

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE
Prof. Dr. Ralf Linker
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

ANWENDUNG PRÄKLINISCHER SCORES IN EINER GEMISCHTEN
PATIENTENKOHORTE ZUR ERKENNUNG EINES
HIRNBASISARTERIENVERSCHLUSSES BEI SCHLAGANFALLVERDACHT

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Benedikt Gaim

2020

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROLOGIE
Prof. Dr. Ralf Linker
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*ANWENDUNG PRÄKLINISCHER SCORES IN EINER GEMISCHTEN
PATIENTENKOHORTE ZUR ERKENNUNG EINES
HIRNBASISARTERIENVERSCHLUSSES BEI SCHLAGANFALLVERDACHT*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Benedikt Gaim

2020

Dekan: *Prof. Dr. Dirk Hellwig*

1. Berichterstatter: *Prof. Dr. Felix Schlachetzki*

2. Berichterstatter: *PD Dr. Markus Zimmermann*

Tag der mündlichen Prüfung: *17.06.2020*

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	4
2.	Fragestellung und Hypothese	6
3.	Methoden	6
3.1.	<i>Eingesetzte Schlaganfall- Scores</i>	7
3.2.	<i>Statistische Analyse</i>	7
4.	Ergebnisse	8
4.1.	<i>Testkohorte</i>	8
4.2.	<i>Korrekte Erkennung einer LVO</i>	8
4.3.	<i>Median der Score- Punkte in den Untergruppen</i>	9
5.	Diskussion	10
5.1.	<i>Berücksichtigung von Blutungen und Schlaganfall-Mimics</i>	10
5.2.	<i>„Time is brain“</i>	12
5.3.	<i>Zusätzliche präklinische Diagnostik</i>	13
5.4.	<i>Limitationen</i>	13
6.	Zusammenfassung	14
7.	Anhang	16
7.1.	<i>Abbildungen</i>	16
7.2.	<i>Literaturverzeichnis</i>	20

1. Einführung

Der Schlaganfall ist die zweithäufigste Todesursache und die häufigste Ursache für Spätschäden mit bleibender Behinderung in den Industrieländern. Er ist daher ein ernstzunehmender neurologischer Notfall (Benjamin et al. 2017). Eine Schlaganfalldiagnose wird mittels CT- und seltener MR-Bildgebung idealerweise in Krankenhäusern mit spezialisierter Schlaganfall-Einheit (Stroke Units) gestellt, nachdem die erste Einschätzung der meisten Patienten zuvor im Rettungsdienst durch Notfallsanitäter oder Notärzte vorgenommen wurde. Die neurologischen Kenntnisse des Rettungsdienstpersonals variieren dabei jedoch stark (Karlinski et al. 2015). Aus diesem Grund sind schnell und einfach einsetzbare Schlaganfall-Scores mit hoher Sensitivität und Spezifität für eine erfolgreiche Therapie unerlässlich. Ursprünglich wurden diese Scores entwickelt, um die verschiedenen Formen des Schlaganfalls (ischämischer Infarkt, Hirnblutung und transitorische ischämische Attacke (TIA)) von sog. Mimics, d.h. Erkrankungen anderer Genese mit schlaganfallähnlichen Symptomen, abzugrenzen. Durch die Anwendung von Scores wächst die Genauigkeit der Diagnose signifikant: So steigt durch Anwendung des Face-, Arm- und Speech-Tests (FAST) der positive prädiktive Wert (PPV) einer Schlaganfall-Diagnose im Rettungswagen von 58% ohne Score auf 73% unter Anwendung des Scores (Berglund et al. 2014). Daher sollte jeder Patient mit neurologischen Symptomen mit Hilfe eines Schlaganfall-Scores eingeschätzt werden (Glober et al. 2016).

Besonders schwerwiegende Schlaganfälle entstehen durch den Verschluss der Hirnbasisarterien (engl. large vessel occlusion, LVO) (Smith et al. 2009). Der Goldstandard bei der Therapie dieser LVOs im vorderen Stromgebiet ist mittlerweile eine endovaskulär-interventionelle Therapie (Embolektomie, Thrombektomie) in Kombination mit einer systemischen Thrombolyse. Bei der Thrombektomie wird der Thrombus mittels Kathetertechnik unter neuroradiologischer Kontrolle operativ aus dem verschlossenen Gefäß gezogen (Prabhakaran et al. 2015). Mehrere positive Studien im Jahr 2014 zeigten, dass diese kombinierte Therapie der alleinigen Thrombolysetherapie weit überlegen ist (Widimsky und Hopkins 2016; Prabhakaran et al. 2015; Saver et al. 2016). So betrug die "number needed to treat" (NNT) dabei 3,2 bis 7,1 (bei einer Beeinträchtigung von <2 Punkten auf der modifizierten Rankin Skala (mRS)) (Campbell et al. 2015).

Allerdings ist die endovaskuläre Therapie meist nur in spezialisierten Schlaganfallzentren (engl. "comprehensive stroke centers" (CSC), in Deutschland „überregionale Stroke Units“ nach dem Konzept der Deutschen Schlaganfallgesellschaft) verfügbar (Holodinsky et al. 2017). Diese Tatsache stellt den Notarzt oder Notfallsanitäter vor die Entscheidung, in welche Klinik der Patient gebracht werden soll, um ihm die optimale Therapie zukommen zu lassen. Es wäre natürlich möglich, alle Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall zunächst für die Bildgebung und systemische Thrombolyse zur nächstgelegenen Stroke Unit zu transportieren und anschließend diejenigen Patienten mit nachgewiesener LVO zur Embolektomie in ein CSC zu verlegen. Hierdurch verlängert sich allerdings die Zeit bis zur effektiven Revaskularisierung durch die interventionelle Therapie. Alternativ könnten auch alle Schlaganfallpatienten anstatt in die nächstgelegene Stroke Unit direkt zum - meist weiter entfernten - CSC gebracht werden. Dieses Prozedere würde allerdings zu einer Überlastung des CSC führen und durch längere Transportzeiten für alle Patienten einen verzögerten Beginn der Thrombolyse mit sich bringen. Zudem würde es die wirtschaftliche und inhaltliche Existenz herkömmlicher Stroke Units (in Deutschland „regionale Stroke Units“ und telemedizinisch geführte internistische bzw. chirurgische Stroke Units) überflüssig machen.

