

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Frau Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Funktionelles Outcome bei Schlaganfallpatienten nach
mechanischer Thrombektomie im Rahmen des Neurovaskulären
Versorgungsnetzwerks Südwestbayern 2015 & 2016**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wanja Heidger
aus München

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Pfefferkorn

Mitberichterstatter: PD Dr. Wolfgang Kunz
PD Dr. Marco Düring

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Jan Rémi

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 09.07.2020

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1.1. Der Schlaganfall.....	1
1.1.1. Epidemiologie des Schlaganfalls.....	1
1.1.2. Schlaganfallsymptomatik.....	2
1.1.3. Schlaganfalldiagnostik.....	2
1.2. Therapie des akuten Schlaganfalls	4
1.2.1. Grundlagen.....	4
1.2.2. Medikamentöse systemische Thrombolysetherapie	5
1.2.3. Mechanische Thrombektomie	6
1.2.4. Stationäre Akuttherapie.....	10
1.3. Konzepte zur flächendeckenden Versorgung von Schlaganfallpatienten	11
1.4. NEVAS – Neurovaskuläres Versorgungsnetzwerk Südwestbayern	14
1.5. Ziel der Arbeit.....	18
2. Patienten und Methoden	19
2.1. Erfassung der Patienten	19
2.2. Datenerfassung.....	20
2.2.1. Demographische Daten.....	21
2.2.2. Klinische und radiologische Befunde	22
2.2.3. Zeitintervalle zur Beschreibung der Behandlungsprozesse	26
2.2.4. Therapie und Outcome-Messung	28
2.3. Datenauswertung.....	33
3. Ergebnisse.....	36
3.1. Deskription der Ergebnisse	36
3.1.1. Patientenkollektiv	36
3.1.2. Klinische und radiologische Befunde	38
3.1.3. Zeitintervalle zur Beschreibung der Behandlungsprozesse	43
3.1.4. Therapie und stationärer Verlauf.....	45
3.1.5. Outcome.....	50
3.2. Analyse auf mögliche Prädiktoren eines guten funktionellen Outcomes	55
3.2.1. Wahrscheinlichkeitsberechnungen.....	55
3.2.2. Bivariate Korrelationsanalysen.....	62
3.3. Analyse der Optimierung der Prozessqualität innerhalb von NEVAS	66
4. Diskussion	69
4.1. Diskussion und Vergleichbarkeit der eigenen Ergebnisse	69
4.1.1. Patientenkollektiv	69

4.1.2. Klinische Scores	70
4.1.3. Zeitintervalle	71
4.1.4. Durchgeführte Therapieverfahren und stationärer Verlauf.....	77
4.1.5. Funktionelles Outcome.....	81
4.1.6. Optimierung der Prozessqualität innerhalb von NEVAS	87
4.2. Stärken und Schwächen der Methodik	89
5. Zusammenfassung	91
6. Literaturverzeichnis	94
7. Anhang	102
8. Publikationen mit Teilen der Ergebnisse dieser Dissertation	106
9. Danksagung	107
10. Eidesstattliche Erklärung.....	108

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenfassung des 90 Tage mRS der fünf Studien von 2015	9
Abbildung 2: Anzahl der erfassten Patienten nach Standort und Art der Aufnahme .	36
Abbildung 3: Altersverteilung innerhalb der Gruppen	37
Abbildung 4: Verteilung des NIHSS ECC	39
Abbildung 5: NIHSS ECC aufgelöst nach Thrombuslokalisierung	40
Abbildung 6: Grafische Darstellung der Zeitintervalle	44
Abbildung 7: mRS bei Entlassung	52
Abbildung 8: mRS nach Rehabilitation	52
Abbildung 9: mRS nach Rehabilitation aufgelöst nach Thrombuslokalisierung	53
Abbildung 10: Unterschiede im mRS nach Rehabilitation aufgelöst nach Alter und Vergleichsgruppen	54
Abbildung 11: Grafische Darstellung der Zeitintervalle der Sekundärverlegungen für die Jahre 2015 & 2016	67
Abbildung 12: mRS Werte der Sekundärverlegungen nach Rehabilitation für die Jahre 2015 & 2016	68
Abbildung 13: Modell von Holodinsky et al.	84

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NEVAS Kooperationskliniken und übergeordnete Versorgungszentren...	15
Tabelle 2: Demographische Daten	21
Tabelle 3: Lokalisation des Gefäßverschlusses	22
Tabelle 4: Erhobene Scores	23
Tabelle 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiale Vorerkrankungen	24
Tabelle 6: Neurologische Vorerkrankungen	24
Tabelle 7: Ätiologie des Schlaganfalls	25
Tabelle 8: Beobachtungszeitpunkte.....	26
Tabelle 9: Ermittelte Zeitintervalle zur Beschreibung der Behandlungsprozesse.....	27
Tabelle 10: Durchgeführte Therapie	28
Tabelle 11: Thrombolysis in cerebral infarction Scale	29
Tabelle 12: Komplikationen während des stationären Verlaufes.....	30
Tabelle 13: Schwere Komplikationen während des stationären Verlaufes.....	31
Tabelle 14: modified Rankin Scale	32
Tabelle 15: Zeitpunkt und Art der mRS-Erhebung.....	32
Tabelle 16: Angewandte statistische Tests	34
Tabelle 17: Demographische Daten der Vergleichsgruppen	37
Tabelle 18: Genaue Lokalisation des zugrunde liegenden Gefäßverschlusses	38
Tabelle 19: Klinische und radiologische Scores	38
Tabelle 20: NIHSS ECC nach Lokalisation des Gefäßverschlusses	39
Tabelle 21: CVRF, kardiale & andere Vorerkrankungen	41
Tabelle 22: Neurologische Vorerkrankungen	41
Tabelle 23: Ätiologie des Schlaganfalls	42
Tabelle 24: Zeitintervalle zur Beschreibung der Behandlungsprozesse.....	43
Tabelle 25: Intubation, Lysetherapie und deren Kontraindikation.....	45
Tabelle 26: Änderungen im NIHSS während der Verlegung in Abhängigkeit der Lysetherapie	46
Tabelle 27: TICl-Scale und frustrane Rekanalisationsversuche.....	46
Tabelle 28: Dichotomisierung des TICl-Scale	47
Tabelle 29: Alle aufgetretenen Komplikationen	47
Tabelle 30: Anteil der schweren Komplikationen von allen Komplikationen.....	48
Tabelle 31: Anzahl aller schweren internistischen Komplikationen pro Patient.....	48
Tabelle 32: Anzahl aller schweren neurologischen Komplikationen pro Patient	49

Tabelle 33: Anzahl aller schweren Komplikationen pro Patient.....	49
Tabelle 34: pmRS Wert vor dem aktuellen Schlaganfall	50
Tabelle 35: mRS Wert bei Entlassung	50
Tabelle 36: mRS Wert nach Rehabilitation	51
Tabelle 37: Dichotomisierung des mRS nach Rehabilitation und Wahrscheinlichkeitsberechnung für ein gutes Outcome	55
Tabelle 38: Wahrscheinlichkeitsberechnung für einen mRS 0 – 3 in Abhängigkeit demographischer Daten, Vorerkrankungen und Thrombuslokalisation..	56
Tabelle 39: Wahrscheinlichkeitsberechnung für einen mRS von 0 – 3 in Abhängigkeit von Komplikationen im stationären Verlauf	58
Tabelle 40: Wahrscheinlichkeitsberechnung für einen mRS von 0 – 3 in Abhängigkeit von ausgewählten Zeitintervallen	59
Tabelle 41: Wahrscheinlichkeitsberechnung für einen mRS von 0 – 3 in Abhängigkeit von NIHSS, Intubation, Lysetherapie und TICI-Scale	61
Tabelle 42: Korrelationsanalyse demographischer Parameter und unbekanntem Onsets mit dem mRS-Wert nach Rehabilitation	62
Tabelle 43: Korrelationsanalyse schwerer Komplikationen mit dem mRS-Wert nach Rehabilitation	63
Tabelle 44: Korrelationsanalyse der Lysetherapie, des NIHSS ECC, der Intubation und des TICI mit dem mRS-Wert nach Rehabilitation	64
Tabelle 45: Korrelationsanalyse ausgewählter Zeitintervalle mit dem mRS-Wert nach Rehabilitation.....	65
Tabelle 46: Optimierung der Behandlungszeiten der Sekundärverlegungen über den Zeitraum 2015 / 2016.....	66
Tabelle 47: mRS Werte der Sekundärverlegungen nach Rehabilitation für die Jahre 2015 & 2016	68

Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
aHT	arterieller Hypertonus
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
CT	Computertomographie
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
DA	Direktaufnahmen
ECC	endovascular capable centers
ICB	Intrazerebrale Blutung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LVO	Large Vessel Occlusion
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	mechanische Thrombektomie
nECC	non-endovascular capable centers
NEVAS	Neurovaskuläres Versorgungsnetzwerk Südwestbayern
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OR	Odds Ratio
SV	Sekundärverlegungen
TEMPiS	Telemedizinisches Pilotprojekt zur integrierten Schlaganfallversorgung in Südostbayern
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TICI	thrombolysis in cerebral infarction Scale
V.a.	Verdacht auf
VE	Vorerkrankung
VHF	Vorhofflimmern
Z.n.	Zustand nach

Einleitung

1.1. Der Schlaganfall

Der Schlaganfall gehört zur Gruppe der zerebrovaskulären Krankheiten (ICD-10: I60 – I69). In dieser Gruppe werden verschiedene Diagnosen zusammengefasst, der ischämische Hirninfarkt (ICD-10: I63) stellt mit ca. 80% der Fälle den größten Anteil dar. [1]

Definiert wird der ischämische Hirninfarkt als Episode neurologischer Dysfunktion auf Grund von fokaler zerebraler, spinaler oder retinaler Infarzierung. [2] Pathophysiologischer Hintergrund ist ein akuter thromboembolischer Verschluss einer hirnversorgenden Arterie.

1.1.1. Epidemiologie des Schlaganfalls

Für das Jahr 2015 konnten in Deutschland über die Diagnosedaten der Krankenhäuser 365.226 Patienten mit einer der Diagnosen aus der Gruppe der zerebrovaskulären Krankheiten identifiziert werden. Auf Bayern bezogen waren es 53.741 Patienten. [3] Die Inzidenz wurde in einer prospektiven Studie des Erlanger Schlaganfallregisters auf 174 Schlaganfälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt. Dabei lag die Inzidenz des ischämischen Hirninfarkts bei 137 pro 100.000 Einwohner. [4]

In den letzten Jahren ist die Inzidenz stetig gefallen, dennoch muss in den kommenden Jahrzehnten mit einem Anstieg der absoluten Zahl der betroffenen Patienten gerechnet werden. Ursächlich sind vor allem die fortschreitende Alterung und der demographische Wandel der Bevölkerung. [5, 6]

2015 wurden deutschlandweit in der Gruppe der zerebrovaskulären Krankheiten 56.982 Sterbefälle verzeichnet. Das entsprach 69,8 Sterbefällen pro 100.000 Einwohner. Diese Krankheitsgruppe repräsentierte mit 6,2% von insgesamt 925.200 Sterbefällen die zweithäufigste Todesursache, nach den ischämischen

Herzkrankheiten. Weltweit konnte in den letzten zwei Jahrzehnten zwar ein Rückgang der Mortalität beobachtet werden. Der Schlaganfall bleibt jedoch ein Hauptgrund für schwere Behinderung im Erwachsenenalter, vor allem in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen. [7, 8]

1.1.2. Schlaganfallsymptomatik

Die Symptomatik eines akuten Schlaganfalls hängt von der Lokalisation der zerebralen Durchblutungsstörung und dem daraus resultierenden neurologischen Defizit ab. Das klinische Erscheinungsbild ist daher, je nach betroffener Hirnregion, sehr variabel.

Die klassischen Symptome eines akuten Schlaganfalls können bestimmten arteriellen Versorgungsgebieten zugeordnet werden. Schlaganfälle der vorderen Strombahn, d.h. Verschlüsse der A. carotis interna und ihrer Hauptäste, können sich beispielsweise als neu aufgetretene motorische und sensible Halbseitensyndrome, Aphasien oder neuropsychologische Veränderungen äußern. Ataxien, Schwindel und Gesichtsfeldausfälle sind typische Symptome eines Schlaganfalls der hinteren Strombahn, also dem Versorgungsgebiet der A. basilaris.

1.1.3. Schlaganfalldiagnostik

Stellt sich der klinische Verdacht eines akuten Schlaganfalls, ist es essentiell die Ursache der Symptomatik schnellstmöglich herauszufinden. In 80 – 85% der Fälle handelt es sich um einen ischämischen Hirninfarkt, in 15 – 20% um eine intrazerebrale Blutung bzw. Subarachnoidalblutung. Da je nach Diagnose spezifische Therapiestrategien erforderlich sind, sind bildgebende Verfahren zur Diagnosesicherung von herausragender Bedeutung. [9, 10]

Sowohl die kraniale Computertomographie (cCT) als auch die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) haben einen hohen Stellenwert in der Schlaganfalldiagnostik. In der Frühphase eines Schlaganfalls ist bei der reinen Erkennung des Schlaganfalls die MRT der nativen cCT überlegen. Vorteile der CT

sind jedoch die beinahe ubiquitäre Verfügbarkeit und die schnelle, unkomplizierte Durchführbarkeit, auch bei überwachungspflichtigen Patienten. [10]

Für einen schnellen und effektiven Ausschluss intrazerebraler Blutungen (ICB) ist die native cCT der Goldstandard. Im Anschluss daran kann ohne viel Zeitverlust eine CT-Angiographie der hirnversorgenden Gefäße durchgeführt werden. Auf diese Weise können Gefäßverschlüsse mit hoher Aussagekraft nachgewiesen werden. [11]

Des Weiteren lassen sich mit bildgebenden Verfahren zur Darstellung der zerebralen Perfusion, Infarktkern und Penumbra (= „Tissue at Risk“) gut voneinander differenzieren. Auch hier ist die CT der MRT ebenbürtig. Mithilfe der Perfusions-CT kann unter anderem auch außerhalb des therapeutischen Zeitfensters entschieden werden einen individuellen Heilversuch zu starten, solange die Penumbra noch groß und der Infarktkern klein ist (= signifikantes Mismatch). Sind Penumbra und Infarktkern nicht mehr voneinander zu differenzieren oder zum Großteil deckungsgleich, spricht man von einem signifikanten Match. [10, 12]

Die Ziele der Bildgebung sind somit, neben einem zügigen Ausschluss von Differentialdiagnosen, die schnelle Identifizierung des verschlossenen Gefäßes sowie die Differenzierung und die Verhältnisbestimmung von Infarktkern zu Penumbra. Anhand der dadurch gewonnenen Informationen können eine adäquate Therapie eingeleitet und eine mögliche Prognose zum Therapieerfolg abgeleitet werden. [9-13]

1.2. Therapie des akuten Schlaganfalls

1.2.1. Grundlagen

Bei einem akuten Schlaganfall gehen pro Minute 1,9 Millionen Neurone zugrunde, pro Stunde 120 Millionen. Dieser rapide, irreversible Zelluntergang und damit der zeitkritische Hintergrund der Schlaganfalltherapie werden in einem der Leitsätze der Neurologie verdeutlicht: „Time is brain“. [14]

Während eines akuten Schlaganfalls können unterschiedlich schwer betroffene Regionen im Gehirn identifiziert werden. Als Infarktkern wird die Region bezeichnet, die ischämiebedingt bereits nekrotisiert und damit irreversibel geschädigt ist. Dieser Kern ist umgeben von einer Zone der Minderperfusion, der Penumbra. Die Perfusion reicht in der Penumbra noch aus um einen sofortigen Zelltod zu verhindern, aber nicht um Membranprozesse und die Zellkommunikation aufrechtzuerhalten oder wieder in Gang zu setzen. [15]

Der Effekt der Schlaganfall-Akuttherapie besteht darin, die potenziell reversibel geschädigten Zellen der Penumbra zu schützen und die Expansion des Infarktkerns auf Kosten der Penumbra möglichst aufzuhalten. Denn je mehr Gewebe geschützt werden kann, desto geringer ausgeprägt ist das spätere neurologische Defizit. Es ist daher essentiell und Ziel der Akuttherapie, die Reperfusion der Penumbra möglichst frühzeitig und schnell zu erreichen, denn umso günstiger ist das funktionelle Outcome der Patienten. [12, 16-18]

Üblicherweise wird das Outcome bei Schlaganfallpatienten anhand des modified Rankin Scale (mRS) gemessen. Bei der Bestimmung des mRS werden zwischen 0 und 6 Punkte für den Schweregrad der Betroffenheit nach einem Schlaganfall vergeben; 0= keinerlei residuelle Symptomatik, 6= Tod (genaue Definition der Werte in Tabelle 14). [19]

1.2.2. Medikamentöse systemische Thrombolysetherapie

Die medikamentöse systemische Thrombolyse war lange die einzige kausale Therapiemöglichkeit des akuten Schlaganfalls, von der die Patienten nachweisbar profitierten. 1995 veröffentlichte das National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) eine randomisierte Studie zur Lysetherapie. Es konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Gabe von Alteplase (= rekombinanter tissue type plasminogen activator = rt-PA) innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn (Onset), das 90-Tage-Outcome der Patienten signifikant verbesserte. Im Vergleich zu der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe, ging jedoch mit der Lysetherapie ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen einher. Die Gesamtmortalität war in der Alteplasegruppe dabei aber nicht signifikant höher. [20]

Die Effektivität und Sicherheit der Lysetherapie wurden daraufhin in mehreren Studien genauer untersucht. In einer Meta-Analyse dieser Studien hatten Patienten, die im Zeitfenster von 1,5 Stunden nach Symptombeginn lysiert wurden, eine Odds Ratio von 2,81 für ein besseres Outcome. Für Patienten, die innerhalb von 1,5 – 3 Stunden nach Onset lysiert wurden, lag die Odds Ratio bei 1,55. [21] Auch für das Zeitfenster von 3 – 4,5 Stunden konnte in späteren Studien ein moderater, aber dennoch signifikant positiver Effekt der Lysetherapie festgestellt werden. Nach Überschreiten des Zeitfensters von 4,5 Stunden konnte jedoch kein positiver Nutzen der Lysetherapie mehr festgestellt werden. [22, 23]

Die Number needed to treat (NNT) zeigte ebenfalls eine Zeitabhängigkeit. So war die NNT für das Zeitfenster bis 3 Stunden mit ca. 1 von 3 Patienten etwa halb so groß wie für das Zeitfenster 3 – 4,5 Stunden mit ca. 1 von 6 Patienten. Die Number needed to harm (NNH) blieb in beiden Zeitfenstern mit 1 von 35 Patienten ungefähr gleich. D.h. Patienten die nicht im 3 Stunden Zeitfenster lysiert wurden, konnten immer noch von einer Lysetherapie innerhalb von 4,5 Stunden profitieren, bei gleichbleibendem Risiko. [24]

Während in den oben genannten Zeitfenstern kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe in der Mortalität auftrat, wurde für das Intervall von 4,5 – 6 Stunden eine signifikante Hazard Ratio, also ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, von 1,45 gezeigt. [21]

Das therapeutische Zeitfenster von Onset bis Start der Lysetherapie wurde somit in den aktuell gültigen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) auf

maximal 4,5 Stunden begrenzt. Über 4,5 Stunden hinaus kann allerdings unter Erfüllung bestimmter radiologischer Kriterien (z.B. Mismatch-Bildgebung mittels CT-Perfusion) das Zeitfenster auf 6 Stunden erweitert werden. [25]

Der Erfolg der Lysetherapie wird neben dem Zeitintervall von Onset bis zum Start der Lysetherapie von verschiedenen anderen Faktoren limitiert. Maßgeblichen Einfluss haben die Thrombuslast sowie die genaue Lokalisation des Gefäßverschlusses. Größere und weiter proximal gelegene Thromben haben dabei eine geringere Wahrscheinlichkeit durch die medikamentöse Thrombolyse aufgelöst zu werden. Die Prognose und das Outcome dieser Patienten sind dementsprechend schlecht. [11, 16, 26] Im Gegensatz dazu limitieren weder das Alter (auch >80 Jahre) noch der Schweregrad des Schlaganfalls (gemessen am NIHSS – Kapitel 2.2.2.) die Lysetherapie. [27]

Die häufigsten Kontraindikationen der Lysetherapie sind unter anderem die Einnahme von oralen Antikoagulantien, derangierte Blutgerinnungsparameter oder eine Thrombozytopenie, Z.n. einem größeren operativen Eingriff in den letzten 14 Tagen, Hinweise auf ein aktives Blutungsgeschehen oder intrakranielle Blutungen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, therapieresistenter Hypertonus mit Werten von >185/110 mmHg und ein über 4,5 Stunden vorangeschrittenes Zeitfenster. [28]

1.2.3. Mechanische Thrombektomie

Die mechanische Thrombektomie (MT) ist ein kathetergestütztes Verfahren zur Rekanalisierung von Verschlüssen der Hirnversorgenden Arterien.

Über einen intraarteriellen Zugang werden Mikrokatheter mit verschiedenen bestückten Spitzen (Devices) unter radiologischer Darstellung der Gefäße (digitale Subtraktionsangiographie) bis zum Gefäßverschluss vorgeschoben. Mit diesen Devices bieten sich dem neuroradiologischen Interventionalisten nun verschiedene Optionen zur mechanischen Thrombektomie und Rekanalisierung des Gefäßes. 2004 wurde in den USA der „MERC1“-Retriever als erstes Device zur mechanischen Thrombektomie zugelassen. Die Rekanalisationsraten mit Devices der ersten Generation waren jedoch noch niedrig. In den darauffolgenden Jahren setzten einige Interventionalisten selbstexpandierende Stents oder Koronarstents Off-Label zur

mechanischen Thrombektomie bei Schlaganfallpatienten ein. Daraufhin wurde die Anwendung diverser Devices systematisch analysiert und einige erschienen letztendlich praktikabel. Aus den Erfahrungen dieser Versuche wurde schließlich die Entwicklung der Stent-Retriever angestoßen. [29, 30]

Diese Stent-Retriever werden über einen dünnen Führungsdraht durch den Thrombus gebohrt. Der Stent wird über die gesamte Länge des Thrombus platziert und unter permanenter radiologischer Kontrolle freigesetzt. Im besten Fall kann der Thrombus durch dieses Manöver von der Gefäßwand abgelöst werden. Anschließend wird der Stent wieder über den proximal liegenden Katheter zurückgezogen und der Thrombus geborgen, „retrieved“. Dabei wird ein kontinuierlicher Sog an den Katheter gelegt um den Thrombus möglichst vollständig zu bergen und keine distal gelegenen Gefäßabschnitte mit Thrombusfragmenten zu embolisieren.

Neben diesen iatrogenen Embolien sind weitere Komplikationen der MT unter anderem Gefäßperforationen und -dissektionen beim Vorschieben des Drahtes bzw. beim Expandieren des Stents. Dabei kann es zu schweren Blutungen kommen. Komplikationen an der Punktionsstelle wie Blutungen oder die Ausbildung eines Aneurysma spurium können ebenfalls auftreten.

Der vielversprechende Ansatz der mechanischen Thrombektomie erlitt 2013 nach der Veröffentlichung von drei randomisierten Studien [31-33] einen herben Rückschlag. Im Vergleich zur systemischen Lysetherapie konnte kein Vorteil im Sinne eines besseren Outcomes festgestellt werden. [34] Später wurde Kritik an Design und Methodik der Studien laut. So wurden beispielsweise Patienten in die MT-Gruppe eingeschlossen, die keinen Verschluss eines großen hirnversorgenden Gefäßes (Large Vessel Occlusion – LVO) hatten. Außerdem wurden ausschließlich Devices der ersten Generation verwendet. [35] Mit dem Einsatz von Devices der neuen Generation hätte jedoch nicht nur eine höhere Rekanalisationsrate, sondern auch eine signifikante Verbesserung im Outcome der Patienten erreicht werden können. [36] Die tatsächliche Effektivität der MT kam so nicht in vollem Umfang zur Darstellung.

2015 wurden in schneller Abfolge fünf neue prospektive, randomisierte Studien [37-41] veröffentlicht. Es konnte eindeutig bewiesen werden, dass bei

Schlaganfallpatienten mit LVO die MT der medikamentösen Thrombolysetherapie überlegen war.

Die guten Ergebnisse der zuerst veröffentlichten Studie, MR CLEAN [37], führten dazu, dass die anderen Studien vorzeitig beendet wurden. In allen fünf Studien wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen Gefäßverschluss der vorderen Strombahn hatten. Die Patienten wurden dabei in zwei Gruppen aufgeteilt. In der Behandlungsgruppe wurde zusätzlich zur bestmöglichen Standardtherapie inklusive Lysetherapie eine MT durchgeführt. Die Kontrollgruppe wurde nur mit der bestmöglichen Standardtherapie und Lysetherapie behandelt. Das Patientenkollektiv war über alle fünf Studien homogen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Basischarakteristika, der exakten Lokalisation des Gefäßverschlusses, der Durchführungsrate der medikamentösen Lysetherapie, dem Zeitraum bis zur Randomisierung oder dem initialen NIHSS und dem ASPECT Score (für beide Scores: Kapitel 2.2.2). Das Studiendesign setzte voraus, dass die Intervention an einem Zentrum mit ausreichend Erfahrung durchgeführt, ein LVO mittels CT-Angiographie radiologisch nachgewiesen, ein Zeitintervall von 6 Stunden (außer REVASCAT mit <8 Stunden [40]) von Onset bis zur Leistenpunktion eingehalten und Devices der neuen Generation verwendet wurden. [42, 43]

Unterschiede gab es jedoch in der Methodik der Studien. MR CLEAN war mit insgesamt 500 Patienten die größte Studie. Neben der MT konnte hier auch eine intraarterielle medikamentöse Thrombolyse eingesetzt werden. [37] Die EXTEND IA Studie verwendete die Perfusions-CT um Patienten mit großem Infarktkern und damit bereits irreversiblen Schäden identifizieren und dann ausschließen zu können. [38] Die ESCAPE Studie hatte den Ansatz die Workflow Zeiten zu minimieren. Das Zeitintervall von CT bis Leistenpunktion war auf maximal 1 Stunde angesetzt, von CT bis zur ersten darstellbaren Reperfusion der A. cerebri media auf maximal 1,5 Stunden. [39] Die REVASCAT Studie schloss Patienten mit einem Zeitintervall von 8 Stunden von Onset bis Leistenpunktion ein. Falls 30 Minuten nach Beginn der Lysetherapie noch keine Rekanalisierung eingetreten war oder eine Kontraindikation zur Lysetherapie bestand, wurden die Patienten zur MT randomisiert. [40] Die SWIFT PRIME Studie untersuchte nach Einleitung der Lysetherapie die Verwendung von Stent Retrievern in der MT-Gruppe. [41]

Die Ergebnisse der fünf Studien zeigten ein deutlich besseres 90-Tage-Outcome für Patienten der MT-Gruppe (Abbildung 1). Während in der Kontrollgruppe 26,5% der

Patienten mit einem 90 Tage mRS von 0 – 2 funktionell unabhängig waren, waren es in der MT-Gruppe 46,0%. Dieser deutliche Unterschied trat bei allen Patienten auf, unabhängig von der zusätzlichen Durchführung einer medikamentösen Lysetherapie. Die NNT um das Outcome eines Patienten um 1 Punkt auf der mRS-Skala zu verbessern, war 2,6. Die Chancen eines Patienten auf ein besseres Outcome wurden, im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie, durch eine MT also mehr als verdoppelt. 38% der Patienten der MT-Gruppe hatten ein besseres Outcome, einen mRS von 0 – 2 hatten 20% mehr als in der Kontrollgruppe. [43]

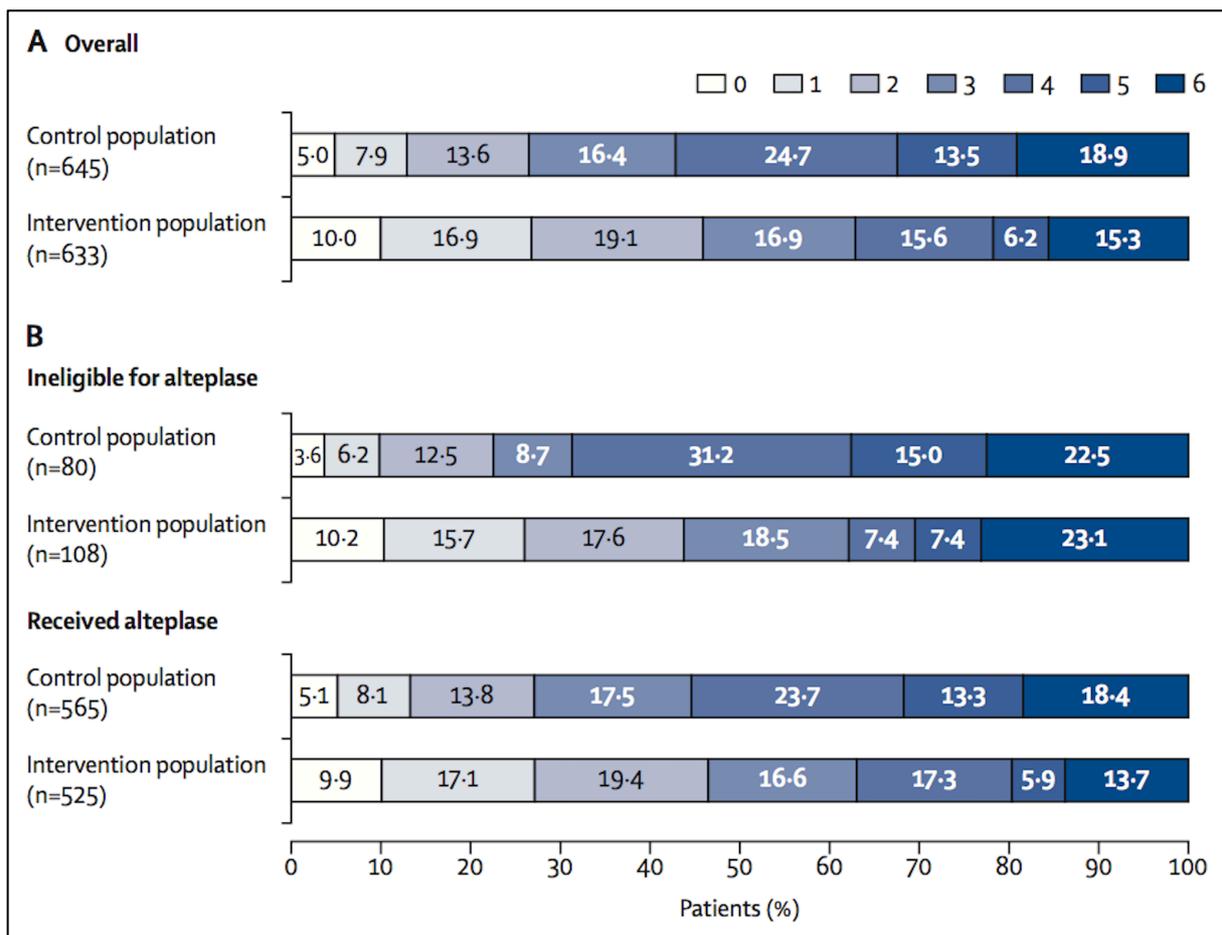


Abbildung 1: Zusammenfassung des 90 Tage mRS der fünf Studien von 2015

Quelle: Goyal et al. 2016 – „Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials“ [43]

Des Weiteren gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich intrazerebraler Blutungskomplikationen. In der Kontrollgruppe hatten im Verlauf 4,3% eine ICB, in der MT-Gruppe 4,4%. Auch Unterschiede in der Mortalitätsrate waren statistisch nicht signifikant. In der Kontrollgruppe starben 18,9% der Patienten, in der MT-Gruppe 15,3%. [43]

Aufgrund dieser überzeugenden Datenlage wurde die mechanische Thrombektomie noch 2015 in die Leitlinien zur Schlaganfallbehandlung aufgenommen. Die MT wird empfohlen zur Behandlung von großen Gefäßverschlüssen der vorderen Strombahn innerhalb von 6 Stunden nach Onset. In Ausnahmefällen auch später, wenn die bildgebende Diagnostik auf einen noch bestehenden Nutzen schließen lässt. Auch für Verschlüsse der A. basilaris, also der hinteren Strombahn, wird die MT in Kombination mit i.v. Alteplase empfohlen, allerdings ohne Angabe einer oberen zeitlichen Grenze. Die MT sollte bei fehlender Kontraindikation immer unter laufender systemischer Lysetherapie durchgeführt werden. Dabei sollte aber weder die Einleitung der Lysetherapie, noch die der MT verzögert werden. [25]

