

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
(Prof. Dr. med. Ch. Riedel)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Standardisierte Zeitintervalle im Management von
Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall:
prognostische und prädiktive Bedeutung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Imke Sahlmann

aus

Kassel

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. M.-N. Psychogios

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. J. Liman

Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. med. M.-N. Psychogios

Ko-Referent/in: PD Dr. med. K. Wasser

Drittreferent/in: Prof. Dr. mult. Th. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 15.02.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Standardisierte Zeitintervalle im Management von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall: prognostische und prädiktive Bedeutung“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 14.05.2022

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Der Schlaganfall.....	1
1.1.1 Was ist ein Schlaganfall?.....	1
1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie	2
1.1.3 Epidemiologie	3
1.1.4 Klinisches Bild	4
1.1.5 Diagnostik.....	5
1.1.6 Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls.....	7
1.2 Das innerklinische Zeitmanagement	9
1.2.1 Die klinische Handlungskette.....	9
1.2.2 Übersicht der Definitionen und der Zeitenspannen in der Literatur.....	11
1.3 Ziele der Arbeit und Fragestellung	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Studiendesign und Auswahlkriterien	15
2.2 Ausschlusskriterien von Patienten für die statistische Analyse	17
2.3 Diagnostische Instrumente und Programme	18
2.4 Definition und Datenerhebung der Zeiten	19
2.4.1 Zeitpunkt <i>Door</i>	19
2.4.2 Zeitpunkt <i>Imaging</i>	20
2.4.3 Zeitpunkt <i>Groin</i>	21
2.4.4 Zeitpunkt <i>Reperfusion</i>	22
2.5 Datenerhebung der Basisparameter des Patientenkollektivs	23
2.6 Outcome (neurologische und neuroradiologische Scores)	25
2.7 Statistische Auswertung.....	26
2.7.1 Teil 1: Deskriptive Statistik	26
2.7.2 Teil 2: Inferenzstatistik	26
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Deskriptive Statistik der klinischen Charakteristika der Patientenkohorte und der Zeitspannen.....	28
3.1.1 Demographische Daten.....	28
3.1.2 Komorbiditäten.....	28
3.1.3 Transportmodell: <i>Mothership</i> versus <i>Drip and Ship</i>	29
3.1.4 Verschlusslokalisierung und neuroradiologische Bewertung mittels ASPECTS prä- und postinterventionell.....	29

3.1.5	Schweregrad des Schlaganfalls mittels NIHSS und mRS	30
3.1.6	Zusammenfassende Übersicht der klinischen Basisparameter	30
3.1.7	Die medianen Zeitspannen der UMG im internationalen Vergleich	32
3.2	Statistischer Vergleich der Methoden M1, M2 und M3	34
3.2.1	Deskriptive Analyse der Methoden und ihrer Zeitintervalle	34
3.2.2	Korrelation	38
3.2.3	Vergleich der einzelnen Methoden hinsichtlich Lageparametern	41
3.2.4	Regressionsanalysen	44
3.2.5	Zusammenfassung der statistischen Analysen	46
4	Diskussion	47
4.1	Die Zeitspannen im internationalen Vergleich	47
4.2	Die Definitionen der Zeitpunkte im internationalen Vergleich	50
4.3	Empfehlung zur Standardisierung und Auswahlkriterien für die Definitionen.....	53
4.3.1	<i>Door</i>	54
4.3.2	<i>Imaging</i>	55
4.3.3	<i>Groin</i>	56
4.3.4	<i>Reperfusion</i>	56
4.4	Weitere Hypothesen.....	57
4.5	Limitationen dieser Arbeit.....	59
4.6	Schlussfolgerung und Ausblick	61
5	Zusammenfassung	63
6	Anhang	65
6.1	Neurologische und neuroradiologische Scores	65
6.2	Tabellarische Ergebnisse der Inferenzstatistik.....	69
7	Literaturverzeichnis	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Entwicklung einer zerebralen Ischämie mit Infarktkern und Penumbra, eigene Abbildung.....	3
Abbildung 2: Kontrastmittelgestütztes cCT in axialer Schnittführung: CT-Perfusion mit <i>Mismatch</i> bei zerebraler Ischämie (Eigene Abbildung aus der Universitätsmedizin Göttingen).....	7
Abbildung 3: Schematische Übersicht der Handlungskette im Schlaganfallmanagement, eigene Abbildung (Zeitintervalle nach Broderick et al. 2013; Goyal et al. 2014).....	10
Abbildung 4: Risikoprofil mit Komorbiditäten des Patientenkollektivs.....	28
Abbildung 5: Häufigkeiten der anatomischen Verschlusslokalisationen, eigene Abbildung.....	29
Abbildung 6: Histogramme mit Häufigkeitsverteilung der Zeiten pro Methode.....	34
Abbildung 7: Boxplots über die Verteilung der Zeitspannen pro Methode.....	37
Abbildung 8: Scatterplots der Methoden M1, M2 und M3.....	39
Abbildung 9: Bland-Altman-Diagramme der Methoden M1, M2 und M3.....	42
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Zeitverteilung (Mediane und IQR) der Studien.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen und Zeiten bei den internationalen Thrombektomiestudien, eigens zusammengestellte Übersichtstabelle.....	12
Tabelle 2: Definitionen der vier Zeitpunkte nach den Methoden M1, M2, M3.....	17
Tabelle 3: Ausschlusskriterien und Verteilung.....	18
Tabelle 4: Deskriptive Kenngrößen für das Alter nach Geschlecht.....	28
Tabelle 5: Klinische Basisparameter des Patientenkollektivs.....	30
Tabelle 6: Die medianen Zeiten in Minuten bei den internationalen Studien und der UMG.....	33
Tabelle 7: Das Zeitmanagement in der UMG mit deskriptiven Kenngrößen der Variablen.....	36
Tabelle 8: Pearsonsche Korrelationen (<i>Groin-to-Reperfusion</i> und <i>Imaging-to-Reperfusion</i>).....	40
Tabelle 9: Regressionsergebnisse mit Rückwärtsselektion für mRS bei Entlassung.....	44
Tabelle 10: Regressionsergebnisse mit Rückwärtsselektion für den post-ASCPECT-Score.....	45
Tabelle 11: Die Definitionen der Zeitpunkte bei den internationalen Studien und der UMG.....	52
Tabelle 12: Empfohlene standardisierte Definitionen der Zeitpunkte <i>Door</i> , <i>Imaging</i> , <i>Groin</i> und <i>Reperfusion</i>	54
Tabelle A.1: <i>Modified Treatment in Cerebral Ischemia Scale</i> (nach Zaidat et al. 2013).....	65
Tabelle A.2: Die topographische Einteilung des ASPECT-Scores (nach Barber et al. 2000).....	65
Tabelle A.3: Die Modifizierte Rankin-Skala beim Schlaganfall (nach van Swieten et al. 1988).....	66
Tabelle A.4: Modifizierte NIHSS-Skala bei Schlaganfall (nach Brott et al. 1989; Lyden et al. 1999; Lyden et al. 2001).....	67
Tabelle A.5: Pearsonsche Korrelationen (vollständig).....	69
Tabelle A.6: Paarweise Vergleiche anhand des Vorzeichen-Rang-Tests.....	70
Tabelle A.7: Friedman-ANOVA.....	71

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ASPECTS	<i>Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score</i>
BA	Arteria basilaris
CBF	<i>Cerebral Blood Flow</i>
CBV	<i>Cerebral Blood Volume</i>
cCT	Kranielle Computertomographie
CS	Analgosedierung
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie-Angiographie
CTP	Computertomographie-Perfusion
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
FDCT	Flachdetektor-Computertomographie
GA	Allgemeinanästhesie
IMC	<i>Intermediate Care</i>
IQR	Interquartilabstand
MDCT	Multidetektor-Computertomographie
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	<i>Median Transit Time</i>
mTICI	<i>Modified Treatment in Cerebral Ischaemia Score</i>
TTP	<i>Time to Peak</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
PACS®	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PWI	<i>Perfusion Weighted Imaging</i>
rtPA	<i>Recombinant Tissue Plasminogen Activator</i>
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte (Verwaltungssoftware)
SD	Standardabweichung
UMG	Universitätsmedizin Göttingen

1 Einleitung

Face (Gesicht), *Arms* (Arme), *Speech* (Sprache), *Time* (Zeit) – Das FAST-Schema repräsentiert ein Modell der wichtigsten Symptome beim akuten Schlaganfall (Hemiparese, Sprach- und Sehstörungen) und kann eine Hilfe sein, im Notfall richtig zu agieren (Harbison et al. 2003). Es ist gleichzeitig das englische Wort für „schnell“, ein wichtiges Prinzip im Schlaganfallmanagement und seit Jahrzehnten Gegenstand der Forschung: Wie schnell muss gehandelt und in welchem Intervall therapiert werden? Welche Rahmenbedingungen sind dafür erforderlich und praktikabel?

Im Folgenden wird zunächst das Krankheitsbild „Schlaganfall“ einleitend beleuchtet und seine gesellschaftliche Bedeutung erörtert. Um das klinische Schlaganfallzeitmanagement und die dort eingesetzten Diagnostik- und Therapieschritte zu verstehen, werden insbesondere die Diagnostikmethoden und die interventionelle Therapie des ischämischen Schlaganfalls vorgestellt sowie deren wissenschaftliche Bedeutung aufgezeigt. Die wesentlichen Zeitpunkte im Schlaganfallmanagement, die die Grundlage dieser Arbeit bilden, werden ausführlich präsentiert und in Kontext zu aktuellen Studien gebracht.

1.1 Der Schlaganfall

1.1.1 Was ist ein Schlaganfall?

Der Schlaganfall, synonym Apoplex, zerebraler Insult oder im Englischen *Stroke* genannt, ist charakterisiert durch einen „schlagartigen“ Ausfall von Gehirnfunktionen und ein damit einhergehendes neurologisches Defizit zerebrovaskulärer Genese (Schubert und Lalouschek 2006). Das Gehirn, welches nur einen Anteil von etwa 3% des Körpergewichts ausmacht, verbraucht rund 17% des Herzzeitvolumens und benötigt im Vergleich zu anderen Organen besonders hohe Mengen an Sauerstoff und Glukose (Füsigen 1995; Eschenfelder et al. 2006). Die plötzliche Unterversorgung des Hirngewebes beim Schlaganfall führt folglich zu einem regionalen Mangel an diesen Nährstoffen und ruft, je nach Dauer, reversible oder irreversible strukturelle Schäden hervor, die sich im Absterben von Neuronen begründen (Eschenfelder et al. 2006). Eine schnelle therapeutische Intervention, um eine adäquate Oxygenierung des empfindlichen Hirnparenchyms wiederherzustellen, ist daher essentiell – es gilt das Paradigma *Time is brain* (Eschenfelder et al. 2006; Saver 2006).

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Genese des akuten Schlaganfalls kann in zwei Formen unterteilt werden: in den ischämischen und in den hämorrhagischen Infarkt.

Der ischämische Infarkt ist eine zerebrale Gewebeschädigung durch eine lokale Minderperfusion als Folge eines Gefäßverschlusses. Mit 80-85% ist er die häufigste Ursache eines Schlaganfalls (Schubert und Lalouschek 2006; Mattle und Mumenthaler 2015). Der ischämische Schlaganfall ist in den überwiegenden Fällen das Resultat eines Gefäßverschlusses durch Embolien (arterioarterielle oder kardiogene Embolien), eine Makroangiopathie (arteriosklerotische Stenosen) oder eine Mikroangiopathie (fibrinoide Nekrose der kleinen Gefäße) (Mattle und Mumenthaler 2015); Hennerici und Kern 2017).

Der hämorrhagische Infarkt ist mit 15-20% die zweithäufigste Ursache eines Schlaganfalls und manifestiert sich als zerebrale, druckbedingte Gewebeschädigung durch eine Hirnblutung als Folge einer Gefäßruptur (Schubert und Lalouschek 2006; Mattle und Mumenthaler 2015). Häufigste Ursache einer Hirnblutung ist die zerebrale Mikroangiopathie bei arterieller Hypertonie (Mattle und Mumenthaler 2015). Aber auch die zerebrale Amyloidangiopathie, Gefäßmalformationen, darunter auch Aneurysmata, oder Gerinnungsveränderungen (unter anderem durch orale Antikoagulation) sind entscheidende Faktoren für die Genese (Mattle und Mumenthaler 2015).

Im Folgenden und in der gesamten weiteren Arbeit liegt der Fokus ausschließlich auf dem ischämischen Schlaganfall. Auf pathophysiologischer Ebene muss dabei zwischen zwei Stadien unterschieden werden. Jenes Gewebe, welches in Folge der Durchblutungsstörung strukturell bereits so stark geschädigt ist, dass es mittels Reperfusion nicht mehr regeneriert, beschreibt den sogenannten Infarktkern (Mattle und Mumenthaler 2015). Die Penumbra, oder auch *Tissue at Risk* genannt, ist jenes Hirnparenchym, welches unmittelbar an den Infarktkern grenzt und die Infarzierungsschwelle noch nicht erreicht hat (Stadium der relativen Ischämie) (Mattle und Mumenthaler 2015). Das bedeutet, dass der zerebrale Blutfluss zwar verringert, jedoch noch nicht komplett unterbunden ist. Folglich kann sich das Gewebe bei Normalisierung des Blutflusses wieder ausreichend regenerieren, es ist also potentiell zu retten, und bietet die Hauptindikation zur interventionellen Therapie (Mattle und Mumenthaler 2015).

Die folgende Abbildung 1 soll schematisch die pathophysiologische Entwicklung und Beziehung zwischen Penumbra und Infarktkern bei einer akuten Ischämie über die Zeit demonstrieren.

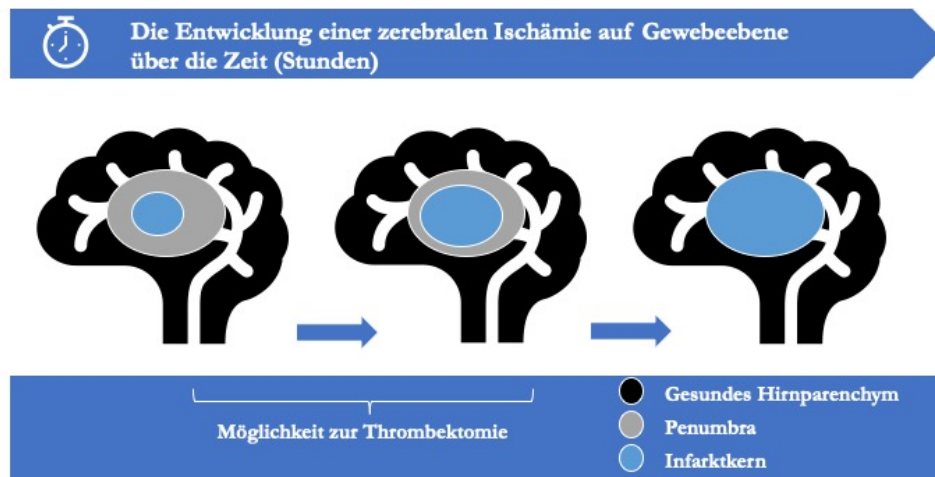


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Entwicklung einer zerebralen Ischämie mit Infarktkern und Penumbra, eigene Abbildung

Für die Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls sind die nachfolgenden Risikofaktoren identifiziert worden. Man unterscheidet zwischen nicht-beinflussbaren und beeinflussbaren Risikofaktoren. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren gehören unter anderem (nach Schubert und Lalouschek 2006; Mattle und Mumenthaler 2015) die arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, kardio- oder zerebrovaskuläre Vorerkrankungen, Zigarettenrauchen, Fettstoffwechselstörungen, die Alkoholkrankheit und mangelnde Bewegung.

Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen (nach Schubert und Lalouschek 2006; Mattle und Mumenthaler 2015) einerseits das Geschlecht – dabei haben Männer bis zu ihrem 80. Lebensjahr ein höheres Risiko, an einem Schlaganfall zu erkranken als Frauen – und andererseits das Alter. Hierbei steigt mit höherem Alter das Risiko für eine Erkrankung.

1.1.3 Epidemiologie

Die altersstandardisierte Inzidenz des ischämischen Schlaganfalls in Deutschland wird auf annähernd 2 pro 1000 Menschen jährlich geschätzt (Mattle und Mumenthaler 2015). Somit ist die Neuerkrankungsrate des Schlaganfalls in Deutschland sehr hoch und gehört auch weltweit innerhalb der Kategorie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den bedeutsamsten Volkskrankheiten (Saß et al. 2015). Laut der Gesundheitsberichterstattung des Statistischen Bundesamtes und des Robert-Koch-Instituts ist der Schlaganfall mit 58.556 Verstorbenen im Jahr 2013 (ICD-10 160-169) die zweithäufigste Todesursache nach der koronaren Herzkrankheit in Deutschland (Saß et al. 2015).

Weiterhin ist er im Erwachsenenalter die häufigste Ursache für dauerhafte Behinderung und Pflegebedürftigkeit und stellt somit ein gesellschaftlich relevantes Krankheitsbild dar (Füsgen 1995; Schubert und Lalouschek 2006). Rund ein Viertel aller Schwerbehinderten in Deutschland leiden an den Folgen eines Schlaganfalls (Füsgen 1995).

Aufgrund des demographischen Wandels in Deutschland, der durch eine zunehmend alternde, aber insgesamt stagnierende Bevölkerung gekennzeichnet ist, werden in den kommenden Jahrzehnten Erkrankungen mit altersabhängiger Inzidenz in der Absolutzahl in besonderem Maße zunehmen (Füsgen 1995; Foerch et al. 2008). Laut einer Studie der Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt am Main aus dem Jahr 2008 soll die Anzahl der jährlichen Schlaganfallpatienten bis 2050 kontinuierlich zunehmen (bis zu 68%) mit einem überwiegenden Patientenanteil älter als 74 Jahre (Foerch et al. 2008). Bereits im Jahr 1995 wurde in der epidemiologischen Forschung ersichtlich, dass fast 90% aller Schlaganfälle bei Personen jenseits des 65. Lebensjahres auftreten und die Inzidenz aufgrund der alternden Bevölkerung und trotz besserer Prävention – hier ist insbesondere eine verbesserte Bluthochdrucktherapie zu nennen – steigen wird (Füsgen 1995).

Auch auf sozioökonomischer Ebene stellt der Schlaganfall das Gesundheitssystem vor besondere Herausforderungen: Laut einer im Jahr 2006 publizierten Studie betragen die direkten medizinischen Kosten der deutschen Schlaganfallversorgung für das Jahr 2004 7,1 Milliarden Euro; für den Zeitraum 2006-2025 werden an die 109 Milliarden Euro erwartet (Kolominsky-Rabas et al. 2006). Die sogenannte *Lifetime Cost*, das heißt die Gesamtkosten, die pro Patient nach aufgetretenem Schlaganfall im Leben anfallen, liegen bei annähernd 43.000 Euro (Kolominsky-Rabas et al. 2006).

1.1.4 Klinisches Bild

Das klinische Bild eines Schlaganfalls variiert je nachdem, welches Stromgebiet von der Durchblutungsstörung betroffen ist und kann sehr individuell verlaufen. Bei Schlaganfällen des Zerebrums wird vereinfacht in die vordere Zirkulation – Stromgebiet der Arteria carotis communis – und in die hintere Zirkulation – Stromgebiet der Arteria vertebralis und der Arteria basilaris – eingeteilt (Mattle und Mumenthaler 2015).

Das vordere Stromgebiet ist das am häufigsten betroffene Gebiet aller zerebralen Ischämien (Beumer et al. 2016; Zhang et al. 2020) und präsentiert eine mögliche Kombination aus mehreren Symptomen (Mattle und Mumenthaler 2015).

Es können beispielsweise eine kontralaterale sensomotorische Hemiparese, eine homonyme Hemi- oder Quadrantenanopsie und/oder eine Aphasie (bei Störung der sprachdominanten Seite) auftreten.

Die am häufigsten betroffenen Gebiete der vorderen Zirkulation bestehen aus dem Stromgebiet der Arteria cerebri media (ACM) sowie aus der Arteria carotis interna (ACI) und dem Carotis T (Mattle und Mumenthaler 2015). Die Arteria cerebri anterior (ACA) mit der typischen Klinik der kontralateralen beinbetonten Hemisymptomatik ist hingegen selten betroffen (<5%) (Mattle und Mumenthaler 2015).

Das hintere Stromgebiet – dabei sind Gefäßverschlüsse der Arteria basilaris (BA) und der Arteria cerebri posterior (ACP) führend – ist in etwa 10% aller Infarkte betroffen. Es zeigt unter anderem eine Symptomkombination der folgenden Merkmale (nach Mattle und Mumenthaler 2015): kontralaterale Hemianopsie, thalamische Symptome (beispielsweise kontralaterale sensible Hemiparese), zerebelläre Symptome (beispielsweise Ataxie, Dysarthrie und Schwindel) und/oder Hirnstammsymptome (beispielsweise ipsilaterale Hirnnervenausfälle und kontralaterale sensomotorische Hemiparese).

1.1.5 Diagnostik

Auf die Anamnese und die körperlich-neurologische Untersuchung folgt die bildgebende Diagnostik. Da eine sichere klinische Unterscheidung zwischen einer intrazerebralen Blutung und einer zerebralen Ischämie anhand der klinischen Symptomatik nicht möglich ist, ist eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) zu veranlassen. Laut aktuellen S1-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist eine multiparametrische Schlaganfall-MRT (unter anderem diffusionsgewichtete MRT (DWI), MR-Angiographie (MRA), MR-Perfusion (PWI)) anstelle der CT möglich, sofern abteilungsinterne Verfahren eine dadurch entstehende, potentielle Zeitverzögerung vermeiden (Hennerici und Kern 2017).

Sofern der Patient sich im Lysezeitfenster befindet, wird jedoch oftmals die gleichwertige CT aus Zeitgründen präferiert (Schramm et al. 2004). Die Leitlinien der *American Heart Association/American Stroke Association* aus dem Jahr 2018 empfehlen die cCT auch aus Kostengründen als Standard einzusetzen (Powers et al. 2018). Dabei werden stets Aufnahmen einer nativen kranialen CT (cCT) zum Ausschluss einer Hirnblutung angefertigt und um mögliche Infarktfrühzeichen zu erkennen (Hennerici und Kern 2017). Bei klinischem Verdacht auf einen proximalen, intrakraniellen Gefäßverschluss sollte darüber hinaus eine CT-Angiographie (CTA) erfolgen (Hennerici und Kern 2017).

Die CTA dient der Darstellung von zerebralen Gefäßen und Verschlüssen mittels Kontrastmittelgabe.

Zur Abschätzung des irreversibel geschädigten Infarktkerns und der zu rettenden Penumbra sowie der endovaskulären Therapieindikation kann weiterhin eine CT-Perfusion (CTP) angefertigt werden (Hennerici und Kern 2017). Die CTP illustriert aufgrund von hämodynamischen Unterschieden die Pathophysiologie der vaskulären Hirnversorgung (Munich et al. 2016). Als Parameter dienen: der zerebrale Blutfluss (CBF, zerebraler Blutfluss in mL/g/min, normal: 50 mL/100g/min,), das zerebrale Blutvolumen (CBV, zerebrales Blutvolumen in mL/g, normal: 5mL/100g), die *Mean Transit Time* (MTT, Zeitspanne bis das Kontrastmittel aus der zuführenden Arterie im betroffenen Gewebe in die Vene übertritt) und die *Time to Peak* (TTP, Zeitspanne bis das Kontrastmittel sich maximal im betroffenen Gewebe angereichert hat) (Lin et al. 2013; Munich et al. 2016).

Physiologisch findet man auf der CTP-Karte eine Symmetrie der Farbtöne. In minderperfundierten Gebieten dagegen zeigt sich ein asymmetrisches Bild mit erniedrigtem CBF und geringerem CBV (blau-violette Areale) sowie mit verlängerter MTT und TTP (rote Areale) (Lin et al. 2013). Sollte es eine Penumbra mit dem charakteristischen Merkmal eines noch normalen CBV geben, liegt ein sogenanntes *Mismatch* vor. Dieses stellt die Indikation zur Thrombektomie und wird im Vergleich der CBF- und CBV-Karte ermittelt. Dabei zeigt sich der Infarktkern in der CBV-Karte als blau-violettes Areal. Die Penumbra hingegen ist jenes blau-violette Areal in der CBF-Karte um den Infarktkern (siehe Abbildung 2: CT-Perfusion mit *Mismatch* bei zerebraler Ischämie).

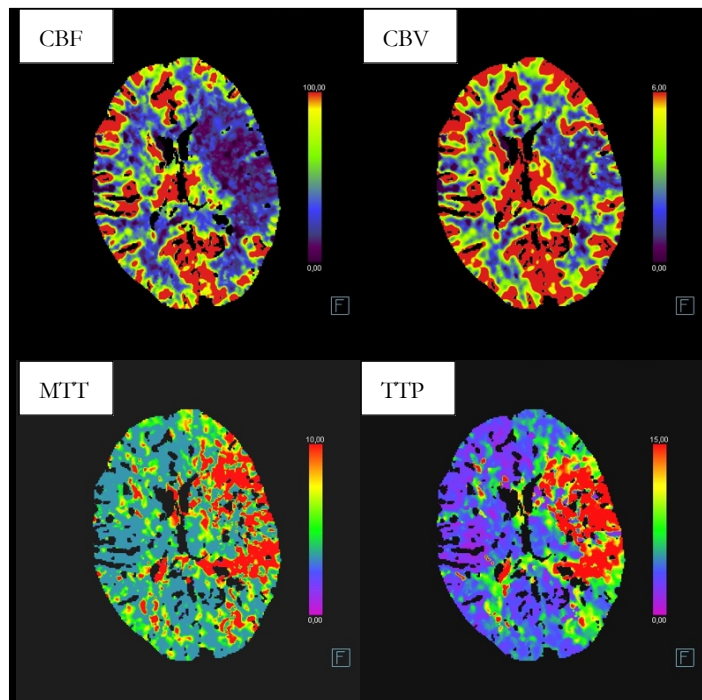


Abbildung 2: Kontrastmittelgestütztes cCT in axialer Schnitfführung: CT-Perfusion mit *Mismatch* bei zerebraler Ischämie (Eigene Abbildung aus der Universitätsmedizin Göttingen)

1.1.6 Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls

Die Akutversorgung eines Schlaganfalls sollte in einer spezialisierten Klinik mit einer sogenannten *Stroke Unit* erfolgen, um eine bessere Prognose von Anfang an gewährleisten zu können (Mattle und Mumenthaler 2015). Allgemeine therapeutische Basismaßnahmen, wie die Überwachung der Vitalfunktionen und des neurologischen Status, die Sicherung des Perfusionsdrucks über den Blutdruck, die Gabe von ausreichend Sauerstoff und die Stabilisierung von Herz-Kreislauf-Parametern sowie Glukosewerten, sind zu jedem Zeitpunkt durchzuführen (Mattle und Mumenthaler 2015; Hennerici und Kern 2017).

