

# **DISSERTATION**

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. J. Volkmann**

**Prädiktion des Verschlusses großer intrakranieller Arterien anhand  
präklinischer Schlaganfallscores**

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Marcel Beaucamp**

Aus München

**Würzburg, Januar 2020**

**Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Kraft**

**Korreferent: Uni.-Prof. Dr. med. Mirko Pham**

**Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 21.10.2020**

**Der Promovend ist Arzt**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Definition und Beschreibung des Schlaganfalls	1
1.1.1	Definition des Schlaganfalls	1
1.1.2	Ischämischer Schlaganfall, zerebrale Blutung und TIA	1
1.1.3	Stroke Mimics	3
1.2	Risikofaktoren des Schlaganfalls	3
1.3	Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls und Penumbra Konzept	4
1.4	Ätiologische Unterteilung unterschiedlicher Infarktarten und deren Morphologie	5
1.4.1	Mikroangiopatisch bedingter Schlaganfall	5
1.4.2	Embolisch bedingter Schlaganfall durch Makroangiopathie, VHF und PFO	5
1.4.3	Grenzzoneninfarkt durch zerebrale Minderperfusion	6
1.4.4	Zerebrale Blutung	7
1.5	Epidemiologie von Schlaganfällen	7
1.6	Symptome des Schlaganfalls in Abhängigkeit der Lokalisation	7
1.7	Diagnostik des Schlaganfalls	9
1.8	Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls	13
1.8.1	Intravenöse systemische Thrombolyse mit Alteplase (rtPA)	13
1.8.2	Mechanische Thrombektomie (MT)	14
1.9	Problematik der modernen Schlaganfalltherapie	15
1.10	TRANSIT- Stroke Netzwerk Nordwest Bayern	17
1.11	Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation	18
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>19</b>
2.1	Rekrutierung der Patienten	19
2.2	Aufklärung der Patienten	19
2.3	Erläuterung des Fragebogens	20
2.4	Erläuterung des Exceltablelle	21
2.5	Statistische Auswertung	23

2.6 Neurologische Scores.....	24
2.6.1 Modified Rankin Scale (mRS) .....	24
2.6.2 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).....	25
2.6.3 Face Arm Speech Test (FAST) .....	26
2.6.4 Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS) .....	26
2.6.5 Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS) .....	27
2.6.6 3- Item Stroke Scale (3ISS) .....	27
2.6.7 Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale (RACE) for Stroke .....	28
2.7 Definition der NLVO und der LVO.....	28
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>29</b>
3.1 Deskriptive Statistik .....	29
3.2 TOAST Klassifikation der Patienten mit ischämischem Schlaganfall...	35
3.3 Statistische Trennschärfe der Gruppen Stroke Mimic [1] und Schlaganfall [2] unter Zuhilfenahme von Subitems und zusammengesetzten Schlaganfallscores.....	37
3.4 Übersicht Stroke Mimic und Schlaganfall .....	38
3.5 Präklinische Risikoscores zur Prädiktion eines Schlaganfalls im Vergleich.....	39
3.6 Statistische Trennschärfe der Gruppen NLVO [1] und LVO [2] unter Zuhilfenahme der einzelnen Subitems und zusammengesetzten Schlaganfallscores.....	43
3.7 Präklinische Risikoscores für NLVO und LVO im Vergleich .....	45
3.8 Evaluation eines neuen Schlaganfallscores zur Prädiktion von LVOs .	48
3.9 WOLVE- Score: Würzburg Score Of Large Vessel Occlusion .....	49
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>53</b>
4.1 Vergleich des WOLVE- Scores mit anderen Scores.....	53
4.2 Vergleiche der unterschiedlichen, bereits publizierten Scores mit dem neu evaluierten WOLVE- Score.....	54
4.2.1 Statistik des NIHSS mit Vor- und Nachteilen in der praktischen Anwendung .....	55
4.2.2 Vergleich der Populationen in den Vergleichsstudien zu den unterschiedlichen Scores .....	55
4.2.3 VAN Bewertung: Stroke Vision, Aphasia, Neglect: .....	61

4.2.4	Prehospital Acute Stroke Severity (PASS) Scale .....	61
4.2.5	C- STAT Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool.....	62
4.3	Relevanz der Studie und Anwendbarkeit präklinischer Scores.....	63
4.4	Limitationen der Studie .....	64
4.5	Weitere Forschung und Zukunftsaussichten.....	68
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>70</b>
<b>6</b>	<b>Verzeichnisse .....</b>	<b>72</b>
6.1	Literaturverzeichnis.....	72
6.2	Abkürzungsverzeichnis.....	77
6.3	Tabellenverzeichnis .....	78
6.4	Diagrammverzeichnis .....	80
6.5	Abbildungsverzeichnis .....	80
<b>7</b>	<b>Danksagung .....</b>	

# **1 Einleitung**

## **1.1 Definition und Beschreibung des Schlaganfalls**

### **1.1.1 Definition des Schlaganfalls**

Der Schlaganfall ist eine komplexe, neurovaskuläre Durchblutungsstörung, der ein Gefäßverschluss oder eine zerebrale Blutung zugrunde liegt und die sich nach klinischer Definition durch eine plötzlich eintretende, länger als 24h andauernde Symptomatik auszeichnet [1]. In der Literatur sind zahlreiche Definitionen des Schlaganfalls zu finden. Dem Pschyrembel zufolge ist der Schlaganfall „Ein akut einsetzendes fokal-neurologisches Defizit bei Durchblutungsstörung oder intrazerebraler Blutung“ [2]. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Erkrankungen, die diese Definition zusammenfasst, im Einzelnen erläutert.

### **1.1.2 Ischämischer Schlaganfall, zerebrale Blutung und TIA**

Die Unterscheidung und Klassifizierung verschiedener zerebraler Durchblutungsstörungen sind aufgrund der Pathophysiologie und der Klinik von großer Bedeutung, da sich das gesamte Behandlungskonzept bestehend aus Diagnostik, Akuttherapie, Ursachensuche und Sekundärprävention der verschiedenen Schlaganfallarten grundlegend unterscheidet. Allen Schlaganfällen liegt eine Störung der zerebrovaskulären Durchblutung zugrunde. Zu zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen werden ischämische Gefäßverschlüsse und zerebrale Blutungen gezählt, die klinisch nicht voneinander abgegrenzt werden können [3].

Da diese Unterscheidung jedoch für das weitere Behandlungskonzept essenziell ist, muss mittels kranialer Bildgebung eine Differenzierung zwischen Ischämie und Blutung erfolgen [4].

80-85% der zerebralen Durchblutungsstörungen sind ischämischen Ursprungs. 15-20% werden durch zerebrale Blutungen ausgelöst. Davon sind ca. 5% Subarachnoidalblutungen und 10-15% intrazerebrale Blutungen [5].

Die ischämischen Ereignisse unterteilen sich in den ischämischen Schlaganfall und die TIA (transitorische ischämische Attacke) [6]. Bei ischämischen Schlaganfällen kommt es zu einer Unterbrechung der Blut- und Sauerstoffversorgung im Gehirn. Diese führt zu einer rasch eintretenden Symptomatik, bedingt durch den Funktionsverlust des betroffenen Hirnareals und schließlich durch den Untergang des unterversorgten Hirngewebes [7].

Davon abzugrenzen ist die TIA, bei der sich die für eine Ischämie typischen Symptome innerhalb von 24 Stunden vollständig zurückbilden [6]. Neben dieser klinischen Definition der TIA wird eine MRT-basierte Definition unterschieden. Bei einem Drittel der Patienten zeigen sich trotz Symptomrückbildung innerhalb von 24h infarkttypische Areale im MRT [8]. Da sich die klinische Symptomatik der TIA und des Schlaganfalls initial nicht unterscheiden, wird in der Akutsituation dasselbe Therapie- und Diagnostikschema verfolgt [6]. Nach einer TIA beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass in den ersten 90 Tagen nach dem Ereignis ein Schlaganfall auftritt, 10-20%. Bei 50% der Betroffenen tritt der Schlaganfall innerhalb von 24-28h auf [6].

### **1.1.3 Stroke Mimics**

Im Unterschied zu Schlaganfall und TIA, die zu den zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen gehören, sind Stroke Mimics wichtige Differentialdiagnosen des Schlaganfalls. Stroke Mimics treten bei ca. 10-30% aller Patienten mit V. a. einen Schlaganfall auf. Da die Abgrenzung eines Stroke Mimics von einem Schlaganfall häufig erst nach dezidiert Diagnostik gelingt, wird im Zweifelsfall initial oft eine intravenöse Thrombolyse mit rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) durchgeführt. Zu den häufigsten Stroke Mimics zählen Migräne mit Aura, Intoxikationen, Hypoglykämie und epileptische Anfälle [9, 10].

## **1.2 Risikofaktoren des Schlaganfalls**

Während hohes Alter, Hypertonie, Atherosklerose und Hyperlipidämie mit der Folge pathologischer Gefäßveränderungen die wichtigsten Risikofaktoren des Schlaganfalls sind, kommt dem VHF (Vorhofflimmern) als Risikofaktor des ischämischen Schlaganfalls eine besonders wichtige Bedeutung zu [11, 12]. Zu den Risikofaktoren zerebraler Blutungen zählen zudem männliches Geschlecht, Alkoholkonsum und Amyloidangiopathie [12, 13]. Die Entstehung der Atherosklerose wird durch Nikotinabusus, Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus und durch genetische Faktoren beeinflusst. Sie können indirekt als weitere Risikofaktoren gezählt werden [14]. Diabetes mellitus, beziehungsweise Hyperglykämie und erhöhte Insulinresistenz führen zu mikro- und makrovaskulären Veränderungen in den Zerebralarterien. Im ZNS tragen mikrovaskuläre Veränderungen, bedingt durch Hypertonie und Hyperglykämie maßgeblich zu einer beschleunigten Arteriolo-sklerose bei und vermindern somit die Perfusion in den Kapillaren [15].

Das Vorhofflimmern stellt mit einem bis zu 5-fach erhöhten Risiko einen der Hauptrisikofaktoren und Ursachen für einen ischämischen Schlaganfall dar [16]. Durch das hochfrequente und unkoordinierte Flimmern der Kardiomyozyten kommt es zu einem funktionellen Stillstand und somit zu einer Stase des Blutes.

Stase ist Teil der Virchow-Trias und begünstigt zusammen mit den Faktoren Hyperkoagulopathie und endothelialer Dysfunktion die Thrombenbildung. Ein solcher Thrombus kann aus dem Herzvorhof als Thrombembolus in eine Zerebralarterie verschleppt werden und diese verschließen [17].

Bei vielen Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben, wird darüber hinaus im Rahmen der Abklärung ein PFO (persistierendes Foramen Ovale) festgestellt. Das Foramen ovale ist eine Kurzschlussverbindung zwischen den Vorhöfen und dient intrauterin der Verbindung zwischen dem Lungen- und dem Körperkreislauf, da das Blut des Fötus noch nicht über die Lunge oxygeniert wird. Die Prävalenz für das Vorliegen eines PFO, beträgt in der Allgemeinbevölkerung 20-26% [18]. Der bestehende Shunt ermöglicht das Auftreten einer paradoxen Embolie, da ein im venösen Kreislauf entstandener Thrombus durch das Foramen ovale aus dem rechten Vorhof in den linken übertreten kann. Von dort aus kann er mit dem Blutstrom durch die Aorta und die Karotiden bzw. Vertebralarterien in die Hirnarterien transportiert werden und diese verschließen [18].

### **1.3 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls und Penumbra Konzept**

Bei einem ischämischen Schlaganfall kommt es zu einer Unterbrechung der Blutzufuhr in einem oder mehreren hirnversorgenden arteriellen Gefäßen. Folglich kommt es abhängig von der interindividuell unterschiedlichen Kollateralausstattung und der vergangenen Zeit zu einer Unterversorgung des betroffenen Hirnabschnitts mit Sauerstoff und Nährstoffen und in der Folge zu Gewebeschädigungen durch Nekrose. Das irreversibel geschädigte, nekrotische Areal wird von der Penumbra, einem kritisch durchbluteten Gewebe umgeben, das durch oxidativen Stress und Endprodukte des Stoffwechsels infolge der Ischämie zwar reversibel geschädigt, aber noch vital ist, so dass durch eine zeitnahe Wiedereröffnung des Gefäßverschlusses ein Absterben verhindert werden kann [19, 20]. Ziel der Akuttherapie ist es, die Penumbra zu retten, bevor eine irreversible Schädigung eintritt.

## **1.4 Ätiologische Unterteilung unterschiedlicher Infarktarten und deren Morphologie**

### **1.4.1 Mikroangiopathisch bedingter Schlaganfall**

Die CM (zerebrale Mikroangiopathie), auch Small Vessel Disease genannt, ist eine Folge von Atherosklerose oder Amyloidangiopathie in Kapillaren, Arteriolen und kleineren Venen des Gehirns und kann zu lakunären Infarkten und zerebralen Blutungen führen [21]. Lakunäre Infarkte machen etwa 25% aller ischämischen Schlaganfälle aus [21]. Es handelt sich dabei um kleine Infarkte mit einem Durchmesser von 2-20 mm, die in der tiefen weißen Substanz, den Basalganglien oder der Pons lokalisiert sind. Ihnen liegt häufig der Verschluss eines Perforansgefäßes zugrunde [22, 23]. Die Folge sind typischerweise sog. lakunäre Syndrome, zu denen beispielsweise der rein motorische- und der rein sensorische Schlaganfall gehören. Eine große Anzahl an mikroangiopathischen Marklagerläsionen wird als subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE, M. Binswanger) bezeichnet und ist nicht selten Ursache einer vaskulären Demenz [24].

### **1.4.2 Embolisch bedingter Schlaganfall durch Makroangiopathie, VHF und PFO**

Bei der Makroangiopathie handelt es sich um eine Veränderung mittelgroßer und großer Blutgefäße, meistens aufgrund einer Atherosklerose. Infolge dieser zeichnen sich zwei größere Gruppen unterschiedlicher Ätiologie ab: Ein intrakranieller Gefäßverschluss kann infolge einer lokalen Thrombenbildung auf einem atherosklerotisch veränderten Gefäßwandabschnitt auftreten. Alternativ kann ein ischämischer Schlaganfall durch die Verschleppung eines Thrombus, ausgehend von der Plaqueruptur eines atherosklerotischen Beetes einer extrakraniellen hirnversorgenden Arterie ausgelöst werden. Diese wird als

Thromboembolie bezeichnet [25]. Der vollständige Verschluss eines zerebralen Gefäßes allein aufgrund der Atherosklerose ist hingegen selten.

Auch das VHF und das PFO bergen das Risiko einer extrakraniellen Thrombenbildung, mit kardioembolischer Verschleppung eines Thrombus und darauffolgendem zerebralen Gefäßverschluss einer Hirnarterie [18, 26].

Zusammengenommen stellen Makroangiopathie, VHF und PFO die Hauptursachen embolischer Verschleppung thrombotischen Materials, mit resultierendem Verschluss einzelner Zerebralarterien dar. Morphologisches Korrelat ist der territorialer Infarkt, der sich in der Bildgebung häufig durch eine Keilform auszeichnen und regelhaft kortikale Bereiche miterfasst [25].

#### **1.4.3 Grenzzoneninfarkt durch zerebrale Minderperfusion**

Eine zerebrale Minderperfusion kann infolge eines plötzlichen Blutdruckabfalls im Falle eines anaphylaktischen, kardiogenen, septischen, hypovolämischen oder hämorrhagischen Schocks eintreten und führt insbesondere in hämodynamischen Risikoarealen zur Ischämie. Diese Risikoareale befinden sich an Grenzzonen, die durch Endarterien versorgt werden, zwischen denen keine Anastomosen bestehen. Oft findet sich vorgeschaltet eine hoch- bis höchstgradige arterielle Stenose, die bei Kreislaufstabilität hämodynamisch gesehen oft kein Problem darstellt, aber im Falle einer arteriellen Hypotonie gleich welcher Ursache hämodynamisch evident wird.

Besonders häufig sind dabei die Randzonen der durch die ACA (Arteria cerebri anterior), ACM (Arteria cerebri media) und ACP (Arteria cerebri posterior) versorgten Gebiete sowie die Grenzzonen zwischen dem oberflächlichen und tiefen Versorgungssystem der ACM betroffen. Morphologisch führt eine derartige Minderperfusion zu einem Grenzzoneninfarkt, der jedoch selten ist [27].

#### **1.4.4 Zerebrale Blutung**

Eine zerebrale Blutung entsteht durch die Ruptur einer Zerebralarterie und ist häufig Folge von pathologischen Gefäßveränderungen. Man unterscheidet primäre und sekundäre intrazerebrale Blutungen. Intrazerebrale Blutungen kommen typischerweise in den Basalganglien, dem Thalamus, dem Hirnstamm (v.a. Pons) oder dem Kleinhirn vor. Die Blutung wird von einer ödematösen Schwellung und Entzündung begleitet, die bei größeren Blutvolumina mit der Gefahr der Kompression des Hirnstammes einhergeht [13].

### **1.5 Epidemiologie von Schlaganfällen**

Der Schlaganfall ist die häufigste lebensbedrohliche neurologische Erkrankung. In den Industrienationen steht der Schlaganfall als Todesursache nach Herzerkrankungen und Tumorerkrankungen an 3. Stelle und ist zudem die häufigste Ursache für vorzeitige Invalidität [28]. Er macht 15% aller Todesfälle in Deutschland aus [29]. Die Häufigkeit von Schlaganfällen variiert stark zwischen verschiedenen Ländern und Bevölkerungsgruppen [30]. Dem Erlanger Schlaganfallregister zufolge liegt in Deutschland die jährliche Inzidenz bei 1,74/1000 Einwohnern (Frauen 1,47; Männer 2,01/1000) [31]. Im Jahr 2010 traten 262.425 Schlaganfälle auf, davon waren 196.426 Erstereignisse und 65.999 Reinsulte [32]. 2016 betrug die weltweite Schlaganfallprävalenz 80,1 Mio., von denen 5,5 Millionen starben [33]. Diese Ausführungen verdeutlichen, dass es sich beim Schlaganfall nicht um ein seltenes Ereignis handelt, sondern vielmehr um eine Volkskrankheit.

### **1.6 Symptome des Schlaganfalls in Abhängigkeit der Lokalisation**

Zu den typischen Symptomen des Schlaganfalls gehören eine plötzlich eintretende sensomotorische Ausfallsymptomatik der kontraläsionalen

Körperhälfte, d.h. Sensibilitätsstörungen und Paresen. Zudem zeigen sich häufig Sprach- und/oder Sprechstörungen, eine zentrale einseitige Gesichtslähmung (faziale Parese), Doppelbilder, Koordinationsstörungen, Sehstörungen oder (vor allem bei einer Hirnblutung) plötzlich auftretende Kopfschmerzen. Je nach betroffener Hirnarterie treten beim ischämischen Schlaganfall, häufig recht typische Schlaganfallsyndrome auf, die eine gute anatomische Zuordnung erlauben. Infarkte im Versorgungsgebiet der ACA (Arteria cerebri anterior) sind mit 3% aller ischämischen Schlaganfälle eher selten. ACA Infarkte gehen vor allem mit einer Schwäche der gegenseitigen unteren Extremität und der kontraläsionalen proximalen oberen Extremität einher. Des Weiteren tritt fast immer ein sensorisches Defizit der paretischen Extremität auf, welches jedoch schwächer ausgeprägt ist, als im Falle eines ACM Infarktes. Weitere typische Symptome sind Broca-Aphasie, Harninkontinenz, Antriebsminderung sowie emotionale Labilität bei allgemein ausgeprägten psychopathologischen Auffälligkeiten [34].

Da das Territorium der A. cerebri media das größte Versorgungsgebiet darstellt, sind Media-Infarkte besonders häufig. Sie sind gekennzeichnet durch eine kontraläsionale brachiofazial betonte sensomotorische Hemiparese sowie durch eine Aphasie im Falle eines Infarktes in der dominanten Hirnhälfte [34, 35].

Auf einen Verschluss der ACP sind ca. 10% aller ischämischen Schlaganfälle zurückzuführen. Die häufigsten Symptome eines ACP Infarktes sind motorische Beeinträchtigungen, Gesichtsfeldeinschränkungen, typischerweise in Form einer homonymen Hemianopsie sowie Bewusstseinsstörungen oder Agitation [36, 37]. Vertebrobasiläre Infarkte führen zu sogenannten Alteransyndromen. Die Basilaristhrombose tritt in 1-4% aller Schlaganfälle auf und führt zum sogenannten Basilarissyndrom, welches mit hoher Letalität einhergeht. Die häufigsten vertebrobasilären Symptome sind Augenbewegungsstörungen, Dysarthrie, Dysphagie, Ataxie, Extremitätenparesen und respiratorische Insuffizienz. Des Weiteren können Hirnnervenausfälle, Anisokorie, verschiedene Formen des Nystagmus, Koordinationsstörungen sowie Bewusstseinsveränderungen auftreten. Das Ausmaß an Symptomen reicht von isolierten Hirnnervenparesen bis zur Tetraplegie. In schweren Fällen können Koma oder ein locked-in-Syndrom auftreten [38].