Da weder die eine noch die andere Möglichkeit umsetzbar erscheint, müssen Patienten, deren Symptomatik mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine LVO zurückzuführen ist, bereits präklinisch herausgefiltert werden und diese zu den entsprechenden, geeigneten Zentren transportiert werden (Michel 2017).

Zur Differentialdiagnose einer LVO wurden folgende Schlaganfall-Scores untersucht: der Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale (CPSSS), der Los Angeles Motor Scale (LAMS), der Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale (RACE), der Prehospital Acute Stroke Severity Scale (PASS), der 3-Item Stroke Scale (3ISS) und der Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination (FAST-ED) Score (Hastrup et al. 2016; Katz et al. 2015; Lima et al. 2016; Perez de la Ossa et al. 2014; Singer et al. 2005; Nazliel et al. 2008).

Diese LVO-Studien nutzen jedoch oft Daten, die in der Notaufnahme oder Stroke Unit erhoben wurden, nachdem eine Bildgebung mittels CT oder MRT durchgeführt und

der Patient mittels Thrombolyse und/ oder Embolektomie behandelt wurde. Durch Fokussierung auf einen ischämischen Infarkt werden zudem Patienten mit Hirnblutung, Mimics oder z.T. auch Verschlüssen des vertebrobasilären Stromgebiets häufig von vornherein ausgeschlossen (Turc et al. 2016; Heldner et al. 2016). So umfassen nur zwei der oben zitierten Studien wirklich das gesamte Patientenkollektiv, welches in die Notaufnahme eingeliefert wurde, und kein Score wurde wirklich prähospital evaluiert (Singer et al. 2005; Perez de la Ossa et al. 2014).

In der vorliegenden Studie sollte eine Auswahl der Scores an einer konsekutiven Kohorte von Patienten getestet werden, die in der Stroke Unit unserer Klinik eintrafen. Dabei sollten Patientendaten ohne weitere Information aus weitergehenden Untersuchungen genutzt und somit Hirnblutungen und Schlaganfall- Mimics nicht ausgeschlossen werden.

2. Fragestellung und Hypothese

Unsere Ausgangshypothese lautete, dass die untersuchten Scores schlechtere Ergebnisse liefern, wenn die Kohorte auch Fälle von Hirnblutungen und Schlaganfall-Mimics beinhaltet.

3. Methoden

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg unter der Ethiknummer 09/135 genehmigt und den Richtlinien der Erklärung von Helsinki entsprechend durchgeführt.

Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens wurden 45 Patienten, welche mit Verdacht auf Schlaganfall in die Stroke Unit der Klinik für Neurologie der Universität Regensburg gebracht wurden, zu den Merkmalen Geschlecht, Alter, Symptome, Vitalparameter, Vorerkrankungen und Vormedikation befragt. Um die notwendigen medizinischen Maßnahmen nicht zu verzögern, fanden die Befragungen nach Therapieeinleitung durch Thrombolyse oder Embolektomie statt. Wenn möglich, wurden zusätzliche Informationen über die Symptome der Patienten zu Ereignisbeginn bei Familienangehörigen oder anderen Augenzeugen eingeholt. Fehlende Informationen konnten nach Abschluss der Behandlung aus dem Entlassbericht der

Patienten ergänzt werden, wobei die Plausibilität der Entlassdiagnose nochmals durch einen Schlaganfall-Experten überprüft wurde.

3.1. *Eingesetzte Schlaganfall- Scores*

Die Schlaganfallsymptomatik jedes Patienten wurde mit Hilfe der folgenden Scores eingeschätzt: PASS und CPSSS bestehen aus nur drei Fragen: "Bewusstsein", "Blickabweichung" und "Armschwäche". Sie unterscheiden sich einzig in der Wertung der „Blickabweichung“, im CPSSS erhält sie zwei Punkte statt nur einem im PASS. (Hastrup et al. 2016; Katz et al. 2015). Der 3-ISS enthält ebenfalls die drei Variablen "Bewusstsein", "Blick" und "motorische Funktion", wobei der Untersucher pro Variable einen oder zwei Punkte vergeben kann (Singer et al. 2005). Im Gegensatz dazu sind der FAST-ED und der RACE Score komplexer, weil sie über mehr Items verfügen: "faziale Parese" (0-1 Punkte), "Armschwäche" (0-2), "Sprachstörungen" (0-2), "Blickabweichung" (0-2) und "Neglect" (0-2) im FAST-ED- Score und "faziale Parese" (0-2), "motorische Funktion des Armes" (0-2), "motorische Funktion des Beines" (0-2), "Blick" (0-1) und "Aphasie oder Agnosie" im RACE- Score (Lima et al. 2016; Perez de la Ossa et al. 2014). Der LAMS, welcher wiederum nur drei Variablen umfasst ("faziale Parese" (0-1 Punkte), "Armhebung" (0-2) und "Faustschluss" (0-2)), wurde in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt, da die Variable "Faustschluss" bei Befragungen in Rettungsdienst und Klinik unüblich ist (Nazziel et al. 2008).

3.2. *Statistische Analyse*

Für die Berechnung von Sensitivität und Spezifität (**Tabelle 1**) der einzelnen Scores wurden sowohl die Score- Ergebnisse als auch die klinischen Entlassdiagnosen den beiden Gruppen "LVO" und "kein LVO" (Ischämie ohne LVO, TIA, Hirnblutung, Schlaganfall- Mimic) zugeordnet. Die Schwellenwerte der Scores sind der jeweiligen Publikation entnommen und betragen zwei Punkte für PASS und CPSSS, vier Punkte für FAST-ED und 3-ISS und fünf Punkte für den RACE- Score.

Zur genaueren Auswertung wurde die Kohorte im Anschluss in die vier Untergruppen "Ischämie ohne LVO und TIA", "Ischämie mit LVO", "Hirnblutung" und "Schlaganfall- Mimic" unterteilt. Für jede der Gruppen und jeden Score wurden Median und

Interquartilabstand berechnet und anschließend in sog. Box- und Whiskerplots dargestellt (**Figur 1**).

4. Ergebnisse

4.1. Testkohorte

Insgesamt umfasst die vorliegende Analyse 45 Patienten (31 männlich, Durchschnittsalter 64 Jahre), davon 32 mit ischämischem Schlaganfall (drei TIA, drei Hauptgefäßverschlüsse), drei mit Hirnblutung sowie zehn mit Schlaganfall-Mimics (**Tabelle 2**).

