

Aus dem CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Über Möglichkeiten zur Verbesserung des Zugangs zu rekanalisierenden Maßnahmen bei akutem ischämischem Schlaganfall

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Ludwig Schlemm

Eingereicht:	März 2019
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Waltraud Pfeilschifter
2. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Urs Fischer

Aus Gründen der Lesbarkeit verwende ich in dieser Arbeit ausschließlich die männliche Form. Sie soll ausdrücklich als generisches Maskulinum verstanden werden und bezieht sich, wenn nicht anders gekennzeichnet, auf alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	II
1. Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Intravenöse Thrombolyse und mechanische Thrombektomie.....	1
1.3 Prähospitale Triage	3
1.4 Zeitliche Verzögerung zwischen Symptombeginn und Thrombolyse.....	5
1.5 Zielsetzung	5
2. Eigene Arbeiten.....	7
2.1 Bestimmung des optimalen Transportziels für Patienten mit vermutetem ischämischem Schlaganfall und unbekanntem Gefäßstatus.....	7
2.2 Auswirkungen der Verwendung prähospitaler klinischer Triageskalen auf Ressourcennutzung und Behandlungsverzögerung	36
2.3 Abschätzung des klinischen Nutzens verbesserter prähospitaler Triageskalen	54
2.4 Kosten-Nutzen-Analyse hypothetischer Instrumente zur Schlaganfalldetektion in Echtzeit...	63
2.5 Zugang zur Thrombolyse für gebietsfremde und gebietsansässige Schlaganfallpatienten.....	87
3. Diskussion.....	96
3.1 Prähospitale Triagestrategien	96
3.2 Prähospitale Behandlungsverzögerung	99
4. Zusammenfassung und Ausblick	102
5. Literaturangaben.....	103
DANKSAGUNG.....	110
ERKLÄRUNG.....	111

Abkürzungsverzeichnis

AIS	engl. <i>acute ischemic stroke</i>
CSC	engl. <i>comprehensive stroke center</i>
LVO	engl. <i>large vessel occlusion</i>
mRS	modifizierte Rankin-Skala
NIHSS	engl. <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
PSC	engl. <i>primary stroke center</i>
RACE	engl. <i>Rapid Arterial occlusion Evaluation scale</i>
rtPA	engl. <i>recombinant tissue plasminogen activator</i>

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Schlaganfälle, definiert als der durch Minderperfusion bedingte Untergang von Hirn-, Rückenmarks- oder Netzhautzellen (Sacco et al., 2013), stellen in den industrialisierten Staaten die häufigste Ursache für dauerhafte Behinderung und die dritthäufigste Todesursache dar (G. B. D. Causes of Death Collaborators, 2017, GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017). In westeuropäischen und nordamerikanischen Populationen wird der größte Teil aller Schlaganfälle durch den akuten Verschluss eines arteriellen Gefäßes mit konsekutiver Ischämie in den stromabwärtsgelegenen Hirnparenchymanteilen verursacht (ischämischer Schlaganfall, Häufigkeit 72–79%). Ein kleinerer Anteil ist auf eine intraparenchymatöse oder im Subarachnoidalraum lokalisierte Blutung zurückzuführen (hämorrhagischer Schlaganfall, Häufigkeit 13–20%). In asiatischen Populationen liegt der Anteil an hämorrhagischen Schlaganfällen mit 26–36% vergleichsweise höher (Tsai et al., 2013). Der venöse Stauungsinfarkt mit ischämischer und/oder hämorrhagischer Infarzierung stellt zahlenmäßig im Vergleich zu den beiden erstgenannten Gruppen eine Seltenheit dar. Häufige Ursachen für den ischämischen Schlaganfall sind kardiale Embolien, atherosklerotische Wandveränderungen der Aorta und der supra-aortalen hirnversorgenden Gefäße sowie ein durch vaskuläre Umbauprozesse als Folge chronischer arterieller Hypertonie bedingter thrombotischer Verschluss zerebraler Perforatorgefäße. Seltener und insbesondere bei jüngeren Patienten finden sich als Ursache Gefäßwanddissektionen, Gerinnungsstörungen oder ein persistierendes Foramen ovale (Adams et al., 1993). Unter epidemiologischen Gesichtspunkten nimmt die Schlaganfallinzidenz mit dem Lebensalter exponentiell zu (Kolominsky-Rabas et al., 2015). Aufgrund des demographischen Wandels ist daher zukünftig trotz verbesserter Möglichkeiten der Akuttherapie und der Rehabilitation von Schlaganfallsymptomen sowie einer verbesserten Kontrolle eines Teils der modifizierbaren vaskulären Risikofaktoren mit einer weiter steigenden Zahl von neu auftretenden Schlaganfällen sowie von überlebenden Patienten mit schlaganfallbedingter Behinderung zu rechnen.