## 1.7 Diagnostik des Schlaganfalls

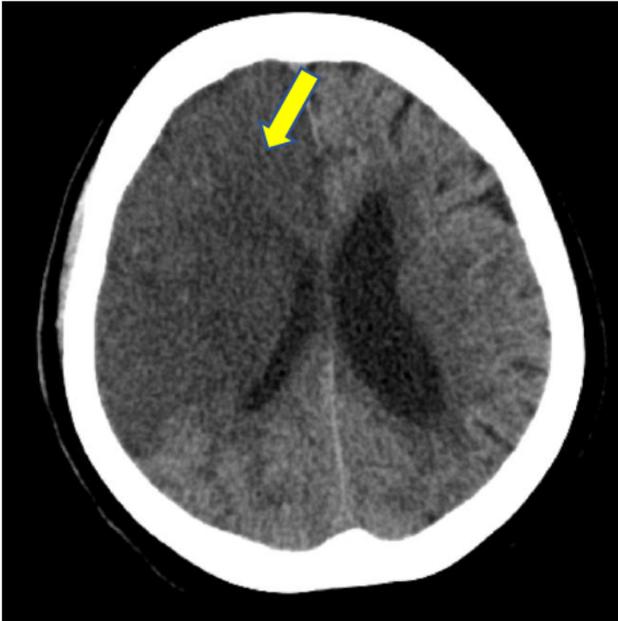
Im Zentrum der Diagnostik von akuten Schlaganfällen steht die kraniale Bildgebung. Im Falle eines akuten Schlaganfalls ist das CCT (Nativ CT des Schädels) der Goldstandard [39]. Das CCT ermöglicht als flächendeckend vorhandene, schnelle und einfach durchzuführende, hochauflösende Bildgebung die Möglichkeit, eine Blutung auszuschließen. Der Ausschluss einer intrazerebralen Blutung ist obligatorisch, weil sich die Therapie einer zerebralen Blutung grundsätzlich von der eines ischämischen Schlaganfalls unterscheidet. In einzelnen Fällen kann als Frühzeichen eines akuten Schlaganfalls ein hyperdenses Mediazeichen als Hinweis auf eine LVO (großer intrakranieller Gefäßverschluss) auftreten [39]. Eine Erweiterung des CCT ist die CTA (CT-Angiographie). Dabei handelt es sich um eine Computertomographie nach intravenöser Gabe eines Kontrastmittels, welches die hirnersorgenden Gefäße darstellt und Unterbrechungen oder Aussparungen, Okklusionen, Stenosen und Malformationen aufzeigt [39, 40]. Die CTA wird standardmäßig im Vorfeld der MT (mechanische Thrombektomie) zur Detektion einer LVO eingesetzt [41]. Zudem findet die CTA Anwendung im Rahmen der Detektion von atherosklerotischen Plaques in den Karotiden und den Hirngefäßen [40].

Nach der Akuttherapie wird im Rahmen der Ursachensuche eine kardiale Diagnostik (Langzeit-EKG, EKG, Echokardiographie) [42, 43] und eine Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien durchgeführt [44].

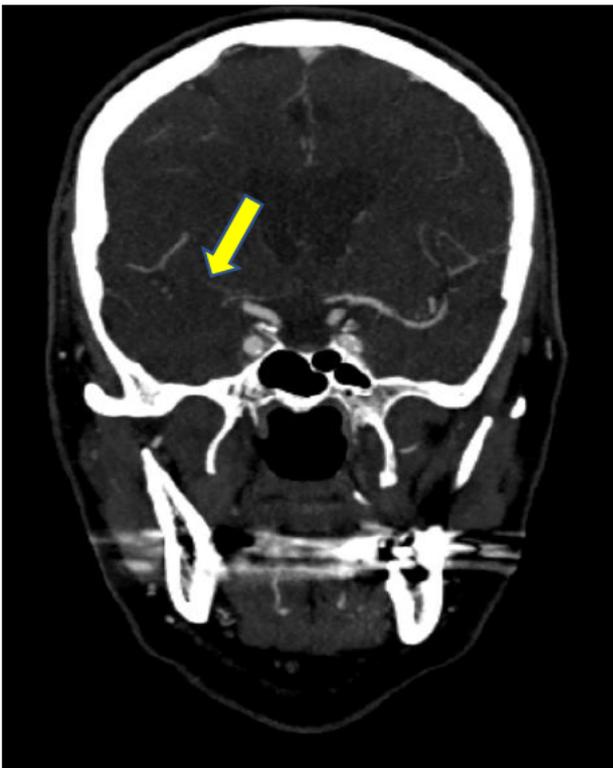
Lange Zeit war die intravenöse Thrombolyse mit rtPA die einzige Therapieoption ischämischer Schlaganfälle. Die Anwendung der CTA vor einer intravenösen Thrombolyse wurde zunächst kritisch betrachtet, da sie keinen direkten Einfluss auf das klinische Outcome des Schlaganfalls hatte und zu einer Verzögerung der Therapieeinleitung führte, in der das ischämische Hirnparenchym weiteren Schaden nahm [40]. Die Bedeutung der CTA änderte sich mit der Einführung der mechanischen Thrombektomie, da sich mit ihr das Vorliegen eines Gefäßverschlusses, dessen Lage und dessen Länge bestimmen lassen. Seit der Einführung der mechanischen Thrombektomie, ist die CTA essenzieller Bestandteil der Schlaganfalldiagnostik, da sie eine Selektion der Patienten, die prinzipiell für eine mechanische Thrombektomie in Frage kommen, erlaubt. [40].

Ein wichtiges bildmorphologisches Hilfsmittel ist der ASPECTS (**A**lberta **S**troke **P**rogram **E**arly **C**T **S**core), der zur Abschätzung des Infarktareals im CT bei Vorliegen eines Infarktes der A. cerebri media das Territorium in zehn verschiedene Lokalisationen einteilt. Zur Berechnung des Scores wird abhängig von der Anzahl der 10 ASPECTS Areale jeweils ein Punkt, für jedes betroffene Areal abgezogen. Folglich steht ein hoher ASPECTS-Wert für ein kleineres Infarktareal als ein niedriger ASPECTS-Wert [45].

**[Abb. 1] Nativ-CCT in axialer Schnitfführung bei ischämischem Schlaganfall im Territorium der A. cerebri media und A. cerebri anterior rechts (raumfordernder Effekt mit Kompression des rechten Seitenventrikels und leichter Mittellinienverlagerung)**



**[Abb. 2] CTA bei Verschluss des M1-Segmentes der A. cerebri media rechts**



Neben einer Schnittbild-basierten Gefäßdiagnostik kann auch die nicht-invasive und in den Händen erfahrener Untersucher sehr aussagekräftige TCCS (Transcranial colour-coded duplex sonography) Einsatz beim akuten Schlaganfall finden [44]. Da man für die Beurteilung der intrakraniellen Arterien des vorderen Kreislaufes aber auf ein ausreichendes temporales Schallfenster angewiesen ist, kann z.B. die Interpretation des Fehlens einer ACM schwierig sein (Gefäßverschluss vs. schlechtes Schallfenster). Daher wird in der Akuttherapie in der Regel auf eine CT Angiographie zurückgegriffen [44].

Im Anschluss an die Bildgebung wird bei V a. ischämischen Schlaganfall, umgehend die Akuttherapie eingeleitet [46].

## **1.8 Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls**

### **1.8.1 Intravenöse systemische Thrombolysen mit Alteplase (rtPA)**

Die systemische Thrombolysen beschreibt das medikamentöse Auflösen eines thrombotischen Gefäßverschlusses, durch die intravenöse Gabe von rtPA, Alteplase (Actilyse®). Diese Therapie ist heute die einzig zugelassene kausale (d.h. eine Rekanalisation anstrebende) medikamentöse Therapieoption bei einem ischämischen Schlaganfall. Alteplase bewirkt durch hydrolytische Spaltung eine Aktivierung des Plasminogens zu dem proteolytisch wirksamen Enzym Plasmin [47]. Plasmin bewirkt die Fibrinolyse durch enzymatische Spaltung der Fibrinpolymere in Fibrinmonomere. Laut aktueller Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist im Falle eines ischämischen Hirninfarktes die intravenöse Therapie mit rtPA (0,9 mg/Kg Körpergewicht) innerhalb von 4,5 h nach Symptombeginn empfohlen. 10% der Gesamtdosis werden hierbei als Bolus, die verbleibenden 90% als 60-minütige Infusion gegeben [48, 49]. Die intravenöse Thrombolysen stellt eine schnelle, wenig invasive und praktisch überall einsetzbare Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls dar. Nachteile der intravenösen Thrombolysen sind das Auftreten von Blutungskomplikationen (v.a. Hirnblutungen) in etwa 5% der Fälle. Sind mehr als 4,5h seit dem Symptombeginn vergangen, ist das Risiko, durch eine systemische Thrombolysen eine zerebrale Blutung hervorzurufen, signifikant erhöht, so dass bei einer vermutlich negativen Nutzen-Risiko Relation eine KI (Kontraindikation) vorliegt [48].

Weitere Kontraindikationen der intravenösen Thrombolysen sind z.B. eine Hirnblutung in der Vorgeschichte, eine therapieresistente Hypertonie in der Akutsituation (>185/110mmHg), eine intrakranielle / intraspinale OP in den letzten 3 Monaten oder eine akute oder kürzliche schwere Blutung [41, 49]. Auch bestehen im Falle einer vorangegangenen bakteriellen Endokarditis, Perikarditis oder Meningitis, einer Entbindung in den letzten 10 Tagen, einer nachgewiesenen ulzerativen Erkrankung im Gastrointestinaltrakt, bei Ösophagusvarizen sowie einer akuten Pankreatitis oder oralen Antikoagulation

(bei Marcumar zumindest falls INR >1,7 (International Normalized Ratio)) ebenfalls eine Kontraindikation [41, 49].

Ein Hauptproblem der intravenösen Therapie mit Alteplase ist die geringe Wahrscheinlichkeit der Wiedereröffnung einer intrakraniellen Arterie bei einem Gefäßverschluss über 8 mm Länge [50]. Aus diesem Grund sollte bei diesen häufig schwer betroffenen Patienten mit Verschluss einer proximalen intrakraniellen Arterie zusätzlich eine mechanische Thrombektomie mit vorheriger Bridging-Lyse durchgeführt werden [51].

### **1.8.2 Mechanische Thrombektomie (MT)**

Die MT beschreibt ein invasives Verfahren, bei dem LVOs in der Regel mittels eines Stent-Retrievers wiedereröffnet werden. Dieses Verfahren wird bisher vorwiegend bei thromboembolischem Verschluss des Carotis-T, der intrakraniell gelegenen ACI, der proximalen ACM (Arteria cerebri media), mit den Segmenten M1 und M2, der AB (Arteria basilaris) sowie der ACP (Arteria cerebri posterior) eingesetzt. Dabei wird ein Mikrokatheter mit Stent-Retriever am Thrombus vorbeigeführt, und anschließend der Stent geöffnet. Der durch den Stent fixierte Thrombus kann nun zurückgezogen und das Gefäß so wiedereröffnet werden [52].

2015 konnte in mehreren Studien (ESCAPE [53], EXTEND-IA[54], MR CLEAN[55], REVASCAT [56] und SWIFT-Prime [57]) die mechanische Thrombektomie bei Vorliegen einer LVO der alleinigen intravenösen Lysetherapie mittels rtPA als deutlich überlegen nachgewiesen werden. Daraus entstanden weitreichende Konsequenzen für die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls und die Versorgungssituation insgesamt. Mit Einführung der Thrombektomie wurde die Rate an Rekanalisierungen und das klinische Outcome von ischämischen Schlaganfällen maßgeblich verbessert [53-57]. Ähnlich wie die erfolgreiche Durchführung der systemischen i.v. Thrombolyse mit rtPA, ist auch die der MT zeitkritisch. Einzelne Patienten können aber nach aktueller Studienlage bis zu 24h nach Symptombeginn von einer MT profitieren [58]. Wichtig ist, dass die Thrombolyse die MT und die MT die Thrombolyse nicht verzögert. Günstig ist

eine hohe ASPECTS-Punktzahl (d.h. geringe Infarktfrühzeichen) [59]. Eine MT bei Patienten mit niedrigem ASPECTS-Wert ist jedoch nicht kontraindiziert. Dennoch empfiehlt die American Heart Association (AHA) eine MT nur bei einem ASPECT- Score von  $>6$  [49, 59]. Auch hohes Alter stellt keine Kontraindikation dar [49]. Eine MT sollte jedoch nur von ausgebildeten Interventionalisten durchgeführt werden (z.B. DGNR Zertifizierung Modul E) [49].

Der letztgenannte Punkt stellt eine große Herausforderung für die flächendeckende Schlaganfallversorgung in Deutschland dar und wird im nächsten Kapitel gezielt aufgegriffen.

## **1.9 Problematik der modernen Schlaganfalltherapie**

Auch aus ethischen Gründen sollten innovative Behandlungsmöglichkeiten wie die MT in allen Regionen verfügbar sein. Die Fachgesellschaften riefen zur Bildung von neurovaskulären Netzwerken auf, damit durch entsprechende Kooperationsvereinbarungen und ein durchdachtes Verlegungsmanagement auch Patienten aus kleineren Kliniken Zugang zu einer MT haben.

Erleidet ein Patient einen Schlaganfall, so kann dieser vom Rettungsdienst, aufgrund des für die systemische Lysetherapie zur Verfügung stehenden Zeitfensters von 4,5h umgehend in die zeitlich nächstgelegene Stroke Unit transportiert werden. Dort wird die wenig invasive und einfach zu handhabende systemische Lysetherapie mit rtPA durchgeführt, die bundesweit in  $>300$  zertifizierten regionalen Stroke Units zur Verfügung steht, aber auch in nicht zertifizierten Einrichtungen Anwendung findet [60]. Zeigt sich in der Bildgebung eine LVO und ergeben sich sonst keine Gründe dagegen, kann der Patient zusätzlich einer MT zugeführt werden. Da nicht jede Klinik über eine MT-Möglichkeit verfügt, müssen neurovaskuläre Netzwerke gegründet werden, die eine Region flächendeckend versorgen, so dass auch in ländlichen Gebieten Versorgungssicherheit besteht. In der Region Nordwest-Bayern und Baden-Württemberg wurde dazu das TRANSIT Stroke Netzwerk gegründet, auf das im nächsten Abschnitt noch genauer eingegangen wird. Eine MT kann im Rahmen

eines Sekundärtransports aus einer regionalen Stroke Unit ohne MT-Möglichkeit erfolgen (wo z.B. die Thrombolyse begonnen wurde).

Alternativ kann ein Patient aber auch durch direkte Anfahrt einer überregionalen Stroke Unit mit MT-Möglichkeit unter Umgehung der regionalen Stroke Unit versorgt werden. Durch die primäre Anfahrt einer näher gelegenen regionalen Stroke Unit kann, sofern der Patient zeitlich schneller dorthin gelangt, zeitnah eine Thrombolyse initiiert werden. Durch die primäre Anfahrt einer weiter entfernt gelegenen überregionalen Stroke Unit mit MT-Möglichkeit besteht hingegen durch den Wegfall des Sekundärtransports die Möglichkeit einer raschen MT, allerdings mit potenziell verzögerter Thrombolyse. Noch ist unklar, welches Vorgehen besser ist, da der Netto-Effekt von beiden Varianten gegenwärtig noch nicht hinreichend genau berechnet werden kann. Zukünftiges Ziel könnte es sein, anhand präklinisch angewandter Punktesysteme mit hoher Wahrscheinlichkeit die Patienten zu identifizieren, die vermutlich von einem Direkttransport in ein Schlaganfallzentrum mit Thrombektomie-Möglichkeit profitieren würden.

Bereits existierende präklinische Schlaganfallscores, (z.B. CPSS [61], 3 Item Stroke Scale [62], LAPSS [63], FAST [64], RACE [65]) die sich mit der Frage der Wahrscheinlichkeit, mit der in einer bestimmten Symptomkonstellation ein Schlaganfall oder eine LVO vorliegt, auseinandersetzen, sind in ihrer Aussagekraft umstritten und bisher flächendeckend noch nicht standardisiert im Einsatz. Insofern liegt hier noch Bedarf an weiterer Forschung v.a. bzgl. der Weiterentwicklung von präklinischen Scores.

## 1.10 TRANSIT- Stroke Netzwerk Nordwest Bayern

TRANSIT steht für *Transregionales Netzwerk für Schlaganfallintervention mit Telemedizin*. Das Netzwerk wurde aufgrund der bereits im vorherigen Abschnitt thematisierten Problematik der Schlaganfallversorgung 2011 in Unterfranken durch Kooperation aller Kliniken, die an der Schlaganfallversorgung der Region teilnehmen, ins Leben gerufen. Außerhalb von Unterfranken nehmen die Kliniken in Kronach (Oberfranken) und Wertheim (Baden-Württemberg) am Netzwerk teil.

Das Netzwerk besteht insgesamt aus dem Zusammenschluss von 12 Kliniken, die in Abhängigkeit der zu Verfügung stehenden Versorgungsmöglichkeiten in 3 Stufen eingeteilt werden:

- Stufe I Kliniken haben keine Stroke Unit und keine neurologische Hauptabteilung. Deshalb können sich Ärzte über das Netzwerk den telemedizinischen Rat der Stufe III Zentrumskliniken einholen. Zudem können Patienten mit einer entsprechend schweren Symptomatik zeitnah in eine Stufe II oder III Klinik verlegt werden.
- Stufe II Kliniken verfügen über eine zertifizierte regionale Stroke Unit und eine eigene neurologische Hauptabteilung. Bei Bedarf kann teleneurologisch eine Stufe III Klinik konsultiert werden.
- Stufe III Kliniken bieten die maximale Versorgung der Schlaganfalltherapie. Sie verfügen über eine zertifizierte überregionale Stroke Unit mit überregionaler Bedeutung. In diesen Kliniken stehen die personellen und logistischen Voraussetzungen mit Einbindung der neurochirurgischen, neuroradiologischen und gefäßchirurgischen Abteilungen zur interventionellen Diagnostik und Therapie zur Verfügung [66].

## 1.11 Fragestellung und Zielsetzung der Dissertation

Aufgrund der in Deutschland vorliegenden Lebenszeitprävalenz von 2,9% einen Schlaganfall zu erleiden und der noch immer unzureichenden Datenlage bezüglich der präklinisch zuverlässigen Identifikation von LVOs widmet sich die Studie der Frage, ob präklinisch anhand eines symptomorientierten Schlaganfallscores, die Wahrscheinlichkeit eines großen intrakraniellen Gefäßverschlusses mit hinreichender Präzision vorhergesagt werden kann. Auf Basis dieser Vorhersage besteht prinzipiell die Möglichkeit, den Patienten unmittelbar und ohne Verzögerung in ein überregionales Schlaganfallzentrum, in dem die für den Patienten notwendige MT erfolgt, zu bringen, auch wenn dies bedeutet, einen längeren Weg in Kauf nehmen zu müssen und somit ggf. eine Thrombolyse zu verzögern [67]. Um dieser Frage nachzukommen, wurde eine monozentrische Querschnittstudie an der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg, einer Klinik der Maximalversorgung, durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurden die Parameter gängiger Schlaganfallscores bezogen auf die präklinischen Symptome der Patienten mittels eines Fragebogens erhoben, um diese anschließend innerhalb des Studiensettings miteinander zu vergleichen. Ziel der Studie war es auch, aus den aussagekräftigsten Einzelitems bisheriger Schlaganfallscores einen neuen Score zu evaluieren, dessen Odds Ratio, Spezifität und Sensitivität in dem gewählten Setting den bereits existierenden und publizierten Scores überlegen ist.

Auf die Frage, ob präklinisch ein Schlaganfall mittels eines Scores zuverlässig von Stroke Mimics abgegrenzt werden kann, geht die Dissertation nur kurz ein, da hier bereits gängige Scores evaluiert wurden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Rekrutierung der Patienten**

Im Zeitraum vom 02/2015 bis 01/2018 erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Rettungsdienst, den begleitenden Notärzten und dem Pflegepersonal der Stroke Unit die Rekrutierung von Patienten, die mit V. a. Schlaganfall in die Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Würzburg eingeliefert wurden. Als Voraussetzung und Vorbereitung der Studie wurde ein Antrag bei der Ethikkommission der Universitätsklinik gestellt (Ethikantrag *Präklinische Scores\_28112015*) und positiv beschieden.

Um die präklinische Alltagssituation möglichst genau zu erfassen, erfolgte die Datenerhebung von Patienten mit Verdacht auf einen Schlaganfall mittels eines Fragebogens. Dieser wurde vom Pflegepersonal der Notaufnahme und der Stroke Unit, an Rettungsdiensthelfer, Rettungsassistenten und Notärzte übergeben. Die Übergabe erfolgte dabei unmittelbar nach der Einlieferung des Patienten in die neurologische Notaufnahme, da hier gewissermaßen Präklinik und Klinik aufeinandertreffen. Die im Fragebogen gesammelten Daten erfassten die präklinischen Symptome, mit denen der Patienten vom Rettungsdienst aufgefunden wurde. Nach der Akutversorgung und der anschließenden Verlegung des Patienten auf die Stroke Unit, Intensivstation oder Normalstation erfolgte die Aufklärung mit schriftlicher Bestätigung des Einverständnisses der Patienten.

