

Aus dem

CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Professor Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Prä- und intrahospitale Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Gerhard Johannes Klaus Jungehülsing

geboren am 5. April 1970 in Georgsmarienhütte

Eingereicht: August 2012

Dekanin: Professor Dr. med. Anette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Claßen, Klinik f. Neurologie, Universität Leipzig

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. C. Kessler, Klinik f. Neurologie, Universität, Greifswald

Meiner Frau Birgit und
unseren Kindern Jasper, Lorenz, Hannes und Frederik

Inhaltsverzeichnis

	Seiten
1. Einleitung	
1.1. Die Erkrankung Schlaganfall	1
1.2. Risikofaktoren und Prävention	1
1.3. Der akute Schlaganfall	2
1.4. Diagnostik beim akuten Schlaganfall	3
2. Eigene Arbeiten	5
2.1. Prävalenz von Schlaganfall und Schlaganfallsymptomen und Kenntnisstand von Risikofaktoren in der Bevölkerung	5
2.2. Zeitintervalle und Faktoren der prä- und der intrahospitalen Versorgung	8
2.3. Aspekte in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls	10
3. Diskussion	12
3.1. Schlaganfallprävalenz und Kenntnisstand von Risikofaktoren	12
3.2. Verzögerungen in der prä- und der intrahospitalen Versorgung	13
3.3. Diagnostik des akuten Schlaganfalls	15
3.4. Abschließende Bemerkungen und zukünftige Entwicklungen	17
4. Zusammenfassung	22
5. Literaturverzeichnis	24
6. Danksagung	36
7. Eidesstattliche Erklärung	38

Abkürzungen

ABCD ² -Score	Age (A), Blood Pressure (B), Clinical Presentation (C), Duration of Symptoms (D)
BASS	Berliner Akuter Schlaganfall-Studie
BSR	Berliner Schlaganfall-Register
BHS	Bluthirnschranke
CHA ₂ DS ₂ VAS _c	Congestive heart failure (C), Hypertension (H), Age ≥ 75 years (A), Diabetes mellitus (D), Prior Stroke or TIA or Thrombembolism (S), Vascular disease (V), Age 65-74 years (A), Sex category (Sc)
CPSP	Central Post-Stroke Pain
CSB	Centrum für Schlaganfallforschung Berlin
CT	Computertomographie
DW-MRT	Diffusions-gewichtete MRT
IFB	Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum
MI	Mechanischer Index
MRT	Magnetresonanztomographie
NIH	National Institute of Health
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
OR	Odds Ratio
PIHI	Phase Inversion Harmonic Imaging
SOP	Standard Operating Procedure
TCD	Transkraniale Dopplersonographie
TCCS	Transcranial Colour Coded Sonography
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	Transiente Ischämische Attacke
tPA	tissue Plasminogen Activator

1. Einleitung

1.1. Die Erkrankung Schlaganfall

Der Schlaganfall ist die Erkrankung, die nicht nur in den westlich-industrialisierten Ländern sondern weltweit am häufigsten zu bleibenden Behinderungen führt (Donnan et al. 2008). Gleichzeitig ist er die zweithäufigste Todesursache weltweit (Bonita 1992; Murray and Lopez 1997). Nach Jahrzehnten eines nur geringen wissenschaftlichen und klinischen Stellenwertes (symbolisch ist hierfür der häufig benutzte Diminutiv „Schlägle“) erfuhr die Erkrankung Schlaganfall in den letzten zwei Jahrzehnten steigende Aufmerksamkeit in Klinik und Forschung sowie in der Öffentlichkeit und in den Medien (Donnan et al. 2008). Die Erkrankung und die Möglichkeiten der Behandlung gliedern sich in die drei Zeiträume ‚vor dem Ereignis‘, ‚Akutphase‘ und ‚Zeit nach dem Schlaganfall‘. Entsprechend können drei Säulen für die Behandlung und Forschung definiert werden: (1) Prävention und Früherkennung, (2) Diagnostik und Therapie des akuten Schlaganfalls und (3) Rehabilitation und Nachsorge mit Management von Komplikationen nach Schlaganfall sowie Sekundärprävention.

1.2. Risikofaktoren und Prävention

Risikofaktoren für den Schlaganfall und andere vaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt oder pAVK sind modifizierbare Faktoren wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Rauchen, Übergewicht und Bewegungsmangel und nicht bzw. nur eingeschränkt modifizierbare und zum Teil multifaktoriell genetische Faktoren wie Alter, Diabetes, Gerinnungsstörungen oder Migräne. Ziel primär- und sekundärprohylaktischer

Therapieansätze ist es, das Risiko eines ersten bzw. eines wiederholten Schlaganfalls zu senken (Grau et al. 2001). Diese Ansätze umfassen die Modifikation des Lebensstils (Sobesky 2008), die medikamentöse Behandlung vaskulärer Risikofaktoren, die direkte medikamentöse Behandlung der Atherothrombose (Rothwell et al. 2011) und des Vorhofflimmerns (Camm et al. 2010) und chirurgische oder interventionelle Maßnahmen insbesondere zur Behandlung höhergradiger Stenosen der Arteria carotis oder in Ausnahmefällen anderer hirnversorgender Arterien (Nadareishvili et al. 2002; Rothwell et al. 2003; Brott et al. 2011). Die Modifikation von Risikofaktoren und jede andere Prävention setzt voraus, dass in der Bevölkerung diese Risikofaktoren bekannt sind und ein Bewusstsein für ihre Relevanz besteht (Donnan et al. 2008).

1.3. Der akute Schlaganfall

Mit der apoplektiform einsetzenden zerebralen Ischämie oder Hämorrhagie ist der Schlaganfall eine akute Erkrankung, deren Behandlung zeitkritisch ist („Time is brain!“). Nachgewiesen wirksame Akutmaßnahmen sind die Lysetherapie (Hacke et al. 2004; Wahlgren et al. 2008), die frühe sekundärprophylaktische Gabe von Aspirin (Rothwell et al. 2011), die Hemikraniektomie bei raumforderndem Mediainfarkt (Vahedi et al. 2007) und die Behandlung auf einer spezialisierten Behandlungseinheit, einer sog. Stroke Unit (Langhorne et al. 1993; Candelise et al. 2007; Stroke-Unit-Trialists-Collaboration 2007). Da im Besonderen die Wirksamkeit der Lysetherapie abhängig ist von der Zeit (Lees et al. 2010), steht die Verbesserung der Versorgung von Schlaganfallpatienten mit dem Ziel einer frühen und raschen Aufnahme in ein Krankenhaus mit einer Stroke Unit mit unverzüglichem Beginn der Akutdiagnostik und der sich anschließenden Behandlung im

Fokus der Bemühungen. Da insbesondere der ischämische Schlaganfall zumeist schmerzlos ist und die Symptome teilweise auch anderen Erkrankungen zugeordnet werden können, wird ein Schlaganfall sehr häufig nicht als ein solcher erkannt (Williams et al. 1997; Berger et al. 2000).

Dies gilt nicht nur für den manifesten Schlaganfall sondern auch und im Besonderen für die Transiente Ischämische Attacke (TIA). Da die TIA ein hohes Risiko für ein nachfolgendes Schlaganfallereignis birgt, sollte sie bezüglich Abklärung und früher Sekundärprävention wie ein manifester Schlaganfall behandelt werden (Rothwell et al. 2007). Dies bedeutet, die Symptome einer TIA im Verdachtsfall erkennen und sie gleichzeitig von sogenannten „Stroke-Mimics“ differenzieren zu können. Darüberhinaus hat sich gezeigt, dass die traditionelle rein klinisch-operationale Definition einer TIA (transiente neurologische Symptome <24 Stunden) unzureichend ist, weil sie dem hohen Anteil von Patienten mit transienten Symptomen, jedoch mit Nachweis eines Gewebeinfarkts nicht Rechnung tragen kann (Kidwell et al. 1999; Rovira et al. 2002; Easton et al. 2009). Dies ist von Bedeutung, da Patienten mit klinischer TIA und Infarktnachweis vor allem in der diffusionsgewichteten MRT (DW-MRT) ein höheres Risiko für einen nachfolgenden manifesten Schlaganfall haben, als Patienten mit einer TIA ohne Infarktnachweis (Redgrave et al. 2007; Giles et al. 2010).

