

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Verbesserung der intrahospitalen Verzögerungszeit von
Patienten mit akutem Schlaganfall*

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctormedicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eiko Spielmann

aus Berlin

Datum der Promotion: 23.06.2019

Meinem Großvater Herbert Wappler

Vorwort

Die Datenerhebung der vorliegenden Arbeit erfolgte im Rahmen der „Berliner Akute Schlaganfall Studie“ (BASS) retrospektiv für das Jahr 2005 am Campus Virchow der Charité´ - Universitätsmedizin Berlin. Teile der Datensammlung, die für die vorliegende Dissertation erhoben wurde, fanden in den folgenden, ebenfalls auf der BASS-Studie basierenden, Publikationen Verwendung.

1. Nolte CH, Malzahn U, Kühnle Y, Ploner CJ, Müller-Nordhorn J, Möckel M: Improvement of door to imaging time in acute stroke patients by Implementation of an all-points alarm. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013; 22 (2):149-53
2. Taghvaei RS: Kann die Einführung eines Notfall-Alarm-Systems die intrahospitale Zeitverzögerung zwischen Krankenhauseintreffen und Durchführung der zerebralen Bildgebung verkürzen? Dissertation Charité´-Universitätsmedizin Berlin, 29.01.2010

Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungen.....	4
Abbildungen.....	5
Tabellen.....	6
Abstract Deutsch.....	7
Abstract Englisch.....	9
1 Einleitung	11
1.1 Definition des Schlaganfalls.....	11
1.2 Epidemiologie des Schlaganfalls.....	11
1.3 Ätiologie und Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls	14
1.4 Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls.....	15
1.5 Schlaganfallsymptomatik und präklinische Maßnahmen beim akuten Schlaganfall.....	19
1.6 Intrahospitalphase – Organisation und Faktor Zeit.....	20
1.7 Thrombolysetherapie.....	21
1.8 Schlaganfalldiagnostik und Differentialdiagnostische Erkrankungen	23
1.9 Therapie des akuten Schlaganfalls.....	24
1.9.1 Monitoring und frühe Behandlung	24
1.9.2 Spezifische Behandlung.....	26
1.9.3 Frühe Sekundärprophylaxe	27
1.9.4 Prävention von Komplikationen und frühe Rehabilitation	27
1.10 Berliner Akute Schlaganfall Studie (BASS).....	29
2 Patienten & Methodik.....	30
2.1 Ziele und Methoden.....	30
2.2 Definitionen, Ein – und Ausschlusskriterien	33
2.2.1 Eingeschlossene Krankheitsbilder	33
2.2.2 Definition der Lysekriterien.....	33

2.2.3	Zielpopulation und Erhebung der Stichprobe	34
2.2.4	Erhebungszeitraum und Krankenhaus	35
2.2.5	Alarmsystem	35
2.3	Die Aufnahmedokumentation von Patienten mit akutem Schlaganfall	38
2.3.1	NIH-Schlaganfall Skala (NIHSS)	40
2.4	Auswertung der Patientenakten	45
2.4.1	Präklinische und intrahospitale zeitliche Abläufe.....	45
2.5	Auswertung der ermittelten Daten nach potentiellen Lysekandidaten	51
2.6	Datenkontrolle und Datenbereinigung	51
2.7	Statistische Erfassung und Auswertung der Studiendaten	51
3	Ergebnisse	53
3.1	Patientenkollektiv	53
3.2	Verteilung der Patienten auf die Zeiträume vor und nach der Intervention	54
3.3	Charakteristiken des Patientenkollektives.....	55
3.3.1	Verteilung der Geschlechter und des Patientenalters	55
3.3.2	Ätiologie des Schlaganfalls in der Gruppe der Lysekandidaten	58
3.3.3	Zerebrovaskuläre und andere Risikofaktoren in der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten	59
3.3.4	Art der Einlieferung und des Versicherungsschutzes	61
3.3.5	Krankenversicherungsschutz in der Gesamtstudienpopulation.....	62
3.3.6	Präklinische Zeitverzögerung der Lysekandidaten	63
3.3.7	NIHSS-Score bei potentiellen Lysekandidaten.....	65
3.3.8	Patienten bei denen ein Alarm ausgelöst wurde	66
3.4	Intrahospitale Zeitverzögerung bei potentiellen Lysepatienten.....	67
4	Diskussion	69
4.1	Ziele der BASS-Studie	69
4.2	Eigenschaften der Stichprobe.....	70
4.3	Ätiologie des Schlaganfalls.....	72
4.4	Faktor Zeit	73
4.5	Prähospitale zeitliche Verzögerung.....	73

4.6	Intrahospitale zeitliche Verzögerung und Etablierung des Alarmsystems	76
4.7	Art der Einlieferung	80
4.8	National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Score	81
4.9	Art des Versicherungsschutzes	82
4.10	Zerebrovaskuläre Risikofaktoren.....	84
5	Zusammenfassung	87
6	Literaturverzeichnis	89
7	Eidesstaatliche Versicherung	101
8	Curriculum Vitae	102
9	Danksagung	104

Abkürzungen:

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl. Analysis of covariance)
BASS	Berliner Akuter Schlaganfall Studie
cCT	cranielle Computertomographie
Bias	statistische Verzerrung
CT	Computertomographie
ICD	international Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
µm	Mikrometer
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
NAW	Notarzwagen
NIH-SS	National Institute of Health StrokeScale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
rt-PA	rekombinanter gewebspezifischer Plasminogenaktivator
RTW	Rettungswagen
SGB	Sozialgesetzbuch
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
t-Pas	tissue plasminogen activator
TVT	Tiefe Venenthrombose
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization

Abbildungen:

Abbildung 1: Ablauf eines Alarmsystems.....	37
Abbildung 2: Beispielhafter Aufnahmebogen eines Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall.....	39
Abbildung 3: Deutsche standardisierte Version des NIHSS-Test, Teil 1	42
Abbildung 4: Deutsche standardisierte Version des NIHSS –Test , Teil 2.....	43
Abbildung 5: Deutsche standardisierte Version des NIHSS –Test , Teil 3 (Piktogramme)	44
Abbildung 6: Beispielhafter Entlassungsbrief Teil 1 von 3	48
Abbildung 6a: Beispielhafter Entlassungsbrief Teil 2 von 3	49
Abbildung 6b: Beispielhafter Entlassungsbrief Teil 3 von 3	50
Abbildung 7: Verteilung des Patientenkollektivs	54
Abbildung 8: Verteilung der Patienten auf die Zeiträume vor und nach der Intervention.....	55
Abbildung 9: Geschlechtsverteilung unter den Patienten der BASS-Studie	56
Abbildung 10: Geschlechtsverteilung unter den Lysekandidaten	57
Abbildung 11: Ätiologie des Schlaganfalles in der Gruppe der Lysekandidaten	59
Abbildung 12: Art der Einlieferung der Lysepatienten.....	62
Abbildung 13: Präklinische Zeitverzögerung der Schlaganfallpatienten	64
Abbildung 14: Prähospitale Zeitverzögerung in der Gruppe der potentiellen Lysepatienten	65
Abbildung 15: Mittelwerte der intrahospitalen Zeitverzögerung bei potentiellen Lysekandidaten	67

Tabellen:

Tabelle 1: Altersverteilung der Patienten auf die Zeiträume vor und nach der Intervention.....	58
Tabelle 2: Risikofaktoren in der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten und die Signifikanzwerte der Verteilung auf die Gruppen vor und nach Intervention	61
Tabelle 3: Krankenversicherungsschutz der Schlaganfallpatienten.....	63
Tabelle 4: Medianwerte des NIHSS-Score bei potentiellen Lysekandidaten	66
Tabelle 5: Kovarianzanalyse der intrahospitalen Zeitverzögerung	68

Abstract Deutsch:

Verbesserung der intrahospitalen Verzögerungszeit von Patienten mit akutem Schlaganfall

Einleitung:

Durch die Etablierung sog. Stroke Units und enormen Fortschritten auf dem Gebiet der kausalen Schlaganfalltherapie ist es in den letzten 20 Jahren gelungen, die Sterblichkeit nach einem Schlaganfall deutlich zu reduzieren. Trotzdem ist in der Therapie des akuten Schlaganfalls unverändert der limitierende Faktor die Zeit. Demzufolge sollte jedwede zeitliche Verzögerung nach Symptombeginn des Schlaganfalls vermieden werden, um möglichst schnell Patienten zu identifizieren, die von einer kausalen Therapie profitieren.

Patienten und Methoden:

Im Rahmen der BASS-Studie wurde im Zeitraum von 9 Monaten im Jahr 2005 am Campus Virchow der Charité untersucht, ob durch die Einführung eines Alarmsystem der intrahospitaler Zeitverlust bei Patienten mit akutem Schlaganfall reduziert werden konnte. Erfasst wurden alle Patienten mit akutem neurologischen Defizit aufgrund cerebro-vaskulärer Ursachen. Die benötigte Zeit von Erreichen der Notaufnahme bis zur cranialen Bildgebung wurde als intrahospitaler Zeitverlust gewertet. Insbesondere wurde untersucht, ob für Patienten, die potentiell von einer Thrombolysetherapie mittels rt-PA profitieren könnten (prähospitaler Zeit und last seen well weniger als 2,5 Stunden sowie NIHSS 3-24), die intrahospital benötigte Zeit verkürzt werden konnte. Weiterhin wurde untersucht, ob andere Faktoren (prähospitaler zeitliche Verzögerung, Versicherungsstatus, Geschlecht u.a.) einen Einfluß auf die intrahospitaler Zeitverzögerung hatten. Die Datenauswertung erfolgte retrospektiv anhand der Patientenakten und den damaligen elektronischen Datenverwaltungsprogrammen der Charité.

Ergebnisse:

515 Patienten mit den Diagnosen Ischämischer Insult, TIA und Blutung wurden in die Studie aufgenommen, darunter 82 Patienten, die potentiell für eine Lysetherapie in Betracht kamen. Im Zeitraum vor der Intervention fanden sich unter 213 Patienten 34

mit Lysepotential und im Zeitraum danach unter 302 Patienten insgesamt 48 Lysekandidaten. Die mittlere intrahospitale Zeitverzögerung konnte für potentielle Lysepatienten durch die Alarmetablierung von 60,5 auf 40,85 Minuten gesenkt werden. Die Kovarianzanalyse zeigte für die Intervention mit $p=0,001$ einen höchst signifikanten Einfluß auf die Verkürzung der intrahospital benötigten Zeit. Für keinen anderen der berücksichtigten Faktoren ergab sich ein signifikanter Einfluss auf die Zeitverkürzung. Die Spezifität des Alarmsystems betrug 98%, jedoch lag die Sensitivität für Lysekandidaten nur bei 58,3%. Die mittlere präklinische Zeitverzögerung lag bei potentiellen Lysepatienten bei 67 Minuten, im Gesamtpatientenkollektiv konnte sie nur bei 57,7% der Patienten erfasst werden und betrug 231 Minuten.

Zusammenfassung:

Durch die Etablierung des Alarmsystems konnte für Lysekandidaten die intrahospital benötigte Zeit signifikant verkürzt werden. Es zeigte sich aber erneut, dass aufgrund des großen präklinischen Zeitverlustes lediglich ein Bruchteil der Patienten innerhalb des therapeutischen Zeitfensters ein Krankenhaus erreicht.

Abstract Englisch:

Reduced time from hospital admission to therapy for patients with acute strokes

Introduction:

The introduction of stroke units and the recent therapeutic advances have caused a dramatic reduction in patient mortality after acute strokes, yet the key prognostic factor remains the time between the onset of the first clinical symptom and the begin of a causal therapy. Aim of the current study was to investigate the effect of a hospital alarm systems to reduce the time between hospital admission of patients with an acute stroke and cranial imaging.

Method and patients:

The current thesis was part of the BASS study. During 9 month in 2005 we recruited all patients admitted to the Campus Virchow of the Charité Hospital with acute neurological deficit of cerebro-vascular origin. We measured the time between initial admission to the emergency room (ER) and the first cranial imaging. Of particular interest to the study was if the time from admission to therapy could be reduced for patients that would potentially profit from a thrombolytic therapy. We also investigated other factors including health insurance, gender and delays prior to hospital admission. The retrospective study was based on the electronic health care records.

Results:

We included 515 patients diagnosed with Ischemic insult, transient ischemic attack, and acute hemorrhagic insult, of which 82 patients qualified for a thrombolytic therapy. Before the introduction of an alarm system 32 of 213 patients qualified for a thrombolytic therapy and 48 of 302 patients qualified after the introduction. The alarm system reduced the time between initial admission and cranial imaging from 60.5 to 40.85 minutes. Covariance analysis showed a highly significant reduction ($p=0.001$) of time from admission to therapy. The specificity of the alarm system was 98%, but the sensitivity for candidates for a lysis therapy was 58.3%. The average time prior to hospital admission was 67 minutes for patients that potentially could profit from a

lysis therapy and at around 231 minutes for the rest of the patient cohort, but for only 57.7% of the cohort these data were available

Conclusion:

Our data show that the introduction of the alarm system reduced the time between initial admission to the ER and the first cranial imaging, for patients that would potentially profit from a thrombolytic therapy. However, our data also confirm that due to delays prior to ER admission many stroke patients do not reach the hospital in time for adequate treatment.

1 Einleitung

1.1 Definition des Schlaganfalls

Als Schlaganfall (Synonym Apoplex) bezeichnet man neurologische Defizite, die aufgrund einer plötzlichen Durchblutungsstörung auftreten. Hierbei muss grundsätzlich zwischen Blutungen und Ischämien unterschieden werden. Bei der akuten zerebralen Ischämie kommt es zu einer umschriebenen arteriellen Minderperfusion im zerebralen Stromgebiet. Die WHO definiert den Schlaganfall als Unterbrechung der Blutversorgung des Gehirns, gewöhnlich aufgrund einer Gefäßruptur oder eines Infarktes, wodurch es zu einer Unterbrechung der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung kommt, die zu einer Schädigung des Hirngewebes führt [1].

1.2 Epidemiologie des Schlaganfalls

In den westlichen Industrieländern sind zerebrale Durchblutungsstörungen nach kardialen Erkrankungen und malignen Tumoren die dritthäufigste Todesursache. Folglich ist der akute Schlaganfall eine sehr häufige und schwerwiegende Erkrankung. In den Jahren 2003 bis 2007 war der Schlaganfall nach ICD I63 - Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet – die 5-häufigste Todesursache in Deutschland und in den Jahren 2008 bis 2011 gehörte er noch immer zu den 7-häufigsten Todesursachen [2]. Erhebungen des Erlangener Schlaganfallregisters zufolge betrug im Jahre 2005 die jährliche Inzidenzrate des Schlaganfalls in der Gesamtbevölkerung in Deutschland 182/100.000 Einwohner. Dabei lag sie bei Frauen bei 170/100.000 und war somit niedriger als bei Männern, bei denen sie 200/100.000 betrug. Hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung von 82,5 Millionen Einwohnern erleiden jährlich 150.000 Deutsche erstmals einen Schlaganfall. Bei zusätzlicher Berücksichtigung von 15.000 Rezidivschlaganfällen innerhalb des ersten Jahres ereignen sich in Deutschland jährlich etwa 165.000 Schlaganfälle [3]. Weitere Erhebungen von Heuschmann et al. [4] zeigten aufgrund der Daten des Erlangener Schlaganfallregisters aus dem Jahr 2010 sogar bis zu 196.000 Erstereignisse und ca. 66.000 Rezidivschlaganfälle. Somit muss von bis zu 262.000 Patienten ausgegangen werden, die in Deutschland innerhalb eines Jahres einen Schlaganfall erleiden [4].

Dem Erlanger Schlaganfallregister zufolge lag 2005, dem Zeitpunkt der Datenerhebung, die auf Schlaganfälle zurückzuführende Sterblichkeit innerhalb des ersten Jahres nach dem Ereignis bei ca. 40%. Pflegebedürftig und auf fremde Hilfe angewiesen waren nach diesem Zeitraum ca. 64% der Erkrankten und etwa 15% von ihnen mussten dauerhaft in Pflegeeinrichtungen versorgt werden [3]. Andere Untersuchungen des Dortmunder und Münsteraner Schlaganfallregisters an Patienten, die einen Schlaganfall in Form eines Insultes oder einer Blutung erlitten hatten, zeigten im Jahre 2011 über einen mittleren Zeitraum von 3,6 Jahren eine deutlich bessere Langzeitprognose. Demnach waren innerhalb des Untersuchungszeitraumes nur 27% der Patienten verstorben und nur 22,5% der befragten Patienten hatten Pflegeleistungen beantragt. Allerdings ist kritisch zu erwähnen, dass sich nur etwa 33% aller in dieser Studie erfassten Patienten an der Untersuchung beteiligten [5].

Besondere Bedeutung kommt dem Schlaganfall als Todesursache unter der Berücksichtigung der demographischen Entwicklung in den westlichen Industrieländern zu. Lag 1990 in Deutschland das Durchschnittsalter der Bevölkerung noch bei 39 Jahren, so stieg es 2005 bereits auf 42 Jahre und bis zum Jahr 2050 wird es nach den Berechnungen des statistischen Bundesamtes von 2006 auf ca. 50 Jahre ansteigen. Weit dramatischer ist diese Entwicklung bei Betrachtung der Gruppe der über 65-jährigen, welche wahrscheinlich bereits vor dem Jahr 2050 relevante Konsequenzen für das Gesundheitssystem in Deutschland haben wird. Bereits ab dem Jahr 2020 werden die geburtenstarken Jahrgänge das Rentenalter erreichen und die Zahl der 65-jährigen wird von 15,9 Millionen im Jahr 2005 auf 23,8 Millionen im Jahr 2037 ansteigen. Das entspricht einer Zunahme dieser Altersgruppe um 50% [6].

Dem Erlanger Schlaganfallregister zufolge ereignen sich 80% aller Schlaganfälle in der Altersgruppe über 60 Jahren, daher ist von einer jährlichen Zunahme der Häufigkeit um 2% pro Jahr auszugehen. Allerdings kann trotz dieser demographischen Entwicklung seit 1998 ein deutlicher und stetiger Rückgang der Anzahl der Sterbefälle mit der Todesursache ICD I63–Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet - beobachtet werden. Starben im Jahr 1998 in Deutschland noch 51.684 Menschen an einem Schlaganfall, so waren es im Jahr 2007 26.911 und im Jahre 2011 nur noch 21.594 [2]. Nach Angaben des Erlanger

Schlaganfallregisters ist hingegen die Verteilung der Subtypen des Schlaganfalls in Deutschland mit rund 78% Hirninfarkten, 13% Hirnblutungen, 4% Subarachnoidalblutungen sowie 6%, bei denen aufgrund fehlender Bildgebung keine Zuordnung möglich ist, nahezu unverändert [3]. Eine vergleichbare Verteilung findet sich auch in Nordamerika, wo nach Angaben der American Stroke Association 87% der Schlaganfälle auf ischämische und 13% auf hämorrhagische Infarkte zurückzuführen sind [7].

Bereits zu Beginn der 1990er-Jahre war der Schlaganfall die häufigste Ursache für dauerhafte Behinderungen in den Industrieländern sowie die teuerste Krankheit überhaupt [8]. Bei der Betrachtung der Kosten, die durch die Behandlung von Patienten mit Schlaganfall entstehen, sind grundsätzlich zwei wichtige Aspekte zu unterscheiden, nämlich einerseits die Kosten, die durch die Therapie des akuten Schlaganfalls entstehen, und zum anderen die dauerhaften Aufwendungen durch die Pflegebedürftigkeit der Patienten.

Die unmittelbar nach dem Erleiden eines akuten Schlaganfalls entstehenden Kosten wurden in der „Berliner Akuten Schlaganfall Studie“ (BASS) im Jahre 2005 mit durchschnittlich 4.650 € für die 12-tägige stationäre Akuttherapie eines Patienten berechnet [9]. In einer internationalen, multizentrischen Studie betragen die Kosten für die Versorgung eines Patienten mit akutem Schlaganfall in den ersten drei Monaten 14.000 US-\$ [10].

Der bei weitem größere und deutlich schwerer zu erfassende Anteil der Kosten, die mit der Erkrankung an einem Schlaganfall verbunden sind, entsteht allerdings durch die dauerhaften Folgekosten. Die Betrachtung des Bundeslandes Nordrhein-Westfalen, dem mit ca. 18 Mio. Einwohnern bevölkerungsreichsten Bundesland, erlaubt eine realistische Analyse der tatsächlich in Deutschland anfallenden Kosten. Die Therapiekosten in Nordrheinwestfalen beliefen sich für die stationäre Pflege von Schlaganfallpatienten im Jahr 2006 auf 745 Mio. € und des Weiteren waren dort 16-17% der Bewohner in stationären Pflegeeinrichtungen Schlaganfallpatienten [11].

Die zunehmende Etablierung sog. „Stroke Units“ in Deutschland seit Mitte der 1990er-Jahre führte zu deutlichen Fortschritten in der Therapie des akuten Schlaganfalls. Als „Stroke Unit“ (engl. Schlaganfalleinheit) werden Stationen bezeichnet, die auf die Behandlung von Schlaganfallpatienten spezialisiert sind. Sie

zeichnen sich unter anderem dadurch aus, dass neben speziell ausgebildetem Pflegepersonal durchgehend ein in der Behandlung von Schlaganfällen erfahrener Neurologe verfügbar ist und weiterhin jederzeit die Möglichkeit zur sofortigen Durchführung einer cranialen Computertomographie (cCT) bzw. einer cranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) besteht. Auf diese Weise konnte die Therapie unabhängig von Alter und Geschlecht des Patienten sowie von der Art des Schlaganfalls sehr viel effektiver gestaltet werden. Im Vergleich zur stationären Unterbringung der Patienten in einer allgemeinen Klinik konnte durch die Behandlung auf Schlaganfallstationen die Mortalität der Patienten um 18-46% (absolut 3%), das Risiko einer Fremdbhängigkeit um 29% und die Notwendigkeit der dauerhaften vollständigen Pflege um ca. 25% gesenkt werden [12]. In diesem Zusammenhang brachten insbesondere die systemische bzw. die optional lokale Thrombolyse-Therapie mit rekombinantem Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) für ausgewählte Patienten deutliche Vorteile bei der Akuttherapie. Dieser neue therapeutische Ansatz wurde erstmals am 18.06.1996 in den USA innerhalb eines 3h-Zeitfensters nach akutem Hirninfarkt durch die US Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Grundlage hierfür waren in erster Linie die guten Ergebnisse der NINDS (National Institute of Neurological Disorders) rt-PA Stroke Study Group, die von Januar 1991 bis Oktober 1994 durchgeführt und im folgenden Jahr 1995 im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde [13].

1.3 Ätiologie und Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls

Nach Abgrenzung von Blutungen jedweder Art unterscheidet man beim ischämisch bedingten Schlaganfall den klinischen Verlauf, die Topographie sowie pathogenetische Aspekte. Die Unterteilung nach klinischem Verlauf in TIA (Transitorische Ischämische Attacke) und vollständigen Insult ist historisch bedingt und erfolgte zu einem Zeitpunkt, zu dem zu den pathophysiologischen Zusammenhängen noch wenig bekannt war. Die Einteilung ist allerdings nach der Verlaufsdynamik häufig nur retrospektiv möglich und somit für Therapieentscheidungen wenig geeignet. Alternativen stellen pathogenetische Klassifikationen dar, wie die Einteilung nach den sog. TOAST-Kriterien (Trial of Org in Acute Stroke Treatment) [14], die sich auf Auslösemechanismen beziehen und daher für Behandlungsstrategien eher geeignet sind [15].

Nach den TOAST-Kriterien unterscheidet man bei zerebralen Ischämien kardioembolische, mikro- und makroangiopathische Ereignisse, Schlaganfälle mit seltener Ursache sowie Schlaganfälle mit unbekannter Ätiologie [14]. Kardioembolische Ereignisse, die aufgrund einer Embolie zu einer zerebralen Ischämie führen, sind mit 25,6% die häufigste Ursache aller ischämischen Schlaganfälle [16]. Dazu gehören vor allem Vorhofflimmern [17], Erkrankungen der Mitralklappe und Aortenklappe [18] bzw. synthetischen Prothesen an diesen Klappen [19] sowie frühere Herzinfarkte [20]. Makroangiopathische Stenosen haben einen Anteil von ca. 20,9% an den zerebralen Ischämien und betreffen in erster Linie den vorderen Hirnkreislauf und damit das Stromgebiet der Arteria carotis interna. Ebenso können mikroangiopathische Veränderungen ischämische Schlaganfälle verursachen, und zwar mit einer Häufigkeit von ebenfalls etwa 20% [16]. Sie treten vor allem bei Hypertonie und Diabetes auf, da aber diese Läsionen durch Okklusion der dünnkalibrigen, tief penetrierenden Marklagerarterien zustande kommen, sind die ischämischen Areale zumeist nur klein [21]. Pathogenetisch sind ca. 90% der erworbenen zerebralen Mikroangiopathien auf Lipohyalinose und Arteriosklerose [22 und 23] zurückzuführen und etwa 10% der mikroangiopathischen Ischämien treten bei Patienten auf, die zusätzlich genetische Ursachen aufweisen [21]. Eher selten werden ischämische Insulte durch nicht-arteriosklerotische Arteriopathien der hirnersorgenden Gefäße ausgelöst, die zumeist den juvenilen ischämischen Insult betreffen und in erster Linie aufgrund von Gefäßdissektionen zustande kommen [24]. Ebenfalls eher seltene Ursachen sind paradoxe Embolien, hämatologische Erkrankungen sowie Vaskulitiden [24].

1.4 Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls

Bei den Risikofaktoren eines ischämischen Schlaganfalls unterscheidet man grundsätzlich lebenswandelbedingte Faktoren, wie z.B. Nikotinabusus, Ernährungsgewohnheiten, Stressexpositionen etc., und krankheitsbedingte Faktoren, wie z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern [25]. Weiterhin scheint eine Unterscheidung in modifizierbare Risikofaktoren und nicht modifizierbare Risikofaktoren sinnvoll. Alter und Geschlecht, familiäre Disposition und ethnische Zugehörigkeit stellen hierbei wesentliche nicht modifizierbare Risikofaktoren dar. Der wichtigste nicht modifizierbare Risikofaktor ist das Lebensalter, da sich das Infarktrisiko etwa ab dem 50-ten Lebensjahr alle 10 Jahre verdoppelt [26]. Bei

Männern sind sowohl Inzidenz als auch Prävalenzrate für Schlaganfall deutlich höher als bei Frauen [17 und 27]. Hinweise auf eine genetische Prädisposition des ischämischen Schlaganfalls ergeben sich aus den Beobachtungen in Nordamerika, dort treten Schlaganfälle unter Afroamerikanern und unter Bürgern hispanoamerikanischer Herkunft deutlich häufiger als in der weißen Bevölkerung auf [28]. Anscheinend können auch genetisch bedingte Stoffwechselkrankheiten, wie z.B. Morbus Fabry, das Auftreten von Schlaganfällen begünstigen [29].

Der wohl wichtigste modifizierbare Risikofaktor des ischämischen Schlaganfalls ist die Hypertonie [26], da bereits ab Blutdruckwerten von 115/70 das kardio- und zerebrovaskuläre Risiko sowie die Gesamtmortalität exponentiell ansteigen. Bei Männern ist ein kontinuierlicher Blutdruckanstieg bereits ab dem 25. Lebensjahr zu beobachten, bei Frauen hingegen erst ab dem 55. Lebensjahr. Bereits eine Senkung des systolischen RR um 10 - 12 mmHg sowie des diastolischen RR um 5 - 6 mmHg reduziert die Ereignisrate um 35 - 40% [30]. Demzufolge war und ist der Therapie der **Hypertonie** sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention eine besondere Bedeutung beizumessen. Patienten mit arterieller Hypertonie - RR systolisch > 140 mmHg, diastolisch > 90 mmHg - sollten mit Diät, Ausdauersport und/oder Antihypertensiva behandelt werden [31, 32]. Auch wenn sich die einzelnen Antihypertensiva vermutlich nur geringfügig in ihrer Schlaganfallprophylaxe unterscheiden, existiert die beste direkte Evidenz für ACE-Hemmer. Generell gilt aber, dass der präventive Effekt umso ausgeprägter ist, je stärker der Blutdruck reduziert wird [31 und 32].