Darüber hinaus sollte nach Ausschluss einer intrazerebralen Blutung und unter Beachtung der Kontraindikationen schnellstmöglich eine Lysetherapie eingeleitet werden, denn je früher diese stattfindet, desto effektiver ist sie (Mattle und Mumenthaler 2015). Im Rahmen dieser wird dem Patienten intravenös rtPA (*Recombinant Tissue Plasminogen Activator*) verabreicht, welches zur Thrombolyse führt. Wichtig ist dabei, das Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn einzuhalten, welches seit der Studie ECASS III aus dem Jahr 2009 von 0 bis 3 Stunden auf 4,5 Stunden erweitert werden konnte (Bluhmki et al. 2009; Mattle und Mumenthaler 2015). Zu den bedeutsamsten Kontraindikationen zählen unter anderem die Einnahme von oralen Antikoagulanzen oder die Gabe von Heparin,

Thrombozytopenie, frische Verletzungen und Blutungen (Mattle und Mumenthaler 2015; Diener 2016). Dennoch ist der Nutzen der alleinigen Lysetherapie in vielen Fällen, insbesondere bei Verschlüssen der großen Gefäße, aufgrund von niedrigen Rekanalisationsraten begrenzt (Bhatia et al. 2010; Minnerup et al. 2016).

Zur Therapie des Schlaganfalls stehen neben der systemischen Lysetherapie auch lokale, angiographisch-interventionelle Methoden zur Verfügung: Die Thrombektomie ist eine neuroradiologische Intervention mit dem Ziel, den Thrombus mechanisch zu entfernen. Dabei wird über einen arteriellen Zugang in der Leiste (via Arteria femoralis) ein Katheter ins Gefäßsystem eingebracht. Sobald die A. femoralis punktiert ist, wird eine Fluoroskopieaufnahme zur Dokumentation der Leistenpunktion gemacht (Fluoroskopie-Zeit). Der Katheter wird unter Durchleuchtung mit Hilfe eines Angiographiegerätes und der Applikation von Kontrastmittel bis zum okkludierten Gefäß vorgeschoben. Im Rahmen der Prozedur werden mehrere Serien von Bildern mit Kontrastmittel (digitale Subtraktionsangiographien, kurz DSA) von den Hirngefäßen erstellt, um eine Übersicht der zerebralen Vaskularisation und der Verschlussituation zu gewinnen. Im Anschluss kann der Thrombus dann mechanisch über verschiedene Manöver und Instrumente aus dem verschlossenen Gefäß entfernt werden. Oftmals kommt dabei ein Stentretreiver zum Einsatz – ein Stent mit der Möglichkeit zur Retraktion des Thrombus – oder aber der Thrombus wird unter Aspiration mit Hilfe eines Aspirationskatheters entfernt. Weiterhin gibt es verschiedene Kombinationen dieser Manöver, wie zum Beispiel die kombinierte Nutzung von Stentretreiver und Aspirationskatheter (*Stent Retriever Assisted Vacuum-locked Extraction*, kurz SAVE) (Maus et al. 2018). Die Kombinationen der Techniken führt zu höheren Erfolgsraten der Rekanalisation beim ersten Anlauf (Colby et al. 2019).

Die Thrombektomie ist seit 2015 nach der Veröffentlichung von fünf randomisierten Studien (MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME und EXTEND-IA) als Goldstandard für die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls mit Gefäßverschluss innerhalb der proximalen vorderen Zirkulation etabliert (Goyal et al. 2016; Psychogios et al. 2017). Alle großen internationalen Thrombektomiestudien der vergangenen Jahre – darunter ESCAPE (Goyal et al. 2015), MR CLEAN (Berkhemer et al. 2015), SWIFT PRIME (Saver et al. 2015), REVASCAT (Jovin et al. 2015), EXTEND-IA (Campbell et al. 2015), THRACE (Bracard et al. 2016), THERAPY (Mocco et al. 2016), SIESTA (Pfaff et al. 2018), DAWN (Nogueira et al. 2018) und DEFUSE 3 (Albers et al. 2018) – bestätigten evidenzbasiert bessere neurologische Therapieergebnisse durch die lokale Thrombektomie im Vergleich zur systemischen Lysetherapie (Minnerup et al. 2016).

Insbesondere die Kombination aus einer systemischen Thrombolyse und der lokalen Thrombektomie verbessert nicht nur das funktionelle Outcome des Patienten (Grad der Behinderung), sondern trägt auch zu einer Reduktion der Mortalität bei (Goyal et al. 2016; Minnerup et al. 2016).

Darüber hinaus gilt es auch bei der Thrombektomie, gewisse Zeitfenster einzuhalten. Wurden in den Anfangsjahren der Intervention nur Patienten mit einem Zeitfenster von 6 Stunden ab Symptombeginn durch eine Thrombektomie therapiert, ist das aktuelle Zeitfenster auf 24 Stunden erweitert worden (Nogueira et al. 2018). Die Daten dazu lieferte die DAWN-Studie im Jahr 2018, die einen deutlichen Nutzen der mechanischen Rekanalisation im Zeitfenster von 6 bis 24 Stunden im Vergleich zur alleinigen Lyse- und Basismaßnahmen nachweisen konnte (Nogueira et al. 2018). Der Anteil der Patienten ohne oder mit geringer Behinderung wurde durch die Thrombektomie im Vergleich zur Kontrollgruppe von 13% auf 49% verbessert (Maßstab: 0 bis 2 Punkte auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS). Die Skala reicht 0 bis 6 Punkten; hohe Werte kennzeichnen einen größeren Grad der Behinderung) (Nogueira et al. 2018).

Ähnliche Ergebnisse für die Durchführung der Intervention im erweiterten Zeitfenster lieferte die Studie DEFUSE 3: Das Zeitfenster erstreckte sich auf 6 bis 16 Stunden und das funktionelle Outcome nach der Thrombektomie war deutlich besser (Albers et al. 2018).

1.2 Das innerklinische Zeitmanagement

Dass ein optimales Zeitmanagement beim Schlaganfall essentiell für die Prognose und das Outcome des Patienten ist, wurde spätestens seit der Arbeit „*Time is brain – Quantified*“ von Saver aus dem Jahr 2006 weltweit bekannt:

„Jede Minute, in der ein Schlaganfall nicht behandelt wird, verliert der durchschnittliche Patient 1,9 Millionen Neurone, 13,8 Millionen Synapsen und 12 km axonale Fasern. Jede Stunde, in der keine Therapie eingeleitet wird, verliert das Gehirn so viele Neurone wie innerhalb von 3,6 Jahren normaler Alterung“ (übersetzt nach Saver (2006)).

1.2.1 Die klinische Handlungskette

Klinisch gibt es verschiedene Stationen, die der Schlaganfallpatient durchläuft (Zeitintervalle nach Broderick et al. (2013) und Goyal et al. (2014)). An erster Stelle steht der Symptombeginn (*Onset*), der für das Einhalten der oben erläuterten therapeutischen Zeitfenster relevant ist. Nach Absetzen des Notrufs und dem Transport des Patienten zur Klinik durch den Rettungsdienst folgt die Ankunft in der Notaufnahme (*Door*).

Dort findet die Aufnahme des Patienten statt: die Blutentnahme, die Anamnese und die Untersuchung mit Erhebung des neurologischen Status (Hennerici und Kern 2017). Es folgt die bildgebende Diagnostik (*Imaging*). Zuerst wird eine cCT zum Ausschluss einer Blutung angefertigt, dann bei klinischem Verdacht auf einen proximalen Verschluss eine CTA und gegebenenfalls eine CTP (Hennerici und Kern 2017). Unter Beachtung von Kontraindikationen und Zeitfenster wird eine systemische Lysetherapie eingeleitet (*Needling*). Laut aktuellen Leitlinien erfolgt die i.v. Lyse idealerweise direkt im Anschluss an die native cCT und die erweiterte Bildgebung mit CTA und CTP folgt bei laufender Thrombolyse (Hennerici und Kern 2017). Im Fall einer positiven Bildgebung mit Nachweis eines Verschlusses der großen Hirngefäße wird der Patient umgehend für die interventionelle Angiographie vorbereitet. Der Interventionsbeginn wird mittels Leistenpunktion (*Groin*) markiert (Berkhemer et al. 2015; Campbell et al. 2015; Goyal et al. 2015; Jovin et al. 2015; Saver et al. 2015; Mocco et al. 2016; Albers et al. 2018; Nogueira et al. 2018; Pfaff et al. 2018). Die letzte Station in der akuten Schlaganfallversorgung ist die *Reperfusion*, also die Wiederherstellung des Blutflusses bei erfolgreicher Thrombektomie.

Die folgende Abbildung 3 illustriert resümierend das akute Schlaganfallmanagement.

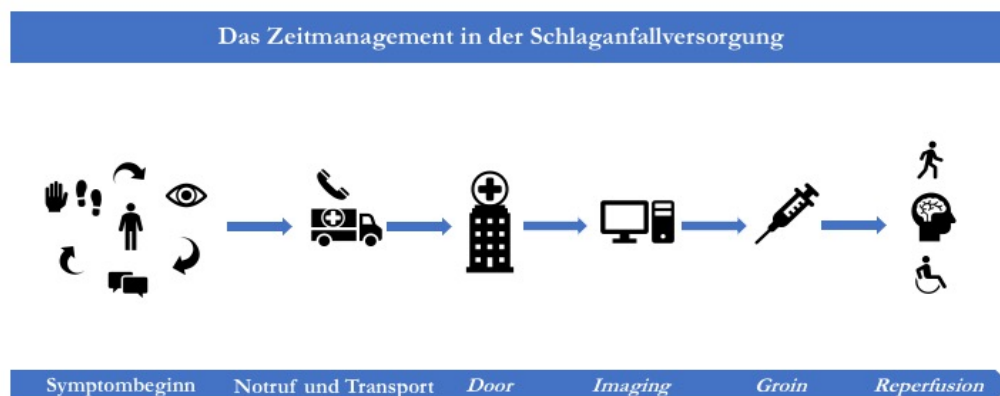


Abbildung 3: Schematische Übersicht der Handlungskette im Schlaganfallmanagement, eigene Abbildung (Zeitintervalle nach Broderick et al. (2013) und Goyal et al. (2014))

Aus den Zeitpunkten lassen sich in Anlehnung an die Thrombektomiestudien weiterhin eine Reihe klinisch relevanter Zeitspannen berechnen, unter anderem: *Door-to-Imaging*, *Imaging-to-Groin*, *Groin-to-Reperfusion*, *Door-to-Needle*, *Door-to-Groin*, *Door-to-Reperfusion* und *Symptomonset-to-Reperfusion* (Broderick et al. 2013; Goyal et al. 2014; Berkhemer et al. 2015; Campbell et al. 2015; Goyal et al. 2015; Jovin et al. 2015; Saver et al. 2015; Bracard et al. 2016; Mocco et al. 2016; Albers et al. 2018; Nogueira et al. 2018; Pfaff et al. 2018).

1.2.2 Übersicht der Definitionen und der Zeitspannen in der Literatur

Die Wichtigkeit eines effizienten Schlaganfallzeitmanagements für das klinische Outcome von thrombektomierten Patienten wurde unter anderem von den genannten kontrollierten randomisierten Studien aufgezeigt. Obwohl die Zeit im Schlaganfallmanagement ein wichtiger Prädiktor des Outcomes ist (Saver 2006), wurden die grundlegenden Zeitpunkte *Door*, *Imaging*, *Groin* und *Reperfusion* bisher nicht standardisiert. Dies resultiert in einer geringen Vergleichbarkeit der Studien. Die eigens erarbeitete Übersichtstabelle 1 aus den Studienprotokollen illustriert diesen Zustand: Es zeigen sich unterschiedliche Definitionen – in einigen Fällen fehlt die konkrete Definition sogar vollständig (in der Tabelle mit ND gekennzeichnet). Ebenso werden unterschiedliche Zeitspannen angegeben, die teilweise in ihrer Länge stark variieren. Die Tabelle 1 soll zunächst einen ersten Überblick verschaffen. Detaillierte Beschreibungen und Analysen folgen im Verlauf der Arbeit.

Tabelle 1: Definitionen und Zeiten bei den internationalen Thrombektomiestudien, eigens zusammengestellte Übersichtstabelle

Studie	ESCAPE (Goyal et al. 2015)	MR CLEAN (Berkhemer et al. 2015)	SWIFT PRIME (Saver et al. 2015)	REVAS- CAT (Jovin et al. 2015)	EXTEND -IA (Campbell et al. 2015)	THRACE (Bracad et al. 2016)	THERAPY (Mocco et al. 2016)	SIESTA (Pfaff et al. 2018)	DEFUSE 3 (Albers et al. 2018)	DAWN (Nogueira et al. 2018)
Definition: Door	Ankunft ESCAPE center door	Ankunft Notaufnahme	Ankunft Notaufnahme	Ankunft Krankenhaus	Ankunft Krankenhaus	ND	Ankunft Notaufnahme	ND	Ankunft am Studiengebäude	Ankunft Krankenhaus
Definition: Imaging	Erstes Bild cCT nativ	ND	Auswertung CTP/CT A oder MR DWI/PWI/MRA	CT/DWI mindestens 30 Minuten nach Start der Lyse	initiale CTP	ND	Native, Dünnschicht -CT ($\leq 2,5$ mm) mit nachweislich ≥ 8 mm Thrombuslänge	ND	Auswertung der CTP oder MR PWI/DWI	ND
Definition: Groin	Leistenpunktion	Schleuse in der Leiste	Leistenpunktion	Interventionsstart = Leistenpunktion	Leistenpunktion, Beginn Thrombektomie	Beginn Thrombektomie	Leistenpunktion	Beginn der Angiographie = Leistenpunktion	Leistenpunktion	Leistenpunktion
Definition: Reperfusion	Erste Darstellung der Blutflusswiederherstellung der ACM, Einsatz Stent-retriever	mTICI 2b/3	Erster Einsatz Stentretreiver	mTICI 2b/3	mTICI 2b/3 oder Interventionsende	mTICI 2b/3 oder Interventionsende	mTICI 2b/3	Erste intrakranielle Blutflusswiederherstellung, mTICI 2b/3	mTICI 2b/3	mTICI 2b/3 oder Interventionsende
Zeit: Symptombeginn – Door	ND	52 min (IQR 34 – 75)	ND	ND	78 min (IQR 54 – 112)	ND	64 min (IQR 40 – 133)	CS: 118,1 min (IQR 56,6 – 179,6) GA: 145 min (IQR 61,2 – 228,8)	ND	ND
Zeit: Door – Imaging	ND	Mothership: 39 min (IQR 25 – 67) Transfer: 24 min (IQR 17 – 32)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	112 min (IQR 80 – 150)	ND
Zeit: Imaging – Groin	51 min (IQR 39 – 68)	ND	57 min (IQR 40 – 80)	67 min (IQR 47 – 84)	93 min (IQR 71 – 138)	ND	123 min (IQR 80 – 166)	ND	59 min (IQR 39 – 87)	57 min (IQR 36 – 84)
Zeit: Groin – Reperfusion	30 min (IQR 27,5)	Mothership 56 min (IQR 42-86) Transfer: 61 min (IQR 37 – 90)	24 min (IQR 18 – 33)	59 min (IQR 36 – 95)	43 min (IQR 24 – 53)	ND	ND	CS: 47 min (IQR 29 – 70) GA: 41 min (IQR 28 – 60)	38 min (IQR 26 – 59)	ND
Zeit: Door – Reperfusion	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Zeit: Symptombeginn – Reperfusion	241 min (IQR 176 – 359)	340 min	252 min (IQR 190 – 300)	355 min (IQR 269 – 430)	248 min (IQR 204 – 277)	303 min (IQR 261 – 345)	ND	ND	-	-
Zeit: last known well – Reperfusion	-	-	-	-	-	-	-	-	728 min (IQR 584 – 817)	816 min (IQR 678 – 1080)

Es werden jeweils die medianen Zeiten mit Interquartilabstand (IQR) angegeben.

Folgende Abkürzungen werden verwendet: ND = nicht definiert; mTICI = *Modified Treatment in Cerebral Ischaemia Score*; CS = Analgosedierung; GA = Allgemeinanästhesie.

Die Tabelle 1 zeigt neben uneinheitlichen Definitionen der Zeitpunkte innerhalb der großen Studien auch eine Diskrepanz innerhalb der Zeitspannen. Mazighi et al. definieren die *Onset-to-Reperfusion* Zeit als das Hauptziel im Management von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, da sie die Mortalität und das Patientenoutcome wesentlich beeinflusst (Mazighi et al. 2013). Dafür sind jedoch einheitliche, standardisierte Zeitspannen notwendig.

Die im Jahr 2017 veröffentlichte Studie aus der Universitätsmedizin Göttingen „*One-Stop Management of Acute Stroke Patients – Minimizing Door-to-Reperfusion Times*“ zeigte eine signifikante Verkürzung der innerklinischen Zeiten (Psychogios et al. 2017). Statt einer Bildgebung mit der Multidetektor-CT (MDCT) wurde direkt eine native Flachdetektor-CT (FDCT) sowie eine FDCT-Angiographie mit Hilfe des Angiographiegerätes erstellt. Diese Maßnahme brachte eine mittlere Zeitersparnis von 34 Minuten (von 54,5 Minuten auf 20,5 Minuten) bei dem *Door-to-Groin* Zeitintervall (Psychogios et al. 2017). Die *Society of NeuroInterventional Surgery* empfiehlt vergleichsweise *Door-to-Groin* Zeiten von unter 60 Minuten sowie *Door-to-Reperfusion* Zeiten von unter 90 Minuten (McTaggart et al. 2017).

Die im Januar 2018 publizierte Arbeit von Powers et al. präsentiert aktualisierte Leitlinien rund um das Schlaganfallmanagement. Es wurden neue Empfehlungen für die folgenden Zeitspannen ausgesprochen (Powers et al. 2018):

- (1) *Door-to-Imaging*: ≤ 20 Minuten (Klasse I, Level B-NR),
- (2) *Door-to-Needle*: ≤ 45 Minuten (Klasse IIb, Level C-EO).

Weitere definierte, empfohlene Zeitfenster werden nicht angegeben. Insgesamt sind die zugrundeliegenden Definitionen der empfohlenen Zeitfenster nicht ersichtlich.

1.3 Ziele der Arbeit und Fragestellung

Mit der vorliegenden Arbeit „Standardisierte Zeitintervalle im Management von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall: prognostische und prädiktive Bedeutung“ sollen insbesondere die folgenden zwei Hauptforschungsfragen untersucht werden:

- (1) Gibt es statisch nachzuweisende Unterschiede hinsichtlich der Zeitspannen, wenn die zugrundeliegenden Zeitpunkte im klinischen Schlaganfallmanagement international nicht standardisiert sind?
- (2) Haben die Definitionen der zugrundeliegenden Zeitpunkte im klinischen Schlaganfallmanagement einen prädiktiven Einfluss auf das neurologische und neuroradiologische Outcome der thrombektomierten Patienten?

Des Weiteren werden auch die nachfolgenden Nebenfragestellungen im Rahmen dieser Arbeit erörtert:

- (3) In welchem Ist-Zustand des Schlaganfallmanagements befand sich die Universitätsmedizin Göttingen (UMG) im Zeitraum von 2014 bis 2017? Welche Zeitspannen ergeben sich konkret und wie schneiden diese im internationalen Vergleich ab?
- (4) Können anhand der vorliegenden Daten einheitliche Zeitpunkte definiert werden?
- (5) Welche standardisierten Zeitpunkte wären sinnvoll und realistisch zu etablieren, das heißt beispielsweise, dass ihre Erfassung klinisch praktikabel, regelmäßig und präzise umsetzbar ist?
- (6) Welchen Stellenwert hat die exakte Definition der Zeitpunkte, um Ergebnisse national und international überhaupt vergleichen zu können?

Ziel dieser Dissertation ist es, auf Grundlage der statistischen Analysen einen Standard zu empfehlen, um sowohl das nationale als auch das internationale innerklinische Schlaganfallmanagement mittels Standardisierung vergleichbar zu machen.

2 Material und Methoden

Im folgenden Kapitel wird die Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs präsentiert sowie die zur Dokumentation und Auswertung eingesetzten Programme erläutert. Weiterhin wird der Prozess der Datenakquisition und deren Auswertung beleuchtet.

2.1 Studiendesign und Auswahlkriterien

Diese Dissertation basiert auf einer retrospektiven, monozentrischen klinischen Kohortenstudie mit einem Patientenkollektiv aus dem Schlaganfallarchiv der Universitätsmedizin Göttingen (UMG). Dieses wurde im Jahr 2009 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie und der Klinik für Neurologie initiiert und seither kontinuierlich weiterentwickelt. Im Rahmen des Ethikantrags „13/7/15An, 16/2/16“, der für die Studierhebung aus dem Göttinger Schlaganfallarchiv (als Teil des *German Stroke Registry* (GSR)) Geltung besitzt, lagen keine Bedenken an dieser Arbeit seitens der Ethikkommission der UMG vor.

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer Kohorte bestehend aus 352 Patienten, die aufgrund der Diagnose eines akuten ischämischen Schlaganfalls in der Göttinger Universitätsmedizin zwischen Januar 2014 bis Oktober 2017 behandelt worden sind. Die folgenden Einschlusskriterien mussten bei allen Patienten erfüllt sein: Es wurde mittels Computertomographie (cCT/CTA/CTP) ein akuter ischämischer Schlaganfall diagnostiziert. Weiterhin wurde dieser in der UMG neuroradiologisch-interventionell therapiert.

Sowohl Patienten mit als auch ohne Lysetherapie konnten eingeschlossen werden.

Die im Folgenden aufgeführten Daten wurden im Rahmen dieser Dissertation für ein Ursprungskollektiv von 352 Patienten erhoben. Einhundertzwei dieser Patienten sind aus der Auswertung nachträglich ausgeschlossen worden (siehe Kapitel 2.2), sodass sich das Kollektiv letztendlich aus 250 Patienten zusammensetzt. Die Kohorte besteht aus 141 weiblichen und 109 männlichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 73 Jahren (Standardabweichung $SD \pm 13,3$). Wenn nicht anders vermerkt, beziehen sich die Angaben und Auswertungen dieser Arbeit stets auf das Analyse-Patientenkollektiv mit 250 Patienten als Gesamtsumme.

Es wurden die klinischen Stationen im Schlaganfallzeitmanagement *Door*, *Imaging*, *Groin* und *Reperfusion* verwendet (vergleiche Kapitel 1.2.1 Die klinische Handlungskette). Diese Zeitpunkte wurden im ersten Schritt für drei Methoden M1, M2 und M3 jeweils unterschiedlich definiert. Dies wird in der Tabelle 2 veranschaulicht. Der Zeitpunkt *Door* ist beispielweise bei der Methode M1 als SAP-Zeit und bei der Methode M2 als Blutentnahmezeit definiert. In einem zweiten Schritt können aus diesen Zeitpunkten Zeitspannen (in Minuten) berechnet werden. Hierfür wurden die sechs innerklinischen Zeitspannen *Door-to-Imaging*, *Imaging-to-Groin*, *Groin-to-Reperfusion*, *Door-to-Groin*, *Door-to-Reperfusion* und *Imaging-to-Reperfusion* verwendet (nach Broderick et al. 2013; Goyal et al. 2014; Berkhemer et al. 2015; Campbell et al. 2015; Goyal et al. 2015; Jovin et al. 2015; Saver et al. 2015; Bracard et al. 2016; Mocco et al. 2016; Albers et al. 2018; Nogueira et al. 2018; Pfaff et al. 2018). Jede dieser sechs Zeitspannen besitzt einen Start- und einen Endzeitpunkt. So hat die Zeitspanne *Door-to-Imaging* der Methode M1 beispielsweise den Startzeitpunkt *Door*, definiert als SAP-Zeit und den Endzeitpunkt *Imaging*, definiert als CTP-/CTA-Zeit. Das bedeutet, dass es für jeden Patienten ($n = 250$) pro Zeitspanne drei Methoden mit unterschiedlichen definierten Start- und Endzeitpunkten gibt. Insgesamt resultieren daraus also 18 Zeitspannen, deren Start- und Endzeitpunkte nach verschiedenen Methoden definiert sind. Die Definitionen basieren ebenso auf den kontrollierten randomisierten Studien wie auf klinischen Erfahrungswerten und werden im Kapitel 2.4 ausführlich erläutert.

Beispiel: Die Zeitspanne *Door-to-Groin* von Patient A beträgt nach der Definition M1 x Minuten und nach der Definition M2 y Minuten; dabei gilt, dass $x = y$ oder $x \neq y$ sein kann.

Es soll zunächst geprüft werden, ob sich die Methoden hinsichtlich ihrer Zeitspannen unterscheiden. Anschließend erfolgt die Prüfung, inwiefern die unterschiedlichen Methoden prädiktiv bedeutsam sind: Es soll aufgezeigt werden, ob eine definierte Zeitspanne eine Vorhersage über das Outcome der thrombektomierten Patienten (repräsentiert mittels neurologischen und neuroradiologischen Skalen) leisten und somit als Definition empfohlen werden kann.

Tabelle 2: Definitionen der vier Zeitpunkte nach den Methoden M1, M2, M3

	M1	M2	M3
Door	SAP-Zeit	Blutentnahmezeit	SAP-Zeit
Imaging	CTP-/CTA-Zeit ^a	Medos® cCT-Zeit	cCT-Zeit ^e
Groin	Leistenpunktion ^b (CT-Fluoroskopie-Zeit)	Erste DSA-Serien-Zeit	Erste DSA-Serien-Zeit – 5 Minuten
Reperfusion	Erste Serie mTICI 2b/3 (nach Zaidat et al. (2013)) ^c	Finales Angiogramm ^d	Freisetzen Stentretreiver ^f / Einsatz Aspirationskatheter

Folgende Abkürzungen werden verwendet: SAP = Systeme, Anwendungen, Produkte (Verwaltungssoftware); cCT = kraniale Computertomographie; CTP = CT-Perfusion; CTA = CT-Angiographie; DSA = digitale Subtraktionsangiographie; mTICI = *modified Treatment in Cerebral Ischaemia Scale*.