4.2. Korrekte Erkennung einer LVO

Tabelle 1 fasst die Scores, ihre Punktevergabe und die Eigenschaften und Ergebnisse der jeweiligen ursprünglichen Studie zusammen und vergleicht deren Ergebnisse mit Sensitivität und Spezifität in unserer Kohorte. Insgesamt wären je nach Score vier bis acht Patienten (8,9% beim 3ISS; 17,8% beim RACE- Score) in die falsche Schlaganfall-Behandlungseinheit, d.h. in die oft weiter gelegene CSC eingeliefert worden.

Keiner unserer drei Patienten mit Hauptgefäßverschluss hatte eine Blickabweichung oder ein reduziertes Bewusstseinslevel und konnte daher durch PASS, CPSSS und 3-ISS richtig identifiziert werden. Nichtsdestotrotz wurden mittels FAST-ED alle drei Patienten richtig erkannt (zwei Patienten erhielten vier und fünf Punkte für faziale Parese, Armschwäche und starke Sprachstörungen, ein weiterer erhielt sechs Punkte für einen zusätzlichen sensiblen Hemineglect). Mittels RACE- Score konnten zwei der drei Patienten mit LVO richtig zugeordnet werden.

Unter den Patienten ohne A. cerebri media Hauptstammverschluss wiesen zwei eine Blickabweichung und motorische Schwäche am Arm auf und wurden folglich vom PASS, CPSSS und FAST-ED Score fälschlicherweise als Hauptgefäßverschluss deklariert (falsch positiv). Ein Patient mit Hirnblutung und ein weiterer mit einer Infektion hatten zu Beginn der Symptome einen reduzierten Bewusstseinslevel und konnten daher den Anweisungen des Untersuchers nicht adäquat Folge leisten, was wiederum zu für eine LVO falsch positiven Ergebnissen im CPSSS führte. Mittels

FAST-ED wurden ein weiterer Patient mit intrazerebraler Blutung mit den Symptomen faziale Parese, schwere Halbseitenlähmung und Sprechstörungen sowie drei weitere Patienten mit ischämischen Schlaganfall mit schwerer Parese und/ oder Hemineglect irrtümlicherweise als LVO eingestuft. Wird der RACE-Score auf unsere Kohorte angewendet, erreichte ein Patient mit ischämischen Infarkt im vertebrobasilären Stromgebiet und den Symptomen Aphasie, faziale Parese und motorische Störung des Arms fünf Punkte im Score und wurde daher auch falsch als LVO eingeordnet. Der 3-ISS war nur bei einem Patienten positiv, dieser hatte keinen A. cerebri media Hauptstammverschluss, aber eine schwere Hemiparese und Blickabweichung und kam damit auf vier Punkte.

Somit hatte der FAST-ED Score in der vorliegenden Studie mit 100% die höchste Sensitivität bei einer Spezifität von 85,7%. Dennoch wären sechs Patienten unnötigerweise zu einem CSC anstatt zur nächsten regionalen Stroke Unit gebracht worden.

4.3. Median der Score- Punkte in den Untergruppen

Figur 1 zeigt mittels Boxplots für jede der vier Untergruppen (Ischämie ohne LVO und TIA; Ischämie mit LVO; intrazerebrale Blutung; Schlaganfall-Mimic) den Median der erreichten Score- Punkte in Bezug auf die Schwellenwerte der Scores.

Der Median für die Untergruppe der Hauptstammverschlüsse liegt nur im FAST-ED und im RACE Score über dem Schwellenwert der Scores. Damit können diese beiden Scores Patienten mit A. cerebri media Hauptstammverschluss mit der höchsten Wahrscheinlichkeit richtig ausfindig machen.

Mit dem FAST-ED und dem RACE Score konnte allgemein eine bessere Differenzierung zwischen den verschiedenen Untergruppen erreicht werden, weil die Zahl der insgesamt erreichbaren Punkte in diesen beiden Scores hoch ist. Im Gegensatz hierzu lassen sich im PASS mit Punkten von lediglich null bis drei kaum Unterschiede zwischen den Untergruppen ausmachen.

In allen fünf Boxplots erreichte die Gruppe der Schlaganfall- Mimics den geringsten Median. Somit hat diese Gruppe auch den geringsten Störeffekt auf das Gesamtergebnis. Nur im CPSSS konnte ein Mimic den Grenzwert erreichen.

Im Gegensatz hierzu kann die Gruppe der intrazerebralen Blutungen als deutlich stärkerer Störfaktor betrachtet werden. In drei der Scores erreicht der Median in dieser

Gruppe höhere Werte als der Median in der Gruppe der Ischämien ohne LVO. In zwei Scores sind die Mediane dieser beiden Gruppen gleich.

Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, dass der von der Gruppe der intrazerebralen Blutungen ausgehende Störeffekt größer ist als derjenige, der von der Gruppe der Ischämien ohne Hauptstammverschluss und der Gruppe der Schlaganfall-Mimics ausgeht.

5. Diskussion

Die präklinische Einschätzung von Schlaganfallpatienten und die Auswahl einer adäquaten Klinik als Transportziel sind von entscheidender Bedeutung für die weitere Behandlung. Klinische Schlaganfallscores können dabei helfen, die wahrscheinlichste Ursache von akuten Schlaganfallsymptomen aufzufindig zu machen. Das Aufkommen der Embolektomie als einer potenten und evidenzbasierten Schlaganfalltherapie zusätzlich zu den bisherigen Therapiemöglichkeiten (systemische Thrombolyse, Einlieferung in eine Stroke Unit oder in wenigen, ausgewählten Fällen auch neurochirurgische Intervention) hat die Messlatte für ein potentes präklinisches Screening eines Schlaganfallsyndroms signifikant höher gehängt. Ursprünglich entwickelt, um einen Schlaganfall von Schlaganfall-Mimics zu unterscheiden, sollten Schlaganfallscores jetzt in der Lage sein, Schlaganfall mit und ohne LVO, intrazerebrale Blutung und Schlaganfall-Mimics voneinander zu unterscheiden.