1.4. Diagnostik beim akuten Schlaganfall

Neben dem Labor und der klinischen Untersuchung sind die cerebrale Schnittbildgebung (CT und MRT) und die weitere Gefäßdiagnostik – im Rahmen der Schnittbildgebung

und/oder mittels Ultraschall - ausschlaggebend für die weitere Abschätzung von Ätiologie, Prognose und Therapie in der Akutphase des Schlaganfalls (Furie et al. 2011). An erster Stelle erfolgt die notwendige Unterscheidung von ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall. Zusätzlich können durch die Gefäßdiagnostik und durch die Verwendung ergänzender CT-Anwendungen und MRT-Sequenzen weitere relevante Informationen für eine Akuttherapie gewonnen werden. Darüber hinaus werden die Weichen für die weitere sekundärprophylaktische Behandlung gestellt. Die MRT ist der CT im Nachweis der zerebralen Ischämie grundsätzlich überlegen (Fiebach et al. 2002). Die Sensitivität der MRT für den Nachweis akuter Blutungen ist mindestens gleichrangig zum CT (Fiebach et al. 2004). Der Stellenwert des Ultraschalls liegt überwiegend in der einfachen, schnell anwendbaren und nicht-invasiven Untersuchungsmethode, die zuverlässig relevante Informationen vor allem für die Sekundärprophylaxe liefert (Wardlaw et al. 2006). Eingebettet in Notfallalgorithmen findet sie darüber hinaus Anwendung in der Akutdiagnostik insbesondere zur Frage des akuten Gefäßverschlusses vor Thrombolyse (Schreiber et al. 2011) oder interventioneller/intra-arterieller Verfahren.

In dieser Schrift werden nachfolgend Fragestellungen und Untersuchungen (1) zur Prävalenz von Schlaganfall und Schlaganfallsymptomen und zum Kenntnisstand von Risikofaktoren in Bevölkerung, (2) zu Zeitintervallen der prä- und intrahospitalen Versorgung und zu Faktoren, die diese beeinflussen können sowie (3) zu besonderen Aspekten in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls vorgestellt und diskutiert.

2. Eigene Arbeiten zur Schlaganfallversorgung

2.1. Prävalenz von Schlaganfall und Schlaganfallsymptomen und Kenntnisstand von Risikofaktoren in der Bevölkerung

- 2.1.1. Jungehulsing GJ, Muller-Nordhorn J, Nolte CH, Roll S, Rossnagel K, Wagner A, Einhaupl KM, Willich SN, Villringer A. Prevalence of Stroke and Stroke Symptoms: a population-based Survey of 28090 Participants. *Neuroepidemiology*. 2008;30:51-7

Die Symptome des Schlaganfalls sind vielfältig und reichen von Taubheitsgefühlen, Schwindel oder Kopfschmerz bis zu Lähmungen, Sprach- und Bewusstseinsstörungen (Goldstein and Simel 2005). Eine Erfassung von Inzidenz und Prävalenz von Schlaganfallerkrankungen ist daher schwierig und häufig nur eingeschränkt möglich. Andererseits ist die Kenntnis über die Prävalenz der Erkrankung sowie das Wissen in der Bevölkerung über den Schlaganfall und seine Symptome für Planungen im Gesundheitswesen und in der Forschung von großer Bedeutung.

In der populationsbasierten Befragung von 75.000 Berliner Haushalten (mit wenigstens einer Person älter als 50 Jahren) wurde nach einem vorherigen Schlaganfall und/oder dem Auftreten typischer Schlaganfallsymptome gefragt. Gleichzeitig wurden soziodemographische Faktoren wie Alter, Geschlecht, Bildungsstand oder Nationalität erfasst. Von den 28.090 Personen (37%; mittleres Alter 64,5±9,7Jahre), die auf den versendeten Fragebogen antworteten, berichteten 2,7% Sehstörungen, 2,8% über eine Gesichtslähmung, 2,8% über Sprechstörungen und 3,9% über eine Schwäche einer Extremität in der Vergangenheit. 4.5% berichteten in Vergangenheit einen ärztlich

diagnostizierten Schlaganfall erlitten zu haben. Durch die Kombination verschiedener Fragen (Berger et al. 2000) ergab sich eine höhere Schlaganfallprävalenz von 7,6%. Mit einer höheren Schlaganfallprävalenz assoziierte Faktoren waren höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, nicht-deutsche Nationalität, eine positive Familienanamnese für Schlaganfall und alleine zu leben (Jungehulsing et al. 2008).

2.1.2. 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 28090 Participants. Stroke. 2006;24:196-202

Ein weiteres Ziel der oben dargestellten populationsbasierten Befragung war es, die Kenntnis von Risikofaktoren in der Bevölkerung zu erfassen. Gleichzeitig sollten Faktoren, die den Wissensstand beeinflussen, analysiert werden. Risikofaktoren wurden in einem offenen Fragebogen erfasst. Die Responder-Rate nach 75.720 verschickten Fragebögen betrug 37%, was einer Anzahl von 28.090 verfügbaren Datensätzen entspricht. Von den antwortenden Personen konnten 68% wenigstens einen oder mehr korrekte Risikofaktoren für einen Schlaganfall nennen. Zehn Prozent nannten dabei einen, 20% zwei, 25% drei und nur 13% die als Maximum gewertete Anzahl von 4 (oder mehr) vaskulären Risikofaktoren. Faktoren, die in der multivariablen Analyse mit einem besseren Kenntnisstand für Risikofaktoren assoziiert waren, bestanden in einem höheren Bildungsstand, einer positiven Familienanamnese für Schlaganfall und der Angabe im Fragebogen, im letzten Jahr Informationen über Schlaganfallrisikofaktoren erhalten zu haben. Negativ beeinflusst wurde der Kenntnisstand durch höheres Lebensalter, nicht-deutsche Nationalität und durch Allein-Leben. Neunundsechzig Prozent gaben an, im letzten Jahr Informationen über den Schlaganfall erhalten zu haben. Als Informationsquellen über Schlaganfall im letzten vergangenen Jahr wurden dabei in absteigender Häufigkeit - und bei der Möglichkeit multipler Antworten – Medien (82%), Familie und Freunde (45%) oder der Hausarzt (20%) genannt (Muller-Nordhorn et al. 2006):

2.2. Zeitintervalle und Faktoren der prä- und der intrahospitalen Versorgung

- 2.2.1. Rossnagel K, Jungehulsing GJ, Nolte CH, Muller-Nordhorn J, Roll S, Wegscheider K, Villringer A, Willich SN. Out-of-hospital delays in patients with acute stroke. Ann Emerg Med. 2004;44:476-83

Soll ein Patient mit einem Schlaganfall früh und rasch behandelt werden, dann müssen die Symptome des Schlaganfalls erkannt, die richtigen Schritte der Notfallalarmierung eingeleitet und schließlich der Patient im Rahmen der Rettungskette rasch in das nächstgelegene - in der Behandlung von Schlaganfallpatienten erfahrene - Krankenhaus gebracht werden. Ziel der hier vorgestellten Arbeit im Rahmen der „Berliner Akuter Schlaganfallstudie“ (BASS) war es, im innerstädtischen Berliner Raum bei Patienten mit akutem Schlaganfall die Zeit vom Beginn der Schlaganfallsymptome bis zur Aufnahme im Krankenhaus zu bestimmen. Gleichzeitig sollten Faktoren, die diese prähospitalen Zeit beeinflussen, identifiziert werden. Hierzu wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten Daten aus Notaufnahmen von vier Berliner Krankenhäusern erhoben und Patienteninterviews geführt. Das mediane Zeitintervall von Symptombeginn bis zur Krankenhausaufnahme bei 558 Patienten in der primären Analyse betrug 151 Minuten. Faktoren, die die Zeit vom Auftreten bis zur Aufnahme in ein Krankenhaus verkürzend beeinflussen können, sind die direkte Alarmierung des Rettungsdienstes, der Schweregrad des Schlaganfalls (höherer NIHSS), Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte des erkrankten Patienten und eine höhere Schulbildung. Längere prähospitalen Zeiten finden sich bei Menschen, die alleine leben, die die Symptome als „nicht ernst“ einordnen und bei denen die Mobilität durch Schlaganfall-bedingte Ausfälle eingeschränkt ist (Rossnagel et al. 2004).