^a(Campbell et al. 2015; Saver et al. 2015; Albers et al. 2018);

^b(Berkhemer et al. 2015; Campbell et al. 2015; Goyal et al. 2015; Jovin et al. 2015; Saver et al. 2015; Mocco et al. 2016; Albers et al. 2018; Nogueira et al. 2018; Pfaff et al. 2018);

^c(Berkhemer et al. 2015; Campbell et al. 2015; Jovin et al. 2015; Bracard et al. 2016; Mocco et al. 2016; Albers et al. 2018; Nogueira et al. 2018; Pfaff et al. 2018);

^d(Broderick et al. 2013; Goyal et al. 2014);

^e(Goyal et al. 2015; Mocco et al. 2016);

^f(Goyal et al. 2015; Saver et al. 2015).

2.2 Ausschlusskriterien von Patienten für die statistische Analyse

Die Datensätze wurden für 352 Patienten erhoben. Aufgrund fehlender Dokumentation ließen sich jedoch nicht für die gesamte Patientenkohorte alle Parameter erheben. Sollte mindestens einer der 38 erhobenen Parameter fehlen, wurde der Patient ausgeschlossen.

Letztendlich werden 102 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Gründe hierfür sind insbesondere das Fehlen von cCT-Zeiten bei Transferpatienten aufgrund von vorliegenden externen CT-Untersuchungen und anschließender, sofortiger Thrombektomie in der UMG, das Fehlen von CTA-/CTP-Zeiten aufgrund von externen CT-Untersuchungen einerseits und/oder alleinigem Anfertigen von einer nativen FDCT in der UMG sowie erfolglose Thrombektomieversuche (aufgrund fehlender Möglichkeit, einen Aspirationskatheter und/oder Stentretreiver einzusetzen, aufgrund von aufgetretenen Komplikationen oder aufgrund erfolgloser Rekanalisation (< mTICI 2b)).

So konnte bei 22 der ausgeschlossenen Patienten beispielsweise nur ein mTICI 2a Status erreicht werden; bei 44 weiteren verlief die Thrombektomie frustran oder komplikationsreich mit schlechteren mTICI-Ergebnissen. Bei neun Patienten wurde weder ein Aspirationskatheter noch ein Stentretreiver verwendet. Lediglich eine externe cCT liegt bei 13 Patienten vor; bei 12 Patienten wurde lediglich eine native FDCT angefertigt ohne CTA/CTP.

Tabelle 3 demonstriert den Grund des Ausschlusses mit prozentualer Verteilung der Patienten.

Tabelle 3: Ausschlusskriterien und Verteilung

Ausschlusskriterium	Patientenanzahl (%)
Erfolglose Thrombektomie (\leq mTICI 2b)	66 (64,7)
cCT/CTA/CTP extern	13 (12,7)
Keine CTA/CTP	12 (11,8)
Kein Stentretreiver/Aspirationskatheter	9 (8,8)
Sonstiges	2 (2)

2.3 Diagnostische Instrumente und Programme

Die Datenakquisition erfolgte teilweise mit Hilfe von bereits vorhandenen Datensätze aus dem Schlaganfallarchiv der Universitätsmedizin Göttingen sowie mit Zuhilfenahme der Datenverwaltungsprogramme für radiologische Bilder PACS®/Centricity® (*Picture Archival and Communication System*/GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) und Medos® (Nexus AG, Donaueschingen, Deutschland), des Patientenverwaltungsprogramms SAP/ixserv® (ixmid Software Technologie GmbH, Köln, Deutschland) und der originalen beziehungsweise elektronisch gespeicherten Patientenakten im Online-Patientenarchiv PEGASOS® (NEXUS/MARABU GmbH, Berlin, Deutschland).

Für die statistische Analyse fanden folgende diagnostischen Instrumente und Programme Anwendung: Microsoft Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA), MedCalc® Version 19.0.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgien), SAS® Version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

2.4 Definition und Datenerhebung der Zeiten

Um die genannten Zeitspannen berechnen zu können (in Minuten), erfolgte zunächst die Erhebung der unterschiedlich definierten Zeitpunkte (als Datum und Uhrzeit) der klinischen Stationen *Door*, *Imaging*, *Groin* und *Reperfusion* (vergleiche Tabelle 2, Kapitel 2.1). Es werden die Auswahlkriterien für die gewählten Definitionen ausführlich erläutert.

2.4.1 Zeitpunkt *Door*

Door (Definition nach M1 und M3): Der Zeitpunkt *Door* wird definiert als Aufnahmezeit in der Notaufnahme; er wurde erhoben als SAP-Zeit mit Nachweis im Patientenverwaltungsprogramm ixserv®. Die Entscheidung fiel auf die SAP-Zeit, da diese bei jedem Patienten dokumentiert wird, somit gut nachvollziehbar und reliabel ist und die erste zeitliche Dokumentation in der Klinik darstellt.

Die Verwendung der Übergabezeit des Patienten in die Notaufnahme aus den Rettungsdienstprotokollen stellt eine alternative und plausible *Door-Zeit* dar. Auch die letzte Vitalparameterdokumentation (z.B. die letzte O₂-Messung) im Rettungsmittel wäre als Zeitpunkt *Door* denkbar gewesen. Aufgrund mangelnder Dokumentation der Übergabezeiten sowie der Vitalparameter im Rettungsmittel konnten diese Daten jedoch nicht in die Studie aufgenommen werden. Daher wird für die Gruppe M3 anstelle der Rettungsdienst-Übergabezeit ebenso die SAP-Zeit als Zeitpunkt *Door* definiert.

Für 352 Patienten des Ursprungskollektivs wurden die Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Door (Definition nach M2): Der Zeitpunkt *Door* wird definiert als Blutentnahmezeit bei der Aufnahme in der Notaufnahme; er wurde erhoben als erste Blutentnahmezeit mit Nachweis im Patientenverwaltungsprogramm ixserv®. Um einen vergleichbaren Zeitpunkt zur SAP-Zeit zu generieren, wurde die Blutentnahmezeit erhoben mit der zugrundeliegenden Annahme, dass Patienten bei Ankunft in der Notaufnahme als erstes eine Blutentnahme erhalten, deren Zeit nachvollziehbar dokumentiert wird.

Bei jenen Patienten, die eine Blutentnahme erst nach der bildgebenden Diagnostik bzw. nach der Thrombektomie erhielten, wird die SAP-Zeit gewertet, um einen sinnvollen Startpunkt der *Door-Zeit* zu generieren (n = 71 Patienten).

Bei Patienten, die intern einen Apoplex erlitten und innerhalb der UMG verlegt wurden, zählt die Verlegungszeit, einsehbar im Patientenmanagement im ixserv®, als Aufnahmezeit

sowie als Blutentnahmezeit. Neun Patienten des Analysekollektivs gehören dieser Kategorie an.

Für 352 Patienten des Ursprungskollektivs wurden die Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

2.4.2 Zeitpunkt *Imaging*

Imaging (Definition nach M1): Der Zeitpunkt *Imaging* wird definiert als CTP-/CTA-Zeit; er wurde erhoben als *acquisition time* der ersten CT-Perfusion- oder CT-Angiographie-Serie mit Nachweis im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS®. Neben der cCT wird in der Regel eine CT-Angiographie und/oder CT-Perfusion angefertigt, um die von der Ischämie betroffenen Gebiete sowie die verschlossenen Gefäße zu lokalisieren. Die Zeiten werden automatisch vom System erfasst und sind somit reliabel. Daher eignet sich diese Definition als Zeit für den Zeitpunkt *Imaging*. Die Thrombektomiestudien EXTEND-IA (Campbell et al. 2015), SWIFT PRIME (Saver et al. 2015) und DEFUSE 3 (Albers et al. 2018) definieren ebenso die CT-Perfusions-Zeit als Zeitpunkt *Imaging*.

Für 301 Patienten des Ursprungskollektivs sind die Daten bereits im Schlaganfallarchiv ermittelt worden, für 51 Patienten wurden sie im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Imaging (Definition nach M2): Der Zeitpunkt *Imaging* wird definiert als Medos® cCT-Zeit; er wurde erhoben als *acquisition time* der ersten cCT nativ (sowohl MDCT- als auch FDCT-Datensätze) mit Nachweis im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS®. Die Medos® cCT-Zeit wird als Alternative für den Zeitpunkt *Imaging* ausgewählt, da es sich um eine dokumentierte, durch das System erfasste Zeit der ersten cCT handelt und somit reliabel ist.

Für 352 Patienten des Ursprungskollektivs wurden die Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Imaging (Definition nach M3): Der Zeitpunkt *Imaging* wird definiert als cCT-Zeit; er wurde erhoben als Untersuchungszeit der ersten cCT nativ mit Nachweis im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS®. Ein cCT wird bei allen Schlaganfallpatienten angefertigt und bietet daher einen idealen Ausgangspunkt für die Station *Imaging*. Die Zeit wird automatisch vom System erfasst und dokumentiert und ist somit reliabel. Die große internationale Thrombektomiestudie ESCAPE (Goyal et al. 2015; Menon et al. 2016) wählt ebenso die Zeit der nativen cCT als Definition für den Zeitpunkt *Imaging*.

Für 345 Patienten des Ursprungskollektivs sind die Daten bereits im Schlaganfallarchiv ermittelt worden, für 7 Patienten wurden sie im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

2.4.3 Zeitpunkt *Groin*

Groin (Definition nach M1): Der Zeitpunkt *Groin* wird definiert als Leistenpunktionszeit und erhoben als *acquisition time* des ersten Bildes der CT-Fluoroskopiezeit mit Nachweis im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS®. Die Leistenpunktion repräsentiert den idealen Ausgangspunkt für den Zeitpunkt *Groin*. Orientierend an den großen internationalen Studien MR CLEAN (Berkhemer et al. 2015; Venema et al. 2018) und DAWN (Nogueira et al. 2018) wird innerhalb dieser Arbeit ebenfalls die Definition gewählt.

Für 352 Patienten des Ursprungskollektivs wurden die Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Groin (Definition nach M2): Der Zeitpunkt *Groin* wird definiert als Erste DSA-Serien-Zeit; er wurde erhoben als *acquisition time* des ersten Bildes der DSA-Serie mit Kontrastmittel mit Nachweis im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS®. Die erste DSA-Serien-Zeit wurde als Alternative zur Leistenpunktionszeit für den Zeitpunkt *Groin* ausgewählt, da sie zeitlich kurz und als nächster Schritt nach der Leistenpunktion stattfindet. Die Zeit wird automatisch durch das System erfasst und ist somit stets dokumentiert und reliabel.

Für 352 Patienten des Ursprungskollektivs wurden die Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Groin (Definition nach M3): Der Zeitpunkt *Groin* wird definiert als „Erste-DSA-Zeit – 5 Minuten“. Als weitere Alternative zur Leistenpunktionszeit wurde diese Definition gewählt, da die erste DSA-Serien-Zeit auf die Leistenpunktion folgt und reliabel zu erheben ist. Aufgrund der nicht zu vernachlässigen zeitlichen Verzögerung zur Leistenpunktion wurde entschieden, fünf Minuten von der DSA-Serien-Zeit zu subtrahieren, um sich der Leistenpunktionszeit anzunähern. Bei den fünf Minuten handelt es sich um einen zunächst willkürlich auserwählten Schätzwert, beruhend auf klinischen Erfahrungswerten, der nach den Berechnungen mittels eines Pretests mit 250 Patienten das 1.Quartil darstellt und somit übernommen werden konnte.

Für 352 Patienten des Ursprungskollektivs wurden die Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

2.4.4 Zeitpunkt *Reperfusion*

Reperfusion (Definition nach M1): Der Zeitpunkt *Reperfusion* wird definiert als erste Serie mTICI 2b/3 mit Nachweis des mTICI-Status im Thrombektomiebericht im ixserv® und/oder PEGASOS® und mit Nachweis der Zeit in der jeweiligen DSA-Serie als *Acquisition Time* im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS®. Angelehnt an die internationalen Thrombektomiestudien MR CLEAN (Berkhemer et al. 2015), EXTEND-IA (Campbell et al. 2015), THRACE (Bracard et al. 2016), DAWN (Nogueira et al. 2018), THERAPY (Mocco et al. 2016), SIESTA (Pfaff et al. 2018) wurde diese Definition gewählt. Die erste Serie mTICI 2b/3 zeigt erstmalig und reproduzierbar die Wiedereröffnung des Verschlusses und somit die Reperfusion.

Die mTICI Skala gliedert sich in die folgenden Werte: 0, 1, 2a, 2b und 3. Dabei gilt für mTICI 2b, dass eine antegrade Reperfusion von mehr als der Hälfte der ursprünglich okkludierten Arterie und deren Ischämiegebiet gewährleistet ist (Zaidat et al. 2013). Sobald weiterhin die komplette antegrade Perfusion des vorherigen Ischämiegebietes wiederhergestellt ist, wird ein mTICI 3 Wert vergeben (Zaidat et al. 2013). Eine detaillierte Beschreibung der mTICI Skala befindet sich im Anhang (Tabelle A.1).

Für 305 Patienten des Ursprungskollektivs sind die Daten bereits im Schlaganfallarchiv ermittelt worden, für 47 Patienten wurden sie im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Reperfusion (Definition nach M2): Der Zeitpunkt *Reperfusion* wird definiert als finales Angiogramm; er wurde erhoben als *Acquisition Time* der letzten DSA-Serie mit Nachweis im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS®. Ausgewählt wurde diese Definition als Alternative, da das finale Angiogramm den Endpunkt der Intervention darstellt und somit zu dieser Zeit – und bei erfolgreicher Thrombektomie - die Reperfusion gewährleistet ist. Die Zeit wird automatisch vom System erfasst und ist reliabel dokumentiert. Die Studie IMS III nutzte ebenfalls diese Definition (Broderick et al. 2013; Goyal et al. 2014).

Für 343 Patienten des Ursprungskollektivs sind die Daten bereits im Schlaganfallarchiv ermittelt worden, für neun Patienten wurden sie im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Reperfusion (Definition nach M3): Der Zeitpunkt *Reperfusion* wird definiert als Freisetzen des Stentretreivers; bei fehlendem Einsatz eines Stentretreivers wird er definiert als Einsatz des Aspirationskatheters. Er wurde erhoben als *Acquisition Time* der jeweiligen DSA-Serie mit Nachweis im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS®. Ausgewählt wurde diese Definition, da man annehmen kann, dass beim Einsatz des Stentretreivers beziehungsweise des Aspirationskatheters der Verschluss eröffnet wird und der Blutfluss

mindestens partiell wiedereinsetzt. Die Auswahl der Definition orientierte sich ebenso an den Thrombektomiestudien ESCAPE (Zaidat et al. 2013) und SWIFT PRIME (Saver et al. 2015). Die Untergruppe, bei jener der Einsatz des Aspirationskatheters gezählt wurde, besteht aus 74 Patienten (29,6%).

Für 311 Patienten des Ursprungskollektivs sind die Daten bereits im Schlaganfallarchiv ermittelt worden, für 41 Patienten wurden sie im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

2.5 Datenerhebung der Basisparameter des Patientenkollektivs

Darüber hinaus sind folgende Basisdaten erhoben worden, um das Patientenkollektiv hinreichend beschreiben zu können. Einige dieser Daten, die im Rahmen dieser Arbeit benutzt wurden, waren bereits im Schlaganfallarchiv vorhanden, andere wurden hier aktualisiert beziehungsweise vervollständigt.

Arbeitszeiten: Die regulären Arbeitszeiten reichen von Montag bis Freitag von 8 Uhr bis 17 Uhr (Gruppe 1, *On Working Hours*). In der Zeit von 17 Uhr bis 8 Uhr sowie am Wochenende und an Feiertagen ist die Patientenversorgung durch den Bereitschaftsdienst gewährleistet (Gruppe 0, *Off Working Hours*). Um diese Zeiten zu bestimmen (*On/Off*), wurde die Aufnahmezeit (SAP-Zeit) als Vergleich genommen und dementsprechend erfolgte die Gruppeneinteilung.

Komorbiditäten: Analysiert wurde das Kollektiv auf folgende Krankheiten und Risikofaktoren in der Vorgeschichte: Arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Adipositas, Rauchen, koronare Herzerkrankung, chronische Niereninsuffizienz, orale Antikoagulation. Die Daten wurden aus Arztbriefen im elektronischen Patientenarchiv PEGASOS® erhoben. Von 317 Patienten des Ursprungskollektivs sind die Daten bereits im Schlaganfallarchiv ermittelt worden, von 35 Patienten wurden die fehlenden Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Wake-up Stroke: Untersucht wird, ob der Patient den Schlaganfall in wachem Zustand erleidet, oder aber, ob er mit der Symptomatik aufwacht und so der Symptombeginn nicht rekonstruierbar ist (*Wake-up Stroke*). Die Daten wurden aus der Anamnese aus Notaufnahme- oder Stations-Arztbriefen im elektronischen Patientenarchiv PEGASOS® erhoben. Bei fünf Patienten des Ursprungskollektivs wurden die fehlenden Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Modifizierte Rankin-Skala (nach van Swieten et al.) bei Entlassung: Die modifizierte Rankin-Skala (mRS) dient der Beurteilung des Grades der Behinderung des Patienten (van Swieten et al. 1988). Die Daten wurden aus dem körperlich-neurologischen Untersuchungsbefund aus Stationsarztbriefen im elektronischen Patientenarchiv PEGASOS® erhoben. Bei neun Patienten des Ursprungskollektivs wurden die fehlenden Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

NIHSS-Wert (nach Brott et al., Lyden et al.) bei Aufnahme und bei Entlassung: Die NIHSS-Skala (*National Institutes of Health Stroke Scale*) dient der Beurteilung der Schlaganfallschwere durch Quantifizierung der klinisch-neurologischen Defizite (Brott et al. 1989; Lyden et al. 1999; Lyden et al. 2001). Die im Anhang befindliche Tabelle A.4 illustriert die Berechnung des NIHSS-Wertes. Die Daten wurden aus der Anamnese und/oder dem körperlich-neurologischen Untersuchungsbefund aus Notaufnahme- oder Stationsarztbriefen im elektronischen Patientenarchiv PEGASOS® erhoben. Von 278 Patienten waren die NIHSS-Werte bei Entlassung bereits im Schlaganfallarchiv einsehbar, von 74 Patienten des Ursprungskollektivs wurden die fehlenden Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben. Weiterhin wurden bei zehn Patienten des Ursprungskollektivs die Daten des NIHSS-Wertes bei Aufnahme nacherhoben.

Lysetherapie mit i.v. rtPA.: Die Daten wurden aus der Epikrise der Stationsarztbriefe im elektronischen Patientenarchiv PEGASOS® erhoben. Bei einem Patienten des Ursprungskollektivs wurden die fehlenden Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Verschlusslokalisierung: Die Daten wurden aus dem CTA-Befund und/oder aus dem Thrombektomiebericht im ixserv® erhoben. Bei drei Patienten des Ursprungskollektivs wurden die fehlenden Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Narkose und Art der Narkose: Die Daten wurden aus dem Anästhesieprotokoll im elektronischen Patientenarchiv PEGASOS® erhoben. Bei fünf Patienten des Ursprungskollektivs wurden die fehlenden Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Transportmodelle: Unterschieden wird in *Mothership*, Transferpatienten (*Ship and Drip, Drip and Ship, just Ship*) und *in House*, also UMG interner Apoplex. Die Daten wurden aus dem Rettungsdienstprotokoll und/oder aus Notaufnahme- oder Stationsarztbriefen im elektronischen Patientenarchiv PEGASOS® erhoben. Bei einem Patienten des Ursprungskollektivs wurden die fehlenden Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

mTICI prä- und postinterventionell: Die Daten wurden aus dem Thrombektomiebericht im ixserv® und/oder aus den DSA-Serien im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS® erhoben. Bei zwei Patienten des Ursprungskollektivs wurden die fehlenden Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Erfolgreiche Rekanalisation: Die Daten wurden anhand des Ergebnisses der Thrombektomie erhoben, mit 1=ja (mTICI 2b oder mTICI 3) und 2=nein (mTICI 0, mTICI 1, mTICI 2a). Bei 38 Patienten des Ursprungskollektivs wurden die fehlenden Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Einsatz eines Aspirationskatheters: Die Daten wurden aus dem Thrombektomiebericht im ixserv® und/oder aus den DSA-Serien im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS® erhoben. Bei zehn Patienten des Ursprungskollektivs wurden die fehlenden Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Einsatz eines Stentretreivers: Die Daten wurden aus dem Thrombektomiebericht im ixserv® und/oder aus den DSA-Serien im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS® erhoben. Bei zehn Patienten des Ursprungskollektivs wurden die fehlenden Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

cCT ASPECTS (nach Barber et al.) prä- und postinterventionell: Der ASPECT-Score bewertet als quantitativ-topographischer Score die Infarktgröße und Lokalisation (*Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score*) (Barber et al. 2000). Die Daten wurden aus der cCT im Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem PACS® erhoben. Bei zehn Patienten des Ursprungskollektivs wurden die fehlenden Daten im Rahmen dieser Arbeit erhoben. Lediglich bei Verschlüssen der A. cerebri media kann der ASPECT-Score ermittelt werden.

2.6 Outcome (neurologische und neuroradiologische Scores)

Für die Auswertung der Datensätze hinsichtlich des klinischen Outcomes der thrombektomierten Patienten werden standardisierte und evidenzbasierte Skalen benötigt. Als Maßstab für das Patientenoutcome finden eine neurologische Skala und ein neuroradiologischer Score Verwendung: die modifizierte Rankin-Skala (mRS) (van Swieten et al. 1988) und der ASPECT-Score (*Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score*) (Barber et al. 2000).

Die modifizierte Rankin-Skala dient der Beurteilung des Grades der Behinderung des Patienten und reicht von 0 bis 6 Punkten. Hohe Werte kennzeichnen einen größeren Grad der Behinderung. Die im Anhang befindliche Tabelle A.3 veranschaulicht die Graduierung der mRS-Skala.

Der ASPECT-Score bewertet als quantitativ-topographischer Score die Infarktgröße und Lokalisation. Die Werte reichen von 0 bis 10. Hohe Werte kennzeichnen einen kleineren Infarktkern. Eine detaillierte Beschreibung des Scores findet sich im Anhang, Tabelle A.2.

2.7 Statistische Auswertung

2.7.1 Teil 1: Deskriptive Statistik

Für die deskriptive Analyse wurden die Variablen der Basisparameter sowie die Zeitvariablen betrachtet. Zu den Berechnungen der deskriptiven Statistik für die empirischen Basisparameter des Patientenkollektivs gehörten Häufigkeitsverteilungen, Mittelwert und Median, Streuungsmaße wie Standardabweichungen und Quartile.

Um die Normalverteilungsannahme zu überprüfen, wurden für die Methoden M1, M2 und M3 Histogramme und Boxplots erstellt. Konnte eine Normalverteilung angenommen werden, wurden als deskriptive Kenngrößen Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Konnte keine Normalverteilung angenommen werden, wurden als deskriptive Kenngrößen der Median und die Quartile angegeben.

2.7.2 Teil 2: Inferenzstatistik

Zum Vergleich der Methoden und ihrer Zeitspannen wurde eine Friedman-ANOVA verwendet (bei nicht normalverteilten Daten). Als Maß des linearen Zusammenhanges der drei Methoden und ihren Zeiten wurden paarweise die Pearsonsche Korrelationskoeffizienten der verschiedenen Methoden pro Zeit berechnet. Weiterhin wurde ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt, um Unterschiede der zentralen Lageparameter festzustellen. Dieser wurde ebenso wie die Friedman-ANOVA gewählt, da die hier vorliegenden Stichproben abhängig sind (es handelt sich bei den verschiedenen Methoden um Messwiederholungen bei dem gleichen Patientenkollektiv).

Um Differenzen in den Messmethoden graphisch darzustellen und einen weiteren Vergleich zweier Methoden zu gewährleisten, wurden zusätzlich für jede Zeitspanne Bland-Altman-Diagramme und Scatterplots erstellt.

Da es sich um eine explorative Studie handelt, sind alle p-Werte, die sich auf die Vergleiche beziehen, als deskriptive Kenngrößen zu verstehen und nicht zur Beurteilung eines statistisch signifikanten Unterschiedes geeignet. Dabei gilt, dass p-Werte kleiner 0,05 für einen tendenziellen Unterschied sprechen. Es wurde aufgrund des oben genannten explorativen Charakters der Studie keine Korrektur des Fehlers 1. Art für multiples Testen durchgeführt.

Um zu überprüfen, ob eine definierte Zeitspanne eine Vorhersage über das Outcome (mRS-Wert bei Entlassung und post-ASPECTS-Wert) machen kann, wurden mit Hilfe von logistischen Regressionsanalysen (jeweils mit Rückwärtsselektion) Modelle berechnet. Mit Hilfe der logistischen Regression kann die Beziehung zwischen einer abhängigen Variablen (Outcome-Variable) und mehreren unabhängigen Variablen, die dieses Outcome mitbestimmen, analysiert werden. Die logistische Regression wurde aufgrund der ordinalskalierten abhängigen Variablen als Verfahren gewählt.

Als abhängige Variablen fanden der mRS-Wert bei Entlassung und der post-ASPECTS-Score Verwendung.

Als unabhängige Variablen fanden die verschiedenen Zeitspannen *Door-to-Imaging*, *Imaging-to-Groin*, *Groin-to-Reperfusion*, *Door-to-Groin*, *Door-to-Reperfusion* und *Imaging-to-Reperfusion* Verwendung.

Als weitere unabhängige Variablen beziehungsweise Kovariablen wurden in allen Regressionsmodellen das Alter, das Geschlecht, die Komorbiditäten, der NIHSS-Wert bei Aufnahme, die Transportmodelle (*Mothership* versus *Drip and Ship*), *On* und *Off Working Hours*, *Wake-up Stroke*, die Narkose, das thrombosierte Gefäß sowie die Lyse-Gabe aufgenommen.

3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die ermittelten Studienergebnisse detailliert präsentiert.

3.1 Deskriptive Statistik der klinischen Charakteristika der Patientenkohorte und der Zeitspannen

3.1.1 Demographische Daten

Der Zeitraum der Studie, in denen die Patienten einen Schlaganfall erlitten und in der UMG interventionell therapiert worden sind, beläuft sich von Januar 2014 bis Oktober 2017. Das Kollektiv bestand aus 250 Patienten, darunter fielen 141 weibliche (56,4%) und 109 männliche (43,6%) Patienten. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 73 Jahre (SD \pm 13,3). 34,8% der Patienten waren über 80 Jahre alt. Zum Zeitpunkt des Schlaganfalls waren die Patientinnen durchschnittlich etwa fünf Jahre älter als die Patienten. Tabelle 4 illustriert die wichtigsten demographischen Kenngrößen.