Nikotinkonsum ist ebenfalls ein erheblicher Risikofaktor, allerdings scheint das 2- bis zu 3,5-fach erhöhte relative Risiko, einen Hirninsult zu erleiden, einerseits dosisabhängig zu sein und andererseits auf unterschiedlichen Pathomechanismen zu beruhen. Hierbei sind insbesondere die nikotinbedingte Hypertonie, eine Progression der Arteriosklerose und eine pathologisch gesteigerte Thrombozytenaggregation zu nennen [33]. Da bei Nikotinverzicht schon nach einigen Jahren eine deutliche Risikoreduktion zu beobachten ist, wie insbesondere Studien im asiatischen Raum zeigten [34], stellt der vollständige Verzicht auf Nikotin sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention die einzig sinnvolle Therapie dar.

Diabetes mellitus erhöht ebenfalls das Risiko, einen Hirninsult zu erleiden, um das Zwei- bis Dreifache. Da gerade in Kombination mit einem metabolischen Syndrom eine Verschlechterung von Hypertonie und Arteriosklerose zu beobachten ist [35], sollten durch Ernährungsoptimierung, Antidiabetika und ggf. Insulintherapie normoglykämische Werte angestrebt werden. Besondere Bedeutung für die Prävention hat hierbei zudem die antihypertensive Therapie mit ACE-hemmenden Stoffen und die Gabe von Statinen [31].

Bei kardiovaskulären Erkrankungen konnte die **Hypercholesterinämie** bis heute lediglich als Risikofaktor für die Koronare Herzkrankheit (KHK) nachgewiesen werden, jedoch nicht zweifelsfrei auch als Risikofaktor für ischämische Insulte. Trotzdem wurde unter Statintherapie in mehreren Studien eine deutliche relative Risikoreduktion für ischämische Schlaganfälle beobachtet [35]. So sollte beispielsweise bei Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben oder an einer KHK erkrankt sind, die Statintherapie bereits bei einem LDL von 100mg/dl begonnen werden [31]. Insgesamt variiert die Höhe der tolerablen Grenzwerte vor Beginn einer Statintherapie sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention in Abhängigkeit aller bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren [32].

Bei Patienten mit **Vorhofflimmern** ist die häufigste Ursache für eine zerebrale Ischämie der kardioembolische Verschluss einer Hirnarterie [37]. Bei diesen Patienten ist das Schlaganfallrisiko mindestens um das Fünffache erhöht. Etwa 5% aller Menschen mit Vorhofflimmern erleiden pro Jahr einen Schlaganfall. In Kombination mit einer KHK oder Herzinsuffizienz erhöht sich das Risiko zusätzlich um den Faktor zwei bis drei [25]. Da die Thrombenbildung in den Vorhöfen durch Vorhofflimmern, insbesondere im linken Herzohr, begünstigt wird, welches zu einem embolischen Ereignis führen kann, sollten Patienten mit persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern und begleitenden vaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und Alter über 75 Jahre) antikoaguliert werden [31]. Durch diese Therapie lässt sich eine relative Risikoreduktion von 60% im Vergleich zur Gabe von Placebo erzielen [38]. Nur bei sog. „lone atrial fibrillators“, also Patienten unter 65 Jahren und fehlenden vaskulären Risikofaktoren, ist hingegen weder eine Antikoagulation noch eine Thrombozytenfunktionshemmung indiziert [31]. Eine Abschätzung des Risikos, innerhalb der nächsten 12 Monate einen ischämischen Insult zu erleiden, kann

individuell entweder nach dem sog. CHA2DS2-VASc Score (englisch für Herzinsuffizienz oder kardiale Dysfunktion, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahre [zweifach], Diabetes, Schlaganfall [zweifach], vaskuläre Erkrankung, Alter 65–74 Jahre und Geschlecht) oder dem CHADS-Score (Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter, Diabetes, Schlaganfall) erfolgen. Der CHA2DS2-VASc Score ist eine Weiterentwicklung des CHADS-Score und erlaubt insbesondere im niederen Risikobereich eine noch exaktere Abschätzung des individuellen Risikos. Die Evidenz des CHA2DS2-VASc Score ist aber noch nicht abschließend geklärt [39 und 40].

Demgegenüber stellt Alkoholkonsum in geringen Mengen (bis zu 2 Getränke/Tag) anscheinend keinen Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall dar. In einigen Untersuchungen zeigte sich sogar, dass bei Patienten, die älter als 40 Jahre alt waren, durch den maßvollen Alkoholkonsum das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall sinkt [41]. Insbesondere die sog. Physicians' Health Study von Berger et al., bei der ca. 22.000 Ärzte über einen Zeitraum von 12 Jahren beobachtet wurden, zeigte eine Schlaganfallrisikoreduktion von bis zu 21% unter leichtem bis moderatem Alkoholkonsum [42]. Hingegen ist hoher Alkoholkonsum mit einer Hyperkoaguabilität, ansteigendem Blutdruck, Vorhofflimmern und Kardiomyopathien assoziiert und muss mit einem, linear zum Konsum, steigenden Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden verbunden, werden [43]. Die akute Alkoholintoxikation wiederum ist als Risikofaktor sowohl für intracranielle Blutungen als auch für ischämische Schlaganfälle anzusehen [41].

Bezüglich des Ernährungszustandes erhöht **Adipositas** das Risiko, einen Hirninsult zu erleiden, um den Faktor 1,6. Obwohl die Pathomechanismen noch nicht hinreichend geklärt sind, wird derzeit vermutet, dass der Effekt über das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie als auch Arteriosklerose vermittelt wird. Erwähnenswert ist allerdings auch, dass in einigen Studien bei untergewichtigen Frauen mit einem $BMI < 18,5$ das Schlaganfallrisiko ebenfalls um den Faktor 1,9 erhöht war [44].

1.5 Schlaganfallsymptomatik und präklinische Maßnahmen beim akuten Schlaganfall

Typischerweise kommt es bei einem akuten Schlaganfall zu einem apoplektiformen Auftreten mehrerer Symptome. Die häufigsten sind:

- Bewusstseinsstörung (Somnolenz bis Koma)
- Hemiparesen
- Parästhesien
- Aphasien
- „Neglect“
- und Gesichtsfeldausfälle [45].

Bezüglich des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens beim akuten Schlaganfall sind grundsätzlich zwei Phasen zu unterscheiden. Einerseits die Prähospitalphase, die mit dem Auftreten der Symptomatik beginnt und bei Erreichen des Krankenhauses endet, und andererseits die Intrahospitalphase, die mit dem Eintreffen des Patienten im Krankenhaus beginnt und je nach Entwicklung des Patientenzustandes mit der Entlassung in die Häuslichkeit oder in eine Rehabilitations- oder Pflegeeinrichtung endet.

Die erfolgreiche Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall beruht hierbei auf einer viergliedrigen Kette:

1. rasches Erkennen von und Reagieren auf die Schlaganfallsymptome,
2. umgehende Information der Rettungsdienste,
3. bevorzugter Transport mit Voranmeldung zum Zielkrankenhaus und
4. rasche und zielgerichtete Diagnostik im Krankenhaus [46].

Entscheidend sind hierbei das Erkennen der Schlaganfallsymptome durch den Patienten, dessen Angehörige oder andere anwesende Personen und das unverzügliche Alarmieren des Rettungsdienstes. Fehlende Wahrnehmung der Symptomatik oder das Aufsuchen des Hausarztes verzögern erheblich die Aufnahme

in eine geeignete Klinik. Eine Vorankündigung des Patienten in der Zielklinik durch das Rettungsdienstpersonal ist wichtig, um die anschließende Intrahospitalphase möglichst effektiv zu gestalten [46].

Ebenso wichtig sind das Erkennen der Situation durch das Rettungsdienstpersonal und der schnellstmögliche Transport zu einer Schlaganfallstation. Hierbei sollte ggf. auch ein weiterer Anfahrtsweg in Kauf genommen werden bzw. in ländlichen Regionen ein Hubschraubertransport in Erwägung gezogen werden.

Sowohl zur Sensibilisierung der Bevölkerung auf Symptome des Schlaganfalls als auch zur Optimierung der präklinischen medizinischen Versorgung von Patienten wurden in den vergangenen Jahren in Deutschland große Anstrengungen mit Programmen wie „Berlin gegen den Schlaganfall“ [47] und „strokeangel“ [48] unternommen. Ziel dieser Kampagnen war und ist es, die Bevölkerung über die Symptome eines Schlaganfalls und das richtige Handeln aufzuklären bzw. die präklinische Versorgung durch den Rettungsdienst zu verbessern. Ob und inwieweit sich hierdurch eine nachhaltige Verbesserung in der präklinischen Phase des Schlaganfalls erzielen lässt, muss die Zukunft zeigen.

1.6 Intrahospitalphase – Organisation und Faktor Zeit

Da der limitierende Faktor in der Therapie des akuten Schlaganfalls die Zeit ist, sollte diese so effektiv wie möglich genutzt werden. Ein Patient mit Verdacht auf einen Schlaganfall sollte immer als medizinischer Notfall betrachtet werden und jeder, der an der Behandlung von Patienten mit akutem Schlaganfall beteiligt ist, sollte das Konzept des “time is brain“ verinnerlicht haben.

Um die adäquate Versorgung eines Patienten mit einem akuten Schlaganfall zu gewährleisten, sollten folgende zeitlichen Anforderungen eingehalten werden:

- Die erste ärztliche Untersuchung des Patienten sollte innerhalb von 10 Minuten erfolgen.
- Innerhalb der ersten 25 Minuten sollte eine cCT begonnen sein.
- Mit der Behandlung des Patienten, der sog. „door to needle time“ sollte, innerhalb einer Stunde nach Eintreffen im Krankenhaus begonnen werden.

- Der Patient sollte zudem innerhalb von 3 Stunden eine Monitorüberwachung erhalten [46].

Nur unter strengen zeitlichen Vorgaben ist es möglich, aus der Gruppe aller Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall potentielle Thrombolysepatienten zu identifizieren und einer Lysetherapie zu unterziehen. Besondere Bedeutung kommt hierbei einer effektiven und zielführenden Anamneseerhebung durch den behandelnden Arzt zu, um zügig alle Ausschlusskriterien für eine Thrombolyse zu überprüfen.

1.7 Thrombolysetherapie

Mit der Thrombolysetherapie steht auch in Deutschland seit mehr als 10 Jahren eine wirksame Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit Hirninsult innerhalb der ersten Stunden nach dem akuten Ereignis zur Verfügung. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestand in der Bundesrepublik Deutschland für die Lysetherapie nur eine Zulassung für die Behandlung des ischämischen Schlaganfalles innerhalb eines 3-Stunden-Fensters. In einem späteren Zeitfenster durfte sie nur als individueller Heilversuch durchgeführt werden. Weitere Analysen und die publizierte randomisierte doppelblinde und placebokontrollierte Studie von Hacke et al. im Jahr 2008 zeigte jedoch auch im Zeitraum zwischen 3 und 4,5 Stunden ein signifikant besseres Ergebnis für Patienten, die eine Lysetherapie erhielten [49]. So wurde im Oktober 2011 eine Zulassung für die i.v. rt-PA in der Bundesrepublik Deutschland im Zeitfenster bis 4,5 h erteilt. Unverändert kann sie darüber hinaus im individuellen Heilversuch eingesetzt werden [46]. Die Untersuchungen von Hacke et al. zeigten aber neben der Möglichkeit, die Lysetherapie auch im Zeitraum bis 4,5 h effektiv einsetzen zu können, auch eine Zunahme der intrakraniellen Blutungen unter der Lysetherapie bei Ausdehnung des Zeitfensters [49]. Somit gilt unverändert das „time is brain“ Konzept, nachdem jegliche Zeitverzögerung in der Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall mit dem potentiellen Untergang von Nervengewebe einhergeht. Besondere Bedeutung erlangt dieses „time is brain“ Konzept in ländlichen Regionen, wo sich aber im Laufe der letzten Jahre neue Möglichkeiten durch die zunehmende Verbreitung der Telemedizin ergeben haben. Denn eine zunehmende Etablierung der Telemedizin und Teleradiologie ermöglichen heute schon in einigen ländlichen Regionen, durch die Zusammenarbeit mit

spezialisierten Stroke Units, eine zeitnahe Thrombolyse ohne Qualitätsverlust [50].

Bei der Thrombolyse mit rt-PA wird ein indirektes Fibrinolytikum eingesetzt [51]. Bei dem gentechnisch hergestellten rt-PA wird die Wirkung des physiologisch in Epithelzellen vorkommenden t-PAs (tissue plasminogen activator) ausgenutzt. Wenn es im Rahmen der Gerinnungskaskade zur Ausbildung eines quervernetzten Fibrinthrombus gekommen ist, sind Antikoagulantien wirkungslos. Allerdings gelingt in den meisten Fällen eine Fibrinolyse und somit eine Thrombolyse, unter der Voraussetzung, dass möglichst zügig nach Thrombenbildung mit der Therapie begonnen wird.

Im Rahmen der physiologischen lokalen Fibrinolyse wird freies, im Blut zirkulierendes Plasmin schnell durch Antiplasmin deaktiviert und somit eine systemische Protolyse weitestgehend verhindert. Im Gegensatz dazu kann es beim therapeutischen Einsatz von rt-PA aufgrund der hierfür erforderlichen hohen Dosierungen und der damit verbundenen Überschreitung der Inhibitorkapazität allerdings auch zum Abbau von Fibrinogen und weiterer Gerinnungsfaktoren kommen, wodurch Blutungen begünstigt werden [52].

Aufgrund des nicht unerheblichen Blutungsrisikos galten für die Thrombolyse folgende Kontraindikationen:

- schwerstes neurologisches Defizit (NIH-SS > 25),
- Epileptischer Anfall nach Symptombeginn,
- schwere konsumierende Grundkrankheit,
- i.m.-Injektion an nichtkomprimierbarer Stelle innerhalb der letzten 7 Tage,
- schweres Schädel-Hirn-Trauma innerhalb der letzten 4 Wochen,
- großer operativer Eingriff innerhalb der letzten 4 Wochen,
- schwere gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten 4 Wochen,
- PTT (Partielle Thromboplastinzeit) > 45 s,
- INR (International Normalized Ratio) > oder = 1,7,

- Thrombozyten $< 100\ 000/\mu\text{L}$,
- Hinweis auf Intracerebrale Blutung oder Subarachnoidalblutung in bildgebenden Verfahren,
- ausgedehnte Infarktfrühzeichen in bildgebenden Verfahren,
- schwere zerebrale Mikroangiopathie [51],
- Schlaganfall in der Anamnese und begleitendem Diabetes ,
- bei Blutglukosespiegeln unter 50 mg/dl und über 400 mg/dl,
- bei nicht kontrollierbarer Hypertonie (RR $> 185/110$ mmHg trotz mehrfacher Therapieversuche) [46].

Eine weitere wichtige Einschränkung ergibt sich aufgrund dessen, dass die Behandlung nur von einem in der neurologischen Intensivmedizin ausgebildeten und erfahrenen Arzt durchgeführt werden darf.

1.8 Schlaganfalldiagnostik und Differentialdiagnostische Erkrankungen

Da aufgrund der großen Anzahl potentiell betroffener Hirnareale eine Vielzahl klinischer Manifestationsformen existieren und somit auch mannigfaltige differentialdiagnostische und differentialtherapeutische Anforderungen [45], stellt die cCT bis heute die wichtigste apparative Untersuchung bei Schlaganfallpatienten dar.

Auch wenn die MRT im Vergleich zur cCT die sensitivere Methode zur Erfassung akuter ischämischer Veränderungen und bei Ischämien der CT eindeutig überlegen ist, kann die MRT die cCT allerdings nur unter der Voraussetzung der schnellen Verfügbarkeit ersetzen [46].

Als Differentialdiagnosen bei der klinischen Symptomatik kommen sowohl Tumore, eine akute, durch einen Tumor verursachte, Einblutung, entzündliche Veränderungen (Encephalitis, Abszess) oder eine Sinusthrombose infrage. Des Weiteren müssen differentialdiagnostisch Hypo- oder Hyperglykämien, Elektrolytstörungen, ein vorangegangener epileptischer Anfall mit Todd-Parese, die Komplikationen eines

Schädel-Hirn-Traumata und insbesondere bei jüngeren Patienten eine komplizierte Migräne ausgeschlossen werden [45].

1.9 Therapie des akuten Schlaganfalls

Die Therapie eines Patienten mit akutem Schlaganfall umfasst folgende vier Schritte:

1. Monitoring und ggf. die Behandlung der Vitalparameter, dazu gehören die Bestimmungen von Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung, Blutzucker und Elektrolyten;
2. eine spezifische Behandlung, wie z. B. Rekanalisation durch Thrombolyse;
3. Beginn einer frühen Sekundäprophylaxe;
4. Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen verbunden mit dem frühen Beginn der Rehabilitation [46].

1.9.1 Monitoring und frühe Behandlung

Neben einer kontinuierlichen Überwachung des neurologischen Status, einer Einordnung des Schlaganfallsschweregrades anhand des NIHSS (National Institutes of Health Stroke Score) und der Vitalfunktionen spielt vor allem die Behandlung möglicher Begleiterkrankungen eine entscheidende Rolle, da die Therapie „entgleister“ physiologischer Parameter als Basis für die moderne Therapie des akuten Schlaganfalls anzusehen ist [46].

Bezüglich der respiratorischen Funktion stehen hierbei eine Sicherung der Atemwege, unter Umständen mit Intubation und kontrollierter Beatmung, sowie eine ausreichende Oxygenierung des arteriellen Blutes im Vordergrund. Trotz den fehlenden gesicherten Daten, ist für den Metabolismus der Penumbra, also dem kritisch perfundierten Hirngewebe in der Randzone des Infarktes, mutmaßlich eine ausreichende Oxygenierung von entscheidender Bedeutung. Aus diesem Grund wird bei einer ausgeprägten neurologischen Symptomatik eine Sauerstoffgabe von 2-4 Liter/min empfohlen, eine routinemäßige Sauerstoffgabe wird hingegen derzeit nicht empfohlen [46].

Beim kardiovaskulären System stehen eine routinemäßige EKG-Diagnostik, die Optimierung der kardialen Auswurfleistung sowie die des Blutdruckes im Vordergrund der Diagnostik. Dabei ist insbesondere ein Abfall des Blutdruckes zu vermeiden, weil im Bereich des Infarktes und der Penumbra die Autoregulation aufgehoben und die Durchblutung somit vom mittleren arteriellen Druck abhängig ist. Ebenso sind daher Blutdruckschwankungen zu vermeiden und ggf. zu therapieren. Viele Patienten entwickeln im Rahmen des akuten Schlaganfalls einen hohen Blutdruck, der sich normalerweise innerhalb der ersten Tage von selbst stabilisiert. Daher sollten in der Akutphase nur Blutdrücke von systolisch > 220 langsam gesenkt werden, es sei denn es gibt hierfür spezielle Indikationen, wie z.B. wie ein akuter Myokardinfarkt oder eine Herzinsuffizienz [46].

Auch wenn das optimale Blutdruck-Management bei Patienten mit akutem Schlaganfall noch nicht abschließend geklärt ist [53], wird derzeit bei bekannter arterieller Hypertonie ein Zielwert von systolisch 180mmHg empfohlen und bei Patienten ohne bekannte arterielle Hypertonie sollten Zielwerte zwischen 160 und 180 mmHg angestrebt werden. Allerdings sollte im Rahmen einer Lysetherapie oder bei antikoagulierten Patienten wegen der Blutungsgefahr der systolische Blutdruck 185 mmHg nicht überschreiten bzw. die Indikation für eine Lysetherapie sehr kritisch geprüft werden, wenn der Blutdruck sich nicht unter diesen Wert senken lässt [46]. Weiterhin sind starke Schwankungen des Blutdrucks mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert und sollten daher vermieden werden [54]. In einer retrospektiven Analyse von Ahmed et al. an ca. 11.000 Patienten mit akutem Schlaganfall, die eine Lysetherapie erhielten, zeigten Patienten mit moderater Hypertonie (systolisch zwischen 141 und 150 mmHg) das beste Outcome [53].

Da sich auch bei nicht zuvor bekanntem Diabetes mellitus bei 60% der Patienten mit akutem Schlaganfall hyperglykämische Entgleisungen finden und eine bekannte diabetische Stoffwechsellage sich massiv verschlechtern kann, sollte der Blutzucker von Patienten mit akutem Schlaganfall engmaschig überwacht werden. Eine kanadische Studie zeigte im Jahre 2002 bei Patienten mit akutem Schlaganfall und hyperglykämischen Entgleisungen ohne zuvor bekanntem Diabetes mellitus sowohl eine erhöhte intrahospitale Sterberate als auch ein schlechteres funktionelles Outcome [55]. Da es weiterhin Hinweise dafür gibt, dass eine Hyperglykämie das Infarktgebiet vergrößert und die Prognose verschlechtert, sollten unabhängig von

einem bekannten Diabetes Blutzuckerwerte um 200mg/dl mit Alt-Insulin behandelt werden [46]. Auch wenn es in Studien bisher nicht gelang, die Wirksamkeit einer intensivierten Insulintherapie zu beweisen, gilt eine sog. post-stroke-Hyperglykämie doch als Prädiktor für ein schlechtes funktionelles Outcome und eine erhöhte Mortalität [55 und 56]. Ebenso können Hypoglykämien im Rahmen einer akuten Ischämie auftreten, die per se schon lebensbedrohlich sind. Deshalb muss im Rahmen eines ischämischen Insultes die Hypoglykämie unverzüglich therapiert werden.

Hajat et al. zeigten im Jahre 2000 in einer Metaanalyse, dass ein Ansteigen der Körpertemperatur über 37,5 Grad bei Patienten mit akutem ischämischen Insult mit einer deutlich erhöhten Mortalität verbunden ist [58]. Weitere Studien kamen zu demselben Ergebnis, dass erhöhte Körpertemperaturen bei Patienten mit frischem ischämischen Insult mit einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert sind [59]. Daher sollte die Körpertemperatur engmaschig überwacht und antipyretisch therapiert werden [46]. Ob es körpertemperaturabhängig zu einer weiteren Progredienz der Infarktgröße kommt, konnte bisher nicht sicher geklärt werden. Nach positiven Ergebnissen im Tierexperiment und den Erfahrungen bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand wird derzeit europaweit in mehreren klinischen Studien untersucht, ob sich auch bei Patienten mit akutem Schlaganfall durch eine Hypothermie-Therapie das neurologische Outcome verbessern lässt [60].

Zudem sollten Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes täglich kontrolliert und ausgeglichen werden, da insbesondere Exsikkosen das Auftreten von Thrombosen begünstigen können [46].

1.9.2 Spezifische Behandlung

Als rekanalisierende Therapie wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei einem ischämischen Hirninfarkt innerhalb eines 3-stündigen Zeitfensters eine intravenöse rt-PA Applikation empfohlen. Diese akute therapeutische Maßnahme konnte damals allerdings nur in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt werden. Darüber hinaus konnte die Lysetherapie in einzelnen Fällen in einem Zeitfenster bis ca. 4,5 Stunden als individueller Heilversuch durchgeführt werden, eine Zulassung hierfür gab es in Deutschland bis 2011 nicht. Durch die bereits angeführten Studien, wie z.B. die von Hacke et al. [49], erfolgte im Oktober 2011 eine allgemeine Zulassung für die i.v. rt-

PA in der Bundesrepublik Deutschland im Zeitfenster bis 4,5 h. Unverändert kann die i.v. rt-PA Lysetherapie auch darüber hinaus im individuellen Heilversuch eingesetzt werden [46]. Das erweiterte Zeitfenster der systemischen Thrombolyse stellt heutzutage zwar eine Behandlungsmöglichkeit für solche Patienten, die nicht schneller einer Therapie zugeführt werden können dar, allerdings sollte unverändert versucht werden, schnellstmöglich mit der Therapie zu beginnen [61]. Auch bei Lees et al. zeigten sich in einer gepoolten Analyse im Jahre 2010 die besten neurologischen Ergebnisse in der Gruppe der Patienten, die in den ersten 55 Minuten nach Ereignis eine Lysetherapie erhielten [62]. Je mehr Zeit zwischen Ereignis und Lysebeginn lag, umso schlechter war das Outcome und nach 270 Minuten war kein Nutzen mehr festzustellen [62]. Trotz der erweiterten Möglichkeiten bei dem Einsatz von i.v. rt-PA wurde somit bei Patienten mit akuten ischämischen Insultes das „time-is-brain“ Konzept erneut bestätigt.

1.9.3 Frühe Sekundärprophylaxe

Die Prophylaxe eines Schlaganfalls bzw. Schlaganfallrezidives sollte bereits in der Frühphase des ischämischen Hirninsultes eingeleitet werden.

Als gesichert gilt heute, dass die Thrombozytenfunktionshemmer einen wesentlichen Beitrag zur Schlaganfallvermeidung darstellen und somit zur Sekundärprävention eingesetzt werden sollten [66]. Allerdings ist bis heute nicht eindeutig geklärt, welche Medikamente in welchen Dosierungen bzw. Kombinationen hierfür am besten geeignet sind [46]. Derzeit wird die Gabe von Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 100mg bereits in der Frühphase des akuten Schlaganfalls empfohlen, alternativ kann auch die Kombination aus ASS und Clopidogrel oder retardiertem Dipyridamol zur Sekundärprävention verabreicht werden [63 und 32]. Eine frühe Antikoagulation mit unfraktionierten oder niedermolekularen Heparinen kann aufgrund des hohen Risikos intracerebraler Blutungen nur empfohlen werden, wenn aufgrund einer Emboliequelle das Rezidivrisiko besonders groß ist. In diesen Fällen müssen allerdings unkontrollierbare Hypertonie und ausgedehnte Infarkte als Kontraindikation betrachtet werden [46].

1.9.4 Prävention von Komplikationen und frühe Rehabilitation

Zu den intensivmedizinisch relevanten Komplikationen des akuten Schlaganfalls gehören hämodynamisch wirksame Blutdruckschwankungen, die Entwicklung eines akuten postischämischen Hirnödems und intracerebrale Blutungen [64]. Weiterhin

prädisponiert ein akuter Schlaganfall für zahlreiche andere Komplikationen, wie z.B. Pneumonie, Harnwegsinfekt, Volumenmangel, sowie für die Entwicklung von Beinvenenthrombosen, Lungenembolien und Dekubitalgeschwüren [51]. Epileptische Anfälle können ebenfalls in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls auftreten und bis zu 4% der Patienten entwickeln im weiteren Verlauf eine symptomatische Epilepsie.

Neben den intensivmedizinisch relevanten Komplikationen kommt insbesondere der bakteriellen Pneumonie eine große Bedeutung zu. Da es sich hierbei um eine der häufigsten Komplikationen in den ersten Tagen nach Ereignis handelt, hat die Diagnostik dieser Komplikation eine vorrangige Bedeutung [46]. Denn es zeigt sich bei bis zu 50% der Patienten eine Aspirationsneigung, die zumeist bei unbemerkter Dysphagie und Vigilanzminderung auftritt.

Zur Vorbeugung der Komplikationen sind u. a. eine konsequente Überwachung der physiologischen Parameter, ein früher Beginn der Physiotherapie und spezielle Lagerungstechniken erforderlich. Dies ist am besten durch die Unterbringung von Patienten mit akutem Schlaganfall auf einer „Stroke Unit“ mit erfahrener Personal zu gewährleisten.

Die Therapien der einzelnen Komplikationen sollen hier nur zusammenfassend und nicht detailliert erörtert werden. So müssen bakterielle Infektionen nach einem Schlaganfall so gezielt und frühzeitig wie möglich behandelt werden, jedoch ist eine prophylaktische Antibiotikatherapie nicht zu empfehlen. Des Weiteren sollten Patienten nach dem Auftreten von Krampfanfällen bis zu einem anfallsfreien Zeitraum von 3-4 Monaten mit Standard-Antiepileptika therapiert werden [46].

