

Aus der Klinik für Anästhesiologie
(Prof. Dr. med. K. Meissner)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Treffsicherheit der von Notärzten
gestellten Verdachtsdiagnose eines
ischämischen oder eines
hämorrhagischen Schlaganfalls**

Eine retrospektive Analyse zur diagnostischen
Unterscheidung beider Krankheitsbilder

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Lea Marie Stutz

aus

Witten

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: PD Dr. med. M. Roessler

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

Prüfungskommission

Referent: PD Dr. med. M. Roessler

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Treffsicherheit der von Notärzten gestellten Verdachtsdiagnose eines ischämischen oder eines hämorrhagischen Schlaganfalls, eine retrospektive Analyse zur diagnostischen Unterscheidung beider Krankheitsbilder" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Das Krankheitsbild Schlaganfall	2
1.2.1 Anatomie der hirnersorgenden GefäÙe	2
1.2.2 Ischämischer Infarkt.....	3
1.2.3 Transitorisch Ischämische Attacke.....	4
1.2.4 Hämorrhagischer Infarkt.....	6
1.3 Präklinische Diagnostik des Schlaganfalls	7
1.4 Präklinische Versorgung des Schlaganfalls.....	12
1.5 Innerklinische Versorgung des Schlaganfalls.....	13
1.6 Zielsetzung der Arbeit.....	15
2 Material und Methoden	17
2.1 Datenerhebung	17
2.2 Patientenkollektiv	18
2.3 Prädiktoren.....	18
2.4 Statistische Methoden.....	20
3 Ergebnisse.....	23
3.1 Patientenkollektiv	23
3.2 Geschlechtsverteilung.....	25
3.3 Altersverteilung.....	25
3.4 Kardiovaskuläre Faktoren.....	27
3.5 Neurologischer Status.....	29
3.5.1 Neurologischer Status: Gesamtgruppe	29
3.5.2 Neurologischer Status: Subgruppe Hämorrhagie.....	31
3.5.3 Neurologischer Status: Subgruppe Ischämie	32
3.6 Einfluss der Prädiktoren auf das Vorliegen einer Ischämie	33
3.7 Fehlende Werte.....	35
3.8 Vorhergesagte Eintrittswahrscheinlichkeiten einer Ischämie und Hämorrhagie	40
4 Diskussion.....	43
4.1 Klinische Relevanz	43
4.2 Studiendesign	44
4.3 Patientenkollektiv	44

4.4	Geschlecht und Alter.....	46
4.5	Kardiovaskuläre Faktoren.....	47
4.6	Neurologischer Status.....	51
4.7	Limitationen der Studie.....	53
4.8	Ausblick	53
5	Zusammenfassung.....	55
6	Literaturverzeichnis	57
	Danksagung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CT-Perfusionsdarstellung. Zerebraler Blutfluss (mL/100mL/min, links) erniedrigt bei normalem bzw. erhöhtem zerebralen Blutvolumen (mL/100mL) als Hinweis auf ein Perfusionsmismatch und intakte Penumbra, welche durch Reperfusionmaßnahmen gerettet werden kann.....	6
Abbildung 2: Bestätigte und nicht bestätigte Verdachtsdiagnosen des ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfalls.....	23
Abbildung 3: Klinisch bestätigte Diagnosen der Patienten, welche mit dem Verdacht auf einen ischämischen oder hämorrhagischen Infarkt in die Klinik eingewiesen wurden	24
Abbildung 4: Geschlechterverteilung in der Gesamtstichprobe.....	25
Abbildung 5: Altersverteilung in der Subgruppe der Ischämien.....	26
Abbildung 6: Altersverteilung in der Subgruppe der Hämorrhagien	26
Abbildung 7: EKG- Rhythmus in der Subgruppe der Ischämie und Hämorrhagie.....	28
Abbildung 8: Beatmung in der Subgruppe der Ischämie und Hämorrhagie	28
Abbildung 9: GCS- Verteilung in der Gesamtgruppe der bestätigten Diagnosen	29
Abbildung 10: Bewusstseinslage in der Gesamtgruppe der bestätigten Diagnosen	30
Abbildung 11: Glasgow Coma Scale in der Hämorrhagie- Gruppe.....	31
Abbildung 12: Glasgow Coma Scale in der Ischämie- Gruppe	32
Abbildung 13: Bewusstseinslage der Patienten in der Subgruppe der Ischämien.....	33
Abbildung 14: Klassifizierungsbaum zur Entscheidung, ob eine Ischämie oder Hämorrhagie vorliegt (df=degree of freedom $\hat{=}$ n-1; gibt die Schätzgenauigkeit des Tests an; Anp.=Anpassungstest; schätzt, wie gut die beobachteten Daten zu den erwarteten Daten passen.)	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: GCS, verwendet zur Bestimmung der Tiefe der Bewusstlosigkeit.....	9
Tabelle 2: NIHSS: Scoringsystem zur Quantifizierung der Schwere eines Schlaganfalls	11
Tabelle 3: Prädiktoren, die präklinisch durch Notärzte erhoben wurde zur Einschätzung des Gesundheitszustands ihrer Patienten	19
Tabelle 4: Darstellung der logistischen Regression und die Signifikanz der betrachteten Werte	34
Tabelle 5: Auflistung der Prädiktoren, welche fehlende Werte aufwiesen mit Angabe der Häufigkeit und der Anzahl der imputierten Werte.....	36
Tabelle 6: Darstellung der Modellgüte des Modells mit den imputierten Werten	37
Tabelle 7: Darstellung der binär logistischen Regression der Original- und der kombinierten imputierten Daten im Vergleich.....	38
Tabelle 8: Kreuztabelle zwischen vorhergesagten und beobachteten Wahrscheinlichkeiten.....	42

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Aa	Arteriae
ABCDE	Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bpm	Beats per minute
CI	Konfidenzintervall
CHAID	Chi-Square-Automatic Interaction Detectors
CPSS	Cincinnati Prehospital Stroke Scale
cCT	Kranielle Computertomographie
CT	Computertomographie
CT-A	Computertomographie mit Angiographie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DOAK	Direkte orale Antikoagulation
DRF	Vormals Deutsche Rettungsflugwacht, jetzt DRF Luftrettung
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESUS	Embolic Stroke of undetermined Source
FAST	Face, Arm, Speech, Time
FAST ED	Field Assessment Triage for Emergency Destination
GCS	Glasgow Coma Scale
HAP	Hospital acquired Pneumonia
ICB	Intracerebrale Blutung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – German Modification
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile Range
KKG	Klassifikation im Gesundheitswesen
LP	Lumbalpunktion
MIND	Minimaler Notfalldatensatz
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
MR-A	Magnetresonanztomographie mit Angiographie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PASS	Postural Assessment Scale
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PPSB	Prothrombinkomplex- Konzentrat
RACE	Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
SAB	Subarachnoidalblutung
SU	Stroke Unit
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
3 ISS	3-Item Stroke Scale

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Der Schlaganfall ist eine häufige Notfallsituation in Deutschland. Bei bis zu 14% der Rettungsdiensteinsätze in Deutschland ist der Einsatze Anlass eine akute neurologische Erkrankung (Sefrin et al. 2015). Im Rettungsdienst von Stadt und Landkreis Göttingen wird bei 6,8% aller Notfalleinsätze die Verdachtsdiagnose Schlaganfall gestellt, dies geht aus einer Analyse der Einsatzdaten hervor, welche bisher noch nicht veröffentlicht wurde.

Ursache eines Schlaganfalls ist entweder eine Durchblutungsstörung (ischämischer Insult) oder eine Blutung (hämorrhagischer Insult).

Die Unterscheidung, ob es sich um einen hämorrhagischen oder einen ischämischen Insult handelt, ist ohne bildgebende Verfahren nicht möglich (Schwert und Bätzner 2018). Die Unterscheidung ist aber von großer Bedeutung, da sich die Akutbehandlung eines ischämischen bzw. eines hämorrhagischen Infarkts – vor allem bei schweren Verläufen – erheblich unterscheidet. Abhängig von der von den Erstversorgern vermuteten Ätiologie erfolgt die Primärbehandlung daher in unterschiedlichen Kliniken. Dies beeinflusst die Wahl der primären Zielklinik und der Wahl des Transportmittels. Eine präklinische Unterscheidung, ob es sich um einen ischämischen oder hämorrhagischen Insult handelt, kann daher die Zeit bis zur adäquaten Primärtherapie deutlich reduzieren und einen signifikanten Unterschied für die Prognose der Patienten bedeuten (Saver et al. 2013).

Gender Hinweis

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Es wird das generische Maskulinum verwendet, wobei beide Geschlechter gleichermaßen gemeint sind.

1.2 Das Krankheitsbild Schlaganfall

Der Schlaganfall oder auch Apoplex, aus dem Altgriechischen ἀποπληξία (Schlag), beschreibt ein Ereignis mit akut aufgetretenem neurologischem Defizit aufgrund einer umschriebenen Läsion im zentralen Nervensystem. Tritt das Defizit infolge eines Verschlusses einer hirnversorgenden Arterie auf, spricht man von einem ischämischen Schlaganfall. Bei einer Blutung in den subarachnoidalen oder intrazerebralen Raum spricht man von einem hämorrhagischen Schlaganfall. Die fehlende Versorgung des Hirngewebes mit Blut und Sauerstoff führt zum Funktionsverlust und Zelltod.

Ein Schlaganfall ist in Deutschland die häufigste Ursache für bleibende Behinderungen und Invalidität und ist die dritthäufigste Todesursache. 2017 haben 1,7% der Frauen und 1,5% der Männer über 18 Jahren einen Schlaganfall erlitten oder leiden unter chronische Beschwerden infolge eines Schlaganfalls. Im Alter über 75 Jahren sind es sogar 6,4% der Frauen und 6,1% der Männer (Kohler et al. 2014; Hennerici et al. 2017; Robert Koch-Institut 2018). 2013 wurden in Deutschland 293.381 Patienten mit der Diagnose Schlaganfall stationär behandelt, davon 146.759 Frauen und 146.622 Männer (Kurth et al., S.46). Obwohl die Prävalenzen über die letzten Jahre konstant blieben, muss aufgrund des demographischen Wandels mit einer Zunahme der Zahl von Menschen mit einem Schlaganfall in Deutschland gerechnet werden (Koch Institut 2015). Zudem führen zerebrovaskuläre Erkrankungen oft zu dauerhaften Behinderungen und Pflegebedürftigkeit (Murray et al. 2012). Eine optimale prä- und innerklinische Versorgung von Patienten mit einem Schlaganfall kann daher entscheidend dazu beitragen, die Morbidität und Mortalität dieses Krankheitsbildes zu reduzieren.

1.2.1 Anatomie der hirnversorgenden Gefäße

Die Versorgung des Gehirns erfolgt über zwei verschiedene Stromgebiete. Das Karotis-Stromgebiet versorgt die Gehirnteile der vorderen und mittleren Schädelgrube, das zuführende Gefäß ist die Arteria (A) carotis interna, wohingegen die hintere Schädelgrube über die beiden Äste der Arteriae (Aa) vertebrales versorgt wird, welche sich zur A. basilaris vereinigen; dies wird als vertebrobasiläres Stromgebiet bezeichnet (Schünke et al. 2006). Das Karotisstromgebiet und das vertebrobasiläre

Stromgebiet sind durch Kollateralen miteinander verbunden, die Aa. communicans anteriores und Aa. communicans posteriores. Es bildet sich ein Gefäßring, der *Circulus arteriosus cerebri* (Willisii). Bei Stenosenbildung einer der zuführenden Arterien kann durch diese Anastomosen eine Sauerstoffversorgung des Gehirns aufrechterhalten werden. Das vordere Stromgebiet wird durch die A. choroidea, A. cerebri anterior und A. cerebri media gebildet. Die A. cerebri media entspringt aus der A. carotis interna und lässt sich in vier Segmente einteilen, wobei M1 als Pars sphenoidalis den proximalen Anteil der Arterie darstellt und M4 den terminalen Anteil; dort teilen sich die Endäste in ihre Versorgungsgebiete der lateralen Fläche der Hemisphäre auf (Bähr und Frotscher 2014). Das hintere Stromgebiet wird durch die A. basilaris gebildet, diese gibt im Verlauf Äste zur Versorgung des Kleinhirns (Aa. inferior und superior cerebelli und A. cerebelli posterior) sowie Rami mediales und laterales zur Versorgung der Pons ab (Saeki und Rhoton 1977). Am Vorderrand der Pons teilt sich die A. basilaris in die beiden Aa. cerebri posteriores auf, welche wiederum die Aa. communicans posteriores abgeben und damit die Verbindung zum vorderen Stromgebiet herstellen.

1.2.2 Ischämischer Infarkt

Der ischämische Infarkt macht ca. 80-85% aller Schlaganfälle aus (Hennerici et al. 2017), das klinische Erscheinungsbild variiert je nach betroffenem Hirnareal. Die Ätiologie der Hirnischämie wird anhand der TOAST-Kriterien eingeteilt (Adams et al. 1993) und mit Hilfe von klinischen, radiologischen, echokardiographischen, sonographischen und laborchemischen Befunden bestätigt. Die TOAST-Klassifikation teilt die Entstehung der ischämischen Schlaganfälle in fünf Kategorien ein.

Die erste Kategorie bezeichnet die Atherosklerose der großen Gefäße: Hierbei kommt es zu Stenosen an den großen hirnversorgenden Gefäßen. Unter bestimmten Umständen (Blutdruckkrise, Infektion) können diese rupturieren und eine Thrombusbildung provozieren, welche daraufhin zu einem vollständigen Verschluss des Gefäßes führen oder eine Embolie in den Endstromgebieten begünstigen kann. Klinisch imponiert eine Hemiparese, aber auch kortikale Defizite wie Hemianopsien und Aphasien sowie Hirnstamm- oder Kleinhirnsymptome (Ataxie) können auftreten (Bamford et al. 1991).

Die zweite Kategorie stellt die kardioembolischen Ereignisse dar. Dabei lassen sich radiologisch oft Infarkte in unterschiedlichen zerebralen Gefäßterritorien nachweisen, welches eine extrazerebrale Ursache nahelegt. Die bedeutendste Emboliequelle ist das linke Vorhofohr, in dem sich bei Vorhofflimmern Thromben bilden. Zudem gehört zu dieser Gruppe der mechanische Klappenersatz, kürzlich erlittene Myokardinfarkte, eine infektiöse Endokarditis sowie eine dilatative Kardiomyopathie. Bei vermeintlich kryptogenem Infarkt lässt sich in bis zu 40% der Fälle ein persistierendes Foramen ovale (PFO) diagnostizieren (Singh et al. 2017). Da ein PFO bei ca. 25% der Gesamtbevölkerung nachweisbar ist, sollte zur ätiologischen Einordnung einer Ischämie ein PFO echokardiographisch ausgeschlossen und gegebenenfalls interventionell verschlossen werden, um einer erneuten Ischämie vorzubeugen (Lee et al. 2018).

Die dritte Kategorie behandelt die Mikroangiopathie. Hierbei handelt es sich um Stenosen und Verschlüsse der Perforansarterien durch Lipohyalinose und Mikroatherome, welche zu lakunären Defekten, vor allem im Bereich der tiefen weißen Substanz, in den Basalganglien und im Thalamus führt. Klinisch typische Manifestationen sind die motorische Hemiparese (55-60% der Betroffenen), die gemischte sensomotorische Hemiparese, die ataktische Hemiparese und die sensible Halbseitensymptomatik (Barow und Thomalla 2020).

Eine weitere Unterkategorie bilden die anderen Ursachen. Diese umfasst eine heterogene Gruppe von nicht atherosklerotisch bedingten Arteriopathien (Vaskulitiden, Dissektionen), Gerinnungsstörungen, Migräne, Thrombosen in zerebralen Venen und duralen Sinus (Amarenco et al. 2009). Hier steht diagnostisch vor allem der Ausschluss kardialer oder atherosklerotischer Ursachen im Vordergrund.

Zuletzt steht die Kategorie des kryptogenen Schlaganfalls. Hier kann keine zugrundeliegende Ursache nachgewiesen werden oder es liegen mehrere auslösende Faktoren vor. Bis zu 35% der ischämischen Schlaganfälle werden dieser Gruppe zugewiesen (Wolff und Nedeltchev 2010; Diener et al. 2018).

1.2.3 Transitorisch Ischämische Attacke

Die Transitorisch Ischämische Attacke (TIA) stellt eine Sonderform des Ischämischen Schlaganfalls dar. Seit den 1960er Jahren galt die Definition einer TIA als

plötzlich auftretendes fokal-neurologisches Defizit mit vollständiger Rückbildung der neurologischen Symptomatik innerhalb von 24 Stunden (Easton et al. 2009). Im Jahr 2002 wurde eine neue Definition etabliert, welche besagt, dass bei einer TIA eine kurze Episode neurologischer Fehlfunktion aufgrund zerebraler oder retinaler Ischämie vorliegt, die Dauer der Beschwerdesymptomatik typischerweise nicht länger als eine Stunde persistiert und kein akuter Infarktnachweis in der Bildgebung nachweisbar ist (Fisher 2002). Ein entwickelter Score zur Risikostratifizierung für einen Schlaganfall nach stattgehabter TIA ist der ABCD₂-Score, dieser zieht Alter, Blutdruck, klinische Symptome, Dauer der Symptome und einen vorhandenen Diabetes mellitus des Patienten in Betracht, um das Risiko für einen bevorstehenden Schlaganfall zu evaluieren (Johnston et al. 2007). Die Pathogenese ist vermutlich das Ablösen von Mikroembolien aus Stenosen oder Plaques der A. carotis interna (Zagorka et al. 2013). Klinisch stellt sich die transitorisch ischämische Attacke ähnlich dar wie ein Schlaganfall, ohne ein in Computertomographien (CT) nachgewiesenes morphologische Korrelat eines Gefäßverschlusses. Aufgrund der nicht möglichen Differenzierung bei anhaltenden neurologischen Symptomen ist die Diagnostik dieselbe wie bei einem ischämischen Schlaganfall, sie kann ggf. um eine Magnetresonanztomographische (MRT) Bildgebung erweitert werden, um embolische Geschehnisse mit höherer Sensitivität nachzuweisen als die CT-Bildgebung. Die Therapie und Prophylaxe einer erneuten TIA oder eines Schlaganfalls richtet sich nach der zugrundeliegenden Ätiologie. Prophylaktisch können eine Thrombozytenaggregationshemmung, Antikoagulation bei Vorhofflimmern oder Karotis-Endarteriektomie in Betracht gezogen werden (Mühlgassner 2014).

Kommt es zu einer zerebralen Ischämie, kann im Versorgungsgebiet des betroffenen Gefäßes ein Infarktkern und eine umgebende Penumbra unterschieden werden. Der Infarktkern ist die zentrale Region des Gewebsdefekts, welche trotz Reperfusion anfällig für Gewebsnekrosen ist und sich meist nicht regeneriert. Kollateralgefäße sorgen in dem Gebiet der Penumbra für einen noch reversiblen neuronalen Funktionsverlust und eine erhöhte Sauerstoffextraktionsrate, der Metabolismus dieser Zellen ist für einige Stunden nach dem akuten Gefäßverschluss noch aufrechterhalten. Durch rechtzeitige Reperfuptionsmaßnahmen kann der sogenannte Kernschatten vor dem Zelluntergang bewahrt werden (Astrup et al. 1981; Lee 2020), siehe *Abbildung 1*.

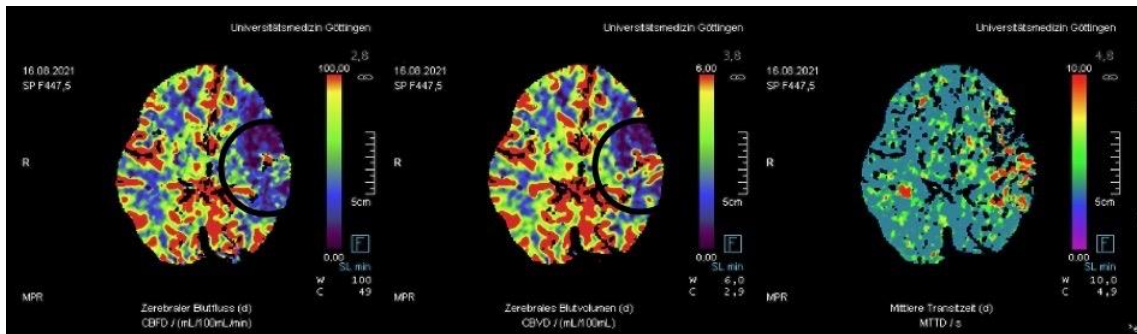


Abbildung 1: CT-Perfusionsdarstellung. Zerebraler Blutfluss (mL/100mL/min, links) erniedrigt bei normalem bzw. erhöhtem zerebralen Blutvolumen (mL/100mL) als Hinweis auf ein Perfusionismismatch und intakte Penumbra, welche durch Reperfuptionsmaßnahmen gerettet werden kann.