Tabelle 4: Deskriptive Kenngrößen für das Alter nach Geschlecht

Alter	Anzahl n	Prozent	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
männlich	109	43,6	70,275	12,735	29,986	93,500
weiblich	141	56,4	75,499	13,291	27,883	97,539
gesamt	250	100,0	73,221	13,281	27,883	97,539

3.1.2 Komorbiditäten

An Vorerkrankungen lag bei mehr als zwei Drittel der Patienten eine arterielle Hypertonie vor (77,6%). Wie in Abbildung 4 ersichtlich wird, bestanden im Patientenkollektiv weitere Risikofaktoren für eine Apoplexie aus Vorhofflimmern, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas und Rauchen.

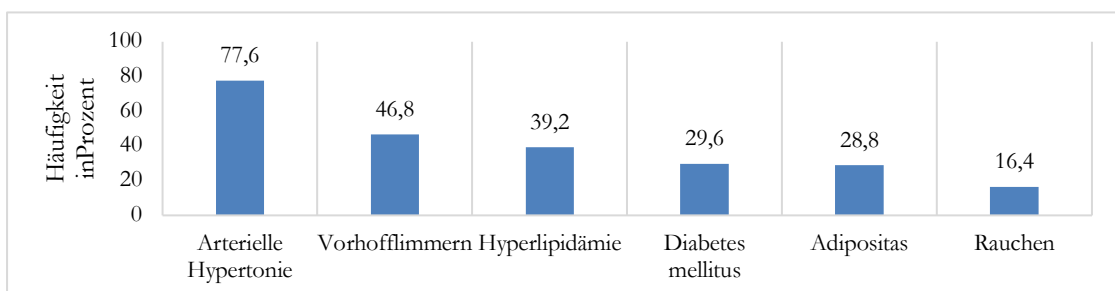


Abbildung 4: Risikoprofil mit Komorbiditäten des Patientenkollektivs

3.1.3 Transportmodell: *Mothership* versus *Drip and Ship*

168 Patienten (67,2%) wurden direkt durch den Rettungsdienst in die UMG transportiert und aufgenommen (*Mothership*), während 29,2% der Patienten aus einem kleineren, regionalen Krankenhaus in die UMG verlegt worden sind, gegebenenfalls mit simultaner Gabe von intravenöser Lysetherapie während des Transportes (*Drip and Ship*) oder mit Gabe der Lyse in der Notaufnahme der Göttinger Universitätsklinik (*Ship and Drip*). Insgesamt erhielten zwei Drittel der Patienten eine Lysetherapie.

3.1.4 Verschlusslokalisierung und neuroradiologische Bewertung mittels ASPECTS prä- und postinterventionell

Mit einer Mehrheit von 54,4% befand sich der Thrombus im mittleren Stromgebiet als Verschluss des proximalen M1-Segments der Arteria cerebri media (ACM), weitere 12% der Thromben waren im distal gelegenen M2-Segment lokalisiert. 20,8% der Schlaganfälle imponierten darüber hinaus als Carotis-T-Verschlüsse (ACI T) und 1,6% als Verschlüsse der proximalen Arteria carotis interna (ACI prox.). Somit war die anteriore Zirkulation mit 88,8% das am häufigsten betroffene Gebiet. Im Stromgebiet der posterioren Zirkulation waren vorwiegend die Arteria basilaris (BA) mit 8,8% sowie die Arteria cerebri posterior (ACP) mit 2% betroffen. Die nachfolgende Abbildung 5 illustriert die anatomischen Verschlusslokalisationen mit Häufigkeiten.

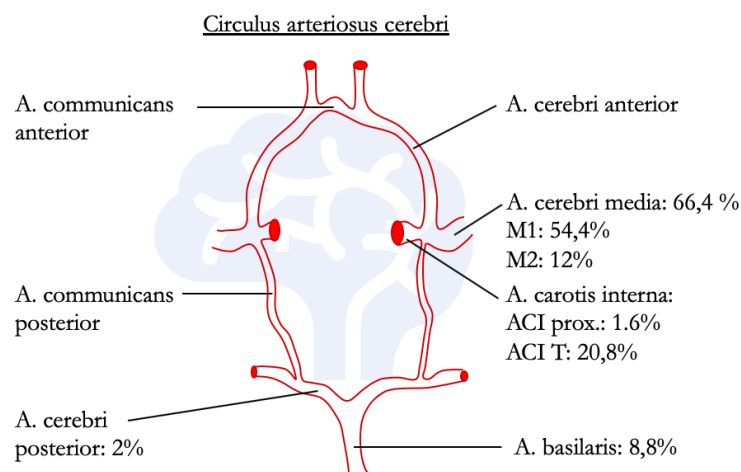


Abbildung 5: Häufigkeiten der anatomischen Verschlusslokalisationen, eigene Abbildung

Bei allen Patienten wurde der ASPECT-Score in der initialen cCT (oder gegebenenfalls in der initialen CT-Angiographie und/oder CT-Perfusion) erhoben. Der bei Aufnahme ermittelte ASPECT-Score (präinterventionell) lag im Median bei 8 Punkten mit einem Interquartilabstand von 7 bis 9 Punkten.

Postinterventionell hatte der mediane ASPECTS hingegen einen Wert von 7 Punkten mit einem Interquartilabstand von 5 bis 8 Punkten. 22 Patienten mit Verschluss der Arteria basilaris und fünf Patienten mit Verschluss der Arteria cerebri posterior wurden ausgeschlossen, da der Score nur bei Schlaganfällen der vorderen Zirkulation angewandt werden darf.

3.1.5 Schweregrad des Schlaganfalls mittels NIHSS und mRS

Bei allen Patienten wurden regelmäßige neurologische Untersuchungen durchgeführt, die den Schweregrad der Erkrankung erfassen. Das Ergebnis wurde nach der NIHSS-Skala und der modifizierten Rankin-Skala dokumentiert beziehungsweise erhoben. Der Wert der modifizierten Rankin-Skala lag bei Entlassung im Median bei 3 Punkten mit einem Interquartilabstand von 1 bis 5 Punkten. Der NIHSS-Wert bei Aufnahme betrug im Median 15 Punkte mit einem Interquartilabstand von 9,3 bis 18 Punkten. Demgegenüber steht der NIHSS-Wert bei Entlassung mit einem medianen Wert von 4 Punkten mit einem Interquartilabstand von 1 bis 11 Punkten.

Bei 44 Patienten konnte zum Zeitpunkt der Entlassung kein NIHSS-Wert mehr erhoben werden, da sie im Verlauf verstorben sind (17,6%). Dies entspricht einem Wert von 6 Punkten in der modifizierten Rankin-Skala bei Entlassung.

3.1.6 Zusammenfassende Übersicht der klinischen Basisparameter

Die folgende Tabelle 5 illustriert alle wichtigen klinischen Basisparameter der Patientenkohorte.

Tabelle 5: Klinische Basisparameter des Patientenkollektivs

Anzahl der Patienten	250
Alter, Mittelwert (SD)	73 (13,3)
Alter, Median (IQR)	77 (64,7–82,7)
Alter, Anzahl (%)	
18-79	163 (65,2)
≥80	87 (34,8)
Frauen, Anzahl (%)	141 (56,4)

Anzahl der Patienten	250
Medizinische Vorgeschichte, Anzahl (%)	
Arterielle Hypertonie	194 (77,6)
Hyperlipidämie	98 (39,2)
Diabetes mellitus	74 (29,6)
Vorhofflimmern	117 (46,8)
Rauchen	41 (16,4)
Koronare Herzerkrankung	56 (22,4)
Adipositas	72 (28,8)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	14 (5,6)
Orale Antikoagulation	40 (16)
<i>Wake-up Stroke</i> , Anzahl (%)	47 (18,8)
<i>On Working Hours</i> , Anzahl (%)	108 (43,2)
mRS ^a bei Entlassung, Median (IQR)	3 (1–5)
mRS^a bei Entlassung, Anzahl (%)	
0	33 (13,2)
1	46 (18,4)
2	28 (11,2)
3	30 (12)
4	33 (13,2)
5	36 (14,4)
6	44 (17,6)
NIHSS bei Aufnahme ^b /bei Entlassung ^c , Median (IQR)	15 (9,3–18) / 4 (1–11)
NIHSS bei Aufnahme^b/bei Entlassung^c, Anzahl (%)	
1-10	73 (29,2) / 153 (74,3)
11-15	67 (26,8) / 21 (10,2)
16-20	76 (30,4) / 23 (11,2)
≥21	34 (13,6) / 9 (4,3)
Narkose, Anzahl (%)	
Analgesiedierung (CS)	71 (35,9)
Allgemeinanästhesie (GA)	107 (54)
Erst CS, dann GA	20 (10,1)

Anzahl der Patienten	250
Verschlusslokalisierung, Anzahl (%)	
ACI prox.	4 (1,6)
ACI T	52 (20,8)
M1 ACM	136 (54,4)
M2 ACM	30 (12)
BA	22 (8,8)
Andere	6 (2,4)
ASPECTS ^d prä-/postinterventionell, Mittelwert (SD)	8 (1,6) / 6,4 (2,4)
ASPECTS ^d prä-/postinterventionell, Median (IQR)	8 (7–9) / 7 (5–8)
ASPECTS ^d prä-/postinterventionell, Anzahl (%)	
9-10	109 (48,9) / 50 (22,4)
7-8	75 (33,6) / 78 (35)
5-6	36 (16,1) / 49 (22)
0-4	3 (1,4) / 46 (20,6)
Lyse mit i.v. rtPA, Anzahl (%)	167 (66,8)
Transportmodell, Anzahl (%)	
Direkte Aufnahme (<i>Mothership</i>)	168 (67,2)
Transfer Patienten (<i>Drip and Ship, Ship and Drip, just Ship</i>)	73 (29,2)
UMG intern (<i>in House</i>)	9 (3,6)

^aDie mRS-Skala reicht von 0 bis 6. Hohe Werte kennzeichnen einen größeren Grad der Behinderung.

^{b,c}Die NIHSS-Skala reicht von 0 bis 42. Hohe Werte kennzeichnen schwerere neurologische Ausfälle. Für NIHSS bei Aufnahme^b gilt n=250 Patienten als Gesamtsumme. Für NIHSS bei Entlassung^c gilt n=206 Patienten als Gesamtsumme (Ausschluss von 44 Patienten bei Exitus letalis; NIHSS Wert nicht zu beurteilen).

^dASPECTS reicht von 0 bis 10. Hohe Werte kennzeichnen einen kleineren Infarktkern. Der Score wird nur bei Schlaganfällen der vorderen Zirkulation angewandt. 22 Patienten mit Verschluss der BA und 5 Patienten mit Verschluss der ACP wurden ausgeschlossen.

3.1.7 Die medianen Zeitenspannen der UMG im internationalen Vergleich

Die folgende Tabelle 6 illustriert die medianen Zeitenspannen der großen Studien im Vergleich zum *Workflow* in der UMG.

Tabelle 6: Die medianen Zeiten in Minuten bei den internationalen Studien und der UMG

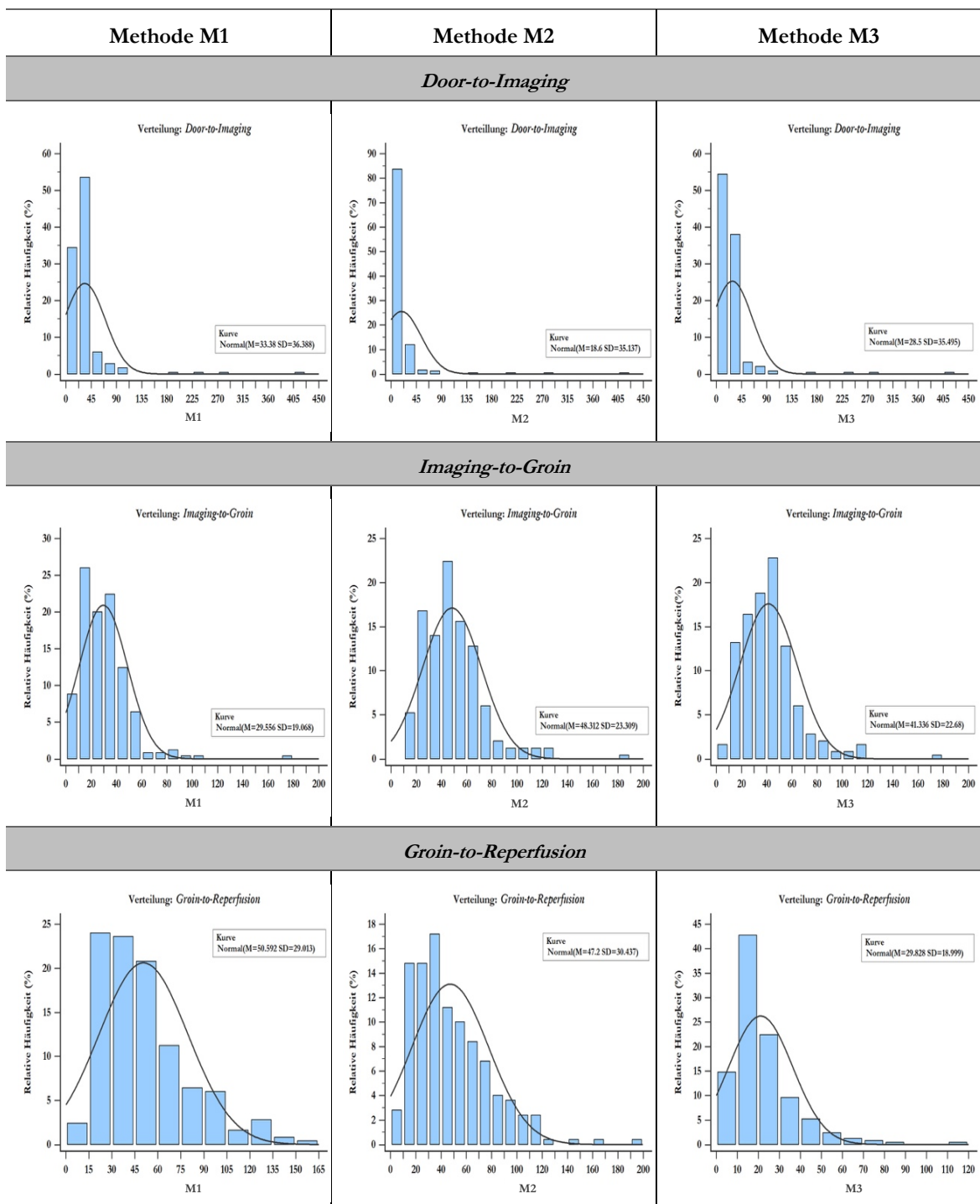
Studie	Zeitfenster	Zeit: Door – Imaging	Zeit: Imaging – Groin	Zeit: Groin – Reperfusion	Zeit: Door – Reperfusion	Zeit: Symptombeginn – Reperfusion	Zeit: Last known well – Reperfusion
ESCAPE (Goyal et al. 2015)	≤ 12h	ND	51 min (IQR 39 – 68)	30 min (IQR 27,5)	ND	241 min (IQR 176 – 359)	-
MR CLEAN (Berkhemer et al. 2015)	≤ 6h	<i>Mothership:</i> 39 min (IQR 25 – 67) <i>Transfer:</i> 24 min (IQR 17 – 32)	ND	<i>Mothership:</i> 56 min (IQR 42 – 86) <i>Transfer:</i> 61 min (IQR 37 – 90)	ND	340 min	-
SWIFT PRIME (Saver et al. 2015)	≤ 6h	ND	57 min (IQR 40 – 80)	24 min (IQR 18 – 33)	ND	252 min (IQR 190 – 300)	-
REVASCAT (Jovin et al. 2015)	≤ 8h	ND	67 min (IQR 47 – 84)	59 min (IQR 36-95)	ND	355 min (IQR 269 – 430)	-
EXTEND – IA (Campbell et al. 2015)	≤ 6h	ND	93 min (IQR 71 – 138)	43 min (IQR 24-53)	ND	248 min (IQR 204 – 277)	-
THRACE (Bracard et al. 2016)	≤ 5h	ND	ND	ND	ND	303 min (IQR 261 – 345)	-
THERAPY (Mocco et al. 2016)	ND	ND	123 min (IQR 80 – 166)	ND	ND	ND	-
SIESTA (Pfaff et al. 2018)	ND	ND	ND	CS: 47 min (IQR 29 – 70) GA: 41 min (IQR 28 – 60)	ND	ND	-
DEFUSE 3 (Albers et al. 2018)	6-16h	112 min (IQR 80 – 150)	59 min (IQR 39 – 87)	38 min (IQR 26 – 59)	ND	-	728 min (IQR 584 – 817)
DAWN (Nogueira et al. 2018)	6-24h	ND	57 min (IQR 36 – 84)	ND	ND	-	816 min (IQR 678 – 1080)
<i>Workflow</i> UMG (01/2014 – 10/2017)	ND	M1: 26 min (IQR 20 – 34)	M1: 28 min (IQR 16 – 39)	M1: 44,5 min (IQR 29 – 65)	M1: 104,5 min (IQR 79 – 127)	ND	
		M2: 11,5 min (IQR 8 – 17)	M2: 46 min (IQR 32 – 60)	M2: 40 min (IQR 24 – 65)	M2: 104 min (IQR 79 – 134)		
		M3: 22 min (IQR 17 – 29)	M3: 39,5 min (IQR 25 – 52)	M3: 17 min (IQR 11 – 26)	M3: 83 min (IQR 65 – 104)		

Die folgende Abkürzung wurde verwendet: ND = nicht definiert. Das Zeitfenster wird in Stunden (h) angegeben.

3.2 Statistischer Vergleich der Methoden M1, M2 und M3

3.2.1 Deskriptive Analyse der Methoden und ihrer Zeitintervalle

Die Zeitspannen der drei Methoden M1, M2 und M3 waren nicht normalverteilt. Dies wird durch die Histogramme in Abbildung 6 graphisch illustriert – die typische Glockenform einer Normalverteilung ist nicht anzunehmen. In den folgenden Histogrammen ist die Häufigkeitsverteilung in Prozent (y-Achse) gegen die Zeit in Minuten der jeweiligen Methode (x-Achse) aufgetragen.



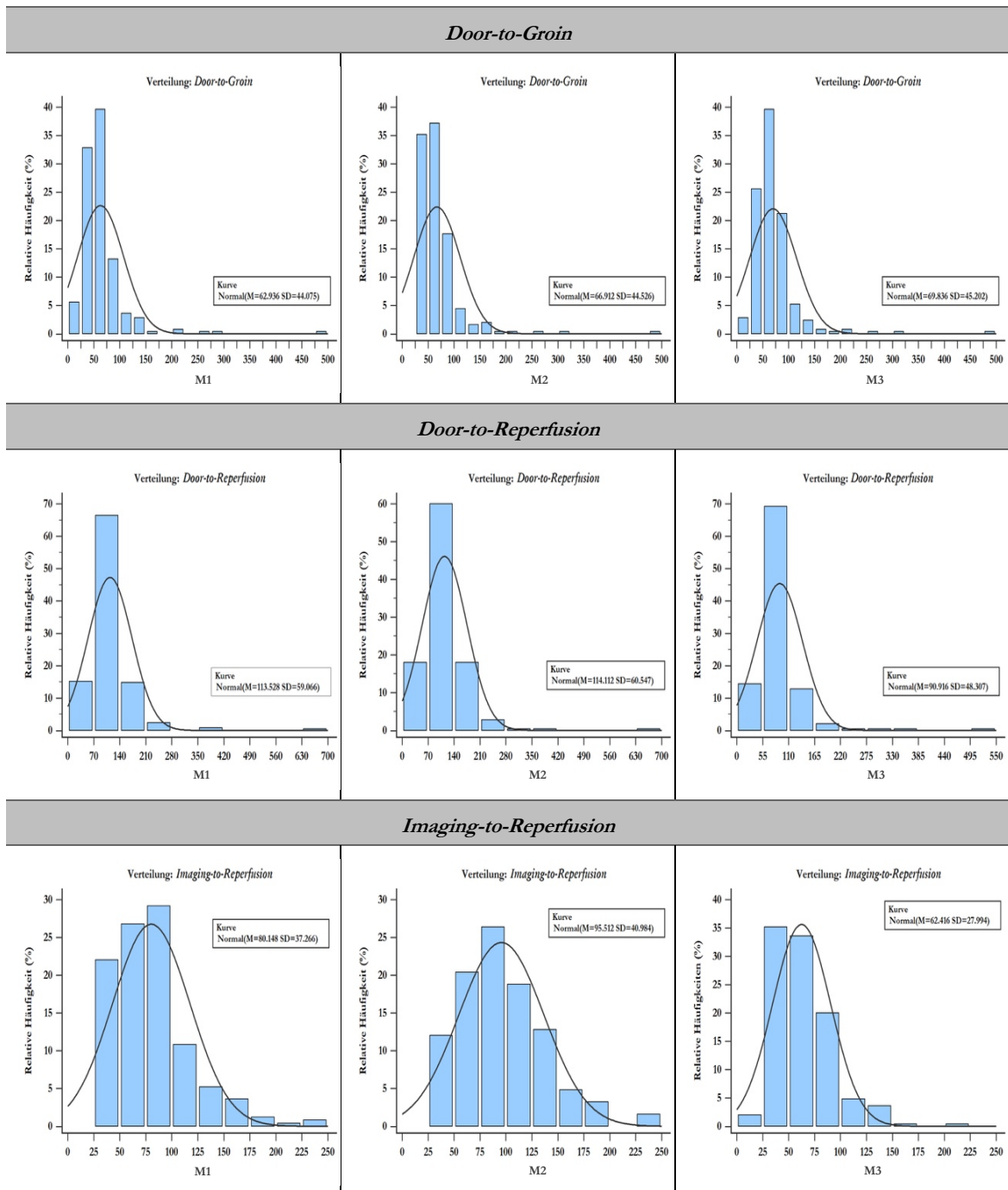


Abbildung 6: Histogramme mit Häufigkeitsverteilung der Zeiten pro Methode

Die nachfolgende Tabelle 7 repräsentiert den Ist-Zustand des Schlaganfallzeitmanagements der Universitätsmedizin Göttingen. Es sind die deskriptiven Kenngrößen der 18 Zeitvariablen – die Mediane, der Interquartilabstand sowie die Minima und die Maxima – in Minuten dargestellt. Die gleichen Ergebnisse sind zusätzlich graphisch in Abbildung 7 in Form von Boxplots illustriert.

Auffällig sind insbesondere die Werte der Methode M3, jeweils bei den Zeitspannen *Groin-to-Reperfusion*, *Door-to-Reperfusion* und *Imaging-to-Reperfusion*, wobei dort im Vergleich zu M1 und M2 deutlich kürzere Zeiten im Median gemessen werden. Lediglich bei der Zeit *Door-to-Groin* ist der Median der Methode M3 am höchsten.

Im Zeitintervall *Door-to-Imaging* misst die Methode M2 mit einer medianen Zeit von 12 Minuten eine vergleichsweise deutlich kürzere Zeit (weniger als die Hälfte). Für die weiteren Zeitspannen misst die Methode M2 ähnliche Werte wie mindestens eine weitere Methode. Für die Methode M1 fällt ein Unterschied der Mediane in der Zeitspanne *Imaging-to-Groin* auf: hier wird vergleichsweise eine deutlich kürzere Zeit gemessen.

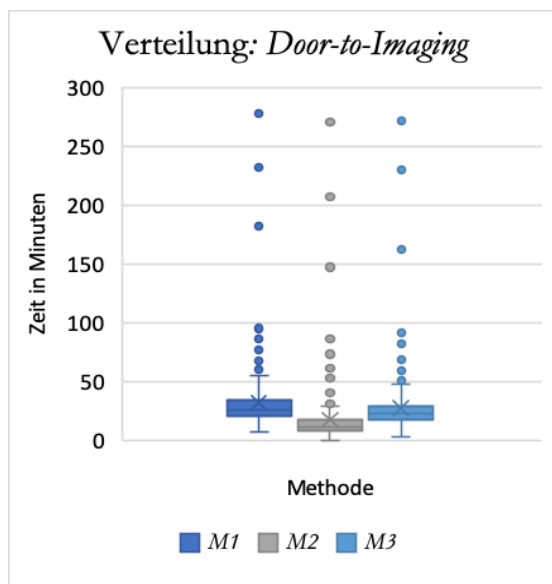
Tabelle 7: Das Zeitmanagement in der UMG mit deskriptiven Kenngrößen der Variablen

Methode	Zeitintervall	N	Median	IQR	Min	Max
M1	<i>Door-to-Imaging</i>	250	26	20 – 34	7	410
M2	<i>Door-to-Imaging</i>	250	11,5	8 – 17	0	408
M3	<i>Door-to-Imaging</i>	250	22	17 – 19	3	408
M1	<i>Imaging-to-Groin</i>	250	28	16 – 39	3	178
M2	<i>Imaging-to-Groin</i>	250	46	32 – 46	10	188
M3	<i>Imaging-to-Groin</i>	250	39,5	25 – 52	5	178
M1	<i>Groin-to-Reperfusion</i>	250	44,5	29 – 65	11	162
M2	<i>Groin-to-Reperfusion</i>	250	40	24 – 65	7	191
M3	<i>Groin-to-Reperfusion</i>	250	17	11 – 26	3	115
M1	<i>Door-to-Groin</i>	250	57	41 – 71	18	490
M2	<i>Door-to-Groin</i>	250	60	43 – 76	25	490
M3	<i>Door-to-Groin</i>	250	63	46 – 80	20	485
M1	<i>Door-to-Reperfusion</i>	250	104,5	79 – 127	41	652
M2	<i>Door-to-Reperfusion</i>	250	104	79 – 134	41	655
M3	<i>Door-to-Reperfusion</i>	250	83	65 – 104	27	513
M1	<i>Imaging-to-Reperfusion</i>	250	75	54 – 96	27	242
M2	<i>Imaging-to-Reperfusion</i>	250	89	66 – 119	32	247
M3	<i>Imaging-to-Reperfusion</i>	250	58	43 – 77	13	215

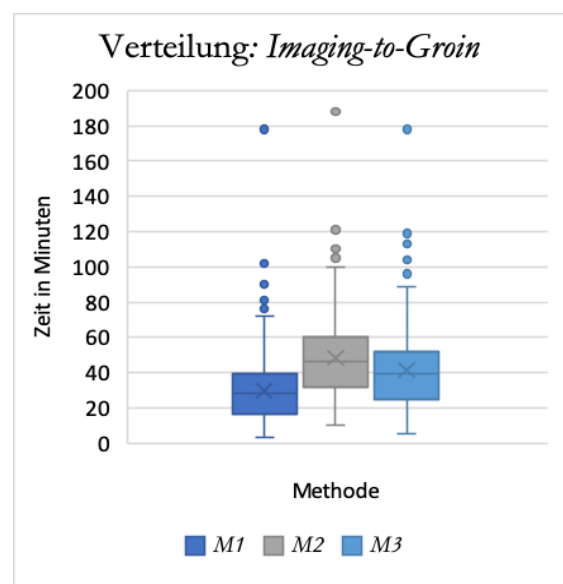
Die Zeitintervalle werden in Minuten angegeben.