1.2.4. Stationäre Akuttherapie

Die stationäre Akuttherapie eines Schlaganfallpatienten hängt von den Möglichkeiten des versorgenden Krankenhauses ab. Goldstandard ist die Behandlung auf sogenannten Stroke Units, Stationen, die auf die Versorgung von Schlaganfallpatienten spezialisiert sind. In Deutschland werden diese Stationen üblicherweise von einem multidisziplinären und speziell ausgebildeten Team aus Ärzten, Pflegekräften, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden und Sozialarbeitern versorgt. [44]

Komplikationen während des stationären Verlaufes haben einen großen Einfluss auf das Langzeit-Outcome und die Mortalität von Schlaganfallpatienten. Die kontinuierliche Überwachung auf Stroke Units bietet die Möglichkeit, Komplikationen zu vermeiden bzw. frühzeitig zu erkennen und rasch darauf zu reagieren, wodurch die Prognose verbessert wird. Patienten, die auf Stroke Units behandelt wurden, sind, im Vergleich zu Patienten auf einer Normalstation, mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Jahr nach dem Schlaganfall noch am Leben und selbstständig. [45-47]

1.3. Konzepte zur flächendeckenden Versorgung von Schlaganfallpatienten

Mit der Etablierung der Effektivität der Lysetherapie [21] wurde das bisherige Konzept der Schlaganfallversorgung vor neue Herausforderungen gestellt. Denn in den ersten Jahren nach der Einführung der Lysetherapie zeigte sich, dass nur ein Bruchteil der Patienten die eng definierten Indikationskriterien erfüllen konnte. Die meisten Patienten mussten wegen einer Überschreitung des damals noch geltenden Zeitfensters von 3 Stunden ausgeschlossen werden. [48, 49]

Ein weiteres Problem stellte das Versorgungsgefälle zwischen Ballungsräumen und ländlichen Regionen dar. In Deutschland erreichte die Versorgung in Ballungsräumen mit Krankenhäusern der Maximalversorgung und dem Aufbau von Stroke Units ein hohes Niveau. [50] Aus finanziellen und personellen Gründen konnte dieses hohe Versorgungsniveau jedoch kaum auf ländliche Regionen übertragen werden. Denn in regionalen Krankenhäusern waren nicht nur neurologische Fachrichtungen unterrepräsentiert, sondern auch die Behandlungsmöglichkeiten für Schlaganfallpatienten eingeschränkt. [51]

Um eine flächendeckende Schlaganfallversorgung zu realisieren entwickelten Levine und Gorman 1999 in den USA ein auf Telemedizin basierendes Modell („Telestroke“). Unter Telemedizin versteht man die Anwendung von modernen Telekommunikationstechnologien um Informationen und Dienstleistungen in der Medizin zeitnah auszutauschen. Erste Anwendungsversuche der Telemedizin wurden zwar schon Ende 1950 durchgeführt, mit mäßigem Erfolg. Einen Aufschwung erlebte die Telemedizin jedoch erst Anfang der 1990er Jahre im Rahmen der digitalen Revolution und des damit einhergehenden rasanten technologischen Fortschritts. [52]

Das Telestroke Modell von Levine und Gorman bildet ein Versorgungssystem ab, in dem regionale, unspezialisierte Kliniken mit auf Schlaganfallbehandlung spezialisierten Kliniken rund um die Uhr in Kontakt treten können. An das Schlaganfallversorgungszentrum können via Internet klinische Befunde, radiologisches Bildmaterial und Laborwerte übersendet werden. Ein Facharzt für Neurologie sichtet das Material und kann parallel über einen Video-Livestream den in der regionalen Klinik liegenden Patienten anamnestizieren und körperlich untersuchen. Anschließend können z.B. eine adäquate Therapie delegiert oder eine

Verlegung organisiert werden. Dadurch sollen eine fachspezifische Behandlung auch in unspezialisierten regionalen Kliniken ermöglicht und der Einflussradius des Versorgungszentrums maximiert werden. Voraussetzung sind die technische Ausstattung der Kliniken und die Ausbildung des Personals in der korrekten Nutzung der Technik. [53]

Auf diesem Modell basierend, bauten Wiborg et al. das erste Telestroke Netzwerk in Süddeutschland auf. Es konnte bald gezeigt werden, dass dadurch die Versorgung von Schlaganfallpatienten in regionalen Krankenhäusern verbessert wurde. [54] Für die weitere Entwicklung solcher Netzwerke sprach die American Stroke Association einige Empfehlungen aus:

Ein Schlaganfallversorgungsnetzwerk sollte unter anderem

- die zeitnahe Identifizierung, Transport, Behandlung und Rehabilitation von Schlaganfallpatienten in einer Region sichern,
- sowohl Qualitätsmarker und Vorgaben zur Qualitätssicherung formulieren als auch standardisierte Prozeduren in den Kooperationskliniken einführen,
- Abläufe und Ressourcen koordinieren um eine optimale patientengerechte Behandlung zu garantieren,
- regionale Kliniken an Schlaganfallversorgungszentren anbinden mithilfe von Telemedizin und Transportsystemen um einer regionalen Unterversorgung entgegenzuwirken und ein flächendeckendes System zur Schlaganfallprävention, -therapie und -rehabilitation zu etablieren. [55]

In Deutschland wurde 2003 das „telemedizinische Pilotprojekt zur integrierten Schlaganfallversorgung in Südostbayern“ (TEMPiS) gestartet. In diesem Projekt waren 2 Schlaganfallzentren und 12 regionale Kliniken vernetzt. Kernelemente waren die Implementierung von internistisch geführten Stroke Units in den regionalen Kliniken und deren Zugriff auf einen rund um die Uhr von Neurologen besetzten telemedizinischen Konsildienst. [51]

Mit der Umsetzung von TEMPiS konnte gezeigt werden, dass die Anwendung der Lysetherapie über Telemedizin in regionalen Kliniken sicher und effektiv durchführbar war. Die Rate an schweren Blutungskomplikationen war vergleichbar mit der in den großen Lysestudien [21] angegebenen Rate. [56] Außerdem konnte kein signifikanter Unterschied in der Komplikationsrate oder Mortalität zwischen den Patienten festgestellt werden, die an einer der regionalen Kliniken oder an einem

Versorgungszentrum behandelt wurden. Auch das Langzeit Outcome der Vergleichsgruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander und war ebenfalls mit dem Outcome der großen Lysestudien vergleichbar. [57]

Über einen Zeitraum von fast 10 Jahren (02/2003-12/2012) konnte innerhalb des TEMPiS – Netzwerkes die Lyserate von 0,4% auf 15,5% aller Schlaganfallpatienten erhöht werden. Das Zeitintervall von Onset bis Start der Behandlung konnte von im Mittel 150 Minuten auf 120 Minuten verkürzt werden. Der Anteil an Patienten, die dabei innerhalb der ersten 60 Minuten nach Aufnahme lysiert wurde, konnte von 26% auf 80% erhöht werden. [58]

1.4. NEVAS – Neurovaskuläres Versorgungsnetzwerk Südwestbayern

Die Einführung der mechanischen Thrombektomie als neuer Therapieansatz für Schlaganfallpatienten mit LVO [25, 42] stellte das Gesundheitssystem wiederum vor besondere Herausforderungen. Denn bisher kann die MT nur an qualifizierten Zentren, meist Kliniken der neurovaskulären Maximalversorgung, durchgeführt werden. [59, 60] Schätzungen zufolge bestünde für 2,9% aller Schlaganfallpatienten die Indikation zur MT. Würden Schlaganfallpatienten jedoch innerhalb von 6 Stunden nach Onset an einem Zentrum mit Möglichkeit zur MT aufgenommen werden, könnte dieser Anteil sogar auf 10,5% steigen. [61]

In den Jahren 2010 bis 2014 stieg in Deutschland die Anzahl der Kliniken, die über die Möglichkeit zur MT verfügten, von 60 auf 127 an. Im gleichen Zeitraum stieg die MT-Rate von 1634 auf 5526 Prozeduren pro Jahr. 2014 wurden an der Hälfte der Zentren im Schnitt lediglich weniger als 16 mechanische Thrombektomien durchgeführt. Dahingegen entfielen 84% aller Interventionen wiederum auf die Hälfte der Zentren. Bundesweit wurden nur 2,3% aller Schlaganfallpatienten mechanisch thrombektomiert. [50] Zentren die durchschnittlich mehr Interventionen durchführten, hatten dabei eine höhere Rate an erfolgreichen Rekanalisationen. Patienten profitierten daher von eingespielten Teams und reibungslosen Abläufen ebenso wie von der Erfahrung und Übung der neuroradiologischen Interventionalisten. [62]

Um möglichst vielen Patienten die bestmögliche Therapie anbieten zu können und eine flächendeckende Maximalversorgung nach neuesten Standards zu realisieren, mussten bestehende Versorgungssysteme neu ausgerichtet werden. [63] Auf den bereits existierenden telemedizinischen Versorgungsnetzwerken aufbauend, ging die Struktur der Neurovaskulären Versorgungsnetzwerke hervor. In diesen regional und überregional organisierten Netzwerken sollten alle Patienten mit neurovaskulären Krankheiten interdisziplinär behandelt werden können. Dabei stand die Möglichkeit innovative Therapiekonzepte anzuwenden im Vordergrund. Das entwickelte einerseits durch höhere Fallzahlen einen hohen Erfahrungsgrad der Zentren, während andererseits diese gewonnene Expertise weiträumig zugänglich wurde. [64]

Mit dem „Neurovaskulären Versorgungsnetzwerk Südwestbayern“ (NEVAS) wurde eine Struktur geschaffen, die die Ansprüche an eine moderne und flächendeckende Maximalversorgung von Schlaganfallpatienten erfüllen kann.

Klassische Telestroke Netzwerke ermöglichten eine flächendeckende Lysetherapie für Schlaganfallpatienten. Durch NEVAS wird nun auch die mechanische Thrombektomie flächendeckend verfügbar gemacht. Dafür sind über ein telemedizinisches Netzwerk 3 Zentren der Maximalversorgung mit insgesamt 16 regionalen Kooperationskliniken (Tabelle 1) verbunden. [65]

Tabelle 1: NEVAS Kooperationskliniken und übergeordnete Versorgungszentren

Klinikum der Universität München, Campus Großhadern	Bezirkskrankenhaus Günzburg	Klinikum Ingolstadt
KH Fürstenfeldbruck	KH Donauwörth	KH Neuburg an der Donau
KH Garmisch-Partenkirchen	KH Kaufbeuren*	KH Eichstätt
KH Landsberg am Lech	KH Kempten*	KH Weißenburg
KH Starnberg	KH Memmingen*	KH Pfaffenhofen
KH Murnau*	KH Nördlingen	
KH Wolfratshausen	KH Füssen	

* Kooperationskliniken der Stufe 2

NEVAS ist nach einem Stufensystem aufgebaut. Die Zentren (Stufe 3) bieten mit Fachrichtungen wie Neurologie, Neuroradiologie, Neurochirurgie und Gefäßchirurgie die Möglichkeit der Schlaganfallmaximalversorgung durch ständige Interventionsbereitschaft und Stroke Units. Ein neurologisch geleiteter, telemedizinischer Konsildienst wird den jeweiligen regionalen Kooperationskliniken rund um die Uhr zur Verfügung gestellt.

Stufe 2 Krankenhäuser sind Kooperationskliniken mit eigenen neurologischen Abteilungen und Stroke Units. Die Möglichkeit zur Maximalversorgung, insbesondere zur MT, ist hier jedoch nicht gegeben, so dass diese Kliniken das Netzwerk primär zur Patientenverlegung nutzen.

Krankenhäuser der Stufe 1A und 1B sind Kooperationskliniken ohne neurologische Fachabteilung, aber mit internistisch geführten Stroke Units. 1B Kliniken verfügen während der Regelzeiten über einen neurologischen Hausdienst, während 1A Kliniken diese Möglichkeit nicht haben. Kliniken der Stufe 1 nutzen daher die volle Bandbreite der telemedizinisch angebotenen Maximalversorgung der Versorgungszentren.

Die 3 Zentren sind jeweils für die Kooperationskliniken in ihrer Region zuständig. So wird eine telemedizinische Betreuung von maximal 6 Kooperationskliniken pro Zentrum gewährleistet. Bei Versorgungsengpässen an einem der Zentren können die Patienten direkt von einem anderen Versorgungszentrum mit freien Kapazitäten übernommen werden.

Patienten mit einem akuten Schlaganfall und der Indikation zur mechanischen Thrombektomie werden nach dem „Drip-and-Ship“ Prinzip von den Kooperationskliniken zu den Versorgungszentren verlegt. Um Diagnose und Indikation zu sichern muss zuvor in den Kooperationskliniken, neben den üblichen Untersuchungen, grundsätzlich auch eine CT-Angiographie der hirnversorgenden Gefäße ab dem Aortenbogen durchgeführt werden. Patienten mit großen Gefäßverschlüssen, die besonders von einer MT profitieren würden, können so direkt identifiziert werden. Nach der telemedizinischen Vorstellung des Patienten und Übermittlung der bildgebenden Daten, kann von einem neurologischen Facharzt ein adäquates und Patientenindividuelles Therapiekonzept entworfen werden. Patienten, die für eine MT in Frage kommen, können zur weiteren Behandlung an das Versorgungszentrum verlegt werden. [65] „Drip-and-Ship“ beschreibt dabei den Prozess, einen Patienten primär in einer Kooperationsklinik aufzunehmen und zu versorgen, eine erste Therapie einzuleiten und anschließend die Verlegung zum Versorgungszentrum zur weiteren Behandlung durchzuführen. Die Verlegung eines Schlaganfallpatienten unter laufender Lysetherapie wurde schon in den klassischen Schlaganfallnetzwerken erprobt. Im Vergleich zu direkt am Zentrum behandelten Patienten war die Drip-and-Ship-Lysetherapie genauso sicher. Insgesamt konnten eine lediglich geringe Erhöhung der Mortalität und des Risikos für intrakranielle Blutung beobachtet werden. Der Nutzen der Lysetherapie wurde dadurch nicht geschmälert. [66, 67] Bei Verlegungen innerhalb von NEVAS wird durch eine ärztliche Begleitung ein zusätzliches Maß an Sicherheit gewährleistet. Außerdem wurden für jeden Standort unter Absprache mit der zuständigen Rettungsdienstleitstelle individuelle Verlegungsabläufe etabliert und laufend evaluiert. So wird je nach Verkehrsanbindung, voraussichtlichen Verlegungszeiten oder vorhandenen rettungsdienstlichen Ressourcen eher ein bodengebundener oder ein luftgebundener Transport präferiert. Auf diese Weise können Patienten unter initiiert Primärtherapie sicher und schnellstmöglich in ein Zentrum der neurovaskulären Maximalversorgung verlegt werden.

Das NEVAS Koordinationszentrum mit Sitz am Klinikum Großhadern übernimmt innerhalb des Netzwerks Aufgaben des Qualitätsmanagements und der Qualitätssicherung. Unter anderem werden Schulungsmaßnahmen und Fortbildungen für das Personal der teilnehmenden Kooperationskliniken und des Rettungsdienstes organisiert und durchgeführt. So werden nicht nur der reibungslose Ablauf der einzelnen Behandlungsschritte, Diagnostik und Nutzung des telemedizinischen Netzwerks in den Kooperationskliniken stetig verbessert, sondern auch die Schnittstelle zwischen Rettungsdiensten und Kliniken optimiert. Die Vielzahl an einzelnen Schritten die nötig ist, damit der richtige Patient die richtige Therapie am richtigen Zentrum zur richtigen Zeit bekommt, [55] kann dadurch effizienter und professioneller gestaltet werden. [65]

1.5. Ziel der Arbeit

2015 konnte in 5 Studien [37-41] eindeutig bewiesen werden, dass die mechanische Thrombektomie (MT) der alleinigen systemischen Thrombolysetherapie überlegen war. Gerade bei schwer betroffenen Schlaganfallpatienten mit großen Gefäßverschlüssen, war die MT am effektivsten. [13] Daher wurde die MT noch Ende 2015 in die Leitlinien zur Akuttherapie des Schlaganfalls aufgenommen. [25]

Um eine flächendeckende Maximalversorgung von Schlaganfallpatienten nach neuesten Standards zu gewährleisten, mussten die bestehenden Versorgungsstrukturen jedoch überdacht und reorganisiert werden. Auf den Erfahrungen aus telemedizinischen Netzwerken aufbauend, versucht das Neurovaskuläre Versorgungsnetzwerk Südwestbayern (NEVAS) eine flächendeckende Maximalversorgung zu realisieren. [63, 65]

Die Datenlage zu Patienten, die innerhalb eines neurovaskulären Versorgungsnetzwerks speziell zur MT verlegt wurden, ist jedoch, auf Grund der Aktualität und des kurzen Zeitraums seit der Einführung der MT, noch recht unergiebig. Vor dem zeitkritischen Hintergrund der Schlaganfalltherapie ist wenig darüber bekannt, ob Patienten auch noch nach der Verlegung in ein Schlaganfallversorgungszentrum von der mechanischen Thrombektomie profitieren. Dies zu untersuchen war das Ziel der vorliegenden Arbeit. Dafür analysierten wir die Daten von Patienten aus den Jahren 2015 und 2016, die innerhalb von NEVAS mittels mechanischer Thrombektomie behandelt wurden.

Wir stellten die folgende Hypothese auf:

- Es war kein Unterschied nachweisbar im funktionellen Outcome zwischen Patienten die direkt an einem NEVAS Versorgungszentrum aufgenommen und mittels MT therapiert wurden und Patienten die primär an einer NEVAS Kooperationsklinik aufgenommen wurden und sekundär an ein Schlaganfallversorgungszentrum speziell zur MT verlegt wurden.

Als primären Endpunkt dieser Arbeit definierten wir:

- einen mRS von 0 – 3 nach Rehabilitation als ein gutes Outcome.

Außerdem definierten wir einen mRS von 0 – 2 nach Rehabilitation als ein exzellentes Outcome. Des Weiteren analysierten wir den Datensatz auf potenzielle Einflussfaktoren auf das funktionelle Outcome und untersuchten die Optimierung der Prozessqualität innerhalb von NEVAS.

2. Patienten und Methoden

2.1. Erfassung der Patienten

Es wurden insgesamt 373 Patienten an den NEVAS Versorgungszentren Klinikum Großhadern und Klinikum Ingolstadt für den Zeitraum vom 01.01.2015 – 31.12.2016 erfasst. Mithilfe des jeweiligen klinikinternen Computer- bzw. Abrechnungssystems wurden alle Patienten mit der Diagnose Schlaganfall und Therapieversuch mittels mechanischer Thrombektomie (MT) identifiziert. Außerdem wurde an beiden Versorgungszentren zur internen Qualitätssicherung ein Datensatz zu allen telemedizinischen Konsilen und den dabei erhobenen Parametern angelegt.

Einschluss in die vorliegende Arbeit fanden nur diejenigen Patienten, bei denen an den Standorten Klinikum Großhadern oder Klinikum Ingolstadt tatsächlich ein Therapieversuch mittels MT durchgeführt wurde. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die nicht von einer der NEVAS Kooperationskliniken (Tabelle 1) zuverlegt wurden. Patientendaten vom NEVAS Versorgungszentrum Bezirkskrankenhaus Günzburg wurden in dieser Arbeit nicht erfasst.

Folgende Vergleichsgruppen konnten nach diesen Kriterien definiert werden (siehe auch Abbildung 2):

1. Direktaufnahmen: 207 Patienten
2. Sekundärverlegungen: 83 Patienten.

2.2. Datenerfassung

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden zum Zweck der internen Qualitätssicherung innerhalb von NEVAS erhoben. Dazu wurden der zu den telemedizinischen Konsilen geführte Datensatz sowie die entsprechenden Patientenakten herangezogen. Die Definition der dabei erfassten Parameter orientierte sich an klinischen Erfahrungswerten und diversen Publikationen zur mechanischen Thrombektomie.

Die herangezogenen Patientenakten waren größtenteils digitalisiert und konnten an den beiden Zentren, Klinikum Großhadern und Klinikum Ingolstadt, vor Ort eingesehen werden. Es wurden Arztbriefe vom Aufenthalt in der Notaufnahme, vom stationären Aufenthalt sowie der anschließenden Rehabilitation und Wiedervorstellung in einer klinikinternen Schlaganfallambulanz herangezogen. Außerdem wurden das neuroradiologische Bildmaterial aller Untersuchungen und Interventionen mit Befundung und Dokumentation gesichtet. Des Weiteren wurden Anästhesieprotokolle zur Intervention sowie Protokolle von Rettungsdienst bzw. Notärzten ausgewertet.

Die Daten wurden in Excel-Tabellen eingetragen. Wenn bestimmte Daten nicht mehr nachvollziehbar waren, sei es aus Gründen mangelhafter Dokumentation, mangelnder Patienten-Compliance, Fehlern im Computersystem oder postinterventionelle Verlegung des Patienten ohne weiterführenden Informationsaustausch, wurden die entsprechenden Felder leer gelassen um den Datensatz nicht zu verfälschen.

Nach Abschluss der Datenerfassung wurde jedem Patienten eine eindeutige Nummerierung zugeteilt und die Daten anschließend anonymisiert. Danach wurden die Datensätze beider Standorte zusammengefügt und ausgewertet.

In den folgenden Kapiteln werden die erfassten Parameter erläutert und definiert.

2.2.1. Demographische Daten

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die demographischen Daten. Falls das Krankenhaus der Primäraufnahme eine Kooperationsklinik (Tabelle 1) war, wurde der Patient folglich auch von dieser Klinik an ein Versorgungszentrum zuverlegt.

Tabelle 2: Demographische Daten

Parameter	Definition
Patienten-ID	Nummerierung von 1 – 373
Vor- und Nachname	
Geschlecht	
Geburtsdatum	
Alter	Alter zum Zeitpunkt des Schlaganfalls
Datum des Schlaganfalls	
Krankenhaus der Primäraufnahme	Aufteilung in ECC (=Direktaufnahmen) und nECC (=Sekundärverlegungen)
Versorgungszentrum	ECC: Klinikum Ingolstadt, Klinikum der Universität München Campus Großhadern

ECC: endovascular capable center, nECC: non-endovascular capable center

2.2.2. Klinische und radiologische Befunde

Thrombuslokalisierung:

Die Lokalisation des Gefäßverschlusses, und damit die Sicherung der Diagnose „Schlaganfall“, wurde anhand einer CT-Angiographie der hirnversorgenden Gefäße ab dem Aortenbogen ermittelt. Es wurde immer der Gefäßverschluss dokumentiert, der in der primären CT-Angiographie diagnostiziert wurde. Für die Sekundärverlegungen wurde dies in der Liste der Telekonsile dokumentiert. Des Weiteren wurde bei den Sekundärverlegungen in den meisten Fällen nach der Verlegung eine sekundäre CT-Angiographie durchgeführt um die Lokalisation des Gefäßverschlusses zu verifizieren, eine Thrombusdislokation oder zwischenzeitliche spontane oder lysebedingte Rekanalisierung des Verschlusses zu detektieren.

Tabelle 3: Lokalisation des Gefäßverschlusses

Thrombuslokalisierung	Definition / Erläuterung
ACM – M1 Segment	Verschluss im „Pars sphenoidalis“ - Segment zwischen Abgang der ACM von der ACI und Abgang der ersten größeren Bifurkation
ACM – M2 Segment	Verschluss im „Pars insularis“ - Dem M1 Segment nachgeschaltetes Segment im Bereich des Cortex insularis, umfasst meistens 2 Hauptäste (Truncus superior und Truncus inferior)
Carotis-T	Verschluss der ACI im Bereich der Bifurkation mit konsekutivem Verschluss der Hauptstämme von ACA und ACM
Tandem	Verschluss der ACI und des ipsilateralen M1 Segments der ACM
ACI	Verschluss der ACI
A. basilaris	Verschluss der A. basilaris, einziges hier aufgeführtes Gefäß der hinteren Strombahn

ACM: Arteria cerebri media, ACI: Arteria carotis interna, ACA: Arteria cerebri anterior

Erhobene Scores:

Um den Schweregrad des Schlaganfalls klinisch und radiologisch einzuordnen, wurden der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) und der Alberta Stroke Program early CT Score (ASPECT Score) erhoben.

Um den NIHSS zu erheben, werden Punktwerte für bestimmte neurologische Symptome vergeben und addiert (Fragebogen siehe Anhang, Kapitel 7). Dem Patienten kann auf diese Weise ein NIHSS-Wert zwischen 0 – 42 Punkten gegeben werden. Je höher der Wert, umso ausgeprägter ist die Symptomatik und umso schlechter fällt auch das 90-Tage Outcome aus. [68]

Der NIHSS wurde vom diensthabenden Arzt in der Notaufnahme oder über das telemedizinische Konsil (für sekundär verlegte Patienten) erhoben und dokumentiert. Fehlende Werte wurden retrospektiv anhand von schriftlichen Befunden der körperlichen- und neurologischen Untersuchung im Notaufnahme Bericht geschätzt. Kasner et al. zeigten die Validität und Reliabilität eines auf diese Weise retrospektiv erhobenen NIHSS. [69]

Der Aspect Score wurde von Neuroradiologen anhand der im Versorgungszentrum aufgenommen CT-Scans erhoben und dokumentiert. Dieser Score ist nur anwendbar bei Infarkten der vorderen Strombahn. Dabei werden auf zwei standardisierten Schnittebenen zehn unterschiedliche Territorien im Stromgebiet der A. cerebri media definiert. Von maximal 10 Punkten bei keinerlei Infarktdemarkierung in einem der Territorien, wird pro demarkiertem Territorium ein Punkt abgezogen. Zwischen Aspect-Wert und NIHSS-Wert kann eine negative Korrelation beobachtet werden. [70] Ein vergleichbarer Score für Infarkte der hinteren Strombahn (Basilar artery on Computed Tomography Angiography Prognostic Score [71]) wurde zwischenzeitlich entwickelt, in der vorliegenden Arbeit jedoch noch nicht eingesetzt.

Anhand der CT-Scans der Kooperationskliniken wurde kein ASPECT Score erhoben.

Tabelle 4: Erhobene Scores

Score	Beschreibung
NIHSS nECC	Über ein Telekonsil erhobener NIHSS (nur für Sekundärverlegungen)
NIHSS ECC	Im ECC erhobener NIHSS bzw. retrospektiv geschätzter NIHSS
ASPECT Score	Im ECC erhobener ASPECT Score

Kardiovaskuläre Risikofaktoren, kardiale- und neurologische Vorerkrankungen:

Über die in den Arztbriefen dokumentierten Diagnosen konnten kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie kardiale- und neurologische Vorerkrankungen erfasst werden.

Für die Kategorien „kardiovaskuläre Risikofaktoren“ und „kardiale Vorerkrankungen“ (Tabelle 5) wurden die genannten Diagnosen einzeln erfasst. Unter den Kategorien „andere Vorerkrankungen“, „zerebrale Ischämie im Vorfeld“, „chronische neurologische Vorerkrankungen“ und „andere bzw. neuropsychiatrische Vorerkrankungen“ (Tabelle 5, Tabelle 6) wurden die dort genannten Diagnosen zusammengefasst.

Tabelle 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiale Vorerkrankungen

Kategorie	Diagnosen
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus, positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen
Kardiale Vorerkrankungen	VHF, bek. KHK, Z.n. Myokardinfarkt
Andere Vorerkrankungen	Z.n. Reanimation, Gerinnungsstörungen, PFO, Z.n. Herztransplantation, Kardiomyopathie, pulmonale Hypertonie

VHF: Vorhofflimmern, KHK: Koronare Herzkrankheit, PFO: persistierendes Foramen ovale

Tabelle 6: Neurologische Vorerkrankungen

Kategorie	Diagnosen
zerebrale Ischämie im Vorfeld	Z.n. Apoplex / TIA, Multiple Schlaganfälle in der Vorgeschichte
Z.n. intrakranieller Blutung	
Chronische neurologische Vorerkrankungen	Dementielles Syndrom, M. Parkinson, Epilepsie
Andere bzw. neuropsychiatrische Vorerkrankungen	Depression, Schizophrenie, Encephalitis, periphere Facialisparesie

TIA: Transitorische ischämische Attacke

Ätiologie des Schlaganfalls:

Die Ätiologie des Schlaganfalls wurde in den Entlassungsbriefen dokumentiert.

Zur Einteilung der Ätiologie in Tabelle 7 dienten die TOAST-Klassifikationen als Grundlage. [72] Die Kategorie „andere Ätiologie“ wurde anhand der eigenen Daten erweitert (mit * markierte Diagnosen).

Tabelle 7: Ätiologie des Schlaganfalls

Ätiologie	Definition
Kardioembolisch	Kardiale Entstehung des Embolus
Arterio-arteriell-embolisch	Entstehung des Embolus / Thrombus auf dem Boden einer signifikanten Stenosierung / Okklusion einer hirnversorgenden Arterie (meist auf Basis atherosklerotischer Wandveränderungen)
Ungeklärt	Feststellung der Ätiologie nicht möglich <ul style="list-style-type: none">• trotz extensiver Suche• bei lediglich oberflächlicher Evaluation der Ergebnisse (z.B. Tod des Patienten und keine weiterführende Diagnostik)• bei zwei oder mehr gleichwertigen, konkurrierenden Mechanismen
Andere	Periinterventionell bei Herzkatheteruntersuchung oder TAVI*, paraneoplastisch bedingte Embolie, paradoxe Embolie*, Gerinnungsstörung, vaskulitisch bedingter Verschluss, reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom*

** eigene erfasste Diagnosen, die nicht explizit in den TOAST-Klassifikationen definiert sind*

TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation

2.2.3. Zeitintervalle zur Beschreibung der Behandlungsprozesse

In Tabelle 8 werden die Beobachtungszeitpunkte definiert, die zur Berechnung der in Tabelle 9 beschriebenen Zeitintervalle benötigt wurden. Die Daten hierzu fanden sich in Arztbriefen, radiologischem Bild- und Befundmaterial sowie der Liste der Telekonsile.