1.2.4 Hämorrhagischer Infarkt

Beim hämorrhagischen Schlaganfall werden intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen unterschieden. 8-15% aller Schlaganfälle ereignen sich auf Grund einer intrazerebralen Hämorrhagie (An et al. 2017). Ursächlich sind überwiegend zerebrale Mikroangiopathien bei langjährigem arteriellem Hypertonus. Es kommt zu spontanen Rupturen kleiner parenchymaler Arterien. Prädilektionsstellen sind die Basalganglien, der Thalamus, das Kleinhirn und der Hirnstamm. Andere Ursachen sind Gefäßmissbildungen, zerebrale Amyloidangiopathien, Vaskulitiden und Hirntumoren (Hennerici et al. 2017, S. 1). Das klinische Erscheinungsbild der Blutung korreliert mit der betroffenen Seite, Größe und Entwicklungsgeschwindigkeit. Bei Beteiligung der Stammganglien kann es klinisch zu einer kontralateralen Hemiparese, Aphasie und homonymen Hemianopsie kommen, bei Thalamusbeteiligung zu Vigilanzminderung, vertikaler Blickparese und ebenfalls sensomotorischer Hemisymptomatik der kontralateralen Seite. Bei zerebellärer Beteiligung stehen Erbrechen, Ataxie, Schwindel, Blickrichtungsnystagmus und Dysarthrie im Vordergrund. Typisch ist eine Progression der Symptomatik durch Ausdehnung des Hämatoms und begleitend epileptische Anfälle (European Stroke Initiative Writing Committee et al. 2006).

Eine subarachnoidale Blutung (SAB) tritt bei ca. 9,1 pro 100.000 Einwohnern weltweit auf (Steiner et al. 2013). Die Ursache einer nichttraumatischen SAB ist ein rupturiertes Aneurysma, vor allem im Bereich der großen hirnversorgenden Gefäße an der Schädelbasis (Circulus Willisii). Dies führt zu schlagartig einsetzendem holocephalem Kopfschmerz, Nackensteifigkeit und vegetativen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Vigilanzminderung. Zudem kann es zu neurologischen

Ausfällen wie Hemiparesen und Sprachstörungen kommen (Caceres und Goldstein 2012).

Diagnostisch gilt die native, also ohne Kontrastmittel angefertigte zerebrale Computertomographie (cCT) als Goldstandart mit einer Sensitivität von fast 100% (Broderick et al. 1999). Zur Darstellung eines möglichen rupturierten Aneurysmas sollte eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt werden. Weniger invasive Möglichkeiten bieten die Angio-Computertomographie (CTA) oder Magnetresonanz-Angiographie (MRA). Bei unauffälliger Bildgebung und hochgradigem Verdacht auf eine SAB sollte schon in der Akutphase ergänzend eine Lumbalpunktion (LP) durchgeführt werden.

1.3 Präklinische Diagnostik des Schlaganfalls

Beim ersten medizinischen Kontakt sollte eine gezielte Anamnese und körperliche Untersuchung erfolgen.

Die Anamnese sollte den möglichst konkreten Zeitpunkt des Symptombeginns bzw. den letzten Zeitpunkt ohne neu aufgetretenes fokal-neurologisches Defizit (last seen well) erfassen. Zudem sollte die Art der Beschwerden und relevante Begleiterkrankungen erfragt werden sowie Informationen über das prämorbidem Niveau und die tägliche Medikation incl. oraler Antikoagulation und der letzten Einnahme dokumentiert werden (Kessler et al. 2011).

Bei der körperlichen Untersuchung wird gezielt nach fokal-neurologischen Defiziten gesucht. Das gleichzeitige Auftreten der drei Symptome Fazialisparese, Absinken im Armhalteversuch und veränderte Sprache geben einen starken Hinweis auf das Vorliegen eines ischämisch bedingten Schlaganfall (Goldstein und Simel 2005).

Eine spezifische Diagnostik des hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfalls für die präklinische Versorgungsphase gibt es nicht. Wie bei allen Notfallpatienten müssen die Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung) sowie Blutzucker und Körpertemperatur durch den Rettungsdienst erfasst werden. Zudem sollte ein neurologischer Status (Pupillenreaktion, Kraftprüfung, Hirnnervenausfälle) erhoben werden. Traditionell wird dabei auch der Wert der Glasgow Coma Scale (GCS) erfasst.

Die GCS ist ein 1979 etabliertes Verfahren, ursprünglich um die Tiefe des Komas bei Patienten mit schweren Schädelhirntraumata zu testen und zu objektivieren (Jennett et al. 1979). Die Skala setzt sich aus drei verschiedenen Komponenten zusammen, welche unterschiedlich gewichtet sind: Motorische Reaktion, Verbale Reaktion und Augen öffnen, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: GCS, verwendet zur Bestimmung der Tiefe der Bewusstlosigkeit

Augen Öffnen	
Spontan	4
Auf Ansprache	3
Auf Schmerzreiz	2
Keine Reaktion	1
Beste Verbale Reaktion	
Orientiert	5
Desorientiert, Konversationsfähig	4
Wortsalat	3
Unverständliche Laute	2
Keine Reaktion	1
Beste Motorische Reaktion	
Befolgt Aufforderungen	6
Zielgerichtete Abwehr Auf Schmerzreiz	5
Ungezielte Abwehr Auf Schmerzreiz	4
Beugesynergismen	3
Strecksynergismen	2
Keine Reaktion	1

Obwohl die GCS als meist verbreitete Skala für die Beurteilung der Bewusstseinslage gilt (Sternbach 2000), muss bedacht werden, dass sie primär zur Quantifizierung einer Bewusstseinsstörung bei einem Schädel-Hirn-Trauma entworfen wurde. Eine Halbseitensymptomatik, verlangsamte aber korrekte Reaktionen oder die Ursache einer Aphasie (z.B. nicht flüssig vs. flüssig) werden nicht erfasst bzw. differenziert.

Daher nutzen neurologische Kliniken in Deutschland regelhaft die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), um die Schwere eines Schlaganfalls zu quantifizieren (Goldstein et al. 1989). Die Skala umfasst 11 Bereiche, unter anderem Augenbewegung, Gesichtsfeldperimetrie und Muskelstärke. Die einzelnen Bereiche sind ordinal skaliert und ergeben summiert einen Höchstwert von 42, wobei ein hoher Punktwert eine große klinische Betroffenheit des Patienten impliziert, siehe Tabelle 2.

Allerdings ist die NIHSS sehr aufwendig zu erheben und die GCS nicht präzise genug, um die Schwere eines neurologischen Defizits bei dem Verdacht auf einen Schlaganfall zu quantifizieren (Lima et al. 2016). Aus diesem Grund werden heute bereits während der präklinischen Versorgung verschiedene Scores, wie z.B. der FAST-Test (Face, Arm, Speech, Time), der FAST-ED Score (Field Assessment Triage for Emergency Destination) oder PASS (Postural Assessment Scale), CPSS (Cincinnati Prehospital Stroke Scale), RACE (Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale) sowie die 3-ISS (3-Item Stroke Scale) angewendet.

Tabelle 2: NIHSS: Scoringssystem zur Quantifizierung der Schwere eines Schlaganfalls

Merkmal	Befund	Punkte
Bewusstseinslage (Vigilanz)	wach – benommen - soporös - komatös	0 bis 3
Orientierung	Alter und aktueller Monat	0 bis 2
Befolgen von Aufforderungen	Augenschluss und -öffnung, Faustschluss und -öffnung	0 bis 2
Blickbewegungen (Okulomotorik)	Normalbefund – partielle Blickparese – forcierte Blickdeviation / komplette Blickparese	0 bis 2
Gesichtsfeld	Uneingeschränkt – partielle Hemianopsie – komplette Hemianopsie – bilaterale Hemianopsie	0 bis 3
Fazialisparese	Normal – gering – partiell – vollständig	0 bis 3
Motorik Arme	Kein Absinken – Absinken <10s – Anheben gg. Schwerkraft möglich – kein Anheben gg. Schwerkraft möglich – keine Bewegung	0 bis 4
Motorik Beine	Kein Absinken – Absinken <5s – Aktive Bewegung gg. Schwerkraft – kein Anheben gg. Schwerkraft möglich – keine Bewegung	0 bis 4
Ataxie der Extremitäten	Fehlend – in einer Extremität – in beiden Extremitäten	0 bis 2
Sensibilität	Normal – leichter Sensibilitätsverlust – schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust	0 bis 2
Sprache	Normal – leichte Aphasie – schwere Aphasie – stumm, globale Aphasie	0 bis 3
Dysarthrie	Normal – leicht bis mittelschwer – schwer	0 bis 2
Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect)	Keine Abnormalität – visuelle, taktile auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit – schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitig in mehr als einer Qualität	0 bis 2

Obwohl es keine spezifische präklinische Diagnostik gibt, mit der sicher zwischen einem ischämischen und einem hämorrhagischen Hirninfarkt unterschieden werden kann, legen einige klinische Zeichen doch nahe, dass es sich um einen hämorrhagischen Infarkt handelt. Zu diesen Zeichen gehört eine dynamische Verschlechterung der neurologischen Symptome. So erscheint eine Hirnblutung z. B. wahrscheinlich, wenn ein Patient zunächst über Kopfschmerzen klagt, sich im Verlauf übergibt und schließlich eintrübt (Runchey und McGee 2010). Finden sich weitere Hinweise, die eine intrakranielle Blutung begünstigen, wie eine hypertensive Blutdruckentgleisung und Einnahme von Antikoagulanzen, so erscheint eine Ischämie ggf. unwahrscheinlicher als eine Hämorrhagie.

1.4 Präklinische Versorgung des Schlaganfalls

Beim Schlaganfall zielen die notfallmedizinischen Maßnahmen in der Präklinik darauf ab, Komplikationen und damit einen Sekundärschaden zu vermeiden. So hat z.B. das Freihalten der Atemwege, ggf. mit Sicherung des Atemwegs durch eine präklinische Intubation und eine kontrollierte Beatmung nicht nur das Ziel eine adäquate Oxygenierung (Sauerstoffsättigung $\geq 95\%$) zu garantieren, sondern auch eine Hyperkapnie, welche zu einem Hirndruckanstieg führen kann, zu vermeiden. Des Weiteren sollte der Blutdruck hinsichtlich der Vermeidung einer Hyper- oder Hypoperfusion optimiert werden. In diesem Sinne ist eine antihypertensive Therapie bei systolischen Blutdruckwerten >220 mmHg und diastolischen Blutdruckwerten >120 mmHg empfohlen (Kessler et al. 2011). Zu niedrige oder gar hypotone Blutdruckwerte müssen aber auch vermieden werden, insbesondere, wenn Hirndruckzeichen erkennbar sind. Bei Patienten in extremis müssen ggf. hirndrucksenkende Maßnahmen erwogen werden. Benchmark-Analysen im Rahmen des präklinischen Qualitätsmanagements zeigen gleichwohl, dass die oben genannten Zielwerte des Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung nicht immer erreicht werden können.

Entscheidend bei der präklinischen Versorgung ist zudem, dass die Prähospitalzeit weniger als 60 Minuten beträgt und die Patienten schnellstmöglich in eine geeignete Klinik transportiert werden, in der je nach Schwere der Symptomatik eine Bildgebung mittels Computertomographie, eine neuroradiologische Intervention oder eine neurochirurgische Versorgung möglich ist. Eine strukturierte Zusammenarbeit

innerklinisch, aber auch an der Schnittstelle zwischen Prä- und Klinik beeinflusst das Initialmanagement des Schlaganfalls positiv (van Wijngaarden et al. 2009).

1.5 Innerklinische Versorgung des Schlaganfalls

Bei wegweisenden Symptomen eines akuten Schlaganfalls hat die native cCT die höchste Priorität, um eine intrakranielle Hämorrhagie auszuschließen. Wenn der klinische Verdacht auf einen proximalen Gefäßverschluss vorliegt, sollte zudem eine CTA durchgeführt werden, um die Indikation für eine endovaskuläre Therapie stellen zu können. Bei einem Zeitfenster >4,5h oder differentialdiagnostisch anderen möglichen Ursachen, sollte primär schon erweiterte Diagnostik herangezogen werden (Mismatch-Bildgebung, Magnetresonanztomographie).

Nach der Diagnosesicherung mittels Bildgebung gibt es bei einem ischämischen Geschehen zwei verschiedene Behandlungsstrategien, um eine schnelle Reperfusion der hirnversorgenden Arterie zu erreichen. Der Gefäßthrombus kann durch intravenöse Thrombolyse mittels rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) aufgelöst werden. Der Erfolg der Thrombolyse ist zeitabhängig und sollte innerhalb von 4,5h nach Beginn der Symptomatik durchgeführt werden, außerhalb dieses Zeitfensters gilt es als individueller Heilversuch. Zudem zeigen Studien, dass auch die Länge des Thrombus ein signifikanter Prädiktor für die Rekanalisation nach Thrombolysetherapie ist ((Behrens et al. 2014). Auch bei Vorliegen von radiologischen Frühzeichen eines Infarkts, geringem Schlaganfallsschweregrad, rückläufigen Symptomen, großen Operationen oder epileptischen Anfällen in der Anamnese kann eine intravenöse Thrombolyse durchgeführt werden (Ringleb und Veltkamp 2015). Allerdings birgt diese Therapie ein Risiko für Komplikationen wie intrazerebrale Blutungen, die Entwicklung eines malignes Hirnödems oder eines Angioödems (Romano et al. 2015). Bei Patienten mit sehr schweren Infarkten (NIHSS >25), ausgedehnten Infarktfrühzeichen und therapierefraktärem Hypertonus (>185/110 mmHg) ist die Lysetherapie aufgrund des Risikos einer Nachblutung kontraindiziert (Ringleb und Veltkamp 2015). Die Alternative, die in zertifizierten neuroradiologischen Zentren durchgeführt werden kann, ist die mechanische Thrombektomie mittels Stent-Retriever. Diese sollte innerhalb von 6 Stunden durchgeführt werden, das Zeitintervall kann aber individuell deutlich verlängert werden bei sichtbaren Perfusi-

onsdefiziten in der Bildgebung (Saver et al. 2013). Die Thrombektomie ist ein Verfahren, welches eine hohe Erfolgsrate aufweist und die Mortalität und neurologischen Defizite der Patienten reduziert (Campbell et al. 2015; Goyal et al. 2016; Desilles et al. 2017). Bei fehlender Kontraindikation wird eine gleichzeitige intravenöse und mechanische Rekanalisation angestrebt.

Danach sollte die Aufnahme zur Überwachung auf eine überregional zertifizierte Stroke Unit (SU) erfolgen. Die gezielte Versorgung betroffener Patienten auf Stroke Units konnte in den letzten Jahren deutlich gesteigert werden (Kurth et al. 2006; Kunze-Szikszay et al. 2019), wobei dort die Mortalität signifikant gesenkt werden konnte, verglichen mit nicht-spezialisierten Krankenhäusern (Nimptsch und Mansky 2014). Diese Stationen zeichnen sich dadurch aus, dass mindestens 250 Schlaganfallpatienten pro Jahr (regionale SU) versorgt werden, auf überregionalen Stroke Units ist sogar eine Patientenanzahl von 500 Patienten pro Jahr erforderlich, wovon mindestens vier Betten eine Überwachungsmöglichkeit bieten müssen. Auf überregionalen SU müssen mindestens sechs Monitoring-Betten verfügbar sein, um ein 72-stündiges kardiologisches Monitoring zur Detektion eines Vorhofflimmerns zu ermöglichen. Weiterhin ist eine 24-stündige Anwesenheit von ärztlichem Personal gefordert. Das Team der Stroke Unit setzt sich aus Ärzten, Pflegekräften, Physio- sowie Ergotherapeuten zusammen, ergänzt wird dies durch Logopäden und Sozialarbeiter. Zudem wird eine enge Zusammenarbeit mit der inneren Medizin gepflegt, um die kardiovaskulären Risikofaktoren, die zu einem auslösenden Ereignis geführt haben, möglichst effizient zu erkennen und zu therapieren (die Stroke Unit Kommission et al. 2019).

Auch die Patienten mit intrakraniellen Blutungen profitieren von einer optimierten interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen der Neurologie, Neurochirurgie, Neuroradiologie, Intensivmedizin und Innerer Medizin. Bei einer intrazerebralen Blutung (ICB) kann eine Hämatomevakuierung durch die Neurochirurgie indiziert sein (Gregson et al. 2012). Zudem kann eine Kraniotomie zur Senkung des intrakraniellen Drucks erfolgen, ebenso wie die Anlage einer Ventrikeldrainage (Epple et al. 2015). Wenn bei Patienten eine akute spontane, supratentorielle Blutung mit Ausdehnung in das Ventrikelsystem oder klinische oder radiologische Zeichen eines Hydrozephalus vorliegen, kann ergänzend zu einer externen Ventrikeldrainage eine

intrathekale Thrombolyse mit rt-PA bis zur Durchgängigkeit des dritten und vierten Ventrikels erwogen werden (Steiner und Unterberg 2021).

Bei Patienten mit verlängerten Gerinnungszeiten (International Normalized Ratio, INR) aufgrund einer oralen Antikoagulation, sollte eine Normalisierung mittels Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) erfolgen oder durch die Verabreichung eines Antidots (Idarucizumab) bei oraler Antikoagulation mit Dabigatran (Steiner et al. 2006).

Des Weiteren ist eine normotone Blutdruckeinstellung anzustreben, der Zielblutdruck sollte zwei Stunden nach Beginn der Blutung auf Werte unter 140 mmHg, jedoch nicht unter 110 mmHg gesenkt werden (Steiner und Unterberg 2021). Etwa ein Viertel der hämorrhagischen Schlaganfälle können durch einen gut kontrollierten arteriellen Hypertonus verhindert werden. Dies konnte in einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2004 gezeigt werden (Woo et al. 2004). Zudem ist eine normoglykämie Stoffwechsellage anzustreben (Morgenstern et al. 2010).

Im Anschluss sollte eine Versorgung auf einer Intensivstation mit engmaschigem Monitoring oder auf einer spezialisierten Stroke Unit angestrebt werden. Derzeit gibt es einige randomisiert-kontrollierte Studien, welche immunmodulatorische Effekte nach einer stattgehabten intrazerebralen Blutung beleuchten, es gibt allerdings noch keine leitliniengerechten Empfehlungen (Desilles et al. 2017; Galea et al. 2018; Hostettler et al. 2019)

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Zu den grundsätzlichen Zielen der Schlaganfallversorgung gehört, dass die Phase der präklinischen Versorgung so kurz wie möglich ist. Gleichwohl ist es für das Behandlungsergebnis von Bedeutung, dass ein Patient mit einem Schlaganfall primär in eine dafür geeignete Behandlungseinrichtung transportiert wird. Da unter der Verdachtsdiagnose Schlaganfall jedoch ischämische und hämorrhagische Insulte subsummiert werden, stellt sich die Frage, ob es bereits während der präklinischen Versorgung möglich ist, diese Krankheitsbilder zu unterscheiden. Durch eine Diskrimination könnten Patienten mit einem hämorrhagischen Schlaganfall primär nicht nur einer Behandlungseinrichtung mit einer neurologischen Klinik, sondern einer Klinik mit neurochirurgischen Interventionsmöglichkeiten zugeführt werden.

Dies war der Anlass für diese Studie. Durch die Korrelation der von Notärzten bei Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall präklinisch gestellten Diagnose mit der innerklinisch gestellten Diagnose, soll ermittelt werden, ob es möglich ist, bei Patienten mit einem akuten neurologischen Defizit zwischen einem hämorrhagischen und ischämischen Geschehen zu unterscheiden. Zudem soll analysiert werden, ob es objektivierbare Parameter gibt, die bei dieser Entscheidung helfen können.

Daher lauten die Fragestellungen:

- Wie gut war die Treffsicherheit der durch Notärzte gestellten Verdachtsdiagnose ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall?
- Welche von den Verdachtsdiagnosen abweichende Diagnosen traten häufig auf?
- Gibt es anamnestische oder klinische Befundkonstellationen, die mit einer bestimmten Form eines Schlaganfalls korrelieren?

