

Charité Centrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Professor Dr. med. Matthias Endres

**Habilitationsschrift**

**Untersuchungen zur Akutversorgung  
des akuten Schlaganfalls**

zur Erlangung der Venia Legendi

im Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Christian H Nolte

geboren am 06. November 1972 in Gehrden

Eingereicht: Juni 2012

Dekanin: Professor Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. Helmuth Steinmetz

2. Gutachter: Prof. Dr. Christian Gerloff



Meiner Frau Andrea

und meinen Kindern Gesa, Ella und Mina

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Abkürzungen</b>	<b>03</b>
<b>1. EINLEITUNG „Time is Brain“</b>	<b>04</b>
<b>2. EIGENE ARBEITEN</b>	
<b>2.1. Prähospitaler Akutversorgung – Analyse</b> Prähospitaler Verzögerungsfaktoren	<b>06</b>
<b>2.2. Intrahospitaler Akutversorgung - Analyse</b>	
2.2.1. Intrahospitaler Verzögerungsfaktoren	<b>08</b>
2.2.2. Bedeutung von Tageszeit und Wochentag	<b>10</b>
<b>2.3. Laienwissen - Analyse</b>	
2.3.1. Wissen zum Schlaganfall in der Bevölkerung	<b>13</b>
2.3.2. Wissen bei Patienten mit Schlaganfall und Vorhofflimmern	<b>15</b>
2.3.3. Wissen zu Risikofaktoren ein Jahr nach Schlaganfall	<b>17</b>
<b>2.4. Prähospitaler Akutversorgung - Intervention</b> Aufklärung verbessert Hilfesuchen bei Schlaganfall	<b>19</b>
<b>2.5. Intrahospitaler Akutversorgung - Intervention</b> Alarmsystem beschleunigt Versorgung im Krankenhaus	<b>22</b>
<b>2.6. Besondere Therapieansätze</b> MRT-basierte Thrombolyse bei Patienten ohne klaren Ereignisbeginn	<b>25</b>
<b>3. DISKUSSION</b>	<b>27</b>
<b>4. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>33</b>
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>36</b>
Danksagung	<b>39</b>
Erklärung	



## Abkürzungen

aHTN	arterieller Hypertonus
ANCOVA	Kovarianzanalyse (englisch: <i>Analysis of covariance</i> )
ACM	Arteria cerebri media
BASS	Berliner Akuter Schlaganfall Studie
CT	Computertomographie
DM	Diabetes mellitus
FLAIR	MRT-Sequenz zur Differenzierung zwischen freier und gewebsgebundener Flüssigkeit (englisch: <i>fluid attenuated inversion recovery</i> )
HLP	Hyperlipoproteinämie
M1-Segment	Segment M1 der Arteria cerebri media
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Skala, Skala zur Bestimmung des Schweregrades des Schlaganfalls
TIA	transiente ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern

## 1. EINLEITUNG – „Time is Brain“

Der ischämische Schlaganfall ist einer der weltweit führenden Gründe für bleibende Behinderung und Tod (Feigin et al. 2009). Klinisch ist er durch ein apoplektiform einsetzendes und über mehr als 24 Stunden anhaltendes, neurologisches Defizit gekennzeichnet.

Der akute Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall. Aufgaben der Akutversorgung sind die Sicherung der Diagnose, die Einleitung von Basismaßnahmen und die Identifikation von Patienten für spezifische Therapieoptionen (Nolte, Endres 2012). Alle Teile der Versorgungskette – vom Laienhelfer über den Rettungssanitäter bis zum Schlaganfallspezialisten - können zur Bewältigung der Aufgaben beitragen (Nolte, Villringer 2004). Da der Erfolg der meisten therapeutischen Maßnahmen zeitabhängig ist, stehen alle Bemühungen unter Zeitdruck: Es gilt „time is brain“ (Hacke et al. 2004, Lees et al. 2010).

Ziel einer guten Patientenversorgung muss es also sein, unnötige Zeitverzögerungen zu erkennen und zu vermeiden. Die in dieser kumulativen Habilitationsschrift vorgestellten Studien haben dazu beigetragen, solche Zeitverzögerungs-Faktoren zu identifizieren (Rossnagel et al. 2004; Nolte et al. 2006; Jungehuelsing et al. 2006). Ein Schwerpunkt wurde dabei auf das Laienwissen gelegt (Nolte, Rossnagel et al. 2005; Nolte et al. 2009; Stroebele, Müller-Riemenschneider, Nolte et al. 2011). Später wurden sowohl prähospital

als auch intrahospitale Maßnahmen evaluiert, mit denen Zeitverzögerungen reduziert werden konnten (Müller-Nordhorn, Wegscheider, Nolte et al. 2009; Nolte et al. 2011).

## **2. EIGENE ARBEITEN**

### **2.1. Prähospitaler Akutversorgung – Analyse**

#### Prähospitalen Versorgungsfaktoren

In dieser prospektiven Arbeit an 558 Patienten mit einem akuten Schlaganfall oder einer transienten ischämischen Attacke (TIA) wurde untersucht, welche Faktoren zu Zeitverzögerungen in der prähospitalen Akutversorgung führen. Sie ist Teil der Berliner Akuter Schlaganfall Studie „BASS“. Die Studie wurde an Patienten der vier Berliner Krankenhäuser durchgeführt, denen die Versorgung der Schlaganfallpatienten in der Berliner Innenstadt primär oblag (die vier Krankenhäuser der Berliner Innenstadt mit Stroke Unit). In den Bezirken der Berliner Innenstadt sind circa 420.000 Einwohner gemeldet. So weit möglich wurden alle Patienten oder deren Angehörige anhand eines standardisierten Fragebogens persönlich zum Erleben des Ereignisses, der Art des Hilfeersuchens, zu Lebensstilfaktoren und zu soziodemographischen Charakteristika befragt.

Bei 80% der Patienten konnte ein klarer Ereigniszeitpunkt definiert werden. Über 50% der Patienten erreichten innerhalb von 3h nach Ereignisbeginn das Krankenhaus. Diese im Vergleich hohe Rate an Patienten mit geringer prähospitaler Zeitverzögerung ist wahrscheinlich darin begründet, dass die Erhebung in einer Großstadt mit kurzen Wegen zum Krankenhaus und guter Infrastruktur stattfand.

Die univariate und die multivariate Analyse mittels Cox Proportional Hazard Modell zeigte, dass der Notruf (112), hoher Schlaganfallschweregrad, höheres Alter und das Laienwissen die wesentlichen Faktoren waren, die mit einer kürzeren Prähospitalzeit assoziiert waren. Der Notruf (112) – in Berlin durch die Berliner Feuerwehr betrieben – hatte die kleinsten Hazard Ratio (HR) für Zeitverzögerung im berechneten Modell: Patienten, die per Notruf durch die Berliner Feuerwehr ins Krankenhaus gebracht wurden, hatten eine adjustierte HR von 0.28 [95% Konfidenz-Intervall= 0.19–0.41] für längere Verzögerung (waren also schneller im Krankenhaus).

Weitere Faktoren, die mit einer kürzeren Zeitverzögerung assoziiert waren, waren höherer Bildungsstand, die korrekte Einordnung der Symptome als Notfall, das Bemerkten der Symptome durch eine weitere Person (nicht durch den Patienten selbst) und Wohnen in einer Gemeinschaft (nicht allein). Diese Studie zeigte die hohe Relevanz des Laienwissens (sowohl des Patienten selbst und auch weiterer, anwesender Personen).