Tabelle 8: Beobachtungszeitpunkte

Zeitpunkt	Definition
Symptombeginn (Onset)	Datum und Uhrzeit des Onset; falls nicht bekannt oder nicht mehr nachvollziehbar, als „unklar“ definiert; falls die Symptomatik nach dem Aufwachen aufgefallen war, als „wake-up-Stroke“ definiert
CT nECC	Uhrzeit des ersten Bildes der nativen cCT im Kooperationsklinikum
Start der Lysetherapie	Uhrzeit zu der die Lysetherapie begonnen wurde; falls keine Lysetherapie durchgeführt oder kein Zeitpunkt dokumentiert wurde, wurde das Feld freigelassen
Aufnahme ECC	Im Notaufnahme Arztbrief des Versorgungszentrums gespeicherte Aufnahme-Uhrzeit, die im Moment des Einlesens der Versicherungskarte des Patienten erfasst wurde; falls der Patient bereits stationär behandelt wurde, als „bereits stationär“ dokumentiert
CT ECC	Uhrzeit des ersten Bildes der nativen cCT im Versorgungszentrum; fällt bei Patienten der Sekundärverlegungen die ohne erneute Bildgebung sofort interveniert wurden weg (als „sofort DSA“ dokumentiert)
Erste Serie	Uhrzeit des ersten dokumentierten Bildes der DSA; definiert den Beginn der mechanischen Thrombektomie
Rekanalisierung	Uhrzeit der Reperfusion des verschlossenen Gefäßes; entweder nachvollziehbar in den dokumentierten Angiographie Bildserien oder aus der schriftlichen Dokumentation der neuroradiologischen Intervention übernommen; frustrane Rekanalisationsversuche wurden als „frustran“ dokumentiert

nECC: non endovascular capable center, ECC: endovascular capable center, cCT: kraniale Computertomographie, DSA: digitale Subtraktionsangiographie

Tabelle 9: Ermittelte Zeitintervalle zur Beschreibung der Behandlungsprozesse

Zeitintervall	Beschreibung
Onset – primäre Aufnahme	Beschreibt den Zeitaufwand präklinischer Prozesse beider Gruppen; beinhaltet das Zeitintervall „Onset – Aufnahme ECC“ der Direktaufnahmen und das Zeitintervall „Onset – Aufnahme nECC“ der Sekundärverlegungen
Onset – Aufnahme ECC	Beschreibt bei den Direktaufnahmen den Zeitaufwand der präklinischen Prozesse bis zur Aufnahme im Versorgungszentrum, bei der Sekundärverlegungen außerdem den gesamten NEVAS Prozess
Onset – erstes CT	Beschreibt das Zeitintervall „Onset – CT ECC“ der Direktaufnahmen und das Zeitintervall „Onset – CT nECC“ der Sekundärverlegungen
Onset – Lysetherapie	Beschreibt den Zeitraum von Onset bis zur Diagnosesicherung und Beginn der Lysetherapie; bei den Sekundärverlegungen fällt in dieses Intervall das Telekonsil und es wird außerdem definiert ob die Verlegung zum ECC unter laufender Lyse durchgeführt wurde
CT nECC – Aufnahme ECC	Nur bei den Sekundärverlegungen erhoben; beschreibt den Zeitaufwand der Verlegung und des gesamten NEVAS Prozesses
Onset – CT ECC	Beschreibt bei den Direktaufnahmen den Zeitaufwand der prä- und innerklinischen Prozesse, für die Sekundärverlegungen außerdem den gesamten NEVAS Prozess
Aufnahme ECC – CT ECC	Beschreibt bei den Direktaufnahmen den Zeitraum der Notaufnahme Prozesse bis zur ersten Bildgebung, bei den Sekundärverlegungen wurde nochmals die Diagnose bzw. die Thrombuslokalisierung bestätigt
Onset – Erste Serie	Beschreibt den gesamten Zeitaufwand von Beginn der Symptomatik bis zum Beginn der mechanischen Thrombektomie
Aufnahme ECC – Erste Serie	Beschreibt den Zeitaufwand der innerklinischen Prozesse im ECC von der Aufnahme bis zum Beginn der mechanischen Thrombektomie
CT ECC – Erste Serie	Beschreibt den Zeitaufwand der innerklinischen Prozesse im ECC von der Bildgebung bis zum Beginn der mechanischen Thrombektomie
CT ECC – Rekanalisierung	Beschreibt den Zeitaufwand der innerklinischen Prozesse im ECC von der Bildgebung bis zum Moment der erfolgreichen mechanischen Rekanalisierung
Erste Serie – Rekanalisierung	Beschreibt gezielt den Zeitaufwand der erfolgreichen mechanischen Rekanalisierung
Onset – Rekanalisierung	Beschreibt den gesamten Zeitaufwand aller durchgeführten Prozesse bis zum Moment der erfolgreichen mechanischen Rekanalisierung

2.2.4. Therapie und Outcome-Messung

Durchgeführte Therapie:

Die Daten hierzu wurden aus Arztbriefen, Notarztprotokollen, radiologischen Befunden und Anästhesie-Protokollen erfasst.

Bei allen in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten wurde als Therapieversuch eine mechanische Thrombektomie durchgeführt.

Tabelle 10: Durchgeführte Therapie

Therapie	Beschreibung
Lysetherapie	Dokumentation ob eine Lysetherapie durchgeführt wurde
Kontraindikation zur Lysetherapie	<ul style="list-style-type: none">• Unklares Zeitfenster• Infarktdemarkierung im CT• bestehende suffiziente Antikoagulation bzw. Einnahme von Antikoagulantien• erhöhtes Blutungsrisiko (Z.n. Operation, kürzlich stattgehabter Apoplex, Gastrointestinale Blutung)• mehrere der oben genannten Kontraindikationen• andere (bekannte maligne Neoplasie, Sepsis, kürzlich durchgeführte Lysetherapie)
Intubation	Dokumentation ob die Intervention in Intubationsnarkose oder in Stand-by (Patient ist wach, nicht intubiert) durchgeführt wurde

Thrombolysis in cerebral infarction Scale (TICI):

Der TICI-Scale (Tabelle 11) wird verwendet um das Maß an cerebraler Reperfusion nach der Rekanalisierung eines Gefäßverschlusses zu graduieren. [73]

Dieser Scale wurde von den die mechanische Thrombektomie durchführenden neuroradiologischen Interventionalisten erhoben und in deren Befundung und Dokumentation vermerkt. Falls die mechanische Thrombektomie frustan verlief, wurde dies als „frustranter Rekanalisationsversuch“ erfasst.

Tabelle 11: Thrombolysis in cerebral infarction Scale

TICI-Scale	Definition der Werte
0	Keine Reperfusion
1	Fluss hinter dem Verschluss ohne Darstellung des distal gelegenen Gefäßareals
2a	Partielle Reperfusion mit Darstellung von <50% des erwarteten Gefäßareals
2b	Partielle Reperfusion mit Darstellung von >50% des erwarteten, aber nicht gesamten Gefäßareals
3	Vollständige Reperfusion des gesamten erwarteten Gefäßareals und aller distalen Äste mit langsamen Fluss

Komplikationen während des stationären Verlaufes:

Die Komplikationen wurden anhand der Arztbriefe und Verlaufsberichte des stationären Aufenthalts erfasst.

Es wurden zuerst alle Komplikationen gesammelt erfasst und anschließend davon der Anteil an schweren Komplikationen. Durch diese Zergliederung konnte für jeden Patienten letztendlich die Anzahl aller individuell aufgetretenen schweren Komplikationen ermittelt werden.

Alle nicht kategorisierten Diagnosen in Tabelle 12 und Tabelle 13 wurden einzeln erfasst.

Tabelle 12: Komplikationen während des stationären Verlaufes

Kategorie	Diagnosen / Maßnahmen
	Pneumonie*
	ICB, Hirnödem, Reinfarkt, Epileptischer Anfall, Delirantes Syndrom
Internistische Komplikationen	STEMI, NSTEMI, kardiale Dekompensation, LAE, respiratorische Erschöpfung, ARDS, ANV, Sepsis, MOV, unklarer Infekt
Nicht zerebrale Blutungskomplikation	Hb-Abfall unklarer Genese, Epistaxis, Makrohämaturie, Gastrointestinale Blutung, bronchopulmonale Blutung, Blutung aus der Punktionsstelle
Interventionsassoziierte Komplikationen	Gefäßdissektion, Gefäßperforation, Gefäßcoiling, Luftembolie, Fremdkörperverlust, Problematik an der Punktionsstelle (AV-Fistel, Verschluss der A. femoralis, Aneurysma spurium, Leistenhämatom)
Andere Komplikationen	Septische Herdencephalitis, Reanimationspflichtigkeit, Alkoholentzugssyndrom, bestehende aktive / akute Erkrankung
	Kraniotomie, Tracheotomie

* wurde aufgrund des häufigen Auftretens nicht zu den internistischen Komplikationen gezählt, sondern extra erfasst

ANV: akutes Nierenversagen, ARDS: acute respiratory distress syndrom, EVD: externe Ventrikeldrainage, ICB: Intrazerebrale Blutung, LAE: Lungenarterienembolie, MOV: Multiorganversagen, STEMI: ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI: non-STEMI

Tabelle 13: Schwere Komplikationen während des stationären Verlaufes

Kategorie	Diagnosen
	ANV, Sepsis / Septischer Schock, MOV
	massive ICB, Schweres Hirnödem mit Mittellinienshift / Zeichen einer Einklemmung, Generalisierter Epileptischer Anfall / Status epilepticus, Reinfarkt
Komplikation des kardialen Systems	STEMI, NSTEMI, kardiale Dekompensation
Komplikation des respiratorischen Systems	Schwere Aspirationspneumonie, respiratorische Erschöpfung mit Re-Intubation, ARDS, fulminante- / zentrale- / beidseitige LAE
Interventionsassoziierte Komplikation	Gefäßperforation, Gefäßcoiling
Nicht zerebrale Blutungskomplikation	Hb-Abfall unklarer Genese, Gastrointestinale Blutung, bronchopulmonale Blutung, Hb-relevante Blutung aus der Punktionsstelle
Andere Komplikationen	Septische Herdenzephalitis, Blutung bei EVD-Anlage, Reanimationspflichtigkeit, bestehende aktive / akute Erkrankung

Outcome-Messung mittels modified Rankin Scale:

Mit dem modified Rankin Scale (mRS) können die Beeinträchtigung bzw. die Betroffenheit eines Patienten nach einem Schlaganfall graduiert werden. Dafür werden zwischen 0 und 6 Punkte vergeben. [19, 74]

Tabelle 14: modified Rankin Scale

mRS	Definition der Werte
0	Keine residuellen Symptome
1	Keine signifikante Einschränkung im Alltag trotz Symptomen
2	Leichte Einschränkung im Alltag ohne Hilfsbedürftigkeit
3	Moderate Behinderung mit leichter Hilfsbedürftigkeit, Gehen ist ohne Unterstützung möglich
4	Schwere Behinderung, Hilfsbedürftigkeit, Gehen ist nur mit Unterstützung möglich
5	Sehr schwere Behinderung, ständige Hilfsbedürftigkeit, Bettlägerigkeit, Inkontinenz
6	Tod

Der mRS wurde zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben und konnte so einen Eindruck über den Therapieverlauf vermitteln.

Der mRS Wert nach Rehabilitation stellt den primären Endpunkt der vorliegenden Arbeit dar

Tabelle 15: Zeitpunkt und Art der mRS-Erhebung

Zeitpunkt	Beschreibung
pmRS	„Pre stroke mRS“, mRS-Wert vor dem aktuellen Ereignis; aus Eigen- bzw. Fremdanamnese nachvollzogen und im Entlassungsbrief dokumentiert
mRS bei Entlassung	mRS-Wert nach Beendigung der Akuttherapie und vor Antritt einer Rehabilitation; im Entlassungsbrief dokumentiert
mRS nach Rehabilitation	mRS-Wert nach Beendigung einer Rehabilitation; der Wert wurde entweder bei Wiedervorstellung des Patienten in einer klinikinternen Schlaganfall Ambulanz erhoben und dokumentiert, oder anhand von Arztbriefen und Entlassungsbriefen der Rehabilitationskliniken nacherhoben

2.3. Datenauswertung

Am 23.06.2017 wurde die Datenerfassung abgeschlossen. Die Ergebnisse der Datenauswertung beziehen sich auf den Dokumentationsstand zu diesem Zeitpunkt. Alle Daten wurden primär in eine Excel-Tabelle eingetragen. Zur statistischen Auswertung wurde das Programm „IBM SPSS Statistics Version 24“ für MacOS verwendet. Die Excel Datei wurde hierfür in das besagte Statistik Programm importiert. Die hier verwendeten Abbildungen wurden entweder mit Excel, Power Point oder SPSS entworfen.

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden zum Zweck der internen Qualitätssicherung innerhalb von NEVAS erfasst, anschließend anonymisiert und schließlich explorativ analysiert. Bei der Auswertung der Daten arbeiteten wir mit dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU zusammen. Nach Rücksprache entschlossen wir uns keine logistische Regressionsanalyse durchzuführen, da nach den Wahrscheinlichkeitsberechnungen und Korrelationsanalysen (Kapitel 3.2) nur ein minimaler zusätzlicher Informationsgewinn zu erwarten gewesen wäre.

Alle erhobenen Daten wurden zur Beschreibung der beiden Vergleichsgruppen nach ihrer Häufigkeit analysiert. Metrische Parameter wurden hinsichtlich Mittelwert, Maximum, Minimum und Standardabweichung untersucht und beschrieben. Die Parameter wurden dabei als abhängige Variablen definiert, die beiden Gruppen waren stets als Faktorvariable eingesetzt. Kategoriale Parameter wurden über die in Kreuztabellen verwendete deskriptive Statistik hinsichtlich Häufigkeit und Prozentanteil, bezogen auf die jeweilige Gruppe, analysiert.

Angewandte statistische Tests:

Das Signifikanzniveau für statistische Tests wurde bei $p < 0,05$ angesetzt. Statistisch signifikante p-Werte werden in den Ergebnistabellen fett gedruckt dargestellt.

Es wurde untersucht ob die Ausprägung von Merkmalen in beiden Gruppen gleich verteilt war. Tabelle 16 listet die statistischen Tests und die damit untersuchten Parameter auf.

Tabelle 16: Angewandte statistische Tests

Statistischer Test	Untersuchte Parameter
T-Test für die Mittelwertgleichheit	Alter
Exakter Test nach Fisher	Geschlecht, Thrombuslokalisierung, durchgeführte Lysetherapie und deren Kontraindikationen, CVRF, alle Vorerkrankungen, TICI Scale, dichotomisierter TICI-Scale, alle Komplikationen, Ätiologie, mRS, dichotomisierter mRS, Intubation, Wahrscheinlichkeitsberechnungen
CHI ² -Test	Anzahl schwerer Komplikationen
Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	Zeitintervalle, NIHSS, ASPECT Score
Wilcoxon-Rangsummentest	NIHSS im Verlauf bei den Sekundärverlegungen

Wahrscheinlichkeitsberechnungen:

Zur Berechnung von Wahrscheinlichkeiten für den primären Endpunkt dieser Arbeit, wurde der mRS-Wert nach Rehabilitation dichotomisiert (mRS 0 – 3 vs 4 – 6). Nicht dichotome Parameter wie Alter, Zeitintervalle, NIHSS ECC und TICI-Scale wurden ebenfalls dichotomisiert. Für die Auswahl der untersuchten Parameter und die Dichotomisierung orientierten wir uns an klinischen Erfahrungswerten und zum Thema passenden Publikationen.

Die zu untersuchenden Parameter wurden in Kreuztabellen eingesetzt. Anschließend konnten die Odds Ratio als Risikoschätzer und das 95% Konfidenzintervall berechnet werden. Falls der Wert 1 im 95% Konfidenzintervall beinhaltet war, gingen wir von einem nicht signifikantem Zusammenhang aus. Zusätzlich wurden p-Werte mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Auch hier setzten wir das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$ an.

Bivariate Korrelationsanalyse:

Es wurden verschiedene Parameter hinsichtlich ihrer Korrelation mit dem mRS-Wert nach Rehabilitation überprüft. Dabei wurde der mRS nicht dichotomisiert, sondern der gesamte Wertebereich (0 – 6) untersucht. Über eine bivariate Korrelationsanalyse wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Außerdem wurde das Signifikanzniveau (signifikant bei: $p < 0,05$) ermittelt und in den Ergebnistabellen mit angegeben.

Anzumerken ist, dass mit dem Korrelationskoeffizient nach Spearman nur eine Aussage über das Maß eines Zusammenhangs zwischen zwei Variablen getroffen werden kann, nicht aber über die Kausalität.

3. Ergebnisse

3.1. Deskription der Ergebnisse

3.1.1. Patientenkollektiv

Abbildung 2 veranschaulicht die Definition der beiden Gruppen. Die farbig umrandeten Felder markieren die in dieser Arbeit untersuchten Patienten:

- 207 direkt aufgenommene Patienten (Direktaufnahmen, grün),
- 83 sekundär verlegte Patienten (Sekundärverlegungen, blau).

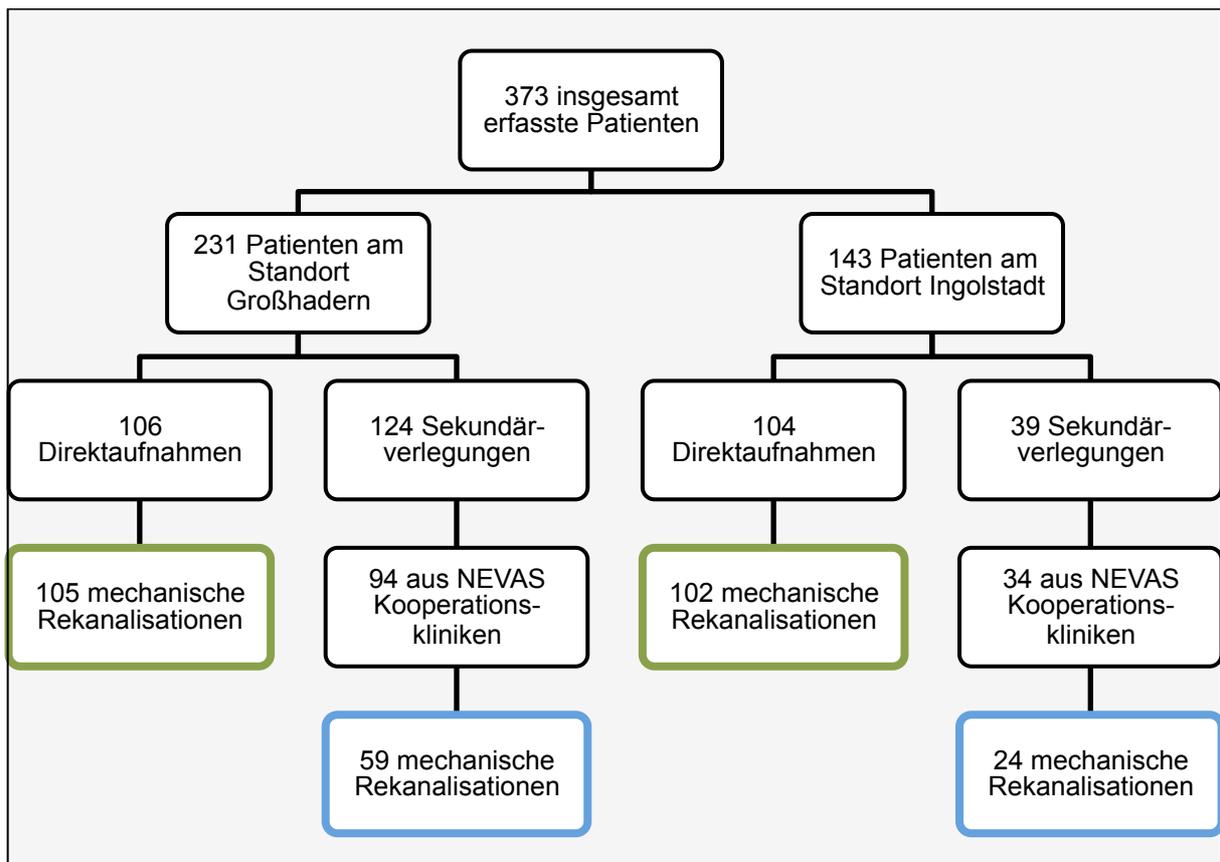


Abbildung 2: Anzahl der erfassten Patienten nach Standort und Art der Aufnahme

In beiden Gruppen war ein leichter Überhang des männlichen Geschlechts zu beobachten. Die direkt aufgenommenen Patienten waren im Mittel 2 Jahre älter.

Tabelle 17: Demographische Daten der Vergleichsgruppen

	Direktaufnahmen	Sekundärverlegungen	p-Wert
Anzahl, n	207	83	
Geschlecht, männlich, n (%)	111 (53,6%)	46 (55,4%)	0,796
Alter, Mittelwert (Wertebereich)	72 (17 – 96)	70 (35 – 89)	0,363
Alter ≥ 80 Jahre, n(%)	58 (28,0%)	22 (26,5%)	0,885

Das Alter war in beiden Gruppen normalverteilt.

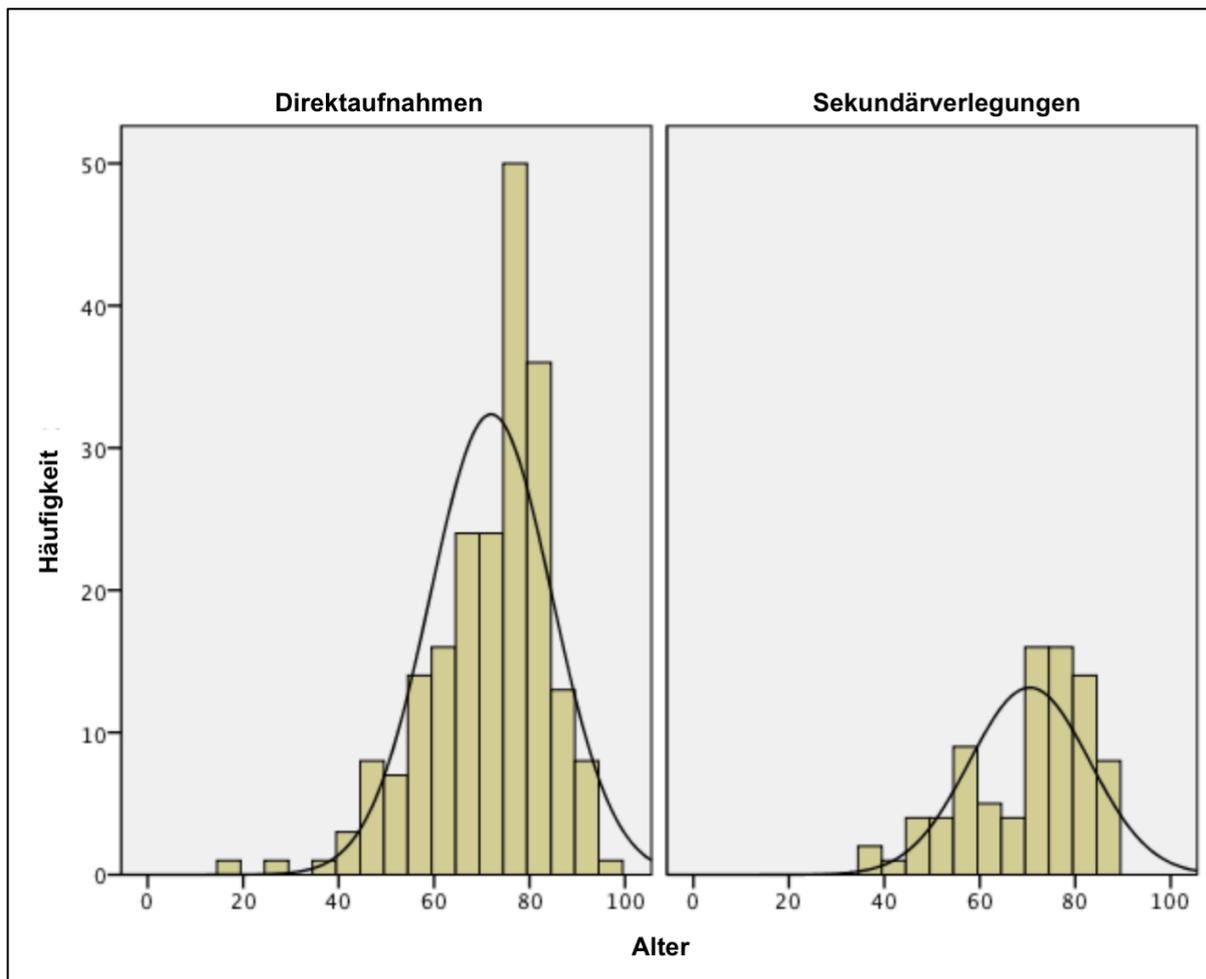


Abbildung 3: Altersverteilung innerhalb der Gruppen

3.1.2. Klinische und radiologische Befunde

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Lokalisation des Gefäßverschlusses zwischen den beiden Gruppen feststellen.

Tabelle 18: Genaue Lokalisation des zugrunde liegenden Gefäßverschlusses

	Direktaufnahmen, n=207	Sekundärverlegungen, n=83	p-Wert
ACM-M1	110 (53,1%)	43 (51,8%)	0,897
ACM-M2	8 (3,9%)	3 (3,6%)	1,000
Carotis-T	29 (14,0%)	17 (20,5%)	0,213
Tandem	20 (9,7%)	7 (8,4%)	0,827
ACI	5 (2,4%)	-	0,326
A. basilaris	35 (16,9%)	13 (15,7%)	0,863

Angabe der totalen Anzahl und des prozentualen Anteils – n(%)

ACM: Arteria cerebri media, ACI: Arteria carotis interna

Zwischen den Gruppen traten statistisch signifikante Unterschiede in den im Versorgungszentrum erhobenen Scores auf.

Auf Grund der geringen Patientenzahl mit erhobenen ASPECT Score (bezogen auf alle Patienten mit Gefäßverschlüssen der vorderen Strombahn) war dieser nicht repräsentativ für das jeweilige Patientenkollektiv.

Tabelle 19: Klinische und radiologische Scores

	Direkt- aufnahmen	von n=207, n (%)	Sekundär- verlegungen	von n=83, n (%)	p-Wert
NIHSS nECC			19 (7)	53 (63,9%)	
NIHSS ECC	16 (7)	198 (95,7%)	18 (8)	81 (97,6%)	0,028
ASPECT Score	8 (2)	38 (21,8%)	7 (3)	23 (33,3%)	0,022

Angabe des Mittelwertes und Standardabweichung - MW (SD), sowie der totalen Anzahl n und des prozentualen Anteils der Patienten mit erhobenen Scores – n(%)

nECC: non endovascular capable center, ECC: endovascular capable center

Der NIHSS der Sekundärverlegungen war im Versorgungszentrum signifikant höher. Somit war diese Gruppe im Durchschnitt signifikant schwerer betroffen als die Direktaufnahmen. Abbildung 4 stellt die Verteilung des NIHSS beider Gruppen als Boxplot dar.

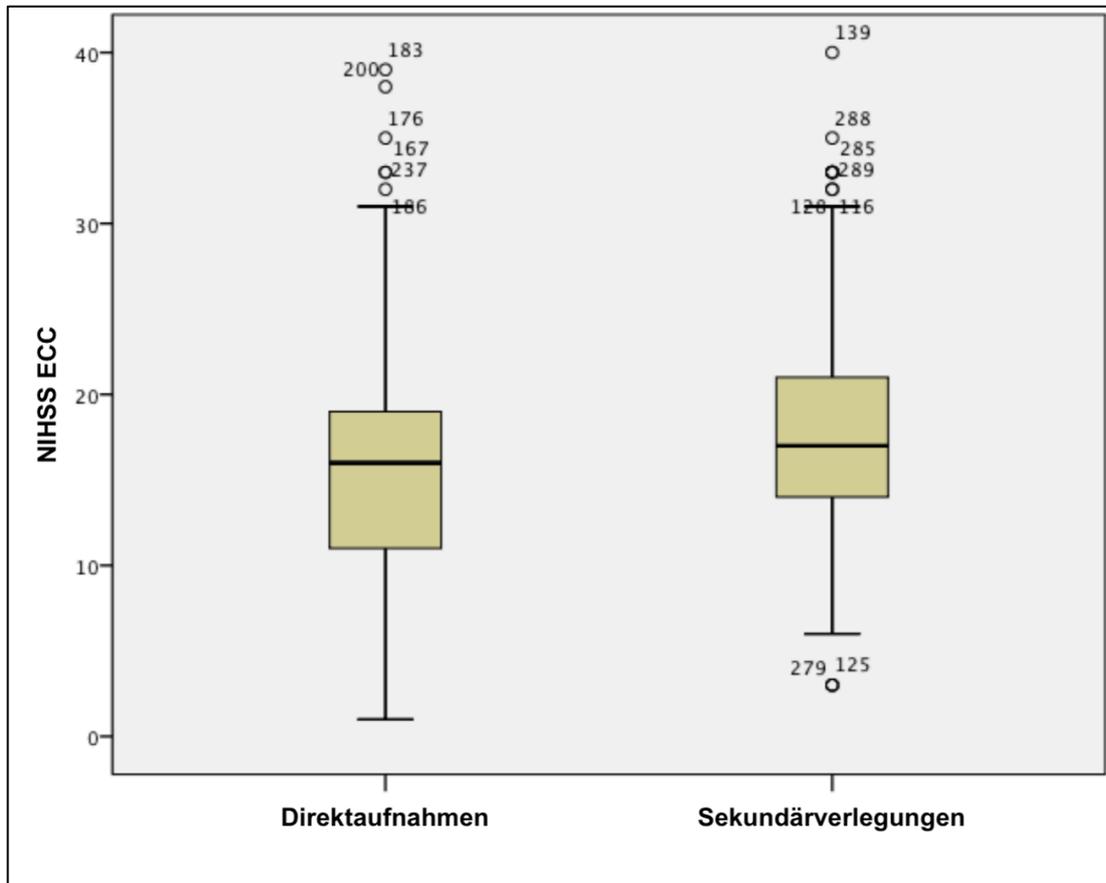


Abbildung 4: Verteilung des NIHSS ECC

Tabelle 20: NIHSS ECC nach Lokalisation des Gefäßverschlusses

Gefäßverschluss	Direkt- aufnahmen	n (%)	Sekundär- verlegungen	n (%)	p-Wert
ACM-M1	15 (6)	107 (97,3%)	17 (6)	42 (97,7%)	0,020
ACM-M2	13 (5)	7 (87,5%)	13 (8)	3 (100%)	1,000
Carotis-T	18 (5)	28 (96,6%)	18 (7)	16 (94,1%)	0,500
Tandem	16 (6)	20 (100%)	17 (4)	7 (100%)	0,607
ACI	15 (4)	5 (100%)	-	-	-
A. basilaris	16 (13)	31 (88,6%)	23 (13)	13 (100%)	0,097

Angabe des Mittelwerts des NIHSS ECC und Standardabweichung – MW (SD), sowie die Anzahl n der erhobenen Scores mit prozentualem Anteil bezogen auf die totale Anzahl an Gefäßverschlüssen mit der jeweiligen Lokalisation

Tabelle 20 und Abbildung 5 zeigen den NIHSS in Abhängigkeit der Lokalisation des Gefäßverschlusses. Der Unterschied in den Gruppen mit Verschlüssen im M1-Segment war statistisch signifikant. Außerdem wichen die Mediane des NIHSS bei Verschlüssen der A. basilaris voneinander ab. Der Unterschied war dabei statistisch nicht signifikant. Dennoch war dabei eine statistische Tendenz zu beobachten, dass sekundär verlegte Patienten mit Verschlüssen der A. basilaris einen höheren NIHSS hatten.

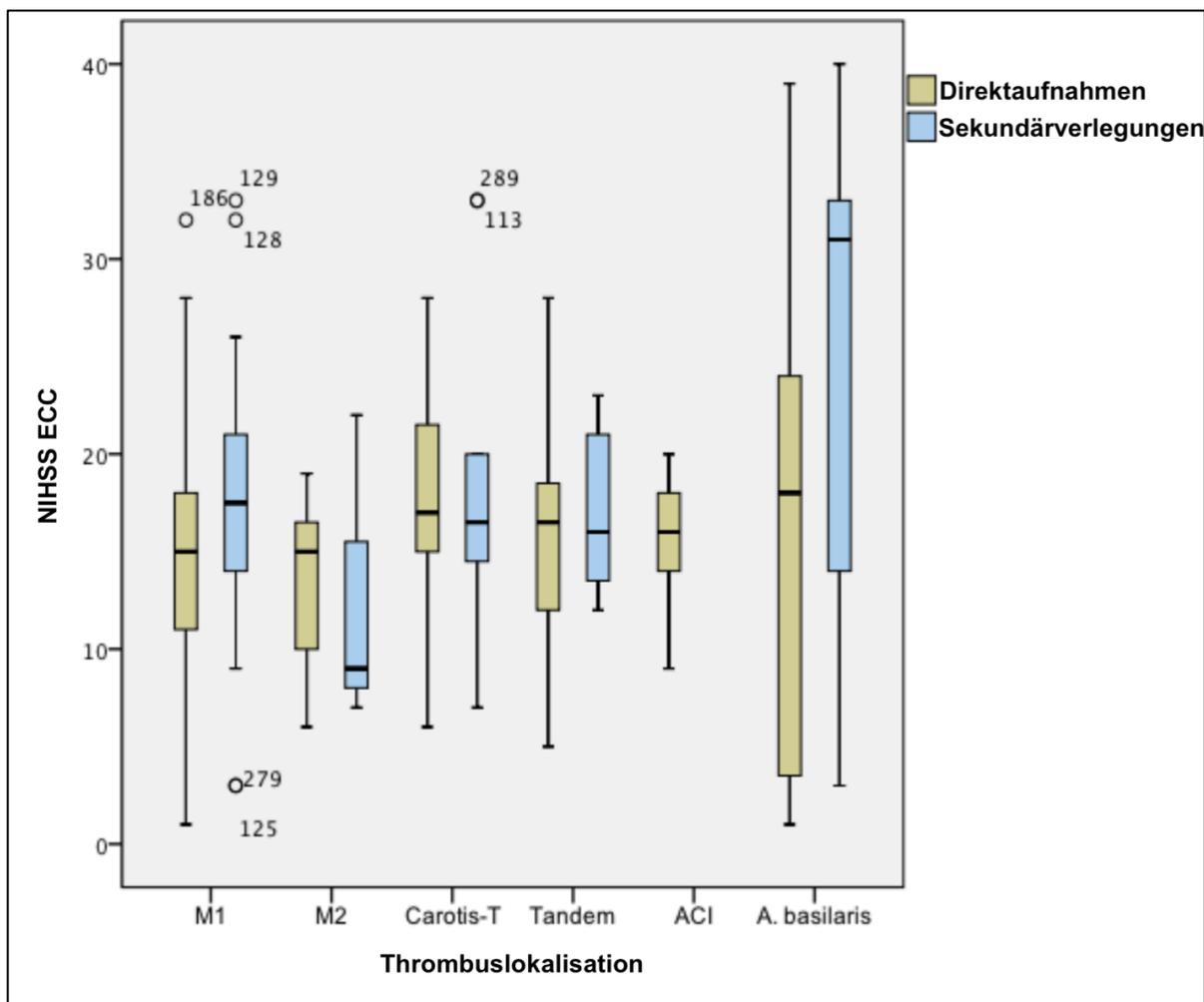


Abbildung 5: NIHSS ECC aufgelöst nach Thrombuslokalisierung

Es gab keine signifikanten Unterschiede im Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren, kardialer Vorerkrankungen und anderer Vorerkrankungen.