Die nachfolgenden Boxplots stellen graphisch die Verteilung der Zeitintervalle pro Methode im direkten Vergleich dar. Die Mediane der jeweiligen Zeitspannen variieren bei zwei von drei Messmethoden nur geringfügig, während der Median der dritten Methode einen größeren Unterschied verzeichnet. Dies fällt insbesondere bei den Zeiten *Door-to-Imaging*, *Groin-to-Reperfusion* und *Door-to-Reperfusion* auf.

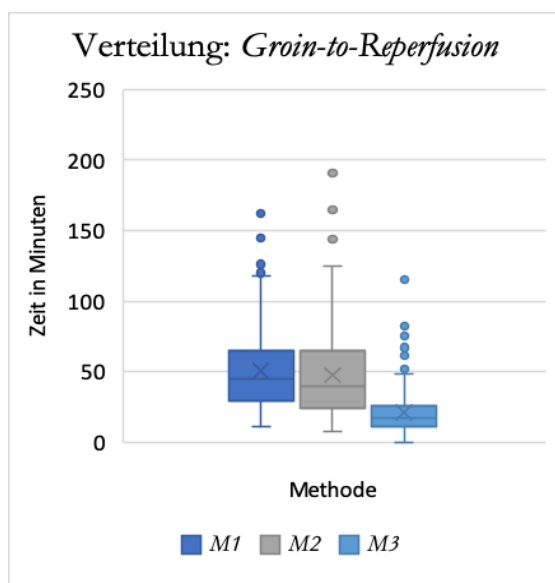
Der geringste Unterschied der Messmethoden besteht im Zeitintervall *Door-to-Groin*, mit sehr ähnlichen Medianen bei allen drei Methoden. Die Zeitspanne *Imaging-to-Reperfusion* zeigt hingegen die größte Variation der Mediane aller drei Methoden. Auffällig sind außerdem einige Ausreißer in den hohen Minutenbereichen der Zeitintervalle, die die hohen Maxima in Tabelle 7 begründen.



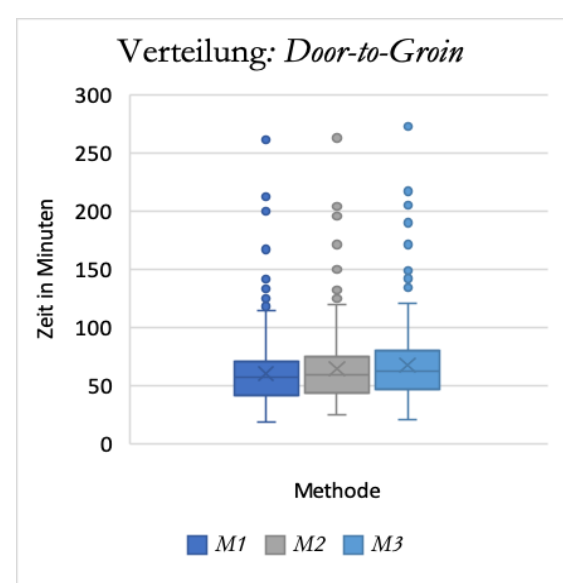
n = 250



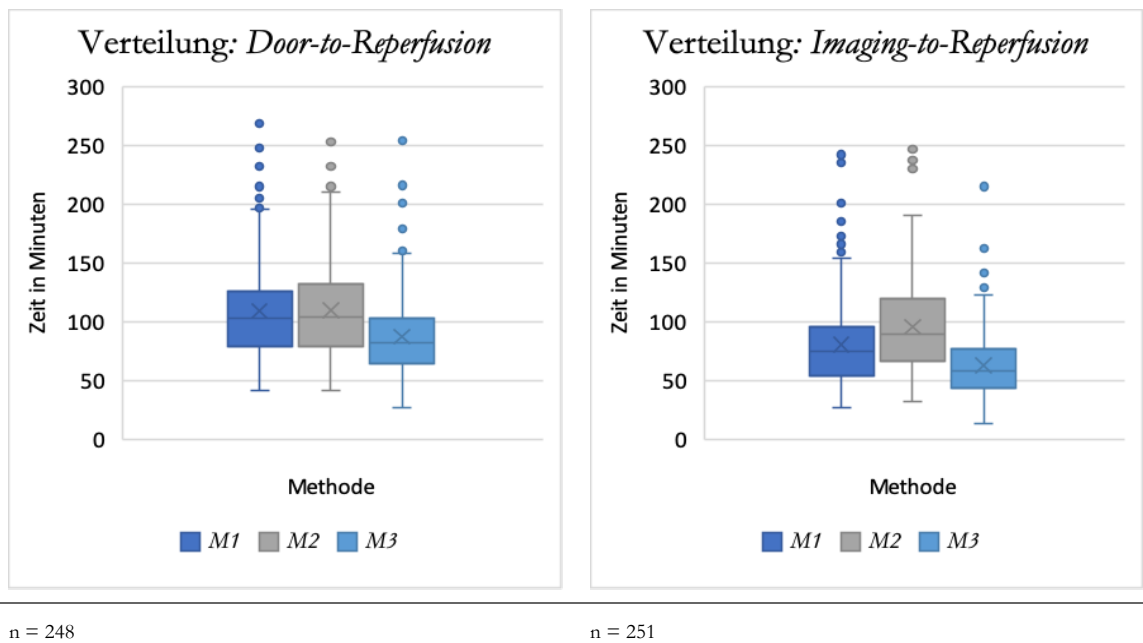
n = 251



n = 251



n = 249



Zur besseren Übersicht wurden die Ordinatenachsen auf eine Zeit von maximal 300 Minuten skaliert. Daher werden einzelne Ausreißer graphisch nicht berücksichtigt. Diese graphisch nicht dargestellten Maximalwerte sind in Tabelle 7 ersichtlich.

Abbildung 7: Boxplots über die Verteilung der Zeitspannen pro Methode.

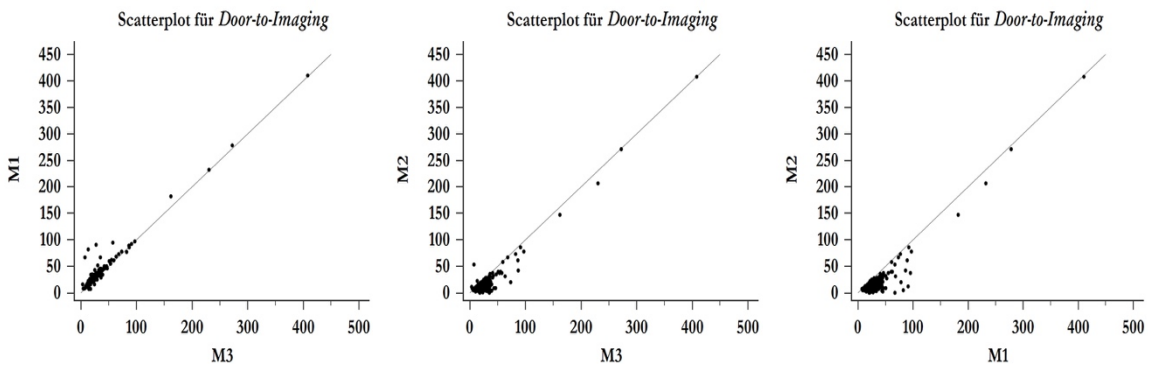
3.2.2 Korrelation

In den folgenden Abbildungen 8 werden die Methoden paarweise mittels Streudiagrammen verglichen. Es werden Werte einer Methode gegen die der anderen Methode aufgetragen, sodass sich Punktwolken mit Wertepaaren ergeben.

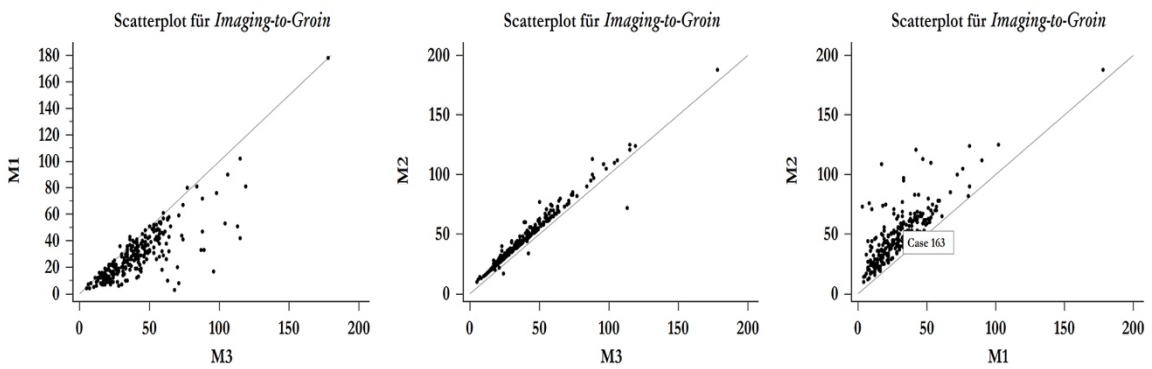
Wie in den Streudiagrammen ersichtlich ist, bestehen annähernd lineare Zusammenhänge zwischen den Methoden. Insbesondere die Zeitspannen *Door-to-Groin* und *Door-to-Reperfusion* werden von allen drei Methoden ähnlich gemessen. Sowohl bei dem Zeitintervall *Groin-to-Reperfusion* als auch bei der Zeitspanne *Imaging-to-Reperfusion* gibt es hingegen relevante Unterschiede: hier ist in den Scatterplots die größte Streuung zu erkennen.

In dem Zeitintervall *Imaging-to-Groin* ist auffällig, dass in den Diagrammen M3_M1 und M1_M2 Streuungen vorliegen und die Methode M1 jeweils kürzere Zeiten misst, wohingegen das Messverhalten im Diagramm M3_M2 sehr ähnlich ist.

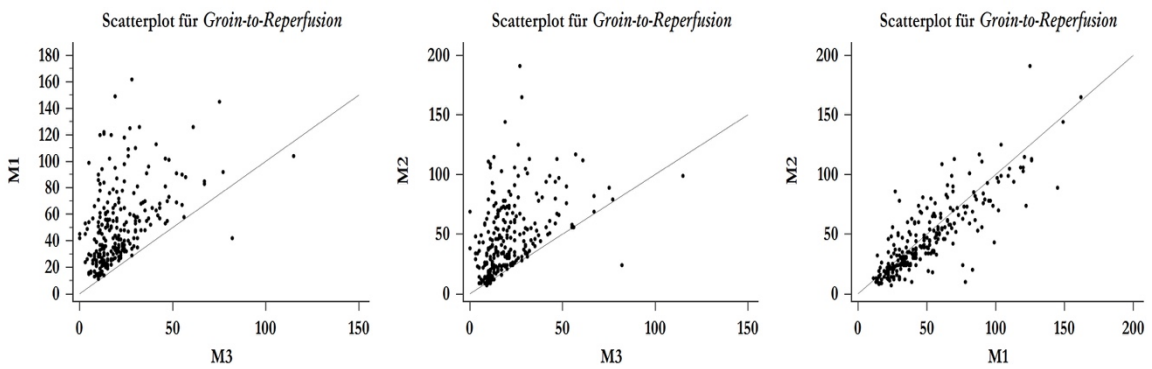
Door-to-Imaging



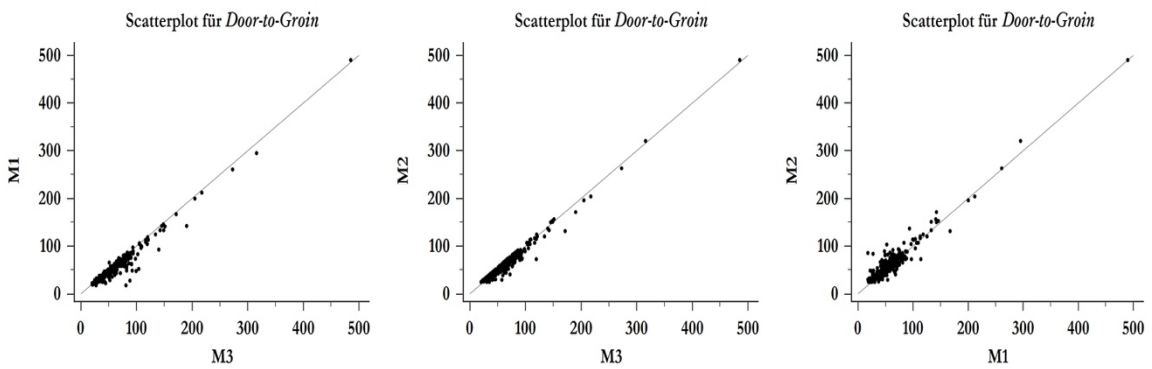
Imaging-to-Groin



Groin-to-Reperfusion



Door-to-Groin



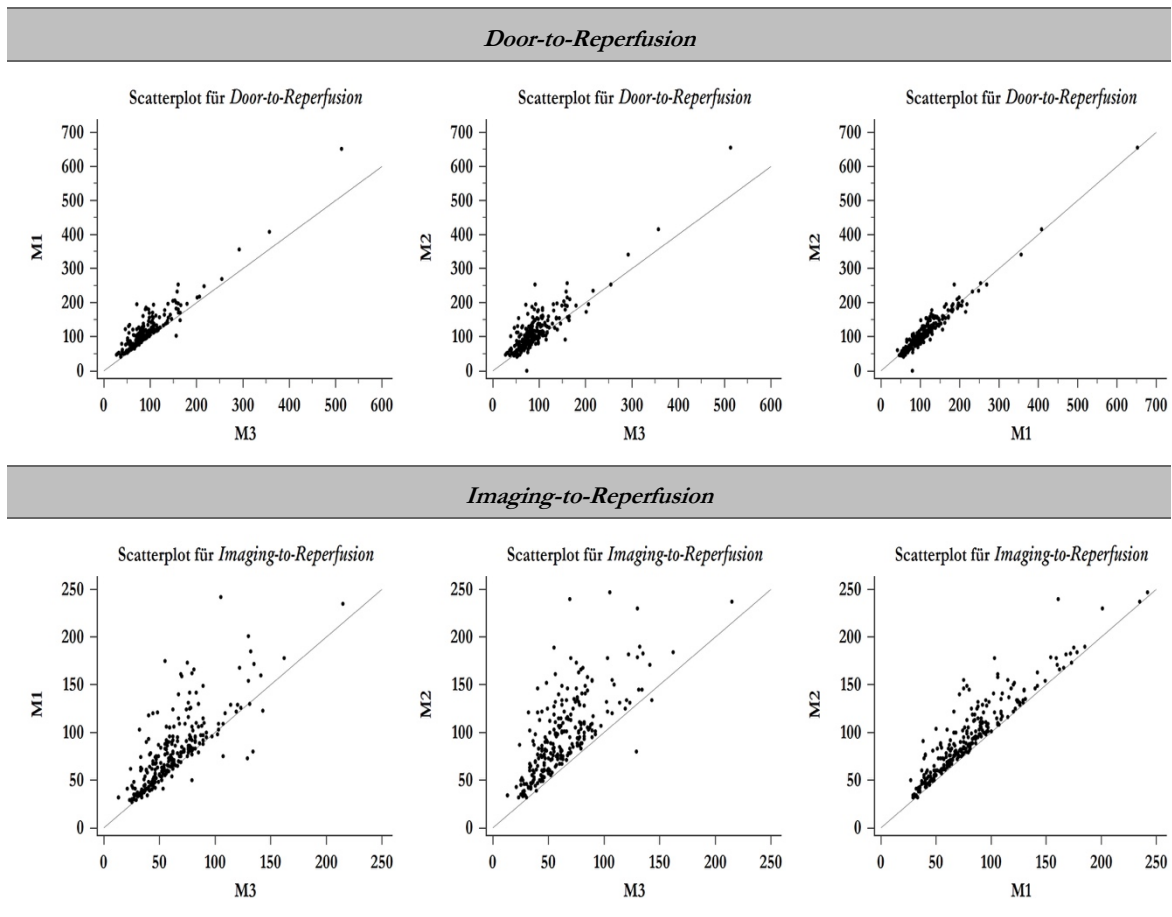


Abbildung 8: Scatterplots der Methoden M1, M2 und M3

Um einen linearen Zusammenhang der Methoden zu überprüfen, wurden abschließend die Pearsonsche Korrelationskoeffizienten errechnet. Bei den Zeitintervallen *Groin-to-Reperfusion* und *Imaging-to-Reperfusion* lassen sich keine Korrelationen erkennen; hier bestehen tendenzielle Unterschiede. Ähnlich wie die Streudiagramme bereits erkennen lassen, illustriert die Tabelle 8, dass sich die Methode M3 von den Methoden M1 und M2 für diese Zeitspannen unterscheidet. Weiterhin gilt für die Zeit *Imaging-to-Groin*, dass sich die Methode M1 geringfügig unterscheidet (der Korrelationskoeffizient beträgt jeweils 0,81).

Tabelle 8: Pearsonsche Korrelationen (*Groin-to-Reperfusion* und *Imaging-to-Reperfusion*)

Pearsonsche Korrelationen, n = 250	Zeit: <i>Groin-to-Reperfusion</i>			Pearsonsche Korrelationen, n = 250	Zeit: <i>Imaging-to-Reperfusion</i>		
	M1	M2	M3		M1	M2	M3
Methode	M1	M2	M3	Methode	M1	M2	M3
M1	1,000	0,833	0,471	M1	1,00	0,926	0,767
M2	0,833	1,000	0,440	M2	0,926	1,000	0,733
M3	0,471	0,440	1,000	M3	0,767	0,733	1,000

Die vollständige Tabelle mit allen Zeitspannen der Pearsonsche Korrelationen befindet sich im Anhang (Tabelle A.5).

3.2.3 Vergleich der einzelnen Methoden hinsichtlich Lageparametern

3.2.3.1 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Mit Hilfe des Vorzeichen-Rang-Tests wird bei abhängigen Stichproben geprüft, ob die zentralen Tendenzen – wie beispielsweise der Median – verschieden sind. Die Zeiten der Methoden wurden dabei jeweils paarweise verglichen, um herauszuarbeiten, zwischen welchen Methoden es Unterschiede gibt. Dabei zeigt die sich im Anhang befindende Tabelle A.6, dass die Differenzen der Mediane bei fast allen paarweisen Vergleichen ungleich null sind und die p-Werte bei $< 0,05$ liegen. Folglich existieren Unterschiede der Methoden hinsichtlich ihrer zentralen Lageparameter. Lediglich beim Vergleich von *M1_Door-to-Reperfusion* und *M2_Door-to-Reperfusion* ergibt sich kein Unterschied (p-Wert 0,4162).

3.2.3.2 Bland-Altman-Diagramme

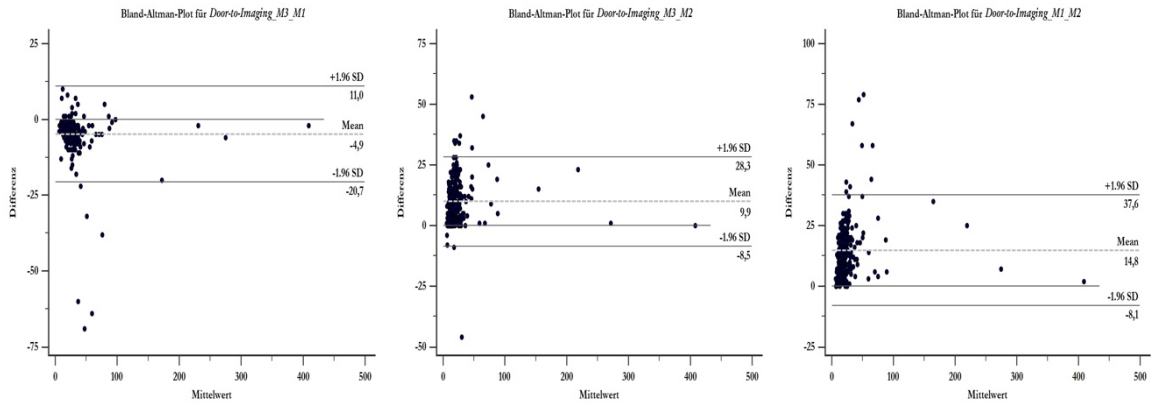
Zum weiteren Vergleich wurden die Methoden graphisch in Form von Bland-Altman-Diagrammen dargestellt. Bei Bland-Altman-Plots wird jeweils der Mittelwert gegen die Differenz zweier Variablen aufgezeichnet.

Bei dem Vergleich der Variablen *M3_Door-to-Groin* und *M2_Door-to-Groin* beträgt der niedrigste Wert der Differenz -5. Dies ist Folge der Definition der zwei Methoden: *M3_Door-to-Groin* ist definiert als „(Erste DSA-Zeit – 5 Minuten) – Aufnahmezeit“ und *M2_Door-to-Groin* ist definiert als „Erste DSA-Zeit – Blutentnahmezeit“. Da die Blutentnahme erst nach der Aufnahme stattfinden kann (beziehungsweise bei 71 Patienten der Aufnahmezeit entspricht), resultiert als untere Grenze der Datenpunkte der Wert -5.

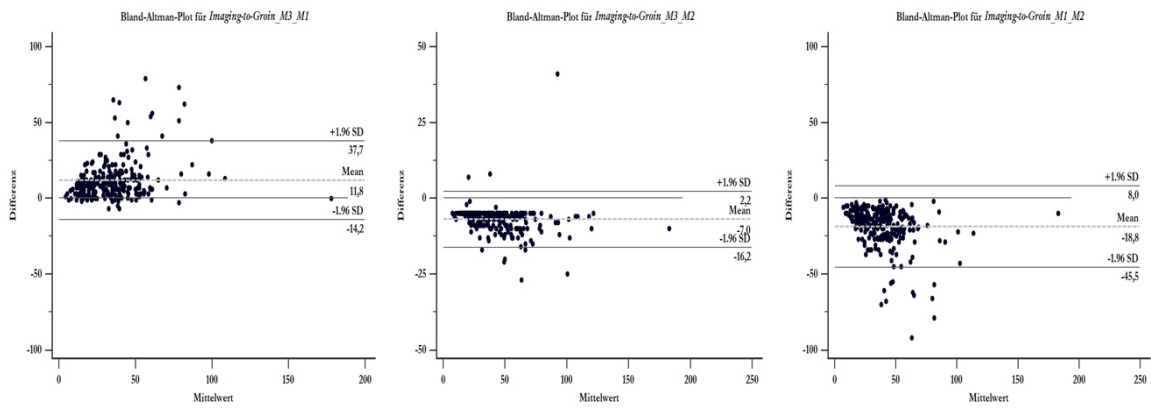
Wenn die Datenpunkte unter 0 liegen, wie zum Beispiel bei *Groin-to-Reperfusion_M3_M1*, bedeutet das, dass die Werte der zweiten Methode (hier M1) höher sind als die Werte der Vergleichsmethode (hier M3).

Die Bland-Altman-Diagramme (Abbildung 9) stellen vorrangig das folgende Ergebnis dar: die Methode M3 misst die Zeitspanne *Groin-to-Reperfusion* deutlich niedriger als die Methoden M1 und M2.