Sekundärkomplikationen, die auf Immobilisation beruhen, können durch den frühen Beginn von Mobilisation und Rehabilitation effektiv vermieden werden. Für diese Patienten besteht kein gesteigertes Risiko durch intensive, frühzeitige Mobilisation in den ersten 24 Stunden nach dem Ereignis. Deshalb sollte mit diesen therapeutischen Maßnahmen so früh wie möglich begonnen werden, denn die Vermeidung von sekundären Komplikationen erhöht die Überlebenschancen und verbessert außerdem die Alltagskompetenz der Patienten [65].

1.10 Berliner Akute Schlaganfall Studie (BASS)

Die „Berliner Akute Schlaganfall Studie“ (BASS) ist eine klinisch-epidemiologische Interventionsstudie auf dem Gebiet der Versorgungsforschung [66]. Die BASS-Studie hat mehrere Ziele, zum einen die Schwachstellen in der Versorgungssituation von Patienten mit akutem Schlaganfall aufzudecken und diese exemplarisch zu verbessern, zum anderen hat sie als Ziel die Versorgungssituation der Nachsorge sowie deren Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten zu erfassen und den allgemeinen Wissenstand über Risikofaktoren sowie angemessene Rettungsmaßnahmen zu dokumentieren und die Bevölkerung über moderne, akute Rettungsmaßnahmen aufzuklären [67]. Im Rahmen vorangegangener Untersuchungen der BASS-Studie wurde unter anderem das Zeitintervall zwischen Eintreffen im Krankenhaus und zerebraler Bildgebung als Qualitätsmarker der intrahospitalen Versorgung beobachtet [68]. „Die Zeitintervalle wurden erfasst um Erfolg und Misserfolg der Bemühungen zu kontrollieren und Reaktionen hervorrufen zu können. Aufgrund der Erfassungen wurden clinical pathways initiiert und Krankenhaus interne Notrufsysteme für den akuten Schlaganfall etabliert.“ (Nolte et.al. 2006) [68].

2 Patienten & Methodik

2.1 Ziele und Methoden

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Verbesserung der klinischen Versorgung von Patienten mit akuten neurologisch-vaskulären Ausfallsyndromen durch gezielte Verkürzung der intrahospitalen, zeitlichen Verzögerung im Rahmen der medizinischen Diagnostik und Versorgung.

Vorangegangene Erhebungen im Rahmen der BASS-Studie von Rossnagel et al. aus dem Jahr 2004 hatten bei Patienten mit akutem Schlaganfall erhebliche zeitliche Verzögerungen während der Prähospitalphase aufgezeigt. Dabei identifizierten sie mehrere Faktoren, die die prähospitale Verzögerung positiv oder negativ beeinflussten und forderten Programme zur Aufklärung und Sensibilisierung der Bevölkerung, um den prähospitalen Zeitverlust zu minimieren [69]. Weiterhin hatten Untersuchungen von Jungehülsing et al. im Rahmen der BASS-Studie gezeigt, dass bei der Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall auch intrahospital deutliche Zeitverluste zu beobachten sind. Anhand ihrer Untersuchungen folgerten sie, dass einige Faktoren wie z. B. Schweregrad des Schlaganfalls oder eine kurze Prähospitalzeit Einfluss auf die intrahospitale Zeitverzögerung hatten. Allerdings zeigten Jungehülsing et al. in ihrer Analyse „Emergency department delays in acute stroke-analysis of time between ED arrival and imaging“, dass nicht nur medizinisch relevante Faktoren, wie die Schwere des Schlaganfalls, eine präklinische Zeitverzögerung von weniger als drei Stunden, sowie die Inanspruchnahme des Rettungsdienstes Einfluss auf eine kurze intrahospitale Versorgungszeit hatten, sondern auch medizinisch irrelevante Faktoren. Das Geschlecht der Patienten, der Tageszeitpunkt der Einlieferung und der Versicherungsstatus wurden auch als Faktoren mit Einfluss auf die intrahospitale Zeitverzögerung beschrieben [66].

Zudem sahen sie neben der Notwendigkeit, die sich aus dem kurzen therapeutischen Zeitfenster ergibt, anhand ihrer Untersuchungen aber auch das Potential, die intrahospitale zeitliche Verzögerungen durch eine Optimierung des intrahospitalen Managements zu minimieren [66].

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Klärung der Frage, ob es im Rahmen der BASS-Studie, durch die Einführung eines krankenhausinternen Alarmsystems in der Rettungsstelle des Campus Rudolf Virchow der Charité, zu einer Verminderung der intrahospitalen Verzögerungszeit bei Patienten mit akutem Schlaganfall gekommen ist.

Im Speziellen geht es in der vorliegenden Arbeit um die Fragestellung, ob durch die Einführung des krankenhausinternen Alarmsystems, in der Gruppe der Patienten, die potentiell von einer Lysetherapie profitieren könnten, eine Verkürzung der intrahospital benötigten Zeit und somit eine Therapieverbesserung, im Sinne des „time is brain“ Konzeptes, erreicht werden konnte.

Grundlage des zum 1. Mai 2005 eingeführten krankenhausinternen Alarmsystems ist der Gedanke, dass durch eine zeitgleiche Alarmierung aller erforderlichen Fachkräfte der Abteilungen Neurologie, Innerer Medizin, Radiologie und dem dazugehörigen Assistenzpersonal, sobald ein Patient mit Verdacht auf cerebrale Ischämie in der Rettungsstelle eingeliefert wird, die intrahospital benötigte Zeit bis zum Beginn einer spezifischen Therapie verkürzt werden kann.

Hierzu wurde im Zeitraum von vier Monaten (1. Januar bis 30. April 2005) vor und fünf Monaten nach der Einführung des Alarmsystems (1. Mai bis 31. September 2005) die Frage untersucht, ob sich unter allen Patienten mit akutem Schlaganfall in der für die Lysetherapie relevanten Gruppe von Patienten eine Verbesserung nachweisen lässt, d.h. eine Reduktion der Zeit von der Aufnahme in das Krankenhaus bis zum Beginn einer gezielten Therapie. Als potentielle Lysekandidaten galten dabei Patienten, deren prähospitalen Verzögerungszeit nicht mehr als 2,5 Stunden nach dem akuten Ereignis betrug. Als zeitliche Grenze wurden hierbei 2,5 Stunden gewählt, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Bundesrepublik Deutschland für die Lysetherapie nur eine Zulassung für die Behandlung des ischämischen Schlaganfalles innerhalb eines 3-Stunden-Fensters existierte. Somit verblieb eine Zeitspanne von 30 Minuten für entsprechende diagnostische Verfahren und den Beginn der Therapie. Bei einer prähospitalen zeitlichen Verzögerung von mehr als 2,5 Stunden wäre selbst bei optimierten intrahospitalen Abläufen das Zeitfenster von 3 Stunden, das durch die Zulassung der rt-PA vorgegeben war, nicht mehr einzuhalten gewesen.

Im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 30.09.2005 wurde der Ist-Zustand der Patientenversorgung in der Rettungsstelle des Campus Rudolf Virchow der Charité untersucht. Akutdiagnostik und Versorgung erfolgten dabei durch den diensthabenden neurologischen Konsiliararzt, der seine Maßnahmen anhand des Rettungsstellenprotokolls und der standardisierten Schlaganfallskala NIHSS des „National Institutes of Health“ der USA protokollierte. In einigen Fällen konnte der NIHSS-Score nur retrospektiv anhand der ausführlicheren Entlassungs- bzw. Verlegungsbriege der Patienten erhoben werden.

Weiterhin erfolgte die Erhebung der Daten auch mit Hilfe des Patientenverwaltungsprogramms „Med-Vision“ des Campus Rudolf Virchow der Charité, anhand des zentralen Patientenaktenarchivs des Campus Rudolf Virchow und mit dem im Intranet der Charité etablierten Datenverwaltungsprogramm für radiologische Befunde „MARVIN2“ („marvin.str.charite.de“). Das Ziel dieser Datenerhebung ist ein Vergleich der intrahospitalen Zeitverzögerung bei der Versorgung von Patienten mit akuten neurologisch-vaskulären Ausfallsyndromen in den vier Monaten vor der Einführung des krankenhausinternen Alarmsystems und in den anschließenden fünf Monaten. Insbesondere wurden hierbei aus der Gruppe aller Patienten mit ischämischen Hirninsult diejenigen erfasst, die potentiell für eine Lysetherapie in Frage kamen. Für diese Patientengruppe wurde ermittelt, ob bei ihnen durch eine Verkürzung der benötigten Zeit eine Verbesserung der Versorgung erreicht werden konnte.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) förderte die BASS-Studie als Bestandteil des Kompetenz-Netzwerks Schlaganfall (Teilprojekt Z1b). An dem Kompetenz-Netzwerk Schlaganfall sind bundesweit Ärzte, klinische Wissenschaftler, Grundlagenforscher und andere Fachleute beteiligt, mit dem Ziel, die Kompetenz der beteiligten führenden Forschergruppen zu bündeln, die Kommunikation zwischen Wissenschaftlern, Ärzten und Betroffenen zu verbessern und folglich die Schlaganfallforschung noch effizienter voranzutreiben [67]. „Das Kompetenznetz Schlaganfall will eine Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Schlaganfall erreichen. Durch eine engere Vernetzung und Kooperation auf allen Ebenen der Forschung und Versorgung sollen weitere Erfolge bei der Bekämpfung des Schlaganfalls erreicht und neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Therapie des

Schlaganfalls direkt in die Behandlungspraxis überführt werden.“ (Nolte et.al. 2005) [70].

An der BASS-Studie beteiligen sich innerhalb der „Charité - Universitätsmedizin Berlin“ sowohl Mitarbeiter aus den Kliniken für Neurologie, Innerer Medizin und Radiologie als auch aus den Instituten für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie.

2.2 Definitionen, Ein – und Ausschlusskriterien

2.2.1 Eingeschlossene Krankheitsbilder

In die BASS-Studie wurden primär alle Patienten mit akuten neurologischen Defiziten aufgenommen, denen eine cerebro-vaskuläre Ursache zugrunde lag. Die Diagnosestellung erfolgte dabei durch den aufnehmenden Neurologen und wurde nach ICD-10 eingeteilt. Als Einschlusskriterien für die Studie wurden folgende ICD-10 Aufnahmediagnosen, ihre Untergruppen, ihr Ausschluss sowie ihr Verdacht gewertet:

- I 60 Subarachnoidalblutung
- I 61 intracranielle Blutung
- I 62sonstige nichttraumatische Intracranielle Blutungen
- I 63 Hirninfarkt
- I 64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
- G 45 zerebrale, transitorische Ischämie und verwandte Syndrome

2.2.2 Definition der Lysekriterien

Aus der Gruppe aller Patienten mit den oben genannten Diagnosen wurden weiterhin diejenigen herausgefiltert und im Speziellen untersucht, die potentiell für eine Lysetherapie in Betracht kamen. Hierfür mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Eine exakte zeitliche Bestimmung des Ereignisses bzw. des Symptombeginns oder ein sog. "last seen well" von weniger als 2,5 Stunden

2. eine prähospitalen zeitliche Verzögerung von ebenfalls weniger als 2,5 Stunden bis zum Eintreffen in der Rettungsstelle,
3. ein NIHSS- Score zwischen 3 und 24.

Nur wenn diese Kriterien erfüllt waren, galten Patienten unabhängig vom Ergebnis der Schnittbildgebung (cCT und MRT) und anderen Kontraindikationen, aufgrund der Zulassungsbestimmungen für die rt-PA im Jahre 2005, als potentiell lysierbar. Denn im Jahr 2005 war einerseits ein exakt bestimmbarer Ereigniszeitpunkt Voraussetzung für eine Lysetherapie und andererseits war selbst bei optimalen intrahospitalen Abläufen das zulassungsbedingte Zeitfenster von 3 Stunden nicht mehr einzuhalten, wenn die prähospitalen Verzögerung mehr als 2,5 Stunden betrug.

Wie bereits erwähnt, ist der NIHSS-Score ein Maß für das durch den Schlaganfall entstandene neurologische Defizit. Eine Lysetherapie galt zu dem Zeitpunkt der Datenerhebung in der Regel nur bei einem NIHSS-Score zwischen 3 und 24 als sinnvoll [71]. Die NIH-Schlaganfall Skala, deren Erhebung sowie die sich daraus ergebenden Konsequenzen werden im Kapitel 2.3 im Rahmen der Aufnahmedokumentation ausführlich dargestellt.

2.2.3 Zielpopulation und Erhebung der Stichprobe

Gegenstand der Studie ist die Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall im Innenstadtbereich des Landes Berlin. Die Aufnahme in die Studie erfolgte bei Aufnahme in der Rettungsstelle ausschließlich durch den aufnehmenden Neurologen anhand der Diagnosestellung bzw. gestellten Verdachtsdiagnose.

Alter, Geschlecht, Wohnort und Vorerkrankungen etc. waren irrelevant für die Aufnahme in die Studie. Somit wurden Patienten, bei denen innerhalb des untersuchten Zeitraumes erneut eine Schlaganfallsymptomatik auftrat, teilweise mehrfach in der Studie berücksichtigt. Es wurden auch Patienten in der Studie berücksichtigt, bei denen kombinierte Krankheitsbilder vorlagen, z.B. neben dem akuten Schlaganfall eine maligne Grunderkrankung bestand oder eine Erkrankung des Respirationstraktes. Nicht berücksichtigt wurden hingegen Patienten, die sich zum Zeitpunkt des Ereignisses bereits in stationärer Behandlung in einem Krankenhaus befanden.

2.2.4 Erhebungszeitraum und Krankenhaus

Der Zeitraum der Datenerhebung umfasst die Zeit vom 01.01.2005 bis zum 30.09.2005. Alle vorliegenden Daten wurden in diesem Zeitraum im Campus Rudolf Virchow der Charité (CVK), Augustenburger Platz, 13353 Berlin erhoben. Das Rudolf Virchow Krankenhaus verfügt als Universitätsklinik und Haus der sog. Maximalversorgung einerseits über eine „Stroke Unit“ und andererseits auch über alle anderen relevanten Fachbereiche, wie z.B. Neurochirurgie und Traumatologie. Somit ist im Campus Rudolf Virchow der Charité über 24h/d sowohl eine adäquate Versorgung und Therapie von Patienten mit akutem Schlaganfall als auch die aller relevanten differentialdiagnostischen Erkrankungen gewährleistet.

2.2.5 Alarmsystem

Als entscheidender Schritt wurde in dieser Studie zum 01.05.2005 ein krankenhauserinterner Alarm eingeführt, dessen Auswirkungen hier untersucht werden. Kriterien für das Auslösen eines solchen Alarmes waren die Einlieferung von Patienten in der Rettungsstelle, die die beiden folgenden Kriterien erfüllten:

1. Die Verdachtsdiagnose Schlaganfall mit typischer Symptomatik und
2. eine Prähospitalphase < 6 h Stunden.

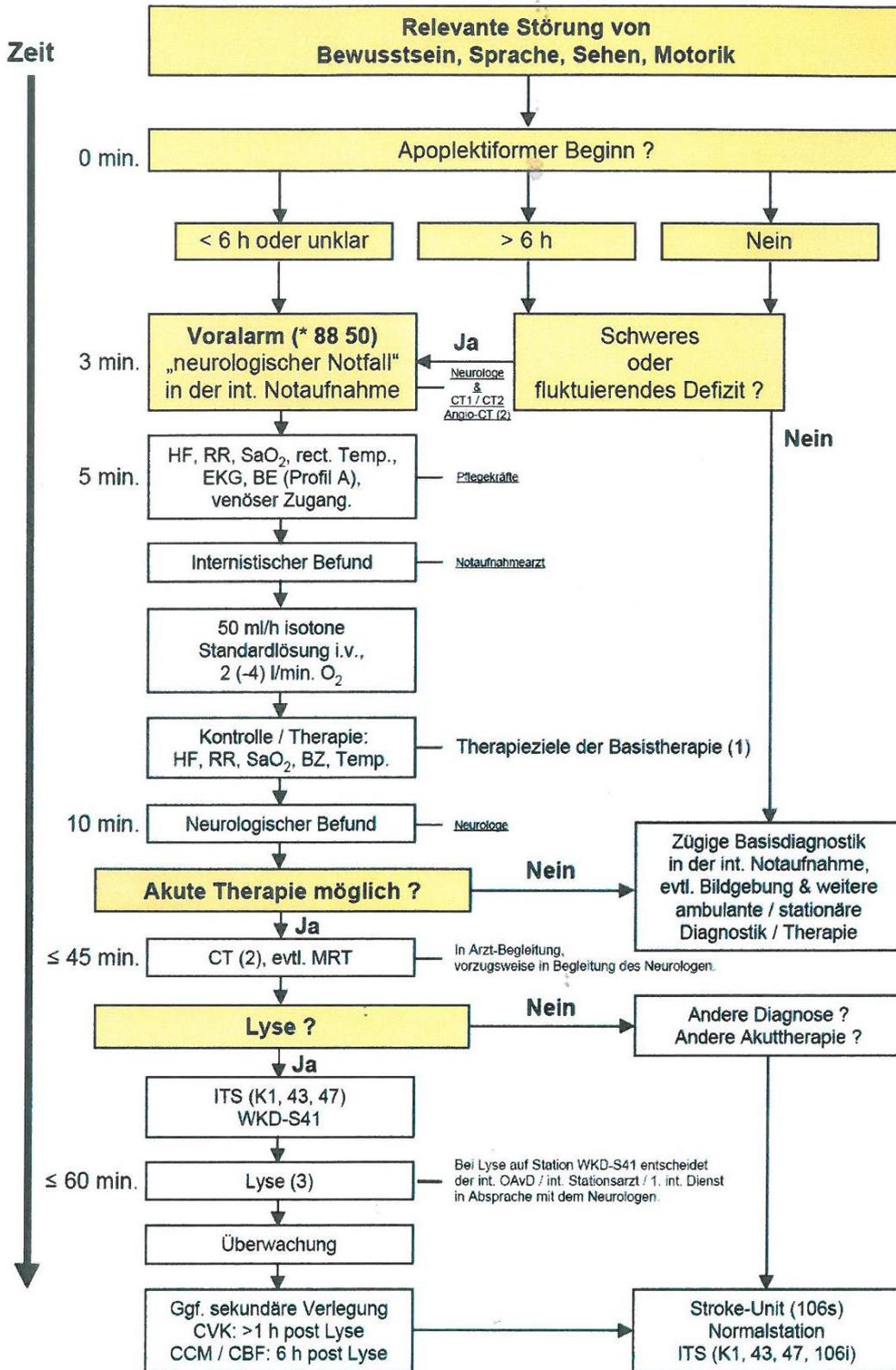
Grundgedanke des Alarmsystems ist die zeitgleiche Alarmierung aller erforderlichen Fachkräfte aus Neurologie, Innerer Medizin, Radiologie und des medizinischen und logistischen Assistenzpersonals, um so die benötigte Zeit für eine Bildgebung mittels CT oder MRT, deren Befundung, eine neurologische und internistische Untersuchung sowie die abschließende Diagnosestellung und den Therapiebeginn so weit wie möglich zu verkürzen. Auch wenn es zum damaligen Zeitpunkt nur realistisch erschien, dass Zulassungsfenster für eine i.v. rt-PA Lysetherapie von 3 Stunden einzuhalten, wenn die präklinische Zeitverzögerung weniger als 2,5 Stunden betrug, da für die intrahospitalen Aufgaben (Untersuchung, Labor, Bildgebung etc.) auch mindestens 30 Minuten benötigt wurden, wurde der Alarm bis zu einer Prähospitalphase von bis zu 6 Stunden ausgelöst. Die Gründe hierfür lagen darin, dass durch ein Zeitfenster von bis zu 6 präklinischen Stunden einerseits auch andere schwer neurologisch erkrankte Patienten, z.B. mit Meningitis oder Basilararterienverschluss von den optimierten intrahospitalen Abläufen des Alarmsystems profitieren sollten und zum anderen Patienten mit akuten

Schlaganfällen in klinische Studien aufgenommen werden konnten. Weiterhin gab es, wie bereits erwähnt, auch zum damaligen Zeitpunkt die Möglichkeit, darüber hinaus im individuellen Heilversuch eine i.v. rt-PA Lysetherapie durchzuführen [46]. Daher entschied man sich den Alarm bis zu einem präklinischen Zeitfenster von 6 Stunden auszulösen.

Der genaue Ablauf des Alarmsystems wird in **Abbildung 1** dargestellt:

Abbildung 1: Ablauf eines Alarmsystems

FlowChart
„Akuter neurologischer Notfall – Stroke“



Abweichungen vom FlowChart nach oberärztlicher Rücksprache möglich !

PD Dr. Möckel, Dr. Kühnle,
PD Dr. Pioner, PD Dr. Meyer, Dr. Note.

2005

2.3 Die Aufnahmedokumentation von Patienten mit akutem Schlaganfall

Bei Patienten, bei denen eine akute Schlaganfallerkrankung vermutet wurde, erfolgte stets unmittelbar nach der Untersuchung durch den diensthabenden Neurologen auf dem Aufnahmebogen die Dokumentation aller erhobenen Befunde und Daten. Neben den üblichen Angaben zur Anamnese, aktuellen Vitalparametern und dem neurologischen Status wurden für Schlaganfallpatienten soweit möglich folgende Punkte gesondert dokumentiert:

1. Feststellung der Diagnose einer Schlaganfallerkrankung bzw. eines begründeten Verdachtes im Rahmen der neurologischen Untersuchung,
2. Zeitpunkt des ersten Auftretens von Symptomen (so exakt wie möglich),
3. Zeitpunkt des Erreichens der Rettungsstelle,
4. Zeitpunkt der cranialen Bildgebung mittels CT oder MRT, sowie das Ergebnis der Befundung. Die präzise Zeitangabe der Bildgebung wurde dem radiologischen Datenverwaltungsprogramm der Charité „MARVIN“ entnommen.
5. Art der Einlieferung in der Rettungsstelle (Selbsteinweisung, RTW, NAW etc.),
6. Schweregrad des Schlaganfalls anhand der standardisierten NIHSS-Skala

Anhand der Aufnahmebögen konnte somit festgestellt werden ob:

- die Patienten die Einschlusskriterien der BASS-Studie erfüllten und
- die Patienten zur Gruppe der potentiellen Lysekandidaten gehörten.

Auf diese Weise erhobene Daten wurden später in die Datenbank der BASS-Studie übertragen, um eine Auswertung und Untersuchung der Akutversorgung der Patienten mit akutem Schlaganfall zu ermöglichen.

Beispielhaft ist nachfolgend in **Abbildung 2** der Aufnahmebogen eines Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall dargestellt:

Abbildung 2: Beispielhafter Aufnahmebogen eines Patienten mit Verdacht auf akuten Schlaganfall

AOK | LKK | BKK | IKK | VdAK | AEV | Knappschaft
BKK Verkehrsbau Union (VBU)

Name, Vorname des Versicherten

 _____ geb. am _____

Kassen-Nr. _____
 Versicherten-Nr. _____ Status **1000 1**

Kassenarzt-Nr. _____
 VK gültig bis _____ Datum _____

CHARITÉ

Campus CCM KV-Nr. 72 74203 Campus CVK KV-Nr. 72 74102
 Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
 Telefon 45 05-0 Telefon 45 05-0

Fall-Nr. _____

Beh. OE **WMSURO** Angehörige im Wartezimmer
 Behandlungstag, -Uhrzeit _____ .2005 09:41 ja nein

Z **2500** Entl.zeit **A**

Erste Hilfe Nr. _____

ggf. Hauptversicherter Name _____ Geburtstag _____
 Adresse _____ Tel.-Nr. Pat: _____

ggf. Kostenträger / Arbeitgeber _____

AUG	CHIR	DERMA	GYN	HNO	INN	KK-CHIR	KK-INN	MKG	NC	NLX	ORTHO	PHYSIO	PSYCH	UNF	URO
-----	------	-------	-----	-----	-----	---------	--------	-----	----	-----	-------	--------	-------	-----	-----

Vorgeschichte (bzw. Unfallhergang) V.a. akuter Hirninfarkt, um 8.50h plötzlich Schwäche li Körperhälfte, beim Aufstehen vom Frühstückstisch nach hinten zusammengesackt ohne äußeren Verletzungsfolgen, 45-50min. später Eintreffen in Innere-BH, bisher keine kardio-/zerebro-vaskulären Erkrankungen, kein Diabetes, keine Herzrhythmusstörungen, keine art. Hypertonus, kein Nikotin, anamn. kein Trauma, keine HNS-Manipulation, HWS-Schmerzen (auch nicht aktuell) oder sonstige anamn.

Befund Pat. wach (leicht schläfrig, nicht manifest somnolent), orientiert, keine Schmerzen, rechts-hemisphärisches A.-cerebri-media-Syndrom (NIHSS 12-13) mit fluktuierend konjugierter Blickwendung nach re, Hemineglect nach li, leichter Dysarthrophonie, schlaffer (senso-)motorischer Hemiparese, Pupillen isokor (3-4mm) prompt direkt und indirekt lichtreagibel, MER +/+, Babinski negativ. Labor: TPZ/PTT o.p.B., Thrombos 142, TSH 7.5, Leukos 3.97, CRP o.p.B., EKG: Sinusrhythmus, cCT (inkl. Perfusion und CT-Angio): Perfusionsdefizit ausgedehnt im MCA-Gebiet re (etwas frontal betont), prox.

Letzte Medikamente	Na	Lipase	TSH	FBG
RR: 109/63 mmHg <input type="checkbox"/> EKG <input type="checkbox"/> Röntgen	K	CRP	Ethanol	AT III
Puls: <input type="checkbox"/> Sono <input type="checkbox"/> Urinstix	Hst	CK	Hb	
Temp ax: 36,2 °C <input type="checkbox"/> BGA	Kreat	CKMB	HK	<u>Liquor</u>
Temp ax: 36,2 °C AF:	BZ	Myo	Thromb	Glucose
BZ: _____ Gewicht _____ Größe _____ SaO ₂ 100 %: AP	GOT	Trop I	Leuko	Protein
	GGT	Trop Y	Quick	Laktat
		D-Dimer	PTT	Zellzahl

Diagnose I63.8 MCA-Hirninfarkt re (Ätiologie unklar); G81.0 Hemiparese schlaff; R29.5 Neglect neurologisch; H51.0 Konjugierte Blicklähmung u.a.

Therapie Untersuchung und Beratung; nach Rücksprache OÄ _____ systemische Lyse (Actilyse-Bolus 6mg, dann 57mg/1h), Ziel-RR: syst. 160-200mmHg (während Lyse max 180mmHg), diast. 90mmHg, Glc: 100-160mg/dl, Normothermie, Vigilanz-Kontrolle (cave: maligne MCA-Infarkt-Transformation bei junger Pat., dann früh cCT-Kontrolle/Rücksprache, Indikation neurochir. Entlastung?), Doppler, TEE (aktuell weder klin., paraklin. Anhalt f. Endokarditis, aber Frage intrakard. Thromben?, Klappenveränderungen?, Foramen ovale etc.?), zervikales MRT (T1, nativ).

Tetanol: _____ Tetagam: _____
 ärztliche Weiterbehandlung empfohlen Berlin, den _____ Unterschrift _____

Vermerk des Kostenträgers: Leistungsanspruch
 besteht besteht nicht

Mitgliedschaft endete am: _____
 Mitgliedschaft hier nicht festgestellt werden kann
 sonstiges: _____
 _____ Stempel / Datum _____

2.3.1 NIH-Schlaganfall Skala (NIHSS)

Neben der neurologischen Untersuchung sollte bei allen Patienten mit akutem Schlaganfall die Erhebung der „National Institutes of Health Stroke Scale“ durchgeführt werden. Die NIHSS ist der am weitesten verbreitete und akzeptierte klinische Standard zur Untersuchung und Bestimmung des Schweregrades von Schlaganfällen. Sie beruht auf der Erfassung von 13 Punkten (11 Punkte mit 2 Unterpunkten) [51]. Die NIHSS existiert seit Ende der 1980er-Jahre, umfasste in ihrer ursprünglichen Version von Brott et al. 15 spezifische Punkte [72] und ist nach einer Modifikation Mitte der 1990er-Jahre durch Lyden et al. [73] fester Bestandteil einer qualitativ hochwertigen Schlaganfall-Therapie und -Diagnostik. Die Verwendung der NIHSS erlaubt einerseits eine gute Prädiktion des Behandlungsergebnisses durch eine standardisierte Erfassung der Schwere des Insults und andererseits eine Quantifizierung des möglichen Therapieerfolges [51]. Auch die deutsche Übersetzung der ursprünglichen englischen Version der NIHSS wurde bereits evaluiert und hat sich als sehr zuverlässig erwiesen [74].