Diese Studie wurde die Grundlage für spätere Bemühungen, die prähospitale Verzögerungszeit durch geeignete Interventionsmaßnahmen zu verringern.

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.

Annals of Emergency Medicine. 44:476-83, 2004

## **2.2. Intrahospitale Akutversorgung - Analyse**

### **2.2.1. Intrahospitalen Verzögerungsfaktoren**

In einem weiteren Projekt wurden Verzögerungsfaktoren analysiert, die intrahospital auftreten. Die Analyse zu den Faktoren erfolgte an der gleichen Studienpopulation der BASS-Studie, an der die prähospitalen Verzögerung analysiert wurde (s. 2.1). Zusätzlich zu den soziodemographischen Daten wurden prospektiv erhobene Daten zu den krankenhauspezifischen Abläufen dokumentiert. Erfasst wurden die Zeitpunkte Eintreffen in der Rettungsstelle, erster Kontakt mit dem Neurologen, Zeitpunkt der zerebralen Bildgebung.

Als wichtigste Information wurde der Zeitpunkt der zerebralen Bildgebung identifiziert. Auf dem Ergebnis der zerebralen Bildgebung fußen die Entscheidungen der akuten und mittelfristigen Therapie. Nur die zerebrale Bildgebung erlaubt die ätiologische Einteilung des Schlaganfalls als hämorrhagisch oder ischämisch. Nur mit den Informationen der zerebralen Bildgebung lassen sich die weiteren Therapieschritte planen.

In der Studie wurden Faktoren identifiziert, welche signifikant mit der sogenannten "door-to-imaging-time" (Zeit zwischen Eintreffen im Krankenhaus und Durchführung der Bildgebung) assoziiert sind.

Die mediane door-to-imaging-Verzögerungszeit betrug für die Gesamtpopulation 108 Minuten. Für die Subgruppe von Patienten mit einer prähospitalen Verzögerungszeit von weniger als 120 Minuten und einem

Schlaganfallschweregrad von mehr als 4 Punkten auf der NIHSS-Schlaganfallschweregrad-Skala betrug sie im Median 68 Minuten. Letztere Subgruppe definierte Patienten, die im Zeitraum der Datenerhebung (Zeitraum 2000/2001) als Kandidaten für die sogenannte Thrombolysetherapie betrachtet wurden und damit eine besonders schnelle Behandlung erfahren sollte.

Ein signifikanter Zusammenhang stellte sich für einen höheren Schlaganfallschweregrad, eine kürzere Prähospitalzeit, die Krankenhausaufnahme am Wochenende sowie eine private Krankenversorgung dar. Auch zeigte sich, dass die Abläufe in zwei der vier Krankenhäuser signifikant schneller waren (hier lag also ein Benchmarking vor).

Die Ergebnisse der Studie wurden teilweise mit Besorgnis aufgenommen, da sie viel Spielraum zur Verbesserung boten. Insbesondere hinsichtlich der kürzeren Wartezeiten am Wochenende, in bestimmten Krankenhäusern und bei privat versicherten Patienten waren Grundlage der Umstrukturierungen zur Verbesserung der Abläufe, die unter Abschnitt 2.5 vorgestellt werden.

Jungehulsing GJ, Rossnagel K, **Nolte CH**, Müller-Nordhorn J, Roll S, Klein M, Wegscheider K, Einhäupl KM, Willich SN & Villringer A: Emergency Department delays in acute stroke - analysis of time between ED arrival and imaging.

European Journal of Neurology. 13:225-232. 2006

### 2.2.2. Bedeutung von Tageszeit und Wochentag

Einige Jahre nach der BASS-Studie wurde eine erneute Analyse mit der Frage durchgeführt, welche Faktoren zu intrahospitalen Verzögerungen bei der Akutversorgung des Schlaganfallpatienten führen. Besonderes Augenmerk wurde auf die Schichten gelegt. Denn die Abläufe im Krankenhaus sind durch den Schichtwechsel geprägt und können in eine Zeit des regulären Arbeitens (Werktags zwischen 8 und 17h) sowie Bereitschaftszeit (Werktags zwischen 8 und 17h sowie Sonn- und Feiertags) eingeteilt werden kann. Die technisch-diagnostischen Ressourcen sind im Vergleich dieser Zeiten unterschiedlich stark ausgelastet und auch unterschiedlich stark frequentiert. Zusätzlich gibt es Unterschiede bei den Personalvorhaltungen (Anzahl) und dem Ausbildungsstand (ärztlicher Bereitschaftsdienst im Krankenhaus vor Ort hat nicht notwendiger Weise Facharztstatus). Die Tageszeit (z.B. nachts) hat ebenfalls Einfluss auf die Leistungsfähigkeit.

Unsere und andere Studien hatten auf den möglichen Effekt der Uhrzeit bzw. des Wochenendes auf die Versorgung hingewiesen (vergl. 2.2.1). (Hasegawa et al. 2005; Kazley et al. 2010) Der Einfluss könnte insbesondere bei Anwendung der sogenannten Lysetherapie sichtbar werden, deren Erfolg klar vom Zeitintervall zwischen Schlaganfallbeginn und Therapiebeginn abhängt ("onset-to-needle-time") (Hacke et al. 2004, Lees et al. 2011) aber aufgrund komplexer Ein- und Ausschlusskriterien die Gefahr von Fehlentscheidungen

birgt, die zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen der Therapie wie der symptomatischen intrakraniellen Blutung führen können (Nolte et al. 2012).

In einer großen, multizentrischen Studie aus städtischen und universitären Krankenhäusern von über 900 Patienten wurde der Einfluss der Uhrzeit (innerhalb bzw. außerhalb der regulären Arbeitszeit) analysiert und für Einflussvariablen adjustiert. In der Tat erhielt die Mehrheit der Patienten die Thrombolysetherapie außerhalb der regulären Arbeitszeiten. Jedoch konnte in dieser großen Studie kein Einfluss der Uhrzeit bzw. der Arbeitsschicht auf die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verschlechterung, noch auf die einer symptomatischen intrakraniellen Blutung oder Tod gefunden werden.

Für das Eintreten einer klinischen Verschlechterung ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem höheren Schlaganfallschweregrad gemessen an der Schlaganfallschweregradskala „NIHSS“. Für das Eintreten einer klinisch symptomatischen, sekundären intrakraniellen Blutung ergab sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang mit einem höheren Wert auf der NIHSS. Und für das Eintreten des Todes (<7 Tage nach Krankenhausaufnahme) ergab sich ein signifikanter Zusammenhang für höheres Alter (zumindest in den nicht-universitären Krankenhäusern), höherem Schlaganfallschweregrad und einer computertomographie-basierten Thrombolyse (im Gegensatz zu einer MRT-basierten Thrombolysetherapie).

Diese Studie zeigte, dass das Angebot einer Thrombolysetherapie rund um die Uhr und sieben Tage die Woche möglich ist und nicht mit einem höheren Risiko für klinische Verschlechterung, für Einblutung oder Tod einhergehen muss. Die Abläufe in den teilnehmenden Krankenhäusern waren also auch außerhalb der

Regelarbeitszeit gut organisiert; die personellen und technischen Ressourcen in ausreichendem Maße vorhanden.