5.1. Berücksichtigung von Blutungen und Schlaganfall-Mimics

Um Schlaganfall-Scores unter realistischen Bedingungen zu testen, ist es daher wichtig, alle Schlaganfalltypen (ischämischer Infarkt, hämorrhagischer Infarkt und Schlaganfall-Mimics) in die Untersuchung und am besten prä-hospital einzuschließen. Die intrazerebrale Blutung (ICB) kann, abhängig vom genetischen Hintergrund der Population, bis zu 34% der Schlaganfall-Syndrome ausmachen (O'Donnell et al. 2010). Die präklinisch initiierte Neuroprotektions-Studie FAST-MAG z.B. schloss 23% der Patienten mit einem für einen Schlaganfall positiven Ergebnis im Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS) mit einer ICB in die Studie zur Neuroprotektion mittels IV Magnesium ein (Saver et al. 2015). Mit einem Anteil von 8,6% steht die

Häufigkeit von intrazerebralen Blutungen in unserer Kohorte im Einklang mit der Inzidenz in Ländern mit hohem Einkommen (O'Donnell et al. 2010).

Die Häufigkeit von Schlaganfall-Mimics bewegt sich zwischen 31% (Hand et al. 2006) und 43,2% (Wurlitzer 2016), ebenfalls abhängig von der jeweiligen Definition. Damit erscheint diese Gruppe mit 22% in der Kohorte der vorliegenden Studie als unterrepräsentiert. Allerdings werden Schlaganfall-Mimics präklinisch bereits zufriedenstellend erkannt, wie beispielsweise eine Studie über den Einsatz von transkraniellem Ultraschall der Hirnarterien (transcranial colour- coded sonography, TCCS) zeigte. In der genannten Studie wurden 119 der 232 Patienten nach initialem Schlaganfall-Verdacht letztendlich als eindeutige Schlaganfall-Mimics identifiziert (Herzberg et al. 2014).

In der vorliegenden Studie wurden Sensitivität und Spezifität der Scores unter Berücksichtigung aller erwähnten Typen untersucht. Interessanterweise konnte die Hypothese, dass präklinische Schlaganfall-Scores eine geringere Spezifität vorweisen, wenn sie in einer konsekutiven Kohorte einschließlich Blutung und Schlaganfall-Mimics getestet werden, in unserer kleinen Kohorte nicht bestätigt werden. Bei der Differenzierung mittels komplexerer Scores (RACE und FAST- ED- Score) erzielten wir bessere Ergebnisse als mit den einfachen Scores (PASS, CPSSS). Damit weichen unsere Ergebnisse von den kürzlich erschienenen Studien ab, die vergleichbare Sensitivitäten zwischen einfachen und komplexen Scores zeigten. So fanden Zhao et al. in einer prospektiven Studie mit konsekutiven Patienten mit ischämischem Schlaganfall für RACE- und FAST-ED- Score Sensitivitäten von 66% bzw. 70% und für PASS und CPSSS 71% bzw. 56% (Zhao et al. 2017). Der RACE- Score wurde von Perez de la Ossa et al. in einer prospektiven Kohortenstudie getestet und erhielt eine Sensitivität von 85% (Perez de la Ossa et al. 2014). Lima et al. fanden in einer prospektiven Kohortenstudie mit Patienten, die eine durch Bildgebung nachgewiesene Ischämie hatten, für den FAST-ED- Score jedoch nur eine Sensitivität von 60% (Lima et al. 2016). Die retrospektive Kohortenstudie von Hastrup et al. untersuchte, ob der PASS- Score eine LVO erkennt, und fand unter allen Patienten, die bei nachgewiesener Ischämie eine systemische Lyse oder Embolektomie erhalten hatten, eine Sensitivität von 83% (Hastrup et al. 2016). Katz et al. publizierten in ihrer retrospektiven Kohortenstudie für den CPSSS ebenfalls eine Sensitivität von 83% (Katz et al. 2015). Singer et al. fanden für den 3-ISS- Score in

einer prospektiven Kohortenstudie mit Patienten mit Schlaganfallverdacht eine Sensitivität von 67% (Singer et al. 2005).

5.2. „Time is brain“

Die Therapie eines ischämischen Schlaganfalls einschließlich der Embolektomie für Hauptstammverschlüsse ist äußerst zeitkritisch und jegliche Verzögerung sollte vermieden werden (Saver 2006).

Zunehmend zeigt sich, dass Patienten mit gut ausgebildeten Kollateralkreisläufen des Infarktkerns auch nach mehr als sechs Stunden nach einem akuten A. cerebri media Hauptstammverschluss noch von einer Revaskularisierungstherapie profitieren (Goyal et al. 2015; Jovin et al. 2015). Im Gegensatz dazu verschwindet der positive Effekt der Embolektomie bei schlechter Kollateralisierung. Präklinische Schlaganfalldiagnostik sollte daher den Selektionsprozess auch in einen zeitlichen Rahmen einordnen, auch um einen Hinweis für die weiterführende Diagnostik in der Stroke Unit zu geben. So ist beispielsweise eine Diffusions/Perfusions-Mismatch MRT geeignet, um die Größe der Penumbra zu bestimmen. Eine deutlich erkennbare Penumbra sagt dabei ein günstiges Behandlungsergebnis vorher, wohingegen Patienten ohne jegliche Penumbra im MRT von einer Reperfusionstherapie scheinbar nicht profitieren (Campbell et al. 2015; Chen und Ni 2012; Lansberg et al. 2012). Vergleicht man verschiedene Studien zum klinischen Outcome der endovaskulären Therapie, gibt es ebenfalls einen klaren, deutlichen Zusammenhang zwischen Zeit bis zur Reperfusion und dem klinischen Outcome der Patienten: In Studien mit kurzer Zeit bis zur Reperfusion (wie EXTEND-IA) zeigt sich ein deutlich besseres Outcome als in Studien mit einer langen Zeit von Symptombeginn bis zur Reperfusion (wie MR Rescue) (Prabhakaran et al. 2015).

Das allgemeine Flowchart (**Figur 2**) stellt die Notwendigkeit einer zuverlässig arbeitenden präklinischen Identifikation für die Selektion von Patienten dar, die für die interventionelle Therapie geeignet sind (Michel 2017).

Betrachtet man Pfad (I), geht die meiste Zeit verloren, indem der Schlaganfall-Patient zunächst zur Diagnostik in eine Klinik ohne die Möglichkeit einer Thrombolysetherapie (non-thrombolysis hospital, NTH) gebracht wird, gefolgt von einem Transfer zur nächsten Stroke Unit (primary stroke center, PSC, regionale Stroke Unit) zur IV-

Thrombolyse und letztendlich zu einem spezialisierten Schlaganfall- Zentrum (CSC, überregionale Stroke Unit) zur endovaskulären Therapie.