Bei der NIHSS werden in 11 Kategorien die folgenden Parameter in standardisierter Form detailliert erfasst und überprüft:

- Bewusstseinszustand,
- motorische Fähigkeiten,
- Sensibilität,
- Aphasie,
- Dysarthrie,
- sowie ein möglicher Neglect.

Die Beurteilung des Patientenzustandes und die Schwere der neurologischen Defizite erfolgt hierbei mit Hilfe eines festgelegten Punktesystems. Die minimale Punktzahl 0 bedeutet, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung kein neurologisches Defizit bestand, und die maximale Punktzahl beträgt 40. Je größer die neurologische Schädigung, umso höher ist demzufolge die erreichte Punktzahl. Ab 4-5 Punkten ist von einem mittelschweren neurologischen Defizit zu sprechen. Eine Lysetherapie wurde nach damaligen Empfehlungen aufgrund der mit der Lyse verbundenen Risiken - in erster Linie dem einer intracraniellen Blutung - in der Regel nur bei einem

NIHSS von > 3 bzw. 4 Punkten als sinnvoll erachtet, und aufgrund der damals vorliegenden Erfahrungen wurde von einer Lysetherapie abgesehen werden, wenn der NIHSS mehr als 24 Punkte betrug [71]. Heute gilt die Lysetherapie allgemein bis zu einem NIHSS-Score von 24 bis 25 Punkten als sinnvoll [46]. Patienten mit sehr leichten (NIHSS-Score 1-4) oder mit sehr schweren Schlaganfällen (NIHSS-Score >25) können darüber hinaus in Einzelfällen durchaus von einer Lysetherapie profitieren, hier gilt anhand der derzeitigen Studienlage die Wirksamkeit aber bisher als nicht gesichert [75].

Die von uns verwendete deutsche Version sowie die standardisierten Piktogramme und Verbaltests wurden vom Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster entwickelt und sind nachfolgend in den **Abbildungen 3-5** wiedergegeben [76]. Die dargestellte Version wurde von der Firma Boehringer Ingelheim zur Verfügung gestellt [77].

Abbildung 3: Deutsche standardisierte Version des NIHSS-Test, Teil 1

Patientenetikett bitte rechts aufkleben
Zutreffende Aussagen bitte ankreuzen

1a. Bewusstseinszustand

- Wach unmittelbar antwortend _____ 0
- Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen _____ 1
- Stuporös, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist somnolent und bedarf starker oder schmerzhafter Stimuli zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypen) _____ 2
- Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe _____ 3

1b. Fragen zum Bewusstseinszustand

- Monat, Alter des Patienten
- Beantwortet beide Fragen richtig _____ 0
 - Beantwortet eine Frage richtig _____ 1
 - Beantwortet keine Frage richtig _____ 2

1c. Aufforderungen zur Ermittlung des Bewusstseinszustandes

- Augen öffnen und schließen, Faust machen und öffnen (nicht paretische Hand), ggf. Pantomime
- Führt beide Aufgaben richtig aus _____ 0
 - Führt eine Aufgabe richtig aus _____ 1
 - Führt keine Aufgabe richtig aus _____ 2

2. Blickbewegungen

- Blick folgt dem Finger des Untersuchers
- Normal _____ 0
 - Partielle Blickparese. Dieser Punktwert wird vergeben, wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht _____ 1
 - Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okulocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann _____ 2

3. Gesichtsfelder

- Visuelle Gesten oder Finger zählen
- Keine Gesichtsfeldeinschränkung _____ 0
 - Partielle Hemianopsie _____ 1
 - Komplette Hemianopsie _____ 2
 - Bilaterale Hemianopsie (Blindheit inkl. kortikaler Blindheit) _____ 3

4. Facialisparesse

- Zähne zeigen, Stirn runzeln, Augen schließen
- Normale symmetrische Bewegungen _____ 0
 - Geringe Paresse (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln) _____ 1
 - Partielle Paresse (vollständige oder fast vollständige Paresse des unteren Gesichts) _____ 2
 - Vollständige Paresse von ein oder zwei Seiten (Fehlen von Bewegungen im oberen und unteren Teil des Gesichts) _____ 3

5. / 6. Motorik von Armen und Beinen

5. Arme _____ links _____ rechts

- Arme in 90° Position bringen
- Kein Absinken, die Extremität wird über 10 Sekunden in der 90° (oder 45°) Position gehalten _____ 0 _____ 0
 - Absinken, Extremität wird zunächst bei 90° (oder 45°) gehalten, sinkt aber vor Ablauf von 10 Sekunden ab; das Bett oder eine andere Unterlage wird nicht berührt _____ 1 _____ 1
 - Anheben gegen Schwerkraft möglich; Extremität kann die 90° (oder 45°) Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf das Bett ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden _____ 2 _____ 2
 - Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, Extremität fällt _____ 3 _____ 3
 - Keine Bewegung _____ 4 _____ 4
 - Amputation, Gelenkversteifung _____ 9 _____ 9
Bewertung mit 9 = „Amputation“ bitte als 0 zählen. bitte erklären:

6. Beine _____ links _____ rechts

- Beine in 45° Position bringen
- Kein Absinken, Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position _____ 0 _____ 0
 - Absinken, Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt das Bett jedoch nicht _____ 1 _____ 1
 - Aktive Bewegung gegen Schwerkraft, das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf das Bett ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden _____ 2 _____ 2
 - Kein Anheben gegen die Schwerkraft, Bein fällt sofort auf das Bett _____ 3 _____ 3
 - Keine Bewegung _____ 4 _____ 4
 - Amputation, Gelenkversteifung _____ 9 _____ 9
Bewertung mit 9 = „Amputation“ bitte als 0 zählen. bitte erklären:

© der Deutschen Vereinigung für Ernährungs- und Sozialmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, 1978

Punkte	Punkte
/ 3	/ 5

Abbildung 4: Deutsche standardisierte Version des NIHSS –Test , Teil 2

7. Extremitäten Ataxie

Finger-Nase-Finger bzw. Ferse-Hacke-Versuch 0

- Fehlend 0
- In einer Extremität vorhanden 1
- In zwei Extremitäten vorhanden 2

Nur das erste Item „Extremitätenataxie“ zählen, die Unterpunkte rechter/linker Arm bzw. rechtes/linkes Bein dienen nur der Information.

Falls vorhanden besteht die Ataxie in

- Rechtem Arm**
- Nein 1
 - Ja 2
 - Amputation, Gelenkversteifung 9
bitte erklären: _____

- Linkem Arm**
- Nein 1
 - Ja 2
 - Amputation, Gelenkversteifung 9
bitte erklären: _____

- Rechtem Bein**
- Nein 1
 - Ja 2
 - Amputation, Gelenkversteifung 9
bitte erklären: _____

- Linkem Bein**
- Nein 1
 - Ja 2
 - Amputation, Gelenkversteifung 9
bitte erklären: _____

8. Sensibilität

Nadel-, Schmerzreize bei Armen, Beinen, Körper, Gesicht

- Normal; kein Sensibilitätsverlust 0
- Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust, Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als weniger scharf oder stumpf oder es besteht ein Verlust des Oberflächenschmerzes für Nadelstiche, doch nimmt der Patient die Berührung wahr 1
- Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust, Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr 2

9. Sprache

Benennung von Gegenständen, Beschreibung des Bildes, Lesen der Satzliste

- Keine Aphasie; normal 0
- Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang und Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung über die vorgelegten Untersuchungsmaterialien jedoch schwierig bis unmöglich. Beispielsweise kann der Untersucher in einer Unterhaltung über die vorgelegten Materialien anhand der Antwort des Patienten ein Bild oder eine Wortkarte zuordnen 1
- Schwere Aphasie, die gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Zuhörer muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Umfang an Information, der ausgetauscht werden kann, ist begrenzt, der Zuhörer trägt im wesentlichen die Kommunikation. Der Untersucher kann die vorgelegten Materialien anhand der Antworten des Patienten nicht zuordnen 2
- Stumm, globale Aphasie, keine verwendbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis 3

10. Dysarthrie

Vorlesen der Wortliste

- Normal 0
- Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen und kann, schlimmstenfalls nur mit Schwierigkeiten verstanden werden 1
- Schwer, die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie oder übersteigt das auf eine Aphasie zurückführende Maß oder Patient ist stumm/anarthrisch 2
- Intubation oder andere mechanische Behinderungen 9
Bewertung mit 9 = „Intubation oder andere mechanische Behinderungen“ bitte als 0 zählen, bitte erklären: _____

11. Auslöschung und Nichtbeachtung (früher: Neglect)

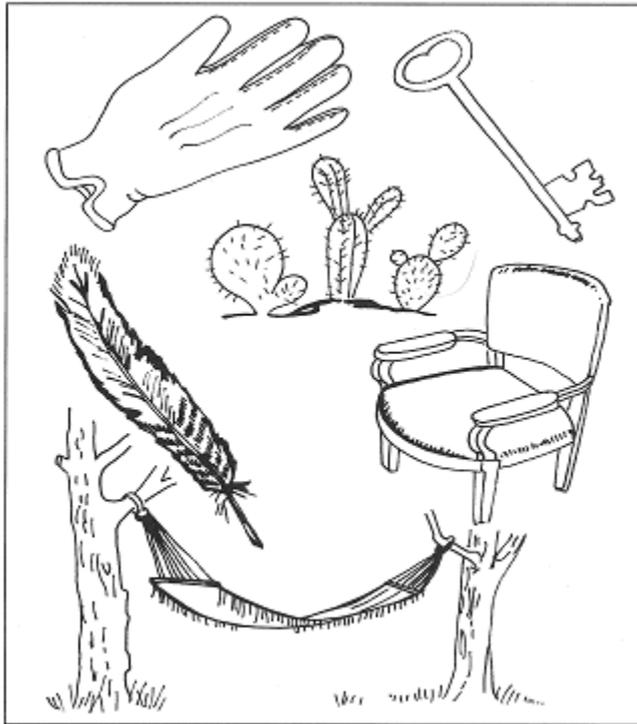
Verwendung der vorangegangenen Untersuchungen

- Keine Abnormalität 0
- Visuelle, taktile, auditive, räumliche oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten 1
- Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raums 2

© der deutschen Versuchsanstalt für Epidemiologie und Sozialmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, 1990

Punkte 7 - 8	Punkte 9 - 11
<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
Gesamtpunkte 7 - 11: <input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>	

Abbildung 5: Deutsche standardisierte Version des NIHSS –Test , Teil 3 (Piktogramme)



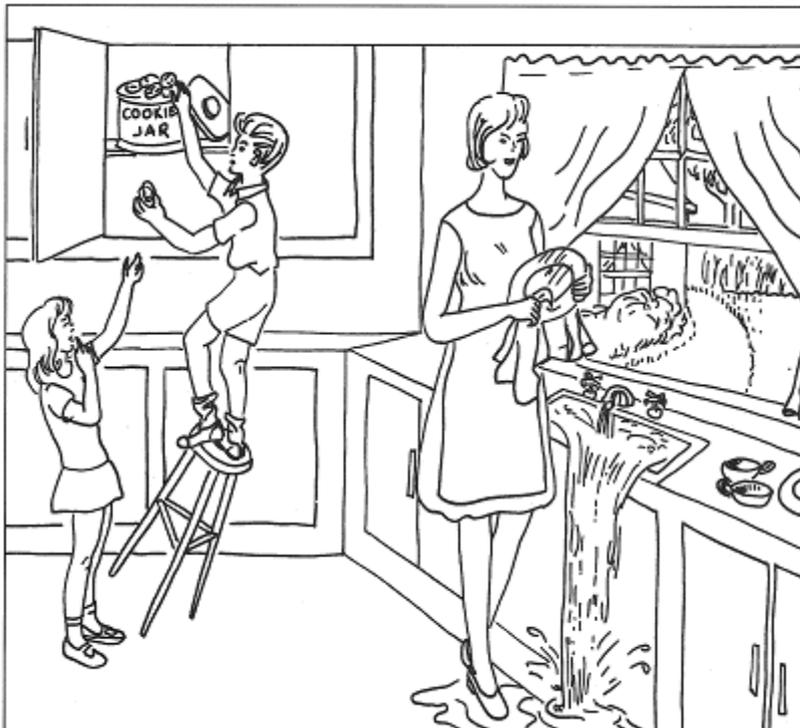
Wissen Sie schon

Auf die Erde

Ich ging von der Arbeit nach Hause

Am Tisch im Esszimmer

Sie hörten ihn gestern abend im Radio sprechen



STUHL

KREIS

DREIECK

TROPFEN

FÜNFZEHN

SIEBENHUNDERT-EINUNDZWANZIG

2.4 Auswertung der Patientenakten

Neben der Auswertung der Aufnahmedokumentation erfolgte im Rahmen der BASS-Studie bei allen Patienten eine Auswertung der Krankenakte. Insbesondere wurden hierbei die Entlassungs- oder Verlegungsberichte ausgewertet und in die BASS-Datenbank übertragen. Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe des Patientenverwaltungsprogramms „Med-Vision“ des Campus Rudolf Virchow der Charité und dem Archiv der Charité Campus Rudolf Virchow.

2.4.1 Präklinische und intrahospitale zeitliche Abläufe

Aufgrund der Tatsache, dass zum Zeitpunkt der Dokumentation in der Rettungsstelle durch die aufnehmenden Neurologen bei einigen Patienten lediglich Verdachtsdiagnosen vorlagen, diese aber erst zu einem späteren Zeitpunkt verifiziert oder aber auch falsifiziert wurden, konnte die Übernahme der abschließenden Diagnosen erst durch Auswertung der Krankenakten erfolgen. Ebenso war es bei einem Teil der Patienten, zumeist aufgrund der neurologischen Defizite, zunächst nur unvollständig möglich zu ermitteln, welche Vorerkrankungen bestanden, dieses wurde anhand der Patientenakten komplettiert. In einigen Fällen war es sogar erst zu einem späteren Zeitpunkt möglich, Alter und Identität der Patienten abschließend zu klären.

Durch die Auswertung der Akten wurden für jeden Patienten somit folgende Daten ermittelt:

1. Identität des Patienten,
2. Geschlecht,
3. Geburtsdatum,
4. Entlassungsdiagnose (Ischämischer Hirninfarkt, Intracranielle Blutung, TIA oder andere),
5. NIHSS-Score,
6. Datum und Uhrzeit des Ereignisses

(Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Ereignisses unbeobachtet waren oder wenn dieses während des Schlafens stattfand, wurde der letzte Zeitpunkt gewählt, an dem sicher noch kein neurologisches Defizit bestand),

7. Datum und Uhrzeit des Erreichens der Rettungsstelle,
8. Art der Einlieferung in die Rettungsstelle (RTW, NAW, Krankenwagen, selbst),
9. Datum und Uhrzeit der craniellen Bildgebung mittels CT oder MRT.

Anhand der Auswertung der hier aufgeführten Daten war es möglich, für jeden Patienten die folgenden Werte zu berechnen:

- Die präklinische zeitliche Verzögerung (Die Zeit zwischen dem Auftreten der Symptomatik und dem Erreichen der Rettungsstelle).
- Die intrahospitale zeitliche Verzögerung (Die Zeit zwischen dem Erreichen der Rettungsstelle und der craniellen Bildgebung).

Des Weiteren wurde anhand der Aktenlage ermittelt, welche der folgenden Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren bei jedem Patienten bestanden. Grundlage waren hierfür die ärztlichen Diagnosestellungen der Entlassungsbriefe, vorbestehende Diagnosen und im Fall der Adipositas die Berechnung des Bodymassindex.

1. Schlaganfall oder TIA,
2. Vorhofflimmern,
3. Diabetes Mellitus,
4. arterielle Hypertonie,
5. Hyperlipoproteinämie,
6. Adipositas (Berechnung erfolgte für alle Patienten Anhand des Bodymass Index),
7. koronare Herzkrankheit (KHK),
8. periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK),
9. Nikotinkonsum.

Um eine mögliche Beeinflussung der zeitlichen intrahospitalen Abläufe durch die Art der Einlieferung oder den Versicherungsstatus eines Patienten ausschließen zu können, wurden außerdem folgende Informationen erfasst:

- Art der Einlieferung in die Rettungsstelle (RTW, NAW, Krankenwagen oder Selbsteinlieferung).
- Art des Versicherungsschutzes (gesetzlich oder privat).

Bei Patienten, bei denen im Rahmen der Primärdiagnostik in der Rettungsstelle durch den aufnehmenden Neurologen keine Erhebung des Schweregrades des Insults nach dem NIHSS-Score stattgefunden hatte bzw. keine Dokumentation erfolgt war, wurde dieser retrospektiv anhand aller vorhandenen Patientendokumente ermittelt.

Untersuchungen von Christopher J. Lindsell et al. an der University of Cincinnati im Jahre 2005 [78] zeigten, dass die retrospektive Erhebung des NIHSS-Score bei Patienten mit akutem Schlaganfall anhand von Patientenakten und Untersuchungsbefunden im gesamten Punktespektrum als valide betrachtet werden kann. Zuvor hatten bereits Untersuchungen von Williams et al. im Jahre 2000 am Veterans Affairs Medical Center Indianapolis [79] gezeigt, dass die retrospektive Erhebung des NIHSS-Scores selbst bei zum Teil unvollständigen Aufzeichnungen möglich und zuverlässig ist.

Beispielhaft wird in **Abbildungen 6a-6c** ein ausgewerteter Entlassungsbrief vorgestellt:

Abbildung 6: Beispielhafter Entlassungsbrief Teil 1 von 3



Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13344 Berlin

Neurologische Klinik und Poliklinik
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Direktor: Prof. Dr. K.M. Einhäupl
Neurologie:

Telefon (030) 450 56 02 44
Telefax (030) 450 56 09 04
www.charite.de/neurologie

Berlin, den [REDACTED].2005

Nachrichtlich:

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,
wir berichten Ihnen über unseren gemeinsamen Patienten,

[REDACTED]
[REDACTED]
der sich in der Zeit vom [REDACTED].2005 bis [REDACTED].2005 in unserer stationären Behandlung befand.

Diagnosen:

- Ischämischer Hirninfarkt im Medialstromgebiet links ICD 10: I 63
- Aphasie ICD 10: R 47.0
- Hemiparese rechts ICD 10: G 81.0
- Prostatakarzinom ICD 10: C 61

Anamnese:

Die Aufnahme des Patienten erfolgte als Übernahme von der Neurologischen Intensivstation. Der Patient berichtet, daß am [REDACTED].2005 gegen 22.00 Uhr apoplektiform eine Schwäche der rechten Körperseite sowie eine Sprachstörung aufgetreten waren. Es erfolgte die Vorstellung auf der Rettungsstelle des Virchow Klinikums, wo in einer initialen CT-Untersuchung eine intrakranielle Blutung ausgeschlossen wurde. Aufgrund der raschen Regredienz der Symptomatik wurde die Therapie mit einer systemischen Lyse zurückgestellt. In einer Verlaufs-CCT am Folgetag zeigte sich ein Mediateilinfarkt links. Bei Übernahme auf die Normalstation war der Patient stabil, im Vordergrund der Symptomatik standen eine motorische betonte Aphasie sowie eine milde Hemiparese der rechten Seite.

Vegetative Anamnese: Kein Fieber, Gewicht stabil, Schlaf gut, Appetit gut, Defäkation und Miktion eigenanamnestisch unauffällig, Allergien: Gräser und Pollen. Kein Nikotin, gelegentlich Alkohol.

Eigenanamnese: Prostatakarzinom (diesbezüglich in kontinuierlicher Behandlung bei [REDACTED], Charité Campus Benjamin Franklin, derzeit behandelt mit Zoladex-Injektionen), Mitralklappenprolaps.

Familienanamnese: Vater des Patienten hat einen Herzinfarkt erlitten, ein Bruder des Patienten hat ein Herzinfarkt erlitten, des weiteren leer für neurologische Erkrankungen. Sozialanamnese: Der Patient ist [REDACTED] seit einem ¼ Jahr berentet, ist verheiratet, lebt mit seiner Ehefrau gemeinsam in Berlin und hat 3 gesunde Kinder.

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de
Bankinstitut: Dresdner Bank | BLZ: 120 800 00 | Konto: 0 108 116 000

Abbildung 6a: Beispielhafter Entlassungsbrief Teil 2 von 3

- 2 -

Internistischer Untersuchungsbefund bei Aufnahme:

Blutdruck 140/80mmHg, Puls 72/min. Guter AZ und schlanker EZ. Der weitere internistische Befund bleibt orientierend unauffällig.

Neurologischer Status bei Aufnahme:

Keine Narben. Kein Kalottenklopfschmerz, kein Meningismus. Aphasische Störung mit gut erhaltenem Sprachverständnis, deutlichen Problemen im Benennen und Nachsprechen sowie phonematischen und semantischen Paraphrasien.

Hirnnervenstatus: Intakter VOR und Fixationssuppression. Altersentsprechende Okulo- und Pupillomotorik. keine faziale Parese. Restliche HN intakt.

Reflexe: rechtsbetont mittellebhaft auslösbare Muskeleigenreflexe, Bauchhautreflexe in allen Etagen lebhaft auslösbar, keine Pyramidenbahnzeichen.

Motorik: Pronation im Armhalteversuch rechts, Absinken im Beinhalteversuch rechts. Leichte Tonuserhöhung der rechten oberen Extremität am ehesten im Sinne einer Spastik. Kein weiterer Hinweis auf umschriebene Paresen.

Koordination: Eudiadochokinese. Finger-Nase- und Knie-Hacke-Versuch seitengleich sicher ausführbar. Stand sicher, Romberg/erschwerter Romberg negativ. Gang, auch in erschwerten Prüfungen sicher.

Sensibilität: Leichtgradige Hypästhesie und Hypalgesie der rechten oberen Extremität und unteren Extremität. Ansonsten unauffällig

Neuropsychiatrie: Patient ist wach und zu Person/Ort/Zeit voll orientiert.

Zusammenfassend: Brachial betontes sensomotorisches Hemisyndrom rechts, aphasische Störung, am ehesten Leitungsaphasie.

Weiterführende Diagnostik:

Labor:

siehe Anhang

CCT vom 04.06.2005:

Beurteilung: Kein Nachweis einer frischen intrakraniellen Blutung, keine frische Ischämie abgrenzbar. Kein Nachweis eines supratentoriellen Perfusionsdefizites.

CCT mit CT-Angiographie vom 05.06.2005:

Demarkierung eines ischämischen Areals im Stromgebiet der A. cerebri media links parietal, typischer Verlauf. Kinking der MCA rechts, kein Anhalt für ein Aneurysma, Rarifizierung der A. cerebri media Gefäße links parietal. Symmetrische innere und äußere Liquorräume, keine Liquorabflußstörung, keine ICB, Mastoid und Nasennebenhöhlen beidseits gut belüftet.

Langzeit RR vom 07.06.2005:

Insgesamt hypertensives RR Profil mit 70% aller systolischen und diastolischen Werte oberhalb des Grenzwertes, maximal 180/120mmHg.

Langzeit EKG vom 07.06.2005:

Keine höhergradigen Herzrhythmusstörungen.

EKG vom 04.06.2005:

Sinusrhythmus, supraventrikuläre Extrasystolen, Lagetyp normal.

Neurosonologischer Untersuchungsbefund vom 06.06.2005:

Diskrete arteriosklerotische Wandveränderungen im extrakraniellen Bereich, nach duplexsonographischen Kriterien kein Hinweis auf hämodynamisch wirksame Stenosen im Bereich der untersuchten Gefäße.

Abbildung 6b: Beispielhafter Entlassungsbrief Teil 3 von 3

- 3 -

TEE vom 06.06.2005:

Kein PFO, kein Thromben in LA/LAA, MKP des AML und PML mit MI I-II, TI I, RV-Druck ca. 20mmHg + ZVD. Normale LV Funktion. Aorta thoracalis im einseharen Bereich. Nur geringe arteriosklerotische Veränderungen.

Logopädisches Konsil vom 07.06.2005:

Aphasie mit flüssiger Sprachproduktion, intakter Syntax und nur gering beeinträchtigtem auditiven Sprachverständnis, die Spontansprache ist gekennzeichnet durch Umschreibungen, die Verwendung unspezifischer Allzweckverben, semantische Paraphasien aus dem näheren Bedeutungsumfeld. Phonematische Paraphasien treten spontan seltener, beim Benennen, Lesen und Nachsprechen sehr oft auf. Das Lesen einfacher, hochfrequenter Wörter ist nicht möglich. Es treten jedoch phonematische Paralexien auf (s. o.), bei längeren Wörtern und Nomina composita wird oft die Graphenstruktur nicht erfasst. Klassifikation: Leitungsaplasie.

Zusammenfassende Beurteilung:

Die Aufnahme des Patienten erfolgte unter der Diagnose eines ischämischen Hirninfarkts im Mediastromgebiet der A. cerebri media links zur weiteren Diagnostik und Therapie. In der weiterführenden Diagnostik blieben die Neurosonologie und TEE ohne Hinweis auf eine ätiologische Zuordnung des Infarktes. Das Langzeit EKG zeigte keinen Hinweis auf ein Vorhofflimmern. Aufgrund des Infarktmarkers eines kortikalen Infarktes im Bereich des Mediastromgebietes links gehen wir derzeit dennoch am ehesten von einer kardioembolischen Genese des Infarktes aus. Es ergab sich bei fehlendem Vorhofflimmern jedoch derzeit keine Indikation zur Durchführung einer oralen Antikoagulation. Wir begannen die Sekundärprophylaxe mit ASS 300mg 1-0-0. Es ergab sich in den laborchemischen Untersuchungen kein Hinweis auf eine Fettstoffwechselstörung oder einen Diabetes mellitus. Im stationären Verlauf zeigte der Patient normotone bis grenzwertig hypertone Werte. Ein Langzeit RR erbrachte den Befund einer milden Hypertonie. Wir empfehlen diesbezüglich im weiteren Verlauf den Beginn einer antihypertensiven Behandlung. Wir empfehlen die kontinuierliche Fortführung der sekundärprophylaktischen Therapie mit ASS 300mg. Bei kontinuierlicher logopädischer und physiotherapeutischer Therapie zeigte sich im stationären Verlauf eine deutliche Regredienz des klinischen Befundes. Bei Entlassung stand die aphasische Störung im Vordergrund der Symptomatik. Es erfolgte am [REDACTED] 2005 die Verlegung des Patienten in die Neurologische Frührehabilitation der Klinik [REDACTED] zur weiterführenden Therapie.

Medikation bei Verlegung:

ASS 300mg 1-0-0
Ranitidin 150mg 0-0-1
Zoladexinjektionen 10,8 mg
(Therapie Prostatakarzinom, [REDACTED])

Für Rückfragen stehen wir jederzeit gern zur Verfügung und verbleiben mit freundlichen, kollegialen Grüßen

[REDACTED]
Direktor der Klinik

2.5 Auswertung der ermittelten Daten nach potentiellen Lysekandidaten

Aus der Gruppe aller Patienten dieser Studie wurden diejenigen herausgefiltert und als Subgruppe speziell untersucht, die potentiell für eine Lysetherapie in Betracht kamen. Hierfür mussten, wie bereits erwähnt, folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Eine exakte zeitliche Bestimmung des Ereignisses bzw. des Symptombeginns

oder ein sog. "last seen well" von weniger als 2,5 Stunden,

2. eine prähospitale zeitliche Verzögerung von ebenfalls weniger als 2,5 Stunden bis zum Eintreffen in der Rettungsstelle und

3. ein NIHSS-Score zwischen 3 und 24.

Nur bei Erfüllung dieser Kriterien, galten Patienten als potentielle Lysekandidaten und wurden in die Subgruppe aufgenommen.