Haeusler KG, Gerischer LM, Vatankhah B, Audebert HJ, **Nolte CH.**

Impact of hospital admission during nonworking hours on patient outcomes after thrombolysis for stroke.

Stroke. 42:2521-5. 2011.

## **2.3. Die Rolle des Laienwissens**

### **2.3.1. Wissen zu Risikofaktoren des Schlaganfalls in der Allgemeinbevölkerung**

Mit dem Wissen, dass die prä- und intrahospitale Versorgung von Schlaganfallpatienten verbessert werden kann (vergl. 2.1 und 2.2.), und der Erkenntnis, dass das Laienwissen in der prähospitalen Versorgung eine wesentliche Rolle spielt (vergl. 2.2.1), war das Ziel dieser Studie, den Wissensstand in der älteren Bevölkerung besser zu verstehen und die Informationsquellen für Ihr Wissen zum Schlaganfall zu identifizieren.

Befragt wurden alle Bürger in den Berliner Innenstadtbezirken im Alter von 50 oder mehr Jahren mittels eines Fragebogens. Jüngere Bürger wurden nicht direkt angeschrieben, da das Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten unter 50 deutlich geringer ist. Es konnten die Informationen von 28.090 beantworteten Fragebögen ausgewertet werden.

Männer gaben häufiger Lebensstilfaktoren wie Rauchen, Übergewicht und Alkoholkonsum als Risikofaktoren an. Frauen nannten häufiger medizinische Erkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Herzerkrankungen und Fettstoffwechselstörung.

Ein breiteres Wissen zu Risikofaktoren war assoziiert mit höherem Bildungsstand, einer positiven Familienanamnese in Bezug auf Schlaganfall und

den Erhalt gezielter Informationen zum Schlaganfall. Alleinlebende und ältere Patienten boten weniger breites Wissen zu Risikofaktoren des Schlaganfalls. Mehr als zwei Drittel der Patienten (69%) gaben an, dass Sie im letzten Jahr Informationen zum Schlaganfall erhalten hätten. An vorderster Stelle standen dabei Massenmedien wie Tagespresse, Fernsehen und Zeitschriften (82%). Als nächst wichtigste Informationsquelle wurden Freunde und Familie angegeben (45%). Der Hausarzt spielte als Informationsquelle nur eine untergeordnete Rolle (20% der Befragten gaben ihn als Informationsquelle an).

Zusammenfassend konnte diese Studie also gut und weniger gut informierte Personengruppen innerhalb einer großen Population identifizieren sowie die besondere Bedeutung der Massenmedien als Mittel zur Bevölkerungsaufklärung belegen.

Muller-Nordhorn J, **Nolte CH**, Rossnagel K, Jungehulsing GJ, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich SN: Knowledge about risk factors for stroke: a population-based survey with 28,090 participants. Stroke. 37:946-950. 2006.

### 2.3.2. Wissen bei Patienten mit Schlaganfall und Vorhofflimmern

Bevölkerungsbasierte Aufklärungskampagnen sind sehr kostenintensiv. Auch ist die Inzidenz des Schlaganfalls in der Allgemeinbevölkerung natürlich niedriger als in sogenannten Hochrisikogruppen. Insbesondere Hochrisikopatienten sollten über ihr Schlaganfallrisiko informiert sein und über adäquates Handlungswissen verfügen. Patienten mit Vorhofflimmern sind eine solche Hochrisikogruppe. Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden circa 5 bis 18mal so groß, wie bei Patienten ohne Vorhofflimmern (Feinberg et al. 1995).

In einer Subgruppenanalyse der Berliner Akuter Schlaganfall Studie „BASS“ (vergl. 2.1.1.) wurden Patienten, denen bekannt war, dass sie unter Vorhofflimmern litten (VHF-bekannt-Patienten) hinsichtlich ihres Wissens mit Patienten verglichen, die entweder kein Vorhofflimmern hatten, oder nicht wussten, dass sie Vorhofflimmern haben (kein-VHF-bekannt-Patienten).

Um einen möglichen Unterschied zwischen den Geschlechtern herauszufinden, wurden die Daten stratifiziert. Interessanter Weise waren unter den Frauen die VHF-bekannt-Patienten signifikant besser informiert als unter den Männern. Die weiblichen VHF-bekannt-Patienten interpretieren ihre Beschwerden häufiger korrekt als Schlaganfall, suchten häufiger dringend medizinische Hilfe und zeigten hochsignifikant kürzere prähospitalen Verzögerungszeiten. Männliche VHF-bekannt-Patienten hatten ihre Schlaganfallsymptome häufiger bereits

zuvor an sich beobachtet (e.g. als TIA) als ihre männlichen kein-VHF-bekannt-Patienten, sie hatten diese Symptome aber weder häufiger als Schlaganfall interpretiert, noch dringende medizinische Hilfe gesucht und auch nicht schneller ins Krankenhaus gekommen.

In dieser kleinen Studie waren also weibliche Hochrisikopatienten besser über die Symptome des Schlaganfalls und adäquates Handeln informiert als weibliche nicht-Risikopatienten. Weibliche Risikopatienten hatten ihr Wissen auch besser umgesetzt (kürzere prähospitalen Verzögerungszeit). Eine Schlussfolgerung könnte sein, dass Männer weniger empfänglich sind für Belange ihrer Gesundheit oder den Risiken, die sich daraus ergeben.

**Nolte CH**, Rossnagel K, Jungehuelsing GJ, Muller-Nordhorn J, Roll S, Reich A, Willich SN, Villringer A: Gender differences in knowledge of stroke in patients with atrial fibrillation, Preventive Medicine. 41: 226-231, 2005.

### 2.3.3. Wissen zu Risikofaktoren ein Jahr nach Schlaganfall

Neben der Analyse von Einflussfaktoren auf die prä- und intrahospitale Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall, sowie dem Laienwissen zu Risikofaktoren und zu adäquatem Handeln in der Akutversorgung, gilt es auch, die Nachsorge nach Schlaganfall zu optimieren. Die Nachsorge ist vielgestaltig. Sie betrifft die Etablierung einer Gerinnungshemmung mittels Antiaggregation oder Antikoagulation als auch der Behandlung von vaskulären Risikofaktoren, zu denen besonders das Vorhofflimmern (VHF), die arterielle Hypertonie (aHTN), der Diabetes mellitus (DM) und die Hyperlipoproteinämie (HLP) zählen.

In dieser Analyse der BASS-Kohorte wurden die Patienten direkt nach dem Schlaganfall und ein Jahr nach dem Ereignis befragt. Direkt nach dem Schlaganfall wurde gefragt, welche seiner Risikofaktorerkrankungen (aHTN, DM, HLP) bereits bekannt waren und welche vor dem Schlaganfall bereits medikamentös behandelt worden waren. Nach einem Jahr wurde erfasst, welche der Risikofaktorerkrankungen nun noch medikamentös behandelt wurden.

