 Ermittlung prä- und innerklinische Zeitfenster

Die prä- und innerklinischen Zeitfenster, i. d. R. die ODT, ONT, OGT, DNT und DGT, wurden nicht systematisch erfasst. Deshalb wurden sie mithilfe der oben aufgeführten Parameter errechnet.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde mit der Statistiksoftware „IBM SPSS Statistics“ der Softwarefirma IBM durchgeführt. Sämtliche Tests wurden getrennt in Bezug auf die Frage nach der DNT, DGT, ONT und OGT durchgeführt. Die Analyse gliedert sich in drei Abschnitte. Zu Beginn wurde eine deskriptive Datenanalyse zur Beschreibung der Kohorte realisiert. Folgende Variablen wurden zu

Kohortenbeschreibung erfasst: Alter, Geschlecht, NIHSS, Tageszeit der Aufnahme und Wochentag der Aufnahme; außerdem der Anteil an Patienten am Gesamtkollektiv, die eine systemische Thrombolyse und eine mechanische Thrombektomie erhalten haben. Da die Daten nicht normal verteilt sind, wurden zur Beschreibung der Verteilung der Median und die Interquartilbereiche zur Auswertung genutzt.

Um die Entwicklung der untersuchten Variablen über die Jahre messen zu können und in Bezug zur Einführung des IVENA-Systems setzen zu können, wurden die sechs untersuchten Jahre in drei gleich lange Zeiträume eingeteilt (Abbildung 1). „Zeitraum 1“ (01.01.2012 bis 31.12.2013) bildet den Zeitraum der telefonischen Vorankündigung mit Arzt-Arzt-Kontakt ab. Im Zeitraum von Oktober 2013 bis Dezember 2013 kam es zu einer Überlappung, bei welcher die telefonische Anmeldung und das IVENA-Meldesystem parallel verwendet wurden. Ab Beginn des zweiten Zeitraums am 01.01.2014 fand das IVENA-Meldesystem alleinige Anwendung. Bis zum Ende des zweiten Zeitraums am 31.12.2015 wurden die Behandlungsleitlinien nicht verändert. „Zeitraum 3“ (01.01.2016 bis 31.12.2017) bildet die konstante Verwendung des IVENA-Meldesystems ab. Zusätzlich kam es in diesem Zeitraum durch die Änderung der Leitlinie hinsichtlich der Indikation zur mechanischen Thrombektomie zu einer Änderung des Behandlungskonzepts.

In den Analysen wurden stets alle Zeiträume miteinander verglichen. Für kontinuierliche Daten wurden der Kruskal-Wallis-Test und der Post-hoc-Mann-Whitney-Test verwendet. Bei den nominalen Daten erfolgte die Testung mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0{,}05$ angenommen. Für die Post-hoc-Tests erfolgte eine Anpassung des p-Werts für multiples Testen mittels Bonferroni-Korrektur.

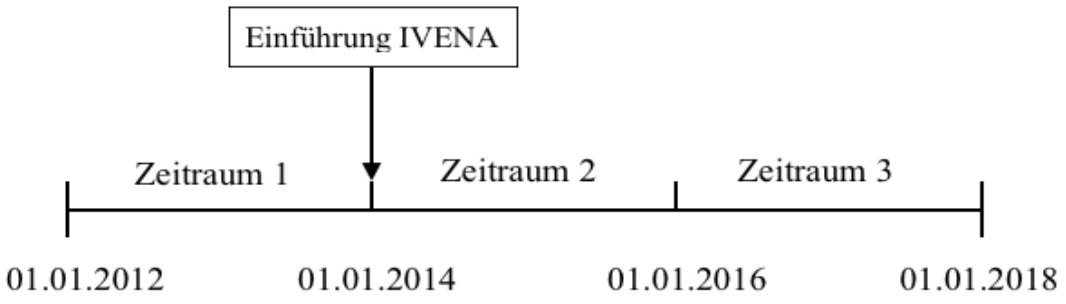


Abbildung 1: Einteilung des untersuchten Zeitraums in drei Abschnitte

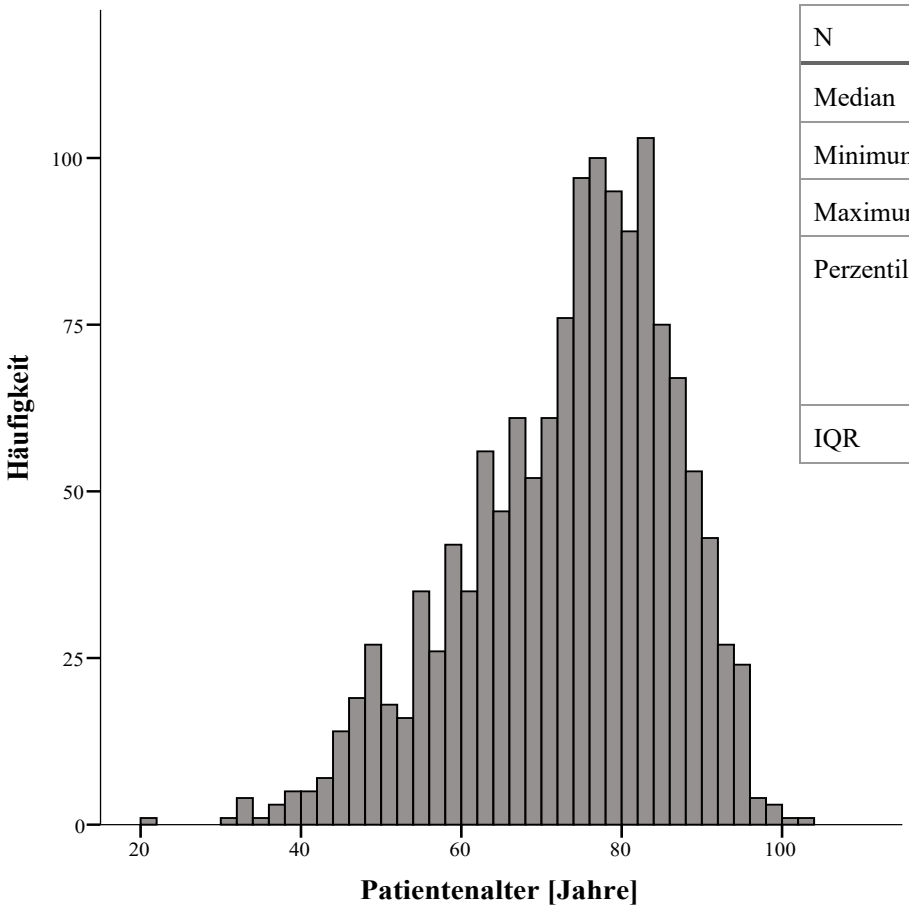
Neben der Einführung des IVENA-Meldesystems gibt es weitere Variablen, die einen Einfluss auf die Schnelligkeit des Behandlungsbeginns haben können. Um den Einfluss dieser Variablen zu messen, wurde eine multifaktorielle Analyse durchgeführt. Für diese

Analyse wurde ein lineares Regressionsmodell angewandt. Folgende Faktoren wurden in der Analyse berücksichtigt: das Alter des Patienten, das Geschlecht des Patienten, der NIHSS-Score bei der Aufnahme, der Wochentag, die Aufnahmezeit, die ODT und die Frage, ob nur eine intravenöse Lysetherapie, eine Thrombektomie oder beides durchgeführt wurde. Die Aufnahmezeit wurde in drei Zeiträume gegliedert. „Zeitraum 1“ beinhaltet alle Patienten, die die Notaufnahme zwischen 6:00 und 13:59 Uhr erreichten, „Zeitraum 2“ umfasst 14:00 bis 21:59 Uhr und „Zeitraum 3“ umfasst 22:00 bis 5:59 Uhr. Zur Berechnung valider Prädiktoren wurde jeweils eine Vorwärts- und eine Rückwärtsselektion mit einem Einschlussgrenzwert von $p < 0,05$ und einen Ausschlussgrenzwert von $p < 0,1$ für den Signifikanzwert durchgeführt. Zusätzlich wurde auch eine Einschlussselektion durchgeführt, bei der alle Variablen von vornherein eingeschlossen worden. Zur Evaluation der Anpassungsgüte wurde das adjustierte Bestimmtheitsmaß (korrigiertes R^2) berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs

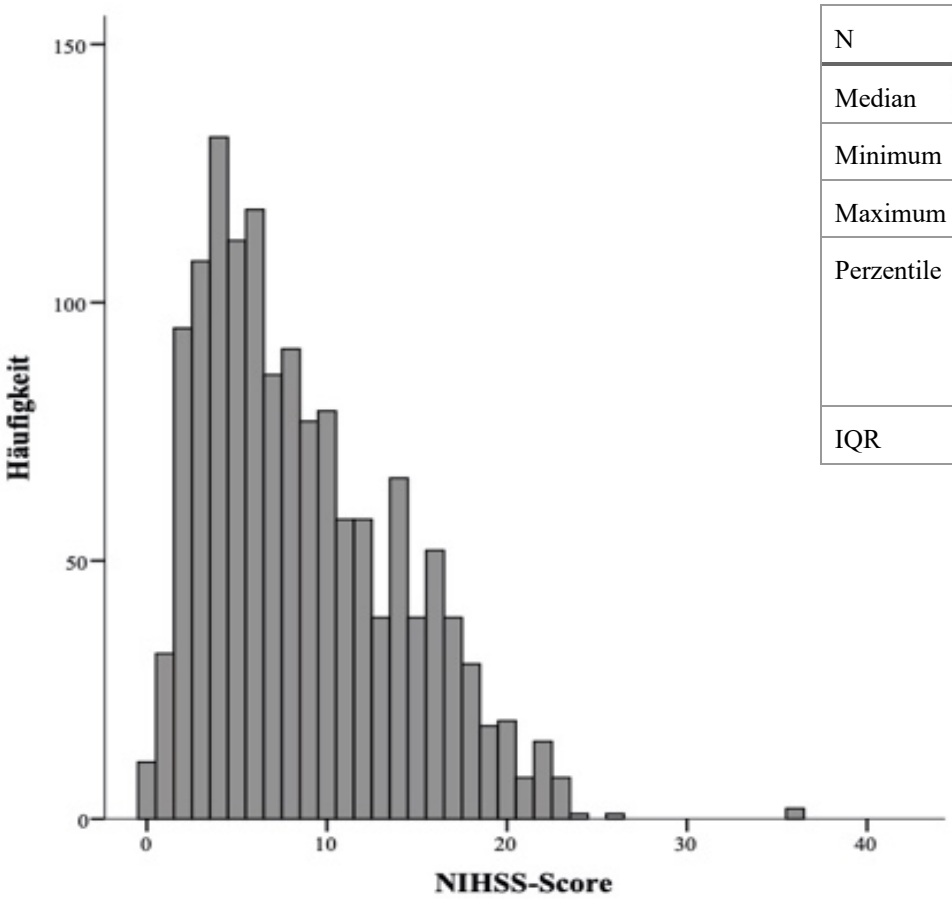
Für die allgemeinen Beschreibungen wurden die Kollektive der DNT, DGT, ONT und OGT zusammengefasst. Damit ergab sich eine Stichprobengröße von 1394 Patienten. Die Patienten waren im Median 75 Jahre alt (IQR 18). Während der jüngste Patient der Kohorte 21 Jahre alt war, war der älteste Patient 103 Jahre alt (Abbildung 2). 51,4% der Patienten (n = 716) waren männlich.



N		1394
Median		75
Minimum		21
Maximum		103
Perzentile	25	65
	50	75
	75	83
IQR		18

Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten der Gesamtkohorte

Der mediane Wert der NIHSS-Scores betrug 8,66 (IQR 8). Der niedrigste Score, bei dem eine Therapie durchgeführt wurde, betrug null Punkte. Der höchste Score, der eine Therapie zur Folge hatte, betrug 36 Punkte (Abbildung 3).



N	1394
Median	8
Minimum	0
Maximum	36
Perzentile 25	4
50	8
75	12
IQR	8

Abbildung 3: Verteilung des NIHSS-Scores

Die Behandlungen waren in ihrer Häufigkeit im Beobachtungszeitraum gleichmäßig über die Wochentage verteilt (Abbildung 4). Der Großteil der Patienten erreichte das Klinikum tagsüber. Zwischen 8:00 Uhr und 13:59 Uhr wurden 45,4% der Patienten therapiert; zwischen 14:00 Uhr und 21:59 Uhr 48,6% der Patienten. Während der Nacht wurden folglich nur 6% der Therapien durchgeführt. Die Verteilung von Alter und Geschlecht des Patienten, NIHSS-Score, Wochentag und Tageszeit zeigte in den einzelnen Unterkohorten keine signifikante Abweichung von der Gesamtkohorte (Tabelle 9).