1.2 Intravenöse Thrombolyse und mechanische Thrombektomie

Bis in das Jahr 1995 standen keine spezifischen Therapeutika zur Behandlung von Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall zur Verfügung (Campbell et al., 2015). Dies änderte sich, nachdem die einflussreiche NINDS-A-Studie eine Wirksamkeit der intravenösen Thrombolyse mit rekombinantem gewebespezifischem Plasminogenaktivator (rtPA) im Vergleich zu Placebo in Bezug auf das funktionelle

Ergebnis nach drei Monaten nachweisen konnte (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995). Die Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Ergebnis (Punktwert auf der modifizierten Rankin-Skala [mRS] von 0–2) konnte in der Studienpopulation durch eine Behandlung mit rtPA von 38% auf 50% erhöht werden, entsprechend einem Quotenverhältnis von 1.6 (95% Konfidenzintervall 1.2 – 2.2). In der Folge erhielt rtPA unter dem Handelsnamen Alteplase® eine Zulassung zur intravenösen Thrombolyse bei Patienten mit akutem Schlaganfall und Symptombeginn innerhalb eines Zeitfensters von drei Stunden. Durch weitere prospektive Studien (ATLANTIS A/B, ECASS I – III, IST-3) in den Folgejahren konnten die Ergebnisse der NINDS-Studie bestätigt, viele der zunächst bestehenden Kontraindikationen eliminiert und das Zeitfenster auf 4,5 Stunden ausgedehnt werden (Hacke et al., 1995, Clark et al., 1999, Hacke et al., 1998, Albers et al., 2002, Hacke et al., 2008, I. S. T. collaborative group et al., 2012, Campbell et al., 2015). Weiterhin besteht die zulassungsrechtliche Einschränkung, dass die intravenöse Thrombolyse mit rtPA nur von intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten verordnet werden darf, die über ausreichend Erfahrung mit der Durchführung der Thrombolyse sowie der Behandlung von möglich Komplikationen (insbesondere Blutungen und allergischen Reaktionen) verfügen (Rote Liste Service GmbH, 2014). Des Weiteren wird aufgrund des Umstandes, dass sich ein ischämischer Schlaganfall anhand klinischer Kriterien nicht sicher von einem hämorrhagischen Schlaganfall differenzieren lässt, vor Beginn der intravenösen Thrombolyse obligat eine zerebrale Schnittbildgebung mittels Computer- oder Kernspintomographie zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung gefordert (Ringleb and Veltkamp, 2015, Powers et al., 2018).

Bei Patienten mit einem durch einen ischämischen Schlaganfall verursachten ausgeprägten neurologischen Defizit findet sich häufig ein thrombotischer oder thrombembolischer Verschluss der inneren Halsschlagader (A. carotis interna) oder einer Hirnarterie im Bereich nahe der Schädelbasis (Perez de la Ossa et al., 2014, Vanacker et al., 2016). Die erfolgreiche Rekanalisierung bei Vorliegen eines Verschlusses solch relativ großer proximaler Gefäße, insbesondere durch langstreckige Thromben, gelingt durch intravenöse Thrombolyse allein nur in etwa einem von fünf Fällen (Seners et al., 2016). In Anlehnung an andere Teilbereich der Medizin, in denen transluminale Katheterverfahren bei Gefäßokklusionen zum therapeutischen Standardrepertoire gehören (Tan and Schatz, 2016, Smilowitz and Feit, 2016), wurde daher die Hypothese entwickelt, auch bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und einem proximalen Hirnarterien- oder Carotis-interna-Verschluss über den endovaskulären Zugangsweg und eine mechanische Thrombektomie eine Rekanalisierung zu erreichen. Nachdem sich in drei im Jahr 2013 publizierten Studien zur endovaskulären Schlaganfalltherapie mit Kathetern der frühen Generation kein Nutzen für die Patienten gezeigt hatte (Broderick et al., 2013,

Ciccione et al., 2013, Kidwell et al., 2013), konnte in den Folgejahre in mehreren Studien, in denen zu einem größeren Prozentsatz modernere Stent-Retriever zum Einsatz kamen, konsistent eine Überlegenheit der Kombination aus mechanischer Rekanalisation und intravenöser Thrombolyse gegenüber Thrombolyse allein demonstriert werden (Berkhemer et al., 2015, Campbell et al., 2015, Goyal et al., 2015, Saver et al., 2015, Jovin et al., 2015, Bracard et al., 2016). Eine auf individuellen Patientendaten basierende Metanalyse zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit für ein gutes klinisches Ergebnis (mRS 0–2) der Studienpatienten durch die endovaskuläre Intervention von 27% auf 46% erhöht wurde, was einem Quotenverhältnis von 2.4 (95% Konfidenzintervall 1.8 – 3.4) entspricht (Goyal et al., 2016).