Die besten Ergebnisse für Patienten mit A. cerebri media Hauptstammverschluss ließen sich wahrscheinlich mittels Pfad (III) erreichen, nämlich durch direkten Transport zu einem CSC (“mothership” (Holodinsky et al. 2017)). Allerdings ist die Transportzeit zu einem CSC oft länger und es kann keine schnelle Thrombolyse durchgeführt werden. Solange es noch keinen präklinischen Score mit wirklich hoher Sensitivität und Spezifität gibt, sollte deshalb jeder Patient mit Schlaganfallsymptomatik in das am schnellsten erreichbare Schlaganfall- Zentrum gebracht werden (Pfad (II), “drip and ship” (Milne et al. 2017)).

5.3. Zusätzliche präklinische Diagnostik

Für eine zeitnahe und zuverlässige präklinische Erkennung von Patienten mit LVO ist es sinnvoll, dem Notfallsanitäter oder Notarzt weitere unterstützende Diagnostik an die Hand zu geben.

So könnte eine falsch-positive Diagnose einer LVO durch Einsatz von transkraniell Ultraschall vermieden werden, welcher auch präklinisch eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Identifikation eines A. cerebri media Hauptstammverschlusses aufweist (Herzberg et al. 2014). Für den schnellen Ausschluss einer intrazerebralen Blutung kann die Bestimmung von präklinischen Biomarkern durch die Implementierung von sog. point-of-care (POC) Diagnostik im Rettungswagen hilfreich sein. Dabei deutet die Detektion von hohen Konzentrationen des sauren Gliafaserproteins (engl. glial fibrillary acidic protein, GFAP) auf eine Hirnblutung hin (Foerch et al. 2012). Auch mobile Stroke Units mit der Möglichkeit einer CT-Diagnostik oder die telemedizinische Konsultation eines Schlaganfall- Experten können die präklinische Diagnostik unterstützen (Fassbender et al. 2017).

5.4. Limitationen

Die vorliegende Studie hat einige Limitationen: i.) Unsere Stroke Unit befindet sich außerhalb der normalen Notaufnahme, somit könnten Patienten, die bereits präklinisch als Schlaganfall- Mimics identifiziert wurden sowie Schlaganfall- Patienten mit sehr starken Beeinträchtigungen in andere Kliniken gebracht worden sein. ii.) Die

Anwendung von präklinischen Schlaganfall- Scores innerhalb einer Klinik ist nicht optimal, weil es kaum möglich ist, Dritte als mögliche Zeugen des Symptombeginns zu befragen. Zudem fanden die Interviews nach Ablauf des ersten Schlaganfall-Algorithmus statt, um erforderliche Diagnostik und Therapie nicht zu verzögern. Dadurch dass die Stroke Unit der Universität Regensburg jedoch sowohl Thrombolyse als auch Embolektomie als auch eine neurologische Intensivstation für Patienten mit ICB vorhält, betraf die Präselektion nur Patienten mit Schlaganfall- Mimics oder Patienten, die bei einer Glasgow Coma Scale <8 primär intubiert und beatmet in eine neurochirurgische Klinik gebracht wurden. iii.) Die Test Kohorte in der vorliegenden Studie war mit n=45 eher klein, jedoch müssen Schlaganfall- Scores auch in einer kleinen Patientenkohorte zuverlässig arbeiten. iv.) Verschlüsse der A. basilaris mit den Kardinalsymptomen Koma und Tetraparese waren in der kleinen Kohorte nicht vorhanden, hier ist das Zeitfenster aufgrund der schwerwiegenden Prognose (Letalität >80%) sehr weit gesetzt.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt die Vor- und Nachteile von präklinischen Schlaganfall-Scores hinsichtlich der Identifizierung eines Schlaganfalls im Allgemeinen und einer LVO im Speziellen. Bei der Anwendung fünf verschiedener Scores in einer konsekutiven Kohorte von 45 Patienten konnte unsere Ausgangshypothese, dass die untersuchten Scores schlechtere Ergebnisse liefern, wenn die Kohorte auch Fälle von Hirnblutungen und Schlaganfall-Mimics beinhaltet, nicht bestätigt werden. Die besten Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität und Spezifität ergaben sich bei der Anwendung des FAST-ED Scores. Da allerdings auch bei Einsatz dieses Scores sechs Patienten ohne LVO (14,3%) für eine Embolektomie zu einem CSC gebracht worden wären, möglicherweise einhergehend mit einer Verzögerung der Thrombolysetherapie, zeigt die vorliegende Studie auch die Notwendigkeit der zusätzlichen und schnellen Bestimmung präklinischer Biomarker und präklinischer neurologischer Bildgebung. Es wird erforderlich sein, weitere multizentrische und prospektive Kohortenstudien mit speziell geschultem Rettungsdienstpersonal durchzuführen. Im Rahmen einer solchen Studie sollte der Notfallsanitäter über die Kompetenz verfügen, mit Hilfe von standardisierten Handlungsabläufen für ein Schlaganfallsyndrom räumlich nähere, aber hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten nicht so umfassend ausgestattete

Schlaganfallzentren zugunsten einer stärker spezialisierten Behandlungseinheit zu übergehen und nicht anzusteuern (Stiell et al. 2017). Nach derzeitigem Erkenntnisstand ist es für jeden Schlaganfallpatienten bedeutsam, schnell zum nächstgelegenen Schlaganfallzentrum gebracht zu werden.