2.6 Datenkontrolle und Datenbereinigung

Alle in die BASS-Studie aufgenommenen Daten wurden nachträglich kontrolliert, auf ihre Plausibilität überprüft und in einzelnen Fällen korrigiert. Trotz großer Sorgfalt war es in einigen Fällen nicht möglich, sämtliche Daten zu ermitteln, so dass gelegentlich Datenlücken nicht zu vermeiden waren. Bei der Kontrolle der ermittelten Daten wurde insbesondere auf nicht zu erklärende Abweichungen geachtet. Konnte auch durch eine erneute Auswertung der Dokumente keine plausible Erklärung für Abweichungen gefunden werden, wurden diese Daten als Ausreißer definiert.

2.7 Statistische Erfassung und Auswertung der Studiendaten

Die Erfassung und Auswertung (Mittelwerte, Prozentangaben, Medianwerte etc.) der gesammelten Daten erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel und SPSS Version 7.0 für Windows.

An nichtparametrischen Tests wurde zur Testung der Verteilung und der Homogenität der untersuchten Gruppen der Chi-Quadrat-Test verwendet, bei kleineren Stichproben wurde der exakte Test nach Fischer angewendet. Weiterhin

erfolgte zur Testung der Homogenität zweier unabhängiger Stichproben der Mann-Whitney-U-Test.

Als parametrischer Test wurde die Kovarianzanalyse (ANCOVA) zur Testung des Einflusses von unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable anhand der Mittelwerte der intrahospitalen Zeitverzögerung durchgeführt. Als Kovarianzen wurden in der ANCOVA, um einen möglichen Bias (statistische Verzerrung) zu berücksichtigen, das Patientenalter, das Geschlecht, die Art der Krankenversicherung, die Art der Einlieferung, der NIHSS-Score, eine vorbestehende Hypertonie, ein Stroke Rezidiv und die Einführung des Alarmes berücksichtigt.

Wie in den meisten medizinischen Publikationen üblich, wurde ein möglicher statistischer Zusammenhang ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant bezeichnet. Ergab sich ein Wert $p < 0,01$ wurde dieser als deutlich signifikant und bei $p < 0,001$ als höchst signifikant betrachtet. Ein Wert von $p > 0,05$ wurde, wie allgemein üblich, als statistisch nicht signifikant betrachtet [80].

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum 01.01.2005 bis 30.09.2005 konnten insgesamt 515 Patienten mit den Diagnosen ischämischer Hirninfarkt, TIA oder Blutung in die BASS-Studie aufgenommen werden.

Eine genaue zeitliche Erfassung des Ereignisses bzw. des Symptombeginns und somit folglich auch die prähospital benötigte Zeit konnte bei 297 der 515 Studienpatienten erhoben werden. Das entspricht einem Anteil von 57,7% der in der Studie erfassten Patienten.

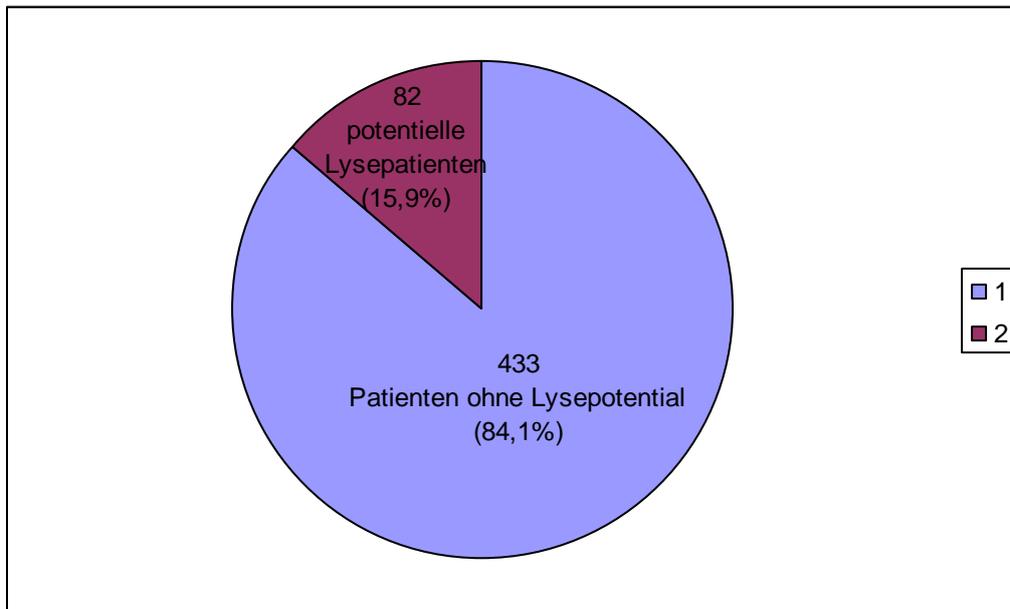
Bei 170 der 515 erfassten Patienten lag die prähospital zeitliche Verzögerung bis zum Erreichen der Rettungsstelle bei weniger als 2,5 Stunden, was einem prozentualen Anteil von 33% entspricht.

Bei 312 (60,6%) der erfassten Patienten entsprach das neurologische Defizit einem NIHSS-Score zwischen 3 und 24. Bei 203 Patienten (39,4%) war das erlittene neurologische Defizit schwerwiegender oder weniger schwerwiegend und der NIHSS-Score demzufolge kleiner 3 bzw. größer 24.

197 (38,3%) Patienten hatten einen NIHSS von weniger als 3 und lediglich bei 6 Patienten entsprach das neurologische Defizit einem NIHSS von grösser 24 (1,2%).

Insgesamt konnten unter allen 515 Patienten der Studie 82 potentielle Lysekandidaten ermittelt werden, die alle geforderten Kriterien erfüllten. Das entspricht einem Anteil von 15,9% (**Abbildung 7**).

Abbildung 7: Verteilung des Patientenkollektivs



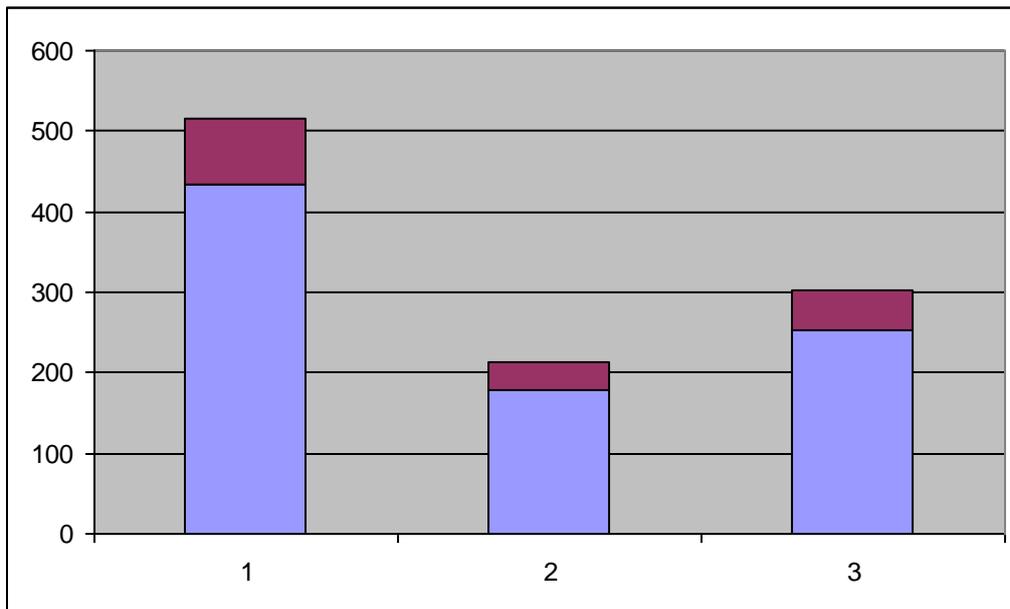
□1 Patienten ohne Lysepotential □2 potentielle Lysepatienten

3.2 Verteilung der Patienten auf die Zeiträume vor und nach der Intervention

Im Zeitraum vor der Einführung des Alarmes, also vom 01.01.2005 bis zum 30.04.2005, wurden 213 (41,4%) Patienten in die Studie aufgenommen, unter ihnen waren 34 potentielle Lysekandidaten (15,7%). Nach Einführung des Alarmes, also im Zeitraum vom 01.05.2005 bis zum 30.09.2005, wurden 302 (58,6%) Patienten in die Studie aufgenommen, unter ihnen waren 48 potentielle Lysekandidaten (15,9%). Der exakte Test nach Fisher zeigt bei der Analyse der Verteilung der potentiellen Lysekandidaten auf die Zeiträume vor und nach der Intervention keinen signifikanten Unterschied ($p=0,538$).

Diese Daten werden in der **Abbildung 8** grafisch dargestellt.

Abbildung 8: Verteilung der Patienten auf die Zeiträume vor und nach der Intervention



□ 1 Patienten ohne Lysepotential □ 2 potentielle Lysepatienten

- 1 515 Patienten, davon insgesamt 82 potentielle Thrombolysepatienten
- 2 213 Patienten vor Alarmeinführung, davon 34 potentielle Thrombolysepatienten
- 3 302 Patienten nach Alarmeinführung, davon 48 potentielle Thrombolysepatienten

3.3 Charakteristiken des Patientenkollektives

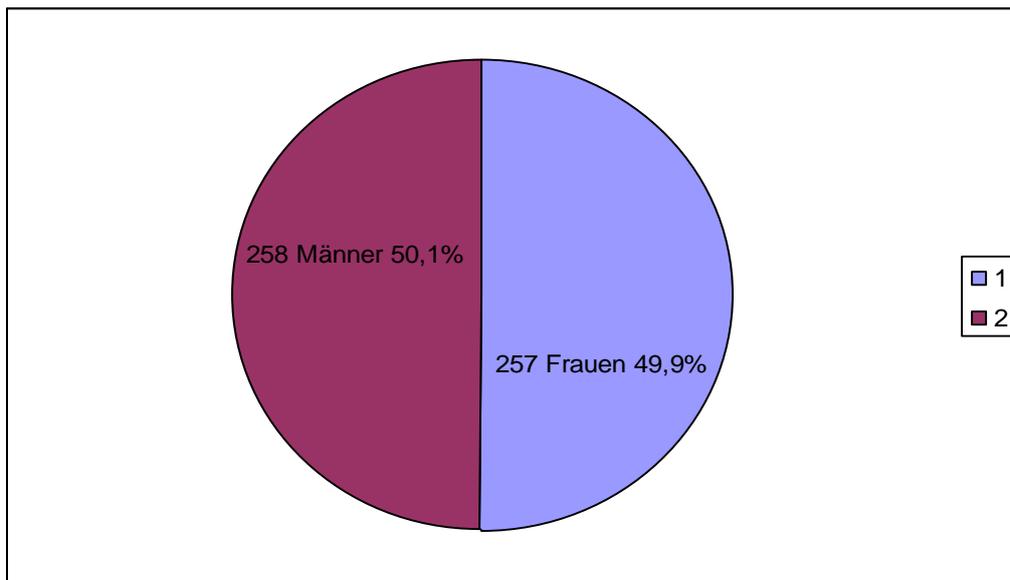
Nachfolgend werden die einzelnen Charakteristika dargestellt, die im gesamten Patientenkollektiv und speziell in der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten ermittelt werden konnten.

3.3.1 Verteilung der Geschlechter und des Patientenalters

Unter den 515 Patienten, die insgesamt in der BASS-Studie erfasst wurden, fanden sich 257 Frauen (49,9%) und 258 Männer (50,1%).

Diese Daten sind in **Abbildung 9** grafisch dargestellt.

Abbildung 9: Geschlechtsverteilung unter den Patienten der BASS-Studie



1 Anzahl der Frauen und deren prozentualer Anteil

2 Anzahl der Männer und deren prozentualer Anteil

In der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten waren 48 Frauen (58,5%) und 34 Männer (41,5%). Vor der Einführung des Alarmes waren es 21 Frauen (61,8%) und im Zeitraum nach der Einführung 27 Frauen, was einem prozentualen Anteil von 56,3% entspricht. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt sich bei der Verteilung der Geschlechter auf die Gruppen der potentiellen Lysekandidaten vor und nach der Intervention mit einem p von 0,618 kein signifikanter Unterschied.

Auch ein Vergleich der potentiellen Lysekandidaten mit allen erfassten Patienten in Bezug auf die Geschlechterverteilung zeigt im Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit einem p von 0,096 keinen signifikanten Unterschied.

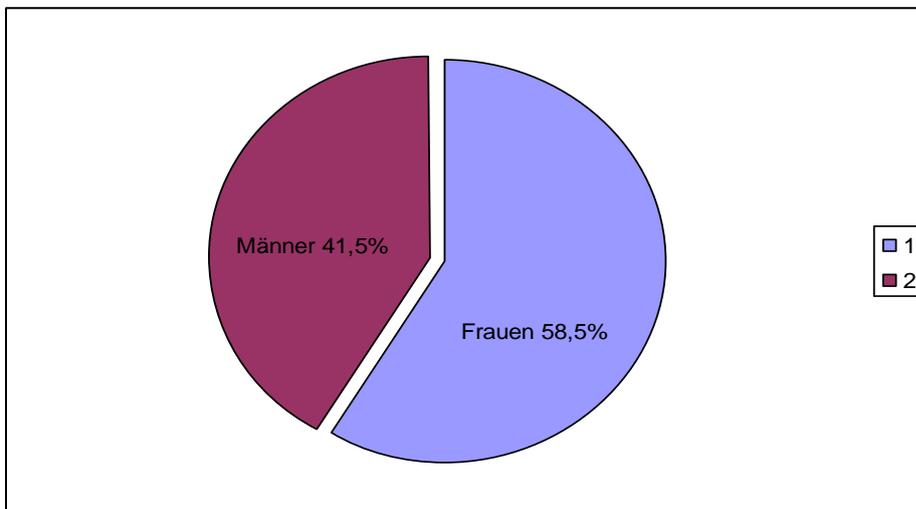
Die grafische Darstellung der Geschlechterverteilung unter den Lysekandidaten erfolgt in **Abbildung 10**.

Von den 515 Patienten der BASS-Studie, die im Zeitraum von Januar bis September 2005 erfasst wurden, waren der jüngste Patient 22 Jahre und der älteste 96 Jahre alt. Im Median betrug das Patientenalter aller in die Studie aufgenommenen Patienten 70 Jahre.

In der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten reichte das Alter von 28 bis 96 Jahre und betrug im Median 74 Jahre. Bei den 34 potentiellen Lysepatienten vor Einführung des Alarmes lag der Median des Patientenalters bei 74 Jahren, es variierte zwischen 32 und 96 Jahren.

Nach Alarmeinführung lag das Alter der Lysepatienten zwischen 28 und 95 Jahren und betrug im Median 73,5 Jahre (**Tabelle 1**). Der Mann-Whitney-U-Test zeigt hier mit $p=0,611$ in Bezug auf die Altersverteilung der potentiellen Thrombolysepatienten auf die Zeiträume vor und nach dem ersten Mai 2005 keinen signifikanten Unterschied.

Abbildung 10: Geschlechtsverteilung unter den Lysekandidaten



1 *prozentualer Frauenanteil unter den Lysekandidaten*

2 *prozentualer Männeranteil unter den Lysekandidaten*

Tabelle 1: Altersverteilung der Patienten auf die Zeiträume vor und nach der Intervention

	Alter Minimum	Alter Maximum	Median
Alle 515 Patienten der BASS-Studie	22	96	70
Potentielle Thrombolysepatienten Vor 01.05.2005	32	96	74
Potentielle Thrombolysepatienten Nach 01.05.2005	28	95	73,5

3.3.2 Ätiologie des Schlaganfalls in der Gruppe der Lysekandidaten

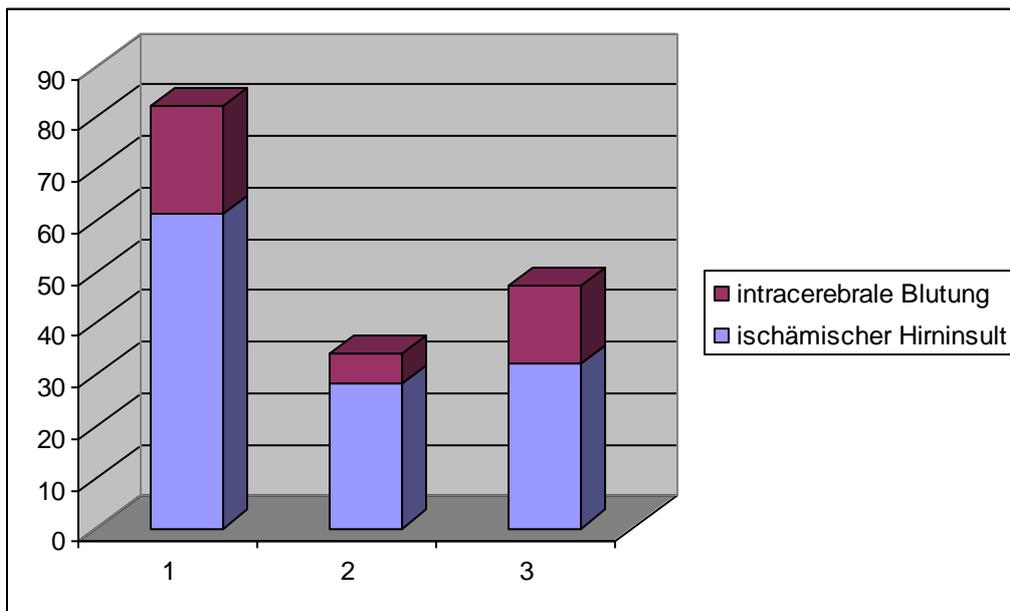
In der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten fanden sich über den gesamten Untersuchungszeitraum 61 Patienten mit ischämischer Ursache des Schlaganfalls, was einem Anteil von 74,4% entspricht, und 21 Patienten mit intracraniellen Blutungen, auf die demzufolge 25,6% entfallen .

Von den 34 potentiellen Lysekandidaten vor Einführung des Alarmes hatten 28 (82,4%) einen ischämischen Hirninsult erlitten und 6 (17,6%) eine intracranielle Blutung.

Unter den 48 potentiellen Lysekandidaten nach dem 1. Mai 2005 fanden sich bei 33 Patienten (68,8%) ischämische Insulte als Ursache und in 15 Fällen (31,3%) intracranielle Blutungen. Die grafische Darstellung dieser Daten ist in **Abbildung 11** wiedergegeben.

Die Analyse im Mann–Whitney–U-Test zeigt hier mit $p=0,167$ in Bezug auf die Verteilung der Ätiologie der Schlaganfälle auf die Zeiträume vor und nach der Einführung des Alarmes keinen signifikanten Unterschied.

Abbildung 11: Ätiologie des Schlaganfalles in der Gruppe der Lysekandidaten



1 Patienten mit ischämischem Hirninsult

2 Patienten mit intracerebraler Blutung

1. 82 potentielle Lysepatienten insgesamt vom 01.01.2005 - 30.09.2005
2. 34 potentielle Lysepatienten vor Alarneinführung
3. 48 potentielle Lysepatienten nach Alarneinführung

Insgesamt fanden sich unter allen 515 Patienten der Studie 461 Patienten mit ischämischem Hirninsult, das entspricht einem Anteil von 89,5%.

Bei 54 Patienten (10,5%) waren intracranielle Blutungen Ursache des akuten neurologischen Defizits.

In der Gruppe der Patienten, die einen ischämischen Hirninsult erlitten hatten, wurde in 123 von 461 Fällen die abschließende Diagnose TIA gestellt, das entspricht einem Anteil von 26,7% an den ischämischen Ursachen.

3.3.3 Zerebrovaskuläre und andere Risikofaktoren in der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten

Bei 43 (52,4%) der 82 potentiellen Lysekandidaten fand sich als Nebendiagnose eine arterielle Hypertonie. In der Gruppe vor Einführung des Alarmes waren es 18 Patienten (52,9%), die zusätzlich eine essentielle Hypertonie aufwiesen, und nach

der Einführung 25 Patienten (52,0%). An Diabetes mellitus waren unter allen potentiellen Lysekandidaten 11 (13,4%) erkrankt, davon 4 (11,7%) vor dem 1. Mai und 7 (14,6%) danach. Die Nebendiagnose Adipositas fand sich bei 9 (10,98%) aller potentiellen Lysekandidaten, und zwar bei 6 Patienten (17,6%) vor dem 1. Mai und bei 3 (6,3%) Patienten im Zeitraum von Mai bis September.

An Vorhofflimmern waren 21 (25,6%) aller 82 potentiellen Lysepatienten erkrankt, davon 6 (17,6%) zwischen Januar und April und 15 (31,3%) zwischen Mai und September. Eine koronare Herzkrankheit wurde bei 17 (20,7%) der potentiellen Lysekandidaten diagnostiziert, dazu gehörten in der Gruppe vor der Einführung des Alarms 8 Patienten (23,5%) und 9 (18,8%) im darauf folgenden Zeitraum. Die Nebendiagnose periphere arterielle Verschlusskrankheit fand sich bei nur 3 (3,6%) aller potentiellen Lysepatienten, alle 3 Patienten (6,3%) gehörten der Gruppe nach Einführung des Alarms an.

Bei 5 aller potentiellen Lysepatienten (6,1%) wurde eine Hyperlipidämie diagnostiziert, und zwar bei 2 Patienten der ersten Gruppe vor dem 1. Mai (5,9%) und bei 3 Patienten nach der Alarmeinführung (6,3%). Unter allen Lysepatienten bestätigten 6 von ihnen (7,3%) einen Nikotinabusus, davon jeweils 3 Patienten im Zeitraum vor (8,8%) und nach (6,3%) Einführung des Alarms.

Bereits früher einmal waren 17 der 82 potentiellen Lysekandidaten an einem bzw. mehreren Schlaganfällen oder TIA erkrankt, das entspricht einem Anteil von 20,7%. Dabei gehörten 11 (32,4%) Patienten der ersten Gruppe vor Einführung des Alarms an und 6 (12,5%) der zweiten Gruppe aus dem Zeitraum von Mai bis September.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte sich in der Gruppe aller potentiellen Lysekandidaten bei der Betrachtung der Risikofaktoren und deren Verteilung auf die Gruppen vor und nach der Intervention lediglich bei den Patienten mit bereits erlittenem Schlaganfall ein signifikanter Unterschied. In der Gruppe nach der Intervention fanden sich signifikant mehr Patienten mit einem Schlaganfall in der Anamnese als in der Gruppe vor der Intervention. Mit einem p von 0,029 im Chi-Quadrat-Test fand sich aber auch für diesen Risikofaktor kein deutlich signifikanter Unterschied. Die exakten Signifikanzwerte und die Risikofaktoren in der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten sind in **Tabelle 2** angegeben.

Tabelle 2, Risikofaktoren in der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten und die Signifikanzwerte der Verteilung auf die Gruppen vor und nach Intervention

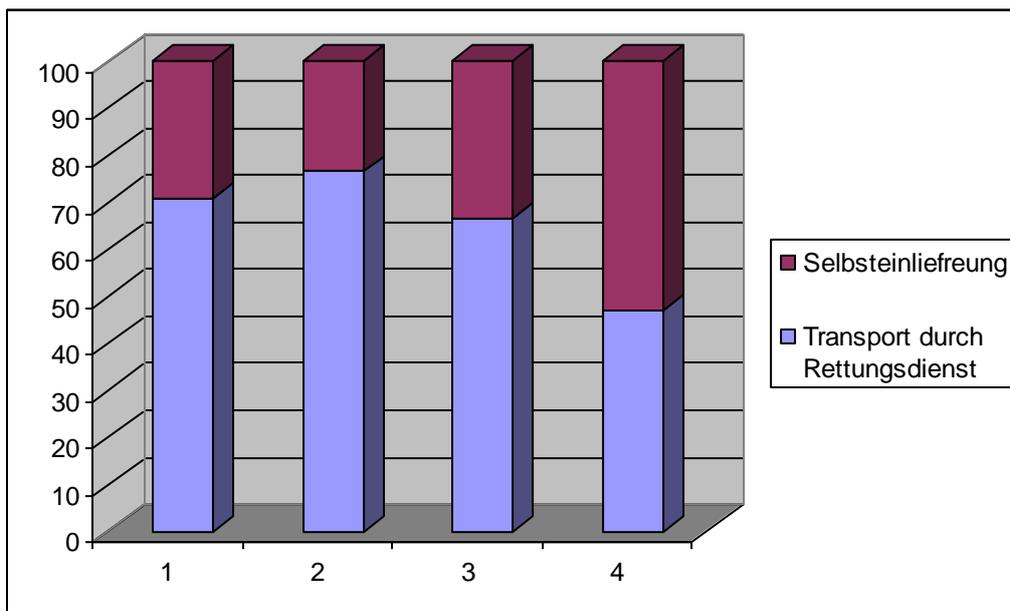
	Januar -April	April- September	Insgesamt	p-Wert im Chi- Quadrat –Test
Arterielle Hypertonie	18 (52,9%)	25 (52,0%)	43 (52,4%)	0,939
Diabetes Mellitus	4 (11,7%)	7(14,6%)	11(13,4%)	0,712
Vorhofflimmern	6 (17,6%)	15 (31,3%)	21 (25,6%)	0,187
KHK oder Z.n. Infarkt	8 (23,5%)	9 (18,8%)	17(20,7%)	0,599
Hyperlipidämie	2 (5,9%)	3 (6,3%)	5 (6,1%)	0,945
Nikotinabusus	3 (8,8%)	3 (6,3%)	6 (7,3%)	0,659
Adipositas	6 (17,6%)	3 (6,3%)	9 (10,98%)	0,104
paVK	0 (0,0%)	3 (6,3%)	3 (3,6%)	0,138
In der Anamnese Schlaganfälle oder TIA	11 (32,4%)	6 (12,5%)	17 (20,7%)	0,029

3.3.4 Art der Einlieferung und des Versicherungsschutzes

Von den 82 potentiellen Lysekandidaten erreichten 58 (70,7%) die Rettungsstelle des Campus Rudolf Virchow der Charité mit einem RTW oder NAW. Vor der Einführung des Alarmes nahmen 26 (76,5%) der 34 Patienten den Rettungsdienst in Anspruch und nach der Alarmeinführung 32 (66,7%) der 48 Patienten. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab hierbei mit einem p von 0,336 keinen signifikanten Unterschied bei der Betrachtung der Gruppen vor und nach der Intervention. Von allen Lysekandidaten hatten 24 Patienten (29,3%) nicht den Rettungsdienst

beansprucht, sondern waren eigenständig oder mit einem Krankenwagen in die Rettungsstelle gelangt. Vor dem 1. Mai waren dies 8 Patienten (23,5%) und in der Zeit danach 16 Patienten (33,3%). Im Vergleich dazu beanspruchten von allen 515 erfassten Patienten 238 (47,1%) den Rettungsdienst 277 Patienten (52,9%) gelangten selbst oder anderweitig in die Rettungsstelle. Die grafische Darstellung dieser Daten gibt **Abbildung 12** wieder.