2.2.2. Jungehulsing 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;13:225-32

Eine weitere wesentliche Fragestellung in der bereits oben beschriebenen Berliner Akuter Schlaganfallstudie (BASS) war es, intrahospitale Zeiten in den beteiligten 4 Krankenhäusern des Berliner Innenstadtbereichs und Faktoren, die diese Zeiten beeinflussen, zu analysieren. Die Analysen wurden in einem Kollektiv von 558 Patienten durchgeführt. Das mediane Zeitintervall von Aufnahme im Krankenhaus bis zum Zeitpunkt der ersten cerebralen Bildgebung (CT oder MRT) betrug 108 Minuten. Bei Patienten (N=74), die aufgrund eines kurzen prähospitalen Zeitintervalls und aufgrund anderer klinischer Kriterien potentielle Kandidaten für eine systemische Lysetherapie waren und die einen Schlaganfallschweregrad mit NIHSS Score größer 4 Punkte hatten, betrug das intrahospitale Zeitintervall 68 Minuten. Faktoren, die nach multivariabler Analyse, einen verkürzenden Einfluss auf das Zeitintervall hatten, waren Schlaganfallschwere, ein prähospitaler Zeitintervall kleiner 3 Stunden, Aufnahme in zwei der vier Krankenhäuser, Aufnahme am Wochenende und eine private Krankenversicherung (Jungehulsing et al. 2006).

2.3. Aspekte in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls

- 2.3.1. Hotter B, Lechner JM, Nolte CH, Audebert HJ, Malzahn U, Heuschman PU, Fiebich JB, Jungehulsing GJ. Can a clinical score like ABCD² predict cerebral infarction on MRI in diagnostic workup? Eur J Neurology. 2012 Apr 27;67(5):315-320

Die überarbeitete Definition der TIA verlangt, die rein klinische TIA von der TIA mit Nachweis eines Gewebeeinfarktes im MRT zu differenzieren (Easton et al. 2009). Zur Planung und Einteilung von Ressourcen wäre es sinnvoll, bereits durch einen klinischen Score die Wahrscheinlichkeit eines bildgebend nachweisbaren Infarktes bei klinischer TIA vorherzusagen (Adeoye et al. 2010). Ziel der Arbeit war es, zu überprüfen, ob der ABCD² TIA-Score, der als Risiko-Score für ein nachfolgendes Schlaganfallrisiko validiert ist (Johnston et al. 2007; Giles et al. 2010), auch geeignet erscheint, Läsionen in der DW-MRT bei TIA-Patienten vorherzusagen. Hierzu erhielten Patienten mit klinischer TIA (transiente Symptomatik <24 Stunden) prospektiv im Rahmen der MRT-Beobachtungsstudie „1000+“ eine akute MRT-Untersuchung (<24 Stunden) sowie zwei Follow-up MRT-Untersuchungen (24-48 Stunden bzw. 5-7 Tage nach Symptombeginn). Bei 45 von 127 analysierten TIA-Patienten zeigten sich akute ischämische Läsionen in der DW-MRT. Höhere ABCD² Score-Werte waren mit dem Nachweis von DW-MRT-Läsionen assoziiert. In der univariaten Analyse waren die einzelnen ABCD²-Score Faktoren halbseitige Schwäche, (längere) Dauer der Symptome und Nikotinabusus, in der multivariaten Analyse nur noch einseitige Schwäche prädiktiv für das Vorhandensein von ischämischen DW-MRT-Läsionen.

2.3.2. Jungehulsing GJ, Brunecker P, Nolte CH, Fiebach JB, Kunze C, Doepp F, Villringer A, Schreiber SJ. Diagnostic transcranial ultrasound perfusion-imaging at 2.5 MHz does not affect the blood-brain barrier. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34:147-50

Eine Reihe von Studien haben gezeigt, dass Ultraschall insbesondere bei Verwendung von Kontrastmitteln die Blut-Hirn-Schranke (BHS) verändern bzw. sogar zerstören kann (Kinoshita et al. 2006). Das Ziel unserer Studie war es zu überprüfen, ob es im Rahmen einer klinischen Routine-Ultraschalluntersuchung mit Kontrastmittelverstärkter transkranieller farbkodierter Duplexsonographie (transcranial colour coded sonography; TCCS) zu in der MRT nachweisbaren Störungen der BHS kommt. Hierzu wurden Patienten mit bekannter zerebraler Mikroangiopathie 1 Woche vor der TCCS Untersuchung in einem 1.5 Tesla MRT-Gerät untersucht, um eventuelle bereits bestehende BHS-Störungen auszuschließen. Am Tag der Untersuchung wurde nach Gabe von 2,5ml des Ultraschallkontrastmittels SonoVue (IGEA, Bracco, Italy) für zweieinhalb Minuten ein unilateraler Perfusionsultraschall (phase inversion harmonic imaging; PIHI) in axial-dienzephaler Ausrichtung und mittlerem mechanischen Index (MI) von 0,7 ($\pm 0,1$) durchgeführt. Unmittelbar (12 ± 2 Minuten) danach wurde ein MRT unter Anwendung verschiedener Sequenzen vor und nach zweimaliger Gabe von MRT-Kontrastmittel (20ml 0,5 mmol/l Gd-DTPA) durchgeführt. Die Analyse aller MRT-Bilder (im Vergleich zur Voruntersuchung) sowie von berechneten Perfusions-, Durchlässigkeits- und T1-Differenzkarten durch zwei in der MRT-Diagnostik erfahrene und für alle nicht MRT-assoziierten Daten der Studie geblindete Auswerter ergab in keinem der Patienten Hinweise für eine Störung der BHS (Jungehulsing et al. 2008).

3. Diskussion

Nachfolgend werden die oben dargestellten Studien und Ergebnisse übergreifend diskutiert. Der gemeinsame Ansatz der diskutierten Arbeiten sind prä- und intrahospitale Aspekte in der Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall.

3.1. Schlaganfallprävalenz und Kenntnisstand von Risikofaktoren

Die im Rahmen der bevölkerungsbasierten der BASS-Studie ermittelte Häufigkeit des Schlaganfalls in der individuellen Krankheitsgeschichte betrug 7,6% (Jungehulsing et al. 2008) und ist somit vergleichbar mit anderen Studien (Berger et al. 2000; Feigin et al. 2003). Obwohl die ermittelte Prävalenz im Vergleich zu anderen Studien im oberen Bereich ist (Bots et al. 1996; Brown et al. 1996; Bonita et al. 1997; Feigin et al. 2003), kann eher von einer „Unterschätzung“ ausgegangen werden, da Patienten nach schweren Schlaganfällen, in Heimen lebende und Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder einer begleitenden Demenz mutmaßlich nur unzureichend erfasst werden konnten. Auf der anderen Seite könnte vermutet werden, dass Patienten mit Schlaganfall eher an der Befragung teilgenommen haben als Patienten ohne Schlaganfall.

Der in unserer Studie beschriebene Zusammenhang von erhöhter Schlaganfallprävalenz zu höherem Lebensalter und (männlichem) Geschlecht bestätigt Beobachtungen in anderen Studien (Feigin et al. 2003). Ob insbesondere die Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Prävalenz vaskulärer Erkrankungen und der Nationalität bzw. des Migrationshintergrunds Ausdruck des sozialen Status bzw. einer dadurch vermittelten höheren Exposition zu vaskulären Risikofaktoren sind oder auf ethnisch-biologischen

Ursachen beruhen, ist Gegenstand der Diskussion (Lavizzo-Mourey and Knickman 2003; Hozawa et al. 2007). Allerdings werden auch die Assoziationen von niedrigem Bildungsstand bzw. sozialem Status mit einer erhöhten Schlaganfallprävalenz kontrovers diskutiert (Stewart et al. 1999; Bravata et al. 2005; Feigin et al. 2006; Heuschmann et al. 2008).

Der in der gleichen Studie ermittelte Kenntnisstand der Bevölkerung über Risikofaktoren des Schlaganfalls kann als nicht befriedigend gewertet werden. Etwa zwei Drittel der Befragten kannte zwar mindestens einen Risikofaktor, aber nur 13% konnten vier Risikofaktoren nennen (Muller-Nordhorn et al. 2006). Bemerkenswert ist es, dass in dieser Befragung bei Menschen mit einem potentiell höheren Risiko für einen Schlaganfall und generell bei älteren Menschen weniger Risikofaktoren bekannt waren. Programme zur Gesundheitsaufklärung und -förderung sollten daher unterschiedliche Charakteristika verschiedener Bevölkerungsgruppen berücksichtigen.