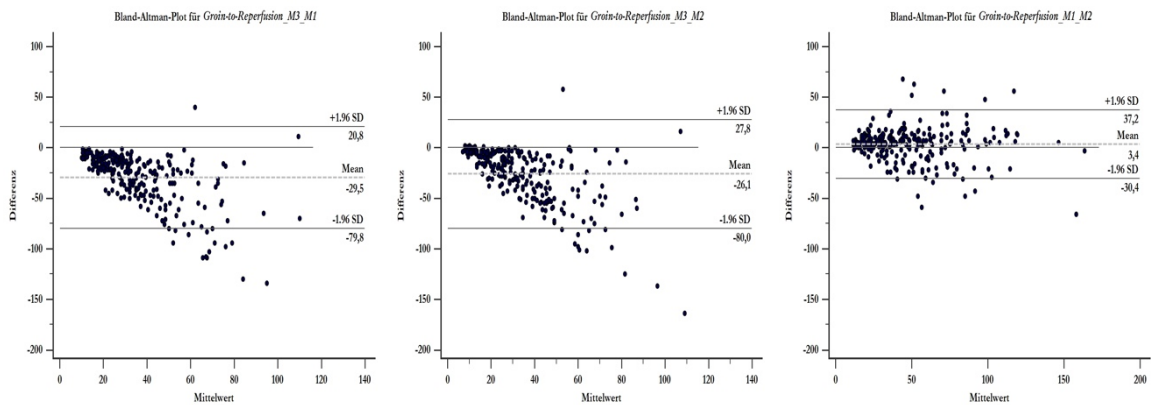
Door-to-Imaging



Imaging-to-Groin



Groin-to-Reperfusion



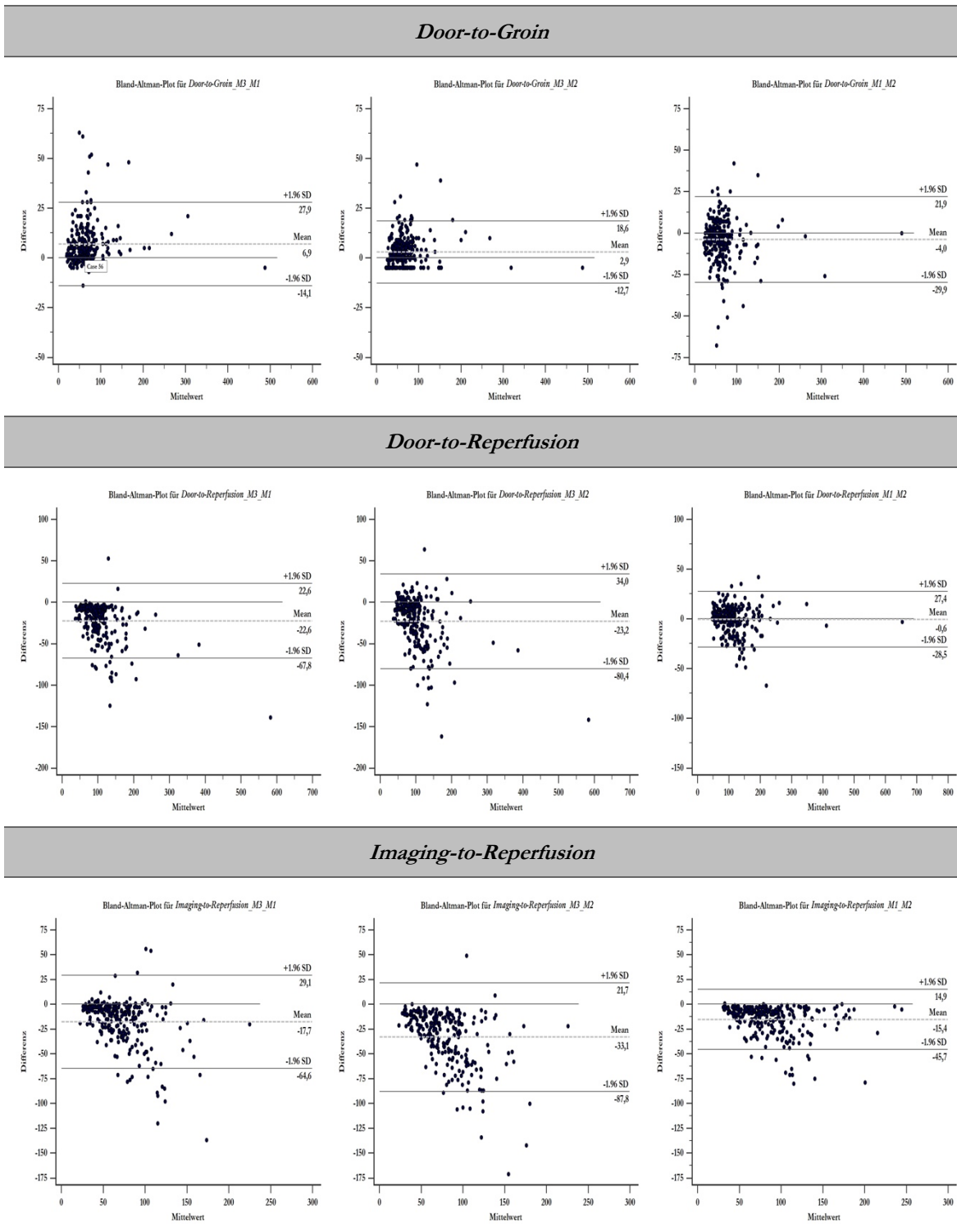


Abbildung 9: Bland-Altman-Diagramme der Methoden M1, M2 und M3

3.2.3.3 Friedman-ANOVA

Da die Zeiten der Methoden nicht normalverteilt sind und abhängige Stichproben vorliegen, wurde jeweils ein Vergleich der Methoden pro Zeitvariable anhand einer Friedman-ANOVA durchgeführt. Bei einer solchen Testung werden mehr als zwei abhängige Stichproben anhand von Rängen auf Unterschiede geprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Die Ergebnisse, einsehbar in der sich im Anhang befindenden Tabelle A.7, zeigen, dass pro Zeitspanne (*Door-to-Imaging*, *Imaging-to-Groin*, *Groin-to-Reperfusion*, *Door-to-Groin*, *Door-to-Reperfusion* und *Imaging-to-Reperfusion*) jeweils zwischen den Methoden M1, M2 und M3 Unterschiede existieren, da der jeweilige p-Wert $< 0,001$ ist.

3.2.4 Regressionsanalysen

Für die weiteren Analysen folgten die Berechnungen zweier logistischer Regressionsmodelle. Es sollte geprüft werden, ob die Zeitspannen und die Kovariablen (klinische Basisparameter der Patienten) das Outcome (mRS-Wert bei Entlassung und post-ASPECTS-Wert als abhängige Variablen) vorhersagen können.

3.2.4.1 mRS bei Entlassung

Die Tabelle 9 zeigt, dass die Zeitspanne *Groin-to-Reperfusion*, definiert nach der Methode M2, eine statistische Assoziation zum neurologischen Outcome (mRS-Wert bei Entlassung) aufweist ($p = 0,002$). Ebenso scheinen die Kovariablen Alter, NIHSS bei Aufnahme, Narkose und Lyse-Gabe eine statistische Korrelation mit dem mRS-Wert bei Entlassung zu besitzen (alle p-Werte $< 0,05$).

Tabelle 9: Regressionsergebnisse mit Rückwärtsselektion für mRS bei Entlassung

Abhängige Variable: mRS_Entlassung					
Parameter	DF	Schätzung	Standard Fehler	t-Wert	Pr > t
Intercept	1	-3,214	0,824	-3,900	< ,001
Alter	1	0,037	0,009	4,280	< ,001
NIHSS_Aufnahme	1	0,059	0,026	2,300	0,022
Narkose	1	0,664	0,295	2,250	0,025
i.v. rtPA	1	-0,757	0,235	-3,220	0,002
<i>M2_Groin-to-Reperfusion</i>	1	0,012	0,004	3,210	0,002

3.2.4.2 Post-ASPECT-Score

Wie in Tabelle 10 ersichtlich, sind die Zeitspannen *Door-to-Imaging*, definiert nach den Methoden M1 und M2, mit dem neuroradiologischen Outcome (post-ASPECT-Score) statistisch assoziiert ($p = 0,001$; $p = 0,006$). Die Zeitspanne *Door-to-Groin* nach der Methode M3 und die Zeitspanne *Groin-to-Reperfusion* nach der Methode M2 scheinen hingegen keinen prädiktiven Einfluss auf den post-ASPECT-Score zu haben (bei grenzwertigen p-Werten von $p = 0,053$ und $p = 0,055$).

Auf Grundlage der gegebenen Daten scheint darüber hinaus allein die Kovariable Rauchen eine Vorhersage über den post-ASPECT-Score zuzulassen ($p = 0,012$).

Tabelle 10: Regressionsergebnisse mit Rückwärtsselektion für den post-ASPECT-Score

Abhängige Variable: post-ASPECT-Score					
Parameter	DF	Schätzung	Standard Fehler	t-Wert	Pr > t
Intercept	1	9,953	2,320	4,290	< ,001
NIHSS_Aufnahme	1	-0,066	0,035	-1,890	0,061
<i>Mothership</i>	1	1,123	0,782	1,440	0,153
<i>Drip and Ship</i>	1	0,308	0,861	0,360	0,721
<i>Ship and Drip</i>	1	-1,234	1,050	-1,180	0,241
<i>just Ship</i>	1	-0,186	0,842	-0,220	0,825
ACI prox.	1	-0,606	2,351	-0,260	0,797
ACI T	1	-1,715	2,114	-0,810	0,418
M1 ACM	1	-0,595	2,088	-0,280	0,776
M2 ACM	1	-0,303	2,106	-0,140	0,886
Diabetes mellitus	1	-0,577	0,317	-1,820	0,070
Rauchen	1	0,980	0,388	2,530	0,012
<i>M1_Door-to-Imaging</i>	1	-0,053	0,015	-3,510	0,001
<i>M3_Door-to-Groin</i>	1	0,013	0,007	1,950	0,053
<i>M2_Groin-to-Reperfusion</i>	1	-0,010	0,005	-1,930	0,055
<i>M2_Door-to-Imaging</i>	1	0,038	0,014	2,780	0,006

3.2.5 Zusammenfassung der statistischen Analysen

Die statistischen Analysen haben gezeigt, dass zwischen den drei Messmethoden M1, M2 und M3 Unterschiede hinsichtlich der Zeitspannen existieren. Dabei lässt die angewandte Friedman-ANOVA erkennen, dass pro Zeitspanne (*Door-to-Imaging*, *Imaging-to-Groin*, *Groin-to-Reperfusion*, *Door-to-Groin*, *Door-to-Reperfusion* und *Imaging-to-Reperfusion*) jeweils zwischen den Methoden M1, M2 und M3 Unterschiede existieren (p -Wert $< 0,001$). Statistische Unterschiede betreffen insbesondere die Zeitspannen *Groin-to-Reperfusion* und *Imaging-to-Reperfusion* (zum Beispiel *Groin-to-Reperfusion*: 17 Minuten versus 40 Minuten beziehungsweise 44,5 Minuten; $p < 0,001$; keine Pearsonsche Korrelation, größte Streuungen in den Scatterplots).

Die Regressionsanalysen ergaben, dass die Zeitspanne *Groin-to-Reperfusion*, definiert nach der Methode M2, als einzige Zeitspanne eine Vorhersage über das neurologische Outcome (mRS-Wert bei Entlassung) zuzulassen scheint. Die Zeitspannen *Door-to-Imaging*, definiert nach den Methoden M1 und M2, weisen darüber hinaus eine statistische Assoziation zum neuroradiologischen Outcome (post-ASPECT-Score) auf.

Weiterhin scheinen die Kovariablen Alter, NIHSS-Wert bei Aufnahme, Narkose und intravenöse Thrombolyse mit dem mRS-Wert bei Entlassung sowie die Kovariable Rauchen mit dem post-ASPECT-Score statistisch assoziiert zu sein.

4 Diskussion

Zielsetzung dieser Arbeit war die Untersuchung der Bedeutung von unterschiedlichen Definitionen der grundlegenden Zeitpunkte im klinischen Schlaganfallmanagement. Im folgenden Kapitel sollen die zuvor gewonnen Ergebnisse auf ihre Relevanz und Gültigkeit interpretiert sowie in den Kontext der Fachliteratur eingeordnet werden.

4.1 Die Zeitspannen im internationalen Vergleich

Zunächst sollen die innerhalb dieser Arbeit errechneten Zeitspannen (siehe Tabelle 6, Kapitel 3.1.7) im internationalen Vergleich diskutiert werden.

Bei dem Zeitintervall *Door-to-Imaging* misst die Universitätsmedizin Göttingen in allen drei Methoden kürzere Zeiten als die Studie MR CLEAN der Kohorte *Mothership*. Demgegenüber bestehen vergleichbare Zeiten zwischen den Methoden M1 (26 Minuten), M3 (22 Minuten) und MR CLEAN der Kohorte *Transfer* (24 Minuten) (Berkhemer et al. 2015). Allgemein werden *Door-to-Imaging* Zeiten unter 20 Minuten empfohlen (Powers et al. 2018), wobei diesen Wert nur die Messmethode M2 mit einer medianen Zeit von 11,5 Minuten erreicht. Lediglich bei den Studien ESCAPE (Goyal et al. 2015; Menon et al. 2016) und DEFUSE 3 (Albers et al. 2018) werden in der aktuellen Literatur *Door-to-Imaging* Zeiten angegeben.

Das Zeitintervall *Imaging-to-Groin* war in allen drei Methoden in der Universitätsmedizin Göttingen deutlich kürzer bemessen (mit 28 Minuten, 46 Minuten und 39,5 Minuten) als in den Studien ESCAPE (51 Minuten) (Goyal et al. 2015), SWIFT PRIME (57 Minuten) (Saver et al. 2015), DAWN (57 Minuten) (Nogueira et al. 2018), DEFUSE 3 (59 Minuten) (Albers et al. 2018), REVASCAT (67 Minuten) (Jovin et al. 2015), EXTEND-IA (93 Minuten) (Campbell et al. 2015) und THERAPY (123 Minuten) (Mocco et al. 2016).

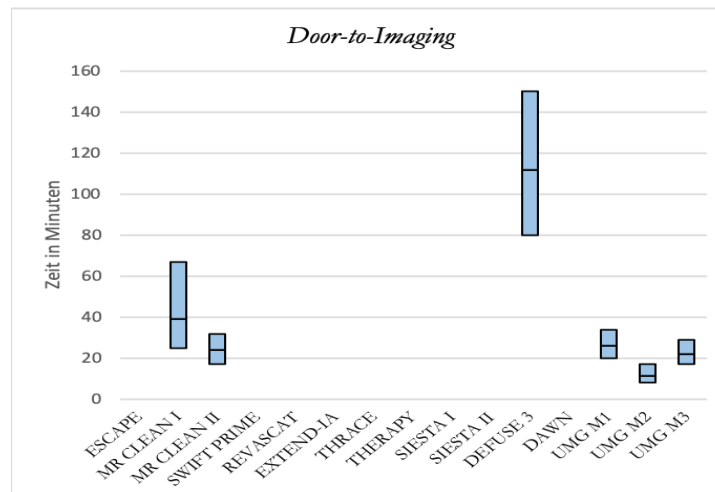
Die kürzeste Zeit im Zeitintervall *Groin-to-Reperfusion* misst die Methode M3 der Universitätsmedizin Göttingen mit 17 Minuten, gefolgt von der Studie SWIFT PRIME (24 Minuten) (Saver et al. 2015) und der Studie ESCAPE (30 Minuten) (Goyal et al. 2015). Etwas länger sind die Zeitspannen der Universitätsmedizin Göttingen in den Methoden M1 und M2 mit 44,5 Minuten beziehungsweise 40 Minuten und liegen zusammen mit den Zeiten der Studien DEFUSE 3 (38 Minuten) (Albers et al. 2018), EXTEND-IA (43

Minuten) (Campbell et al. 2015), und SIESTA (41,47 Minuten) (Pfaff et al. 2018) im mittleren Durchschnitt.

Das empfohlene Zeitfenster *Door-to-Reperfusion* von unter 90 Minuten (McTaggart et al. 2017) konnte nur von der Methode M3 erreicht werden. Dieses Zeitintervall ist in der aktuellen Literatur nicht explizit berechnet worden.

Die Zeitspanne *Symptomonset-to-Reperfusion* ergibt auffällige Unterschiede zwischen den Studien. Für die Studien DEFUSE 3 (Albers et al. 2018) und DAWN (Nogueira et al. 2018) wurden nur Patienten mit einem Zeitfenster der Symptome $> 6h$ oder Patienten mit einem *unknown onset* eingeschlossen (Zeitfenster der Thrombektomie ≤ 16 und ≤ 24). Daraus resultieren die deutlichen verlängerten Zeitintervalle im Vergleich zu den anderen Studien (Zeitfenster für die Thrombektomie zwischen ≤ 6 und ≤ 12 Stunden), die in Abbildung 10 ersichtlich sind. Für die hiesige Studie konnte kein Zeitfenster für die Thrombektomie definiert werden, da es sich um retrospektive Daten handelt. Ebenso konnten nicht genügend Daten des Symptombeginns erhoben werden, weshalb diese Zeitspanne nicht berechnet werden konnte (siehe Kapitel 4.5 Limitationen dieser Arbeit).

Die Abbildung 10 veranschaulicht graphisch die oben beschriebenen Unterschiede mittels Säulendiagrammen.



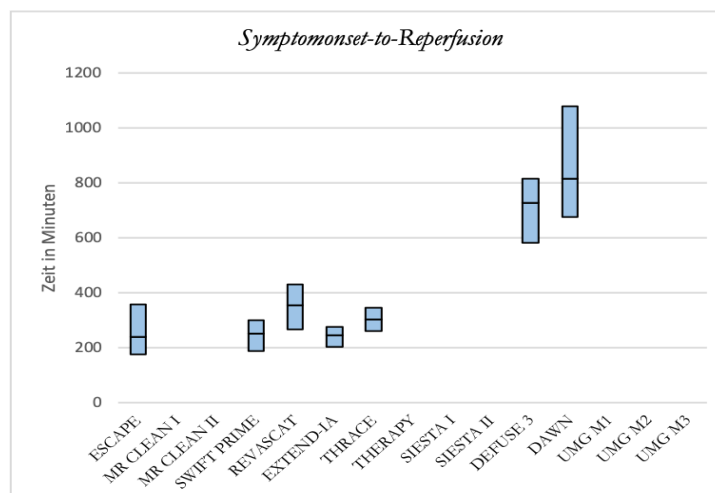
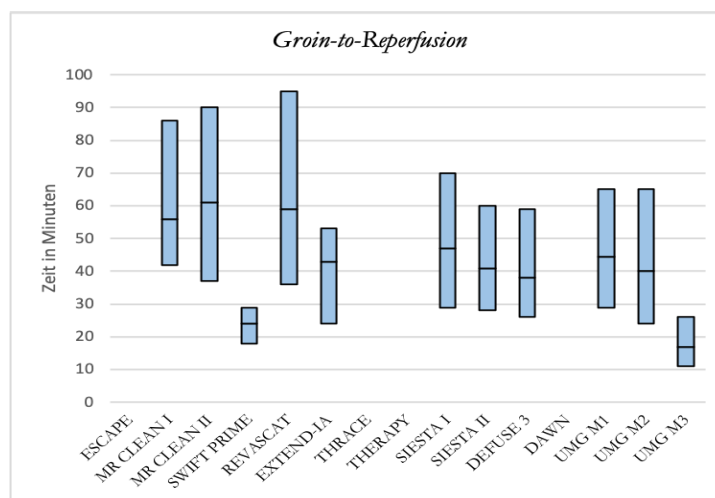
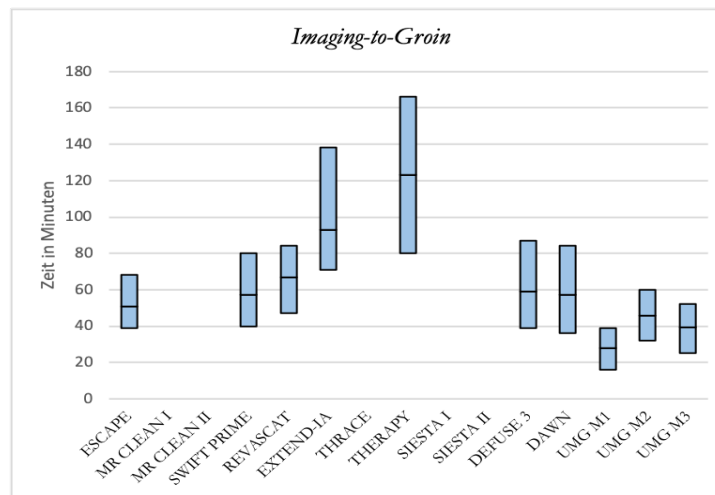


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Zeitverteilung (Mediane und IQR) der Studien.

Die untere horizontale Linie einer Säule stellt das 1. Quartil dar; die mittlere horizontale Linie einer Säule stellt den Median dar; die oberste horizontale Linie einer Säule stellt das 3. Quartil dar; MR CLEAN I = Kohorte *Mothership*; MR CLEAN II = Kohorte *Transfer*;

SWIFT PRIME = Kohorte *Prism*; REVASCAT = Kohorte *Revascularization*; EXTEND-1A = Kohorte *Extend*; THRACE = Kohorte *Thrombolysis*; THERAPY = Kohorte *Thrombolysis*; SIESTA I = Analgosedierung (CS); SIESTA II = Allgemeinanästhesie (GA).

Als Fazit kann festgehalten werden, dass das innerklinische Schlaganfallzeitmanagement der Universitätsmedizin Göttingen im internationalen Vergleich gut abschneidet. Oftmals existieren kürzere Zeiten in allen drei Methoden im Vergleich zu den anderen Studien. Die Zeitspanne *Groin-to-Reperfusion* misst die kürzeste Zeit durch die Methode M3. Diese Ergebnisse verdeutlichen, wie unterschiedlich die Methoden im internationalen Vergleich abschneiden können, wohlgleich beispielsweise alle drei Zeitspannen *Groin-to-Reperfusion* (nach M1, M2 und M3) jeweils dem gleichen Patienten zugeordnet sind – lediglich die Definitionen der Start- und Endzeitpunkte der Zeitspannen unterscheiden sich. Würde man beispielsweise nur mit den Definitionen der Methode M3 arbeiten, wären die aktuellen Richtlinien der Zeitfenster *Door-to-Imaging* und *Door-to-Reperfusion* scheinbar erreicht, nicht jedoch mit den Methoden M1 und M2. Der Einfluss unterschiedlicher Definitionen der Zeitpunkte wird hier ersichtlich. Insbesondere die in seltenen Fällen nicht definierten Zeitpunkte in den internationalen Studien können deren Aussagekraft im Hinblick auf die angegebenen Zeitfenster und Zeitspannen limitieren.

Die vorliegende Arbeit zeigt demnach, dass Unterschiede hinsichtlich der Zeitspannen existieren und aufgrund mangelnder Standardisierung die Vergleichbarkeit des aktuellen Schlaganfallzeitmanagements limitiert ist.

4.2 Die Definitionen der Zeitpunkte im internationalen Vergleich

Im Folgenden sollen die unterschiedlichen Definitionen der Zeitpunkte mit der aktuellen Fachliteratur verglichen und diskutiert werden. Die Tabelle 11 illustriert die unterschiedlichen Definitionen der Zeitpunkte *Door*, *Imaging*, *Groin* und *Reperfusion* im internationalen Vergleich – inbegriffen jene dieser Arbeit – und ergänzt die deskriptiven Kenngrößen aus Tabelle 6, Kapitel 3.1.7. Zur besseren Veranschaulichung wurden gleiche Definitionen jeweils farblich einheitlich hervorgehoben und gruppiert.

Auffällig ist zunächst eine homogene Definitionsgruppe des Zeitpunktes *Groin*, definiert als Leistenpunktionszeit. Neun der zehn Studien sowie die Methode M1 benutzen diese Definition.

Ebenso tritt innerhalb der internationalen Studien die Definition des Zeitpunktes *Door* sehr einheitlich in Erscheinung, definiert als Ankunft im Krankenhaus oder in der Notaufnahme. Es stellt sich jedoch folgendes Problem: Es ist nicht sicher zu erkennen, ob die Ankunft im Krankenhaus mit der Ankunft in der Notaufnahme gleichzusetzen ist, da eine detaillierte Zeitbeschreibung fehlt.

Dies wurde in der hiesigen Studie versucht zu präzisieren, indem explizit die SAP-Zeit (der Eintrag in das Patientenverwaltungssystem der Notaufnahme bei Ankunft des Patienten) oder die Blutentnahmezeit in der Notaufnahme als erster Schritt im Zeitmanagement als Definition für den Zeitpunkt *Door* gewählt wurde. In den internationalen Studien bleibt unklar, welche exakten Zeiten für die Berechnungen der Zeitspannen gewählt und wie diese gemessen wurden.

Der Zeitpunkt *Imaging* kann in zwei Obergruppen von Definitionen eingeteilt werden. Dabei wird in der ersten Gruppe die native cCT als Definition von ESCAPE (Goyal et al. 2015), THERAPY (Mocco et al. 2016) sowie von unserer Methode M3 verwendet. Die zweite Gruppe, bestehend aus SWIFT PRIME (Saver et al. 2015), EXTEND-IA (Campbell et al. 2015), DEFUSE 3 (Albers et al. 2018) und unserer Methode M1, verwendet die CTA/CTP (oder MR PWI/DWI) als Definition für den Zeitpunkt *Imaging*.

Die Definition der Studie REVASCAT (Jovin et al. 2015) nimmt eine mittelständige Position an (dort ist der Zeitpunkt *Imaging* als CT-Zeit oder MR DWI Zeit definiert).

Weiterhin wird der Zeitpunkt *Reperfusion* überwiegend (in 80% der gelisteten Studien) durch die erste Serie mTICI 2b/3 definiert. Teilweise ist die Definition jedoch auch zweideutig angegeben: durch den mTICI Score oder durch das Interventionsende, wenn kein mTICI 2b oder ein besseres Ergebnis erzielt werden konnte (bei den Studien EXTEND-IA (Campbell et al. 2015), THRACE (Bracard et al. 2016) und DAWN (Nogueira et al. 2018)). Letzteres entspräche am ehesten der Definition der Methode M2 (finales Angiogramm), weswegen diese Definitionen zusammen gruppiert wurden. Wie die hiesigen Studienergebnisse zeigen, können unterschiedliche Zuweisungen von Definitionen in anderen (verkürzten oder verlängerten) Zeitspannen resultieren. Das bedeutet, dass die errechneten Zeitspannen mit dem Endzeitpunkt *Reperfusion* bereits innerhalb der oben genannten Studien mit Vorsicht interpretiert werden sollten.

Die anderen Studien verwenden den Einsatz des Stentretreivers als Definition der *Reperfusion* (ESCAPE (Goyal et al. 2015) und SWIFT PRIME (Saver et al. 2015) sowie die Methode M3).

Tabelle 11: Die Definitionen der Zeitpunkte bei den internationalen Studien und der UMG

Studie	Definition: Door	Definition: Imaging	Definition: Groin	Definition: Reperfusion
ESCAPE (Goyal et al. 2015)	Ankunft ESCAPE Center Door	Erstes Bild cCT nativ	Leistenpunktion	Erste Darstellung der Blutflusswiederherstellung der ACM, Einsatz Stentretreiver
MR CLEAN (Berkhemer et al. 2015)	Ankunft Notaufnahme	ND	Schleuse in der Leiste	mTICI 2b/3
SWIFT PRIME (Saver et al. 2015)	Ankunft Notaufnahme	Auswertung CTP/CTA oder MR DWI/PWI/MRA	Leistenpunktion	Erster Einsatz Stentretreiver
REVASCAT (Jovin et al. 2015)	Ankunft Krankenhaus	CT/DWI mindestens 30 Minuten nach Start der Lyse	Interventionsstart = Leistenpunktion	mTICI 2b/3
EXTEND – IA (Campbell et al. 2015)	Ankunft Krankenhaus	initiale CTP	Leistenpunktion, Beginn Thrombektomie	mTICI 2b/3
				oder Interventionsende
THRACE (Bracard et al. 2016)	ND	ND	Beginn Thrombektomie	mTICI 2b/3
				oder Interventionsende
THERAPY (Mocco et al. 2016)	Ankunft Notaufnahme	Native, Dünnschicht-CT ($\leq 2,5\text{mm}$) mit nachweislich $\geq 8\text{mm}$ Thrombuslänge	Leistenpunktion	mTICI 2b/3
SIESTA (Pfaff et al. 2018)	ND	ND	Beginn der Angiographie = Leistenpunktion	Erste intrakranielle Blutflusswiederherstellung, mTICI 2b/3
DEFUSE 3 (Albers et al. 2018)	Ankunft am Studiengebäude	Auswertung der CTP oder MR PWI/DWI	Leistenpunktion	mTICI 2b/3
DAWN (Nogueira et al. 2018)	Ankunft Krankenhaus	ND	Leistenpunktion	mTICI 2b/3
				oder Interventionsende
workflow UMG (01/2014 – 10/2017)	M1: SAP-Zeit	M1: CTP/CTA-Zeit	M1: Leistenpunktion (CT-Fluoroskopie-Zeit)	M1: Erste Serie mTICI 2b/3
	M2: Blutentnahmezeit	M2: Medos® cCT-Zeit	M2: Erste DSA-Serien-Zeit	M2: Finales Angiogramm
	M3: SAP-Zeit	M3: cCT-Zeit	M3: Erste DSA-Serien-Zeit – 5min	M3: Freisetzen Stentretreiver/ Einsatz Aspirationskatheter

Die folgende Abkürzung wurde verwendet: ND = nicht definiert.