Tabelle 21: CVRF, kardiale & andere Vorerkrankungen

		Direktaufnahmen, n=207	Sekundärverlegungen, n=83	p-Wert
CVRF	aHT	145 (70,0%)	63 (75,9%)	0,387
	Dyslipidämie	53 (25,6%)	21 (25,3%)	1,000
	Diabetes mellitus	29 (14,0%)	10 (12,0%)	0,708
	Adipositas	20 (9,7%)	7 (8,4%)	0,827
	Nikotinabusus	28 (13,5%)	14 (16,9%)	0,465
	Positive FA	9 (4,3%)	3 (3,6%)	1,000
Kardiale VE	VHF	68 (32,9%)	32 (38,6%)	0,412
	KHK	32 (15,5%)	10 (12,0%)	0,580
	Z.n. Myokardinfarkt	6 (2,9%)	0	0,188
Andere VE		11 (5,3%)	3 (3,6%)	0,764

Angabe der totalen Anzahl und des prozentualen Anteils – n(%), aHT: arterieller Hypertonus, CVRF: Kardiovaskuläre Risikofaktoren, FA: Familienanamnese, KHK: Koronare Herzkrankheit, VE: Vorerkrankung, VHF: Vorhofflimmern

Es gab keine signifikanten Unterschiede im Auftreten neurologischer Vorerkrankungen.

Tabelle 22: Neurologische Vorerkrankungen

	Direktaufnahmen, n=207	Sekundärverlegungen, n=83	p-Wert
zerebrale Ischämie im Vorfeld	43 (20,8%)	14 (16,9%)	0,515
Z.n. intrakranieller Blutung	4 (1,9%)	1 (1,2%)	1,000
Chronische neurologische VE	11 (5,3%)	3 (3,6%)	0,764
Andere neurologische VE	8 (3,9%)	2 (2,4%)	0,730

Angabe der totalen Anzahl und des prozentualen Anteils – n(%), VE: Vorerkrankung

Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede in der Ätiologie des Schlaganfalls.

Tabelle 23: Ätiologie des Schlaganfalls

	Direktaufnahmen, n=207	Sekundärverlegungen, n=83	p-Wert
Kardioembolisch	71 (34,3%)	32 (38,6%)	0,500
Arterio-arteriell	38 (18,4%)	13 (15,7%)	0,733
Ungeklärt	66 (31,9%)	25 (30,1%)	0,889
Andere	13 (6,3%)	3 (3,6%)	0,570

Angabe der totalen Anzahl und des prozentualen Anteils – n(%)

3.1.3. Zeitintervalle zur Beschreibung der Behandlungsprozesse

Bei den erfassten Zeitintervallen traten mehrere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Ein unbekanntes Onset und wake-up Strokes waren signifikant häufiger bei den Direktaufnahmen zu beobachten.

Die Spalte „von N=xx n (%)“ bedeutet, dass von insgesamt N Patienten für n Patienten das jeweilige Zeitintervall nachvollziehbar war.

Tabelle 24: Zeitintervalle zur Beschreibung der Behandlungsprozesse

	Direkt- aufnahmen	von N=207 n (%)	Sekundär- verlegungen	von N=83 n (%)	p-Wert
unbekanntes Onset und wake-up Stroke		41 (19,8%)		7 (8,4%)	0,022
Onset – primäre Aufnahme*	86 (66)	154 (74,4%)	73 (58)	49 (59,0%)	0,070
Onset – Aufnahme ECC	86 (66)	154 (74,4%)	211 (77)	76 (91,6%)	<0,001
Onset – Erstes CT*	108 (70)	165 (79,7%)	90 (63)	63 (75,9%)	0,017
Onset – Lysetherapie*	112 (58)	121 (58,5%)	112 (47)	47 (56,6%)	0,594
CT nECC – Aufnahme ECC			122 (43)	69 (83,1%)	
Onset – CT ECC	108 (70)	165 (79,7%)	229 (79)	70 (84,3%)	<0,001
Aufnahme ECC – CT ECC*	25 (15)	183 (88,4%)	16 (8)	76 (91,6%)	<0,001
Onset – Erste Serie	188 (79)	162 (78,3%)	292 (90)	73 (88,0%)	<0,001
Aufnahme ECC – Erste Serie*	109 (50)	185 (89,4%)	79 (30)	80 (96,4%)	<0,001
CT ECC – Erste Serie*	81 (33)	200 (96,6%)	67 (25)	73 (88,0%)	0,001
Erste Serie – Rekanalisierung*	45 (41)	164 (79,2%)	48 (37)	69 (83,1%)	0,360
CT ECC – Rekanalisierung*	125 (56)	163 (78,7%)	115 (50)	63 (75,9%)	0,325
Onset – rekanalisierung	232 (94)	134 (64,7%)	340 (113)	64 (77,1%)	<0,001

Angabe des Mittelwertes mit Standardabweichung in Minuten – min (SD), sowie der Anzahl n und des prozentualen Anteils der Patienten mit nachvollziehbarem Zeitintervall – n(%),

* Zeitintervalle ohne Einschluss der Verlegungszeit bei den Sekundärverlegungen

Signifikante Unterschiede in direkt vergleichbaren Zeitintervallen (in Tabelle 24 mit * markiert) traten in den Intervallen Onset – Erstes CT, Aufnahme ECC – CT ECC, Aufnahme ECC – Erste Serie und CT ECC – Erste Serie. Mit dem erst genannten Intervall konnten alle Prozesse bis zum ersten CT verglichen werden. Bei den anderen Intervallen handelt es sich um die Beschreibung von Abläufen in den Versorgungszentren. Bei allen vier Intervallen wurden die Sekundärverlegungen signifikant schneller behandelt. Außerdem war eine Tendenz zu beobachten, dass die Sekundärverlegungen nach dem Onset schneller primär aufgenommen wurden, allerdings war dieses Zeitintervall nur für 59% dieser Patienten nachvollziehbar. Explizit zu erwähnen ist der signifikante Unterschied im Zeitintervall Onset – Rekanalisierung. Denn dieses Intervall beschreibt alle Abläufe bis zum Abschluss der Akuttherapie im Sinne einer erfolgreichen Rekanalisierung. Daraus wird ersichtlich, dass die Sekundärverlegungen eine signifikant längere Behandlungszeit hatten, bis der für den Schlaganfall ursächliche Gefäßverschluss rekanalisiert werden konnte. Dies war hauptsächlich bedingt durch den Verlegungsprozess (CT nECC – Aufnahme ECC), welcher im Mittel 122 Minuten dauerte. Dabei ist zu erkennen, dass die Differenz der Behandlungszeiten von 125 Minuten im Intervall Onset – Aufnahme ECC auf 108 Minuten im letzten Intervall, Onset – Rekanalisierung, gesunken ist.

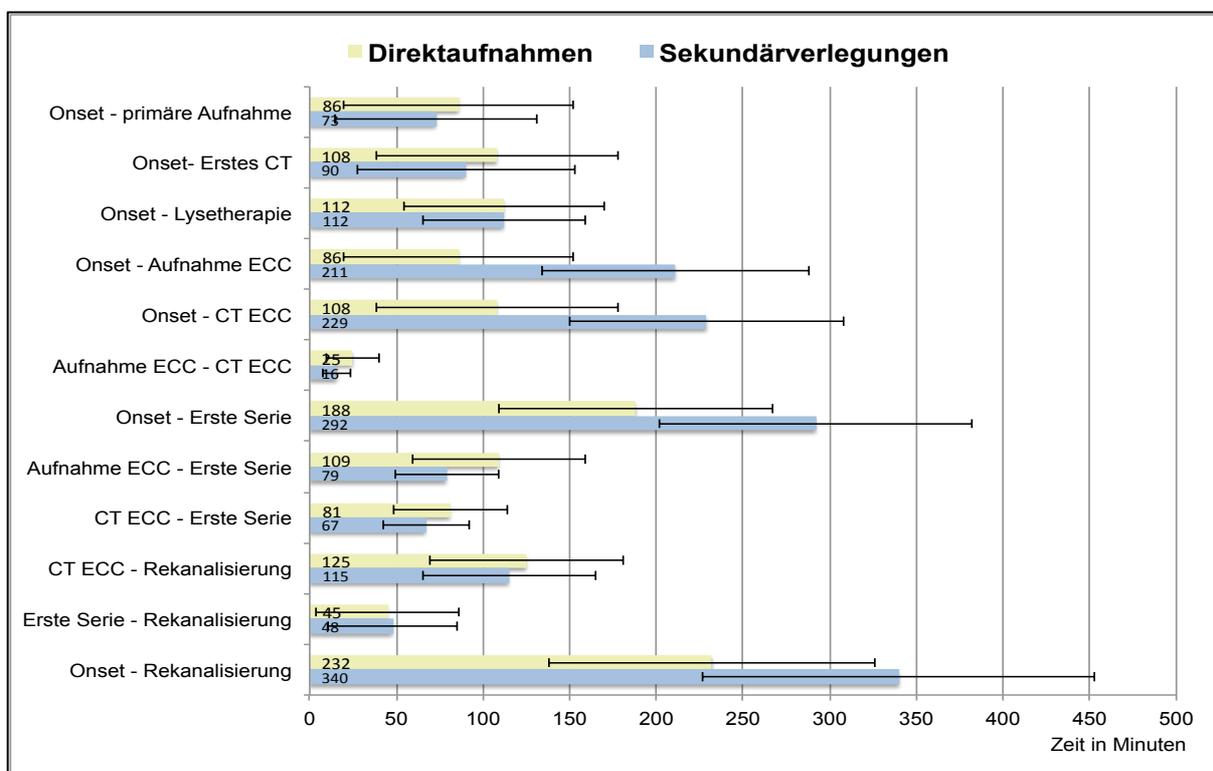


Abbildung 6: Grafische Darstellung der Zeitintervalle

Angabe der Mittelwerte in Minuten an der Basis der Balken

3.1.4. Therapie und stationärer Verlauf

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede ob eine systemische Lysetherapie durchgeführt wurde oder nicht und welche Kontraindikationen zur Lysetherapie bestanden. Direkt aufgenommene Patienten waren signifikant häufiger intubiert.

Tabelle 25: Intubation, Lysetherapie und deren Kontraindikation

		Direktaufnahmen, n=207	Sekundär- verlegungen, n=83	p-Wert
Intubation	ja	164 (79,2%)	56 (67,5%)	0,034
	Nein	35 (16,9%)	24 (28,9%)	
Lysetherapie	Ja	145 (70,0%)	58 (69,9%)	1,000
	Nein	62 (30,0%)	25 (30,1%)	
Kontraindikation zur Lysetherapie	Unklares Zeitfenster	11 (17,7%)	2 (8,0%)	0,361
	Infarkt- demarkierung	6 (9,7%)	1 (4,0%)	0,677
	Medikamentöse Antikoagulation	23 (37,1%)	11 (44,0%)	0,687
	Erhöhtes Blutungsrisiko	9 (14,5%)	3 (12,0%)	1,000
	Andere	8 (12,9%)	6 (24,0%)	0,235
	>1 Kontraindikation	5 (8,1%)	2 (8,0%)	1,000

Angabe der totalen Anzahl und des prozentualen Anteils – n(%), der prozentuale Anteil wird bei den Kontraindikationen zur Lysetherapie nur auf die Patienten bezogen, bei denen keine Lysetherapie durchgeführt worden ist

Der NIHSS wurde für die Sekundärverlegungen zweimal erhoben. Zuerst während des Telekonsils und anschließend noch einmal nach der Verlegung bei der Aufnahme im Versorgungszentrum. Während des Transports war eine Tendenz zur Besserung im NIHSS der Sekundärverlegungen (p-Wert: 0,065) zu beobachten (Tabelle 19). Bei der Untersuchung ob der Transport unter laufender Lysetherapie durchgeführt wurde und ob sich dies in einer Änderung des NIHSS bemerkbar machte, trat bei lysierten Patienten der Sekundärverlegungen eine signifikante Besserung im NIHSS auf (Tabelle 26).

Tabelle 26: Änderungen im NIHSS während der Verlegung in Abhängigkeit der Lysetherapie

	Sekundärverlegungen			
	Verlegung unter Lysetherapie, n=58		Verlegung ohne Lysetherapie, n=25	
		n (%)		n (%)
NIHSS nECC	21 (6)	39 (67,2%)	15 (8)	14 (56,0%)
NIHSS ECC	19 (8)	56 (96,6%)	16 (8)	25 (100,0%)
p-Wert	0,023		0,964	

Angabe des Mittelwertes und Standardabweichung - MW (SD), sowie der totalen Anzahl n und des prozentualen Anteils der Patienten mit erhobenen Scores – n(%),

nECC: non endovascular capable center, ECC: endovascular capable center

Der TICI Scale wurde bei 106 (51,2%) der Direktaufnahmen und bei 55 (66,3%) der Sekundärverlegungen dokumentiert. Frustrane Rekanalisationsversuche wurden bei 30 (14,5%) der Direktaufnahmen und bei 5 (6,0%) der Sekundärverlegungen dokumentiert. Bei insgesamt 10 Patienten wurde neben einem frustranen Rekanalisationsversuch auch ein TICI-Wert dokumentiert. In diesen Fällen wurde der dokumentierte TICI-Wert zur Berechnung der statistischen Unterschiede herangezogen.

Frustrane Rekanalisationsversuche kamen signifikant häufiger bei den Direktaufnahmen vor, ein TICI-Wert von Null signifikant häufiger bei den Sekundärverlegungen.

Tabelle 27: TICI-Scale und frustrane Rekanalisationsversuche

TICI	Direktaufnahmen, n=136 (65,7%)	Sekundärverlegungen, n=60 (72,3%)	p-Wert
Frustraner Rekanalisationsversuch	30 (22,1%)	5 (8,3%)	0,025
0	0	5 (8,3%)	0,004
1	1 (0,7%)	1 (1,7%)	1,000
2a	9 (6,6%)	1 (1,7%)	0,166
2b	57 (41,9%)	32 (53,3%)	0,620
3	39 (28,7%)	16 (26,7%)	0,383

Angabe der totalen Anzahl und des prozentualen Anteils – n(%) der Patienten mit erhobenen TICI bzw. frustranem Rekanalisationsversuch

Wir fassten anschließend unter einem ungünstigen TICl die Werte 0 – 2a und alle frustrierten Rekanalisationsversuche zusammen und unter einem günstigen TICl die Werte 2b – 3. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen.

Tabelle 28: Dichotomisierung des TICl-Scale

TICl	Direktaufnahmen, n=136 (65,7%)	Sekundärverlegungen, n=60 (72,3%)	p-Wert
0 – 2a und frustrierte Rekanalisationsversuche	40 (29,4%)	12 (20,0%)	0,219
2b – 3	96 (70,6%)	48 (80,0%)	

Angabe der totalen Anzahl und des prozentualen Anteils – n(%)

Tabelle 29 listet alle dokumentierten Komplikationen auf, ungeachtet des Schweregrades. Es ließ sich ein tendenziell häufigeres Auftreten eines Delirs in der Gruppe der Direktaufnahmen beobachten. Bei den Sekundärverlegungen musste signifikant öfters eine Tracheotomie durchgeführt werden. Falls unter den genannten Kategorien mehrere Diagnosen zusammengefasst wurden, geht dies aus Tabelle 12 hervor.

Tabelle 29: Alle aufgetretenen Komplikationen

	Direktaufnahmen, n=207	Sekundärverlegungen, n=83	p-Wert
internistische Kompl.	23 (11,1%)	9 (10,8%)	1,000
Pneumonie*	74 (35,7%)	28 (33,7%)	0,787
ICB	30 (14,5%)	10 (12,0%)	0,707
Hirnödem	9 (4,3%)	7 (8,4%)	0,252
Epileptischer Anfall	11 (5,3%)	1 (1,2%)	0,189
Delirantes Syndrom	13 (6,3%)	1 (1,2%)	0,076
Nicht zerebrale Blutungskompl.	10 (4,8%)	3 (3,6%)	0,764
Interventionsassoziierte Kompl.	12 (5,8%)	9 (10,8%)	0,140
Andere Kompl.**	10 (4,8%)	2 (2,4%)	0,519
Kraniotomie	9 (4,3%)	3 (3,6%)	1,000
Tracheotomie	11 (5,3%)	11 (13,3%)	0,028

Angabe der totalen Anzahl und des prozentualen Anteils – n(%)

* wird auf Grund der Häufigkeit nicht bei den internistischen Kompl. sondern extra behandelt,

** 1 Patient hatte 2 andere Komplikationen

Tabelle 30 zeigt den Anteil der schweren Komplikationen von allen dokumentierten Komplikationen. Falls unter den genannten Kategorien mehrere Diagnosen zusammengefasst wurden, geht dies aus Tabelle 13 hervor.

In der Gruppe der direkt aufgenommenen Patienten traten signifikant häufiger massive intrazerebrale Blutungen auf.

Tabelle 30: Anteil der schweren Komplikationen von allen Komplikationen

	Direktaufnahmen, n=207	Sekundärverlegungen, n=83	p-Wert
ANV	6 (2,9%)	0	0,188
Sepsis	5 (2,4%)	1 (1,2%)	0,678
MOV	4 (1,9%)	1 (1,2%)	1,000
Massive ICB	15 (7,2%)	1 (1,2%)	0,046
Schweres Hirnödem	5 (2,4%)	4 (4,8%)	0,282
Schwere Epilepsie	10 (4,8%)	1 (1,2%)	0,188
Reinfarkt	9 (4,3%)	1 (1,2%)	0,291
Schwere kardiale Kompl.	7 (3,4%)	3 (3,6%)	1,000
Schwere respiratorische Kompl.	4 (1,9%)	3 (3,6%)	0,412
Schwere Interventionsassoz. Kompl.	4 (1,9%)	1 (1,2%)	1,000
Nicht zerebrale Blutungskompl.	8 (3,9%)	2 (2,4%)	0,730
Schwere andere Kompl.*	6 (2,9%)	1 (1,2%)	0,677

Angabe der totalen Anzahl und des prozentualen Anteils – n(%),

* 1 Patient hatte 2 schwere andere Komplikationen,

ANV: Akutes Nierenversagen, ICB: Intrazerebrale Blutung, Kompl: Komplikation, MOV: Multiorganversagen

In Tabelle 31 sind alle pro Patient aufgetretenen schweren internistischen Komplikationen aufsummiert. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 31: Anzahl aller schweren internistischen Komplikationen pro Patient

Anzahl der schweren internistischen Komplikationen	Direktaufnahmen, n=207	Sekundärverlegungen, n=83	p-Wert
0	185 (89,4%)	75 (90,4%)	0,748
1	19 (9,2%)	8 (9,6%)	
2	2 (1,0%)	0	
3	1 (0,5%)	0	

Angabe der totalen Anzahl und des prozentualen Anteils – n(%)

In Tabelle 32 sind alle pro Patient aufgetretenen schweren neurologischen Komplikationen aufsummiert. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 32: Anzahl aller schweren neurologischen Komplikationen pro Patient

Anzahl der schweren neurologischen Komplikationen	Direktaufnahmen, n=207	Sekundärverlegungen, n=83	p-Wert
0	172 (83,1%)	76 (91,6%)	0,133
1	31 (15,0%)	7 (8,4%)	
2	4 (1,9%)	0	

Angabe der totalen Anzahl und des prozentualen Anteils – n(%)

Tabelle 33 stellt die Anzahl aller pro Patient aufgetretenen schweren Komplikationen dar. 55 (26,6%) der direkt aufgenommenen Patienten und 17 (20,5%) der Sekundärverlegungen hatten eine oder mehrere (bis zu vier) schwere Komplikationen im stationären Verlauf. Insgesamt betrachtet gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 33: Anzahl aller schweren Komplikationen pro Patient

Anzahl aller schweren Komplikationen	Direktaufnahmen, n=207	Sekundärverlegungen, n=83	p-Wert
0	152 (73,4%)	66 (79,5%)	0,244
1	33 (15,9%)	15 (18,1%)	
2	18 (8,7%)	2 (2,4%)	
3	1 (0,5%)	0	
4	3 (1,4%)	0	

Angabe der totalen Anzahl und des prozentualen Anteils – n(%)

3.1.5. Outcome

Der pmRS wurde bei Direktaufnahmen von 53,1% der Patienten erfasst, bei den Sekundärverlegungen von 68,7%. Es traten keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 34: pmRS Wert vor dem aktuellen Schlaganfall

	Direktaufnahmen, n= 110 (53,1%)	Sekundärverlegungen, n= 57 (68,7%)	p-Wert
0	72 (65,5%)	42 (73,7%)	0,299
1	16 (14,5%)	7 (12,3%)	0,814
2	14 (12,7%)	4 (7,0%)	0,303
3	3 (2,7%)	3 (5,3%)	0,414
4	5 (4,5%)	1 (1,8%)	0,665

Anzahl n der Patienten mit jeweiligem mRS Wert und prozentualem Anteil

Der mRS Wert bei Entlassung wurde bei Direktaufnahme von 82,6% der Patienten erfasst, bei den Sekundärverlegungen von 91,6%. Es traten keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 35: mRS Wert bei Entlassung

mRS Wert	Direktaufnahmen, n= 171 (82,6%)	Sekundärverlegungen, n= 76 (91,6%)	p-Wert
0	5 (2,9%)	0	0,327
1	7 (4,1%)	3 (4,1%)	1,000
2	19 (11,1%)	6 (7,9%)	0,502
3	22 (12,9%)	12 (15,8%)	0,552
4	46 (26,9%)	24 (31,6%)	0,449
5	35 (20,5%)	13 (17,1%)	0,604
6	37 (21,6%)	18 (23,7%)	0,744

Anzahl n der Patienten mit jeweiligem mRS Wert und prozentualem Anteil

Der mRS nach Rehabilitation wurde bei Direktaufnahmen von 76,8% der Patienten erfasst, bei den Sekundärverlegungen von 75,9%. Es traten keine signifikanten Unterschiede auf.

Der mRS nach Rehabilitation wurde als primärer Endpunkt dieser Arbeit definiert.

Tabelle 36: mRS Wert nach Rehabilitation

mRS Wert	Direktaufnahmen, n= 159 (76,8%)	Sekundärverlegungen, n= 63 (75,9%)	p-Wert
0	14 (8,8%)	3 (3,8%)	0,408
1	14 (8,8%)	9 (14,3%)	0,230
2	16 (10,1%)	5 (7,9%)	0,801
3	16 (10,1%)	5 (7,9%)	0,801
4	26 (16,4%)	13 (20,6%)	0,441
5	13 (8,2%)	5 (7,9%)	1,000
6	60 (37,7%)	23 (36,5%)	1,000

Anzahl n der Patienten mit jeweiligem mRS Wert und prozentualem Anteil

Vergleicht man Abbildung 7 mit Abbildung 8 so werden die Änderungen des mRS im zeitlichen Verlauf zwischen Entlassung und Abschluss der Rehabilitation veranschaulicht. Die Zahlen in den Abbildungen sind Prozentangaben.

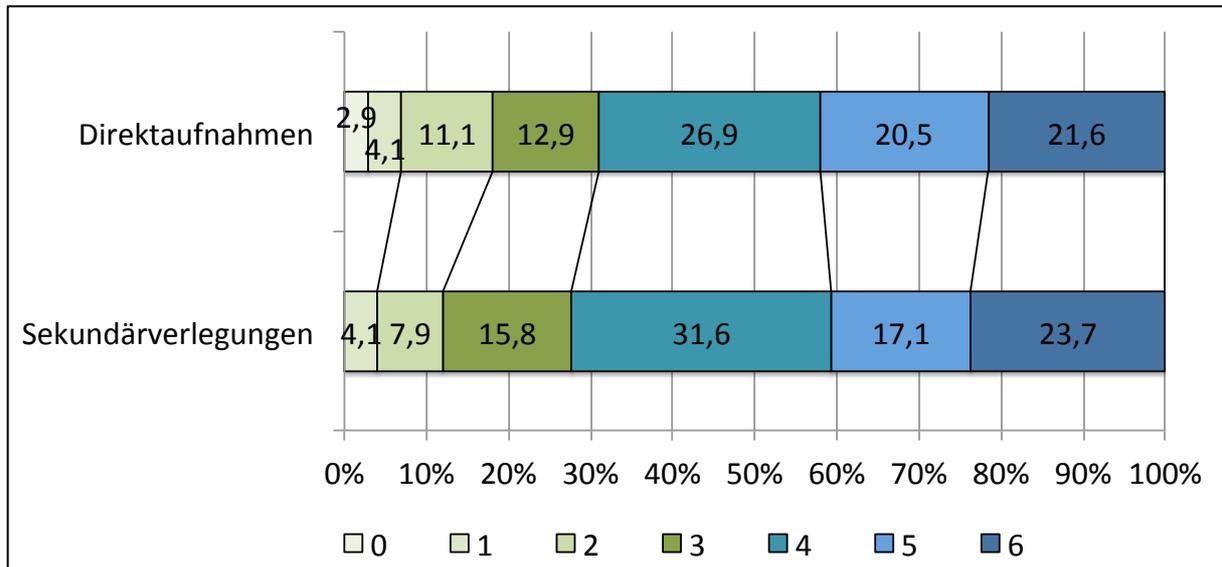


Abbildung 7: mRS bei Entlassung

In Abbildung 8 werden die Unterschiede im funktionellen Outcome zwischen den Gruppen illustriert. Der Anteil an Patienten mit einem mRS von 0 – 3 war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Direktaufnahmen 37,7%, Sekundärverlegungen: 34,9%, $p=0,759$). Bei den Direktaufnahmen war für einen mRS von 3 – 4 im Vergleich zu den Sekundärverlegungen eine diskrete Linksverschiebung zu beobachten.

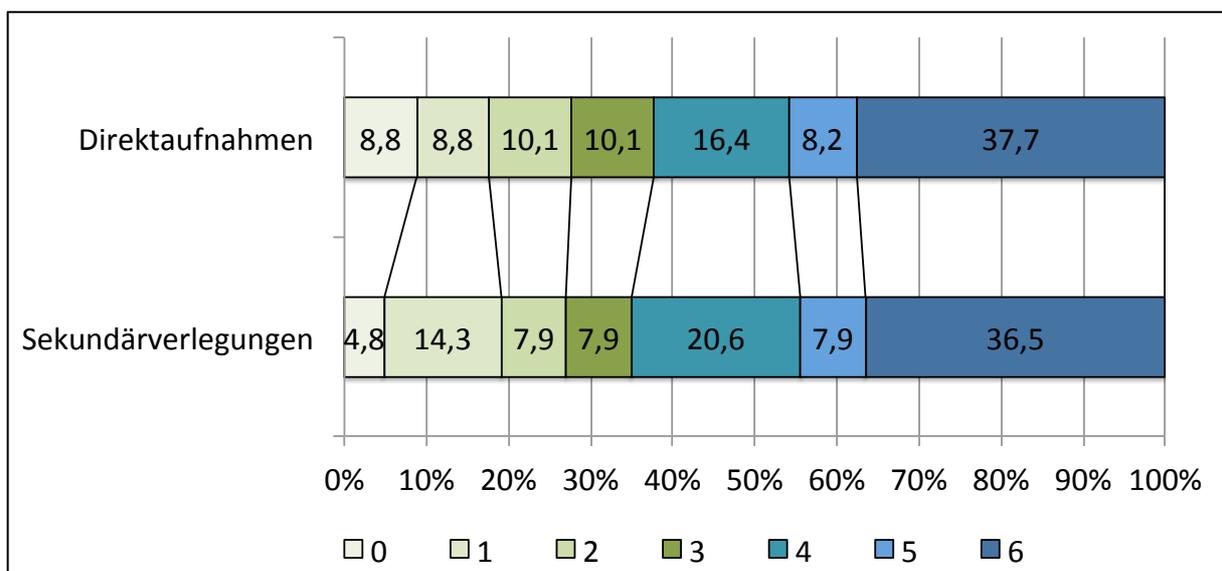


Abbildung 8: mRS nach Rehabilitation

Abbildung 9 zeigt den mRS nach Rehabilitation in Bezug auf die Thrombuslokalisation. Durch diese Zuteilung wurden die vergleichbaren Fallzahlen teilweise sehr klein; ACI n=4, M2 n=8. Die Aussagekraft dieser beiden Subgruppen war daher limitiert.

Vergleicht man diese Abbildung mit Abbildung 5 (NIHSS ECC aufgelöst nach Thrombuslokalisation), so lassen sich gewisse Ähnlichkeiten wiederfinden. Zwischen NIHSS ECC und mRS nach Rehabilitation konnte eine signifikante Korrelation reproduziert werden (siehe Tabelle 44).

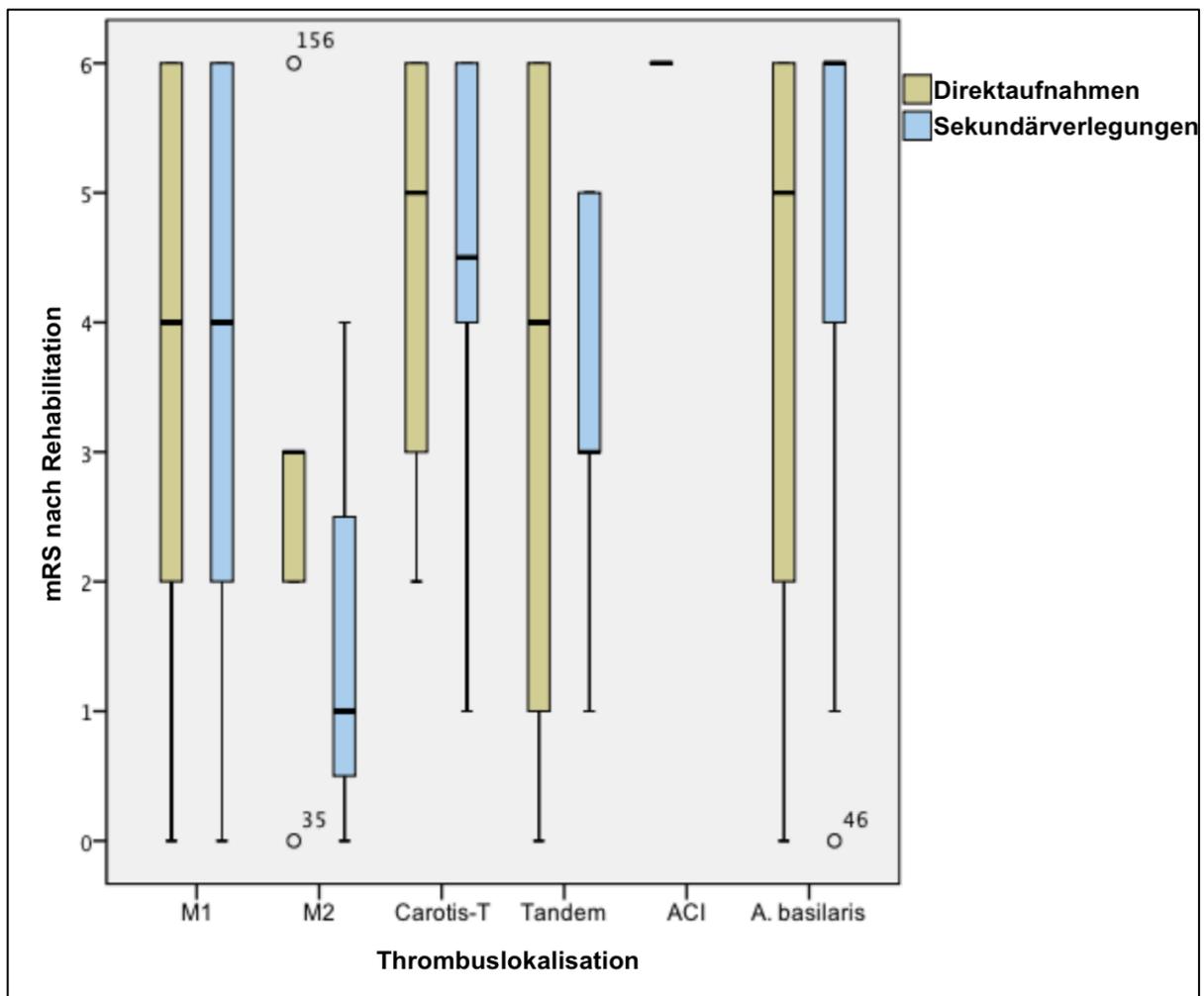


Abbildung 9: mRS nach Rehabilitation aufgelöst nach Thrombuslokalisation

80 Jahre oder älter waren zum Zeitpunkt des Schlaganfalls 28,0% der Direktaufnahmen und 26,5% der Sekundärverlegungen. Abbildung 10 zeigt die Unterschiede im mRS nach Rehabilitation innerhalb der beiden Vergleichsgruppen, aufgeteilt in Patienten <80 Jahre und ≥80 Jahre.