3.2. Verzögerungen in der prä- und der intrahospitalen Versorgung

Die richtige Wahrnehmung von Schlaganfallsymptomen und die unmittelbare Alarmierung der Rettungsdienste ist vermutlich der entscheidende Schritt in der Rettungskette akuter Schlaganfallpatienten. Dabei erweist sich die Alarmierung bzw. der Transport des Patienten durch den Rettungsdienst bzw. die Feuerwehr als der wichtigste beeinflussbare Faktor für die prähospitalen Versorgungszeit. Dies wurde übereinstimmend in unserer und in anderen Studien gezeigt (Kothari et al. 1999; Wester et al. 1999; Morris et al. 2000; Lacy et al. 2001; Rossnagel et al. 2004).

Die prähospitale Versorgung von Schlaganfallpatienten konnte in den letzten Jahren verbessert werden. Dies konnte durch strukturelle Änderungen der Rettungssysteme und zum Teil durch Aufklärungskampagnen zur Erkennung von Schlaganfallsymptomen und zur unmittelbaren Alarmierung des Rettungsdienstes erreicht werden. In welchem Verhältnis Aufwand und Nutzen solcher Aufklärungskampagnen („Schlaganfall ein Notfall!“) stehen und wie lange die hierdurch erreichten Veränderung anhalten, wird kontrovers diskutiert (Silver et al. 2003; Lecouturier et al. 2010; Mikulik et al. 2011).

Ein Vergleich der Ergebnisse aus der BASS-Studie mit den aktuellen, im Rahmen des Berliner Schlaganfall-Register (BSR) erfassten Daten zeigt, dass der Anteil der Patienten, die innerhalb von 3 Stunden ins Krankenhaus kommen, zugenommen hat (Rossnagel et al. 2004). Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass ähnlich wie in Berlin in den meisten Teilen Deutschlands und in anderen westlich-industrialisierten Ländern der Anteil dieser Patienten zumeist weiterhin nur weniger als die Hälfte einnimmt (Rossnagel et al. 2004; Stolz et al. 2011). Grundsätzlich ist ein wissenschaftlicher Vergleich unterschiedlicher Versorgungs- und Gesundheitssysteme schwierig und Planungen zur Versorgung von Schlaganfallpatienten müssen in jeder Hinsicht immer die lokalen und regionalen Bedingungen berücksichtigen. Welchen Stellenwert neue Wege der Notfallversorgung von akuten Schlaganfallpatienten wie Tele-Stroke-Ambulanzen oder speziell ausgerüstete Schlaganfall-Rettungsmittel (mobile Schlaganfall-Rettungswagen oder „mobile Stroke Units“) haben werden, bleibt abzuwarten (Ebinger et al. 2012; Liman et al. 2012; Walter et al. 2012).

Die Abläufe und Zeitintervalle der intrahospitalen Versorgung konnten in den letzten Jahren deutlich stärker verbessert bzw. verkürzt werden, was sich unter anderem in

steigenden Thrombolyseraten widerspiegelt (Singer et al. 2012). Wesentlich hierfür war neben dem wachsenden Bewusstsein, dass Schlaganfall eine relevante Notfallerkkrankung ist und durch die Thrombolyse effektiv behandelt werden kann, die Einführung von Behandlungspfaden bzw. standardisierten Behandlungsprotokollen (Standard Operating Procedures; SOP) und die Implementierung des Schlaganfalls in Triagierungssysteme (z. B. die Manchester-Triage) in Notaufnahmen. Einen wesentlichen Anteil hat auch die Einführung von Stroke Units in Deutschland seit Mitte der Neunziger Jahre. Durch Stroke Units wurden Qualitätsstandards für die stationäre aber auch für die prästationäre intrahospitale Versorgung definiert und insgesamt die Prognose von Schlaganfallpatienten entscheidend verbessert (Langhorne et al. 1993; Candelise et al. 2007; Stroke-Unit-Trialists-Collaboration 2007). Die Zertifizierung einer Stroke Unit wird heute in Deutschland von den Fachgesellschaften für alle Kliniken empfohlen, die nachweisen wollen, dass sie auf die Behandlung von Schlaganfallpatienten spezialisiert sind.

3.3. Diagnostik des akuten Schlaganfalls

Die zunehmenden Notwendigkeiten und Möglichkeiten zur ätiologischen und pathophysiologischen Differenzierung der Erkrankung des Schlaganfalls verbessern die therapeutischen Optionen und damit die Prognose von Schlaganfallpatienten. Einen hohen Stellenwert zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos haben Scores wie der ABCD²-Score nach TIA oder der CHADS₂-bzw. CHA₂DS₂-VAS_C Score bei Vorhofflimmern (Gage et al. 2004; Johnston et al. 2007; Giles et al. 2010; Lip et al. 2010). Eine große multi-zentrische Studie konnte darüber hinaus jüngst zeigen, dass der zusätzliche Nachweis von

einem Infarkt in der DW-MRT das weitere Schlaganfallrisiko weiter erhöht (Giles et al. 2010). In unserer Studie ließ sich dennoch eine Assoziation von hohen ABCD²-Scorewerten mit dem Nachweis ischämischer Läsionen in der DW-MRT zeigen. Eine Nachuntersuchung des Schlaganfallrisikos sowie eine mögliche Differenzierung von TIAs mit versus ohne Infarktnachweis war nicht möglich (Hotter et al. 2012). Die revidierte gewebebasierte TIA-Definition ist aus pathophysiologischen und aus den genannten Überlegungen zur Risikoabschätzung sinnvoll (Easton et al. 2009). Sie führt aber auch gleichzeitig in ein Dilemma der täglichen Versorgung von Schlaganfall- bzw. TIA-Patienten. In Zeiten steigenden Kostendrucks sind die medizinischen Ressourcen zunehmend begrenzt. Zurzeit wird in Ländern wie Deutschland oder Amerika bei ca. 30 bis 40% der TIA-Patienten eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Gemäß einer Studie von Adeoye et al. würde sich die Zahl der MRT-Untersuchungen bei TIA-Patienten mehr als verdoppeln wenn bei allen Patienten mit einer klinischen TIA ein MRT durchgeführt würde, um eventuelle ischämische Gewebeeinfarkte nachzuweisen (Adeoye et al. 2010).

Eine einfache, schnell anwendbare und kostengünstige Untersuchungsmethode bei Schlaganfallpatienten ist der extra- und transkranielle Ultraschall der hirnversorgenden Arterien. Allerdings wurde in der jüngsten Zeit die Sicherheit klinischer Ultraschalluntersuchungen durch verschiedene Untersuchungen in Frage gestellt. An erster Stelle stehen hier experimentelle Studien zur Wirkung von Ultraschall auf die BHS (Brayman et al. 1999; Kinoshita et al. 2006; Meairs and Alonso 2007). Darüber hinaus finden sich Hinweise einer mutmaßlich mit dem Alter und im Rahmen zerebraler Mikroangiopathie und degenerativer Erkrankungen zunehmender Insuffizienz der BHS (Wardlaw et al. 2003). Zu großer Verunsicherung führten nicht zuletzt Berichte zur

Häufung intrakranieller Blutungen in Studien zur Ultraschall-verstärkten Thrombolyse (Alexandrov et al. 2004; Daffertshofer et al. 2005). In einer kleinen Gruppe von Patienten mit chronischer zerebraler Mikroangiopathie fanden sich in unserer Studie keine Hinweise für mit der MRT detektierbare Störungen der BHS nach Kontrastmittel-verstärkter TCCS-Untersuchung (Jungehulsing et al. 2008). Die möglichen Ursachen und Bedingungen, die eine in anderen Studien nachweisbare Veränderung oder Störung der BHS auslösen können, sind vielfältig. Die genutzte Ultraschallfrequenz, bzw. –energie, die Dauer und der Streuungsbereich des Ultraschalls führen zu unterschiedlichen Bioeffekten auf die BHS sowie weitere indirekte mechanische und thermale Bioeffekte (Brayman et al. 1999; Alexandrov et al. 2004; Hynynen et al. 2005; Fatar et al. 2006; Meairs and Alonso 2007; Jungehulsing et al. 2008). Ob und mit welcher Relevanz Routine-Ultraschalluntersuchungen beim akuten Schlaganfall zu Veränderungen der BHS führen, müssen weitere größere Studien in der Zukunft zeigen.