Abbildung 12: Art der Einlieferung der Lysepatienten



1 Patienten die den Rettungsdienst beanspruchten

2 Patienten die selbst in die Rettungsstelle gelangten

1. prozentuale Verteilung unter potentiellen Lysepatienten insgesamt
2. prozentuale Verteilung unter potentiellen Lysepatienten vor Alarmeinführung
3. prozentuale Verteilung unter potentiellen Lysepatienten nach Alarmeinführung
4. prozentuale Verteilung unter allen 515 Patienten der Studie

3.3.5 Krankenversicherungsschutz in der Gesamtstudienpopulation

Eine private Krankenversicherung hatten in der Gruppe der Lysepatienten 17 Patienten (20,7%) abgeschlossen, 64 Patienten (78,0%) waren gesetzlich krankenversichert und bei einer Person (1,2%) konnte kein Versicherungsschutz ermittelt werden. In der Gruppe vor Einführung des Alarmes waren 6 Patienten (17,6%) privat krankenversichert und 11 (22,9%) in der zweiten Gruppe. Gesetzlich

krankenversichert waren vor Alarmeinführung 28 Patienten (82,4%) und im Zeitraum danach 36 (75,0%). Auch hier zeigt sich im Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit einem p von 0,53 kein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der Gruppen vor und nach der Einführung des Alarmes in Bezug auf den Versicherungsschutz. Im Gesamtpatientenkollektiv waren 54 Patienten (10,5%) privat krankenversichert, 457 Patienten (88,7%) waren Mitglieder der gesetzlichen Krankenversicherung und bei 4 Patienten (0,8%) konnte kein Versicherungsschutz ermittelt werden (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Krankenversicherungsschutz der Schlaganfallpatienten

	Private Krankenversicherung	Gesetzliche Krankenversicherung	Unbekannter Versicherungsschutz
Potentielle Trombolysepatienten Insgesamt	17 (20,7%)	64 (78,0%)	1 (1,2%)
Potentielle Trombolysepatienten vor 01.05.2005	6 (17,6%)	28 (82,4%)	0 (0,0%)
Potentielle Trombolysepatienten nach 01.05.2005	11 (22,9%)	36 (75,0%)	1 (2,0%)
Alle 515 Patienten der BASS-Studie	54 (10,5%)	457 (88,7%)	4 (0,8%)

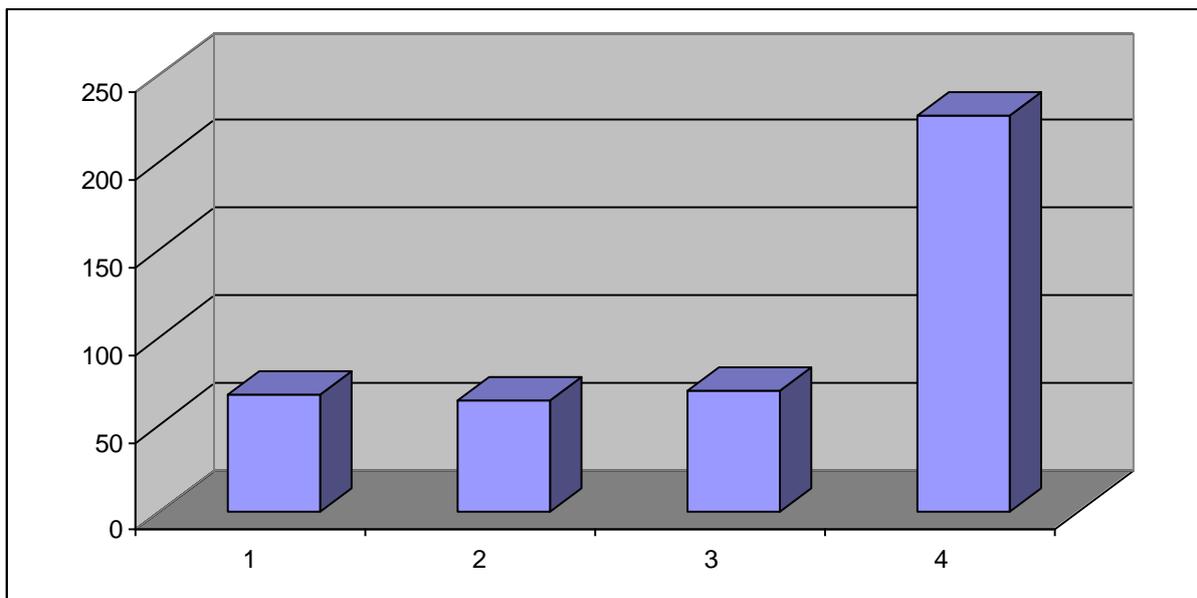
3.3.6 Präklinische Zeitverzögerung der Lysekandidaten

Für das Erreichen der Rettungsstelle benötigten die potentiellen Lysepatienten über den gesamten erfassten Zeitraum im Mittel 67 Minuten. Vor der Intervention durch den Alarm betrug die erforderliche Zeit im Mittel 64 Minuten und im Zeitraum danach 70 Minuten. Eine vergleichende Betrachtung aller 515 in der Studie erfassten Patienten mit akutem neurologischen Defizit ist nur eingeschränkt möglich, da nur bei

297 (57,7%) der 515 Patienten dieser Studie eine prähospitalen Verzögerungszeit bestimmt werden konnte. In der Gruppe der 297 Patienten lag die mittlere benötigte Zeit bis zum Erreichen der Rettungsstelle bei 231 Minuten. Vor Alarmeinführung waren es im Mittel 220 Minuten und im darauf folgenden Zeitraum 239 Minuten.

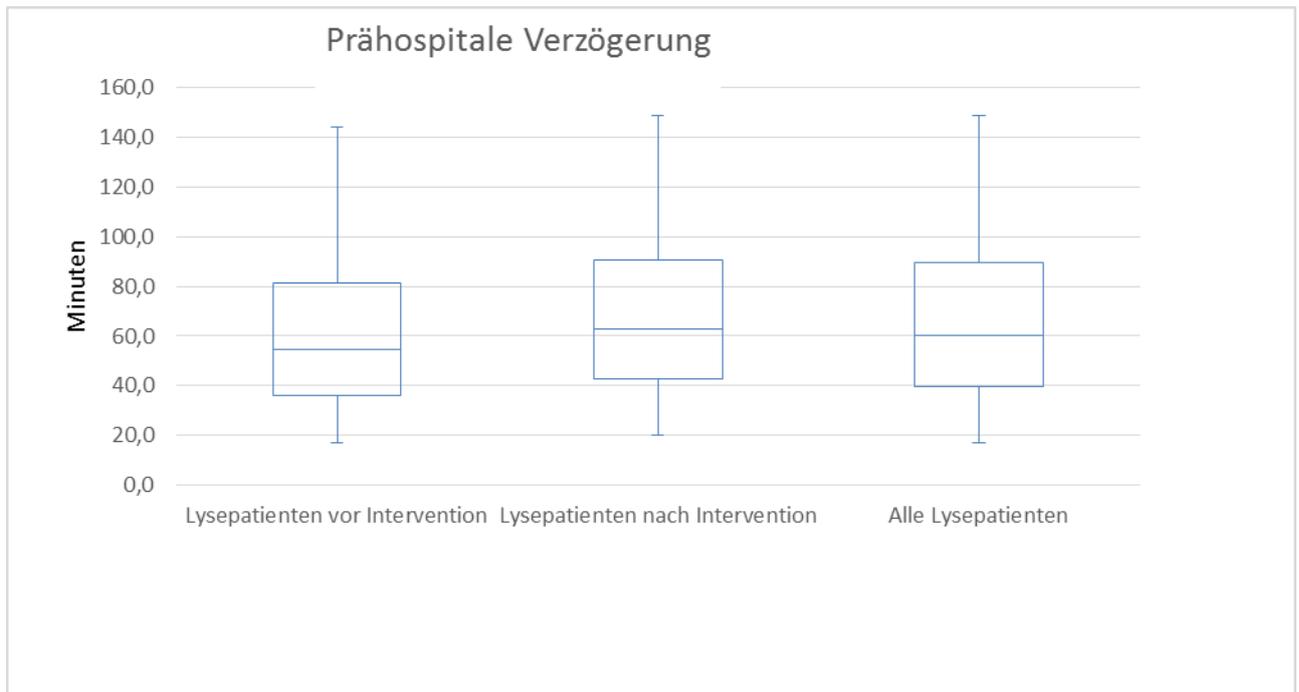
Die grafische Darstellung der Daten aller Patienten erfolgt in **Abbildung 13** und die der potenziellen Lysekandidaten zudem gesondert in **Abbildung 14**

Abbildung 13: Präklinische Zeitverzögerung der Schlaganfallpatienten



1. Mittelwert der präklinischen Zeitverzögerung aller Lysepatienten
2. Mittelwert der präklinischen Zeitverzögerung der Lysepatienten vor dem 1. Mai
3. Mittelwert der präklinischen Zeitverzögerung der Lysepatienten nach dem 1. Mai
4. Mittelwert der präklinischen Zeitverzögerung aller 515 Patienten der Studie.

Abbildung 14: Prähospitale Zeitverzögerung in der Gruppe der potentiellen Lysepatienten



3.3.7 NIHSS-Score bei potentiellen Lysekandidaten

Für alle 82 potentiellen Lysepatienten konnte der NIHSS-Score ermittelt werden. Über den gesamten betrachteten Zeitraum lag für diese Patientengruppe der Median des NIHSS-Score bei 10,5 Punkten. Im Zeitraum vor der Einführung des Alarmes lag der NIHSS-Score dieser Patienten im Median bei 13 Punkten und im Zeitraum nach seiner Einführung bei 9. Der Mann-Whitney-U-Test zeigt bei dem Vergleich der beiden Gruppen vor und nach der Intervention mit $p=0,22$ keinen signifikanten Unterschied. Bei allen 515 Patienten dieser Studie lag der NIHSS-Score im Median bei 4 Punkten.

Tabelle 4 gibt hierüber eine Übersicht.

Unter den 82 potenziellen Lysekandidaten betrug der NIHSS-Wert bei Patienten die eine Ischämie erlitten, im Median 11, bei den Patienten, die eine Blutung erlitten hatten, betrug er im Median 9 Punkte. Im gesamten Patientenkollektiv lag der NIHSS Wert bei Patienten mit hämorrhagischer Ursache im Median bei 8,5 und bei Patienten mit Ischämie im Median bei 4 Punkten.

Tabelle 4: Medianwerte des NIHSS-Score bei potentiellen Lysekandidaten

	NIHSS-Score Median
Potentielle Thrombolysepatienten Insgesamt	10,5
Potentielle Thrombolysepatienten vor 01.05.2005	13
Potentielle Thrombolysepatienten nach 01.05.2005	9
Alle 515 Patienten der BASS-Studie	4

3.3.8 Patienten bei denen ein Alarm ausgelöst wurde

Im Zeitraum nach Einführung des Alarmes, also vom 01.05.2005 bis 30.09.2005, wurde bei insgesamt 34 der 302 erfassten Patienten ein Alarm ausgelöst. Das entspricht einem Anteil von 11,2%.

Die Betrachtung der 48 potenziellen Lysekandidaten in diesem Zeitraum zeigt, dass bei 28 von ihnen (58,3%) ein Alarm ausgelöst wurde. Für 20 (41,7%) der potentiellen Lysepatienten wurde hingegen kein Alarm ausgelöst.

Bei 6 Patienten die keine potentiellen Lysekandidaten waren, wurde ebenfalls ein Alarm ausgelöst. Dies entspricht einem Anteil von 2%.

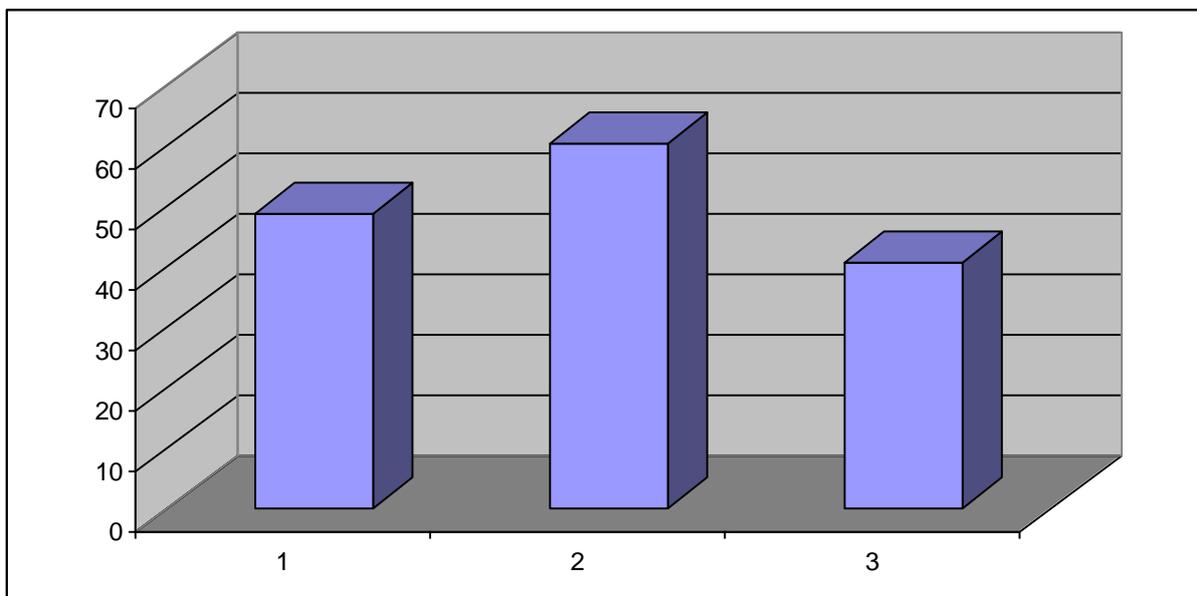
Die Auslösung des Alarmes erfolgte, für potentielle Lysekandidaten, demzufolge mit einer Spezifität von 98% (Richtig-Negativ-Rate), jedoch nur mit einer Sensitivität von 58,3% (Richtig-Positiv-Rate).

Allerdings ist hier nochmals anzumerken, dass der Alarm nicht nur für potentielle Lysekandidaten ausgelöst wurde, sondern für alle Patienten mit der Verdachtsdiagnose Schlaganfall und einer Prähospitalzeit von weniger als 6 Stunden.

3.4 Intrahospitale Zeitverzögerung bei potentiellen Lysepatienten

Die Zeit, die potentielle Lysekandidaten vom Erreichen der Rettungsstelle bis zur Bildgebung benötigten, lag über den gesamten Zeitraum betrachtet im Mittel bei 49 Minuten. Die genauere Analyse in dieser Gruppe ergab, dass vor der Einführung des Alarms am 1. Mai 2005 die mittlere intrahospital benötigte Zeit 60,5 Minuten betrug und dass nach der Einführung des Alarms für die 48 betroffenen Lysekandidaten im Mittel nur 40,85 Minuten benötigt wurden. Eine grafische Darstellung dieser Daten erfolgt in **Abbildung 15**. Die vergleichende Betrachtung der intrahospital benötigten Zeit bei allen 515 Patienten der Studie mit neurologischem Defizit ergibt über den gesamten Zeitraum eine mittlere intrahospital benötigte Zeit von 134,1 Minuten.

Abbildung 15: Mittelwerte der intrahospitalen Zeitverzögerung bei potentiellen Lysekandidaten



1. Mittelwert der intrahospitalen Zeitverzögerung bei allen Lysepatienten
2. Mittelwert der intrahospitalen Zeitverzögerung bei Lysepatienten vor dem 1. Mai
3. Mittelwert der intrahospitalen Zeitverzögerung bei Lysepatienten nach dem 1. Mai

Die Kovarianzanalyse (ANCOVA) zeigt in der Gruppe der potenziellen Lysekandidaten, dass die Intervention zum 01.05.2005 mit einem p-Wert von =0,001 einen statistisch höchst signifikanten Einfluss auf die intrahospitale Zeitverzögerung hat. Die Faktoren Alter ($p=0,096$) und Geschlecht ($p=0,368$) der Patienten sowie die Art der Krankenversicherung ($p=0,288$) als auch die Art der Einlieferung ($p=0,939$)

hatten dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die intrahospitale Zeitverzögerung. Ebenso wenig zeigt sich ein signifikanter Einfluss auf die intrahospitale Zeitverzögerung für die Faktoren NIHSS-Score ($p=0,189$), einen bereits erlittenen Schlaganfall ($p=0,762$) oder eine vorbestehende Hypertonie ($p=0,282$). Die detaillierte Darstellung der Kovarianzanalyse erfolgt in **Tabelle 5**.

Tabelle 5: Kovarianzanalyse der intrahospitalen Zeitverzögerung

Tests of Between-Subjects Effects					
Dependent Variable: Intrahospitale Verzögerung					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	12292,844 ^a	8	1536,605	2,861	,008
Intercept	2947,939	1	2947,939	5,489	,022
Alter	1526,627	1	1526,627	2,842	,096
Geschlecht	440,415	1	440,415	,820	,368
versicherungsart	615,088	1	615,088	1,145	,288
einlieferungsart	3,146	1	3,146	,006	,939
NIHSS	943,165	1	943,165	1,756	,189
hypertonie	631,944	1	631,944	1,177	,282
StrokeRezidiv	49,824	1	49,824	,093	,762
Intervention_ja_nein	6911,254	1	6911,254	12,868	,001
Error	39207,156	73	537,084		
Total	248382,000	82			
Corrected Total	51500,000	81			

a. R Squared = ,239 (Adjusted R Squared = ,155)

4 Diskussion

Schon heute ist der Schlaganfall die häufigste Ursache dauerhafter Behinderungen [8] und trotz aller medizinischen Fortschritte im Bereich der Akuttherapie und der Rehabilitation immer noch eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Insbesondere aufgrund der demographischen Entwicklung in der Bundesrepublik Deutschland und anderen Industrienationen stellen der Schlaganfall, seine Therapie und deren Optimierung heute und in Zukunft große Herausforderungen dar. Dies gilt sowohl für die alltägliche klinische Patientenversorgung als auch für die medizinische Wissenschaft.

4.1 Ziele der BASS-Studie

Das Projekt „Berliner Akuter Schlaganfall Studie“ oder auch BASS-Studie verfolgt, wie eingangs bereits erwähnt, mehrere Ziele. Es wird einmal versucht, die Schwachstellen in der Versorgungssituation von Patienten mit akutem Schlaganfall aufzudecken und diese exemplarisch zu verbessern [67]. Darin liegt auch der Schwerpunkt der vorliegenden Untersuchung. Darüber hinaus sind weitere Ziele der BASS-Studie, die Versorgungssituation der Nachsorge und die Auswirkungen des Schlaganfalls auf die Lebensqualität zu erfassen sowie den Wissensstand der Bevölkerung zu Risikofaktoren und angemessenen Rettungsmaßnahmen zu dokumentieren und die Bevölkerung aufzuklären [67]. Die Verbesserung der Versorgungssituation von Patienten mit akutem Schlaganfall sollte im Rahmen der vorliegenden Untersuchung spezieller untersucht werden. Hierbei wurden im Besonderen die zeitlichen Abläufe und deren Optimierungspotential untersucht.

Denn der limitierende Faktor bei Patienten mit akutem Schlaganfall ist nach wie vor die Zeit bis zum Beginn der Behandlung. Deshalb sollte der Grundsatz „time is brain“ von allen, die an der Schlaganfallversorgungskette beteiligt sind, beherzigt werden [46]. Dies gilt sowohl für sämtliche Bemühungen, die präklinische Versorgung dieser Patienten zu verbessern, als auch für die intrahospitalen Abläufe. Auch wenn es heute durch die thrombolytische Therapie möglich ist, das Ergebnis nach einem ischämischen Schlaganfall signifikant zu verbessern [46], kann die Mehrheit der Schlaganfallpatienten immer noch nicht medikamentös behandelt werden, da sie nicht schnell genug das Krankenhaus erreicht [81 und 82]. Trotzdem es in der

Bundesrepublik Deutschland mittlerweile seit mehr als zehn Jahren möglich ist, eine i.v. Lysetherapie mit rt-PA durchzuführen und der Anteil der Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, die tatsächlich eine Lysetherapie erhalten, sukzessive gesteigert werden konnte, liegt deren Anteil auch heute nur etwa bei 12% [82 und 83]. In Datenerhebungen über einen Beobachtungszeitraum von 7 Jahren der Arbeitsgruppe Schlaganfall Hessen an ca. 88.000 Patienten, die erfreulicherweise eine Zunahme der Thrombolyserate von 2,5% im Jahre 2003 auf 8,4% im Jahr 2009 zeigen konnten [83 und 84], und Untersuchungen der DAK (Deutsche Angestellten Krankenkasse) aus dem Jahr 2015, welche die Rate der Patienten, die eine Thrombolyse erhalten, sogar mit 12,4% beziffern, liegen selbst die besten Ergebnisse bisher immer noch deutlich unter 20%. Auch in anderen westlichen Industrienationen finden sich vergleichbare Daten. So stieg in Großbritannien (England, Wales und Nordirland) der Anteil der Schlaganfallpatienten, die eine Lysetherapie erhielten, von 1,8% im Jahre 2008 auf 5% im Jahre 2010 [85] und in den Niederlanden konnte der Anteil dieser Patienten von 6,4% im Jahr 2005 auf 14,6% im Jahre 2012 gesteigert werden. Allerdings liegen auch in den anderen Industrienationen mit Ausnahme einiger weniger Untersuchungen, bei denen in erster Linie wohl die urbanen Strukturen vorteilhaft auf die Studienergebnisse einwirkten, die Anteile der Patienten die unmittelbar von einer Thrombolysetherapie profitieren, deutlich unter 20% [86]. Umso dramatischer sind demzufolge Fälle, in denen Patienten mit akutem ischämischen Hirninsult zwar so schnell wie möglich in ein geeignetes Zentrum gelangen, bei denen dann aber durch den intrahospitalen Zeitverlust eine Lysetherapie verhindert wird. Gerade zum Wohle solcher potentiellen Lysepatienten ist daher eine Verbesserung der intrahospitalen Verzögerungszeit von Patienten mit akutem Schlaganfall unerlässlich. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, speziell für Patienten die potentiell von einer Lysetherapie profitieren könnten, die intrahospitalen zeitlichen Abläufe zu analysieren und zu untersuchen, ob diese durch die Einführung eines Schlaganfallalarms verbessert werden konnten.

4.2 Eigenschaften der Stichprobe

Im Rahmen der BASS-Studie wurden bei der vorliegenden Untersuchung über einen Zeitraum von neun Monaten die Daten von 515 Patienten mit akutem Schlaganfall

ausgewertet. Unter ihnen wurden 82 potentielle Lysekandidaten ermittelt, das entspricht einem Anteil von 15,9%.

Prozentual fanden sich unter allen Patienten vor der Intervention 15,8% Patienten mit Lysepotential und im Zeitraum danach 15,9%. Der exakte Test nach Fischer zeigte keinen signifikanten Unterschied bei der Verteilung auf die Zeiträume vor und nach der Intervention. Auch decken sich diese Ergebnisse mit Beobachtungen in anderen Studien. So zeigten mehrjährige Datenerhebungen in Großbritannien an ca. 11.000 Patienten mit akutem Schlaganfall einen Patientenanteil von 14%, die potentiell von einer Lysetherapie profitiert hätten [85]. Insgesamt sind Vergleiche diesbezüglich nur eingeschränkt möglich, da in den meisten Untersuchungen lediglich die prähospitale zeitliche Verzögerung erfasst wurde bzw. die Kriterien für potentielle Lysepatiententeils stark variieren. Festzuhalten ist, dass nach Daten des Schlaganfallregisters Nordwest-Deutschland in den Jahren 2006 bis 2010 der Anteil der Patienten, die innerhalb der ersten drei Stunden nach Ereignis ein Krankenhaus erreichten, relativ konstant zwischen 12 und 13 Prozent lag [87]. Im Jahr 2013 allerdings, erreichten in Hessen bereits von allen dokumentierten Patienten mit akutem Hirninfarkt 40,2% innerhalb von 3,5 Stunden ein Krankenhaus, auch wenn 69,3% von ihnen keine Lysetherapie erhielten [83].

Die Verteilung der Geschlechter innerhalb der Studienpopulation ergab mit 257 Frauen (49,9%) und 258 Männern (50,1%) einen minimal kleineren Frauenanteil. Bei der Betrachtung des Frauenanteils an der Berliner Gesamtbevölkerung von 51,2% [88] und einer eingangs erwähnten höheren Inzidenzrate für Schlaganfälle bei Männern erscheinen diese Zahlen aber nachvollziehbar [3]. In der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten überwiegt der Frauenanteil mit 48 Frauen (58,5%) gegenüber 34 Männern (41,5%) hingegen deutlich.

Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Studien, in denen Frauen u.a. aufgrund eines besseren Gesundheitsbewusstseins schneller den Rettungsdienst kontaktierten. So zeigte z.B. eine Untersuchung aus Berlin von Müller-Nordhorn et al., dass bei Frauen, die eine Informations-Broschüre zum Thema Schlaganfall erhalten hatten, die benötigte Zeit zwischen Ereignis und Erreichen einer Klinik sank, während sich bei Männern kein Unterschied zeigte [89].

Das mittlere Alter innerhalb der Studienpopulation liegt bei 68,8 Jahren und damit etwas unter dem mittleren Alter der potentiellen Lysekandidaten, das bei 71,3 liegt. Insgesamt entsprechen diese Beobachtungen weitgehend den Ergebnissen des Erlangerer Schlaganfallregisters, nach dem 80% der Schlaganfallpatienten älter als 60 Jahre sind [3].

4.3 Ätiologie des Schlaganfalls

Die Betrachtung der Schlaganfallätiologie zeigt in der gesamten Studienpopulation eine Verteilung auf 461 Patienten mit ischämischem Hirninsult, was einem Anteil von 89,5% entspricht, und 54 Patienten bzw. 10,5% mit intracerebralen Blutungen als Ursache des Schlaganfalls. Damit liegt der Anteil der ischämischen Ursachen etwas höher als in anderen Studien, in denen der Anteil der Ischämien zwischen 78% und 85% liegt, während der Anteil der Blutungen zwischen 15% und 17% variierte [3 und 51]. Ursächlich für diese Diskrepanz könnte die Trennung von Chirurgischer Rettungsstelle und Internistischer Rettungsstelle zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Rudolf–Virchow Klinikum der Charité gewesen sein. Vermutlich erhielt aufgrund dieser räumlichen und strukturellen Trennung ein Teil der Patienten mit intracerebralen Blutungen primär eine neurochirurgische Versorgung in der Chirurgischen Rettungsstelle und wurde somit nicht im Rahmen der Studie erfasst.

Auffallend ist, dass in der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten lediglich bei 61 Patienten eine ischämische Ursache für den Schlaganfall diagnostiziert wurde, das entspricht einem Anteil von 74,4%, und bei 21 Patienten (25,6%) intracerebrale Blutungen festgestellt wurden. Somit liegt der Anteil der hämorrhagischen Ursachen in der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten sowohl deutlich über dem in der Gesamtstudienpopulation als auch über den Beobachtungen anderer epidemiologischer Studien. Ursächlich hierfür könnte ein dramatischerer Krankheitsverlauf bei hämorrhagischen Ursachen in den ersten Minuten nach dem Ereignis sein, denn dies führt bei den Patienten und/oder deren Angehörigen zum zügigeren Absetzen des Notrufes, wodurch dann wiederum die Prähospitalphase verkürzt wird. Diese Beobachtung fand sich sowohl in einer vorhergegangenen Untersuchung im Rahmen der BASS–Studie von Rossnagel et al. aus dem Jahr 2004 als auch in anderen Studien [69]. Zudem ist bis heute, unverändert die Schwere der Symptomatik bei Patienten mit akutem Schlaganfall ein Hauptfaktor für

ein schnelles Erreichen eines Krankenhauses, dies zeigte auch ein Review von 115 Studien der Jahre 1990 bis 2016, in dem Daten aus 26 Ländern berücksichtigt wurden [90]. Hierzu passt auch die Beobachtung der vorliegenden Untersuchung, dass der NIHSS Wert aller in der Studie erfassten Patienten mit hämorrhagischer Ursache im Median bei 8,5 Punkten liegt und somit deutlich höher als bei allen erfassten Patienten mit ischämischer Ursache, bei der er im Median nur bei 4 Punkten lag.

4.4 Faktor Zeit

Auch wenn für alle an der Versorgungskette des akuten Schlaganfalls beteiligten Personen prinzipiell der Grundsatz gilt oder gelten sollte „time is brain“, so muss einerseits bei Betrachtung der zeitlichen Abläufe nach dem Auftreten eines Schlaganfalls zwischen der Prähospitalphase und der Intrahospitalphase unterschieden werden und andererseits sollten diese Phasen auch separat analysiert und optimiert werden.

4.5 Prähospitale zeitliche Verzögerung

Die Prähospitalphase, die mit dem Auftreten der Symptomatik beginnt und bei Erreichen des Krankenhauses endet, wurde in unserer Untersuchung als wesentliches Ausschlusskriterium einer möglichen Thrombolysetherapie bei allen Patienten überprüft. Allerdings hat im Rahmen der vorliegenden Untersuchung innerhalb der Prähospitalphase keinerlei Intervention stattgefunden und weiterhin konnte bei einem Großteil der in der Studie erfassten Patienten die prähospitale zeitliche Verzögerung nicht exakt bestimmt werden.