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die Studie wurde diese durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (Auftragsnummer 4/4/21).

Die Dokumentation aller Einsätze erfolgte auf einem standardisierten Notarzt-Einsatzprotokoll gemäß MIND-Standard (Minimaler Notfalldatensatz) der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Mit Hilfe eines Kamerastiftes (Takwa ePen[®]-System) werden die handschriftlich dokumentierten Papier-Protokolle in ein PDF-Dokument überführt. In den Notarzt-Einsatzprotokollen wurden demographische Daten der Patienten wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Anamnese sowie Dauermedikation erfasst. Zudem erfolgte eine Dokumentation der erhobenen Vitalparameter wie Blutdruck, Herzfrequenz und GCS. Die im Einsatz verabreichten Medikamente wurden ebenso wie eine möglicherweise durchgeführte Intubation und Reanimation protokolliert.

Nach jedem Einsatz wurden über eine Docking-Station die vom Stift erfassten Merkmale als Rohdaten in eine Datenbank mit Excel[®]-Dateiexportfunktion übertragen. Zudem wurde durch die Notärzte bei allen Einsätzen ein Abgleich der übernommenen Daten mit den Originalprotokollen vorgenommen, um Übertragungsfehler der Software zu vermeiden, beispielsweise bei Nichterkennung der Handschrift des dokumentierenden Arztes.

Von den in die Universitätsmedizin Göttingen transportierten Patienten konnten die ärztlichen Aufnahmeprotokolle, die mittels apparativer Diagnostik erhobenen Befunde und die Krankenhausentlassungsbriefe gesichtet werden. Dies war möglich durch Einsicht der Krankenakten im Archiv der Universitätsmedizin Göttingen sowie im elektronischen Patienten- und Befunddokumentationssystem ix.serv[®] (Ixmid Software Technologie GmbH, Köln, Deutschland).

Um die Fragestellungen der Arbeit beantworten zu können, wurden die erforderlichen Daten anonymisiert in einer Excel[®]-Tabelle erfasst.

2.2 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden die Primäreinsätze analysiert, die von den Notärzten der Klinik für Anästhesiologie in den Jahren 2011 bis 2017 auf den Notarzteinsatzfahrzeugen der Berufsfeuerwehr Göttingen und auf dem Rettungshubschrauber Christoph 44 der DRF-Luftrettung absolviert wurden. Ausgewählt wurden die Einsätze, bei denen von den Notärzten die Verdachtsdiagnosen Subarachnoidalblutung (ICD 10 I60.-), intrazerebrale Blutung (ICD 10 I61.-, I62.-) oder Schlaganfall (ICD 10 I63.-, I64.-) gestellt wurden.

Die ICD-10 ist die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, German Modification (ICD-10-GM) und bezeichnet die amtliche Klassifikation für Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) 2020). Die Diagnosen I60.-, I61.- und I62.- umfassen die hämorrhagischen Schlaganfälle, wohingegen die Diagnose I64 den ischämischen Schlaganfall beschreibt. Die Auswahl der betrachteten ICD-Verdachtsdiagnosen umfasste alle relevanten zerebralen, akut auftretenden Gefäßverschlüsse sowie intrazerebrale Blutungen.

Insgesamt gab es in den Jahren 2011 bis 2017 29.812 primäre Notarzteinsätze, bei denen eine Verdachtsdiagnose dokumentiert und ICD-10 kodiert wurde. Sekundäreinsätze wurden nicht berücksichtigt, da bereits eine Ersteinschätzung durch einen Arzt in einem anderen Krankenhaus und ggf. eine Bildgebung erfolgte. Bei 1.201 Einsätzen konnten die Fragestellungen bearbeitet werden, da bei diesen Patienten das Transportziel die Universitätsmedizin Göttingen war.

2.3 Prädiktoren

In die Analyse der Daten wurden mehrere Prädiktoren integriert, mit Hilfe derer der Einfluss auf die präklinische Entscheidung der Notärzte überprüft werden sollte. Die Prädiktoren konnten aus den Angaben auf dem Notarzt-Einsatzprotokoll extrahiert werden bzw. aus der notwendigen Erhebung der in Tabelle 3 dargestellten Parameter zur Evaluation des Gesundheitszustands der Patienten in der präklinischen Notfallsituation.

Tabelle 3: Prädiktoren, die präklinisch durch Notärzte erhoben wurde zur Einschätzung des Gesundheitszustands ihrer Patienten

Prädiktor-Variable	Definition	Daten- quelle	Skalenniveau
Alter	Patientenalter in Jahren	DIVI-Proto- koll	Metrisch
Geschlecht	Männlich oder weiblich	DIVI-Proto- koll	Binär
Systole	Systolischer Blutdruck- wert präklinisch	DIVI-Proto- koll	Metrisch
Diastole	Diastolischer Blutdruck- wert präklinisch	DIVI-Proto- koll	Metrisch
Herzfrequenz	Herzfrequenz präklinisch	DIVI-Proto- koll	Metrisch
EKG-Rhythmus	Präklinisch beobachteter Sinusrhythmus oder ab- solute Arrhythmie	DIVI-Proto- koll	Binär
Schrittmacher- EKG	Stattgehabte Schrittmacher- Implantation	DIVI-Proto- koll	Binär
Glasow-Coma- Scale	Bewertungsschema für Bewusstseins- und Hirn- funktionsstörungen, s. Kap 1.3	DIVI-Proto- koll	Metrisch
Bewusstseinslage	Einschätzung der Wach- heit des Patienten	DIVI-Proto- koll	Ordinal
Hemiparese	Präklinisch vorliegende halbseitige Lähmung des Patienten	DIVI-Proto- koll	Binär
Beatmung	Präklinische mechani- sche Beatmung und Intu- bation notwendig	DIVI-Proto- koll	Binär

Um den vorliegenden Datensatz plausibel interpretieren zu können, wurde primär eine Unterteilung des Datensatzes mittels ix.serv in bestätigte und unbestätigte Diagnosen vorgenommen. Das vorliegende Skalenniveau war binär. Zur besseren

Analyse der nicht bestätigten Diagnosen wurde die vorliegende ICD-10 Codierung übernommen, die in nominalem Skalenniveau vorlag. Die Daten hierfür wurden ebenfalls aus ix.serv extrahiert. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte keine genauere Interpretation der nichtzutreffenden Diagnosen, da dies nicht der primären Fragestellung der Arbeit entsprach.

Der reduzierte Datensatz der bestätigten Verdachtsdiagnosen wurde mit dem Prädiktor Ischämie weiter diskriminiert, die bildmorphologische Bestätigung eines gehirnversorgenden Gefäßverschlusses mit den ix.serv-Daten wurde als Grundlage genommen. Als erster Prädiktor zur Unterscheidung, ob eine Ischämie oder eine Hämorrhagie vorlag, wurde das Alter in Jahren und das binäre Geschlecht (männlich / weiblich) erfasst. Des Weiteren wurden die initial erhobenen Kreislaufparameter, der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz als metrische Daten mittels DIVI-Protokoll erfasst. Der protokollierte EKG-Rhythmus sowie eine stattgehabte Herzschrittmacher-implantation könnten Hinweise auf eine Unregelmäßigkeit des Herzrhythmus und Ursache einer Ischämie geben und wurden binär skaliert. Die bei Eintreffen des Notarztes erhobene GCS wurde metrisch skaliert und konnte ebenso in die Analyse mit einbezogen werden wie die Bewusstseinslage des Patienten, welche ordinal skaliert vorlag. Zuletzt wurden Daten erfasst, die eine Aussage über eine vorliegende Halbseitenlähmung und eine maschinelle Beatmung der Patienten treffen konnten, diese beiden Werte waren ebenfalls binär skaliert und auf dem DIVI-Protokoll notiert.

Einige weitere Prädiktoren, unter anderem Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung sowie Pupillenfunktion wurden bei dem vorliegenden Patientenkollektiv nur unzureichend dokumentiert, diese konnten statistisch nicht sinnvoll mit in die Analyse einfließen und wurden daher in der Tabelle der Prädiktoren nicht erfasst.

2.4 Statistische Methoden

Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics® Version 27 durchgeführt. In einem ersten Schritt zur primären Klassifikation der Daten wurde zur deskriptiven Auswertung eine Kreuztabelle erstellt, in welcher die Verdachtsdiagnose und bestätigte Diagnose als dichotome Parameter betrachtet wurden, diese wurden graphisch als Balkendiagramm dargestellt. In einem Kreisdiagramm wurden zudem alle bestätigten Diagnosen mit Anzahl und Prozentangabe dargestellt.

Auf eine Testung auf Normalverteilung konnte verzichtet werden, da die vorliegende unverbundene Stichprobe einen größeren Umfang als $n=30$ betrug (Genschel und Becker 2006). Für die nominalen Prädiktoren wurden Anzahl und Prozentwert angegeben, für die metrischen Prädiktoren Konfidenzintervalle und Standardabweichung. Hier dienten ebenfalls Balkendiagramme zur Veranschaulichung, diese zeigten die Verteilung der Gesamtgruppe sowie der Untergruppen Ischämie und Hämorrhagie.

Eine multiple binäre logistische Regression wurde durchgeführt, um den Einfluss erklärender Variablen auf eine binäre Zielvariable zu ermitteln. Die verwandten Prädiktoren waren das Alter in Jahren, das Geschlecht, der EKG-Rhythmus (Sinusrhythmus oder Arrhythmia absoluta), systolische und diastolische Blutdruckwerte, die GCS, eine vorliegende Hemiparese des Patienten und ob eine Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung gegeben war. Die binäre Zielvariable war in diesem Fall die Ischämie. Das Maß für die Stärke des Zusammenhangs zwischen abhängiger und den unabhängigen Variablen war mit Hilfe der Odds Ratio darzustellen, welche sich aus den Regressionskoeffizienten berechnen lässt (Bender et al. 2007).

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnte eine gewisse Menge an Daten nicht ermittelt werden. Deshalb wurde in einem zweiten Schritt eine multiple Imputation der Daten durchgeführt. Die Imputation dient dem Ersetzen von fehlenden Werten durch einen sinnvollen statistischen Wert, bei der multiplen Imputation werden mehrere vollständige Datensätze generiert und zu einem mittleren Ergebnis kombiniert. (Rauch et al. 2019). Dieses Verfahren berücksichtigt die Unsicherheit der Schätzung fehlender Werte und ist damit weniger anfällig für Verzerrungen (Rubin 1987). Nach erfolgter Imputation wurde erneut eine logistische Regression mit oben genannten Prädiktoren durchgeführt.

In einem weiteren analytischen Schritt wurde ein Klassifizierungsbaum erstellt mit der dichotomen Entscheidung, ob eine Ischämie oder eine Hämorrhagie vorlag. Der Klassifizierungsbaum visualisiert einen komplexen, mehrstufigen Entscheidungsprozess mit allen möglichen Entscheidungsoptionen und gibt Schätzungen über die Eintrittswahrscheinlichkeiten der Optionen an (Schawel und Billing 2009). Die genutzte Aufbaumethode war CHAID (Chi-Square Automatic Interaction Detectors), die aufgenommenen unabhängigen Variablen waren Beatmung, GCS und Alter. Be-

ginnend an dem Wurzelknoten (Knoten 0) wurde ein Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest durchgeführt für alle o.g. Variablen und das signifikanteste Eingabefeld mit dem kleinsten p-Wert ausgewählt. Dieses Ergebnis entschied über die folgende Entscheidung, ob eine weitere Aufteilung des Datensatzes notwendig war oder ob es zu einem Endknoten führte. Ein Endknoten wurde erreicht, wenn das weitere Aufteilen des Datensatzes keinen weiteren Informationsgewinn zu der Vorhersage erbrachte. Die Anzahl der vorliegenden Entscheidungsknoten betrug 7, die der Endknoten 4. Zudem wurde eine Kreuzvalidierung durchgeführt. Diese diente der Bewertung der Leistung eines Algorithmus und verringerte das Risiko eines Over- oder Underfittings eines Modells. Dabei wurde der Datensatz in mehrere Teile partitioniert, der erste Teil wurde zur Schätzung der Modellparameter genutzt, der zweite Teil diente der Überprüfung der Prognosefähigkeit des Modells (Kuhlmann 2007). Im vorliegenden Fall wurde der Datensatz in zehn gleiche Teile geteilt.

Ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ wurde für alle statistischen Tests festgesetzt. Eine Ablehnung der Nullhypothese war somit bei einem p-Wert kleiner als 0,05 anzunehmen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden 1201 Patientendatensätze retrospektiv untersucht. Die gestellten Verdachtsdiagnosen waren in 666 (55,5%) Fällen zutreffend, 535 (44,5%) Diagnosen blieben unbestätigt. Die Verdachtsdiagnose Ischämie wurde insgesamt 949-mal (79,0%) gestellt und wurde 565-mal (59,5%) bestätigt. In 384 (40,5%) Fällen war die Verdachtsdiagnose nichtzutreffend. In 192 Fällen (16%) wurde die Verdachtsdiagnose einer intrakraniellen Blutung notiert, wovon 73 (62%) bestätigt werden konnten, in 119 (38%) Fällen bestätigte sich der Verdacht nicht. Die Verdachtsdiagnose einer SAB wurde 53-mal (4,4%) gestellt und war in 27 (50,9%) Fällen zutreffend und in 26 (49,1%) Fällen nichtzutreffend. In der Subgruppe der ICB wurde die Verdachtsdiagnose SAB 7-mal (0,6%) gestellt, einmal (14,3%) konnte die gestellte Diagnose bestätigt werden, in den übrigen sechsmal (85,7%) wurde die Verdachtsdiagnose nicht bestätigt (Abbildung 2).

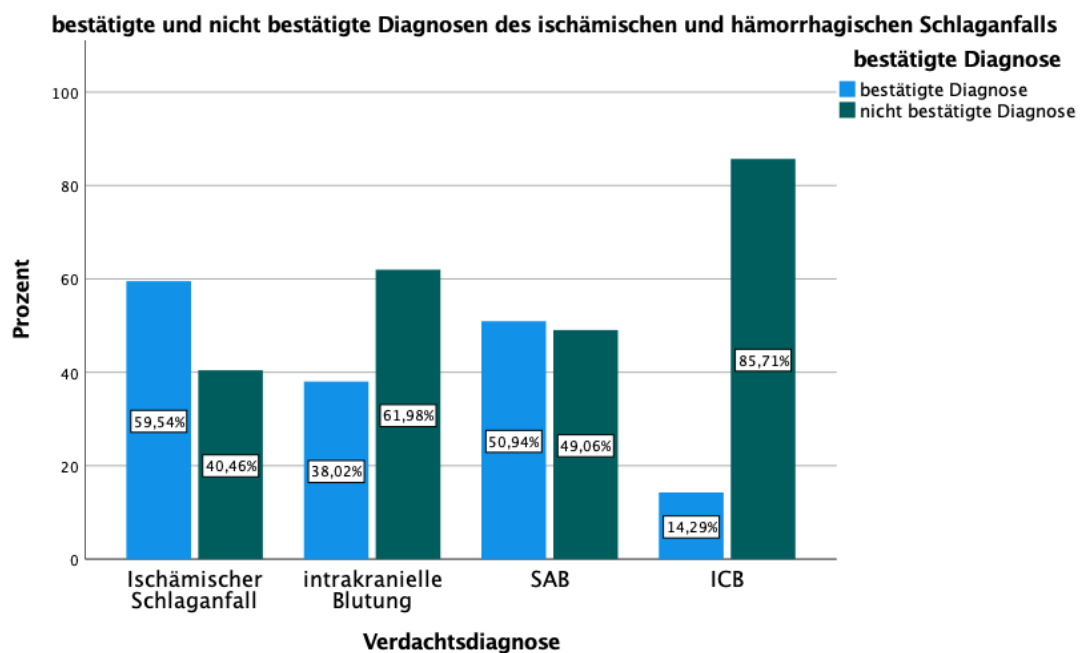


Abbildung 2: Bestätigte und nicht bestätigte Verdachtsdiagnosen des ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfalls

Eine Transitorische Ischämische Attacke (TIA, ICD-10-Diagnose G45) war die häufigste – neben den bereits genannten – gestellte Diagnose, welche sich zu Beginn der Symptome nicht von einer länger andauernden Ischämie unterscheiden lässt.

Diese wurde in der Auswertung zu der Gruppe der I64-Diagnosen hinzugezählt. Eine weitere häufige Diagnose war die eines nicht näher bezeichneten epileptischen Anfalls (G40.9) (Abbildung 3).

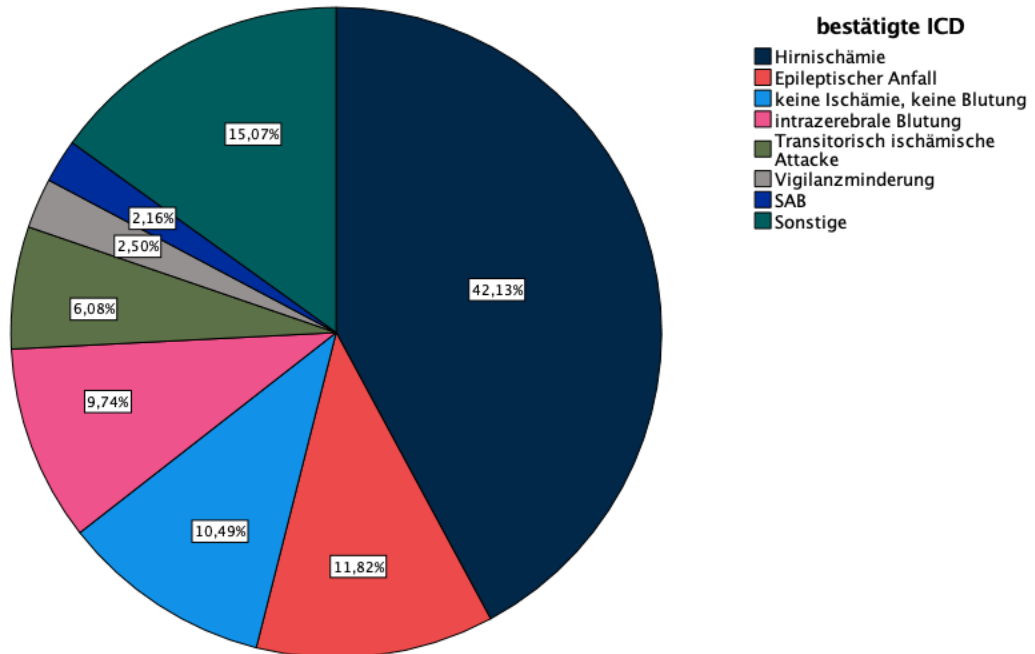


Abbildung 3: Klinisch bestätigte Diagnosen der Patienten, welche mit dem Verdacht auf einen ischämischen oder hämorrhagischen Infarkt in die Klinik eingewiesen wurden

Aufgrund einer fast zufälligen statistischen Verteilung der zutreffenden Verdachtsdiagnosen wurden mögliche Confounder-Diagnosen analysiert, welche in der Diskussion näher beleuchtet werden. Um valide Aussagen zu den Prädiktoren der Ischämie bzw. der Hämorrhagie treffen zu können, wurde der Datensatz nach bestätigten Diagnosen gefiltert und besagte Confounder-Diagnosen eliminiert.

Dies dezimierte den vorhandenen Datensatz auf 661 Patienten. Im Verlauf beziehen sich alle Aussagen auf den Datensatz mit krankenhausesärztlich bestätigten Diagnosen.

3.2 Geschlechtsverteilung

Das Geschlechtsverhältnis war nicht ausgeglichen und betrug im gesamten Datensatz jeweils 53% Patientinnen und 47% Patienten (Abbildung 4).