### **2.2 Aufklärung der Patienten**

Die Aufklärung der Patienten erfolgte innerhalb von 24-72 Stunden auf der Stroke Unit, der Intensivstation oder nach Verlegung des Patienten auf Normalstation, um eine Zeitverzögerung in der Akutversorgung des Schlaganfalls eines Patienten zu verhindern. Die Patienten wurden ausführlich über die Fragestellung, den Inhalt, den Hintergrund, den Ablauf, die Datenverarbeitung,

sowie den Aufbau der Studie aufgeklärt. Jeder Patient wurde darauf hingewiesen, dass er zu jeder Zeit mündlich die schriftliche Einwilligung widerrufen kann. Der Patient erhielt eine Kopie der Einwilligungserklärung sowie ein Teilnehmerinformationsblatt, indem der medizinische Hintergrund und die Durchführung dieser Studie verständlich beschrieben wurde. Die Fragebögen wurden anschließend mit der unterschriebenen Aufklärung im Arztzimmer der Stroke Unit in einem verschließbaren Schrank aufbewahrt. Bereits erfasste Daten von Patienten, die letztlich kein Einverständnis gaben bzw. geben konnten, sind nicht mit in die Auswertung einbezogen worden.

## 2.3 Erläuterung des Fragebogens

Die Datenerhebung der studienrelevanten Patientendaten erfolgte mittels eines eigens für die Studie zusammengestellten Fragebogens. Er umfasst die Einzelitems folgender Scores NIHSS [22], MRS [68], CPSS [61], FAST [64], LPSS [63], RACE [65], 3ISS [62].

 Kann man mit präklinischen Schlaganfall-Scores Verschlüsse großer Arterien im Gehirn vorhersagen?			
Patient-Name:	Datum:		
<i>Bitte kreisen Sie die zutreffenden Antworten ein!</i>			
Ausgefüllt von:	Notarzt	Rettungsdienst	
Bel Pat. ist eine Epilepsie bekannt	ja	nein	unbek.
Symptombdauer unter 24h	ja	nein	unbek.
Pat. war vor Ereignis an Rollstuhl/Bett gebunden	ja	nein	unbek.
Blutzucker zwischen 60 und 400 mg/dl	ja	nein	unbek.
Pat. hat eine Bewusstseinsstörung	ja	nein	unbek.
	wenn ja:	mild	schwer
Pat. ist orientiert zum eigenen Alter?	ja	nein	unbek.
Pat. ist orientiert zum Monat?	ja	nein	unbek.
Pat. befolgt Aufforderungen (z.B. Augen schließen? Faust machen?)	beide befolgt	eine befolgt	keine befolgt
			unbek.
Pat. erkennt akut aufgetretenen Defizite	ja	nein	unbek.
Pat. erkennt seinen linken Arm	ja	nein	unbek.
Halbsseitenlähmung? ja nein unbek. wenn ja: mild schwer			
Einseitige Schwäche der mimischen Muskulatur? ja nein unbek. wenn ja: mild schwer			
Händedruck? normal abgeschwächt gar nicht unbek.			
Einseitige Schwäche beim Armvorhalten (10s)? ja nein unbek. wenn ja: Re / Li / Beide wenn ja: mild (langames Sinken) ausgeprägt (rasches Sinken) komplett			
Schwäche beim Beinvorhalten (5s)? ja nein unbek. wenn ja: Re / Li / Beide mild (langames Sinken) ausgeprägt (rasches Sinken) komplett			
Pat. hat Sprach-/Sprechstörung ja nein unbek.			
Blick-/Kopfwendung bzw. Blickbevorzugung? ja nein unbek. wenn ja: unvollständig (mit Restbewegung) komplett			
Sehstörung (Gesichtsfeld einschränkung) ja nein unbek.			
<b>VIELEN DANK FÜR IHRE MITHILFE!!!</b>			

Die Parameter [Bei dem Patienten ist eine Epilepsie bekannt], [Symptomdauer unter 24h], [Patient war vor dem Ereignis an Rollstuhl/Bett gefesselt], [Blutzucker zwischen 60 und 400 mg/dl], [Patient ist orientiert zum eigenen Alter], [Patient ist orientiert zum Monat], [Patient erkennt eigene Defizite], [Patient erkennt seinen linken Arm], [Patient hat Sprach-, Sprechstörung] und [Sehstörung (Gesichtsfeldeinschränkung)] sind binomial kodiert, während die Parameter [Patient hat eine Bewusstseinsstörung], [Patient befolgt Aufforderungen], [Halbseitenlähmung], [Einseitige Schwäche der mimischen Muskulatur], [Händedruck], [Einseitige Schwäche beim Armvorhalten], [Einseitige Schwäche beim Beinvorhalten], [Blick- /Kopfwendung bzw. Blickbevorzugung] multinomial kodiert sind, bzw. mehr als zwei Kategorien aufweisen. Um die Fragebögen den entsprechenden Patienten zuordnen zu können, erfolgte eine Kodierung in numerisch aufsteigender Zahlenfolge nach dem Schema 0.0.1, 0.0.2, 0.0.3. Dabei wurde jedem Patienten in pseudonymisierter Form eine Nummer zugeordnet, die in allen weiteren Dokumenten aus Datenschutzgründen zur Identifikation des Patienten genutzt wurde. Das Verschlüsselungsdokument verblieb zu jeder Zeit auf den Computern bzw. im Netzwerk der Klinik. Der Fragebogen wurde anschließend in einer Excel Tabelle digitalisiert, wobei jedem Parameter des Fragebogens eine Spalte und jedem Patienten eine Zeile zugeordnet wurde.

## **2.4 Erläuterung des Exceltabelle**

Die Exceltabelle umfasst 53 Spalten und 216 Zeilen, wobei Spalte 1 der Patientenkodierung und Zeile 1 der Parameterbeschriftung dient. Für die Kodierung der Parameter des Fragebogens wurde eine einheitliche, ganzzahlige Kodierung verwendet. Bei allen mit *Ja* oder *Nein* zu beantwortenden Fragen wurde Ja mit 1 und Nein mit 0 kodiert. Bei binomialen Variablen kodiert der Wert 0 in der Regel den physiologischen Zustand, während 1 den pathologischen Zustand beschreibt. Liegt eine multinomiale Kodierung vor, so beschreibt der Wert 0 den physiologischen Zustand, der Wert 1 eine milde, der Wert 2 eine ausgeprägte und der Wert 3 eine vollständige bzw. komplette Symptomatik. Alle

unbekannten Werte erhielten die Ziffer 9. Im Falle der Parameter „*Einseitige Schwäche beim Armvorhalten*“ und „*Einseitige Schwäche beim Beinvorhalten*“ wurden jeweils für die Unterteilung in: *Rechter Arm bzw. rechtes Bein, linker Arm bzw. linkes Bein sowie beide Arme bzw. beide Beine* eine eigene Spalte in der Exceltabelle angelegt. Die im Fragebogen enthaltenen und in die Exceltabelle übertragenen Parametern wurden um folgende Werte erweitert: [Alter des Patienten], [Cut-Off Werte des Alters], [Geschlecht], [großer Infarkt], [Lyse], [Thrombektomie], [CT-Angiographie], [MR-Angiographie], [NIHSS bei Aufnahme], [Cut-Off des NIHSS bei Aufnahme], [NIHSS bei Entlassung], [Cut-Off NIHSS bei Entlassung], [Modified Rankin Scale bei Aufnahme], [Modified Rankin Scale bei Entlassung], [Ischämischer Schlaganfall], [Symptomursache], [TIA], [Welcher Gefäßverschluss liegt vor], [TOAST Klassifikation], [Zuverlegung des Patienten], [Cincinnati Prehospital Stroke Scale], [Cut-Off Cincinnati Prehospital Stroke Scale], [Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale], [Cut-Off Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale], [3 Item Stroke Scale], [Cut-Off 3 Item Stroke Scale], [Face Arm Speech Test], [Cut-Off Face Arm Speech Test], [Los Angeles Prehospital Stroke Screen], [Cut-Off Los Angeles Prehospital Stroke Screen]. Die Berechnung der genannten scores erfolgte aus den im Fragebogen enthaltenen Symptomen. Die Datenextraktion erfolgte dabei aus den im KIS (Klinikinformationssystem) archivierten Aufnahmeberichten der Notaufnahme und den Entlassungsbriefen der Stroke Unit bzw. der Normalstation. Die Cut-Off Bereiche der jeweiligen Variablen wurden von bereits in publizierten Studien wie folgt übernommen:

- NIHSS: 1: [0], 2: [1-5], 3: [6-15], 4: [16-20], 5: [>20]; [69];
- 3ISS: 1: [0-3], 2: [4-6]; [62];
- RACE: 1: [0-3], 2: [4-9]; [65];
- FAST: 1: [0-3], 2: [4-5]; [64]
- LAPSS: 1:[1-5], 2: [6]; [63]

Nach Abschluss der Exceltabelle wurde diese in IBM SPSS Statistics 25 konvertiert, um die statistische Auswertung durchzuführen.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 25. Zur Berechnung der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeitstabellen und Kreuztabellen angefertigt [Tab. 1-7]. Die statistische Signifikanz, die OR (Odds Ratio) und das KI (Konfidenzintervall) [Tab. 8-25] wurde mittels Kreuztabellen, Chi-Quadrat-Test und logistischer Regression ermittelt. Als Signifikanzniveau wurde dabei  $\alpha = 0,05 = 5\%$  festgelegt. Das Konfidenzniveau beträgt 95%. Im Rahmen der Berechnung der Statistik erfolgten statistische Anpassungen. So wurde aufgrund der spezifischen Subgruppenanalyse einiger Parameter (Komplette Armschwäche re., Komplette Beinschwäche re. in [Tab. 8]), die den Wert 0 aufwiesen, in der Kreuztabelle 0,5 addiert, um einen Näherungswert der OR errechnen zu können.

Aufgrund der schweren Bewusstseinsstörung der Patienten mit ausgeprägter Symptomatik, konnten Arm- und Beinhaltversuche nicht durchgeführt werden. Um dennoch eine möglichst genaue Symptomerfassung zu ermöglichen, wurde in allen Fällen, in denen im Fragenbogen eine schwere Bewusstseinsstörung ermittelt wurde, für die Subitems [Arm- bzw.- Beinschwäche] der Maximalscore von 3 Punkten gewertet. Die Berechnung der Vergleichscores [FAST], [CPSS], [LAPSS] [3ISS] und [RACE] aus den mittels Fragebogen erhobenen Symptomen erforderte eine Anpassung der Kodierung, da diese sich von score zu score unterscheidet. So wird im Falle des FAST und der CPSS das Vorliegen eines Symptoms unabhängig von dessen Ausprägung mit 1 kodiert, während in der 3ISS eine Unterteilung in milde Symptomatik (1) und ausgeprägte Symptomatik (2) erfolgt. Demzufolge sollte ein höherer Scorewert eine pathologischere Symptomatik kodieren. Damit sich dies kontinuierlich durch alle Subitems fortsetzt, mussten die Fragen: [Patient erkennt seinen linken Arm], [Patient erkennt seine eigenen Defizite], in die negative Form abgeändert werden [Patient erkennt seinen linken Arm nicht] bzw. [Patient erkennt seine eigenen Defizite nicht], so dass eine „1“ die Frage mit ja beantwortet und somit einen pathologischen Zustand kodiert.

## **2.6 Neurologische Scores**

Scores sind ein wichtiger Bestandteil in der Quantifizierung von Symptomen und der Einordnung von Erkrankungen. Daher werden sie fachübergreifend in allen Bereichen der Medizin eingesetzt. In der Schlaganfallmedizin spielen insbesondere der NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) und die mRS (modified Rankin Scale) eine wichtige Rolle. Zunehmend werden aber auch neue, innovative Scores erforscht, beispielsweise um Schlaganfälle präklinisch zu erkennen oder einzuordnen [61, 63, 64].

### **2.6.1 Modified Rankin Scale (mRS)**

Die mRS ist ein score, der das Ausmaß der Einschränkung im Alltag aufgrund einer Behinderung in Folge eines Schlaganfalls, quantitativ darstellt. Der score reicht von 0-6. Ein Wert von 0 beschreibt Symptomfreiheit, während ein Wert von 5, eine schwere Behinderung mit Inkontinenz und Notwendigkeit der Betreuung und Pflege beinhaltet. Ein Wert von 6 steht für den Tod durch Apoplex [68, 70]. Im Rahmen der Studie erfolgte die Bestimmung der mRS bei Aufnahme und Entlassung eines jeden Patienten.

## 2.6.2 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Der NIHSS ist ein etabliertes Bewertungssystem des Ausmaßes der klinischen Symptomatik eines Schlaganfallpatienten. Der Summenscore beruht auf der Beurteilung verschiedener Subitems. Je nach Ausmaß des Defizits werden in aufsteigender Reihenfolge Punkte für jeden Parameter verteilt. Der höchste zu erreichende Score ist 42, der niedrigste 0 [71, 72].

Beurteilt werden:

- Vigilanz 0-3
- Orientierung 0-2
- Befolgung von Aufforderungen 0-2
- Okulomotorik 0-2
- Gesichtsfeld 0-3
- Faziale Parese 0-3
- Motorik der Arme: re. 0-4
- li. 0-4
- Motorik der Beine: re 0-4
- li 0-4
- Ataxie 0-2
- Sensibilität 0-2
- Sprache 0-3
- Dysarthrie 0-2
- Neglect 0-2

Der NIHSS wird klinisch und wissenschaftlich verwendet, um den klinischen Schweregrad von Schlaganfällen standardisiert zu bestimmen [71, 72].

### **2.6.3 Face Arm Speech Test (FAST)**

Der FAST wurde 1988 entwickelt und dient als Training für Rettungspersonal und Ärzte, um Schlaganfälle präklinisch möglichst schnell erkennen zu können und zeitnah einer i.v. Lysetherapie zugänglich zu machen. Er umfasst die Parameter *faziale Parese*, *Armschwäche* sowie *Aphasie*. Bis zur Entwicklung des FAST waren die CPSS und der LAPSS die am meisten angewandten und mit der höchsten Evidenz belegten scores [64].

Zur Berechnung des FAST fand ein score von 0-3 Anwendung, wobei die Parameter *Aphasie*, *faziale Parese* sowie *Armschwäche* mit jeweils einem Punkt bewertet wurden. Auch für Laien bietet sich der sehr einfache Score an und wird in öffentlichen Informationsveranstaltungen für die Allgemeinbevölkerung häufig erwähnt.

### **2.6.4 Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS)**

Die CPSS ist ein binomialer Summenscore zur präklinischen Identifikation von Schlaganfällen. Sie wurde 1997 aus dem NIHSS abgeleitet und besteht aus den 3 Subitems: *Faziale Parese*, *Armparese* und *Dysarthrie*. Jedes dieser Symptome, wird bei positivem Vorliegen mit einem Punkt bewertet, so dass ein Maximalscore von 3 Punkten erreicht werden kann [61]. Ähnlich wie beim FAST liegt eine binomiale Kodierung bestehend aus 0 und 1 vor, wobei 1 für das Vorliegen eines Symptoms spricht und 0 den physiologischen Zustand kodiert [61].

### 2.6.5 Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS)

Der LAPSS ist ein 1998 evaluierter multinomialer Summenscore, der die präklinische Identifikation eines Schlaganfalls ermöglichen und damit die Transportdauer verkürzen soll, um dem Patienten in der Klinik möglichst schnell eine adäquate Therapie zukommen zu lassen. Die in dem Score berücksichtigten Parameter sind [73]:

- *Alter > 45 Jahre*
- *Keine Epilepsie in der Vorgeschichte*
- *Symptombdauer unter 24h*
- *Patient war nicht hospitalisiert*
- *Blutzucker ist zwischen 60 mg/dl und 400 mg/dl.*
- *Einseitige faziale Parese / abgeschwächter Händedruck / Armschwäche oder andere, zu beobachtende motorische Asymmetrien. [63]*

### 2.6.6 3- Item Stroke Scale (3ISS)

Die 3ISS ist ein multinomialer Summenscore zur präklinischen Identifikation einer LVO. Der Score reicht von 0-6 und besteht aus den Parametern: *Bewusstseinslage*, *Kopf-/Blickdeviation* und *Hemiparese*. Jeder Parameter wurde mit einem Wert zwischen 0 und 2 beurteilt. Bezogen auf Bewusstseinslage wurde mit 1 (milde Bewusstseins Einschränkung), durch Schmerzen erweckbar oder nicht erweckbar mit 2 Punkten (ausgeprägte Bewusstseins Einschränkung) bewertet. Die Unterteilung der Blickdeviation erfolgte in unvollständig (1) und komplett (2). Die Hemiparese wurde durch 10 Sekunden Arm- und Beinhalteversuch getestet, wobei innerhalb der 10 Sekunden ein Absinken des jeweiligen Armes *und* Beines einer Seite sowie des Armes *oder* des Beines einer Seite als mild (1) bewertet wurde. Konnte die Extremität nicht oder kaum gegen die Schwerkraft gehoben werden, erfolgte die Klassifikation als ausgeprägt (2) [62].

### **2.6.7 Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale (RACE) for Stroke**

Die RACE- Scale ist ein Summenscore, der von 0-9 reicht und zur Identifikation von LVOs dient. Die Parameter des Scores sind: *Faciale Parese, motorische Armfunktion, motorische Beinfunktion, Kopf- und Blickdeviation* sowie *Aphasie* und *Agnosie*, wobei das Subitem *Aphasie* im Falle einer *Hemiparese rechts* und *Agnosie* im Falle einer *Hemiparese links* zur Beurteilung herangezogen wird werden. Dabei setzt sich Agnosie aus Asomatognosie, mit der Frage, ob der Patient *seinen linken Arm erkenne*, und Anosognosie mit der Frage, ob der Patient *seine Einschränkung erkenne*, zusammen [65].

## **2.7 Definition der NLVO und der LVO**

Die Dissertation beschäftigt sich mit der Frage, ob der Rettungsdienst präklinisch anhand eines symptomorientierten Schlaganfallscores die Wahrscheinlichkeit einer LVO mit hinreichender Präzision vorhersagen kann. Folglich muss eine klare Abgrenzung der Patienten mit LVO durchgeführt werden. Dafür wurden die Gruppen der Patienten mit ischämischem Schlaganfall in die Subgruppen: Patienten mit NLVO und LVO unterteilt. Zu der Gruppe der LVO zählen alle Patienten, bei denen in der CTA der Verschluss des intrakraniell gelegenen Teils der A. carotis interna, des Carotis-T, des M1-Segmentes und des M2-Sgmentes der A. cerebri media, der A. basilaris oder der A. cerebri posterior nachgewiesen werden konnte. Patienten, bei denen ein solcher Gefäßverschluss nicht nachgewiesen werden konnte, wurden in die Gruppe NLVO subsummiert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

Der folgende Abschnitt beschreibt die Studienpopulation und bezieht sich dabei auf die Anzahl der Patienten, deren Alters- und Geschlechtsverteilung sowie deren Diagnosen.

Die Tabelle [Tab. 1] zeigt die Anzahl der durch den Rettungsdienst ausgefüllten Fragebögen und die Anzahl der Patienten, die in die Studienteilnahme eingewilligt haben. Von 305 ausgefüllten Fragebögen willigten 215 Patienten in die Studienteilnahme ein. In 90 Fällen konnte aus verschiedenen Gründen keine Aufklärung erfolgen: Aufgrund fehlender Patientendaten (Name und Geburtsdatum) konnten 30 Fragebögen keinem Patienten zugeordnet werden. In 35 Fällen wurden die Patienten entlassen, bevor eine Aufklärung erfolgt war. Infolge der schweren Symptomatik waren 23 Patienten nicht aufklärungsfähig. Eine Ablehnung nach einer Aufklärung erfolgte nur in 2 Fällen.

**[Tab. 1] Anzahl der ausgefüllten Fragebögen und der Einwilligungserklärungen der Patienten**

Anzahl	Ausgefüllte Fragebögen	Eingewilligte Patienten
Häufigkeiten	305	215

Tabelle [Tab. 2] bezieht sich auf die Geschlechtsverteilung der Patienten innerhalb der Studienpopulation. Von 215 Teilnehmern, waren 128 (59,5%) männlich und 87 (40,5%) weiblich.

**[Tab. 2] Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation**

<b>Geschlechterverteilung</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Häufigkeiten	128 (59.5%)	87 (40,5%)

Neben den in den Tabellen [Tab. 1] und [Tab. 2] aufgeführten Häufigkeiten bezüglich der Fragebögen und der Geschlechtsverteilung spielt auch die Altersverteilung der Population eine Rolle.