7. Anhang

7.1. Abbildungen

Tabelle 1

Autoren	Score	Punkte, Gesamtpunktzahl, Grenzwert	Studiendesign der Originalpublikation	Sensitivität und Spezifität in der Originalpublikation // in unserer Kohorte	Anzahl der Patienten mit falscher Klinik- entscheidung
Hastrup et al. 2016	PASS	Bewusstseinslevel (1) Blickabweichung (1) Armschwäche (1) Gesamtpunktzahl: 3 LVO \geq 2	retrospektive Kohortenstudie (n=3127), Patienten mit durch CT- oder MR- Angiographie nachgewiesener Ischämie, die eine systemische Lysetherapie oder eine Embolektomie erhalten haben	Sensitivität 83% // 0% Spezifität 66% // 95,2%	5 (11,1%)
Katz et al. 2015	CPSSS	Bewusstseinslevel (1) Blickabweichung (2) Armschwäche (1) Gesamtpunktzahl: 4 LVO \geq 2	retrospektive Kohortenstudie (n=303), Patienten mit Ischämie, die (1) systemische Lyse oder Placebo und (2) systemische Lyse oder Embolektomie erhielten	Sensitivität 83% // 0% Spezifität 40% // 90,5%	7 (15,6%)
Lima et al. 2016	FAST-ED	faziale Parese (1) Armschwäche (0-2) Sprechstörung (0-2) Blickabweichung (0-2) Neglect (0-2) Gesamtpunktzahl: 9 LVO \geq 4	prospektive Kohortenstudie (n=727) von konsekutiven Patienten mit durch CT- oder MR- Angiographie nachgewiesener Ischämie	Sensitivität 60% // 100% Spezifität 89% // 85,7%	6 (13,3%)
Perez de la Ossa et al. 2014	RACE	faziale Parese (0-2) Armschwäche (0-2) Beinschwäche (0-2) Blickabweichung (0-1) Aphasie oder Agnosie (0-2) Gesamtpunktzahl: 9 LVO \geq 5	prospektive, präklinische Kohortenstudie (n=357) von konsekutiven Patienten mit akutem Schlaganfall oder Schlaganfall- Mimic	Sensitivität 85% // 66,7% Spezifität 68% // 83,3%	8 (17,8%)
Singer et al. 2005	3-ISS	Bewusstseinslevel (0-2) Blickabweichung (0-2) Motorische Schwäche (0-2) Gesamtpunktzahl: 6 LVO \geq 4	prospektive Kohortenstudie (n=171) von Patienten mit Schlaganfallverdacht in der Stroke Unit	Sensitivität 67% // 0% Spezifität 92% // 97,6%	4 (8,9%)

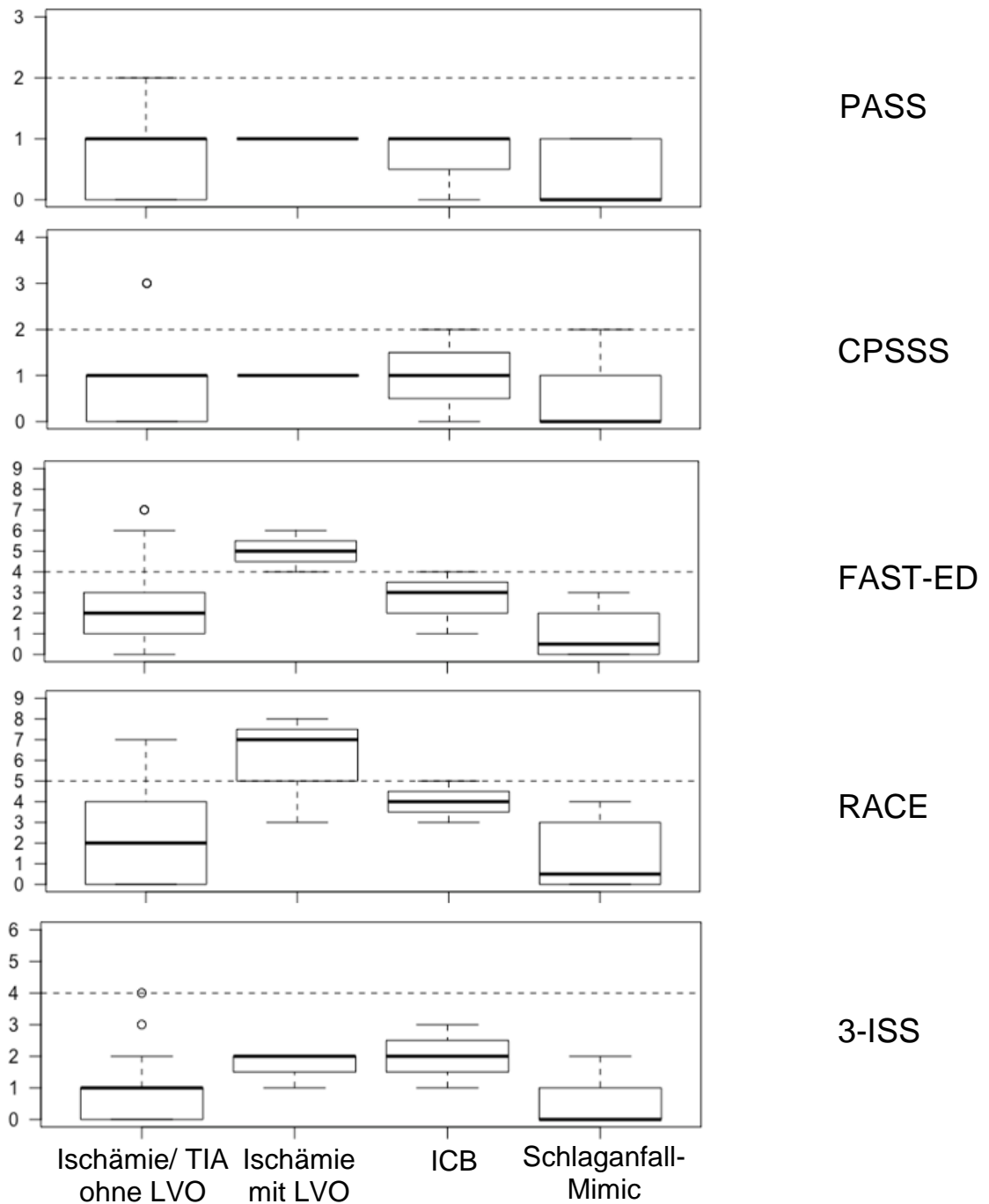
Übersicht über die Scores, die in der vorliegenden Studie eingesetzt wurden: Erstveröffentlichung, Punktevergabe, maximal erreichbare Punktsumme, Grenzwerte, Sensitivität und Spezifität in der Originalpublikation und in unserer Kohorte, Anzahl an Patienten, die bei Verwendung des entsprechenden Scores in die falsche Klinik eingeliefert worden wären

Tabelle 2

Gesamt (n)		45 (100%)
Geschlecht	Männlich Weiblich	31 (68,9%) 14 (31,1%)
Alter	Durchschnitt [Spannweite]	64 [16;91]
Diagnose	Ischämischer Schlaganfall - TIA - LVO Hämorrhagischer Schlaganfall Schlaganfall- Mimic - Hypertonie - somatoforme Ursache - Synkope - Infekt - Schwindel - late onset Myasthenia gravis	32 (71,1%) 3 3 3 (6,7%) 10 (22,2%) 2 2 2 2 1 1