Der Mehrheit der Patienten waren ihre Risikofaktorerkrankungen bereits vor dem Schlaganfall bekannt gewesen. 83% der Patienten mit aHTN, 87% der Patienten mit DM, 73% der Patienten mit HLP und 69% der Patienten mit VHF waren ihre Erkrankungen zum Zeitpunkt des Schlaganfalls bekannt. Die

medikamentöse Behandlungsrate schwankte hingegen deutlich und lag bei 80% (aHTN), 77% (DM), 37% (HLP) und 62% (VHF; Behandlung mittels Antiaggregation oder Antikoagulation). Nach einem Jahr wurde die Medikation mit den Empfehlungen zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung verglichen. Viele Risikofaktorerkrankungen waren nun wieder unbehandelt. Medikamente nahmen ein: 89% der Patienten mit bekanntem Hypertonus, 78% der Patienten mit Diabetes, 45% der Patienten mit bekannter Hyperlipoproteinämie und 86% der Patienten mit Vorhofflimmern. 13% der Patienten waren ohne Gerinnungshemmung. Vor allem Patienten mit TIA oder leichten Schlaganfällen (gemessen am NIHSS) waren nun wieder ohne Medikation.

Die Adhärenz zu vielen Medikamenten war in dieser Schlaganfallkohorte gering. Insbesondere der Einsatz von Cholesterinsenkern war nur in 45% der Patienten fortgeführt worden. Der Einsatz von Antihypertensiva war hingegen deutlich besser akzeptiert. Die Nachbefragung zeigte auch den besonderen Stellenwert der Allgemeinmediziner in der Nachsorge der Patienten, denn 78% der Patienten wurden fast ausschließlich von Allgemeinmedizinern betreut (Nolte et al. 2009).

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse dieser Studie Verbesserungspotential in der medikamentösen Nachsorge von Schlaganfallpatienten, und dass Bemühungen sich vor allem an die Allgemeinmediziner richten müssen.

**Nolte CH**, Jungehulsing GJ, Rossnagel K, Roll S, Haeusler KG, Reich A, Willich SN, Villringer A, Müller-Nordhorn J. Vascular risk factor awareness before and pharmacological treatment before and after stroke and TIA. *European Journal of Neurology*. 16:678-83. 2009.

## 2.4. Prähospitaler Akutversorgung - Intervention

### Aufklärung verbessert Hilfesuchen bei Schlaganfall

Untersuchungen, wie die Prähospitalzeit beim akuten Schlaganfall verringert werden kann, sind rar (Kwan et al. 2004). In der Analyse der Berliner Schlaganfall Studie „BASS“ wurden als Faktoren, die mit einer Zeitverzögerung in der prähospitalen Versorgung assoziiert sind, unter anderem die Beurteilung der aufgetretenen Defizite als nicht-Notfall und das Unterlassen der Verständigung des Rettungsdienstes identifiziert. Überhaupt schätzt nur etwa ein Viertel der Schlaganfallpatienten ihre Beschwerden als Schlaganfall ein. Da diese Fehleinschätzungen durch Betroffene und anwesende Zeugen durch Information theoretisch verbessert werden können, waren sie Ziel dieser Aufklärungskampagne.

Interventionsmittel der Aufklärungskampagne waren eine Informationsbroschüre, ein Lesezeichen und einen Aufkleber. Auf diesen waren den häufigsten Schlaganfallsymptomen erklärt und sie enthielten die Aufforderung, beim Auftreten solcher Symptome, den Notruf zu verständigen. Durchgeführt wurde die Studie als sogenannter „cluster randomized controlled Trial“. Die Interventionsmittel wurden nicht an alle Personen verteilt. Sondern die Berliner Innenstadt wurde in zufälliger Art (random) anhand der Postleitzahlbezirke in Interventionsbezirke (Informationsmittel zugeschickt) und Kontroll-Bezirke (keine Informationsmittel) aufgeteilt. So konnte man den Effekt

der Intervention beurteilen, indem Patienten aus den Interventions-Bezirken mit denen aus Kontroll-Bezirken verglichen. Fokussiert war die Intervention auf Haushalte mit Menschen im Alter von 50 oder mehr Jahren, da das Schlaganfallrisiko bei Menschen mit 50 oder mehr Jahren höher liegt, als bei jüngeren.

Die Informationsmaterialien enthielten das Logo der Charité, um die Gefahr der Nichtbeachtung zu verringern. Die Materialien wurden an 75.720 Haushalte verschickt. Von diesen wurden 647 Patienten mit Schlaganfall in die versorgenden Krankenhäuser der Bezirke eingeliefert. Aus den Kontroll-Bezirken waren es 741 Patienten. Der Beobachtungszeitraum bestand aus den 18 Monaten nach der Intervention. Der Vergleich der Patienten mit klarem Ereignisbeginn (544 vs. 598) zeigte eine kürzere mediane Prähospitalzeit von Patienten aus den Interventionsbezirken (399 vs. 514 Minuten) und einen höheren Anteil an Patienten mit Prähospitalzeiten von kleiner 2h (26% vs. 22%) – aber beide Zahlen verfehlten das Signifikanzniveau.

Die Analyse für Interaktionen zeigte jedoch eine hochsignifikante Interaktion für Geschlecht und Prähospitalzeit. Die Stratifizierung nach Geschlecht zeigte, dass Frauen, die eine Aufklärung erhalten hatten, signifikant schneller ins Krankenhaus gelangt waren als Frauen, die nicht in einem Interventionsbezirk wohnten. Männer aus den Interventionsbezirken hatten jedoch keine signifikant kürzeren Prähospitalzeiten, als Männer außerhalb der Interventionsbezirke.

Die Intervention hatte die Prähospitalzeit bei Frauen um 27% reduziert.

In der Gesamtgruppe war der Anteil an Patienten mit Thrombolyse nicht-signifikant höher (2,9% vs. 2,3%; Patienten). Die Zahl ist niedrig, da sie sich auf alle Patienten bezieht und Patienten mit leichten Defiziten oder komplett reversiblen Defiziten einbezieht.

Zusammenfassend war dies ein Beispiel für eine erfolgreiche Bevölkerungsaufklärung mittels Aufklärungsbroschüre, Aufklebern und Lesezeichen, welche die Prähospitalzeit zumindest bei Frauen deutlich (27%) reduzieren konnte.

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: 169:1484-90, 2009

## 2.5. Intrahospitale Akutversorgung – Intervention

### Alarmsystem beschleunigt Versorgung im Krankenhaus

Neben der erfolgreichen Intervention zu Verbesserung der Prähospitalzeit (zumindest bei Frauen), wurde ein Aktionsplan zu Verbesserung der Intrahospitalzeit ausgearbeitet. Dieser wurde monozentrisch in einem Krankenhaus geplant. Die Zeiten zwischen Eintreffen im Krankenhaus und Durchführung der Bildgebung hatten im Median bei 64 Minuten gelegen – und zwar in der Subgruppe von Patienten, die als ideale Kandidaten für die einzig zugelassenen Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls gelten, die Thrombolysetherapie. Die Fachgesellschaft empfiehlt, dass die Bildgebung bei diesen Kandidaten-Patienten innerhalb von 45 Minuten vorliegen sollte (EUSI Recommendations 2003). Nur bei einem Anteil von 25% der Kandidaten-Patienten war diese Zeit erreicht worden.