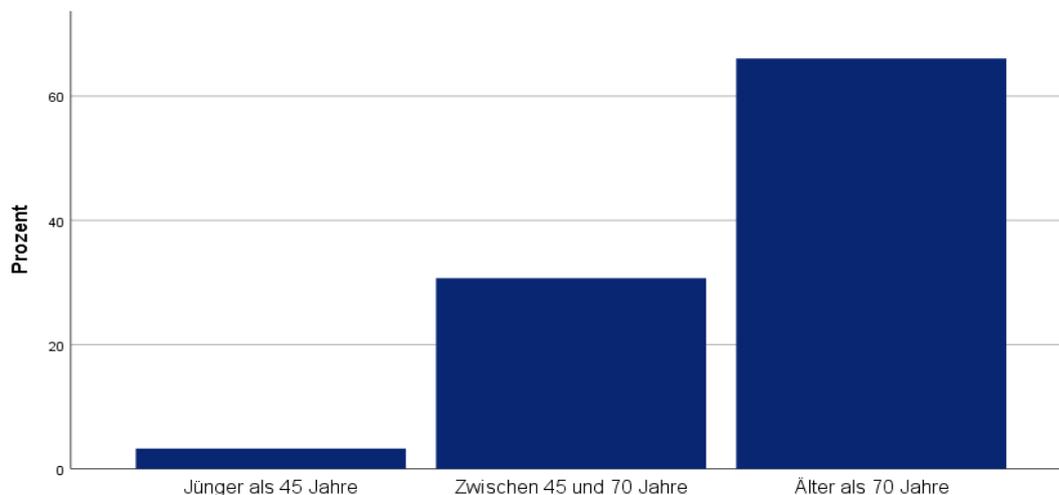
Zur vereinfachten Darstellung wurden die Cut-Off Werte für die Altersverteilung folgendermaßen festgelegt:

1. <45 Jahre
2. 45-70 Jahre
3. >70 Jahre

**[Tab. 3] Prozentuale Altersverteilung der Patienten innerhalb der Studienpopulation**

Cut-Off des Alters (Jahre)	<45	45-70	>70	Mittel
Häufigkeit	7 (3,2%)	66 (30,7%)	142 (66%)	72,9

**[Diag. 1]: Prozentuale Altersverteilung der Patienten innerhalb der Studienpopulation**



Die Altersverteilung der Patienten [Tab. 3], [Diag. 1] zeigt, dass die Cut-Off Gruppe der >70-jährigen mehr als 20-mal so viele Patienten zählt, als die Gruppe der <45-jährigen und mehr als doppelt so viele Patienten, als die Gruppe der 45-70-jährigen. Während [Tab. 3] die Altersverteilung der Patienten in der Population darstellt, zeigt [Tab. 4] die Relation zwischen den Cut-Off Gruppen des Alters und den unterschiedlichen Diagnosen. Da sich die Studie mit präklinischen Scores zur Detektion von Schlaganfällen und LVOs auseinandersetzt, ist das Verhältnis von Stroke Mimics zu Schlaganfällen sowie die Häufigkeit von LVOs in den unterschiedlichen Altersgruppen, von hoher Relevanz.

**[Tab. 4] Häufigkeit der unterschiedlichen Diagnosen in Abhängigkeit des Alters**

	Alter <45	Alter 45-70	Alter >70	Gesamtanzahl 215 (100%)
Schlaganfall	2	48	90	140 (65,1%)
Ischämischer Schlaganfall	2	39	85	126 (58,6%)
Zerebrale Blutung	0	9	5	14 (6,5%)
NLVO	1	21	50	72 (33,5%)
LVO	1	18	35	54 (25,1%)
Stroke Mimic	3	7	34	44 (20,5%)
TIA	2	11	18	31 (14,4%)

Vergleicht man die in der [Tab 4] aufgeführten Diagnosen innerhalb der unterschiedlichen Altersgruppen, so zeigt sich in der Altersgruppe der <45-jährigen am häufigsten Stroke Mimics, gefolgt von TIAs und ischämischen Schlaganfällen. Zerebrale Blutungen lagen nicht vor. In der mittleren Altersgruppe, der 45-70-jährigen, wurden ischämische Schlaganfälle am häufigsten diagnostiziert, gefolgt von TIAs. Stroke Mimics und Blutungen traten hingegen seltener auf.

Auch in der Gruppe der >70-jährigen traten mehr ischämische Schlaganfälle als Stroke Mimics auf. TIAs und zerebrale Blutungen wurden deutlich seltener diagnostiziert.

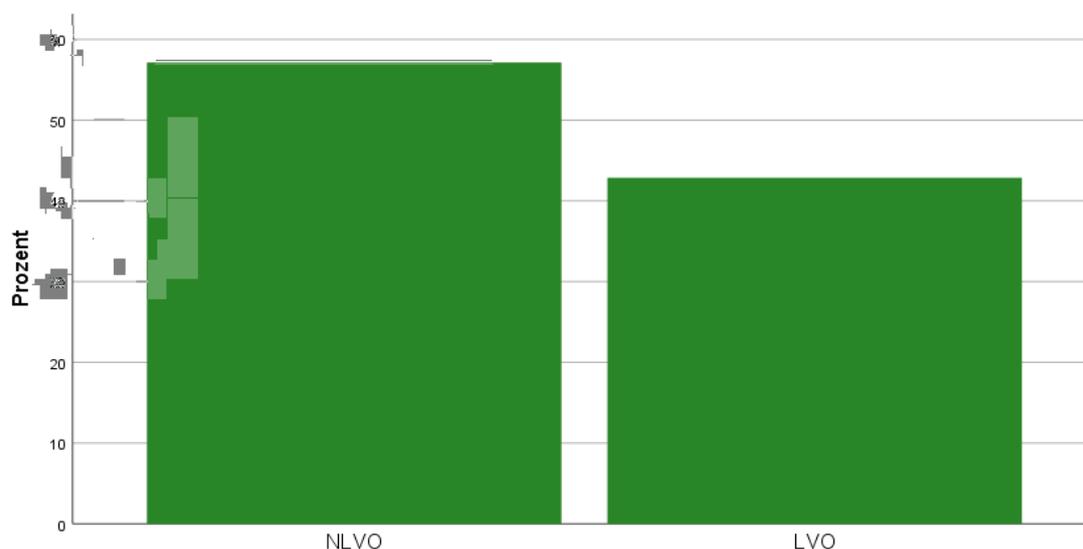
Vergleicht man innerhalb der Gruppe der ischämischen Schlaganfälle die Relation zwischen NLVOs und LVOs, so zeigt sich in der Studienpopulation, dass die Wahrscheinlichkeit eine LVO zu erleiden, mit Zunahme des Alters sinkt: <45 Jahre: (1:1), 45-70 Jahre: (7:6), >70 Jahre: (10:7).

**[Tab. 5] Häufigkeit der LVO und die Anzahl der durchgeführten Thrombektomien bezogen auf deren Lokalisation.**

Lokalisation der LVO	A. carotis interna (intrakraniell)	Carotis T	Segmente der A. cerebri media	A. cerebri posterior	A. basilaris
Anzahl der LVO	10	6	M1: 18 M2: 12	2	6
Thrombektomien in Abhängigkeit der Lokalisation	6	4	M1: 10 M2: 2	1	3

Aus [Tab. 5] lässt sich entnehmen, dass es in der Population große Unterschiede bezüglich der Anzahl unterschiedlicher, thrombektomierbarer LVOs gibt. Am häufigsten traten Verschlüsse des M1- (18), des M2- (12) Segmentes und der intrakraniell gelegenen A. carotis interna (10) auf, gefolgt von Okklusionen des Carotis T (6), der A. basilaris (3) und der A. cerebri posterior (1). Vergleicht man die absolute Zahl an Thrombektomien, so wurden Thromben aus dem M1-Segment am häufigsten thrombektomiert (10), gefolgt von der A. carotis interna (6) und dem Carotis T (4). Relativ gesehen erfolgten die meisten Thrombektomien bei Verschlüssen des Carotis T (3:2) und der intrakraniell gelegenen A. carotis interna (5:3), während die Thrombektomierate bei Verschlüssen des M2-Segmentes mit einem Verhältnis von (6:1) an niedrigsten war.

**[Diag.2] Prozentuale Verteilung von NLVO und LVO innerhalb der Population der ischämischen Schlaganfälle**



Innerhalb der Population der ischämischen Schlaganfälle **n = 126 (100%)** traten **n = 72 (57,1%) NLVOs** und **n = 54 (42,9%) LVOs** auf.

**[Tab. 6] Häufigkeiten der Bildgebungen CT-Angiographie und MR-Angiographie sowie den Therapien: i.v. Thrombolyse und mechanische Thrombektomie**

<b>Bildgebung insgesamt</b>	<b>CTA</b> 87	<b>MRA</b> 56
<b>Therapie insgesamt</b>	<b>Systemische i.v. Thrombolyse</b> 65	<b>Thrombektomie</b> 26
<b>Bildgebung bei ischämischem Schlaganfall</b>	<b>CTA</b> 66 (52,4%)	<b>MRA</b> 34 (27%)
<b>Therapie bei ischämischem Schlaganfall</b>	<b>Systemische i.v. Thrombolyse</b> 62 (49,2%)	<b>Thrombektomie</b> 26 (20,6%)

Insgesamt wurden in 87 Fällen eine CT-Angiographie durchgeführt. Davon lag bei 66 Patienten ein ischämischer Schlaganfall vor. Somit wurden bei 52,4% aller Patienten mit ischämischem Schlaganfall eine CTA durchgeführt. Im Unterschied dazu wurden insgesamt 56 MR-Angiographien durchgeführt, bei denen in 34 Fällen ein ischämischer Schlaganfall vorlag. Folglich wurden bei 27% aller Patienten mit ischämischem Schlaganfall eine MRA durchgeführt. Eine

systemische i.v. Thrombolyse erfolgten in 62 Fällen. In 3 Fällen wurde im Nachhinein ein ischämischer Schlaganfall ausgeschlossen. Bei allen 26 Thrombektomien lag ein ischämischer Schlaganfall vor.

### **3.2 TOAST Klassifikation der Patienten mit ischämischem Schlaganfall**

Die Ätiologie von ischämischen Schlaganfällen beeinflusst die Prognose, das klinische Outcome und die Therapie [74]. Folglich sollte bei jedem Patienten im Rahmen der diagnostischen Abklärung eine Ursachensuche betrieben werden [42-44]. Die TOAST Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) ist eine Einteilung der wichtigsten Ätiologien von ischämischen Schlaganfällen:

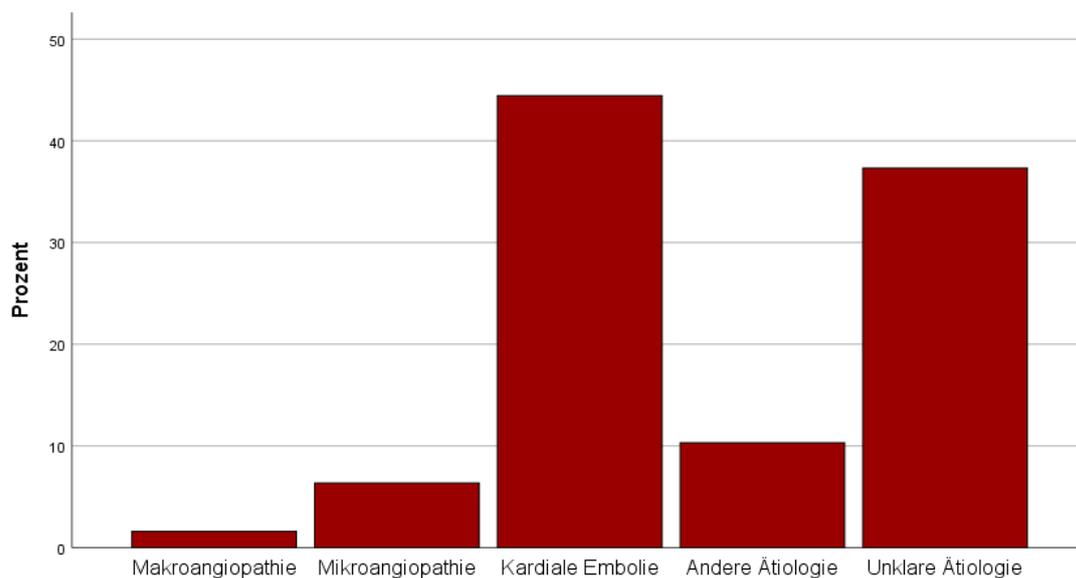
1. Makroangiopathische Ätiologie
2. Mikroangiopathische Ätiologie
3. Kardiale Embolie
4. Andere Ätiologie
5. Unklare Ätiologie

Als gut etablierte Einteilung der wichtigsten Ätiologien, wurde die TOAST Klassifikation in unserer Studienpopulation erhoben [74].

**[Tab. 7] TOAST Klassifikation der Patienten mit ischämischem Schlaganfall**

Makroangiopathisch	Mikroangiopathisch	Kardiale Embolie	Andere Ätiologie	Unklare Ätiologie
2 (1,6%)	8 (6,3%)	56 (44,4%)	13 (10,3%)	47 (37,3%)

**[Diag. 3] TOAST Klassifikation der Patienten mit ischämischem Schlaganfall**



**[TOAST Klassifikation: Ätiologie der ischämischen Schlaganfälle]**

Die Tabelle [Tab. 7] und das Diagramm [Diag. 3] veranschaulichen die Häufigkeiten, der in der TOAST Klassifikation zusammengefassten Ätiologien, bezogen auf die Studienpopulation mit ischämischem Schlaganfall. Mit 44,4% der Fälle ist die kardiale Embolie die häufigste Ätiologie, gefolgt von Fällen unklarer Ätiologie (37,3%). Der Parameter, andere Ätiologie (10,3%), ist häufiger vertreten als Mikroangiopathie (6,3%) und Makroangiopathie (1,6%).

### **3.3 Statistische Trennschärfe der Gruppen Stroke Mimic [1] und Schlaganfall [2] unter Zuhilfenahme von Subitems und zusammengesetzten Schlaganfallscores**

Zur klinischen Identifikation von Schlaganfällen wird an gut geeigneten Scores geforscht, die sich aus einzelnen Subitems zusammensetzen. Die Subitems sind einzelne Symptome, die im Falle eines Schlaganfalls abhängig von dessen Ausmaß, Lokalisation und Ätiologie unterschiedlich häufig auftreten und somit eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines vorliegenden Schlaganfalls treffen können. In Tabelle [Tab 8] werden die Häufigkeiten und die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der erhobenen Symptome im Falle eines Stroke Mimics mit deren Vorliegen im Falle eines Schlaganfalls verglichen. Als Stroke Mimic bezeichnet man wichtige Differentialdiagnosen des Schlaganfalls, die klinisch eine ähnliche oder identische Symptomatik haben können und daher häufig als Schlaganfall missinterpretiert werden [10].

**Gruppen:** Innerhalb der n = [215] Patienten mit v.a. einen Schlaganfall:

Gr.1 n=140 [65,1%] der Patienten hatten einen Schlaganfall

Gr.2 n = 75 [34,9%] der Patienten hatten einen Stroke Mimic

### 3.4 Übersicht zu Stroke Mimic und Schlaganfall

[Tab 8] Statistische Übersicht zu Stroke Mimic und Schlaganfall

Parameter	Patienten mit Stroke Mimic [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Patienten mit Schlaganfall [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Schlaganfall [P-Wert] [Signif.]	Schlaganfall [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
[Epilepsie vorbekannt]	3	50	3	50	0,426	0,521	0,102	2,658
[Symptombdauer unter 24h]	67	33,8	131	66,2	0,254	1,955	0,607	6,295
[Vor Ereignis an Rollstuhl/Bett gebunden]	5	50	5	50	0,328	0,534	0,150	1,909
[BLZ zwischen 60 und 400 mg/dl]	68	35,4	124	64,6	0,668	1,824	0,112	29,616
[Sprach-/Sprechstörung]	46	30,7	104	69,3	<b>0,049</b>	1,884	0,999	3,552
[Sehstörung]	8	36,4	14	63,6	0,648	1,246	0,484	3,209
[Bewusstseinsstörung]								
Mild	14	29,8	33	70,2	0,366	1,392	0,679	2,853
Ausgeprägt	10	35,7	18	64,3	0,889	1,063	0,454	2,486
[Halbseitenlähmung]								
Mild	27	39,1	42	60,9	0,324	1,383	0,726	2,634
Ausgeprägt	5	9,3	49	90,7	<b>&lt;0,001</b>	8,711	3,160	24,012
[Einseitige faciale Parese]								
Mild	17	26,6	47	73,4	<b>&lt;0,001</b>	3,256	1,646	6,442
Ausgeprägt	3	9,4	29	90,6	<b>&lt;0,001</b>	11,385	3,251	39,870
[Eins. Schwäche des Händedrucks]								
Mild	27	32,5	56	67,5	<b>0,008</b>	2,362	1,244	4,486
Ausgeprägt	5	12,2	36	87,8	<b>&lt;0,001</b>	8,200	2,907	23,130
[Blickbevorzugung/ Kopfwendungsschwäche]								
Mild	4	9,3	39	90,7	<b>&lt;0,001</b>	7,313	2,484	21,525
Ausgeprägt	2	28,6	5	71,4	0,455	1,875	0,352	9,981
[Patient befolgt Aufforderungen]								
Befolgt 1/2 Aufforderungen	6	35,3	11	64,7	0,613	1,310	0,459	3,736
Befolgt 0/2 Aufforderungen	6	20,7	23	79,3	<b>0,034</b>	2,738	1,051	7,134
[Patient erk. eigene Defizite nicht]	21	35	39	65	0,782	1,095	0,575	2,085
[Patient erk. linken Arm nicht]	5	14,7	29	85,3	<b>0,002</b>	4,552	1,665	12,444
[Armschwäche re.]								
Mild	4	36,4	7	63,6	0,798	1,182	0,329	4,241
Ausgeprägt	1	7,1	13	92,9	<b>0,015</b>	8,779	1,114	69,168
Komplett	0	0	9	100	<b>0,016</b>	<b>12,870</b>	<b>0,173</b>	<b>53,250</b>
[Armschwäche li.]								
Mild	5	22,7	17	77,3	0,130	2,236	0,773	6,463
Ausgeprägt	2	16,7	10	83,3	0,117	3,288	0,690	15,665
Komplett	2	25	6	75	0,409	1,973	0,382	10,182
[Beinschwäche re.]								
Mild	8	80	2	20,0	<b>0,012</b>	0,162	0,033	0,796
Ausgeprägt	0	0	10	100	<b>0,004</b>	18,435	0,203	61,867
Komplett	0	0	5	100	0,075	7,161	0,127	43,467
[Beinschwäche li.]								
Mild	4	30,8	9	69,2	0,503	1,521	0,443	5,222
Ausgeprägt	2	22,2	7	77,8	0,283	2,366	0,471	11,880
Komplett	2	33,3	4	66,7	0,733	1,352	0,238	7,767

[Im Falle, dass ein Symptom nicht auftrat (= 0), wurde zu allen Werten 0,5 addiert, um die OR und das KI errechnen zu können]

Der Tabelle [Tab.8] ist zu entnehmen, dass folgende Subitems signifikant zwischen einem Schlaganfall und einem Stroke Mimic differenzieren:

- [Sprach- oder Sprechstörung]
- [ausgeprägte Halbseitenlähmung]
- [milde und ausgeprägte einseitige faziale Parese]
- [milde und ausgeprägte Schwäche des Händedrucks]
- [milde Blickbevorzugung/ Kopfwendungsschwäche]
- [Patient befolgt 0/2 Aufforderungen]
- [Patient erkennt seinen linken Arm nicht]
- [ausgeprägte und komplette Schwäche des rechten Armes]
- [milde und ausgeprägte Schwäche des rechten Beines]

Alle weiteren Subitems zeigten sich als nicht signifikant und werden aus diesem Grund nicht erneut aufgeführt.

### **3.5 Präklinische Risikoscores zur Prädiktion eines Schlaganfalls im Vergleich**

In der Vergangenheit wurden zahlreiche neurologische Scores, zur präklinischen Detektion von Schlaganfällen evaluiert. Die folgenden Tabellen zeigen, wie sich die Häufigkeiten und die Statistik der folgenden Scores (NIHSS, FAST, CPSS, LAPSS, 3ISS und RACE) angewandt auf diese Studienpopulation darstellen.

**[Tab. 9] Für die Cut-Off Bereiche des NIHSS, bei Aufnahme, bezogen auf Stroke Mimic vs. Schlaganfall, ergaben sich die folgenden Werte:**

Parameter	Patienten mit Stroke Mimic [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Patienten mit Schlaganfall [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Schlaganfall [P-Wert] [Signif.]	Schlaganfall [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
<b>NIHSS Cut-Off</b>								
<b>1 (0-1)</b>	25	71,4	10	28,6	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert
<b>2 (2-5)</b>	34	44,7	42	55,3	<b>0,009</b>	3,088	1,305	7,309
<b>3 (6-15)</b>	16	20	64	80	<b>&lt;0,001</b>	10,000	4,004	24,977
<b>4(16-20)</b>	0	0	14	100	<b>&lt;0,001</b>	70,428	0,346	116,400
<b>5(&gt;20)</b>	0	0	10	100	<b>&lt;0,001</b>	51,000	3,384	102,925

[Im Falle, dass ein Symptom nicht auftrat (= 0), wurde zu allen Werten 0,5 addiert, um die OR und das KI errechnen zu können]

Bei Patienten mit einem NIHSS von 16-20 und einer OR von 70,4 sowie bei Patienten mit einem NIHSS von >20, und einer OR von 51 zeigt sich ein erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden.

**[Tab. 10] Für die Cut-Off Bereiche des FAST, bezogen auf Stroke Mimic vs. Schlaganfall, ergaben sich die folgenden Werte:**

Parameter	Patienten mit Stroke Mimic [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Patienten mit Schlaganfall [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Schlaganfall [P-Wert] [Signif.]	Schlaganfall [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
<b>FAST Cut-Off</b>								
<b>1 (0)</b>	21	75	7	25	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert
<b>2 (1-3)</b>	54	28,9	133	71,1	<b>&lt;0,001</b>	7,389	2,968	18,393

Bei Patienten mit einem FAST- Score von 1-3 Punkten zeigt sich verglichen mit Patienten mit 0 Punkten, ein deutlich erhöhtes Risiko (OR: 7,4) für einen ischämischen Schlaganfall.