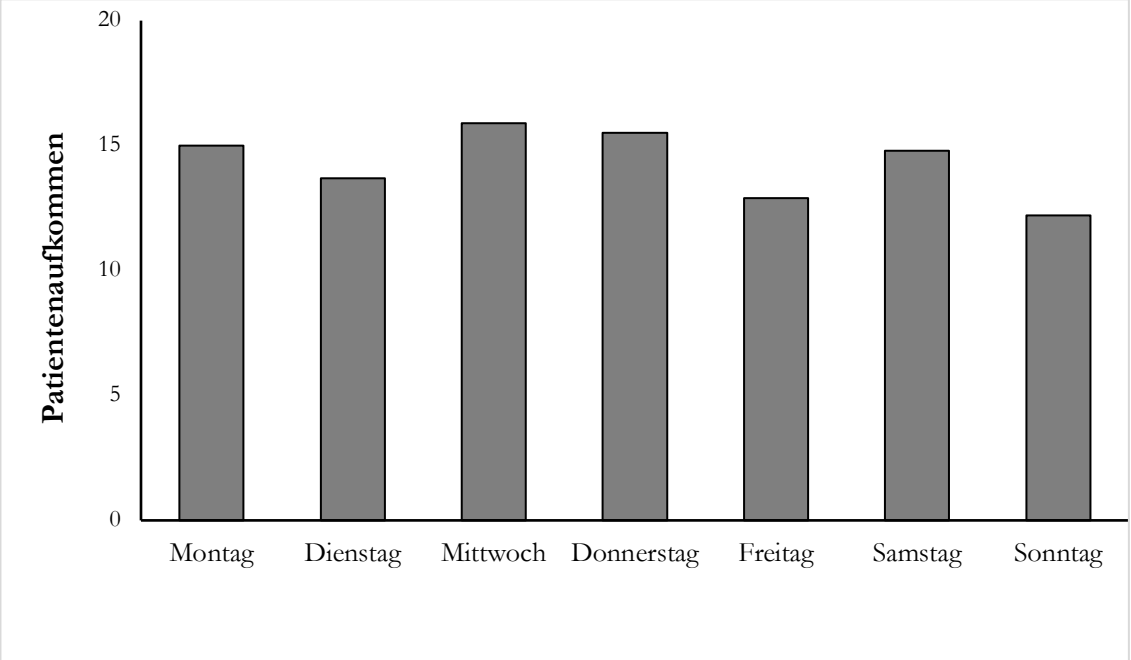


Abbildung 4: Patientenaufkommen an den verschiedenen Wochentagen

Tabelle 9: Gegenüberstellung des medianen Patientenalters, der Geschlechterverteilung und des medianen NIHSS-Scores in den einzelnen Subkohorten

In der jeweiligen Subkohorte untersuchte Variable	**DNT**	**DGT**	**ONT**	**OGT**
Stichprobengröße	1328	209	1254	183
Alter (Median) [Jahre]	75	73	75	74
Anteil männlicher Patienten [%]	52	47	51	46
NIHSS-Score (Median)	7	14	7	14

3.1.1 Entwicklung der Lyserate

Zur Veranschaulichung der Entwicklung der Lyserate wurden die Lyseraten der drei Zeiträume miteinander verglichen (Tabelle 10). In die Analyse wurden sämtliche Patienten eingeschlossen, die mit der Verdachtsdiagnose „Hirninfarkt/TIA“ durch den Rettungsdienst im Klinikum Kassel vorgestellt wurden. Während im ersten Zeitraum 19,8% der Patienten eine Lysetherapie erhielten, wurden im zweiten Zeitraum 25,9% und im dritten Zeitraum 32% der Patienten dieser Therapie zugeführt. Damit veränderte sich die Therapierate über die Zeit. Die Signifikanz der Veränderung wurde mithilfe des

Pearson-Chi-Quadrattests bestätigt ($p < 0{,}001$). Da auch die Gesamtzahl der Patienten zugenommen hat, stieg neben dem prozentualen Anteil der Patienten mit Lysetherapie auch die absolute Zahl der systemischen Lysetherapien.

Tabelle 10: Entwicklung der Lyserate

	Zeitraum 1	**Zeitraum 2**	**Zeitraum 3**	**Gesamt**
Lysetherapie	314	497	626	1437
Keine Lysetherapie	1274	1423	1333	4030
Gesamt	1588	1920	1959	5467
Lyserate [%]	19,8	25,8	32,0	25,9

3.1.2 Entwicklung der Thrombektomierate

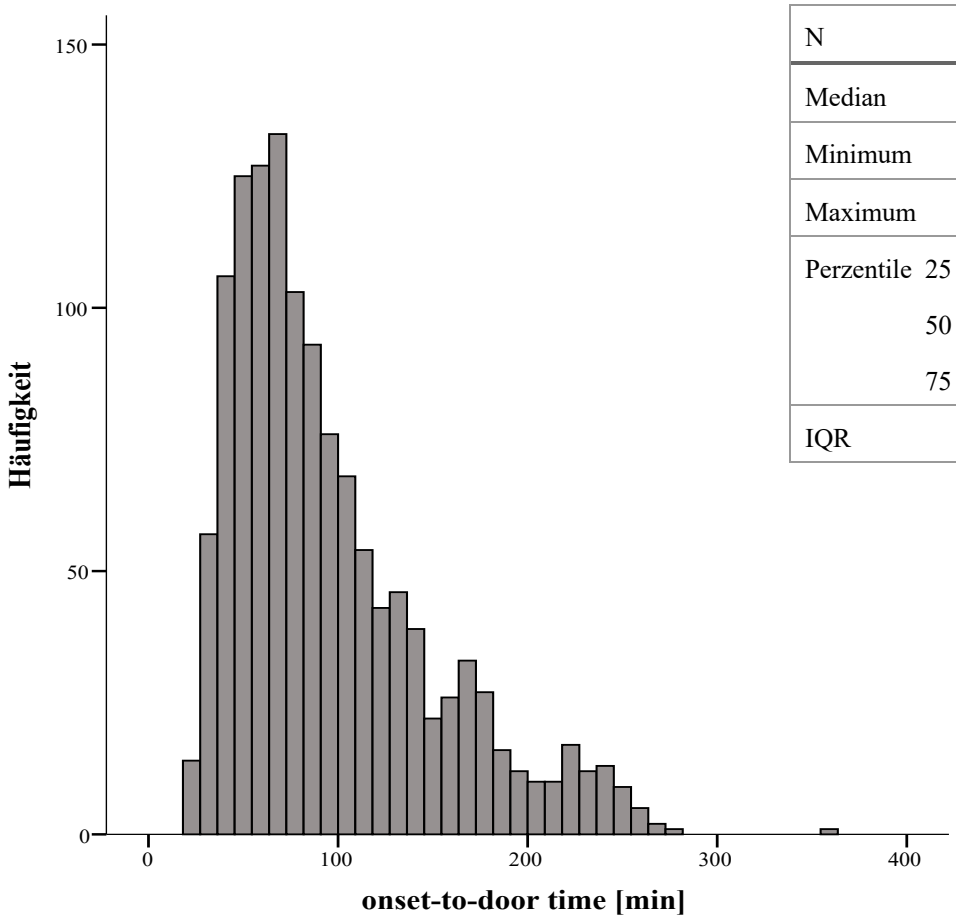
Analog zur Lyserate wurde die Thrombektomierate ermittelt. Aus den Fallzahlen ergibt sich, dass im ersten Zeitraum 1,9% der Patienten, im zweiten Zeitraum 3% der Patienten und im dritten Zeitraum 6,2% der Patienten eine mechanische Thrombektomie erhielten (Tabelle 11). Somit stieg auch hier die Therapierate über die Zeit. Die Signifikanz wurde mithilfe des Pearson-Chi-Quadrattests überprüft, welcher die Signifikanz belegte ($p < 0{,}001$).

Tabelle 11: Entwicklung der Thrombektomierate

	Zeitraum 1	**Zeitraum 2**	**Zeitraum 3**	**Gesamt**
Thrombektomie	30	57	122	209
Keine Thrombektomie	1558	1863	1837	5258
Gesamt	1588	1920	1959	5467
Thrombektomierate [%]	1,9	3,0	6,2	3,7

3.2 Analyse der ODT

Die ODT beschreibt den Zeitraum zwischen dem Symptombeginn und dem Eintreffen des Patienten im Krankenhaus. Dieser Wert repräsentiert das präklinische Zeitfenster, welches das therapeutische Vorgehen bestimmt. Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv, war die ODT im Median 80 Minuten lang (IQR 67,75). Der schnellste Zeitraum, in dem ein Patient eingeliefert wurde, betrug 21 Minuten; der längste Zeitraum lag bei 358 Minuten (Abbildung 5).



N	1300
Median	80
Minimum	21
Maximum	358
Perzentile 25	56
50	80
75	123,75
IQR	67,75

Abbildung 5: Auftragung der ODT der Gesamtkohorte

Um die Entwicklung der ODT über die Zeit zu ermitteln, wurde die Kohorte in die oben beschriebenen drei Zeiträume aufgeteilt (Abbildung 6). Während im ersten Zeitraum die ODT im Median 73 Minuten (IQR 59) lang war, erhöhte sich der Wert im zweiten Zeitraum auf 80 Minuten (IQR 68) und im dritten Zeitraum auf 83 Minuten (IQR 68) (Tabelle 12).

Die Nullhypothese „Die Verteilung der ODT ist über die Zeiträume identisch“ wurde abgelehnt (p = 0,042). Im paarweisen Vergleich für die Vergleiche zwischen dem ersten und zweiten Zeitraum (p = 0,302, Standard Teststatistik -1,642) und zwischen dem

zweiten und dem dritten Zeitraum (p = 1, Standard Teststatistik -0,964) konnte die Nullhypothese nicht abgelehnt werden. Bei dem Vergleich des ersten Zeitraums mit dem dritten Zeitraum konnte die Nullhypothese abgelehnt werden (p = 0,035, Standard Teststatistik -2,519). Die ODT hat somit von „Zeitraum 1“ zu „Zeitraum 3“ statistisch signifikant zugenommen.

Tabelle 12: Entwicklung der ODT

	Zeitraum 1	**Zeitraum 2**	**Zeitraum 3**	**Gesamt**
Median [min]	73	80	83	80
Interquartilbereich	59	68	68	67,75
Min, Max [min]	21, 276	22, 358	23, 262	21,358
Vergleich mit Zeitraum 1	-	p = 0,302	p = 0,035	-
Vergleich mit Zeitraum 2	p = 0,302	-	p = 1	-
Vergleich mit Zeitraum 3	p = 0,035	p = 1	-	-

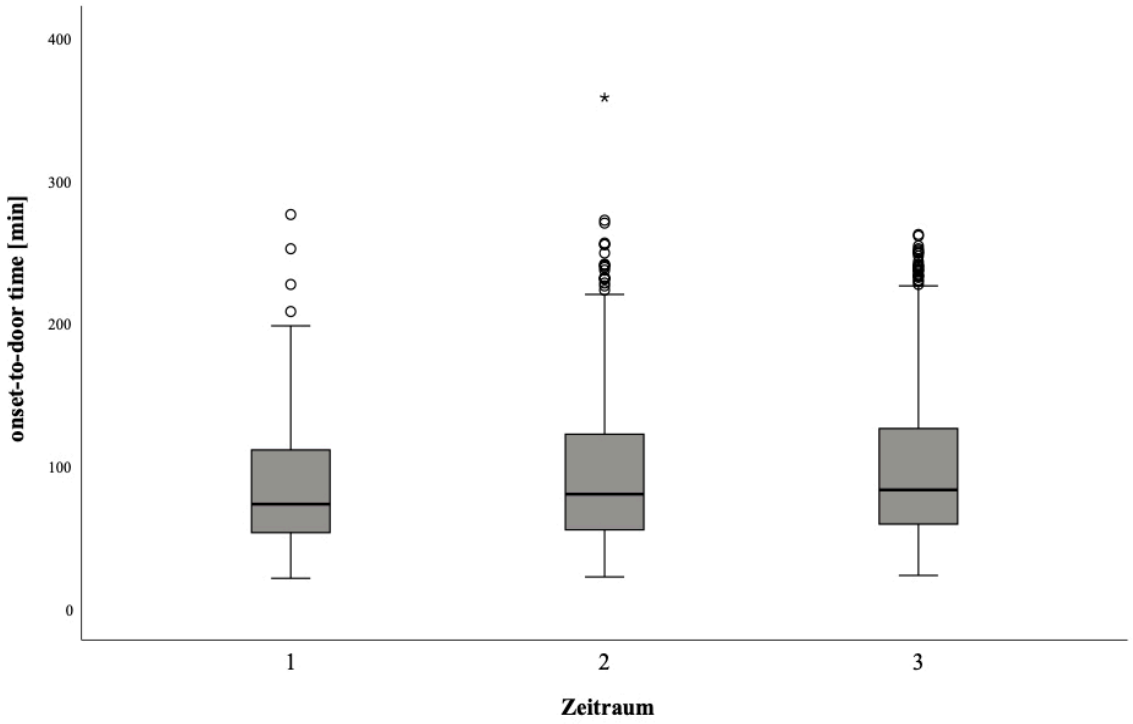


Abbildung 6: Entwicklung der ODT über die drei Zeiträume

3.3 Analyse der DNT

3.3.1 Beschreibung der Kohorte der Analyse der DNT

Die Stichprobengröße zur Untersuchung der DNT betrug 1328. Die Patienten waren im Median 75 Jahre alt (IQR 18). Der NIHSS-Score lag im Median bei 7 (IQR 8). 51,5% der Patienten waren männlich.

3.3.2 Unifaktorielle Analyse der DNT

Die mediane Dauer der DNT betrug im ersten Zeitraum 42 Minuten (IQR 29) (Tabelle 13). Im zweiten Zeitraum war der mediane Wert um 11 Minuten geringer (Median 31, IQR 21). Im dritten Zeitraum lag der Median bei 29 Minuten (IQR 19). Es zeigte sich, dass die Daten durch Ausreißer insbesondere im oberen Bereich nicht normalverteilt waren. Deshalb wurde der Kruskal-Wallis-Test zur Überprüfung der Signifikanz der Ergebnisse angewandt. Die Nullhypothese „Die Verteilung der DNT ist über die Zeiträume identisch“ wurde mithilfe des Pearson-Chi-Quadrat-Tests ($p < 0{,}001$, Chi-Quadrat 64,686, df = 2) abgelehnt. Im paarweisen Vergleich für die Vergleiche zwischen dem ersten und zweiten Zeitraum (Standard Teststatistik 7,833) und zwischen dem ersten und dritten Zeitraum (Standard Teststatistik 6,543) wurde die Nullhypothese jeweils abgelehnt ($p < 0{,}001$). Bei dem Vergleich des zweiten Zeitraums mit dem dritten Zeitraum konnte die Nullhypothese nicht abgelehnt werden, da keine Signifikanz im 99%-Konfidenzintervall festgestellt werden konnte ($p = 0{,}733$, Standard Teststatistik 1,165). Zusammenfassend kam es zu einer signifikanten Reduktion der DNT zwischen „Zeitraum 1“ und „Zeitraum 2“, in „Zeitraum 3“ blieb die DNT im Wesentlichen konstant (Abbildung 7).