Die Effektstärke sowohl der Therapie mit rtPA als auch der endovaskulären Rekanalisierung zeigt einen annähernd linearen Zusammenhang mit der zwischen Symptombeginn und Thrombolyse bzw. Thrombusaspiration verstrichenen Zeit (Emberson et al., 2014, Saver et al., 2016). Basierend auf Daten aus randomisierten Studien und einem eigenen Patientenkollektiv konnten Meretoja und Kollegen berechnen, dass eine zusätzliche Zeitverzögerung von einer Minute bis zum Beginn der intravenösen Thrombolyse bzw. Thrombektomie im Mittel mit einem zusätzlichen Verlust von einem bzw. sieben behinderungsadjustierten Lebenstagen einhergeht (Meretoja et al., 2014, Meretoja et al., 2017). Die optimale Gestaltung von Diagnostikprozessen und Versorgungsalgorithmen, um jeden Patienten mit vermutetem ischämischen Schlaganfall schnellstmöglich der für ihn passendsten rekanalisierenden Therapie zuzuführen, stellt somit einen wirksamen Hebel zur Reduktion von schlaganfallbedingter Morbidität und Mortalität dar.

1.3 Prähospitaler Triage

Vor dem Hintergrund der ausgeprägten Zeitabhängigkeit der Effektstärke von intravenöser Thrombolyse und mechanischer Thrombektomie; der Tatsache, dass nur Patienten mit einem proximalen Gefäßverschluss interventionell endovaskulär behandelt werden können; der Unmöglichkeit, einen solchen proximalen Gefäßverschluss mit der momentan verfügbaren Routinediagnostik reliabel prähospital nachzuweisen oder auszuschließen; sowie des Umstandes, dass nicht alle Krankenhäuser mit Thrombolysebereitschaft auch die Möglichkeit der mechanischen Rekanalisierung vorhalten können, ergibt sich die klinische Problematik der prähospitalen Triage. Mit diesem Begriff soll im Folgenden der Prozess der Entscheidungsfindung gemeint sein, gemäß dessen für einen individuellen Patienten mit Schlaganfallsymptomen und unbekanntem Gefäßstatus, der im prähospitalen Bereich von medizinischen

Ersthelfern versorgt wird, das geeignetste Krankenhaus als Anfahrtsziel zur weiteren Akutdiagnostik und -therapie ausgewählt wird. Eine Triagierung ist immer dann notwendigerweise, ggf. implizit, vorzunehmen, wenn von dem primären Auffindeort des Patienten eine kürzere Anfahrtszeit zu einem Krankenhaus mit Thrombolyse-, aber ohne Thrombektomiebereitschaft (*primary stroke center* [PSC]) besteht, als zu einem Schlaganfallzentrum mit umfassendem Angebot an Akuttherapien einschließlich der endovaskulären Versorgung (*comprehensive stroke center* [CSC]). Hierbei würde eine falsch positive Triage, d.h. der primäre Transport eines Patienten mit ischämischem Schlaganfall ohne proximalen Gefäßverschluss in ein weiter entfernt liegendes CSC, mit einer zeitlichen Verzögerung bis zum Beginn der intravenösen Thrombolyse einhergehen. Analog würde der primäre Transport eines Patienten mit proximalem Gefäßverschluss in das näher gelegener PSC zwar den rascheren Beginn der Thrombolyse ermöglichen, den Beginn der Thrombektomie aufgrund der erforderlichen Sekundärverlegung jedoch deutlich verzögern (Menon et al., 2016, Froehler et al., 2017).