**[Tab. 11] Für die Cut-Off Bereiche der CPSS, bezogen auf Stroke Mimic vs. Schlaganfall, ergaben sich die folgenden Werte:**

Parameter	Patienten mit Stroke Mimic [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Patienten mit Schlaganfall [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Schlaganfall [P-Wert] [Signif.]	Schlaganfall [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
<b>CPSS Cut-Off</b>								
<b>1 (0)</b>	21	75	7	25	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert
<b>2 (1-3)</b>	54	28,9	133	71,1	<b>&lt;0,001</b>	7,489	2,968	18,393

Bei Patienten mit einem CPSS- Score von 1-3 Punkten zeigt sich verglichen mit Patienten mit 0 Punkten, ein deutlich erhöhtes Risiko (OR: 7,5) für einen ischämischen Schlaganfall.

**[Tab. 12] Für die Cut-Off Bereiche der LAPSS, bezogen auf Stroke Mimic vs. Schlaganfall, ergaben sich die folgenden Werte:**

Parameter	Patienten mit Stroke Mimic [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Patienten mit Schlaganfall [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Schlaganfall [P-Wert] [Signif.]	Schlaganfall [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
<b>LAPSS Cut-Off</b>								
<b>1 (0-5)</b>	53	47,7	58	52,3	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert
<b>2 (6)</b>	22	21,2	82	78,8	<b>&lt;0,001</b>	3,406	1,869	6,207

Bei Patienten mit einem LAPSS- Score von 6 Punkten zeigt sich verglichen mit Patienten mit 0-5 Punkten ein deutlich erhöhtes Risiko (OR: 3,4) für einen ischämischen Schlaganfall.

**[Tab. 13] Für die Cut-Off Bereiche der 3ISS, bezogen auf Stroke Mimic vs. Schlaganfall, ergaben sich die folgenden Werte:**

Parameter	Patienten mit Stroke Mimic [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Patienten mit Schlaganfall [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Schlaganfall [P-Wert] [Signif.]	Schlaganfall [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
<b>FAST Cut-Off</b>								
<b>1 (0-3)</b>	65	37,1	110	62,9	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert
<b>2 (4-6)</b>	10	25	30	75	0,146	1,773	0,814	3,862

Bei Patienten mit einem 3ISS- Score von 4-6 Punkten zeigt sich verglichen mit Patienten mit 0-3 Punkten ein erhöhtes Risiko (OR: 1,8) für einen ischämischen Schlaganfall (nicht signifikant).

**[Tab. 14] Für die Cut-Off Bereiche der RACE- Scale, bezogen auf Stroke Mimic vs. Schlaganfall, ergaben sich die folgenden Werte:**

Parameter	Patienten mit Stroke Mimic [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Patienten mit Schlaganfall [N]	Prozentualer Patientenanteil [%]	Schlaganfall [P-Wert] [Signif.]	Schlaganfall [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
<b>RACE Cut-Off</b>								
<b>1 (0-3)</b>	63	43,4	82	56,6	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert
<b>2 (4-9)</b>	12	17,1	58	82,9	<b>&lt;0,001</b>	3,713	1,839	7,500

Bei Patienten mit einer RACE- Scale von 4-9 Punkten zeigt sich verglichen mit Patienten mit 0-3 Punkten ein deutlich erhöhtes Risiko (OR: 3,7) für einen ischämischen Schlaganfall.

### **3.6 Statistische Trennschärfe der Gruppen NLVO [1] und LVO [2] unter Zuhilfenahme der einzelnen Subitems und zusammengesetzten Schlaganfallscores**

Nachdem in der [Tab. 8] die mittels Fragebogen erhobenen Symptome, deren Häufigkeiten, deren Signifikanz und deren Odds Ratio bezüglich des Auftretens im Falle eines Stroke Mimics im Vergleich zum Auftreten bei einem Schlaganfall aufführt, zeigt die folgende Tabelle die Symptomverteilung innerhalb der beiden Gruppen NLVO und LVO:

**Gruppen:** Innerhalb der n=126 (58,6%) Patienten mit ischämischem Schlaganfall hatten:

Gr.1: n = 72 (57,1%) der Patienten NLVO;

Gr.2.: n = 54 (42,9%) der Patienten LVO;

**[Tab. 15] Statistische Übersicht zu NLVO und LVO**

	Pat. mit NLVO [N]	Pat. mit NLVO [%]	Pat. mit LVO. [N]	Pat. mit LVO [%]	Pat. mit LVO [P Wert] [Signif.]	Pat. mit LVO [OR]	95% KI Unter-grenze	95% KI Ober-grenze
[Epilepsie vorbekannt]	3	100	0	0	0,133	0,566	0,479	0,669
[Symptomdauer unter 24h]	66	55,5	53	44,5	0,077	1,803	1,535	2,118
[Vor Ereignis an Rollstuhl/Bett gebunden]	3	60	2	40	0,845	0,833	0,134	5,174
[BLZ zwischen 60 und 400 mg/dl]	65	56,5	50	43,5	-	-	-	-
[Sprach-/Sprechstörung]	51	54,3	43	45,7	0,127	1,897	0,751	4,791
[Sehstörung]	9	64,3	5	35,7	0,378	1,746	0,501	6,080
[Bewusstseinsstörung]								
Mild	13	41,9	18	58,1	<b>0,003</b>	3,738	1,553	9,001
Ausgeprägt	1	6,7	14	93,3	<b>&lt;0,001</b>	37,80	4,663	306,412
[Halbseitenlähmung]								
Mild	22	59,5	15	40,5	<b>0,005</b>	4,773	1,520	14,983
Ausgeprägt	14	31,1	31	68,9	<b>&lt;0,001</b>	15,500	5,008	47,971
[Einseitige faciale Parese]								
Mild	28	65,1	15	34,9	0,191	1,942	0,712	5,294
Ausgeprägt	7	24,1	22	75,9	<b>&lt;0,001</b>	11,393	3,586	36,193
[Eins. Schwäche des Händedrucks]								
Mild	33	63,5	19	36,5	0,271	1,727	0,649	4,599
Ausgeprägt	9	29	22	71	<b>0,001</b>	7,333	2,406	22,348
[Blickbevorzugung /Kopfwendungsschwäche]								
Mild	12	32,4	25	67,6	<b>&lt;0,001</b>	6,148	2,717	15,461
Ausgeprägt	0	0	5	100	<b>&lt;0,001</b>	33,595	0,243	87,269
[Patient befolgt Aufforderungen]								
Befolgt 1/2 Aufforderungen	4	40	6	60	0,120	2,827	0,732	10,922
Befolgt 0/2 Aufforderungen	5	25	15	75,0	<b>&lt;0,001</b>	5,654	1,848	17,298
[Patient erk. eigene Defizite nicht]	13	38,2	21	61,8	<b>0,001</b>	3,923	1,663	9,255
[Patient erkennt linken Arm nicht]	7	26,9	19	73,1	<b>&lt;0,001</b>	8,143	2,943	22,528
[Armschwäche re.]								
Mild	5	83,3	1	16,7	0,378	0,383	0,042	3,472
Ausgeprägt	7	53,8	6	46,2	0,417	1,640	0,493	5,452
Komplett	1	11,1	8	88,9	<b>0,002</b>	15,304	1,802	129,968
[Armschwäche li.]								
Mild	8	57,1	6	42,9	0,428	1,607	0,495	5,222
Ausgeprägt	3	33,3	6	66,7	<b>0,041</b>	4,286	0,976	18,818
Komplett	1	16,7	5	83,3	<b>0,012</b>	10,714	1,177	97,535
[Beinschwäche re.]								
Mild	1	50	1	50	0,564	2,25	0,134	37,801
Ausgeprägt	5	50	5	50	0,230	2,25	0,585	8,652
Komplett	1	20	4	80	<b>0,025</b>	9,0	0,945	85,708
[Beinschwäche li.]								
Mild	7	87,5	1	12,5	0,240	0,293	0,034	2,535
Ausgeprägt	2	33,3	4	66,7	0,098	4,095	0,694	24,182
Komplett	0	0	4	100	<b>0,007</b>	18,209	0,181	68,511

[Im Falle, dass ein Symptom nicht auftrat (= 0), wurde zu allen Werten 0,5 addiert, um die OR und das KI errechnen zu können]

Aus [Tab 15] lässt sich ableiten, dass folgende Subitems signifikant zwischen NLVO und LVO differenzieren:

- [milde und ausgeprägte Bewusstseinsstörung]
- [milde und ausgeprägte Halbseitenlähmung]
- [ausgeprägte einseitige faziale Parese]
- [ausgeprägte einseitige Schwäche des Händedrucks]
- [milde und ausgeprägte Blickbevorzugung/ Kopfwendungsschwäche]
- [Patient befolgt 0/2 Aufforderungen]
- [Patient erkennt eigene Defizite nicht]
- [Patient erkennt linken Arm nicht]
- [komplette Armschwäche rechts]
- [ausgeprägte und komplette Armschwäche links]
- [Komplette Beinschwäche links]
- [Komplette Beinschwäche rechts]

Alle weiteren Subitems zeigten sich als nicht signifikant und werden aus diesem Grund nicht erneut aufgeführt.

### **3.7 Präklinische Risikoscores für NLVO und LVO im Vergleich**

Nachdem die bisherigen Tabellen [Tab. 9-14] zeigen, ob sich die Scores zur Vorhersage ischämischer Schlaganfälle bezogen auf die Studienpopulation eignen, zeigen die folgenden Tabellen [Tab. 16-21] die Aussagekraft der Schlaganfallscores im Vergleich zwischen den oben genannten Gruppen: NLVO [Gr. 1] und LVO [Gr. 2].

**[Tab.16] Für die Cut-Off Bereiche des NIHSS bei Aufnahme, bezogen auf NLVO vs. LVO, ergaben sich die folgenden Werte:**

	Pat. mit NLVO [N]	Pat. mit NLVO [%]	Pat. mit LVO. [N]	Pat. mit LVO [%]	Pat. mit LVO [P Wert] [Signif.]	Pat. mit LVO [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
<b>NIHSS Cut-Off</b>								
<b>1 (0-1)</b>	8	88,9	1	11,1	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
<b>2 (2-5)</b>	33	89,2	4	10,8	0,979	0,970	0,095	9,901
<b>3 (6-15)</b>	30	50,8	29	49,2	<b>0,032</b>	7,733	0,909	65,768
<b>4(16-20)</b>	1	8,3	11	91,7	<b>&lt;0,001</b>	88,000	4,758	1627,704
<b>5(&gt;20)</b>	0	0	9	100	<b>&lt;0,001</b>	107,666	0,273	213,578

Bei Patienten mit einem NIHSS  $\geq 6$  Punkten lag ein signifikant erhöhtes Risiko auf eine LVO vor (OR 7,7). Ab einem NIHSS von 16-20 und >20 Punkten zeigt sich ein massiv erhöhtes Risiko (OR: 88,0 und OR: 107,7) auf eine LVO, dabei betrug die Sensitivität für einen NIHSS >16, 37,0% und die Spezifität 98,6%.

Die Auswertung belegt ein deutlich höheres Risiko für das Vorhandensein einer LVO bei Vorliegen eines hohen NIHSS- Wertes. So ist beispielsweise das Risiko einer LVO bei einem NIHSS- Wert von >20 um das 107,7-fache gegenüber einem NIHSS- Wert von 0-1 erhöht.

**[Tab.17] Für die Cut-Off Bereiche des FAST, bezogen auf NLVO vs. LVO, ergaben sich die folgenden Werte:**

	Pat. mit NLVO [N]	Pat. mit NLVO [%]	Pat. mit LVO [N]	Pat. mit LVO [%]	Pat. mit LVO [P Wert] [Signif.]	Pat. mit LVO [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
<b>FAST Cut-Off</b>								
<b>1 (0-2)</b>	62	68,1	29	31,9	Ref Wert	Ref Wert	Ref Wert	Ref Wert
<b>2 (3)</b>	10	28,6	25	71,4	<b>&lt;0,001</b>	5,345	2,271	12,577

Bei einem FAST- Wert von 3 zeigt sich ein signifikantes 5,3-fach erhöhtes Risiko (OR 5,3) auf eine LVO gegenüber einem FAST-Wert von 0-2. Dabei betrug die Sensitivität 46,3% und die Spezifität 86,1%.

**[Tab. 18] Für die Cut-Off Bereiche der CPSS, bezogen auf NLVO vs. LVO, ergaben sich die folgenden Werte:**

	Pat. mit NLVO [N]	Pat. mit NLVO [%]	Pat. mit LVO. [N]	Pat. mit LVO [%]	Pat. mit LVO [P Wert] [Signif.]	Pat. mit LVO [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
<b>CPSS Cut-Off</b>								
<b>1 (0-2)</b>	62	67,4	30	32,6				
<b>2 (3)</b>	10	29,4	24	70,6	<b>&lt;0,001</b>	4,960	2,105	11,685

Bei einem CPSS Wert von 3 zeigt sich ein signifikantes 5-fach erhöhtes Risiko (OR: 4,96) auf eine LVO gegenüber einem CPSS- Wert von 0-2. Dabei betrug die Sensitivität 44,4% und die Spezifität 86,1%.

**[Tab. 19] Für die Cut-Off Bereiche des LAPSS, bezogen auf NLVO vs. LVO, ergaben sich die folgenden Werte:**

Parameter	Pat. mit NLVO [N]	Pat. mit NLVO [%]	Pat. mit LVO. [N]	Pat. mit LVO [%]	Pat. mit LVO [P Wert] [Signif.]	Pat. mit LVO [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
<b>LAPSS Cut-Off</b>								
<b>1 (1-5)</b>	33	67,3	16	32,7	Ref Wert	Ref Wert	Ref Wert	Ref Wert
<b>2 (6)</b>	39	50,6	38	49,4	0,065	2,010	0,953	4,236

Bei einem LAPSS Wert von 6 zeigt sich ein nicht signifikantes 2-fach erhöhtes Risiko (OR: 2) auf eine LVO gegenüber einem LAPSS- Wert von 1-5. Dabei betrug die Sensitivität 70,4% und die Spezifität 45,8%.

**[Tab. 20] Für die Cut-Off Bereiche der 3ISS, bezogen auf NLVO vs. LVO, ergaben sich die folgenden Werte:**

	Pat. mit NLVO [N]	Pat. mit NLVO [%]	Pat. mit LVO. [N]	Pat. mit LVO [%]	Pat. mit LVO [P Wert] [Signif.]	Pat. mit LVO [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
<b>3 ISS Cut-Off</b>								
<b>1(0-3)</b>	70	72,2	27	27,8				
<b>2(4-6)</b>	2	6,9	27	93,1	<b>&lt;0,001</b>	35,000	7,783	157,391

Bei einem 3ISS- Wert von 4-6 zeigt sich ein signifikantes 35-fach erhöhtes (OR: 35,0) auf eine LVO gegenüber einem 3ISS- Wert von 0-3. Dabei betrug die Sensitivität 97,2% und die Spezifität 50%.

[Tab. 21] Für die Cut-Off Bereiche der RACE- Scale, bezogen auf NLVO vs. LVO, ergaben sich die folgenden Werte:

	Pat. mit NLVO [N]	Pat. mit NLVO [%]	Pat. mit LVO. [N]	Pat. mit LVO [%]	Pat. mit LVO [P Wert] [Signif.]	Pat. mit LVO [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
RACE Cut-Off								
1 (0-3)	58	79,5	15	20,5	Ref-Wert	Ref-Wert		
2 (4-9)	14	26,4	39	73,6	<0,001	10,771	4,679	24,796

Bei einer RACE- Scale von 4-9 zeigt sich ein signifikantes 10,8-fach erhöhtes Risiko (OR: 10,771) auf eine LVO gegenüber einer RACE-Scale von 0-3. Dabei betrug die Sensitivität 72,2% und die Spezifität 80,6%.

### 3.8 Evaluation eines neuen Schlaganfallscores zur Prädiktion von LVOs

Aus den in [Tab. 15] aufgezählten Subitems, die bereits in publizierten Scores Anwendung gefunden haben, wurde nun ein neuer Schlaganfallscore evaluiert, mit dem präklinisch möglichst zuverlässig zwischen einer NLVO und einer LVO unterschieden werden kann. Um diesen unter realen Bedingungen einfach und unkompliziert anwenden zu können, sollte er aus möglichst wenigen Subitems bestehen und über eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität verfügen. Als Subitems des Scores wurden die Symptome mit der höchsten Odds Ratio und besten Signifikanz ausgewählt. Der neue WOLVE- Score (**W**ürzburg **S**core **O**f **L**arge **V**essel **O**ccclusion) zur präklinischen Vorhersage großer intrakranieller Gefäßverschlüsse setzt sich somit aus den folgenden Parametern zusammen:

### 3.9 WOLVE- Score: Würzburg Score Of Large Vessel Occclusion

#### **Bewusstseinsstörung:**

Mild	OR: 3,7	1
Ausgeprägt:	OR: 37,8	2

#### **Blickbevorzugung /Kopfwendestörung:**

Mild:	OR: 6,1	1
Ausgeprägt:	OR: 33,6	2

#### **Hemiparese:**

Mild:	OR: 4,8	1
Ausgeprägt:	OR: 15,5	2

#### **Einseitige faciale Parese:**

Mild:	OR: 1,9	1
Ausgeprägt:	OR: 11,4	2

---

**Maximalscore:** **8**

Um innerhalb des Scores unterschiedliche Bereiche quantifizieren zu können, wurde der Score als Summenscore konstruiert, wobei jedes Subitem einen Punkt für eine milde Symptomausprägung und 2 Punkte für eine gravierendere Symptomausprägung erhielt. Der Maximalwert des Scores beträgt somit 8 Punkte. Die Festlegung möglichst optimaler Cut-Off Bereiche, in denen der Score als positiv bzw. negativ gewertet wird, erfolgte nach dem Vergleich der statistischen Werte in den Tabellen [Tab. 22], [Tab. 23], [Tab.24], und [Tab.25].

**[Tab. 22] Statistik des WOLVE- Scores, bezogen auf die Parameter NLVO vs. LVO**

Die folgende Tabelle zeigt das Verhältnis von NLVO zu LVO, die Signifikanz, die OR sowie die Intervallgrenzen der Einzelwerte des WOLVE- Scores.

WOLVE- Score Wert	Pat. mit NLVO [N]	Pat. mit NLVO [%]	Pat. mit LVO [N]	Pat. mit LVO [%]	Pat. mit LVO [P Wert] [Signif.]	Pat. mit LVO [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
0	15	88,2	2	11,8	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
1	25	86,2	4	13,8	0,844	1,200	0,196	7,362
2	14	70	6	30	0,193	3,214	0,554	18,650
3	9	69,2	4	30,8	0,211	3,333	0,505	22,017
4	5	35,7	9	64,3	<b>0,005</b>	13,500	2,152	84,688
5	3	15	17	85,0	<b>&lt;0,001</b>	42,500	6,236	289,655
6	1	12,5	7	87,5	<b>0,002</b>	52,500	4,048	680,918
7	0	0	4	100	<b>&lt;0,001</b>	55,800	<b>0,231</b>	<b>142,451-</b>
8	0	0	1	100	<b>0,021</b>	18,600	-	-

[Da keine Patienten mit NLVO einen WOLVE- Score >6 hatte, konnte die OR und das Konfidenzintervall nur näherungsweise berechnet werden, indem zu allen Werten 0,5 addiert wurde. Ein WOLVE Score 8 wurde nur bei einem Patienten erreicht, so dass in diesem Fall kein Konfidenzintervall errechnet werden konnte]

Der WOLVE- Score zeigt mit Zunahme der Werte auch eine deutliche Zunahme der Signifikanz (Nicht Signifikant bis zu einem Wert von 3: P = 0,211, ab einem Wert von 4 signifikant: P = 0,005) und der Odds Ratio (1,2 bei einem Score Wert von 1 vs. 56 bei einem Scorewert von 7). Damit der WOLVE- Score präklinisch angewandt werden kann, muss ein Cut-Off Bereich festgelegt werden, in dem der Score als positiv für eine LVO gewertet wird und ein Bereich, in dem der Score als negativ gewertet wird. Um den hierfür optimalen Bereich zu finden, wurden die Einzelwerte aus [Tab 22] in 3 verschiedene Cut-Off Bereiche eingeteilt:

**[Tab. 23] Für die Cut-Off Bereiche [0-2] und [3-8] des WOLVE- Scores ergaben sich die folgenden Werte:**

Parameter	Pat. mit NLVO [N]	Pat. mit NLVO [%]	Pat. mit LVO [N]	Pat. mit LVO [%]	Pat. mit LVO [P Wert] [Signif.]	Pat. mit LVO [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
Cut-Off WOLVE								
1(0-2)	54	81,8	12	18,2	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert
2(3-8)	18	30	42	70,0	<0,001	10,500	4,559	24,185

Bei einem WOLVE- Score von  $\geq 3$  zeigt sich ein um 10,5-fach erhöhtes Risiko auf eine LVO. Dabei betrug die Sensitivität 77,8%, und die Spezifität 75,0%.

**[Tab. 24] Für die Cut-Off Bereiche [0-3] und [4-8] des WOLVE-Scores ergaben sich die folgenden Werte:**

Parameter	Pat. mit NLVO [N]	Pat. mit NLVO [%]	Pat. mit LVO [N]	Pat. mit LVO [%]	Pat. mit LVO [P Wert] [Signif.]	Pat. mit LVO [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
Cut-Off WOLVE								
1(0-3)	63	79,7	16	20,3	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert
2(4-8)	9	19,1	38	80,9	<0,001	16,625	6,689	41,322

Bei einem WOLVE- Score von  $\geq 4$  zeigt sich ein um 16,6-fach erhöhtes Risiko auf eine LVO. Dabei betrug die Sensitivität 70,4%, und die Spezifität 87,5%.