In einem interdisziplinären Team aus Notfallmediziner, Radiologen, Neurologen, Pflege, Assistenzpersonal wurde zur Beschleunigung des Versorgungsprozesses ein Alarmcode vereinbart. Der Alarmcode erschien (und erscheint auch heute noch) auf den DECT- Telefonen der beteiligten Personen. Konsens war, dass bei Empfang des Alarmcodes der Neurologe und der Transportdienst schnellstmöglich in die Rettungsstelle kommen, der Radiologe schnellstmöglich ins CT kommt und das Assistenzpersonal schnellstmöglich das CT untersuchungsbereit macht.

Auslösen durften den Alarm das extra geschulte Pflegepersonal, die Notfallmediziner oder die Neurologen. Registriert wurde, welche Patientenversorgung von einem Alarm begleitet wurde, und zu welchen Zeitpunkten die Patienten in der Notaufnahme eintrafen bzw. im CT untersucht wurden. Ausgelöst werden sollte der Alarm für alle Patienten mit hinreichendem, einschränkendem neurologischen Defizit. Patienten also, die aus Sicht des Alarmierenden für eine Thrombolysetherapie in Frage kamen.

Nach Einführung des Alarms sank die Intrahospitalzeit signifikant von 54 Minuten (vor Einführung des Alarms) auf 35 Minuten. Der Anteil von Patienten mit Bildgebung innerhalb von 45 Minuten stieg von 24% auf 76% ( $p=0.001$ ). Die Analyse per ANCOVA zeigte, dass die Intervention ein unabhängiger, signifikanter Einflussfaktor für eine kürzere Intrahospitalzeit war. Dies war ebenfalls für das Alter der Patienten der Fall aber nicht für den Schlaganfallsschweregrad, das Geschlecht oder den Versicherungsstatus.

Dies ist eine der wenigen Studien, die den Effekt einer relativ klar umschriebenen Intervention beobachtet hat. Andere Interventionen zielten in der Regel auf mehrere Ebenen, waren facettenreicher und intervenierten häufig kombiniert im prä- und intrahospitalen Bereich (Übersicht bei Kwan et al. 2004). Diese Studie betont die besondere Rolle der interdisziplinären Kommunikation für komplexe Versorgungsvorgänge. Sie zeigt, dass die Nutzung moderner Kommunikationsmittel (DECT-Handys) die Versorgung verbessern (beschleunigen) kann.

**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.

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2011

[Epub ahead of print]

## 2.6. Besondere Therapieansätze

### MRT-basierte Thrombolyse bei Patienten ohne klaren Ereignisbeginn

Ein Problem, welches die Anwendung der Thrombolyse beim akuten Schlaganfall einschränkt, ist die Tatsache, dass bei vielen Patienten der Zeitpunkt des Ereignisbeginns nicht klar ist (in der BASS waren es ca. 20% s. 2.1.1.). Das sind unter anderem Patienten, die aphasisch sind und den Beginn des Zeitpunktes nicht angeben können oder solche, die mit den Defiziten erwacht sind. Auch ist der Nutzen der Therapie zeitabhängig, der Einsatz zu einem späten Zeitpunkt nicht von Nutzen. Bei unklarem Zeitfenster besteht also das Risiko eines (zu) späten Einsatzes. Auch sind die Zulassungbestimmungen eindeutig. Bis 2011 war die Thrombolyse nur zugelassen, wenn sie innerhalb von 3h nach Ereignis gegeben wurde. Seit November 2011 ist sie nur zugelassen wenn sie 4,5h nach Ereignisbeginn gegeben wird. Patienten ohne klaren Zeitpunkt des Beginns (Dauer der „onset-to-needle time“ unklar) sind von der einzig zugelassenen kausalen Therapie für den ischämischen Schlaganfall gemäß den Zulassungskriterien ausgeschlossen und dürfen nur „off-label“ behandelt werden (Breuer et al. 2010).

Nun ist das MRT möglicherweise ein Hilfsmittel, mit dem die Zeit zwischen Ereignisbeginn und Bildgebung abgeschätzt werden kann. Die sogenannte FLAIR (FLuid Attenuation Inversion Recovery) Sequenz der MRT könnte ein Indikator sein, der anzeigt, ob eine Thrombolysetherapie trotz unklarem

Ereignisbeginn in der Risiko-Nutzen-Abwägung für den Patienten dennoch von Vorteil sein könnte (Thomalla et al. 2011). Sie könnte helfen abzuschätzen, ob der Ereignisbeginn kürzer oder länger zurückliegt. Das Risiko dieses „off-label“ Einsatzes wurde in der Kohorte der Patienten mit Lysetherapie überprüft.

In einem Vergleich von Patienten, die zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung aufgrund der MRT-Bildgebung mit FLAIR für eine solche Therapie qualifizierten und ihr zustimmten (onset-to-needle-Zeit unklar, off-label-use) mit solchen Patienten, die bei eindeutigem Ereignisbeginn die Thrombolysetherapie erhielten (door-to-needle-Zeit klar) zeigte sich im Verlauf kein erhöhtes Risiko für Einblutungen oder andere Komplikationen. Auch die Prognose der so (off-label) behandelten Patienten war nicht schlechter als derer mit klarem Ereignisbeginn. Diese Beobachtungen scheinen ermutigend für die großen Studien, die nun den FLAIR-basierten Einsatz der Thrombolyse bei Patienten ohne klaren Ereigniszeitpunkt in randomisiertem Setting testen werden.

Ebinger M., Scheitz J.F., Kufner A., Endres M., Fiebach J.B., **Nolte C.H.**

MRI-based intravenous thrombolysis in stroke patients with unknown time of symptom onset. *European Journal of Neurology* 19 348-50. 2011

### 3. DISKUSSION

Die Thrombolyse mit rTPA ist die einzige evidenz-basierte Therapie zur kausalen Behandlung des ischämischen Schlaganfalls. Sie kann jedoch nur innerhalb eines gewissen Zeitintervalls zwischen Ereignisbeginn und Therapiebeginn mit vertretbarem Risiko angewendet werden („therapeutisches Zeitfenster“). Lange Zeit wurden nur wenige (2-4%) der Patienten mit ischämischem Schlaganfall mit der Thrombolyse behandelt (Lacy et al. 2001, O'Connor et al. 1999, Kwan et al. 2000). Vor dem Hintergrund, dass keine anderen evidenz-basierten Therapien zur Akutbehandlung zur Verfügung standen, erscheint es sinnvoll zu versuchen, diese Therapie möglichst vielen Patienten zukommen zu lassen. Mehr Patienten könnten mit Thrombolyse behandelt werden, wenn sie früher ins Krankenhaus gebracht würden. Zusätzliche ist die Effektivität der Therapie stark zeitabhängig – die Behandlung muss also auch früh erfolgen. In doppelter Hinsicht gilt also „Time is Brain“.

Das sogenannte therapeutische „Zeitfenster“, für das die Thrombolysetherapie zugelassen ist, lag zum Zeitpunkt, zu dem die älteren in dieser kumulativen Habilitationsschrift vorgestellten Studien durchgeführt wurden, bei 180 Minuten (3h). Seit November 2011 liegt es bei 270 Minuten (4,5h).

Hier wurden verschiedene Studien vorgestellt, die das Ziel hatten, Faktoren zu identifizieren, welche die niedrigen Anwendungsraten und den verzögerten Einsatz der Thrombolysetherapie beeinflussen.