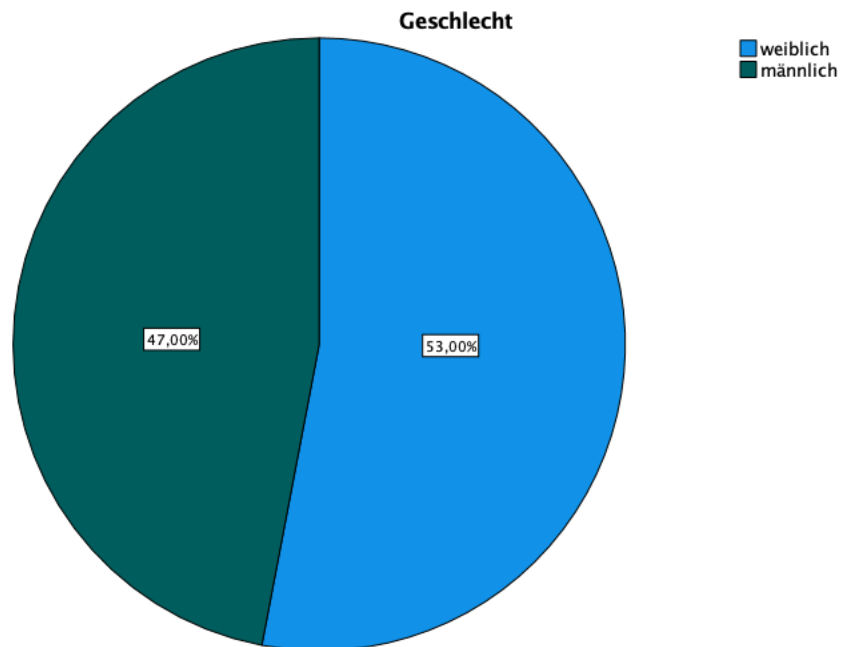


Abbildung 4: Geschlechterverteilung in der Gesamtstichprobe

In der Subgruppe der Hämorrhagien fanden sich 57% weibliche und nur 43% männliche Patienten, in der Subgruppe der Hämorrhagien betrug der Anteil der weiblichen Patienten 52,3%, wohingegen der Anteil der männlichen Patienten bei 47,7% lag.

3.3 Altersverteilung

Die Altersverteilung zeigte deutliche Unterschiede zwischen den Subgruppen. Das mediane Alter in der Ischämie-Gruppe lag bei 79 Jahren (MW: $77 \pm 12,3$ SD), wohingegen das mediane Alter in der Hämorrhagie-Gruppe bei 70,7 Jahren (MW: $67,5 \pm 14,8$ SD) lag. Bei genauerer Betrachtung zeigte sich in der Gruppe der Ischämien die größte Altersgruppe zwischen 80 und 90 Jahren (34,4%), gefolgt von der Altersgruppe zwischen 70 und 80 Jahren (31,2%) (Abbildung 5). Die Subgruppierung der Hämorrhagien zeigte eine Mehrheit in der Altersgruppe von 70 bis 80 Jahren (40,2%) (Abbildung 6).

Es zeigten sich vor allem in der Subgruppierung der jungen Patienten relevante Unterschiede. In der Gruppe der Ischämien waren nur 3,5% der Patienten jünger

als 50 Jahre, in der Gruppe der Hämorrhagien 13,7% der Patienten. In der Gruppe der Ischämien waren 10,6% der Patienten über 90 Jahre alt, in der Gruppe der Hämorrhagien hingegen 2,0% der Patienten.

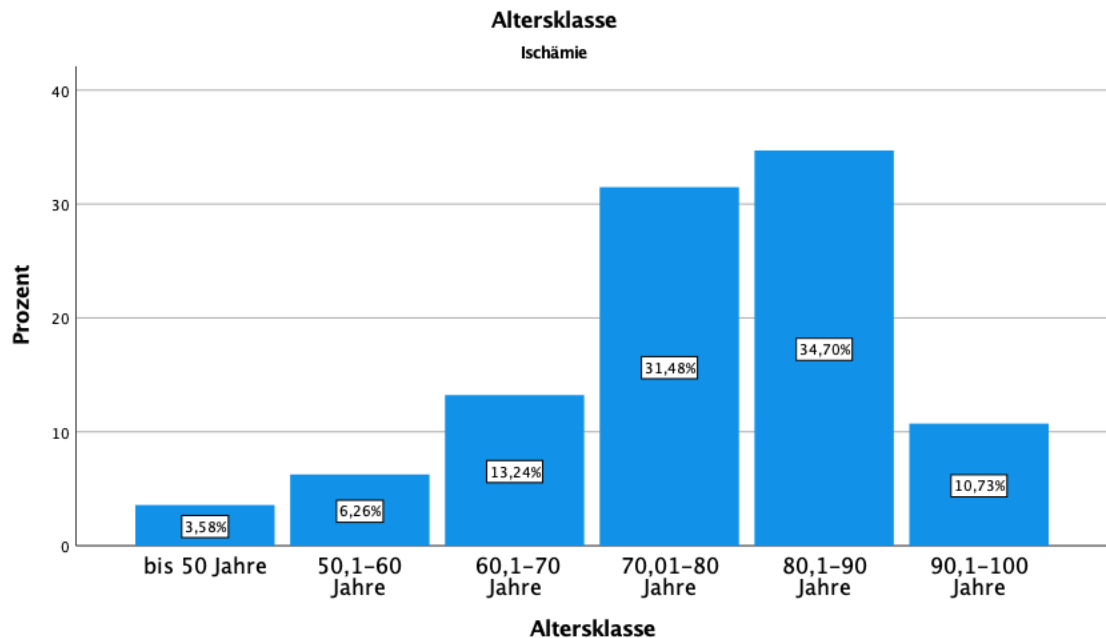


Abbildung 5: Altersverteilung in der Subgruppe der Ischämien

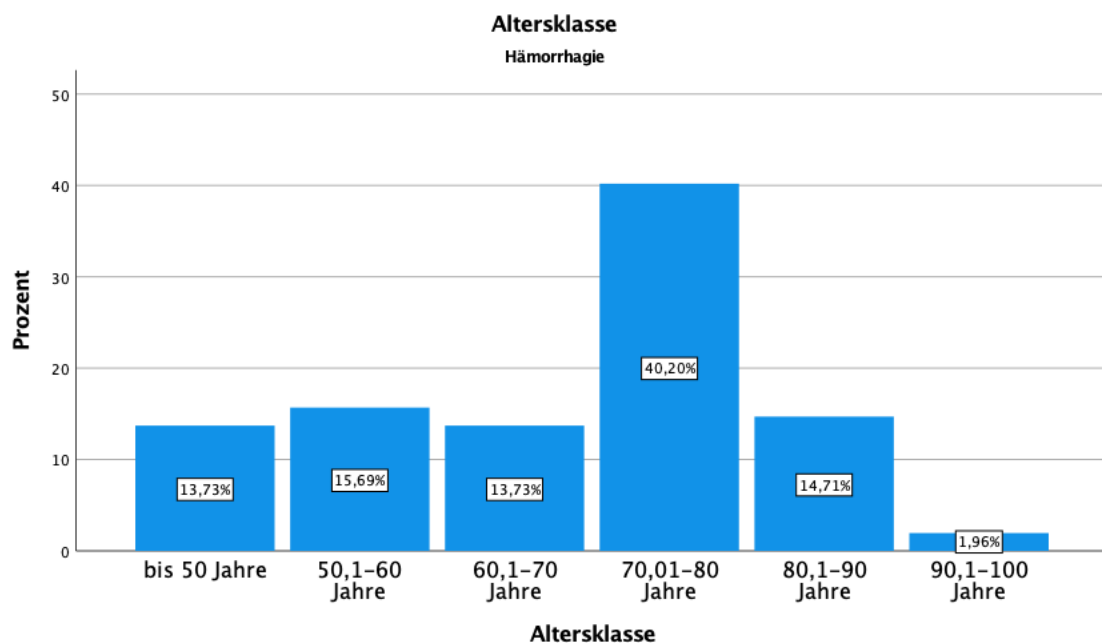


Abbildung 6: Altersverteilung in der Subgruppe der Hämorrhagien

Bei Betrachtung der Gesamtgruppe fiel zudem ein geschlechterspezifischer Unterschied auf. Das mediane Alter der weiblichen Patienten betrug 79,9 Jahre (MW 77,6

$\pm 13,1$ SD), wohingegen das mediane Alter der männlichen Patienten 74,2 Jahre (MW $73,2 \pm 12,9$ SD) betrug.

3.4 Kardiovaskuläre Faktoren

Der systolische Blutdruck in der Gruppe der bestätigten Diagnosen betrug im Mittel 160 mmHg (MW: $159,86 \pm 34$ SD), der diastolische Blutdruck lag bei 89 mmHg im Mittel (MW: $89 \pm 19,2$ SD). Die Herzfrequenz zeigte einen Median von 80 bpm (MW: $81,6 \pm 20$ SD).

In der Gruppe der Ischämien zeigten sich ähnliche Werte im Vergleich zur Gesamtgruppe. Der systolische Blutdruck lag bei 157 mmHg im Median (MW: $156,7 \pm 33$ SD), der diastolische Blutdruck im Median bei 85 mmHg (MW: $87,3 \pm 18,5$ SD) und die Herzfrequenz bei 79 bpm (MW: $81 \pm 19,4$ SD).

Ein größerer Unterschied zeigte sich in der Verteilung in der Gruppe der Hämorrhagien. Der systolische Blutdruck lag dort im Median bei 174,5 mmHg (MW: $176,6 \pm 34,6$ SD), der diastolische Blutdruck zeigte einen Median von 97 mmHg (MW: $98 \pm 20,5$ SD) und die Herzfrequenz ähnlich zu den vorangegangenen Gruppen einen Median von 80 bpm (MW: $84,7 \pm 23,2$ SD).

Bei der Interpretation des EKG- Rhythmus zeigten sich in der Gesamtgruppe 417 Patienten (62,6%) mit einem Sinusrhythmus, 176 Patienten (26,4%) mit einer Arrhythmia absoluta sowie 73 Patienten (11%) mit fehlenden Werten. Dies umfasste die Gruppe der Patienten (4,8%) mit Herzschrittmacher und dementsprechend nicht auswertbarem EKG und 41 Patienten (6,2%) mit fehlendem EKG (Abbildung 7).

In der Subgruppe der Ischämie zeigten 343 Patienten (60,8%) einen Sinusrhythmus, 153 Patienten (27,1%) eine Arrhythmia absoluta, 29 Patienten (5,1%) ein Schrittmacher-EKG und bei 39 Patienten (6,9%) wurde kein EKG-Rhythmus dokumentiert.

In der Gruppe der Hämorrhagien gab es 74 Patienten (72,5%) mit Sinusrhythmus, 23 Patienten (22,5%) mit Arrhythmia absoluta, 3 Patienten (2,9%) mit Schrittmacher-EKG und 2 Patienten (2%) ohne präklinisch angefertigtes EKG.

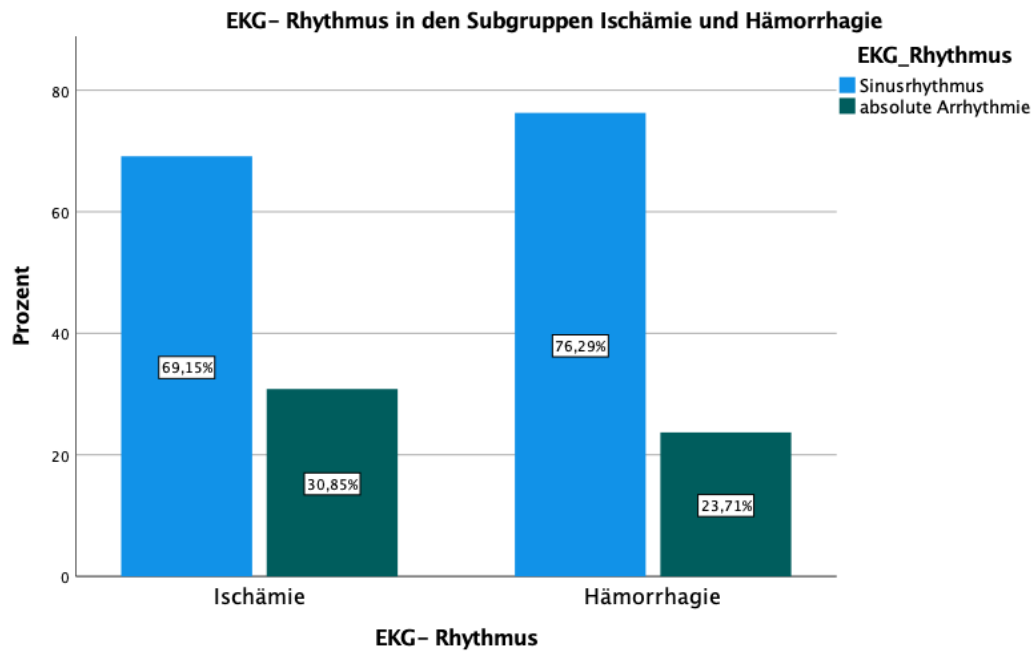


Abbildung 7: EKG- Rhythmus in der Subgruppe der Ischämie und Hämorrhagie

Zudem wurde die Gruppe der beatmeten Patienten näher beleuchtet. In der Gesamtgruppe wurden 592 (88,9%) Patienten nicht beatmet, 74 (11,1%) Patienten waren beatmet, davon 62 (60,8%) in der Gruppe der Hämorrhagien und nur 12 (2,1%) Patienten in der Gruppe der Ischämien (Abbildung 8).

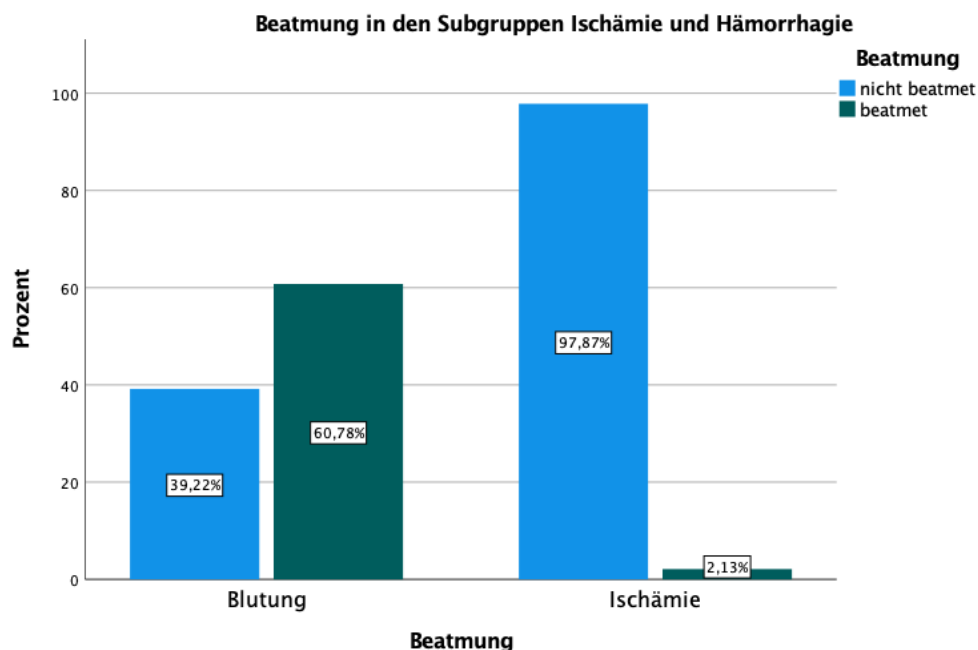


Abbildung 8: Beatmung in der Subgruppe der Ischämie und Hämorrhagie

3.5 Neurologischer Status

Der neurologische Status wurde mit Hilfe der Glasgow Coma Scale sowie des Bewusstseinszustands bewertet. Die GCS dient zur Bewertung von Bewusstseins- und Hirnfunktionsstörungen. Es können drei bis 15 Punkte vergeben werden. Ein bewusstseinsklarer, neurologisch unauffälliger Patient erhält 15 Punkte, bei starker Bewusstseins- und Hirnfunktionsstörung werden sieben bis zehn Punkte vergeben, ein tief komatöser Patient erhält drei bis fünf Punkte. Bei 18 Patienten fehlte die Dokumentation der GCS, daher betrug die Gesamtzahl der ausgewerteten Fälle $n = 666$.

3.5.1 Neurologischer Status: Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe erreichten 239 (35,9%) Patienten eine GCS- Punktzahl von 15. 14 Punkte erreichten 73 (11%) Patienten, 13 Punkte bekamen 65 (9,8%) Patienten, 12 Punkte erhielten 52 Patienten (7,8%), elf und zehn Punkte bekamen 45 (6,8%) bzw. 50 (7,5%) Patienten, neun Punkte wurden 27-mal (4,1%) vergeben, acht und sieben Punkte erreichten 12 (1,8%) bzw. neun (1,4%) Patienten, sechs Punkte erhielten 12 (1,8%) Patienten, fünf und vier Punkte wurden elf- (1,7%) und 12-mal (1,8%) vergeben, und die niedrigste Punktzahl drei wurde 41-mal (6,2%) diagnostiziert (Abbildung 9).

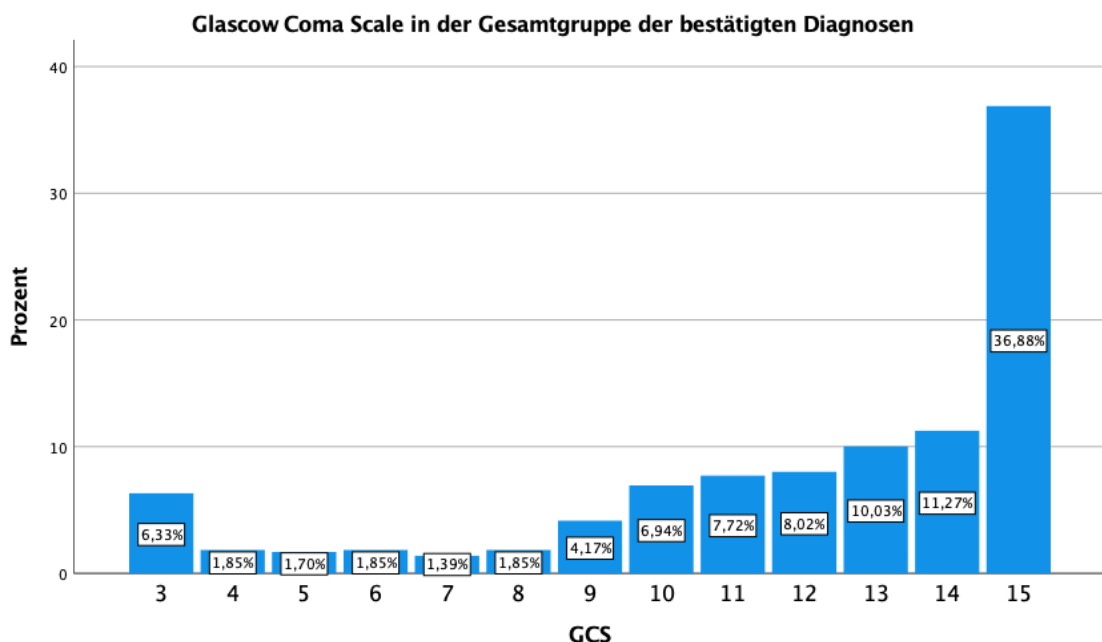


Abbildung 9: GCS- Verteilung in der Gesamtgruppe der bestätigten Diagnosen

Zusammenfassend hatten 239 Patienten (35,9%) keine Bewusstseinsstörung oder eine neurologische Beeinträchtigung. 190 (28,5%) Patienten hatten leichte neurologische Beeinträchtigungen und Bewusstseinsstörungen (GCS 14-12) und 122 (18,3%) stärkere Bewusstseins- und Hirnfunktionsstörungen (GCS 11-9). Bei 56 (8,4%) Patienten mit soporösem Bewusstseinszustand (GCS 8-4) und 41 (6,2%) Patienten mit komatösem Bewusstseinszustand waren die Schutzreflexe erloschen und die Indikation zur Intubation gegeben. In 18 (2,7%) Fällen waren die Werte nicht ermittelbar.

Der Bewusstseinsstatus wurde in vier Kategorien geteilt: wach (1), reagiert auf Ansprache (2), reagiert auf Schmerzreiz (3) und bewusstlos (4). Hier zeigten sich einige fehlende Werte (85 von 661, 15%), daher wurde der Bewusstseinsstatus hier in der deskriptiven Statistik erwähnt, aber nicht als Prädiktor in das Modell der logistischen Regression oder in den Klassifizierungsbaum aufgenommen.

Die Bewusstseinslage zeigte sich ähnlich verteilt wie die erhobene GCS: es gab 307 (46,1%) wache Patienten, 193 (29%) Patienten, welche auf Ansprache des Notarztes reagiert haben, 26 (3,9%) Patienten, welche nur auf einen Schmerzreiz des Notarztes reagiert haben, und 40 (6%) bewusstlose Patienten (Abbildung 10).