3.4. Abschließende Bemerkungen und zukünftige Entwicklungen

Die Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten wesentlich verändert und verbessert. Die Versorgungsforschung und die angewandte klinische Forschung zur Verbesserung existierender diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen haben hierzu einen entscheidenden Beitrag geleistet. Gleichzeitig stößt die Versorgung von Schlaganfallpatienten in vielen Bereichen auf kritische Herausforderungen. Hierbei erweist sich nicht zuletzt häufig das Verhalten von Patienten- bzw. Zeugen des Schlaganfalls als „Limitation“ einer effizienten zeitkritischen Therapie.

Im Wesentlichen werden diese Grenzen aber durch unterschiedliche strukturelle Bedingungen und Ressourcen bestimmt. Die Voraussetzungen für die intrahospitale Versorgung sind in einer Universitätsklinik in Deutschland andere, als die in einem kleinen Krankenhaus der ländlichen Versorgung. Entsprechend sind die Ergebnisse unserer Studien, deren Daten im Innenstadtbereich der Metropole Berlin erhoben wurden, nur eingeschränkt auf ländliche Regionen und auf Länder mit anderem Einkommensniveau übertragbar.

Zukünftige strategische Planungen werden zudem besonders berücksichtigen müssen, dass der Schlaganfall eine globale Erkrankung ist. Knapp 90% aller Schlaganfallpatienten leben in Ländern mit niedrigen oder mittleren Einkommen (Joubert et al. 2008). Die Versorgungsforschung wird sich in der Zukunft verstärkt den Herausforderungen für und in diesen Regionen stellen müssen.

Ziel und Inhalt der Versorgungsforschung ist es, sich vor allem um die häufige Erkrankung bzw. häufige Formen von Schlaganfall zu kümmern. Dies bedeutet aber natürlich auch, dass dabei seltene Schlaganfallursachen und spezielle Herausforderungen nicht außer Acht gelassen werden dürfen. Dies betrifft im Besonderen Fragestellungen bei jungen Schlaganfallpatienten zu Risikofaktoren (George et al. 2011), seltenen Ursachen (Rolfes et al. 2011), spezieller Diagnostik (Haeusler et al. 2012), zur Häufigkeit und Zusammenhängen zerebraler Mikroangiopathie (Steinicke et al. 2012) bei diesen jungen Patienten sowie besondere Aspekte zur Therapie (Putala et al. 2009) bei jungen Schlaganfallpatienten.

Inhaltlich sind verschiedene Fragestellungen in der Zukunft von wissenschaftlicher und klinischer Relevanz. Nur ein Teil davon sei hier nachfolgend aufgeführt. Zukünftige

Schwerpunkte im Bereich der Prävention werden neben Programmen zur Modifikation des Lebensstils auch intensivierete Maßnahmen zur Behandlung und Kontrolle multipler Risikofaktoren sein (Gaede et al. 2003; Hackam and Spence 2007; Amarenco et al. 2009; Rothwell et al. 2011) sein.

Im Bereich der Akuttherapie wird sich zeigen, welchen Stellenwert interventionelle Verfahren einnehmen werden (Broderick 2009; Rouchaud et al. 2011). Eine besonderes Augenmerk wird Patienten mit unklarem Ereigniszeitpunkt - überwiegend Patienten mit sogenannten „Aufwach-“, (bzw. „Wake-up“) Schlaganfällen - gelten. Aus methodischen Gründen wurden solche Patienten häufig nicht in den Analysen zur prä- und intrahospitalen Versorgung berücksichtigt (Rossmagel et al. 2004; Jungehulsing et al. 2006). Darüber hinaus können diese Patienten aufgrund des unbekanntes Symptombeginns zurzeit noch nicht sicher mit einer Thrombolyse behandelt werden. MRT-Studien zeigen allerdings, dass Patienten nach bestimmten „MRT-Mismatch-Kriterien“ auch bei unbekanntem bzw. einem mutmaßlichem Zeitfenster jenseits von 4,5 Stunden von einer Thrombolyse profitieren können (Kohrmann et al. 2006; Schellinger et al. 2007; Thomalla et al. 2011; Ebinger (a) et al. 2012; Ebinger (b) et al. 2012).

In der Nachsorge wird ein besonderer Schwerpunkt zukünftiger Forschungs- und Behandlungsansätze auf frühen und späten Komplikationen nach Schlaganfall liegen. Sie bestimmen wesentlich die Prognose und die spätere Lebensqualität von Menschen nach einem Schlaganfall. Während frühe Komplikationen zumeist eher internistischer Natur sind und in der frühen bzw. der akuten Phase nach einem Schlaganfall auftreten (Kumar et al. 2010; Middleton et al. 2011), sind späte Komplikationen wie Spastik (Brashear et al. 2002; Urban et al. 2010), Schmerz (Klit et al. 2009; Klit et al. 2011; Krause et al. 2012),

Epilepsie (Camilo and Goldstein 2004; Jungehulsing et al. 2012), Depression (Kronenberg et al. 2006) oder Demenz (Leys et al. 2005; Pendlebury and Rothwell 2009) sehr häufig neurologisch-psychiatrischer Natur (Balami et al. 2011). Der zentrale neuropathische Schmerz nach Schlaganfall (CPSP), Untersuchungen zum Verständnis des Somatosensorischen Systems (Taskin et al. 2006), Fragen zu möglichen Prädiktoren für die Entstehung von CPSP (Krause et al. 2012) und Möglichkeiten der Behandlung (Jungehulsing et al. 2012) sind hierbei ein weiterer Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit des Verfassers dieser Habilitationsschrift. Sie waren aber nicht inhaltlicher Kernbestand dieser Schrift, und seien somit nur am Rande erwähnt.

Abschließend sei hervorgehoben, dass nach Ansicht des Verfassers dieser Schrift künftig die Bildung von Forschungszentren von immer größerer Bedeutung für die experimentelle und die klinische Forschung sowie für die Translation von Forschungsergebnissen in die Klinik sein wird. Mit solchen Zentren wird für jeweilige Erkrankungen ein entsprechend interdisziplinäres auch für jüngere Wissenschaftler attraktives Forschungsumfeld geschaffen, dass mit regionaler und nationaler Vernetzung, der Schaffung von Qualitätsstandards und der Verfügbarkeit von entsprechenden Patientenzahlen die Basis für effektive am Patienten orientierte klinische Forschung schafft. International beispielhaft hierfür ist das National Institute of Health (NIH) in den Vereinigten Staaten von Amerika (www.nih.gov).

In Deutschland wurden in den letzten Jahren unter anderem mit der Bildung sogenannter Integrierter Forschungs- und Behandlungszentren (IFB) entsprechende Voraussetzungen geschaffen. Im Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB; www.schlaganfallzentrum.de) wurde dieses Konzept beispielhaft für die Erkrankung

Schlaganfall umgesetzt, wie es sich nicht zuletzt anschaulich an der hohen und stetig steigenden Zahl wissenschaftlicher Publikationen aus dem CSB zeigen lässt (<http://forschungsdatenbank.charite.de/ForschungDB/ForschungDB/?search=IN:%20CENTRUM%20SCHLAGANFALL%20FORSCHUNG%20BERLIN%20LG:%20DE%20SA:%20PB>). Der Verfasser dieser Schrift ist dabei in den letzten Jahren in seiner Funktion als Leiter des Bereichs der klinischen Studien (Trial Team) im CSB maßgeblich an der Planung, Vorbereitung und Durchführung einer Vielzahl von klinischen Studien zu verschiedensten Fragestellungen zum Schlaganfall und damit an der Entwicklung des CSB beteiligt gewesen.

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden Arbeiten zur prä- und intrahospitalen Versorgung von Patienten mit akutem Schlaganfall vorgestellt und diskutiert.