Die prähospitale zeitliche Verzögerung lag bei den potentiellen Lysekandidaten im Mittel bei 67 Minuten. Die Zeit bis zum Erreichen der Rettungsstelle betrug bei der Patientengruppe vor der Einführung des Alarmes im Mittel 64 Minuten und im Zeitraum danach 70 Minuten. In der Gesamtstudienpopulation konnte nur für 297 (57,7%) der insgesamt 515 Patienten eine prähospitale Verzögerungszeit bestimmt werden. In den übrigen Fällen war der Ereigniszeitpunkt nicht klar bestimmbar, und zwar aufgrund der Tatsache, dass das Ereignis unbeobachtet stattfand oder dass die Patienten am Morgen mit bereits bestehender Symptomatik erwachten. In einer vorhergegangenen Untersuchung im Rahmen der BASS-Studie konnte bei 81% der

Patienten der Ereigniszeitpunkt klar bestimmt werden. Andere Studien beziffern die Anzahl der Patienten, die mit bestehender Schlaganfallsymptomatik aus dem Schlaf erwachen, auf 8-25% aller Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall [89 und 91]. Weiterhin ist es in anderen Studien durchaus üblich, in Fällen, in denen ein Ereigniszeitpunkt nicht bekannt ist, diesen mehr oder weniger willkürlich festzulegen, indem z.B. die Mitte zwischen Auffinden des Patienten und letztem Zeitpunkt, an dem der Patient beschwerdefrei angetroffen wurde, als Ereigniszeitpunkt definiert wird, oder den Zeitpunkt des Erwachens aus dem Schlaf als Ereigniszeitpunkt festzulegen. Eine derartige Festlegung des Ereigniszeitpunktes hat aber im Rahmen dieser Untersuchung nicht stattgefunden [92].

Hauptgrund für die Diskrepanz zu anderen Studien dürfte allerdings sein, dass in den meisten Fällen Patienten mit unvollständigen Daten in vielen Studien nicht berücksichtigt werden [92]. Letztendlich stellt die hohe Anzahl an Patienten ohne klar bestimmbare prähospitalen zeitliche Verzögerung aber kein Problem für die vorliegende Untersuchung dar, denn zum einen fand präklinisch keine Intervention statt, und zum anderen war zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine Zulassung der Thrombolysetherapie nur im 3 Stunden Zeitfenster gegeben.

Bei den 297 Patienten, für die ein Ereigniszeitpunkt bestimmbar war, lag die mittlere benötigte Zeit bis zum Erreichen der Rettungsstelle bei 231 Minuten. Vor Alarmeinführung waren es im Mittel 220 Minuten und im darauf folgenden Zeitraum 239 Minuten.

Auch wenn der Gegenstand der vorliegenden Untersuchung die Verbesserung der intrahospitalen zeitlichen Abläufe für potentielle Lysepatienten ist, bei denen die prähospitalen zeitliche Verzögerung 2,5 Stunden bis zum Eintreffen in der Rettungsstelle nicht überschreiten sollte, zeigt sich hier ein wichtiges Problem der Schlaganfalltherapie.

Die in dieser Studie ermittelte mittlere Prähospitalphase von mehr als 3,5 Stunden zeigt eindeutig, dass der Schwachpunkt in der Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall in der Prähospitalphase liegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die prähospitalen Verzögerung nur bei 57,7% der Fälle bestimmbar war und somit die Dunkelziffer weit höher liegen dürfte. Diese Problematik zeigte bereits eine Studie Ende der 1990er-Jahre aus Österreich, in der lediglich 20,5% der Patienten die

Stroke-Unit innerhalb von 120 Minuten nach Symptombeginn erreichten [93]. Auch Untersuchungen der folgenden Jahre zeigten immer wieder, dass sowohl weltweit, als auch in Deutschland bis heute die Mehrheit der Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall nicht innerhalb der ersten drei Stunden nach Ereignis ein Krankenhaus erreicht. Auch im Jahr 2013 erreichten in Hessen lediglich etwa 40% aller Patienten mit akutem Schlaganfall innerhalb der ersten 3,5 Stunden nach Symptombeginn ein Krankenhaus [83 und 90].

Vorangegangene Untersuchungen im Rahmen der BASS-Studie von Rossnagel et al. [69] identifizierten bereits Faktoren, welche die präklinisch benötigte Zeit bis zum Erreichen einer Rettungsstelle beeinflussten. So zeigte sich z.B., dass Patienten, die den Rettungsdienst beanspruchten, Patienten mit schwerwiegenden Schlaganfällen und solche, die allgemein schwerwiegende Krankheitssymptome erlitten, schneller eine Rettungsstelle erreichten als bei dem Fehlen dieser Faktoren [69].

Auch wenn in diesem Bereich in Deutschland, wie eingangs bereits erwähnt, nach wie vor große Anstrengungen mit Programmen wie „Berlin gegen den Schlaganfall“ [47] und „strokeangel“ [48] unternommen werden, herrscht weiterhin dringender Handlungsbedarf. Denn wie die vorliegende Untersuchung zeigten bereits vorrangegangene Untersuchungen im Rahmen der BASS-Studie und Beobachtungen in anderen Ländern [94], dass besonders Patienten, die initial schwerwiegendste neurologische Defizite erlitten hatten, weniger Zeit benötigten bis zum Erreichen eines geeigneten Krankenhauses. Wohingegen bei Patienten mit nicht so schwerwiegenden Schlaganfällen häufig die Symptome und die Dringlichkeit der Erkrankung nicht erkannt werden und daher präklinisch unnötig viel Zeit verloren geht.

Hauptproblematik diesbezüglich ist allerdings der ausbleibende bzw. schleichende Progress.

Denn obwohl mittlerweile in multiplen Studien Ursachen für präklinische zeitliche Verzögerungen aufgezeigt und identifiziert wurden und große Anstrengungen unternommen worden sind, um Betroffene, Angehörige und Rettungsdienstmitarbeiter zu schulen und zu sensibilisieren, bleiben größere Verbesserungen bisher weitgehend aus.

4.6 Intrahospitale zeitliche Verzögerung und Etablierung des Alarmsystems

Die intrahospitale zeitliche Verzögerung, also die Zeit, die für einen Patienten zwischen dem Erreichen der Rettungsstelle und der craniellen Bildgebung liegt, ist entscheidend für die gesamte weitere Therapie eines Patienten mit akutem Schlaganfall.

Denn unabhängig davon, ob die cranielle Bildgebung wie heute in den meisten Fällen üblich mittels CT oder aber mittels MRT durchgeführt wird, ist eine rekanalisierende Therapie ohne eine vorhergehende cranielle Bildgebung nicht möglich. Hauptindikation hierfür ist der verlässliche Ausschluss einer intracerebralen und subarachnoidalen Blutung. Weiterhin gilt als empfohlene Zeitgrenze eine „door-to-needle-time“ von 60 Minuten. Dies bedeutet, dass innerhalb von 60 Minuten nach Eintreffen des Patienten die klinische und apparative Initialdiagnostik abgeschlossen und eine Lysetherapie begonnen haben sollte [46]. Gemäß den Vorgaben des NINDS (National Institute of Neurological Disorders der USA), die auch von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie übernommen wurden, sollte die cCT-Untersuchung innerhalb von 25 Minuten nach Eintreffen beginnen, um eine „door-to-needle-time“ von 60 Minuten erreichen zu können [46]. Auch für die mittlerweile mögliche und im Zeitfenster von 6 Stunden nach Ereignis empfohlene mechanische Thrombektomie bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall ist eine vorherige cranielle Bildgebung obligat [95], somit hat sich bis heute unabhängig vom rekanalisierenden Verfahren nichts an der Dringlichkeit der craniellen Bildgebung geändert. Da die mechanische Thrombektomie zum Zeitpunkt der Datenerhebung aber noch nicht zur Verfügung stand, oder allenfalls experimentell durchgeführt wurde, soll hier nicht weiter auf diese Verfahren eingegangen werden. Nachdem wie oben erwähnt Untersuchungen im Rahmen der BASS-Studie gezeigt hatten, dass bei der Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall auch intrahospital deutliche Zeitverluste zu beobachten sind, wie z. B. der Schweregrad des Schlaganfalls, eine kurze Prähospitalzeit oder das Erreichen der Rettungsstelle an einem Wochenende, erfolgte im Anschluss an diese Untersuchungen eine Analyse der Schwachstellen. „Die Zeit-Verzögerungsfaktoren der intrahospitalen Versorgung legten wichtige Schwachstellen bloß“ (Nolte et al. 2005) [68]. Es zeigte sich, dass Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall an Wochenenden aus Kapazitätsgründen schneller eine Bildgebung erhielten. Da an Werktagen Computertomographen,

vermutlich im Routinebetrieb, gebunden waren, kam es an solchen Tagen eher zu zeitlichen Verzögerungen. Auch zeigte sich, dass selbst im Krankenhaus die Dringlichkeit der akuten cerebralen Ischämie nicht allen an der Patientenversorgung beteiligten Mitarbeitern ausreichend bewusst war und vermutlich daher auch intrahospital wiederum Zeitverluste zu beobachten waren.

Anhand der analysierten Schwachstellen in der intrahospitalen Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall erfolgte die Einführung eines krankenhausesinternen Alarmsystems.

Grundfrage der vorliegenden Untersuchung ist bekanntermaßen die Frage, ob durch die Einführung des Alarmsystems zum 01.5.2005 im Campus Rudolf Virchow der Charité die benötigte Zeit für eine Bildgebung mittels CT oder MRT, ihre Befundung, eine neurologische und internistische Untersuchung, die abschließende Diagnosestellung und damit der Therapiebeginn insbesondere für potentielle Lysekandidaten relevant verkürzt werden konnten oder nicht.

Die Zeit der intrahospitalen Zeitverzögerung betrug für potentielle Lysekandidaten im Mittel 49,0 Minuten. Für die 34 potentiell lysierbaren Patienten vor der Einführung des Alarms am 1. Mai 2005 betrug die mittlere intrahospitale Zeitverzögerung 60,5 Minuten und nach der Einführung des Alarms betrug sie bei den 48 Lysekandidaten im Mittel 40,85 Minuten. Somit konnte die intrahospital benötigte Zeit deutlich verkürzt werden.

Insgesamt wurde bei 11,2% der Patienten im Zeitraum von 01.05.2005 bis zum 30.09.2005 ein Alarm ausgelöst. In der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten erhielten 28 von 48 Patienten einen Alarm, demzufolge lag die Sensitivität lediglich bei 58,3%. Somit eignete sich das Alarmsystem nur bedingt, um ein Lysepotential auszuschließen. Allerdings ist bei einer Spezifität von 98% das Alarmsystem demgegenüber sehr gut geeignet, um ein Lysepotential bei Patienten zu bestätigen.

Darüber hinaus erhielten auch 2% der Patienten einen Alarm, die allerdings keine potentiellen Lysekandidaten im Sinne dieser Untersuchung waren. Dieses wiederum wird durch die Tatsache erklärt, dass auch für Patienten, die an einer Basilaristhrombose erkrankt waren, im Zeitfenster bis 6 h der Alarm ausgelöst wurde.

Hier zeigt sich vermutlich das Hauptproblem für die niedrige Sensitivität des Alarmsystems in der vorliegenden Untersuchung, denn aufgrund der Tatsache, dass

auch andere Patienten die einer dringenden medizinischen Versorgung und Bildgebung bedurften, von dem Alarmsystem profitieren sollten, wurde zur Auslösung des Alarmes ein 6 Stunden Zeitfenster gewählt. Ob ein enger gewähltes Zeitfenster zur Auslösung des Alarmes, eine höhere Sensitivität des Alarmes für potentielle Lysekandidaten zur Folge gehabt hätte, bleibt spekulativ.

Festzustellen ist allerdings, dass insgesamt durch die Einführung des Alarmes, der ausgelöst wurde, wenn, sowohl die Verdachtsdiagnose Schlaganfall als auch eine Prähospitalphase < 6 h Stunden bestand, die intrahospital benötigte Zeit für alle potentiellen Lysekandidaten im Mittel deutlich gesenkt werden konnte.

Da wie bereits erwähnt vorhergehende Untersuchungen gezeigt hatten, dass mehrere Faktoren (Patientenalter, das Geschlecht, die Art der Krankenversicherung, die Art der Einlieferung, der NIHSS-Score, eine vorbestehende Hypertonie, ein Stroke Rezidiv) Einfluss auf die intrahospitale Zeitverzögerung haben können, wurden diese als Kovarianzen im Rahmen der ANCOVA berücksichtigt.

Die Kovarianzanalyse zeigte, dass von den berücksichtigten Varianzen lediglich die Einführung des Alarmes einen signifikanten Unterschied in der Zeitverzögerung bewirkte ($p=0,001$). Es fand sich für keinen der anderen berücksichtigten Faktoren ein signifikanter Einfluss.

Infolge dessen konnte in der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten durch die Einführung des Alarmes die empfohlene Zeit bis zum Vorliegen der cCT-Ergebnisse von 45 Minuten im Mittel erreicht werden. Dieses entspricht den damaligen Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Neurologie. Auch andere Analysen, wie die von Kwan et al. im Jahr 2004, hatten ebenfalls gezeigt, dass durch Schulungen des Rettungspersonals und durch Umstrukturierung der intrahospitalen Abläufe die benötigte Zeit nach Erreichen der Rettungsstelle für Patienten mit akutem Schlaganfall verkürzt werden kann [96]. Untersuchungen in den Vereinigten Staaten zeigten auch im Jahre 2010 noch, dass dort, bei der Betrachtung der intrahospitalen Zeitverzögerungen, mangelndes Verständnis für den „Notfall Schlaganfall“ beim Rettungspersonal, fehlendes Training sowie Zeitverluste bis zum Abschluss der cranialen Bildgebung die Hauptgründe sind, warum nur 7% der Patienten mit akutem Schlaganfall eine i.v. Lysetherapie erhalten [97]. Eine in Korea durchgeführte Studie konnte zwischen 2006 und 2007 zeigen, dass durch die Kombination eines intrahospitalen Alarmierungssystems mit einem präklinischen

Alarmsystem, welches durch die Rettungsleitstelle ausgelöst wird, bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall die intrahospital benötigte Zeit signifikant verkürzt werden konnte. Die Autoren sahen als großen Vorteil der präklinischen Alarmierung die Möglichkeit intrahospital Ressourcen zu schaffen (z.B. Bereitstellung des Computertomographen u.ä.), noch bevor der Patient ein Krankenhaus erreicht. Durch die Einführung des präklinisch ausgelösten Alarmsystems gelang es dort die Thrombolyserate von zuvor 6,5% auf 14,3% zu steigern [95]. Bereits zu Beginn der 2000er-Jahre hatten Behrens et al. gezeigt, dass es auch in Deutschland möglich ist, durch Schulungsprogramme für Leitstellendisponenten, Rettungsdienstpersonal und Mitarbeiter in Notaufnahmen sowohl die präklinisch benötigte Zeit signifikant zu verkürzen, als auch die Rate der Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall die eine Thrombolysetherapie erhalten deutlich zu erhöhen [98].

Durch die Verbreitung solcher Schlaganfall-Alarmsysteme, wie das im Campus Rudolf Virchow der Charité eingeführte, bzw. durch die Verbreitung von intrahospitalen Algorithmen, auch in anderen Krankenhäusern, könnte somit die Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall verbessert werden. Die Etablierung und Kombination mit präklinischen Algorithmen oder Alarmsystemen sollte diesbezüglich erwogen werden, da sie einen zusätzlichen Zeitgewinn zur Folge haben kann.

Die Analyse der intrahospitalen Zeitverzögerung bei allen 515 Patienten der Studienpopulation zeigt allerdings eine mittlere benötigte Zeit von 134,1 Minuten. Auch wenn vor der Alarmetablierung im Mittel 138,9 Minuten benötigt wurden und im darauf folgenden Zeitraum im Mittel 130,7 Minuten und somit eine Verkürzung der benötigten Zeit erreicht werden konnte, lag damit die benötigte Zeit doch deutlich über der benötigten Zeit bei potentiellen Lysepatienten und zeigt noch viel Optimierungspotential.

Einen anderen Ansatz verfolgen derzeit mehrere Studien, wie z. B. die PHANTOM-S (Pre-Hospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical care in Stroke), im Rahmen derer erfolgreich versucht wurde, die Zeit bis zur Durchführung einer cCT und den Beginn einer Lysetherapie dadurch zu verkürzen, dass präklinisch ein mobiles CT eingesetzt wurde. Unter anderem konnte die PHANTOM-S Studie zeigen, dass sich die benötigte Zeit bis zum Beginn einer Lysetherapie deutlich

verkürzen lässt und dass es technisch machbar ist präklinisch erfolgreich ein CT einzusetzen [99]. Weitere Untersuchungen zeigten darüber hinaus, dass dieses nicht mit einem höheren Risiko für den Patienten verbunden ist. Allerdings bleibt abzuwarten, ob sich ein solches System flächendeckend etablieren lässt. Derzeit steht es jedenfalls für die Mehrheit der deutschen Bevölkerung nicht zur Verfügung.

4.7 Art der Einlieferung

70,7% der potentiellen Lysekandidaten erreichten die Rettungsstelle des Campus Rudolf Virchow der Charité mit einem RTW oder NAW. Es zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Verteilung auf die Zeiträume vor oder nach der Intervention, noch konnte ein Einfluss auf die Verkürzung der Intrahospitalzeit gezeigt werden. Somit ist eine Verkürzung der intrahospitalen Zeitverzögerung durch die Art der Einlieferung nicht erklärbar. Auffallend ist jedoch, dass in der Gesamtstudienpopulation von allen 515 erfassten Patienten insgesamt nur 47,1% den Rettungsdienst beanspruchten. Die stärkere Nutzung von RTW und NAW könnte somit zumindest teilweise die deutlich kürzere mittlere prähospital zeitliche Verzögerung bei den potentiellen Lysekandidaten erklären. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen daher einerseits, dass nicht die Art der Einlieferung in das Krankenhaus zu einer Verkürzung der intrahospital benötigten Zeit führte, sondern die Einführung des Alarmsystems. Andererseits entsprechen die Beobachtungen in Bezug auf die prähospital benötigte Zeit denen aus mehreren anderen Erhebungen und Studien. Sowohl Studien aus Deutschland, u.a. im Rahmen der BASS-Studie, als auch Untersuchungen aus anderen Ländern zeigten in der Vergangenheit mehrfach, dass die sofortige Inanspruchnahme des Rettungsdienstes und/oder dessen Verfügbarkeit die prähospital benötigte Zeit, und somit das Erreichen einer geeigneten Klinik innerhalb des therapeutischen Zeitfensters, entscheidend beeinflusst [69, 94 und 97]. Immer wieder hatten nationale und internationale Studien gezeigt, dass lange Prähospitalzeiten dann auftreten, wenn zunächst ein niedergelassener Arzt aufgesucht wird, die Symptome des akuten ischämischen Schlaganfalls nicht erkannt werden oder der Rettungsdienst nicht unverzüglich in Anspruch genommen wird. Daher zielen mehrere Aufklärungskampagnen, wie z.B. „Jeder Schlaganfall ist ein Notfall 112!“ der Deutschen Schlaganfallhilfe [100] oder „Berlin gegen den Schlaganfall“ der Charité- Universitätsmedizin Berlin [47], darauf ab, die Bevölkerung zu sensibilisieren und die prähospital benötigte Zeit möglichst zu

verkürzen. Denn trotz aller bisherigen Bemühungen herrscht in der Prähospitalphase unverändert dringender Handlungs- bzw. Sensibilisierungsbedarf.

4.8 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)-Score

Der NIHSS-Score, also die im NIHSS erzielte Punktzahl, erlaubt eine standardisierte Erfassung der Schwere des Insults und ermöglicht eine Quantifizierung des möglichen Therapierfolges. Der NIHSS-Score der potentiellen Lysekandidaten lag über den gesamten betrachteten Zeitraum im Median bei 10,5. Im Zeitraum vor der Einführung des Alarmes lag der NIHSS-Score dieser Patienten im Median bei 13 und im Zeitraum nach der Intervention im Median bei 9. Die ANCOVA zeigte, dass die Höhe des NIHSS-Scores mit einem p von 0,189 keinen signifikanten Einfluss auf die Verkürzung der intrahospitalen zeitlichen Verzögerung hatte. Zum Vergleich lag der NIHSS-Score bei allen in der Studie erfassten 515 Patienten der Studienpopulation im Median bei 4 und somit deutlich niedriger. Die Tatsache, dass ein NIHSS-Score von mindestens 3 ein zusätzliches Kriterium für eine Aufnahme in die Gruppe der potentiellen Lysekandidaten war, erklärt aber, dass der NIHSS-Score im Median bei den potentiellen Lysekandidaten im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation deutlich höher war und auch warum die Gesamtstudienpopulation insgesamt länger bis zur Durchführung der cerebralen Bildgebung benötigte.

Weiterhin scheinen die Höhe des NIHSS-Scores und auch die Art der Einlieferung einen entscheidenden Einfluss auf die Prähospitalzeit zu haben, und zwar vermutlich ebenfalls aufgrund der Tatsache, dass bei einem höheren NIHSS-Score, der mit einer ausgeprägteren Schlaganfallsymptomatik einhergeht, Patienten und Angehörige aufgrund der Dramatik des Krankheitsbildes schneller den Rettungsdienst hinzuziehen bzw. schneller selbst ein Krankenhaus aufsuchen. Ähnliche Beobachtungen ergaben, wie bereits erwähnt, mehrere Studien unabhängig voneinander, so z.B. auch bei ersten Auswertungen der Prähospitalzeit durch die hessische Schlaganfallbank Ende der 1990er-Jahre [101]. Schon damals zeigte sich, dass in Hessen 34% der Patienten, die einen schweren Schlaganfall erlitten, innerhalb der ersten drei Stunden ein Krankenhaus erreichten aber nur 13% der Patienten mit einem leichten Schlaganfall. Weiterhin ergaben diese Studien, dass bei Patienten, die sofort nach der Symptomwahrnehmung den Notruf absetzten und nicht erst versuchten, anderweitige Hilfe wie z.B. einen Hausarzt zu beanspruchen,

die Prähospitalzeit am kürzesten war [93]. Vergleichbare Ergebnisse hatten sich, wie bereits erwähnt, auch im Rahmen der BASS-Studie bei vorhergehenden Untersuchungen von Rossnagel et al. gezeigt, bei denen die Schwere der Schlaganfallsymptomatik als einer der Faktoren identifiziert werden konnte, die mit einer kurzen Prähospitalzeit einhergingen [69].

4.9 Art des Versicherungsschutzes

Angebliche Unterschiede in der medizinischen Behandlung von Patienten aufgrund des Versicherungstatus führen in Deutschland immer wieder und zunehmend zu sozialen Spannungen. Einerseits ist es aufgrund des deutschen Abrechnungssystems für Ärzte mittlerweile unstrittig, dass privat krankenversicherte Patientengrade im Bereich der elektiven Operationen und Diagnostik sowohl schneller als auch durch besser qualifizierte Ärzte behandelt werden können, als dies für gesetzlich versicherte Patienten der Fall ist. Obwohl es in diesem Bereich dringenden Forschungsbedarf gibt, finden sich vermutlich aufgrund mangelnden Lobbyismus kaum Veröffentlichungen zu diesem Thema. In den vorhandenen Untersuchungen, wie z.B. in einem Review empirischer Studien von Huber et al. aus dem Jahr 2010, finden sich aber deutliche Hinweise, dass eine Benachteiligung von gesetzlich Krankenversicherten insbesondere bei innovativen und patentgeschützten Arzneimitteln, Wartezeiten, dem Eingehen des Arztes auf die Patienten und Organ-Transplantationen besteht [102].

Andererseits garantiert das Sozialgesetzbuch 5 (SGB V) zur gesetzlichen Krankenversicherung allen Versicherten im Fall einer akuten Erkrankung eine adäquate Behandlung. Die Krankenhausbehandlung umfasst im Rahmen des Versorgungsauftrags des Krankenhauses alle Leistungen, die im Einzelfall nach Art und Schwere der Krankheit für die medizinische Versorgung der Versicherten im Krankenhaus notwendig sind, „insbesondere ärztliche Behandlung (§ 28 Abs. 1), Krankenpflege, Versorgung mit Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln, Unterkunft und Verpflegung. Die akutstationäre Behandlung umfasst auch die im Einzelfall erforderlichen und zum frühestmöglichen Zeitpunkt einsetzenden Leistungen zur Frührehabilitation.“

Daher dürfte es in Deutschland bei der Versorgung von Notfallpatienten, zu denen Patienten mit akutem Schlaganfall zu zählen sind [46], keine Benachteiligung

aufgrund des Versicherungsschutzes geben. Eine Untersuchung von Jungehülsing et al. identifizierte aber auch die Art der Krankenversicherung als Faktor, der mit einem Zeitverlust zwischen Erreichen der Notaufnahme und Beginn der CT/MRT-Bildgebung assoziiert ist [66]. Bei den potentiellen Lysekandidaten bestand bei 17 (20,7%) Patienten eine private Krankenversicherung und 64 (78%) Patienten waren gesetzlich krankenversichert. Es zeigte sich weder im Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der Gruppen vor und nach der Einführung des Alarmes in Bezug auf den Versicherungsschutz, noch zeigte die ANCOVA einen signifikanten Einfluss auf die Verkürzung der intrahospitalen Verzögerung.

Auffallend ist allerdings, dass sich im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv, in dem der Anteil der privat Krankenversicherten bei 10,49% liegt, in der Gruppe der potentiellen Lysekandidaten fast doppelt so viele privat Krankenversicherte finden. Auch bei der Betrachtung der gesamten deutschen Bevölkerung, in der der Anteil der privat Krankenversicherten im Jahr 2005 bei 10,01% lag [103], entspricht dies zwar den 10,49% der Gesamtstudienpopulation, aber die Diskrepanz zur Gruppe der potentiellen Lysekandidaten ist deutlich. Kritisch ist jedoch anzumerken, dass die absoluten Patientenzahlen in unserer Studie relativ gering sind.

Eine mögliche Erklärung für den Unterschied könnte eine höhere Gesundheitskompetenz unter den privat Krankenversicherten sein, denn unter Gesundheitskompetenz versteht man unter anderem Fähigkeiten, die es dem Individuum erlauben, sich mithilfe seines sozialen Umfeldes im und außerhalb des Gesundheitssystems gesundheitsbewusst zu verhalten. So verfügen Menschen mit einer niedrigen Gesundheitskompetenz nicht nur über ein schlechteres Therapieverständnis und vermeiden häufiger Screening-Untersuchungen, sondern sie wenden sich oft erst zu einem späteren Zeitpunkt ihrer Erkrankung an die Leistungsbringer [104]. Untersuchungen zeigen, dass es deutliche Unterschiede in Bezug auf den Gesundheitszustand gibt, so sind gesetzlich Krankenversicherte zumeist kränker als privat krankenversicherte Patienten [105]. Zwar können Menschen aus den verschiedensten gesellschaftlichen Gruppen über ungenügende Gesundheitskompetenz verfügen, es zeigt sich aber, dass es sich dabei meistens um ältere Menschen, um Menschen mit ungenügender Bildung und um Migranten handelt [104]. Aufgrund des deutschen Krankenversicherungssystems und den

daraus resultierenden Voraussetzungen für eine Mitgliedschaft in einer privaten Krankenversicherung finden sich unter den privat Krankenversicherten eher einkommensstarke Personen, während ältere Menschen, Menschen mit geringer Bildung und auch Migranten zumeist gesetzlich krankenversichert sind.