**[Tab. 25] Für die Cut-Off Bereiche [0-4] und [5-8] des WOLVE- Scores ergaben sich die folgenden Werte:**

Parameter	Pat. mit NLVO [N]	Pat. mit NLVO [%]	Pat. mit LVO [N]	Pat. mit LVO [%]	Pat. mit LVO [P Wert] [Signif.]	Pat. mit LVO [OR]	95% KI Untergrenze	95% KI Obergrenze
Cut-Off WOLVE								
1(0-4)	67	72,8	25	27,2	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert	Ref. Wert
2(5-8)	5	14,7	29	85,3	<0,001	15,544	5,031	41,397

Bei einem WOLVE- Score von  $\geq 5$  zeigt sich ein um 15,5-fach erhöhtes Risiko auf eine LVO. Dabei betrug die Sensitivität 53,7%, und die Spezifität 93,1%.

Vergleicht man die Werte der 3 Tabellen, so zeigen sich deutliche Unterschiede in der Statistik. Je größer der positive Cut-Off Bereich gewählt wird, desto höher ist die Sensitivität. Umgekehrt nimmt die die Spezifität zu je kleiner der positive Cut-Off Bereich gewählt wird.

**[Tab 26] Vergleich der 3 optionalen Cut-Off Bereiche des WOLVE- Scores**

	<b>Signifikanz</b>	<b>OR</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
<b>1. [0-2], 2. [3-8]</b>	<0,001	10,500	77,8	75,0
<b>1. [0-3], 2. [4-8]</b>	<0,001	16,625	70,4	87,5
<b>1. [0-4], 2. [5-8]</b>	<0,001	15,544	53,7	93,1

Ein präklinisch angewandter Schlaganfallscore sollte eine hohe Sensitivität aufweisen, damit Patienten mit LVO mit hoher Wahrscheinlichkeit als positiv erkannt werden. Gleichzeitig sollte der Score auch eine hohe Spezifität aufweisen, damit Patienten ohne LVO mit hoher Wahrscheinlichkeit von dem Test als negativ identifiziert werden. Die beste Werteverteilung weist hier der Cut-Off Bereich [4-8] auf, da er mit 16,6 die höchste Odds Ratio besitzt und mit 87,5% eine hohe Spezifität, die deutlich über der des Cut-Off Bereich [3-8] liegt. Die Sensitivität liegt mit 70,4% nur unwesentlich unter der des Cut-Off Bereichs [3-8].

Aufgrund der Signifikanz, der höheren Odds Ratio, der höheren Spezifität und trotz der etwas niedrigeren Sensitivität überwiegen die Vorteile des Cut-Off Bereichs [4-8] vor dem Cut-Off Bereich [3-8] des WOLVE- Scores.

## 4 Diskussion

### 4.1 Vergleich des WOLVE- Scores mit anderen Scores

Im Folgenden wird der im vorangehenden Abschnitt evaluierte WOLVE- Score mit bereits etablierten Schlaganfallscores [NIHSS], [3ISS], [CPSS], [LAPSS], [FAST], [RACE] verglichen. Als Vergleichsparameter dienen die Signifikanz, die OR, die Sensitivität und die Spezifität.

**[Tab. 27] Statistischer Vergleich etablierter Schlaganfallscores mit dem WOLVE- Score**

Score	Signifikanz	OR	Sensitivität	Spezifität
NIHSS >16	<0,001	41,77	37,0	98,6
3ISS	<0,001	35,00	50,0	97,2
CPSS	<0,001	4,96	44,4	86,1
LAPSS	0,065	2,01	70,4	45,8
FAST	<0,001	5,35	46,3	86,1
RACE	<0,001	10,77	72,2	80,6
<b>WOLVE [4-8]</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>16,63</b>	<b>70,4</b>	<b>87,5</b>
<b>WOLVE [3-8]</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>10,50</b>	<b>77,8</b>	<b>75,0</b>

Vergleicht man die unterschiedlichen Werte der aus unserer Population erhobenen Scores, zeigen sich alle Scores bis auf den LAPSS gleichermaßen signifikant bezüglich des Vorliegens einer LVO. Vergleicht man hingegen die Sensitivität, die Spezifität und die Odds Ratio der einzelnen, bereits etablierten Scores bezogen auf die Studienpopulation, so zeigen sich deutliche Unterschiede. In Bezug auf die Sensitivität, d.h. das richtige Erkennen einer intrakraniellen LVO mittels eines Scores, konnten vor allem die RACE-Scale mit 72,2%, der LAPSS mit 70,4% und der neu evaluierte WOLVE- Score ebenfalls mit einem Wert von 70,4 (bei einem Cut-OFF von [4-8]) überzeugen. Bei einem Cut-Off von [3-8] zeigte der WOLVE- Score sogar eine Sensitivität von 77,8. Somit ist der WOLVE- Score verglichen mit den anderen aufgeführten Tests in der untersuchten Studienpopulation am besten dazu geeignet, präklinisch eine intrakranielle LVO zu erkennen. Bezogen auf die Spezifität, also das richtig

negative Erkennen für den Fall, dass keine LVO vorliegt, zeigten sich der NIHSS mit 98,6% und die 3ISS mit 97,2% als besonders spezifisch, während der LAPSS mit 45,2% am wenigsten spezifisch war. Der WOLVE- Score lag mit 87,5% noch vor der CPSS und dem FAST mit einem Wert von 86,1% und der RACE-Scale mit einer Spezifität von 80,5%.

Vergleicht man die OR, so war diese bei einem NIHSS Wert von >16 um das 41,8-fache erhöht, bei einem 3ISS Wert von >4 um das 35-fache. Der neu evaluierte WOLVE- Score liegt mit einer OR von 16,6 zwischen der OR der 3ISS, und der OR der RACE- Scale mit 10,77. Die OR des FAST, der CPSS und der LAPSS lagen jeweils bei <6.

Nach dem Vergleich der unterschiedlichen Scores, bezogen auf diese Studienpopulation, soll im Weiteren die Validität der Scores allgemein beurteilt werden.

## **4.2 Vergleiche der unterschiedlichen, bereits publizierten Scores mit dem neu evaluierten WOLVE- Score**

Um die Güte der Scores miteinander vergleichen zu können, sollten neben den statistischen Parametern weitere Faktoren, wie der Aufbau der Scores, deren praktische Anwendbarkeit, das Setting der Evaluationsstudie und die Auswahl der Population, miteinander verglichen werden. Die meisten präklinisch eingesetzten Schlaganfallcores zielen darauf ab, die Symptome eines Schlaganfalls zu erfassen und ggf. Stroke Mimics abzugrenzen. Die Ableitung entsprechender Schlaganfallcores erfolgt dementsprechend aus den Subitems gut etablierter klinischer Schlaganfallcores wie dem NIHSS. Folglich findet man ausgewählte NIHSS Parameter in allen Scores.

#### **4.2.1 Statistik des NIHSS mit Vor- und Nachteilen in der praktischen Anwendung**

Der NIHSS-Score ist ein gut etabliertes Bewertungssystem, das aus 4 unterschiedlichen Scores zusammengesetzt wurde und aus dem Cincinnati/Naloxone-NIHSS hervorging. Der NIHSS beurteilt 11 Symptome und quantifiziert das Ausmaß der sensorischen und motorischen Einschränkungen eines Patienten mit V. a. Schlaganfall mit einem Scorewert von 0-42, wobei 0 für eine fehlende bis geringe Symptomatik und 42 für ein maximal ausgeprägtes Defizit steht [71]. Obwohl der NIHSS als gut etabliertes Bewertungssystem klinisch eingesetzt wird, ist er aufgrund seiner Komplexität zur präklinischen Anwendung in Akutsituationen eher ungeeignet. Aus diesem Grund wurde versucht, im Rahmen mehrerer Studien vereinfachte Scores zu etablieren, die präklinisch eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Schlaganfalls vs. eines Stroke Mimics, bzw. einer NLVO vs. LVO treffen sollen.

#### **4.2.2 Vergleich der Populationen in den Vergleichsstudien zu den unterschiedlichen Scores**

Es werden nun Vergleiche zwischen fünf unterschiedlichen bereits etablierten Schlaganfallscores und dem neu entwickelten WOLVE- Score vorgenommen. Hierfür müssen zunächst der Zweck der Evaluation eines jeden Scores bzw. die Evaluationsstudien der jeweiligen Scores, deren Aufbau, deren Studiendesign und deren Studienpopulation verglichen werden. Des Weiteren spielt die Art der Rekrutierung eine wichtige Rolle. Alle aufgeführten Vergleichsstudien evaluieren Scores, die unterschiedlich eingesetzt werden. Der **F**ace-**A**rm-**S**peech-**T**est, der **L**os **A**ngelos **P**re Hospital **S**troke **S**creen und die **C**incinnati **P**re Hospital **S**troke **S**cale wurden zum Zweck der präklinischen Identifikation von Schlaganfällen evaluiert und sollen diese von Stroke Mimics abgrenzen. Alle drei Scores sind aus Subitems zusammengesetzte binomiale Summenscores, die jedoch unterschiedlich aufgebaut sind. Der [FAST] und die [CPSS] bestehen aus den gleichen drei Parametern, die jeweils mit einem Punkt bewertet werden und einen

Summenscore von maximal 3 haben können. Dies ermöglicht eine unkomplizierte praktische Anwendung.

Die Studie zur CPSS wurde 1997 in Cincinnati zur Evaluation eines präklinisch einsetzbaren, an den NIHSS angelehnten Score, durchgeführt. Im Rahmen dieser prospektiven Kohortenstudie wurden innerhalb von 4 zufälligen, 12-Stunden-Diensten 299 Patienten mit V.a. einen Schlaganfall rekrutiert. Von diesen 299 Patienten hatten 225 Patienten keinen Schlaganfall, 74 Patienten erhielten eine i.v. Thrombolyse [61]. Die Rekrutierung erfolgte ausschließlich durch Neurologen in der Notaufnahme, obwohl der Score zur präklinischen Identifikation evaluiert wurde. Dabei zeigte sich mit einer Spezifität von 88% und einer Sensitivität von 100% wenigstens ein Parameter positiv. Somit sollte die CPSS alle ischämischen Schlaganfälle präklinisch identifizieren (Sensitivität), wobei ein Patient von 9 falsch positiv (Spezifität) bestimmt wurde.

Der [FAST] wurde 1998 als zentraler Teil der Ausbildung des Rettungspersonals in Großbritannien evaluiert und orientiert sich an der bis zu diesem Zeitpunkt eingesetzten CPSS. Im Rahmen dieser Studie wurden über 6 Monate hinweg 487 Patienten durch den vorher angelernten Rettungsdienst über die Ambulanz der Notaufnahme und durch Hausarztüberweisung rekrutiert. Von diesen 487 Patienten hatten 356 Patienten einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA, 131 einen Stroke Mimic [64].

Während die CPSS und der FAST ähnlich aufgebaut und beide Scores eng an den NIHSS angelehnt sind, unterscheidet sich der LAPSS deutlich in seinem Aufbau. Dieser besteht aus 7 Subitems, die neben NIHSS Parametern auch Subitems zum Ausschluss von Stroke Mimics enthalten. In der Evaluationsstudie wurde das LAPSS Protokoll zunächst für 446 Patienten mit V.a. Schlaganfall zum Teil unvollständig erhoben, so dass letztlich nur 206 Patienten eingeschlossen wurden. Von diesen hatten 34 Patienten einen ischämischen Schlaganfall [63]. Im Falle des LAPSS erfolgte die Datenerhebung präklinisch durch Paramedics nach einem zertifizierten Training. Dabei zeigte der LAPSS eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 97% [63]. Vergleicht man diese 3 Scores miteinander, so sind CPSS und FAST im Vergleich zum LAPSS, der aus 7 Parametern besteht, unkomplizierter in der Anwendung, was in der präklinischen Notfallsituation einen großen Vorteil darstellt.

**[Tab. 28] Vergleich der Rekrutierung in den Studien zur präklinischen Erkennung von Schlaganfällen**

	Studien- population	Ischämische Schlaganfälle	Präklinisch erhoben	Durch Rettungsdienst erhoben	Durchführung erfolgte ungelernt
CPSS	299	74	-	-	-
FAST	487	264	✓	✓	-
LAPSS	206	21	✓	✓	-
<b>WOLVE</b>	<b>215</b>	<b>126</b>	✓	✓	✓

Im Folgenden wird das Setting zwei weiterer Evaluationsstudien und deren Scores, mit der Evaluationsstudie zum WOLV Score, vergleichen. Dabei handelt es sich um die **R**apid **A**rterial occlusion **E**valuation Scale [RACE] for Stroke und die **3** **I**tem **S**troke **S**cale [3ISS]. Bei beiden handelt es sich um multinomiale Scores, die zur präklinischen Identifikation von LVOs evaluiert wurden [62, 65].

Bei der 3ISS handelt es sich um einen einfach anzuwendenden 3 Item Score, der aus dem NIHSS abgeleitet wurde. Die Evaluation dieses Scores erfolgte innerhalb eines 11-monatigen Zeitraumes im Jahr 2002. Hier bei wurden zunächst 180 Patienten rekrutiert, wobei nach einem drop out von 9 Patienten 171 Patienten mit v. a. einen Schlaganfall in die Studie eingeschlossen wurden. Von diesen hatten 50 Patienten keine im MRT darstellbare Okklusion, 29 Patienten eine LVO, 28 eine intrazerebrale Blutung und 14 Patienten einen Stroke Mimic. Die Untersuchung der Patienten wurde von zwei erfahrenen Neurologen durchgeführt und wies eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 92% auf [62].

Die RACE-Scale besteht aus 5 Subitems. Von diesen sind 4 konstant, wobei der 5. Parameter, Aphasie oder Agnosie, abhängig von der Seite der Hemiparese ist. Die Evaluationsstudie zur RACE-Scale erfolgte in einem Zeitraum zwischen 2006-2010, zunächst im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie mit 654 Patienten, von denen 178 eine LVO hatten. Anschließend wurden in einer zweiten Rekrutierungsphase bei 895 Patienten das RACE Protokoll teilweise unvollständig erhoben, so dass letztendlich 357 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. 240 dieser Patienten hatten einen ischämischen Schlaganfall, 76 davon eine LVO [65]. Die Rekrutierung erfolgte präklinisch durch

den einstündig angelernten Rettungsdienst. Die RACE-Scale ist, verglichen mit der 3ISS, durch ihren komplexen Aufbau, annähernd so kompliziert zu erheben, wie der NIHSS und somit nur bedingt für den präklinischen Einsatz geeignet [65].

**[Tab. 29] Vergleich der Rekrutierung in den Studien zur präklinischen Erkennung von LVOs, mit der Rekrutierung in dieser Studie**

	Studienpopulation	LVO	Präklinisch erhoben	Durch Rettungsdienst erhoben	Rekrutierung erfolgte ungelernt
3ISS	171	29	-	-	✓
RACE	357	76	✓	✓	-
<b>WOLVE</b>	<b>215</b>	<b>54</b>	✓	✓	✓

Grundsätzlich muss bei jeder statistischen Auswertung die Stichprobengröße bzw. die Größe der Population berücksichtigt werden. Je mehr Patienten eine Studienpopulation umfasst, desto wahrscheinlicher ist das Erkennen der Signifikanz eines bestimmten Parameters. Eine zu große Studienpopulation kann zur Signifikanz klinisch irrelevanter Parameter führen und lässt sich bei prospektiven randomisierten Studien den Patienten gegenüber ethisch nicht vertreten [75]. Da es sich in der vorliegenden Studie um eine Beobachtungsstudie handelt, konnte mit Einverständnis des Ethikkomitees auf eine Fallzahlberechnung verzichtet werden.

Vergleicht man die Population der unterschiedlichen hier herangezogenen Studien miteinander, so ist die Anzahl der rekrutierten Patienten in der FAST-Studie mit 487 am höchsten, gefolgt von der RACE-Studie mit 357 rekrutierten Patienten. Dem schließen sich die CPSS-Studie mit 299, unsere Studie mit 215, die LAPSS-Studie mit 206 und die 3ISS-Studie mit 176 Patienten an. Relevanter als die Zahl der rekrutierten Patienten ist die Anzahl derer mit ischämischen Schlaganfall bzw. die Zahl der Patienten mit LVO. Innerhalb der Studien, die sich auf das präklinische Erkennen eines Schlaganfalls beziehen, wies der FAST mit 264 Patienten die höchste Anzahl an Patienten mit ischämischen Schlaganfall auf, gefolgt von unserer Untersuchung mit 126, der CPSS mit 74 und dem LAPSS mit 21. Innerhalb der Studien, die sich auf das präklinische Erkennen einer LVO

beziehen, hatte die RACE-Studie mit 76 Patienten die höchste Fallzahl, gefolgt von der vorliegenden Arbeit der mit 54 und der 3ISS mit 29 Patienten. Demzufolge hat diese Studie zwar eine eher geringe Population, dafür sind die eigentlich relevanten Populationen der Subgruppen mit 126 ischämischen Schlaganfällen, davon 54 LVOs, häufig vertreten, so dass die Studienpopulation sich gut mit denen der anderen Studien messen kann.

Das Setting, in dessen Rahmen die Rekrutierung stattfindet, stellt neben der Anzahl der Studienteilnehmer ein wichtiges Qualitätskriterium dar. Alle Vergleichsstudien wurden zum Zweck der präklinischen Erkennung von Schlaganfällen oder LVOs durch den Rettungsdienst durchgeführt. Um den aus diesen Studien hervorgegangenen Scores eine möglichst hohe Authentizität zu verleihen, sollte die Rekrutierung unter den Bedingungen stattfinden, für die sie evaluiert wurden, also präklinisch und durch den Rettungsdienst. Eine entsprechende präklinische Erhebung erfolgte bei dem FAST, dem LAPSS, der RACE- Scale und dem WOLVE- Score. Die Erhebung der CPSS und der 3ISS erfolgten dagegen nur intrahospital, wodurch die Validität der Ergebnisse fraglich ist. Um die realen Bedingungen möglichst gut zu erfassen, erfolgte die präklinische Patientenrekrutierung im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit mit untrainiertem Rettungspersonal, das über die Studie im Vorfeld nicht informiert wurde. Dieses realitätsnahe Vorgehen hat zur Konsequenz, dass das Ausfüllen des Fragebogens möglicherweise lücken- und fehlerhafter erfolgte und Untersuchungen unvollständig durchgeführt wurden.

Die meisten präklinisch eingesetzten Schlaganfallcores zielen darauf ab, die Symptome eines Schlaganfalls zu erfassen und ggf. Stroke Mimics auszuschließen, bzw. eine LVO präklinisch mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erkennen. Die Ableitung der Schlaganfallcores erfolgt dementsprechend aus den Symptomen, die innerhalb der Studienpopulation bei Schlaganfällen bzw. LVOs am häufigsten aufgetreten sind oder aus den Subitems bereits gut etablierter klinischer Schlaganfallcores, wie dem NIHSS. Parameter des NIHSS sind in allen Scores der Vergleichsstudien zu finden. Die Subitems, aus denen die Scores aufgebaut sind, unterscheiden sich je nachdem, ob sie zur präklinischen Erkennung eines Schlaganfalls oder einer LVO evaluiert wurden.

**[Tab. 30] Vergleich des Aufbaus der Scores und deren praktische Anwendbarkeit zur präklinischen Erkennung von Schlaganfällen und LVOs**

	Anzahl der Subitems	Binomial
NIHSS	11	-
FAST	3	✓
CPSS	3	✓
LAPSS	6	-
RACE	5	-
3ISS	3	-
WOLVE	4	-

Ein zur präklinischen Anwendung evaluierter Score sollte aus wenigen Subitems bestehen, damit er durch den Rettungsdienst unter Zeitdruck schnell und einfach erhoben werden kann. Unter den Scores zur präklinischen Detektion eines Schlaganfalls erfüllen diese Bedingung die CPSS und der FAST am besten. Beide bestehen aus 3 Subitems und sind binomial. Der LAPSS hingegen besteht aus 6 Parametern und enthält mehrere multinomiale Subitems, so dass dessen Anwendung mehr Zeit in Anspruch nimmt und somit weniger für den präklinischen Einsatz geeignet ist.

Ähnliches trifft auf die Scores zu, die eine LVO präklinisch mit hoher Wahrscheinlichkeit identifizieren. Sowohl die 3ISS, bestehend aus 3 Parametern, als auch der WOLVE- Score, bestehend aus 4 Parametern sind präklinisch einfach und unkompliziert zu erheben. Die RACE-Scale ist aus 5 Parametern aufgebaut und besteht, abhängig von der Seite der Hemiparese, aus unterschiedlichen Subitems. Der komplexe Aufbau dieses Scores führt, verglichen mit der 3ISS und dem WOLVE- Score, bei präklinischer Anwendung zu einem nicht zu vernachlässigenden zeitlichen Mehraufwand. Aus diesem Grund sind die 3ISS und der WOLVE- Score in der präklinischen Anwendung vorzuziehen.