Zunächst wurde das Problem des therapeutischen Zeitfensters untersucht. Durch die Zeitverzögerungen kam für viele Patienten die therapeutische Option der Thrombolyse-therapie nicht in Betracht. Hier konnte unsere Arbeit bestätigen, dass vor allem die Verständigung des Rettungsdienstes („112“) und ein hoher Schlaganfallschweregrad (gemessen am NIHSS) zu kurzen prähospitalen Verzögerungen führen, wie dies aus anderen Arbeiten bekannt war (Wester et al. 1999, Lacy et al. 2001, Derex et al. 2002, Casetta et al. 1999). Als erste Arbeit konnten wir zusätzlich den positiven Einfluss eines höheren Bildungsstandes zeigen. Das Patienten mit höherem Bildungsstand kürzere prähospitalen Verzögerungszeiten aufweisen, war zuvor nur für die Versorgung des akuten Myokardinfarktes bekannt gewesen (Gibler et al. 2002, Sheifer et al. 2000). Auch die besondere Bedeutung des Laienwissens in der Interpretation der Symptome wurde für die Akutversorgung des Schlaganfalls erstmals in unserer Arbeit untersucht (Rossnagel et al. 2004).

Die Bedeutung des Bildungsstandes war für die *intra*hospitalen Versorgung in unserer Untersuchung nicht von Relevanz. In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen Schlaganfallschweregrad (gemessen am NIHSS) und der Geschwindigkeit der *intra*hospitalen Versorgung feststellen (Wester et al. 1999, Menon et al. 1998). Zusätzlich zeigten sich kürzere Versorgungszeiten am Wochenende. Dies war ein Hinweis darauf, dass der Versorgung des akuten Schlaganfalls zu der Zeit der Datenerhebung (2000/2001), nicht die notwendige Priorität gegenüber der Routineversorgung (die Werktags stattfindet) eingeräumt wurde oder, dass die personellen und technischen Ressourcen während der Zeit der

Regelversorgung für die zusätzliche Notfallversorgung nicht ausreichen. Der Effekt von Regelarbeitszeit im Vergleich zur Rufdienstzeit war in der zweiten Datenerhebung 2008-2010 (nach der Implementierung von Standard-Operating-Procedures) nicht mehr nachweisbar (Häusler et al. 2011).

Ein Faktor, der in vielen Studien mit Verzögerungen in der Akutversorgung des Schlaganfalles assoziiert ist, ist mangelhaftes Laienwissen (Kwan et al. 2004).

Die Ergebnisse unserer Untersuchung an über 28.000 Menschen zeigten die besondere Rolle der Massenmedien in der Bevölkerungsaufklärung. Die Informationsquelle „Arzt“ erreichte im Wesentlichen ältere Patienten und Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten. Gerade bei diesen Menschen war aber das Wissen zu Risikofaktoren des Schlaganfalls nicht besonders gut ausgeprägt. Die Informationsquelle „Freunde und Bekannte“ wurde signifikant häufiger von weiblichen Befragten angegeben (Muller-Nordhorn, Nolte et al. 2006).

In der Hochrisikogruppe der Patienten mit Vorhofflimmern waren die Frauen signifikant besser zum Thema Schlaganfall informiert, als Männer (Nolte et al. 2004). Einige Studien legen nahe, dass Frauen allgemein mehr und besseres Handlungswissen zum Schlaganfall besitzen. Zumindest zeigten diesen Unterschied einige Studien aus den USA und Schweden (Schneider et al. 2003, Andersson et al. 2001). Eine Studie aus Indien fand diese Assoziation jedoch nicht (Pandian et al. 2005). Doch auch beim Thema Wissen zu Risikofaktoren war der weibliche Wissensvorsprung innerhalb westlicher Industrienationen deutlich wie Studien aus den USA, Canada, Australien, Deutschland und Südkorea zeigten (Review von Stroebele, Müller-

Riemenschneider, Nolte et al. 2011). Da sich andererseits ein besseres Wissen zu Risikofaktoren bei Männern in Nigeria (Wahab et al. 2008) und bei Männern aus der Türkei (Kocer et al. 2006) fand, spielen sicherlich auch kulturelle Bedingungen eine große Rolle.

In unserer Interventionsstudie mit Aufklärungskampagne bei über 75.000 Haushalten mit mindestens einem Menschen über 50 Jahren, konnten wir nach der Kampagne ebenfalls vor allem bei Frauen ein verbessertes (da schnelleres) Verhalten beobachten (Muller-Nordhorn et al. 2009).

Menschen über 50 haben allein aufgrund des Risikofaktors „Alter“ ein höheres Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, als Menschen unter 50 Jahren.

Menschen die sich bewusst sind, einen (oder mehrere) vaskuläre Risikofaktoren zu haben, sind eher bereit, Präventionsmaßnahmen in Lebensstil und medikamentöser Behandlung zu ergreifen (Kreuter und Stecher 1995).

Doch Risikofaktoren müssen dem Menschen (respektive Patienten) bekannt sein. Das Bewusstsein ist für behandelbare Risikofaktoren sehr unterschiedlich ausgeprägt. So waren sich in einer Kohorte von Schlaganfallpatienten über 83% der Patienten bewusst, dass sie an hohem Blutdruck leiden, jedoch war nur 69% klar, dass sie Vorhofflimmern hatten (Nolte et al. 2009). Die Aufmerksamkeit gegenüber bestimmten Erkrankungen dürfte aufgrund von Medienkampagnen unterschiedlich sein. Aber auch Untersuchungsprotokolle unterscheiden sich, bei denen häufiger der Blutdruck gemessen werden dürfte als ein EKG geschrieben. Natürlich liegt das auch an der Häufigkeit der

Erkrankungen, bei denen die Prävalenz des Bluthochdrucks deutlich vor der von Vorhofflimmern liegt (Marini et al. 2005).

Bei Befragungen ist der Bluthochdruck häufig der bekannteste Schlaganfallrisikofaktor, wohingegen erhöhter Cholesterinspiegel und Herzrhythmusstörungen deutlich weniger bekannt sind (Muller-Nordhorn, Nolte et al. 2006). Das spiegelt sich aber auch in der Bereitschaft wieder, den Risikofaktor zu behandeln. So waren 83% der Patienten behandelt, denen ihr hoher Blutdruck bewusst und bekannt war, jedoch nur 23% der Patienten, denen ein deutlich erhöhter Cholesterinspiegel bewusst und bekannt war. Die Hemmschwelle, einen erhöhten Cholesterinspiegel zu behandeln lag demnach in 2009 gegenüber hohem Blutdruck deutlich höher.

Teil dieser kumulativen Habilitationsschrift sind weiterhin Arbeiten zur Verbesserung der Akutversorgung. Während die große Mehrheit der Literatur facettenreiche Interventionen auf mehreren Ebenen untersuchte, konzentrierten sich unsere Studien auf eine klar umschriebene Intervention (einmalig versendetes Informationsmaterial prähospital bzw. Alarmcode intrahospital). Unsere Studien erlauben damit eher, einen kausalen Zusammenhang zwischen der definierten Intervention und dem beobachteten Effekt herzustellen. Die Methodik der prähospitalen Intervention besticht zusätzlich durch das cluster randomized Design. Durch das cluster randomized Design liegt eine Vergleichsgruppe vor, die ansonsten identisch (da zeitgleich) versorgt wird. Andere Studien haben die Schwäche des vorher-nachher Vergleichs, der weniger gut für äußere Einflüsse adjustieren kann. Besonders ist außerdem die geschlechts-spezifische Analyse. Dass geschlechtsspezifische Unterschiede im

Wissen und Handlungswissen bestehen, konnten wir – in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten – bereits in den zuvor erwähnten Arbeiten zeigen. Dass aber auch geschlechtsspezifische Effekte nach Aufklärungskampagnen auftreten war neu (Muller-Nordhorn et al. 2009). Die Ergebnisse geben Hinweise darauf, welche Mittel für Aufklärungskampagnen bei welchen Zielgruppen mehr und bei welchen weniger erfolgversprechend sein können.