4.3 Empfehlung zur Standardisierung und Auswahlkriterien für die Definitionen

Aufgrund der festgestellten Unterschiede hinsichtlich der Zeitspannen in der statistischen Analyse (insbesondere bei den Zeitspannen *Groin-to-Reperfusion* und *Imaging-to-Reperfusion*) empfehlen sich standardisierte Definitionen als Grundlage für die Erfassung und Bewertung des innerklinischen Schlaganfallmanagements. In den Regressionsanalysen schienen einzelne Zeitspannen eine Vorhersage über die Outcome-Variablen zuzulassen: *Groin-to-Reperfusion* nach der Methode M2 ist assoziiert mit dem mRS-Wert bei Entlassung; *Door-to-Imaging* nach den Methoden M1 und M2 ist assoziiert mit dem post-ASPECT-Score. Auf Grundlage der gegebenen Daten scheinen die Definitionen der Start- und Endpunkte dieser Zeitspannen für eine Standardisierungsempfehlung von besonderem Interesse zu sein: die Zeitspanne *Groin-to-Reperfusion* nach der Methode M2 (erste DSA-Serien-Zeit bis finales Angiogramm), die Zeitspanne *Door-to-Imaging* nach der Methode M1 (SAP-Zeit bis CTP-/CTA-Zeit) sowie die Zeitspanne *Door-to-Imaging* nach der Methode M2 (Blutentnahmezeit bis Medos® CT-Zeit).

Die einzelnen Zeitspannen, definiert nach der Methode M3, scheinen in den Regressionsmodellen grenzwertige bis keine Assoziationen zum Outcome zu haben. Daraus lässt sich die Hypothese formulieren, dass die Methode M3 mit ihren Definitionen und den daraus resultierenden Zeitspannen statistisch gesehen am wenigsten geeignet für standardisierte Definitionen der Zeitintervalle sein könnte.

Darüber hinaus ist jedoch anzumerken, dass die deutliche Mehrheit (83%) der insgesamt 18 Zeitspannen nicht mit dem Outcome assoziiert ist. Keine der drei Methoden konnte vollständig und auf beide Outcome-Variablen einen prädiktiven Einfluss aufweisen. Auf Grundlage dieser Ergebnisse bilden die in dieser Arbeit verwendeten Daten nur eine begrenzte Basis für die Empfehlung standardisierter Definitionen.

Im Fokus der Auswahlkriterien steht neben der statistischen Analyse auch insbesondere die Anwendbarkeit der Zeitpunkte im klinischen Alltag. Das heißt, sie müssen klinisch praktikabel, regelmäßig und mit möglichst hoher Reliabilität, Validität und Objektivität erfasst und dokumentiert werden können. Das Maß dieser Gütekriterien für die jeweilige Definition ist in einer separaten Studie zu überprüfen und wird hier nur annähernd beschrieben. Ebenso sollten in einer weiterführenden Studie die Empfehlungen der Definitionen überprüft und bestätigt werden, da die Daten aus dieser Arbeit aus einer monozentrischen Studie stammen.

Im Rahmen unserer Studienergebnisse empfehlen wir nach sorgfältiger Prüfung der statischen Analyse und insbesondere aufgrund einer hohen klinischen Praktikabilität – basierend auf unseren klinischen Erfahrungswerten – die in Tabelle 12 ersichtlichen, folgenden Definitionen der innerklinischen Zeitpunkte:

Tabelle 12: Empfohlene standardisierte Definitionen der Zeitpunkte *Door*, *Imaging*, *Groin* und *Reperfusion*

Zeitpunkt	Empfohlene Definition
<i>Door</i>	SAP-Zeit
<i>Imaging</i>	native cCT (<i>acquisition time</i>)
<i>Groin</i>	Leistenpunktion (Erste CT-Fluoroskopiezeit)
<i>Reperfusion</i>	Erste Serie mTICI 2b/3

Im Folgenden sollen die einzelnen Definitionen diskutiert werden.

4.3.1 *Door*

Die Wahl für die Definition des Zeitpunktes *Door* fiel auf die SAP-Zeit aufgrund der folgenden Vorteile. Erstens besitzt jedes Krankenhaus ein Patientenverwaltungsprogramm (das hier verwendete SAP-System fungiert als Beispiel), welches den Aufnahmezeitpunkt speichert. Daher ist diese Definition nicht nur Krankenhaus-intern anwendbar, sondern auch Krankenhaus-übergreifend. Zweitens ist er der erste innerklinischer Zeitpunkt des Patienten, der durch das Krankenhaussystem offiziell und regelhaft registriert wird. Die bisher unklare Definition „Ankunft im Krankenhaus/ in der Notaufnahme“ der großen Studien wird präzisiert. Drittens ist im Vergleich zur Blutentnahmezeit die SAP-Zeit deutlich weniger störanfällig (vergleiche Kapitel 4.5 Limitationen dieser Arbeit). Weiterhin konnten unsere statistischen Regressionsanalysen für die Zeitspanne *Door-to-Imaging* nach der Methode M1, deren definierter Startpunkt die SAP-Zeit ist, eine statistische Assoziation zum Outcome aufzeigen.

Der größte, zu berücksichtigende Nachteil der SAP-Zeit besteht darin, dass Patienten oft voradministriert werden (insbesondere Transferpatienten). Somit liegt die SAP-Zeit vor der echten Ankunftszeit.

Als Definition des Zeitpunktes *Door* sind ebenso die Blutentnahmezeit sowie die Übergabezeit des Patienten in die Notaufnahme aus den Rettungsdienstprotokollen denkbar. Die Blutentnahmezeit wurde nicht in die Definitionsempfehlung aufgenommen aufgrund hoher Fehleranfälligkeit in der Praxis (vergleiche Kapitel 4.5 Limitationen dieser Arbeit), obwohl die Zeitspanne *Door-to-Imaging* nach der Methode M2 die Blutentnahmezeit als Startpunkt definiert und innerhalb der statistischen Regressionsanalyse eine Assoziation zum Outcome aufweist. Ebenso weisen die handschriftlich dokumentierten Rettungsdienstprotokolle eine zu hohe Rate an fehlenden Daten auf, die retrospektiv nicht zu erfassen sind.

4.3.2 *Imaging*

Die Wahl für die Definition des Zeitpunktes *Imaging* fiel auf die native cCT-Zeit (erhoben als *Acquisition Time*) aufgrund der folgenden Vorteile. Erstens handelt es sich um eine automatisierte, sekundengenaue Zeitabspeicherung. Der Definition liegt dadurch eine hohe Reliabilität sowie ein hohes Maß an Objektivität zugrunde, ebenso wie eine hohe Validität durch eine Krankenhaus-übergreifende Verwendbarkeit (jede CT speichert mit hoher Gültigkeit die Zeiten). Zweitens werden die native cCT oder eine FDCT, wie in der UMG üblich (Psychogios et al. 2017), grundsätzlich angefertigt. Dies bietet einen klaren Vorteil gegenüber der Definition CTP/CTA, die nicht in allen Fällen angefertigt werden. (Das hätte zur Folge, dass Patienten für den *Workflow* einer Klinik nicht erfasst werden können – wie auch in der hiesigen Studie, in der aufgrund mangelnder CT-Perfusionen und/oder CT-Angiographien 12 Patienten ausgeschlossen werden mussten.) Zweitens wird die cCT-Zeit nicht durch eine Lysetherapie beeinflusst, während die CTP- und CTA-Zeit sich durch die Lysetherapie verzögern können (Powers et al. 2018). Darüber hinaus haben die zwei kontrollierten randomisierten Studien ESCAPE (Goyal et al. 2015) und THERAPY (Mocco et al. 2016) diese Definition verwendet.

Zu bedenken ist jedoch, dass die cCT-Zeit (repräsentiert durch die Methode M3) in den hiesigen Regressionsmodellen keinen prädiktiven Einfluss auf das Outcome zu haben scheint – im Gegenteil dazu scheinen die Zeitpunkte CTP-/CTA-Zeit als Endpunkt der Zeitspanne *Door-to-Imaging* der Methode M1 sowie Medos® CT-Zeit als Endpunkt der Zeitspanne *Door-to-Imaging* der Methode M2 zum post-ASPECT-Score statistisch assoziiert zu sein. Da keine dieser Zeitspannen mit dem Start- oder Endpunkt *Imaging* in den weiteren Regressionsanalysen jedoch eine Vorhersage über den mRS-Wert bei Entlassung macht und die oben aufgeführten Vorteile in der Praxis überwiegen, fiel die Wahl für die Definition des Zeitpunktes *Imaging* schließlich auf die native cCT-Zeit.

4.3.3 *Groin*

Die Wahl für die Definition des Zeitpunktes *Groin* fiel auf die erste CT-Fluoroskopiezeit als Leistenpunktionszeit aufgrund der folgenden Vorteile. Das wichtigste Argument für die Wahl der Definition ist in der automatisierten Erfassung der Zeiten begründet. Ähnlich wie die native cCT handelt es sich um eine reliable, valide und objektive Messmethode, die Krankenhaus-übergreifend Anwendung finden kann. Weiterhin ist in der Literatur der Zeitpunkt *Groin* nahezu einheitlich definiert als Leistenpunktionszeit (vergleiche Tabelle 11). Dennoch bleibt in den Studien die genaue Definition unklar. Empfehlenswert ist die *acquisition time* der ersten CT-Fluoroskopie, welche die Leistenpunktion erstmalig digital erfasst. Von Punktionszeiten, die in Interventionsprotokollen vermerkt werden, wird aufgrund der möglichen Dokumentationsfehler- und Unterschiede abgeraten.

Die Zeitspanne *Groin-to-Reperfusion* nach der Methode M2 scheint in den Regressionsmodellen als einzige Zeitspanne einen prädiktiven Einfluss auf den mRS-Wert bei Entlassung zu nehmen. Der Zeitpunkt *Groin* ist hier definiert als erste DSA-Serien-Zeit, welche ebenso den Vorteil der digitalen Zeiterfassung bietet. Die erste DSA-Serien-Zeit wird jedoch von vielen weiteren Faktoren bestimmt: beispielsweise von der Dauer des Weges von Leisten-/Armzugang bis intrakraniell oder aber vom Zeitpunkt, wann der Interventionalist diese Serie (willkürlich) durchführt. Wesentliches Argument gegen die erste DSA-Serien-Zeit ist daher eine fehlende Standardisierung. Aufgrund der fehlenden Standardisierbarkeit fiel die Wahl für die Definition des Zeitpunktes *Groin* schließlich auf die erste CT-Fluoroskopiezeit als Leistenpunktionszeit.

4.3.4 *Reperfusion*

Die Wahl für die Definition des Zeitpunktes *Reperfusion* fiel auf die erste Serie mTICI 2b/3 aufgrund der folgenden Vorteile. Erstens ist ein mTICI 2b/3 Ergebnis das Interventionsziel einer jeden Thrombektomie. Es repräsentiert das mindestens gewünschte Reperfusionsergebnis der Intervention. Zweitens handelt es sich um einen allgemein validierten Score, das heißt, diese Definition ist Krankenhaus-übergreifend anwendbar und vergleichbar. Weiterhin wurde bei 80% der oben genannten Fachliteratur der Zeitpunkt mit Hilfe des mTICI-Status definiert.

Ein möglicher Nachteil dieser Definitionswahl ergibt sich aus der letzten Erweiterung des mTICI-Scores. Dargazanli et al. konnten zeigen, dass die neu etablierte Kategorie 2c und die weiterbestehende Kategorie 3 (mTICI 2c/3) als neues Interventionsziel der mechanischen Thrombektomie gelten soll (Dargazanli et al. 2018).

(Ein mTICI 2c Status besagt, dass eine nahezu komplette Perfusion gewährleistet ist, lediglich in wenigen distalen kortikalen Gefäßen ist der Fluss verlangsamt oder es liegen kleine distale Emboli nach der Thrombektomie vor (Dargazanli et al. 2018).) Dieses neue Interventionsziel sollte in den folgenden Studien berücksichtigt werden und die Definition gegebenenfalls erneut geprüft sowie angepasst werden.

Aus der Analyse der gegebenen Daten ergab sich für die Zeitspanne *Groin-to-Reperfusion* nach der Methode M2, die als Endpunkt die Definition finales Angiogramm besitzt, eine statistische Assoziation zum Outcome. Aus diesem Grund ist auch die Definition finales Angiogramm für eine Empfehlung denkbar. Im klinischen Alltag ist jedoch auch hier keine Standardisierung gegeben. Beispielsweise könnte das finale Angiogramm nach Erreichen eines mTICI 2a oder 2b Status erfolgen. Es kann jedoch noch einige Zeit und Versuche dauern, bis das erstrebenswerte Ergebnis mTICI 3 erreicht werden würde. Es obliegt folglich dem Interventionalisten, ob versucht würde, einen mTICI 3 Status zu erreichen. Interventionalisten, die bei einem mTICI 2b Ergebnis die Intervention beenden, hätten demnach kürzere Zeiten als jene, die noch eine Verbesserung anstreben. Dieser Faktor findet in unserem Kollektiv keine Bedeutung, da der Anspruch der Interventionalisten dieser Studie und Klinik homogen ist. Bei Vergleichen zwischen verschiedenen Kliniken fällt er jedoch deutlich ins Gewicht. Aufgrund dieser fehlenden Standardisierung fiel die Wahl für die Definition des Zeitpunktes *Reperfusion* schließlich auf die präzisere Definition der ersten Serie mTICI 2b/3.

4.4 Weitere Hypothesen

In den Analysen scheinen mehrere Kovariablen einen prädiktiven Einfluss auf das Outcome zu nehmen. Die Einflussgrößen wurden orientierend an den Basisparametern der folgenden Studien ausgewählt: Berkhemer et al. 2015; Campbell et al. 2015; Goyal et al. 2015; Jovin et al. 2015; Saver et al. 2015; Bracard et al. 2016; Menon et al. 2016; Mocco et al. 2016; Saver et al. 2016; Albers et al. 2018; Nogueira et al. 2018; Pfaff et al. 2018.

Insbesondere die Kovariablen Rauchen, Alter, NIHSS-Wert bei Aufnahme, Narkose und intravenöse Thrombolyse zeigten dabei eine statistische Assoziation zu den Outcome-Variablen. Auf Grundlage der verwendeten Daten lässt sich schlussfolgern, dass es sinnvoll sein könnte, diese Kovariablen auch in die Regressionsmodelle bei weiteren Studien einfließen zu lassen. Allerdings muss bedacht werden, dass es sich bei der Variable Rauchen auch um einen Fehler 1. Art handeln kann. Dies ist insbesondere aufgrund der Richtung der Vorhersage des Rauchens plausibel.

Im Rahmen der hiesigen Studie wurde nicht weiterführend untersucht, wie stark der Einfluss dieser Kovariablen ist. Dies könnte in weiteren Studien quantifiziert werden, um der Frage nach der Relevanz der Einflussgrößen nachzugehen.

In der Literatur findet man bereits einige Studien, die den Einfluss der oben genannten Faktoren auf das Outcome untersucht haben: Die systemische Thrombolyse (bei eingehaltenem Zeitfenster und Indikationen) wirkt sich beispielsweise positiv auf das Outcome aus (Bluhmki et al. 2009). Ebenso nimmt der Faktor Alter statistischen Einfluss auf das Outcome. Zu diesem Ergebnis kamen unter anderem die Studien von Luedi et al. und Castonguay et al., die ebenfalls den mRS-Wert als Maß für das Patientenoutcome definierten (Castonguay et al. 2014; Luedi et al. 2014). Luedi et al. demonstrierten dabei in ihrer Studie einen linearen Zusammenhang zwischen Alter und Outcome sowie eine Zunahme des mRS-Wertes um einen Punkt bei einer Alterszunahme um jeweils 26 Jahre (Luedi et al. 2014).

Adams et al. 1999 zeigten bereits, dass der NIHSS-Wert bei Aufnahme eine Vorhersage über das Outcome erlaubt (hier jedoch gemessen am Barthel-Index und der Glasgow Outcome Scale) und daher als wichtige Variable in weiteren Studien bedacht werden sollte. Auch in der aktuellen Literatur bestätigt sich, dass sich der NIHSS-Wert bei Aufnahme als Prädiktor für das funktionelle Outcome eignet (gemessen am mRS-Wert) (Wouters et al. 2018). Dies spiegelt sich in dieser Studie wider, denn auch hier scheint eine statistische Assoziation zum mRS-Wert bei Entlassung als Outcome-Variable vorzuliegen. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2018 konnte ergänzend aufzeigen, dass der NIHSS-Wert bei Aufnahme dem NIHSS-Wert nach 24 Stunden (nach Aufnahme) sowie dem NIHSS-Wert bei Entlassung in der Prädiktion unterlegen ist (Reznik et al. 2018).

Darüber hinaus konnte die Kovariable Narkose in dieser Studie eine statistische Assoziation zum Outcome aufzeigen. Aktuelle Publikationen geben jedoch Hinweise, dass die Art der Narkose (Allgemeinanästhesie oder Analgosedierung) weder einen Einfluss auf das Outcome hat (mRS-Wert) (Peng et al. 2019) noch eine Verbesserung des neurologischen Status nach 24 Stunden erzielt (Schönenberger et al. 2016). Weitere Analysen basierend auf der SIESTA Studie zeigten dagegen, dass die Zeiten zwischen Leistenpunktion und angiographischen Resultat kürzer bei Patienten mit Allgemeinanästhesie waren (Pfaff et al. 2018). Ob diese Zeiteinsparung einen Einfluss auf das Outcome hat, könnte ein wichtiger Grundstein weiterführender Studien sein.

4.5 Limitationen dieser Arbeit

Als die wichtigste Limitation dieser Arbeit ist das explorative und vor allen Dingen retrospektive monozentrische Studiendesign zu nennen. Das bedeutet, dass die Ergebnisse häufig zufälliger Natur sein könnten (Victor et al. 2010) – es besteht ein Risiko nicht-reproduzierbarer Zufallsbefunde. Die Validität ist somit begrenzt. Entsprechend müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden und es ist sinnvoll, weiterführende, gezielte Studien durchzuführen, um die aufgestellten Hypothesen zu überprüfen (Victor et al. 2010). Dafür folgen idealerweise multizentrische, prospektive Datenerhebungen mit einem konfirmatorischem Studiendesign und Testung der Hypothesen auf Signifikanz. Die Frage, welchen Stellenwert die exakte Definition der Zeitpunkte hat, um Ergebnisse national und international überhaupt vergleichen zu können, lässt sich daher nur in Folgestudien abschließend beantworten.

Das verwendete Patientenkollektiv stammt aus einer bereits existierenden Datenbank (Schlaganfallarchiv der Universitätsmedizin Göttingen). Daraus kann sich ein sogenannter Selektionsbias ergeben: Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Patientenselektion nach Kriterien der ursprünglichen Aufnahme in die Datenbank ist nicht auszuschließen. Wir bewerten die Auswahl der Patienten für die hier vorliegende Studie als realitätsnah, da die Patienten des Kollektives die allgemein relevanten Einschlusskriterien für die interventionelle Thrombektomie in der UMG (unter anderem gesicherte Diagnose eines akuten ischämischen Schlaganfalls mittels cCT/CTA/CTP, Zeitfenster der Thrombektomie ≤ 24 Stunden) erfüllten.

Es ergab sich bei einer kleinen Anzahl der eingeschlossenen Patienten ein unvollständiger Datensatz. Bei 10 Patienten des Analysekollektivs (4%) wurde keine Fluoroskopiezeit gespeichert, weswegen der Zeitpunkt „Erste DSA-Zeit - 10 Minuten“ als Leistenpunktszeit definiert wurde. Diese zehn Minuten waren zu Beginn der Arbeit ein Schätzwert, beruhend auf klinischen Erfahrungswerten, der nach der Erhebung gegebenenfalls angepasst werden sollte. Im Durchschnitt beträgt die zeitliche Differenz der ersten DSA-Zeit und der Leistenpunktszeit im Analysekollektiv 12 Minuten ($SD \pm 11$). Der Median beträgt 10 Minuten (IQR 5–15). Der anfänglich ausgewählte Schätzwert von 10 Minuten konnte somit beibehalten werden. Weiterhin erfolgte bei 71 Patienten (28,4%) eine verspätete Blutentnahme in der Notaufnahme, weswegen in diesen Fällen die SAP-Zeit als *Door-Zeit* bei der Methode M2 gewertet werden musste. In der statistischen Analyse sollte idealerweise ein kompletter Datensatz zur Verfügung stehen.

Außerdem zeigt dieses Beispiel eine weitere Limitation dieser Arbeit auf: Die Definition „Blutentnahme“ als *Door-Zeit* ist als kritisch zu bewerten. Der Patient bekommt nicht regelrecht als ersten Schritt eine Blutentnahme in der Notaufnahme oder aber diese wird nicht als erstes/zeitgerecht dokumentiert (es ist beispielsweise denkbar, dass das Blut zwar abgenommen, aber das Blutentnahmeröhrchen erst später mit dem ausgedrucktem Barcode-Aufkleber beschriftet wird). Auch die SAP-Zeit birgt ein Problem, denn ihre Dokumentation ist willkürlich. Eine Fehlerquelle in der Genauigkeit besteht beispielsweise bei einer frühen Anmeldung des Patienten durch den Rettungsdienst – dabei misst die SAP-Zeit tendenziell einen zu frühen Zeitpunkt (dieser liegt vor der echten Ankunft in der Notaufnahme) – während sie bei keiner Anmeldung des Patienten durch den Rettungsdienst eher einen zu späten Zeitpunkt misst (abhängig von der zeitlichen Verfügbarkeit der zuständigen Person für das Verwaltungsprogramm).

Wünschenswert für ein einheitliches Management sind automatisch generierte Zeiten. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die technischen Geräte (unter anderem das Angiographiegerät und der CT) keine Zeitsynchronisation besitzen, da es keine übergeordnete, zentrale Uhr gibt. Daraus können sich theoretisch falsche Zeiten (im Minutenbereich) beim Messen der Zeitspannen ergeben.

Darüber hinaus ist auch die Zeitspanne *Symptomonset-to-Reperfusion* von wissenschaftlichem Interesse, denn auch das präklinische Management spielt eine wichtige Rolle für das Patientenoutcome (Mazighi et al. 2013). Auch die kürzlich veröffentlichte Studie von Bourcier et al. zeigt, dass die Reperfusionswahrscheinlichkeit – und somit das Outcome – signifikant sinkt je größer das Zeitintervall *Symptomonset-to-Groin* ist (Bourcier et al. 2019). In der Literatur werden für das gesamte Zeitintervall *Symptomonset-to-Reperfusion* die Zeitspannen angegeben (vergleiche Tabelle 6, Kapitel 3.1.7). Aufgrund mangelnder Dokumentation konnte im Rahmen dieser retrospektiven Studie die Zeit des Symptombeginns jedoch nicht verwertet werden. Dadurch liegt der alleinige Fokus dieser Arbeit auf dem innerklinischen Schlaganfallmanagement – es können keine Aussagen über ein ganzheitliches Schlaganfallzeitmanagement getroffen werden. Dennoch ist es wichtig, insbesondere die innerklinischen Verzögerungen zu reduzieren, da die Erfolgsrate der Reperfusion direkt von kürzeren Zeitintervallen vor der Leistenpunktion positiv beeinflusst wird (Bourcier et al. 2019).

Aufgrund der nicht normalverteilten Daten stellt sich die Frage nach einer Übertragbarkeit der Ergebnisse. Auch in diesem Kontext wäre eine multizentrische Studie sinnvoll.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnten Unterschiede zwischen den innerklinischen Zeitspannen im Schlaganfallmanagement statistisch aufgezeigt werden, sobald die ursprünglichen Zeitpunkte (Start- und Endpunkte der Zeitspanne) uneinheitlich definiert sind. Statistische Unterschiede innerhalb der drei Messmethoden bestehen insbesondere bei den Zeitspannen *Groin-to-Reperfusion* und *Imaging-to-Reperfusion* (zum Beispiel *Groin-to-Reperfusion*: 17 Minuten versus 40 Minuten beziehungsweise 44,5 Minuten; $p < 0,001$). Daraus wird deutlich, dass die Definitionen der Zeitpunkte des aktuellen Schlaganfallmanagement standardisiert werden sollten, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

In weiteren statistischen Analysen zeigte die Zeitspanne *Groin-to-Reperfusion* nach der Methode M2 (erste DSA-Serien-Zeit bis finales Angiogramm) eine Assoziation zum mRS-Wert bei Entlassung. Standardisierte Definitionen der Zeitpunkte *Groin* und *Reperfusion* erscheinen daher von besonderer Bedeutung, um die Vergleichbarkeit zwischen zukünftigen Studien zu sichern.

Die Mehrheit der Zeitspannen (83%) ließ jedoch keine Vorhersage über das Outcome zu. Keine der drei Methoden konnte vollständig auf beide Outcome-Variablen einen prädiktiven Einfluss aufzeigen. Die statistischen Ergebnisse bilden daher nur eine begrenzte Basis für die Empfehlung standardisierter Definitionen. Die Empfehlungen für die standardisierten Definitionen aus Kapitel 4.3 basieren vornehmlich auf klinischen Erfahrungswerten (Expertenmeinung) und können nur teilweise von den Ergebnissen der statistischen Analyse gestützt werden. Die Ergebnisse mussten in ihrer klinischen Anwendbarkeit kritisch hinterfragt werden, da die Zeitpunkte nach dem höchsten Grad an klinischer Praktikabilität standardisiert werden sollten, um eine einheitliche, praxisnahe Umsetzung dauerhaft zu gewährleisten. Hier sollte weitere Forschung ansetzen, um die beschriebenen klinischen Erfahrungswerte und die vorgeschlagenen Definitionen zu untermauern.

Es ist weiterhin zu vermuten, dass die bisherigen Studien über die Thrombektomie und das Schlaganfallzeitmanagement Limitationen nicht nur aufgrund von nicht standardisierten Definitionen, sondern auch durch teilweise retrospektive und/oder monozentrische Datenerhebungen aufweisen. Empfohlene, einzuhaltende Zeitfenster, wie z.B. *Door-to-Groin* Zeiten von unter 60 Minuten sowie *Door-to-Reperfusion* Zeiten von unter 90 Minuten (McTaggart et al. 2017) und *Door-to-Imaging* Zeiten von unter 20 Minuten (Powers et al. 2018) sollten hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit hinterfragt werden, wenn die Daten aus Studien mit nicht standardisierten Definitionen erhoben wurden.