Weitere Vergleichscores, auf die in dieser Studie nicht weiter eingegangen wird, sind:

#### **4.2.3 VAN Bewertung: Stroke Vision, Aphasia, Neglect:**

Die VAN Bewertung ist im eigentlichen Sinne kein Score, da hier keine Punkte gezählt werden, stattdessen erfolgt die Bewertung an den folgenden Parametern:

- **Allgemeine Schwäche des Patienten**
- **Armschwäche**
- **Sehstörung**
- **Aphasie**
- **Neglect**

Im Rahmen der Studie wurden die teilnehmenden Gesundheits- und Krankenpfleger der Notaufnahme für eine Dauer von 2h auf die Anwendung der VAN Kriterien trainiert. In der Pilotstudie wurden 62 Patienten mit V.a. Schlaganfall aufgenommen. Davon waren 19 VAN positiv und 24 hatten einen NIHSS von >6. Von den 14 Patienten mit LVO waren alle entweder VAN positiv, oder hatten eine NIHSS >6 (Sens.: 100%), wobei der VAN spezifischer war, als der NIHSS >6 (90% vs. 74%) [76].

#### **4.2.4 Prehospital Acute Stroke Severity (PASS) Scale**

Die PASS besteht aus ähnlichen Subitems, wie die 3ISS und wurde dem NIHSS entnommen. Bei der PASS handelt es sich um einen Schlaganfallscore zur Prädiktion einer LVO. Der Score besteht aus den Parametern:

**Bewusstseinsstörung: 0-1**

**Blickdeviation: 0-1**

**Armschwäche: 0-1**

Die Evaluation dieses Scores erfolgte in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 3127 Teilnehmern. Der Score zeigte ab einem Cut-Off Wert von >2 Punkten eine Sensitivität von 66% sowie eine Spezifität von >80% bei der Detektion einer LVO [77].

#### **4.2.5 C-STAT Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool**

Der C-STAT, besteht aus den Parametern:

**Blickdeviation: 0-2**

**Armschwäche: 0-1**

**Bewusstseinsstörung: 0-1**

Dieser Score ist eine Weiterentwicklung der CPSS und dient dazu, Patienten mit einem schweren Schlaganfall (NIHSS >15) unter allen Patienten mit V. a. Schlaganfall zu identifizieren. Die Rekrutierung der 158 Patienten erfolgte dabei durch nicht speziell trainiertes Feuerwehrpersonal. Letztlich wurden 58 Patienten in die Studie eingeschlossen [78].

Die PASS und der C-STAT sind ähnlich der 3ISS aufgebaute 3- Item Scores. Sie wurden aus dem NIHSS abgeleitet und dienen der präklinischen Identifikation einer LVO bzw. im Falle des C-STAT auch der vereinfachten Identifikation von Patienten mit einem schweren Schlaganfall (NIHSS von >15). Aufgrund des einfachen Aufbaus sind die beiden Scores einfach präklinisch anzuwenden. Im Vergleich dazu ist die VAN Bewertung kein score, sondern lediglich ein Wertesystem, das als positiv gilt, wenn alle Subitems vorliegen.

### **4.3 Relevanz der Studie und Anwendbarkeit präklinischer Scores**

Die erfolgreiche Anwendung eines präklinischen Schlaganfallscores zur Detektion von LVOs zielt auf eine optimale Allokation der Patienten zu einer Behandlungseinheit, die den diagnostischen und therapeutischen Ansprüchen des einzelnen Patienten entspricht. Idealerweise soll das klinische Ergebnis durch eine möglichst schnelle Rekanalisation (intravenöse Thrombolyse und/oder mechanische Thrombektomie) verbessert werden. Es gibt jedoch bisher keine Studie, die den Nettoeffekt, d.h. die Kombination aus den positiven, wie auch negativen Auswirkungen einer frühen Thrombektomie mit verzögerter Bridging-Lyse, mit der umgekehrten Situation einer frühen systemischen Thrombolyse und einer verzögerten Thrombektomie vergleicht. Diese Konstellation tritt dann auf, wenn akute Schlaganfallpatienten nahe an einer regionalen Stroke Unit, aber weit entfernt von einer überregionalen Stroke Unit lokalisiert sind.

Neben dieser grundsätzlichen und bislang ungelösten Fragestellung treten weitere Herausforderungen bei der praktischen Anwendung der präklinischen Schlaganfallscores auf. Problematisch sind präklinische Scores naturgemäß dann, wenn sie falsch positive oder falsch negative Ergebnisse hervorbringen. Ein falsch positives Ergebnis würde dazu führen, dass Patienten ohne LVO, bei denen eine rasche systemische Thrombolyse in einem nahe gelegenen erstversorgenden Krankenhaus die Therapie der Wahl wäre, durch das Umfahren der nächstgelegenen regionalen Stroke Unit ohne Thrombektomie-Möglichkeit ein schlechteres Outcome erleiden. Ein falsch negatives Ergebnis würde dazu führen, dass Patienten mit LVO in eine nahe gelegene regionale Stroke Unit transportiert würden, dort schnell mittels intravenöser Thrombolyse behandelt werden, aber durch den nötigen Sekundärtransport Zeit bis zur Thrombektomie verstreicht. Eine Studie, die den Netto-Effekt der beiden Möglichkeiten (Primär- vs. Sekundärtransport bei vermutetem, respektive nachgewiesenem großen intrakraniellen Gefäßverschluss) untersucht, wäre ethisch umstritten. Letztlich kann vermutlich nie eine allgemeingültige Regel aufgestellt werden, die alle Konstellationen und Fallstricke der

Patientenallokation in dem genannten Zusammenhang berücksichtigt. Eine solche Regel müsste explizit z.B. das Verkehrsaufkommen, die Witterungsbedingungen, die Kollateralversorgung jedes einzelnen Patienten und letztlich auch das interindividuell sehr unterschiedliche Ansprechen auf eine intravenöse Thrombolyse berücksichtigen. Zudem könnten juristische Probleme entstehen, wenn ein Patient, der innerhalb weniger Minuten leitlinienbasiert in einer regionalen Stroke Unit lysiert werden könnte, unter Umgehung dieser Stroke Unit in die nächste überregionale SU gebracht wird, wo er mit Verzögerung thrombolysiert wird, sich aber nach entsprechender Diagnostik herausstellt, dass keine Indikation zur Thrombektomie bestand.

Die bisherige Ausführung zeigt einen Teil der Hindernisse, die dazu geführt haben, dass man sich trotz vieler und langjähriger Studien bislang aus nachvollziehbaren Gründen zumindest in Deutschland nicht auf die verbindliche präklinische Patientensteuerung auf der Basis eines präklinischen Scores einigen konnte.

#### **4.4 Limitationen der Studie**

Während der Vorbereitung, der Datenerhebung und der Auswertung traten einige Herausforderungen auf, die es zu lösen galt. So zeigte sich trotz bestmöglicher Vorbereitung und Motivation im Rahmen der Zusammenarbeit mit dem Pflegepersonal ein stark durch individuelles Engagement geprägter Fortschritt der Datenerhebung. Die Pflegekräfte konnten durch die Aufmerksamkeit fordernde Situation in der Notaufnahme bzw. im CT-Raum häufig keinen Fragebogen an den Rettungsdienst austeilen. Dies traf insbesondere dann zu, wenn der Patient aufgrund seines Zustands (z.B. Koma) besonderer Zuwendung bedurfte, so dass die Wahrscheinlichkeit, einen Patienten zu rekrutieren, geringer war, wenn dieser eine ausgeprägtere Symptomatik hatte. Folglich wurden viele potenzielle Teilnehmer nicht erfasst und konnten nicht in die Studie aufgenommen werden. Durch gelungene Priorisierung in Form von mehrmaligen Krankenhausbesuchen pro Tag, mehrfacher Kontaktierung des Patientenbetreuers sowie Telefonkontakt zum Pflegepersonal, gelang es dennoch, eine LVO Rate von 42,9% unter allen ischämischen Schlaganfällen zu erreichen. Da die Stroke Unit lediglich der Akutversorgung des Schlaganfalls dient, standen zur Aufklärung des Patienten

nur 2-3 Tage zur Verfügung. Anschließend wurden die Patienten abhängig von ihrem Zustand auf eine Allgemeinstation verlegt, oder ggf. entlassen.

Von den Patienten, für die das präklinische Score Sheet ausgefüllt wurde, haben nach der Aufklärung nur 2 Patienten eine Studienteilnahme aktiv abgelehnt. In 30 Fällen war eine Zuordnung der Fragebögen aufgrund fehlender Patientendaten, wie Name und Geburtsdatum, nicht möglich. 35 Patienten wurden entlassen, bevor eine Aufklärung erfolgen konnte. 23 Patienten waren aufgrund von Vigilanzminderung oder als Folge des Schlaganfalls nicht zu einer Einwilligung befähigt, wohingegen eine verhältnismäßig hohe Anzahl an Patienten mit Stroke Mimics (44), TIAs (31) und zerebralen Blutungen (14) einwilligte. Diesbezüglich könnte ein Bias aufgetreten sein. Bei einer LVO-Rate von 42,9%, die verglichen mit den Vergleichsstudien sehr hoch ist, kann aber davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse zuverlässig in der klinischen Routine anwendbar sind.

Ein weiterer positiver Aspekt dieser Studie ist die bewusste Zusammenarbeit mit ungeschultem Rettungsdienstpersonal. Sie ermöglichte es die reale, präklinische Situation möglichst authentisch zu erfassen. Arm- und Beinhalteversuch wurden in einigen Fällen nicht durchgeführt, worauf möglicherweise zu schließen ist, dass der Rettungsdienst hiermit überfordert war. Eine vorherige Schulung hätte somit zu einer Verbesserung der Ergebnisse führen können. Hatte ein Patient eine ausgeprägte Bewusstseinsstörung, konnten keine Arm- und Beinhalteversuche durchgeführt werden, sodass diese Patienten, den Maximalscore von 3 Punkten auf Arm- und Beinhalteversuche erhielten. Dieses Vorgehen wird auch bei der Erhebung des NIHSS verfolgt [79]. Zwischen der präklinischen Untersuchung des Patienten durch den Rettungsdienst und der Datenerhebung in der Klinik mittels des Fragebogens lag eine Zeitspanne von mehreren Minuten. Folglich geschah das Ausfüllen des Fragebogens aus der Erinnerung des Rettungsdienstpersonals und ist dadurch eventuell fehlerbehaftet. Das Ausfüllen des Fragebogens wurde sowohl von Rettungsassistenten als auch von Notärzten durchgeführt. Eine Analyse, wieviel Fragebögen von Notärzten oder dem Rettungsdienst erhoben wurden, wurde nicht vorgenommen. Des Weiteren erfolgte kein Ausschluss von lückenhaft ausgefüllten Fragebögen, d.h. alle

ausgefüllten Subitems der Score Sheets wurden für die Auswertung herangezogen.

Grundsätzlich unterscheiden sich die Philosophien des Notfallmanagements des anglo-amerikanischen Raumes von der des franko-germanischen. Während in den USA das System „Scoop & Run“ verfolgt wird, welches eine sehr kurze präklinische Phase vorsieht, in der gut ausgebildete Paramedics mit weitreichenden Befugnissen und größerer Verantwortung eine Zwischenrolle zwischen den in Deutschland eingesetzten Notärzten und dem Rettungsdienst einnehmen, wird in Deutschland die Philosophie „Stay & Stabilize“ verfolgt, die eine Stabilisierung vor Ort vorsieht. Dabei wird am Unfallort zunächst von Notfallassistenten Basic Life Support (BLS) und Advanced Life Support (ALS) durchgeführt und gegebenenfalls ein Notarzt nachgefordert [80]. Folglich untersuchen Paramedics aufgrund Ihrer Ausbildung intensiver, als der in Deutschland etablierte Rettungsdienst, behandeln aber weniger vor Ort, als die in Deutschland eingesetzten Notärzte. Dieses System spiegelt sich auch in den Parameter des Fragebogens wider, die sich zumeist auf in den USA erhobene, neurologische Scores stützen, die umfassender sind und eine differenzierte Untersuchung erfordern als die Untersuchung, die der Rettungsdienst in Deutschland durchführt. Dies ist eine mögliche Erklärung für lückenhaft ausgefüllte Fragebögen. Fehlende Werte wurden in der statistischen Kodierung als „Unbekannt“ definiert und bei der Berechnung nicht berücksichtigt, so dass auch hier ein Bias vorliegen könnte.

Neben den Herausforderungen, die im Rahmen der Rekrutierung auftraten, sollte auch die Statistik kritisch betrachtet werden. Es zeigten sich aufgrund der differenzierten Subgruppenanalyse die Intervallgrenzen der Konfidenzintervalle der Parameter [ausgeprägte Bewusstseinsstörung] mit den Intervallgrenzen von 4,7-306, [Komplette Armschwäche rechts] mit den Intervallgrenzen von 1,8-129 und [Komplette Armschwäche links] mit einer Intervallgrenze von 1,18-97,5, für  $\alpha = 95\%$  in [Tab. 13] als weit gestreut und somit unpräzise. Die besagten Intervallgrenzen hätten durch eine höhere Population, oder eine weniger spezifische Subgruppenanalyse präzisiert werden können. Als weitere Folge dieser differenzierten Betrachtung traten in einigen Subgruppen keine Ausprägungen auf, wodurch die Berechnung der Statistik erschwert wurde. So

gilt für alle Tabellen, in denen die Häufigkeit von Symptomen aufgezählt wird: Falls ein Symptom nicht auftrat (= 0), wurde zu allen Werten 0,5 addiert, um die OR und das Konfidenzintervall näherungsweise berechnen zu können. Ebenfalls Folge der differenzierten Betrachtung ist eine geringe Subgruppenpopulation der folgenden Werte: Cut-Off: Alter [ $<45$ ] in Tabelle [Tab. 3] sowie eine geringe Häufigkeit des WOLVE- Score 8, gegenüber dem dem WOLVE- Score von 7, mit resultierender niedrigerer Signifikanz und OR [Tab. 22]. Auch haben die Subitems, komplette Arm- und Beinschwäche, re. und li. eine niedrigere Signifikanz und OR als ausgeprägte Arm- und Beinschwäche re. und li. Diese Werteverfälschungen führen zu einer geringeren statistischen Aussagekraft. Da der Parameter [BLZ zwischen 60 und 400 mg/dl] in allen Fällen positiv war, konnte hier weder die Signifikanz noch die Odds Ratio noch das Konfidenzintervall berechnet werden.

Neben den Schwierigkeiten, die als Folge einer zu geringen Studienpopulation auftreten, führte auch das Studiendesign zu Einschränkungen. Die gesamte Studie ist eine Single Center Studie und bezieht sich lediglich auf das Einzugsgebiet der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg bzw. auf die untersuchte Studienpopulation. Somit weist die Studie eine geringe externe Validität auf und ist nicht ohne Weiteres generalisierbar.

Schlussendlich weist die Evaluationsstudie des WOLVE- Scores aufgrund des Aufbaus und des Studiensettings eine sehr gute interne Validität auf. So sind besonders die präklinische Evaluation und die Zusammenarbeit mit dem ungelerten Rettungsdienst hervorzuheben, mit der eine besonders authentische Alltagssituation erfasst wird. Dennoch ist es fraglich, ob die Ergebnisse in dieser Form in anderen Populationen reproduziert werden können.

## 4.5 Weitere Forschung und Zukunftsaussichten

Aufgrund der in Deutschland vorliegenden Lebenszeitprävalenz von 2,9% einen Schlaganfall zu erleiden, wird der klinischen und präklinischen Schlaganfallforschung auch in Zukunft eine große Bedeutung beigemessen werden. Letztlich wäre es das Ziel dieser Studie, eine allgemeingültige Regel zur präklinischen Triagierung von Schlaganfallpatienten zu definieren. Dies würde, wie bereits weiter oben postuliert, eine Abschätzung des Nettoeffektes voraussetzen, so dass die Ableitung einer allgemeingültigen Regelung gegenwärtig (vermutlich nie) nicht möglich ist. Es wird nie einen optimalen Score (d.h. Sensitivität und Spezifität = 100%) geben, so dass immer falsch positiv oder negativ beurteilte Patienten ein vermeintlich schlechteres klinisches Outcome durch primäre Fehlallokation erleiden könnten. Insofern wären neuartige präklinische Entwicklungen, wie z.B. die präklinische Durchführung einer kraniellen Bildgebung mittelfristig sehr hilfreich, sofern auch eine Gefäßdarstellung möglich ist. Derartige Pilotprojekte mit dem Stroke-Einsatz-Mobil (STEMO) existieren bereits in Berlin und dem Saarland [81]. Die Kritiker dieser Konzepte bezweifeln eine adäquate Relation zwischen Kosten und Nutzen.

Aufgrund der umstrittenen Anwendung von Schlaganfallscores zur präklinischen Detektion der LVOs wurde 2018 eine wichtige Studie durchgeführt, die mit einem Wahrscheinlichkeitsmodell untersucht, welchen Effekt die präklinische Anwendung der RACE-Scale auf die Verteilung der Patienten zwischen lokalen und überregionalen Stroke Units hätte, das bedeutet, wieviel Zeit zwischen dem Symptomeintritt und dem Therapiebeginn eingespart werden könnte. Weiter ermittelt sie die Zeitersparnis durch eine verminderte Anzahl an Sekundärtransporten und dem verminderten zeitlichen Transportaufwand durch den Rettungsdienst [82]. Um eine hohe externe Validität und Generalisierbarkeit zu erreichen, wurde nicht auf eine bestimmte Region Bezug genommen, sondern viele hypothetische Szenarien mit unterschiedlicher Dichte an lokalen und überregionalen Stroke Units sowie unterschiedlichen Wetterlagen berechnet. Es zeigte sich bei der präklinischen Anwendung der RACE-Scale mit einem Cut-Off Wert von 5 eine Verbesserung des klinischen Outcomes von 11,7%-18,4%. Bei

niedrigeren Cut-Off Werten konnte eine Reduktion der Sekundärverlegungen um 60,9% erreicht werden. Weiter konnte eine relative Verminderung des Zeitraumes zwischen Symptombeginn und Leistenpunktion von 12,2% und eine absolute von 29,6 Minuten ermittelt werden. Es bestand jedoch kein zeitlicher Vorteil zwischen dem Symptombeginn und dem Beginn der Thrombolyse [82]. Wenn nur die Patienten betrachtet werden, bei denen eine Zeitersparnis zwischen Symptombeginn und Leistenpunktion auftraten und ein Ausschluss der Patienten erfolgte, die unmittelbar in eine überregionale Stroke Unit gebracht wurden, so liegt die relative Reduktion bei 29,2% und die absolute bei 83,7 Minuten. Im Mittel ist ein RTW zwischen 51,8 und 58,5 Minuten mit einem Schlaganfallpatienten belegt. Im Durchschnitt wiesen in der Studie Patienten in ländlichen Regionen eine geringere Reduktion der Zeitspanne (19,4-34,4 Minuten) zwischen dem Symptombeginn und der Leistenpunktion auf, da sich viele Patienten in ländlichen Regionen zu weit entfernt von einer überregionalen Stroke Unit befanden und somit keinen Zugang zu einer MT hatten [82].

## 5 Zusammenfassung

Die Dissertation befasst sich mit der Fragestellung, ob ein präklinisch angewandter Schlaganfallscore zur Identifikation einer LVO (großer intrakranieller Gefäßverschluss) geeignet ist.

Seit Anfang 2015 konnte in mehreren Studien (ESCAPE, EXTEND-IA, MR CLEAN, REVASCAT und SWIFT-PRIME) gezeigt werden, dass eine Wiedereröffnung des Verschlusses einer großen intrakraniellen Arterie mittels mechanischer Thrombektomie zu einem besseren klinischen Outcome führt und somit der alleinigen intravenösen Thrombolyse mit rtPA überlegen ist. Aufgrund der Komplexität der mechanischen Thrombektomie steht diese nicht jeder regionalen Stroke Unit zur Verfügung, so dass Patienten, bei denen im Rahmen einer CT-Angiographie ein proximaler intrakranieller Arterienverschluss diagnostiziert wird, in der nächst gelegenen, regionalen Stroke Unit eine Bridging-Lyse erhalten und anschließend mittels boden- oder luftgebundenem Sekundärtransport in eine überregionale Stroke Unit gebracht werden. Dort kann mit zeitlicher Verzögerung eine MT erfolgen. Auf diese Weise erhält der Patient zeitnah eine intravenöse systemische Thrombolyse mit verzögerter mechanischer Thrombektomie. Im Rahmen eines innovativen Behandlungskonzepts könnte ein präklinischer Punktescore, der mit hoher Wahrscheinlichkeit die Patienten identifiziert, welche von einem Primärtransport, unter Umgehung der regionalen Stroke Unit, profitieren würden, eingesetzt werden. Das direkte Anfahren einer überregionalen Stroke Unit könnte das klinische Outcome durch die frühere Initiation der MT ggf. verbessern.