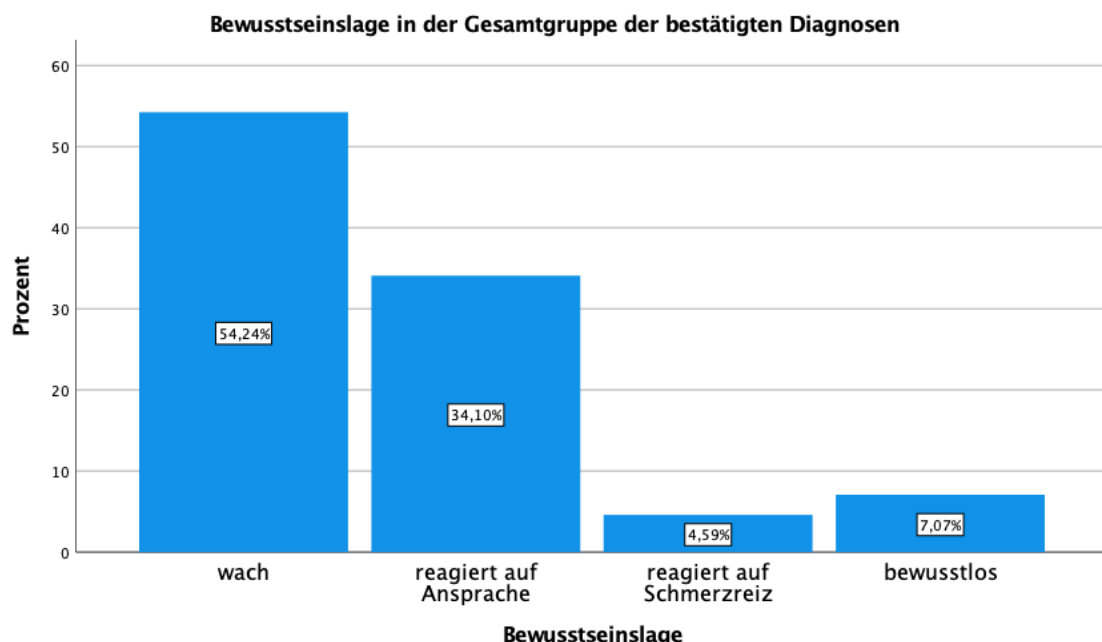


Abbildung 10: Bewusstseinslage in der Gesamtgruppe der bestätigten Diagnosen

In der Gesamtgruppe der bestätigten Diagnosen fand sich bei 416 (62,5%) der Patienten keine Hemiparese, bei 250 (37,5%) Patienten lag eine Hemiparese vor.

3.5.2 Neurologischer Status: Subgruppe Hämorrhagie

Bei der Gruppe der Hämorrhagien unterschied sich die Verteilung der GCS deutlich. Von den 102 bestätigten Fällen hatten sieben (6,9%) Patienten keine klinisch relevante Bewusstseinsstörung oder eine neurologische Beeinträchtigung. 18 (17,9%) Patienten hatten leichtgradige Bewusstseins- und Hirnfunktionsstörungen (GCS 14-12). Bei 14 (14%) Patienten waren die Neurologie und das Bewusstsein deutlich beeinträchtigt (GCS 11-9). Bei 29 (28,7%) Patienten mit soporösem Bewusstseinszustand sowie damit unzureichenden Schutzreflexen (GCS 8-4) und 33 (32,7%) komatösen Patienten (GCS 3) war die Indikation zur Intubation gegeben (Abbildung 11).

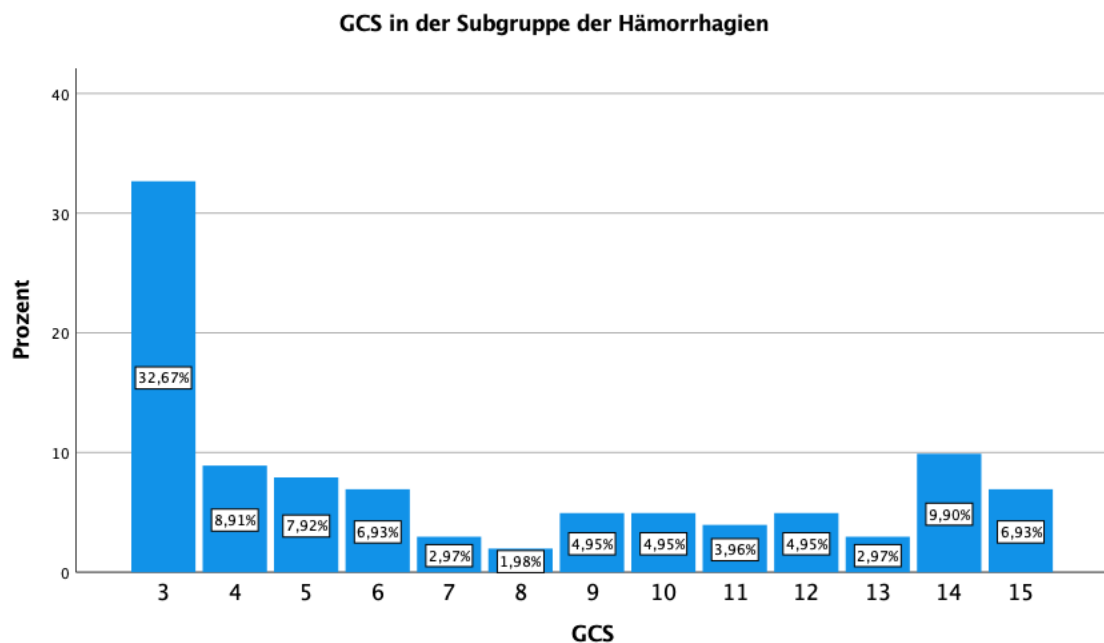


Abbildung 11: Glasgow Coma Scale in der Hämorrhagie- Gruppe

In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass 12 (13,2%) Patienten von der Bewusstseinslage her wach waren, 33 (36,3%) Patienten reagierten auf Ansprache, 14 (13,7%) Patienten reagierten nur auf Schmerzreiz und 32 (35,2%) Patienten waren bewusstlos.

In der Subgruppe der Hämorrhagie wiesen 83 (81,4%) Patienten keine Hemiparese auf, 19 (18,6%) Patienten zeigten in der Untersuchung eine halbseitige Lähmung.

3.5.3 Neurologischer Status: Subgruppe Ischämie

Die Gruppe der Ischämien umfasste 564 Fälle, davon zeigten 232 (42,4%) Patienten einen GCS-Wert von 15, einen GCS-Wert von 14 und 13 wiesen 62 (11,3%) und 63 (11,5%) Patienten auf, wohingegen nur acht (1,5%) Patienten einen komatösen Zustand (GCS 3) aufwiesen (Abbildung 12).

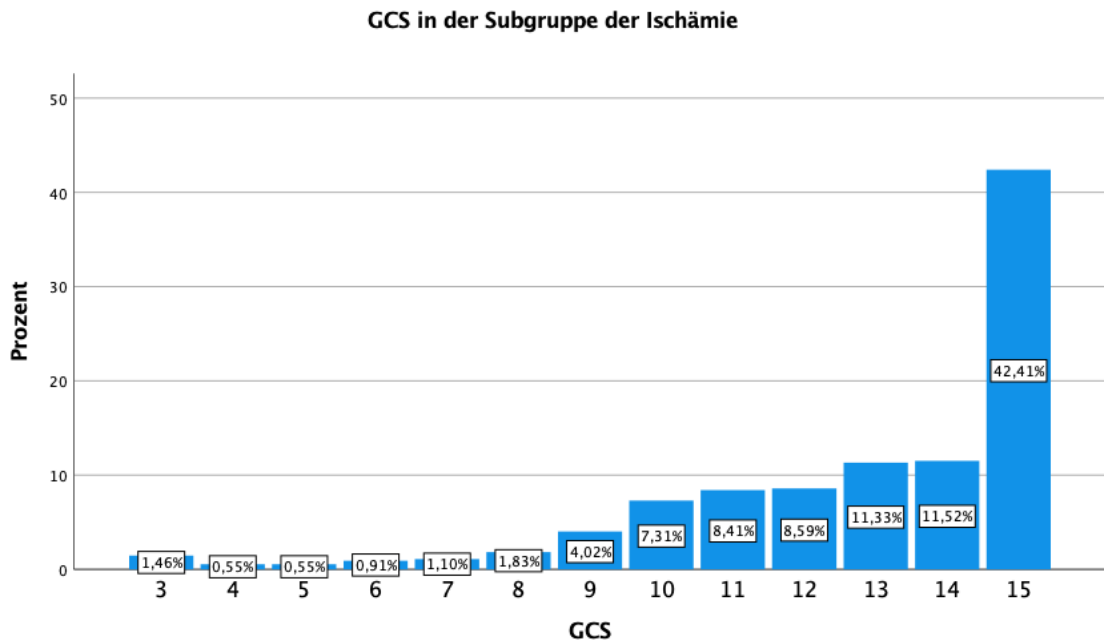


Abbildung 12: Glasgow Coma Scale in der Ischämie- Gruppe

Die Analyse der Bewusstseinslage in der Subgruppe der Ischämie ergab eine Anzahl von 295 (62,1%) wachen Patienten, 160 (33,7%) Patienten reagierten auf Ansprache, zwölf (2,15%) Patienten reagierten nur auf Schmerzreiz und acht (1,7%) Patienten waren ohne Bewusstsein.

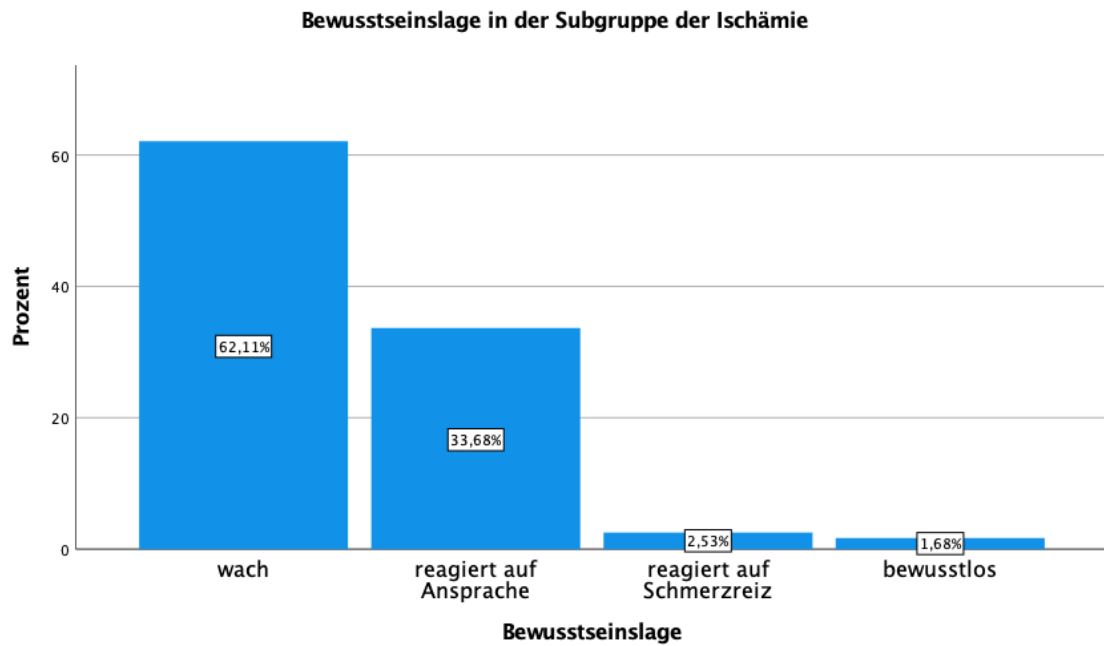


Abbildung 13: Bewusstseinslage der Patienten in der Subgruppe der Ischämien

In der Subgruppe der Ischämie zeigten 333 (59%) Patienten keine Halbseitenlähmung, 231 (41%) Patienten wiesen eine Hemiparese auf.

3.6 Einfluss der Prädiktoren auf das Vorliegen einer Ischämie

Um den Einfluss verschiedener Prädiktoren (Alter, Geschlecht, systolischer und diastolischer Blutdruck, Arrhythmie, GCS und Beatmung) auf eine vorliegende Ischämie zu analysieren (Tabelle 4), wurde eine multiple binär logistische Regression angewendet. In der ersten Version wurden 547 (82,1%) Fälle in die Analyse einbezogen, 119 (17,9%) Fälle wurden aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen. Da das Nagelkerke R-Quadrat für dieses Modell bei 0,634 lag, ist davon auszugehen, dass das Regressionsmodell eine gute Erklärungsgüte hat. Ebenso zeigte sich der Hosmer-Lemeshow-Test mit $p=0,349$ nicht signifikant, was für eine geringe Abweichung zwischen Vorhergesagtem und Beobachtetem spricht.

Die formulierte Nullhypothese lautete: Es kann anhand der angeführten Prädiktoren keine Aussage getroffen werden, ob eine Ischämie oder eine Hämorrhagie vorliegt.

Tabelle 4: Darstellung der logistischen Regression und die Signifikanz der betrachteten Werte

Schritt 1	Re- gress.Ko- eff. B	Stan- dardfeh- ler	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzin- tervall für EXP(B)	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Systoli- scher Blut- druck	-0,013	0,007	0,072	0,987	0,973	1,001
Diastoli- scher Blut- druck	-0,022	0,012	0,061	0,978	0,956	1,0001
Alter	0,061	0,013	<0,001	1,063	1,035	1,091
GCS	0,320	0,057	<0,001	1,377	1,232	1,540
Ge- schlecht (weiblich)	0,589	0,365	0,107	1,803	0,881	3,690
Hemi- parese	0,216	0,376	0,566	1,231	0,594	2,592
Absolute Arrhyth- mie	0,202	0,426	0,634	1,224	0,532	2,819
Beatmung	-2,557	0,519	<0,001	0,078	0,028	0,215
Konstante	-1,906	1,402	0,174	0,149		

Es zeigte sich für das Alter eine signifikanter p-Wert von <0,0001 bei einer Odds Ratio von 1,063 (95% CI 1,035 bis 1,091). Die relative Wahrscheinlichkeit von 6,1% ergab eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Ischämie mit steigendem Alter.

Die GCS als unabhängiger Prädiktor zeigte ebenfalls Signifikanz bei einem Regressionskoeffizienten von 0,32 bei einer vorliegenden Odds Ratio von 1,377 (95% CI 1,232 bis 1,540) und einer damit einhergehenden relativen Wahrscheinlichkeit von 37,7% für eine Ischämie bei höheren GCS-Werten.

Als letzter signifikanter Wert mit einem Regressionskoeffizienten von -2,557 und einer Odds Ratio von 0,078 (95% CI 0,028 bis 0,215) konnte die Beatmung identifiziert werden. Die relative Wahrscheinlichkeit von 92% ergab eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Hämorrhagie bei einer Beatmung des Patienten.

In diesen Fällen konnte die Nullhypothese abgelehnt werden.

Für die weiteren in die Regression mit aufgenommenen Prädiktoren konnten keine signifikanten p-Werte oder aussagekräftige Regressionskoeffizienten nachgewiesen werden. Das Geschlecht wies eine Odds Ratio von 1,803 (95% CI 0,881 bis 3,690) auf, die absolute Arrhythmie zeigte eine Odds Ratio von 1,224 (95% CI 0,532 bis 2,819). Der systolische und diastolische Blutdruck zeigte keine signifikanten p-Werte von 0,072 und 0,061 bei Regressionskoeffizienten von -0,013 und -0,022.

Das Vorhandensein einer Hemiparese blieb ebenfalls ohne Signifikanz mit einem p-Wert von 0,566 und einer Odds Ratio von 1,241 (95% CI 0,594 bis 2,592). Damit musste die Nullhypothese angenommen werden, da keine signifikanten Unterschiede zwischen Ischämie und Hämorrhagie für genannte Prädiktoren nachgewiesen werden konnten.

3.7 Fehlende Werte

Nach der Durchführung der logistischen Regression mit einem Patientenkollektiv von 541 wurde eine Analyse der fehlenden Werte durchgeführt. Es zeigten sich neun (1,3%) fehlende Werte bei der Systole, 18 (2,7%) bei der GCS, 37 (5,6%) bei der Diastole und 73 (11%) bei dem EKG- Rhythmus.

Aufgrund der Annahme, dass die Daten zufällig (Missing at random) fehlten, wurde die in SPSS implementierte, vollständig konditionale Spezifikation verwendet und insgesamt fünf Imputationen durchgeführt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Auflistung der Prädiktoren, welche fehlende Werte aufwiesen mit Angabe der Häufigkeit und der Anzahl der imputierten Werte

	Typ	Effekte	Fehlende Werte	Imputierte Werte
Systole	Lineare Regression	Geschlecht, Schrittmacher-EKG, Hemiparese, Beatmung, EKG-Rhythmus, Alter, GCS, Diastole	9	45
GCS	Lineare Regression	Geschlecht, Schrittmacher-EKG, Hemiparese, Beatmung, EKG-Rhythmus, Alter, Systole, Diastole	18	90
Diastole	Lineare Regression	Geschlecht, Schrittmacher-EKG, Hemiparese, Beatmung, EKG-Rhythmus, Alter, Systole, GCS	38	190
EKG-Rhythmus	Logistische Regression	Geschlecht, Schrittmacher-EKG, Hemiparese, Beatmung, Alter, Systole, GCS, Diastole	73	365

Mithilfe der imputierten Daten und einem größeren Datensatz von 666 Patienten (initial 541 Patienten) wurde erneut eine logistische Regression mit den identischen Prädiktoren durchgeführt.

Das Nagelkerke R-Quadrat lag erneut $>0,5$, ebenso stieg das -2 Log-Likelihood mit den imputierten Daten von 238,162 auf >280 , dies deutete ebenfalls auf eine bessere Modellgüte hin (Tabelle 6).

Tabelle 6: Darstellung der Modellgüte des Modells mit den imputierten Werten

Imputations- nummer	Schritt	-2 Lig-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
Originaldaten	1	238,162	0,379	0,633
1	1	286,424	0,347	0,603
2	1	288,072	0,345	0,600
3	1	281,684	0,352	0,611
4	1	282,712	0,351	0,610
5	1	281,577	0,352	0,611

Es fand sich eine unveränderte Signifikanz der Prädiktoren im Vergleich zu der binären logistischen Regression mit der kleineren Stichprobe. Das Alter zeigte in dem Datensatz der kombinierten Imputation eine Odds Ratio von 1,057 (95% CI 1,033 bis 1,082), der Prädiktor GCS sprach ebenfalls für das Vorliegen einer Ischämie bei einem höheren Wert, die Odds Ratio lag hier bei 1,345 (95% CI 1,211 bis 1,493). Zuletzt konnte der Prädiktor der Beatmung mit einer Odds Ratio von 0,083 (95% CI 0,032 bis 0,214) zeigen, dass bei notwendiger maschineller Beatmung des Patienten die relative Wahrscheinlichkeit mit 91,7% für eine Hämorrhagie deutlich höher war als für eine Ischämie.

Die anderen Prädiktoren blieben ebenso ohne Signifikanz (Tabelle 7).