In einer großen bevölkerungsbasierten Befragung wurde durch die Kombination einer Frage nach vorherigem Schlaganfall mit Fragen nach bestimmten Schlaganfallsymptomen die Prävalenz von Schlaganfall-Erkrankungen in verschiedenen Altersgruppen erfasst. Eine höhere Prävalenz war assoziiert mit Faktoren wie höherem Lebensalter, männlichem Geschlecht, nicht-deutscher Nationalität, niedrigerem Bildungsstand, Schlaganfall in der Familie oder alleine zu leben. In der gleichen Befragung von mehr als 75.000 Haushalten im Berliner Innenstadtraum wurde ein relativ niedriger Kenntnisstand von Risikofaktoren für Schlaganfall erfasst. Genannte Informationsquellen zum Schlaganfall variierten entsprechend unterschiedlicher Populationscharakteristika.

Im Rahmen der prospektiven Berliner Schlaganfallstudie (BASS) wurden die Zeitintervalle sowie Faktoren der prä- und der intrahospitalen Versorgung untersucht. Hierbei wurden bei verschiedenen Gruppen deutliche Unterschiede bzw. Verzögerungen im Zeitintervall von Symptombeginn bis zur Aufnahme im Krankenhaus (prähospital) und von Aufnahme bis zur Durchführung der zerebralen Bildgebung (intrahospital) beobachtet. Diese Verzögerungen wurden prähospital durch Faktoren wie die Art des Transports in die Klinik, die Dauer bzw. Persistenz der Symptome, Alter der Patienten und durch bestimmte Verhaltensmuster von Patienten und Angehörigen, intrahospital durch die vorhergehende prähospital Zeit, die Versorgung am jeweiligen Krankenhaus und durch den Wochentag und schließlich prä- und intrahospital wesentlich durch die Schwere des Schlaganfalls

beeinflusst. Programme und Maßnahmen zur Verbesserung der prä- und der intrahospitalen Versorgung müssen darauf zielen, die Aufmerksamkeit für den Schlaganfall und seiner Symptome weiter zu erhöhen sowie anhand von Qualitätskriterien die Einhaltung von Standards in der akuten Versorgungskette zu fördern.

Die in der Regel wichtigsten diagnostischen Maßnahmen zur Planung von Akuttherapie und Sekundärprophylaxe sind die zerebrale Schnittbildgebung und die Gefäßdiagnostik im Rahmen von CT und MRT oder durch Ultraschall. Bei Patienten mit einer klinischen TIA (nach WHO-Definition) kann ein höherer Wert im ABCD² TIA-Risiko-Score darauf hinweisen, dass sich Nachweise eines strukturellen Gewebeanfarkts in der diffusionsgewichteten MRT finden. Eine sichere Differenzierung zwischen klinischer TIA und Infarkt mittels ABCD²-Score erscheint dagegen nicht möglich. Bei Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie fanden sich nach Anwendung kontrastmittel-unterstützter farbkodierter transkranieller Duplexsonographie (TCCS) keine Nachweise einer Störung der Bluthirnschranke im MRT. Dies ist ein weiteres Argument für die Sicherheit dieser einfachen und schnell-anwendbaren nicht-invasiven Untersuchungsmethode. Die Wahl der diagnostischen Mittel beim akuten Schlaganfall definiert sich aus den individuellen klinischen Notwendigkeiten und aus den verfügbaren Ressourcen.

Schwerpunkte zukünftiger klinischer Forschung werden eine intensivierete Prävention, die interventionelle und die Behandlung von Patienten mit Aufwach-Schlaganfällen sowie die Therapie von Komplikationen nach Schlaganfall sein. Die Bildung neurovaskulärer Zentren zur Forschung und zur Behandlung wird dabei von zunehmender Bedeutung sein.

5. Literaturverzeichnis

- Adeoye, O., Heitsch, L., Moomaw, C. J., et al. (2010). "How much would performing diffusion-weighted imaging for all transient ischemic attacks increase MRI utilization?" *Stroke* 41(10): 2218-2222.
- Alexandrov, A. V., Molina, C. A., Grotta, J. C., et al. (2004). "Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke." *N Engl J Med* 351(21): 2170-2178.
- Amarenco, P., Goldstein, L. B., Messig, M., et al. (2009). "Relative and cumulative effects of lipid and blood pressure control in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels trial." *Stroke* 40(7): 2486-2492.
- Balami, J. S., Chen, R. L., Grunwald, I. Q., et al. (2011). "Neurological complications of acute ischaemic stroke." *Lancet Neurol* 10(4): 357-371.
- Berger, K., Hense, H. W., Rothdach, A., et al. (2000). "A single question about prior stroke versus a stroke questionnaire to assess stroke prevalence in populations." *Neuroepidemiology* 19(5): 245-257.
- Bonita, R. (1992). "Epidemiology of stroke." *Lancet* 339(8789): 342-344.
- Bonita, R., Solomon, N. and Broad, J. B. (1997). "Prevalence of stroke and stroke-related disability. Estimates from the Auckland stroke studies." *Stroke* 28(10): 1898-1902.
- Bots, M. L., Looman, S. J., Koudstaal, P. J., et al. (1996). "Prevalence of stroke in the general population. The Rotterdam Study." *Stroke* 27(9): 1499-1501.
- Brashear, A., Gordon, M. F., Elovic, E., et al. (2002). "Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke." *N Engl J Med* 347(6): 395-400.
- Bravata, D. M., Wells, C. K., Gulanski, B., et al. (2005). "Racial disparities in stroke risk factors: the impact of socioeconomic status." *Stroke* 36(7): 1507-1511.

- Brayman, A. A., Lizotte, L. M. and Miller, M. W. (1999). "Erosion of artificial endothelia in vitro by pulsed ultrasound: acoustic pressure, frequency, membrane orientation and microbubble contrast agent dependence." *Ultrasound Med Biol* 25(8): 1305-1320.
- Broderick, J. P. (2009). "Endovascular therapy for acute ischemic stroke." *Stroke* 40(3 Suppl): S103-106.
- Brott, T. G., Halperin, J. L., Abbara, S., et al. (2011). "2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery." *Stroke* 42(8): e464-540.
- Brown, R. D., Whisnant, J. P., Sicks, J. D., et al. (1996). "Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989." *Stroke* 27(3): 373-380.
- Camilo, O. and Goldstein, L. B. (2004). "Seizures and epilepsy after ischemic stroke." *Stroke* 35(7): 1769-1775.
- Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., et al. (2010). "Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)." *Eur Heart J* 31(19): 2369-2429.
- Candelise, L., Gattinoni, M., Bersano, A., et al. (2007). "Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study." *Lancet* 369(9558): 299-305.

- Daffertshofer, M., Gass, A., Ringleb, P., et al. (2005). "Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial." *Stroke* 36(7): 1441-1446.
- Donnan, G. A., Fisher, M., Macleod, M., et al. (2008). "Stroke." *Lancet* 371(9624): 1612-1623.
- Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., et al. (2009). "Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists." *Stroke* 40(6): 2276-2293.
- Ebinger, M. (a), Kufner, A., Galinovic, I., et al. (2012). "Fluid-attenuated inversion recovery images and stroke outcome after thrombolysis." *Stroke* 43(2): 539-542.
- Ebinger, M. (b), Rozanski, M., Waldschmidt, C., et al. (2012). "PHANTOM-S: the prehospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke patients - study." *Int J Stroke* 7(4): 348-353.
- Ebinger, M., Scheitz, J. F., Kufner, A., et al. (2012). "MRI-based intravenous thrombolysis in stroke patients with unknown time of symptom onset." *Eur J Neurol* 19(2): 348-350.
- Fatar, M., Stroick, M., Griebe, M., et al. (2006). "Brain temperature during 340-kHz pulsed ultrasound insonation: a safety study for sonothrombolysis." *Stroke* 37(7): 1883-1887.
- Feigin, V., Carter, K., Hackett, M., et al. (2006). "Ethnic disparities in incidence of stroke subtypes: Auckland Regional Community Stroke Study, 2002-2003." *Lancet Neurol* 5(2): 130-139.