Weiterführende Studien zur Überprüfung der hier abgeleiteten Hypothesen sind sinnvoll und zu empfehlen, um das zukünftige Schlaganfallzeitmanagement einheitlich beziehungsweise vergleichbar zu gestalten sowie die Rahmenbedingungen kontinuierlich zu verbessern.

Das primäre Ziel der aktuellen Schlaganfallforschung besteht weiterhin in der Optimierung und Verkürzung der innerklinischen Zeitspannen (Bourcier et al. 2019) – mit Hilfe von neuen Interventionstechniken sowie durch ein gezieltes und organisiertes prä- und innerklinisches Schlaganfallmanagement (Venema et al. 2018). Die Zeit ist dabei stets ein wichtiger Prädiktor des Outcomes. Im digitalen Zeitalter stellt hierbei beispielsweise die *Join-App* eine Möglichkeit der mobilen Verfolgung des Krankenwagens bis zur Notaufnahme in Echtzeit mit automatisierter und digitaler Zeiterfassung dar (Munich et al. 2017). Dies bietet einen Ausblick in der technischen Verbesserung des Schlaganfallmanagements mit verbesserten Reperfusionzeiten und Patientenoutcome (Munich et al. 2017). Vorstellbar ist in diesem Zuge auch eine Klinik-interne digitale Zeiterfassung, beispielsweise über mobile Endgeräte, um auch innerklinisch in stressigen Situationen eine standardisierte Dokumentation der Zeitintervalle zu ermöglichen, sodass hier die Daten prospektiv analysiert werden können und durch dieses Feedback einzelne Schritte und Prozesse stetig optimiert werden können. Durch Fortschritte in der Digitalisierung könnte in Zukunft auch das Schlaganfallzeitmanagement positiv beeinflusst werden.

Denn es gilt stets das Paradigma: *Time is brain* (Saver 2006).

5 Zusammenfassung

Standardisierte Zeitintervalle im Management von Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall: prognostische und prädiktive Bedeutung

Einleitung: Die Wichtigkeit eines effizienten Schlaganfallzeitmanagements auf das klinische Outcome von thrombektomierten Patienten wurde von zahlreichen kontrollierten randomisierten Studien (RCT) aufgezeigt. Obwohl die Zeit ein wichtiger Prädiktor des Outcomes ist, analog dem Paradigma *Time is brain*, wurden die wichtigsten Zeitpunkte *Door*, *Imaging*, *Groin* und *Reperfusion* bisher nicht standardisiert. Dies resultiert in einer begrenzten Vergleichbarkeit der Studien. Das Ziel dieser Arbeit ist, die Bedeutung der unterschiedlichen Definitionen und einer Standardisierung der Zeitpunkte zu untersuchen.

Material und Methoden: Für jeden Patienten ($n = 250$; Durchschnittsalter 73 Jahre ($SD \pm 13.3$); 56.1% weiblich; Zeitraum 01/2014 – 10/2017; Daten entstammen dem Schlaganfallarchiv der Universitätsmedizin Göttingen) wurden pro Zeitspanne (*Door-to-Imaging*, *Imaging-to-Groin*, *Groin-to-Reperfusion*, *Door-to-Groin*, *Door-to-Reperfusion* und *Imaging-to-Reperfusion*) drei Methoden mit unterschiedlich definierten Start- und Endzeitpunkten *Door*, *Imaging*, *Groin* und *Reperfusion*, basierend auf den RCTs, retrospektiv ermittelt. Insgesamt wurden 18 unterschiedlich definierte Zeitspannen mittels Varianzanalysen und logistischen Regressionsmodellen auf Unterschiede untersucht und hinsichtlich ihrer Assoziation zum Outcome (mRS und ASPECTS) verglichen.

Ergebnisse: Zwischen den innerklinischen Zeitspannen gibt es statistisch nachzuweisende Unterschiede, wenn die Zeitpunkte nicht standardisiert sind. Statistische Unterschiede innerhalb der drei Messmethoden bestehen insbesondere bei den Zeitspannen *Groin-to-Reperfusion* und *Imaging-to-Reperfusion* (z.B. 17 Minuten versus 40 Minuten bzw. 44,5 Minuten; $p < 0,001$). Die Zeitspannen *Groin-to-Reperfusion* und *Door-to-Imaging* scheinen bei drei von insgesamt 18 unterschiedlichen Definitionen einen prädiktiven Einfluss auf das Outcome (mRS bei Entlassung und post-ASPECT-Score) zu haben. Weiterhin scheinen die Kovariablen Alter, NIHSS-Wert bei Aufnahme, Narkose und intravenöse Thrombolyse mit dem mRS-Wert bei Entlassung sowie die Kovariable Rauchen mit dem post-ASPECT-Score statistisch assoziiert zu sein.

Diskussion und Empfehlung: Das aktuelle Schlaganfallmanagement ist nur begrenzt vergleichbar aufgrund fehlender Standardisierung. Die empfohlenen Zeitfenster lassen Limitationen in der Übertragbarkeit vermuten, wenn die Daten aus Studien mit unterschiedlichen Definitionen erhoben wurden. Die folgenden standardisierten Zeitpunkte, vornehmlich basierend auf klinischen Erfahrungswerten und aufgrund guter Praktikabilität im klinischen Alltag, sind zu empfehlen: *Door* = SAP-Zeit; *Imaging* = Erste cCT nativ; *Groin* = Leistenpunktion (CT-Fluoroskopiezeit); *Reperfusion* = Erste Serie mTICI 2b/3. Aufgrund des retrospektiven, monozentrischen Studiendesigns ist die Validität der verwendeten Messverfahren begrenzt. Prospektive Studien zur Überprüfung der Hypothesen und Empfehlungen sollten folgen.

6 Anhang

6.1 Neurologische und neuroradiologische Scores

Tabelle A.1: *Modified Treatment in Cerebral Ischemia Scale* (nach Zaidat et al. 2013)

mTICI-Werte	Definitionen
0	Keine Perfusion
1	Antegrade Perfusion hinter der initialen Okklusion, aber begrenzte distale Astfüllung mit wenig oder langsamer distaler Reperfusion
2a	Antegrade Reperfusion von weniger als der Hälfte des ursprünglichen Ischämiegebiets der okkludierten Arterie (zum Beispiel in einer Hauptaufzweigung der ACM und ihrem Stromgebiet)
2b	Antegrade Reperfusion von mehr als der Hälfte des ursprünglichen Ischämiegebiets der okkludierten Arterie (zum Beispiel in zwei Hauptaufzweigungen der ACM und ihren Stromgebieten)
3	Komplette antegrade Reperfusion des ursprünglichen Ischämiegebietes der okkludierten Arterie, mit Abwesenheit von erkennbaren Okklusionen in allen distalen Ästen

Tabelle A.2: Die topographische Einteilung des ASPECT-Scores (nach Barber et al. 2000)

Abkürzung	MCA-Areal
C	Nucleus caudatus
L	Nucleus lentiformis
IC	Capsula interna
I	Inselrinde
M1	Anteriorer MCA-Kortex
M2	MCA-Kortex lateral der Inselrinde
M3	Posteriorer MCA-Kortex
M4	Anteriores
M5	Laterales
M6	Posteriores

MCA-Territorium, superior gelegen von jeweils M1, M2, M3

Tabelle A.3: Die Modifizierte Rankin-Skala beim Schlaganfall (nach van Swieten et al. 1988)

Modifizierte Rankin-Skala (0-6)	
Beschreibung	Grad
Keinerlei Symptome	0
Keine signifikante Beeinträchtigung trotz Symptomen (kann alle gewöhnlichen Aufgaben und Aktivitäten ausführen)	1
Leichte Beeinträchtigung (kann nicht mehr alle früheren Aktivitäten ausführen, kann aber nach den eigenen Dingen ohne fremde Hilfe schauen)	2
Mäßige Beeinträchtigung (braucht etwas Hilfe, kann aber ohne Hilfe gehen)	3
Mäßig schwere Beeinträchtigung (ohne Hilfe gehunfähig, braucht für Körperhygiene Hilfe)	4
Schwere Beeinträchtigung (bettlägerig, inkontinent, braucht ständige Pflege und Aufmerksamkeit)	5
Tod	6

Tabelle A.4: Modifizierte NIHS-Skala bei Schlaganfall (nach Brott et al. 1989; Lyden et al. 1999; Lyden et al. 2001)

Modifizierte NIHS-Skala (0-42)	
Zu untersuchende Modalität	Punktzahl mit Beschreibung
1a Bewusstseinsgrad	0 = wach 1 = somnolent (Reaktion auf geringe Stimuli) 2 = soporös (Reaktion auf wiederholte starke Stimuli) 3 = komatös
1b Bewusstseinsgrad – Fragen (Alter? Monat?)	0 = beide Antworten richtig 1 = eine Antwort richtig oder Dysarthrie oder Intubation 2 = keine Antwort richtig oder Aphasie oder stuporöser Patient
1c Bewusstseinsgrad – Befehle (Augen öffnen und schließen, dann Öffnen und Schließen der nicht betroffenen Hand)	0 = beide Befehle richtig ausgeführt 1 = einen Befehl richtig ausgeführt 2 = keinen Befehl richtig ausgeführt
2 Augenbewegungen (Nur horizontale Blickwendungen testen)	0 = keine Blicklähmung 1 = partielle Blickparese 2 = starke Abweichung oder komplette Blickparese beider Augen
3 Gesichtsfeld (Alle Quadranten testen)	0 = normal oder monookulare Blindheit ohne Gesichtsdefizit des anderen Auges 1 = Quadrantenanopsie 2 = komplette Hemianopsie 3 = Blindheit (auch kortikale Blindheit)
4 Motorik des Gesichts (Fazialisparese testen)	0 = normale, symmetrische Bewegung 1 = geringe Parese (glatte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lachen) 2 = komplette oder fast komplette Parese der unteren Gesichtshälfte 3 = komplette Parese im unteren und oberen Gesichtsbereich
5 Motorik des rechten Arms (Den rechten Arm für 10 Sekunden bei 90° im Sitzen oder 45° im Liegen halten)	0 = kein Absinken in 10 s 1 = Absinken in 10 s 2 = sinkt auf Unterlage, Anheben möglich 3 = keine Überwindung der Schwerkraft möglich 4 = keine Bewegung möglich (Plegie)

Modifizierte NIHSS-Skala (0-42)

6	Motorik des linken Arms (Den linken Arm für 10 Sekunden bei 90° im Sitzen oder 45° im Liegen halten)	0 = kein Absinken in 10 s 1 = Absinken in 10 s 2 = sinkt auf Unterlage, Anheben möglich 3 = keine Überwindung der Schwerkraft möglich 4 = keine Bewegung möglich (Plegie)
7	Motorik des rechten Beins (Das rechte Bein für 5 Sekunden bei 30° im Liegen halten)	0 = kein Absinken in 5 s 1 = Absinken in 5 s 2 = sinkt auf Unterlage, Anheben möglich 3 = keine Überwindung der Schwerkraft möglich 4 = keine Bewegung möglich (Plegie)
8	Motorik des linken Beins (Das linke Bein für 5 Sekunden bei 30° im Liegen halten)	0 = kein Absinken in 5 s 1 = Absinken in 5 s 2 = sinkt auf Unterlage, Anheben möglich 3 = keine Überwindung der Schwerkraft möglich 4 = keine Bewegung möglich (Plegie)
9	Ataxie (beidseits Finger-Nasen- und Ferse-Schienbein-Versuch bei geöffneten Augen testen)	0 = keine Ataxie oder Plegie 1 = vorhanden in einer Extremität 2 = vorhanden in 2 oder mehr Extremitäten
10	Sensibilität (Verwendung eines spitzen Holzstäbchens; bei Aphasie Verwendung von schmerzhaften Stimuli; Prüfung an Gesicht, Stamm, Armen und Beinen)	0 = normal 1 = partieller Verlust 2 = schwerer oder völliger Verlust
11	Sprache	0 = normal 1 = milde bis mäßige Aphasie (Paraphasien, Wortverwechslungen), Kommunikation möglich 2 = schwere Aphasie, Kommunikation weitgehend unmöglich
12	Dysarthrie	0 = normale Artikulation 1 = milde bis mäßige Dysarthrie (einzelne Wörter verwaschen) 2 = nahezu unverständlich oder schlecht
13	Neglect	0 = kein Neglect 1 = Neglect in einer Modalität (z.B. visuell oder taktil) oder Hemineglect 2 = kompletter Neglect oder Hemineglect in mehr als einer Modalität

6.2 Tabellarische Ergebnisse der Inferenzstatistik

Tabelle A.5: Pearsonsche Korrelationen (vollständig)

Pearsonsche Korrelationen, n = 250		<i>Zeit: Door-to-Imaging</i>	
Methode	M1	M2	M3
M1	1,00000	0,94750	0,97501
M2	0,94750	1,00000	0,96465
M3	0,97501	0,96465	1,00000

Pearsonsche Korrelationen, n = 250		<i>Zeit: Imaging-to-Groin</i>	
Methode	M1	M2	M3
M1	1,00000	0,81003	0,81221
M2	0,81003	1,00000	0,97950
M3	0,81221	0,97950	1,00000

Pearsonsche Korrelationen, n = 250		<i>Zeit: Groin-to-Reperfusion</i>	
Methode	M1	M2	M3
M1	1,00000	0,83289	0,47116
M2	0,83289	1,00000	0,43983
M3	0,47116	0,43983	1,00000

Pearsonsche Korrelationen, n = 250		<i>Zeit: Door-to-Groin</i>	
Methode	M1	M2	M3
M1	1,00000	0,95548	0,97148
M2	0,95548	1,00000	0,98426
M3	0,97148	0,98426	1,00000

Pearsonsche Korrelationen, n = 250		<i>Zeit: Door-to-Reperfusion</i>	
Methode	M1	M2	M3
M1	1,00000	0,97190	0,92715
M2	0,97190	1,00000	0,88022
M3	0,92715	0,88022	1,00000

Pearsonsche Korrelationen, n = 250		<i>Zeit: Imaging-to-Reperfusion</i>	
Methode	M1	M2	M3
M1	1,00000	0,92634	0,76745
M2	0,92634	1,00000	0,73347
M3	0,76745	0,73347	1,00000

Tabelle A.6: Paarweise Vergleiche anhand des Vorzeichen-Rang-Tests

Test auf Lageparameter: $M_0=0$						
	Test	Vergleich	Statistik		p-Wert	
<i>Door-to-Imaging</i>	Vorzeichen-Rang	M3-M1	S	-14137,5	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
	Vorzeichen-Rang	M3-M2	S	12380	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
	Vorzeichen-Rang	M1-M2	S	14945	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
Test auf Lageparameter: $M_0=0$						
	Test	Vergleich	Statistik		p-Wert	
<i>Imaging-to-Groin</i>	Vorzeichen-Rang	M3-M1	S	15028,5	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
	Vorzeichen-Rang	M3-M2	S	-15078,5	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
	Vorzeichen-Rang	M1-M2	S	-15687,5	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
Test auf Lageparameter: $M_0=0$						
	Test	Vergleich	Statistik		p-Wert	
<i>Groin-to-Reperfusion</i>	Vorzeichen-Rang	M3-M1	S	-15201	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
	Vorzeichen-Rang	M3-M2	S	-14953	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
	Vorzeichen-Rang	M1-M2	S	5048,5	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
Test auf Lageparameter: $M_0=0$						
	Test	Vergleich	Statistik		p-Wert	
<i>Door-to-Groin</i>	Vorzeichen-Rang	M3-M1	S	11209,5	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
	Vorzeichen-Rang	M3-M2	S	5816,5	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
	Vorzeichen-Rang	M1-M2	S	-5013,5	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
Test auf Lageparameter: $M_0=0$						
	Test	Vergleich	Statistik		p-Wert	
<i>Door-to-Reperfusion</i>	Vorzeichen-Rang	M3-M1	S	-15332	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
	Vorzeichen-Rang	M3-M2	S	-12735,5	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
	Vorzeichen-Rang	M1-M2	S	818	$\text{Pr} \geq S $	0,4162
Test auf Lageparameter: $M_0=0$						
	Test	Vergleich	Statistik		p-Wert	
<i>Imaging-to-Reperfusion</i>	Vorzeichen-Rang	M3-M1	S	-13488	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
	Vorzeichen-Rang	M3-M2	S	-15462,5	$\text{Pr} \geq S $	< ,001
	Vorzeichen-Rang	M1-M2	S	-15434,5	$\text{Pr} \geq S $	< ,001

Tabelle A.7: Friedman-ANOVA

Beschreibende Statistiken für:	Freiheitsgrad DF	Wert	p-Wert
<i>Door-to-Imaging</i>	2	440,0475	< ,0001
<i>Imaging-to-Groin</i>	2	459,8540	< ,0001
<i>Groin-to-Reperfusion</i>	2	355,3633	< ,0001
<i>Door-to-Groin</i>	2	81,2212	< ,0001
<i>Door-to-Reperfusion</i>	2	266,0988	< ,0001
<i>Imaging-to-Reperfusion</i>	2	443,2788	< ,0001

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, 126–126

Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, et al. (2018): Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 378, 708–718

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. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *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

Beumer D, Mulder MJHL, Saiedie G, Fonville S, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Homburg PJ, van der Lugt A, Dippel DWJ (2016): Occurrence of intracranial large vessel occlusion in consecutive, non-referred patients with acute ischemic stroke. *Neurovascular Imaging* 2, 11

Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM (2010): Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke. *Stroke* 41, 2254–2258

Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, Wardlaw J, Hacke W (2009): Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 8, 1095–1102

Bourcier R, Goyal M, Liebeskind DS, Muir KW, Desal H, Siddiqui AH, Dippel DWJ, Majoie CB, van Zwam WH, Jovin TG, et al. (2019): Association of Time From Stroke Onset to Groin Puncture With Quality of Reperfusion After Mechanical Thrombectomy: A Meta-analysis of Individual Patient Data From 7 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* 76, 405–411

- Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, Guillemin F, THRACE investigators (2016): Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 15, 1138–1147
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, et al. (2013): Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med* 368, 893–903
- 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
- Castonguay AC, Zaidat OO, Novakovic R, Nguyen TN, Taqi MA, Gupta R, Sun CHJ, Coleman M, Holloway WE, Mueller-Kronast N, et al. (2014): Influence of Age on Clinical and Revascularization Outcomes in the North American Solitaire Stent-Retriever Acute Stroke Registry. *Stroke* 45, 3631–3636
- Colby GP, Baharvahdat H, Mowla A, Young R, Shwe Y, Jahan R, Tateshima S, Szeder V, Nour M, Vinuela F, Duckwiler G (2019): Increased Success of Single-Pass Large Vessel Recanalization Using a Combined Stentriever and Aspiration Technique: A Single Institution Study. *World Neurosurg* 123, e747–e752
- Dargazanli C, Fahed R, Blanc R, Gory B, Labreuche J, Duhamel A, Marnat G, Saleme S, Costalat V, Bracard S, et al. (2018): Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction 2C/Thrombolysis in Cerebral Infarction 3 Reperfusion Should Be the Aim of Mechanical Thrombectomy: Insights From the ASTER Trial (Contact Aspiration Versus Stent Retriever for Successful Revascularization). *Stroke* 49, 1189–1196
- Diener H-C (2016): Ein- und Ausschlusskriterien für die systemische Thrombolyse mit rt-PA. *InFo Neurol Psychiatr* 18, 12–12
- Eschenfelder CC, Zeller JA, Stingele R (2006): Schlaganfall. *Hämostasologie* 26, 298–308
- Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T (2008): Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050. *Dtsch Arztebl* 105, 467–473

- Füsgen I: Epidemiologie. In: Schlaganfall (Schriftenreihe Geriatrie Praxis). Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden 1995, 14–17
- Goyal M, Almekhlafi MA, Fan L, Menon BK, Demchuk AM, Yeatts SD, Hill MD, Tomsick T, Khatri P, Zaidat OO, et al. (2014): Evaluation of Interval Times from Onset to Reperfusion in Patients Undergoing Endovascular Therapy in the IMS III Trial. *Circulation* 130, 265–272
- 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
- Goyal M, Menon BK, Zwam WH van, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CBLM, Lugt A van der, Miquel MA de, et al. (2016): Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet* 387, 1723–1731
- 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
- 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
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O, Krobot KJ (2006): Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry: The Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37, 1179–1183
- Lin L, Bivard A, Parsons MW (2013): Perfusion Patterns of Ischemic Stroke on Computed Tomography Perfusion. *J Stroke* 15, 164–173
- Luedi R, Hsieh K, Slezak A, El-Koussy M, Fischer U, Heldner MR, Meisterernst J, Mono M-L, Zubler C, Mordasini P, et al. (2014): Age dependency of safety and outcome of endovascular therapy for acute stroke. *J Neurol* 261, 1622–1627
- Lyden P, Lu M, Jackson C, Marler J, Kothari R, Brott T, Zivin J (1999): Underlying Structure of the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke* 30, 2347–2354

- Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J, NINDS rtPA Stroke Study Group (2001): A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke* 32, 1310–1317
- Mattle H, Mumenthaler M: *Kurzlehrbuch Neurologie*. 4. Auflage; Thieme, Stuttgart 2015
- Maus V, Behme D, Kabbasch C, Borggrefe J, Tsogkas I, Nikoubashman O, Wiesmann M, Knauth M, Mpotsaris A, Psychogios MN (2018): Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE. *Clin Neuroradiol* 28, 327–338
- Mazighi M, Chaudhry SA, Ribo M, Khatri P, Skoloudik D, Mokin M, Labreuche J, Meseguer E, Yeatts SD, Siddiqui AH, et al. (2013): Impact of Onset-to-Reperfusion Time on Stroke Mortality. *Circulation* 127, 1980–1985
- McTaggart RA, Ansari SA, Goyal M, Abruzzo TA, Albani B, Arthur AJ, Alexander MJ, Albuquerque FC, Baxter B, Bulsara KR, et al. (2017): Initial hospital management of patients with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the standards and guidelines committee of the Society of NeuroInterventional Surgery. *J NeuroInterventional Surg* 2, 316–323
- Menon BK, Sajobi TT, Zhang Y, Rempel JL, Shuaib A, Thornton J, Williams D, Roy D, Poppe AY, Jovin TG, et al. (2016): Analysis of Workflow and Time to Treatment on Thrombectomy Outcome in the Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 133, 2279–2286
- Minnerup J, Wersching H, Teuber A, Wellmann J, Eyding J, Weber R, Reimann G, Weber W, Krause LU, Kurth T, et al. (2016): Outcome After Thrombectomy and Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 47, 1584–1592
- Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, Frei D, Shownkeen H, Budzik R, Ajani ZA, et al. (2016): Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke* 47, 2331–2338
- Munich SA, Shakir HJ, Snyder KV (2016): Role of CT perfusion in acute stroke management. *Cor Vasa* 58, e215–e224
- Munich SA, Tan LA, Nogueira DM, Keigher KM, Chen M, Crowley RW, Connors JJ, Lopes DK (2017): Mobile Real-time Tracking of Acute Stroke Patients and Instant, Secure Inter-team Communication - the Join App. *Neurointervention* 12, 69–76

- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, et al. (2018): Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 378, 11–21
- Peng Y, Wu Y, Huo X, Wu P, Zhou Y, Li J, Liang F, Liu X, Pan Y, Miao Z, et al. (2019): Outcomes of Anesthesia Selection in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *J Neurosurg Anesthesiol* 31, 43–49
- Pfaff JAR, Schönenberger S, Nagel S, Ringleb PA, Hacke W, Bendszus M, Bösel J, Möhlenbruch MA (2018): Effect of General Anesthesia versus Conscious Sedation for Stroke Thrombectomy on Angiographic Workflow in a Randomized Trial: A Post Hoc Analysis of the SIESTA Trial. *Radiology* 286, 1016–1021
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, et al. (2018): 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 49, e46–e99
- Psychogios M-N, Behme D, Schregel K, Tsogkas I, Maier IL, Leyhe JR, Zapf A, Tran J, Bähr M, Liman J, Knauth M (2017): One-Stop Management of Acute Stroke Patients: Minimizing Door-to-Reperfusion Times. *Stroke* 48, 3152–3155
- Reznik ME, Yaghi S, Jayaraman MV, McTaggart RA, Hemendinger M, Mac Grory BC, Burton TM, Cutting SM, Siket MS, Madsen TE, et al. (2018): Baseline NIH Stroke Scale is an inferior predictor of functional outcome in the era of acute stroke intervention. *Int J Stroke* 13, 806–810
- Saß A-C, Lampert T, Prütz F, Seeling S, Starker A, Kroll LE, Rommel A, Ryl L, Ziese T: Schlaganfall. In: *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis*. RKI, Berlin 2015, 43–49
- 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, 2285–2295

Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, et al. (2016): Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 316, 1279–1288

Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, Schieber S, Mundiyanapurath S, Purrucker JC, Nagel S, Klose C, Pfaff J, Bendszus M, et al. (2016): Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316, 1986–1996

Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebich JB, Külkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor (2004): Comparison of Perfusion Computed Tomography and Computed Tomography Angiography Source Images With Perfusion-Weighted Imaging and Diffusion-Weighted Imaging in Patients With Acute Stroke of Less Than 6 Hours' Duration. *Stroke* 35, 1652–1658

Schubert F, Lalouschek W: Schlaganfall. In: Lehrner J, Pusswald G, Fertl E, Kryspin-Exner I, Strubreither W (Hrsg.): *Klinische Neuropsychologie: Grundlagen — Diagnostik — Rehabilitation*. Springer Vienna, Vienna 2006, 303–314

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

Venema E, Boodt N, Berkhemer OA, Rood PPM, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, van der Lugt A, Roos YBWEM, Majoie CBLM, Lingsma HF, et al. (2018): Workflow and factors associated with delay in the delivery of intra-arterial treatment for acute ischemic stroke in the MR CLEAN trial. *J Neurointerventional Surg* 10, 424–428

Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M (2010): Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen – Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Ärztebl* 107, 50–56

Wouters A, Nysten C, Thijs V, Lemmens R (2018): Prediction of Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke Based on Initial Severity and Improvement in the First 24 h. *Front Neurol* 9

Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, Kummer R, Saver JL, Marks MP, Prabhakaran S, Kallmes DF, Fitzsimmons B-FM, et al. (2013): Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 44, 2650–2663

Zhang K, Li T, Tian J, Li P, Fu B, Yang X, Liu L, Zhao Y, Lu H, Zhao P, et al. (2020): Subtypes of anterior circulation large artery occlusions with acute brain ischemic stroke. *Sci Rep* 10, 3442

Hennerici MG, Kern R., et al. (2017): Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. S1-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017>; abgerufen am 17.08.2019