Tabelle 7: Darstellung der binär logistischen Regression der Original- und der kombinierten imputierten Daten im Vergleich

Imputationsnummer		Regress.Koeff. B	Standardfehler	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
Original-	Alter	0,061	0,013	<0,001	1,063	1,035	1,091
	Ge- schlecht	0,609	0,364	0,094	1,839	0,901	3,754
	Sinus- rhyth- mus	0,188	0,424	0,657	1,207	0,526	2,770
	Syst. Blut- druck	-0,013	0,007	0,069	0,987	0,972	1,001
	Diast. Blut- druck	-0,023	0,012	0,056	0,978	0,955	1,001
	GCS	0,326	0,056	<0,001	1,385	1,240	1,546
	Beat- mung	-2,555	0,520	<0,001	0,078	0,028	0,215
	Kon- stante	-1,833	1,387	0,186	0,160		

Imputationsnummer		Regress.Koeff. B	Standardfehler	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
Kombi- niert	Alter	0,055	0,012	<0,001	1,057	1,033	1,082
	Ge- schlec ht	0,475	0,332	0,153	1,608	0,839	3,082

	Sinus- rhyth- mus	0,219	0,392	0,577	1,244	0,577	2,683
	Syst. Blut- druck	-0,014	0,007	0,054	0,987	0,973	1,000
	Diast. Blut- druck	-0,021	0,011	0,056	0,979	0,958	1,001
	GCS	0,296	0,053	<0,001	1,345	1,211	1,493
	Beat- mung	-2,485	0,481	<0,001	0,083	0,032	0,214
	Kon- stante	-1,067	1,251	0,394	0,344	0,030	3,992

3.8 Vorhergesagte Eintrittswahrscheinlichkeiten einer Ischämie und Hämorrhagie

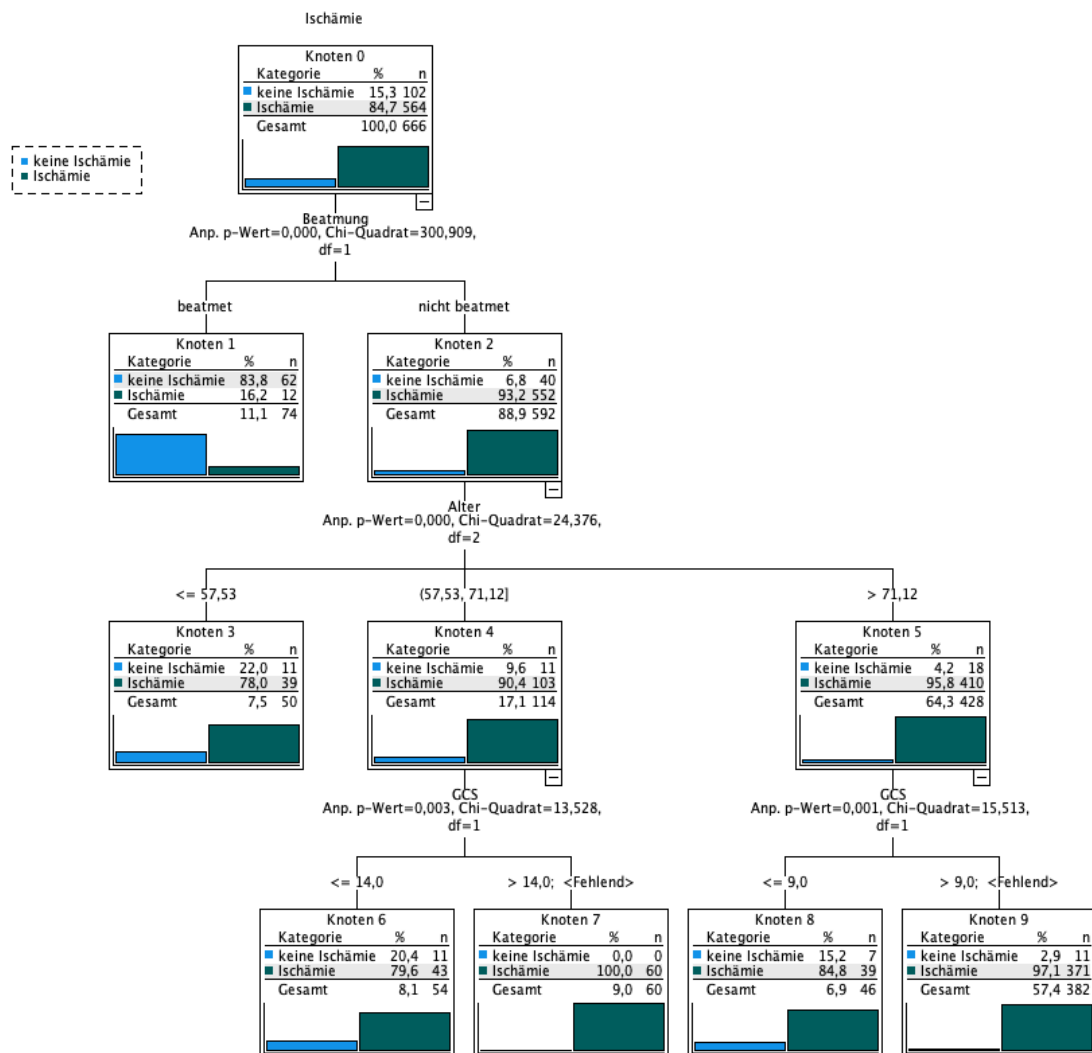


Abbildung 14: Klassifizierungsbaum zur Entscheidung, ob eine Ischämie oder Hämorrhagie vorliegt (df=degree of freedom $\hat{=}$ n-1; gibt die Schätzgenauigkeit des Tests an; Anp.=Anpassungstest; schätzt, wie gut die beobachteten Daten zu den erwarteten Daten passen.)

Der Klassifizierungsbaum wurde erstellt zur Visualisierung eines komplexen Entscheidungsprozesses, ob eine Ischämie oder Hämorrhagie vorliegt und gibt Schätzungen über die Eintrittswahrscheinlichkeiten der beleuchteten Entscheidungen an (2.4).

Für den Klassifizierungsbaum wurde die Gesamtzahl der bestätigten Diagnosen betrachtet, dies ergab ein n von 666 Patienten, davon 102 Patienten mit einer Hämorrhagie (15,3%) und 564 Patienten mit einer Ischämie (84,7%).

Die erste vorgegebene Entscheidung beinhaltete, ob eine Beatmung des Patienten vorlag, der Chi-Quadrat-Wert lag bei 300,91, der korrelierte p-Wert lag bei $<0,0001$. Dies führte zu den ersten beiden Knotenpunkten, der erste Knoten ergab eine Wahrscheinlichkeit von 83,8% ($n=62$) für eine Hämorrhagie, wenn eine Beatmung der Patienten vorlag und nur 16,2% ($n=12$) für eine vorliegende Ischämie. Es fand sich keine weitere statistisch signifikante Möglichkeit zur Unterteilung der Subgruppe der beatmeten Patienten, daher reduzierte sich das betrachtete Patientenkollektiv um 74 Patienten an Knotenpunkt 1. Für die Population in dieser Studie stellte dies damit einen ersten Endpunkt dar.

Am zweiten Knoten ergab sich eine Wahrscheinlichkeit von 93,2% ($n=592$), dass Patienten mit einer Ischämie nicht beatmet werden mussten und nur eine Wahrscheinlichkeit von 6,8% ($n=40$), dass es sich um Patienten mit einer Hämorrhagie handelte, für die es aber keine Indikation für eine Beatmung gab.

Die zweite Entscheidung im Entscheidungsbaum wurde anhand des Alters nicht beatmeter Patienten ($n=592$) getroffen. Diese Werte wurden ebenfalls mit Hilfe von Chi-Quadrat-Tests durch Korrelation der beobachteten und geschätzten Auftretenswahrscheinlichkeiten berechnet. Die Alters-Grenzwerte ergaben sich durch die berechneten signifikanten Ergebnisse (p-Wert $<0,05$). Der Chi-Quadrat-Wert lag bei 24,376. Bei einem Alter $\leq 57,53$ Jahre ($p < 0,0001$) betrug die Wahrscheinlichkeit für eine Hämorrhagie 22% ($n=11$) und für eine Ischämie 78% ($n=39$). Der Knotenpunkt 3 stellte ebenfalls einen Endpunkt dar, das Patientenkollektiv reduzierte sich um weitere 50 Patienten.

Der vierte Knotenpunkt beinhaltete das Kollektiv der nicht beatmeten Patienten, bei denen das Patientenalter zwischen 57,53 und 71,12 Jahren lag. Hier betrug die Wahrscheinlichkeit einer Ischämie 90,4% ($n=103$) und die Wahrscheinlichkeit einer Hämorrhagie 9,6% ($n=11$). An diesem vierten Knotenpunkt konnte mit Hilfe des GCS-Werts eine weitere Entscheidung zur besseren Differenzierbarkeit der Vorhersage getroffen werden. Dies wurde ebenfalls mittels Chi-Quadrat-Tests durchgeführt und die signifikanteste Aussage mit dem kleinsten korreliertem p-Wert ausgewählt. Der korrelierte p-Wert lag an dieser Stelle bei 0,003 und das Chi-Quadrat ergab 13,528. Somit konnte durch eine weitere Unterteilung des Datensatzes durch die Einteilung in GCS-Werte ein zusätzlicher Informationsgewinn erfolgen. Bei einer GCS ≤ 14 Punkte betrug die Wahrscheinlichkeit für eine Ischämie 79,6% ($n=43$) und

die Wahrscheinlichkeit für eine Hämorrhagie 20,4% (n=11). Bei einer GCS >14 Punkte betrug die Wahrscheinlichkeit für eine Hämorrhagie 0%, die Wahrscheinlichkeit für eine Ischämie hingegen 100% (n=60). Dies stellte die Endpunkte 6 und 7 dar.

Am fünften Knotenpunkt wurden zur weiteren Differenzierung Patienten mit einem Alter >71,12 Jahre betrachtet. Hier betrug die Wahrscheinlichkeit für eine Ischämie 95,8% (n=428), wohingegen die Wahrscheinlichkeit für eine Hämorrhagie nur bei 4,2% (n=18) lag. Auch hier konnte eine statistisch signifikante weitere Unterteilung erfolgen, der Chi-Quadrat-Test betrug 15,513, der zugehörige p-Wert betrug 0,001.

Bei einem Alter >71,12 Jahre und einer GCS >9 betrug die Wahrscheinlichkeit für eine Ischämie 97,1% (n=371), die Wahrscheinlichkeit für eine Hämorrhagie betrug im Vergleich dazu nur 2,9% (n=11). Bei einer vorliegenden GCS <9 Punkte betrug die Wahrscheinlichkeit 15,2% (n=7) für das Vorliegen einer Hämorrhagie, wohingegen das Auftreten einer Ischämie sich auf 84,8% (n=39) belief. Dies stellte die Endpunkte 8 und 9 dar.

Die Kreuztabelle zwischen den vorhergesagten und beobachteten Werten ergab eine korrekte Vorhersage von 97,9% der Ischämien und 60,8% der Hämorrhagien, bei einem Gesamtprozentsatz von 92,2% korrekter Vorhersagen (Tabelle 8: Kreuztabelle zwischen vorhergesagten und beobachteten Wahrscheinlichkeiten Tabelle 8).

Tabelle 8: Kreuztabelle zwischen vorhergesagten und beobachteten Wahrscheinlichkeiten

Beobachtet	Vorhergesagt		
	keine Ischämie	Ischämie	Prozent korrekt
Keine Ischämie	62	40	60,8%
Ischämie	12	552	97,9%
Gesamtprozentsatz	11,1%	88,9%	82,2%

4 Diskussion

Im Folgenden werden die in dieser Untersuchung gefundenen Ergebnisse mit Blick auf die drei Fragestellungen, ob durch Notärzte die Diagnose ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall treffsicher gestellt werden kann, welche von den Verdachtsdiagnosen abweichende Diagnosen häufig sind und ob es anamnestische oder klinische Befundkonstellationen gibt, die mit einer bestimmten Form eines Schlaganfalls korrelieren, kritisch diskutiert.

4.1 Klinische Relevanz

Der Schlaganfall ist weltweit die zweithäufigste Todesursache und eine wichtige Ursache für eine erworbene Behinderung im Erwachsenenalter. In Deutschland beträgt die 12-Monatsprävalenz eines Schlaganfalls oder chronischer Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in einem Alter >74 Jahre 6,4% bei Frauen und 6,1% bei Männern (Busch und Kuhnert 2017). Für eine bessere Versorgung ist die Verkürzung der präklinischen und innerklinischen Zeitintervalle – vom ersten Kontakt des Patienten mit dem Gesundheitssystem bis zur Diagnosestellung und dem Beginn der Therapie – entscheidend. Eine schnellstmögliche spezifische innerklinische Versorgung eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls verbessert die Prognose und das Outcome der Patienten maßgeblich (Saver et al. 2013; Emberson et al. 2014). Hierzu tragen unter anderem Schulungen des präklinischen Rettungsdienstpersonals und die Etablierung von vereinfachten Scores bei, um frühzeitig die Verdachtsdiagnose eines Schlaganfalls stellen zu können. Allerdings ist die gängige wissenschaftliche Meinung, dass eine präklinische Unterscheidung zwischen Ischämie und Hämorrhagie ohne bildgebende Verfahren nicht möglich ist (Oostema et al. 2015; Schwert und Bätzner 2018).

Die vorliegende Studie evaluiert, ob die Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls bzw. eines hämorrhagischen Schlaganfalls treffsicher gestellt werden kann, zeigt klinische Unterschiede der beiden Krankheitsbilder auf und bietet ein Modell für eine mögliche Vorhersagbarkeit dieser unterschiedlichen Schlaganfallformen an. Die Forschungsfragen und die Studie sind daher von klinischer Relevanz.

4.2 Studiendesign

Für die Untersuchung wurde ein retrospektives Studiendesign gewählt. Die Daten wurden aus allen Rettungsdienst-Einsätzen der Göttinger Notärzte aus den Jahre 2011 bis 2017 extrahiert. Gesucht wurde nach Einsätzen, bei denen Patienten mit der Verdachtsdiagnose Schlaganfall, entsprechend einer ICD10-Codierung I61.9 bis I64, in die Universitätsmedizin Göttingen eingewiesen wurden. Die Kategorisierung, ob eine Einweisung unter der Verdachtsdiagnose eines ischämischen bzw. eines hämorrhagischen Schlaganfalls gestellt wurde, erfolgte anhand der auf dem Notarzteinsatzprotokoll dokumentierten Verdachtsdiagnose sowie der Entscheidung eines Notarztes einen Patienten über die neurologisch-konservative Notaufnahme – bei vermutetem ischämischem Schlaganfall - oder über den neurochirurgischen Schockraum – bei vermutetem hämorrhagischen Schlaganfall – in das Universitätsklinikum einzuweisen. Diese Differenzierung war möglich, da bei der Aufnahme von Patienten in die zentrale Notaufnahme der Universitätsmedizin eine räumliche Zuweisung in Abhängigkeit von der Diagnose erfolgt. Wurde als Verdachtsdiagnose auf dem Notarzt-Einsatzprotokoll handschriftlich „Apoplex“ dokumentiert, wurde der Fall als ICD-Diagnose I64 codiert und als ischämischer Schlaganfall gewertet. Allerdings ist die ICD10-Codierung nicht eindeutig: „I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet“ (DIMDI ICD-10-GM Version 2018). Um die formulierte Verdachtsdiagnose exakt zu erfassen, erfolgte die Durchsicht aller Notarzteinsatzprotokolle im Original zur Bestätigung der codierten Diagnose. Bei einer Abweichung zwischen handschriftlich dokumentierter und codierter Diagnose erfolgte der Ausschluss der Daten. Die damit verbundenen Limitationen werden in Kapitel 4.7 diskutiert.

4.3 Patientenkollektiv

Ausgewählt wurden alle Fälle von Primäreinsätzen mit der Verdachtsdiagnose eines Schlaganfalls. Patienten mit einem Schlaganfall, welche im Rahmen einer Sekundärverlegung zugewiesen wurden, wurden ausgeschlossen, da in diesen Fällen bereits eine klinische Diagnose mit Hilfe von bildgebenden Verfahren gestellt wurde. Primär wurden 1201 Patientenfälle mit der Verdachtsdiagnose eines Schlaganfalls identifiziert. 535 Fälle wurden nicht weiter analysiert, da weder die Verdachtsdiagnose eines ischämischen noch eines hämorrhagischen Schlaganfalls klinisch und

in der cCT-Diagnostik bestätigt werden konnte. Dies entspricht einem Anteil von 44,5%. Bei 126 (10,5%) dieser neurologisch auffälligen Patienten wurde keine endgültige Entlass-Diagnose gestellt. Bei den verbleibenden 408 (34%) Patienten waren ein epileptischer Anfall, eine Exsikkose oder eine nicht näher beschriebene Vigilanz-Minderung der jeweilige Grund für eine Einweisung mit der Verdachtsdiagnose auf einen Schlaganfall. Nicht selten wurde bei diesen Patienten auf den Einsatzprotokollen unter anderem „Ausschluss Apoplex“ dokumentiert, da ein Schlaganfall in der Anamnese bekannt war. Dies bedeutet, dass ein relevanter Anteil der Patienten als sogenannte Stroke-Mimics klassifiziert werden können. In der Literatur liegt der Anteil von Stroke-Mimics bei 30-43% (Lieberman und Prabhakaran 2017; Ali et al. 2018; McClelland et al. 2019). Bei Stroke-Mimics können somatische und funktionelle Ursachen unterschieden werden. Somatische Ursachen sind bei 50-80% dieser Gehirnfunktionsstörungen zu finden und können sowohl ohne strukturelle Läsionen (Migräne, peripherer Schwindel) als auch mit strukturellen Läsionen (Epilepsie, hypertensive Krise – die u. a. ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom [PRES] auslösen kann – Multiple Sklerose, Meningitis) auftreten. Zudem sind systemische Zustände (Elektrolytstörungen, Hypo- und Hyperglykämien, akutes Leberversagen) zu differenzieren. Davon abzugrenzen sind Depressionen, funktionelle Störungen und Somatisierungen (Sen und Oppenheimer 2008; H. Buck et al. 2021). In dieser Untersuchung wurden die Fälle der Schlaganfall-Imitatoren nicht weiter analysiert.

Es konnte in Studien zudem gezeigt werden, dass die Schulung von Disponenten in Rettungsleitstellen einen relevanten Einfluss auf die Versorgung von Schlaganfall-Patienten hat. Sind Disponenten geschult, wird der Rettungsdienst nicht nur häufiger unter der korrekten Verdachtsdiagnose zu Patienten alarmiert, sondern diese Patienten werden auch häufiger hinsichtlich eines Schlaganfalls untersucht und die korrekte Diagnose Schlaganfall signifikant häufiger gestellt (Oostema et al. 2018). Dass der Rettungsdienst zu Patienten mit Stroke-Mimics unter dem Einsatzstichwort Schlaganfall alarmiert wurde und diese auch mit der Verdachtsdiagnose Schlaganfall eingewiesen wurden, darf nicht als Indikator einer schlechten Qualität interpretiert werden, da ein Schlaganfall in der Mehrzahl dieser Fälle erst innerklinisch durch eine bildgebende Diagnostik ausgeschlossen werden kann. Zudem ist bei Patienten mit akuten neurologischen Störungen das vorrangige Ziel, durch eine kurze Prähospitalzeit innerklinisch so schnell wie möglich – in den meisten Fällen

mit Hilfe einer Bildgebung – einen Schlaganfall auszuschließen oder ggf. zu bestätigen. Mit Blick auf die Fragestellung in dieser Untersuchung sollte bedacht werden, dass Patienten mit Stroke-Mimics selten Kriterien erfüllen, die an einen hämorrhagischen Schlaganfall denken lassen.

Bei den definitiven Schlaganfall-Diagnosen ist ein deutliches Ungleichgewicht bezüglich der Häufigkeit von ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen festzustellen: Ischämische Schlaganfälle wurden in 79% der Fälle diagnostiziert, deutlich mehr als hämorrhagische Schlaganfälle mit 21%. Diese Verteilung entspricht der in der Literatur beschriebenen epidemiologischen Verteilung (Béjot et al. 2016; Hennerici et al. 2017), weswegen von einer repräsentativen Stichprobe auszugehen ist. Bei statistischen Auswertungen sollte zwar ein sogenanntes balanciertes Design angestrebt werden, da die Test-Power damit am höchsten ist, allerdings ist die vorliegende Stichprobe groß genug, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Zudem ist dies ein Phänomen, welches in Beobachtungsstudien häufig vorliegt, da man die Auftretenswahrscheinlichkeit des Merkmals nicht beeinflussen kann (Rauch et al. 2019).

4.4 Geschlecht und Alter

Die deskriptiven Ergebnisse der Studie zeigen, dass in der Gesamtgruppe weibliche Patienten häufiger von einem Schlaganfall betroffen sind als männliche. In der multiplen binären logistischen Regression kann dies allerdings nicht bestätigt werden. Zudem fällt in der deskriptiven geschlechtsspezifischen Betrachtung auf, dass das mediane Alter der weiblichen Patienten über dem Alter der männlichen Patienten liegt, was in der logistischen Regression allerdings ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich war. Frauen haben statistisch eine längere Lebenserwartung und die Lebenszeitprävalenz für einen Schlaganfall ist leicht erhöht. Zudem konnte in Metaanalysen gezeigt werden, dass Frauen älter sind zum Zeitpunkt des Schlaganfalls, mehr Komorbiditäten aufweisen und statistisch häufiger alleine leben, was das Risiko für einen Schlaganfall mit einschränkenden neurologischen Defiziten erhöht (Palm et al. 2012; Berglund et al. 2017; Ahangar et al. 2018).

Dementgegen stehen einige europäische, australische und asiatische Studien, welche zeigen konnten, dass Männer bis zum 80. Lebensjahr ein höheres Risiko für

eine intrakranielle Blutung haben als Frauen im gleichen Alter. Ab dem 80. Lebensjahr verschiebt sich das Risiko zuungunsten der Frauen (Thrift et al. 2009; Hsieh et al. 2016). Lediglich das Risiko einer Subarachnoidalblutung scheint bei Frauen erhöht zu sein. Die Inzidenz der Frauen, eine SAB zu erleiden, ist 1,24 mal höher als bei Männern (de Rooij et al. 2007).