- Feigin, V. L., Lawes, C. M., Bennett, D. A., et al. (2003). "Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century." *Lancet Neurol* 2(1): 43-53.
- Fiebach, J. B., Schellinger, P. D., Gass, A., et al. (2004). "Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging." *Stroke* 35(2): 502-506.
- Fiebach, J. B., Schellinger, P. D., Jansen, O., et al. (2002). "CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke." *Stroke* 33(9): 2206-2210.
- Furie, K. L., Kasner, S. E., Adams, R. J., et al. (2011). "Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association." *Stroke* 42(1): 227-276.
- Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., et al. (2003). "Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes." *N Engl J Med* 348(5): 383-393.
- Gage, B. F., van Walraven, C., Pearce, L., et al. (2004). "Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin." *Circulation* 110(16): 2287-2292.
- George, M. G., Tong, X., Kuklina, E. V., et al. (2011). "Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995-2008." *Ann Neurol* 70(5): 713-721.
- Giles, M. F., Albers, G. W., Amarenco, P., et al. (2010). "Addition of brain infarction to the ABCD2 Score (ABCD2I): a collaborative analysis of unpublished data on 4574 patients." *Stroke* 41(9): 1907-1913.

- Goldstein, L. B. and Simel, D. L. (2005). "Is this patient having a stroke?" *JAMA* 293(19): 2391-2402.
- Grau, A. J., Weimar, C., Buggle, F., et al. (2001). "Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank." *Stroke* 32(11): 2559-2566.
- Hackam, D. G. and Spence, J. D. (2007). "Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study." *Stroke* 38(6): 1881-1885.
- Hacke, W., Donnan, G., Fieschi, C., et al. (2004). "Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials." *Lancet* 363(9411): 768-774.
- Haeusler, K. G., Herm, J., Hoppe, B., et al. (2012). "Thrombophilia screening in young patients with cryptogenic stroke. Prevalence of gene polymorphisms compared to healthy blood donors and impact on secondary stroke prevention." *Hamostaseologie* 32(2): 147-152.
- Heuschmann, P. U., Grieve, A. P., Toschke, A. M., et al. (2008). "Ethnic group disparities in 10-year trends in stroke incidence and vascular risk factors: the South London Stroke Register (SLSR)." *Stroke* 39(8): 2204-2210.
- Hotter, B. A., Lechner, J. M., Nolte, C. H., et al. (2012). "ABCD(2) as a screening tool for cerebral infarction on stroke MRI?" *Eur Neurol* 67(5): 315-320.
- Hozawa, A., Folsom, A. R., Sharrett, A. R., et al. (2007). "Absolute and attributable risks of cardiovascular disease incidence in relation to optimal and borderline risk factors: comparison of African American with white subjects--Atherosclerosis Risk in Communities Study." *Arch Intern Med* 167(6): 573-579.
- Hynynen, K., McDannold, N., Sheikov, N. A., et al. (2005). "Local and reversible blood-brain barrier disruption by noninvasive focused ultrasound at frequencies suitable for trans-skull sonications." *Neuroimage* 24(1): 12-20.

- Johnston, S. C., Rothwell, P. M., Nguyen-Huynh, M. N., et al. (2007). "Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack." *Lancet* 369(9558): 283-292.
- Joubert, J., Prentice, L. F., Moulin, T., et al. (2008). "Stroke in rural areas and small communities." *Stroke* 39(6): 1920-1928.
- Jungehulsing, G. J., Brunecker, P., Nolte, C. H., et al. (2008). "Diagnostic transcranial ultrasound perfusion-imaging at 2.5 MHz does not affect the blood-brain barrier." *Ultrasound Med Biol* 34(1): 147-150.
- Jungehulsing, G. J., Israel, H., Safar, N., et al. (2012). "Levetiracetam in Central Post-Stroke Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. ." *European Journal of Neurology* in press.
- Jungehulsing, G. J., Muller-Nordhorn, J., Nolte, C. H., et al. (2008). "Prevalence of stroke and stroke symptoms: a population-based survey of 28,090 participants." *Neuroepidemiology* 30(1): 51-57.
- Jungehulsing, G. J., Rossnagel, K., Nolte, C. H., et al. (2006). "Emergency department delays in acute stroke - analysis of time between ED arrival and imaging." *Eur J Neurol* 13(3): 225-232.
- Jungehulsing, G. J., U., H. P., M., H., et al. (2012). "Incidence and Predictors of Post-Stroke Epilepsy." *Acta Neurologica Scandinavica*; submitted.
- Kidwell, C. S., Alger, J. R., Di Salle, F., et al. (1999). "Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks." *Stroke* 30(6): 1174-1180.
- Kinoshita, M., McDannold, N., Jolesz, F. A., et al. (2006). "Noninvasive localized delivery of Herceptin to the mouse brain by MRI-guided focused ultrasound-induced blood-brain barrier disruption." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(31): 11719-11723.
- Klit, H., Finnerup, N. B., Andersen, G., et al. (2011). "Central poststroke pain: a population-based study." *Pain* 152(4): 818-824.

- Klit, H., Finnerup, N. B. and Jensen, T. S. (2009). "Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management." *Lancet Neurol* 8(9): 857-868.
- Kohrmann, M., Juttler, E., Fiebach, J. B., et al. (2006). "MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study." *Lancet Neurol* 5(8): 661-667.
- Kothari, R., Jauch, E., Broderick, J., et al. (1999). "Acute stroke: delays to presentation and emergency department evaluation." *Ann Emerg Med* 33(1): 3-8.
- Krause, T., Brunecker, P., Pittl, S., et al. (2012). "Thalamic sensory strokes with and without pain: differences in lesion patterns in the ventral posterior thalamus." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83(8): 776-784.
- Kronenberg, G., Katchanov, J. and Endres, M. (2006). "[Post-stroke depression: clinical aspects, epidemiology, therapy, and pathophysiology]." *Nervenarzt* 77(10): 1176, 1179-1182, 1184-1175.
- Kumar, S., Selim, M. H. and Caplan, L. R. (2010). "Medical complications after stroke." *Lancet Neurol* 9(1): 105-118.
- Lacy, C. R., Suh, D. C., 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(1): 63-69.
- Langhorne, P., Williams, B. O., Gilchrist, W., et al. (1993). "Do stroke units save lives?" *Lancet* 342(8868): 395-398.
- Lavizzo-Mourey, R. and Knickman, J. R. (2003). "Racial disparities--the need for research and action." *N Engl J Med* 349(14): 1379-1380.
- Lecouturier, J., Rodgers, H., Murtagh, M. J., et al. (2010). "Systematic review of mass media interventions designed to improve public recognition of stroke symptoms, emergency response and early treatment." *BMC Public Health* 10: 784.

- Lees, K. R., Bluhmki, E., von Kummer, R., et al. (2010). "Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials." *Lancet* 375(9727): 1695-1703.
- Leys, D., Henon, H., Mackowiak-Cordoliani, M. A., et al. (2005). "Poststroke dementia." *Lancet Neurol* 4(11): 752-759.
- Liman, T. G., Winter, B., Waldschmidt, C., et al. (2012). "Telestroke Ambulances in Prehospital Stroke Management: Concept and Pilot Feasibility Study." *Stroke*.
- Lip, G. Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., et al. (2010). "Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation." *Chest* 137(2): 263-272.
- Meairs, S. and Alonso, A. (2007). "Ultrasound, microbubbles and the blood-brain barrier." *Prog Biophys Mol Biol* 93(1-3): 354-362.
- Middleton, S., McElduff, P., Ward, J., et al. (2011). "Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial." *Lancet* 378(9804): 1699-1706.
- Mikulik, R., Goldemund, D., Reif, M., et al. (2011). "Calling 911 in response to stroke: no change following a four-year educational campaign." *Cerebrovasc Dis* 32(4): 342-348.
- Morris, D. L., Rosamond, W., Madden, K., et al. (2000). "Prehospital and emergency department delays after acute stroke: the Genentech Stroke Presentation Survey." *Stroke* 31(11): 2585-2590.
- Muller-Nordhorn, J., Nolte, C. H., Rossnagel, K., et al. (2006). "Knowledge about risk factors for stroke: a population-based survey with 28,090 participants." *Stroke* 37(4): 946-950.