Tabelle 13: Deskriptive Analyse der DNT

	Zeitraum 1	**Zeitraum 2**	**Zeitraum 3**
Median [min]	42	31	29
Interquartilbereich	29	21	19
Min, Max [min]	8, 109	7, 161	8, 192
Vergleich mit Zeitraum 1	-	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$
Vergleich mit Zeitraum 2	$p < 0{,}001$	-	$p = 0{,}24$
Vergleich mit Zeitraum 3	$p < 0{,}001$	$p = 0{,}24$	-

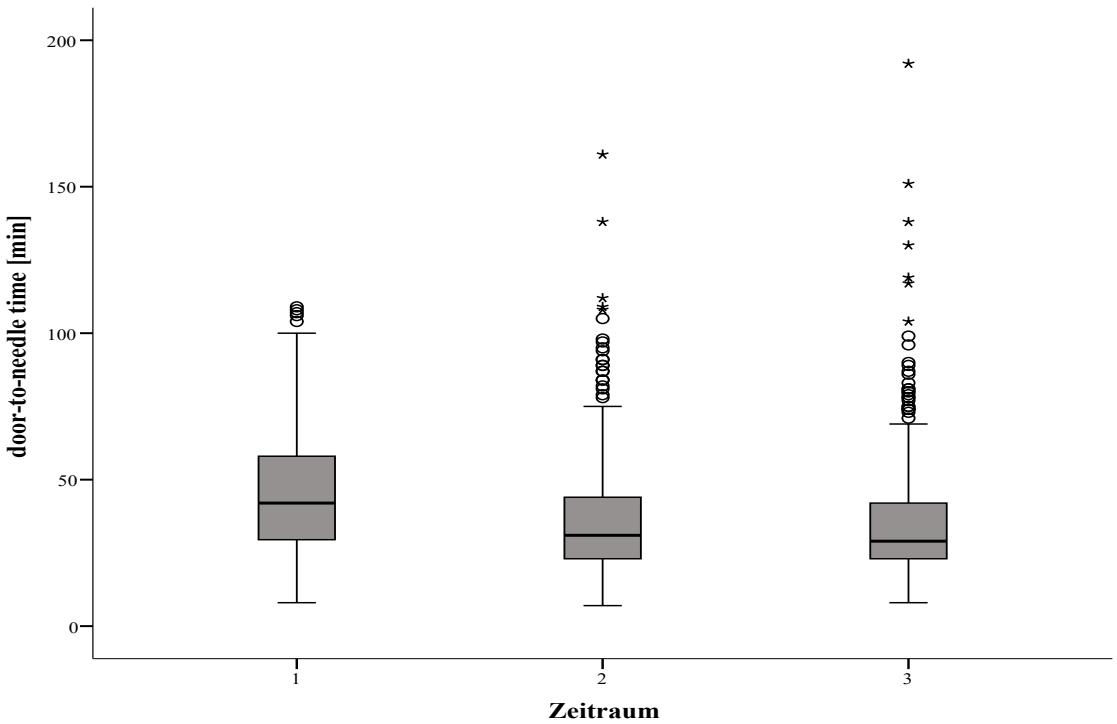


Abbildung 7: Entwicklung der DNT über die drei Zeiträume

3.3.3 Multifaktorielle Varianzanalyse der DNT

Zur multifaktoriellen Analyse wurden folgende unabhängige Variablen eingeschlossen: das Alter, das Geschlecht, der NIHSS-Score, der Wochentag, die Aufnahmezeit, das Zeitfenster, alleinige Lysetherapie oder mit Thrombektomie kombinierte Therapie. Zur Berechnung valider Prädiktoren wurde jeweils eine Vorwärts- und eine Rückwärtsselektion sowie eine Einschlussselektion durchgeführt. Zur Evaluation der Anpassungsgüte wurde das adjustierte Bestimmtheitsmaß (korrigiertes R^2) berechnet.

Sowohl bei der Vorwärts- als auch der Rückwärtsselektion wurden vier Variablen als Einflussvariablen in dem Modell mit dem höchsten korrigierten R-Quadrat erkannt (Tabelle 14). Aus der Kombination der Variablen „Lysetherapie ohne Thrombektomie“, „Zeitraum 2“, „Zeitraum 3“ und „Samstag“ ergab sich ein korrigiertes R-Quadrat von 0,048. Die Variable „alleinige Lyse“ hatte einen Regressionskoeffizienten von 7,49 (95% Konfidenzintervall [3,91;11,07]). Damit war die DNT in diesem Modell bei Patienten, die nur eine Lysetherapie ohne Thrombektomie erhielten, um durchschnittlich 7,49 Minuten verlängert. Die DNT war im „Zeitraum 2“ im Vergleich zu „Zeitraum 1“ um durchschnittlich 8,15 Minuten und im „Zeitraum 3“ im Vergleich zu „Zeitraum 1“ um durchschnittlich 9,34 Minuten verkürzt. Der Faktor „Samstag“ verlängerte die DNT um den durchschnittlich 3,79 Minuten.

Tabelle 14: Multifaktorielle Analyse der DNT

	Regressions-koeffizient B	95% Konfidenz-intervalle	Standard-fehler	T	Signifikanz
Konstante	36,862	[32,64; 41,084]	2,154	17,116	p < 0,001
Lysetherapie ohne mechanische Thrombek-tomie	7,490	[3,91; 11,07]	1,825	4,104	p < 0,001
Zeitraum 3	-9,340	[-12,35; -6,33]	1,538	-6,071	p < 0,001
Zeitraum 2	-8,149	[-11,31; -4,98]	1,615	-5,047	p < 0,001
Samstag	3,787	[0,73; 6,84]	1,559	2,428	p = 0,02

3.4 Analyse der DGT

3.4.1 Beschreibung der Kohorte der Analyse der DGT

Die Patienten waren im Median 73 Jahre alt (IQR 17, n = 209). Der NIHSS-Score lag im Median bei 14 (IQR 7). 47,4% der Patienten waren männlich. Die ODT lag im Median bei 72 (IQR 51, n = 182).

3.4.2 Unifaktorielle Analyse der DGT

Bei der Auswertung der DGT wurde gleichermaßen wie bei der Analyse der DNT vorgegangen (Tabelle 15). Im ersten Zeitraum betrug die mediane Dauer der DGT 68 Minuten. Im zweiten Zeitraum verkürzte sich die mediane Dauer auf 55 Minuten; im dritten Zeitraum verlängerte sie sich auf 79 Minuten. Auch hier waren die Fälle nicht normalverteilt, weshalb der Kruskal-Wallis-Test angewandt wurde. Im Kruskal-Wallis-Test wurde die Nullhypothese „Die Verteilung der DGT ist über die Zeiträume identisch“ mit einer Signifikanz von p < 0,001 (Chi-Quadrat 27,488, df = 2) abgelehnt. Im paarweisen Vergleich konnte hier aber nur eine signifikante Veränderung zwischen dem zweiten und dem dritten Zeitraum festgestellt werden (p < 0,001, Standard Teststatistik -5,224). Bei dem Vergleich des ersten Zeitraums mit dem zweiten Zeitraum konnte die Nullhypothese nicht abgelehnt werden, da keine Signifikanz im 99%-Konfidenzintervall festgestellt werden konnte (p = 0,03, Standard-Teststatistik 2,147). Im Vergleich des ersten Zeitraums mit dem dritten Zeitraum lag die Signifikanz bei p = 0,08 (Standard Teststatistik -1,736), weshalb auch hier die Nullhypothese nicht abgelehnt werden

konnte. Insgesamt verlängerte sich die DGT über alle drei Zeiträume (Abbildung 8). Zu berücksichtigen ist bei dieser Auswertung, dass die Stichprobengröße nur bei 209 Patienten lag.

Tabelle 15: Deskriptive Analyse der DGT

	Zeitraum 1	**Zeitraum 2**	**Zeitraum 3**
Median [min]	67,50	55,0	79,00
Interquartilbereich	28	24	34
Min, Max [min]	26, 123	19, 194	19, 170
Vergleich mit Zeitraum 1	-	p = 0,03	p = 0,08
Vergleich mit Zeitraum 2	p = 0,03	-	p < 0,001
Vergleich mit Zeitraum 3	p = 0,08	p < 0,001	-

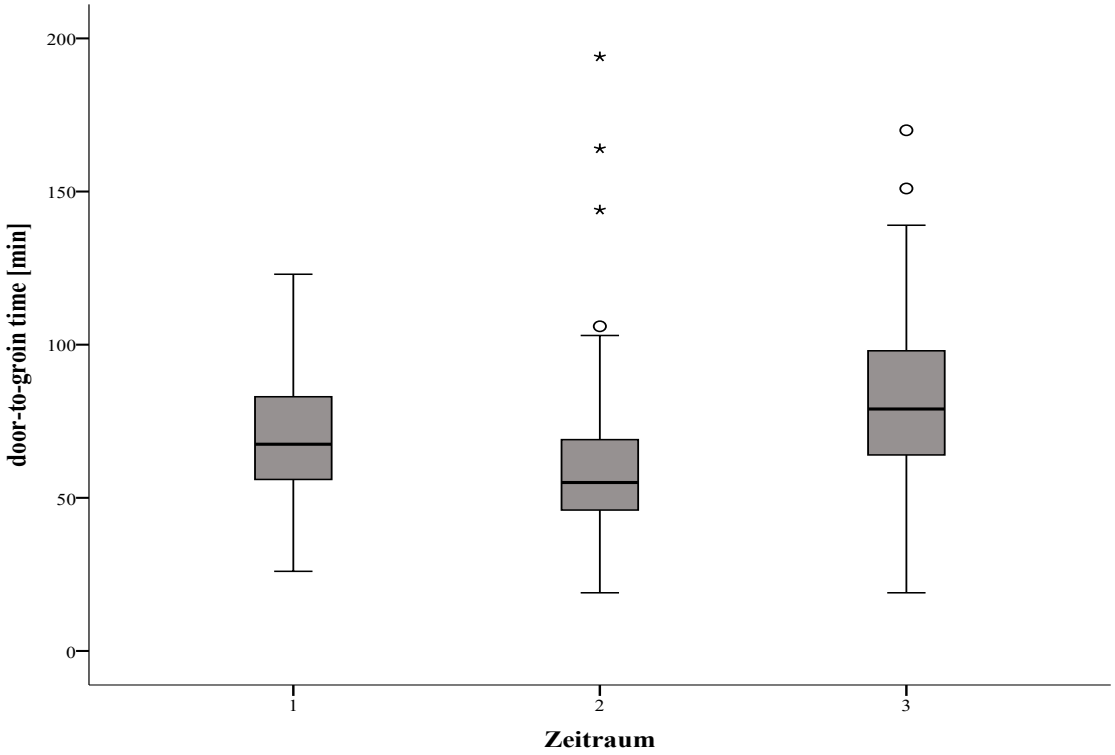


Abbildung 8: Entwicklung der DGT über die drei Zeiträume

3.4.3 Multifaktorielle Varianzanalyse der DGT

Zur multifaktoriellen Analyse wurden die gleichen Faktoren wie bei der Analyse der DNT eingeschlossen. Somit wurden das Alter, das Geschlecht, der NIHSS-Score, der Wochentag, die Aufnahmezeit, das Zeitfenster, die alleinige Thrombektomie oder eine

mit intravenöser Thrombolyse kombinierte Therapie als Faktoren berücksichtigt. Es wurde ebenfalls sowohl eine Vorwärts- als auch eine Rückwärtsselektion durchgeführt. Bei der Rückwärtsselektion hatte das Modell mit den Variablen „Zeitraum 2“ und „Tageszeit 2“ die höchste Anpassungsgüte (Tabelle 16). Das korrigierte R-Quadrat lag bei 0,138. Bei „Zeitraum 2“ lag der Regressionskoeffizient B in diesem Modell bei -18,786 (95%-KI [-25,981; -11,591]). Bei „Tageszeit 2“ lag der Regressionskoeffizient bei 6,242 (95%-KI [-0,348; 12,832]). Zwischen 14:00 Uhr und 21:59 Uhr war die DGT durchschnittlich um 6,24 Minuten länger als in der Referenzgruppe, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 16: Multifaktorielle Analyse der DGT

	Regressions-koeffizient B	**95% Konfidenz-intervall**	**Standard-fehler**	**T**	**Signifikanz**
Konstante	75,179	[70,375; 79,983]	2,451	30,677	$p < 0,001$
Zeitraum 2	-18,786	[-25,981; -11,591]	3,671	-5,118	$p < 0,001$
Tageszeit 2	6,242	[-0,348; 12,832]	3,362	1,856	$p = 0,07$

3.5 Analyse der ONT

3.5.1 Beschreibung der Kohorte der Analyse der ONT

Die Patienten waren im Median 75 Jahre alt (IQR 18, n=1254). Der NIHSS-Score lag im Median bei 7 (IQR 8). 51,2% der Patienten waren männlich. Die ODT lag im Median bei 80 (IQR 68).

3.5.2 Unifaktorielle Analyse der ONT

Bei der Untersuchung der ONT lag die Stichprobengröße bei 1254 Patienten. Die mediane Dauer der ONT lag im ersten Zeitraum bei 125 Minuten, im zweiten Zeitraum bei 118 Minuten und im dritten Zeitraum bei 120 Minuten. Insgesamt verlagerte sich der Median zwischen dem ersten und dritten Zeitraum also um 5 Minuten (Tabelle 17). Im Kruskal-Wallis-Test konnte die Nullhypothese „Die Verteilung der ONT ist über die Zeiträume identisch“ nicht abgelehnt werden (Chi-Quadrat 0,963, df = 2, p = 0,62). Somit hat sich die ONT im zeitlichen Verlauf nicht signifikant verändert (Abbildung 9).