In der logistischen Regression zeigt sich, dass es bei Patienten mit einem höheren Alter signifikant wahrscheinlicher ist, einen ischämischen Schlaganfall statt eines hämorrhagischen Schlaganfalls zu erleiden. Vice versa konnte mit Hilfe der vorhergesagten Eintrittswahrscheinlichkeiten gezeigt werden, dass das Risiko, eine Hämorrhagie zu erleiden, mit geringerem Lebensalter erhöht ist. Dieses Ergebnis findet sich auch in der Studie von Toyoda. Demnach liegt das mittlere Alter bei einem ischämischen Schlaganfall bei 74 [IQR 66-82] Jahren, bei einer intrazerebralen Blutung bei 70 [IQR 59-79] Jahren und bei einer subarachnoidalen Blutung bei 64 [IQR 53-75] Jahren (Toyoda et al. 2022). In einer Studie, welche 2009 publiziert wurde, war diese Tendenz nicht erkennbar. Hier zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, Alter und arteriellem Hypertonus zwischen Patienten mit zerebraler Ischämie oder Hämorrhagie (Andersen et al. 2009). Zudem konnten mehrere Studien als Entwicklung der letzten Jahre eine höhere Schlaganfallinzidenz bei jüngeren Patienten zeigen. Das mittlere Erkrankungsalter sank von 71,2 Jahren im Jahr 1993 auf 69,2 Jahren im Jahr 2005. Dieser Trend kann insbesondere für den ischämischen Schlaganfall gesehen werden. Beim hämorrhagischen Schlaganfall hingegen zeigte sich ein Anstieg der Inzidenz in der Gruppe der 45-54jährigen Patienten, was teilweise die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützt (Kissela et al. 2012).

4.5 Kardiovaskuläre Faktoren

In der deskriptiven Analyse des Blutdrucks liegt der systolische Blutdruck im Mittel bei 160 mmHg und der diastolische Blutdruck bei 89 mmHg. In der Subgruppe der Hämorrhagien konnte im Mittel ein systolischer Blutdruck von 176,6 mmHg und ein diastolischer Blutdruck von 98 mmHg gesehen werden. Die erhobenen Werte unterscheiden sich allerdings statistisch – in Abhängigkeit der binären Zielvariable (Ischämie) – nicht signifikant.

Bei den in der Studie analysierten Blutdruckwerten handelt es sich um die präklinisch gemessenen Werte. Eine Aussage über eine bereits vorbestehende arterielle

Hypertonie konnte mit Hilfe der Einsatzdokumentation nicht belastbar gemacht werden. Es kann somit lediglich gezeigt werden, dass in der Akutsituation bei einer großen Zahl der Patienten der systolische Blutdruck erhöht ist. Dies kann bei einem akuten ischämischen Schlaganfall häufig beobachtet werden. Gleichwohl wird eine blutdrucksenkende Therapie präklinisch selten durchgeführt, da die Leitlinienempfehlung lautet, dass bei einem ischämischen Schlaganfall in den ersten 24 Stunden nach dem Akutereignis lediglich Blutdruckwerte von $\geq 220/120$ mmHg medikamentös gesenkt werden sollen. Bei einer systemischen Lysetherapie sollte der Blutdruck allerdings auf $\leq 180/105$ mmHg gesenkt werden, bevor eine rekanalisierende Therapie eingeleitet werden kann (Ringleb et al. 2021).

Der arterielle Hypertonus gilt als größter Risikofaktor für einen Schlaganfall (O'Donnell et al. 2010; An et al. 2017). Es konnte gezeigt werden, dass 17-28% aller hämorrhagischer Schlaganfälle verhindert werden könnten, wenn ein vorliegender arterieller Hypertonus medikamentös behandelt würde (Woo et al. 2004). Eine Erfassung der Hausmedikation bzw. Vordiagnosen der in diese Studie eingeschlossenen Pat. ist nicht erfolgt, allerdings ist anzunehmen, dass in vielen Fällen ein unbehandelter oder unzureichend medikamentös therapierter arterieller Hypertonus vorlag.

Bei Betrachtung der EKG-Analyse fällt auf, dass bei ca. einem Viertel der Studienpopulation eine Arrhythmia absoluta vorliegt. Ein statistisch signifikanter Unterschied für eine Differenzierung zwischen Ischämie und Hämorrhagie findet sich aber auch hier nicht.

Das Vorhofflimmern gilt als eine der häufigsten Ursachen von ischämischen Schlaganfällen weltweit und mit Hilfe eines EKG-Monitoring auf der Stroke Unit und Post-Stroke Unit konnte ein Vorhofflimmern bei bis zu 23,7% der Patienten nachgewiesen werden (Sposato et al. 2015; Essa et al. 2021). Dies zeigt die Bedeutung einer Monitorüberwachung auf einer Stroke Unit und die Durchführung wiederholter Langzeit-EKG-Messungen oder der Implantation eines Eventrecorders zur Detektion eines möglichen Vorhofflimmerns. Nach Diagnose eines Vorhofflimmerns kann anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores eine Risiko-Stratifizierung einer Thromboembolie erfolgen. Dieser Score beinhaltet folgende Kriterien: chronische Herzinsuffizienz, art. Hypertonus, Alter, Diabetes Mellitus, stattgehabter Schlaganfall, vaskuläre Vorerkrankungen und das Geschlecht in unterschiedlichen Gewichtungen. Je höher die

Punktzahl, desto höher ist das Thromboembolie-Risiko ohne Antikoagulation (Ntaios et al. 2013; Zhu et al. 2015). Eine orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) führt zu einer relativen Risikoreduktion eines Schlaganfalls von ca. 64% (Hart et al. 2007). Die neuere Substanzklasse der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) zeigt eine weitere relative Risikoreduktion von 19% gegenüber der VKA (Ruff et al. 2014).

Bis zu 20% der Schlaganfälle werden als ESUS (Embolic stroke of undetermined source) bezeichnet, wenn auch nach ausführlicher Diagnostik kein Vorhofflimmern detektiert wird. Dies führte zu der Überlegung, Patienten mit einem ESUS mit einer oralen Antikoagulation zu therapieren, allerdings konnten zwei verschiedene randomisiert kontrollierte Studien (RCT) keine Überlegenheit einer oralen Antikoagulation (OAK) gegenüber einer Thrombozyten-Aggregationshemmung zeigen, bei gleichzeitig vermehrten Blutungskomplikationen unter OAK (Hart et al. 2018; Diener et al. 2019).

Bei den hier erhobenen Daten hatten 22,5% der Patienten mit einem hämorrhagischen Schlaganfall ein Vorhofflimmern, und damit ähnlich häufig wie die gesamte Studienpopulation. Leider ist aus den Studiendaten nicht ersichtlich, ob das Vorhofflimmern bereits diagnostiziert war. Daher kann auch keine Aussage über eine mögliche Hämorrhagie unter bestehender Antikoagulation getroffen werden. Eine Metaanalyse von Wu et al. zeigte ein deutlich reduziertes intrazerebrales Blutungsrisiko der DOAK (Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) von 41-60% gegenüber Vitamin K-Antagonisten (VKA). Andere Studien fanden bei der Einnahme von DOAK eine Häufigkeit von intrakraniellen Blutungen zwischen 0,1% und 0,44% pro Jahr gegenüber 0,38-0,9% für Warfarin (Chaudhary et al. 2022; Wu et al. 2022). Nichtsdestotrotz stellen die Blutungskomplikationen damit die bedeutendsten Nebenwirkungen der oralen Antikoagulation dar. Auch hier hat sich ein validierter Score zur Risikostratifizierung etabliert: das Akronym HAS-BLED berücksichtigt die Kriterien arterieller Hypertonus, abnormale Leber- und Nierenfunktion, Schlaganfall, Blutungsneigung, labile INR-Werte unter VKA-Therapie, Alter und Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und nicht-steroidalen Antirheumatika sowie vorliegenden Alkoholabusus. Ab einem Punktwert >2 liegt ein hohes Blutungsrisiko vor (Borre et al. 2018).

Zusammenfassend sollte angemerkt werden, dass jede Antikoagulation eine patientenindividuelle Entscheidung ist und ein hoher HAS-BLED-Score die Möglichkeit einer Antikoagulation nicht ausschließt, sondern engmaschigere klinische und diagnostische Kontrollen benötigen.

Bei der Analyse der Beatmung zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Ischämie und Hämorrhagie. Bei dem Verdacht auf einen Schlaganfall wird die Indikation für eine invasive Beatmung primär auf Grund eines reduzierten Bewusstseins gestellt. Dies impliziert in der Regel, dass die Schutzreflexe unzureichend oder erloschen sind. Selten führen respiratorische Ursachen zu einer Intubation (Milhaud et al. 2004; Vo et al. 2021), wenngleich bei reduziertem Bewusstsein letztlich nur mit Hilfe einer kontrollierten Beatmung sichergestellt werden kann, dass eine Hyperkapnie vermieden wird. Die aktuellen DEGAM-Leitlinien zur Versorgung des ischämischen Schlaganfalls verweisen auf das gängige ABCDE-Schema der Notfallmedizin, welches eine vorrangige Prüfung von Atemwegen, Atmung und Kreislauf beinhaltet (Mader und Schwenke 2020). Die DGN-Leitlinien zum akuten ischämischen Schlaganfall und zu intrazerebralen Blutungen machen aber keine Empfehlung zur Intubation oder Beatmung.

Die vorliegenden Daten zeigen signifikant, dass 60,8% der Pat. mit einer Hämorrhagie präklinisch intubiert wurden, hingegen nur 2,1% der Pat. mit einer Ischämie. Diese Ergebnisse werden durch eine Metaanalyse von Fouche et al. gestützt. Hier fanden sich Intubationsraten von 6% bei einem ischämischen Schlaganfall und 79% bei einem hämorrhagischen Schlaganfall (Fouche et al. 2019).

Wird bei einem Schlaganfall eine Beatmung notwendig, dann ist diese – letztlich als Ausdruck der Schwere des Krankheitsbildes – mit einer hohen Mortalität verknüpft (Gujjar et al. 1998). Ergänzend konnte eine beobachtende Kohortenstudie aus dem Jahr 2017 eine deutlich erhöhte Rate von Hospital-acquired Pneumonia (HAP) ebenso wie eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit bei intubierten Patienten im Gegensatz zu nicht-intubierten Patienten zeigen. Signifikante Unterschiede in der GCS und im NIHSS zwischen den beiden Gruppen zeigten aber auch, dass dies mit der Schwere des klinischen Krankheitsbildes korrelierte (Lioutas et al. 2018). Auch die Metaanalyse von Fouche et al. konnte ein höheres Überleben ohne Intubation demonstrieren, allerdings war keine der Studien dafür konzipiert, einen kausalen Zusammenhang zwischen Intubation und Überleben darzustellen (Fouche et al. 2019).

Eine prospektive multizentrische Studie aus Frankreich (SPICE) hat Patienten mit der Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation und Intensivstationsaufenthalt eingeschlossen, um die vorliegenden Charakteristika, die Akuttherapie sowie die funktionelle Prognose der Patienten nach einem Jahr zu untersuchen, da hier noch Forschungsbedarf besteht. Die vorläufigen Ergebnisse dazu stehen noch aus (Sonneville et al. 2020).

4.6 Neurologischer Status

In der deskriptiven Statistik konnte bereits gezeigt werden, dass Patienten mit einem hämorrhagischen Schlaganfall deutlich häufiger GCS-Werte von 3 hatten als Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall, die überwiegend einen GCS-Wert von 15 hatten. Die Möglichkeit zwischen einer Hämorrhagie und einer Ischämie anhand der GCS-Werte unterscheiden zu können, wurde auch in der multiplen binären logistischen Regression signifikant bestätigt. Allerdings lässt sich dies nicht auf Zahlenwerte der GCS konkretisieren, da die Unterscheidung nur binär getroffen wurde. Zudem konnte gezeigt werden, dass der GCS-Wert bei der Vorhersage der Eintrittswahrscheinlichkeiten zu Hilfe genommen werden kann. Bei einem GCS-Wert von 3 (beatmete Patienten) war die Wahrscheinlichkeit für eine Hämorrhagie deutlich erhöht. Noch eine Entscheidungsmöglichkeit stellte sich bei nicht-beatmeten Patienten anhand des Patientenalters in Korrelation mit dem GCS-Wert dar. Auch hier bestätigte sich, dass ein niedrigerer GCS-Wert eher mit einer Hämorrhagie assoziiert war (Abbildung 14, 3.8).

Dies steht in Einklang mit anderen Studien, welche zeigen konnten, dass ein vermindertes Bewusstsein assoziiert mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen als Hinweis auf einen erhöhten intrakraniellen Druck mit Kompression des Thalamus und des Hirnstamms, mit einer intrakraniellen Blutung korreliert (Caceres und Goldstein 2012; An et al. 2017).

Einschränkend ist zu erwähnen, dass die GCS zwar zur breiten Anwendung in der Präklinik kommt, primär allerdings entworfen wurde, um eine Bewusstseinsstörung bei einem Schädel-Hirn-Trauma zu quantifizieren (Sternbach 2000). Für die Quantifizierung eines Schlaganfalls wurde der NIHSS entworfen, welcher mit elf Bereichen eine sehr ausführliche neurologische Beurteilung erlaubt, jedoch zu umfassend für eine schnelle präklinische Diagnostik ist (Lima et al. 2016). Daher haben

sich andere Verfahren zur ersten Einschätzung, wie z.B. FAST-Test, FAST-ED oder 3-ISS mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität etabliert (Brandler et al. 2014; Erbguth 2017; H. Buck et al. 2021). Diese können allerdings in dem der Studie zugrunde liegenden DIVI-Notarzt-Einsatzprotokoll bzw. im MIND-Notarzt-Einsatzprotokoll nicht erfasst und damit auch nicht in dieser Studie berücksichtigt werden.

Eine Störung der Pupillenreaktion, welche ebenfalls einen Hinweis auf eine Hirnstammbeteiligung und damit auf eine infratentorielle Blutung oder eine Herniation bieten kann (An et al. 2017), wurde in den vorliegenden Notarzteinsatzprotokollen nicht ausreichend dokumentiert, um statistisch sinnvoll ausgewertet werden zu können.

Eine große Metaanalyse mit Einschluss von Veröffentlichungen aus den Jahren 1966 bis 2010 konnte bestätigend zeigen, dass es einige Faktoren gibt, die eine Wahrscheinlichkeit der intrakraniellen Blutung erhöhen – unter anderem Bewusstseinsverlust, Kopfschmerzen, Erbrechen, Nackensteifigkeit und Alter <60 Jahre – wohingegen andere Faktoren die Wahrscheinlichkeit einer intrakraniellen Blutung deutlich verringern – unter anderem eine vorangegangene TIA sowie ein vorliegendes Vorhofflimmern (Runchey und McGee 2010).

Eine Hemiparese kann ebenfalls nicht zur Unterscheidung zwischen Ischämie und Hämorrhagie hinzugezogen werden. Zum einen kann sowohl bei einem ischämischen als auch bei einem hämorrhagischen Schlaganfall, insbesondere bei einer Stammganglienbeteiligung, eine Hemiparese beobachtet werden (Václavík et al. 2018). Zum anderen ist eine Hemiparese bei komatösen Patienten deutlich schwieriger zu diagnostizieren – insbesondere für nicht-neurologisch ausgebildetes Fachpersonal.

Eine 2020 veröffentlichte Studie aus Spanien entwickelte einen präklinischen Score (M-DIRECT), welcher klinische Kriterien (Vorliegen einer Hemiparese, Aphasie, Neglect sowie Blickwendung), den systolischen Blutdruck und das Patientenalter berücksichtigt, um einen Großgefäßverschluss mit der Indikation für eine Thrombektomie erkennen zu können. Die gefundenen Werte hatten eine hohe Sensitivität und Spezifität und somit einen hohen positiven prädiktiven Wert, zudem gelang die Detektion von 53% der hämorrhagischen Schlaganfälle (Rodríguez-Pardo et al. 2020).

Die vorherrschende Expertenmeinung bleibt allerdings, dass ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle nur durch eine zerebrale Bildgebung voneinander diskriminiert werden können, insbesondere weil viele der Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, art. Hypertonus) für beide Schlaganfall-Ätiologien zutreffen (Runchey und McGee 2010; Wintermark et al. 2013; Yew und Cheng 2015; Schwert und Bätzner 2018; Ringleb et al. 2021).

4.7 Limitationen der Studie

Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie kann nicht ausgeschlossen werden, dass Notarzt-Einsätze nicht erfasst wurden, wenn die Dokumentation bzw. die Datenerfassung der Verdachtsdiagnose Schlaganfall nicht präzise genug erfolgte und damit nicht den Filterkriterien entsprach. Leider sieht der standardisierte MIND-Datensatz bzw. das DIVI-Notarzteinsatzprotokoll keine spezifische Erfassung neurologischer Defizite im Sinne von Schlaganfall-Scores vor. Dadurch kommt es zu einem Informationsverlust, insbesondere hinsichtlich spezifischer neurologischer Symptome, welche möglicherweise klinisch erfasst, gleichwohl aber nicht dokumentiert wurden. Auch wenn die aktuelle Version an die Erfassung anamnestischer Daten nach dem SAMPLER-Schema (Symptoms, Allergies, Medication, Past Medical History, Last..., Events, Risk Factors) erinnert, ist allein aus Platzgründen bei Patienten mit umfangreicher Krankengeschichte eine strukturierte Dokumentation dieser Informationen nicht möglich. Schließlich ist es denkbar, dass es bei dieser monozentrischen Studie, bei der alle Patienten ausschließlich von Notärzten der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden, zu einer Verzerrung der Daten kommen kann.

4.8 Ausblick

Mit dem erstellten Entscheidungsbaum aus den retrospektiv erhobenen Daten kann eine Eintrittswahrscheinlichkeit einer Hämorrhagie bzw. einer Ischämie vorhergesagt werden, welche die Kriterien Beatmung, GCS und Alter der Patienten einschließt. Dies ersetzt in diesem Stadium noch keinen klinisch validierten Score, könnte aber Ausgangspunkt für weitere klinische Forschung sein. In Zusammenschau mit den bereits klinisch etablierten Scores (z.B. FAST-ED etc., 4.6) bietet dies

einen Ausgangspunkt für eine strukturierte Erfassung von präklinischen Schlaganfall-Verdachtsdiagnosen. Dies kann zu einer gezielteren Versorgung der Patienten, einer verkürzten Door-to-needle-Time und zu einem besseren funktionellen Outcome mit einer besseren Prognose und geringeren Mortalität beitragen.

5 Zusammenfassung

Der Schlaganfall ist weltweit die zweithäufigste Todesursache und ein häufiges Notfallbild im Rettungsdienst. Die Definition eines Schlaganfalls ist ein akut auftretendes neurologisches Defizit aufgrund einer Läsion im zentralen Nervensystem. Dabei wird zwischen einem ischämischen Schlaganfall mit einem Verschluss einer hirnversorgenden Arterie (ca. 80-85%) und einem hämorrhagischen Schlaganfall mit Blutung in den intrazerebralen oder subarachnoidalen Raum (ca. 15-20%) unterschieden. Klinisch zeigt sich häufig eine Hemiparese, eine Aphasie, ein Neglect sowie eine Vigilanzminderung. Ein Schlaganfall erfordert eine umgehende Versorgung in einem dafür geeigneten Zentrum. Abhängig von der Schwere des Krankheitsbildes und der vermuteten Ursache sollten Patienten idealerweise primär in eine geeignete Klinik eigewiesen werden, die entweder über eine Stroke Unit, eine Comprehensive Stroke Unit – d. h. mit der Möglichkeit einer Thrombektomie – oder eine neurochirurgische Klinik verfügt. Daher ist eine präklinische Einschätzung der zugrunde liegenden Ätiologie essentiell. Eine definitive Unterscheidung dieser ist aber ohne bildgebende Diagnostik nicht möglich.

Zielsetzung der Arbeit war es zu analysieren, wie treffsicher Notärzte präklinisch einen ischämischen von einem hämorrhagischen Schlaganfall unterscheiden können, abweichende Diagnosen zu erfassen und anamnestische oder klinische Befunde zu identifizieren, die mit einer bestimmten Form des Schlaganfalls korrelieren.