- Murray, C. J. and Lopez, A. D. (1997). "Regional patterns of disability-free life expectancy and disability-adjusted life expectancy: global Burden of Disease Study." *Lancet* 349(9062): 1347-1352.
- Nadareishvili, Z. G., Rothwell, P. M., Beletsky, V., et al. (2002). "Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis." *Arch Neurol* 59(7): 1162-1166.
- Pendlebury, S. T. and Rothwell, P. M. (2009). "Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis." *Lancet Neurol* 8(11): 1006-1018.
- Putala, J., Metso, T. M., Metso, A. J., et al. (2009). "Thrombolysis in young adults with ischemic stroke." *Stroke* 40(6): 2085-2091.
- Redgrave, J. N., Coutts, S. B., Schulz, U. G., et al. (2007). "Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack." *Stroke* 38(5): 1482-1488.
- Rolfs, A., Martus, P., Heuschmann, P. U., et al. (2011). "Protocol and methodology of the Stroke in Young Fabry Patients (sifap1) study: a prospective multicenter European study of 5,024 young stroke patients aged 18-55 years." *Cerebrovasc Dis* 31(3): 253-262.
- Rosnagel, K., Jungehulsing, G. J., Nolte, C. H., et al. (2004). "Out-of-hospital delays in patients with acute stroke." *Ann Emerg Med* 44(5): 476-483.
- Rothwell, P. M., Algra, A. and Amarenco, P. (2011). "Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke." *Lancet* 377(9778): 1681-1692.
- Rothwell, P. M., Eliasziw, M., Gutnikov, S. A., et al. (2003). "Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis." *Lancet* 361(9352): 107-116.

- Rothwell, P. M., Giles, M. F., Chandratheva, A., et al. (2007). "Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison." *Lancet* 370(9596): 1432-1442.
- Rouchaud, A., Mazighi, M., Labreuche, J., et al. (2011). "Outcomes of mechanical endovascular therapy for acute ischemic stroke: a clinical registry study and systematic review." *Stroke* 42(5): 1289-1294.
- Rovira, A., Rovira-Gols, A., Pedraza, S., et al. (2002). "Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks." *AJNR Am J Neuroradiol* 23(1): 77-83.
- Schellinger, P. D., Thomalla, G., Fiehler, J., et al. (2007). "MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients." *Stroke* 38(10): 2640-2645.
- Schreiber, S., Schreiber, F., Glaser, M., et al. (2011). "Detecting artery occlusion and critical flow diminution in the case of an acute ischemic stroke--methodological pitfalls of common vascular diagnostic methods." *Ultraschall Med* 32(3): 274-280.
- Silver, F. L., Rubini, F., Black, D., et al. (2003). "Advertising strategies to increase public knowledge of the warning signs of stroke." *Stroke* 34(8): 1965-1968.
- Singer, O. C., Hamann, G. F., Misselwitz, B., et al. (2012). "Time trends in systemic thrombolysis in a large hospital-based stroke registry." *Cerebrovasc Dis* 33(4): 316-321.
- Sobesky, J. (2008). "[Stroke prevention outside the pharmacy : risk factors and lifestyle]." *Nervenarzt* 79(10): 1156-1163.
- Steinicke, R., Gaertner, B., Grittner, U., et al. (2012). "Kidney Function and White Matter Disease in Young Stroke Patients: Analysis of the Stroke in Young Fabry Patients Study Population." *Stroke*.

- Stewart, J. A., Dundas, R., Howard, R. S., et al. (1999). "Ethnic differences in incidence of stroke: prospective study with stroke register." *BMJ* 318(7189): 967-971.
- Stolz, E., Hamann, G. F., Kaps, M., et al. (2011). "Regional differences in acute stroke admission and thrombolysis rates in the German federal state of Hesse." *Dtsch Arztebl Int* 108(36): 607-611.
- Stroke-Unit-Trialists-Collaboration (2007). "Organised inpatient (stroke unit) care for stroke." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD000197.
- Taskin, B., Jungehulsing, G. J., Ruben, J., et al. (2006). "Preserved responsiveness of secondary somatosensory cortex in patients with thalamic stroke." *Cereb Cortex* 16(10): 1431-1439.
- Thomalla, G., Cheng, B., Ebinger, M., et al. (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(11): 978-986.
- Urban, P. P., Wolf, T., Uebele, M., et al. (2010). "Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke." *Stroke* 41(9): 2016-2020.
- Vahedi, K., Hofmeijer, J., Juettler, E., et al. (2007). "Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials." *Lancet Neurol* 6(3): 215-222.
- Wahlgren, N., Ahmed, N., Davalos, A., et al. (2008). "Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study." *Lancet* 372(9646): 1303-1309.
- Walter, S., Kostopoulos, P., Haass, A., et al. (2012). "Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial." *Lancet Neurol* 11(5): 397-404.

- Wardlaw, J. M., Chappell, F. M., Best, J. J., et al. (2006). "Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis." *Lancet* 367(9521): 1503-1512.
- Wardlaw, J. M., Sandercock, P. A., Dennis, M. S., et al. (2003). "Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia?" *Stroke* 34(3): 806-812.
- 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(1): 40-48.
- Williams, L. S., Bruno, A., Rouch, D., et al. (1997). "Stroke patients' knowledge of stroke. Influence on time to presentation." *Stroke* 28(5): 912-915.

6. Danksagung

Viele Kolleginnen und Kollegen, Mitarbeiter und Doktoranden, Mentoren und Freunde haben in den vergangenen Jahren meinen wissenschaftlichen und klinischen Werdegang begleitet und unterstützt und damit auch einen wesentlichen Anteil an dieser Arbeit. Ihnen allen möchte ich nachfolgend danken.

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. Matthias Endres danken. Er hat mich in den letzten Jahren wesentlich unterstützt und motiviert. Sein Rat, seine Verlässlichkeit, sein brillanter Verstand, sein Humor und seine immer sehr klare (Weit-) Sicht der Dinge sind für mich und für viele andere von höchstem Wert.

Prof. Dr. Karl Max Einhüpl hat mich bereits im Studium sehr früh für die Neurologie und die Neurowissenschaften begeistert. Die klinische, wissenschaftliche und kollegiale Atmosphäre an seiner Klinik war (und ist weiter) einmalig.

Prof. Dr. Arno Villringer hat mich in der Promotion und in der ersten Hälfte meiner bisherigen beruflichen Laufbahn begleitet, maßgeblich unterstützt und durch seinen Optimismus und seine unerschöpflichen Ideen immer wieder begeistert und gefordert.

Den nachfolgenden Kolleginnen und Kollegen (und allen, die ich an dieser Stelle vielleicht vergessen habe) möchte ich für gemeinsame Projekte und Arbeiten und vielfältige Unterstützung in den letzten Jahren danken: Prof. Dr. med. Heinrich Audebert, Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Peter Brunecker, Prof. Dr. med. Gabriel Curio, Prof. Dr. med. Ulrich Dirnagl, Prof. Dr. med. Christian Enzinger, PD Dr. med. Jochen Fiebach, Dr. med. Karl Georg Häusler, Dr. med. Juliane Herm, Prof. Dr. med. Peter Heuschmann, Dr. med. Benjamin Hotter, Dr. med. Heike Israel, Dipl.-Biol. Kati Jegzentis, Dr. med. Thomas Krause,

Claudia Kunze, Dr. med. Thomas Liman, PD Dr. med. Bernd-Ulrich Meyer, Bianca Müller, Prof. Dr. med. Jacqueline Müller-Nordhorn, Prof. Dr. med. Ludwig Niehaus, Dr. med. Christian H. Nolte, PD Dr. med. Hellmuth Obrig, Prof. Dr. med. Christoph Ploner, Dr. rer. nat. Stefanie Roll, Dr. rer. nat. Karin Rossnagel, Dr. med. Michal Rozanski, Dr. med. Wolf Schmidt, PD Dr. med. Stephan Schreiber, Dr. rer. nat. Jens Steinbrink, Dr. med. Birol Taskin, Dr. med. Kersten Villringer und Dr. med. Susanne Wegener.

Den von mir in betreuten Promovendinnen und Promovenden abgeschlossener und laufender Promotionsverfahren (in alphabetischer Reihenfolge) Dr. med. Ragna Brandt, Frau cand. med. Susana Frank, Dr. med. Irina Gehrt, Herr cand. med. Marc Hohenhaus, Dr. med. Alice Kohlmeier, Dr. med. Fabia zu Knyphausen, Frau Malamati Eleni Lentza, Herr cand. med. Tobias Richter, Frau Nadia Safar und Dr. med. Jan Veldhoen danke ich für ihre Arbeit und ihr Engagement.

Mein größter Dank gilt meiner Frau Birgit und meiner ganzen großen Familie für ihre Unterstützung und ihr Vertrauen.

7. Erklärung gemäß §4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, Gerhard Johannes Klaus Jungehülsing, 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 und mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den

Dr. med. Gerhard Johannes Jungehülsing