Die abschließend dargelegte Arbeit gibt einen Ausblick auf zukünftige Entwicklungen, die hinsichtlich des MRT zu erwarten ist. In den zurückliegenden Jahren lag der Fokus bei MRT-Studien auf dem sogenannten "Diffusions-Perfusions-Mismatch". Die Studien verfolgten überwiegend das Ziel, das therapeutische Zeitfenster bei bestimmten Patienten auszudehnen bzw. Patienten mit "Diffusions-Perfusions-Mismatch" auch außerhalb des Zeitfensters zu behandeln (Toth, Albers 2009). Die sogenannte FLAIR Sequenz des MRT eröffnet hier neue Perspektiven. Mittels der Diskrepanz zwischen Diffusionsstörung und FLAIR-Demarkierung steht möglicherweise ein neuer Parameter zur Verfügung. Mittels der Diffusions-FLAIR-Diskrepanz können vielleicht Patienten identifiziert werden, bei denen der genaue Zeitpunkt des Ereignisses und damit das Zeitintervall zwar unbekannt sind, der Nutzen der Thrombolysetherapie das Risiko aber dennoch überwiegt. Unsere Daten sprechen zumindest gegen ein deutlich erhöhtes Anwendungsrisiko bei diesen Patienten und sprechen deshalb ermutigend für weitere Untersuchungen (Ebinger et al. 2011). Die europäische Wake-up-Studie wird hier in den nächsten Jahren Klarheit bringen (Thomalla et al. 2011).

#### **4. ZUSAMMENFASSUNG**

Die prähospitale Versorgung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall wird wesentlich vom Schweregrad des Schlaganfalls, dem Alter des Patienten und vor allem vom (Handlungs-)Wissen der Laien(-helfer) beeinflusst. Im Vordergrund steht die Alarmierung des Notrufs (112), der mit einer deutlich kürzeren prähospitalen Verzögerungszeit assoziiert ist. Die Alarmierung dieses Notrufs durch den Betroffenen (soweit möglich) und vor allem auch durch Zeugen/Anwesende sollte die zentrale Botschaft von Aufklärungskampagnen sein.

Eine Möglichkeit die prähospitale Versorgung zu verbessern bietet die Laienaufklärung. Das Laienwissen weist deutliches Verbesserungspotential auf.

Hinsichtlich Schlaganfall-Risikofaktoren sind Patienten mit höherem Bildungsstand und einer positiven Familienanamnese in Bezug auf Schlaganfall besser informiert. Aber auch der Erhalt gezielter Informationen zum Schlaganfall ist mit besserem Wissen zu Risikofaktoren assoziiert. Alleinlebende und ältere Patienten haben weniger Wissen zu Risikofaktoren des Schlaganfalls. Patienten mit niedrigerem Bildungsstand, die bisher keinen Kontakt zu Patienten mit Schlaganfall hatten und alleine leben, könnten also besonders von einer Aufklärung profitieren. Es gibt gute Hinweise darauf, dass die Information bei Männern anders aufbereitet werden sollte, als bei Frauen.

Auch ist das Wissen bei Männern anders (meist geringer) als bei Frauen. Männer kennen vor allem Lebensstilfaktoren, Frauen nennen medizinische Erkrankungen als Risikofaktoren. In der Risikogruppe von Patienten mit Vorhofflimmern fand sich der geschlechtsspezifische Unterschied hinsichtlich eines besseren Laienwissens und Handelns bei Frauen wieder.

Mittels Aufklärung (konkret eine Aufklärungsbroschüre, Aufkleber und Lesezeichen mit Merksätzen) kann die prähospitalen Verzögerungszeit verbessert (verkürzt) werden: Zumindest bei Frauen sank die Verzögerungszeit nach einer solchen Aufklärung signifikant.

Die intrahospitale Versorgung kann krankenhaushabhängig sehr unterschiedlich schnell sein. Schneller versorgt werden Patienten teilweise auch in Abhängigkeit vom Tag in der Woche: am Wochenende (außerhalb der regulären Arbeitszeit) erfolgt die Versorgung schneller. Außerdem wird die intrahospitale Versorgungsgeschwindigkeit vom Schlaganfallschweregrad und der Prähospitalzeit signifikant beeinflusst.

Intrahospitale Versorgungsabläufe können verbessert werden. Exemplarisch ist hier der Einsatz moderner Kommunikationsmittel zur Verbesserung komplexer Informationsprozesse genannt. Wenn die Ressourcen und die Logistik auf die Versorgung von Patienten mit Schlaganfall eingerichtet sind, haben die Tageszeit und der Wochentag dann auch nicht notwendiger Weise einen Einfluss auf die intrahospitale Verzögerungszeit.

Wenn die Ressourcen eines MRT zur Verfügung stehen, können möglicher Weise sogar Patienten identifiziert werden, die außerhalb der Zulassung – z.B.

bei unklarem Beginn der Schlaganfallsymptomatik- mit der Thrombolyse-therapie behandelt werden können.

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

- Andersson P, Leppert J. (2001) Men of low socio-economic and educational level possess pronounced deficient knowledge about the risk factors related to coronary heart disease. J Cardiovasc Risk **8**:371-77
- Breuer L, Huttner HB, Dörfler A, Schellinger PD, Köhrmann M. (2010) Wake up stroke: Overview on diagnostic and therapeutic options for ischemic stroke on awakening Fortschr Neurol Psychiatr **78**:101-6.
- Casetta I, Granieri E, Gilli G, et al. (1999) Temporal trend and factors associated with delayed hospital admission of stroke patients. Neuroepidemiology **18**:255-264.
- Dereix L, Adeleine P, Nighoghossian N, et al. (2002) Factors influencing early admission in a French stroke unit. Stroke **33**:153-159.
- Ebinger M, Scheitz JF, Kufner A, Endres M, Fiebich JB, Nolte CH (2012). MRI-based intravenous thrombolysis in stroke patients with unknown time of symptom onset. Eur J Neurol **19** 348-50.
- EUSI: European Stroke Initiative Executive Committee; EUSI Writing Committee. (2003) European Stroke Initiative recommendations for stroke management: Update 2003. Cerebrovasc Dis **16**:311-337.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. (2009) Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol **8** 355–369.
- Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG (1995). Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med **155**:469–73.
- Gibler WB, Armstrong PW, Ohman EM, et al. (2002) Persistence of delays in presentation and treatment for patients with acute myocardial infarction: the GUSTO-I and GUSTOIII experience. Ann Emerg Med **39**:123-130.
- Hacke W, Donnan G., et al. (2004). "Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials." Lancet **363**: 768-74.
- Hasegawa Y, Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, Toyota A, Gotoh J, (2005). Acute Stroke Rehabilitation Study Group. The effect of weekends and holidays on stroke outcome in acute stroke units. Cerebrovasc Dis. **20**:325–331.
- Haeusler KG, Gerischer LM, Vatankhah B, Audebert HJ, Nolte CH. (2011) Impact of hospital admission during nonworking hours on patient outcomes after thrombolysis for stroke. Stroke. **42**:2521-5.
- Jungehulsing G.J., Rossnagel K., Nolte C.H., Muller-Nordhorn J., Roll S., Klein M., Wegscheider K., Einhäupl K.M., Willich S.N. & Villringer A. (2006). Emergency department delays in acute stroke - analysis of time between ED arrival and imaging. Eur J Neurol **13**: 225-32.
- Kazley AS, Hillman DG, Johnston KC, Simpson KN (2010). Hospital care for patients experiencing weekend vs weekday stroke: a comparison of quality and aggressiveness of care. Arch Neurol **67**:39–44.
- Kocer A, Ince N, Kocer E, Taci A. (2006) Factors influencing treatment compliance among Turkish people at risk for stroke. J Prim Prev **27**:81–9.