Um die Identifikation von Patienten mit LVO zu untersuchen wurde eine monozentrische Querschnittstudie an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt. Im Rahmen der Studie erfolgte die Rekrutierung von Patienten mit V.a. einen Schlaganfall mittels eines symptomorientierten Fragebogens, der die Subitems bereits evaluierter, gängiger Schlaganfallscores enthielt. Aus den mittels Fragebogen gesammelten Symptomen wurden die bereits evaluierten Schlaganfallscores (NIHSS, FAST, CPSS, LAPSS, 3ISS, RACE) in der untersuchten Population erhoben. Für die Berechnung der deskriptiven Statistik wurden Kreuztabellen verwendet. Die

statistische Auswertung erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) und logistischer Regressionsanalyse. In einer ersten statistischen Analyse erfolgte der Vergleich zwischen der Ausprägung und der Häufigkeit unterschiedlicher Symptome von Patienten, mit Stroke Mimics und Patienten mit neuroradiologisch gesichertem Schlaganfall sowie der Vergleich der zuvor erhobenen, etablierten Schlaganfallscores zwischen diesen beiden Subgruppen. In einer zweiten statistischen Analyse erfolgte der Vergleich zwischen der Ausprägung und der Häufigkeit unterschiedlicher Symptome von Patienten mit neuroradiologisch gesicherter LVO und denen mit NLVO sowie der Vergleich der zuvor erhobenen, etablierten Schlaganfallscores zwischen diesen Subgruppen. Basierend auf dem Symptomvergleich der zweiten statistischen Analyse erfolgte die Konstruktion eines neuen präklinischen Schlaganfallscores, dem Würzburg Score Of Large Vessel Occlusion (WOLVE- Score) sowie dessen Einteilung in einen Cut-Off Bereich, in dem der Score als negativ (0-3), bzw. positiv (4-8) gewertet wird. Der WOLVE- Score wies dabei eine Signifikanz von  $<0,001$ , eine Sensitivität von 70,4%, eine Spezifität von 87,5% und eine OR von 16,625 auf. Anschließend wurden die statistischen Werte des WOLVE- Scores sowie die Studienpopulationen, die Anzahl an ischämischen Schlaganfällen bzw. LVOs, die Art der Datenerhebung (präklinisch vs. klinisch, durch Rettungsdienst oder Ärzte, durch angelerntes oder nicht angelerntes Personal), mit den Daten bereits publizierter Studien verglichen. Des Weiteren fand eine kritische Auseinandersetzung mit den Limitationen der Studie sowie ein Zukunftsausblick auf weitere Forschungsaspekte statt.

## 6 Verzeichnisse

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. Abbott, A.L., et al., *Optimizing the Definitions of Stroke, Transient Ischemic Attack, and Infarction for Research and Application in Clinical Practice*. Front Neurol, 2017. **8**: p. 537.
2. Pschyrembel, H.m.F., *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 266. Auflage ed. 2014.
3. Yew, K.S. and E.M. Cheng, *Diagnosis of acute stroke*. Am Fam Physician, 2015. **91**(8): p. 528-36.
4. Ojaghiahghi, S., et al., *Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke*. World J Emerg Med, 2017. **8**(1): p. 34-38.
5. Prof. Dr. Michael G. Hennerici, P.D.F.F., PD Dr. Rolf Kern, Prof. Dr. Heinrich Mattle, PD Dr. Götz Thomalla, *Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen - Definition und Klassifikation*, S. 295 - 296. 2012, Georg Thieme Verlag KG, 5. Auflage.
6. Albers, G.W., et al., *Transient ischemic attack--proposal for a new definition*. N Engl J Med, 2002. **347**(21): p. 1713-6.
7. Prof. Dr. Roland Veltkamp, H., *Vaskuläre Erkrankungen, Akuthérapie des ischämischen Schlaganfalls, Abschnitt Klassifikation*. 2012 Deutsche Gesellschaft für Neurologie - DGN, .
8. Easton, J.D., et al., *Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists*. Stroke, 2009. **40**(6): p. 2276-93.
9. Hosseini-zhad, M., *Stroke mimics in patients with clinical signs of stroke*. 2017. **8**(3): p. 213-6.
10. Wilkins, S.S., et al., *Functional Stroke Mimics: Incidence and Characteristics at a Primary Stroke Center in the Middle East*. Psychosom Med, 2018. **80**(5): p. 416-421.
11. Boehme, A.K., C. Esenwa, and M.S. Elkind, *Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention*. Circ Res, 2017. **120**(3): p. 472-495.
12. Ariesen, M.J., et al., *Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review*. Stroke, 2003. **34**(8): p. 2060-5.
13. Qureshi, A.I., A.D. Mendelow, and D.F. Hanley, *Intracerebral haemorrhage*. Lancet, 2009. **373**(9675): p. 1632-44.
14. Brown, W.V., *Metabolic syndrome and risk of stroke*. Clin Cornerstone, 2004. **6 Suppl 3**: p. S30-4.
15. Obadia, N., et al., *Cerebral microvascular dysfunction in metabolic syndrome is exacerbated by ischemia-reperfusion injury*. BMC Neurosci, 2017. **18**(1): p. 67.

16. Reiffel, J.A., *Atrial fibrillation and stroke: epidemiology*. Am J Med, 2014. **127**(4): p. e15-6.
17. Kamel, H., et al., *Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke*. Time for a New Model, 2016. **47**(3): p. 895-900.
18. Şenadim, S., et al., *The Role of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke*. Noro Psikiyatrs Ars, 2016. **53**(1): p. 63-6.
19. Kumar, A., Aster, *Robbins - Basic Pathology*. 2013: ELSEVIER Saunders.
20. Liu, S., S.R. Levine, and H.R. Winn, *Targeting ischemic penumbra: part I - from pathophysiology to therapeutic strategy*. J Exp Stroke Transl Med, 2010. **3**(1): p. 47-55.
21. Pantoni, L., *Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges*. Lancet Neurol, 2010. **9**(7): p. 689-701.
22. Zhou, Y.T., et al., *Transient and persistent symptoms in patients with lacunar infarction: results from a prospective cohort study*. J Multidiscip Healthc, 2015. **8**: p. 511-7.
23. Wardlaw, J.M., et al., *Imaging appearance of the symptomatic perforating artery in patients with lacunar infarction: occlusion or other vascular pathology?* Ann Neurol, 2001. **50**(2): p. 208-15.
24. Lee, A.Y., *Vascular dementia*. Chonnam Med J, 2011. **47**(2): p. 66-71.
25. Lee, K.J., et al., *Infarct Pattern and Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke Following Middle Cerebral Artery Occlusion*. Cerebrovascular Diseases, 2014. **38**(1): p. 31-38.
26. Kamel, H. and J.S. Healey, *Cardioembolic Stroke*. Circ Res, 2017. **120**(3): p. 514-526.
27. Torvik, A., *The pathogenesis of watershed infarcts in the brain*. Stroke, 1984. **15**(2): p. 221-223.
28. Heinrich Mattle, M.M., *Neurologie*. 13. Auflage ed. 2013: Georg Thieme Verlag KG.
29. Dirk M. Herrmann: . In: Dirk M. Herrmann, T.S., Hans C. Diener: , *Vaskuläre Neurologie: Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz*. 1. Auflage. Thieme-Verlag, 2010.
30. Johnston, S.C., S. Mendis, and C.D. Mathers, *Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling*. Lancet Neurol, 2009. **8**(4): p. 345-54.
31. Kolominsky-Rabas, H.U.-P.D.m.P. *Daten zu Schlaganfällen in Erlangen \*) 1994 bis 1996, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 12.07.2019*. Interdisziplinäres Zentrum für Public Health Erlangen 2004.
32. Heuschmann PU et al., A.N., *Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland*. 2010.
33. *Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet Neurol, 2019. **18**(5): p. 439-458.
34. Kim, J.S. and L.R. Caplan, *Clinical Stroke Syndromes*. Front Neurol Neurosci, 2016. **40**: p. 72-92.
35. Heinsius, T., J. Bogousslavsky, and G. Van Melle, *Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns*. Neurology, 1998. **50**(2): p. 341-50.

36. Kleihues, P. and K. Hizawa, *Die Infarkte der A. cerebri posterior: Pathogenese und topographische Beziehungen zur Sehrinde*. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1966. **208**(3): p. 263-284.
37. Arboix, A., et al., *Infarctions in the vascular territory of the posterior cerebral artery: clinical features in 232 patients*. BMC Res Notes, 2011. **4**: p. 329.
38. Demel, S.L. and J.P. Broderick, *Basilar Occlusion Syndromes: An Update*. Neurohospitalist, 2015. **5**(3): p. 142-50.
39. Birenbaum, D., L.W. Bancroft, and G.J. Felsberg, *Imaging in Acute Stroke*. West J Emerg Med, 2011. **12**(1): p. 67-76.
40. Douglas, V., M. Shamy, and P. Bhattacharya, *Should CT Angiography be a Routine Component of Acute Stroke Imaging?* Neurohospitalist, 2015. **5**(3): p. 97-8.
41. P. Ringleb, S.N.T.R., M. Möhlenbruch Freigabe: M. Bendszus, W. Wick, Publish, *SOP Rekanalisationstherapie - Neurologische Universitätsklinik Heidelberg - Behandlungsstandards, Ausschlusskriterien, Juli 2018*.
42. Ustrell, X. and A. Pellisé, *Cardiac workup of ischemic stroke*. Curr Cardiol Rev, 2010. **6**(3): p. 175-83.
43. Gunalp, M., et al., *Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department*. Adv Ther, 2006. **23**(6): p. 854-60.
44. Olatunji, R.B., et al., *ROLE OF TRANSCRANIAL COLOUR-CODED DUPLEX SONOGRAPHY IN STROKE MANAGEMENT - REVIEW ARTICLE*. West Afr J Ultrasound, 2015. **16**(1): p. 33-42.
45. Barber, P.A., et al., *Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy*. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. Lancet, 2000. **355**(9216): p. 1670-4.
46. Davis, S., K. Lees, and G. Donnan, *Treating the acute stroke patient as an emergency: current practices and future opportunities*. Int J Clin Pract, 2006. **60**(4): p. 399-407.
47. Bansal, S., K.S. Sangha, and P. Khatri, *Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke*. Am J Cardiovasc Drugs, 2013. **13**(1).
48. Cheng, N.T. and A.S. Kim, *Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Within 3 Hours Versus Between 3 and 4.5 Hours of Symptom Onset*. Neurohospitalist, 2015. **5**(3): p. 101-9.
49. Prof. Dr. Peter A. Ringleb, H., Prof. Dr. Roland Veltkamp, London. *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015)*. 2015.
50. Mortimer, A.M., M.D. Bradley, and S.A. Renowden, *Endovascular therapy in hyperacute ischaemic stroke: history and current status*. Interv Neuroradiol, 2013. **19**(4): p. 506-18.
51. Gamba, M., et al., *Intravenous fibrinolysis plus endovascular thrombectomy versus direct endovascular thrombectomy for anterior circulation acute ischemic stroke: clinical and infarct volume results*. BMC Neurol, 2019. **19**(1): p. 103.
52. Samaniego, E.A., et al., *Mechanical Thrombectomy: Emerging Technologies and Techniques*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018. **27**(10): p. 2555-2571.

53. Demchuk, A.M., et al., *Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on minimizing CT to recanalization times (ESCAPE) trial: methodology*. Int J Stroke, 2015. **10**(3): p. 429-38.
54. Campbell, B.C., et al., *Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection*. N Engl J Med, 2015. **372**(11): p. 1009-18.
55. Fransen, P.S., et al., *MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2014. **15**: p. 343.
56. Jovin, T.G., et al., *Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke*. N Engl J Med, 2015. **372**(24): p. 2296-306.
57. Saver, J.L., et al., *Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke*. N Engl J Med, 2015. **372**(24): p. 2285-95.
58. Ragoschke-Schumm, A. and S. Walter, *DAWN and DEFUSE-3 trials: is time still important?* Radiologe, 2018. **58**(Suppl 1): p. 20-23.
59. Schröder, J. and G. Thomalla, *A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging*. Front Neurol, 2016. **7**: p. 245.
60. hil/aerzteblatt.de, *Deutschland verfügt über 300 zertifizierte Stroke Units*. 2017.
61. Kothari, R., et al., *Early stroke recognition: developing an out-of-hospital NIH Stroke Scale*. Acad Emerg Med, 1997. **4**(10): p. 986-90.
62. Singer, O.C., et al., *A simple 3-item stroke scale: comparison with the National Institutes of Health Stroke Scale and prediction of middle cerebral artery occlusion*. Stroke, 2005. **36**(4): p. 773-6.
63. Kidwell, C.S., et al., *Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles prehospital stroke screen (LAPSS)*. Stroke, 2000. **31**(1): p. 71-6.
64. Harbison, J., et al., *Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test*. Stroke, 2003. **34**(1): p. 71-6.
65. Perez de la Ossa, N., et al., *Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale*. Stroke, 2014. **45**(1): p. 87-91.
66. Dr. P. Kraft, P.D.C.K., Dr. Silke Wiedmann, Prof. Dr. P.U. Heuschmann, Prof. Dr. J. Volkmann. *TRANSIT-Stroke Netzwerk*, <https://www.transit-stroke.de/network.php>. 2011-2018.
67. Busch, M.A., et al., *[Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5-6): p. 656-60.
68. van Swieten, J.C., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*. Stroke, 1988. **19**(5): p. 604-7.
69. Brott, T., et al., *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale*. Stroke, 1989. **20**(7): p. 864-70.
70. Banks, J.L. and C.A. Marotta, *Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis*. Stroke, 2007. **38**(3): p. 1091-6.

71. Sucharew, H., et al., *Profiles of the National Institutes of Health Stroke Scale items as a predictor of patient outcome*. Stroke, 2013. **44**(8): p. 2182-7.
72. Goldstein, L.B., C. Bertels, and J.N. Davis, *Interrater reliability of the NIH stroke scale*. Arch Neurol, 1989. **46**(6): p. 660-2.
73. Kidwell, C.S., et al., *Design and retrospective analysis of the Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS)*. Prehosp Emerg Care, 1998. **2**(4): p. 267-73.
74. 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.
75. Röhrig, B.P., Jean-Baptist du; Blettner, Maria, *Studiendesign in der medizinischen Forschung*. Deutsches Ärzteblatt, 2009; 106(11): 184–9.
76. Tebeb, M.S., et al., *Stroke vision, aphasia, neglect (VAN) assessment-a novel emergent large vessel occlusion screening tool: pilot study and comparison with current clinical severity indices*. J Neurointerv Surg, 2017. **9**(2): p. 122-126.
77. Hastrup, S., et al., *Prehospital Acute Stroke Severity Scale to Predict Large Artery Occlusion: Design and Comparison With Other Scales*. Stroke, 2016. **47**(7): p. 1772-6.
78. McMullan, J.T., et al., *Prospective Prehospital Evaluation of the Cincinnati Stroke Triage Assessment Tool*. Prehosp Emerg Care, 2017. **21**(4): p. 481-488.
79. Lyden, P., *Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale*. Stroke, 2017. **48**(2): p. 513-519.
80. Al-Shaqsi, S., *Models of International Emergency Medical Service (EMS) Systems*. Oman Med J, 2010. **25**(4): p. 320-3.
81. Audebert, H.J. *STEMO - Stroke-Einsatz-Mobil*. 2011-2019.
82. Schlemm, L., et al., *Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment*. Stroke, 2018. **49**(2): p. 439-446.

## 6.2 Abkürzungsverzeichnis

1. 3ISS:	3 Item Stroke Scale
2. ACA:	Arteria cerebri anterior
3. ACM:	Arteria cerebri media
4. ACP:	Arteria cerebri posterior
5. AHA	American Heart Association
6. ALS:	Advanced Life Support
7. ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
8. BLS:	Basic Life Support
9. CCT:	Cranium CT
10. CM:	Cerebral microangiopathy
11. CPSS:	Cincinnati Prehospital Stroke Scale
12. CT:	Computertomographie
13. CTA:	Computertomographische Angiographie
14. C- STAT:	Cincinnati Stroke Triage Assessment
15. FAST:	Face-Arm-Speech-Test
16. INR:	International Normalized Ratio
17. KI:	Kontraindikation
18. KIS:	Klinikinformationssystem
19. LAPSS:	Los Angeles Prehospital Stroke Screen
20. LVO:	Large vessel occlusion
21. MRA:	Magnet Resonanzangiographie
22. MRS:	Modified Rankin Scale
23. MRT:	Magnet Resonanztomographie
24. MT:	Mechanische Thrombektomie
25. NIHSS:	National Institute of Health Stroke Scale
26. NLVO:	Non large vessel occlusion
27. OR:	Odds Ratio
28. PASS:	Prehospital Acute Stroke Severity Scale
29. PFO:	Persistierendes foramen ovale
30. RACE:	Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale
31. rtPA:	Recombinant Tissue Plasminogen Activator
32. RTW:	Rettungstransportwagen
33. SAE:	Subkortikale arteriosklerotische Encephalopathie
34. Sens.:	Sensitivität
35. Sign.:	Signifikanz
36. Spez.:	Spezifität
37. SU:	Stroke Unit
38. TCCS:	Transcranial colour-coded duplex sonography
39. TIA:	Transitorisch ischämische Attacke
40. V.a.:	Verdacht auf
41. VAN:	Vision, Aphasia, Neglect
42. VHF:	Vorhofflimmern
43. WOLVE- Score:	Würzburg Score of Large Vessel Occlusion
44. ZNS:	Zentrales Nervensystem

### 6.3 Tabellenverzeichnis

- [Tab. 1] Anzahl der ausgefüllten Fragebögen und der Einwilligungserklärungen der Patienten
- [Tab. 2] Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation
- [Tab. 3] Prozentuale Altersverteilung der Patienten innerhalb der Studienpopulation
- [Tab. 4] Häufigkeit der unterschiedlichen Diagnosen in Abhängigkeit des Alters
- [Tab. 5] Häufigkeit der LVO und die Anzahl der durchgeführten Thrombektomien bezogen auf deren Lokalisation.
- [Tab. 6] Häufigkeiten der Bildgebungen CT-Angiographie und MR-Angiographie sowie den Therapien: i.v. Thrombolyse und mechanische Thrombektomie
- [Tab. 7] TOAST Klassifikation der Patienten mit ischämischem Schlaganfall
- [Tab. 8] Statistische Übersicht zu Stroke Mimic und Schlaganfall
- [Tab. 9] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche des NIHSS bei Aufnahme, bezogen auf Stroke Mimic vs. Schlaganfall
- [Tab. 10] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche des FAST, bezogen auf Stroke Mimic vs. Schlaganfall
- [Tab. 11] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche der CPSS, bezogen auf Stroke Mimic vs. Schlaganfall
- [Tab. 12] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche der LAPSS, bezogen auf Stroke Mimic vs. Schlaganfall
- [Tab. 13] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche der 3ISS, bezogen auf Stroke Mimic vs. Schlaganfall
- [Tab. 14] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche der RACE- Scale, bezogen auf Stroke Mimic vs. Schlaganfall
- [Tab. 15] Statistische Übersicht zu NLVO und LVO
- [Tab. 16] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche des NIHSS bei Aufnahme, bezogen auf NLVO vs. LVO
- [Tab. 17] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche des FAST, bezogen auf NLVO vs. LVO
- [Tab. 18] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche der CPSS, bezogen auf NLVO vs. LVO

- [Tab. 19] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche des LAPSS, bezogen auf NLVO vs. LVO
- [Tab. 20] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche der 3ISS, bezogen auf NLVO vs. LVO
- [Tab. 21] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche der RACE- Scale, bezogen auf NLVO vs. LVO
- [Tab. 22] Statistik des WOLVE- Scores, bezogen auf die Parameter NLVO vs. LVO
- [Tab. 23] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche [0-2] und [3-8] des WOLVE- Scores
- [Tab. 24] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche [0-3] und [4-8] des WOLVE- Scores
- [Tab. 25] Statistischer Vergleich der Cut-Off Bereiche [0-4] und [5-8] des WOLVE- Scores
- [Tab. 26] Vergleich der 3 optionalen Cut-Off Bereiche des WOLVE- Scores
- [Tab. 27] Statistischer Vergleich etablierter Schlaganfallscores, mit dem WOLVE- Score
- [Tab. 28] Vergleich der Rekrutierung in den Studien zur präklinischen Erkennung von Schlaganfällen
- [Tab. 29] Vergleich der Rekrutierung in den Studien zur präklinischen Erkennung von LVOs, mit der Rekrutierung in dieser Studie
- [Tab. 30] Vergleich des Aufbaus der Scores und deren praktische Anwendbarkeit zur präklinischen Erkennung von Schlaganfällen und LVOs

## 6.4 Diagrammverzeichnis

- [Diag. 1] Prozentuale Altersverteilung der Patienten innerhalb der Studienpopulation
- [Diag. 2] Prozentuale Verteilung von NLVO und LVO innerhalb der Population der ischämischen Schlaganfälle
- [Diag. 3] TOAST Klassifikation der Patienten mit ischämischem Schlaganfall

## 6.5 Abbildungsverzeichnis

- [Abb. 1] Nativ-CCT in axialer Schnitfführung bei ischämischem Schlaganfall im Territorium der A. cerebri media und A. cerebri anterior rechts
- [Abb. 2] CTA in Frontalebene bei Verschluss des A. cerebri media- M1 Segmentes

## **7 Danksagung**

Meinen herzlichen Dank richte ich an  
Priv.-Doz. Dr. med. Peter Kraft, meinen Doktorvater, für das Engagement  
und seine wertschätzende Zusammenarbeit,  
Dr. med. Daniel Mackenrodt für die Betreuung,  
Frau Victoria Rücker für die statistische Beratung,  
das Pflegeteam der Stroke Unit und der Notaufnahme für die tatkräftige  
Unterstützung bei der Datenerhebung sowie an  
den Rettungsdienst des Raumes Würzburg und Unterfranken für das  
geduldige Ausfüllen der Fragebögen.

# LEBENS LAUF

## **Beruflicher Werdegang**

2019            Assistenzarzt der medizinischen Klinik und Poliklinik I der LMU  
München

## **Studium**

2018            3. Staatsexamen, Universität Würzburg

2017            2. Staatsexamen, Universität Würzburg

2014-2018      Medizinstudium, Universität Würzburg

2013            1. Staatsexamen, Physikum, Universität Szeged

2011-2013      Medizinstudium, Universität Szeged

München, den 03.01.2020