Folgende signifikante Unterschiede konnten innerhalb der jeweiligen Gruppe festgestellt werden:

- Direktaufnahmen: mRS 1, $p=0,022$; mRS 6, $p=0,037$
- Sekundärverlegungen: mRS 4, $p=0,038$.

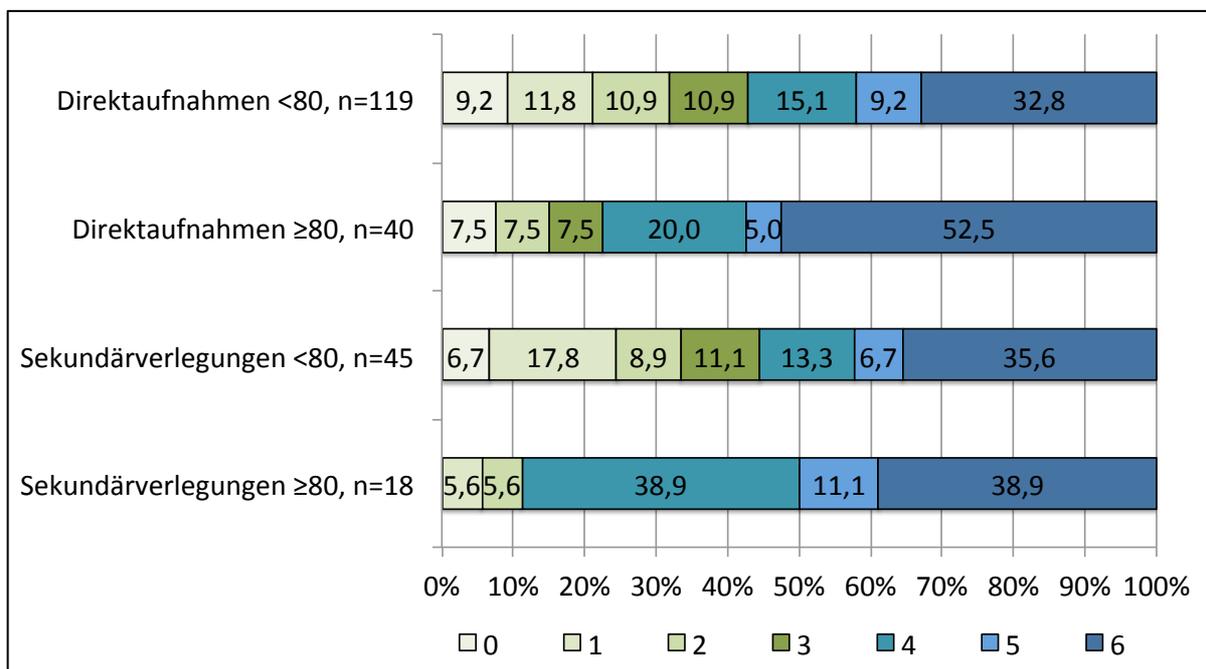


Abbildung 10: Unterschiede im mRS nach Rehabilitation aufgelöst nach Alter und Vergleichsgruppen

Patienten ≥80 Jahre zeigten in beiden Gruppen ein schlechteres Outcome verglichen mit den unter 80 jährigen. Besonders die hohe Mortalitätsrate der ≥80 jährigen Direktaufnahmen war auffällig.

Der Anteil an ≥80 jährigen Patienten mit einem mRS von 0 – 3 war in der Gruppe der Direktaufnahmen (22,5%) größer als bei den Sekundärverlegungen (11,2%), aber statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,474$).

3.2. Analyse auf mögliche Prädiktoren eines guten funktionellen Outcomes

3.2.1. Wahrscheinlichkeitsberechnungen

Als primären Endpunkt dieser Arbeit definierten wir einen mRS Wert von 0 – 3 nach Rehabilitation. Die in diesem Kapitel aufgeführten Wahrscheinlichkeitsberechnungen beziehen sich auf dieses Outcome.

In Tabelle 37 wird der primäre Endpunkt dargestellt, sowie ein exzellentes Outcome (mRS 0 – 2 nach Rehabilitation). Die angegebene Odds Ratio (OR) bezieht sich hier jeweils auf die Sekundärverlegungen. Es traten keine signifikanten Unterschiede auf, ebenso waren beide angegebenen 95% Konfidenzintervalle (KI95%) nicht signifikant. Die Sekundärverlegungen hatten daher keine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für einen mRS von 0 – 3.

Tabelle 37: Dichotomisierung des mRS nach Rehabilitation und Wahrscheinlichkeitsberechnung für ein gutes Outcome

mRS	Direktaufnahmen, n= 159 (76,8%)	Sekundärverlegungen, n=63 (75,9%)	p-Wert	OR	KI 95%
0 – 2	44 (27,7%)	17 (27,0%)	1,000	0,97	0,50 –
3 – 6	115 (72,3%)	46 (73,0%)			1,86
0 – 3	60 (37,7%)	22 (34,9%)	0,759	0,89	0,48 –
4 – 6	99 (62,3%)	41 (65,1%)			1,63

Angabe der totalen Anzahl und des prozentualen Anteils – n(%)

Die nun folgenden Tabellen stellen die Odds Ratio für den primären Endpunkt dar, in Abhängigkeit der jeweiligen genannten Parameter. Die Spalte n / N bedeutet, dass von N erfassten Patienten, insgesamt n Patienten mit einer bestimmten Merkmalsausprägung (erste Spalte) einen mRS von 0 – 3 hatten. Die OR bezieht sich auf n, unter Angabe des 95% Konfidenzintervalls. Waren p-Wert und KI signifikant, so werden beide Werte und die OR fett gedruckt dargestellt. Ergab sich eine tendenziell signifikanter p-Wert bei signifikantem KI, so wird nur das KI fett gedruckt dargestellt. Die untersuchten Parameter wurden zunächst innerhalb des

gesamten Patientenkollektivs untersucht (Gesamt), und anschließend gesondert innerhalb der beiden Patientengruppen (Direktaufnahmen & Sekundärverlegungen).

Eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome mit einem mRS von 0 – 3 konnte im gesamten Patientenkollektiv für Patienten mit Schlaganfällen arterio-arterieller Ätiologie festgestellt werden. Bei den Direktaufnahmen ließ sich hierbei lediglich eine statistische Tendenz reproduzieren.

Eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome mit einem mRS von 0 – 3 konnte für folgende Parameter und Gruppen festgestellt werden:

- Alter ≥80 Jahre: in allen drei Gruppen,
- Arterielle Hypertonie: für Direktaufnahmen und tendenziell für das gesamte Patientenkollektiv,
- Koronare Herzkrankheit: für das gesamte Patientenkollektiv und tendenziell für die Sekundärverlegungen.

Tabelle 38: Wahrscheinlichkeitsberechnung für einen mRS 0 – 3 in Abhängigkeit demographischer Daten, Vorerkrankungen und Thrombuslokalisation

mRS 0 – 3		n / N	p-Wert	OR	KI 95%
Geschlecht, männlich	Gesamt	45/222	0,890	1,05	0,61 – 1,82
	Direktaufnahmen	32/159	1,000	0,95	0,50 – 1,81
	Sekundärverlegungen	13/63	0,604	1,38	0,48 – 3,92
Alter ≥80 Jahre	Gesamt	11/222	0,001	0,31	0,15 – 0,63
	Direktaufnahmen	9/159	0,024	0,39	0,17 – 0,88
	Sekundärverlegungen	2/63	0,018	0,16	0,03 – 0,76
aHT	Gesamt	51/222	0,097	0,59	0,33 – 1,06
	Direktaufnahmen	33/159	0,014	0,41	0,21 – 0,82
	Sekundärverlegungen	18/63	0,382	1,86	0,52 – 6,67
Diabetes mellitus	Gesamt	10/222	0,440	0,71	0,32 – 1,57
	Direktaufnahmen	7/159	0,493	0,64	0,25 – 1,64
	Sekundärverlegungen	3/63	1,000	0,92	0,21 – 4,10
VHF	Gesamt	23/222	0,300	0,70	0,39 – 1,27
	Direktaufnahmen	16/159	0,479	0,73	0,36 – 1,48
	Sekundärverlegungen	7/63	0,588	0,66	0,22 – 1,96
KHK	Gesamt	6/222	0,043	0,38	0,15 – 0,98
	Direktaufnahmen	6/159	0,251	0,54	0,20 – 1,46
	Sekundärverlegungen	0/63	0,086	0,61	0,49 – 0,75

Fortsetzung Tabelle 38

mRS 0 – 3		n / N	p-Wert	OR	KI 95%
zerebrale Ischämien im Vorfeld	Gesamt	11/222	0,207	0,59	0,28 – 1,26
	Direktaufnahmen	9/159	0,307	0,62	0,26 – 1,45
	Sekundärverlegungen	2/63	0,476	0,49	0,09 – 2,57
Ätiologie: kardioembolisch	Gesamt	24/222	0,306	0,72	0,40 – 1,30
	Direktaufnahmen	17/159	0,725	0,87	0,43 – 1,75
	Sekundärverlegungen	7/63	0,286	0,49	0,17 – 1,45
Ätiologie: arterio-arteriell	Gesamt	21/222	0,048	2,01	1,04 – 4,10
	Direktaufnahmen	17/159	0,065	2,21	1,01 – 4,86
	Sekundärverlegungen	4/63	0,707	1,60	0,38 – 6,70
M1 Verschluss	Gesamt	46/222	0,330	1,35	0,78 – 2,34
	Direktaufnahmen	33/159	0,517	1,25	0,66 – 2,37
	Sekundärverlegungen	13/63	0,430	1,67	0,59 – 4,77
Carotis-T Verschluss	Gesamt	8/222	0,085	0,45	0,20 – 1,10
	Direktaufnahmen	6/159	0,470	0,62	0,23 – 1,70
	Sekundärverlegungen	2/63	0,111	0,24	0,05 – 1,20
Tandem Verschluss	Gesamt	10/222	0,229	1,81	0,72 – 4,54
	Direktaufnahmen	7/159	0,577	1,50	0,52 – 4,38
	Sekundärverlegungen	3/63	0,333	3,08	0,47 – 20,00
Verschluss A. basilaris	Gesamt	12/222	0,287	0,66	0,31 – 1,37
	Direktaufnahmen	10/159	0,424	0,70	0,31 – 1,60
	Sekundärverlegungen	2/63	0,476	0,49	0,09 – 2,57

Eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome mit einem mRS von 0 – 3 konnte für folgende schwere Komplikationen und Gruppen festgestellt werden:

- Schwere nicht zerebrale Blutungskomplikation: für das gesamte Patientenkollektiv und tendenziell für Direktaufnahmen
- Schwere Epilepsie: für Direktaufnahmen
- Massive ICB: für Direktaufnahmen, hierbei ist jedoch das breite Konfidenzintervall zu beachten
- Schwere kardiale Komplikation: tendenziell für Direktaufnahmen

Tabelle 39: Wahrscheinlichkeitsberechnung für einen mRS von 0 – 3 in Abhängigkeit von Komplikationen im stationären Verlauf

mRS 0 – 3		n / N	p-Wert	OR	KI 95%
Pneumonie	Gesamt	23/222	0,061	0,57	0,32 – 1,02
	Direktaufnahmen	17/159	0,091	0,54	0,27 – 1,07
	Sekundärverlegungen	6/63	0,578	0,65	0,21 – 2,02
schwere nicht zerebrale Blutung	Gesamt	0/222	0,048	0,62	0,56 – 0,69
	Direktaufnahmen	0/159	0,084	0,61	0,54 – 0,69
	Sekundärverlegungen	0/63	1,000	0,45	0,54 – 0,78
Kraniotomie	Gesamt	3/222	0,542	0,55	0,15 – 2,10
	Direktaufnahmen	2/159	0,485	0,45	0,09 – 2,26
	Sekundärverlegungen	1/63	1,000	0,93	0,08 – 10,85
Tracheotomie	Gesamt	3/222	0,050	0,29	0,08 – 1,04
	Direktaufnahmen	1/159	0,155	0,19	0,02 – 1,58
	Sekundärverlegungen	2/63	0,472	0,41	0,08 – 2,14
schwere Epilepsie	Gesamt	1/222	0,263	0,24	0,03 – 1,94
	Direktaufnahmen	0/159	0,045	0,61	0,53 – 0,69
	Sekundärverlegungen	1/63	0,349	0,34	0,24 – 0,48
schweres Hirnödem	Gesamt	1/222	0,159	0,20	0,03 – 1,66
	Direktaufnahmen	1/159	0,651	0,40	0,04 – 3,69
	Sekundärverlegungen	0/63	0,288	0,63	0,52 – 0,76
Massive ICB	Gesamt	2/222	0,056	0,23	0,05 – 1,02
	Direktaufnahmen	1/159	0,010	0,10	0,01 – 0,80
	Sekundärverlegungen	1/63	0,349	0,34	0,24 – 0,48
Reinfarkt	Gesamt	1/222	0,264	0,28	0,03 – 2,33
	Direktaufnahmen	1/159	0,410	0,32	0,04 – 2,80
	Sekundärverlegungen	0/63	1,000	0,65	0,54 – 0,78

Fortsetzung Tabelle 39

mRS 0 – 3		n / N	p-Wert	OR	KI 95%
schwere kardiale Komplikation	Gesamt	1/222	0,263	0,24	0,03 – 1,94
	Direktaufnahmen	0/159	0,084	0,61	0,54 – 0,69
	Sekundärverlegungen	1/63	1,000	1,91	0,11 – 32,01
schwere respiratorische Komplikation	Gesamt	1/222	0,417	0,33	0,04 – 2,90
	Direktaufnahmen	1/159	1,000	0,54	0,06 – 5,34
	Sekundärverlegungen	0/63	0,538	0,64	0,53 – 0,77
schwere Inter- ventionsassoz. Komplikation	Gesamt	0/222	0,160	0,62	0,56 – 0,69
	Direktaufnahmen	0/159	0,298	0,61	0,54 – 0,70
	Sekundärverlegungen	0/63	1,000	0,65	0,54 – 0,78
schwere andere Komplikation	Gesamt	0/222	0,299	0,62	0,56 – 0,69
	Direktaufnahmen	0/159	0,291	0,62	0,54 – 0,70
	Sekundärverlegungen	0/63	1,000	0,65	0,54 – 0,78

Eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome mit einem mRS von 0 – 3 konnte für das Zeitintervall CT ECC – Rekanalisierung ≤90 Minuten für die Sekundärverlegungen festgestellt werden, wobei das breite Konfidenzintervall beachtet werden muss.

Tabelle 40: Wahrscheinlichkeitsberechnung für einen mRS von 0 – 3 in Abhängigkeit von ausgewählten Zeitintervallen

mRS 0 – 3		n / N	p-Wert	OR	KI 95%
unbekanntes Onset / wake-up Stroke	Gesamt	13/222	0,590	0,79	0,38 – 2,28
	Direktaufnahmen	11/159	0,434	0,70	0,32 – 1,56
	Sekundärverlegungen	2/63	1,000	1,27	0,20 – 8,21
Onset – primäre Aufnahme ≤60min	Gesamt	36/149	1,000	1,05	0,54 – 2,03
	Direktaufnahmen	26/115	1,000	1,06	0,51 – 2,23
	Sekundärverlegungen	10/34	1,000	1,47	0,24 – 9,04
Onset – Erstes CT ≤75min	Gesamt	33/170	0,756	1,11	0,60 – 2,06
	Direktaufnahmen	22/123	1,000	1,07	0,52 – 2,21
	Sekundärverlegungen	11/47	0,767	1,28	0,39 – 4,23
Onset – Lysetherapie ≤90min	Gesamt	29/129	0,858	1,13	0,56 – 2,28
	Direktaufnahmen	22/95	0,680	1,25	0,55 – 2,81
	Sekundärverlegungen	7/34	1,000	0,88	0,22 – 3,52

Fortsetzung Tabelle 40

mRS 0 – 3		n / N	p-Wert	OR	KI 95%
primäre Aufnahme – Lysetherapie ≤60min	Gesamt	50/133	0,608	1,39	0,48 – 4,01
	Direktaufnahmen	40/104	0,756	1,32	0,36 – 4,82
	Sekundärverlegungen	10/29	1,000	1,54	0,23 – 10,15
CT nECC – Aufnahme ECC ≤120min	Sekundärverlegungen	13/53	0,400	1,75	0,56 – 5,49
Onset – Erste Serie ≤180min	Gesamt	31/176	0,345	1,38	0,75 – 2,56
	Direktaufnahmen	29/120	0,706	1,19	0,56 – 2,52
	Sekundärverlegungen	2/56	0,263	4,24	0,36 – 50,01
Aufnahme ECC – Erste Serie ≤60min	Gesamt	9/203	0,200	1,95	0,72 – 3,30
	Direktaufnahmen	1/142	0,394	1,02	0,98 – 1,06
	Sekundärverlegungen	8/61	0,141	2,46	0,76 – 7,96
Erste Serie – Rekanalisierung ≤30min	Gesamt	37/171	0,161	1,62	0,88 – 2,99
	Direktaufnahmen	26/120	0,463	1,35	0,65 – 2,78
	Sekundärverlegungen	11/51	0,145	2,63	0,82 – 8,43
CT ECC – Rekanalisierung ≤90min	Gesamt	26/165	0,233	1,57	0,80 – 3,06
	Direktaufnahmen	16/119	1,000	0,97	0,44 – 2,14
	Sekundärverlegungen	10/46	0,011	5,75	1,50 – 21,99
Onset – Rekanalisierung ≤240min	Gesamt	38/143	0,178	1,66	0,85 – 3,23
	Direktaufnahmen	33/95	0,663	1,23	0,51 – 2,96
	Sekundärverlegungen	5/48	0,265	2,50	0,57 – 10,91

Eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome mit einem mRS von 0 – 3 konnte für eine durchgeführte Intubation für das gesamte Patientenkollektiv und die Sekundärverlegungen reproduziert werden. Bei zuletzt genannten ist jedoch das breite Konfidenzintervall zu beachten.

Eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome mit einem mRS von 0 – 3 konnte bei einem TICl 2b – 3 für das gesamte Patientenkollektiv und für die Direktaufnahmen festgestellt werden. Hierbei ist jedoch das jeweils breite Konfidenzintervall zu beachten.

Tabelle 41: Wahrscheinlichkeitsberechnung für einen mRS von 0 – 3 in Abhängigkeit von NIHSS, Intubation, Lysetherapie und TICl-Scale

mRS 0 – 3		n / N	p-Wert	OR	KI 95%
NIHSS ECC ≤10	Gesamt	23/216	0,088	1,83	0,95 – 3,53
	Direktaufnahmen	17/155	0,168	1,75	0,82 – 3,76
	Sekundärverlegungen	6/61	0,322	2,06	0,57 – 7,41
Intubation	Gesamt	53/213	0,033	0,46	0,23 – 0,90
	Direktaufnahmen	43/153	0,378	0,65	0,28 – 1,51
	Sekundärverlegungen	10/60	0,014	0,21	0,06 – 0,70
Lysetherapie	Gesamt	62/222	0,224	1,52	0,82 – 2,81
	Direktaufnahmen	46/159	0,212	1,64	0,79 – 3,41
	Sekundärverlegungen	16/63	0,780	1,24	0,39 – 3,89
TICl 2b – 3	Gesamt	50/152	<0,001	8,62	2,88 – 25,78
	Direktaufnahmen	35/152	<0,001	15,61	3,48 – 69,97
	Sekundärverlegungen	15/45	0,447	2,50	0,45 – 13,76

3.2.2. Bivariate Korrelationsanalysen

In diesem Kapitel wurden die Daten auf Korrelationen zwischen bestimmten Parametern und dem mRS-Wert nach Rehabilitation (Wertebereich von 0 – 6) analysiert. Auch hier wurden die untersuchten Parameter zunächst innerhalb des gesamten Patientenkollektivs betrachtet (Gesamt) und anschließend gesondert innerhalb der beiden Patientengruppen (Direktaufnahmen & Sekundärverlegungen). Neben dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman wird auch die statistische Signifikanz angegeben. Dabei werden statistisch signifikante Korrelationskoeffizienten fett gedruckt dargestellt.

Ein höheres Alter korrelierte signifikant in allen Gruppen mit einem höheren mRS Wert. Das Alter ≥ 80 Jahre korrelierte im gesamten Patientenkollektiv und bei Direktaufnahmen mit einem höheren mRS Wert, wohingegen dies bei den Sekundärverlegungen nicht der Fall war.

Tabelle 42: Korrelationsanalyse demographischer Parameter und unbekanntem Onsets mit dem mRS-Wert nach Rehabilitation

mRS nach Rehabilitation		Signifikanz	Korrelationskoeffizient
Alter	Gesamt	<0,001	0,29
	Direktaufnahmen	<0,001	0,28
	Sekundärverlegungen	0,012	0,31
Alter ≥ 80 Jahre	Gesamt	0,005	0,19
	Direktaufnahmen	0,016	0,19
	Sekundärverlegungen	0,159	0,18
Geschlecht, männlich	Gesamt	0,347	0,06
	Direktaufnahmen	0,315	0,08
	Sekundärverlegungen	0,899	0,02
unbekanntes Onset / wake up Stroke	Gesamt	0,267	0,08
	Direktaufnahmen	0,206	0,10
	Sekundärverlegungen	0,917	-0,01

Für Tabelle 43 bedeutet eine signifikant positive Korrelation, dass eine höhere Anzahl an schweren Komplikationen mit einem höheren mRS Wert korrelierte.

Die Korrelationsanalyse schwerer Komplikationen mit dem mRS Wert ergab bei allen untersuchten Parametern für das gesamte Patientenkollektiv und für die Direktaufnahmen signifikante Korrelationen. Die Sekundärverlegungen zeigten hier bei keinem der untersuchten Parameter eine signifikante Korrelation.

Tabelle 43: Korrelationsanalyse schwerer Komplikationen mit dem mRS-Wert nach Rehabilitation

mRS nach Rehabilitation		Signifikanz	Korrelationskoeffizient
Anzahl schwerer internistischer Komplikationen	Gesamt	0,001	0,23
	Direktaufnahmen	0,008	0,30
	Sekundärverlegungen	0,811	0,03
Anzahl schwerer neurologischer Komplikationen	Gesamt	0,006	0,18
	Direktaufnahmen	0,008	0,21
	Sekundärverlegungen	0,434	0,10
Anzahl aller schweren Komplikationen	Gesamt	<0,001	0,33
	Direktaufnahmen	<0,001	0,38
	Sekundärverlegungen	0,166	0,18

Eine durchgeführte Intubation korrelierte signifikant mit einem höherem mRS Wert im gesamten Patientenkollektiv. Dabei ließ sich lediglich eine statistische Tendenz bei den Sekundärverlegungen reproduzieren, während die Intubation bei den Direktaufnahmen nicht mit dem mRS korrelierte.

Ein höherer NIHSS ECC korrelierte signifikant in allen Gruppen mit einem höheren mRS Wert.

Für einen TICl von 2b – 3 trat eine signifikante negative Korrelation mit einem höheren mRS Wert im gesamten Patientenkollektiv sowie bei den Direktaufnahmen auf. Bei den Sekundärverlegungen zeigte sich hier keine signifikante Korrelation.

Tabelle 44: Korrelationsanalyse der Lysetherapie, des NIHSS ECC, der Intubation und des TICl mit dem mRS-Wert nach Rehabilitation

mRS nach Rehabilitation		Signifikanz	Korrelationskoeffizient
Lysetherapie	Gesamt	0,124	-0,10
	Direktaufnahmen	0,147	-0,12
	Sekundärverlegungen	0,571	-0,07
Intubation	Gesamt	0,032	0,15
	Direktaufnahmen	0,202	0,10
	Sekundärverlegungen	0,053	0,25
NIHSS ECC	Gesamt	<0,001	0,27
	Direktaufnahmen	0,005	0,22
	Sekundärverlegungen	<0,001	0,43
TICl 2b – 3	Gesamt	<0,001	-0,37
	Direktaufnahmen	<0,001	-0,42
	Sekundärverlegungen	0,136	-0,23

Für Tabelle 45 bedeutet eine positive Korrelation, dass ein fortgeschrittenes Zeitintervall, also eine längere Behandlungsdauer, mit einem höheren mRS Wert korrelierte.

Für das Zeitintervall Aufnahme ECC – Erste Serie konnte für das gesamte Patientenkollektiv und für die Direktaufnahmen eine signifikante Korrelation reproduziert werden, sowie für die Sekundärverlegungen eine statistische Tendenz.

Für die Zeitintervalle CT ECC – Rekanalisierung, Erste Serie – Rekanalisierung und Onset – Rekanalisierung konnte für das gesamte Patientenkollektiv und für die Sekundärverlegungen signifikante Korrelationen mit einem höheren mRS Wert reproduziert werden. Für die Direktaufnahmen konnte für das Zeitintervall Onset – Rekanalisierung eine statistisch tendenzielle Korrelation festgestellt werden.

Tabelle 45: Korrelationsanalyse ausgewählter Zeitintervalle mit dem mRS-Wert nach Rehabilitation

mRS nach Rehabilitation		Signifikanz	Korrelationskoeffizient
Onset – Erstes CT	Gesamt	0,364	0,07
	Direktaufnahmen	0,424	0,07
	Sekundärverlegungen	0,749	0,05
Aufnahme ECC – Erste Serie	Gesamt	0,010	0,18
	Direktaufnahmen	0,049	0,17
	Sekundärverlegungen	0,052	0,25
CT ECC – Rekanalisierung	Gesamt	0,003	0,23
	Direktaufnahmen	0,155	0,13
	Sekundärverlegungen	0,001	0,47
Erste Serie – Rekanalisierung	Gesamt	0,048	0,15
	Direktaufnahmen	0,378	0,08
	Sekundärverlegungen	0,025	0,31
Onset – Rekanalisierung	Gesamt	0,005	0,23
	Direktaufnahmen	0,080	0,18
	Sekundärverlegungen	0,024	0,33

3.3. Analyse der Optimierung der Prozessqualität innerhalb von NEVAS

Zur Analyse der Optimierung der Prozessqualität innerhalb des Netzwerkes zogen wir einige der beobachteten Zeitintervalle heran. Wir verglichen die Zeitintervalle der Sekundärverlegungen von 2015 mit 2016. Dabei traten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Bemerkenswert ist die beinahe Verdopplung der Fallzahlen von 28 Patienten in 2015 auf 55 Patienten in 2016.

Tabelle 46: Optimierung der Behandlungszeiten der Sekundärverlegungen über den Zeitraum 2015 / 2016

Zeitintervall, Mittelwert min, SD	Sekundär 2015	von n=28, n (%)	Sekundär 2016	von n=55, n (%)	Differenz in %	p-Wert
Onset – Erstes CT	83 (77)	22 (78,6%)	94 (55)	41 (74,5%)	+13,3%	0,175
Onset – Lysetherapie	99 (39)	16 (84,2%)	119 (50)	31 (79,5%)	+20,2%	0,233
CT nECC – Aufnahme ECC	134 (49)	23 (82,1%)	116 (39)	46 (83,6%)	-13,4%	0,113
Onset – CT ECC	232 (75)	24 (85,7%)	228 (82)	46 (83,6%)	-1,7%	0,790
Aufnahme ECC – CT ECC	18 (11)	26 (92,9%)	15 (7)	50 (90,9%)	-16,7%	0,433
Onset – Erste Serie	293 (88)	26 (92,9%)	292 (92)	47 (85,5%)	-0,3%	0,908
Aufnahme ECC – Erste Serie	85 (31)	28 (100%)	76 (29)	52 (94,5%)	-10,6%	0,128
CT ECC – Erste Serie	71 (24)	26 (92,9%)	64 (25)	47 (85,5%)	-9,9%	0,178
Erste Serie – Rekanalisierung	46 (38)	23 (82,1%)	49 (37)	46 (83,6%)	+6,5%	0,779
CT ECC – Rekanalisierung	119 (49)	21 (75,0%)	113 (51)	42 (76,4%)	-5,0%	0,678
Onset – Rekanalisierung	339 (112)	22 (78,6%)	340 (115)	42 (76,4%)	+0,3%	0,921

Abbildung 11 veranschaulicht die untersuchten Zeitintervalle. Betrachtet man die Abbildung und die Spalte „Differenz in %“ in Tabelle 46, so fällt auf, dass die Prozesse in 2016 meistens etwas schneller abliefen. Deutlich verkürzte sich die Verlegungszeit CT nECC – Aufnahme ECC, diese war 2016 um 18 Minuten kürzer. Allerdings liefen die Prozesse in den Kooperationskliniken, Onset – Erstes CT und Onset – Lysetherapie, 2015 schneller ab. Die Lysetherapie wurde 2015 20 Minuten früher eingeleitet. Dadurch glich sich die gesamte Behandlungsdauer, also das Zeitintervall Onset – Rekanalisierung, wieder so weit an, dass hier letztendlich nur ein Unterschied von einer Minute zu beobachten war.

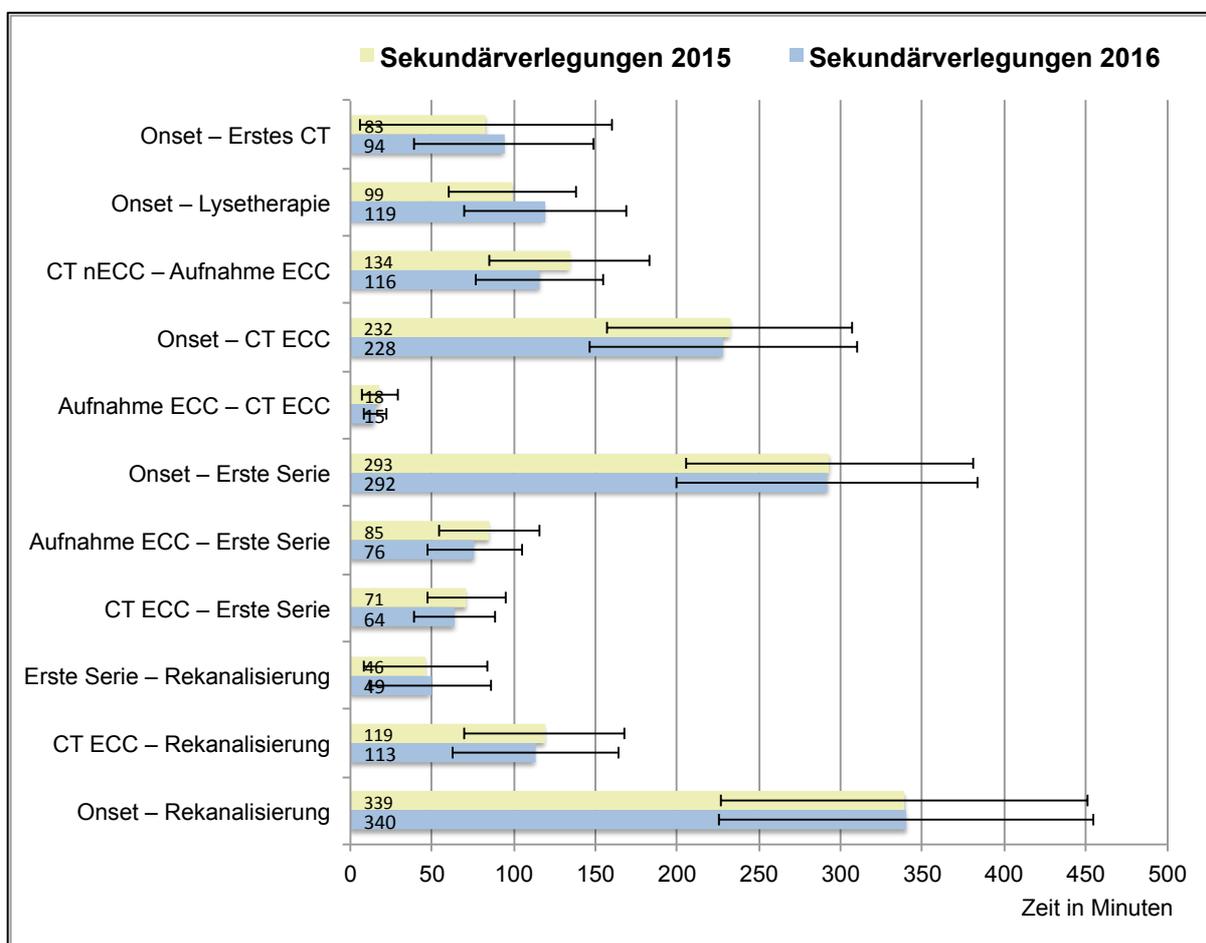


Abbildung 11: Grafische Darstellung der Zeitintervalle der Sekundärverlegungen für die Jahre 2015 & 2016

Angabe der Mittelwerte in Minuten an der Basis der Balken

Tabelle 47 und Abbildung 12 zeigen die mRS Werte der Sekundärverlegungen. Für 2015 wurde für 67,9% der Patienten ein mRS Wert erhoben. Daraus resultierte eine relativ niedrige Fallzahl, n=19. Es ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Ein mRS Wert von 4 war 2016 jedoch tendenziell häufiger.