- Kreuter MW, Strecher VJ. (1995) Changing inaccurate perceptions of health risk: results from a randomized trial. Health Psychology **14**: 56–63.
- Kwan J, Hand P, Sandercock P. (2004) Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: a systematic review. QJM **97**:273-279.
- Kwan J, Hand P, Leigh-Brown A, Sandercock P. (2000) In Europe, how many stroke patients can be treated with and benefit from intravenous rt-PA within 6 hours? Stroke **31**:2837
- Lacy CR, Suh DC, Bueno M, et al. (2001) Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology (S.T.R.O.K.E.). Stroke **32**:63-69.
- 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. (2010) Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. Lancet **375**:1695-703.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Carolei A. (2005) Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. Stroke **36** 1115–1119.
- Menon SC, Pandey DK, Morgenstern LB. Critical factors determining access to acute stroke care (1998). Neurology **2**: 427–432.
- Muller-Nordhorn J, Nolte CH, Rossnagel K, Jungehülsing GJ, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich SN (2006) Knowledge about risk factors for stroke: a population-based survey with 28,090 participants. Stroke **37**:946-950.
- Müller-Nordhorn J., Wegscheider K., Nolte C.H., Jungehülsing G.J., Rossnagel K., Reich A., Villringer A., Willich S.N. (2009): Population-based intervention to reduce prehospital delays in patients with cerebrovascular events. Arch Intern Med **169** 1484-90
- Nolte CH, Villringer A. (2004). 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 **56**: 79-82.
- Nolte CH, Rossnagel K., Jungehülsing G.J., Muller-Nordhorn J., Roll S., Reich A., Willich S.N. & Villringer A. (2005). Gender differences in knowledge of stroke in patients with atrial fibrillation. Prev Med **41** 226-231.
- Nolte CH, Jungehülsing GJ, Muller-Nordhorn J., Rossnagel K., Roll S., Willich S.N. & Villringer A. (2006). The Berlin Acute Stroke Study weak points and options to improve the management of patients with acute stroke. Nervenheilkunde **25**: 901-905.
- Nolte CH, Jungehülsing GJ, Rossnagel K., Roll S., Haeusler K.G., Reich A., Willich S.N., Villringer A. & Muller-Nordhorn J. (2009). Vascular risk factor awareness before and pharmacological treatment before and after stroke and TIA. Eur J Neurol **16** 678-83.
- Nolte CH, Jungehülsing GJ, Rossnagel K, Roll S, Willich SN, Villringer A, Muller-Nordhorn J (2009) Schlaganfallnachsorge wird von Hausärzten erbracht. Nervenheilkunde **28** 135-137.
- Nolte CH, Malzahn U, Kühnle Y, Ploner CJ, Müller-Nordhorn J, Möckel M.(2011) Improvement of Door-to-Imaging Time in Acute Stroke Patients by Implementation of an All-Points Alarm. J Stroke Cerebrovasc Dis. Epub ahead of print
- Nolte CH, Endres M. (2012). Management of acute ischemic stroke. Internist **53**: 585-94.
- O'Connor RE, McGraw P, Edelson L. (1999) Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: why the majority of patients remain ineligible for treatment. Ann Emerg Med **33**:9–14.

- Pandian JD, Jaison A, Deepak SS et al. (2005) Public awareness of warning symptoms, risk factors, and treatment of stroke in Northwest India. Stroke **36**:644–8.
- Rosnagel K., Jungehülsing G.J., Nolte C.H., Müller-Nordhorn J., Roll S., Wegscheider K., Villringer A. & Willich S.N. (2004). Out-of-hospital delays in patients with acute stroke. Ann Emerg Med **44**: 476-83.
- Schneider AT, Pancioli AM, Khoury JC, et al. (2003) Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. JAMA **289**:343– 6.
- Sheifer SE, Rathore SS, Gersh B, et al. (2000) Time to presentation with acute myocardial infarction in the elderly: associations with race, sex, and socioeconomic characteristics. Circulation **102**:1651-1656
- Stroebele N., Müller-Riemenschneider F., Nolte C.H., Müller-Nordhorn J., Bockelbrink A. & Willich S.N. (2011) Knowledge of risk factors, and warning signs of stroke: a systematic review from a gender perspective. Int J Stroke **6** 60-6.
- Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, Kim JS, Breuer L, Singer OC, Warach S, Christensen S, Treszl A, Forkert ND, Galinovic I, Rosenkranz M, Engelhorn T, Köhrmann M, Endres M, Kang DW, Dousset V, Sorensen AG, Liebeskind DS, Fiebach JB, Fiehler J, Gerloff C; STIR and VISTA Imaging Investigators. (2011) DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. Lancet Neurol **10**:978-86.
- Toth G, Albers GW. (2009) Use of MRI to estimate the therapeutic window in acute stroke: is perfusion-weighted imaging/diffusion-weighted imaging mismatch an EPITHET for salvageable ischemic brain tissue? Stroke **40**:333-5.
- Wester P, Radberg J, Lundgren B, et al. (1999) Factors associated with delayed admission to hospital and in-hospital delays in acute stroke and TIA: a prospective, multicenter study: Seek-Medical-Attention-in-Time Study Group. Stroke **30**:40-48.
- Wahab KW, Okokhere PO, Ugheoke AJ, Oziegbe O, Asalu AF, Salami TA. (2008) Awareness of warning signs among suburban Nigerians at high risk for stroke is poor: a cross-sectional study. BMC Neurol **8**:18.

## **Danksagung**

Danken möchte ich an dieser Stelle meinen Lehrerinnen und Lehrern, die mich an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt haben und mich bei meinen wissenschaftlichen Bemühungen unterstützt haben.

Ich möchte insbesondere

Herrn Professor Dr. med. Arno Villringer und

Herrn Professor Dr. med. Matthias Endres

und deren Mitarbeitern danken.

Danken möchte ich auch meiner Familie und zwar

insbesondere meiner Frau Andrea dafür, dass sie meine Liebe und mein

Vergnügen an wissenschaftlichem Arbeiten unterstützt.

Und danken möchte ich meinem Vater, Herrn Professor Hans-Heinrich Nolte,

der die Flamme wissenschaftlicher Neugier in mir entfacht hat.

## **Erklärung**

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig von mir ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 25.05.2012

Dr. med. Christian Hans Nolte