4.10 Zerebrovaskuläre Risikofaktoren

Wie eingangs bereits erwähnt, sollte bei den Risikofaktoren, die das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls begünstigen, zwischen modifizierbaren und nicht modifizierbaren unterschieden werden. Da Alter, Geschlecht, familiäre Disposition und ethnische Zugehörigkeit nicht modifizierbar sind, lag daher in dieser Studie der Schwerpunkt auf der Ermittlung der modifizierbaren Risikofaktoren. Bei der Betrachtung der Risikofaktoren aller potentiellen Lysekandidaten in Bezug auf die Verteilung auf die Zeiträume vor und nach der Intervention zeigte sich, im Chi-Quadrat-Test lediglich bei den Patienten mit bereits erlittenem Schlaganfall ein signifikanter Unterschied. In der Gruppe nach der Intervention fanden sich signifikant mehr Patienten mit einem Schlaganfall in der Anamnese, als in der Gruppe vor der Intervention. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre eine Sensibilisierung des Personals in der Notaufnahme im Sinne eines Lerneffektes. Letztendlich bleibt dieses aber spekulativ. Die ANCOVA zeigte aber, dass mit einem p von 0,762 kein signifikanter Einfluss auf die Verkürzung der intrahospitalen Zeitverzögerung bestand. Die Betrachtung der ermittelten Risikofaktoren für die potentiellen Lysekandidaten zeigt, dass der wohl wichtigste modifizierbare Risikofaktor des ischämischen Schlaganfalls, die Hypertonie [26], bei 52,4% der Patienten als Nebendiagnose gestellt wurde. Kein anderer Risikofaktor fand sich so häufig bei diesen Patienten, wie die arterielle Hypertonie. Die frühzeitige Therapie der Hypertonie sollte demzufolge im Rahmen der Schlaganfallprävention an oberster Stelle stehen, besonders unter dem Gesichtspunkt der hohen Anzahl unentdeckter Hypertoniker. Denn einigen epidemiologischen Daten zufolge waren in Deutschland, noch Ende der 2000er-Jahre bei ca. 30% der Hypertonikerinnen und bei ca. 45% der Hypertoniker der Hypertonus nicht erkannt [106].

Die häufigste Ursache für zerebrale Ischämie ist der kardioembolische Verschluss einer Hirnarterie bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) [37] und als Nebendiagnose fand sich dieses Krankheitsbild in unserer Untersuchung bei 21 (25,6%) aller 82

potentiellen Lysepatienten. Aus mehreren anderen Untersuchungen ist bekannt, dass bei Vorhofflimmern das Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, in Abhängigkeit der Begleiterkrankungen und anderen vaskulären Risikofaktoren zwischen 5% und 10% pro Jahr liegt. In Kombination mit koronarer Herzerkrankung, die sich als Nebendiagnose bei 20,7% der Lysekandidaten fand, oder in Kombination mit einer Herzinsuffizienz, erhöht sich das Risiko zusätzlich um den Faktor zwei bis drei [25].

Die orale Antikoagulation stellt bis heute bei allen Patienten die Standardtherapie sowohl im Rahmen der Primärprävention bei Vorhofflimmern und begleitenden vaskulären Risikofaktoren als auch in der Sekundärprävention bei alleinigem Vorhofflimmern dar. Denn es konnte schon in den 1990er-Jahren gezeigt werden, dass unter oraler Antikoagulation eine relative Risikoreduktion, einen Schlaganfall zu erleiden, bis zu 62% zu erreichen ist [107]. Die orale Antikoagulation sollte deshalb, soweit keine expliziten Kontraindikationen bestehen (nicht beherrschbare arterielle Hypertonie, ausgeprägte Mikroangiopathie des Gehirns, Demenz oder hohes Risiko von Stürzen), weiterhin empfohlen werden [31 und 32].

Allerdings stellt ein hohes Lebensalter allein keine Kontraindikation dar, demzufolge sollten auch Patienten in höherem Alter antikoaguliert werden. Da Antikoagulanzen neuerer Generation (Dabigatran, Rivaroxaban u.a.) der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten hinsichtlich der Schlaganfallprophylaxe nicht unterlegen sind, aber ein geringeres Blutungsrisiko aufweisen [32], gelten sie als überlegen und sollten vorrangig zur Anwendung kommen. Bei der Behandlung von Patienten mit den neuen oralen Antikoagulanzen müssen jedoch die Nierenfunktion und die Tatsache berücksichtigt werden, dass derzeit lediglich für Dabigatran ein Antidot existiert [108].

Diabetes mellitus, der sich als Nebenerkrankung bei 13,4% der potentiellen Lysekandidaten fand, erhöht ebenfalls das Risiko, einen Hirninsult zu erleiden, um das Zwei- bis Dreifache [25]. Da Diabetes mellitus in der Kombination mit anderen Nebendiagnosen wie Adipositas, die sich bei 10,98% der Lysepatienten fand, und einer diagnostizierten Hyperlipidämie, von der 4,8% der Lysekandidaten betroffen waren, das Bild des metabolischen Syndroms ergibt und zu einer Verschlechterung von Hypertonie und Arteriosklerose führt, sollte versucht werden, durch

Ernährungsoptimierung, Antidiabetika und ggf. Insulin normoglykämische Werte anzustreben und folglich das Risiko eines Schlaganfalls zu reduzieren.

Als weiterer Risikofaktor, der allerdings krankheitsbedingt und nicht modifizierbar ist, wurde der Re-Insult ermittelt. Es handelt sich also um Patienten, die bereits zuvor an einem bzw. mehreren Schlaganfällen oder einer TIA erkrankt waren. Diese Nebendiagnose fand sich bei 20,7% der potentiellen Lysekandidaten. Auch wenn das Vorhandensein eines bereits stattgehabten zerebralen Insults nicht modifizierbar ist, so unterstreicht der hohe Anteil dieser Patientengruppe die große Bedeutung einer suffizienten Sekundärprävention. Größere Untersuchungen zur Sekundärprävention zeigen, dass bei Patienten nach einer TIA oder einem ischämischen Insult ein 5- bis 15-prozentiges jährliches Risiko besteht, einen Re-Insult zu erleiden. Deshalb ist eine an der Ätiopathogenese orientierte Sekundärprävention besonders wichtig. Auch hier ist die arterielle Hypertonie einer der wichtigsten Risikofaktoren für den Rezidivinsult nach TIA oder dem erstem Schlaganfall [109]. Deshalb haben eine effektive Hochdrucktherapie sowie die Therapie eines weiterhin bestehenden Vorhofflimmerns im Rahmen der sekundären Prävention eine besondere Priorität.

Der Nikotinkonsum als Risikofaktor, der sich bei 7,3% der potentiellen Lysekandidaten fand und der über den Schlaganfall hinaus auch ein Risikofaktor für diverse andere, nicht nur kardiovaskuläre Erkrankungen ist, muss an dieser Stelle nicht weiter erläutert werden, denn unabhängig von den Pathomechanismen und den daraus resultierenden Risiken für die menschliche Gesundheit ist der absolute Verzicht auf Nikotin die einzige Form zur Ausschaltung dieses Risikofaktors.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte im Rahmen der Berliner Akuter Schlaganfall Studie (BASS) über einen Zeitraum von neuen Monaten, ob es durch die Einführung eines Schlaganfallalarmes im Campus Rudolf Virchow der Charité Berlin möglich war, bei Patienten mit akutem Schlaganfall, die intrahospital benötigte Zeit zu verkürzen.

Insbesondere wurde untersucht, ob es bei Patienten, die potentiell von einer Lysetherapie profitieren würden, zu einer Verkürzung der intrahospital benötigten Zeit gekommen ist oder ob der Zeitgewinn unspezifisch war.

So wurde zum 1. Mai 2005 ein Schlaganfallalarmsystem in der Rettungsstelle des Campus Rudolf Virchow der Charité eingeführt, das ausgelöst wurde, sobald bei einem Patienten die Verdachtsdiagnose Schlaganfall mit typischer klinischer Symptomatik gestellt wurde und die Prähospitalphase kurz war. Dabei wurden zeitgleich alle erforderlichen Fachkräfte aus Neurologie, Innerer Medizin, Radiologie und des medizinischen und logistischen Assistenzpersonals alarmiert, um so die benötigte Zeit für eine craniale Bildgebung mittels CT oder MRT, ihre Befundung, eine neurologische und internistische Untersuchung, die abschließende Diagnosestellung und den Therapiebeginn so weit wie möglich zu verkürzen.

Im untersuchten Zeitraum wurden unter 515 Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose Schlaganfall die Rettungsstelle des Rudolf Virchow Krankenhauses erreichten, 82 Patienten ermittelt, die potentiell von einer Thrombolysetherapie profitieren konnten, und zwar 34 Patienten vor der Einführung des Alarmes und 48 im Zeitraum danach.

Weiterhin wurden bei allen Patienten Faktoren erfasst, von denen vermutet wurde, dass sie ebenfalls einen Einfluss auf eine Verkürzung der Intrahospitalzeit haben könnten. Hierzu zählten unter anderem das Alter der Patienten, das Geschlecht, die Art des Versicherungsschutzes, der NIHSS-Score und weitere Faktoren.

Es zeigte sich, dass durch die Einführung des Schlaganfallalarmes, trotz einer relativ geringen Sensitivität des Alarmes, die intrahospital benötigte Zeit für alle potentiellen Thrombolysekandidaten deutlich gesenkt werden konnte. Benötigten diese vor der

Einführung des Alarmes im Mittel 60,5 Minuten vom Erreichen der Rettungsstelle bis zur craniellen Bildgebung, so wurden nach der Einführung des Alarmes nur noch 40,85 Minuten benötigt. Dieser Unterschied war signifikant. Darüber hinaus zeigte sich, dass kein anderer der erfassten Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Verkürzung der Intrahospitalphase hatte.

Somit konnte durch die Einführung des Schlaganfallalarmes gemäß dem „time is brain“ Konzept eine Verbesserung der Therapie für Patienten mit akutem Schlaganfall, die potenziell für eine Thrombolyse in Betracht kamen, erreicht werden.

Allerdings zeigte sich auch, dass durch die Konzeption des neu initiierten Alarmes, die Spezifität zwar 98% betrug, die Sensitivität hingegen lediglich bei 58,3% lag und somit überhaupt nur 28 von 48 potentiellen Lysekandidaten einen Alarm erhielten.

Im Rahmen der Datenauswertung wurde aber erneut ein anderes, grundsätzliches Problem der Therapie des akuten Schlaganfalles deutlich, welches bereits in anderen nationalen und internationalen Studien beschrieben wurde. Auch die vorliegende Arbeit zeigte nämlich, dass bis heute lediglich ein Bruchteil der Patienten mit akutem Schlaganfall innerhalb des therapeutischen Zeitfensters ein geeignetes Krankenhaus erreicht. Somit stellt trotz aller Fortschritte in der Schlaganfalltherapie, wie den kathetergestützten Verfahren, die starke prähospitalzeitliche Verzögerung nach wie vor das größte Problem dar. Auch wenn unverändert große Anstrengungen unternommen werden, dieses Problem zu lösen, wird es nur möglich sein, die Therapie des akuten Schlaganfalls nachhaltig zu verbessern, wenn es entweder gelingt, für die Masse der Patienten die Prähospitalphase zu verkürzen, oder das therapeutische Zeitfenster deutlich zu strecken.

6 Literaturverzeichnis

- [1] W.H.O.-. WHO, Stroke, Cerebrovascular accident, http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/, World Health Organization, 2010.
- [2] Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn, 2011.
- [3] Interdisziplinäres Zentrum für Public Health (IZPH), Erlanger Schlaganfall Register, Universität Erlangen, 2010.
- [4] Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K: Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol.* 2010; 37: 333-340
- [5] Diederichs C, Mühlenbruch K, Lincke HO, Heuschmann P, Ritter M, Berger K: Prädiktoren für eine spätere Pflegebedürftigkeit nach einem Schlaganfall. *Deutsches Ärzteblatt.* 2011; 108: 592-599
- [6] Statistisches Bundesamt: 11. Koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2006.
- [7] American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart Disease and Stroke Statistics-2009 Update. *Circulation.* 2009; 119:e21-e181
- [8] Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management.* New York: Churchill Livingstone, 1992: 3-27.
- [9] Rossnagel K, Nolte CH, Muller-Nordhorn J, Jungehulsing GJ, Selim D, Bruggenjürgen B, Villringer A, Willich SN: Medical resource use and costs of health care after acute stroke in Germany. *Eur. J. Neurol.* 2005; 12(11):862-8.
- [10] Caro JJ, Huybrechts KF, Duchesne I: Management patterns and costs of acute ischemic stroke: an international study, *Stroke.* 2000; 31(3):582-90.

- [11] Bandemer S, Bartig D, Sorgenfrei U: Kosten von Schlaganfällen in NRW und Ansätze zur Prävention. Institut Arbeit und Technik der Fachhochschule Gelsenkirchen, Gelsenkirchen, 2008.
- [12] French B, Thomas LH, Leathley MJ, Sutton CJ, McAdam J, Forster A, Langhorne P, Price CI, Walker A, Watkins CL: Repetitive task training for improving functional ability after stroke, *Cochrane Database Syst.Rev.* 2007; Oct 17;(4).
- [13] The NINDS rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator or acutelschemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333(24):1581–7.
- [14] Adams HP Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd.: 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.* 1993; 24(1): 35-41.
- [15] Dietzel H, Schütz H: Kardiale Hirnembolien, Diagnostik und Sekundärprophylaxe, *Hessisches Ärzteblatt.* 2004; 5:278-284.
- [16] Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC: Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke.* 2001; 32(11): 2559–2566.
- [17] Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO: Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke.* 1996; 27(3):373-380.
- [18] Salem DN, Daudelin HD, Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH, Riff J: Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest.* 2001; 119:207S-219S.
- [19] Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E: Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation.* 1994; 89(2):635-41.
- [20] Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA, Moyé LA, Goldhaber SZ, Pfeffer MA: Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336(4):251-257.

- [21] Ringelstein EB, Kühlenbäumer G: Zerebrale Mikroangiopathien. *Clinical Neuroradiology*. 2004; 14(1): 64-76.
- [22] Fisher CM: The arterial lesions underlying lacunes. *Acta. Neuropathol.* 1969; 12:1-15.
- [23] Fisher CM: Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. 1982; 32(8):871-876.
- [24] Nabavi DG, Allroggen A, Ringelstein EB: Der juvenile ischämische Insult Klinik, Ursachenspektrum, Diagnostik und Therapie. *Der Nervenarzt*. 2004; 75:167-186.
- [25] Kompetenznetz Schlaganfall: Kompetenznetz Schlaganfall Charité Campus Mitte, Berlin <http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de>
- [26] Ringelstein B, Nabavi DG: Der ischämische Schlaganfall. Eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. In: Brandt Th., Hohlfeld R., Noth J., Reichmann H.: *Klinische Neurologie*. Stuttgart. Kohlhammer. 2007: 53-55.
- [27] Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P, Neundörfer B: Epidemiologie des Schlaganfalls. *Z. Allg. Med.* 2002; 78:494-500.
- [28] Elkind MSV, Ramakrishnan P, Moon YP, Boden-Albala B, Liu KM, Spitalnik SL, Rundek T, Sacco RL, Paik MC: Infectious burden and risk of stroke: The northern manhattan study. *Arch. Neurol.* 2010; 67(1):33-38.
- [29] Siegmund-Schultze N: Dem ungeklärten Schlaganfall auf der Spur. *Deutsches Ärzteblatt*. 2007; 104(49): A-3366.
- [30] Pilz H: Hypertonie und Schlaganfall, *Journal für Hypertonie - Austrian. Journal of Hypertension*. 2008; 12(4): 7-12.
- [31] Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie, Leitlinien der DGN 2008, https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2008/archiv/II08kap_024.pdf

- [32] Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke, Leitlinien der DGN 2012, <https://www.dgn.org/leitlinien/3024-II-23-II-sekundaerprophylaxe- ischaemischer-schlaganfall-und-transitorische-ischaemische-attacke>
- [33] Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989; 25; 298(6676):789-94.
- [34] Iso H, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 161(2): 170-179.
- [35] Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M.: Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke*. 1994; 25(6):1157-64.
- [36] O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ: Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med*. 2008; 121(1):24-33.
- [37] Gahn G.: Schlaganfall und Vorhofflimmern. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*. 2007; 20: 70-72.
- [38] Hart RG, Halperin JL: Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke*. 2001; 32(3):803-808.
- [39] Odum LE, Cochran KA, Aistrop DS, Snella KA: The CHADS₂ versus the new CHA₂DS₂-VASc scoring systems for guiding antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation. *Pharmacotherapy*. 2012; 32(3):285-296
- [40] Trappe HJ: Atrial fibrillation: established and innovative methods of evaluation and treatment. *Deutsches Ärzteblatt*. 2012; 109(1-2): 1–7.
- [41] Schwarz S: Alkohol und Schlaganfall. Wirkt gering-mäßiger Konsum protektiv? *Der Nervenarzt*. 2002; 73:719-728.

- [42] Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH: Light to moderate alcohol consumption and the risk of stroke among US male physicians. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341(21): 1557-1564.
- [43] Hillbom M, Numminen H, Juvela S: Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke.* 1999; 30(11):2307-2312.
- [44] Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Männistö S, Jousilahti P: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch. Intern.Med.* 2007; 167(13):1420-1427
- [45] Eder CM: Neurologische Differenzialdiagnostik. *Österreichische Ärzte Zeitung.* 2006; 18.
- [46] DGN; Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, Leitlinien der DGN 2012, <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2310-II-22-2012akuttherapie-des-ischämischen-schlaganfalls.html>
- [47] Berlin gegen den Schlaganfall: Charité - Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Schlaganfall-Forschung Berlin, http://www.berlin-schlaganfall.de/home_berlin.html
- [48] Stroke Angel:FZI, Forschungszentrum Informatik Karlsruhe, 2005. <http://www.stroke-angel.de/index.php>
- [49] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359(13): 1317–1329
- [50] Audebert H, Kukla C, Vatankhah B, Gotzler B, Schenkel J, Hofer S, Fürst A, Haberl RL: Comparison of Tissue Plasminogen Activator Administration Management Between Telestroke Network Hospitals and Academic Stroke Centers. *Stroke.* 2006; 37: 1822-1827
- [51] Nabavi D, Ringelstein BE: Zertifizierte medizinische Fortbildung: Initialdiagnostik beim akuten ischämischen Hirninfarkt Early diagnosis of acute stroke. *Deutsches Ärzteblatt.* 2005; 102: A-3111- 3120.

- [52] Mutschler E: Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage 2008; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
- [53] Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, Lees KR, Toni D; SITS Investigators: Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke*. 2009; 40(7):2442-2449
- [54] Geeganage CM, Bath PM: Relationship between therapeutic changes in blood pressure and outcomes in acute stroke: a metaregression. *Hypertension*. 2009; 54(4):775-781
- [55] Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC: Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001; 32(10):2426-2432
- [56] Grey SC, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG; GIST Trialists Collaboration: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol*. 2007; 6(5):397-406
- [57] Sauer E, Köhrmann M, Schwab S: "Post-Stroke"-Hyperglykämie. *Der Diabetologe*. 2013; 9: 210-216
- [58] Hajat C, Hajat S, Sharma P : Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke*. 2000; 31(2):410-4.
- [59] Saini M, Saqqur M, Kamruzzaman A, Lees KR, Shuaib A; VISTA Investigators: Effect of hyperthermia on prognosis after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009; 40(9):3051-9.
- [60] The European Stroke Research Network for Hypothermia: launch of the EuroHYP-1 trial <http://www.eurohyp1.eu>

- [61] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators: Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; 372: 1303–1309
- [62] Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G: Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375: 1695–1703
- [63] Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*. 2002; 524:71-86.
- [64] Steiner TH, Hennes HJ, Kretz R, Hacke W: Akute klinische Schlaganfallbehandlung. *Der Anaesthesist*. 2000; 49: 2-8.
- [65] Mehrholz J: Frühphase Schlaganfall. Physiotherapie und medizinische Versorgung. 1. Auflage 2008; Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- [66] Jungehülsing GJ, Rossnagel K, Nolte CH, Muller-Nordhorn J, Roll S, Klein M, Wegscheider K, Einhaupl KM, Willich SN, Villringer A: Emergency department delays in acute stroke-analysis of time between ED arrival and imaging. *Eur. J. Neurol*. 2006;13:225-232.
- [67] Kompetenznetz Schlaganfall Charité Campus Mitte: Subnetze Public Health; Projekt: „Berliner-Akuter-Schlaganfall-Studie - BASS“ <http://www.kompetenznetz-schlaganfall.de/177.0.html>
- [68] Nolte CH, Jungehülsing GJ, Muller-Nordhorn J, Rossnagel K, Roll S, Willich SN, Villringer A: Die Berliner Akuter Schlaganfall Studie - Schwachstellen und Verbesserungsmöglichkeiten in der Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall. *Nervenheilkunde*. 2006; 25:901-905

- [69] Rossnagel K, Jungehülsing GJ, Nolte CH, Müller-Nordhorn J, Roll S, Wegscheider K, Villringer A, Willich SN: Out-of-hospital delays in patients with acute stroke. *Ann Emerg Med.* 2004; 44: 476-483.
- [70] Nolte CH, Villringer A: Studienergebnisse aus dem Kompetenznetz zur ambulanten und prähospitalen Versorgung: Outpatient and prehospital care of patients with risk factors for a stroke and of patients with acute stroke results from the Competence Network Stroke. *Med Welt.* 2005; 56:79–82
- [71] Berlit P: *Klinische Neurologie.* 2. Auflage 2006; Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- [72] Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V: Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989; 20: 864-870.
- [73] Lynden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J: Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke.* 1994; 25(11):2220-6.
- [74] Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Böhner J, Neundörfer B, Hense HW, Büttner T: The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales. *Neurol. Psychiatr.* 1999; 67(2): 81–93.
- [75] Mishra NK, Lyden P, Grotta JC, Lees KR; VISTA Collaborators: VISTA Collaborators. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke,* 2010; 41(11): 2612–2617.
- [76] NIH- Stroke Scale - deutsche Version: Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster; 1998.
- [77] Boehringer Ingelheim Pharma KG, Marketing und Vertrieb, Ingelheim am Rhein

- [78] Lindsell CJ, Alwell K, Moomaw CJ, Kleindorfer DO, Woo D, Flaherty ML, Air EL, Schneider AT, Ewing I, Broderick JP, Tsevat J, Kissela BM: Validity of a retrospective national institutes of health stroke scale scoring methodology in patients with severe stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2005; 14(6):281-3.
- [79] Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM: Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale. *Stroke.* 2000; 31:858-62.
- [80] Sachs L, Hedderich J: *Angewandte Statistik.* 12. Auflage 2006, Springer Verlag Berlin.
- [81] Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology.* 2001; 56:1015-1020.
- [82] Fassbender K, Balucani C, Walter S, Levine SR, Haass A, Grotta J: Streamlining of prehospital stroke management: the golden hour. *Lancet Neurol.* 2013; 12:585-596.
- [83] Nolting H: *Versorgungsreport Schlaganfall: Chancen für mehr Gesundheit.* medhochzwei Verlag GmbH, Heidelberg. April 2015 :79-84
- [84] Singer OC, Hamann GF, Misselwitz B, Steinmetz H, Foerch C; Arbeitsgruppe Schlaganfall Hessen: Time Trends in Systemic Thrombolysis in a LargeHospital-Based Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 33(4):316-321
- [85] Royal College of Physicians: *Public Report for England, Wales and Northern Ireland. National Sentinel Stroke Clinical Audit 2010, 2011*
- [86] Scherf S, Limburg M, Wimmers R, Middelkoop I, Lingsma H: Increase in national intravenous thrombolysis rates for ischaemic stroke between 2005 and 2012: is bigger better? *BMC Neurol.* 2016; 16:53.
- [87] Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K: Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol.* 2010; 37: 333–340

- [88] Amt für Statistik Berlin-Brandenburg: Statistisches Jahrbuch Berlin 2009
- [89] Müller-Nordhorn J, Wegscheider K, Nolte CH, Jungehülsing GJ, Rossnagel K, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich SN: Population-Based Intervention to reduce prehospital delays in patients with cerebrovascular events. *Archives of Internal Medicine*. 2009; 169(16):1484-1490.
- [90] Pulvers J, Watson JDG: If Time Is Brain Where Is the Improvement in Prehospital Time after Stroke? *Front Neurol*. 2017; 8: 617.
- [91] Wouters A, Lemmens R, Dupont P, Thijs V: Wake-Up Stroke and Stroke of Unknown Onset. A Critical Review *Front Neurol*. 2014; 5: 153.
- [92] Addo J, Ayis S, Leon J, Rudd AG, McKevitt C, Wolfe CD: Delay in Presentation After an Acute Stroke in a Multiethnic Population in South London. The South London Stroke Register *J Am Heart Assoc*. 2012; Jun;1(3)
- [93] Mayer-Reichenauer M, Dachenhausen A, Boasak P: Zeitliche Verzögerungen bei der Zuweisung und Akutbehandlung von ischämischen Insulten an einer Stroke Unit. *Dtsch. med. Wochenschr*. 1999; 124: 1226-1229.
- [94] Maimoona S, Siddiqui SR, Zafar A, Khan FS: Factors delaying hospital arrival of patients with acute stroke. *J Pak Med Assoc*. 2008; 58:178-181
- [95] Kim S, Lee SY, Bae HJ, Lee YS, Kim SY, Kang MJ, Cha JK: Pre-hospital notification reduced the door-to-needle time for iv t-PA in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2009; 16(12):1331-5
- [96] Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. *QJM*. 2004; 97(5):273-279.
- [97] Johnson M, Bakas T: A review of barriers to thrombolytic therapy: implications for nursing care in the emergency department. *J Neurosci Nurs*. 2010; 42: 88-94
- [98] Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 13(4):262-6.

- [99] Weber JE, Ebinger M, Rozanski M, Waldschmidt C, Wendt M, Winter B, Kellner P, Baumann A, Fiebach JB, Villringer K, Kaczmarek S, Endres M, Audebert HJ; STEMO-Consortium: Prehospital thrombolysis in acute stroke: results of the PHANTOM-S pilot study. *Neurology*. 2013; 8; 80(2):163-8
- [100] <https://www.schlaganfall-hilfe.de/notfall>
- [101] Arbeitsgruppe Schlaganfall Hessen: Schlaganfallversorgung in der Akutphase. Erste Auswertung einer Datenbank für die begleitende externe Qualitätssicherung in Hessen. *Akt. Neurologie*, 1999; 26: 8-16.
- [102] Huber J. et al.: Morbidität und Gesundheitsversorgung bei GKV- und PKV Versicherten; *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2010 Sep; 53(9):925-38
- [103] Verband der privaten Krankenversicherung: Zahlenbericht 2004/05. Köln 2005. http://www.pkv.de/publikationen/rechenschafts_und_zahlenberichte/
- [104] Bundes Amt für Gesundheit Schweizerischer Eidgenossenschaft: Arbeitsbericht Gesundheitskompetenz. Bern; 2006. <http://www.bag.admin.ch/index.html?lang=de>
- [105] Huber J, Mielck A: Morbidität und Gesundheitsversorgung bei GKV- und PKV Versicherten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2010; 53(9):925-38
- [106] Middeke M: Epidemiologie und Behandlungsstatus der Hypertonie in Deutschland. In: Kirch W, Badura B, Pfaff H: *Prävention und Versorgungsforschung*. 1. Auflage 2008, Springer Medizinverlag Heidelberg.
- [107] Hart R, Benavente O, McBride R, Pearce LA: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999; 131(7):492– 501.
- [108] Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): *Orale Antikoagulation bei nicht valvularem Vorhofflimmern Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (PradaxaR) und Rivaroxaban (XareltoR) Version 1.0, 2012*

[109] Diener HC, Grond M, Böhm M, Eckstein HH, Forsting M: Sekundärprävention des Schlaganfalls: Was ist neu? Deutsches Ärzteblatt. 2007; 104(44): A-3016 - 3021.

7 Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Eiko Spielmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Verbesserung der intrahospitalen Verzögerungszeit von Patienten mit akutem Schlaganfall“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8 Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Danksagung

Mein Dank gilt der Klinik für Neurologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin - unter der Leitung von Klinikdirektor Professor Dr. med. Matthias Endres.

Im Besonderen möchte ich Herrn Professor Dr. med. Christian Nolte, der mich während meiner Arbeit an dieser Dissertation betreut hat, für seine Mühen und seine Geduld danken.

Abschließend möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen Eltern bedanken, da sie mir meine Ausbildung sowie das Medizinstudium ermöglicht und ein Leben lang versucht haben mir den Unterschied zwischen einem Mediziner und einem Arzt vorzuleben.