Tabelle 17: Deskriptive Analyse der ONT

	Zeitraum 1	Zeitraum 2	Zeitraum 3
Median [min]	125,00	118,00	120,00
Interquartilbereich	65	85	73
Min, Max [min]	45, 278	42,432	43, 315

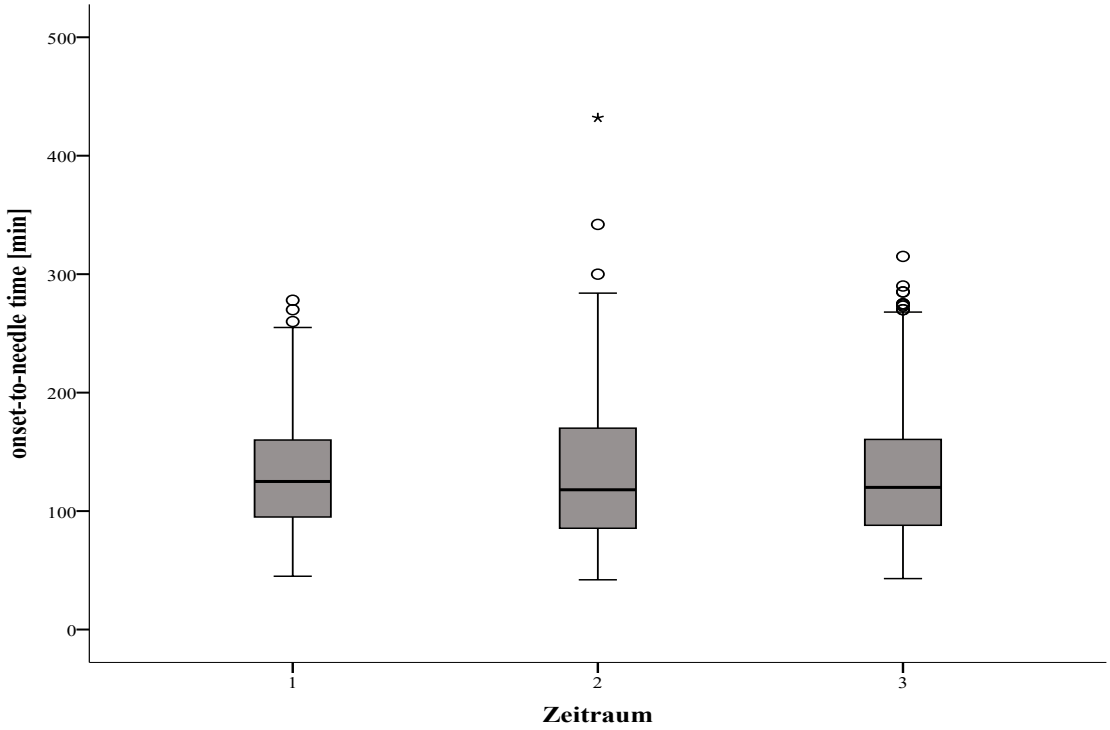


Abbildung 9: Entwicklung der ONT über die drei Zeiträume

3.5.3 Multifaktorielle Varianzanalyse der ONT

Zur multifaktoriellen Analyse wurden die gleichen Faktoren wie bei der Analyse der DNT einschlossen. Es wurde ebenfalls sowohl eine Vorwärts- als auch eine Rückwärtsselektion durchgeführt. Sowohl bei der Vorwärts- als auch der Rückwärtsselektion wurde ein Modell mit fünf Variablen als das Modell mit der höchsten Anpassungsgüte ausgewählt (Tabelle 18). Das korrigierte R-Quadrat lag bei 0,877. Der Regressionskoeffizient der Variable ODT betrug 0,991; der Regressionskoeffizient der Variable „alleinige Lyse“ betrug 7,529; der Regressionskoeffizient der Variable „Samstag“ betrug 3,926. Bei den Variablen „Zeitraum 2“ und „Zeitraum 3“ betrug der Regressionskoeffizient -9,292 bzw. -8,248.

Tabelle 18: Multifaktorielle Analyse der ONT

	Regressions-koeffizient B	95% Konfidenz-intervall	Standard-fehler	T	Signifikanz
Konstante	37,623	[33,127; 42,119]	2,294	16,398	p < 0,001
onset-to-door time	0,991	[0,969; 1,013]	0,011	93,284	p < 0,001
Lysetherapie ohne mechanische Thrombektomie	7,529	[3,919; 11,139]	1,842	4,088	p < 0,001
Zeitraum 3	-9,292	[-12,332; -6,252]	1,551	-5,990	p < 0,001
Zeitraum 2	-8,248	[-11,435; -6,622]	1,626	-5,073	p < 0,001
Samstag	3,926	[0,855; 6,997]	1,567	2,506	p = 0,01

3.6 Analyse der OGT

3.6.1 Beschreibung der Kohorte der Analyse der OGT

Die Patienten waren im Median 74 Jahre alt (IQR 16, n=183). Der NIHSS-Score lag im Median bei 14 (IQR 7). 45,9% der Patienten waren männlich. Die ODT lag im Median bei 72 (IQR 51).

3.6.2 Unifaktorielle Analyse der OGT

Die Stichprobe zur Untersuchung der OGT betrug n = 183. Die mediane Dauer der OGT betrug im ersten Zeitraum 138,5 Minuten (Tabelle 19). Nachdem sich die OGT im zweiten Zeitraum auf 120,5 Minuten verkürzte, verlängerte sie sich im dritten Zeitraum wieder auf 161,5 Minuten. Insgesamt verlängerte sie sich also um 23 Minuten (Abbildung 10). Aufgrund der Tatsache, dass die Daten nicht normal verteilt sind, wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Im Kruskal-Wallis-Test wurde die Nullhypothese „Die Verteilung der OGT ist über die Zeiträume identisch“ mit einer Signifikanz von p < 0,001 (Chi-Quadrat 20, ft = 2) abgelehnt. Im paarweisen Vergleich wurde die Nullhypothese nur zwischen dem zweitem und dem dritten Zeitraum mit einer Signifikanz von p < 0,001 (Standard Teststatistik -4,519) abgelehnt. Sowohl im Vergleich des ersten Zeitraums mit dem zweiten Zeitraum (Signifikanz von p = 0,11; Standard Teststatistik 1,608), als auch im Vergleich des ersten Zeitraums mit dem dritten Zeitraum (p = 0,1; Standard

Teststatistik 1,630) konnte die Nullhypothese nicht abgelehnt werden, da keine Signifikanz im 99%-Konfidenzintervall festgestellt werden konnte.

Tabelle 19: Deskriptive Beschreibung der OGT

	Zeitraum 1	**Zeitraum 2**	**Zeitraum 3**
Median [min]	138,50	120,50	161,50
Interquartilbereich	86	54	66
Min, Max [min]	54, 352	73, 284	84, 365
Vergleich mit Zeitraum 1	-	p = 0,11	p = 0,1
Vergleich mit Zeitraum 2	p = 0,11	-	p < 0,001
Vergleich mit Zeitraum 3	p = 0,1	p < 0,001	-

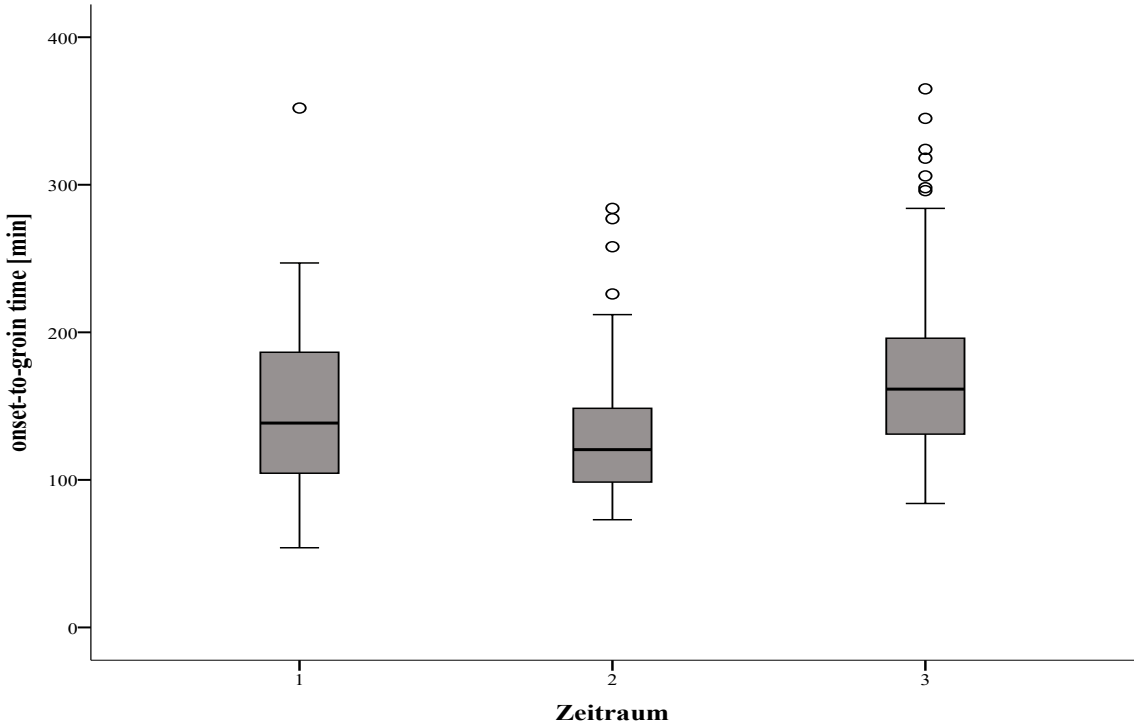


Abbildung 10: Entwicklung der OGT über die drei Zeiträume

3.6.3 Multifaktorielle Varianzanalyse

Zur multifaktoriellen Analyse wurden die gleichen Variablen wie bei der Analyse der DGT untersucht. Es wurde ebenfalls sowohl eine Vorwärts- als auch eine Rückwärtsselektion durchgeführt. Sowohl bei der Vorwärts- als auch der

Rückwärtsselektion ergab ein Modell mit drei Variablen das höchste korrigierte R-Quadrat mit 0,85 (Tabelle 20). Der Regressionskoeffizient der ODT betrug in diesem Modell 1,03, der Regressionskoeffizient der Variable „Zeitraum 2“ betrug -18,705 und der Regressionskoeffizient der Variable „Tageszeit 2“ 7,342.

Tabelle 20: Multifaktorielle Analyse der OGT

	Regressions-koeffizient B	**95% Konfidenz-intervall**	**Standard-fehler**	**T**	**Signifikanz**
Konstante	72,442	[64,484; 80,4]	4,060	17,842	$p < 0,001$
onset-to-door time	1,030	[0,963; 1,097]	0,034	30,654	$p < 0,001$
Zeitraum 2	-18,705	[-26,171; -11,239]	3,809	-4,911	$p < 0,001$
Tageszeit 2	7,342	[,533; 14,151]	3,474	2,113	$p = 0,04$

4 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Einführung des elektronischen Meldesystems IVENA auf die zeitlichen Behandlungsabläufe der Schlaganfall-Akutversorgung zu erfassen und eine Verlängerung der intrahospitalen Behandlungszeiten auszuschließen. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Einführung des IVENA-Systems die DNT nicht verlängert, hingegen sogar signifikant verkürzt wurde. Die DGT wurde nicht signifikant beeinflusst. Ebenso blieben die ONT und die OGT konstant.

4.1 Betrachtung des Patientenkollektivs und der Therapieraten

Die Größe des Patientenkollektivs betrug 1328 Patienten zur Untersuchung der DNT, 209 Patienten zur Untersuchung der DGT, 1254 Patienten zur Untersuchung der ONT sowie 183 Patienten zur Untersuchung der OGT. Damit ist die Größe des Kollektivs geringer als in vergleichbaren aktuellen Studien, was sich durch das unizentrische Studiendesign erklären lässt. Durch dieses ergibt sich jedoch auch der Vorteil, dass durch die klinikeigenen Leitfäden und die standardisierten Abläufe in der Notaufnahme eine größtmögliche Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse erreicht werden konnte. Daraus ergibt sich ein Vorteil dieser Studie gegenüber größeren Studien.

Alle Patienten, die zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2017 mit der Verdachtsdiagnose „Hirninfarkt/TIA“ in das Klinikum Kassel eingeliefert und einer systemischen oder mechanischen Therapie zugeführt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht durch den Rettungsdienst ins Krankenhaus eingeliefert wurden (n = 22) oder aus anderen Krankenhäusern verlegt wurden (n = 11), da bei ihnen das IVENA-System nicht zum Einsatz kam. Wenn sich die Patienten bei Symptombeginn schon im Krankenhaus befanden (n=68), konnten auch diese Patienten nicht in der Studie berücksichtigt werden. All diese Ausschlusskriterien beeinflussen die Aussagekraft der Studie in Bezug auf das Studienziel nicht, weil bei den ausgeschlossenen Patienten keine prähospitale Voranmeldung im eigentlichen Sinne zum Einsatz kam.

Wenn der Therapiestart nicht dokumentiert wurde, konnten die Patienten ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen werden. Dies verringert die Fallzahl der Studie. Da insgesamt aber nur 49 Patienten (3,2% der therapierten Patienten) aus diesem Grund ausgeschlossen wurden, ist die Aussagekraft auch durch dieses Ausschlusskriterium nicht wesentlich vermindert.

Der Anteil der männlichen Patienten in der Gesamtkohorte lag bei 51,4 Prozent. Die Geschlechtsverteilung dieser Studie entspricht damit der Verteilung in vergleichbaren Studien (Jovin et al. 2015; Campbell et al. 2015).

Während die intravenöse Lysetherapie früher nur für Patienten jünger als 80 Jahre empfohlen wurde, zeigten Mishra et al. (2010), dass ein hohes Alter alleine kein Grund für einen Therapieausschluss sein sollte. Auch die aktuelle DGN-Leitlinie empfiehlt die Lysetherapie unabhängig vom Alter des Patienten (DGN 2021). In der vorliegenden Studie waren die Patienten, welche eine Lysetherapie erhielten, zwischen 21 und 103 Jahren alt. Das mediane Alter der Gesamtkohorte blieb im Wesentlichen über die drei Zeiträume bei 73 Jahren konstant. Obwohl die Änderung der Empfehlung in der Leitlinie eine Erhöhung des Alters insbesondere in der Thrombektomie-Kohorte vermuten lässt, veränderte sich in der Kohorte das Alter nicht signifikant. In vergleichbaren Studien waren die Patienten durchschnittlich 71 Jahre alt (Mishra et al. 2010; Jansen et al. 2018), beziehungsweise 68 Jahre alt (Chen et al. 2014). In den Thrombektomie-Studien aus 2015 waren die Patienten in den Thrombektomie-Kohorten im Median ebenfalls jünger: 65 Jahre in der REVASCAT-Studie, 71 Jahre in der Mr. CLEAN-Studie, 71 Jahre in der ESCAPE-Studie, 69 Jahre in der Extend IA-Studie, 65 Jahre in der SWIFT-PRIME-Studie. Die Studienkohorte weicht damit in Bezug auf die Altersverteilung der Patienten von vergleichbaren Studien ab, die Patienten waren durchschnittlich älter als in den Vergleichskohorten.