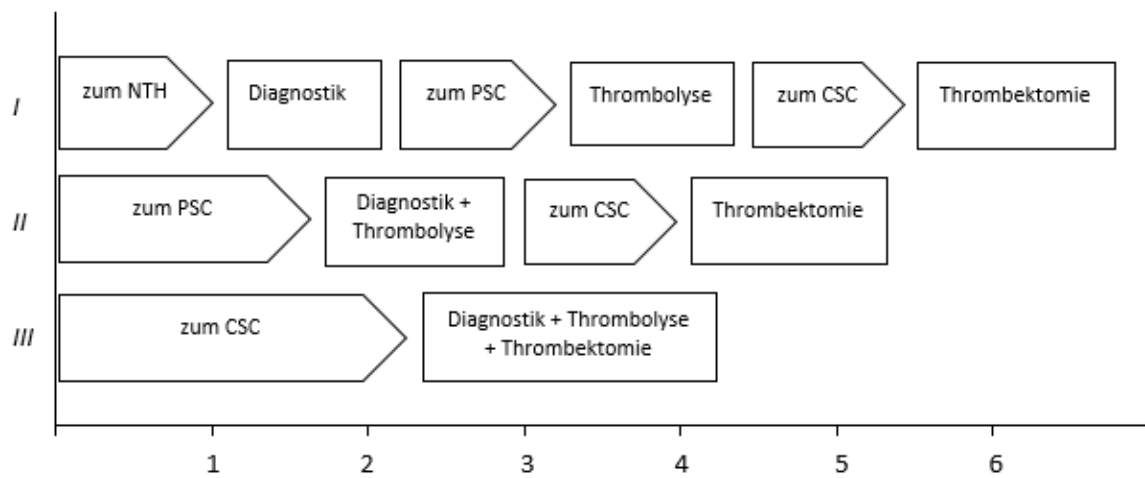
Charakteristika der Studienkohorte

Figur 1



Box- und Whiskerplots der vier Subgruppen Ischämie ohne LVO einschließlich TIA, Ischämie mit LVO, intrazerebrale Blutung (ICB) und Schlaganfall-Mimic aller fünf Scores. Median, Interquartalabstand und Whisker wurden nach der Definition nach Tukey berechnet.

Figur 2



„Time is brain“ – Stunden nach Symptombeginn

Verschiedene Wege zur Embolektomie (NTH (non- thrombolysing hospital, Klinik ohne Stroke- Unit); PSC (primary stroke center, Stroke Unit mit Thrombolyse- Therapie); CSC (comprehensive stroke center, Stroke Unit mit Embolektomie))

7.2. Literaturverzeichnis

Benjamin, Emelia J.; Blaha, Michael J.; Chiuve, Stephanie E. (2017): Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. In: *Circulation* 135. DOI: 10.1161/CIR0000000000000485.

Berglund, Annika; Svensson, Leif; Wahlgren, Nils; Euler, Mia von (2014): Face Arm Speech Time Test use in the prehospital setting, better in the ambulance than in the emergency medical communication center. In: *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 37 (3), S. 212–216. DOI: 10.1159/000358116.

Campbell, Bruce C. V.; Donnan, Geoffrey A.; Lees, Kennedy R.; Hacke, Werner; Khatri, Pooja; Hill, Michael D. et al. (2015): Endovascular stent thrombectomy. The new standard of care for large vessel ischaemic stroke. In: *The Lancet Neurology* 14 (8), S. 846–854. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00140-4.

Chen, Feng; Ni, Yi-Cheng (2012): Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update. In: *World journal of radiology* 4 (3), S. 63–74. DOI: 10.4329/wjr.v4.i3.63.

Fassbender, Klaus; Grotta, James C.; Walter, Silke; Grunwald, Iris Q.; Ragoschke-Schumm, Andreas; Saver, Jeffrey L. (2017): Mobile stroke units for prehospital thrombolysis, triage, and beyond. Benefits and challenges. In: *The Lancet Neurology* 16 (3), S. 227–237. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30008-X.

Foerch C, Niessner M, Back T, et al. (2012): Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke. In: *Clin Chem.*; 58(1):237-245. doi:10.1373/clinchem.2011.172676

Glober, Nancy K.; Sporer, Karl A.; Guluma, Kama Z.; Serra, John P.; Barger, Joe A.; Brown, John F. et al. (2016): Acute Stroke: Current Evidence-based Recommendations for Prehospital Care. In: *The western journal of emergency medicine* 17 (2), S. 104–128. DOI: 10.5811/westjem.2015.12.28995.

Goyal, Mayank; Demchuk, Andrew M.; Menon, Bijoy K.; Eesa, Muneer; Rempel, Jeremy L.; Thornton, John et al. (2015): Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. In: *The New England journal of medicine* 372 (11), S. 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905.

Hand, Peter J.; Kwan, Joseph; Lindley, Richard I.; Dennis, Martin S.; Wardlaw, Joanna M. (2006): Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. In: *Stroke* 37 (3), S. 769–775. DOI: 10.1161/01.STR.0000204041.13466.4c.

Hastrup, Sidsel; Damgaard, Dorte; Johnsen, Soren Paaske; Andersen, Grethe (2016): Prehospital Acute Stroke Severity Scale to Predict Large Artery Occlusion. Design and Comparison With Other Scales. In: *Stroke* 47, S. 1772–1776. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012482.

Heldner, Mirjam R.; Hsieh, Kety; Broeg-Morvay, Anne; Mordasini, Pasquale; Buhmann, Monika; Jung, Simon et al. (2016): Clinical prediction of large vessel occlusion in anterior circulation stroke: mission impossible? In: *Journal of neurology* 263 (8), S. 1633–1640. DOI: 10.1007/s00415-016-8180-6.

Herzberg, Moriz; Boy, Sandra; Holscher, Thilo; Ertl, Michael; Zimmermann, Markus; Ittner, Karl-Peter et al. (2014): Prehospital stroke diagnostics based on neurological examination and transcranial ultrasound. In: *Critical ultrasound journal* 6 (1), S. 3. DOI: 10.1186/2036-7902-6-3.

Holodinsky, Jessalyn K.; Williamson, Tyler S.; Kamal, Noreen; Mayank, Dhruv; Hill, Michael D.; Goyal, Mayank (2017): Drip and Ship Versus Direct to Comprehensive Stroke Center. In: *Stroke* 48, S. 233–238. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014306.

Jovin, Tudor G.; Chamorro, Angel; Cobo, Erik; Miquel, Maria A. de; Molina, Carlos A.; Rovira, Alex et al. (2015): Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. In: *The New England journal of medicine* 372 (24), S. 2296–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780.