Tabelle 47: mRS Werte der Sekundärverlegungen nach Rehabilitation für die Jahre 2015 & 2016

mRS Wert	2015, n=19 (67,9%)	2016, n=44 (80,0%)	p-Wert
0	1 (5,3%)	2 (4,5%)	1,000
1	4 (21,1%)	5 (11,4%)	0,434
2	1 (5,3%)	4 (9,1%)	1,000
3	3 (15,8%)	2 (4,5%)	0,156
4	1 (5,3%)	12 (27,3%)	0,086
5	1 (5,3%)	4 (9,1%)	1,000
6	8 (42,1%)	15 (34,1%)	0,578
0 – 3	9 (47,4%)	13 (29,5%)	0,250

Anzahl n der Patienten mit jeweiligem mRS Wert und prozentualen Anteil

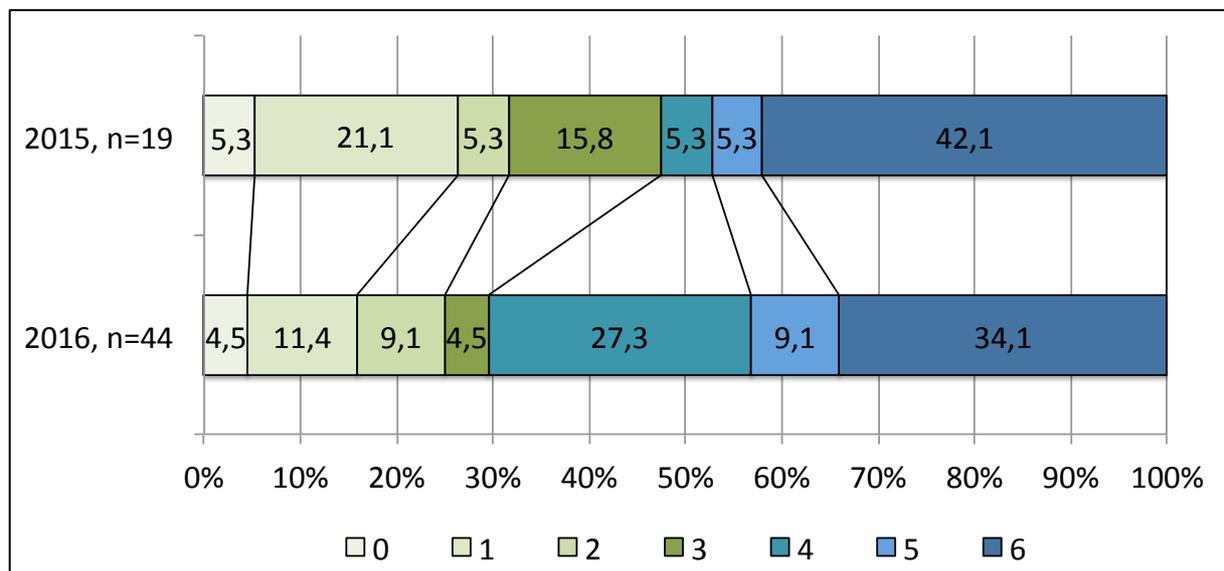


Abbildung 12: mRS Werte der Sekundärverlegungen nach Rehabilitation für die Jahre 2015 & 2016

4. Diskussion

4.1. Diskussion und Vergleichbarkeit der eigenen Ergebnisse

4.1.1. Patientenkollektiv

Um die Vergleichbarkeit der beiden untersuchten Gruppen zu gewährleisten, war es wichtig deren Homogenität zu beweisen.

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im Alter, Geschlecht oder der Lokalisation des Gefäßverschlusses. Auch im Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren, kardialen-, neurologischen und anderen Vorerkrankungen oder in der Schlaganfallätiologie, ob eine Lysetherapie durchgeführt wurde, welche Kontraindikationen zur Lysetherapie bestanden, in der gesamt betrachteten Komplikationsrate und im pmRS fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Statistisch signifikant war der Unterschied, dass bei den Sekundärverlegungen (SV) in 13,3% der Fälle eine Tracheotomie durchgeführt wurde und bei der Gruppe der Direktaufnahmen (DA) in 5,3% ($p=0,028$). Bei den Direktaufnahmen traten in 7,2% der Fälle eine schwere ICB im stationären Verlauf auf (SV: 1,2%, $p=0,046$). Außerdem wurden die Sekundärverlegungen signifikant seltener intubiert (DA: 16,9%, SV: 28,9%, $p=0,034$).

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv kann somit als insgesamt homogen betrachtet werden.

Saver et al. zeigten in ihrer Meta-Analyse [75] der fünf Studien [37-41] zur mechanischen Thrombektomie von 2015 ein vergleichbares Patientenkollektiv. Als Besonderheit dieser Meta-Analyse ist zu erwähnen, dass zwischen Direktaufnahmen und sekundär verlegten Patienten (ca. 30%) differenziert wurde. Insgesamt waren die Patienten im Schnitt etwas jünger (66 Jahre), hatten seltener einen arteriellen Hypertonus (55%) oder zerebrale Ischämien in der Vorgeschichte (12,5%) und waren öfters Raucher (33%) als das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv. Geschlecht und andere CVRF waren nur marginal unterschiedlich.

Auch Weber et al. untersuchten in einer Studie [76] direkt aufgenommene und sekundär verlegte Schlaganfallpatienten, die mittels mechanischer Thrombektomie behandelt wurden. Verglichen mit deren Patientenkollektiv traten ebenfalls lediglich geringe Unterschiede im Alter, Geschlecht oder Lokalisation des Gefäßverschlusses auf (im Gegensatz zu den fünf MT Studien wurden bei Weber et al. auch Patienten mit Gefäßverschlüssen der hinteren Strombahn eingeschlossen). Lediglich M2- und ACI Verschlüsse waren in unserem Kollektiv seltener. Die Lyserate der Patienten lag bei Weber et al. bei ca. 50% und war damit um ca. 20% geringer als die Lyserate unseres Patientenkollektivs. Weber et al. beobachteten für verlegte Patienten in 5,3% der Fälle symptomatische ICB, für direkt aufgenommenen Patienten in 3,0% der Fälle. Goyal et al. zeigten in ihrer Meta-Analyse [43] der fünf MT Studien eine ähnliche Rate (4,4%) an symptomatischen ICB in der MT Gruppe. Die Rate an schweren ICB unseres Patientenkollektivs war damit vergleichbar (DA: 7,2%, SV: 1,2%).

In den folgenden Kapiteln werden wir unter anderem Studien zum Vergleich heranziehen, die ebenfalls direkt aufgenommene und sekundär verlegte Patienten untersuchten. Zur übersichtlicheren Vergleichbarkeit werden manchmal einzelne Daten dieser Studien in Klammern angegeben und die dort definierten Gruppen dabei als „Direkt“ bzw. „Sekundär“ abgekürzt.

4.1.2. Klinische Scores

Die Sekundärverlegungen waren mit einem mittleren NIHSS ECC von 18 schwerer betroffen als die Gruppe der Direktaufnahmen mit einem NIHSS ECC von 16 ($p=0,028$). Ein Bias in der Erhebung des NIHSS ist allerdings nicht auszuschließen, da beide NIHSS Werte der Sekundärverlegungen meist von einem Facharzt oder Oberarzt der Neurologie erhoben wurden, während der NIHSS der Direktaufnahmen meistens vom diensthabenden Assistenzarzt in der Notaufnahme erhoben wurde. Das hätte zu einem systematischen Fehler führen können, welcher den statistisch signifikant niedrigeren NIHSS Wert der Direktaufnahmen erklären könnte.

Der signifikante Unterschied im NIHSS ließ sich auf die Untergruppe der Patienten mit M1-Verschlüssen zurückführen (NIHSS Mittelwert: DA: 15, SV: 17, $p=0,020$). Außerdem ließ sich eine statistische Tendenz beobachten, dass Patienten mit

Verschlässen der A. basilaris bei den Sekundärverlegungen einen höheren NIHSS hatten (DA: 16, SV: 23, $p=0,097$).

Beide Gruppen von Weber et al. [76] hatten einen mittleren NIHSS von 15. Goyal et al. [43] zeigten für Patienten der MT-Gruppe einen mittleren NIHSS von 17 und einen ASPECT Score von 9. Betrachtet man dazu die NIHSS Werte der Patienten der vorliegenden Arbeit, waren diese dazu vergleichbar schwer betroffen. Außerdem konnten Goyal et al. [43] eine positive Korrelation zwischen höherem initialen NIHSS und höherem 90 Tage mRS feststellen. Dieses Ergebnis konnten wir reproduzieren. Bei der Bewertung des NIHSS ECC muss man in Betracht ziehen, dass der Score für die Sekundärverlegungen erst nach der Verlegung, also zu einem späteren Zeitpunkt nach Onset, erhoben wurde. Initial war der NIHSS nECC der Sekundärverlegungen im Mittel 19 und somit auch höher als der NIHSS ECC. Die positive Korrelation zwischen NIHSS ECC und mRS nach Rehabilitation war bei den Sekundärverlegungen am stärksten ausgeprägt.

Während des Verlegungsprozesses war eine Tendenz zur Verbesserung des NIHSS der Sekundärverlegungen zu beobachten ($p=0,065$). Diese Verbesserung wurde statistisch deutlicher, zog man in Betracht, ob der Transport unter laufender Lysetherapie durchgeführt wurde. Hierbei fiel der NIHSS unter Lysetherapie von NIHSS nECC: 21 auf NIHSS ECC: 19 ($p=0,023$), während ohne Lysetherapie der NIHSS nECC: 15 auf NIHSS ECC: 16 ($p=0,964$) anstieg.

Der Schweregrad der Betroffenheit spiegelte sich auch in einem signifikanten Unterschied im ASPECT Score wieder (DA: 8, SV: 7, $p=0,022$). Der ASPECT Score wurde aber maximal bei einem Drittel der dafür in Frage kommenden Patienten erhoben und war daher nicht für das gesamte Patientenkollektiv repräsentativ.

4.1.3. Zeitintervalle

Ein unbekanntes Onset und wake-up Strokes wurde bei den Direktaufnahmen signifikant häufiger beobachtet (DA: 19,8%, SV: 8,4%, $p=0,022$). Diesem Unterschied lag wahrscheinlich ein Selection Bias zu Grunde. Denn für Patienten mit unbekanntem Onset / wake-up Stroke, die primär in einer Kooperationsklinik ohne Möglichkeit zur Perfusionsbildgebung aufgenommen worden sind, wurde die Entscheidung zur Verlegung eher restriktiv getroffen. Ein weiterer Grund könnte sein,

dass diese Patienten mutmaßlich ein weiter fortgeschrittenes Zeitfenster hatten und daher nach der Verlegung wahrscheinlicher eine Infarktdemarkation oder ein signifikantes Match in der Perfusions-CT zeigten. Da dies Kontraindikationen der mechanischen Thrombektomie darstellen, wurden diese Patienten nicht mechanisch thrombektomiert und somit auch nicht in die vorliegende Arbeit eingeschlossen.

Allgemein kann durch den Einschluss von Patienten mit unbekanntem Onset und wake-up Strokes die Versorgungsrealität besser abgebildet werden. Auch Weber et al. [76] schlossen diese Patientengruppe mit ein.

Die Untersuchung der Zeitintervalle lieferte mehrere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Man muss berücksichtigen, dass in einige Zeitintervalle der Sekundärverlegungen die für die Verlegung benötigte Zeit eingerechnet wurde. Dadurch kamen größere Differenzen und statistisch signifikante Unterschiede zu den Direktaufnahmen zustande.

Eine chronologische Herangehensweise vereinfacht den Sachverhalt. Daher zuerst zu den Zeitintervallen, die in beiden Gruppen die Prozesse bis zum Start der Lysetherapie beschrieben:

1. Onset – primäre Aufnahme (DA: 86 min, SV: 73 min, $p=0,070$),
2. Onset – Erstes CT (DA: 108 min, SV: 90 min, $p=0,017$),
3. Onset – Lysetherapie (DA: 112 min, SV: 112 min, $p=0,594$).

Diese Zeitintervalle waren direkt miteinander vergleichbar, weil sie den Zeitraum vor der Verlegung beschrieben. Im ersten Intervall war eine Tendenz zu beobachten, dass die Sekundärverlegungen schneller in der primärversorgenden Klinik aufgenommen wurde. Auch das zweite Intervall bis zur ersten CT Untersuchung war bei den Sekundärverlegungen signifikant kürzer. Im 3. Intervall gab es wiederum keinen signifikanten Unterschied. Stattdessen war zu beobachten, dass sich der durch die schnellere primäre Aufnahme und die zügiger durchgeführte CT aufgebaute zeitliche Vorsprung der Sekundärverlegungen hier wieder ausglich. Die Erklärung dafür ist, dass zwischen Erstem CT und Start der Lysetherapie das telemedizinische Konsil bei den Sekundärverlegungen durchgeführt wurde.

Hill et al. [77] definierten das Zeitintervall Onset – Erstes CT als kritisches Zeitintervall, weil es die Zeit bis zur endgültigen Therapieentscheidung beschreibt. Der Bildgebung wurde ein hoher Stellenwert angerechnet, da damit entschieden

wurde, welche Patienten von einer mechanischen Thrombektomie profitieren könnten. Ribo et al. [78] konnten in einer Analyse der Daten der REVASCAT Studie [40] jedoch keinen direkten Einfluss dieses Zeitintervalls auf das Outcome feststellen. Auch unsere Daten lieferten dazu keine signifikante Korrelation. Eine Verkürzung dieses Intervalls könnte aber die Rate an Patienten erhöhen, die für eine MT in Frage kommen. Verglichen mit den Daten von Weber et al. [76], war das Intervall Onset – Erstes CT (Direkt: 79 min, Sekundär: 90 min) in unseren Gruppen länger, das Intervall Onset – Lysetherapie (Direkt: 92 min, Sekundär: 115 min) nur bei Direktaufnahmen länger.

Nach der initialen CT wurde die Verlegung der Sekundärverlegungen zum Versorgungszentrum organisiert und durchgeführt. Das Zeitintervall CT nECC – Aufnahme ECC beschrieb diese Prozesse (122 min).

In den aktuellen Studien finden sich keine exakten Angaben zu den benötigten Verlegungszeiten. Die Vergleichbarkeit wäre ohnehin fragwürdig, da die Verlegungszeiten stark abhängig sind von der örtlich gegebenen Infrastruktur.

Um auch die Behandlungszeiten im Versorgungszentrum nach der Verlegung direkt miteinander vergleichen zu können, wurden folgende Zeitintervalle untersucht:

4. Aufnahme ECC – CT ECC (DA: 25 min, SV: 16 min, $p < 0,001$)
5. Aufnahme ECC – Erste Serie (DA: 109 min, SV: 79 min, $p < 0,001$)
6. CT ECC – Erste Serie (DA: 81 min, SV: 67 min, $p = 0,001$)
7. Erste Serie – Rekanalisierung (DA: 45 min, SV: 48 min, $p = 0,360$)
8. CT ECC – Rekanalisierung (DA: 125 min, SV: 115 min, $p = 0,325$)

Die Intervalle 4-6 zeigten, dass die Behandlung der Sekundärverlegungen signifikant schneller ablief. Prozesse wie CT Untersuchungen oder die Vorbereitung der Intervention konnten während der Verlegung des Patienten gebahnt werden, so dass die jeweils zuständigen Teams bei Ankunft des Patienten schon bereit standen. Dadurch konnten die einzelnen Behandlungsschritte beschleunigt werden. In den anderen beiden Zeitintervallen traten keine signifikanten Unterschiede auf. Vor allem Intervall 7 verdeutlicht, dass die Zeit, die explizit für die Intervention nötig war, schwer durch Vorbereitungen zu beeinflussen war.

In den meisten Studien wurde der Zeitpunkt der Leistenpunktion als Start der Intervention definiert. Wir definierten stattdessen das erste dokumentierte Bild der ersten Serie als Startzeitpunkt der Intervention. Dieser Zeitpunkt lag meistens wenige Minuten nach der Leistenpunktion.

Im Online Anhang [79] der Meta-Analyse von Saver et al. werden die dort beobachteten Zeitintervalle genau aufgelistet. Dabei wichen die oben genannten Zeitintervalle 4-7 nur geringfügig von denen bei Saver et al. ab. Für das 8. Zeitintervall benötigten Ribo et al. [78] im Mittel 138 Minuten. Hier konnten sie eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome feststellen, je länger dieses Zeitintervall dauerte. Dieses Ergebnis konnten wir als eine signifikant positive Korrelation zwischen längerem Zeitintervall und höherem mRS reproduzieren. Dabei war bei den Sekundärverlegungen die Korrelation besonders deutlich ausgeprägt, während wir keine signifikante Korrelation bei den Direktaufnahmen feststellen konnten. Des Weiteren konnten wir für die Sekundärverlegungen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome feststellen, wenn dieses Zeitintervall <90 Minuten war. Jedoch war hier das 95% Konfidenzintervall sehr breit (OR: 5,75; KI 95%: 1,50 – 21,99; p-Wert: 0,011).

In den folgenden Zeitintervallen wurde bei den Sekundärverlegungen die Verlegungszeit mit einberechnet:

9. Onset – Aufnahme ECC (DA: 86 min, SV: 211 min, $p < 0,001$)
10. Onset – CT ECC (DA: 108 min, SV 229 min, $p < 0,001$)
11. Onset – Erste Serie (DA: 188 min, SV: 292 min, $p < 0,001$)
12. Onset – Rekanalisierung (DA: 232 min, SV: 340 min, $p < 0,001$).

In allen traten, durch die Verlegungszeit bedingt, signifikante Unterschiede auf. Der oben anhand der Zeitintervalle 4-6 beschriebene Effekt der Prozessbahnung ließ sich hier abermals, ebenso auch in mehreren anderen Studien [75, 76, 78, 80], beobachten. So betrug die zeitliche Differenz in der Behandlung zwischen den beiden hier untersuchten Gruppen im 9. Intervall 125 Minuten und sank im 12. Intervall auf 108 Minuten ab. Die für die Verlegung benötigte Zeit konnte also zu einem gewissen Maße durch schnellere Abläufe bis zum Abschluss der Akutbehandlung kompensiert werden.

In der Studie von Saver et al. [79] war das 9. Zeitintervall in beiden Gruppen etwas kürzer (Direkt: 65 min, Sekundär: 199 min). Das 11. Intervall war in unserer Studie etwas kürzer (Direkt: 210 min, Sekundär: 295 min).

Im Sinne des Grundsatzes „Time is brain“ wurde das Zeitintervall Onset – Rekanalisierung in mehreren Studien [75, 77, 78, 80, 81] als zentraler Einfluss auf das funktionelle Outcome identifiziert. Mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kann diese These unterstützt werden. Wir fanden eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen höherem mRS Wert und längerem Zeitintervall Onset – Rekanalisierung für das gesamte Patientenkollektiv. Für die gesonderte Betrachtung der Sekundärverlegungen war die Korrelation hier ebenfalls statistisch signifikant, während für die Direktaufnahmen nur eine statistische Tendenz zu beobachten war. Das heißt, eine längere Behandlungszeit korrelierte bei den Sekundärverlegungen stärker mit einem schlechteren Outcome. Das wurde auch bei der Betrachtung der Korrelation und der Odds Ratio des Zeitintervalls CT ECC – Rekanalisierung deutlich (OR: 5,75; p-Wert: 0,011; KI 95%: 1,50-21,99 – Korrelation: 0,47, Signifikanz: 0,001). Interessanterweise korrelierte bei den Direktaufnahmen das vorgeschaltete Zeitintervall Aufnahme ECC – Erste Serie signifikant mit einem höheren mRS, während wir für die Sekundärverlegungen eine statistische Tendenz feststellten. Daraus schlossen wir, dass die Direktaufnahmen eher von einer insgesamt schnelleren Behandlung profitierten, die Sekundärverlegungen aber sensibler auf Zeitverzögerungen vor allem in der späteren Phase der Behandlung reagierte.

Im direkten Vergleich des Zeitintervalls Onset – Rekanalisierung mit den Daten von Saver et al. [79] (Direkt: 251 min, Sekundär: 345 min) und Weber et al. [76] (Direkt: 245 min, Sekundär: 292 min), fällt auf, dass die direkt aufgenommen Patienten der vorliegenden Arbeit am schnellsten behandelt wurden. Die Sekundärverlegungen waren vergleichbar mit der sekundär aufgenommen Patientengruppe bei Saver et al., wurde aber deutlich länger behandelt als die sekundär aufgenommenen Patienten von Weber et al.

Weber et al. untersuchten Patienten innerhalb des „Neurovaskulären Netz Ruhr“, ein telemedizinisches Netzwerk, bestehend aus 27 neurologischen Kliniken und 9 interventionell tätigen neuroradiologischen Kliniken in Nordrhein-Westfalen. [82] Der Unterschied im Zeitintervall Onset – Rekanalisierung zwischen den sekundär verlegten Patienten und unseren Sekundärverlegungen lässt sich vor allem durch die

Infrastruktur des Ruhrgebiets erklären. Denn das Ruhrgebiet ist eine Metropolenregion. Dementsprechend hoch ist die Bevölkerungsdichte und dementsprechend hoch auch die Dichte an Stroke Units. So kommt eine Stroke Unit auf 164km² Fläche (im Vergleich zur TEMPiS Region - Südostbayern: eine Stroke Unit auf 1078 km²). Dadurch werden im Ruhrgebiet kürzere Transportwege und folglich kürzere Verlegungszeiten möglich. [83, 84]

Als allgemeine Empfehlung zur Steigerung der Prozessqualität der Schlaganfallbehandlung definierte die Society of Neurointerventional Surgery [85] folgende ideale Zeitintervalle:

- Aufnahme – nativ CT Befundung: <15 min,
- Aufnahme – Lysetherapie: <30 min,
- Aufnahme – Leistenpunktion: <60 min,
- Aufnahme – Rekanalisierung: <90 min,
- CT nECC – Leistenpunktion: <90 min.

Diese idealen Ansprüche wurden in NEVAS nicht für alle Patienten erreicht. Allerdings waren durch die Bahnung der Prozesse die Behandlungszeiten der Sekundärverlegungen innerhalb des Versorgungszentrums signifikant kürzer als die der Direktaufnahmen. Eine Annäherung an die oben beschriebenen Idealzeiten war dadurch ansatzweise möglich (Aufnahme ECC – CT ECC: 16 min, Aufnahme ECC – Erste Serie: 79 min).

Die Behandlungszeiten sekundär verlegter Patienten könnten durch verschiedene Schritte noch weiter optimiert werden. So zeigten Jadhav et al. [86] in einer retrospektiven Studie, dass die Behandlungszeiten signifikant verkürzt werden konnten, wenn sekundär verlegte Patienten unter Umgehung der Notaufnahme im Versorgungszentrum direkt in die interventionelle Neuroradiologie zur mechanischen Thrombektomie gebracht wurden. Dabei muss aber stets abgewogen werden, ob der Nutzen einer schnelleren Rekanalisierung den Informationsgewinn einer zweiten Bildgebung überwiegt.

Es bestünde also die Möglichkeit durch weitere Optimierung der Prozesse die Behandlungszeiten zu minimieren und die Ziele der Society of Neurointerventional Surgery zu erreichen. Besonders für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten direkt aufgenommenen Patienten scheint aber noch größerer Handlungsbedarf zu bestehen.

4.1.4. Durchgeführte Therapieverfahren und stationärer Verlauf

Lysetherapie:

Die Frage, ob die mechanische Thrombektomie in Kombination mit der systemischen Lysetherapie durchgeführt werden sollte, wird aktuell kontrovers diskutiert. Manche Autoren konnten für die kombinierte Therapie keine höhere Chance für ein besseres Outcome feststellen oder beschrieben ein erhöhtes Risiko für ICB. [87-89] Andere stellten eine niedrigere Mortalitätsrate und einen niedrigeren Grad an funktioneller Abhängigkeit fest. [90] Einig waren sie sich darin, dass erst eine randomisierte kontrollierte Studie mehr Klarheit bringen kann.

Die vorliegende Arbeit konnte darauf ebenso wenig eine Antwort liefern. Allerdings konnten wir einen Nutzen der Lysetherapie für unsere Sekundärverlegungen feststellen. Dies war einerseits ersichtlich aus der signifikanten Verbesserung des NIHSS der unter laufenden Lysetherapie verlegten Patienten (Kapitel 4.1.2), andererseits an der knapp 10% höheren Rate an TICI 2b-3 bei den Sekundärverlegungen (statistisch aber nicht signifikant). Die, im Vergleich zu direkt aufgenommenen Patienten, längere Einwirkdauer der Lyse auf den Thrombus spielte hierbei wahrscheinlich eine Rolle. Denn theoretisch kann die Lysetherapie die mechanische Thrombektomie unterstützen, indem z.B. die Ablösung des Thrombus von der Gefäßwand vereinfacht [42, 90] oder die Dauer der Intervention verkürzt wird. [91]

Während der Lyse eines Thrombus konnten Felberg et al. [92] beobachten, dass sich die neurologische Symptomatik in einer bestimmten Reihenfolge zurückbildete. Eine mögliche Erklärung dafür war, dass der Thrombus von den Enden her langsam lysiert und eine Reperfusion zuvor verlegter Perforatorgefäße erreicht wurde. Dadurch wurde ein Teil der Penumbra wieder besser perfundiert. Das könnte den bei den Sekundärverlegungen beobachteten Symptomrückgang im Sinne eines während der Verlegung rückläufigen NIHSS erklären. Außerdem konnte bei 22% der lysierten Patienten von Felberg et al. eine „dramatic recovery“ (eine „dramatische Verbesserung“, definiert als Verbesserung um ≥ 10 Punkte auf dem NIHSS bis zum Ende der Lyse, bzw. ein NIHSS von ≤ 3 am Ende der Lyse) beobachtet werden. Diese frühe Rekanalisierung des Gefäßverschlusses schlug sich auch in einem besseren funktionellen Outcome nieder. [16]

Ein Teil der in dieser Arbeit nicht vorgestellten sekundär verlegten Patienten wurde ausgeschlossen, da sie nach der Verlegung klinisch sehr gering betroffen waren oder kein Gefäßverschluss mehr in der zweiten Bildgebung nachweisbar war. [93]

Wird ein Patient per Drip-and-Ship verlegt, ist ein hohes Maß an Sicherheit gegeben. [66, 67] Auch in unserem Patientenkollektiv konnten wir keinerlei Komplikationen während des Verlegungsprozesses unter laufender Lysetherapie feststellen. Unsere Ergebnisse stützen daher den Ansatz, die Verlegung eines Patienten zur mechanischen Thrombektomie, bei fehlender Kontraindikation, unter systemischer medikamentöser Lysetherapie durchzuführen, um die individuellen Therapiechancen zu maximieren.

Mechanische Thrombektomie:

Eine schnelle und möglichst vollständige Wiederherstellung der Perfusion nimmt maßgeblichen Einfluss auf ein gutes funktionelles Outcome. [16] Allgemein werden TICI Werte von 2b und 3 als erfolgreiche Reperfusion definiert. [73]

In der vorliegenden Arbeit wurde, inklusive der als frustran dokumentierten Rekanalisationsversuche, für 65,7% der Direktaufnahmen und für 72,3% der Sekundärverlegungen ein TICI Wert erhoben. Davon hatten in der Gruppe der Direktaufnahmen 70,6% einen TICI Wert von 2b oder 3, bei den Sekundärverlegungen 80,0%. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Saver et al. [75] dokumentierten einen TICI 2b-3 in 71,0% der Fälle. Weber et al. [76] dokumentierten einen TICI 2b-3 in der Direktgruppe für 73,9%, in der Sekundärgruppe für 76,3% der Patienten.

Wir konnten für das gesamte Patientenkollektiv, sowie gesondert für die Direktaufnahmen, eine signifikante negative Korrelation zwischen TICI 2b-3 und höherem mRS nach Rehabilitation feststellen. Auch war hier die Odds Ratio signifikant positiv für ein gutes Outcome, jedoch bei sehr breitem 95% Konfidenzintervall. Die Korrelation und die Odds Ratio waren bei den Sekundärverlegungen statistisch nicht signifikant. Daraus schlossen wir, dass der TICI-Scale für die Sekundärverlegungen kein aussagekräftiger Prädiktor für ein gutes Outcome war.

Ein Bias in der Erhebung des TICI ist nicht auszuschließen, da gute Ergebnisse überwiegend dokumentiert wurden, während schlechtere eher lückenhaft

dokumentiert wurden. Erkennbar ist dies daran, dass frustrane Rekanalisationsversuche gesondert dokumentiert wurden.

Interventionsassoziierte Komplikationen traten bei den Direktaufnahmen in 5,8% und bei den Sekundärverlegungen in 10,8% der Fälle auf. Der Unterschied war nicht signifikant. Schwere Interventionsassoziierte Komplikationen traten bei den Direktaufnahmen in 1,9% und bei den Sekundärverlegungen in 1,2% der Fälle auf (p-Wert: 1,000).

Behme et al. [94] zeigten für die mechanische Thrombektomie eine Komplikationsrate von insgesamt 11%. Da die mechanische Thrombektomie ein Notfallverfahren ist, sahen sie diese Komplikationsrate aber als durchaus akzeptabel an.

Das seltene Auftreten von schweren Interventionsassoziierten Komplikationen, die gut vergleichbaren Interventionsbeschreibenden Zeitintervalle und die gute Rate an TICI 2b-3 in unserem Patientenkollektiv, sprachen für eine sichere und routinierte Durchführung der mechanischen Thrombektomie.

Stationärer Verlauf:

Die während des stationären Verlaufs aufgetretenen Komplikationen waren von Interesse, da diese sowohl das Langzeit-Outcome, als auch die Mortalität beeinflussen. [46, 47]

Wie in Kapitel 4.1.1 bereits erwähnt, war das Auftreten von massiven ICB bei den Direktaufnahmen signifikant häufiger, aber mit anderen Publikationen [43, 76] zur mechanischen Thrombektomie noch vergleichbar. Allerdings wurden in diesen Studien wenig bis keine anderen Komplikationen abgehandelt, so dass die weitere Vergleichbarkeit eingeschränkt ist. Leider gibt es zu unserem besten Wissen aktuell noch keine Publikationen zu Komplikationen im stationären Verlauf von Schlaganfallpatienten nach mechanischer Thrombektomie. Die bisherigen Studien befassten sich mit Schlaganfallpatienten, die mit der damaligen bestmöglichen Standardtherapie inklusive systemischer Lysetherapie behandelt wurden. Auch die Vergleichbarkeit zu diesen Studien ist daher eingeschränkt. Eine dieser Studien, die wir im folgenden dennoch zum Vergleich der Häufigkeit des Auftretens bestimmter Komplikationen heranziehen werden, veröffentlichten Langhorne et al. [95]

Bei Langhorne et al. kam es in 22% der untersuchten Fälle zu einer Pneumonie (DA: 35,7%, SV: 33,7%), in 3% zu Epileptischen Anfällen (DA: 5,3%, SV: 1,2%), in 36% zu einer „Confusion“ (Delir: DA: 6,3%, SV: 1,2%) und in 9% zu einem Reinfarkt (DA: 4,3%, SV: 1,2%). Die deutlich niedrigere Zahl an Pneumonien ist wahrscheinlich begründet durch den Einschluss von weniger stark betroffenen Schlaganfallpatienten. Delir und Reinfarkte traten seltener in unserem Patientenkollektiv auf, was auf bessere Behandlungsstrategien hindeutet. Auf Grund der Datenlage und der uneinheitlichen Definition der Komplikationen in anderen Publikationen, bleibt die Vergleichbarkeit eingeschränkt.