Der mediane NIHSS-Score lag bei 8 (IQR 8). In vergleichbaren Studien lag der NIHSS-Score mit 16 Punkten (Jansen et al. 2018; Goyal et al. 2015) und 17 Punkten (Jovin et al. 2015) deutlich höher. Dies lässt sich damit erklären, dass in dieser Studie eine unselektierte Schlaganfallkohorte untersucht wurde, in welcher mehr leicht betroffene Patienten zu finden waren. Emberson et al. (2014) zeigten in einer randomisierten Studie, dass die Therapie auch für gering betroffene Patienten vorteilig ist. Auch bei einem NIHSS-Score von ≤ 5 Punkten stellt die intravenöse Thrombolyse eine sichere Therapie dar (Steffenhagen et al. 2009). Aufgrund der verhältnismäßig geringen Rate an schwerwiegenden Medikamentennebenwirkungen und der schwierigen Differenzierung zwischen akuten Schlaganfällen und *stroke mimics* wird die Indikation zur Lysetherapie großzügig gestellt. Während eine bei prolongierter Diagnosefindung verlängerte DNT allen Patienten potentiell schadet, wird durch intensivierte Evaluation der Diagnose bei 100 Patienten nur ein Patient mit einem *stroke mimic* weniger behandelt (Moulin und Leys 2019).

Der mediane NIHSS-Score der Thrombektomie-Kohorte war mit 14 Punkten höher als der der Thrombolyse-Kohorte mit 7 Punkten. Dies lässt sich damit erklären, dass vor allem schwerer betroffene Patienten einer Thrombektomie zugeführt werden. Er ist vergleichbar mit den Angaben aus den prospektiven, randomisierten *open-label-blinded-endpoint* Studien aus 2015, die Patienten waren also vergleichbar schwer betroffen.

In dieser Studie wurde die Kohorte nicht anhand der Lokalisation der Ischämie selektiert. Dadurch wurden Patienten mit Infarkten in allen Stromgebieten mit in die Studie eingeschlossen, worin sich die vorliegende Studie von vergleichbaren Studien

unterscheidet. Leciñana et al. (2017) zeigten in einer multizentrischen prospektiven Studie, dass Patienten mit einem Verschluss im basilären Stromgebiet eine längere *onset-to-reperfusion time* hatten als Patienten mit einem Verschluss im anterioren Stromgebiet (median IQR 385 Minuten (320 – 540) versus 315 Minuten (240 – 415), $p < 0{,}001$). Ebenfalls war die Dauer der Intervention länger und die Rate an erfolgreichen Rekanalisationen kleiner als im anterioren Stromgebiet. Da die Verteilung der Insulte der verschiedenen Stromgebiete über den untersuchten Zeitraum aber gleich geblieben sein sollte, schränkt die fehlende Differenzierung nach Stromgebieten die Aussagekraft der Studie nicht ein.

Insgesamt erscheinen die Studienkohorten grundsätzlich vergleichbar mit den Kohorten der randomisiert-kontrollierten Therapiestudien. Es ist jedoch zu beachten, dass in dieser Studienkohorte zum einen ältere Patienten eingeschlossen wurden, zum anderen auch Patienten mit leichteren neurologischen Defiziten. Es wären deshalb in dieser Kohorte längere DNTs und DGTs zu erwarten, da mit einem erhöhten Aufwand für die Erfassung von Kontraindikationen bei älteren, unter Umständen zahlreich vorerkrankten Patienten zu rechnen wäre. Außerdem erfordert die Behandlung bei geringen Defiziten unter Umständen eine ausführlichere Aufklärung und Abwägung der Therapieentscheidung. Dennoch sind die hier beobachteten DNT- und DGT-Zeiten sowie auch die ONT- und OGT-Zeiten kürzer als in den genannten Studien, so dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht relevant beeinflusst scheint.

4.1.1 Lyserate

Die Lyserate ergibt sich aus dem Anteil der Patienten, die eine intravenöse Lysetherapie erhielten, von allen Patienten, die im Lysezeitfenster durch den Rettungsdienst in das Klinikum Kassel eingeliefert wurden. Während im ersten Zeitraum 19,77% der Patienten systemisch therapiert wurden, stieg die Rate im zweiten Zeitraum auf 25,89%. Im dritten Zeitraum erreichte sie mit 31,96% den höchsten Wert. Eine Veränderung der Therapierate konnte damit festgestellt werden ($p < 0{,}001$). In einer vergleichbaren Registerstudie mit 8857 Patienten aus Neuseeland aus 2017 wurden 7% der Patienten mit einer systemischen Lysetherapie behandelt (Liu et al. 2017). Damit sind die in dieser Studie beobachteten Lyseraten wesentlich höher als in vergleichbaren Kohortenstudien.

Da sich die Gesamtzahl der eingelieferten Patienten ebenfalls erhöhte, stieg auch die absolute Zahl der systemisch lysierten Patienten in dem beobachteten Zeitraum deutlich. Einerseits ist über die letzten Jahre das Bewusstsein für die Relevanz des Zeitfensters für den Therapieerfolg immer weiter gestiegen. Auch deshalb lag der Zeitpunkt der Therapieentscheidung immer häufiger innerhalb des Therapiezeitfensters, woraus höhere Lyseraten resultieren. Andererseits wurde das Einzugsgebiet des Klinikum Kassels erweitert, woraus ein höheres Patientenaufkommen resultierte. Ein weiterer Grund für die höhere Lyserate stellt die Erweiterung der Indikation dar. Während früher viele

Vorerkrankungen und Voroperationen eine absolute Kontraindikation darstellten, besteht heute bei einer größeren Zahl an Patienten die Möglichkeit der intravenösen Thrombolyse. Insgesamt sprechen die im Vergleich mit anderen Studien sehr guten und im zeitlichen Verlauf deutlich gestiegenen Thrombolyseraten für eine effektive Patientenselektion und gleichzeitig ein zielgerichtetes prähospitales Management von Patienten mit Schlaganfallverdacht im Einzugsgebiet des Klinikums Kassel.

4.1.2 Thrombektomierate

Die Thrombektomierate ergibt sich durch den Anteil der Patienten, bei denen eine Thrombektomie durchgeführt wurde, von allen Patienten, die im Thrombektomiezeitfenster durch den Rettungsdienst in das Klinikum Kassel eingeliefert wurden. Die Rate stieg von 1,89% der Patienten im ersten Zeitraum auf 2,97% der Patienten im zweiten Zeitraum und 6,23% der Patienten im dritten Zeitraum. Analog zum Anstieg der Thrombektomierate in dieser Studienkohorte zeigte sich im untersuchten Zeitraum weltweit ein Anstieg der Raten. In einer großangelegten Analyse mit über 2 Millionen Patienten aus den Vereinigten Staaten von Amerika zeigte sich ein Anstieg der Thrombektomierate von 1,1% in 2012 auf 2,3% in 2016 (Atchaneeyasakul et al. 2020).

Die Steigerung der Rate lässt sich dadurch erklären, dass die Indikation zur Thrombektomie erweitert wurde. Seit der Ergänzung der Leitlinie zur rekanalisierenden Therapie von 2015 wird die mechanische Thrombektomie auch für Verschlüsse im vorderen Kreislauf bis zu sechs Stunden nach Auftreten der Symptome empfohlen (DGN 2015). Des Weiteren wird die Notwendigkeit zur raschen Diagnostik und Therapieeinleitung betont, indem eine DGT von unter 90 Minuten empfohlen wird. Die Thrombektomie sollte außerdem maximal 30 Minuten nach der Leistenpunktion erfolgen. Auch gilt bei Patienten mit großen Infarkten (ASPECTS <5) eine mechanische Thrombektomie nicht länger als kontraindiziert. Während man früher nach Gabe der Alteplase den Effekt der Therapie abwartete, wird dies heute nicht mehr empfohlen. Dies bedeutet, dass die Gabe der intravenösen Thrombolyse den Beginn der mechanische Rekanalisation nicht verzögern darf. Andererseits sollte auch die mechanische Thrombektomie die Bolusgabe der Alteplase nicht verzögern (DGN 2021). Durch diese Indikationserweiterungen können mehr Patienten durch eine mechanische Thrombektomie behandelt werden, wodurch die Thrombektomierate steigt.

Über diese Effekte hinaus lag gleichermaßen zur Lyserate auch die Thrombektomierate im Klinikum Kassel deutlich höher als in den anderen oben genannten Studien, was als Anzeichen guter Prozessqualität im prähospitalen und hospitalen Management gewertet werden kann.

4.2 Therapeutisches Vorgehen

Entsprechend der Leitlinie der DGN wurden die Patienten mit rtPA behandelt. Der Nutzen dieser Therapie gilt als unumstritten. Auch wenn das therapeutische Zeitfenster über die Zeit erweitert wurde, gilt es als erwiesen, dass die Effektivität der Therapie von dem Zeitfenster abhängig ist. Je geringer das Zeitfenster ist, desto besser ist das klinische Outcome (Emberson et al. 2014).

4.3 Präklinisches Zeitfenster

Die mediane ODT betrug 80 Minuten (IQR 67,75). Das kürzeste gemessene Zeitintervall lag dabei bei 21 Minuten, das längste Zeitintervall bei 358 Minuten. Die hohe Variabilität dieses Ergebnisses lässt sich damit erklären, dass die Symptome bei den Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt waren. Die Symptomstärke ist dabei sowohl von der Infarktlokalisation als auch von der Infarktgröße abhängig (Hacke 2016). Der Symptombeginn wird in der Eigenanamnese oder Fremdanamnese durch Angehörige oder Zeugen festgestellt. Bei schwerwiegenden Symptomen wie akuten Lähmungen führt der Symptombeginn häufig unmittelbar zu der Alarmierung des Rettungsdienstes und kann somit zumeist recht genau angegeben werden. Bei milderen Symptomen ist der genaue Symptombeginn oftmals nicht erinnerlich und nur eine geschätzte Zeitangabe. Hierdurch kann es zu Abweichungen der errechneten ODT von der tatsächlichen ODT kommen.

Die Aufklärung der Bevölkerung über Prodromi und Symptome des Schlaganfalls kann deshalb dazu beitragen, Schlaganfallpatienten schneller zu therapieren. Je nach Lokalisation des Infarkts ergeben sich unterschiedliche Symptome. Kleindorfer et al. (2010) zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten den Notruf wählen, bei Symptomen wie Schwäche, Bewusstseinsminderung und Sprachstörungen höher ist als bei Symptomen wie Sensibilitätsverlust oder Veränderungen des Visus.

Auch der Anfahrtsweg des Rettungsdienstes entscheidet über die Länge der ODT. Neben dem Stadtgebiet Kassel gehören auch der Landkreis Kassel, der Schwalm-Eder-Kreis, der Vogelsbergkreis, der Werra-Meißner-Kreis, der Landkreis Waldeck-Frankenberg und der Landkreis Hersfeld-Rotenburg zum Einzugsgebiet des Klinikums Kassel. Durch die stark variierenden Anfahrtswege ergeben sich unterschiedlich präklinische Zeitfenster. Das Einzugsgebiet des Klinikums Kassel wurde stetig erweitert. Während Schlaganfallpatienten am Anfang des untersuchten Zeitraums vorrangig in die nächstgelegenen Krankenhäuser gebracht wurden, werden Patienten mit akuter Schlaganfallsymptomatik heute fast ausschließlich in zur mechanischen Rekanalisation befähigte Zentren transportiert. Weisenburger-Lile et al. (2019) zeigten, dass Patienten, die direkt in Schlaganfall-Zentrum transportiert wurden mit 60,1% eine höhere Chance auf eine spätere funktionelle Unabhängigkeit (90 Tage-mRS 0 – 2) haben als Patienten,

die erst sekundär in ein Zentrum verlegt wurden, mit 52,6% (95% CI 0,77-0,98, p = 0,02). Durch diese Feststellungen ist die Anzahl der Patienten, welche einen langen Anfahrtsweg haben, gestiegen.

Die ODT ist über die Zeit gestiegen. Während sie im ersten der drei untersuchten Zeiträume im Median 73 Minuten lang war, dauerte es im zweiten Zeitraum im Median 80 Minuten, bis die Patienten das Krankenhaus erreichten. Im dritten Zeitraum stieg die ODT auf 83 Minuten. Möglicherweise dauert die Eingabe der Patienteninformationen in das IVENA-System länger als die telefonische Voranmeldung der Patienten. Eventuell fällt es dem Rettungsdienstpersonal ohne Rücksprache mit den Neurologen im Krankenhaus schwerer, sich auf die Diagnose „Schlaganfall“ festzulegen, sodass präklinisch eine längere körperliche Untersuchung und Anamnese durchgeführt wird. Sollte sich präklinisch der Verdacht auf einen Schlaganfall erhärten, lässt sich mithilfe von IVENA möglicherweise einfacher feststellen, ob ein Krankenhaus, beziehungsweise eine Fachabteilung, Kapazitäten für einen weiteren Patienten aufweist. Diese Information lässt sich auch in der IVENA-App ablesen, wodurch es zu einer Zeitersparnis kommen kann.

Vergleicht man die Länge der ODT der Kohorte, bei der eine intravenöse Lysetherapie appliziert wurde, mit der Länge der ODT der Kohorte, die sich einer mechanischen Thrombektomie unterzogen, ist die ODT bei den Patienten mit intravenöser Lysetherapie 8 Minuten länger als bei den Patienten mit mechanischer Thrombektomie. Möglicherweise sind Patienten, die für eine Thrombektomie geeignet sind, klinisch stärker betroffen, sodass die Symptome eindeutiger sind. Durch die stärker ausgeprägten Symptome rufen die Patienten möglicherweise schneller den Rettungsdienst, woraus eine kürzere ODT resultiert.

Bei den prähospitalen Voranmeldungen ist die hohe Rate an falschen und unvollständigen Patienteninformationen zu bedenken. James et al. (2019) zeigten in ihrer Studie, dass 80% der Formulare zur Voranmeldung falsch, beziehungsweise unvollständig vom Rettungsdienstpersonal ausgefüllt wurden. Da seit der Einführung des IVENA-Meldesystems der telefonische Kontakt zwischen Notarzt und Neurologen entfallen ist, könnte es zu mehr Falschinformationen und Fehlzuweisungen gekommen sein. Diese sind jedoch in unserer Studie nicht direkt erfasst worden und müssten in einer separaten Studie untersucht werden. Indirekt sprechen die hohen Lyse- und Thrombektomieraten bei den Schlaganfall-Zuweisungen aber gegen eine erhöhte Rate an Fehlzuweisungen. Möglicherweise wird auch die Rate an Fehlzuweisungen durch eine erhöhte Rate an Zuweisungen von Patienten mit untypischer Symptomatik, die einen Schlaganfall haben und möglicherweise früher im Arzt-Arzt Gespräch als nicht schlaganfallverdächtig eingestuft wurden, aufgewogen.

4.4 Innerklinische Zeitfenster

Mit der Einführung des IVENA-Meldesystems verkürzte sich die DNT im Mittel um 11 Minuten signifikant und blieb im Verlauf konstant niedrig. Somit konnte der Verdacht, dass aus dem Ersetzen des telefonischen Arzt-Arzt-Kontakts durch das IVENA-Meldesystem eine Verlängerung der DNT resultieren könnte, ausgeräumt werden. Im Gegenteil legen die Daten nahe, dass die Einführung von IVENA einen erheblichen positiven Einfluss auf die DNT hatte. Demnach wiegen die Vorteile des Systems die potentiellen Nachteile möglicherweise mehr als auf. Hierfür sprechen auch die hohen Lyse- und Thrombektomieraten. Das IVENA-Meldesystem kann daher für die Voranmeldung von Schlaganfall-Patienten als effektive Methode empfohlen werden.

Hinsichtlich der DGT konnte kein signifikanter Einfluss der IVENA-Einführung nachgewiesen werden. Insbesondere besteht aber auch hier kein Hinweis auf einen signifikanten negativen Einfluss. Zudem war die Studienkohorte deutlich kleiner als für die DNT, sodass hier weniger robuste Ergebnisse zu erwarten waren.

Neben der Veränderung der Voranmeldung gibt es sowohl medizinische als auch logistische Faktoren, deren Einfluss auf die Länge der DNT und DGT betrachtet werden muss.

4.4.1 Logistische Einflussfaktoren auf die DNT und DGT

Zu den logistischen Einflussfaktoren auf die Zeitfenster zählt der Ort des ersten Arzt-Patienten-Kontakts. Der Verdacht auf einen Schlaganfall stellt eine Indikation zur Behandlung des Patienten in einem Schockraum dar (DGN 2021). Die Behandlung im Schockraum ermöglicht eine schnelle erste ärztliche Sichtung nach Ankunft des Patienten und ein interdisziplinäres Zusammenarbeiten der Neurologen und der Radiologen. Sollten die Symptome eines Patienten präklinisch nicht einem Schlaganfall sondern einer anderen Diagnose zugeordnet worden sein, wird der Patient möglicherweise nicht im Schockraum gesichtet. Daraus ergibt sich eine längere Wartezeit bis zum ersten Arztkontakt. Sollte der behandelnde Arzt während dieses Kontakts den Verdacht auf einen akuten Schlaganfall haben, dauert es wiederum länger, bis der Patient eine Bildgebung und daraufhin die intravenöse Thrombolyse erhält. Auch besteht die Möglichkeit, dass die Schockräume der Notaufnahme durch andere Patienten besetzt sind. Dadurch verlängert sich die Zeitspanne bis zum ersten Arztkontakt und zur computertomografischen Bildgebung. Hierdurch ergibt sich wiederum eine verlängerte DNT. Um dies zu vermeiden, ist präklinisch eine möglichst genaue Diagnosestellung von großer Bedeutung.

Um möglichst schnell eine Hirnblutung ausschließen zu können, ist eine zeitnahe Bildgebung für eine kurze DNT essenziell. Hierfür muss der Computertomograf in der Notaufnahme einsatzbereit sein. Auch hier kann es durch ein hohes Patientenaufkommen

zu Verzögerungen und damit zu einer verlängerten DNT kommen. Da die Auslastung der Notaufnahme nicht systemisch erfasst wird, konnte dieser Einflussfaktor in der multifaktoriellen Analyse nicht berücksichtigt werden. Aufgrund der höheren Fallzahlen kann man davon ausgehen, dass sich die Auslastung des CT-Geräts erhöht hat. Hierdurch könnte man eine Verlängerung der DNT erwarten. Dies ist jedoch nicht eingetreten, was für eine funktionierende intrahospitale Logistik spricht.

Es stellt sich die Frage, ob der Wochentag oder die Tageszeit der Behandlung einen Einfluss auf die DNT hat. In dieser Studie konnte weder ein signifikanter Unterschied im Patientenaufkommen noch in der Länge der DNT, beziehungsweise DGT an den einzelnen Wochentagen gefunden werden. Um festzustellen, zu welcher Tageszeit die meisten Patienten in das Klinikum eingeliefert wurden, wurde der Tag in drei Zeiträume gegliedert. Zwischen 8:00 Uhr und 13:59 Uhr wurden 45,4 % der Patienten therapiert; zwischen 14:00 Uhr und 21:59 Uhr 48,6% der Patienten. Während der Nacht wurden folglich nur 6% der Patienten therapiert. Das geringe Patientenaufkommen während der Nacht lässt sich dadurch erklären, dass Patienten durch die Symptome häufig nicht aus dem Schlaf erwachen. Stattdessen bemerken Patienten die Symptome erst am folgenden Morgen, was durch die Bezeichnung *wake up stroke* beschrieben wird. In der multifaktoriellen Analyse konnte kein signifikanter Einfluss der Tageszeit auf die untersuchten Zeitfenster gefunden werden. Dies lässt darauf schließen, dass die Versorgungsqualität außerhalb des Regeldienstes, i.d.R. nachts und an den Wochenenden, nicht beeinflusst scheint. Auch andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass der Wochentag, die Tageszeit und die Uhrzeit keinen signifikanten Einfluss auf die DNT haben (Rodríguez-Rivera et al. 2015).

Kuhrij et al. (2019) zeigten in ihrer Studie, dass Frauen durchschnittlich eine längere DNT haben als Männer (OR 1.17, 95% CI 1.05 – 1.31). Begründet wurde dies damit, dass Frauen häufig andere, unspezifischere Schlaganfallsymptome wie Schmerzen und veränderte Bewusstseinslage präsentieren als Männer. Dies konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. In den multifaktoriellen Analysen der DNT, DGT, ONT und OGT konnte kein Einfluss des Geschlechts nachgewiesen werden.

Die Qualifikation und Erfahrung des behandelnden Personals spielt eine Rolle in der Schnelligkeit der Diagnosefindung und Therapieentscheidung. Alle Ärzte und Pflegenden, die im Klinikum Kassel in der Notaufnahme für die Behandlung von Patienten mit akuten Schlaganfällen zuständig sind, werden regelmäßig in Bezug auf die Erkennung, Diagnostik und Behandlung des akuten Schlaganfalls geschult. Die Ersteinschätzung, Diagnostik und Therapieentscheidungen erfolgen nach standardisierten Abläufen und leitliniengerecht. Die finale Therapieentscheidung wird in Rücksprache mit dem zuständigen Oberarzt getroffen. Durch diese qualitätssichernden Maßnahmen kann davon ausgegangen werden, dass der personelle Einfluss auf die Zielzeiten gering ist.

4.4.2 Medizinische Einflussfaktoren auf die DNT und DGT

Auch wenn der zeitnahe Start der intravenösen Thrombolyse prognoseentscheidend ist, gibt es Komorbiditäten, die vor dem Beginn der Lysetherapie beachtet und gegebenenfalls behandelt werden müssen. Dementsprechend sollten vor Therapiebeginn Blutglukosewerte zwischen 70 – 200 mg/dl und Blutdruckwerte von unter 180/105 mmHg erreicht werden (DGN 2021). Um Blutungskomplikationen auszuschließen, sollte, besonders bei Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten, die laborchemische Kontrolle der Blutgerinnung abgewartet werden. Dadurch kann sich die Zeit bis zum Start der Thrombolyse verzögern, woraus eine verlängerte DNT resultiert. Auch die unfallchirurgische Therapie von Traumata oder die medikamentöse Therapie von Krampfanfällen kann die Bolusgabe der Alteplase verzögern. Diese Komorbiditäten wurden nicht systemisch erfasst und dementsprechend auch nicht in der Analyse berücksichtigt. Man kann aber davon ausgehen, dass der systemische Einfluss gering ist, da sich die Inzidenz von Komorbiditäten über den Studienzeitraum vermutlich nicht veränderte.

Die Schlaganfallsymptome können einen Einfluss auf die DNT und die DGT haben. Bei schwerer betroffenen Patienten mit Aphasie ist die Anamneseerhebung erschwert. Häufig muss dann eine Fremdanamnese durch Angehörige erhoben werden, wodurch es zu Verzögerungen kommen kann. Bei leichter betroffenen Patienten ist dagegen eine längere Aufklärung notwendig. Häufig wünschen diese Patienten Bedenkzeit, wodurch sich die DNT und DGT wiederum verlängern kann.

In der multifaktoriellen Analyse zeigte sich, dass die Patienten, die ausschließlich eine intravenöse Lysetherapie und keine mechanische Thrombektomie erhielten, eine verlängerte DNT im Vergleich zur Referenzgruppe hatten. Möglicherweise waren die Patienten, die zusätzlich eine Thrombektomie bekommen, stärker betroffen, als jene, die ausschließlich mit der Alteplase behandelt wurden. Durch die stärkere Betroffenheit ergeben sich möglicherweise eindeutiger Symptome, mithilfe welcher die Therapieentscheidung schneller getroffen werden konnte. Auch wenn sich im Laufe des Studienzeitraums die Indikation zur Gefäßdarstellung änderte, hatte dies keinen Einfluss auf die DNT. Der initiale Bolus der Alteplase wurde vor der weiterführenden Bildgebung verabreicht.

Es stellte sich außerdem die Frage, ob es durch das IVENA-Meldesystem zu einem prähospitalen Informationsverlust kam. Dieser würde sich in einer verlängerten DNT widerspiegeln, da die verlorenen Informationen intrahospital wiederholt eingeholt hätten werden müssen. Da die DNT im zweiten und dritten Zeitraum nicht verlängert war, ist davon nicht auszugehen.

4.5 Gesamtzeitfenster bis zum Therapiestart

Neben den Analysen der präklinischen und der innerklinischen Zeitfenster, wurden in gleicher Weise die gesamten Zeitfenster bis zum Therapiestart, die ONT und die OGT, betrachtet. Während sich die DNT über die Zeiträume verkürzte, konnte bei der ONT keine signifikante Veränderung festgestellt werden. Im Median lag die ONT im ersten Zeitraum bei 125 Minuten (IQR 65 Minuten), im zweiten Zeitraum bei 118 Minuten (IQR 85 Minuten) und im dritten Zeitraum bei 120 Minuten. In der multifaktoriellen Analyse zeigte sich, wie bei der DNT, der signifikante Einfluss der Variablen „intravenöse Thrombolyse ohne mechanische Thrombektomie“, „Zeitraum 3“ und „Zeitraum 2“. Auch hier ließ sich dieser Einfluss der Variable „intravenöse Thrombolyse ohne mechanische Thrombektomie“ durch die weniger stark betroffenen Patienten und der daraus resultierenden schwierigeren Therapieentscheidung erklären.

Analog zu den Tests der DGT wurde auch die OGT analysiert. Ähnlich wie bei der DGT kam es, nach einer Verkürzung im zweiten Zeitraum, zu einer Verlängerung der OGT im dritten Zeitraum. Dieser statistisch signifikante Unterschied lässt sich möglicherweise mit der geringen Stichprobenzahl von 183 Patienten begründen. Außerdem hat sich das Indikationsspektrum deutlich erweitert. Hierdurch ergab sich allerdings auch die Notwendigkeit zu differenzierter Einzelfalldiagnostik im Vorfeld der mechanischen Thrombektomie, welche in diesen Fällen zu einer Verlängerung der OGT geführt haben könnte. Entscheidungsprozesse dauerten dadurch möglicherweise länger, bargen aber die Option einer kurativen Behandlung, die so früher nicht möglich gewesen wäre. Dies erklärt auch die höhere Zahl an statistischen Ausreißern nach oben.

Das erweiterte Einzugsgebiet des Klinikum Kassels bringt eine höhere Patientenzahl mit sich. Trotz der weiteren Anfahrtswege hat das IVENA-Meldesystem dazu beigetragen, dass die Patienten in einem stabilen Zeitfenster das Klinikum erreichten. Es ergab sich insgesamt kein Nachteil für die Patienten.

4.6 Betrachtung der Schlaganfallakutversorgung im Klinikum Kassel

Das Klinikum in Kassel erfüllte alle vorgegebenen Qualitätsparameter der akuten Schlaganfallversorgung. Die vorgegebenen Zielzeiten von einer DNT von kleiner als 60 Minuten und einer DGT von kleiner als 150 Minuten wurden im Durchschnitt in allen Zeiträumen deutlich unterboten. Die Lyserate lag in allen Zeiträumen weit über 7%. Damit ist von einer gut strukturierten akuten Versorgung von Schlaganfallpatienten auszugehen. Wie Chen et al. (2014) in ihrer Studie zeigten, ist es sinnvoll, dass die Behandlung von akuten Schlaganfällen unter Berücksichtigung von standardisierten

Protokollen abläuft. Deshalb erfolgt die Behandlung der Patienten anhand der stetig aktualisierten SOPs.

Die räumliche Nähe des Computertomografen zum Schockraum ermöglicht einen zeiteffizienten Ablauf der Diagnosefindung. Dadurch, dass der Patient noch auf der Trage des Rettungsdienstes untersucht wird und erst von dieser auf den CT-Tisch umgelagert wird, kann ebenfalls Zeit eingespart werden. Auch die Bolusgabe der Alteplase direkt auf dem CT-Tisch vermindert unnötige Zeitverluste.

Limitiert wird die Intrahospitallogistik unter anderem durch das mögliche Warten auf das Eintreffen des Behandlungsteams im Schockraum. Gerade bei einem hohen Patientenaufkommen in der Notaufnahme stellt der Personalschlüssel einen Faktor dar, der die Länge der DNT, beziehungsweise DGT, verändern kann. Dieser Faktor konnte durch das IVENA-Meldesystem möglicherweise sehr günstig beeinflusst werden, da die erwartete Eintreffzeit klar festgelegt ist.

Abschließend kann festgehalten werden, dass das IVENA-Meldesystem die DNT nicht verlängerte, sondern sogar verkürzte. Da auch die ONT nicht verlängert wurde, kann die Empfehlung ausgesprochen werden, dass IVENA-System weiter als Tool zur Verbesserung der prä- und intrahospitalen Kommunikation zu verwenden. Der größte positive Faktor ist möglicherweise die bessere Planbarkeit der Personalpräsenz durch klare Angabe der erwarteten Eintreffzeit.

4.7 Störgrößen und methodische Schwächen

Bei den Daten handelt es sich um Registerdaten. Diese sind vollständig und unterliegen keiner Selektion. Die Patienten wurden nicht randomisiert ausgewählt, wodurch die Repräsentativität eingeschränkt ist. Die Studiengröße erklärt sich durch das unizentrische Design der Studie. Besonders bei den Untersuchungen der DNT, ONT, ODT und der Lyserate kann aufgrund der hohen Fallzahlen dennoch von einer insgesamt guten Repräsentativität ausgegangen werden.

Neben der Einführung des IVENA-Meldesystems und den in der multifaktoriellen Analyse berücksichtigten Faktoren, gibt es weitere Einflussfaktoren, die die DNT beeinflussen können. Beispielsweise wurde die Therapie von vital bedrohlichen Erkrankungen vor Gabe der Lysetherapie, beziehungsweise der Thrombektomie, nicht systematisch erfasst. Auch wurden logistische und apparative Veränderungen, wie beispielsweise neue Computertomografen, nicht festgehalten. In nachfolgenden Forschungsarbeiten sollten diese, die Zeitfenster möglicherweise verlängernden, Faktoren nach Möglichkeit berücksichtigt werden.

4.8 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass sich die ODT verlängerte. Dabei konnte nicht geklärt werden, welche Faktoren eine Rolle in dieser Veränderung spielten. Es wäre beispielsweise sinnvoll zu untersuchen, inwieweit sich die Verlängerung der ODT allein durch die Erweiterung des Einzugsgebiets erklären lässt.

Des Weiteren hat sich möglicherweise die Rate der Fehlzuweisungen seit der Einführung des IVENA-Systems durch den fehlenden Arzt-Arzt-Kontakt verändert. Diese Rate wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Um festzustellen, inwiefern das IVENA-Meldesystem einen Einfluss auf die Rate der Fehlzuweisungen hat, müssten die vorläufigen Arbeitsdiagnosen der IVENA-Datenbank mit den endgültigen Diagnosen bei dem Verlegen der Patienten aus der Notaufnahme verglichen werden.

Das IVENA-Meldesystem liefert aktuell nur eine begrenzte Anzahl an Informationen über den einzutreffenden Patienten. Weitere Informationen zur Vigilanz und Begleiterkrankungen des Patienten könnten dem Krankenhauspersonal dabei helfen, sich noch besser auf den Patienten vorzubereiten. Des Weiteren wird aktuell nur die bei Voranmeldung errechnete voraussichtliche Eintreffzeit des Patienten angezeigt. Eine erweiterte Version der Software mit einer sich stetig aktualisierenden zu erwartenden Eintreffzeit könnte dabei helfen, noch zeiteffizienter zu arbeiten.

5 Zusammenfassung

Ischämische Schlaganfälle gehören zu den Hauptursachen für Morbidität und Mortalität weltweit. Um die langfristige Prognose für Schlaganfallpatienten zu verbessern, sollten die Patienten möglichst schnell einer Therapie zugeführt werden. Viele verschiedene Faktoren beeinflussen die Länge des Zeitraums zwischen Symptombeginn und Therapiestart. Prähospital sollte die Verdachtsdiagnose möglichst schnell gestellt und ein zeitnaher Transport in ein zur mechanischen Rekanalisation befähigtes Zentrum angestrebt werden. Intrahospital haben die sofortige körperliche Untersuchung durch einen in Akutmedizin geschulten Neurologen und der Ausschluss von Kontraindikationen für die intravenöse Lysetherapie und die mechanische Thrombektomie oberste Priorität. Der Ausschluss der Kontraindikationen erfolgt vorrangig durch die Anamneseerhebung und das Anfertigen einer kranialen Bildgebung.

Die prähospitale Voranmeldung von Patienten durch die Mitarbeiter des Rettungsdienstes erleichtert es den Krankenhausmitarbeitern, sich auf das Eintreffen des Patienten vorzubereiten. Im Klinikum Kassel wurde 2014 ein bereits bestehendes Meldesystem für Schlaganfälle, eine telefonische Voranmeldung mit Arzt-Arzt-Kontakt, durch das IVENA-Meldesystem ersetzt. Die strukturierte Voranmeldung mithilfe des IVENA-Meldesystems liefert den Krankenhausmitarbeitern der Neurologie und Radiologie schon vor Eintreffen des Patienten relevante Informationen über den Patienten. Übermittelt werden unter anderem die Behandlungsdringlichkeit, die Alarmzeit, die erwartete Eintreffzeit, die Schockraumnotwendigkeit, das Geschlecht, das Alter, die Infektiosität, die eventuelle Notarztbegleitung, der Fachbereich und die Verdachtsdiagnose. Es kommt jedoch nicht mehr zu einem direkten Arzt-Arzt-Kontakt. Hierdurch können relevante Informationen erst nach Eintreffen des Patienten weitergegeben werden. Es stellte sich die Frage, ob dies zu einer Veränderung der innerklinischen und der gesamten Zeitfenster bis zum Therapiestart führt. Um die Verlängerung dieser Zeitfenster auszuschließen, wurden in der vorliegenden Studie alle Patienten berücksichtigt, die zwischen 2012 und 2017 durch den Rettungsdienst in das Klinikum Kassel eingeliefert wurden und eine intravenöse Lysetherapie, eine mechanische Thrombektomie oder beides erhielten. Da das IVENA-Meldesystem Anfang 2014 implementiert wurde, wurden die Zeitfenster vor und nach der Implementierung retrospektiv verglichen. Zur Analyse des präklinischen Zeitfensters wurde die ODT untersucht, welche im untersuchten Zeitraum anstieg. Die Verlängerung der ODT lässt sich möglicherweise mit der Erweiterung des Einzugsgebiets des Klinikum Kassels erklären. Durch diese Erweiterung ergeben sich längere Anfahrtswege für den Patienten, woraus ein verlängertes präklinisches Zeitfenster resultieren könnte.

Zur Untersuchung der intrahospitalen Logistik wurden die DNT und die DGT betrachtet. Die DNT verkürzte sich im Median von 42 Minuten in den Jahren 2012 und 2013 auf 29

Minuten in den Jahren 2016 und 2017 signifikant. In der multifaktoriellen Analyse zeigte sich, dass die DNT bei Patienten, die keine zusätzliche Thrombektomie erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die auch thrombektomiert wurden, verlängert ist. Patienten, die auch thrombektomiert wurden, hatten im Median höhere NIHSS-Scores als jene Patienten, die nur lysiert wurden. Aus den stärker ausgeprägten Symptomen ergeben sich eine schnellere Diagnosefindung und eine rasche Therapieentscheidung. Die Analyse der DGT ergab eine nicht signifikante Verlängerung. Über den untersuchten Zeitraum konnte keine signifikante Veränderung der Gesamtzeitfenster zwischen Symptombeginn und Therapiestart, i.d.R. ONT und OGT, festgestellt werden.

In einer Nebenfragestellung wurde untersucht, ob die Einführung des IVENA-Systems einen Einfluss auf die Therapieraten hatte. Die Rate an intravenösen Lysetherapien stieg über diesen Zeitraum signifikant an. Insgesamt erhöhte sich auch die Gesamtzahl der eingelieferten Schlaganfallpatienten, sodass die absolute Zahl der durchgeführten Thrombolysen ebenfalls stieg. Neben einem erhöhten Bewusstsein für die Dringlichkeit der Therapie, lässt sich die Steigerung der Therapierate vor allem auf die Indikationserweiterungen zurückführen. Die Rate an mechanischen Thrombektomien stieg ebenfalls signifikant an. Weiterhin stieg auch die Gesamtzahl der Thrombektomien. Dies lässt sich vor allem mit der Ergänzung der Leitlinie zur rekanalisierenden Therapie von 2015, in welcher die Indikation zur mechanischen Thrombektomie erweitert wird, begründen.

Insgesamt bestätigte die Studie, dass die Akutversorgung des Schlaganfalls am Klinikum Kassel entsprechend der Erwartungen an einen Maximalversorger auf hohem Niveau erfolgt. Die Zielzeiten wurden durchgehend unterboten, das volle Indikationsspektrum ausgeschöpft. Es konnten keine kritischen Assoziationen zwischen Alter oder Geschlecht des Patienten oder Tageszeit oder Wochentag des Eintreffens und der Länge der Therapiezeitfenster festgestellt werden.

Da sich keiner der untersuchten Zeiträume signifikant verlängert hat und das therapeutische Zeitfenster der Patienten gleich geblieben ist, kann abschließend die Empfehlung ausgesprochen werden, das IVENA-Meldesystem weiterhin zu verwenden.

6 Anhang

Datensatz Schlaganfall-Akutbehandlung Hessen

SA_HE (Spezifikation 2017 V04)

Hirninfarkt / Transitorisch Ischämische Attacke (HI / TIA)

ICD-10-Code I63, I64 bzw. G45

Maximal ein Bogen muss ausgefüllt werden.

16-19 AUFNAHME

16 Zeitintervall Ereignis bis Aufnahme
- 0 = unbekannt
- 1 = ≤ 1 h
- 2 = > 1 – 2 h
- 3 = > 2 – 3 h
- 4 = > 3 – 3,5 h
- 5 = > 3,5 – 4 h
- 6 = > 4 – 6 h
- 7 = > 6 – 24 h
- 8 = > 24 – 48 h
- 9 = > 48 h – 7 Tage

17 Versorgungssituation vor Akutereignis
- 1 = unabhängig zu Hause
- 2 = Pflege zu Hause
- 3 = Pflege in Institution

18 Einlieferung
- 1 = selbst
- 2 = Vertragsarzt
- 3 = Rettungsdienst
- 4 = Übernahme aus anderem Krankenhaus

19 Vorbehandlung mit Antikoagulanzien
- 0 = nein
- 1 = Vitamin K-Antagonisten
- 2 = NOAK

20-25 Erstuntersuchung/Symptome

20 Motorische Ausfälle bei Aufnahme (Arm/Hand u./o. Bein/Fuß)
- 0 = nein
- 1 = ja
- 9 = nicht bestimmbar

21 Sprachstörungen bei Aufnahme
- 0 = nein
- 1 = ja
- 9 = nicht bestimmbar

22 Sprechstörungen bei Aufnahme
- 0 = nein
- 1 = ja
- 9 = nicht bestimmbar

23 Schluckstörungen bei Aufnahme
- 0 = nein
- 1 = ja
- 9 = nicht bestimmbar

24 Bewusstsein bei Aufnahme
- 1 = wach
- 2 = somnolent/soporös
- 3 = komatös

25 Mod. Rankin-Scale bei Aufnahme
- 0 = Keine Symptome
- 1 = Keine wesentliche Funktionseinschränkung
- 2 = Geringgradige Funktionseinschränkung
- 3 = Mäßiggradige Funktionseinschränkung
- 4 = Mittelschwere Funktionseinschränkung
- 5 = Schwere Funktionseinschränkung

26-38 Diagnostik

26 Bildgebung durchgeführt
- 0 = keine Bildgebung erfolgt
- 1 = 1. Bildgebung vor Aufnahme
- 2 = 1. Bildgebung im eigenen Haus

wenn Feld 26 = 2

27> Bildgebung durchgeführt am TT.MM.JJJJ

28> Bildgebung durchgeführt um HH:MM

wenn Feld 27 = leer oder Feld 28 = leer

29>> Zeitintervall Aufnahme bis erste Bildgebung
- 1 = ≤ 0,5 h
- 2 = > 0,5 – ≤ 1 h
- 3 = > 1 – ≤ 3 h
- 4 = > 3 – ≤ 6 h
- 5 = > 6 h

wenn Feld 26 IN (1; 2)

30> NIH-Stroke Scale bei Aufnahme 0 - 42

31> CT- bzw. MR- bzw. DS-Angiographie
- 0 = nein
- 1 = vor Aufnahme
- 2 = im eigenen Haus <48h
- 3 = im eigenen Haus >48h

32 Doppler / Duplex
- 0 = nein
- 1 = vor Aufnahme
- 2 = im eigenen Haus <48h
- 3 = im eigenen Haus >48h

wenn Feld 31 IN (1; 2) oder Feld 32 IN (1; 2)

33> Gefäßverschluss
- 0 = nein
- 1 = ja

wenn Feld 33 = 1

34>> Carotis-T
- 1 = ja

35>> M1
- 1 = ja

36>> M2
- 1 = ja

37>> BA
- 1 = ja

38>> Sonstige
- 1 = ja

39-47 Thrombolyse/Rekanalisation

39 Systemische Thrombolyse
- 0 = nein
- 1 = Verlegung zur Thrombolyse
- 2 = ja, in vorbehandelnder Einrichtung
- 3 = ja, im eigenen Haus

wenn Feld 39 = 3

40> Beginn Lyse am TT.MM.JJJJ

41> Beginn Lyse um HH:MM

42 Intraarterielle Therapie (IAT)
- 0 = nein
- 1 = Verlegung zur IAT
- 2 = ja, im eigenen Haus

wenn Feld 42 = 2

43> Gefäßdiagnostik am TT.MM.JJJJ

44> Gefäßdiagnostik um HH:MM

45> Punktion Leiste am TT.MM.JJJJ

46> Punktion Leiste um HH:MM

47> Erfolgreiche Rekanalisation (TICI = IIb, III)
- 0 = nein
- 1 = ja

48-49 Verlegung innerh. 24h

48 Verlegung nach Primärdiagnostik/ -therapie (innerh. 24h)
- 0 = nein
- 1 = ja

wenn Feld 48 = 1 und Feld 26 = 2

49> Zeit zwischen Bildgebung und Verlegung
- 1 = < 30 min
- 2 = ≥ 30 - < 60 min
- 3 = ≥ 60 - < 120 min
- 4 = ≥ 120 min

© Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen, Eschborn
Seite 2 von 8
Stand: 15.12.2016 (V04)

Abbildung A.1: EQS-Erfassungsbogen, Seite 2

Datensatz Schlaganfall-Akutbehandlung Hessen

SA_HE (Spezifikation 2017 V04)

wenn Feld 48 = 0

50-52 Behinderung

50> Barthel-Index bei Aufnahme Blasenkontrolle
0 = inkontinent
5 = gelengentlicher Verlust
10 = kontinent

51> Barthel-Index bei Aufnahme Lagewechsel Bett-Stuhl
0 = vollständig abhängig
5 = große Unterstützung
10 = geringe Unterstützung
15 = vollständig selbstständig

52> Barthel-Index bei Aufnahme Fortbewegung
0 = vollständig abhängig
5 = große Unterstützung
10 = geringe Unterstützung
15 = vollständig selbstständig

53-55 Weitere Diagnostik

53> Schlucktest nach Protokoll nach Ereignis
0 = nein
1 = ja
9 = nicht bestimmbar

54> Symptomatische ipsilaterale Stenose der Art. carotis interna (nach NASCET)
0 = nein
1 = < 50 %
2 = 50 - < 70 %
3 = 70 – 99 %
4 = 100 %
9 = nicht untersucht

55> Langzeit-EKG/-Monitoring über mindestens 24 h mit spezifischer Vorhofflimmer-Detektion
0 = nein
1 = ja

56-59 Risikofaktoren

56> Diabetes mellitus
0 = nein
1 = ja

57> Vorhofflimmern
0 = nein
1 = ja, vorbekannt
2 = ja, neu diagnostiziert

58> Früherer Schlaganfall
0 = nein
1 = ja

59> Hypertonie
0 = nein
1 = ja

60-62 Therapiemaßnahmen / Frühe Sekundärprävention

60> Antikoagulanzien Einschließlich Empfehlung im Entlassungsbrief
0 = nein
1 = Vitamin K-Antagonisten
2 = NOAK (neue orale Antikoagulanzien)

61> Beatmung
0 = nein
1 = ja

62> Operative Dekompression
0 = nein
1 = ja

63> Operative Revaskularisierung der ACI veranlasst
0 = nein
1 = verlegt zur Operation
2 = verlegt zum Stenting
3 = Operation während des dokumentierten Aufenthaltes
4 = Stenting während des dokumentierten Aufenthaltes
9 = sonstiges

64-66 Therapie

64> Physiotherapie
0 = nein
1 = Beginn ≤ 2 Tage nach Aufnahme
2 = Beginn > 2 Tage nach Aufnahme

65> Logopädie
0 = nein
1 = Beginn ≤ 2 Tage nach Aufnahme
2 = Beginn > 2 Tage nach Aufnahme

66> Mobilisierung
0 = nein
1 = Beginn ≤ 2 Tage nach Aufnahme
2 = Beginn > 2 Tage nach Aufnahme

67-72 Komplikationen (Nur im Verlauf erworben.)

67> Komplikationen
0 = nein
1 = ja

wenn Feld 67 = 1

68>> Pneumonie
1 = ja

69>> Erhöhter Hirndruck
1 = ja

70>> Sympt. Intrazerebrale Blutung
1 = ja

71>> Hirnarterienembolie
1 = ja

72>> Andere Komplikation(en)
1 = ja

73-82 BEHANDLUNGSENDE

73-76 Behinderung

73> Mod. Rankin-Scale bei Entlassung
0 = Keine Symptome
1 = Keine wesentliche Funktionseinschränkung
2 = Geringgradige Funktionseinschränkung
3 = Mäßiggradige Funktionseinschränkung
4 = Mittelschwere Funktionseinschränkung
5 = Schwere Funktionseinschränkung
6 = Tod

wenn Feld 73 <> 6

74>> Barthel-Index Blasenkontrolle
0 = inkontinent
5 = gelengentlicher Verlust
10 = kontinent

75>> Barthel-Index Lagewechsel Bett-Stuhl
0 = vollständig abhängig
5 = große Unterstützung
10 = geringe Unterstützung
15 = vollständig selbstständig

76>> Barthel-Index Fortbewegung
0 = vollständig abhängig
5 = große Unterstützung
10 = geringe Unterstützung
15 = vollständig selbstständig

77-79 Sekundärprophylaxe (einschließlich Empfehlung im Entlassungsbrief)

77>> Antihypertensiva
0 = nein
1 = ja

78>> Statine
0 = nein
1 = ja

79>> Thrombozytenaggregationshemmer
0 = nein
1 = ja

80-82 Entlassung

80>> Ambulante oder stationäre Rehabilitation veranlasst (§ 40 SGB V)
0 = nein
1 = ja

© Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen, Eschborn
Seite 3 von 8
Stand: 15.12.2016 (V04)

Abbildung A. 2: EQS-Erfassungsbogen, Seite 3

Datensatz Schlaganfall-Akutbehandlung Hessen

SA_HE (Spezifikation 2017 V04)

81>	Wurde in der Patientenakte dokumentiert, dass während des Krankenhausaufenthalts eine palliative Therapiezielsetzung festgelegt wurde? ☐ 0 = nein 1 = ja
82>	Behandlung auf Stroke Unit ☐ 0 = nein 1 = ja
83>	Behandlung auf Intensivstation ☐ 0 = nein 1 = ja

© Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen, Eschborn

Stand: 15.12.2016 (V04)

Abbildung A. 3: EQS-Erfassungsbogen, Seite 4

7 Literaturverzeichnis

Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD (1999): Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology 53, 126–131

Alberts MJ, Perry A, Dawson DV, Bertels C (1992): Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. Stroke 23, 352–356

Atchaneeyasakul K, Liaw N, Lee RH, Liebeskind DS, Saver JL (2020): Patterns of Mechanical Thrombectomy for Stroke Before and After the 2015 Pivotal Trials and US National Guideline Update. J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc 29, 105292

Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM (2000): Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. Lancet 355, 1670–1674

Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, et al. (2015): A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 372, 11–20

Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V (1989): Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 20, 864–870

Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, et al. (2015): Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. N Engl J Med 372, 1009–1018

Chen CH, Tang S-C, Tsai L-K, Hsieh M-J, Yeh S-J, Huang K-Y, Jeng J-S (2014): Stroke Code Improves Intravenous Thrombolysis Administration in Acute Ischemic Stroke. PLoS ONE 9, e104862

DGN (2015): Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall; abgerufen am 14.04.2019

DGN (2021): Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. https://dgn.org/leitlinien/ll-030-046-akuttherapie-des-ischaemischen-schlaganfalls-2021/; abgerufen am 02.11.2021

DGN (2017): Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. https://dgn.org/leitlinien/030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017/; abgerufen am 02.11.2021

Dickson R, Nedelcut A, Nedelcut MM (2017): Stop Stroke: A Brief Report on Door-to-Needle Times and Performance After Implementing an Acute Care Coordination Medical Application and Implications to Emergency Medical Services. Prehospital Disaster Med 32, 343–347

Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, et al. (2014): Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 384, 1929–1935

Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C (1991): The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54, 1044–1054

Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, Jahan R, Aziz-Sultan MA, Klucznik RP, Haussen DC, Hellinger FR, Yavagal DR, Yao TL, et al. (2017): Interhospital Transfer Before Thrombectomy Is Associated With Delayed Treatment and Worse Outcome in the STRATIS Registry (Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke). Circulation 136, 2311–2321

Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, et al. (2015): Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. N Engl J Med 372, 1019–1030

Hacke W (Hrsg.): Neurologie. 14. Auflage; Springer Berlin Heidelberg, Heidelberg 2016

Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA (2003): Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. Stroke 34, 71–76

Holodinsky JK, Patel AB, Thornton J, Kamal N, Jewett LR, Kelly PJ, Murphy S, Collins R, Walsh T, Cronin S, et al. (2018): Drip and ship versus direct to endovascular thrombectomy: The impact of treatment times on transport decision-making. Eur Stroke J 3, 126–135

Hsieh MJ, Tang SC, Chiang WC, Tsai LK, Jeng JS, Ma MH-M (2016): Effect of prehospital notification on acute stroke care: a multicenter study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 24, 57

Inoue M, Olivot JM, Labreuche J, Mlynash M, Tai W, Albucher JF, Meseguer E, Amarenco P, Mazighi M (2014): Impact of diffusion-weighted imaging Alberta stroke program early computed tomography score on the success of endovascular reperfusion therapy. Stroke 45, 1992–1998

IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, et al. (2012): The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. Lancet 379, 2352–2363

James MK, Clarke LA, Simpson RM, Noto AJ, Sclair JR, Doughlin GK, Lee S-W (2019): Accuracy of pre-hospital trauma notification calls. Am J Emerg Med 37, 620–626

Jansen IGH, Mulder MJHL, Goldhoorn R-JB (2018): Endovascular treatment for acute ischaemic stroke in routine clinical practice: prospective, observational cohort study (MR CLEAN Registry). BMJ 372, 11-20

Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abraha HN, Abu-Rmeileh NM, et al. (2019): Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 18, 439–458

Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, et al. (2015): Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. N Engl J Med 372, 2296–2306

Jung S, Mono M-L, Fischer U, Galimanis A, Findling O, De Marchis GM, Weck A, Nedeltchev K, Colucci G, Mordasini P, et al. (2011): Three-month and long-term outcomes and their predictors in acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. Stroke 42, 1946–1951

Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, Schneider A, Alwell K, Jauch E, Miller R, et al. (2005): Incidence and Short-Term Prognosis of Transient Ischemic Attack in a Population-Based Study. Stroke 36, 720–723

Kleindorfer DO, Miller R, Moomaw CJ, Alwell K, Broderick JP, Khoury J, Woo D, Flaherty ML, Zakaria T, Kissela BM (2007): Designing a Message for Public Education Regarding Stroke. Stroke 38, 2864–2868

Kleindorfer D, Lindsell CJ, Moomaw CJ, Alwell K, Woo D, Flaherty ML, Adeoye O, Zakaria T, Broderick JP, Kissela BM (2010): Which Stroke Symptoms Prompt a 911 Call? A Population-Based Study. Am J Emerg Med 28, 607–612

Kuhrij LS, Marang-van de Mheen PJ, van den Berg-Vos RM, de Leeuw FE, Nederkoorn PJ (2019): Determinants of extended door-to-needle time in acute ischemic stroke and its influence on in-hospital mortality: results of a nationwide Dutch clinical audit. BMC Neurol 19, 265

Laubinger R, Guthke K, Erdmann U, Klein U (2007): Angioneurotisches orolinguales Ödem nach rt-PA-Lyse eines Schlaganfalls. Anaesthesist 56, 1024–1027

Leciñana MA de, Kawiorski MM, Ximénez-Carrillo Á, Cruz-Culebras A, García-Pastor A, Martínez-Sánchez P, Fernández-Prieto A, Caniego JL, Méndez JC, Zapata-Wainberg G, et al. (2017): Mechanical thrombectomy for basilar artery thrombosis: a comparison of outcomes with anterior circulation occlusions. J NeuroInterventional Surg 9, 1173–1178

Lin CB, Peterson ED, Smith EE, Saver JL, Liang L, Xian Y, Olson DWM, Shah BR, Hernandez AF, Schwamm LH, Fonarow GC (2012): Emergency Medical Service Hospital Prenotification Is Associated With Improved Evaluation and Treatment of Acute Ischemic Stroke. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 5, 514–522

Liu Q, Ranta AA, Abernethy G, Barber PA (2017): Trends in New Zealand stroke thrombolysis treatment rates. N Z Med J 130, 50–56

Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J (2001): A Modified National Institutes of Health Stroke Scale for Use in Stroke Clinical Trials. Stroke 32, 1310–1317

McVerry F, Hunter A, Dynan K, Matthews M, McCormick M, Wiggam I, Vahidassr D, McErlean F, Stevenson M, Hopkins E, et al. (2019): Country-Wide Analysis of Systemic Factors Associated With Acute Ischemic Stroke Door to Needle Time. Front Neurol 10, 676

Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, Bluhmki E, Lees KR (2010): Influence of Age on Outcome From Thrombolysis in Acute Stroke: A Controlled Comparison in Patients From the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). Stroke 41, 2840–2848

Moulin S, Leys D (2019): Stroke mimics and chameleons. Curr Opin Neurol 32, 54–59

Oostema JA, Chassee T, Baer W, Edberg A, Reeves MJ (2019): A brief educational intervention improves emergency medical services stroke recognition. Stroke 50, 1193–1200

Psychogios MN, Maier IL, Tsogkas I, Hesse AC, Brehm A, Behme D, Schnieder M, Schregel K, Papageorgiou I, Liebeskind DS, et al. (2019): One-Stop Management of 230 Consecutive Acute Stroke Patients: Report of Procedural Times and Clinical Outcome. J Clin Med 8, 2185

Rodríguez-Rivera IV, Santiago F, Estapé ES, Sepúlveda LG, Brau R (2015): Impact of Day of the Week and Time of Arrival on Ischemic Stroke Management. P R Health Sci J 34, 164–169

Rücker V, Wiedmann S, O'Flaherty M, Busch MA, Heuschmann PU (2018): Decline in Regional Trends in Mortality of Stroke Subtypes in Germany From 1998 to 2015. Stroke 49, 2577–2583

Saver JL (2006): Time Is Brain—Quantified. Stroke 37, 263–266

Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, et al. (2015): Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. N Engl J Med 372, 2285-95

Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djärv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, et al. (2021): European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. Resuscitation 161, 115–151

Steffenhagen N, Hill MD, Poppe AY, Buchan AM, Coutts SB (2009): Should You Thrombolyze All or Any Stroke Patients with Baseline National Institutes of Health Stroke Scale Scores ≤5? Cerebrovasc Dis 28, 201–202

Teasdale G, Jennett B (1974): ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS: A Practical Scale. Lancet 304, 81–84

Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME (1998): Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. Neurology 50, 864–870

Tong X, Wiltz JL, George MG, Odom EC, King SMC, Chang T, Yin X, Merritt RK (2018): A Decade of Improvement in Door-to-Needle Time Among Acute Ischemic Stroke Patients, 2008 to 2017. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 11, e004981

van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988): Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 19, 604–607

Wall HK, Beagan BM, O'Neill HJ, Foell KM, Boddie-Willis CL (2008): Addressing Stroke Signs and Symptoms Through Public Education: The Stroke Heroes Act FAST Campaign. Prev Chronic Dis 5, A49

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank für all jene zum Ausdruck bringen, die mich beim Verfassen dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. med. J. Godau und Herrn PD Dr. med. C. Schmidt für die Betreuung bei der Planung und Umsetzung der gesamten Arbeit.