Karlinski, Michal; Gluszkiewicz, Marcin; Czlonkowska, Anna (2015): The accuracy of prehospital diagnosis of acute cerebrovascular accidents: an observational study. In: *Archives of medical science: AMS* 11 (3), S. 530–535. DOI: 10.5114/aoms.2015.52355.

Katz, Brian S.; McMullan, Jason T.; Sucharew, Heidi; Adeoye, Opeolu; Broderick, Joseph P. (2015): Design and validation of a prehospital scale to predict stroke severity: Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale. In: *Stroke* 46 (6), S. 1508–1512. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008804.

Lansberg, Maarten G.; Straka, Matus; Kemp, Stephanie; Mlynash, Michael; Wechsler, Lawrence R.; Jovin, Tudor G. et al. (2012): MRI profile and response to endovascular

reperfusion after stroke (DEFUSE 2). A prospective cohort study. In: *The Lancet Neurology* 11 (10), S. 860–867. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70203-X.

Lima, Fabricio O.; Silva, Gisele S.; Furie, Karen L.; Frankel, Michael R.; Lev, Michael H.; Camargo, Erica C. S. et al. (2016): Field Assessment Stroke Triage for Emergency Destination: A Simple and Accurate Prehospital Scale to Detect Large Vessel Occlusion Strokes. In: *Stroke* 47 (8), S. 1997–2002. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013301.

Michel, Patrik (2017): Prehospital Scales for Large Vessel Occlusion: Closing in on a Moving Target. In: *Stroke* 48 (2), S. 247–249. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015511.

Milne, Matthew S. W.; Holodinsky, Jessalyn K.; Hill, Michael D.; Nygren, Anders; Qiu, Chao; Goyal, Mayank; Kamal, Noreen (2017): Drip 'n Ship Versus Mothership for Endovascular Treatment: Modeling the Best Transportation Options for Optimal Outcomes. In: *Stroke* 48 (3), S. 791–794. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015321.

Nazliel, Bijen; Starkman, Sidney; Liebeskind, David S.; Ovbiagele, Bruce; Kim, Doojin; Sanossian, Nerses et al. (2008): A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. In: *Stroke* 39 (8), S. 2264–2267. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.508127.

O'Donnell, Martin J.; Xavier, Denis; Liu, Lisheng; Zhang, Hongye; Chin, Siu Lim; Rao-Melacini, Purnima et al. (2010): Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study). A case-control study. In: *The Lancet* 376 (9735), S. 112–123. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.

Perez de la Ossa, Natalia; Carrera, David; Gorchs, Montse; Millan, Monica; Gomis, Meritxell; Dorado, Laura et al. (2014): Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. In: *Stroke* 45 (1), S. 87–91. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003071.

Prabhakaran, Shyam; Ruff, Ilana; Bernstein, Richard A. (2015): Acute stroke intervention: a systematic review. In: *JAMA* 313 (14), S. 1451–1462. DOI: 10.1001/jama.2015.3058.

Saver, Jeffrey L. (2006): Time is brain--quantified. In: *Stroke* 37 (1), S. 263–266. DOI: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.

Saver, Jeffrey L.; Goyal, Mayank; van der Lugt, Aad; Menon, Bijoy K.; Majoie, Charles B L M; Dippel, Diederik W. et al. (2016): Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. In: *JAMA* 316 (12), S. 1279–1288. DOI: 10.1001/jama.2016.13647.

Saver, Jeffrey L.; Starkman, Sidney; Eckstein, Marc; Stratton, Samuel J.; Pratt, Franklin D.; Hamilton, Scott et al. (2015): Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. In: *The New England journal of medicine* 372 (6), S. 528–536. DOI: 10.1056/NEJMoa1408827.

Singer, Oliver C.; Dvorak, Florian; du Mesnil de Rochemont, Richard; Lanfermann, Heiner; Sitzler, Matthias; Neumann-Haefelin, Tobias (2005): A simple 3-item stroke scale: comparison with the National Institutes of Health Stroke Scale and prediction of middle cerebral artery occlusion. In: *Stroke* 36 (4), S. 773–776. DOI: 10.1161/01.STR.0000157591.61322.df.

Smith, Wade S.; Lev, Michael H.; English, Joey D.; Camargo, Erica C. S.; Chou, Maggie; Johnston, Claiborne et al. (2009): Significance of Large Vessel Intracranial Occlusion Causing Acute Ischemic Stroke and TIA. In: *Stroke* 40, S. 3834–3840. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.561787.

Stiell, Ian G.; Clement, Catherine M.; Campbell, Kristy; Sharma, Mukul; Socha, Doug; Sivilotti, Marco L. A. et al. (2017): Impact of Expanding the Prehospital Stroke Bypass Time Window in a Large Geographic Region. In: *Stroke* 48 (3), S. 624–630. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014868.

Turc, Guillaume; Maier, Benjamin; Naggara, Olivier; Seners, Pierre; Isabel, Clothilde; Tisserand, Marie et al. (2016): Clinical Scales Do Not Reliably identify Acute Ischemic Stroke Patients With Large- Artery Occlusion. In: *Stroke* 47, S. 1466–1472. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013144.

Widimsky, Petr; Hopkins, L. Nelson (2016): Catheter-based interventions for acute ischaemic stroke. In: *European heart journal* 37 (40), S. 3081–3089. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv521.

Wurlitzer, Katherine (2016): Prehospital Systolic Blood Pressure is Higher in Acute Stroke Compared with Stroke Mimics. In: *The Journal of Emergency Medicine* 51 (3), S. 343. DOI: 10.1016/j.jemermed.2016.07.029.

Zhao, Henry; Coote, Skye; Pesavento, Lauren; Churilov, Leonid; Dewey, Helen M.; Davis, Stephen M.; Campbell, Bruce C. V. (2017): Large Vessel Occlusion Scales Increase Delivery to Endovascular Centers Without Excessive Harm From Misclassifications. In: *Stroke* 48 (3), S. 568–573. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016056.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt allen Co- Autoren des im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Papers: Prof. Dr. Felix Schlachetzki, Dr. Roland Backhaus, Dr. Dobri Baldaranov, Markus Webert, Dr. Michael Ertl und Dr. Andrea Wagner sowie der gesamten Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg und der Klinik für Neurologische Rehabilitation am medbo Bezirksklinikum Regensburg für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung.