

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der  
Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

**Intravenöse Thrombolyse in einem Krankenhaus der  
Maximalversorgung in Nordgriechenland im  
Zeitraum von 2004-2021 - Eine retrospektive  
Beobachtungsstudie in Zusammenarbeit mit dem  
SITS-Register**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Jan Philipp Georg Locher  
aus Boston/ USA

promoviert am 13.02.2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr 2023



## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Jobst Rudolf für die Bereitstellung des Themas und die kontinuierliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Dissertation.

Für die Betreuung während der Verfassung dieser Arbeit und die stets konstruktiven Vorschläge und Korrekturen möchte ich mich herzlich bei Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Michael Schroeter und Herrn Privatdozent Dr. med. Lothar Burghaus bedanken.

Für die stetige Unterstützung danke ich meiner Familie.

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>7</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
2.1. Definition und Epidemiologie des ischämischen Hirninfarktes	9
2.2. Grundlagen der Behandlung	12
2.3. Vorstellung der örtlichen Versorgungsstrukturen	16
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>19</b>
3.1. Datenerhebung durch das SITS-Register	19
3.2. Formulierung der Forschungsfrage und leitende Hypothesen	22
3.3. Statistische Auswertung	28
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>29</b>
4.1. Rekrutierung und Demografie des Studienkollektivs	29
4.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und medikamentöse Behandlung	31
4.3. Effekte der Thrombolyse auf die Schlaganfallsymptomatik	34
4.4. Prozessparameter im Vergleich	36
4.4.1 Prozessparameter des Papageorgiou-Krankenhauses	36
4.4.2. Direkter nationaler Vergleich der intraklinischen Prozessintervalle	45
4.4.3. Regionale Unterschiede in der Schlaganfallversorgung	46
4.5. Radiologische Diagnostik und hämorrhagische Komplikationen	50
4.6. Langfristige Beurteilung der Thrombolyseergebnisse	56
4.7. Schlaganfallversorgung während der SARS-CoV-2-Pandemie	59
4.7.1. Rekrutierungszahlen und Patientenauswahl	59
4.7.2. Prozessparameter im Vergleich	61
4.7.3. Auswirkungen für die Schlaganfallnachsorge	65

<b>5. DISKUSSION</b>	<b>67</b>
5.1. Thrombolyse im nationalen und internationalen Vergleich	67
5.2. SARS-CoV-2-Pandemie und Implementierung der Thrombolyse	77
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>87</b>
<b>7. ANHANG</b>	<b>97</b>
7.1. Abbildungsverzeichnis	97
7.2. Tabellenverzeichnis	98

## Abkürzungsverzeichnis

ACI	arteria carotis interna, innere Halsschlagader
ACM	arteria cerebri media, Mittelhirnarterie
AIT	Arrival-to-Imaging-Time
CT	Computertomografie, cCT: kraniale Computertomografie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DNT	Door-to-Needle-Time
DRG	Diagnosis-related Groups, "diagnosebezogene Fallgruppen"
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
EKG	Elektrokardiografie
GRPAP	Papageorgiou-Krankenhaus
IVT	intravenöse Thrombolyse
LTFU	lost to follow-up
mRS	modifizierte Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomografie
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OAT	Onset-to-Arrival-Time
OTT	Onset-to-Treatment-Time
RD	Risikodifferenz
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SD	Standardabweichung
SITS	Safe Implementation of Treatments in Stroke
SICH	Symptomatische intrakranielle Hämorrhagie
STABW	Standardabweichung
rt-PA	Rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator
TIA	transitorische ischämische Attacke

## 1. Zusammenfassung

Das Schlaganfallzentrum des Papageorgiou-Krankenhauses (GRPAP) führte im Jahr 2004 als zweites Krankenhaus in Griechenland die intravenöse Thrombolyse (IVT) für die Behandlung des akuten ischämischen Hirninfarkts ein. Bis September 2021 wurden in diesem Krankenhaus auf nationaler Ebene die zweitmeisten Therapien durchgeführt (n=221). Verglichen mit dem internationalen Gesamtkollektiv des SITS-Registers wiesen die in dieser Klinik behandelten Patienten häufiger eine Hyperlipidämie und einen Nikotinkonsum auf. Das Durchschnittsalter der Patienten des GRPAP war zum Zeitpunkt der Therapie niedriger als der internationale Durchschnitt; Herzinsuffizienz oder vorangegangene Schlaganfälle lagen seltener vor.

Prozesszeiten wie die Door-to-Needle-Time (DNT) gelten als Qualitätsindikator der Schlaganfallbehandlung. Die Analyse der Prozesszeiten zeigte über den Beobachtungszeitraum gegenläufige Entwicklungen. Während die Korrelation zwischen Zeitverlauf und Dauer der Onset-to-Arrival-Time (OAT) einen statistisch signifikanten und gleichsinnig positiven Zusammenhang aufwies ( $\rho=0,176$ ;  $p=0,020$ ), zeigte sich ein nicht signifikanter Trend bei dem sich die DNT verkürzte ( $\rho=-0,083$ ;  $p=0,272$ ). Der höchste Grad der Korrelation zwischen einem Prozessintervall mit der unabhängigen Variablen (Zeit) konnte für die Onset-to-Treatment-Time (OTT) festgestellt werden ( $\rho=0,233$ ;  $p=0,002$ ). Hieraus ergab sich die Schlussfolgerung, dass bei einem späteren Therapiezeitpunkt innerhalb des Beobachtungszeitraums tendenziell eine Verlängerung der OTT vorlag. Eine Erklärung für diese Beobachtungen war, dass sich das Einzugsgebiet des GRPAP ausweitete. Das vor Ort praktizierte Rotationssystem mit einem erheblichen Patientenaufkommen erschwerte die zeitgerechte Versorgung, da eine Vielzahl an Patienten parallel versorgt werden musste. Trotz umfassender Erfahrung mit der Thrombolyse wurde nur eine überschaubare Beschleunigung der intraklinischen Prozesszeiten erreicht. Die Beobachtung, dass Zentren mit höheren Therapiezahlen (>100 IVT) tendenziell längere Prozessintervalle aufwiesen, unterstrich, dass ein höheres Patientenvolumen zu längeren Prozesszeiten führte.

Patienten mit einer DNT  $\leq 60$  Minuten wiesen eine längere OAT auf als diejenigen mit einer DNT >60 Minuten (89,7 vs. 75,0 Minuten;  $p=0,044$ ; Cohen  $d=0,397$ ). Dieses Ergebnis bedeutete, dass Lysepatienten im Falle einer späteren Vorstellung eine raschere Therapieeinleitung erfuhren, da die prätherapeutische Diagnostik aufgrund zeitlicher Begrenzungen beschleunigt werden musste. Der Zeitraum zwischen Vorstellung und Bildgebung war essentiell für einen raschen Therapiebeginn, da Studienteilnehmer mit einer DNT  $\leq 60$  Minuten durchschnittlich eine kürzere Arrival-to-Imaging-Time (AIT) aufwiesen (26,7 vs. 47,5 Minuten,  $p<0,001$ ; Cohen  $d=0,927$ ). Weitere Prädiktoren für eine kürzere DNT wurden nicht identifiziert; gehobenes Alter, die neurologische Defizitprägung in Form des

Punktwerts der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), das Geschlecht der Patienten und der systolische Blutdruck wirkten sich nicht negativ auf eine rasche Therapieeinleitung aus.

Bei der Bewertung der Therapiesicherheit zeigte sich, dass der prozentuale Anteil der GRPAP-Patienten mit nachgewiesener symptomatischer intrakranieller Hämorrhagie (SICH) unterhalb des international festgestellten Wertes lag, sich dieser jedoch oberhalb des nationalen Durchschnitts befand. Diese Feststellung traf sowohl auf die NINDS-Kriterien (National Institutes of Neurological Diseases and Stroke), als auch auf die ECASS-Kriterien zu (European Cooperative Acute Stroke Study). Die Risikodifferenz (RD) bezüglich des Auftretens von SICH zwischen den GRPAP-Patienten und den Werten der gesamten Datenbank betrug 1,71% mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) von -1,13 bis 4,54; bzw. 0,82% mit einem 95%-KI von -1,73 bis 3,37; somit bestand kein gesicherter Unterschied. Dies galt ebenfalls für die Mortalitätsrate nach drei Monaten, wobei die RD 1,43% betrug (95%-KI: -2,83 bis 5,68).

Für das erste Jahr der SARS-CoV-2-Pandemie (2020) ließ sich kein signifikanter Rückgang der Thrombolysezahlen feststellen. Verglichen mit den Vorjahren verkürzten sich die durchschnittlichen Prozesszeiten der OAT, DNT und OTT ohne ein statistisch signifikantes Ausmaß zu erreichen. Eine mögliche Erklärung ist die pandemieassoziierte Minderung der Patientenvorstellungen aufgrund subakuter und chronischer Beschwerden mit einer resultierenden Fokussierung auf zeitkritische Notfälle. Unter Pandemiebedingungen wurde festgestellt, dass die medianen NIHSS-Punktzahlen höher ausfielen als im gleichen Zeitraum der Vorjahre, sodass Patienten mit weniger ausgeprägten Beschwerden wahrscheinlich eher eine zeitnahe Vorstellung herauszögerten oder gänzlich vermieden. Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde jedoch marginal verfehlt ( $p=0,050$ ). Die Feststellung, dass Patienten während der Pandemiezeit Verlaufsuntersuchungen mit der dazugehörigen Erhebung des Scorewerts der modifizierten Rankin Skala (mRS) signifikant seltener wahrnahmen, stellt eine versorgungsmedizinisch wichtige Herausforderung der COVID-19-Pandemie dar.

## 2. Einleitung

### 2.1. Definition und Epidemiologie des ischämischen Hirninfarktes

Die zielgerichtete Diagnostik und Therapie von Hirninfarkten stellt eine Kernaufgabe in der neurologischen Patientenversorgung dar. Im Allgemeinen werden ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle unterschieden. Bei einer zerebralen Ischämie führt eine verminderte Blutzufuhr in einem Hirnareal aufgrund des Verschlusses einer hirnversorgenden Arterie mit fortschreitender Zeit zu einem irreversiblen Zelluntergang von Neuronen im abhängigen Stromgebiet, woraus üblicherweise eine fokale neurologische Ausfallsymptomatik entsteht. Bei hämorrhagischen Infarkten kommt es zu einer Einblutung in das Hirngewebe, welche sich ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle mit zentralnervösen neurologischen Defiziten manifestiert. Die bei der Untersuchung vorhandenen Symptome erlauben häufig Rückschlüsse auf das vom Infarktgeschehen betroffene Hirnareal. Beispielsweise sind aphasische Störungsbilder häufig die Konsequenz eines Infarkts im Medialstromgebiet der sprachdominanten Hemisphäre, während eine ataktische Symptomatik oder eine quantitative Bewusstseinsstörung einen Hinweis für einen Infarkt des vertebrobasilären Stromgebietes liefert. Ischämische und hämorrhagische Infarkte lassen sich allein anhand der klinischen Untersuchung nicht voneinander abgrenzen. Beide Infarkttypen bedürfen einer raschen Identifizierung durch eine geeignete radiologische Diagnostik und einer Behandlung in einer neurologischen Fachklinik.

Schätzungsweise kann bei 85% der Hirninfarkte in der durchgeführten Diagnostik eine ischämische Infarktätiologie nachgewiesen werden. (27) Ischämische Infarkte teilen sich zwar eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke im Hinblick auf die Schädigung des Gehirnparenchyms, weisen jedoch verschiedene und teilweise konkurrierende Ätiologien auf. Anhand der TOAST-Kriterien (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) können ischämische Hirninfarkte in verschiedene Kategorien eingeteilt werden. (1) Als mögliche Infarkttypen sind beispielsweise makro- und mikrorangiopathische Infarkte, sowie kardial-embolische Ischämien aufgrund von Herzrhythmusstörungen zu nennen. Ein deutlich geringerer Anteil der Hirninfarkte ist auf eine hämorrhagische Ursache zurückzuführen, wobei ebenfalls unterschiedliche Ätiologien unterschieden werden. Die medizinische Fachliteratur beschreibt einen Anteil von ca. 15% der hämorrhagischen Infarkte an der Gesamtzahl der Schlaganfälle. (27)

Für die Bewertung der Neuerkrankungsraten in einem bestimmten Land oder einer örtlich begrenzten Population bedienen sich epidemiologische Erhebungen der Berechnung der Inzidenzrate. Diese gibt die Anzahl zerebrovaskulärer Ereignisse in einem Zeitraum von einem Jahr bezogen auf 100.000 Patienten an. Auf diese Weise sind Vergleiche zwischen Ländern oder auf regionaler Ebene möglich. Verschiedene methodische Vorgehensweisen und

unterschiedliche Beobachtungszeiträume können folglich zu abweichenden Ergebnissen führen und erschweren einen genauen Vergleich einzelner Studienpopulationen. Exemplarisch berechnete eine im Jahr 2010/2011 durchgeführte Studie eine Inzidenz von 292 Schlaganfällen pro 100.000 Einwohner anhand der Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung im Bundesland Niedersachsen. (74)

Da die Inzidenz des Schlaganfalls teils deutlichen Variationen unterliegt und außerdem von verschiedenen Eigenschaften des untersuchten Patientenkollektivs abhängt, sind unterschiedliche Inzidenzraten für zerebrovaskuläre Erst- und Rezidivereignisse dokumentiert. In diesem Zusammenhang spielen modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren eine wichtige Rolle. Zu den nicht modifizierbaren Faktoren zählen das fortgeschrittene Patientenalter und das männliche Geschlecht. Modifizierbare Risikofaktoren zeichnen sich durch die Möglichkeit einer spezifischen Behandlung aus und schließen sowohl Grunderkrankungen wie eine arterielle Hypertonie und den Diabetes mellitus, als auch einen Nikotinabusus mit ein. Über die patientenspezifischen Risikofaktoren hinaus werden zudem auch soziale Faktoren in rezenten Veröffentlichungen mit der Entstehung von Schlaganfällen in Verbindung gebracht. Hierbei zeigte sich in sozial deprivierten Regionen eine höhere Schlaganfallinzidenz, welche auf einen höheren Anteil an Patienten mit einem Diabetes mellitus als vaskulären Risikofaktor zurückgeführt wurde. (28)

Für diese Arbeit ist die epidemiologische Situation in Griechenland von hervorgehobener Bedeutung. Zur Betrachtung der Inzidenzrate der Schlaganfälle in Griechenland sind mehrere Studien aus verschiedenen Provinzen des Landes vorhanden, allerdings liegen aktuelle nationale Daten nicht vor. Insgesamt wurde in der Vergangenheit eine hohe Inzidenz an erstmaligen Schlaganfällen für Griechenland festgestellt mit einer Inzidenzrate von 261-319 Ereignissen pro 100.000 Einwohner. (79) Neuere Veröffentlichungen aus einzelnen Präfekturen Griechenlands zeigen für bestimmte Teile Nordgriechenlands gar eine der höchsten Inzidenzraten in Südeuropa. Beispielhaft ist hier die Präfektur Evros zu nennen; dort wurde in einer im Jahr 2014 veröffentlichten Studie eine Inzidenzrate von 474 ischämischen oder hämorrhagischen Infarkten pro 100.000 Patientenjahre festgestellt. (77)

Der ischämische Schlaganfall ist die häufigste Ursache für eine dauerhafte Behinderung im Erwachsenenalter und damit von höchster Relevanz. Außerdem wurden Hirninfarkte international und in Deutschland als die zweithäufigste Todesursache identifiziert. (12) Das Ausmaß der Krankheitslast in den Staaten des europäischen Kontinents wird am besten illustriert durch den Indikator der „disability-adjusted life-years“ (DALY), welcher in der „Global Burden of Disease Study 2017“ auf über 18,8 Millionen Jahre geschätzt wurde. Dieses Maß beschreibt in der Summe den Verlust der Jahre, die aufgrund eines vorzeitigen Todes („years of life lost“, YLL) oder einer Behinderung („years lived with disability“, YLD) in Folge einer bestimmten Krankheit entstanden sind. Die genannten Summanden werden mit ca. 15,5

Millionen (YLL) bzw. 3,3 Millionen (YLD) beziffert. Hieraus folgt, dass Schlaganfälle für knapp die Hälfte der DALY aufgrund neurologischer Erkrankungen (41,1 Millionen) verantwortlich sind und somit deutlich vor Demenzerkrankungen und den Kopfschmerzsyndromen (Migräne und Spannungskopfschmerzen) liegen. (16)

Über die Akutversorgung hinaus müssen auch die aus dem Hirninfarkt resultierenden Folgeerkrankungen bedacht werden, mit auch erheblichen neuropsychologischen und sozialmedizinischen Konsequenzen. In verschiedenen Studien wurde aufgezeigt, dass der Schlaganfall mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Antriebs- und Gemütsstörungen einhergeht, wie beispielsweise reaktiven Depressionen oder einer Fatigue-Symptomatik. Zusätzlich zur fokalen neurologischen Ausfallsymptomatik des Schlaganfalls können symptomatische Epilepsien und Schmerzsyndrome den Behandlungsverlauf komplizieren. (67) Vor dem Hintergrund einer kontinuierlichen Mortalitätsminderung unter Schlaganfallpatienten wird zudem von einer Vergrößerung der Patientengruppe ausgegangen, die aufgrund eines Hirninfarktes in der Bewältigung des Alltags eingeschränkt ist. (83)

In vielen Fällen sind außerdem die Angehörigen der Schlaganfallpatienten nach dem Hirninfarkt indirekt mitbetroffen und auch direkt in die Unterstützung der Patienten/innen eingebunden. (44) Durch eine stetig zunehmende Lebenserwartung und eine Überalterung der Gesellschaft ist auch in Europa und insbesondere Deutschland eine steigende Inzidenzrate von zerebrovaskulären Erkrankungen mit den genannten Konsequenzen möglich. Hieraus ergeben sich aus der ökonomischen Perspektive hohe Kosten für das jeweilige nationale Gesundheitssystem. Es ließ sich durch Studien auf dem Gebiet der Versorgungsforschung nachweisen, dass im Jahr des zerebrovaskulären Ereignisses die Kosten für die stationäre Behandlung einen Großteil der Gesamtausgaben ausmachen, während in den nachfolgenden Jahren die Ausgaben für die ambulante und stationäre Weiterversorgung stärker ins Gewicht fallen. (19) Der Kostenanteil der Schlaganfallbehandlung an den jährlichen Gesamtausgaben des Gesundheitssystems unterscheidet sich im europaweiten Vergleich. Schätzungsweise entfallen in Deutschland 2,60% der Gesamtausgaben des Gesundheitssystems auf die Behandlung von Schlaganfallpatienten, während in Griechenland 1,93% der Ausgaben hierfür aufgewendet werden. Der Großteil der Ausgaben wird in beiden Ländern für die Notfall- und Krankenhausbehandlung ausgegeben, wobei für diese in Griechenland 79,6% der Ausgaben von 284 Millionen Euro verwendet werden. In Deutschland liegt dieser Anteil bei 70,8% bei Gesamtausgaben von ca. 9,1 Milliarden Euro. Der übrige Betrag wird für die hausärztliche Grundversorgung, ambulante Behandlungen und Medikamente entrichtet. Zusätzliche Ausgaben entstehen durch die Unterbringung der Betroffenen in Pflegeheimen, Verdienstauffälle aufgrund von Krankheit und Todesfällen, sowie informelle Kosten für geleistete Pflege durch Angehörige. (41) Anhand der vorgestellten Zahlen wird deutlich, dass

die Schlaganfallversorgung primär durch das medizinische Personal der Krankenhäuser vorgenommen wird, wodurch ein Großteil der Kosten entsteht. Eine effektive Primärprophylaxe durch zielgerichtete Präventionsprogramme wäre somit von höchster Relevanz, da hierdurch sowohl die Krankheitslast (DALY), als auch die monetären Kosten für die Versicherungsgemeinschaft gesenkt werden könnten.

## **2.2. Grundlagen der Behandlung**

Die Einführung der spezialisierten Schlaganfallzentren („Stroke-Units“), die systemische Lysetherapie, als auch die mechanische Thrombektomie mittels Stent-Retriever sind therapeutische Meilensteine in der Schlaganfalltherapie, deren Nutzen in Klasse 1 Evidenzstudien nachgewiesen werden konnte. (62)

Das Konzept der Versorgung von Schlaganfallpatienten in hierauf spezialisierten Stroke-Units war eine der ersten koordinierten Maßnahmen zur Senkung der Mortalität und Reduzierung der Morbidität der Betroffenen. Außerdem konnten systematische Untersuchungen belegen, dass durch die Behandlung in Schlaganfallzentren das Ausmaß der neurologischen Defizite begrenzt werden konnte. (37, 82) Konkret gehören zu den routinemäßig angebotenen Maßnahmen die Physio- und Ergotherapie, sowie ggf. eine logopädische Mitbetreuung bei Patienten mit aphasischen Störungsbildern oder einer Dysphagie. Des Weiteren ermöglicht eine geeignete Thromboseprophylaxe bei immobilisierten Patienten und die Identifizierung von Schluckstörungen zur Vermeidung von Aspirationspneumonien eine Minimierung des Risikos von potenziell lebensbedrohlichen Folgeerkrankungen. Die genannten Therapiemaßnahmen werden parallel zu einer ätiologischen Abklärung der Infarktursache und einer Behandlung vorhandener Grunderkrankungen, wie z.B. eines Bluthochdrucks oder Diabetes mellitus, durchgeführt.

Die Therapieverfahren der Thrombolyse und der mechanischen Thrombektomie stehen zusätzlich für Patienten mit ischämischen Hirninfarkten zur Verfügung und haben zum Ziel das Infarktvolume und die hiermit assoziierten neurologischen Ausfälle zu minimieren. Beide Methoden haben gemeinsam, dass es sich um rekanalisierende Verfahren handelt, die okkludierte Hirngefäße eröffnen sollen. Diese Behandlungen stehen für Patienten in der Akutphase des Insultes in einem definierten Zeitfenster nach Symptombeginn zur Verfügung. Falls in der bildgebenden Diagnostik nachgewiesen wird, dass Teile des Hirnparenchyms noch nicht irreparabel geschädigt sind, kann auch über das Zeitfenster hinaus eine rekanalisierende Therapie angeboten werden. Während die Thrombektomie ein katheterbasiertes und endovaskulär angewendetes Verfahren darstellt, bei dem ein neuroradiologisch tätiger Interventionalist mechanisch eine Thrombose der prä- oder intrazerebralen Blutgefäße entfernt, macht sich die Thrombolyse die blutverdünnenden Eigenschaften des synthetisch hergestellten Medikamentes Alteplase zu Nutze, um verschlossene Gefäßabschnitte der

hirnversorgenden Arterien zu eröffnen. Außerdem gilt für beide Therapieformen, dass es sich um zeitkritische Interventionen handelt. Für ein besseres Verständnis der dynamischen Prozesse bei einem ischämischen Insult hat sich das Kern-Penumbra Modell etabliert. Dieses Konzept besagt, dass ein zentraler Infarktkern bestehend aus unwiederbringlich geschädigtem Gewebe von einem Saum aus potenziell rettbaren Nervenzellen („tissue-at-risk“) umgeben ist. Mit voranschreitender Zeit vergrößert sich der Infarktkern zulasten der Penumbra. Die Wiederherstellung der Gewebepfusion der Penumbra-region, bevor diese dem irreversibel geschädigten Gewebesareal hinzufällt, ist das kardinale therapeutische Ziel der rekanalisierenden Therapiemaßnahmen. (6) Darüber hinaus lässt sich durch das beschriebene Kern-Penumbra Modell erklären, dass ein rascher Therapiebeginn mit einer Begrenzung des Infarktareals und besseren Behandlungsergebnissen vergesellschaftet ist. Vorangegangene Veröffentlichungen bewiesen bei frühem Therapiebeginn zudem eine höhere Chance für die Patienten eine zerebrale Ischämie ohne signifikante Beeinträchtigung (mRS 0-1) zu überstehen. (21, 86)

Bei der intravenösen Lysetherapie für die Indikation eines ischämischen Schlaganfalls, welche idealerweise in einer neurologischen Fachklinik stattfindet, wird nach einer orientierenden klinischen Befunderhebung und der Dokumentation des Symptombeginns anhand anamnestischer Angaben aus dem Umfeld des Betroffenen/ der Betroffenen ein fibrinolytisch wirkendes Medikament über einen peripheren Venenzugang infundiert. Eine Voraussetzung für die zeitgerechte Implementierung der Lysetherapie ist außerdem der radiologische Ausschluss eines hämorrhagischen Hirninfarktes durch eine kraniale Computertomografie (cCT).

Anhand der klinisch-neurologischen Untersuchung und der systematischen Erfassung der Defizite in Form der Erhebung des NIHSS-Punktwerts (National Institutes of Health Stroke Scale) wird der Schweregrad der neurologischen Ausfälle numerisch dargestellt. Diese Skala ermöglicht eine strukturierte Befunderhebung, da unterschiedliche Defizite des zentralen Nervensystems mit ihren möglichen Ausprägungen erfasst werden können. Beispielsweise werden motorische Defizite im Arm- und Beinhalteversuch durch festgestellte Punktzahlen zwischen 0-4 ausgedrückt, wobei eine „4“ für eine vollständige Lähmung (Plegie) der untersuchten Extremität steht und bei einer „0“ kein nachweisbares Defizit vorliegt. Analog kann außerdem eine Aphasie oder Dysarthrie in verschiedene Schweregrade unterteilt werden, wobei eine höhere Punktzahl ebenfalls eine gravierendere Symptomatik beschreibt. Weitere zentralnervöse neurologische Ausfälle umfassen Gesichtsfeldausfälle, Ataxien und Bewusstseinsstörungen, welche ebenfalls quantitativ unterteilt werden. Die erhobene Gesamtpunktzahl gibt eine Einschätzung des Schweregrades der zur Vorstellung führenden Symptomatik an, wobei maximal 42 Punkte in elf Untergruppen erreicht werden können. Der Anamnesebogen ist in mehreren Sprachen erhältlich und wird international für die

Untersuchung von Schlaganfallpatienten verwendet. Bei der Auswahl der Patienten für eine Lysetherapie nimmt der NIHSS-Score eine unterstützende Rolle ein, da keine klar definierten Ober- und Untergrenzen der Punktzahlen für eine Thrombolyse festgelegt wurden. Der Nutzen einer Erhebung des Punktestandes ist zudem limitiert, da beispielsweise distale motorische Defizite, apraktische Störungsbilder, sowie kognitive Funktionen nur unzureichend erfasst werden. (42) Außerdem ergeben Defizite der sprachdominanten Hemisphäre im Vergleich mit der gegenüberliegenden Hemisphäre und des hinteren Gefäßkreislaufes tendenziell höhere Punktzahlen bei gleichem Infarktausmaß. (4, 42) Aufgrund dessen wurden weitere Untersuchungsmethoden entwickelt, welche speziell für Infarkte der posterioren Strombahn geeignet sind (4) oder auch bei unterschiedlichen Untersuchern eine hohe Reproduzierbarkeit aufweisen (45). Grundsätzlich gilt laut der zum Zeitpunkt dieser Arbeit aktuellen S2e-Leitlinie (S.22) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, dass beim Vorliegen einer behindernden Schlaganfallsymptomatik zum Therapiezeitpunkt unabhängig vom dokumentierten Scoring eine Thrombolyse indiziert ist. Dennoch muss erwähnt werden, dass bei geringen NIHSS-Punktzahlen (0-5) das Risiko von Komplikationen im Rahmen der Therapie einen möglichen Nutzen tendenziell übersteigt. (75)

Vor dem Beginn der Lysetherapie ist somit eine Nutzen-Risikoeinschätzung durchzuführen, bei der die Schwere der neurologischen Ausfallsymptomatik gegen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens potenzieller Komplikationen abgewogen werden muss. Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen sind in erster Linie sekundäre hämorrhagische Infarkte oder gastrointestinale Blutungen. Die Durchsicht des Aufnahmelabors mit dem Fokus auf Gerinnungsstörungen, sowie der Betrachtung des radiologischen Befundes, sind ausschlaggebend bei der Selektion geeigneter Patienten für eine systemische Lysetherapie. In diesem Zusammenhang ist vor dem Therapiebeginn eine Aufklärung des betroffenen Patienten über das weitere Vorgehen und der möglichen Komplikationen obligatorisch. Für den Fall, dass der Patient nicht in der Lage ist eine eigenständige Entscheidung zu treffen, ist alternativ auch eine Besprechung der Therapie mit den vorsorgebevollmächtigten Angehörigen möglich.

In den Ländern der europäischen Union wird aktuell praktisch ausschließlich die Substanz Alteplase als Fibrinolytikum verwendet. Dieses synthetisch hergestellte Arzneimittel ist in der Lage die Auflösung von Thrombosen herbeizuführen, da es ähnlich der körpereigenen Substanz des gewebespezifischen Plasminogenaktivators die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin katalysiert. Das genannte Medikament wird gewichtsadaptiert in einer Dosis von 0,9mg/kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von 90mg appliziert. Zehn Prozent der Gesamtdosis werden als Bolus über eine Minute verabreicht, während der verbleibende Anteil gleichmäßig mittels Perfusor über den Zeitraum von einer Stunde infundiert wird.

Die Lysetherapie für Patienten mit zerebralen Ischämien wurde Ende der 1990er Jahre erstmalig gezielt erforscht nachdem einzelne Patienten von dieser Behandlung profitierten.

Verschiedene klinische Studien zur Effektivität und den mit der Lysetherapie vergesellschafteten Komplikationen folgten. Historisch wurden zudem andere fibrinolytische Medikamente verwendet, wie beispielsweise Urokinase und Streptokinase. Aufgrund von Sicherheitsbedenken und insbesondere einem erhöhten Risiko der Entwicklung von intrakraniellen Hämorrhagien mit teilweise tödlichem Ausgang wurde die flächendeckende Nutzung der Medikamente jedoch abgelehnt. (31) Erste Studien suggerierten allerdings einen klinischen Nutzen für das Medikament rt-PA (rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator/ Alteplase), besonders wenn das genannte Präparat innerhalb eines Zeitfensters von drei Stunden nach Symptombeginn eingesetzt wurde. (55)

Als Voraussetzung für die Zulassung der Lysetherapie ist die 2007 veröffentlichte „Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- Monitoring Study“ (SITS-MOST) Beobachtungsstudie zu nennen, die das Sicherheitsprofil der Behandlung untersuchen sollte. Zunächst wurde eine Thrombolyse nur in einem festgelegten Zeitfenster von drei Stunden nach Symptombeginn durchgeführt. Es konnte durch die genannte Studie gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Alteplase im genannten Zeitraum die primären Endpunkte der symptomatischen intrakraniellen Hämorrhagie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Therapiebeginn und die Mortalität nach drei Monaten verglichen mit randomisierten Studien erreichte. Basierend auf den positiven Ergebnissen der genannten Studie wurde die Empfehlung ausgesprochen die Lysetherapie für Patienten mit ischämischem Schlaganfall innerhalb eines Zeitfensters von drei Stunden flächendeckend einzusetzen. (85)

Im weiteren Verlauf wurde das Lysezeitfenster auf 4,5 Stunden erweitert, da auch hier noch signifikante Besserungen der neurologischen Defizite nachweisbar waren und eine vergleichbare Komplikationsrate vorlag. Der genannte Sachverhalt wurde in der „Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- International Stroke Thrombolysis Registry“ Beobachtungsstudie (SITS-ISTR) belegt (86) und durch die SITS-UTMOST („Safe Implementation of Thrombolysis in Upper Time Window Monitoring Study“) Studie erneut bestätigt. (2)

Darüber hinaus wurden Patienten, die mit einer Lysetherapie behandelt wurden, auf prognostisch relevante Gefäßbefunde der vorderen Zirkulation in der CT-Angiografie untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Schlaganfallpatienten im Hinblick auf Mortalität und langfristiges Therapieergebnis besonders von einer Thrombolyse profitieren konnten, wenn in der zerebralen Schnittbildgebung ein Gefäßverschluss erst im distalen Anteil des M2-Segmentes der mittleren Hirnarterie nachgewiesen wurde. Für proximal lokalisierte Gefäßverschlüsse im Bereich der inneren Halsschlagader (ACI) und der M1-/ M2-Segmente wurden signifikant schlechtere Ergebnisse erzielt. (57)

Die genannten Studien stellen einen Ausschnitt aus der klinischen Forschung bezüglich der Akutbehandlung von Schlaganfallpatienten vor und geben einen Einblick in die Erforschung

der Thrombolyse und die Veränderungen in der Implementierung der Lysetherapie im Zeitverlauf. Es wird ersichtlich, dass eine leitliniengerechte und flächendeckende Therapie mit dem Fibrinolytikum Alteplase sowohl ein hohes Maß an medizinischer Erfahrung im Bereich der klinischen Neurologie, als auch eine entsprechend ausgelegte örtliche Infrastruktur in Form von spezialisierten Schlaganfallzentren mit dem entsprechend geschultem Fachpersonal voraussetzt. Aufgrund der Möglichkeit mit einer adäquaten Therapie die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten mitunter drastisch zu reduzieren, ist es wahrscheinlich, dass weitere klinische und epidemiologische Studien im Bereich der Schlaganfallforschung zum Wohle der Patienten durchgeführt werden.

### **2.3. Vorstellung der örtlichen Versorgungsstrukturen**

In dieser Arbeit werden die durch das SITS-Register („**Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke**“) erhobenen Daten des Papageorgiou-Krankenhauses in Thessaloniki (GRPAP) im Hinblick auf die intravenöse Thrombolyse ausgewertet. Die Dateneinträge dieses Registers aus dem Zeitraum von 2004 bis 2021 dienen hierbei als Grundlage. Das genannte Krankenhaus ist eines von insgesamt vier Krankenhäusern der Maximalversorgung in Thessaloniki und besitzt neben einer neurologischen Fachklinik auch eine neurochirurgische und neuroradiologische Abteilung, sowie eine Intensivstation mit mehreren Beatmungsplätzen. In Griechenland werden laut dem genannten Register 29 Schlaganfallzentren aufgeführt, die bislang insgesamt 1934 intravenöse Lysetherapien durchgeführt haben. Nach dem Evaggelismos-Krankenhaus in Athen, welches im Untersuchungszeitraum 251 Lysetherapien durchführte, wurden im Papageorgiou-Krankenhaus seit der Einführung der Thrombolyse die zweitmeisten Behandlungen vorgenommen. Auf nationaler Ebene wurden die ersten Lysetherapien im Jahr 2003 durchgeführt, wobei das Papageorgiou-Krankenhaus als zweites Schlaganfallzentrum seit dem Jahr 2004 die Lysetherapie anbietet.

Die Voraussetzung für eine neurologische Schlaganfall-Komplexbehandlung ist eine entsprechend ausgerüstete Stroke-Unit, welche zu Beginn der Studienteilnahme eröffnet wurde. Im untersuchten Krankenhaus besteht die neurologisch geführte Schlaganfallabteilung aus sechs Patientenbetten mit Monitoreinrichtungen und einem dazugehörigen Computerarbeitsplatz. Außerdem hält die angrenzende periphere neurologische Station 22 reguläre Patientenbetten ohne kontinuierliche Überwachungsmöglichkeit vor.

Während der offenen Dienste des Krankenhauses, welche nach einem klar festgelegten Rotationssystem alle vier Tage stattfinden, sind die Mitarbeiter/innen für Patienten aus der gesamten Metropolregion Thessaloniki und Nordgriechenland zuständig. Bei diesen Diensten versorgt das Papageorgiou-Krankenhaus jährlich zwischen 67-68 Tausend Patienten im Rahmen der Notfallversorgung. Unter diesen bedürfen annähernd sechstausend der

Patient/innen (ca. 8,75%) einer neurologischen Einschätzung und/ oder Behandlung. Insgesamt wurden ca. 33,1% der Patienten im weiteren Verlauf in den unterschiedlichen Kliniken stationär aufgenommen. Einen stationären Aufenthalt über 24 Stunden hinaus benötigen pro Jahr mehr als 2000 Menschen mit neurologischen Erkrankungen. (65) Die Diagnostik und Therapie dieser Patienten werden im Durchschnitt von vier Fachärzten und sechs Assistenzärzten/innen sichergestellt. Während der diagnostischen Abklärung wurde bei annähernd 20% der aufgenommenen Patienten/innen eine zerebrovaskuläre Erkrankung festgestellt. Dies entspricht der größten Patientengruppe und unterstreicht, dass die Schlaganfallversorgung eine besondere Stellung in der dortigen Versorgungsstruktur einnimmt.

Vor Ort wurde ersichtlich, dass eine Voranmeldung des Schlaganfallpatienten durch den Rettungsdienst nicht üblich ist und nur sporadisch stattfindet. Die zentrale Notaufnahme ist durch ein Triage-System gekennzeichnet, welches durch das Pflegepersonal für sämtliche Patienten einschließlich der Patienten mit akuten neurologischen Defiziten durchgeführt wird. Diese Mitarbeiter legen selbstständig fest, in welcher Reihenfolge die Patienten durch die ärztlichen Kollegen/innen untersucht werden. Im Zusammenhang mit dem massiven Patientenaufkommen an den Tagen des offenen Dienstes und einer hieraus resultierenden unübersichtlichen Lage ist eine verzögerte Diagnostik und die Einleitung einer adäquaten Therapie nicht auszuschließen.

Nach der orientierenden Untersuchung im Hinblick auf die nachweisbaren klinisch-neurologischen Defizite wird bei Patienten mit Schlaganfallverdacht eine zeitnahe zerebrale CT-Bildgebung (cCT) angestrebt. Diesbezüglich ist es erwähnenswert, dass für das gesamte Patientenaufkommen des Krankenhauses einschließlich der chirurgischen und internistischen Patienten nur ein CT-Gerät zur Verfügung steht und somit Verzögerungen im diagnostischen Prozess je nach Auslastung der Notfallkapazitäten vorkommen können. Mehrere Besuche vor Ort in Thessaloniki zeigten, dass in der Kombination der genannten örtlichen Begebenheiten multiple potenzielle Fallstricke in der zeitgerechten medizinischen Versorgung vorliegen. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der systemischen Lysetherapie bei Patienten mit akutem ischämischem Insult um einen zeitkritischen Notfall handelt, sind im Einzelfall gravierende neurologische Folgen einer verzögerten Diagnostik denkbar.

Die Auswahl der Patienten und die Durchführung der Lysetherapie erfolgt nach den zum Therapiezeitpunkt geltenden Leitlinien. Hierbei ist herauszustellen, dass in Griechenland keine eigenen nationalen Leitlinien zur Durchführung der Lysetherapie existieren und deshalb die zum Therapiezeitpunkt gültigen „European Stroke Organisation“-Leitlinien und Gebrauchsinformationen des Herstellers bei der Indikationsstellung herangezogen werden. Außerdem werden Schlaganfallpatienten ab einem Alter von 70 Jahren, bei denen keine Indikation für eine Thrombolyse vorliegt, aus Kapazitätsgründen primär internistisch behandelt.

Als lokale Besonderheit in Griechenland gilt, dass eine stationäre Anschlussheilbehandlung nur für initial nicht gehfähige Patienten in Betracht kommt. Ein prinzipieller Anspruch auf eine stationäre Rehabilitationsbehandlung, wie sie in Deutschland nach einem Schlaganfall entsteht, kann nicht geltend gemacht werden. Während des stationären Aufenthaltes werden spätestens ab dem zweiten Tag physiotherapeutische und/oder logopädische Behandlungen angeboten, um eine adäquate Genesung zu fördern. Weiterführende rehabilitative Behandlungen können bei privaten Anbietern erworben werden und sind nicht Teil der staatlichen Krankenversicherung.

Eine weitere Eigenschaft des griechischen Gesundheitssystems sind die individuellen Behandlungszeiträume, welche nicht durch starre Vorgaben wie Fallpauschalen oder DRGs („diagnosis-related groups“) festgesetzt sind. Hieraus ergibt sich vor Ort ein größerer ärztlicher Handlungsspielraum. Grundsätzlich wird bei jedem Patienten mit einem ischämischen Hirninfarkt oder einer transitorischen ischämischen Attacke eine kardiale Diagnostik mit kontinuierlichem Elektrokardiogramm- (EKG) und Blutdruck-Monitoring über mindestens 24 Stunden angestrebt. Außerdem wird passend zur vermuteten Infarktetiologie eine transthorakale oder transösophageale Echokardiografie als Teil der kardialen Umfelddiagnostik durchgeführt. Zusätzlich ist eine sonografische Gefäßdiagnostik mittels extrakranieller Doppler-/Duplex-Sonografie Teil der diagnostischen Routine. Die CT-Angiografie, welche in Deutschland in der Akutsituation diagnostischer Standard ist, findet aufgrund einer mangelnden therapeutischen Konsequenz in Form einer mechanischen Thrombektomie nicht routinemäßig statt. Diesbezüglich ist erwähnenswert, dass zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit eine mechanische Thrombektomie im Papageorgiou-Krankenhaus nicht durchführbar war und kein anderes Krankenhaus der Region die genannte interventionelle Behandlung anbieten konnte. Zudem werden im genannten Schlaganfallzentrum ausschließlich Patienten mit einer Lysetherapie behandelt, die sich innerhalb des klar begrenzten Zeitfensters vorstellen. Einzig anhand der anamnestischen Angaben des Patienten oder aus dessen sozialen Umfeld werden die Zeitfenster bestimmt, da dem behandelnden Arzt/Ärztin keine CT- oder MRT-Perfusionsuntersuchung für die Darstellung noch nicht irreversibel geschädigter Hirnareale zur Verfügung steht.

Während des stationären Aufenthaltes finden täglich neurologisch geführte Visiten der Schlaganfallstation statt, bei denen die Patienten regelmäßig untersucht und zusätzlich internistisch betreut werden. Zudem sind während der Fallbesprechungen neuroradiologisch tätige Ärztinnen/Ärzte anwesend, welche verantwortlich sind für die Vorstellung der erfolgten radiologischen Bildgebung (cCT/ cMRT) und der sonografischen Befunde. Insgesamt zeigt sich, dass die Versorgung der Schlaganfallpatienten eine interdisziplinäre Aufgabe darstellt, bei der sowohl medizinische und pflegerische, als auch sozialmedizinische Fragestellungen adressiert werden müssen.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Datenerhebung durch das SITS-Register**

Das SITS-Register ist eine unabhängige, nicht profitorientierte und forschungsbasierte Datenbank, die durch das Karolinska Institut in Stockholm betrieben wird. Die Hauptaufgabe ist das Zusammentragen von Behandlungsdaten von Patienten mit ischämischen Schlaganfällen. Neben der Speicherung dieser Informationen durch das genannte Institut gibt es zusätzliche Mitarbeiter/innen, die auf lokaler, regionaler oder internationaler Ebene für die Dateneingabe zuständig sind. Ein/e lokale(r) Koordinator/Koordinatorin ist für ein SITS-Zentrum, welches einen einzelnen Versorgungsstandort darstellt, verantwortlich. Deren Hauptaufgabe besteht in der Sicherstellung der lückenlosen Übermittlung aller Behandlungsdaten aus dem jeweiligen Zentrum.

Durch die Möglichkeit der internetbasierten Eingabe von Datensätzen über eine sichere Internetverbindung vereinfacht das SITS-Register das Zusammentragen relevanter Informationen und stellt hierdurch ein hohes Maß an Sicherheit bezüglich der vollständigen und vertraulichen Dateneingabe her. In Zusammenarbeit mit den jeweiligen Koordinatoren/innen und durch eine geleistete elektronische Unterschrift soll ermöglicht werden, dass die Übertragung sämtlicher Patientendaten erfolgt und keine selektive Berichterstattung stattfindet. Dies ist eine Maßnahme zur Minimierung eines möglichen systematischen Fehlers und soll einem „reporting-bias“ vorbeugen sowie die statistische Erwartungstreue gewährleisten.

Seit der Einführung des SITS-Registers im Jahr 1996 wurden Behandlungsinformationen von über 260.000 Schlaganfallpatienten aus mehr als 80 Ländern auf fünf Kontinenten der Datenbank zugeführt. (84) Zur genauen Bewertung der Implementierung der systemischen Thrombolyse ist eine kontinuierliche Berichterstattung der Patientenfälle in Form eines einheitlichen Erhebungsbogens an das SITS-Register unabdingbar. Durch eine standardisierte Erfassung der Datensätze ist sowohl ein Vergleich zwischen einzelnen Krankenhäusern als auch im internationalen Umfeld möglich („benchmarking“). Weltweit sind verschiedene Datenbanken und Qualitätssicherungssysteme vorhanden, welche häufig regional begrenzt eingesetzt werden. In der Praxis findet das hier verwendete SITS-Register überwiegend in Europa Anwendung. Während sich diese Arbeit ausschließlich mit der intravenösen Thrombolyse befasst, sind in weiteren Registern die Patienten aufgeführt, die durch eine mechanische Thrombektomie oder mittels Bridging-Konzepts (systemische Lysetherapie kombiniert mit nachfolgender mechanischer Thrombektomie) behandelt wurden. Außerdem existiert eine eigenständige Datenbank zu Patienten mit ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken (TIA), bei denen eine orale Antikoagulation aufgrund eines neu diagnostizierten Vorhofflimmerns eingeleitet wurde. Im

Gegensatz zu Deutschland unterhält Griechenland keine Datenbank für die Katalogisierung der übrigen ischämischen Schlaganfallereignisse ohne erfolgte Lysetherapie, sodass die Bewertung der Behandlung dieser Patienten erschwert ist.

Durch das SITS-Register werden zunächst demografische Daten erfasst, wie Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Behandlung. Des Weiteren sind für alle Patienten die vordiagnostizierten kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Hyperlipidämie, aktueller und vorangegangener Nikotinkonsum, Herzinsuffizienz, stattgehabter Schlaganfall), sowie die entsprechende medikamentöse Behandlung aufgeführt. Außerdem wurden die initial gemessenen Blutdruckwerte (systolisch und diastolisch), sowie die Konzentration von Glukose und Gesamtcholesterin im Blut festgehalten.

Des Weiteren wurden für jeden Patienten das Datum und die Uhrzeit des Symptombeginns, sowie das individuelle Scoring in Form eines vollständigen und nicht modifizierten NIHSS-Punktwerts bei stationärer Erstaufnahme und der Beginn der Thrombolyse aufgelistet. Darüber hinaus finden sich Dateneinträge zu den neurologischen Defiziten der Patienten für den Zeitpunkt nach 24 Stunden und sieben Tagen nach erfolgter Thrombolyse in Form eines detaillierten NIHSS. Für jeden Patienten werden sowohl die Gesamtpunktzahl als auch die patientenspezifische Verteilung der neurologischen Defizite erfasst.

Ergänzend zu den genannten klinischen Daten wurde die durchgeführte initiale cCT-Bildgebung mit dazugehöriger Uhrzeit festgehalten und hinsichtlich einer bereits nachweisbaren Infarktdemarkierung beurteilt. Die genaue Erfassung einschließlich der Uhrzeit der Bildgebung und des Beginns der Lysetherapie ermöglicht die Berechnung der einzelnen Zeitintervalle. Die „Door-to-Needle-Time“ (DNT) ist definiert als die Zeitspanne zwischen der Ankunft der Patienten in der Notaufnahme und der Einleitung der Thrombolyse, während die „Arrival-to-Imaging-Time“ (AIT) die Zeitdifferenz zwischen Ankunft und Durchführung der radiologischen Diagnostik wiedergibt. Durch die Dokumentation der präklinischen Prozessparameter gelingt außerdem eine rechnerische Bestimmung der „Onset-to-Treatment-Time“ (OTT), die die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Einleitung der Thrombolyse darstellt. Darüber hinaus steht die „Onset-to-Arrival-Time“ (OAT) für den Zeitraum zwischen Symptombeginn und der Vorstellung der Patienten in der Notaufnahme.

Im weiteren Behandlungsverlauf werden die Befunde der Bildgebungskontrolle der cCT- oder cMRT-Diagnostik hinsichtlich des Auftretens einer nachweisbaren Infarktdemarkierung beschrieben. Zudem wurden Informationen zu intrakraniellen Hämorrhagien und zerebralen Ödembildungen an das SITS-Register weitergereicht.

Die für die Bewertung des langfristigen Behandlungsergebnisses wichtigen Faktoren, wie beispielsweise das Scoring zum Entlasszeitpunkt und die Sekundärprophylaxe werden gespeichert. Zuletzt wurde eine klinische Kontrolluntersuchung drei Monate nach der

Lysebehandlung einschließlich einer Anamnese hinsichtlich symptomatischer epileptischer Anfälle und Rezidivereignisse für jeden Patienten dokumentiert. Es ist an dieser Stelle erwähnenswert, dass die Schlaganfallnachsorge und die Einschätzung der verbliebenen neurologischen Defizite der im SITS-Register aufgeführten Patienten nach der Lysetherapie eine Aufgabe des im Krankenhaussektor tätigen Arztes darstellen. Hierbei handelt es sich um die übliche Aufgabenverteilung im griechischen Gesundheitswesen. Diesbezüglich muss darauf hingewiesen werden, dass keine klare Sektortrennung zwischen Notfallversorgung und der ambulanten Weiterversorgung stattfindet. Im Gegensatz zum deutschen Gesundheitswesen ist die neurologische Schlaganfallversorgung einschließlich der daraus entstehenden Folgeerkrankungen die Aufgabe des Krankenhausarztes.

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte vor Ort in Thessaloniki die Eintragung von 41 Datensätzen in das SITS-Register. Es zeigte sich, dass die Dauer der Erstellung einzelner virtueller Patientenakten auf der Internetseite des SITS-Registers etwa 20 Minuten beträgt. Darüber hinaus wurden die weiteren Behandlungsdaten durch die im Papageorgiou-Krankenhaus tätigen Kollegen gesammelt. Im Regelfall wird der patientenbezogene Datensatz zum Ende des klinischen Aufenthaltes durch den behandelnden Assistenzarzt/-ärztin fertiggestellt.

Die Weitergabe der Patientendaten erfolgt ausschließlich an autorisierte Personen, wie beispielsweise Wissenschaftler mit einem Forschungsvorhaben oder die Koordinatoren der einzelnen Zentren. Zur Sicherstellung des Datenschutzes muss zunächst eine formelle Anforderung an die SITS-Datenbank gerichtet werden, um daraufhin per SMS einen Zugangscodes für die Datenbank zu erhalten. Dieser Vorgang wiederholt sich bei jedem Einloggen und bei jeder Anfrage an das Schlaganfallregister. Eine weitere Maßnahme des Datenschutzes stellt die Anonymisierung der Patientendaten dar, sodass im Falle eines unerlaubten Zugriffes auf die Dateneinträge die in der Studie partizipierenden Patienten in ihrer Privatsphäre geschützt sind.

Die bei der Datenerfassung Beteiligten haben durch den Zugriff auf das SITS-Register die Möglichkeit, ihre eigenen Daten einzusehen und statistisch aufzubereiten, um so den Behandlungsverlauf ihrer Schlaganfallpatienten zu bewerten und ggf. mit anderen nationalen Schlaganfallkliniken zu vergleichen. Sobald Datensätze von Patienten angefordert werden, welche nicht in der eigenen Klinik behandelt wurden, ist ein schriftlicher Antrag an das Forschungskomitee zu richten. Dieses entscheidet, ob diese Datensätze herausgegeben werden dürfen. Nach dem Stellen einer Anfrage auf der Internetseite und dem Erhalt eines Zugangscodes erhält der Antragsteller einen Datensatz in Form einer tabellarischen Darstellung im Microsoft Excel Format. Diese Informationen sind aufgrund einer teilweise auftretenden Verzögerung in der Datenübermittlung während des Ansammlens der virtuellen Patientenakten nicht chronologisch geordnet. Außerdem findet durch die Datenbank keine automatische Kontrolle auf mögliche Fehler bei der Dateneingabe statt, sodass während der

Bearbeitung zunächst eine Sortierung nach Behandlungsdatum und Überprüfung auf Plausibilität der Einträge durchgeführt werden muss. Offensichtlich fehlerhafte Registereinträge wurden deshalb von der jeweils betroffenen Datenanalyse ausgeschlossen, um robuste Ergebnisse liefern zu können.

### **3.2. Formulierung der Forschungsfrage und leitende Hypothesen**

Diese Arbeit wird sich mit der leitenden Frage befassen, wie das Papageorgiou-Krankenhaus in Thessaloniki im internationalen Vergleich die systemische Lysetherapie beim ischämischen Schlaganfall anwendet und welche lokalen Besonderheiten bei der Behandlung und deren Resultate vorhanden sind. Hieraus folgt, dass nicht eine einzelne Forschungsfrage formuliert wird, sondern mehrere Aspekte der Schlaganfallbehandlung beleuchtet werden. Als Referenzgrundlage gelten sowohl die erhobenen Daten der griechischen Zentren (n=29, Stand 14.09.2021), als auch die Gesamtdaten des SITS-Registers des zu untersuchenden Zeitraums, sowie ausgewählte SITS-Studien.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen zwei wesentliche Aspekte der Thrombolysebehandlung. Zum einen werden die verschiedenen Prozesszeiten mit den nationalen und internationalen Durchschnittswerten verglichen, um eine Übersicht über die Versorgungsstrukturen zu erreichen. Vor dem Hintergrund, dass neben medizinischem und neurologischem Sachverstand auch weitere Voraussetzungen erfüllt sein müssen, um eine effektive Schlaganfallbehandlung anbieten zu können, ist es angezeigt die regionalen Unterschiede im Versorgungssystem zu erforschen. Beispielsweise benötigt ein Schlaganfallzentrum auf der technischen Seite den Zugriff auf radiologische Geräte zum Ausschluss von intrakraniellen Hämorrhagien vor der systemischen Lysetherapie und zur anschließenden Klärung der Schlaganfallätiologie. Außerdem müssen Krankenhäuser über ausreichende Versorgungskapazitäten verfügen, wie einer hinreichenden Anzahl an Patientenbetten mit Monitoreinheiten, sowie dem dazugehörigen Pflegepersonal. Darüber hinaus ist eine zielsichere Kommunikation zwischen den Zuweisern und dem medizinischen Personal unabdingbar bei der Umsetzung einer hochgradig zeitkritischen Therapie. Es ist deutlich ersichtlich, dass neben den ärztlichen Aufgaben, wie der sachgerechten Indikationsstellung für eine Thrombolyse anhand der Anamnese und des Untersuchungsbefundes, auch Behandlungsstrukturen etabliert sein müssen, um den Patienten die bestmögliche Therapie zu ermöglichen.

Zum anderen ist es angezeigt die Komplikationsraten und langfristigen Therapieresultate gegenüberzustellen, wobei sowohl die Häufigkeiten der symptomatischen intrakraniellen Hämorrhagien (SICH) und Mortalitätsrate nach drei Monaten, als auch die Rate an funktionell unabhängigen Schlaganfallpatienten verglichen werden.

## Deskriptive Statistik: Vergleich zwischen den Studienkollektiven

Einleitend erfolgt die Beschreibung des Patientenkollektivs hinsichtlich der demografischen Eigenschaften und der medizinischen Vorgeschichte, sowie die Entwicklung der Therapiezahlen im Zeitverlauf. In der Vergangenheit zeigten verschiedene Untersuchungen abweichende Ergebnisse bezüglich der Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse in Griechenland. Während zunächst eine geringere Inzidenz im internationalen Vergleich postuliert wurde, (81) weisen neuere Ergebnisse auf eine deutlich erhöhte Inzidenz hin. Darüber hinaus zeigen bereits veröffentlichte Studienergebnisse, dass die Mortalität unter Schlaganfallpatienten in Griechenland im internationalen Vergleich erhöht ist. (77) Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit der genaueren Untersuchung der Verteilung der klassischen modifizierbaren und nicht modifizierbaren vaskulären Risikofaktoren im Studienkollektiv, wie z.B. das Durchschnittsalter und die Geschlechteraufteilung der Patienten, sowie der bekannten Vorerkrankungen.

Im Anschluss werden die Prozesszeiten (OAT, AIT, DNT, OTT) und die Veränderungen der NIHSS-Punktestände nach der Thrombolyse mit Hilfe von Boxplots grafisch dargestellt. Die erhobenen Daten beinhalten das jeweilige Scoring bei der Aufnahmeuntersuchung des Patienten und ebenfalls die erreichte Punktzahl zwei und 24 Stunden nach der durchgeführten Thrombolyse. Außerdem ist ein Scoring zum Entlassungszeitpunkt und eine mRS-Punktzahl drei Monate nach dem Schlaganfall als Dokumentation des Langzeitergebnisses erhältlich. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit langfristig abzuschätzen, welche Faktoren in der Behandlung des Schlaganfalles neben einem zeitnahen Beginn einer zielgerichteten Therapie entscheidend sind für einen positiven Krankheitsverlauf.

Bei der Beschreibung von intervallskalierten Merkmalen (z.B. chronologisches Alter, Behandlungsintervalle) werden die geläufigen Lage- und Dispersionsmaße aufgelistet. Standardmäßig werden der arithmetische Mittelwert, die empirische Varianz/Standardabweichung, die Streubreite der Daten, 25% bzw. 75% Quantile sowie die Interquartilsabstände angegeben. Passend hierzu wurden mehrere Grafiken erstellt, um durch eine übersichtliche Darstellung einen besseren Bezug zum Patientenkollektiv herzustellen. Durch Boxplots und Punktescharen können die Behandlungsintervalle und ihre Veränderungen im Zeitverlauf veranschaulicht werden. Überdies werden bei nominal skalierten Daten, wie der Verteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren und der medikamentösen Therapie der eingeschlossenen Patienten, eine tabellarische Darstellung präsentiert und durch Balken- oder Netzdiagramme erläutert.

- 1.) Hypothese: Im Untersuchungszeitraum kam es zu einer zunehmenden Frequenz von Lysebehandlungen.

Die Auflistung des Behandlungsdatums ermöglicht eine Übersicht der jährlichen Rekrutierungszahlen im Zeitverlauf. Durch die zunehmende Fachkenntnis in Bezug auf die Lysetherapie der im Gesundheitssystem tätigen Personen ist anzunehmen, dass mit fortschreitender Zeit eine höhere Anzahl an Patienten eine rekanalisierende Therapie erhalten hat, zumal das maximal zulässige Zeitfenster im Laufe des Untersuchungszeitraumes auf 4,5 Stunden verlängert wurde. In diesem Zusammenhang wird sich auf eine grafische Darstellung der Rekrutierungszahlen im Zeitverlauf beschränkt.

2.) Hypothese: Die zeitliche Ausdehnung der einzelnen Prozessintervalle unterliegt multiplen Einflüssen mit positiven und negativen Auswirkungen auf die extra- und intraklinischen Prozesszeiten.

Nach der Beschreibung des Studienkollektivs wird der Frage nachgegangen, welche Einflussgrößen eine Konsequenz für die einzelnen Prozessintervalle darstellen. Zunächst wird der Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt innerhalb des Studienzeitraumes auf die Dauer der Behandlungsintervalle untersucht. Diesbezüglich wird für die Patienten des GRPAP der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ( $\rho$ ) für den Grad des bivariaten Zusammenhangsgrades zwischen dem Zeitpunkt der Lysetherapie und der dazugehörigen Therapieintervalle berechnet. Diesem Vorgehen lag die Hypothese zugrunde, dass mit voranschreitender Zeit und zunehmender Erfahrung des involvierten Personals eine Verkürzung der Behandlungszeiträume (DNT und OTT) nachgewiesen werden kann. Außerdem wird die Hypothese geprüft, ob unter diesen Umständen eine Verlängerung der OAT feststellbar ist, wie sie mit einer zunehmenden Vergrößerung des Einzugsgebiets erwartbar wäre.

Darüber hinaus wird analysiert, welchen Einfluss die OAT auf den intraklinischen Gesamtprozess (DNT) ausübt. Zu diesem Zweck wird der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet, bei dem die unabhängige Variable die OAT und die abhängige Variable die dazugehörige DNT darstellt. Hierdurch wird die Annahme geprüft, ob beim Eintreffen der Patienten zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt durch die zeitliche Begrenzung des Lysefensters der erhöhte Druck auf den Behandlern mit einer verkürzten DNT vergesellschaftet ist.

Da vorangegangene Studien nahelegten (47), dass Patienten im gehobenen Alter tendenziell mit längeren Prozesszeiten rechnen müssen, wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient ebenfalls für die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen chronologischem Alter und der DNT herangezogen. Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen 2008 und 2019 behandelt wurden. Darüber hinaus wird analysiert, welche Konsequenzen verschiedene Einflussgrößen auf den intraklinischen Behandlungsprozess haben. Hierbei wird die

Gesamtprozesszeit zwischen Vorstellung und Beginn der Lysebehandlung (DNT) in Bezug gesetzt zum Alter, Geschlecht, NIHSS-Scorewert, Zeitraum zwischen Symptombeginn und Notfallvorstellung (OAT) und Bildgebung (AIT), Infarktnachweis in der initialen cCT-Bildgebung, Vorstellung während der Kernarbeitszeit (8-16Uhr) und dem systolischen Blutdruck.

3.) Hypothese: Die Zeitspanne der innerklinischen Behandlungsintervalle des GRPAP ist vergleichbar mit denen der anderen griechischen Zentren.

Eine der grundlegenden Aufgaben dieser Arbeit liegt in der Einordnung der intraklinischen Prozessintervalle innerhalb des nationalen Studienkollektivs. Insbesondere werden die Zeiträume zwischen der Einlieferung in der Notaufnahme und der Durchführung der Bildgebung (AIT) sowie dem Therapiebeginn (DNT) für den Vergleich herangezogen. Bei statistisch signifikanten Abweichungen der Therapieintervalle werden die langfristigen Therapieergebnisse (mRS nach drei Monaten) verglichen, um mögliche Auswirkungen auf den Behandlungsverlauf darzulegen.

4.) Hypothese: Eine höhere Anzahl abgeschlossener Lysetherapien hat eine Verkürzung der Behandlungsintervalle zur Folge.

Im Anschluss wird der Frage nachgegangen, welchen Einfluss die Anzahl der bereits durchgeführten Lysetherapien in der jeweiligen Schlaganfallklinik auf die zeitnahe Implementierung der Thrombolyse ausübt. Zu diesem Zweck werden die Zentren anhand der Anzahl der dokumentierten Lysetherapien eingeteilt, wobei 100 Thrombolyse als Grenzwert gewählt werden. Hierdurch wird sichergestellt, dass Zentren mit mehrjähriger Erfahrung herausgestellt werden. Die so ausgewählten Kliniken bieten zudem seit der Einführung der Behandlung in dem untersuchten Land die Lysetherapie an und haben somit eine Referenzfunktion. Grundsätzlich wurde angenommen, dass eine Zunahme der abgeschlossenen Behandlungen tendenziell mit einer Abnahme der Therapieintervalle (DNT, OTT, OAT) vergesellschaftet ist. Darüber hinaus muss ebenfalls erwähnt werden, dass multiple Einflussgrößen zu einer zeitnahen Behandlung beitragen. Beispielsweise könnte ein größeres Versorgungsgebiet mit höheren Behandlungszahlen einhergehen, jedoch könnte dies auch zu einer Verzögerung der Therapieabläufe durch eine Zunahme der Anfahrzeiten beitragen oder den Behandlungsprozess durch ein höheres Gesamtaufkommen an Patienten negativ beeinflussen. Eine Klärung der möglichen Zusammenhänge wird durch den Einsatz des zweiseitigen t-Tests angestrebt, wobei die Wahl des passenden Tests durch einen F-Test als Varianzvergleich geleitet wird. Eventuell feststellbare Unterschiede hinsichtlich der

langfristigen Folgen für die Patienten werden mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest untersucht. Diesbezüglich werden Patienten dichotomisiert anhand einer erreichten funktionellen Unabhängigkeit nach drei Monaten ( $mRS \leq 2$ ).

5.) Hypothese: Das Studienkollektiv des GRPAP weist hinsichtlich der Rate an symptomatischen Blutungsereignissen (SICH) und der langfristigen Ergebnisse (mRS, Mortalität) keine signifikanten Unterschiede zu nationalen und internationalen Daten auf.

Die Zulassungsstudien der systemischen Lysetherapie bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt beinhalteten als wesentliche Aufgabe die Sicherheit dieser Therapie zu untersuchen. Es sind mehrere Definitionen für symptomatische intrakranielle Hämorrhagien vorhanden (SITS-MOST, ECASS, NINDS), die sich hinsichtlich der zu erfüllenden Kriterien unterscheiden. Ein Vergleich der relativen Häufigkeiten der nach den gängigen Klassifikationssystemen diagnostizierten Blutungen mit den national und international festgestellten Werten ermöglicht es, die lokale Komplikationsraten der Thrombolyse in den Gesamtkontext einzuordnen. Über den Vergleich dieser Häufigkeiten hinaus werden die 95%-Konfidenzintervalle berechnet, um nachvollziehen zu können, ob die festgestellten Unterschiede auch mit einem Zufallsprodukt vereinbar wären.

Zusätzlich werden in dieser Arbeit die Langzeitergebnisse und Mortalitätsdaten der im GRPAP behandelten Patienten bewertet. Hierbei dienen die aus dem SITS-Register extrahierten Datensätze und die Zulassungsstudien als Grundlage. Verglichen wurden die Proportionen der funktionell unabhängigen Patienten ( $mRS \leq 2$ ) und Todesfälle nach drei Monaten. Die Datenerhebung wurde begrenzt auf die Patienten mit einem Therapiedatum zwischen dem 1.1.2008 und dem 14.9.2021. Zu diesem Zweck werden die 95%-Konfidenzintervalle der relativen Häufigkeiten bestimmt und grafisch dargestellt.

6.) Hypothese: Die SARS-COV-2-Pandemie führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Therapiezahlen, zu höheren NIHSS-Punktwerten zum Zeitpunkt der Vorstellung und zu einer Verlängerung der extra- und intraklinischen Prozesszeiten. Verlaufsuntersuchungen wurden in signifikantem Ausmaß seltener wahrgenommen.

Abschließend werden die Einflüsse der SARS-COV-2-Pandemie („Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“) auf die Schlaganfallbehandlung erforscht. Die möglichen Konsequenzen erstrecken sich von der Akutversorgung bis hin zur Nachsorge. Bereits vorliegende Forschungsergebnisse (35) belegen einen Rückgang der Hospitalisierungen aufgrund von akuten Gefäßerkrankungen (akutes Koronarsyndrom, hämorrhagische/

ischämische Schlaganfälle), weshalb sich die vorliegende Arbeit mit der Implementierung der Thrombolyse als zeitkritische Therapie befasst.

Zunächst wird durch einen Einstichproben t-Test geprüft, ob sich in der Schlaganfallabteilung des GRPAP ein statistisch signifikanter Rückgang der Rekrutierungszahlen während der SARS-CoV-2-Pandemie feststellen lässt. Zu diesem Zweck werden durch die Aufteilung des Kollektivs zwei Gruppen gebildet, welche sich durch das Datum des Schlaganfalls definieren. Als Datumsgrenze wurde der 1.1.2020 gewählt; außerdem wurden zur Verhinderung eines systematischen Fehlers die Patienten ausgeschlossen, die vor dem 1.1.2009 behandelt wurden. Die nach dem genannten Zeitraum charakterisierte Stichprobe wurde verglichen mit der Anzahl der lysierten Patienten im Jahr 2020, welche dem Wert  $\mu_0$  entspricht. Es muss angemerkt werden, dass der Vergleich sich ausschließlich auf das erste Jahr der SARS-CoV-2-Pandemie bezieht. Dieser Zeitraum wurde gewählt, da während des Jahres 2020 keine Möglichkeit zum Individualschutz durch eine Immunisierung vorhanden war und zwei „Lockdowns“ mit gravierenden Einschränkungen des öffentlichen und sozialen Lebens beschlossen wurden, welche zusätzliche Hürden für die Betroffenen in der Wahrnehmung der medizinischen Versorgung darstellten. Die Veränderung der Anzahl der Therapieeinschlüsse ist höchstwahrscheinlich durch den Beginn der Pandemie und der sich hieraus entwickelnden Unsicherheit unter den Patienten besonders deutlich ausgeprägt. Als nicht-parametrische Ergänzung zum t-Test wird der Wilcoxon-Test für eine Stichprobe verwendet.

Im Anschluss folgt der Vergleich der Prozessparameter zwischen beiden Behandlungszeiträumen, wobei hier die extra- und intraklinischen Zeiträume der OAT, AIT, DNT und OTT verglichen werden. Die Zeiträume sind erneut durch den Jahresübergang 2019/20 definiert. Die Therapiedaten vom 1.1.2020 bis zum 14.9.2021 werden verglichen mit den Patienten, die im gleichen Zeitraum in den beiden Vorjahren (2018/19) lysiert wurden. Durch ein der Notaufnahme vorgeschaltetes Screening zur Detektion von Symptomen einer COVID-19 Erkrankung ist eine Verzögerung der DNT und OTT wahrscheinlich. Die durchgeführte Diagnostik bestand aus dem Messen der Körpertemperatur, einer Bestimmung des SpO<sub>2</sub> durch Pulsoxymetrie und einem COVID-19-Schnelltest. Für den Vergleich beider Gruppen wird der Zweistichproben-t-Test verwendet, sodass geprüft werden kann, ob eine etwaige Änderung der Behandlungszeiträume auf eine zufällige Streuung der gemessenen Werte zurückgeführt werden kann.

Ergänzend erfolgt der Vergleich beider Behandlungsgruppen bezüglich des Ausmaßes der zur Thrombolyse führenden Schlaganfallsymptomatik durch eine Gegenüberstellung der NIHSS-Punktestände. Für den statistische Vergleich wird der Mann-Whitney-U-Test verwendet, welcher aufgrund der Ordinalskalierung der NIHSS-Punktwerten gewählt werden musste. Durch die mit der Coronapandemie assoziierten Unsicherheiten der Patienten hinsichtlich der Wahrnehmung von Diagnostik- und Therapieangeboten ist es möglich, dass sich unter

Pandemiebedingungen Patienten mit höheren Punkteständen eher innerhalb des Lysezeitfensters vorstellen, während Patienten mit weniger ausgeprägtem Defizitprofil möglicherweise eher abwartend reagieren und nicht umgehend medizinische Behandlungen in Anspruch nehmen.

Zuletzt wird das Verhalten der Patienten bezüglich des Wahrnehmens der Kontrolluntersuchungen nach drei Monaten unter Pandemiebedingungen untersucht, welches sich in der Datenbank durch die Erhebung des Punktestandes der modifizierten Rankin-Skala (mRS) widerspiegelt. Hierbei werden sowohl die erreichte Punktzahl, als auch die möglichen Komplikationen nach einer zerebralen Ischämie ermittelt. Einer ersten Einschätzung zufolge ist die ambulante Nachsorge im Verlauf der COVID-19-Pandemie zunehmend rückläufig, da Krankenhäuser von den Patienten aufgrund der erhöhten Ansteckungsgefahr in medizinischen Einrichtungen seltener für planmäßige Kontrolltermine aufgesucht werden. In diesem Zusammenhang ist zu klären, ob diese Annahme anhand der vorliegenden Daten bestätigt werden kann.

### **3.3. Statistische Auswertung**

Für die Prüfung auf statistische Signifikanz werden parametrische und nicht-parametrische Tests eingesetzt, welche an die jeweilige Fragestellung und das Skalenniveau angepasst werden. Zum Einsatz kommen der t-Test bei metrischen Merkmalen wie beispielsweise den Therapieintervallen, während der Mann-Whitney-U-Test bei ordinalen Merkmalen (NIHSS) verwendet wird. Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest und der exakte Fisher-Test werden für die Auswertung qualitativer Merkmale herangezogen.

Die Testauswahl wird ggf. unterstützt durch einen F-Test (Levene-Test), sowie durch einen Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung bei kleineren Stichprobenumfängen ( $n < 100$ ). Sowohl die Prüfgrößen, p-Werte und Korrelationskoeffizienten werden einheitlich auf drei Nachkommastellen gerundet. Bei sämtlichen Signifikanztests wird standardmäßig eine  $\alpha$ -Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% festgesetzt ( $\alpha = 0,05$ ). Außerdem wird bei statistisch signifikanten Ergebnissen von t-Tests die Effektstärke nach Cohen (Cohen D) aufgeführt. Ergänzend werden bei der Pearson-Korrelation das Bestimmtheitsmaß angegeben.

Für die Berechnungen wird von den Ordnungs- und Berechnungsfunktionen (z.B. Rang.Mittelw) von Microsoft Excel und den dazugehörigen Add-Ins Gebrauch gemacht.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Rekrutierung und Demografie des Studienkollektivs

Im untersuchten Zeitraum zwischen Juli 2004 und September 2021 wurden im Papageorgiou-Krankenhaus insgesamt 221 Patienten aufgrund einer zerebralen Ischämie mit einer systemischen Lysetherapie behandelt. Unter den Patienten waren 133 Männer und 88 Frauen (m=60,2%, f=39,8%). Das unten dargestellte Diagramm gibt den zeitlichen Verlauf der Rekrutierungszahlen wieder. Im Studienzeitraum zwischen der Einführung der Lysetherapie und der Verlängerung des Zeitfensters im Jahr 2008 wurden durchschnittlich 7,2 Lysetherapien pro Jahr durchgeführt. Ab dem Jahr 2009 bis zum Studienende lag der Durchschnittswert bei 14,2 Thrombolyse. Hierbei ist zu beachten, dass sowohl der Beginn, als auch das Ende des zur Verfügung stehenden Studienzeitraums nicht durch die Jahreswechsel vorgegeben wurde. Aufgrund dessen wurden im Jahr 2004 nur zwei Lysetherapien registriert wodurch der Durchschnittswert der Anfangszeit reduziert wurde.

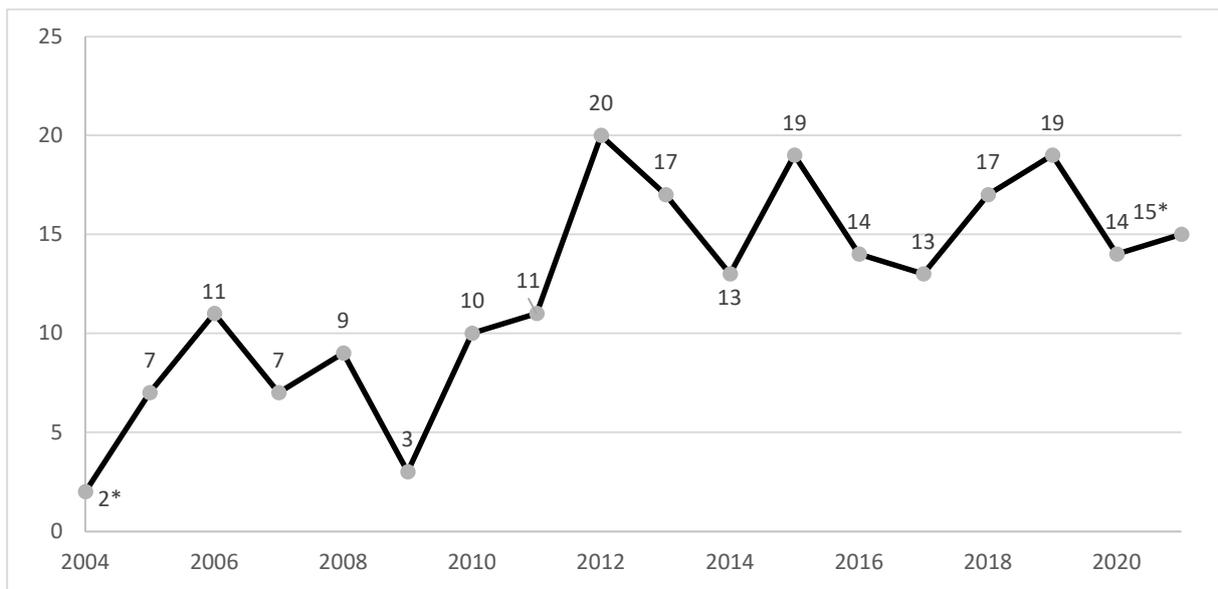
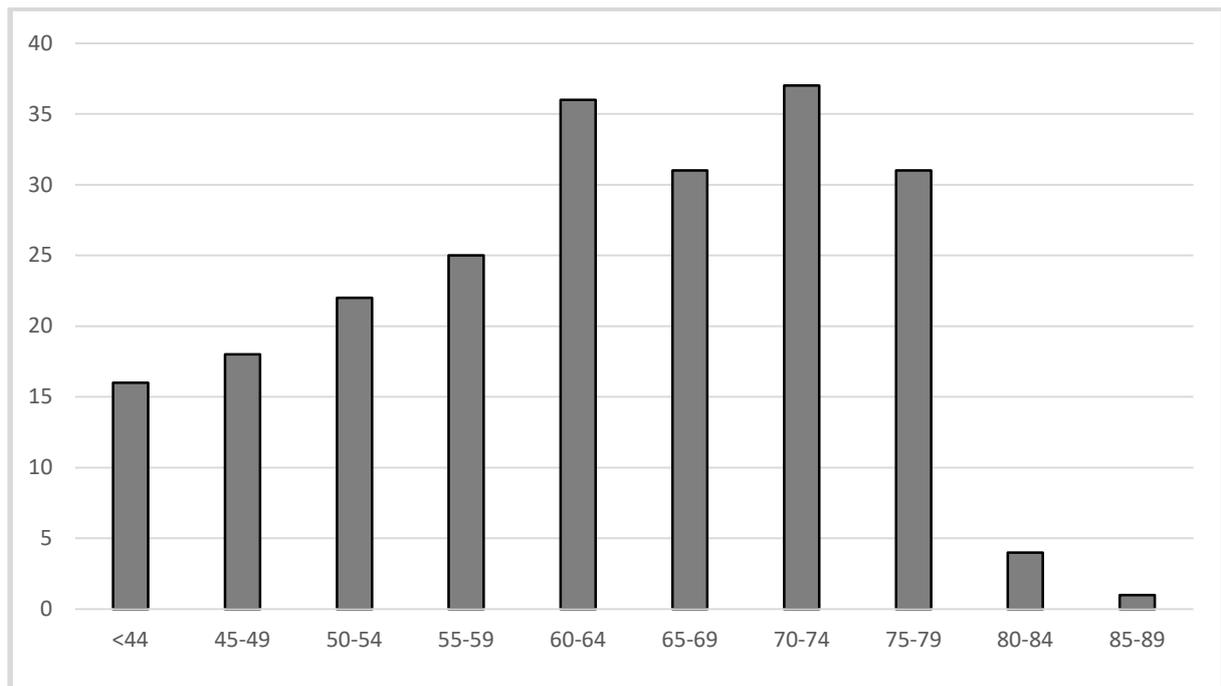


Abbildung 1

Anzahl durchgeführter Lysetherapien im GRPAP (2004-2021), Daten beziehen sich auf einen Teil des Jahres (\*)

Wie eingangs erwähnt, ist das fortgeschrittene Alter ein nicht modifizierbarer Risikofaktor für das Auftreten von Gefäßerkrankungen einschließlich zerebraler Ischämien. Aufgrund der Erfassung des chronologischen Alters im Studienkollektiv in vollendeten Lebensjahren bietet sich hier ein Vergleich an, da es auch indirekte Schlüsse auf die Prävalenz von anderen Risikofaktoren erlaubt. Beispielsweise ist es wahrscheinlich, dass ein Patientenkollektiv mit einem geringeren Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Hirninfarkts eine höhere Prävalenz von weiteren vaskulären Risikofaktoren aufweist. In diesem Zusammenhang muss bedacht werden, dass ein Alter von über 80 Jahren zu Beginn des Studienzeitraums eine

Kontraindikation für die Thrombolyse darstellte. Im Verlauf wurde diese Vorgabe aus den Leitlinien entfernt. Die Schlaganfallklinik des GRPAP behandelte im gesamten Zeitraum fünf Patienten mit einem Alter von 80 Jahren und älter, wobei die erste Therapie in dieser Altersgruppe im Jahr 2012 dokumentiert wurde. Während der darauffolgenden Jahre wurden systemische Lysetherapien in dieser Patientengruppe sporadisch dokumentiert, sodass der Effekt der Aufhebung dieser Kontraindikation für das lokale Patientenkollektiv gering ausgeprägt war.



**Abbildung 2**

**Histogramm: Anzahl der Patienten in den jeweiligen Altersklassen (untere Skala) zum Zeitpunkt der Lysetherapie**

Im Untersuchungszeitraum betrug der arithmetische Mittelwert des Alters zum Zeitpunkt der Lysetherapie 62,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,2 Jahren, während die Spannweite der Altersangaben von 17 bis 85 Jahre reichte. Darüber hinaus wurde ein Interquartilsabstand von 18 Jahren berechnet (Q1=54, Q3=72). Hinsichtlich des Durchschnittsalters zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ergaben sich zwischen den Geschlechtern keine wesentlichen Unterschiede (Männer: 61,9; Frauen: 62,9).

Der berechnete Altersdurchschnitt im Papageorgiou-Krankenhaus weicht im nationalen Vergleich gering ab (64,8 Jahre), lag jedoch unterhalb des internationalen Durchschnittsalters (69,9Jahre).

## 4.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und medikamentöse Behandlung

Zusätzlich zu den demografischen Eigenschaften nimmt die Anamnese hinsichtlich der vorliegenden modifizierbaren Risikofaktoren sowohl im Hinblick auf die anschließende Behandlung der Schlaganfallpatienten als auch der Beschreibung des Patientenkollektivs eine wichtige Rolle ein. Durch das SITS-Register wird außerdem die bereits zum Aufnahmezeitpunkt bestehende Medikation aufgeführt. Der Fokus liegt auf den kardiovaskulär wirksamen Arzneimitteln, wie den Antihypertonika und Antidiabetika, sowie einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulanzen.

Im Allgemeinen war unter den Studienteilnehmern eine vorbekannte arterielle Hypertonie die häufigste kardiovaskuläre Vorerkrankung. Zudem hatten 92,8% der Patienten zum Zeitpunkt der intravenösen Thrombolyse mindestens einen diagnostizierten vaskulären Risikofaktor. Das unten dargestellte Säulendiagramm zeigt die prozentuale Verteilung der Risikofaktoren grafisch. Von der gesamten Patientenkohorte hatten 62,6% der Patienten einen arteriellen Hypertonus in ihrer medizinischen Vorgeschichte.

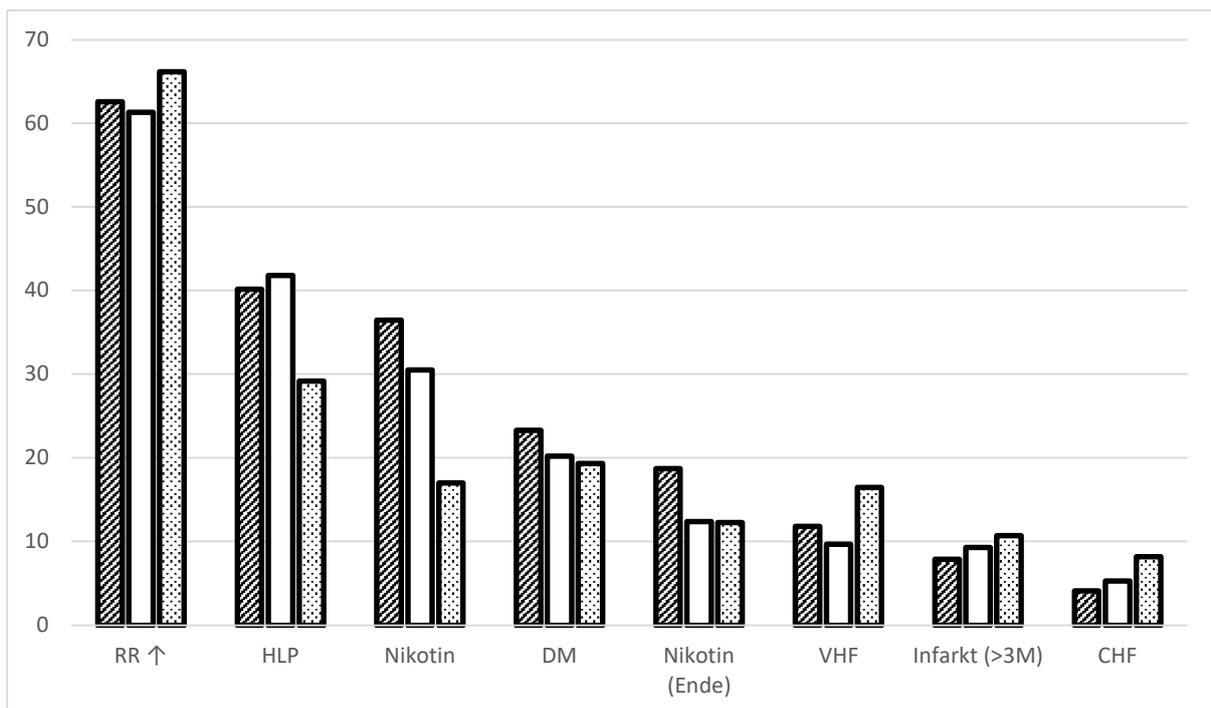


Abbildung 3

Verteilung der Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Thrombolyse (in Prozent), GRPAP (gestreift), National (weiß), International (gepunktet), RR↑: arterielle Hypertonie, HLP: Hyperlipidämie, Nikotin: aktueller Nikotinkonsum, DM: Diabetes mellitus, Nikotin (Ende): beendeter Nikotinkonsum, Infarkt (>3M): zerebrale Ischämie in letzten 3 Monaten), CHF: Herzinsuffizienz

Des Weiteren war zum Zeitpunkt der Lysetherapie eine Hyperlipidämie der zweithäufigste Risikofaktor. Eine Hyperlipidämie war bei 40,2% der Patienten aus der Anamnese bekannt, wovon bei 56% der Patienten eine Statintherapie eingesetzt war. Bei den übrigen Patienten

waren die erhöhten Blutfettwerte bislang nicht medikamentös behandelt und somit rein diätetisch therapiert. Seit dem Beginn der Datenerhebung wurde zudem der Gesamtcholesterinwert erfasst. Zu diesem Laborwert finden sich im vorliegenden Datensatz 179 Eintragungen. Der arithmetische Mittelwert für das Gesamtcholesterin betrug 190,6mg/dl und der Interquartilsabstand betrug 59,5mg/dl (Q1=157,0; Q3=216,5), wobei bei 70 Patienten ein Wert von 200mg/dl überschritten wurde und somit die laborchemischen Diagnosekriterien einer Hyperlipidämie erfüllt waren.

Darüber hinaus litten zum jeweiligen Therapiezeitpunkt 23,3% der Patienten unter einem anamnestisch bekannten Diabetes mellitus (n=52), wovon 23 Patienten ein orales Antidiabetikum erhielten und sechs zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit einer Insulin-Monotherapie behandelt wurden. Zwei weitere Patienten erhielten eine Kombinationstherapie bestehend aus Insulin und oralem Antidiabetikum. Bei acht Patienten war ein Diabetes diagnostiziert, welcher ausschließlich diätetisch behandelt wurde.

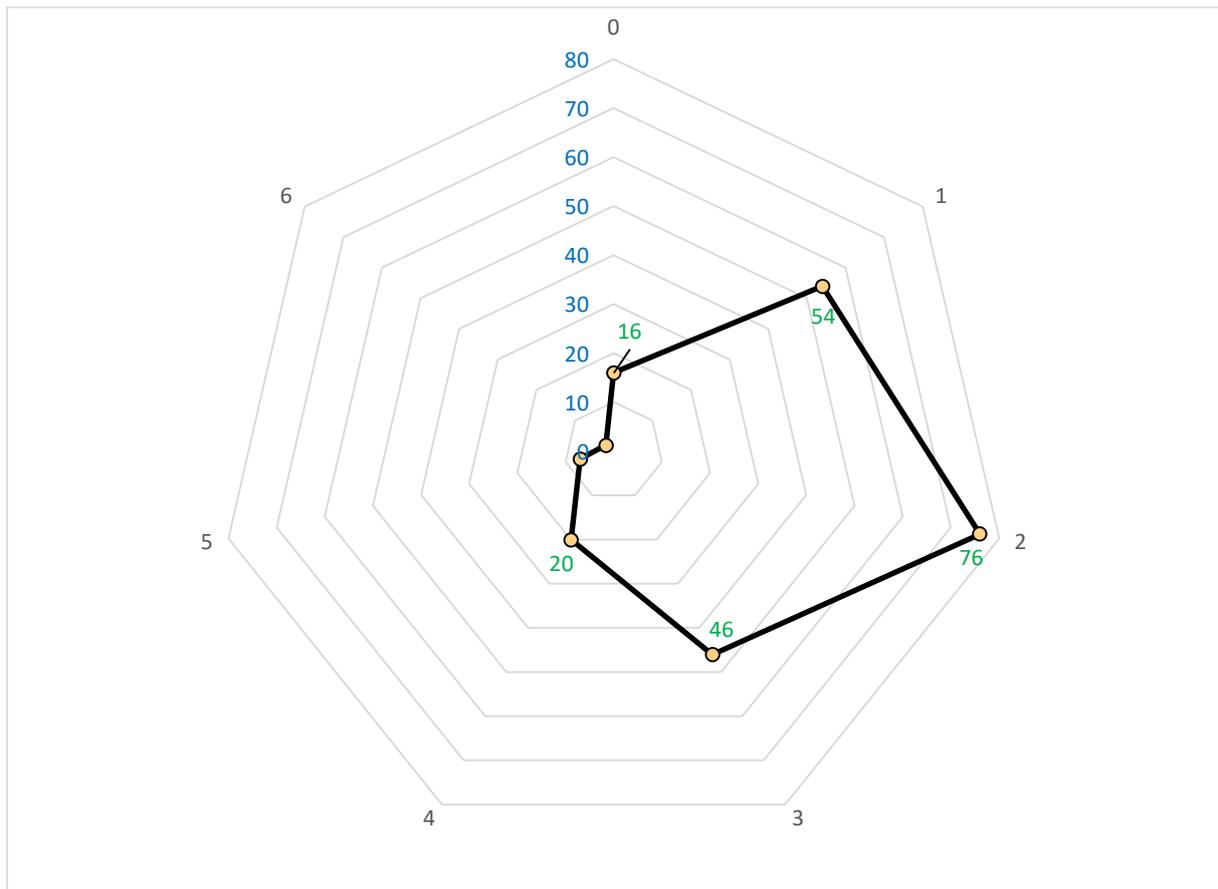
Bei der weiteren Durchsicht der Medikamentenanamnese war festzustellen, dass 57 Patienten beim Studieneinschluss bereits dauerhaft mindestens einen Thrombozytenaggregationshemmer einnahmen. Hiervon nahmen 41 Patient\*innen eine Monotherapie ein und bei 16 Patienten bestand eine duale Thrombozytenaggregationshemmung. Informationen zu der Indikation für eine Therapie mit der genannten Medikamentengruppe sind in der SITS-Datenbank hingegen nicht vermerkt. Daher kann nur allgemein angenommen werden, dass bei diesen Patienten eine vorbekannte Gefäßerkrankung oder ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil vorlag.

Darüber hinaus war zum Therapiezeitpunkt bei 31 Patienten eine Herzrhythmusstörung im Sinne eines Vorhofflimmerns oder -flatterns vordiagnostiziert, welche bei 28 Patienten nicht mit einer Antikoagulation behandelt wurde. Von diesen wurde bei 27 Patienten als Infarktetiologie auch eine kardiale Emboliequelle festgestellt.

Aus der Studienpopulation wurden insgesamt 39 Patienten aus der stationären Behandlung mit einer oralen Antikoagulationstherapie entlassen. Es wurden 17 Patienten mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin) behandelt, sieben erhielten Rivaroxaban und ein Patient Dabigatran. Die gewählte Antikoagulation war bei 14 Patienten nicht dokumentiert. Zudem wurde bei 17 Studienteilnehmern aufgrund einer neu diagnostizierten kardialen Emboliequelle eine Antikoagulation begonnen. Für weitere 20 Patienten wurde das ischämische Ereignis zum Anlass genommen, um eine vordiagnostizierte Herzrhythmusstörung mit einer oralen Antikoagulationstherapie zu behandeln.

Außerdem ist erwähnenswert, dass über die Hälfte der Patienten (50,7%) einen Nikotinabusus als vaskulären Risikofaktor aufwiesen. Hiervon waren zum Therapiezeitpunkt 33,5% (n=74) aktive Konsumenten, während 17,2% (n=38) ihren Nikotinkonsum bereits vor dem ischämischen Insult beendet hatten. Bereits veröffentlichte Daten weisen auf die Tatsache hin,

dass in Griechenland im europaweiten Vergleich auffällig viele Menschen Tabakerzeugnisse konsumieren oder einen beendeter Nikotinkonsum angeben. (15) Innerhalb der letzten Jahre zeigte sich allerdings ein sukzessiver Rückgang der Anzahl der Nikotinkonsumenten. Dies wurde in erster Linie als Hinweis auf den Erfolg von Präventionsprogrammen in den Schulen Griechenlands und einer hieraus resultierenden Reduktion an Nikotinkonsumenten/innen im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter zurückgeführt. (38)



**Abbildung 4**  
Anzahl (n, grüne Zahlen) der Patienten mit 0-6 kombinierten Risikofaktoren [Skala (blau): 0-80 Patienten]

Im Hinblick auf die epidemiologischen Aspekte der Schlaganfallinzidenz in einer Population muss auch auf bestehende Risikokonstellationen aufmerksam gemacht werden. Häufig sind bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen multiple Risikofaktoren vorhanden, welche das Risiko eines Schlaganfalles mitunter drastisch erhöhen. In dem untersuchten Studienkollektiv hatten nur 7,2% der Patienten keinen bereits bekannten Risikofaktor (n=16), während 54 Lysepatienten einen Risikofaktor aufwiesen. Mindestens zwei Risikofaktoren wiesen 68,3% der Studienteilnehmer auf (n=151). Insgesamt zeigte sich, dass bei der Mehrheit der Schlaganfallpatienten eine Kombination mehrerer Grunderkrankungen im Vorfeld der Erkrankung bekannt war.

Darüber hinaus lässt sich feststellen, dass die griechischen Patienten tendenziell häufiger von einem anamnestisch bekannten Nikotinkonsum und einer Hyperlipidämie betroffen waren. Zum Zeitpunkt der Thrombolyse waren die Studienteilnehmer jünger und litten seltener an einer Arrhythmie (Vorhofflimmern/ -flattern) oder einer Herzinsuffizienz. Ebenso waren vorangegangene Infarkte seltener in der griechischen Kohorte.

### 4.3. Effekte der Thrombolyse auf die Schlaganfallsymptomatik

Nach der Beschreibung des Studienkollektivs werden nun die Effekte der Thrombolyse auf die neurologische Ausfallsymptomatik anhand der Veränderungen des NIHSS dargestellt. Sämtliche Patienten wurden entsprechend der Vorgaben des SITS-Registers und der SITS-MOST Beobachtungsstudie auf einer spezialisierten neurologisch geführten Schlaganfallstation behandelt und erhielten frühzeitig rehabilitative Behandlungen, wie Physiotherapie und Logopädie. Bei sämtlichen Patienten wurde das Medikament Alteplase eingesetzt und über einen Zeitraum von einer Stunde mit einem Perfusor verabreicht. Die durchschnittliche Dosis des eingesetzten Medikamentes betrug im Untersuchungszeitraum 74,1mg mit einer Streubreite von 50-90mg (Standardabw.: 11,4, Q1=67, Q3=81, IQR=14).

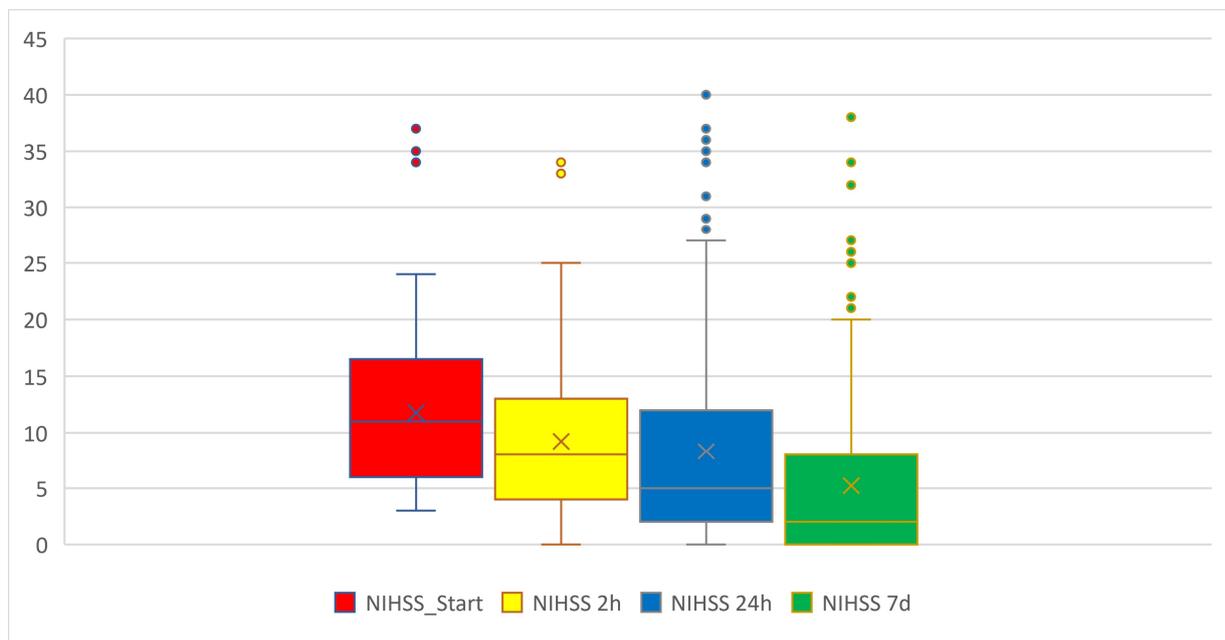


Abbildung 5

Scoring der neurologischen Defizite mit dem NIHSS im Zeitverlauf der Schlaganfallbehandlung, zu Beginn, nach 2h, 24h und einer Woche, zu erkennen ist die graduelle Rückbildung neurologischer Defizite im Verlauf, Median (horizontale Linie), arithmetischer Mittelwert (x), Interquartilsabstand Q1-Q3 (farbiger Kasten), kleinster/ größter Wert innerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstand (Antenne/ „whisker“), statistische Ausreißer (farbige Punkte)

Das Scoring wird einheitlich nach vorgeschriebenen Behandlungszeiten erhoben, wobei geringfügige Veränderungen durch verschiedene Untersucher möglich. Nachfolgend finden

sich die Änderungen der NIHSS-Gesamtpunktzahl dargestellt durch Boxplots. Exemplarisch wurde während des initial durchgeführten Scorings ein arithmetischer Mittelwert von 11,8 Punkten festgestellt bei 221 vorhandenen Werten, sowie einer Standardabweichung von 6,3 Punkten und einer minimalen und maximalen Punktzahl von jeweils drei und 37 Punkten und einem Interquartilsabstand von 10 Punkten.

Ein Scoring zwei Stunden nach Beginn der Thrombolyse ist hingegen nur für 177 Patienten dokumentiert; hier zeigte sich ein Mittelwert von 9,2 Punkten mit einer Standardabweichung von 6,8 Punkten. Im Verlauf der Datenerhebung wurde eine Kontrolluntersuchung nach zwei Stunden nicht mehr regelhaft durchgeführt. Das Scoring nach 24 Stunden enthält wiederum die Daten sämtlicher 221 Patienten und weist einem Mittelwert von 8,3 Punkten mit einer Standardabweichung von 8,5 Punkten und einem Interquartilsabstand von 10 Punkten auf. Eine Woche nach der Thrombolysebehandlung lagen NIHSS Daten für 205 Patienten vor. Die geringere Anzahl der Patienten erklärt sich praktisch ausschließlich durch den tödlichen Verlauf des Schlaganfalles mehrerer Patienten. Da die Liegezeiten nicht durch Vorgaben der Krankenkassen limitiert sind, bleiben Patienten für eine ausgiebige Schlaganfallkomplexbehandlung in stationärer Behandlung, sodass eine umfassende Ursachenforschung und frührehabilitative Behandlung vorgenommen werden kann. Darüber hinaus lag die durchschnittliche NIHSS-Punktzahl sieben Tage nach der durchgeführten Lysetherapie durchschnittliche bei 5,2 Punkten mit einer Standardabweichung von 6,9 Punkten.

	<b>Aufnahme</b>	<b>2h</b>	<b>24h</b>	<b>7d</b>
Werte (Anzahl)	221	177	221	205
Mittelwert	11,8	9,2	8,3	5,2
Standardabw.	6,3	6,8	8,5	6,9
Varianz	39,1	46,5	71,5	48,2
Min	3,0	0,0	0,0	0,0
Max	37,0	34,0	40,0	38,0
Q1	6,0	4,0	2,0	0,0
Q3	16,0	13,0	12,0	8,0
IQR	10,0	9,0	10,0	8,0

**Tabelle 1**

**NIHSS-Scoring einschließlich Lage- und Dispersionsmaße im Zeitverlauf, nach Aufnahme, nach 2h, 24h und einer Woche**

Insgesamt zeigt sich im stationären Behandlungsverlauf eine stetige Reduktion der durchschnittlichen NIHSS Punktzahl, was die therapeutische Effektivität der intravenösen Lysetherapie und der Schlaganfallbehandlung unterstreicht. Die Beobachtung, dass der

maximale NIHSS-Wert im ersten Scoring unterhalb der darauffolgenden Werte nach zwei und 24 Stunden liegt, kann dadurch erklärt werden, dass beispielsweise bei intrakraniellen Blutungsereignissen der erhobene NIHSS-Wert ansteigt. Darüber hinaus sind bereits im dargestellten Boxplot einige Ausreißer im Bereich der höheren NIHSS-Punktzahlen in den späteren Scores sichtbar, welche ein weiteres Indiz für die gravierenden klinische Verschlechterungen sind, die bei einem Teil der Patienten nach einer Lysetherapie auftreten können. Zum Zweck einer besseren Übersichtlichkeit wurde angenommen, dass es sich bei der Berechnung der NIHSS-Werte um metrische Daten handelt, obwohl diese eher einer ordinalen Skalierung entsprechen. Ein absoluter Nullpunkt ist zwar definiert und es kann eine sinnvolle Reihenfolge der Werte gebildet werden, jedoch sind die Abstände zwischen den erreichten Punkten nicht als gleichwertig anzusehen.

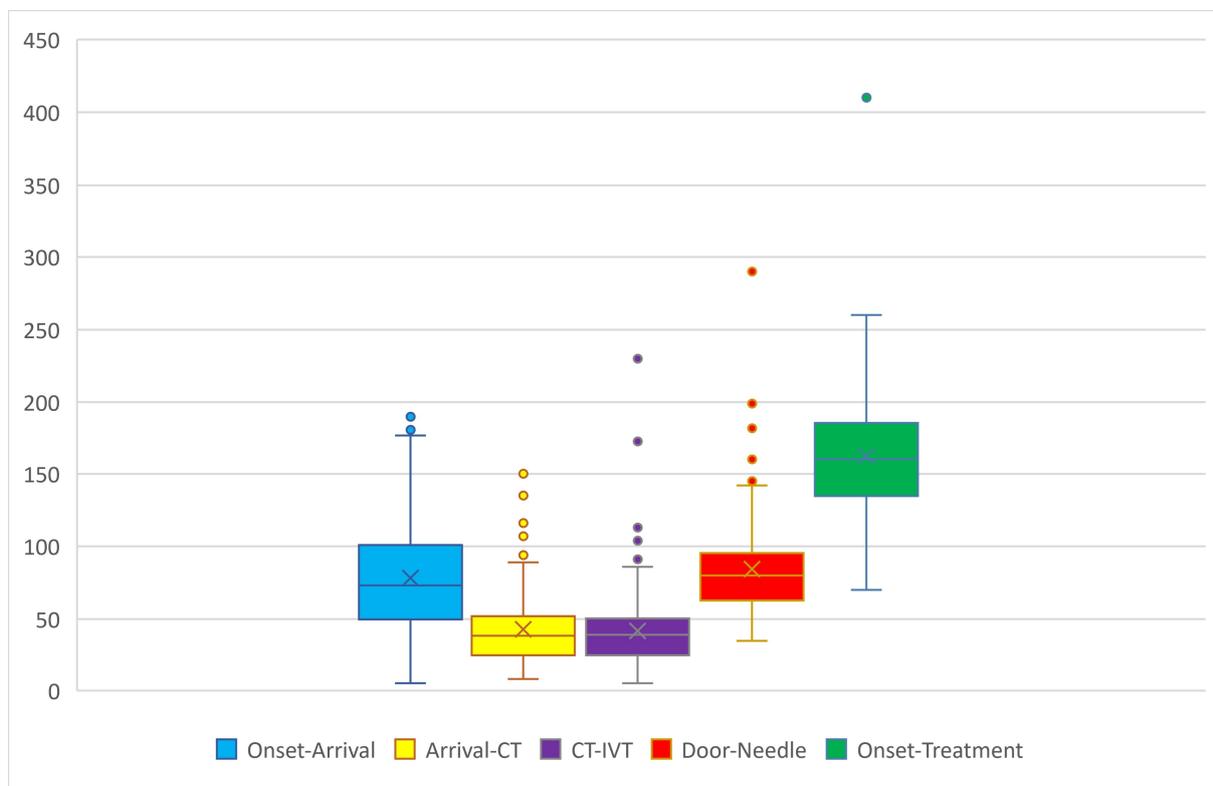
#### **4.4. Prozessparameter im Vergleich**

##### **4.4.1 Prozessparameter des Papageorgiou-Krankenhauses**

Nach einer Beschreibung der vaskulären Risikokonstellationen und der dazugehörigen medikamentösen Behandlung, sowie der Effekte der Lysetherapie auf die NIHSS-Punktstände, ist die Erstellung einer Übersicht des prästationären und intraklinischen Behandlungsverlaufes für die Darstellung der örtlichen Versorgungsrealität angezeigt. Sowohl die einzelnen Zeitintervalle der Diagnostik und Therapie, als auch die Veränderungen der NIHSS-Punktzahlen im Zeitverlauf werden durch Boxplots dargestellt, um die Dispersion des Datensatzes zu verdeutlichen. Um eine akkurate Wiedergabe der Therapieabläufe in der Notfallversorgung zu erreichen, wurden bei der Erstellung der Grafiken die Therapiedaten der Thrombolysepatienten benutzt, die aufgrund einer Schlaganfallsymptomatik vorstellig wurden. Hieraus ergibt sich, dass die initial aufgrund anderer Beschwerden aufgenommen Patienten, welche erst im weiteren stationären Behandlungsverlauf einer Lysetherapie zugeführt wurden, nicht in den Boxplots berücksichtigt werden. Die dahingehend veränderten Rahmenbedingungen bei den als „in-house-strokes“ bezeichneten Patienten könnten die Darstellung der Versorgungssituation verzerren. Von den insgesamt 221 Patienten, welche eine intravenöse Thrombolyse erhielten, wurden 200 Patienten initial aufgrund einer Schlaganfallsymptomatik zugewiesen, während die übrigen 21 Patienten bereits aufgrund anderer Erkrankungen stationär aufgenommen worden. Bei weiteren zehn Patienten suggerierten die dokumentierten Zeitintervalle, dass die Patienten bereits hospitalisiert waren, da gleiche Uhrzeiten für den Beginn der Symptomatik und der Ankunft in der Notaufnahme dokumentiert sind. Da anfänglich im SITS-Register keine Möglichkeit bestand, diese Patienten zu kennzeichnen, musste dies anhand der Uhrzeiten der Diagnostik und Therapie deutlich

gemacht werden. Nach diesen Ausschlüssen waren 190 Datensätze für die Auswertung nutzbar.

In der Praxis teilt sich die Schlaganfallversorgung in eine präklinische und intraklinische Phase auf, wobei mit der Ankunft des Patienten in der Notaufnahme die intraklinische Phase beginnt. Nach dem Auftreten der neurologischen Ausfallsymptomatik wird beispielsweise durch die Angehörigen der Rettungsdienst verständigt, welcher für den Transport in das nächstgelegene Akutkrankenhaus verantwortlich ist. Somit gibt der erste Boxplot der Abbildung die Zeit zwischen dem Symptombeginn und dem Eintreffen im erstversorgenden Krankenhaus an. Nach der Ankunft beginnt der stationäre Teil der Versorgung. Diese besteht zunächst aus der Anamneseerhebung und der neurologischen Untersuchung. Im Anschluss hieran erfolgt die Durchführung und Befundung der radiologischen Diagnostik, sowie die Vorbereitung des Lysemedikaments. Hierdurch wird unterstrichen, dass bei der zeitnahen Implementierung der Lyse mehrere Akteure kollaborieren müssen, um eine effektive Notfallbehandlung zu gewährleisten. Für eine grafische Darstellung mittels Boxplots wurden die arithmetischen Mittelwerte, die Minima und Maxima mit der dazugehörigen Streubreite, sowie der Interquartilsabstand berechnet. Außerdem wurde der prozentuale Anteil des präklinischen Intervalls an der Gesamtzeit zwischen Symptom- und Therapiebeginn bestimmt.



**Abbildung 6**  
Zeitintervalle der Schlaganfallversorgung des GRPAP einschließlich der präklinischen Phase, Angaben in Minuten, Median (horizontale Linie), arithmetischer Mittelwert (x), Interquartilsabstand Q1-Q3 (farbiger Kasten), kleinster/ größter Wert innerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstand (Antenne/ „whisker“), statistische Ausreißer (farbige Punkte)

Für die statistische Bewertung der Versorgungsrealität der Schlaganfallpatienten in einem Studienkollektiv ist es sinnvoll, die Durchführung einer einzelnen Lysetherapie als Zufallsexperiment anzusehen. Die einzelnen Intervalle wie beispielsweise die OTT und DNT setzen sich aus mehreren Zeiträumen zusammen, welche in ihrer jeweiligen Dauer teilweise dem Zufall unterliegen. Als weiteres Beispiel kann die „Onset-to-Arrival-Time“ (OAT) gesehen werden. Hierbei wird die Länge des Zeitraumes zwischen dem Beginn der Schlaganfallsymptomatik und dem Eintreffen des Patienten in der Notaufnahme von dem Erkennen des Schlaganfalles durch Angehörige und dem Absetzen des Notrufs, der Auslastung des Rettungsdienstes, sowie der Entfernung zum behandelnden Krankenhaus, mitbestimmt. Anhand des konkreten Beispiels der OAT lässt sich somit erkennen, dass dieser Zeitraum als die Summe mehrerer Zufallsvariablen angesehen werden kann. In diesem Zusammenhang gilt der zentrale Grenzwertsatz der Statistik, dass die Summe der genannten Zufallsvariablen asymptotisch normalverteilt ist.

Die untersuchte Patientenkohorte des Papageorgiou-Krankenhauses wies eine durchschnittliche Zeit zwischen dem Auftreten der Symptomatik und der Ankunft in der Notaufnahme von 78 Minuten (1:18h) mit einer Standardabweichung von 38 Minuten auf. Insgesamt zeigte sich eine Bandbreite von fünf bis 192 Minuten (3:12h) bei einem Interquartilsabstand von ca. 49,75 Minuten (Q1=50,25; Q3=100). Die Verteilungsbreite reflektiert hier sowohl die ausgeprägte Inanspruchnahme der Notfallversorgung während der Notdienste, als auch das immense Einzugsgebiet des Schlaganfallzentrums. Im Zeitraum der offenen Dienste werden Patientinnen und Patienten aus der Metropolregion Thessaloniki und ebenfalls über die Stadtgrenzen hinaus versorgt, sodass auch Anfahrten von über drei Stunden im Untersuchungszeitraum dokumentiert wurden.

Für die Einschätzung des intraklinischen Prozesses ist es sinnvoll, die durchschnittliche „Arrival-to-Imaging-Time“ (AIT) zu bestimmen. Dieser Zeitraum erfasst die Durchführung der neurologischen Untersuchung und die Verfügbarkeit der CT-Bildgebung. Insgesamt betrug die mittlere Zeit zwischen Ankunft in der Notaufnahme und der Durchführung einer CT-Bildgebung 43 Minuten mit einer Standardabweichung von ca. 24 Minuten (Q1=25, Q3=52, IQR=27), bei einer Spannweite der Werte zwischen acht und 150 Minuten. Bei zwei Patienten des Studienkollektivs waren bei der initialen Vorstellung eine aktuelle cCT-Bildgebung vorhanden. Darüber hinaus betrug die durchschnittliche Zeit zwischen Durchführung der zerebralen Schnittbildgebung und dem Beginn der Lysetherapie ungefähr 42 Minuten mit einer Standardabweichung von 27 Minuten. Die gesamten Werte lagen zwischen fünf und 230 Minuten (Q1=25min; Q3=50min, IQR=25).

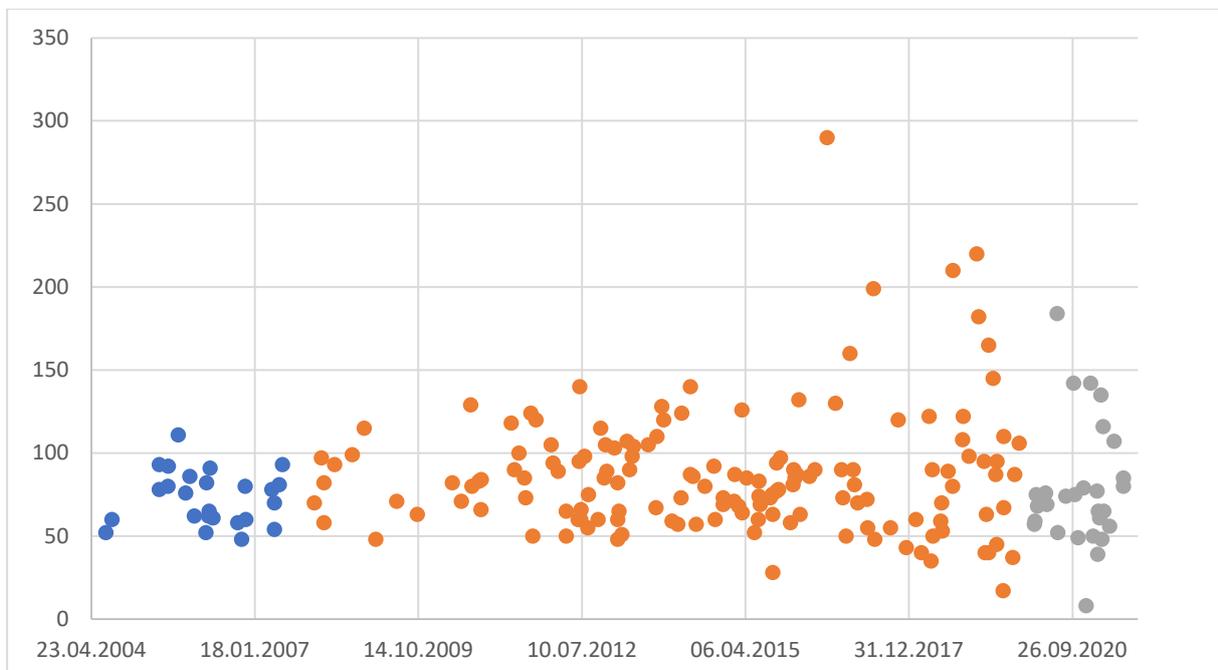
Bei der Analyse und insbesondere bei Vergleichen mit anderen Schlaganfallzentren nimmt die „Door-to-Needle-Time“ (DNT) einen elementaren Stellenwert ein, da sie unmittelbar die Behandlungseffektivität eines Schlaganfallzentrums in der Gesamtheit abbildet. Für die

Patienten hingegen ist die „Onset-to-Treatment-Time“ (OTT) ausschlaggebend, da die Minimierung des Infarktareals und der damit einhergehenden Begrenzung der bleibenden neurologischen Ausfälle von einer raschen Therapie abhängig ist.

Die durchschnittliche DNT der aufgrund einer Schlaganfallsymptomatik vorstelligen Patienten betrug 1:24 Stunden mit einer Standardabweichung von 32 Minuten. Darüber hinaus lag die kürzeste dokumentierte DNT bei 35 Minuten und das längste Zeitintervall zwischen Vorstellung und Einleitung der Thrombolyse betrug 4:50h (Q1=63min, Q3=95min, IQR=32min).

Außerdem betrug in dem beschriebenen Studienkollektiv die OTT zwischen 1:10 und 6:50 Stunden mit einem Durchschnittswert von ca. 2:43 Stunden und einer Standardabweichung von 44 Minuten (Q1=135min; Q3=185min, IQR=50). Teilweise überschreiten beide Zeiträume (DNT, OTT) das gemäß den gültigen Leitlinien zulässige Zeitfenster, sodass hier darauf hingewiesen werden muss, dass unter besonderen Umständen auch Lysetherapien außerhalb dieses Rahmens durchgeführt werden können. Beispielsweise kann bei Verschlüssen des hinteren Gefäßkreislaufs (z.B. Basilaristhrombose) ein individueller Heilversuch durchgeführt werden, da die infauste Prognose eine Lysetherapie auch über den Zeitraum von 4,5 Stunden hinaus rechtfertigt. Darüber hinaus kann bei einem hohen Patientenaufkommen mit mehreren gleichzeitigen Vorstellungen die zeitnahe Versorgung logistisch nicht durchführbar sein und die Implementierung der Lyse über den zulässigen Zeitrahmen hinaus verzögern.

Im direkten Vergleich konnte festgestellt werden, dass die präklinische Phase der OAT mit ca. 47% einen beträchtlichen Teil der OTT ausmachte.



**Abbildung 7**  
DNT (in Minuten, y-Achse) in den Jahren 2004 bis 2021: blaue Punkte: Zeitfenster <3h, orange Punkte: Zeitfenster <4,5h, graue Punkte: Zeitraum der SARS-CoV-2-Pandemie

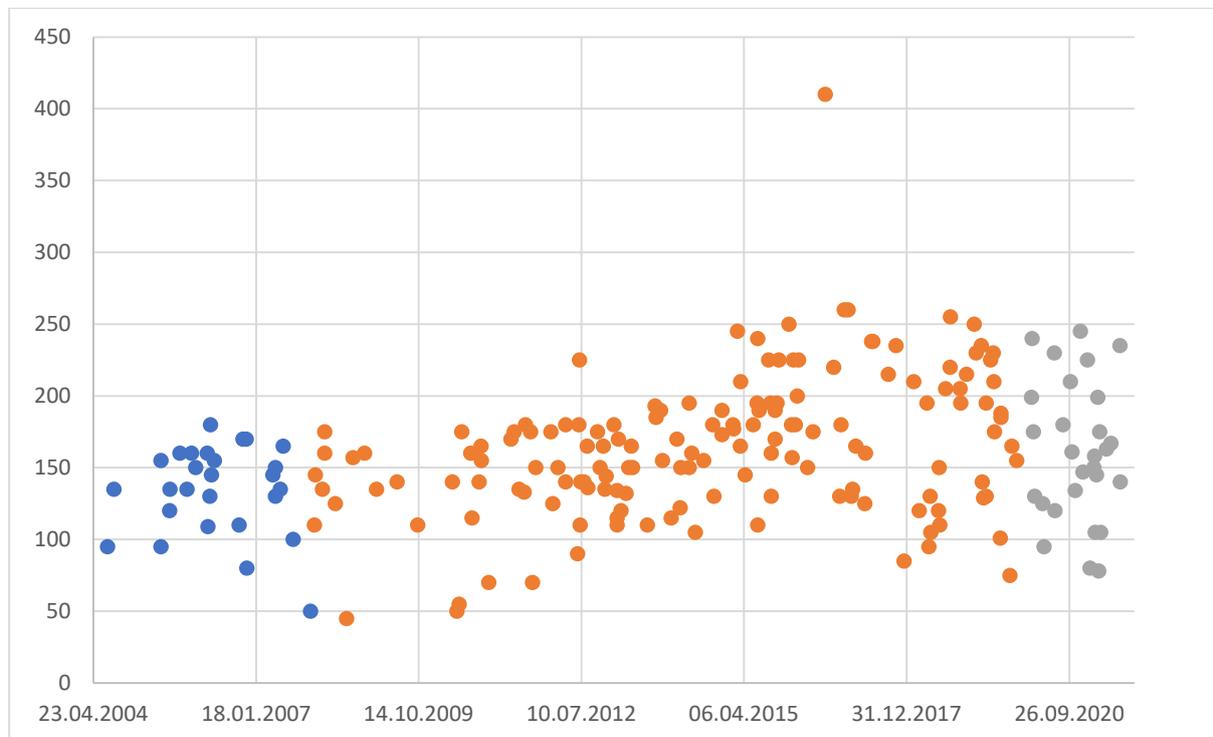
Aus der obenstehend abgebildeten Punkteschar ergab sich ein Überblick über die Länge der Zeitintervalle zwischen der Vorstellung des Patienten in der Notaufnahme und dem Beginn der Thrombolyse im zeitlichen Verlauf (DNT). Das Behandlungsdatum war hier die unabhängige Variable (x-Achse), während die DNT als abhängige Variable (y-Achse) aufgeführt wurde. Insgesamt zeigte sich, dass die Zeitintervalle überwiegend zwischen 1-2 Stunden betragen. Außerdem wurde deutlich, dass gegen Ende des Studienzeitraums eine größere Streuung der Datenpunkte vorlag.

Für eine genauere Beurteilung des Datensatzes bezüglich eines Trends der DNT während des Studienzeitraumes wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Hierfür mussten zuerst die berechneten Zeitintervalle zwischen dem Eintreffen des Patienten in der Notaufnahme und dem Beginn der Thrombolyse aufgeführt werden und dem jeweiligen Datum zugeordnet werden. Bei den erstgenannten Behandlungsdaten, handelt es sich um metrische Daten, während das jeweilige Datum an dem die Thrombolyse stattgefunden hat als ordinalskaliert betrachtet wird. Aufgrund dieser Begebenheiten ist es bei der statistischen Berechnung nicht gestattet, den Produktmoment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson zu bestimmen, weshalb alternativ der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman errechnet wird. Außerdem suggeriert ein Blick auf die erstellte Grafik, dass besonders gegen Ende des Untersuchungszeitraumes mehrere statistische Ausreißer mit Zeitintervallen von über drei Stunden auftraten. Da bei der Berechnung des Spearman- $\rho$  statistische Ausreißer deutlich geringere Folgen für die Erwartungstreue der Ergebnisse haben, ist es außerdem vorteilhaft diesen zu verwenden.

Die Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Schlaganfalles bereits hospitalisiert waren („in-house-strokes“), wurden von der Korrelations-Analyse ausgeschlossen, da diese Patientengruppe aufgrund der Nähe zur medizinischen Infrastruktur und dem entsprechenden Personal höchstwahrscheinlich einen erheblichen zeitlichen Vorteil hatte und deshalb eine Verzerrung des Korrelationskoeffizienten erwartbar wäre.

Darüber hinaus galten im Studienzeitraum zwei unterschiedliche Vorgaben bezüglich der Ausdehnung des Zeitintervalls zwischen Symptombeginn und Einleitung der Lysetherapie. Während zu Beginn des Untersuchungszeitraums das maximal zulässige Zeitfenster drei Stunden betrug, wurde nach der Veröffentlichung der „SITS-ISTR-Studie“ im Jahr 2008 das Lysezeitfenster auf 4,5 Stunden verlängert. Hieraus ergibt sich eine Aufteilung des Kollektivs in zwei nicht vergleichbare Gruppen. Aufgrund der Möglichkeit eine Thrombolyse auch nach dem Ablauf von drei Stunden durchzuführen, ist wegen der geänderten Einschlusskriterien mit einem Anstieg sowohl der OTT und der DNT erwartbar. Bei der Beschreibung eines zeitlichen Trends würde der Einschluss der vor 2008 behandelten Patienten somit die Wahrscheinlichkeit erhöhen einen systematischen Fehler zu begehen.

Insgesamt verblieben nach diesen Abzügen 175 Patienten für die Berechnung des Korrelationskoeffizienten. Bei der Bestimmung des Koeffizienten wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft-Excel benutzt, welches eine übersichtliche Vergabe der einzelnen Ränge ermöglicht. Für die automatische Zuweisung der DNT und des Datums zu den jeweiligen Rängen wurde die Rangmittelwert-Funktion („RANG.MITTELW“) eingesetzt. Nach der Berechnung der Abweichungen und deren Abweichungsquadrate ergab sich ein Korrelationskoeffizient von  $\rho = -0,083$ . Das negative Vorzeichen bedeutet, dass im Zeitverlauf tendenziell ein geringfügiger Rückgang verzeichnet wurde. Eine anschließende Signifikanzprüfung ergab einen p-Wert von  $p = 0,272$ . Hieraus ergibt sich, dass die innerhalb des Studienzeitraums beobachtete Tendenz zu einer Verkürzung der DNT auf dem standardmäßig verwendeten  $\alpha$ -Fehlerniveau auch durch eine zufällige Streuung der Messwerte erklärt werden könnte.



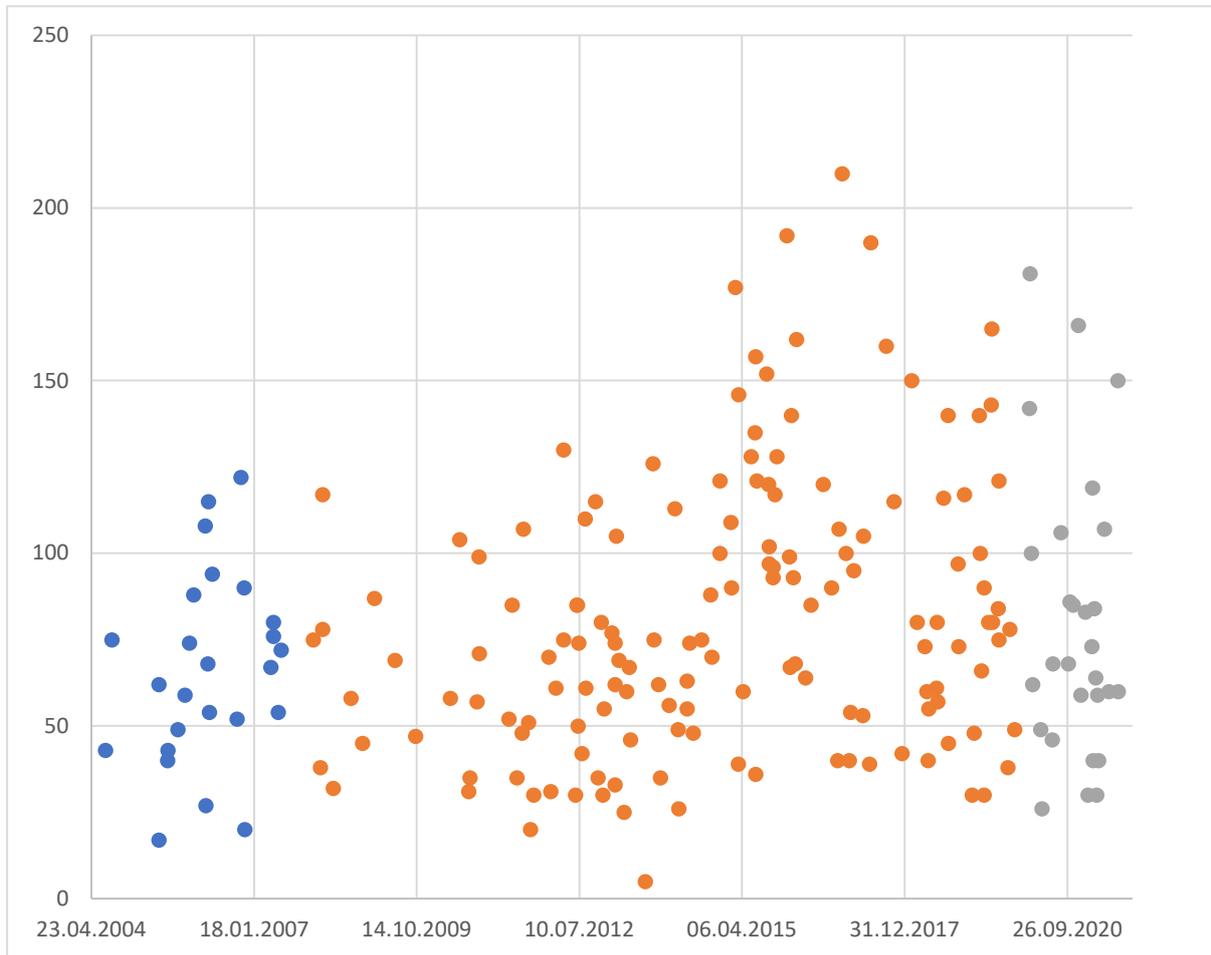
**Abbildung 8**

**OTT (in Minuten, y-Achse) in den Jahren 2004 bis 2021: blaue Punkte: Zeitfenster <3h, orange Punkte: Zeitfenster <4,5h, graue Punkte: Zeitraum der SARS-CoV-2-Pandemie**

Bei der Darstellung der OTT im Zeitverlauf zeigt sich ein anderes Bild. Wie erwartet verlängerten sich die Therapieintervalle ab dem Jahr 2008 nach der Ausdehnung des Zeitfensters auf 4,5 Stunden. Außerdem ist bei der Betrachtung tendenziell eine Verlängerung des genannten Zeitintervalls zu erahnen.

Diese Vermutung wird gestützt durch die Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten, der mit  $\rho = 0,233$  angegeben wird und bei der Prüfung auf statistische Signifikanz einen Wert von

$p=0,002$  ergab. Es lässt sich deshalb feststellen, dass dieser positive gleichsinnige Zusammenhang nicht mit der Nullhypothese einer zufälligen Streuung der Behandlungsintervalle vereinbar ist.



**Abbildung 9**

**OAT (in Minuten, y-Achse) in den Jahren 2004 bis 2021: blaue Punkte: Zeitfenster <3h, orange Punkte: Zeitfenster <4,5h, graue Punkte: Zeitraum der SARS-CoV-2-Pandemie**

Ein weiterer Aspekt in der Beschreibung der Versorgungslage ist die Veränderung der OAT im Vergleich mit dem dazugehörigen Behandlungszeitpunkt. Bei der Darstellung dieses Intervalls über den Untersuchungszeitraum hinweg fällt eine zunehmende Verlängerung auf. Eine Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für den Zeitraum ab dem Jahr 2008 ergab einen Wert von  $p=0,176$ ; auf dem standardisierten  $\alpha$ -Fehlerniveau ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p=0,020$ ), sodass der beobachtete Effekt auch hier nicht ausschließlich dem Zufall zugeschrieben werden kann.

Über die Darstellung der einzelnen Behandlungsintervalle und deren zeitliche Entwicklungen hinaus, wird versucht verschiedene Prädiktoren für ein innerklinisches Prozessintervall von

unter 60 Minuten zu identifizieren. Den Berechnungen liegen unterschiedliche statistische Testverfahren zugrunde, welche durch das Skalenniveau der Merkmale bestimmt werden. Statistisch signifikante Unterschiede wurden festgestellt für die OAT und AIT, wobei die höchste Effektstärke nach Cohen für die AIT feststellbar ist.

Eigenschaft	Insgesamt	DNT		p-Wert
		≤60min	>60min	
Geschlecht (w)	76 (39,4%)	14 (30%)	62 (42,2%)	0,155 <sup>(3)</sup>
Alter (Mittelwert, SD)	61,7 (12,2)	61,3 (11,0)	61,8 (12,5)	0,812 <sup>(1)</sup>
NIHSS (Median, IQR)	11 (6-16)	11,5 (6-16)	11 (6-16)	0,495 <sup>(2)</sup>
RR <sub>sys</sub> t. (Mittelwert, SD)	148,5 (21,4)	148,8 (21,7)	148,5 (21,4)	0,930 <sup>(1)</sup>
Infarktfrühzeichen	3 (1,6%)	0 (0,0%)	3 (2,1%)	0,435 <sup>(4)</sup>
Zeitraum (8-16Uhr)	102 52,8%	23 50,0%	79 53,7%	0,197 <sup>(3)</sup>
OAT	78,5 (37,5)	89,7 (44,6)	75,0 (34,4)	0,044 <sup>(1)</sup> 0,397 <sup>(d)</sup>
AIT	42,6 (24,2)	26,7 (25,0)	47,5 (11,2)	<0,001 <sup>(1)</sup> 0,927 <sup>(d)</sup>

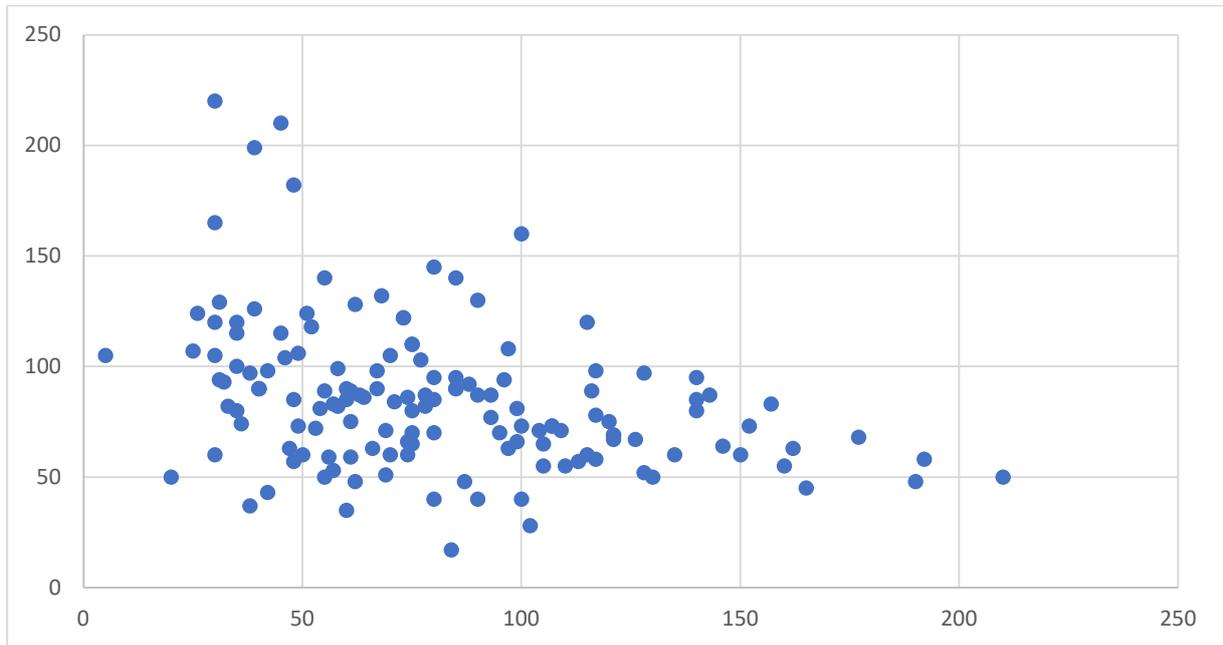
Tabelle 2

Einflussgrößen im Bezug zur DNT (≤60min, >60min) mit dazugehörigen Signifikanztests (p-Wert)

(1) t-Test, (2) Mann-Whitney-Test, (3)  $\chi^2$ -Test, (4) Fisher Test (d) Cohen d

Im Anschluss wurden die extra- und intraklinischen Prozesszeiten der OAT und DNT auf einen bivariaten Zusammenhang hin untersucht. Die nachfolgende Punkteschar gibt einen Überblick über den Zusammenhang beider Zufallsvariablen. Bei der Berechnung wurde die OAT als unabhängige Variable angesehen, da sie durch externe Faktoren vorgegeben ist und dadurch nicht durch klinikinterne Begebenheiten modifiziert werden kann. Die abhängige Variable (DNT) ist durch das Klinikperson beeinflussbar, sodass sie auf der y-Achse dargestellt wird. Die Berechnung des Produktmomentkorrelationskoeffizienten ergab einen Wert von  $r=-0,368$ , sodass es sich hierbei um einen schwach bis mäßig ausgeprägten gegensinnigen Zusammenhang handelt. Das Bestimmtheitsmaß beträgt  $r^2 = 0,135$  mit einer erklärten Varianz von  $s_y^2=149,9$  und einer Gesamtvarianz von  $s_y^2 = 1106,9$ .

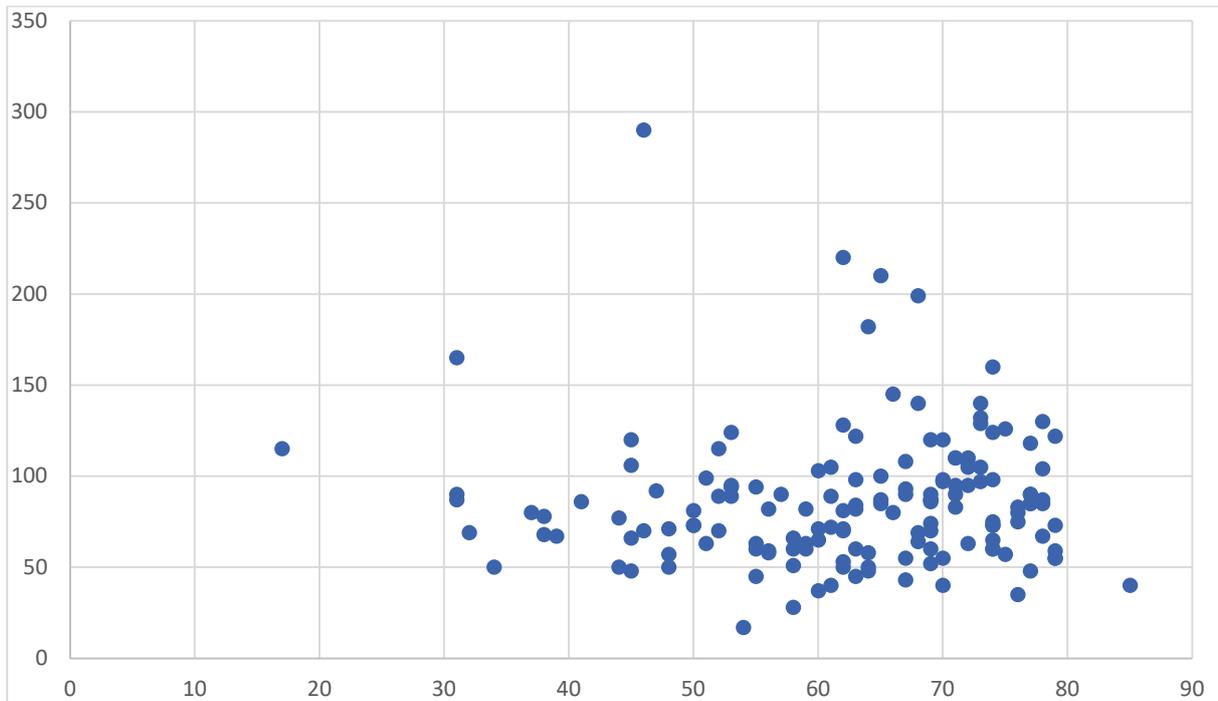
Ein Signifikanztest bewertet den berechneten Korrelationskoeffizienten als statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ,  $t = 4,750$ ).



**Abbildung 10**

**Punkteschar: OAT (x-Achse), DNT (y-Achse), Angaben jeweils in Minuten**

Für die Zufallsvariable ( $OAT = x_i$ ) ergibt sich nach dem Modell der linearen Regression die folgende Schätzfunktion:  $\hat{y}_i = 110,320 - 0,309x_i$



**Abbildung 11**

**Punkteschar: Alter in Jahren (x-Achse), DNT in Minuten (y-Achse)**

Bei der ergänzend durchgeführten Untersuchung eines linearen Zusammenhangs zwischen dem Patientenalter und der Dauer des innerklinischen Gesamtprozesses durch den Pearson-Korrelationskoeffizienten ergab sich ein Wert von  $r=0,018$  (Bestimmtheitsmaß  $r^2<0,001$ ), der nicht signifikant ausfiel ( $p=0,826$ ). Die Nullhypothese einer zufälligen Streuung der gemessenen DNT-Werte muss somit beibehalten werden.

#### 4.4.2. Direkter nationaler Vergleich der intraklinischen Prozessintervalle

Nach der Betrachtung der Prozessintervalle im Einzugsgebiet des Papageorgiou-Krankenhauses folgt die Einordnung in den nationalen Versorgungskontext. Diesbezüglich wird der Fokus auf die intraklinischen Prozessparameter gerichtet, da hierdurch die Effizienz des Schlaganfallzentrum bestmöglich dargestellt wird. Konkret werden die Zeitintervalle zwischen der Ankunft im Krankenhaus und der Durchführung der Bildgebung (AIT) sowie dem Beginn der Thrombolyse (DNT) herangezogen. Die nachstehende Grafik veranschaulicht den Vergleich zwischen der genannten Klinik und den Prozessdaten der griechischen Zentren. Erneut liegt der Fokus auf den zwischen 2008 und 2019 aufgrund einer zerebralen Ischämie behandelten Patienten, sodass auch hierbei weder Änderungen aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie noch Studienteilnehmer mit einem „in-house-stroke“ Berücksichtigung finden. Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass im Papageorgiou-Krankenhaus beide Zeitintervalle bezüglich ihrer Lagemaße (DNT/AIT: GRPAP: 91,4/ 46,4min; National: 74,5/ 34,8min) oberhalb des nationalen Durchschnitts liegen.

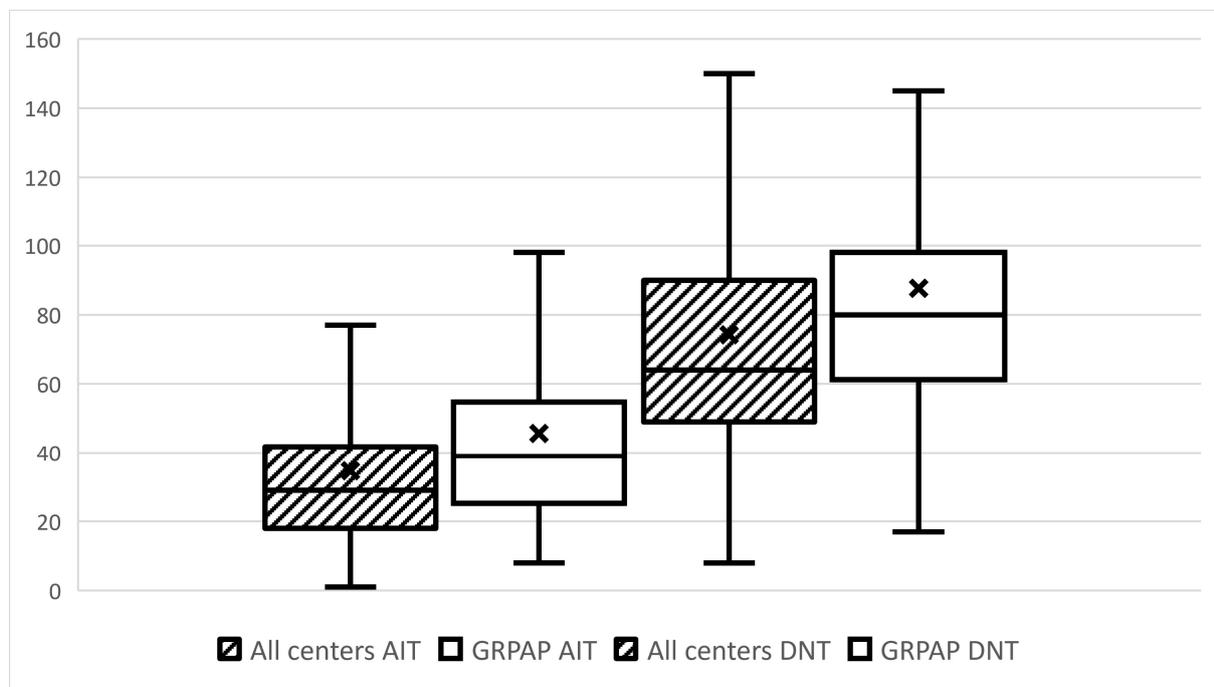


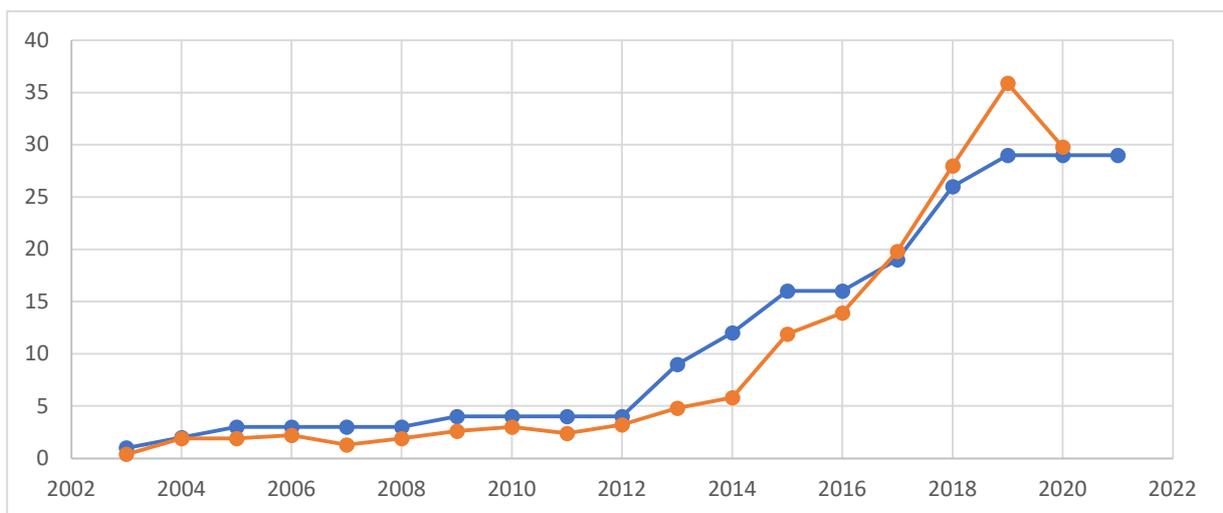
Abbildung 12

Vergleich der intraklinischen Prozessintervalle: Nationale Daten (gestreifte Kästen) – GRPAP (weiße Kästen): AIT/ DNT

Da für beide Vergleiche eine Heteroskedastizität der Datensätze in einem F-Test nachgewiesen wurde ( $f_{AIT}=1,264$ ; kritischer f-Wert=1,214;  $p=0,023$ ;  $f_{DNT}=1,265$ ; kritischer f-Wert=1,214;  $p=0,023$ ), musste der t-Test für unabhängige Stichproben mit ungleichen Varianzen (Welch-Test) Anwendung finden. Dieser Test ergab, dass der Unterschied zwischen den Gruppen bei beiden Zeitintervallen signifikant ist ( $p<0,001$ ). Die ergänzende Berechnung der Effektmaße ergab einen schwach bis mäßig ausgeprägten Unterschied für beide Zeitintervalle. Das Cohen d für die AIT lag bei  $d=0,350$ ; während die Effektstärke bezüglich der DNT geringfügig deutlicher ausfiel ( $d=0,377$ ).

#### 4.4.3. Regionale Unterschiede in der Schlaganfallversorgung

Über die Darstellung der Behandlungsintervalle und ihrer statistischen Vergleiche hinaus wurde geprüft, welche Konsequenzen die Anzahl der verabreichten Lysetherapien auf die intraklinischen Prozessintervalle hatte. Das unten aufgeführte Diagramm veranschaulicht sowohl die Anzahl der Lysetherapien, als auch die Anzahl der Schlaganfallzentren in Griechenland im Zusammenhang mit dem zeitlichen Verlauf.



**Abbildung 13**

**Anzahl im SITS-Register aufgeführter Schlaganfallzentren in Griechenland zwischen 2002 und 2021 (blaue Linie), jährliche Anzahl durchgeführter IVT (orange Linie, Wert/10)**

In den ersten Jahren nach der Einführung der intravenösen Thrombolyse für Patienten mit einem ischämischen Hirninfarkt war diese Therapie ausschließlich Schlaganfallbetroffenen in großen Metropolregionen zugänglich, wie beispielsweise in Athen und Thessaloniki. Ab dem Jahr 2012 steigt die Anzahl der Kliniken, welche die Thrombolyse in ihrem Behandlungsspektrum ausweisen deutlich an. Im weiteren Verlauf entstehen weitere Zentren außerhalb der genannten Metropolen, wie beispielsweise in Alexandroupolis, Serres und den griechischen Inseln (Kreta, Rhodos). Parallel zu dieser Entwicklung ist ein Anstieg der jährlich

durchgeführten systemischen Thrombolyse feststellbar mit einem Maximum im Jahr 2019. Ein Rückgang im Jahr 2020 ist ebenfalls ersichtlich, welcher mit dem Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie zusammenfällt.

Eine tabellarische Darstellung demonstriert, dass zudem weitere Schlaganfallzentren in unmittelbarer Nähe zu den Metropolregionen entstanden und das Versorgungsnetzwerk dort ergänzten.

Zentrum	Therapiebeginn	IVT (Anzahl)	Jahr Ø
<b>General Hospital of Athens</b>	<b>2003</b>	<b>109</b>	<b>6,06</b>
<b>Papageorgiou Hospital Thessaloniki</b>	<b>2004</b>	<b>221</b>	<b>13,00</b>
<b>Larisa Regional General Hospital</b>	<b>2005</b>	<b>183</b>	<b>11,44</b>
University Hospital Alexandroupolis	2009	34	2,83
Athens Medical Center	2013	17	2,13
<b>Attikon University Hospital</b>	<b>2013</b>	<b>113</b>	<b>14,13</b>
G. Papanikolaou Hospital	2013	22	2,75
University Hospital of Ioannina	2013	99	12,38
University Hospital of Larissa	2013	21	2,63
AHEPA University Hospital	2014	69	9,86
<b>Evangelismos General Hospital</b>	<b>2014</b>	<b>251</b>	<b>35,86</b>
<b>University Hospital of Heraklion</b>	<b>2014</b>	<b>173</b>	<b>24,71</b>
Hellenic Air Force Hospital	2015	16	2,67
Mediterraneo Hospital	2015	11	1,83
Metropolitan Hospital	2015	99	16,50
University Hospital of Patras	2015	58	9,67
Athens Naval Hospital	2017	7	1,75
EGINITON	2017	55	13,75
Greek Red Cross Hospital Athens	2017	97	24,25
Agios Pavlos Hospital	2018	3	1,00
General Hospital of Rethymnon	2018	2	0,67
Metropolitan General	2018	11	3,67
St. Paneleimon Hospital Piraeus	2018	25	8,33
General Hospital of Rhodes	2018	20	6,67
Thriassio Hospital of Elefsina	2018	63	21,00
Tzaneio General Hospital of Piraeus	2018	34	11,33
Euroclinic	2019	23	11,50
General Hospital of Imathia	2019	13	6,50
General Hospital of Serres	2019	30	15,00

Tabelle 3

Nationales Versorgungsnetzwerk: Zentrumsname mit Therapiebeginn (Jahr), Gesamtzahl und Jahresdurchschnitt IVT

Für einen Vergleich zwischen den Zentren wurden die Schlaganfallkliniken in Griechenland in Gruppen eingeteilt, welche sich anhand der Behandlungszahlen definieren. Ein Schwellenwert von einhundert Thrombolysen teilt die Kliniken in zwei Gruppen. Grundsätzlich wurde angenommen, dass es bei der Überschreitung dieses Wertes in den Zentren fest etablierte Behandlungsstrukturen gab, die mehrere Jahre verwendet wurden und hierdurch eine zeitnahe Therapieimplementierung unterstützen. Außerdem sind diese Zentren urban gelegen und bieten die Lysetherapie seit mindestens fünf Jahren an. Nach einer so erreichten Dichotomisierung des Kollektivs fällt auf, dass über die Hälfte der Patienten (n=1050) in Zentren mit umfassender Erfahrung in der Akuttherapie des Schlaganfalls therapiert wurden (n<sub>gesamt</sub>=1934). Außerdem ließ sich feststellen, dass die Behandlung mittels Thrombolyse erst ab Mitte 2009 außerhalb dieser Zentren angeboten wurde. Für den weiteren Vergleich werden somit die Patienten mit einem Behandlungsdatum vor Mitte Juni 2009 ausgeschlossen, um möglichst gleiche Voraussetzungen zu gewährleisten. Erneut sei darauf hingewiesen, dass die Änderungen des Lysezeitfensters zudem die Wahrscheinlichkeit erhöhen würde einen Fehler erster Art zu begehen. Außerdem ist es angezeigt die Patienten mit einem Behandlungsdatum während der Zeit der SARS-CoV-2-Pandemie nicht zu berücksichtigen, da lokal unterschiedliche Inzidenzwerte und Versorgungskapazitäten mitunter stark variieren können. Da nicht alle beteiligten Kliniken eine mechanische Thrombektomie anbieten, werden bei der Berechnung nur Patienten berücksichtigt, welche ausschließlich eine systemische Lysetherapie erhielten. Die Berücksichtigung dieser zusätzlichen Therapie würde einen systematischen Fehler nach sich ziehen, da bei der Untersuchung der langfristigen Ergebnisse (mRS) die Zentren begünstigt würden, die eine Thrombektomie anbieten können.

<b>Behandlungszahlen</b>	<b>&gt;100 Thrombolysen</b>	<b>&lt;100 Thrombolysen</b>
Anzahl	716	505
Mittelwert DNT (min)	75,6min (1:16h)	69,2min (1:09h)
Mittelwert OTT (min)	167,2min (2:47h)	174,1min (2:54h)
Mittelwert OAT (min)	91,8min (1:32h)	105,0min (1:45h)
Varianz DNT	1378,7	1391,7
Varianz OTT	2447,2	2881,7
Varianz OAT	2266,2	2898,3
Standardabw. DNT	37,1min	37,3min
Standardabw. OTT	49,5min	53,7min
Standardabw. OAT	47,6min	53,8min

**Tabelle 4**

**Darstellung der Prozessparameter (DNT, OTT, OAT) einschließlich der Lage- und Dispersionsmaße, Angaben in Minuten (min) und Stunden (h)**

Eine Gegenüberstellung der DNT zeigt, dass Schlaganfallzentren mit einer geringeren Anzahl an durchgeführten Therapien tendenziell kürzere intraklinische Prozesszeiträume aufweisen, während die Dispersionsmaße annähernd identisch sind. Nach der Feststellung, dass die ermittelten Werte mit einer Homoskedastizität vereinbar sind ( $f=1,009$ ; kritischer  $f$ -Wert= $1,144$ ;  $p=0,453$ ), wird ein t-Zweistichproben t-Test für gleiche Varianzen durchgeführt. Bei einer zweiseitigen Testung kann die Alternativhypothese angenommen werden, welche besagt, dass der berechnete Unterschied sich stochastisch signifikant unterscheidet ( $p=0,003$ ;  $\alpha=0,05$ ). Die Berechnung der Effektstärke nach Cohen ergab einen schwachen Effekt ( $d=0,172$ ).

Bei der Betrachtung der OTT kommt ein anderer Befund zur Darstellung. In den Zentren mit einer höheren Anzahl an Thrombolyse wird ein Mittelwert von 2:47h festgestellt, während in den Zentren mit <100 durchgeführten Lysetherapien ungefähr zehn Minuten länger benötigen (2:57h). Sowohl die unterschiedlichen Dispersionsmaße (Standardabw.: 49,5min; 53,7min), als auch ein F-Test auf Varianzhomogenität zeigen ( $f=1,178$ ; kritischer  $f$ -Wert= $1,144$ ;  $p=0,022$ ), dass ein Zweistichproben t-Test für ungleiche Varianzen beim statistischen Vergleich der Lagemaße zur Anwendung kommen muss. Der in diesem Zusammenhang anzuwendende Welch-Test lieferte hierbei ein statistisch signifikantes Ergebnis (kritischer  $t$ -Wert= $1,962$ ,  $t=2,300$ ;  $p=0,022$ ), wobei auch hier ein schwach ausgeprägter Zusammenhang ersichtlich wird (Cohen  $d=0,135$ ).

Zur Erklärung der tendenziell kürzeren OTT in den Zentren mit >100 dokumentierten Thrombolyse trotz eines längeren intraklinischen Prozessintervalls (DNT) muss darüber hinaus das präklinische Zeitintervall berücksichtigt werden. In der Zusammenschau der Befunde zeigen sich in den Schlaganfallkliniken mit einer kleineren Anzahl durchgeführter Lysetherapien deutlich längere durchschnittliche OAT-Intervalle (1:45h vs. 1:32h). Außerdem sind in diesen Zentren auch höhere Dispersionsmaße in einem statistisch signifikanten Ausmaß nachweisbar ( $f=1,279$ ; kritischer  $f$ -Wert= $1,144$ ;  $p$ -Wert= $0,001$ ). Der Welch-Test lieferte einen Wert von  $p<0,001$  (kritischer  $t$ -Wert= $1,962$ ;  $t=4,405$ ), sodass dieses Ergebnis nicht durch eine zufallsbedingte Streuung der Prozessparameter erklärt werden kann.

	<100 IVT	>100IVT	Zeilensumme
<b>mRS ≤ 2</b>	310 (296,9)	361 (374,1)	<b>671</b>
<b>mRS &gt; 2</b>	132 (145,1)	196 (182,9)	<b>328</b>
<b>Spaltensumme</b>	<b>442</b>	<b>557</b>	<b>999</b>

Tabelle 5

Kontingenztafel: funktionelle Unabhängigkeit (mRS≤2) und Abhängigkeit (mRS>2) nach drei Monaten in Schlaganfallzentren mit kumulativ <100 und >100 durchgeführten systemischen Lysetherapien, beobachtete (schwarz) und erwartete absolute Häufigkeiten (rot)

Um eine geeignete Einschätzung bezüglich der Konsequenzen für die betroffenen Patienten zu erhalten, muss geprüft werden, ob sich die abweichenden Prozesszeiten auf das Erreichen einer funktionellen Unabhängigkeit auswirkten. Die Kontingenztafel gibt Aufschluss über die längerfristigen Einschränkungen der Studienteilnehmer durch die Gegenüberstellung anhand der erreichten Punktzahl der mRS. In den Zentren mit weniger als hundert durchgeführten Thrombolyse erreichten 70,1% der Patienten eine funktionelle Unabhängigkeit, während dies bei 64,8% innerhalb der übrigen Patienten erreicht wurde. Bei der Durchführung des Chi-Quadrat Tests ergab sich eine Teststatistik von  $t=3,168$ ; sodass bei einem kritischen Wert von  $t=3,841$  die Nullhypothese der Unabhängigkeit der Merkmale beibehalten werden muss ( $p=0,075$ ).

Darüber hinaus muss bei dem errechneten Ergebnis bedacht werden, dass ein Teil der Patienten aus unterschiedlichen Gründen der Nachbeobachtung verloren ging, worüber die folgende Tabelle Aufschluss gibt:

	<100 IVT	>100IVT	Zeilensumme
LTFU	63 (91,8)	159 (130,2)	222
„follow-up“	442 (413,2)	557 (585,8)	999
Spaltensumme	505	716	1221

Tabelle 6

Kontingenztafel: Kontrolluntersuchung versäumt (LTFU= „loss to follow-up“), Anzahl stattgefunderer Kontrolluntersuchungen („follow-up“) in Schlaganfallzentren mit <100 und >100 durchgeführten systemischen Lysetherapien, beobachtete (schwarz) und erwartete absolute Häufigkeiten (rot)

Aus der Tabelle geht hervor, dass sich die Studienteilnehmer aus den Zentren mit einer späteren Aufnahme der Lysetherapien oder mit <100 durchgeführten Behandlungen, deutlich häufiger zur einer Kontrolluntersuchung einfanden. Der Chi-Quadrat Unabhängigkeitstest ergab in diesem Kontext eine Wahrscheinlichkeit von  $p<0,001$ ; sodass die Unterschiede bezüglich der Wiedervorstellung nach drei Monaten als statistisch signifikant angesehen werden müssen.

#### 4.5. Radiologische Diagnostik und hämorrhagische Komplikationen

Die radiologische Diagnostik ist von grundlegender Bedeutung in der Akutversorgung zerebraler Ischämien. Eine nativ cCT-Bildgebung ist Teil des diagnostischen Mindeststandards vor der Thrombolyse und verfolgt primär das Ziel eine intrakranielle Hämorrhagie auszuschließen. Dieses Vorgehen wurde sowohl durch das Protokoll der SITS-Studie, als auch von den internationalen Leitlinien der Schlaganfallversorgung (ESO) vorgeschrieben. Aufgrund des Ausschlusses des Patienten von der Lysetherapie im Falle des

Nachweises einer Blutungsquelle war bei keinem Patienten des Studienkollektivs bei der initial durchgeführten cCT-Bildgebungen eine Hirnblutung feststellbar. Zu Beginn der Lysebehandlung lag bei sechs Patienten des Patientenkollektivs bereits in der cCT-Bildgebung ein demarkierter Infarkt vor, während bei 213 Patienten keine Infarktfrühzeichen dargestellt wurden. In zwei Fällen war eine sichere radiologische Einordnung diesbezüglich nicht möglich. Ebenfalls wurde bei allen Patienten eine erneute radiologische Diagnostik 22-36 Stunden nach der Lysetherapie veranlasst. Diese Kontrolluntersuchung ist ebenfalls Teil des Standardprocedures und verfolgt mehrere Ziele. Von elementarer Wichtigkeit ist hier die Detektion hämorrhagischer Komplikationen in Folge der Lysetherapie. Ebenfalls erlaubt eine cCT-Kontrolle eine objektive Aussage bezüglich des Infarktausmaßes und ggf. eine Einordnung der Infarktetiologie. Im Zusammenspiel mit der klinischen Untersuchung ermöglicht die bildgebende Diagnostik eine Fokussierung der ätiologischen Abklärung. (52) Beispielsweise sollte ein embolisches Infarktmuster eine kardiologische Diagnostik mittels TEE-Untersuchung nach sich ziehen, während der Fokus bei einem lakunären Infarkt auf der Einstellung oder Behandlung der vaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus) liegt. Die reine Bestätigung einer zerebralen Ischämie ist von untergeordneter Bedeutung.

In der bei sämtlichen lysierten Patienten durchgeführten Verlaufsbildgebung war bei 65,2% der Patienten (n=144) eine neu aufgetretene Infarktdemarkierung ersichtlich. Bei den übrigen 34,4% der Patienten (n=76) war keine Infarktdemarkierung feststellbar. Lediglich bei einem Studienteilnehmer war die radiologische Abgrenzung einer frischen Ischämie nicht zuverlässig möglich. Das Fehlen einer sicher abgrenzbaren zerebralen Ischämie in der nativen cCT-Bildgebung schließt jedoch die Möglichkeit eines Hirninfarktes nicht mit vollständiger Sicherheit aus, da Schlaganfälle von geringem Volumen oder mit Lokalisation in den subkortikalen Arealen sich der Bildgebung entziehen können. In diesem Fall ist eine cMRT-Untersuchung mit Diffusionswichtung diagnostisch zielführend. In dem untersuchten Patientenkollektiv konnte durch das cMRT in vier Fällen ein ischämischer Hirninfarkt nachgewiesen werden, welcher sich in zwei Fällen der vorherigen cCT-Diagnostik entzog. Eine cMRT-Diagnostik war folglich in der behandelnden Klinik kein Teil der diagnostischen Routineuntersuchungen bei Patienten mit zerebraler Ischämie. In dem Fall, dass nach erfolgter Lysetherapie kein radiologischer Nachweis des Hirninfarktes möglich war, musste die zerebrale Ischämie anhand des klinisch-neurologischen Befundes diagnostiziert werden. Die Schlaganfalldiagnose wurde folglich bei 34,8% der Patienten des Studienkollektivs anhand des klinisch-neurologischen Untersuchungsbefundes gestellt (sog. CT-negativer Schlaganfall).

Des Weiteren kommt den intrakraniellen Blutungen aufgrund der Thrombolyse im Hinblick auf die Therapiesicherheit eine grundlegende Bedeutung zu. Die bildmorphologische Einteilung

der Blutungskomplikationen durch die cCT-Untersuchung erfolgt anhand einer einheitlichen Klassifikation des SITS-Registers in zwei Hauptgruppen, welche die lokalen und entfernten Hämorrhagien darstellen. Die erste Gruppe der lokalen Hirnblutungen in Folge einer Lysetherapie ist unterteilt in petechiale hämorrhagische Transformationen, welche den Grenzbereich des Hirninfarktes betreffen (HI 1, hämorrhagischer Infarkt Typ 1) und konfluierende petechiale hämorrhagische Transformationen entlang der Infarktgrenzen (HI 2, hämorrhagischer Infarkt Typ 2). Parenchymatöse Hämatomate werden als PH 1 definiert, wenn die Blutung weniger als 30% des Infarktareals betrifft und keine signifikante raumfordernde Veränderung eintritt. Kennzeichen eines parenchymatösen Hämatoms Typ 2 (PH 2) ist ein Blutanteil von über 30% des infarzierten Gewebes mit signifikanter raumfordernder Wirkung. (18, 26)

	<b>HI1</b>	<b>HI2</b>	<b>PH1</b>	<b>PH2</b>	<b>PHr1</b>	<b>PHr2</b>
<b>Anzahl</b>	10	7	5	5	4	2
<b>NINDS (+)</b>	2	1	3	3	1*	1*
<b>ECASS (+)</b>	2	2	0	3	0	0
<b>SITS (+)</b>	-	-	-	3	-	0

Tabelle 7

Intrakranielle Hämorrhagien nach erfolgter IVT der GRPAP-Patienten. HI1/ HI2: hämorrhagischer Infarkt Typ 1/ Typ 2, PH1/ PH2: parenchymatöse Blutung Typ 1/ Typ 2, PHr1/ PHr2: entfernte Parenchymatöse Blutung Typ 1/ Typ2, Kombination mehrerer Hämorrhagien (\*)

Insgesamt wurden nach der Lysetherapie bei 30 Patienten intrakranielle Blutungen in der Verlaufsbildgebung festgestellt (13,6%). Die Mehrzahl der Patienten (n=24) wiesen ausschließlich lokale hämorrhagische Komplikationen auf, während bei drei Studienteilnehmern eine vom Infarktgeschehen entfernte Blutung diagnostiziert wurde. In den übrigen drei Fällen handelt es sich um eine Kombination aus beiden Befunden.

Im untersuchten Kollektiv wurde bei 12,2% der Patienten eine lokale Hämorrhagie in der Verlaufsbildgebung festgestellt (n=27), wovon zehn Studienteilnehmer auf eine HI1 und sieben auf eine HI2 entfielen. Außerdem wurden jeweils fünf Patienten mit einer PH1 oder mit einer PH2 unter den Studienteilnehmern dokumentiert.

Darüber hinaus sind die entfernten hämorrhagischen Komplikationen (remote parenchymal hematoma, PHr1/ PHr2) ebenfalls in zwei Untergruppen unterteilt. Patienten mit einer PHr1 wurden anhand einer vom Infarktareal entfernten Hämorrhagie mit mildem raumfordernden Effekt identifiziert. Im untersuchten Kollektiv fanden sich vier Patienten mit einer entsprechenden Blutung. Darüber hinaus ließen sich zwei Patienten mit einem entfernten parenchymatösen Hämatom (PHr2) identifizieren. Dies entspricht einer vom ischämischen Infarkt entfernten intrazerebralen Blutung mit signifikanter raumfordernder Wirkung.

Für die Diagnose einer symptomatischen intrakraniellen Hämorrhagie (SICH) bedarf es neben dem radiologischen Blutungsnachweis in der cCT-Kontrolle einer Erhöhung des NIHSS-Punktwertes. Hierfür werden verschiedene Diagnosekriterien verwendet, wobei das SITS-Register eine eigene Definition anwendet. Als SICH wurden CT-morphologisch festgestellte lokale und entfernte Blutungen des zweiten Typs definiert (PH2 und PHr2), welche mit einer Verschlechterung des NIHSS von mindestens vier Punkten im Vergleich zum initialen Scoring oder des niedrigsten NIHSS innerhalb der ersten 24 Stunden einhergehen oder den Tod des Patienten zur Folge haben. Nach Durchsicht der Daten des Papageorgiou-Krankenhauses wurden sieben Patienten mit einer PH2/PHr2 diagnostiziert. Eine klinische Verschlechterung von mindestens vier NIHSS-Punkten war bei drei Patienten nachweisbar; dies entspricht einer relativen Häufigkeit von ca. 1,36% an SICH gemäß der SITS-Kriterien. Alle drei Patienten, welche die genannten Kriterien für eine SICH nach SITS-Definition erfüllten, verstarben während des Krankenhausaufenthaltes an den Folgen des Hirninfarktes.

Weitere Definitionen für symptomatische intrakranielle Hämorrhagien sind die NINDS- und ECASS II/III- Kriterien. Den NINDS-Kriterien folgend, gilt jede in der Verlaufs bildgebung neu aufgetretene zerebrale Blutung als symptomatisch, sobald sie mit einer zumindest temporär auftretenden klinischen Verschlechterung vergesellschaftet ist oder einen lethalen Ausgang zur Folge hat. Diese Kriterien waren bei neun Patienten erfüllt (4,07%), wovon fünf verstarben. (60) Bei den ECASS-Kriterien wird eine Erhöhung des NIHSS von  $\geq 4$  Punkten oder ein tödlicher Ausgang der Lysetherapie vorausgesetzt, um eine neu aufgetretene Blutung als symptomatisch zu klassifizieren. Im Gegensatz zu den SITS-Kriterien werden jedoch keine Unterschiede zwischen den radiologischen Konfigurationen der hämorrhagischen Veränderungen vorgenommen. Ergänzend zu den NINDS-Kriterien wurden die strikteren ECASS-Kriterien eingeführt, da einige Patienten im Rahmen von Blutungskomplikationen nur temporäre Fluktuationen der Ausfallsymptomatik erfahren ohne dass hieraus langfristige Konsequenzen entstehen. (69) Ein weiterer Unterschied betrifft den Beobachtungszeitraum, wobei die SITS-Klassifizierung bereits nach 24 Stunden die Einteilung der Blutungen vornimmt. Die übrigen Klassifikationen schreiben einen Beobachtungszeitraum von sieben Tagen vor.

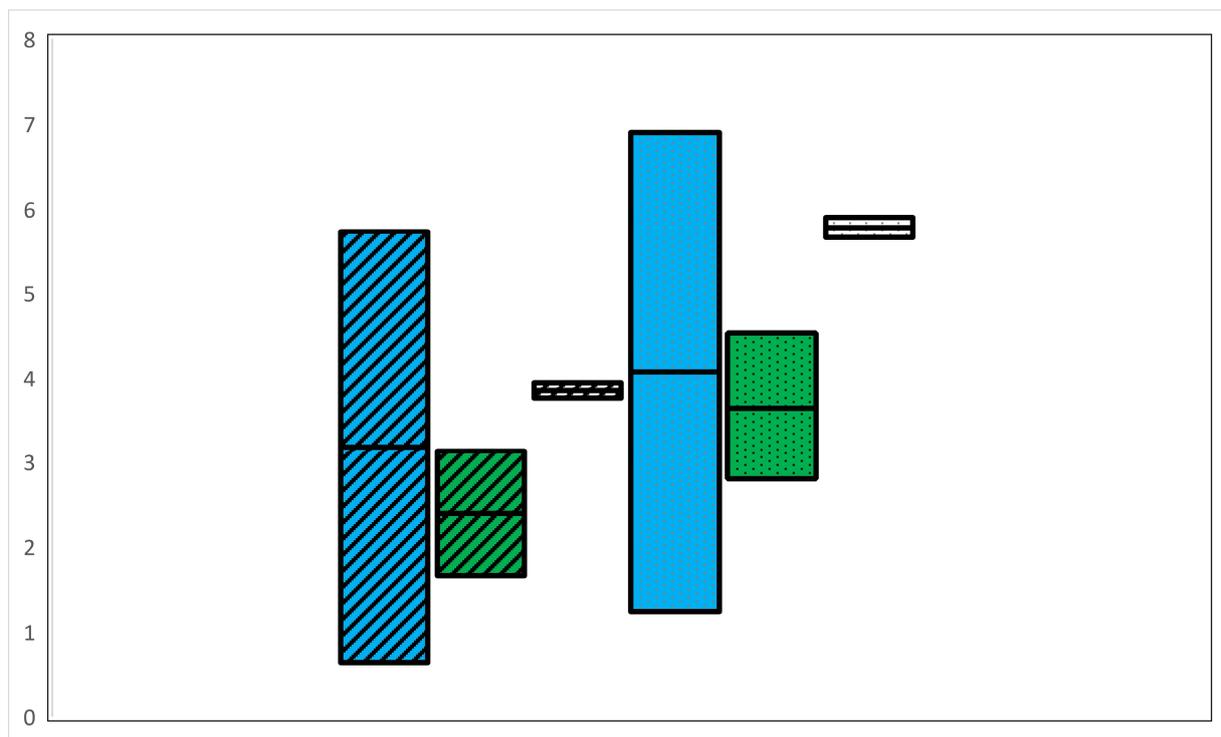
	<b>SITS</b>	<b>ECASS</b>	<b>NINDS</b>
<b>GRPAP</b>	1,36 (n=3)	3,18 (0,64-5,73; n=7)	4,07 (1,24-6,90; n=9)
<b>National</b>	1,25 (n=23)	2,39 (1,71-3,13; 2; n=43)	3,64 (2,75-4,53; n=66)
<b>SITS (gesamt)</b>	1,48 (n=2365)	4,00 (3,91-4,10; n=6204)	5,78 (5,66-5,90; n=8997)

**Tabelle 8**

**Vergleich der relativen Häufigkeiten hämorrhagischer Komplikationen (in Prozent) gemäß verschiedener Definitionen (SITS, ECASS, NINDS) mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall (Untersuchungszeitraum: 2004-2021)**

Eine Übersicht über die Tabelle demonstriert, dass der prozentuale Anteil der im GRPAP diagnostizierten symptomatischen Blutungen unterhalb des internationalen Durchschnitts liegt, jedoch oberhalb der relativen Häufigkeiten auf nationaler Ebene. Die unten aufgeführte Grafik stellt diesen Sachverhalt anschaulich dar und gibt außerdem das 95%-Konfidenzintervall der relativen Häufigkeiten unter Verwendung der Stetigkeitskorrektur an. Hierdurch wird außerdem der Umstand verdeutlicht, dass mit einer größeren Anzahl der Behandlungen ein engeres Konfidenzintervall entsteht. Im nationalen Vergleich überlappen sich die Konfidenzintervalle der relativen Häufigkeiten beider Kriterien, sodass das Risiko einer symptomatischen hämorrhagischen Komplikation nach der Therapie im GRPAP nicht zwingend größer ist als in den anderen griechischen Zentren. Hierdurch zeigt sich, dass die beobachteten Unterschiede ebenso zufällig bedingt sein könnten.

Der direkte Vergleich mit den Daten der gesamten SITS-Datenbank zeigt eine Risikodifferenz (RD) bezüglich des Auftretens der SICH nach ECASS-Kriterien von 0,82% (KI: -1,73 - 3,37) und gemäß der NINDS-Kriterien von 1,71% (KI: -1,13 - 4,54).

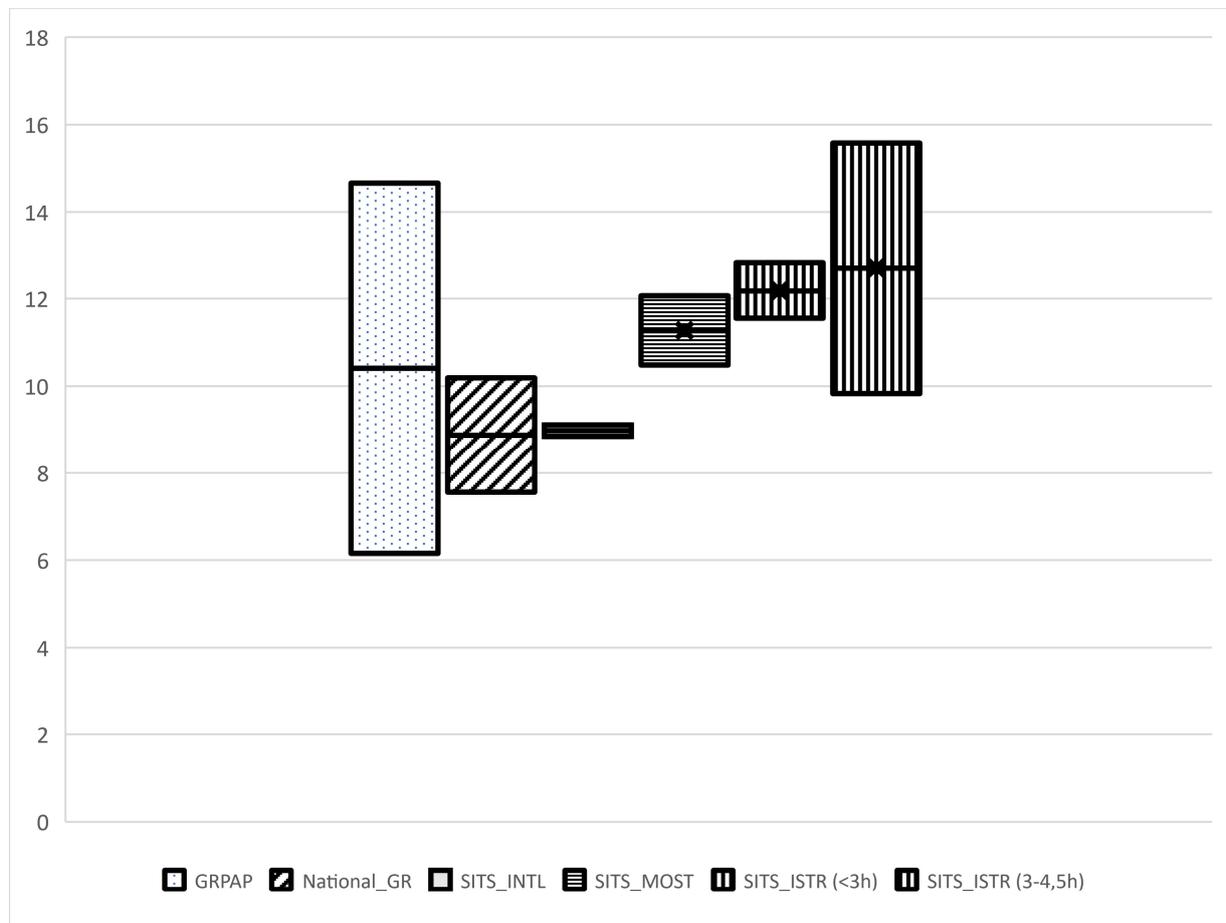


**Abbildung 14**

**Vergleich der relativen Häufigkeiten der SICH (in Prozent, horizontale Linie) mit 95%-Konfidenzintervall (Kasten), gemäß ECASS-Kriterien (gestreift) und NINDS-Kriterien (gepunktet), GRPAP: blau, National: grün, International: weiß**

Zusätzlich zu den unmittelbaren Komplikationen in Form von intrakraniellen Hämorrhagien wurde die Dreimonatsmortalitätsrate in den unterschiedlichen Patientenkollektiven mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen bestimmt. Erneut zeigen sich Verbreiterungen der

Konfidenzintervalle aufgrund der kleineren Stichprobenumfänge sowohl beim Datensatz des GRPAP, als auch im Studienarm der im erweiterten Zeitfenster lysierten Patienten (3-4,5h).



**Abbildung 15**

**Relative Häufigkeiten tödlicher Krankheitsverläufe nach drei Monaten (horizontale Linie, in Prozent) mit 95%-Konfidenzintervall (Kasten) im nationalen/ internationalen Vergleich**

Es ist eine Überlappung des 95%-Konfidenzintervalls der im GRPAP behandelten Patienten (10,41%, KI: 6,16 - 14,66) mit den übrigen Behandlungsdaten ersichtlich. Im direkten Vergleich liegt die Mortalitätsrate des untersuchten Schlaganfallzentrums oberhalb der nationalen SITS-Daten (8,88%, KI: 7,56 - 10,19) und der internationalen Werte (8,98%, KI: 8,85 - 9,11). Gegenüber der Zulassungsstudie SITS-MOST fallen die relativen Häufigkeiten des GRPAP niedriger aus (SITS-MOST: 11,27%, KI: 10,48 - 12,07). Des Weiteren wurde festgestellt, dass der Prozentsatz der verstorbenen Patienten in den Studienarmen des SITS-ISTR ebenfalls höher ausfällt (<3h: 12,18%, KI: 11,55 - 12,82; 3-4,5h: 12,70%, KI: 9,83 - 15,58).

Die Risikodifferenz zwischen den im GRPAP Behandelten und der im gesamten SITS-Register vermerkten Patienten beträgt  $RD=1,43\%$  (KI: -2,83 - 5,68). Da das Konfidenzintervall den Wert null umfasst, kann nicht sicher gesagt werden in welcher Behandlungsgruppe eine höhere Mortalität tatsächlich vorliegt.

#### 4.6. Langfristige Beurteilung der Thrombolyseergebnisse

Durch die Bestimmung der modifizierten Rankin-Skala (mRS), welche nach den Vorgaben des SITS-Registers standardisiert ca. drei Monate ( $\pm 14$  Tage) nach der zerebralen Ischämie erhoben wird, gelingt eine Einschätzung bezüglich der langfristigen Schlaganfallfolgen. Die genannte Skala zeigt die funktionelle Einschränkung nach einem ischämischen Infarkt numerisch an. Beispielsweise entspricht ein Ergebnis von „0“ einer vollständigen Symptomfreiheit, während die „6“ den Tod des Patienten anzeigt. Werte zwischen eins und fünf stehen für stufenweise gravierendere Einschränkung in der Alltagstauglichkeit der behandelten Patienten/innen. Für 30 Studienteilnehmer/innen waren keine Daten erhältlich, wovon bei vier Patienten der vorgeschriebene Zeitraum noch nicht verstrichen war. Somit gingen 26 Patienten der Nachbeobachtung verloren („lost to follow-up“).

Insgesamt hatten 71 Patienten drei Monate nach der Lysetherapie einen mRS von null Punkten erreicht und wiesen somit keine klinisch greifbare Schlaganfallsymptomatik auf; dies entspricht ca. 32,1%. Bei Patienten mit einem mRS von 0-2 Punkten besteht eine funktionelle Unabhängigkeit („functional independence“), da hier keine externe Hilfe für die Bewältigung des Alltags benötigt wird. Dieses Ergebnis wurde bei 62,9% der Studienteilnehmern erreicht (n=139). Da das Ziel der Thrombolyse eine maximale und dauerhafte Reduktion der Schlaganfallsymptomatik ist, wurde der Begriff des „favorable functional outcome“ in der Schlaganfallforschung eingeführt. Dieser Begriff steht stellvertretend für die Patienten, welche einen mRS von 0-1 Punkt drei Monate nach dem Hirninfarkt aufwiesen. In der untersuchten Patientenpopulation wurde dies bei 50,7% der Studienteilnehmer erreicht (n=112).

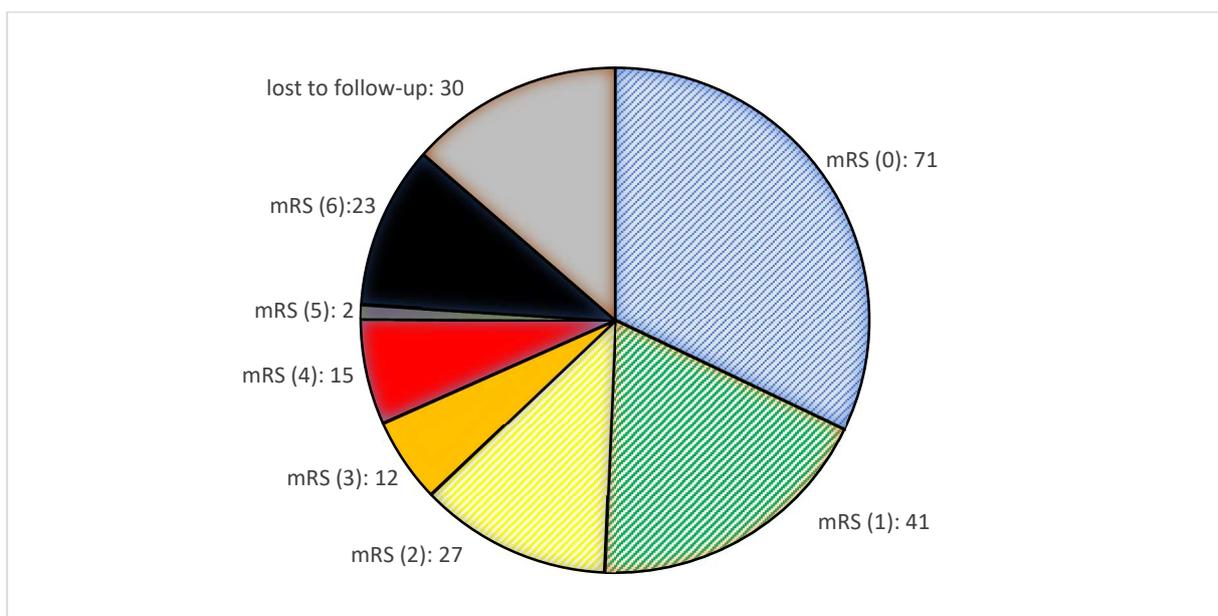


Abbildung 16

Funktionelles Langzeitergebnis gemessen anhand des Scorewerts der modifizierten Rankin-Skala (mRS: 0-6) drei Monate nach Therapie, schraffierter Bereich: Patientenanteil mit erreichter funktioneller Unabhängigkeit (mRS 0-2)

Das oben angezeigte Kreisdiagramm veranschaulicht die Proportionen der erreichten mRS-Werte im Patientenkollektiv des GRPAP. Der Vergleich mit den mRS-Werten des nationalen Datensatzes erfolgt durch den Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest, wodurch nach der Dichotomisierung in funktionell abhängige und unabhängige Patienten berechnet wird, ob statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Erreichens dieses Endpunktes zwischen den Gruppen vorhanden sind. Um eine möglichst unverzerrte Bewertung mit einer hohen statistischen Erwartungstreue zu erreichen, wurde für die Erstellung der Tabelle die Patienten herangezogen, die zwischen 2008 und 2019 behandelt wurden.

	<b>GRPAP</b>	<b>National</b>	<b>Zeilensumme</b>
<b>mRS 0-2</b>	115 (105,6)	612 (621,4)	727
<b>mRS 3-6</b>	42 (51,4)	312 (302,6)	354
<b>Spaltensumme</b>	157	924	1081

Tabelle 9

**Kontingenztafel: Patientenkollektive (GRPAP, National) und Patientenzahl mit erreichter funktioneller Unabhängigkeit (mRS ≤2), bzw. funktioneller Abhängigkeit (mRS 3-6), beobachtete (schwarz) und erwartete absolute Häufigkeiten (rot)**

Die Betrachtung der Kontingenztafel zeigt bereits, dass sich unter den im GRPAP behandelten Patienten tendenziell eine höhere Rate an funktionell unabhängigen Patienten befindet, als es unter der Nullhypothese einer Unabhängigkeit zwischen den erreichten funktionellen Ergebnissen und den behandelnden Zentren zu erwarten wäre. 73,2% der Patienten des GRPAP erreichten den Endpunkt der funktionellen Unabhängigkeit, während im nationalen Durchschnitt dies nur für 66,2% der lysierten Patienten gilt. Eine anschließende Signifikanzprüfung belegt jedoch keinen statistisch signifikanten Effekt ( $p=0,083$ ), sodass auf einem  $\alpha$ -Fehlerniveau von 5% nicht von einer Abhängigkeit des erreichten funktionellen Ergebnisses von der jeweiligen behandelnden Klinik ausgegangen werden kann.

Besonders im Hinblick auf das Bedürfnis der Betroffenen und deren Angehörigen ergibt sich hieraus die Frage nach identifizierbaren Faktoren, welche eine möglichst genaue Prognose bezüglich der langfristigen Defizite ermöglichen. Zunächst wurde der Frage nachgegangen, ob die betroffene Hemisphäre eine Prognose hinsichtlich der Langzeitfolgen des Schlaganfalles erlaubt. Da die für die Sprache und die Bewegungsplanung (Praxie) notwendigen kortikalen Areale bei der Mehrzahl der Menschen in der linken Hemisphäre angesiedelt sind, wäre zu erwarten, dass Infarkte in diesem Stromgebiet mit einem höheren Risiko der funktionellen Abhängigkeit vergesellschaftet sind.

Zur Klärung dieser Fragestellung wurden die Patienten anhand der Infarktseite und des dazugehörigen Stromgebietes in zwei Gruppen unterteilt. Dies bedeutet, dass die Patienten mit Infarkten im vorderen Gefäßkreislauf nur dann eingeschlossen wurden, falls die betroffene Seite ebenfalls dokumentiert wurde. Folglich wurden Studienteilnehmer bei denen die

Lokalisationsangabe auf den vorderen oder hinteren Gefäßkreislauf beschränkt war ebenfalls ausgeschlossen. Im Verlauf erfolgte die Dichotomisierung des Kollektivs anhand des langfristigen Behandlungsergebnis. Hierfür wurden die Patienten anhand der erreichten Punktzahl der modifizierten Rankin-Skala (mRS) in funktionell unabhängig (mRS≤2 Punkte) oder abhängig (mRS>2 Punkte) klassifiziert. Patienten aus dem Studienkollektiv mit Infarkten im Posteriorstromgebiet oder bei denen keine Infarktlokalisierung in der SITS-Datenbank angegeben wurde, sind nicht in der erstellten Kontingenztafel enthalten. Insgesamt ließen sich 59 Patienten mit einem linksseitigen Infarkt und 69 Patienten mit einem Hirninfarkt im rechten vorderen Gefäßsystem identifizieren. Die gewählte Nullhypothese besagte, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  feststellbar ist. Hieraus ergab sich folgende 2x2 Kontingenztafel:

Gefäßterritorium	Anterior links	Anterior rechts	Gesamt
mRS 0-2	45 (42,9)	48 (50,1)	93
mRS 3-6	14 (16,1)	21 (18,9)	35
<b>Gesamt</b>	59	69	128

Tabelle 10

Kontingenztafel: betroffenes Stromgebiet und erreichtes funktionelles Therapieergebnis anhand der modifizierten Rankin Skala (mRS), beobachtete (schwarz) und erwartete absolute Häufigkeit (rot)

Die Berechnung der zu erwartenden Werte wurde die Teststatistik des Chi-Quadrat Tests mittels Microsoft Excel bestimmt. Die Teststatistik beträgt  $t=0,720$  mit einem p-Wert von  $p=0,396$ . Dieses Ergebnis bedeutet, dass die alternative Hypothese verworfen werden musste, welche besagte, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestünde. Aus den Ergebnissen lässt sich somit keine eindeutige Angabe bezüglich des prognostischen Wertes der von der Ischämie betroffenen Seite erkennen.

Nachdem rechnerisch aufgezeigt wurde, dass die vom Schlaganfall betroffene Hemisphäre des Gehirns im vorderen Stromgebiet keine aussagekräftige Einschätzung der langfristigen Pflegebedürftigkeit ermöglicht, wurden andere prognostische Umstände untersucht. Hier bietet es sich an, die behandelten Patienten anhand der erfassten Punktzahlen der modifizierten Rankin-Skala in zwei Gruppen aufzustellen und einen Vergleich bezüglich des Alters zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses durchzuführen. Hierfür wurden Patienten mit einer erreichten Punktzahl der modifizierten Rankin-Skala in den Gruppen von null bis zwei Punkten, sowie drei bis sechs Punkten getrennt.

In dem hier untersuchten Studienkollektiv des Papageorgiou-Krankenhauses wurden 45 Patienten mit einem mRS von 3-6 Punkten dokumentiert und 139 Patienten mit einer mRS-Punktzahl von 0-2 Punkten. Der arithmetische Mittelwert der ersten Gruppe wurde mit 65,3 Jahren berechnet, während die zweite Gruppe einen Durchschnittswert von 60,6 Jahren

aufwies. Die Varianzen betragen 144,4 und Es konnten die Varianzen der Gruppen mit 144,4 und 157,7 bestimmt werden, sodass ein Student t-test für unabhängige Stichproben durchgeführt werden konnte. Ein im Vorfeld der Berechnung durchgeführter F-Test ergab eine Teststatistik von  $f=1,1$  bei einem kritischen Wert von  $f=1,5$ . Somit konnte die Nullhypothese einer Varianzhomogenität beider Merkmale beibehalten werden ( $p=0,377$ ) und ein Zweistichproben t-Test für homogene Varianzen durchgeführt werden. Hierbei ergibt sich ein stochastisch signifikanter Unterschied für beide Stichproben auf dem standardmäßig festgesetzten Signifikanzniveau ( $\alpha=0,05$ ) bei einem zweiseitigen Test (kritischer Wert:  $t=1,973$ ;  $t=2,201$ ;  $p=0,029$ ). Die Effektgröße nach Cohen (Cohen d) lag bei  $d=0,377$ . Dies zeigt einen schwachen Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Thrombolyse und der erreichten mRS-Punktzahl nach drei Monaten im untersuchten Patientenkollektiv.

## **4.7. Schlaganfallversorgung während der SARS-CoV-2-Pandemie**

### **4.7.1. Rekrutierungszahlen und Patientenauswahl**

Wie eingangs erwähnt, wurde erwartet, dass sich mit dem Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie Anfang des Jahres 2020 verschiedene Konsequenzen für die Versorgungssituation der Schlaganfallpatienten entwickelten. Zunächst wurde beobachtet, dass es zeitweise durch die pandemische Situation zu einem erhöhten Patientenaufkommen durch Erkrankte mit respiratorischen Beschwerden im Rahmen einer COVID-19 Erkrankung kam, was mitunter eine erhöhte Auslastung des Rettungsdienstes zur Folge hatte. Außerdem entstand der Eindruck, dass sich durch die flächendeckend implementierten Screening-Vorgänge in den Notaufnahmen Verzögerungen in der zielgerichteten Diagnostik und Therapie medizinischer Notfälle einschließlich der Thrombolyse eingestellt haben. Andererseits wurde angenommen, dass Patienten mit subakuten Symptomen oder leichteren Beschwerden das Aufsuchen von Notaufnahmen oder Krankenhäusern eher hinauszögern oder gänzlich vermeiden, woraus sich eine Entlastung der Versorgungskapazitäten ergeben könnte.

Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, dass die Kontrolluntersuchungen drei Monate nach dem zerebrovaskulären Ereignis wegen des erhöhten Ansteckungsrisikos in Gesundheitseinrichtungen weniger wahrgenommen wurden. Es muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die Schlaganfallpatienten ermutigt wurden, die Möglichkeit der Kontrolluntersuchung zu nutzen, um mögliche Komplikationen des Schlaganfalles, wie beispielsweise epileptische Anfälle oder Spastiken, gezielt zu behandeln. Insgesamt ist es nach der Betrachtung der genannten Umstände ersichtlich, dass mehrere konkurrierende Einflüsse auf die Versorgungslage einwirkten und diese Faktoren in der Summe schwer quantifizierbar sind.

Im GRPAP wurde bei einer einzigen Lysepatientin eine PCR-bestätigte SARS-CoV-Infektion während der stationären Behandlung nachgewiesen, nachdem klinische Zeichen eines respiratorischen Infekts auftraten. Veränderungen im Ablauf der Lysetherapie entstanden aufgrund der Infektion nicht. Als ursächlich der zerebralen Ischämie wurde bei dieser Studienteilnehmerin eine Thrombose der zerebralen Arterien im rechtsseitigen Anteriorstromgebiet diagnostiziert (I63.3). Eine klinische Verbesserung des NIHSS-Punktwertes von 17 zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme konnte durch die Thrombolyse nicht erreicht werden, sodass im Anschluss an die Schlaganfallkomplexbehandlung die Verlegung in eine Rehabilitationsklinik veranlasst wurde.

Zuerst wurde untersucht, ob sich anhand der Rekrutierungszahlen ein statistisch signifikanter Rückgang der durchgeführten Lysetherapien in der Pandemiezeit nachweisen lässt. Als Vergleichsgruppe wurde der Zeitraum von Anfang 2009 bis Ende 2019 gewählt. Für die Studienteilnehmer, die vorher eine Thrombolyse erhielten, galt das Zeitfenster von drei Stunden, sodass bei Verwendung dieser Behandlungsdaten ein systematischer Fehler die Folge wäre. In dem genannten Zeitintervall erhielten durchschnittlich 14,2 Patienten pro Jahr eine Lysetherapie ( $n=155$ , Standardabweichung:  $s\approx 5$ ), während im Jahr 2020 mit 14 lysierten Patienten ein Rückgang der Behandlungszahlen im SITS-Register verzeichnet wurde. Für die statistische Auswertung im Hinblick auf eine signifikante Minderung der Behandlungszahlen nach Beginn der Pandemie wurde der Einstichproben t-Test angewandt und die Anzahl der Lysetherapien im Jahr 2020 als Vergleichswert  $\mu_0=14$  herangezogen. Die gewählte Nullhypothese besagt, dass im Jahr 2020 keine signifikante Minderung Therapiezahlen zu verzeichnen ist ( $H_0: \bar{x} = \mu_0$ ), während laut Alternativhypothese die Anzahl der Thrombolyse im Jahr 2020 stochastisch signifikant unterhalb des Vorjahreswert liegt ( $H_1: \bar{x} < \mu_0$ ). Da eine gerichtete Wirkungsvermutung vorliegt, wird ein einseitiger Test durchgeführt. Bei einer berechneten Prüfgröße von  $t\approx 0,120$  und einem kritischen t-Wert von 1,812 konnte die Nullhypothese beibehalten werden ( $p\approx 0,453$ ). Auf dem standardmäßig gewählten  $\alpha$ -Fehlerniveau kann somit keine statistisch signifikante Abweichung der gezählten Lysetherapien unter Pandemiebedingungen konstatiert werden. Ein Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zeigte, dass die vorhandenen Daten mit der Nullhypothese einer Normalverteilung vereinbar sind ( $d_{\max}=0,167$ ; kritischer Wert  $d_{n, \alpha}= 0,391$ ) und somit diese Voraussetzung für den Einstichproben t-Test erfüllt ist. Die Annahme, dass sich die Anzahl der im Jahr 2020 behandelten Patienten ( $\mu_0=14$ ) signifikant unterhalb des Wertes der Vorjahre liegt, wird ebenfalls durch den Einstichproben-Wilcoxon-Test geprüft. Bei einer Teststatistik von  $R=23$  und einem kritischen Wert von  $R_{\text{krit.}}=13$  bei einseitiger Testung und einem  $\alpha$ -Fehlerniveau von 0,05 kann keine statistisch signifikante Minderung der Therapiezahlen während des ersten Pandemiejahres festgestellt werden.

Ein weiterer Aspekt der Schlaganfallversorgung sind die Auswirkungen der Coronapandemie auf die Schwere der zur Vorstellung in der Notaufnahme führenden Symptomatik. Möglich ist eine Erhöhung der NIHSS-Punktzahlen während der Pandemie aufgrund einer ablehnenden Grundhaltung der Patienten und ihres Umfeldes gegenüber einem Krankenhausaufenthalt. Dies könnte zu Verzögerungen oder dem Ausbleiben der Verständigung des Rettungsdienstes führen und in der Folge zu einer Verschiebung des Kollektivs zu einer erhöhten Anzahl schwer betroffener Patienten führen. Zur Prüfung der zentralen Tendenzen dieses ordinalskalierten Merkmals kommt der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Die Mediane der Punktzahlen unterscheiden sich deutlich voneinander, wobei für die Patienten mit Therapiezeitpunkt während der Pandemie der Median bei 11,5 Punkten lag ( $\text{NIHSS}_{\text{Prä-COVID}}=8$ ). Da die Berechnungen der üblichen Lage- und Streumaße aufgrund der ordinalen Skalierung nicht aussagekräftig sind, wird sich auf die Berechnung des U-Tests beschränkt. Bei der Durchführung des statistischen Tests wurde eine Prüfgröße von  $U=303$  berechnet. Nach der Transformation in eine normalverteilte Zufallsvariable ergibt sich eine Prüfgröße  $Z=-1,644$  (kritischer Wert:  $z=-1,644$ ). Da allgemein angenommen wird, dass der U-Wert einer Normalverteilung folgt, entspricht dies einem p-Wert von  $p=0,050$ . Zusammenfassend ist somit festzuhalten, dass der höhere Median der NIHSS-Gesamtpunkte gemäß der mathematischen Berechnung auf dem gegebenen Signifikanzniveau durch einen zufälligen Effekt bedingt ist, wobei sich die Teststatistik und der kritische Wert des gegebenen Signifikanzniveaus ( $\alpha=0,05$ ) nur marginal unterscheiden.

#### **4.7.2. Prozessparameter im Vergleich**

Im Anschluss wurde der Frage nachgegangen, ob sich die intraklinischen Prozessintervalle (AIT, DNT), das präklinische Intervall (OAT), sowie der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Therapieeinleitung (OTT) in der Zeit nach dem Beginn der Coronapandemie im Vergleich zu den Vorjahren signifikant unterscheiden. Der Verdacht bestand, dass seit Pandemiebeginn im Jahr 2020 bei der Lysetherapie längere Prozesszeiten entstanden, da aufgrund der erhöhten Anzahl respiratorisch erkrankter Patienten zusätzlichen Hygienemaßnahmen notwendig wurden. Hierzu wurden die Prozesszeiten vom 1.1.2020 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (14.9.2021) verglichen mit dem gleichen Zeitraum in den beiden Vorjahren (2018/19). Vor dem Hintergrund theoretischer Überlegungen ist eine Verkürzung der Prozessparameter unter den gegebenen Voraussetzungen unwahrscheinlich, da die zusätzlichen Sicherheitsvorkehrungen sowohl für Patienten und medizinisches Personal mitunter zeitaufwändig sind. Zudem darf angenommen werden, dass eine etwaige Minderung der Gesamtzahl der Patienten sich weniger stark auf die Prozesszeiten auswirkte, da selbst

bei einer Minderung des Patientenaufkommens die zusätzlichen Hygienemaßnahmen mit einer Verzögerung der Diagnostik und Therapie stärker ins Gewicht fallen könnten.

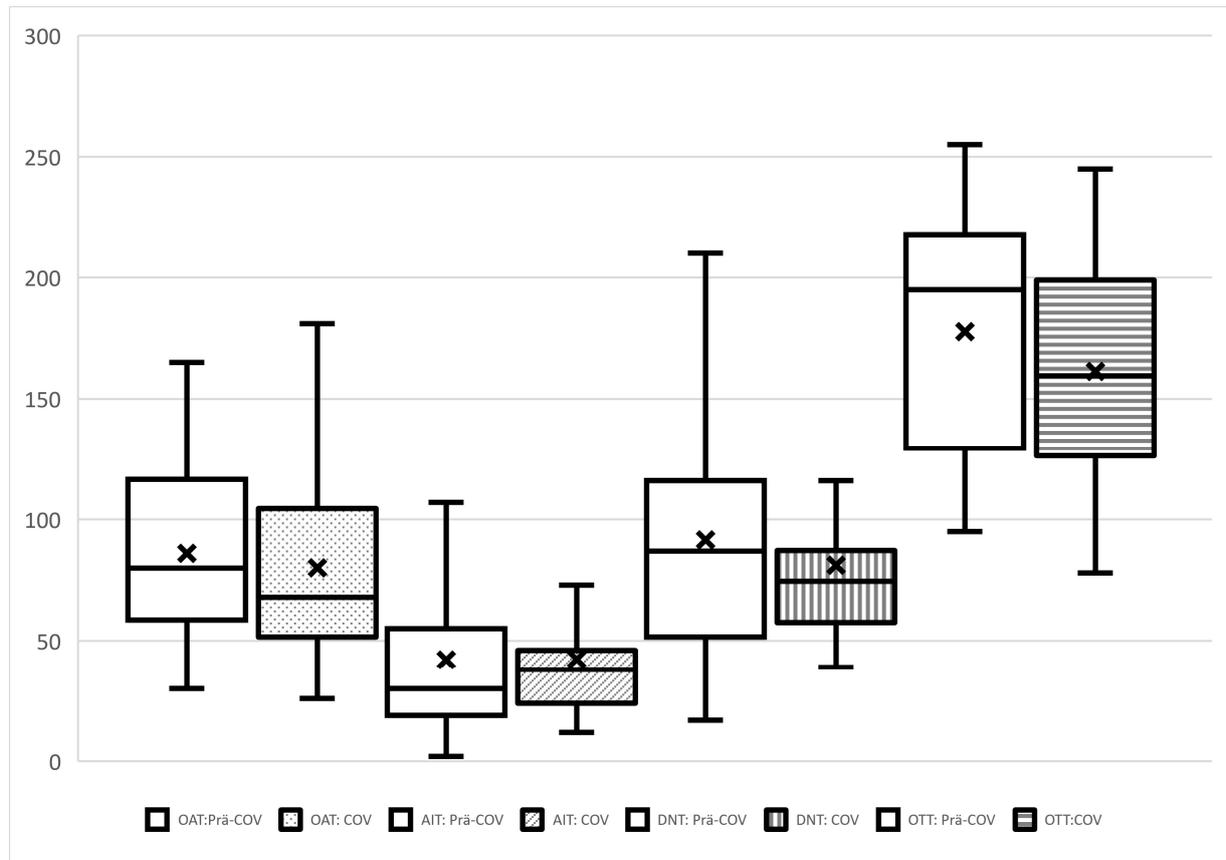


Abbildung 17

Prozessintervalle (OAT, AIT, DNT, OTT) im Vergleich (Angaben in Minuten): Prä-COV (ungefüllt), COV (Muster)

	Prä-COVID-19	COVID-19-Pandemie
<b>Anzahl</b>	29 (33*)	28 (29*)
<b>Mittelwert/ Stabw. OAT</b>	86,1 (1:26h) / 37,1	80,1min (1:20h) / 41,1min
<b>Mittelwert/ Stabw. AIT</b>	42,0 (0:42h) / 37,1	42,4min (0:42h) / 27,1min
<b>Mittelwert/ Stabw. DNT</b>	91,6 (1:32h) / 52,0	81,1min (1:21h) / 34,3min
<b>Mittelwert/ Stabw. OTT</b>	177,7 (2:58h) / 49,4	161,3min (2:41h) / 48,5min
<b>OAT: Median/ (IQR)</b>	80 [60-116]	68 [56,5-101,5]
<b>AIT: Median/ (IQR)</b>	30 [19-55]	38 [24-46]
<b>DNT: Median/ (IQR)</b>	87 [53-110]	74,5 [58,5-85,75]
<b>OTT: Median/ (IQR)</b>	195 [130-215]	159,5 [128,75-199]

Tabelle 11

Vergleich der Prozesszeiten vor und während der Pandemie, Gesamtzahl inklusive in-house-stroke (\*), Angabe in Minuten

Bevor die statistische Untersuchung erfolgen konnte, wurden die Patienten zunächst in die zwei genannten Gruppen unterteilt und die dazugehörigen Lage- und Dispersionsmaße berechnet. Die erste Patientengruppen bestand nach Abzug der „in-house-strokes“ aus 29

Patienten (Prä-COVID), während die zweite Gruppe aus 28 Schlaganfallpatienten bestand (COVID). Eine Gegenüberstellung der arithmetischen Mittelwerte zeigt, dass sich die Durchschnittswerte der OAT, DNT und OTT in der Zeit während der COVID-19-Pandemie verringerten, während die AIT sich dezent verlängerte. Ein ähnlicher Effekt zeigte sich bei der Betrachtung der Dispersionsmaße im Gruppenvergleich, wobei auch hier unter den während der Pandemie behandelten Patienten geringere Dispersionsmaße verzeichnet wurden. Ausgenommen ist hierbei lediglich die Standardabweichung der OAT, welche sich vergrößerte. Für den Vergleich der Gruppen anhand der Behandlungsdaten bietet sich für die weitere Analyse der zweiseitige t-Test für unverbundene Stichproben an. Bei der Durchführung dieses Tests ist auf die Einhaltung mehrerer Grundvoraussetzungen zu achten, wie die Approximation der Normalverteilung beider Datenreihen und eine annähernd gleiche Varianz der untersuchten Studiengruppen (Homoskedastizität).

Im Vorfeld der statistischen Analyse musste deshalb geprüft werden, ob die in den Urlisten vermerkten Daten grundsätzlich mit einer Normalverteilung vereinbar sind. Diesbezüglich wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test zur Bestimmung einer Normalverteilung für sämtliche Prozessintervalle beider Behandlungsgruppen (Prä-COVID-19- und COVID-19 Zeitraum) eingesetzt. Es zeigte sich, dass die Datenreihen beider Gruppen hinsichtlich der DNT ( $n_{\text{prä-COVID}}=29$ ; Teststatistik  $d_{\text{max}}\approx 0,106$ ; kritischer Wert  $d_{n, \alpha}\approx 0,246$  /  $n_{\text{COVID}}=28$ ; Teststatistik  $d_{\text{max}}=0,192$ ; kritischer Wert  $d_{n, \alpha}\approx 0,250$ ) mit der Nullhypothese einer Normalverteilung vereinbar sind, da die Teststatistik ( $d_{\text{max}}$ ) in beiden Fällen unterhalb des kritischen Wertes ( $d_{n, \alpha}$ ) lag. Der Kolmogorov-Smirnov Test kam bei der Prüfung der OTT-Intervalle auf eine vorliegende Normalverteilung ebenfalls zur Anwendung. Für die Kollektive der vor und nach dem Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie behandelten Studienteilnehmer konnte ebenso von einer Normalverteilung ausgegangen werden, da die berechneten Teststatistiken unterhalb der kritischen Werte lagen (Teststatistik prä-COVID:  $d_{\text{max}}\approx 0,154$ ; Teststatistik COVID-19:  $d_{\text{max}}\approx 0,084$ ). Dies galt zusätzlich für die OAT (Teststatistik prä-COVID:  $d_{\text{max}}\approx 0,1168$ ; Teststatistik COVID-19:  $d_{\text{max}}\approx 0,1216$ ) und AIT (Teststatistik prä-COVID:  $d_{\text{max}}\approx 0,1767$ ; Teststatistik COVID-19:  $d_{\text{max}}\approx 0,2032$ ), sodass die Voraussetzung der Normalverteilung bei keinem der durchgeführten Tests bewiesenermaßen verletzt wurde. Sämtliche kritischen Werte wurden aus der dem Test zugehörigen Tabelle nach dem Schema  $d_{n, \alpha}$  entnommen und unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht, da die Stichprobenumfänge und das  $\alpha$ -Fehlerniveau konstant blieben.

Darüber hinaus musste durch den Levene-Test (F-Test) ermittelt werden, ob eine statistisch signifikante Varianzhomogenität gegeben ist, welche die Wahl des Tests beeinflussen würde. Folglich wurden die Gruppen der vor und während der SARS-CoV-2-Pandemie behandelten Studienteilnehmer auf eine Varianzhomogenität für die Werte der verwendeten

Intervalle berechnet. Die berechnete Teststatistik des Levene-Tests bezüglich der DNT ( $F = \sigma_1^2 / \sigma_2^2$ ;  $F_{DNT} \approx 2,299$ ) lag oberhalb des kritischen Wertes der F-Verteilung ( $f = 1,898$ ) mit einer  $\alpha$ -Fehlerwahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$ , sodass auf dem gegebenen Signifikanzniveau die Nullhypothese einer vorhandenen Varianzhomogenität verworfen werden musste. Zwischen den Behandlungsgruppen wurde bezüglich der OTT eine Teststatistik von  $F_{OTT} \approx 1,039$  berechnet (kritischer Wert  $f = 1,898$ ). Zusätzlich lag bei den weiteren Prozesszeiten ebenfalls eine Homoskedastizität vor ( $F_{OAT} = 1,229$ ;  $F_{AIT} = 1,874$ ). Auf demselben Signifikanzniveau wurde somit die Nullhypothese der homogenen Varianzen beibehalten. Aufgrund der gleichbleibenden Stichprobenumfänge und eines einheitlichen Signifikanzniveaus variieren die kritischen Werte bei den einzelnen Berechnungen nicht. Insgesamt konnte aufgrund der genannten Voraussetzungen beim Vergleich der OAT, AIT und OTT beider Gruppen ein Zweistichproben t-Test für gleiche Varianzen durchgeführt werden, während für den Vergleich der DNT ein Zweistichproben t-Test für ungleiche Varianzen (Welch-Test) verwendet werden musste.

Als Nullhypothese für den zweiseitigen Welch-Test wurde gewählt, dass sich beide Patientengruppen hinsichtlich der DNT nicht stochastisch signifikant voneinander unterscheiden. Die alternative Hypothese postulierte hingegen einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven hinsichtlich der Dauer der Behandlungsintervalle. Es ergibt sich ein p-Wert von  $p_{DNT} = 0,372$ ; sodass die Differenz der Mittelwert nicht als statistisch signifikant gewertet werden kann und die Nullhypothese beibehalten wird [ $t_{DNT} = 0,901$ ; kritischer Wert (zweiseitiger Test)  $t = 2,010$ ;  $df = 48$ ].

Darüber hinaus wurde ein Zweistichproben t-Test für unverbundene Stichproben mit gleichen Varianzen bezüglich einer statistisch signifikanten Änderung der übrigen Prozessintervalle nach dem Pandemiebeginn berechnet. Die Hypothesenpaare und das Fehlerniveau waren identisch mit dem vorherigen Test. Die errechneten t-Statistiken betragen hierbei  $t_{OAT} = 0,576$ ,  $t_{AIT} = 0,041$  und  $t_{OTT} = 1,265$  mit einem dazugehörigen kritischen t-Wert für sämtliche zweiseitigen Tests von  $t = 2,004$ . Zusammenfassend zeigt sich auch hier, dass eine statistisch signifikante Änderung der Prozessparameter während der Pandemie nicht feststellbar war [ $p_{OAT} \approx 0,567$ ;  $p_{AIT} \approx 0,967$ ;  $p_{OTT} \approx 0,211$ ; Freiheitsgrade  $df = 55$ ; Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ].

In der Zusammenschau der berechneten arithmetischen Mittelwerte, der Mediane und der Ergebnisse der angewandten Tests ergibt sich somit, dass der Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie mit einer Reduzierung der OAT, DNT und OTT zusammenfiel. Für diese Prozessparameter gilt jedoch, dass dieser Rückgang keine statistische Signifikanz erreichte und die Ergebnisse daher auch mit einer zufallsbedingten Streuung vereinbar sind. Bei der

Betrachtung der AIT zeigte sich hingegen eine Vergrößerung der Lagemaße, wobei ein statistisch signifikantes Ergebnis ebenfalls ausblieb.

#### **4.7.3. Auswirkungen für die Schlaganfallnachsorge**

Über den Vergleich der Behandlungsintervalle hinaus wurde geprüft, ob es Unterschiede bezüglich des Erscheinens zu den Nachsorgeterminen drei Monate nach der Therapie zwischen den einzelnen Patientengruppen gab. Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die erste Gruppe die Lysebehandlung vor Pandemiebeginn erhielt. Für sämtliche Patienten, bei denen die Behandlung ab dem Beginn des Jahres 2020 erfolgte, war bei der Entlassung bekannt, dass der Termin der Kontrolluntersuchung zu einem Zeitpunkt stattfinden würde, bei dem ein deutlich erhöhtes Ansteckungsrisiko für COVID-19 in den Kliniken angenommen werden kann. Für zwei weitere Patienten, die im Oktober und November 2019 der systemischen Thrombolyse zugeführt wurden, lag der festgelegte Zeitpunkt für die Kontrolle in den ersten Monaten des Jahres 2020, sodass diese Studienteilnehmer unter den während der COVID-19-Pandemie behandelten Patienten aufgeführt werden. Der COVID-19 Zeitraum reichte somit vom 1.10.2019 bis zum 10.5.2021. Die Vergleichsgruppe der nicht während der Pandemie behandelten Patienten erstreckte sich über die gleiche Zeitspanne unmittelbar vor dem COVID-19 Zeitraum, sodass ein akkurater Vergleich der Patientengruppen erreicht wurde (1.3.2018-10.5.2021). Darüber hinaus wurden Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach der stationären Behandlung verstarben, von der Berechnung ausgeschlossen, da sie aus sachlogischen Gründen keiner Gruppe zugeordnet werden konnten. Ebenfalls wurden die Patienten ausgenommen, bei denen die Frist aus drei Monaten noch nicht abgelaufen war (n=3). Die Angabe der erreichten Punktzahl auf der modifizierten Rankin-Skala nach drei Monaten wurde gleichgesetzt mit einer stattgefundenen klinischen Kontrolle. Bei der erneuten Vorstellung wurden die Behandelten routinemäßig hinsichtlich der Relevanz der neurologischen Ausfallsymptomatik für die Alltagstauglichkeit beurteilt und spezifisch zu weiteren Behandlungsmöglichkeiten beraten. Bei zwei Patienten wurden zudem unprovokede epileptische Anfälle und bei einem Patienten eine erneute zerebrale Ischämie dokumentiert.

Die unten aufgestellte 2x2 Kontingenztafel gibt eine Übersicht über die Anzahl der Patienten in den Zeiträumen vor und während der COVID-19-Pandemie und zeigt an, ob der Kontrolltermin drei Monate nach dem Schlaganfall wahrgenommen wurde. Während die schwarzen Zahlen für die beobachteten Werte stehen, geben die roten Zahlen innerhalb der Klammern die erwarteten Häufigkeiten als gerundete Werte an.

	mRS 3M (+)	mRS 3m (-)	Zeilensumme
<b>Prä-COVID-19</b>	28 (17,9)	3 (13,1)	31
<b>COVID-19</b>	5 (15,1)	21 (10,9)	26
<b>Spaltensumme</b>	33	24	57

Tabelle 12

Wahrnehmung der Kontrolluntersuchungen nach drei Monaten [mRS Erhebung: erfolgt (+), nicht erfolgt: (-)] vor und während der Pandemie, beobachtete (schwarz) und erwartete (rot) absolute Häufigkeiten

Bereits bei der Betrachtung der Einträge fällt auf, dass vor dem Beginn der Pandemie eine deutliche Mehrheit der Patienten ( $n=28$ , 90,3%) drei Monate nach der erfolgten Thrombolyse zu ihrem Kontrolltermin erschienen ist und nur drei Patienten ihren Termin nicht wahrnahmen. Unter den Lysierten mit einem Behandlungsdatum in den Jahren 2020-21 und den Studienteilnehmern des Jahres 2019 mit Kontrolltermin im Jahr 2020 stellten sich nur fünf Patienten erneut vor. Da sämtliche erwarteten Werte oberhalb der Mindestanforderung für den Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest lagen ( $n_{\text{erw.}} > 5$ ), waren die Testvoraussetzungen erfüllt. Die anhand der vorliegenden Daten zu prüfende Nullhypothese besagte, dass beide dichotomen Merkmale unabhängig zueinander verteilt sind, während die Alternativhypothese das Gegenteil behauptete ( $\alpha$ -Fehlerniveau=0,05). Anders ausgedrückt war es die Aufgabe, durch statistische Methoden zu berechnen, ob es zum Zeitpunkt der Therapie vorhersehbar war, dass ein Studienteilnehmer zur Bestimmung der mRS nach drei Monaten erscheint ( $H_1$ ) oder dass es sich um ein zufallsbedingtes Phänomen handelte ( $H_0$ ). Das Ergebnis für den so errechneten p-Wert betrug  $p \approx 6,144 \cdot 10^{-8}$  ( $< 0,001$ ), sodass die Nullhypothese der Unabhängigkeit beider Merkmale verworfen wurde. Folglich wurde der statistische Nachweis erbracht, dass auf dem genannten  $\alpha$ -Fehlerniveau eine Abhängigkeit beider Merkmale nachweisbar ist. Zusammenfassend lässt sich deshalb festhalten, dass die SARS-CoV-2-Pandemie wie eingangs vermutet einen statistisch signifikanten Effekt auf die Nachsorge der Schlaganfallpatienten ausübte und der Rückgang der Wiedervorstellungen nicht allein durch eine zufällige Verteilung erklärbar ist.

## 5. Diskussion

### 5.1. Thrombolyse im nationalen und internationalen Vergleich

Die Betrachtung der Entwicklungen in der Schlaganfallbehandlung mittels systemischer Lysetherapie in Griechenland zeigt, dass sich die genannte Therapie zunächst in den urbanen Ballungsräumen um Athen und Thessaloniki etablierte. Die erste dokumentierte Lysetherapie in Griechenland für die Indikation einer zerebralen Ischämie wurde im Allgemeinen Krankenhaus Athen im Jahr 2003 durchgeführt. Im Folgejahr nahm das Papageorgiou Krankenhaus (GRPAP) in Thessaloniki die intravenöse Thrombolyse in das Behandlungsspektrum der Schlaganfalltherapie auf und führte in den folgenden 17 Jahren insgesamt 221 Therapien durch. Mit durchschnittlich 13 Lysetherapien pro Jahr gehört es im nationalen Vergleich zu den Zentren mit einem höheren Behandlungsvolumen. Während in Deutschland sämtliche zerebralen Ischämien inklusive transitorischer ischämischer Attacken (TIA) durch die Maßnahmen der externen Qualitätssicherung (eQS) erfasst werden, sind derartige Strukturen in Griechenland nicht etabliert, sodass Beschreibungen der Inzidenz und Therapie neurovaskulärer Ereignisse in Griechenland erschwert sind. Die Gesetzgebung in Deutschland schreibt einrichtungsübergreifende Qualitätssicherungsmaßnahmen zur Verbesserung der Ergebnisqualität vor, sodass mehrere Datenbanken zur Erfüllung dieser gesetzlichen Regelungen vorhanden sind. Positive Effekte bezüglich der Mortalität, insbesondere wenn die Akuttherapie in einer spezialisierten Schlaganfallklinik erfolgte, wurden bereits bewiesen (26). In Ermangelung einer solchen Datenbank mit Behandlungsinformationen zu der Gesamtheit der Patienten mit neurovaskulären Erkrankungen in Griechenland beschränkte sich diese Arbeit auf die Durchführung der systemischen Lysetherapie.

Im Schlaganfallzentrum des GRPAP zeigte sich tendenziell eine Erhöhung der durchschnittlich vorgenommenen Lysetherapien ab dem Jahr 2009. Eine plausible Erklärung für den Anstieg der Therapiezahlen ist die Erhöhung des zulässigen Zeitfensters auf maximal 4.5 Stunden nach Symptombeginn, sodass in der Folge mehr Patienten von dem Verfahren profitieren können. Des Weiteren lassen sich die beobachteten Schwankungen in der Anzahl der jährlich durchgeführten Lysetherapien mitunter auch auf das praktizierte Rotationssystem der Notfallversorgung in Thessaloniki zurückführen, bei dem ein Schlaganfallzentrum ausschließlich alle vier Tage die Möglichkeit bekommt, Patienten einer Thrombolyse zuzuführen. Eine Erklärung für die auffallend geringe Anzahl durchgeführter Thrombolyse im Jahr 2009 ist nicht ersichtlich und kann aus dem vorliegenden Datensatz nicht erschlossen werden. Sowohl ein statistischer Ausreißer, als auch eine unzureichende Datenübertragung kommen als Ursache in Frage. Die Betrachtung der Prävalenz kardialer Risikofaktoren und der Alters-/ Geschlechterverteilung zeigen, dass es sich um ein heterogenes Patientenkollektiv

handelt, wobei sich die behandelten Patienten im untersuchten Zentrum überwiegend in der siebten und achten Lebensdekade befanden und ein größerer Patientenanteil anamnestisch einen Nikotinkonsum oder Dyslipidämie aufwies.

In den ersten Jahren nach der Einführung der Thrombolyse stieg die Anzahl der landesweit verabreichten Therapien langsam an. Ab dem Jahr 2012 zeichnet sich eine deutliche Zunahme der Therapiezahlen ab. Darüber hinaus wurden neue Schlaganfallzentren außerhalb der Metropolregionen eröffnet, sodass ein dichteres Versorgungsnetzwerk entstand und die Anzahl der dokumentierten Therapien kontinuierlich anwuchs. Im Verlauf entstanden neben den vorhandenen neurologischen Kliniken weitere engagierte Zentren mit einer hohen Anzahl jährlich verabreichter Lysetherapien. In zunehmendem Maße wurden auch ländlichere Regionen erschlossen, wobei sich auch die griechischen Inseln Rhodos und Kreta in das Versorgungsnetzwerk einbezogen. Die Erweiterung des maximalen Zeitintervalls zwischen Symptom- und Therapiebeginn von drei auf 4,5 Stunden ist als ein weiterer Faktor für den deutlicher werdenden Anstieg der Behandlungszahlen anzusehen. Im Jahr 2019 wurde mit einer Gesamtzahl von 359 Lysen ein vorläufiger Höhepunkt erreicht. Mit dem Jahreswechsel 2019/20 stellte sich eine Verringerung der jährlich verabreichten Therapien ein. Der hier verzeichnete Rückgang von ca. 17% (n=298) fällt zusammen mit dem Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie. Von einem kausalen Zusammenhang ist hierbei auszugehen, da durch die Pandemie sowohl für die Patienten als auch für das medizinische Fachpersonal Barrieren entstanden, die eine zeitgerechte Therapieausführung erschweren.

Parallel zu der nationalen Entwicklung erhöhte sich tendenziell auch im GRPAP die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Ab dem Jahr 2008 und mit der Verlängerung des Therapiefensters befinden sich die Behandlungszahlen überwiegend oberhalb der Vorjahre, wobei allerdings eine Fluktuation erkennbar ist. Der während der Coronapandemie verzeichnete Rückgang der Behandlungen im GRPAP im Vergleich zum Vorjahr fällt deutlicher als die nationale Entwicklung aus und beträgt ungefähr 26%.

Neben den Veränderungen der Therapiezahlen wurden weitere zeitlich bedingte Änderungen der Schlaganfallversorgung untersucht. Zunächst ist mit voranschreitender Zeit eine Zunahme der OAT im GRPAP erkennbar. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Thrombolyse für Patienten aus einem stetig größer werdenden Einzugsgebiet zugänglich wurde und auch größere Anfahrzeiten in der täglichen Praxis kein Ausschlusskriterium für eine zeitgerechte Therapie darstellen. Die Beobachtung, dass OAT-Intervalle von über drei Stunden dokumentiert wurden, zeigt an, dass auch Patienten aus den benachbarten Gemeinden während der offenen Dienste eine Behandlung im Papageorgiou-Krankenhaus erhalten konnten. Über die Zunahme der OAT hinaus verlängerte sich erwartungsgemäß ebenfalls die OTT, da ab dem Jahr 2008 auch eine Verlängerung des maximal zulässigen Zeitfensters durch die Leitlinien der European Stroke Organisation festgelegt wurde. Hierdurch wird unterstrichen, dass durch

ein verlängertes Zeitfenster deutlich mehr Patienten von dem Therapieverfahren profitieren konnten und das Lysefenster in vollem Umfang ausgeschöpft wurde.

Ein anfänglich vermuteter Zusammenhang zwischen der zunehmenden Erfahrung seitens des behandelnden Klinikpersonals und der Reduktion des intraklinischen Gesamtintervalls (DNT) fiel nicht statistisch signifikant aus. Bei der Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten ( $\rho$ ) mit dem Therapiezeitpunkt als unabhängige und der DNT als abhängige Variable ergab sich ein Wert von  $\rho = -0,083$ . Somit ist ein gegensinniger Zusammenhang zwar erkennbar, der bei der Signifikanzprüfung jedoch oberhalb des  $\alpha$ -Fehlerniveaus von 0,05 liegt ( $p = 0,272$ ). Aufgrund dieser Berechnung kann ein linearer Zusammenhang zwischen Behandlungszeitpunkt und DNT nicht angenommen werden, sodass durch die Anhäufung abgeschlossener Therapien im GRPAP keine nachweisbaren Konsequenzen für die innerklinischen Prozesszeiten entstanden. Die Betrachtung der Punkteschar suggeriert zwar überwiegend eine Verminderung der DNT, allerdings treten zum Ende des Untersuchungszeitraums vermehrt Ausreißer mit deutlich längeren Prozesszeiten auf, welche den Effekt abgeschwächt haben dürften. Da sich der Korrelationskoeffizient nach Spearman auf die Anordnung einzelner Ränge stützt, nimmt die mathematische Berechnung des Koeffizienten gleiche zeitliche Abstände zwischen den einzelnen Therapien an. Diese Äquidistanz der zeitlichen Abfolge ist jedoch im Behandlungszeitraum nur teilweise gegeben. Phasen mit häufiger Implementierung wechselten sich mit Phasen seltener Lysetherapien ab, sodass auch eine detaillierte Punkteschar die tatsächliche Versorgungssituation nur unscharf abbildet. Aufgrund des gehäuftten Auftretens von Ausreißern in der späteren Phase des Beobachtungszeitraumes mit höheren Therapiezahlen, muss angenommen werden, dass diese Prozesszeiten einen stärkeren Effekt auf den Korrelationskoeffizienten ausgeübt haben. Insgesamt bleibt eine positive Entwicklung der DNT zwar bestehen, allerdings ist diese gering ausgeprägt und nicht eindeutig durch die anwachsende Therapieerfahrung zu begründen. Eine mögliche Erklärung ist, dass die zunehmende Erfahrung zwar die Indikationsstellung von ärztlicher Seite vereinfachen konnte, jedoch auch organisatorische Aspekte der Behandlung berücksichtigt werden müssen. Beispielsweise sind die rasche Verfügbarkeit und Befundung der radiologischen Diagnostik ebenfalls ausschlaggebend für die Implementierung einer derartig zeitkritischen Therapie. Diesbezüglich ist eine Überlagerung der Effekte denkbar, die in der Summe nicht auf einen einzelnen Faktor begrenzt werden kann. Da kein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen dem Therapiezeitpunkt innerhalb des Studienzeitraums und der Dauer der DNT festgestellt werden konnte, wurde der vorhandene Datensatz auf weitere Einflussgrößen mit Auswirkung auf die Dauer der Therapieimplementierung untersucht.

Eine durch Forscher des SITS-EAST Registers vorgenommene Studie ergab, dass Patienten, die sich bereits zu Beginn des Zeitfensters in der Klinik vorstellten, häufig längere DNT-

Intervalle aufwiesen, da bei dem behandelnden Personal ein Gefühl mangelnden Zeitdrucks tendenziell mit einer Verzögerung der Therapieeinleitung vergesellschaftet war. Zudem wurde die Beobachtung gemacht, dass ältere Patienten häufiger mit verlängerten Prozesszeiten rechnen mussten. (47)

Für die Bestimmung des bivariaten Zusammenhangs zwischen OAT und DNT wurde der Produktmoment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Die OAT wurde als unabhängige Variable verwendet, da sie nicht durch das Schlaganfallzentrum beeinflusst werden kann. Im Gegensatz hierzu wird die DNT als abhängige Variable durch die intraklinischen Behandlungsstrukturen beeinflusst. Es ergab sich ein Wert von  $r=-0,368$ , sodass hier von einem schwach bis mäßigen gegensinnigen Zusammenhang ausgegangen werden muss, der dennoch statistisch signifikant ausfällt ( $p<0,001$ ). Der Determinationskoeffizient beträgt  $r^2=0,135$ , weshalb nur ein geringer Anteil der Gesamtvarianz durch das Regressionsmodell erklärt werden kann. Eine Limitation dieses Ansatzes liegt in der Implementierung der Thrombolyse begründet. Grundsätzlich handelt es sich bei Therapien über das Zeitfenster hinaus um nur sporadisch durchgeführte „off-label Anwendungen.“ Aufgrund dessen könnte angenommen werden, dass Patienten, die gegen Ende des Zeitfensters zugewiesen werden eine geringere Chance haben eine systemische Thrombolyse zu erhalten. Es ist grundsätzlich möglich, dass einige Patienten mit einem späteren Zuweisungszeitpunkt innerhalb des Lysezeitfensters aufgrund des Überschreitens der zeitlichen Begrenzungen im Rahmen einer innerklinischen Prozessverzögerung von der Therapie ausgeschlossen werden mussten. Diese Patienten werden im SITS-Register nicht erfasst und finden sich folglich bei der Berechnung nicht wieder. Die zeitlichen Vorgaben wirken hierbei als eine artifizielle Begrenzung, sodass unter Umständen bei späteren Zuweisungen zwingend eine Beschleunigung der intraklinischen Prozesszeiten vorliegen muss. Alternativ zur Bestimmung des Korrelationskoeffizienten kann errechnet werden, ob sich die durchschnittliche Dauer der OAT zwischen Patienten mit einer DNT von unter bzw. über 60 Minuten signifikant unterscheiden. Unter den Studienteilnehmern mit einer DNT von über einer Stunde betrug die OAT durchschnittlich 75,0 Minuten, während dieser Wert bei der Vergleichsgruppe auf 89,7 Minuten beziffert wurde. In diesem Zusammenhang konnte ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p=0,044$ ), wobei die Effektgröße nach Cohen mäßig ausgeprägt war ( $d=0,397$ ). Insgesamt belegen die aufgeführten statistischen Tests, dass auch im GRPAP die Schlaganfallpatienten mit einem späteren Zuweisungszeitpunkt tendenziell schneller eine Lysetherapie erhalten.

Darüber hinaus zeigte sich der deutlichste Unterschied zwischen den Gruppen mit einer DNT von unter bzw. über 60 Minuten in der Betrachtung der AIT. Während bei den Patienten mit einer Therapieeinleitung innerhalb von einer Stunde nach Ankunft in der Notaufnahme die AIT durchschnittlich bei 26,7 Minuten lag, wurde bei der Vergleichsgruppe ein Wert von 47,5

Minuten berechnet. Der dazugehörige p-Wert liegt unterhalb von  $p < 0,001$ , wobei der d-Wert nach Cohen hier die höchste Effektstärke zeigt ( $d = 0,927$ ). Die Durchführung der radiologischen Diagnostik erweist sich somit als zeitlimitierender Therapieschritt im Schlaganfallzentrum des GRPAP und bestätigt damit die Beobachtungen aus anderen Studien. (47)

Bei der Analyse eines Zusammenhangs zwischen Alter und der innerklinischen Prozesszeit ist erkennbar, dass Studienteilnehmer mit einem höheren Alter nicht mit einer längeren DNT rechnen mussten. Der Pearson-Korrelationskoeffizient, bei dem das Alter als unabhängige und die DNT die abhängige Variable gewählt wurde, lag bei  $r = 0,018$ , sodass nur von einem minimal ausgeprägten gleichsinnigen Zusammenhang ausgegangen werden kann, der zudem nicht statistisch signifikant ausfällt ( $p = 0,826$ ). Ebenfalls lag der Determinationskoeffizient bei  $r^2 < 0,001$ , sodass nur ein verschwindend geringer Anteil der innerklinischen Gesamtprozesszeit (DNT) durch das Alter erklärbar ist. Außerdem betrug der Altersdurchschnitt der Patienten mit einer DNT von weniger als 60 Minuten 61,8 Jahre, während in der Vergleichsgruppe ein arithmetischer Mittelwert von 61,3 Jahren berechnet wurde. Ein Signifikanztest ergab einen p-Wert von  $p = 0,812$ , sodass das Alter kein Faktor in der zeitnahen Umsetzung der Thrombolyse im GRPAP darstellte. Dies unterstreicht, dass im untersuchten Krankenhaus auch Patienten im fortgeschrittenen Alter gleichberechtigt behandelt werden und ebenfalls mit einer zügigen Therapieumsetzung rechnen dürfen. Der Versuch weitere Einflussgrößen mit Auswirkung auf die DNT ausfindig zu machen, erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Die NIHSS-Punktestände ( $p = 0,495$ ), der systolische Blutdruck ( $p = 0,935$ ) und vorhandene Infarktfrühzeichen im Aufnahme-cCT ( $p = 0,435$ ) zeigten keine Konsequenz für die Wahrscheinlichkeit innerhalb einer Stunde nach Ankunft eine Thrombolyse zu erhalten. Außerdem zeigte sich, dass das im Stadtgebiet von Thessaloniki praktizierte Rotationssystem dazu führte, dass Schlaganfallpatienten rund um die Uhr mit vergleichbaren Prozesszeiten rechnen konnten. Ein stochastisch signifikanter Zusammenhang zwischen der DNT und einer Zuweisung innerhalb oder außerhalb der regulären Arbeitszeiten (8-16Uhr) war nicht nachweisbar ( $p = 0,197$ ). Wie bereits beschrieben, führt das Rotationssystem mitunter zu einer erheblichen Auslastung der Behandlungskapazitäten, jedoch ermöglichten die gegebenen Versorgungsstrukturen eine zielsichere Versorgung zu jeder Tages- und Nachtzeit.

Darüber hinaus zeigt der Vergleich der Prozessparameter des GRPAP mit dem nationalen Durchschnitt, dass die intraklinischen Prozessparameter (DNT und AIT) zwischen Anfang 2008 und Ende 2019 statistisch signifikant länger waren ( $p < 0,001$ ), wobei die durchschnittliche DNT ca. 17 Minuten oberhalb des Wertes der übrigen Zentren lag (GRPAP: 91,4min; National: 74,5min). Bei der Betrachtung der AIT zeigte sich ein ähnliches Bild (GRPAP: 46,4min; National: 34,8min). Auch hier war das Ergebnis statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) mit einer

Zeitdifferenz von ca. 12. Minuten. In diesem Zusammenhang gilt es zu beachten, dass die Effektmaße einen geringgradigen Unterschied zwischen den Forschungsgruppen nahelegen. Die Berechnung des Cohen d ergab kleine Effektgrößen (DNT:  $d=0,377$ ; AIT:  $d=0,350$ ), sodass die erhaltenen Ergebnisse zwar nicht auf eine zufällige Streuung der Messwerte zurückgeführt werden können, der Effekt allerdings nur gering ausgeprägt ist. Der Gegenüberstellung der Prozesszeiten folgend, mussten die Resultate in einen klinischen Kontext gestellt werden, um die Konsequenzen für die Studienteilnehmer darzulegen. Trotz der tendenziell längeren Zeitintervalle erlangte ein größerer Anteil der Patienten des GRPAP eine funktionelle Unabhängigkeit ( $mRS \leq 2$ ). Im Untersuchungszeitraum erreichten 73,2% der Patienten des GRPAP eine funktionelle Unabhängigkeit, während dieses Ergebnis auf nationaler Ebene bei 66,2% der Patienten dokumentiert wurde. Ein statistisch signifikantes Niveau wurde dennoch nicht erreicht ( $p=0,083$ ). Folglich müssen neben der zügigen Therapieimplementierung auch weiteren Einflussgrößen, wie rehabilitative und pflegerische Maßnahmen, die Kontrolle der Risikofaktoren und der Behandlung von Schlaganfallfolgen, Beachtung geschenkt werden. Die vorliegende Arbeit veranschaulicht den Umstand, dass ergänzende Berechnungen von Effektgrößen und eine Einschätzung der klinischen Folgen vorgenommen werden sollten, um eine differenzierte Einordnung des berechneten Unterschiedes der Prozesszeiten zu erreichen. (51, 87)

Als mögliche Erklärung für die Beobachtung längerer Prozesszeiten liefert diese Arbeit, dass sich in größeren Zentren mit über 100 durchgeführten Thrombolysen die Gesamtzeit des intraklinischen Prozesses generell verlängert. Die Krankenhäuser mit größerem Therapievolumen sind zudem in den urbanen Zentren Griechenlands lokalisiert und versorgen eine Vielzahl an Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen aus einem Einzugsgebiet mit schwer zu definierenden Begrenzungen. Der arithmetische Mittelwert der DNT betrug in den Zentren mit über 100 verabreichten Lysetherapien ca. 1:16h, während in den Zentren mit weniger als 100 Therapien ein Durchschnittswert von 1:09h berechnet wurde. Nach der Durchführung des Zweistichproben t-Tests kann dieser Unterschied in den Prozesszeiten als signifikant bewertet werden ( $p=0,003$ ) mit einer geringen Ausprägung des Effektmaßes nach Cohen ( $d=0,172$ ). Bezüglich der langfristigen Folgen für die funktionelle Unabhängigkeit ( $mRS < 2$ ) ist erkennbar, dass ein kleinerer Anteil der in den Kliniken mit weniger Erfahrung lysierten Patienten nach drei Monaten auf Unterstützung angewiesen war (29,9% vs. 35,2%). Die Unterschiede fielen statistisch insignifikant aus ( $p=0,075$ ), zumal sich die Patienten aus den Schlaganfallkliniken mit umfassender Erfahrung seltener zu einer Verlaufsuntersuchung meldeten ( $p < 0,001$ ). Mögliche Quellen eines systematischen Fehlers bei diesem Ergebnis sind, dass beschwerdefreie Patienten seltener einen Grund für eine erneute Vorstellung sahen, oder dass aufgrund des Behandlungsvolumens der Kliniken in Metropolregionen die Organisation der Verlaufsuntersuchungen erschwert ist. Die Hauptlimitation des

beschriebenen Vorgehens ist, dass die Grenze von 100 Therapien auf beliebige Weise festgesetzt wurde. Die Dichotomisierung anhand der Gesamtzahl verabreichter Therapien bewirkt, dass die Zentren mit einem Beginn nahe der Einführung des neuen Therapieverfahrens zwar häufig auf einen längeren Erfahrungszeitraum zurückblicken können, jedoch zu Beginn vermehrt mit Unsicherheiten in der Umsetzung der systemischen Lyse konfrontiert gewesen sein dürften. Schlaganfallzentren die erst kürzlich diese Therapie in ihrer klinischen Praxis etablierten, konnten hingegen von Beginn an auf umfassende Erfahrungen anderer Zentren und klinische Studien zu Effektivität und Sicherheit zurückgreifen, wodurch ein Vorteil für diese Zentren entstanden sein dürfte.

Als ein weiterer Erklärungsansatz für die längeren Prozesszeiten können die offenen Dienste im Rahmen des Rotationssystems angesehen werden. Im nationalen Versorgungsgefüge nimmt die Behandlung der Patienten in Thessaloniki aufgrund dieses Verfahrens eine gesonderte Rolle ein, da ein einziges Krankenhaus alle vier Tage für die gesamte medizinische Akutversorgung zuständig ist. Durch diese Situation konzentriert sich die Notfallversorgung einer gesamten Metropolregion mit über einer Million Einwohnern auf einen einzelnen Standort. Es ist davon auszugehen, dass der Fokus auf eine einzelne Klinik die zeitgerechte Implementierung der Lysetherapie erschwert, da die Selektion potenzieller Lysekandidaten aus einem unübersichtlichen Patientenkollektiv erfolgt, welches ohne eine gezielte Voranmeldung durch den zuweisenden Rettungsdienst in der Notaufnahme vorstellig wird. Das beschriebene Rotationssystem mit einer Vielzahl an gleichzeitig zu behandelnden Patienten könnte zudem die Kommunikation zwischen dem medizinischen und pflegerischen Personal erschwert haben und einer stringenten Komplettierung der prätherapeutischen Diagnostik im Wege stehen. Diese Problematik der interdisziplinären Behandlung wurde bereits in einen Zusammenhang mit Verzögerungen in der Übergabe der Lysekandidaten zwischen den Fachrichtungen gebracht. (10) Hieraus folgend konnten für das GRPAP verschiedene potenzielle Fallstricke identifiziert werden. Diesbezüglich sind sowohl die Übergabe der Patienten durch den Rettungsdienst in der Notaufnahme, als auch der Transport in die radiologische Abteilung zu nennen. Die fehlende Vorankündigung von Schlaganfallpatienten durch die Notfallsanitäter und einer der ärztlichen Untersuchung vorgeschaltete Einschätzung der klinischen Symptomatik durch das Pflegepersonal könnten sich zudem in Verzögerungen der Therapieimplementierung niederschlagen. Eine verbesserte Vernetzung zwischen dem ärztlichen und pflegerischen Personal durch ein simulationsbasiertes Training ging in der STREAM-Studie (2021) mit einem gesteigerten Sicherheitsempfinden des bei der rekanalisierenden Therapie involvierten Personals einher. (9) Aufgrund der vorgestellten Rahmenbedingungen des GRPAP ist davon auszugehen, dass die so erreichten Verbesserungen der Kommunikation im interdisziplinären Team mit einer Verkürzung der intraklinischen Prozesszeiten einhergehen würden. Dieser Effekt könnte, wie

in der STREAM-Studie vorgeschlagen, beispielsweise durch kurzweilige Teambesprechungen während der prätherapeutischen Diagnostik unterstützt werden. Hierbei ergibt sich für das ärztliche Personal, bestehend aus dem zuständigen Schlaganfallmediziner und einem Neuroradiologen, die Möglichkeit des Austausches mit dem Pflegepersonal der Notaufnahme und der radiologischen Abteilung, sodass bis zur Therapieeinleitung den betroffenen Schlaganfallpatienten eine erhöhte Priorität in der Behandlung eingeräumt wird.

Die dargelegten Berechnungen unterstreichen, dass die zeitnahe Verfügbarkeit einer cCT-Diagnostik einen herausgehobenen Stellenwert in der Therapieorganisation einnimmt. Eine Verbesserung der klinikinternen Kommunikation zwischen den einzelnen Elementen des Behandlungsteams konnte in vorherigen Studien durch die Implementierung eines computerbasierten Alarm- und Bearbeitungssystems erreicht werden (CPOE – „computerized physician order entry“). Bei der Verwendung dieses Systems konnte ein Patient durch den behandelnden Arzt oder eine autorisierte Pflegekraft als potenzieller Lysekandidat kenntlich gemacht werden, sodass unter anderem die radiologische Abteilung über die Dringlichkeit der Diagnostik in Kenntnis gesetzt wurde. (30, 49) Besonders in einem Krankenhaus der Maximalversorgung mit hohem Patientenaufkommen während der offenen Dienste ist eine Priorisierung der diagnostischen Möglichkeiten von elementarer Bedeutung. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass ein Computertomograf durch mehrere Fachrichtungen benutzt wird. Zusätzlich zu den genannten Vorschlägen zur Verbesserung der Prozessgeschwindigkeiten, wie dem Einsatz von computerbasierten Alarmsystemen und Teambesprechungen, könnte ein regelmäßiger Austausch zwischen den Fachrichtungen zur Identifizierung von Behandlungshindernissen beitragen. Diese Konferenzen sollten mit einem zeitlichen Abstand zu den offenen Diensten abgehalten werden, um sachlich und ohne Zeitdruck an einer Optimierung des Behandlungsprozesses arbeiten zu können. Für einzelne Probleme, wie Verspätungen bei dem Erhalt von Laborergebnissen oder Unstimmigkeiten bei dem Einsatz der radiologischen Diagnostik, könnte so nach Lösungen gesucht werden. Darüber hinaus würde die Bestimmung eines Zielwertes für die maximale Dauer der DNT einen Beitrag zur Beschleunigung der prätherapeutischen Diagnostik leisten, da auf diese Weise die Dringlichkeit der Lysetherapie hervorgehoben wäre. Das Erreichen dieser Zielvorgabe sollte zudem in wiederkehrenden Abständen analysiert werden, um Entwicklungen in der Therapieimplementierung rasch erfassen zu können. (13)

Für die Analyse der Risiken und unerwünschten Nebenwirkungen der im GRPAP durchgeführten systemischen Lysetherapien wurden die relativen Häufigkeiten des Auftretens von intrakraniellen hämorrhagischen Komplikationen mit den nationalen und internationalen Werten verglichen. Ein besonderes Augenmerk galt den symptomatischen Blutungsereignissen (SICH), die anhand unterschiedlicher Kriterien identifiziert werden. Bei

der Betrachtung der Definitionen wird deutlich, dass die SITS-Kriterien für symptomatische Blutungen besonders strikte Diagnosekriterien einfordern, während die NINDS-Kriterien durch niedrigere Voraussetzungen auffallen und somit einen größeren Anteil der intrakraniellen Blutungen als symptomatisch bewerten. Ein äußerst geringer Anteil an Patienten des GRPAP erfüllte die SITS-Kriterien (ca. 1,36%, n=3), wobei alle drei Studienteilnehmer noch während des Nachbeobachtungszeitraumes verstarben. Im nationalen Vergleich wurde eine noch niedrigere Anzahl an Patienten durch die gleichen Kriterien identifiziert (1,25%, n=23). Hieraus folgt, dass das Risiko der Patienten in der griechischen Kohorte während des erfassten Zeitraumes eine nach SITS-Kriterien definierte intrakranielle Blutung zu entwickeln unterhalb der international dokumentierten Wahrscheinlichkeit lag (1,48%, n=2365). Bei der Verwendung der weiteren Diagnosekriterien (ECASS, NINDS) ist ersichtlich, dass die beobachteten Werte des GRPAP stets oberhalb der nationalen Häufigkeiten, aber unterhalb der Werte der internationalen Vergleichsgruppen liegen. Da die beobachteten relativen Häufigkeiten als Punktschätzer für das tatsächliche Risiko des Auftretens symptomatischer Blutungen genutzt wurden, ist es sinnvoll zudem die 95%-Konfidenzintervalle zu berechnen. Für die nach ECASS-Kriterien festgestellten Blutungen ergab sich am untersuchten Zentrum eine relative Häufigkeit von 3,17% (KI 1,09-5,73), während der nationale Wert mit 2,39% beziffert wurde (KI 1,71-3,91). Die als Vergleichswerte herangeführten Häufigkeiten der nach NINDS-Kriterien diagnostizierten Blutungsereignisse zeigt einen ähnlichen Sachverhalt, wobei 4,07% der GRPAP Patienten (n=9; KI 1,24-6,90) und 3,64% der nationalen Studienteilnehmer von einer SICH betroffen waren (n=66; KI 2,80-4,53). Durch das Überlappen der Konfidenzintervalle kann bei den vorliegenden Patientenkollektiven kein definitiv erhöhtes Risiko für symptomatische Blutungen gemäß der ECASS- oder NINDS-Kriterien unter den im GRPAP therapierten Patienten in der Grundgesamtheit angenommen werden. Die zusätzlich berechnete Risikodifferenz (RD) zwischen den GRPAP-Patienten und den Studienteilnehmern des SITS-Registers betrug gemäß ECASS-Kriterien 0,82% (KI: -1,73 - 3,37), während die RD bei Verwendung der NINDS-Kriterien mit 1,71% (KI: -1,13 - 4,54) berechnet wurde. Eine eindeutige Differenz im Auftreten der Blutungsereignisse ist somit nicht nachweisbar, da der Wert 0 durch die Konfidenzintervalle eingeschlossen wird.

Eine wesentliche Limitation dieses Vergleiches ist der deutlich voneinander abweichende Umfang der Studienteilnehmer. Während auf nationaler Ebene Daten von ca. 1800 Patienten vorliegen, beschränkt sich die Kohorte des GRPAP auf 221 Studienteilnehmer. Dieser Sachverhalt schlägt sich im Vergleich durch ein deutlich verbreitertes Intervall nieder, da die Schätzung des 95% Konfidenzintervalls bei einem kleineren Umfang mit einer größeren Unsicherheit behaftet ist. Darüber hinaus stellt eine symptomatische Blutung ein eher seltenes Ereignis dar, sodass eine genaue Intervallschätzung ebenfalls erschwert ist. Diese Feststellung trifft besonders auf die Intervallschätzung der relativen Häufigkeit des Auftretens

von Hämorrhagien gemäß den SITS-Kriterien innerhalb des GRPAP-Kollektivs zu. Da bei diesen Schätzungen der Grenzwerte die Binomialverteilung durch die Normalverteilung approximiert wird, haben kleine Stichprobenumfänge und sehr geringe relative Häufigkeiten eine hohe Ungenauigkeit der Begrenzungen zur Folge. Eine weitere Limitation des dargelegten Vorgehens liegt in der Berechnung der relativen Häufigkeiten auf nationaler Ebene begründet. Hierbei wurden die vorhandenen Daten sämtlicher Lysepatienten, einschließlich der Patienten des GRPAP, verwendet. Der direkte Vergleich zwischen GRPAP und den übrigen nationalen Zentren ergäbe einen deutlicheren Unterschied bezüglich des Auftretens symptomatischer Blutungsereignisse. Dennoch muss bedacht werden, dass die Behandlungsdaten der GRPAP-Patienten bezüglich der SICH vollständig an das SITS-Register übermittelt wurden, während diese Angaben bei ca. 100 Patienten der übrigen Zentren nicht erhältlich sind. Trotz der genannten Limitationen der Berechnungen ist davon auszugehen, dass das Risiko einer symptomatischen Blutung in Folge der Thrombolyse für die Gesamtheit der Lysetherapien in sämtlichen Therapiezentren gering ist und die positiven Effekte dieser Therapie deutlich überwiegen.

Darüber hinaus zeigte sich im Vergleich mit der SITS-MOST Studie, die als Zulassungsbedingung für das Medikament Alteplase durchgeführt wurde, dass die im GRPAP behandelte Kohorte ein etwas geringeres Risiko für das Auftreten einer SICH nach SITS-MOST-Kriterien aufwies als das Studienkollektiv der genannten Studie (1,7%, KI 1,4-2,0). Ein vergleichbarer Sachverhalt ist ersichtlich bei dem Vergleich der nach NINDS-Definition diagnostizierten symptomatischen Blutungsereignisse, wobei in der Zulassungsstudie ein Anteil von 7,3% (KI 6,7-7,9) der Patienten die genannten Kriterien erfüllte. Zwar liegen die relativen Häufigkeiten der jeweiligen Blutungsereignisse bei den GRPAP-Patienten außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls der SITS-MOST Studie (55), allerdings ist auch hier eine geringgradige Überschneidung der Konfidenzintervalle ersichtlich. Eine eindeutige Aussage bezüglich eines geringeren Risikos der im GRPAP behandelten Patienten lässt sich somit aus den erhobenen Daten nicht ableiten. Darüber hinaus unterscheiden sich die Patientenkollektive in einigen Punkten deutlich voneinander. Beispielsweise liegt das durchschnittliche Alter der im Schlaganfallzentrum des GRPAP behandelten Patienten deutlich unterhalb der in der Zulassungsstudie eingeschlossenen Patienten (55). Da Patienten im Alter von >75 Jahren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten intrakranieller Hämorrhagien konfrontiert sind und das Durchschnittsalter des Studienkollektivs der SITS-MOST Studie bei 68 Jahren lag, sind die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar. (73)

Ein weiterer Sicherheitsaspekt der Thrombolyse betrifft die Mortalitätsrate. Diese wurde einheitlich seit den Zulassungsstudien (SITS-MOST/ISTR) nach drei Monaten bestimmt. Für die im GRPAP behandelten Patienten wurde eine Mortalitätsrate von 10,41% festgestellt (95%-Konfidenzintervall 6,16-14,66), während im nationalen Durchschnitt 8,88% der

Studienteilnehmer (7,56-10,19) innerhalb des genannten Zeitraumes verstarben. Im direkten Vergleich mit den Patienten der gesamten SITS-Datenbank zeigte sich eine Risikodifferenz von  $RD = 1,43\%$  (KI:  $-2,83 - 5,68$ ) zu Ungunsten des GRPAP, wobei aufgrund der Breite des Konfidenzintervalls nicht von einem gesicherten Unterschied der Mortalitätsrate ausgegangen werden kann. Des Weiteren lässt sich konstatieren, dass die relativen Häufigkeiten der Todesfälle in den drei Monaten nach dem Schlaganfallereignis im Vergleich mit den SITS-Studien seltener auftreten (SITS-MOST: 11,27%, 10,48-12,07, SITS-ISTR, <3h: 12,18%, 11,55-12,82, 3-4,5h: 12,70%, 9,83-15,58). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte im jüngeren Durchschnittsalter der in der jeweiligen Studienpopulation eingeschlossenen Patienten begründet sein.

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass die Thrombolyse auf nationaler griechischer Ebene und im Vergleich mit den Zulassungsstudien geringere Komplikationsraten in Form von intrakraniellen Blutungen (SICH) und Todesfällen aufweist. Falls die Betrachtung über die beobachteten relativen Häufigkeiten hinaus geführt wird, ist aufgrund der überlappenden Konfidenzintervalle dies auch mit einem Zufallsergebnis vereinbar. Die vorliegende Arbeit unterstreicht jedoch, dass die Thrombolyse einen wichtigen Beitrag zu einer erfolgreichen Schlaganfalltherapie leistet und in spezialisierten Zentren weltweit mit einem hohen Maß an Sicherheit durchgeführt werden kann.

## **5.2. SARS-CoV-2-Pandemie und Implementierung der Thrombolyse**

Der abschließende Teil dieser Arbeit befasst sich mit den Einflüssen der SARS-CoV-2-Pandemie auf die Durchführung der Thrombolyse beim ischämischen Schlaganfall im GRPAP und dem internationalen Vergleich der Therapieimplementierung.

Bereits im frühen Verlauf der Pandemie wurde deutlich, dass sich eine COVID-19 Erkrankung nicht auf die respiratorischen Organe beschränkt und neben den klassischen Symptomen einer Atemwegsinfektion weitere Beschwerden auftreten können. Beispielsweise konnte durch den direkten Erregernachweis mittels PCR-Test belegt werden, dass neben dem Lungengewebe auch die Zellen des Myokards und der Niere durch eine Infektion betroffen sein können. (5, 43) Unter den möglichen Konsequenzen für die Patienten sind eine akute Niereninsuffizienz bis hin zur Dialysepflichtigkeit (5), sowie die Entstehung einer myokardialen Fibrose oder Ischämie zu nennen, welche zu einer erhöhten Mortalität unter betroffenen Patienten beitragen könnten. (64) Während die akute Krankheitsphase in der Mehrzahl der Fälle durch Fieber, unproduktiven Husten und Dyspnoe gekennzeichnet ist, berichtet ein Teil der Patienten von persistierenden Beschwerden. Diese Erkrankungen werden als Long-COVID bzw. Post-COVID bezeichnet und äußern sich häufig durch Belastungsdyspnoe,

chronische Müdigkeit und Konzentrationsstörungen, sowie persistierende Riech- und Schmeckstörungen. (22, 24)

Darüber hinaus zeigte die neurologische Forschung, dass eine COVID-19 Erkrankung sowohl das periphere, als auch das zentrale Nervensystem betreffen kann. Als Beispiel für die Erkrankungen des peripheren Nervensystems sind die Störungen des Geruchs- und Geschmacksinns (25, 54), sowie das Guillain-Barré Syndrom (71), zu nennen. Weitere Studien und Fallserien verweisen auf Krankheitsmanifestationen des zentralen Nervensystems. Beispielhaft hierfür sind entzündliche Erkrankungen wie Enzephalitiden und Meningitiden (72), sowie symptomatische epileptische Anfälle. (36) Als ursächlich werden bei diesen neurologischen Erkrankungsbildern immunologische Prozesse vermutet, welche eine hyperinflammatorische Reaktion, sowie postinfektiöse Autoimmunmechanismen auslösen könnten. (72) Autopsiestudien an Patienten mit tödlichem Verlauf einer bestätigten SARS-CoV-2 Erkrankung ergaben Hinweise auf entzündliche Veränderungen mit perivaskulären Hämorrhagien der Hirngefäße mit teils gravierenden Konsequenzen für den Krankheitsverlauf. Außerdem ließen sich Hinweise auf eine hypoxämisch-ischämische Enzephalopathie feststellen. (14) Mehrere klinische Studien belegen darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen COVID-19 Infektionen und Koagulopathien, welche mit einer Vielzahl von Gefäßerkrankungen, wie tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) und Lungenarterienembolien (LAE) vergesellschaftet sind. (40, 46)

Neben den vielgestaltigen somatischen Komplikationen einer Coronainfektion wird zunehmend auch über die psychischen Folgen der SARS-CoV-2-Pandemie berichtet. Unlängst veröffentlichte Studien verweisen obendrein auf das Risiko einer posttraumatischen Belastungsstörung nach einer Infektion mit den neuartigen Coronaviren, welche vorwiegend Patienten mit einem symptomatischen Krankheitsverlauf betrifft. Patienten mit einer ausgeprägten Dyspnoe scheinen besonders prädestiniert zu sein. (20) Speziell in Verbindung mit einer zerebralen Ischämie zeigte sich pandemieassoziiert eine Erhöhung des Anteils der Patienten mit Symptomen einer Angststörung, wobei sowohl der Schwere der neurologischen Defizitsymptomatik, als auch einer bereits im Vorfeld bestehenden depressiven Symptomatik besondere Bedeutungen bei der Krankheitsentstehung zukommen. (89)

Im Zusammenhang mit dieser Arbeit sind die Erkrankungen der arteriellen Hirngefäße von hervorgehobener Bedeutung. Bereits zu Anfang der SARS-CoV-2-Pandemie wurde in mehreren Fallserien von ischämischen und hämorrhagischen Infarkten berichtet, welche mitunter auch im jüngeren und mittleren Alter auftraten. (7, 23, 48) Des Weiteren wurden unterschiedliche Schlaganfallätiologien in Verbindung mit einer COVID-19 Infektion identifiziert, wobei unter anderem embolische Schlaganfälle, sowie Thrombosen und Dissektionen der extra- und intrakraniellen Gefäße beschrieben wurden. (3, 58) Die genannten Hirngefäßerkrankungen sind während des gesamten Krankheitsverlaufs beobachtet worden

und führten auch bei Patienten im jüngeren und mittleren Alter zu teils schwerwiegenden Krankheitsverläufen. (66) Insgesamt betreffen ischämische Hirninfarkte nur einen geringen Anteil der Patienten (1,3%) mit einer laborbestätigten COVID-19 Infektion, wie eine umfangreiche Querschnittsstudie ergab. (56) Bei einer weiteren Multicenter-Studie ausschließlich unter hospitalisierten Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion wurde bei 0,9% der Studienteilnehmer ein ischämischer oder hämorrhagischer Infarkt im Krankheitsverlauf nachgewiesen. (70) Zudem lagen bei dem Großteil der Schlaganfallpatienten weitere unabhängige Risikofaktoren für einen ischämischen Infarkt vor. (59) Für Betroffene COVID-Patienten ist eine begleitende zerebrale Ischämie häufig mit gravierenden negativen Auswirkungen verbunden. Insbesondere zeigten Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion ausgeprägtere Behinderungen aufgrund des Schlaganfalls, sowie schlechtere Chancen ins häusliche Umfeld entlassen zu werden. (50) Eine effektive Akutbehandlung und eine wirksame Sekundärprophylaxe sind aus diesen Gründen von hoher Wichtigkeit. Insgesamt ergeben sich hinsichtlich der diagnostischen Abklärung und der Therapie des Schlaganfalls bei COVID-19 Patienten gemäß den aktuellen Leitlinien der DGN keine Abweichungen der Behandlungsstrategien gegenüber nicht infizierten Schlaganfallpatienten. (8)

Auf der Seite der Kliniken mussten aufgrund der Pandemie verschiedene Vorkehrungen getroffen werden, um eine Ausbreitung des Infektionsgeschehens einzuschränken und eine effektive sowie sichere Behandlung sämtlicher Patienten, inklusive der Schlaganfallpatienten, in Krisenzeiten zu gewährleisten. Eine rezente Veröffentlichung aus Deutschland illustriert, dass sowohl Universitätskliniken als auch kommunale Krankenhäuser bei der Durchführung der Patientenversorgung verschiedene Maßnahmen ergreifen mussten, um eine klinikinterne Verbreitung der neuartigen Coronaviren zu verhindern. Unter anderem musste ein Screeningverfahren in den Notaufnahmen und den Stationen etabliert werden, um infizierte Patienten in abgetrennten Bereichen separat behandeln zu können. Außerdem war die Ausstattung des medizinischen Personals mit adäquater Schutzausrüstung und ggf. auch eine Schulung über organisatorische Veränderungen der Behandlungsabläufe angezeigt. (33) Vor Ort in Thessaloniki fand ebenfalls in der Notaufnahme ein generelles Screening auf Anzeichen einer SARS-CoV-2 Infektion statt, welches die Überprüfung der Vitalzeichen und einen COVID-19 Antigentest umfasste. Auch hier mussten eigenständige Bereiche für die Versorgung der Patienten geschaffen werden, um eine effektive Versorgung aller Patienten zu garantieren. Das Tragen von persönlicher Schutzausrüstung ist in sämtlichen Bereichen des Krankenhauses vorgeschrieben, außerdem wurde der Zugang zum Krankenhaus für Angehörige zeitweise eingeschränkt. Für die Patienten auf der anderen Seite ergaben sich verschiedene Hürden in der Wahrnehmung medizinischer Angebote, wie Kontaktbeschränkungen und Schließungen öffentlicher Einrichtungen, sowie die generelle Empfehlung auf nicht notwendige außerhäusliche Aktivitäten zu verzichten.

Der Fokus der hier dargestellten Untersuchung lag auf der Umsetzung der Thrombolyse als zeitkritische Notfallbehandlung unter den geänderten Behandlungsumständen. Da die Indikationsstellung der systemischen Lysetherapie und die stationäre Abklärung der Schlaganfallätiologie unabhängig von einer vorliegenden COVID-19 Infektion indiziert sind, muss eine Analyse der pandemieassoziierten Folgen für die Betroffenen vorrangig auf der Durchführung der Akutbehandlung liegen.

Die durch die Pandemie veränderten Rahmenbedingungen gingen im GRPAP mit einer zeitgleichen Minderung der Therapiezahlen einher. Im untersuchten Zentrum profitierten während des Jahres 2020 weniger Patienten von der systemischen Lysetherapie als im Vorjahreszeitraum, wobei die Reduktion ca. 26,3% betrug. Diese Feststellung trifft zudem auf die nationale Behandlungssituation zu, wo ein Rückgang von 16,9% feststellbar war. Ähnliche negative Entwicklungen der Anzahl durchgeführter Thrombolyse wurden ebenfalls in weiteren Ländern nachgewiesen, wie beispielsweise in Deutschland, Israel und Brasilien. (11,18, 39, 61, 68) Statistisch signifikante Reduktionen wurden in Studien aus den Vereinigten Staaten und China berichtet. (78, 88)

Bei Vergleichen zwischen den einzelnen Studien müssen die verschiedenen methodischen Vorgehensweisen berücksichtigt werden. Die genannte amerikanische Studie (78) verwendete Behandlungsdaten aus mehreren Notaufnahmen und Krankenhäusern in verschiedenen Städten und teilte die Behandlungszeiträume durch die Erklärung eines medizinischen Notstandes ein (9.3.2020). Verglichen wurde die Anzahl der pro Tag durchgeführten Thrombolyse durch die Anwendung des Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-Rangsummentest). Aufgrund der insgesamt höheren Patientenzahl der genannten Studie und durch die Definierung der Zeiträume durch den Beginn der Einschränkungen des öffentlichen Lebens, können die Konsequenzen für die Durchführung der Thrombolyse präziser berechnet werden. Anderen Berichten zufolge wurde zwar ein Rückgang der durchgeführten Lysetherapien festgestellt, welcher jedoch proportional zum Rückgang der Gesamtzahl der zerebralen Ischämien auftrat. (61, 68) Da eine Datenbank für die Erfassung sämtlicher Hirninfarkte einschließlich transitorischer ischämischer Attacken in Griechenland nicht unterhalten wird, ist ein derartiger Vergleich nicht umsetzbar. Außerdem handelt es sich bei der vorliegenden Studie um Daten aus einer einzelnen Schlaganfallklinik, sodass aufgrund der niedrigeren Behandlungszahlen die Methodik entsprechend angepasst werden musste. Die Therapiezahlen des GRPAP variieren zudem im Laufe der Jahre mitunter deutlich, sodass der Rückgang während des ersten Pandemiejahres weder bei der Durchführung des Einstichproben-t-Tests ( $p=0,453$ ), noch beim Einstichproben-Wilcoxon-Tests statistisch signifikant ausfällt ( $p>0,05$ ). Die dargelegten Methoden sind in ihrer Aussagekraft eingeschränkt, da die vorhandenen Datensätze nur Patienten einschließen, die eine systemische Lyse erhalten haben. Schlaganfallpatienten, die bei einer früheren Vorstellung

von dieser spezifischen Therapie profitiert hätten, werden nicht erfasst, sodass Rückschlüsse auf die Versorgungssituation nur indirekt durch die Behandlungszahlen möglich sind. Aufgrund des vor Ort praktizierten Rotationssystems bei dem ein Krankenhaus nur alle vier Tage die Möglichkeit bekommt eine systemische Lysetherapie durchzuführen, sind nur längere Zeiträume für eine statistische Berechnung nutzbar. Hieraus entstandene Unschärfen in der Abbildung der neurologischen Akutversorgung könnten auf diese Weise vorübergehende Abnahmen der Behandlungszahlen kaschieren. Dennoch bedeutet das errechnete Ergebnis in der Praxis, dass die Patienten auch zu Zeiten der Pandemie die Möglichkeit hatten von einer zeitgerechten Thrombolyse zu profitieren und es zu keinem greifbaren Abbruch in der Rettungskette kam. Es ist nicht auszuschließen, dass die zusätzlichen Barrieren in der Therapieumsetzung im Einzelfall dazu geführt haben, dass einem Patienten aufgrund eines überschrittenen Zeitfensters eine rekanalisierende Therapie vorenthalten werden musste. Dennoch gibt es keine Hinweise, dass dies im Einzugsgebiet des GRPAP in einem größeren Ausmaß passierte, als es vor dem Ausbruch der SARS-CoV-2-Pandemie aufgetreten sein könnte.

Zusammenfassend legt die Gesamtheit der Studien nahe, dass im Pandemiezeitraum praktisch flächendeckend weniger systemische Lysetherapien durchgeführt wurden. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und Studienumfänge, sowie abweichenden methodischen Vorgehensweisen zwischen den Veröffentlichungen, ist eine exakte Einordnung der Ergebnisse in den internationalen Kontext nur eingeschränkt möglich. Insgesamt kann die beobachtete Minderung der Therapiezahlen des GRPAP im Jahr 2020 nicht mit Sicherheit auf die COVID-19-Pandemie zurückgeführt werden, dennoch sind vorübergehende Rückgänge denkbar, welche mit kurzfristig umgesetzten Einschränkungen des öffentlichen Lebens zusammenfallen. Zusätzlich erschwert die Ermangelung einer Datenbank für Schlaganfallbehandlungen ohne erfolgte Lysetherapie die Beschreibung der Änderungen des Patientenvolumens im Verlauf der Pandemie. Neben den genannten Limitationen der hier vorgestellten Berechnungen bietet die Nutzung der Behandlungsdaten aus einem gesamten Jahr jedoch den Vorteil, dass auch mögliche saisonale Veränderungen der Schlaganfallinzidenz, welche beispielsweise bei Patienten mit Vorhofflimmern beobachtet wurden (53), abgebildet werden.

Bei der Untersuchung der Datensätze des SITS-Registers ergeben sich direkte und indirekte Hinweise, dass sich Patienten eher zurückhaltend gegenüber den diagnostischen und therapeutischen Angeboten der lokalen Kliniken verhalten. Dies äußert sich unter anderem in den bei der klinischen Erstaufnahme festgestellten NIHSS-Punkteständen. Während in der Zeit vor der Coronapandemie die Patienten einen medianen NIHSS-Wert von 8 Punkten aufwiesen, stieg der Wert während der COVID-19-Pandemie auf 11,5 Punkte an. Die Gegenüberstellung der Mediane lässt auf eine Erhöhung der Punktestände schließen; der

Mann-Whitney U-Test verfehlte jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis minimal. Eine Erhöhung der zentralen Tendenzen unter Pandemiebedingungen ist dennoch denkbar, zumal der berechnete p-Wert mit ungefähr  $p=0,050$  beziffert wurde und numerisch kaum oberhalb des vorab festgelegten Signifikanzniveaus liegt. Außerdem ist durch das Vorliegen verbundener Ränge zwischen den Behandlungsgruppen die Trennschärfe des Tests herabgesetzt und der kritische Wert der U-Statistik muss durch eine Normalverteilung approximiert werden, sodass ein Effekt durch die SARS-CoV-2-Pandemie angenommen werden kann, welcher jedoch auf dem vorab gewählten Signifikanzniveaus formell nicht als statistisch signifikant anzusehen ist. Eine sachlogische Erklärung für die Veränderung der festgestellten medianen NIHSS-Punkttestände ist, dass Patienten mit nur gering ausgeprägten neurologischen Defiziten auf eine rasche Besserung ohne medizinische Behandlung hoffen und in der Folge eine Behandlung hinauszögern oder vollständig unterlassen. Ähnliche Beobachtungen wurden ebenfalls in einer deutschen Veröffentlichung beschrieben (76), wobei darauf hingewiesen wurde, dass die Änderungen des Patientenverhaltens während der SARS-CoV-2-Pandemie lokal und temporal heterogen ausfielen und nur teilweise einem Einfluss durch öffentliche Empfehlungen oder staatlichen Vorgaben unterlagen. Eine Minderung der Vorstellungen aufgrund transienter ischämischer Attacken und Schlaganfällen mit nur geringer Defizitprägung konnte dennoch als verbreitetes Phänomen identifiziert werden. (76)

Durch den umfassenderen Austausch mit Familienmitgliedern und nahen Angehörigen im Zuge der Einschränkungen des öffentlichen und privaten Lebens könnte diese Verhaltensweise forciert worden sein. Bei kardiovaskulären Akutereignissen, wie Hirn- und Myokardinfarkten, konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit eng verflochtenen sozialen Netzwerken tendenziell später in medizinischen Einrichtungen vorstellig werden, als jene mit einer Vielzahl an distanzierteren zwischenmenschlichen Kontakten. Als ursächlich wird die Bestärkung der passiven Haltung in der erstgenannten Gruppe angesehen bei der sich überwiegend abwartende Meinungen durchsetzen. In der Gegenwart von Außenstehenden werden jedoch vielfältigere Einschätzungen geäußert, sodass die unverzügliche Kontaktaufnahme mit der Notfallmedizin begünstigt wird. (17) Insgesamt ist es somit denkbar, dass Patienten, die aufgrund der Ausprägung der neurologischen Defizitsymptomatik zunächst von einer Vorstellung in einer neurologischen Fachklinik Abstand nahmen, erst nach Ablauf des Lysezeitfensters medizinische Versorgungseinrichtungen aufsuchten.

Weitere Veröffentlichungen ergeben abweichende Ergebnisse bezüglich der Ausprägungen der zur Aufnahme führenden Defizitprofile, welche auch hier überwiegend durch NIHSS-Punktwerte repräsentiert werden. Einzelne Studien aus den USA und Japan (78, 90) wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede der Schweregrade schlaganfallassoziierter Symptome auf oder zeigten nur leichte Veränderungen in Richtung ausgeprägterer

Defizitprofile, sodass keine einheitliche Tendenz bei der Wahrnehmung der Therapieangebote zu erkennen ist. Die verminderte Anzahl der gezählten rekanalisierenden Therapieverfahren kann dennoch auch in anderen Zentren als Hinweis für eine zunehmende Zurückhaltung bei der Vorstellung in medizinischen Einrichtungen gedeutet werden. Die aufgrund dieser Haltung entstandene Minderung in den implementierten Akutbehandlungen wird in der bereits vorhandenen Literatur als pandemieassoziiertes Kollateralschaden beschrieben, da eine verminderte Inanspruchnahme der Akutversorgung mit folgenschweren Konsequenzen für die Betroffenen in Verbindung gebracht werden kann. (18, 39, 88) Die dargelegte Beobachtung wurde auch im Rahmen anderer Studien auf die geänderte Patientensicht zurückgeführt, bei der das Risiko einer Ansteckung bedrohlicher erscheint, als das einer nur gering ausgeprägten neurologischen Defizitsymptomatik. (32) Der insgesamt vermittelte Eindruck, dass Krankenhäuser als Ort potenzieller Ansteckungen gemieden werden sollten, könnte Patienten zudem weiter verunsichern und die rasche medizinische Vorstellung behindern. In Deutschland ließ sich durch die Bewertung von Mobilitätsdaten ein Zusammenhang zwischen den Einschränkungen des öffentlichen Lebens und den Krankenhausaufnahmen aufgrund einer zerebralen Ischämie nachweisen. (32) Diese Feststellung könnte sich auch auf die Minderung der Lysetherapien des GRPAP übertragen lassen. Die Hauptlimitation der vorliegenden Arbeit in Bezug auf die Bewertung der Verhaltensmuster der örtlichen Patientenpopulation ist, dass in dieser Erhebung nur Patienten eingeschlossen sind, die eine Thrombolyse erhielten. Hieraus folgt, dass der genannte Effekt der COVID-19-Pandemie nur indirekt vermutet werden kann, da nicht erfasst wird, wie sich die Gesamtzahlen der Schlaganfallbehandlungen und die Mobilität der lokalen Population entwickelt haben.

Als weiterer Indikator für die pandemiebedingten Änderungen des Patientenverhaltens dient die Bewertung der erfolgten Kontrolluntersuchungen drei Monate nach der stationären Behandlung. Diese Vorgabe seitens des SITS-Registers eröffnet für die Studienteilnehmer die Möglichkeit sich unter kalkulierbaren Umständen und ohne Zeitdruck mit dem medizinischen Fachpersonal über die weitere Therapie auszutauschen. Vor der SARS-CoV-2-Pandemie gehörte eine klinische Kontrolle und Erhebung des mRS-Punktstandes zur Nachsorgeroutine der im GRPAP behandelten Patienten. Ab dem Jahreswechsel 2019/20 stellt eine Wiedervorstellung trotz der eindeutigen Empfehlung die Ausnahme dar. Die Untersuchung durch einen Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest ergab, dass die negative Entwicklung in der Wahrnehmung der Kontrolluntersuchungen statistisch hochsignifikant ausfällt ( $p < 0,001$ ). Es ist somit anzunehmen, dass die verminderte Wahrnehmung der Nachbeobachtungsangebote die zurückhaltende Einstellung gegenüber der medizinischen Versorgung widerspiegelt, da selbst ein kurzweiliger und planbarer Termin in einem kontrollierten Umfeld ausgeschlagen wird. In der Zusammenschau der Ergebnisse wird deutlich, dass Patienten sowohl der Akutversorgung, als auch der planmäßigen Nachuntersuchung zurückhaltend

gegenüberstehen und bei gravierenderen Akutereignissen eher geneigt sind sich in medizinische Behandlung zu begeben.

Bei der Umsetzung der systemischen Lysetherapie nimmt die Geschwindigkeit des Behandlungsprozesses einen besonderen Stellenwert ein. Die Untersuchung der Veränderungen in der Implementierung dieser Therapie zu Zeiten der COVID-19-Pandemie schloss sowohl die extra- als auch intraklinischen Prozessintervalle ein. Eine differenzierte Betrachtung und Vergleiche zwischen einzelnen Versorgungsnetzwerken wird durch eine Zerlegung der Prozesszeiten ermöglicht.

Die klinikinterne Gegenüberstellung der durchschnittlichen DNT-Werte zeigte, dass während der SARS-CoV-2-Pandemie der innerklinische Gesamtprozess um fast elf Minuten verkürzt war ( $\bar{x}_{\text{prä-COV}}=91,6\text{min}$ ;  $\bar{x}_{\text{COV}}=81,1\text{min}$ ). Unter diesen Umständen muss beachtet werden, dass die Dispersionsmaße beider Zeiträume deutlich voneinander abwichen ( $s^2_{\text{prä-COV}}=2703,6$ ;  $s^2_{\text{COV}}=1176,1$ ), sodass die Analyse der Ergebnisse durch einen Welch-Test erfolgen musste. Bei der Durchführung des Zweistichproben t-Tests ergibt sich auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  keine statistisch signifikante Abweichung beider Zeiträume ( $p=0,372$ ). Im Gegensatz zur DNT konnte bei der AIT eine geringfügige Verlängerung des durchschnittlichen Zeitintervalls nachgewiesen werden ( $\bar{x}_{\text{prä-COV}}=42,0\text{min}$ ;  $\bar{x}_{\text{COV}}=42,4\text{min}$ ), welche ebenfalls eine statistische Signifikanz verfehlte ( $p=0,967$ ). Der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Vorstellung in der Notaufnahme (OAT) des GRPAP wies eine statistisch insignifikante Minderung dieses Prozessintervalls auf ( $\bar{x}_{\text{prä-COV}}=86,1\text{min}$ ;  $\bar{x}_{\text{COV}}=80,1\text{min}$ ,  $p=0,567$ ), sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Transport der Patienten in die aufnehmende Klinik auch unter Pandemiebedingungen ohne Verzögerung erfolgte. Die Gesamtbeurteilung durch den Vergleich der OTT ergibt ein ähnliches Ergebnis, wobei die Verkürzung dieses Zeitintervalls während des Pandemiezeitraumes mit ca. 17 Minuten deutlich ausfällt ( $\bar{x}_{\text{prä-COV}}=177,7\text{min}$ ;  $\bar{x}_{\text{COV}}=161,3\text{min}$ ). Bei dieser Berechnung blieb ebenfalls der Nachweis eines statistisch signifikanten Ergebnisses aus ( $p=0,211$ ). Insgesamt lässt sich konstatieren, dass sich bis auf das Zeitintervall der AIT ein Rückgang in den Prozesszeiten eingestellt hat. Diese Feststellungen sind vor dem Hintergrund der beobachteten Streuung der erhobenen Daten auch mit einem Zufallsprodukt vereinbar.

Aus den dargelegten Ergebnissen lässt sich ableiten, dass der extraklinische Teil der Schlaganfallversorgung auch unter Pandemiebedingungen effektiv ablief und eine dauerhafte Überlastung der Rettungsdienste ausblieb. Diese Beobachtung ist deckungsgleich mit einer weiteren griechischen Studie aus Athen, welche eine Reduktion der Vorstellungen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen inklusive akuten Koronarsyndromen und Schlaganfällen feststellte. Patienten mit Allgemeinsymptomen wie Unwohlsein, Übelkeit und weiteren unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden blieben ebenfalls den Notfallambulanzen fern, während die Behandlungszahlen der Infektionserkrankungen gleichblieben. (34)

Höchstwahrscheinlich lässt sich diese Entwicklung auf das Einzugsgebiet des Papageorgiou-Krankenhauses übertragen, da es sich ebenfalls um eine Klinik der Maximalversorgung in einem urbanen Umfeld mit dichtem Versorgungsnetz handelt. Ein Erklärungsansatz für die beschleunigten Prozessintervalle ist ein niedrigeres Gesamtvolumen an Vorstellungen in Einrichtungen der Akutversorgung. Bei einer verminderten Patientenzahl könnte die Fokussierung auf die stringente Zuweisung und Lysebehandlung begünstigt worden sein, sodass die Prozesszeiten im Durchschnitt kürzer ausfallen. Da die Vergleichszeiträume metachron sind, kann der positive Effekt auch eine Verbesserung der Prozesse und Abläufe im Jahr 2020 im Vergleich zu den Vorjahren unabhängig von COVID-19 widerspiegeln.

Eine Vielzahl an Veröffentlichungen zu den pandemieassoziierten Auswirkungen auf die einzelnen Prozesszeiten ergibt kein einheitliches Bild. Vorliegende Erhebungen aus Japan (90), den Niederlanden (63), Spanien (80) und den USA (78) zur Dauer des extraklinischen Intervalls zeigten eine pandemieassoziierte Verlängerung der OAT, wobei eine statistische Signifikanz nur in einer chinesischen Studie erreicht wurde. (29) Da bei den genannten Studien der Gruppenvergleich durch den Mann-Whitney-U-Test erfolgte, könnten diese Ergebnisse bei größeren Stichproben durch das eventuelle Vorliegen verbundener Ränge zwischen den Behandlungsgruppen in ihrer Trennschärfe herabgesetzt worden sein. Aufgrund der Verwendung von Rangsummen wird bei diesem Vorgehen jedoch der Einfluss von statistischen Ausreißern vermindert. Die bewusste Entscheidung bei der vorliegenden Arbeit einen t-Test anzuwenden und diesen durch ergänzende Tests auf Normalverteilung und Varianzhomogenität zu stützen, vermeidet dieses Problem durch einen erhöhten Rechenaufwand.

<b>Studie (Land, Jahr)</b>	<b>OAT</b>	<b>AIT</b>	<b>DNT</b>
<b>Gu S</b> (China, 2020)	202/ 317 [25-492; 65-790] p=0,010	-	50/ 65 [40-75; 48-84] p=0,048
<b>Rinkel LA</b> (Niederlande, 2020)	150/ 187 [71-606; 75-544] p=0,39	12/13 [8-21; 8-22] p=0,42	28/ 31 [21-40; 21-51] p=0,39
<b>Uchino K</b> (USA, 2020)	114,5/ 160 [50-404; 43,5-430,5] p=0,63	27/ 22,5 [15-55; 14-50,75] p=0,30	46/ 37 [35,5-59,5; 30,5-58] p=0,23
<b>Velilla-Alonso G</b> (Spanien, 2020)	197/ 303 [91,25-645; 93-760] p=0,104	26,5/24 [12-55,7; 16,5-44] p=0,592	35/ 37 [21-60,5; 25,7-96] p=0,403
<b>Yoshimoto T*</b> (Japan, 2020/21)	86/113 [51-180; 49-202] p=0,32	25/ 27 [20-31; 22-35] p<0,01	40/ 43 [33-52; 37-58] p=0,02

Tabelle 13

Internationaler Studienvergleich, Prä-COVID/ COVID, [IQR], (\*) Therapiedaten ausschließlich von Lysepatienten

Die Betrachtung der DNT als Maßzahl für die innerklinischen Behandlungsprozess offenbart eine lokale Besonderheit des GRPAP im internationalen Vergleich. Im untersuchten Schlaganfallzentrum ließ sich eine Verkürzung der Dauer des intraklinischen Gesamtprozesses beobachten, welcher in vergleichbarem Ausmaß auch in Teilen der USA dokumentiert wurde. (78) Bei den übrigen genannten Studien ergaben sich Hinweise auf eine Verzögerung dieses Behandlungsprozesses (63, 80), wobei eine statistische Signifikanz nur aus einem japanischen Zentrum berichtet wurde (90). Im direkten Vergleich lagen die gemessenen durchschnittlichen/ medianen DNT-Intervalle des GRPAP oberhalb der Werte der aufgeführten Studien, sodass durch die veränderten Behandlungsbedingungen ein umfassenderes Verbesserungspotenzial vorhanden war. Zudem könnte eine wahrscheinliche Entlastung der Behandlungskapazitäten im Zuge einer Minderung des Patientenvolumens sich aufgrund des vor Ort praktizierten Rotationssystems mit zeitlich begrenzten Höchstwerten an Vorstellungen besonders deutlich niederschlagen.

Während überwiegend eine Abnahme der Anzahl durchgeführter Schlaganfalltherapien weltweit beobachtet wurde, zeigten sich sehr variable Folgen der SARS-CoV-2-Pandemie auf die Zeitintervalle der Behandlungsdurchführung. Eine allgemeingültige Schlussfolgerung hinsichtlich eines Trends kann somit nicht gezogen werden, dennoch kann die Verkürzung der OAT und DNT im internationalen Vergleich als eine lokale Besonderheit angesehen werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Adams H, Bendixen H, Kapelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh III EE (1993). 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* 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.STR.24.1.35
- 2 Ahmed N, Hermansson K, Bluhmki E, Danays T, Nunes AP, Kenton A, Lakshmanan S, Toni D, Mikulik R, Ford GA, Lees KR, Wahlgren N (2016). The SITS-UTMOST: A registry-based prospective study in Europe investigating the impact of regulatory approval of intravenous Actilyse in the extended time window (3-4.5 h) in acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal* 1 (3): 213-221, DOI: 10.1177/2396987316661890
- 3 Al-Mufti F, Becker C, Kamal H, Alshammari H, Dodson V, Nuoman R, Dakay K, Cooper J, Gulko E, Kaur G, Sahni R, Scurlock C, Mayer SA, Gandhi CD (2020). Acute Cerebrovascular Disorders and Vasculopathies Associated with Significant Mortality in SARS-CoV-2 Patients Admitted to The Intensive Care Unit in The New York Epicenter. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 30 (2): 2156-2160 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105429
- 4 Alemseged F, Rocco A, Arba F, Schwabova JP, Wu T, Cavicchia L, Ng F, Ng JL, Zhao H, Williams C, Sallustio F, Balabanski AH, Tomek A, Parson MW, Mitchell PJ, Diomedi M, Yassi N, Churilov L, Davis SM, Campbell BCW (2021). Posterior National Institutes of Health Stroke Scale Improves Prognostic Accuracy in Posterior Circulation. *Stroke* 53: 1-9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.034019
- 5 Amann K, Boor P, Wiech T (2020). COVID-19 und Nierenbefall – Pathologie. *Der Nephrologe* 1 (16): 14-19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-020-00469-9>
- 6 Angermaier AA (2018). Dynamik der akuten zerebralen Ischämie/ Kern-Penumbra-Modell. In: Sturm D, Biesalski AS, Höffken O. *Neurologische Pathophysiologie: Ursachen und Mechanismen neurologischer Erkrankungen*. 1. Auflage, S. 4-5
- 7 Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, Glaser A, Elsayegh D (2020). COVID-19 presenting as stroke. *Brain, Behavior, and Immunity* 87: 115-119. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077
- 8 Berlit P, Bösel J, Franke C, Gahn G, Isenmann S, Meuth SG, Nolte C, Pawlitzki M, Platz T, Prüß H, Rosenow F, Schoser B, Schulz JB, Thomalla G, Hummel T (2021). Neurologische Manifestationen bei COVID-19, S1-Leitlinie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*: 52-55
- 9 Bohmann FO, Guenther J, Gruber K, Manser T, Steinmetz H, Pfeilschifter W (2021). Simulation-based training improves patient safety climate in acute stroke care (STREAM). *Neurological Research and Practice* 3 (1): 37-43. DOI: 10.1186/s42466-021-00132-1

- 10 Bohmann FO, Kurka N, du Mesnil de Rochemont R, Gruber K, Guenther J, Rostek P, Rai H, Zickler P, Ertl M, Berlis A, Poli S, Mengel A, Ringleb P, Nagel S, Pfaff J, Wollenweber FA, Kellert L, Herzberg M, Koehler L, Haeusler KG, Alegiani A, Schubert C, Brekenfeld C, Doppler CEJ, Onur OA, Kabbasch C, Manser T, Pfeilschifter W (2019). Simulation-Based Training of the Rapid Evaluation and Management of Acute Stroke (STREAM) – A Prospective Single-Arm Multicenter Trial. *Frontiers in Neurology* 10: 1-9. DOI: 10.3389/fneur.2019.00969
- 11 Böjti PP, Szilágyi G, Dobi B, Stang R, Szikora I, Kis B, Kornfeld Á, Óváry C, Eröss L, Banczerowski P, Kuczyński W, Bereczki D (2021). Impact of COVID-19 on ischemic stroke care in Hungary. *GeroScience* 43: 2231-2248. DOI: 10.1007/s11357-021-00424-z
- 12 Busch MA, Kuhnert R (2017). 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2 (1): 70-71. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-010
- 13 Cho HJ, Lee KY, Nam HS, Kim YD, Song TJ, Jung YH, Choi HY, Heo JH (2014). Process Improvement to Enhance Existing Stroke Team Activity Toward More Timely Thrombolytic Treatment. *Journal of Clinical Neurology* 10 (4): 328-333. DOI: 10.3988/jcn.2014.10.4.328
- 14 Colombo D, Falasca L, Marchioni L, Tammaro A, Adebajo GAR, Ippolito G, Zumla A, Piacentini M, Nardacci R, Del Nonno F (2021). Neuropathology and Inflammatory Cell Characterization in 10 Autoptic COVID-19 Brains. *Cells* 10 (9): 2262-2279
- 15 Demi M, Teloniatis S, Vyzikidou VK, Bakelas G, Evangelopoulou V, Vardavas A, Tzortzi A, Behrakis P (2018). Smoking Prevalence in Greece. *Tobacco Prevention & Cessation* 4 (1): 13-14. DOI: 10.18332/tpc/90109
- 16 Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, Varga T, Christoforidi KA, Sipido E, Bassetti CL, Vos T, Feigin VL (2020). The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Public Health* 5 (10): 551-567. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30190-0
- 17 Dhand A, Luke D, Lang C, Tsiaklides M, Feske S, Lee JM (2019). Social networks and risk of delayed hospital arrival after acute stroke. *Nature Communications* 10: 1-9
- 18 Diegoli H, Magalhães PSC, Martins SCO, Moro CHC, França PHC, Safanelli J, Nagel V, Venancio VG, Liberato RB, Longo AL (2020). Decrease in Hospital Admissions for Transient Ischemic Attack, Mild, and Moderate Stroke During the COVID-19 Era. *Stroke* 51 (8): 2315-2321. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030481
- 19 Düvel J, Damm O, Greiner W (2020). Die Kosten des Schlaganfalls in Deutschland: eine systematische Übersichtsarbeit. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 26 (01): 40–50. DOI: 10.1055/a-1258-5683
- 20 Einvik G, Dammen T, Ghanima W, Heir T, Stavem K (2021). Prevalence and Risk Factors for Post-Traumatic Stress in Hospitalized and Non-Hospitalized COVID-19 Patients.

International Journal of Environmental Research and Public Health 18 (4): 2079-2091. DOI: 10.3390/ijerph18042079

21 Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W (2014). Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet* 384 (9958): 1929-1935. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5

22 Ercoli T, Masala C, Pinna I, Orofino G, Solla P, Rocchi L, Defazio G (2021). Qualitative smell/taste disorders as sequelae of acute COVID-19. *Neurological Sciences* 42: 4921-4926. DOI: 10.1007/s10072-021-05611-6

23 Fatehi P, Hesam-Shariati N, Abouzaripour M, Fathi F, Hesam Shariati MB (2020). Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke and COVID-19: Case Series. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2: 2396-2401.

24 Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, Navarro-Santana M (2021). Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine* 92: 55-70. DOI: 10.1016/ejim.2021.06.009

25 Galmiche S, Bruel T, Madec Y, Tondeur L, Grzelak L, Staropoli I, Cailleau I, Ungeheuer MN, Renaudat C, Pellerin SF, Hoen B, Schwartz O, Fontanet A (2021). Characteristics Associated with Olfactory and Taste Disorders in COVID-19. *Neuroepidemiology* 55: 381-386. DOI: 10.1159/000517066

26 Geraedts M, Ebbeler D, Timmesfeld N, Kaps M, Berger K, Misselwitz B, Günster C, Dröge P, Schneider M (2021). Qualitätssichernde Maßnahmen und Sterblichkeit nach Schlaganfall – Eine retrospektive Kohortenstudie. *Deutsches Ärzteblatt* 118: 857-63.

27 Gerloff C, Diener HC, Thomalla G, Weimar C (2018). Zerebrale Ischämie. In: Diener HC, Gerloff C, Dieterich M. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. 7. Auflage. Kohlhammer, S.389

28 Grau AJ, Dienlin S, Bartig D, Maier W, Buggle F, Becher H (2021). Regionale Deprivation, Schlaganfallinzidenz und Schlaganfallversorgung – Analyse von Abrechnungsdaten und Qualitätssicherungsdaten aus Rheinland-Pfalz. *Deutsches Ärzteblatt* 118: 397-402.

29 Gu S, Dai Z, Shen H, Bai Y, Zhang X, Liu X, Xu G (2021). Delayed Stroke Treatment during COVID-19 Pandemic in China. *Cerebrovascular Diseases* 50 (6): 715-721. DOI: 10.1159/000517075

- 30 Heo JH, Kim YD, Nam HS, Hong KS, Ahn SH, Cho HJ, Choi HY, Han SW, Cha MJ, Hong JM, Kim GM, Kim GS, Kim HJ, Kim SH, Kim YJ, Kwon SU, Lee BC, Lee JH, Lee KH, Oh MS (2010). A Computerized In-Hospital Alert System for Thrombolysis in Acute Stroke. *Stroke* 41 (9): 1978-1983. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.583591
- 31 Hommel M, Cornu C, Boutitie F, Boissel JP (1996). Thrombolytic Therapy with Streptokinase in Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 335 (3): 145–50. DOI: 10.1056/NEJM199607183350301
- 32 Hoyer C, Ebert A, Huttner HB, Puetz V, Kallmünzer B, Barlinn K, Haverkamp C, Harloff A, Brich J, Platten M, Szabo K (2020). Acute Stroke in Times of the COVID-19 Pandemic – A Multicenter Study. *Stroke* 51: 2224-2227. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.030395
- 33 Kämpfer NA, Naldi A, Bragazzi NL, Fassbender K, Lesmeister M, Lochner P (2021). Reorganizing stroke and neurological intensive care during the COVID-19 pandemic in Germany. *Acta Biomedica* 92 (5): e2021266. DOI: 10.23750/abm.v92i5.10418
- 34 Kastritis E, Tsitsimpis K, Anninos E, Stamatelopoulos K, Kanakakis I, Lampropoulos C, Chatzidou S, Michopoulos S, Papamichail C, Kostis E, Manios E, Kontogiannis S, Paraskevaïdis I, Terpos E, Mitrakou A, Dimopoulos MA (2020). Significant reduction in the visits to the emergency room department during the COVID-19 pandemic in a tertiary hospital in Greece – Indirect victims of the pandemic? *Medicine* 99 (52): 1-5. DOI: 10.1097/MD00000000000023845
- 35 Katsouras C, Tsivgoulis G, Papafaklis M, Karapanayiotides T, Alexopoulos D, Ntais E, Papagiannopoulou G, Koutroulou I, Ziakas A, Sianos G, Kouparanis A, Trivilou P, Ballas C, Samara I, Kosmidou M, Palaiodimou L, Grigoriadis N, Michalis L, Giannopoulos S (2021). Persistent Decline of Hospitalizations for Acute Stroke and Acute Coronary Syndrome during the Second Wave of the COVID-19 Pandemic in Greece: Collateral Damage Unaffected. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 14 (1): 4-7. DOI: 10.1177/17562864211029540
- 36 Khedr EM, Shoyb A, Mohammaden M, Saber M (2021). Acute symptomatic seizures and COVID-19: Hospital-based study. *Epilepsy Research* 174: 1-6. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106650
- 37 Knecht S, Hesse S, Oster P (2011). Rehabilitation nach Schlaganfall. *Deutsches Ärzteblatt* 108 (36): 600-606. DOI:10.3238/arztebl.2001.0600
- 38 Koronaïou K, Delipalla S (2019). The Economic Costs of Smoking in Greece. *Tobacco Prevention & Cessation* 5 (1): 40. DOI: 10.18332/tpc/105258
- 39 Libruder C, Ram A, Hershkovitz Y, Tanne D, Bornstein NM, Leker RR, Horev A, Hallevi H, Peretz S, Orion D, Zucker I (2021). Reduction in Acute Stroke Admissions during the COVID-19 Pandemic: Data from a National Stroke Registry. *Neuroepidemiology* 55 (5): 354-360. DOI: 10.1159/000516753

- 40 Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Bertuzzi A, Sandri MT, Barco S (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research* 191: 9-14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
- 41 Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J (2020). Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *European Stroke Journal* 5 (1): 17-25. DOI: 10.1177/2396987319883160
- 42 Lyden P (2017). Using the National Institutes of Health Stroke Scale – A Cautionary Tale. *Stroke* 48: 513-519. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015434
- 43 Maiese A, Frati P, Del Duca F, Santoro P, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Fineschi V (2021). Myocardial Pathology in COVID-19-Associated Cardiac Injury: A Systematic Review. *Diagnostics* 9 (11): 1646-1660
- 44 Marenitz E (2018). Ein Schlaganfall trifft auch Angehörige: Entwicklung eines Schulungskonzeptes für Pflegende im Krankenhaus – ein Praxisbericht. *PADUA* 13 (4): 299–305. DOI: 10.1024/1861-6186/a000453
- 45 Meyer BC, Lyden PD (2009). The Modified National Institutes of Health Stroke Scale (mNIHSS): Its Time Has Come. *International Journal of Stroke* 4 (4): 267-273. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00294.x
- 46 Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI; van Es N (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18: 1995-2002. DOI: 10.1111/jth.1488
- 47 Mikulić R, Kadlecová P, Czlonkowska A, Kobayashi A, Brozman M, Švigelj V, Csiba L, Fekete K, Kőrv J, Demarin V, Vilionskis A, Jatuzis D, Krespi Y, Ahmen N (2012). Factors Influencing In-Hospital Delay in Treatment with Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 43 (6): 1578-1583
- 48 Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli GL, Bnà C, Vogrig A (2020). Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *Journal of Neurology* 267: 2185-2192. DOI: 10.1007/s00415-020-09885-2
- 49 Nolte CH, Malzahn U, Kühnle Y, Ploner CJ, Muller-Nordhorn J, Möckel M (2013). Improvement of Door-to-Imaging Time in Acute Stroke Patients by Implementation of an All-Points Alarm. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 22 (2): 149-153. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.07.004
- 50 Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, Guo Y, Li W, Xiong J, Calleja P, Ostos F, González-Ortega G, Fuentes B, de Leciñana MA, Díez-Tejedor E, García-Madróna S, Masjuan J, DeFelipe A, Turc G, Gonçalves B, Domingo V, Dan GA, Vezeteu R, Christensen H, Christensen LM, Meden P, Hajdarevic L, Rodriguez-Lopez A, Díaz-Otero F, García-Pastor A,

Gil-Nuñez A, Maslias A, Strambo D, Werring DJ, Chandratheva A, Benjamin L, Simister R, Perry R, Beyrouiti R, Jabbour P, Sweid A, Tjoumakaris S, Cuadrado-Godia E, Rodríguez Campello A, Roquer J, Moreira T, Mazya MV, Bandini F, Matz K, Iversen HK, González-Duarte A, Tiu C, Ferrari J, Vosko MR, Salzer HJF, Lamprecht B, Dünser MW, Cereda CW, Corredor Quintero AB, Korompoki E, Soriano-Navarro E, Soto-Ramírez LE, Castañeda-Méndez PF, Bay-Sansores D, Arauz A, Cano-Nigenda V, Kristoffersen ES, Tiainen M, Strbian D, Putaala J, Lip GYH (2020). Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke -The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke*. 51 (9): 254-258.

51 Nuzzo R (2014). Fehlerschätzung: Der Fluch des P-Werts. *Spektrum Spezial. Physik, Mathematik, Technik* 485: 32-36.

52 Odier C, Michel P (2014). Chapter 9: Common Stroke Symptoms. In: Brainin M, Heiss WD. *Textbook of Stroke Medicine*. 2nd ed. Cambridge Medicine. S.155.

53 Oida M, Suzuki S, Arita T, Yagi N, Otsuka T, Kishi M, Semba H, Kano H, Matsuno S, Kato Y, Uejima T, Oikawa Y, Hoshino S, Matsuhama M, Inoue T, Yajima J, Yamashita T (2020). Seasonal Variations in the Incidence of Ischemic Stroke, Extracranial and Intracranial Hemorrhage in Atrial Fibrillation Patients. *Circulation Journal* 84: 1701-14708. DOI: 10.1253/circj. CJ-20-0134

54 Otte MS, Klußmann JP, Luers JC (2020). Riechstörungen bei COVID-19 – aktueller Wissensstand. *Laryngorhinootologie* 99 (8): 531-535. DOI: 10.1055/a-1183-4835

55 Pereira AC, Martin PJ, Warburton EA (2001). Thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Postgraduate Medical Journal* 77 (905): 166–71. DOI: 10.1136/pmj.77.905.166

56 Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, Lobanova I, Suri MFK, Naqvi SH, French BR, Siddiq F, Gomez CR, Shyu CR (2021). Acute Ischemic Stroke and COVID-19 – An Analysis of 27676 Patients. *Stroke*. 52 (3): 905-912.

57 Rai A, Cline B, Williams E, Carpenter J, Roberts T (2015). Intravenous Thrombolysis Outcomes in Patients Presenting with Large Vessel Acute Ischemic Strokes - CT Angiography-Based Prognosis: Intravenous Thrombolysis Outcomes. *Journal of Neuroimaging* 25 (2): 238–42. DOI: 10.1111/jon.12126

58 Ramos-Araque ME, Siegler JE, Ribo M, Requena M, López C, de Lera M, Arenillas JF, Hernández Pérez I, Gómez-Vicente B, Talavera B, Portela PC, Nuñez Guillen A, Urra X, Llull L, Renú A, Nguyen TN, Jillella D, Nahab F, Nogueira R, Haussen D, Then R, Thon JM, Esparragoza LR, Hernández-Pérez M, Bustamante A, Mansour OY, Megahed M, Hassan T, Liebeskind DS, Hassan A, Bushnaq S, Osman M, Vazquez AR (2021). Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *BMC Neurology* 43:1-11. DOI: 10.1186/s12883-021-02075-1

59 Requena M, Olivé-Gadea M, Muchada M, García-Tornel Á, Deck M, Juega J, Boned S, Rodríguez-Villatoro N, Piñana C, Pagola J, Rodríguez-Luna D, Hernández D, Rubiera M,

- Tomasello A, Molina CA, Ribo M (2020). COVID-19 and Stroke: Incidence and Etiological Description in a High-Volume Center. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 29 (11): 1-8. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105225
- 60 Rao NM, Levine SR, Gornbein J, Saver J (2014). Defining Clinically Relevant Cerebral Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Stroke: Analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Tissue-Type Plasminogen Activator Trials. *Stroke* 45 (9): 2728–33. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005135
- 61 Richter D, Eyding J, Weber R, Bartig D, Grau A, Hacke W, Krogias C (2021). Analysis of Nationwide Stroke Patient Care in Times of COVID-19 Pandemic in Germany. *Stroke* 52: 716-721. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033160
- 62 Ringleb PA, Köhrmann M, Jansen O, Hametner C, Frank B, Berlis A, Fischer U, Laufs U, Mordasini P, Schellinger PD, Schubert GA, Sonnberger M, Sykora M, Urbach H, Wachter R, Wagner M, Weiller C, Harloff A, Langguth P (2021). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: 101-104
- 63 Rinkel LA, Prick JCM, Slot RER, Sombroek NMA, Burggraaff J, Groot AE, Emmer BJ, Roos YBWEM, Brouwer MC, van den Berg-Vos RM, Majoie CBML, Beenen LFM, van de Beek D, Visser MC, van Schaik SM, Coutinho JM (2021). Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke care. *Journal of Neurology* 268 (2): 403-408. DOI: 10.1007/s00415-020-10069-1
- 64 Roshdy A, Zaher S, Fayed H, Coghlan JG (2021). COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 21 (7): 1-16. DOI: DOI: 10.3389/fcvm.2020.626975
- 65 Rudolf J, Dermitzakis EV, Kyriazopoulou E, Nikiforidou D, Gravas I, Papadopoulos V, Tsipsios I (2010). Workload of the Emergency Room Neurologists and the Neurological Inpatient Department in a Greek Tertiary Care Hospital. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 112 (4): 332–35. DOI: 10.1016/j.clineuro.2009.11.020
- 66 Sander PL, Cleff U, Larossa-Lombardi S, Ali H, Fotiadis P, Reimann G, Rohde S, Hofstadt-van Oy (2021). Ischämische Hirninfarkte bei Coronavirus-19-Erkrankung. *Der Internist*. 12: 1338-1342.
- 67 Schwarzbach CJ, Grau AJ (2020). Komplikationen nach Schlaganfall: Klinische Herausforderungen in der Schlaganfallnachsorge. *Der Nervenarzt* 91 (10): 920–24. DOI: 10.1007/s00115-020-00988-9
- 68 Sedova P, Robert D. Brown Jr RD, Bryndziar T, Jarkovsky J, Tomek A, Sramek M, Skoda O, Sramkova T, Littnerova S, Mikulik R (2021). Treat COVID-19, but Not Only COVID-19: Stroke Matters as Well. *Cerebrovascular Diseases* 6: 1-8. DOI: 10.1159/000517968

- 69 Seet RC, Rabinstein AA (2012). Symptomatic Intracranial Hemorrhage following Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Critical Review of Case Definitions. *Cerebrovascular Diseases*. 34 (2): S. 106-114
- 70 Shahjouei S, Naderi S, Li J, Khan A, Chaudhary D, Farahmand G, Male S, Griessenauer C, Sabra M, Mondello S, Cernigliaro A, Khodadadi F, Dev A, Goyal N, Ranji-Burachaloo S, Olulana O, Avula V, Ebrahimzadeh SA, Alizada O, Hancı MM, Ghorbani A, Vaghefi far A, Ranta A, Punter M, Ramezani M, Ostadrahimi N, Tsvigoulis G, Fragkou PC, Nowrouzi-Sohrabi P, Karofylakis E, Tsiodras S, Sheikh SNA, Saberi A, Niemelä M, Jahromi BR, Mowla A, Mashayekhi M, Shahripour RB, Sajedi SA, Ghorbani M, Kia A, Rahimian N, Abedi V, Zand R (2020). Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study. *EBioMedicine* 59: 1-10. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102939
- 71 Sheikh AB, Chourasia PK, Javed N, Chourasia MK, Suriya SS, Upadhyay S, Ijaz F, Pal S, Moghimi N, Shekha R (2021). Association of Guillain-Barré syndrome with COVID-19 infection: An updated systematic review. *Journal of Neuroimmunology* 355: 1-7. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577577
- 72 Skripuletz T, Möhn N, Franke C, Prüß H (2021). Neuroimmunologie von COVID-19. *Der Nervenarzt* 92:521-530. DOI: 10.1007/s00115-021-01077-1
- 73 Soni M, Wijeratne T, Ackland DC (2021). A risk score for prediction of symptomatic intracerebral haemorrhage following thrombolysis. *Int J Med Inform*. 156: 405-411
- 74 Stahmeyer JT, Stubenrauch S, Geyer S, Weissenborn K, Eberhard S (2019). The Frequency and Timing of Recurrent Stroke. *Deutsches Ärzteblatt International* 116: 711-712. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0711
- 75 Sykora M, Krebs S, Simader F, Gattringer T, Greisenegger S, Ferrari J, Bernegger A, Posekany A, Lang W (2021). Intravenous Thrombolysis in Stroke with Admission NIHSS Score 0 or 1. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*. DOI: 10.1177/1747493021991969
- 76 Thomalla G, Nolte C (2021). COVID-19 und das Risiko für Schlaganfälle. *InFo Neurologie + Psychiatrie* 23 (4): 34-39.
- 77 Tsvigoulis G, Patousi A, Pikilidou M, Birbilis T, Katsanos AH, Mantatzis M, Asimis A, Papan N, Skendros P, Terzoudi A, Karamanli A, Kouroumichakis I, Zebekakis P, Maltezos E, Piperidou C, Vadikolias K, Heliopoulos I (2018). Stroke Incidence and Outcomes in Northeastern Greece: The Evros Stroke Registry. *Stroke* 49 (2): 288–95. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019524
- 78 Uchino K, Kolikonda MK, Brown D, Kovi S, Collins D, Khawaja Z, Buletko AB, Russman AN, Hussain MS (2020). Decline in Stroke Presentations During COVID-19 Surge. *Stroke* 51 (8): 2544-2547. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030331

- 79 Vasiliadis AV, Zikić M (2014). Current Status of Stroke Epidemiology in Greece: A Panorama. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 48 (6): 449–57. DOI: 10.1016/j.pjnns.2014.11.001
- 80 Velilla-Alonso G, García-Pastor A, Rodríguez-López À, Gómez-Roldós A, Sánchez-Soblechero A, Amaya-Pascasio L, Díaz-Otero F, Fernández-Bullido Y, Iglesias-Mohedano AM, Vázquez-Alén P, Vales-Montero M, Gil-Núñez AC (2021). Acute Stroke Care during the COVID-19 Pandemic: Reduction in the Number of Admissions of Elderly Patients and Increase in Prehospital Delays. *Cerebrovascular Diseases* 50: 310-316. DOI: 10.1159/000514140
- 81 Vemmos K, Bots M, Tsibouris P, Zis V, Grobbee D, Stranjalis G, Stamatielopoulos S (1999). Stroke Incidence and Case Fatality in Southern Greece: The Arcadia Stroke Registry. *Stroke* 30 (2): 363–70. DOI: 10.1161/01.STR.30.2.363
- 82 Venker C, Berlit P (2011). Ischämischer Schlaganfall – Akuttherapie und Stroke Unit. *Lege artis - Das Magazin zur ärztlichen Weiterbildung* 1 (03): 182–88. DOI: 10.1055/s-0031-1281452
- 83 Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y (2020). Burden of Stroke in Europe – Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke* 51: 2418-2427. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029606
- 84 Wahlgren N (2021). SITS-International Website-Background and Purpose. <http://www.sitsinternational.azurewebsites.net/about/background-and-purpose> (Zuletzt abgerufen am 14.1.2021)
- 85 Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Leess KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G (2007). Thrombolysis with Alteplase for Acute Ischaemic Stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): An Observational Study. *The Lancet* 369 (9558): 275–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60149-4
- 86 Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR (2008). Thrombolysis with Alteplase 3–4·5 h after Acute Ischaemic Stroke (SITS-ISTR): An Observational Study. *The Lancet* 372 (9646): 1303–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61339-2
- 87 Weiß C (2019). Prinzip eines statistischen Tests – Effektgrößen. In: Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 7. Auflage. Springer-Lehrbuch, S.134-135
- 88 Xu X, Xiao Y, Li J, Chen L, Lin G, Dong L, Lin Y, Zhan L, He J, Luan X (2021). Decrease in intravenous thrombolysis and poor short-term functional prognosis for acute ischemic stroke during the COVID-19 pandemic. *Journal of Neurology* 8: 1-6. DOI: 10.1007/s00415-021-10740-1

89 Yao M, Li H, Luo Y, Li L, Yu J (2021). High Prevalence of Post-stroke Anxiety in Elderly Patients Following COVID-19 Outbreak. *Frontiers in Psychiatry* 12: 1-6. DOI: 10.3389/fpsy.2021.69986

90 Yoshimoto T, Shiozawa M, Koge J, Inoue M, Koga M, Ihara M, Toyoda K (2021). Evaluation of Workflow Delays in Stroke Reperfusion Therapy: A Comparison between the Year-Long Pre-COVID-19 Period and the with-COVID-19 Period. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 28: 1-13. DOI: 10.5551/jat.63090

## **7. Anhang**

### **7.1. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	29
Abbildung 2	30
Abbildung 3	31
Abbildung 4	33
Abbildung 5	34
Abbildung 6	37
Abbildung 7	39
Abbildung 8	41
Abbildung 9	42
Abbildung 10	44
Abbildung 11	44
Abbildung 12	45
Abbildung 13	46
Abbildung 14	54
Abbildung 15	55
Abbildung 16	56
Abbildung 17	62

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	35
Tabelle 2	43
Tabelle 3	47
Tabelle 4	48
Tabelle 5	49
Tabelle 6	50
Tabelle 7	52
Tabelle 8	53
Tabelle 9	57
Tabelle 10	58
Tabelle 11	62
Tabelle 12	66
Tabelle 13	85