Das signifikant häufigere Auftreten von massiven ICB bei den Direktaufnahmen ging mit einer signifikant niedrigeren Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome einher (OR: 0,10; p-Wert: 0,010), bei sehr breitem 95% Konfidenzintervall (KI 95%: 0,01 – 0,80). Schwere nicht zerebrale Blutungen gingen für das gesamte Patientenkollektiv mit einer signifikant niedrigeren Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome einher. Bei den Direktaufnahmen ließ sich hier lediglich eine statistische Tendenz reproduzieren, während diese Komplikation bei den Sekundärverlegungen keine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit zeigte. Schwere epileptische Anfälle gingen bei den Direktaufnahmen mit einer signifikant niedrigeren Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome einher.

Es traten weder signifikante Unterschiede zwischen den hier untersuchten Patientengruppen auf hinsichtlich der Anzahl an schweren internistischen oder neurologischen Komplikationen pro Patient, noch hinsichtlich der Anzahl aller schweren Komplikationen pro Patient. Bei den zuletzt genannten sind unter anderem auch die schweren interventionsassoziierten Komplikationen, die bereits oben behandelt worden sind, beinhaltet. Allerdings ließen sich für diese drei Obergruppen jeweils statistisch signifikante Korrelationen zwischen höherer Anzahl an Komplikationen und höherem mRS für das gesamte Patientenkollektiv und für die Direktaufnahmen reproduzieren. Für die Sekundärverlegungen traten hierbei keine signifikanten Korrelationen auf.

Daraus kann man schließen, dass schwere Komplikationen bei den Direktaufnahmen einen fulminanteren Verlauf nahmen und dadurch einen relevanteren Einfluss auf das funktionelle Outcome hatten.

4.1.5. Funktionelles Outcome

Zwischen Direktaufnahmen und Sekundärverlegungen traten weder signifikante Unterschiede im mRS bei Entlassung, im mRS nach Rehabilitation, noch in der gesonderten Betrachtung des funktionell unabhängigen Outcomes nach Rehabilitation (mRS 0-3: DA: 37,7%, SV: 34,9%, $p=0,759$) auf. Unsere Hypothese, dass es keinen signifikanten Unterschied im funktionellen Outcome zwischen Direktaufnahmen und Sekundärverlegungen gab, konnten wir somit bestätigen.

Weber et al. [76] kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis, stellten aber eine statistisch nicht signifikante Tendenz für ein besseres funktionelles Outcome der direkt aufgenommenen Patienten fest.

Diese Tendenz konnte in der vorliegenden Arbeit nicht reproduziert werden. Vielmehr zeigte das hier untersuchte Patientenkollektiv eine große statistische Homogenität über den gesamten Wertebereich des mRS.

Das ist, auf den ersten Blick, aus folgenden Gründen schwer nachvollziehbar. Zuerst ist die für die Sekundärverlegungen um 108 Minuten längere Behandlungszeit bis zur erfolgreichen Rekanalisierung zu nennen, bedingt durch den Verlegungsprozess. Man hätte ein schlechteres Outcome erwartet, je länger die zerebrale Ischämie andauert, denn „Time is brain“. Dazu kommt der signifikant höhere NIHSS ECC der Sekundärverlegungen als Zeichen der schwereren klinischen Betroffenheit durch den Schlaganfall und die ausgeprägte positive Korrelation zwischen NIHSS ECC und mRS. Allerdings konnten wir bei der Erhebung des NIHSS einen Bias nicht ausschließen (siehe oben).

Im Gegenzug muss man die Faktoren betrachten, die das Outcome der Direktaufnahmen negativ hätten beeinflussen können. Beispielsweise war die Reperfusionrate mit einem TICI von 2b und 3 bei den Direktaufnahmen um knapp 10% niedriger (statistisch nicht signifikant). Dabei trat eine signifikant negative Korrelation zwischen höherem TICI (TICI 2b-3, entspricht einem besseren Rekanalisationsergebnis) und höherem mRS nach Rehabilitation auf. Auch ein vorbekannter arterieller Hypertonus ging bei den Direktaufnahmen mit einer signifikant niedrigeren Wahrscheinlichkeit (OR: 0,41, p-Wert: 0,014) für ein gutes Outcome einher. Außerdem kam es im stationären Verlauf signifikant häufiger zu massiven ICB und schwere Komplikationen nahmen einen fulminanteren Verlauf.

Auch Patienten mit unbekanntem Onset und wake-up Strokes waren signifikant häufiger unter den Direktaufnahmen. Ebenso war eine hohe Mortalität der ≥ 80 jährigen direkt aufgenommenen Patienten zu beobachten.

Einen weiteren interessanten Punkt entdeckten wir bei der Untersuchung der Intubationsrate. So wurden die Sekundärverlegungen signifikant seltener intubiert als die Direktaufnahmen (Intubationsrate: DA: 79,2%, SV: 67,5%, $p=0,034$). Dabei stellten wir eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit (OR: 0,21, p -Wert: 0,014) für ein gutes Outcome der intubierten Patienten bei den Sekundärverlegungen fest, jedoch war das Konfidenzintervall sehr breit (KI 95%: 0,06-0,70). Außerdem korrelierte eine durchgeführte Intubation für das gesamte Patientenkollektiv signifikant mit einem höheren mRS. Hier ließ sich für die Sekundärverlegungen eine statistische Tendenz feststellen (Signifikanz: 0,053), für die Direktaufnahmen war die Korrelation nicht signifikant. Das heißt, Sekundärverlegungen wurden seltener intubiert und hatten bei durchgeführter Intubation eine niedrigere Wahrscheinlichkeit auf ein gutes Outcome. Der negative Einfluss der Intubation war sogar stärker ausgeprägt, betrachtete man das gesamte Patientenkollektiv.

Brinjikji et al. [96] zeigten in einer Meta-Analyse retrospektiver Studien, dass die Intubation nicht nur mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet war, sondern auch mit einer erhöhten Mortalitäts- und Komplikationsrate. Eine eindeutige Aussage konnten sie aber nicht treffen, da in den analysierten Studien die Patienten nicht randomisiert wurden. Schönenberger et al. [97] zeigten jedoch in einer randomisierten Studie, dass intubierte Patienten im Vergleich zu nicht intubierten Patienten kein schlechteres Outcome 24 Stunden nach der Intervention hatten. Mehr intubierte Patienten hatten einen 90 Tage mRS von 0 - 2. Allerdings war diese Studie nicht dafür ausgelegt das Langzeit Outcome zu untersuchen und der Unterschied im mRS konnte nicht über den gesamten Wertebereich beobachtet werden.

Der Effekt der Intubation auf das Langzeit Outcome muss daher weiterhin genauer untersucht werden. Die negativen Effekte der Intubation, die wir bei unserem Patientenkollektiv feststellen konnten, waren somit am ehesten dadurch bedingt, dass Intubationspflichtige Patienten von vornherein schwerer betroffen waren und dadurch ein schlechteres Outcome wahrscheinlicher war. [96] Die höhere Intubationsrate der Direktaufnahmen werteten wir folglich als Hinweis auf eine allgemein schwerere Betroffenheit.

Es gab außerdem mehrere Hinweise auf einen Selection Bias zugunsten der Sekundärverlegungen. Durch eine Selektion der Patienten in den Kooperationskliniken kam der signifikante Unterschied zwischen Patienten mit unbekanntem Onset / wake-up Stroke zustande. Ein weiteres Anzeichen für diese erste Selektion war das statistisch tendenziell kürzere Zeitintervall von Onset bis zur primären Aufnahme, da Patienten mit einem weiter fortgeschrittenem Zeitintervall eher restriktiv verlegt wurden.

Nach der sekundären Verlegung der Patienten gab es eine weitere Möglichkeit zur Selektion. Denn nach der Aufnahme im Versorgungszentrum und der zweiten Bildgebung wurde für die Sekundärverlegungen reevaluiert, ob sie von einer mechanischen Thrombektomie zusätzlich profitieren würden. Dabei wurden unter anderem Patienten ausgeschlossen die keinen nachweisbaren Gefäßverschluss mehr hatten, klinisch nur noch sehr leicht betroffen waren oder in der Bildgebung eine deutliche Infarktdemarkation bzw. ein signifikantes Match zeigten. [93]

Die zusätzliche Selektion der sekundär verlegten Patienten war also vor allem dem Verlegungsprozess geschuldet, da in dieser Zeit bei Patienten, die über keine suffiziente Restperfusion der Penumbra über Kollateralen verfügten, der Infarktkern stärker expandierte. Patienten mit einem guten Kollateralenstatus und folglich guter Restperfusion konnten dementsprechend eine längere Ischämiedauer besser kompensieren. [98-100] Für die vorliegende Arbeit wurden keine Daten zum Kollateralenstatus der Patienten erhoben. Die Vermutung, dass die mechanisch thrombektomierten Sekundärverlegungen über einen besseren Kollateralenstatus als die Direktaufnahmen verfügten, war aber naheliegend.

Die von Weber et al. [76] beobachtete Tendenz für ein besseres Outcome der direkt aufgenommenen Patienten, lässt sich ebenfalls über einen Selection Bias erklären. Denn durch die kürzeren Versorgungswege und Verlegungszeiten innerhalb des „Neurovaskulären Netz Ruhr“ konnte dieser Selection Bias minimiert werden.

Letztendlich war das Patientenkollektiv der Sekundärverlegungen also enger definiert als das der Direktaufnahmen. Patienten, die einen zusätzlichen Nutzen von der mechanischen Thrombektomie hatten, wurden bei den Sekundärverlegungen durch die zweite Bildgebung feiner selektiert, während die Indikation zur MT bei den Direktaufnahmen großzügiger gestellt werden konnte. Infolgedessen konnten wir die beschriebene Angleichung des funktionellen Outcomes beobachten. Der Grundgedanke hinter NEVAS, eine flächendeckende Maximalversorgung von

Schlaganfallpatienten zu ermöglichen, wird dadurch jedoch nicht untergraben. Tatsächlich können auf diese Weise jedem Patienten eine optimale, individuelle Therapie angeboten werden und zwischenzeitlich aufgetretene Kontraindikationen für die MT erfasst werden. [38]

Die Frage, welche Art von flächendeckendem Versorgungssystem den betroffenen Patienten den größten Vorteil bringt, ist Gegenstand aktueller Forschung. Mittlerweile sind immer mehr verschiedene Modelle in klinischer Erprobung, wie z.B. Mobile Stroke-Units [101], Drip & Drive [102] oder Drip & Ship (= Sekundärverlegungen) und Mothership (= Direktaufnahmen). [65, 103] Die Entscheidung, welches System implementiert werden sollte, hängt von vielen verschiedenen Aspekten ab. So sind vor allem die regionalen Begebenheiten wie die Dichte an ECCs, die Distanzen zwischen den Krankenhäusern, die Ressourcen des Gesundheitssystems und auch Patientenindividuelle Faktoren in Betracht zu ziehen. Man kann daher keine pauschale Aussage treffen, welches System eine optimale Versorgung gewährleistet. Holodinsky et al. [104] entwickelten auf klinischen Daten basierende, theoretische Modelle, um die Wahrscheinlichkeit für ein positives Outcome in Abhängigkeit der Verlegungsart (Mothership vs. Drip-and-Ship), Verlegungszeiten und Behandlungszeiten zu schätzen.

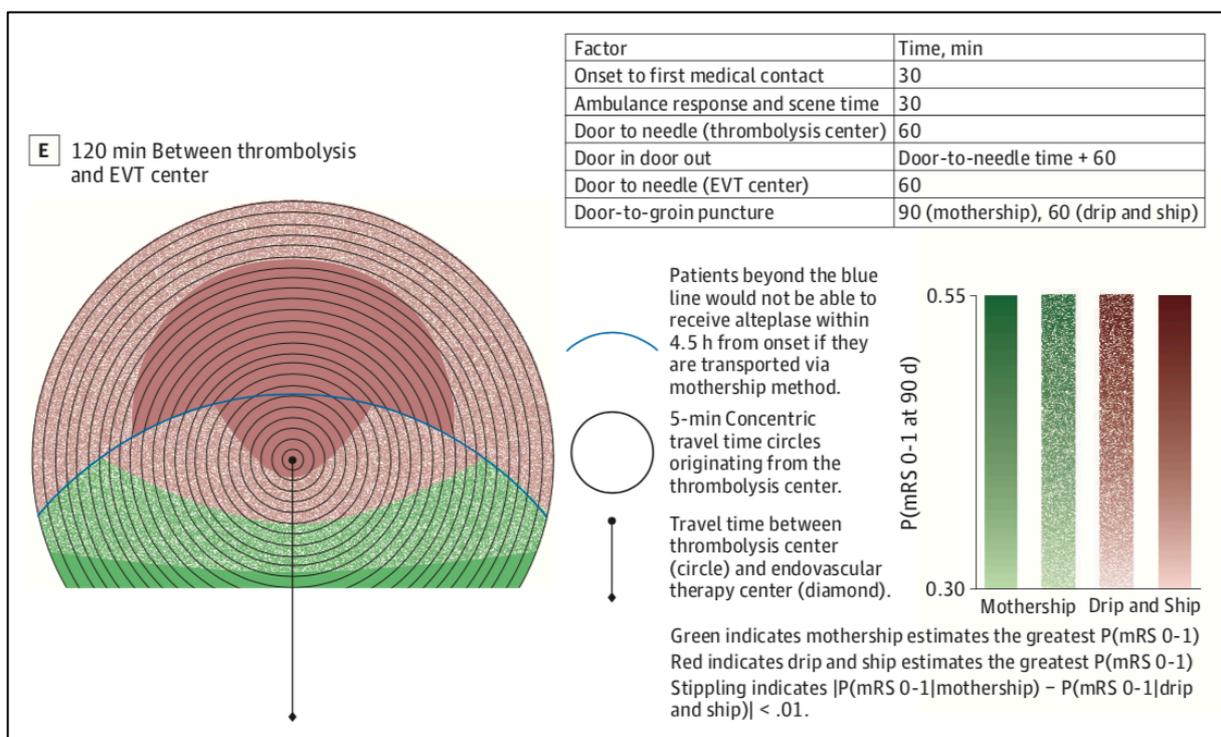


Abbildung 13: Modell von Holodinsky et al.

Quelle: Holodinsky et al. 2018 – „Modeling Stroke Patient Transport for All Suspected Large-Vessel Occlusion Patients“ [104]

Abbildung 13 zeigt eines dieser Modelle in dem die zugrunde liegenden Zeiten vergleichbar sind mit denen der in dieser Arbeit erfassten (Sekundärverlegungen):

- CT nECC – Aufnahme ECC: 122 min (= Verlegungszeit)
- Onset – Lysetherapie: 112 min
- Aufnahme ECC – Erste Serie: 79 min
- Onset – Erste Serie: 292 min

Überträgt man unsere Zeiten auf dieses theoretische Modell, wird deutlich, dass das Drip-and-Ship Verfahren für die NEVAS Region grundsätzlich geeignet ist, um eine optimale Versorgung zu gewährleisten (Dunkelrote Fläche). Im Idealfall könnte man für jede Lokalisation innerhalb einer Region vorhersagen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome wäre, je nachdem welche individuelle Behandlungs- und Verlegungsstrategie angewendet wird. Um das zukünftig zu realisieren, ist nicht nur eine enge Zusammenarbeit zwischen Rettungsdienst, Leitstelle und Koordinationszentrum des Versorgungsnetzwerkes essentiell, sondern auch eine ständige Qualitätskontrolle innerhalb des Netzwerkes über die Erfassung und die Auswertung aktueller Daten notwendig.

Holodinsky et al. [104] griffen einen weiteren interessanten, und dabei simplen Punkt auf. So sollten Patienten mit bereits präklinisch festgestellten Kontraindikationen gegen die Lysetherapie direkt in ein ECC verlegt werden, auch wenn eine Drip-and-Ship Strategie rein formell vorzuziehen wäre. Schon in der Präklinischen Versorgung müssen also Strukturen und Handlungsweisen implementiert werden um die richtige Entscheidung zu treffen, welche Art von Krankenhaus primär angefahren wird. Dafür werden unter anderem Prädiktions-Systeme benötigt, anhand derer Patienten mit LVO verlässlich identifiziert werden können. Scores, die bereits Verwendung finden (CPSSS, LAMS, RACE), zeigten eine moderate bis gute Unterscheidung zwischen Vorhandensein eines LVO und kein LVO. Jedoch konnte keiner dieser Tests dies mit hoher Sensitivität und gleichzeitig hoher Spezifität vorhersagen. Die Entwicklung und Anwendung präklinischer Scores muss daher weiterhin genauer untersucht werden. [105]

Weber et al. [76] zeigten für 44,0% der direkt aufgenommenen Patienten und 35,7% der sekundär aufgenommen Patienten einen mRS von 0 – 2. Die Mortalitätsrate lag bei Direkt: 21,9%, Sekundär: 24,1%. Goyal et al. [43] zeigten einen mRS von 0 – 2 für 46,0% der Interventionsgruppe und eine Mortalitätsrate von 15,3%.

Im Vergleich zu den oben genannten Studien, war die Mortalitätsrate in unserem Patientenkollektiv deutlich höher. 37,7% der Direktaufnahmen und 36,5% der Sekundärverlegungen starben (p-Wert: 1,000). Auch die direkte Vergleichbarkeit des funktionellen Outcomes mit einem mRS von 0 – 2 war dadurch eingeschränkt (DA: 27,7%, SV: 27,0%, p=1,000). Da sich das hier untersuchte Patientenkollektiv aber hinsichtlich der meisten anderen Parameter (z.B. demographische Daten, NIHSS, Zeitintervalle, TICI) gut mit diesen Studien vergleichen ließ, sind die Gründe für diesen deutlichen Unterschied in der Mortalität wahrscheinlich im Studiendesign zu suchen. Die fünf MT Studien [37-41] auf denen die Meta-Analyse von Goyal et al. [43] basierte, definierten engere Einschlusskriterien für ihr Patientenkollektiv. Denn im Gegensatz dazu schlossen wir Patienten mit unbekanntem Onset / wake-up Strokes und Verschlüssen der hinteren Strombahn in die Studie mit ein. Dies könnte den Unterschied in der Mortalität zu Goyal et al. erklären. Allerdings schlossen Weber et al. diese Patienten ebenfalls mit ein. Hier muss daher der Unterschied durch Faktoren bedingt sein, die wir nicht direkt erfasst hatten und deren Auswirkungen wir daher nicht quantifizieren konnten.

Der Anteil an über 80 jährigen Patienten war in beiden hier untersuchten Gruppen fast gleich groß (DA: 28,0%, SV: 26,5%). Im Vergleich zu den unter 80 jährigen Patienten fiel eine erhöhte Mortalität auf (DA: 52,5%, SV: 38,9%, p=0,402). Dabei war die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome insgesamt signifikant niedriger (OR: 0,31; KI 95%: 0,15-0,63; p-Wert: 0,001) und ein höheres Alter korrelierte mit einem höheren mRS. Der Anteil an ≥ 80 jährigen Patienten mit einem mRS von 0 – 3 war zwar in der Gruppe der Direktaufnahmen (22,5%) größer als bei den Sekundärverlegungen (11,2%), aber statistisch nicht signifikant unterschiedlich (p=0,474). Das Alter ≥ 80 korrelierte nur bei Direktaufnahmen und nicht bei den Sekundärverlegungen signifikant mit einem höheren mRS.

Weber et al. [76] beobachteten bei ihrem Patientenkollektiv eine ähnlich hohe Mortalitätsrate der über 80 jährigen Patienten (Direkt: 43,3%, Sekundär: 38,0%). Kurre et al. [106] beobachteten für über 80 jährige Patienten eine geringere Wahrscheinlichkeit für ein funktionell unabhängiges Outcome. Das sprach allerdings nicht gegen den Einsatz der mechanischen Thrombektomie in dieser Altersgruppe. Denn durch individuelle Therapieentscheidungen und gute Selektionsmechanismen können über 80 jährige Patienten immer noch von einer mechanischen

Thrombektomie profitieren, insbesondere bei Ineffektivität der Lysetherapie (große Thrombuslast, proximale Verschlüsse).

Die feineren Selektionsprozesse der Sekundärverlegungen werden daher auch hier wieder deutlich.

4.1.6. Optimierung der Prozessqualität innerhalb von NEVAS

In einer Subgruppenanalyse der Sekundärverlegungen versuchten wir die Unterschiede in der Prozessqualität zwischen den Jahren 2015 und 2016 anhand der beobachteten Zeitintervalle herauszuarbeiten. Dadurch erhofften wir uns Rückschlüsse auf die Optimierung der Prozesse innerhalb des Netzwerkes ziehen zu können. Allerdings traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Jahren auf. Um statistisch signifikante Unterschiede zu erhalten, wären größere zeitliche Differenzen nötig gewesen. Es wäre aber unrealistisch zu erwarten, dass die Maßnahmen des Qualitätsmanagements derartige zeitliche Auswirkungen innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von zwei Jahren zeigen würden.

Dennoch ließen sich einige interpretierbare Ergebnisse erzielen. So verdoppelten sich die Patientenzahlen beinahe von 2015 auf 2016. Der Grundgedanke des Netzwerkes, nämlich die mechanische Thrombektomie flächendeckend verfügbar zu machen, konnte also über die Zeit umgesetzt werden. Wir rechnen mit einem weiteren Anstieg der Patientenzahlen in den kommenden Jahren.

Außerdem konnten wir beobachten, dass die Zeitintervalle, die Prozesse innerhalb der Kooperationskliniken beschrieben, 2016 länger dauerten. Die meisten anderen waren 2016 aber etwas kürzer. Um die Ursachen dieser Zeitverzögerung in den Kooperationskliniken herauszufinden, müssten die genauen Abläufe vor Ort analysiert werden. Auf diese Daten hatten wir jedoch keinen Zugriff. Letztendlich dauerte der gesamte Behandlungszeitraum, Onset – Rekanalisierung, bedingt durch diese Zeitverzögerung, 2016 eine Minute länger als 2015.

Die vom NEVAS-Koordinationszentrum regelmäßig organisierten Fortbildungen für Versorgungszentren und Rettungsdienste scheinen also die Behandlungszeiten positiv beeinflusst zu haben. Fortbildungen für Kooperationskliniken sollten intensiviert werden, um die 2016 beobachteten Zeitverzögerungen rückgängig zu machen und die Behandlungszeiten zu minimieren.

Das funktionelle Outcome der Sekundärverlegungen war 2016 nicht signifikant unterschiedlich von 2015. Die geringen Fallzahlen in 2015 (n=19) beschränkten allerdings die Vergleichbarkeit der mRS Werte. Auch hier wären statistisch signifikante Unterschiede unrealistisch gewesen.

4.2. Stärken und Schwächen der Methodik

Insgesamt ist die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit limitiert, da es sich um eine Studie zur internen Qualitätssicherung und nicht um eine randomisierte, verblindete Studie handelte. Außerdem wurden teilweise Patientendaten unvollständig erhoben oder dokumentiert (z.B. ASPECT Score), sodass diese zur genaueren Beschreibung des Patientenkollektivs nicht genug Aussagekraft hatten bzw. schlichtweg fehlten. Andere Daten wurden in dieser Studie nicht erfasst, wie z.B. welches Device zur mechanischen Thrombektomie verwendet wurde oder radiologische Daten wie Befunde der Perfusions-CT oder der Kollateralenstatus des Patienten. Letzterer scheint einen maßgeblichen Effekt auf die Restperfusion und Aufrechterhaltung der Penumbra zu haben. [98-100] Gerade Patienten die zur mechanischen Thrombektomie verlegt werden und dadurch einen längeren Behandlungszeitraum haben, profitieren von einer guten Kollateralisierung. Zum besseren Verständnis des Einflusses der Verlegungszeit auf das funktionelle Outcome und der Indikationsstellung der mechanischen Thrombektomie, könnte die zukünftige Erfassung des Kollateralenstatus interessante Antworten liefern.

Auch gab es, wie oben ausgeführt, vermehrt Anzeichen eines Selection-Bias zugunsten der Sekundärverlegungen. Des Weiteren konnte man bei der Erhebung des mRS, des NIHSS und des TICl einen Bias nicht ausschließen.

Die Erhebung des mRS nach Rehabilitation erfolgte in etwa der Hälfte der Fälle über die Auswertung von Entlassungsbriefen der Rehabilitationskliniken. In der aktuellen Studienlage ist eine Erhebung des mRS auf diese Weise noch nicht explizit beschrieben. Allerdings erhoben z.B. Kleine et al. [107] in einer Studie zum funktionellen Outcome älterer Schlaganfallpatienten den mRS ähnlich. Die Entlassungsbriefe der Rehabilitationskliniken beschrieben in der Regel nicht nur den gesundheitlichen, körperlichen und psychologischen Status der Patienten sehr exakt, sondern auch Aspekte der funktionellen Unabhängigkeit. Daher hielten wir die Erhebung des mRS anhand dieser Unterlagen für praktikabel und valide.

Ein Vorzug dieser Arbeit war beispielsweise, dass wir ein reelles Abbild des klinischen Versorgungsalltags liefern konnten. Denn es wurden alle Patienten eingeschlossen mit Infarkten der vorderen oder hinteren Strombahn, ungeachtet ihres Alters oder des NIHSS. Des Weiteren war das untersuchte Patientenkollektiv

insgesamt sehr homogen. Die demographischen Daten lieferten nur wenige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen. Auch war die Größe des Patientenkollektivs mit insgesamt 290 Patienten für Studien zur mechanischen Thrombektomie im oberen Durchschnitt anzuordnen. Viele Ergebnisse ließen sich direkt mit denen international angesehener Publikationen zum Thema mechanische Thrombektomie vergleichen.

Die Multizentrität kann man als Vor- oder Nachteil der vorliegenden Arbeit auslegen. Die Ergebnisse können dadurch zwar eher verallgemeinert werden, Unterschiede in den jeweiligen klinikinternen Behandlungsstrukturen und deren möglichen Einflüsse können aber nicht mehr exakt nachvollzogen werden.

5. Zusammenfassung

Nachdem die medikamentöse intravenöse Thrombolyse bei Verschlüssen eines großen hirnversorgenden Gefäßes nur selten zur Rekanalisierung führt, hat sich in dieser Konstellation die mechanische Thrombektomie (MT) als äußerst effektive Behandlungsmethode etabliert. Mehrere randomisierte Studien belegen eine extrem hohe Effektstärke dieser zeitkritischen Behandlungsmethode, wenn es um die Vermeidung funktioneller Abhängigkeit geht.

Die MT kann nur an besonders qualifizierten Zentren, meist Kliniken der neurovaskulären Maximalversorgung, durchgeführt werden. Um die MT möglichst vielen Patienten zugänglich zu machen und eine flächendeckende Versorgung von Schlaganfallpatienten zu organisieren, wurden daher sogenannte Neurovaskuläre Netzwerke ins Leben gerufen.

NEVAS, das Neurovaskuläre Versorgungsnetzwerk Südwestbayern, ist eine Kooperation von 19 Partnerkliniken. Im Rahmen von NEVAS werden Schlaganfallpatienten primär regional in einer der 16 teilnehmenden Kooperationskliniken aufgenommen. Mittels Video-Konsil durch neurovaskuläre Spezialisten in einem der drei Versorgungszentren (München, Günzburg, Ingolstadt) wird die Indikation zur MT überprüft. Anschließend kann eine notfallmäßige Sekundärverlegung zur MT erfolgen, meist unter laufender intravenöser Thrombolyse (Drip-and-Ship).

In der vorliegenden Arbeit wurde für 2015 und 2016 untersucht, ob die aus Studien bekannten, guten Ergebnisse der MT in Bezug auf das funktionelle Outcome auch für Patienten gelten, die über eine Netzwerkstruktur zur Behandlung in ein Zentrum sekundärverlegt wurden.

Dafür analysierten wir alle Patienten, die an einem der beiden Schlaganfallzentren, Klinikum Großhadern und Klinikum Ingolstadt, mechanisch thrombektomiert wurden. Das Patientenkollektiv setzte sich aus zwei Gruppen zusammen: einerseits Patienten die direkt an einem der Zentren aufgenommen wurden (Direktaufnahmen – DA: n=207); andererseits Patienten die primär an einer der Kooperationskliniken aufgenommen und sekundär an eines der Zentren zur MT verlegt wurden (Sekundärverlegungen – SV: n=83).

Wir stellten die Hypothese auf, dass es keinen signifikanten Unterschied im funktionellen Outcome zwischen den Direktaufnahmen und den Sekundärverlegungen gab.

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv war in beiden Vergleichsgruppen sehr homogen. Die Basischarakteristika waren des Weiteren gut vergleichbar mit den publizierten Thrombektomie-Studien.

Als wesentliches Ergebnis zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im funktionellen Outcome. Dies traf für den gesamten Wertebereich des mRS 0-6 zu, aber auch bei Dichotomisierung des mRS für die Werte 0-3 vs. 4-6 (mRS 0-3: DA: 37,7%, SV: 34,9%, p-Wert: 0,759), bzw. 0-2 vs. 3-6 (mRS 0-2: DA: 27,7%, SV: 27,0%, p-Wert: 1,000).

Einschränkend festzuhalten ist jedoch, dass ein Selection-Bias zugunsten der Sekundärverlegungen nicht auszuschließen ist. So fanden sich bei den Sekundärverlegungen seltener ein unbekanntes Onset bzw. ein wake-up-Stroke (DA: 19,8%, SV: 8,4%, p-Wert: 0,022), was dafür spricht, dass die Entscheidung zur Verlegung dieser Patienten restriktiv getroffen wurde. Auch wurde anhand der zweiten Bildgebung im Versorgungszentrum nach der Sekundärverlegung kritisch reevaluiert, ob die Patienten noch immer von einer MT profitieren würden. Dabei wurden unter anderem Patienten ausgeschlossen, die nach intravenöser Thrombolyse keinen nachweisbaren Gefäßverschluss mehr hatten, klinisch nur noch sehr leicht betroffen waren oder in der Bildgebung eine deutliche Infarktdemarkation bzw. ein signifikantes Match zeigten. Auch durch diese, vor allem dem Verlegungsprozess geschuldete Selektion, wurde die Indikation zur MT bei Sekundärverlegungen restriktiver gestellt als für direkt aufgenommene Patienten.

Das seltene Auftreten von schweren interventionsassoziierten Komplikationen (DA: 1,9%, SV: 1,2%, p-Wert: 1,000), die gut vergleichbaren interventionsbeschreibenden Zeitintervalle (Erste Serie – Rekanalisierung: DA: 45 min, SV: 48 min, p-Wert: 0,360) und die gute Rate an TICl 2b-3 (DA: 70,6%, SV 80,0%, p-Wert: 0,219) in unserem Patientenkollektiv, sprachen für eine sichere und routinierte Durchführung der mechanischen Thrombektomie.

In der vorliegenden Arbeit wurden mehrere Zeitintervalle definiert und untersucht, welche die verschiedenen Behandlungsschritte beschrieben. Das Zeitintervall Onset – Rekanalisierung wurde in mehreren Studien als zentraler Einfluss auf das funktionelle Outcome identifiziert. Dieses Ergebnis konnten wir im Sinne einer statistisch signifikanten positiven Korrelation zwischen höherem mRS Wert und längerem Zeitintervall reproduzieren (Signifikanzniveau: 0,005, Korrelationskoeffizient: 0,23). Bei den Sekundärverlegungen war dieses Zeitintervall signifikant länger (Onset – Rekanalisierung: DA: 232 min, SV: 340 min, p-Wert: <0,001), bedingt durch den Verlegungsprozess. Andererseits zeigten sich die Zeitintervalle innerhalb der Versorgungszentren, also nach Sekundärverlegung, signifikant kürzer (Aufnahme ECC – CT ECC: DA: 25 min, SV: 16 min, p-Wert: <0,001; Aufnahme ECC – Erste Serie: DA: 109 min, SV: 79 min, p-Wert: <0,001). Dieser Effekt der Prozessbahnung ist bereits aus früheren Studien bekannt. Insgesamt waren die in unserer Arbeit detektierten Zeitintervalle gut mit denen der großen Thrombektomie-Studien vergleichbar.