Hierzu wurden Notarzt-Einsatzprotokolle der Stadt Göttingen aus den Jahren 2011-2017 analysiert und 1201 Datensätze in die statistische Analyse eingeschlossen. Es erfolgte eine Unterteilung in bestätigte und unbestätigte Verdachtsdiagnosen. 55,5% der präklinisch gestellten Verdachtsdiagnosen waren zutreffend, was vor dem Hintergrund der Tatsache, dass es sich ausschließlich um eine klinische Einschätzung ohne bildgebende Diagnostik handelt, ein akzeptabler, aber auch verbesserbarer Wert ist.

Bei den abweichenden Diagnosen handelte es sich am häufigsten um so genannte Schlaganfall-Imitatoren oder StrokeMimics. In dieser Gruppe waren epileptische Anfälle die am häufigsten gestellte Differenzialdiagnose.

Bei den bestätigten Diagnosen wurde eine deskriptive Analyse von klinischen und diagnostischen Prädiktoren, unter anderem Alter, Geschlecht, Blutdruck, EKG-Rhythmus, Glasgow Coma Scale sowie Intubation und Beatmung durchgeführt. Es

erfolgte eine multiple binäre logistische Regression, um den Einfluss der oben genannten Prädiktoren auf die abhängige Variable einer vorliegenden Ischämie zu analysieren. Das Alter, die Glasgow Coma Scale sowie die Beatmung zeigten signifikante Unterschiede in der Unterscheidung zwischen Ischämie und Hämorrhagie. Bei den Faktoren Blutdruck und Hemiparese konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Ischämie und Hämorrhagie gefunden werden.

Schließlich wurde ein Entscheidungsbaum konzipiert, mit dem unter Anwendung von Chi-Quadrat-Tests Vorhersagen über Eintrittswahrscheinlichkeiten einer Ischämie oder Hämorrhagie gemacht werden können. Es erfolgte die Aufteilung in mehrere Knotenpunkte anhand der vorliegenden p-Werte. Es zeigte sich, dass eine Beatmung (83,8%) die höchste Signifikanz zur Vorhersage einer Hämorrhagie hat. Nicht-beatmete Patienten wurden weiter anhand des Alters und nachfolgend mit der GCS differenziert. Die Wahrscheinlichkeit einer Ischämie liegt bei einem Alter >71 Jahren und einer GCS >9 bei 97,1%. Die Wahrscheinlichkeit einer Hämorrhagie mit o.g Alter bei 2,9%. Bei Patienten mit einem Alter <58 Jahre ohne Beatmung liegt die Wahrscheinlichkeit für eine Hämorrhagie bei 22%.

Auffällig war eine hohe Rate an Confounder-Diagnosen durch neurologische Auffälligkeiten, die zugrunde liegende Ätiologie war häufig ein epileptischer Anfall sowie eine Exsikkose. Ob durch eine gezieltere Abfrage durch Leitstellendisponenten, durch eine intensiviertere Schulung des Rettungsdienstpersonals oder durch eine spezifischere Anamnese und Primärdiagnostik eine bessere Differenzierung gelingt, sollte Gegenstand weiterer Forschungen sein.

Dass auch heute noch im Wesentlichen nur der GCS und singuläre neurologische Auffälligkeiten auf den standardisierten Notarzteinsatzprotokollen abgefragt werden, aber keine für den Schlaganfall spezifische Scores, sollte geändert werden, da es bereits einige einfache und validierte Scores für dieses Krankheitsbild gibt.

6 Literaturverzeichnis

- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (1993): Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35–41
- Ahangar AA, Saadat P, Heidari B, Taheri ST, Alijanpour S (2018): Sex difference in types and distribution of risk factors in ischemic and hemorrhagic stroke. *Int J Stroke* 13, 83–86
- Ali SF, Hubert GJ, Switzer JA, Majersik JJ, Backhaus R, Shepard LW, Vedala K, Schwamm LH (2018): Validating the TeleStroke Mimic Score: A Prediction Rule for Identifying Stroke Mimics Evaluated Over Telestroke Networks. *Stroke* 49, 688–692
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG (2009): Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovasc Dis* 27, 493–501
- An SJ, Kim TJ, Yoon B-W (2017): Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke* 19, 3–10
- Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP (2009): Hemorrhagic and Ischemic Strokes Compared: Stroke Severity, Mortality, and Risk Factors. *Stroke* 40, 2068–2072
- Astrup J, Symon L, Siesjö BK (1981): Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke, A Journal of Cerebral Circulation* Vol.12, 724–726
- Bähr M, Frotscher M: Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie - Funktion - Klinik. 10. Aufl; Thieme, Stuttgart 2014
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J (1991): Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 337, 1521–1526
- Barow E, Thomalla G (2020): Lakunäre Schlaganfälle. *InFo Neurologie + Psychiatrie* 22, 42–49
- Behrens L, Möhlenbruch M, Stampfl S, Ringleb PA, Hametner C, Kellert L, Pham M, Herweh C, Bendszus M, Rohde S (2014): Effect of thrombus size on recanalization by bridging intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol* 21, 1406–1410
- Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M (2016): Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *La Presse Médicale* 45, e391–e398
- Bender R, Ziegler A, Lange S (2007): Logistische Regression. *Dtsch med Wochenschr* 132, e33–e35
- Berglund A, Schenck-Gustafsson K, von Euler M (2017): Sex differences in the presentation of stroke. *Maturitas* 99, 47–50
- Borre E, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, Sharan L, Allen LaPointe

N, Yapa R, Davis J, et al. (2018): Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost* 118, 2171–2187

Brandler ES, Sharma M, Sinert RH, Levine SR (2014): Prehospital stroke scales in urban environments: A systematic review. *Neurology* 82, 2241–2249

Broderick JP, Adams HP, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Tilley B, et al. (1999): Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 30, 905–915

Busch M, Kuhnert R (2017): 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland.

Caceres JA, Goldstein JN (2012): Intracranial hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am* 30, 771–794

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

Chaudhary Rahul, Singh A, Chaudhary Rohit, Bashline M, Houghton DE, Rabinstein A, Adamski J, Arndt R, Ou NN, Rudis MI, et al. (2022): Evaluation of Direct Oral Anticoagulant Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2240145

de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE (2007): Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78, 1365–1372

Desilles J-P, Consoli A, Redjem H, Coskun O, Ciccio G, Smajda S, Labreuche J, Preda C, Ruiz Guerrero C, Decroix J-P, et al. (2017): Successful Reperfusion With Mechanical Thrombectomy Is Associated With Reduced Disability and Mortality in Patients With Pre-treatment Diffusion-Weighted Imaging–Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score ≤ 6 . *Stroke* 48, 963–969

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) (2020): ICD-10-GM Version 2020, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 20. September 2019.

die Stroke Unit Kommission, den Zertifizierungsausschuss der DSG, den Vorstand der DSG, den Zertifizierungsausschuss der DSG, Nabavi DG, Koennecke H-C, Ossenbrink M, Grau

- A, Busse O (2019): Zertifizierungskriterien für Stroke-Units in Deutschland: Update 2018. *Nervenarzt* 90, 335–342
- Diener H C, Grau A, Baldus S (2018): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale.
- Diener H C, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, et al. (2019): Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 380, 1906–1917
- Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, et al. (2009): Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: *The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists*. *Stroke* 40, 2276–2293
- Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, et al. (2014): Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet* 384, 1929–1935
- Epple C, Kuramatsu JB, Huttner HB, Steiner T, Schwab S (2015): Neues bei der Therapie intrazerebraler Blutungen. 17
- Erbguth F (2017): Stroke Mimics und Stroke Chamäleons - Differenzialdiagnose des Schlaganfalls.
- Essa H, Hill AM, Lip GYH (2021): Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiac Electrophysiology Clinics* 13, 243–255
- European Stroke Initiative Writing Committee, Writing Committee for the EUSI Executive Committee, Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, et al. (2006): Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 22, 294–316
- Fisher CM (2002): Transient Ischemic Attacks. *N Engl J Med* 347, 1642–1643
- Fouche PF, Stein C, Jennings PA, Boyle M, Bernard S, Smith K (2019): Review article: Emergency endotracheal intubation in non-traumatic brain pathologies: A systematic review and meta-analysis. *Emergency Medicine Australasia* 31, 533–541
- Galea J, Ogungbenro K, Hulme S, Patel H, Scarth S, Hoadley M, Illingworth K, McMahon

- CJ, Tzerakis N, King AT, et al. (2018): Reduction of inflammation after administration of interleukin-1 receptor antagonist following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of the Subcutaneous Interleukin-1Ra in SAH (SCIL-SAH) study. *Journal of Neurosurgery* 128, 515–523
- Genschel U, Becker C: *Schließende Statistik, Grundlegende Methoden*. Springer 2006
- Goldstein LB, Simel DL (2005): Is This Patient Having a Stroke? *JAMA* 293, 2391–2402
- Goldstein LB, Bertels C, Davis JN (1989): Interrater Reliability of the NIH Stroke Scale. *Archives of Neurology* 46, 660–662
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CBLM, van der Lugt A, de Miquel MA, 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
- Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, Batjer H, Chen X-C, Juvela S, Morgenstern LB, Pantazis GC, Teernstra OPM, Wang W-Z, et al. (2012): Individual Patient Data Subgroup Meta-Analysis of Surgery for Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 43, 1496–1504
- Gujjar AR, Deibert E, Manno EM, Duff S, Diringer MN (1998): Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: Indications, timing, and outcome. *Neurology* 51, 447–451
- H. Buck B, Akhtar N, Alrohimi A, Khan K, Shuaib A (2021): Stroke mimics: incidence, aetiology, clinical features and treatment. *Annals of Medicine* 53, 420–436
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI (2007): Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 146, 857
- Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Yongjun, Wang Yilong, et al. (2018): Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 378, 2191–2201
- Hennerici MG, Kern R, et al. (2017): S1- Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen.
- Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ (2019): Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics* 19, 679–694
- Hsieh JT, Ang BT, Ng YP, Allen JC, King NKK (2016): Comparison of Gender Differences in Intracerebral Hemorrhage in a Multi-Ethnic Asian Population. *PLoS ONE* 11, e0152945
- Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Heiden J, Kurze T (1979): Prognosis of Patients with Severe Head Injury. *Neurosurgery* 4, 283–289
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney

- S (2007): Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *The Lancet* 369, 283–292
- Kessler C, Khaw AV, Nabavi DG, Glahn J, Grond M, Busse O (2011): Standardized Pre-hospital Treatment of Stroke. *Deutsches Aerzteblatt Online*
- Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, De Los Rios La Rosa F, et al. (2012): Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* 79, 1781–1787
- Koch-Institut R (2015): Wie steht es um unsere Gesundheit? 45
- Kohler M, Deutschbein J, Peschke D, Schenk L (2014): Schlaganfallgeschehen in Deutschland – Zur Vergleichbarkeit von Krankenkassen-, Register- und DRG-Daten. *Fortschr Neurol Psychiatr* 82, 627–633
- Kuhlmann J: Ausgewählte Verfahren der Holdout- und Kreuzvalidierung. In: Albers S, Klapper D, Konradt U, Walter A, Wolf J (Hrsg.): *Methodik der empirischen Forschung*. Gabler, Wiesbaden 2007, 407–416
- Kunze- Szikszay N, Schaper A, Liman J, Roessler M (2019): Optimale Zeit bis zur Thrombektomie beim ischämischen Schlaganfall - Op Ti- LVOS. *A&I* 2019, S.63
- Kurth B-M et al. (2006): *Gesundheit in Deutschland - Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 516
- Lee PH, Song J-K, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim D-H, Song J-M, Kang D-H, Kwon SU, Kang D-W, et al. (2018): Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale. *Journal of the American College of Cardiology* 71, 2335–2342
- Lee S-H (Hrsg.): *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke: From Bench to Bedside (Stroke Revisited)*. Springer Singapore, Singapore 2020
- Liberman AL, Prabhakaran S (2017): Stroke Chameleons and Stroke Mimics in the Emergency Department. *Curr Neurol Neurosci Rep* 17, 15
- Lima FO, Silva GS, Furie KL, Frankel MR, Lev MH, Camargo ÉCS, Haussen DC, Singhal AB, Koroshetz WJ, Smith WS, Nogueira RG (2016): Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination: A Simple and Accurate Prehospital Scale to Detect Large Vessel Occlusion Strokes. *Stroke* 47, 1997–2002
- Lioutas V-A, Marchina S, Caplan LR, Selim M, Tarsia J, Catanese L, Edlow J, Kumar S (2018): Endotracheal Intubation and In-Hospital Mortality after Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 45, 270–278
- Mader F, Schwenke R (2020): *Schlaganfall S3-Leitlinie*.
- McClelland G, Rodgers H, Flynn D, Price CI (2019): The frequency, characteristics and aetiology of stroke mimic presentations: a narrative review. *European Journal of Emergency*

Medicine 26, 2–8

Milhaud D, Popp J, Thouvenot E, Heroum C, Bonafé A (2004): Mechanical ventilation in ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 13, 183–188

Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, Greenberg SM, Huang JN, Macdonald RL, Messé SR, et al. (2010): Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 41, 2108–2129

Mühlgassner A (2014): Transitorische Ischämische Attacke (TIA): Rasche Einweisung und Intervention entscheiden. *Österreichische Ärztezeitung*

Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, et al. (2012): Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 380, 2197–2223

Nimptsch U, Mansky T (2014): Stroke Unit Care and Trends of In-Hospital Mortality for Stroke in Germany 2005–2010. *International Journal of Stroke* 9, 260–265

Ntaios G, Lip GYH, Makaritsis K, Papavasileiou V, Vemmou A, Koroboki E, Savvari P, Manios E, Milionis H, Vemmos K (2013): CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology* 80, 1009–1017

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, et al. (2010): Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet* 376, 112–123

Oostema JA, Konen J, Chassee T, Nasiri M, Reeves MJ (2015): Clinical Predictors of Accurate Prehospital Stroke Recognition. *Stroke* 46, 1513–1517

Oostema JA, Chassee T, Reeves M (2018): Emergency Dispatcher Stroke Recognition: Associations with Downstream Care. *Prehospital Emergency Care* 22, 466–471

Palm F, Urbanek C, Wolf J, Buggle F, Kleemann T, Hennerici MG, Inselmann G, Hagar M, Safer A, Becher H, Grau AJ (2012): Etiology, Risk Factors and Sex Differences in Ischemic Stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a Population-Based Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis* 33, 69–75

Rauch G, Neumann K, Grittner U, Herrmann C, Kruppa J: *Medizinische Statistik für Dummies*. 1. Auflage; WILEY-VCH Verlag GmbH & CoKGaA, Weinheim 2019

Ringleb P, Veltkamp R (2015): Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Ergänzung 2015 - Rekanalisierende Therapie.

- Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O (2021): Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie.
- Robert Koch-Institut (2018): Gesundheitsmonitoring und Gesundheitsindikatoren in Europa.
- Rodríguez-Pardo J, Riera-López N, Fuentes B, Alonso de Leciñana M, Secades-García S, Álvarez-Fraga J, Busca-Ostolaza P, Carneado-Ruiz J, Díaz-Guzmán J, Egado-Herrero J, et al. (2020): Prehospital selection of thrombectomy candidates beyond large vessel occlusion: M-DIRECT scale. *Neurology* 94, e851–e860
- Romano JG, Smith EE, Liang L, Gardener H, Camp S, Shuey L, Cook A, Campo-Bustillo I, Khatri P, Bhatt DL, et al. (2015): Outcomes in Mild Acute Ischemic Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis: A Retrospective Analysis of the Get With the Guidelines–Stroke Registry. *JAMA Neurol* 72, 423
- Rubin DB: *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. 1. Auflage; New York 1987
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, et al. (2014): Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 383, 955–962
- Runchey S, McGee S (2010): Does This Patient Have a Hemorrhagic Stroke?: Clinical Findings Distinguishing Hemorrhagic Stroke From Ischemic Stroke. *JAMA* 303, 2280
- Saeki N, Rhoton AL (1977): Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis. *Journal of Neurosurgery* 46, 563–578
- Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH (2013): Time to Treatment With Intravenous Tissue Plasminogen Activator and Outcome From Acute Ischemic Stroke. 9
- Schawel C, Billing F: Entscheidungsbaum. In: *Top 100 Management Tools*. Gabler, Wiesbaden 2009, 77–79
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U: *Prometheus, Lernatlas der Anatomie*. 6. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2006
- Schwert H, Bänzner H (2018): Ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall: Was ist bei der Antikoagulation zu beachten? *Kliniker* 47, 96–104
- Sefrin P, Händlmeyer A, Kast W (2015): Leistungen des Notfall-Rettungsdienstes. *Notarzt* 31, S34–S48
- Sen S, Oppenheimer SM (2008): Bedside assessment of stroke and stroke mimics. *Ann Indian Acad Neurol* 11, S4–S11
- Singh HS, Katchi F, Naidu SS (2017): PFO Closure for Cryptogenic Stroke: A Review and Clinical Treatment Algorithm. *Cardiology in Review* 25, 147–157

- Sonneville R, Mazighi M, Bresson D, Crassard I, Crozier S, de Montmollin E, Degos V, Faugeras F, Gayat E, Josse L, et al. (2020): Outcomes of Acute Stroke Patients Requiring Mechanical Ventilation: Study Protocol for the SPICE Multicenter Prospective Observational Study. *Neurocrit Care* 32, 624–629
- Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V (2015): Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 14, 377–387
- Steiner T, Unterberg A (2021): Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen, S2k-Leitlinie.
- Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G (2013): European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 35, 93–112
- Steiner T, Poli S, Griebe M, Hüsing J, Hajda J, Freiberger A, Bendszus M, Bösel J, Christensen H, Dohmen C, et al. (2016): Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *The Lancet Neurology* 15, 566–573
- Sternbach GL (2000): The Glasgow Coma Scale¹¹Medical Classics is coordinated by George Sternbach, MD, of Stanford University Medical Center, Stanford, California. *The Journal of Emergency Medicine* 19, 67–71
- Thrift AG, Dewey HM, Sturm JW, Srikanth VK, Gilligan AK, Gall SL, Macdonell RAL, McNeil JJ, Donnan GA (2009): Incidence of Stroke Subtypes in the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS): Differences between Men and Women. *Neuroepidemiology* 32, 11–18
- Toyoda K, Yoshimura S, Nakai M, Koga M, Sasahara Y, Sonoda K, Kamiyama K, Yazawa Y, Kawada S, Sasaki M, et al. (2022): Twenty-Year Change in Severity and Outcome of Ischemic and Hemorrhagic Strokes. *JAMA Neurol* 79, 61
- Václavík D, Bar M, Klečka L, Holeš D, Čábal M, Mikulík R (2018): Prehospital stroke scale (FAST PLUS Test) predicts patients with intracranial large vessel occlusion. *Brain Behav* 8, e01087
- van Wijngaarden JDH, Dirks M, Huijsman R, Niessen LW, Fabbricotti IN, Dippel DWJ, the Promoting Acute Thrombolysis for Ischaemic Stroke (PRACTISE) Investigators (2009): Hospital Rates of Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: The Influence of Organizational Culture. *Stroke* 40, 3390–3392
- Vo H-K, Nguyen C-H, Vo H-L (2021): High In-Hospital Mortality Incidence Rate and Its Predictors in Patients with Intracranial Hemorrhage Undergoing Endotracheal Intubation. *Neurology International* 13, 671–681

- Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, Bello J, Derdeyn C, Hetts SW, Johnson MH, Kidwell C, Lev MH, Liebeskind DS, et al. (2013): Imaging Recommendations for Acute Stroke and Transient Ischemic Attack Patients: A Joint Statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 34, E117–E127
- Wolff S, Nedeltchev K (2010): Ursachen und Grundtypen der Hirninfarkte. *Psychiatrie & Neurologie* 3 3–6
- Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Khoury J, Schneider A, Kleindorfer D, Szafarski J, Pancioli A, Jauch E, et al. (2004): Effect of Untreated Hypertension on Hemorrhagic Stroke. *Stroke* 35, 1703–1708
- Wu T, Lv C, Wu L, Chen W, Lv M, Jiang S, Zhang J (2022): Risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* 269, 664–675
- Yew KS, Cheng EM (2015): Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician* 91, 528–536
- Zagorka JB, Aleksandra PM, Bosiljka VTP, Marija BKV, Edita CŽ, Tatjana PP, Nadežda ŠČM (2013): The Significance of the Ultrasound Diagnostics in Evaluation of the Emboligenic Pathogenesis of Transient Ischemic Attacks. *Ultrasound in Medicine & Biology* 39, 597–603
- Zhu W-G, Xiong Q-M, Hong K (2015): Meta-Analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Patients Independent of Anticoagulation. *Texas Heart Institute Journal* 42, 6–15