Im Vergleich zu 2015 wurden 2016 nahezu doppelt so viele Patienten nach Sekundärverlegung mechanisch thrombektomiert (SV 2015: 28 Patienten, SV 2016: 55 Patienten), ohne dass sich das funktionelle Outcome veränderte. Der Grundgedanke des Netzwerks, die mechanische Thrombektomie zunehmend und flächendeckend verfügbar zu machen, konnte somit eindrucksvoll umgesetzt werden.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass das Neurovaskuläre Versorgungsnetzwerk Südwestbayern eine flächendeckende Maximalversorgung von Schlaganfallpatienten realisiert. Dabei zeigt sich auch bei sekundärverlegten Patienten eine hohe Rate mit gutem funktionellen Outcome nach mechanischer Thrombektomie. Die fortschreitende Optimierung der Behandlungsprozesse wird es in Zukunft möglich machen, noch mehr Patienten mit Verschlüssen eines großen hirnversorgenden Gefäßes erfolgreich zu behandeln.

6. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut - Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS - Gesundheit in Deutschland. 2015, Robert Koch-Institut.
2. Sacco, R.L., et al., *An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2013. **44**(7): p. 2064-89.
3. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS - Diagnosedaten der Krankenhäuser nach Wohnsitz, 2015 - www.gbe-bund.de (Stand: 19.05.2017)*.
4. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months*. Stroke, 1998. **29**(12): p. 2501-6.
5. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project*. Stroke, 2006. **37**(5): p. 1179-83.
6. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *Time trends in incidence of pathological and etiological stroke subtypes during 16 years: the Erlangen Stroke Project*. Neuroepidemiology, 2015. **44**(1): p. 24-9.
7. Feigin, V.L., et al., *Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2014. **383**(9913): p. 245-54.
8. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS - Mortalität und Todesursachen - Sterbefälle 2015 - www.gbe-bund.de (Stand: 19.05.2017)*.
9. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie - Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 09/2012.
10. Schaefer, P.W., et al., *Quantitative assessment of core/penumbra mismatch in acute stroke: CT and MR perfusion imaging are strongly correlated when sufficient brain volume is imaged*. Stroke, 2008. **39**(11): p. 2986-92.
11. Sanelli, P.C., et al., *Imaging and treatment of patients with acute stroke: an evidence-based review*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(6): p. 1045-51.
12. Manning, N.W., et al., *Acute ischemic stroke: time, penumbra, and reperfusion*. Stroke, 2014. **45**(2): p. 640-4.

13. Campbell, B.C., et al., *Endovascular stent thrombectomy: the new standard of care for large vessel ischaemic stroke*. *Lancet Neurol*, 2015. **14**(8): p. 846-54.
14. Saver, J.L., *Time is brain--quantified*. *Stroke*, 2006. **37**(1): p. 263-6.
15. Astrup, J., B.K. Siesjo, and L. Symon, *Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra*. *Stroke*, 1981. **12**(6): p. 723-5.
16. Rha, J.H. and J.L. Saver, *The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis*. *Stroke*, 2007. **38**(3): p. 967-73.
17. Muir, K.W., et al., *Visual evaluation of perfusion computed tomography in acute stroke accurately estimates infarct volume and tissue viability*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. **77**(3): p. 334-9.
18. Khatri, P., et al., *Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent*. *Neurology*, 2009. **73**(13): p. 1066-72.
19. van Swieten, J.C., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*. *Stroke*, 1988. **19**(5): p. 604-607.
20. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(24): p. 1581-7.
21. Hacke, W., et al., *Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials*. *Lancet*, 2004. **363**(9411): p. 768-74.
22. Hacke, W., et al., *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(13): p. 1317-29.
23. Lees, K.R., et al., *Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials*. *Lancet*, 2010. **375**(9727): p. 1695-703.
24. Saver, J.L., et al., *Number needed to treat to benefit and to harm for intravenous tissue plasminogen activator therapy in the 3- to 4.5-hour window: joint outcome table analysis of the ECASS 3 trial*. *Stroke*, 2009. **40**(7): p. 2433-7.
25. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie - Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015 – Rekanalisierende Therapie – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 02/2016.
26. Bhatia, R., et al., *Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action*. *Stroke*, 2010. **41**(10): p. 2254-8.
27. Emberson, J., et al., *Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials*. *Lancet*, 2014. **384**(9958): p. 1929-35.

28. Demaerschalk, B.M., et al., *Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*, 2016. **47**(2): p. 581-641.
29. Smith, W.S. and A.J. Furlan, *Brief History of Endovascular Acute Ischemic Stroke Treatment*. *Stroke*, 2016. **47**(2): p. e23-6.
30. Stead, L.G., et al., *Percutaneous clot removal devices in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis*. *Arch Neurol*, 2008. **65**(8): p. 1024-30.
31. Broderick, J.P., et al., *Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke*. *New England Journal of Medicine*, 2013. **368**(10): p. 893-903.
32. Ciccone, A., et al., *Endovascular treatment for acute ischemic stroke*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(10): p. 904-13.
33. Kidwell, C.S., et al., *A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(10): p. 914-23.
34. Qureshi, A.I., et al., *Endovascular treatment for acute ischemic stroke patients: implications and interpretation of IMS III, MR RESCUE, and SYNTHESIS EXPANSION trials: A report from the Working Group of International Congress of Interventional Neurology*. *J Vasc Interv Neurol*, 2014. **7**(1): p. 56-75.
35. Jacquin, G.J. and B.A. van Adel, *Treatment of acute ischemic stroke: from fibrinolysis to neurointervention*. *J Thromb Haemost*, 2015. **13 Suppl 1**: p. S290-6.
36. Deshaies, E.M., et al., *Early experience with stent retrievers and comparison with previous-generation mechanical thrombectomy devices for acute ischemic stroke*. *J Neurosurg*, 2014. **121**(1): p. 12-7.
37. Berkhemer, O.A., et al., *A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(1): p. 11-20.
38. Campbell, B.C., et al., *Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(11): p. 1009-18.
39. Goyal, M., et al., *Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(11): p. 1019-1030.
40. Jovin, T.G., et al., *Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(24): p. 2296-2306.

41. Saver, J.L., et al., *Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(24): p. 2285-2295.
42. Grotta, J.C. and W. Hacke, *Stroke Neurologist's Perspective on the New Endovascular Trials*. Stroke, 2015. **46**(6): p. 1447-52.
43. Goyal, M., et al., *Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials*. The Lancet, 2016. **387**(10029): p. 1723-1731.
44. Nabavi, D.G., et al., *[Regional and national stroke units in Germany: amended certification criteria]*. Nervenarzt, 2012. **83**(8): p. 1039-52.
45. Collaboration, S.U.T., *Organised inpatient (stroke unit) care for stroke*, 9:CD000197 Cochrane Database Syst Rev, 2013(9): p. Cd000197.
46. Johnston, K.C., et al., *Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial*. RANTTAS Investigators. Stroke, 1998. **29**(2): p. 447-53.
47. Bae, H.J., et al., *In-hospital medical complications and long-term mortality after ischemic stroke*. Stroke, 2005. **36**(11): p. 2441-5.
48. Chiu, D., et al., *Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice*. Stroke, 1998. **29**(1): p. 18-22.
49. O'Connor, R.E., P. McGraw, and L. Edelson, *Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: why the majority of patients remain ineligible for treatment*. Ann Emerg Med, 1999. **33**(1): p. 9-14.
50. Krogias, C., et al., *[Availability of mechanical thrombectomy for acute stroke : Analysis of the health care reality in Germany]*. Nervenarzt, 2017.
51. Audebert, H.J., et al., *[Telemedicine stroke department network. Introduction of a telemedicine pilot project for integrated stroke management in South Bavaria and analysis of its efficiency]*. Nervenarzt, 2004. **75**(2): p. 161-5.
52. Perednia, D.A. and A. Allen, *Telemedicine technology and clinical applications*. Jama, 1995. **273**(6): p. 483-8.
53. Levine, S.R. and M. Gorman, *"Telestroke" : the application of telemedicine for stroke*. Stroke, 1999. **30**(2): p. 464-9.
54. Wiborg, A. and B. Widder, *Teleneurology to improve stroke care in rural areas: The Telemedicine in Stroke in Swabia (TESS) Project*. Stroke, 2003. **34**(12): p. 2951-6.
55. Schwamm, L.H., et al., *Recommendations for the establishment of stroke systems of care: recommendations from the American Stroke Association's Task Force on the Development of Stroke Systems*. Stroke, 2005. **36**(3): p. 690-703.

56. Audebert, H.J., et al., *Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria*. Stroke, 2005. **36**(2): p. 287-91.
57. Schwab, S., et al., *Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care*. Neurology, 2007. **69**(9): p. 898-903.
58. Muller-Barna, P., et al., *TeleStroke units serving as a model of care in rural areas: 10-year experience of the TeleMedical project for integrative stroke care*. Stroke, 2014. **45**(9): p. 2739-44.
59. Holodinsky, J.K., et al., *Drip and Ship Versus Direct to Comprehensive Stroke Center: Conditional Probability Modeling*. Stroke, 2017. **48**(1): p. 233-238.
60. Milne, M.S., et al., *Drip 'n Ship Versus Mothership for Endovascular Treatment: Modeling the Best Transportation Options for Optimal Outcomes*. Stroke, 2017. **48**(3): p. 791-794.
61. Vanacker, P., et al., *Eligibility and Predictors for Acute Revascularization Procedures in a Stroke Center*. Stroke, 2016. **47**(7): p. 1844-9.
62. Gupta, R., et al., *Higher volume endovascular stroke centers have faster times to treatment, higher reperfusion rates and higher rates of good clinical outcomes*. J Neurointerv Surg, 2013. **5**(4): p. 294-7.
63. Furlan, A.J., *Endovascular therapy for stroke--it's about time*. N Engl J Med, 2015. **372**(24): p. 2347-9.
64. Busse, O., et al., *[Interdisciplinary neurovascular network: a new structure for treatment of stroke and other cerebrovascular diseases in Germany]*. Nervenarzt, 2013. **84**(10): p. 1228-32.
65. Adamczyk, C., et al., *Management von komplexen neurovaskulären Interventionen mithilfe eines telemedizinischen Netzwerks. NEVAS als Blaupause zur flächendeckenden neurovaskulären Maximalversorgung?* Nervenheilkunde, 2016. **35**(3): p. 110-113.
66. Sheth, K.N., et al., *Drip and ship thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: use, temporal trends, and outcomes*. Stroke, 2015. **46**(3): p. 732-9.
67. Mansoor, S., et al., *Safety of a "drip and ship" intravenous thrombolysis protocol for patients with acute ischemic stroke*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013. **22**(7): p. 969-71.
68. Muir, K.W., et al., *Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis*. Stroke, 1996. **27**(10): p. 1817-20.
69. Kasner, S.E., et al., *Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records*. Stroke; a Journal of Cerebral Circulation, 1999. **30**(8): p. 1534-1537.

70. Pexman, J.H.W., et al., *Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke*. American Journal of Neuroradiology, 2001. **22**(8): p. 1534-1542.
71. Alemseged, F., et al., *The Basilar Artery on Computed Tomography Angiography Prognostic Score for Basilar Artery Occlusion*. Stroke, 2017. **48**(3): p. 631-637.
72. Adams, H.P., Jr., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
73. Wintermark, M., et al., *Acute Stroke Imaging Research Roadmap II*. Stroke, 2013. **44**(9): p. 2628-39.
74. Quinn, T.J., et al., *Reliability of the Modified Rankin Scale: A Systematic Review*. Stroke, 2009. **40**(10): p. 3393-3395.
75. Saver, J.L., et al., *Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis*. Jama, 2016. **316**(12): p. 1279-88.
76. Weber, R., et al., *Outcome and periprocedural time management in referred versus directly admitted stroke patients treated with thrombectomy*. Ther Adv Neurol Disord, 2016. **9**(2): p. 79-84.
77. Hill, M.D., et al., *Ischemic Stroke Tissue-Window in the New Era of Endovascular Treatment*. Stroke, 2015. **46**(8): p. 2332-4.
78. Ribo, M., et al., *Association Between Time to Reperfusion and Outcome Is Primarily Driven by the Time From Imaging to Reperfusion*. Stroke, 2016. **47**(4): p. 999-1004.
79. Saver JL, G.M., Lugt A, et al., *Association between time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from large-vessel ischemic stroke: an individual patient data meta- analysis - SUPPLEMENTARY ONLINE CONTENT*. Jama, 2016.
80. Goyal, M., et al., *Analysis of Workflow and Time to Treatment and the Effects on Outcome in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: Results from the SWIFT PRIME Randomized Controlled Trial*. Radiology, 2016. **279**(3): p. 888-97.
81. Mazighi, M., et al., *Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis*. Circulation, 2013. **127**(19): p. 1980-5.
82. Eyding, J., et al., *Das „Neurovaskuläre Netz Ruhr“*. Akt Neurol, 2012. **39**(08): p. 404-411.
83. Kitzrow, M., et al., *Qualitätsparameter der akuten Schlaganfallversorgung*. Der Nervenarzt, 2013. **84**(12): p. 1486-1496.

84. Eyding, J., et al., *Versorgungsrealität der Patienten mit ischämischem Schlaganfall im Ruhrgebiet*. *Der Nervenarzt*, 2012. **83**(12): p. 1625-1631.
85. McTaggart, R.A., et al., *Initial hospital management of patients with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the standards and guidelines committee of the Society of NeuroInterventional Surgery*. *J Neurointerv Surg*, 2017. **9**(3): p. 316-323.
86. Jadhav, A.P., et al., *Interfacility Transfer Directly to the Neuroangiography Suite in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Thrombectomy*. *Stroke*, 2017. **48**(7): p. 1884-1889.
87. Broeg-Morvay, A., et al., *Direct Mechanical Intervention Versus Combined Intravenous and Mechanical Intervention in Large Artery Anterior Circulation Stroke: A Matched-Pairs Analysis*. *Stroke*, 2016. **47**(4): p. 1037-44.
88. Tsivgoulis, G., et al., *Mechanical Thrombectomy Improves Functional Outcomes Independent of Pretreatment With Intravenous Thrombolysis*. *Stroke*, 2016. **47**(6): p. 1661-4.
89. Abilleira, S., et al., *Outcomes After Direct Thrombectomy or Combined Intravenous and Endovascular Treatment Are Not Different*. *Stroke*, 2017. **48**(2): p. 375-378.
90. Tsivgoulis, G., et al., *Endovascular thrombectomy with or without systemic thrombolysis?* *Ther Adv Neurol Disord*, 2017. **10**(3): p. 151-160.
91. Pfefferkorn, T., et al., *Preceding intravenous thrombolysis facilitates endovascular mechanical recanalization in large intracranial artery occlusion*. *Int J Stroke*, 2012. **7**(1): p. 14-8.
92. Felberg, R.A., et al., *Early dramatic recovery during intravenous tissue plasminogen activator infusion: clinical pattern and outcome in acute middle cerebral artery stroke*. *Stroke*, 2002. **33**(5): p. 1301-7.
93. C. Adamczyk, W.H., K. Huettemann, S. Tiedt, M. Herzberg, F. Dorn, L. Kellert, *Drip and ship, a comprehensive view. Analysis of patients transferred for endovascular treatment within a stroke-network*. Prague, Czech Republic, 3th European Stroke Organisation Conference, 2017.
94. Behme, D., et al., *Complications of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke-a retrospective single-center study of 176 consecutive cases*. *Neuroradiology*, 2014. **56**(6): p. 467-76.
95. Langhorne, P., et al., *Medical complications after stroke: a multicenter study*. *Stroke*, 2000. **31**(6): p. 1223-9.
96. Brinjikji, W., et al., *Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular acute ischemic stroke treatment: a systematic review and meta-analysis*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015. **36**(3): p. 525-9.
97. Schonenberger, S., et al., *Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic*

Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. Jama, 2016. **316**(19): p. 1986-1996.

98. Liebeskind, D.S., *Collateral circulation.* Stroke, 2003. **34**(9): p. 2279-84.
99. Bang, O.Y., M. Goyal, and D.S. Liebeskind, *Collateral Circulation in Ischemic Stroke: Assessment Tools and Therapeutic Strategies.* Stroke, 2015. **46**(11): p. 3302-9.
100. Bang, O.Y., et al., *Impact of collateral flow on tissue fate in acute ischaemic stroke.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(6): p. 625-9.
101. Fassbender, K., et al., *Mobile stroke units for prehospital thrombolysis, triage, and beyond: benefits and challenges.* The Lancet Neurology, 2017. **16**(3): p. 227-237.
102. Brekenfeld, C., et al., *'Drip-and-drive': shipping the neurointerventionalist to provide mechanical thrombectomy in primary stroke centers.* J Neurointerv Surg, 2018. **10**(10): p. 932-936.
103. Campbell, B.C.V., G.A. Donnan, and S.M. Davis, *Optimizing Systems of Care for Endovascular Thrombectomy in Ischemic Stroke: Drip and Ship Versus Mothership.* Circulation, 2017. **136**(24): p. 2322-2324.
104. Holodinsky, J.K., et al., *Modeling stroke patient transport for all patients with suspected large-vessel occlusion.* JAMA Neurology, 2018.
105. Smith, E.E., et al., *Accuracy of Prediction Instruments for Diagnosing Large Vessel Occlusion in Individuals With Suspected Stroke: A Systematic Review for the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke.* Stroke, 2018. **49**(3): p. e111-e122.
106. Kurre, W., et al., *Predictors of outcome after mechanical thrombectomy for anterior circulation large vessel occlusion in patients aged ≥ 80 years.* Cerebrovasc Dis, 2013. **36**(5-6): p. 430-6.
107. Kleine, J.F., et al., *Discrepancy between early neurological course and mid-term outcome in older stroke patients after mechanical thrombectomy.* J Neurointerv Surg, 2016. **8**(7): p. 671-6.

7. Anhang

National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS

NIH STROKE SCALE

Patient Identification. _____

Pt. Date of Birth ____/____/____

Hospital _____ (____-____)

Date of Exam ____/____/____

Interval: Baseline 2 hours post treatment 24 hours post onset of symptoms ±20 minutes 7-10 days
 3 months Other _____ (_____)

Time: ____:____ [am] [pm]

Person Administering Scale _____

Administer stroke scale items in the order listed. Record performance in each category after each subscale exam. Do not go back and change scores. Follow directions provided for each exam technique. Scores should reflect what the patient does, not what the clinician thinks the patient can do. The clinician should record answers while administering the exam and work quickly. Except where indicated, the patient should not be coached (i.e., repeated requests to patient to make a special effort).

Instructions	Scale Definition	Score
<p>1a. Level of Consciousness: The investigator must choose a response if a full evaluation is prevented by such obstacles as an endotracheal tube, language barrier, orotracheal trauma/bandages. A 3 is scored only if the patient makes no movement (other than reflexive posturing) in response to noxious stimulation.</p>	<p>0 = Alert; keenly responsive. 1 = Not alert; but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond. 2 = Not alert; requires repeated stimulation to attend, or is obtunded and requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped). 3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or totally unresponsive, flaccid, and areflexic.</p>	_____
<p>1b. LOC Questions: The patient is asked the month and his/her age. The answer must be correct - there is no partial credit for being close. Aphasic and stuporous patients who do not comprehend the questions will score 2. Patients unable to speak because of endotracheal intubation, orotracheal trauma, severe dysarthria from any cause, language barrier, or any other problem not secondary to aphasia are given a 1. It is important that only the initial answer be graded and that the examiner not "help" the patient with verbal or non-verbal cues.</p>	<p>0 = Answers both questions correctly. 1 = Answers one question correctly. 2 = Answers neither question correctly.</p>	_____
<p>1c. LOC Commands: The patient is asked to open and close the eyes and then to grip and release the non-paretic hand. Substitute another one step command if the hands cannot be used. Credit is given if an unequivocal attempt is made but not completed due to weakness. If the patient does not respond to command, the task should be demonstrated to him or her (pantomime), and the result scored (i.e., follows none, one or two commands). Patients with trauma, amputation, or other physical impediments should be given suitable one-step commands. Only the first attempt is scored.</p>	<p>0 = Performs both tasks correctly. 1 = Performs one task correctly. 2 = Performs neither task correctly.</p>	_____
<p>2. Best Gaze: Only horizontal eye movements will be tested. Voluntary or reflexive (oculocephalic) eye movements will be scored, but caloric testing is not done. If the patient has a conjugate deviation of the eyes that can be overcome by voluntary or reflexive activity, the score will be 1. If a patient has an isolated peripheral nerve paresis (CN III, IV or VI), score a 1. Gaze is testable in all aphasic patients. Patients with ocular trauma, bandages, pre-existing blindness, or other disorder of visual acuity or fields should be tested with reflexive movements, and a choice made by the investigator. Establishing eye contact and then moving about the patient from side to side will occasionally clarify the presence of a partial gaze palsy.</p>	<p>0 = Normal. 1 = Partial gaze palsy; gaze is abnormal in one or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis is not present. 2 = Forced deviation, or total gaze paresis not overcome by the oculocephalic maneuver.</p>	_____

Rev 10/1/2003

N I H STROKE SCALE

Patient Identification. _____

Pt. Date of Birth ____/____/____

Hospital _____ (____-____)

Date of Exam ____/____/____

Interval: Baseline 2 hours post treatment 24 hours post onset of symptoms ±20 minutes 7-10 days
 3 months Other _____ (____)

<p>3. Visual: Visual fields (upper and lower quadrants) are tested by confrontation, using finger counting or visual threat, as appropriate. Patients may be encouraged, but if they look at the side of the moving fingers appropriately, this can be scored as normal. If there is unilateral blindness or enucleation, visual fields in the remaining eye are scored. Score 1 only if a clear-cut asymmetry, including quadrantanopia, is found. If patient is blind from any cause, score 3. Double simultaneous stimulation is performed at this point. If there is extinction, patient receives a 1, and the results are used to respond to item 11.</p>	<p>0 = No visual loss.</p> <p>1 = Partial hemianopia.</p> <p>2 = Complete hemianopia.</p> <p>3 = Bilateral hemianopia (blind including cortical blindness).</p>	<p>_____</p>
<p>4. Facial Palsy: Ask – or use pantomime to encourage – the patient to show teeth or raise eyebrows and close eyes. Score symmetry of grimace in response to noxious stimuli in the poorly responsive or non-comprehending patient. If facial trauma/bandages, orotracheal tube, tape or other physical barriers obscure the face, these should be removed to the extent possible.</p>	<p>0 = Normal symmetrical movements.</p> <p>1 = Minor paralysis (flattened nasolabial fold, asymmetry on smiling).</p> <p>2 = Partial paralysis (total or near-total paralysis of lower face).</p> <p>3 = Complete paralysis of one or both sides (absence of facial movement in the upper and lower face).</p>	<p>_____</p>
<p>5. Motor Arm: The limb is placed in the appropriate position: extend the arms (palms down) 90 degrees (if sitting) or 45 degrees (if supine). Drift is scored if the arm falls before 10 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic arm. Only in the case of amputation or joint fusion at the shoulder, the examiner should record the score as unstable (UN), and clearly write the explanation for this choice.</p>	<p>0 = No drift; limb holds 90 (or 45) degrees for full 10 seconds.</p> <p>1 = Drift; limb holds 90 (or 45) degrees, but drifts down before full 10 seconds; does not hit bed or other support.</p> <p>2 = Some effort against gravity; limb cannot get to or maintain (if cued) 90 (or 45) degrees, drifts down to bed, but has some effort against gravity.</p> <p>3 = No effort against gravity; limb falls.</p> <p>4 = No movement.</p> <p>UN = Amputation or joint fusion, explain: _____</p> <p>5a. Left Arm</p> <p>_____</p> <p>5b. Right Arm</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>
<p>6. Motor Leg: The limb is placed in the appropriate position: hold the leg at 30 degrees (always tested supine). Drift is scored if the leg falls before 5 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic leg. Only in the case of amputation or joint fusion at the hip, the examiner should record the score as unstable (UN), and clearly write the explanation for this choice.</p>	<p>0 = No drift; leg holds 30-degree position for full 5 seconds.</p> <p>1 = Drift; leg falls by the end of the 5-second period but does not hit bed.</p> <p>2 = Some effort against gravity; leg falls to bed by 5 seconds, but has some effort against gravity.</p> <p>3 = No effort against gravity; leg falls to bed immediately.</p> <p>4 = No movement.</p> <p>UN = Amputation or joint fusion, explain: _____</p> <p>6a. Left Leg</p> <p>_____</p> <p>6b. Right Leg</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>

Rev 10/1/2003

N I H STROKE SCALE

Patient Identification. _____

Pt. Date of Birth ____/____/____

Hospital _____ (____-____)

Date of Exam ____/____/____

Interval: Baseline 2 hours post treatment 24 hours post onset of symptoms ±20 minutes 7-10 days
 3 months Other _____ (____)

Time: ____:____ []am []pm

Person Administering Scale _____

Administer stroke scale items in the order listed. Record performance in each category after each subscale exam. Do not go back and change scores. Follow directions provided for each exam technique. Scores should reflect what the patient does, not what the clinician thinks the patient can do. The clinician should record answers while administering the exam and work quickly. Except where indicated, the patient should not be coached (i.e., repeated requests to patient to make a special effort).

Instructions	Scale Definition	Score
<p>1a. Level of Consciousness: The investigator must choose a response if a full evaluation is prevented by such obstacles as an endotracheal tube, language barrier, orotracheal trauma/bandages. A 3 is scored only if the patient makes no movement (other than reflexive posturing) in response to noxious stimulation.</p>	<p>0 = Alert; keenly responsive. 1 = Not alert; but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond. 2 = Not alert; requires repeated stimulation to attend, or is obtunded and requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped). 3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or totally unresponsive, flaccid, and areflexic.</p>	_____
<p>1b. LOC Questions: The patient is asked the month and his/her age. The answer must be correct - there is no partial credit for being close. Aphasic and stuporous patients who do not comprehend the questions will score 2. Patients unable to speak because of endotracheal intubation, orotracheal trauma, severe dysarthria from any cause, language barrier, or any other problem not secondary to aphasia are given a 1. It is important that only the initial answer be graded and that the examiner not "help" the patient with verbal or non-verbal cues.</p>	<p>0 = Answers both questions correctly. 1 = Answers one question correctly. 2 = Answers neither question correctly.</p>	_____
<p>1c. LOC Commands: The patient is asked to open and close the eyes and then to grip and release the non-paretic hand. Substitute another one step command if the hands cannot be used. Credit is given if an unequivocal attempt is made but not completed due to weakness. If the patient does not respond to command, the task should be demonstrated to him or her (pantomime), and the result scored (i.e., follows none, one or two commands). Patients with trauma, amputation, or other physical impediments should be given suitable one-step commands. Only the first attempt is scored.</p>	<p>0 = Performs both tasks correctly. 1 = Performs one task correctly. 2 = Performs neither task correctly.</p>	_____
<p>2. Best Gaze: Only horizontal eye movements will be tested. Voluntary or reflexive (oculocephalic) eye movements will be scored, but caloric testing is not done. If the patient has a conjugate deviation of the eyes that can be overcome by voluntary or reflexive activity, the score will be 1. If a patient has an isolated peripheral nerve paresis (CN III, IV or VI), score a 1. Gaze is testable in all aphasic patients. Patients with ocular trauma, bandages, pre-existing blindness, or other disorder of visual acuity or fields should be tested with reflexive movements, and a choice made by the investigator. Establishing eye contact and then moving about the patient from side to side will occasionally clarify the presence of a partial gaze palsy.</p>	<p>0 = Normal. 1 = Partial gaze palsy; gaze is abnormal in one or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis is not present. 2 = Forced deviation, or total gaze paresis not overcome by the oculocephalic maneuver.</p>	_____

Rev 10/1/2003

NIH STROKE SCALE

Patient Identification. _____

Pt. Date of Birth ____/____/____

Hospital _____ (____-____)

Date of Exam ____/____/____

Interval: Baseline 2 hours post treatment 24 hours post onset of symptoms ±20 minutes 7-10 days
 3 months Other _____ (_____)

Time: ____:____ []am []pm

Person Administering Scale _____

Administer stroke scale items in the order listed. Record performance in each category after each subscale exam. Do not go back and change scores. Follow directions provided for each exam technique. Scores should reflect what the patient does, not what the clinician thinks the patient can do. The clinician should record answers while administering the exam and work quickly. Except where indicated, the patient should not be coached (i.e., repeated requests to patient to make a special effort).

Instructions	Scale Definition	Score
<p>1a. Level of Consciousness: The investigator must choose a response if a full evaluation is prevented by such obstacles as an endotracheal tube, language barrier, orotracheal trauma/bandages. A 3 is scored only if the patient makes no movement (other than reflexive posturing) in response to noxious stimulation.</p>	<p>0 = Alert; keenly responsive. 1 = Not alert; but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond. 2 = Not alert; requires repeated stimulation to attend, or is obtunded and requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped). 3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or totally unresponsive, flaccid, and areflexic.</p>	_____
<p>1b. LOC Questions: The patient is asked the month and his/her age. The answer must be correct - there is no partial credit for being close. Aphasic and stuporous patients who do not comprehend the questions will score 2. Patients unable to speak because of endotracheal intubation, orotracheal trauma, severe dysarthria from any cause, language barrier, or any other problem not secondary to aphasia are given a 1. It is important that only the initial answer be graded and that the examiner not "help" the patient with verbal or non-verbal cues.</p>	<p>0 = Answers both questions correctly. 1 = Answers one question correctly. 2 = Answers neither question correctly.</p>	_____
<p>1c. LOC Commands: The patient is asked to open and close the eyes and then to grip and release the non-paretic hand. Substitute another one step command if the hands cannot be used. Credit is given if an unequivocal attempt is made but not completed due to weakness. If the patient does not respond to command, the task should be demonstrated to him or her (pantomime), and the result scored (i.e., follows none, one or two commands). Patients with trauma, amputation, or other physical impediments should be given suitable one-step commands. Only the first attempt is scored.</p>	<p>0 = Performs both tasks correctly. 1 = Performs one task correctly. 2 = Performs neither task correctly.</p>	_____
<p>2. Best Gaze: Only horizontal eye movements will be tested. Voluntary or reflexive (oculocephalic) eye movements will be scored, but caloric testing is not done. If the patient has a conjugate deviation of the eyes that can be overcome by voluntary or reflexive activity, the score will be 1. If a patient has an isolated peripheral nerve paresis (CN III, IV or VI), score a 1. Gaze is testable in all aphasic patients. Patients with ocular trauma, bandages, pre-existing blindness, or other disorder of visual acuity or fields should be tested with reflexive movements, and a choice made by the investigator. Establishing eye contact and then moving about the patient from side to side will occasionally clarify the presence of a partial gaze palsy.</p>	<p>0 = Normal. 1 = Partial gaze palsy; gaze is abnormal in one or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis is not present. 2 = Forced deviation, or total gaze paresis not overcome by the oculocephalic maneuver.</p>	_____

Rev 10/1/2003

Quelle: https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale.pdf

Stand: 10.05.2017

8. Publikationen mit Teilen der Ergebnisse dieser Dissertation

- C. Adamczyk, W.Heidger, K. Huettemann, S. Tiedt, M. Herzberg, F. Dorn, L. Kellert, *Drip and ship, a comprehensive view. Analysis of patients transferred for endovascular treatment within a stroke-network*. Prague, Czech Republic, 3th European Stroke Organisation Conference, 2017.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Pfefferkorn für die konstruktive Anleitung und Unterstützung während dieser Arbeit und für die rasanten Korrekturen der Entwürfe bedanken.

Herr Dr. med. Christopher Adamczyk hat mit seinem ansteckenden Elan und Interesse für das Thema dieser Dissertation und die Neurologie im Allgemeinen dafür gesorgt, dass mir diese Arbeit bis zum Ende Spaß gemacht hat. Dafür gilt ihm mein großer Dank.

Auch bei Herrn PD Dr. med. Jan Rémi möchte ich mich herzlich bedanken für die Betreuung und die fachliche Unterstützung auf dem Weg zum Abschluss dieser Arbeit.

Für den bedingungslosen Rückhalt, die unermüdliche, vielseitige Unterstützung und Vieles mehr gilt mein besonderer Dank meiner Familie – meinen Eltern Claudia und Clemens, meinen Geschwistern Carmen, Felix und Anselm, und meiner Freundin Maja.

10. Eidesstattliche Erklärung

Wanja Heidger

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Funktionelles Outcome bei Schlaganfallpatienten nach mechanischer
Thrombektomie im Rahmen des Neurovaskulären Versorgungsnetzwerkes
Südwestbayern 2015 & 2016**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, den 20.07.2020

Wanja Heidger