Die Angemessenheit der bis zur Verfügbarkeit der mechanischen Thrombektomie geltenden Empfehlung, jeden Patienten mit vermutetem ischämischen Schlaganfall in das nächstgelegene Krankenhaus mit Thrombolysebereitschaft zu transportieren, musste daher überdacht werden. Während es nicht möglich ist, einen proximalen Gefäßverschluss allein mittels klinischer Untersuchung ohne zerebrale Bildgebung sicher nachzuweisen oder auszuschließen, kann die Schwere der Schlaganfallsymptome als Korrelat für die Wahrscheinlichkeit eines proximalen Gefäßverschlusses angesehen werden (Heldner et al., 2016). Zur Quantifizierung der Schwere der Schlaganfallsymptome und der Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines proximalen Gefäßverschlusses im prähospitalen Bereich wurden hierfür, meist abgeleitet von den Items der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), vereinfachte Messinstrumente entwickelt (Smith et al., 2018) und die Hypothese entwickelt, dass Patienten mit einem Schlaganfallschwerescore oberhalb eines gewissen festen Trennwertes (*cutoff score*) möglicherweise primär in ein CSC transportiert werden sollten, selbst wenn ein PSC in kürzerer Zeit erreicht werden könnte (English et al., 2016, Powers et al., 2018). Ergebnisse klinischer Studien zur Überprüfung der Überlegenheit dieses Triage-Ansatzes im Vergleich zu einem primären Transport aller Patienten in das nächstgelegene Zentrum werden für die nahe Zukunft erwartet (RACECAT Investigators, 2018). Eine natürliche Weiterentwicklung dieses vorgeschlagenen Algorithmus zur prähospitalen Triage besteht darin, bei der Entscheidung über das geeignetste Zielkrankenhaus keinen festen Trennwert zu verwenden, sondern diesen als Funktion von patientenspezifischen Faktoren (Alter, Geschlecht) und geographisch-situativen Bedingungen (Fahrzeiten zu allen in Frage kommenden Schlaganfall-Krankenhäusern) zu verstehen.

1.4 Zeitliche Verzögerung zwischen Symptombeginn und Thrombolyse

Unabhängig von und zusätzlich zu der Identifizierung und Ansteuerung der passendsten Versorgungsinstitution durch die Ersthelfer im prähospitalen Umfeld, lassen sich zusätzliche Zeitersparnisse durch Optimierung weiterer Versorgungsteilprozesse realisieren. So konnten in der Vergangenheit die Zeiten vom Eintreffen des Patienten in der Rettungsstelle bis zum Beginn der intravenösen Thrombolyse (*door-to-needle time*) durch Anpassung der Abläufe, Priorisierung und Vorankündigung deutlich verkürzt werden (van Dishoeck et al., 2014, Kamal et al., 2018, Nguyen-Huynh et al., 2018). Die Entwicklung von mit Computertomographen und *point-of-care* Laboratorien ausgestatteten Rettungswagen (*mobile stroke unit*, Schlaganfalleinsatzmobil, u.a.) erlaubte den Beginn einer Thrombolysebehandlung noch vor Erreichen des Krankenhauses (Fassbender et al., 2017). Schließlich wurden die Auswirkungen von Informationskampagnen der Bevölkerung auf eine Verkürzung der Zeit von dem Auftreten von schlaganfallverdächtigen Symptomen bis zur Alarmierung des Rettungsdienstes in mehreren Studien untersucht (Addo et al., 2012, Denti et al., 2017, Metias et al., 2017). Trotz dieser Bemühungen erfüllt jedoch noch immer nur ein Viertel aller Schlaganfallpatienten, die in einer Rettungsstelle behandelt werden, die zeitlichen Einschlusskriterien für eine Thrombolysebehandlung (Tong et al., 2012). Weitere Anstrengungen zur Identifikation von ursächlichen Faktoren, die zu einer zeitlichen Verzögerung bis zum Behandlungsbeginn beitragen, sowie Untersuchungen, inwiefern neuere technische Entwicklungen auf diesem Gebiet nutzenbringend eingesetzt werden können, erscheinen daher gerechtfertigt.

1.5 Zielsetzung

Die dieser Schrift zu Grunde liegenden Arbeiten beschäftigen sich (1) mit einer genaueren theoretischen Charakterisierung verschiedener Teilaspekte der prähospitalen Triage sowie (2) mit der Untersuchung von möglichen Determinanten der prähospitalen Behandlungsverzögerung und der sich durch technische Entwicklungen potentiell ergebenden Möglichkeiten ihrer Verkürzung:

1. Quantitative Abschätzung des inkrementalen Nutzens einer individualisierten prähospitalen Triagestrategie mit variablen Trennwerten im Vergleich zu einer Triagestrategie mit festem Trennwert
2. Einfluss von prähospitaler Triage-basierter Patientenumleitung auf die zu versorgenden Patientenvolumina in den Rettungsstellen von PSCs und CSCs

3. Quantitative Abschätzung des durch weitere technische Entwicklungen im Bereich der prähospitalen Detektion proximaler Gefäßverschlüsse potentiell zu erreichenden klinischen Nutzens
4. Abschätzung der Kosteneffektivität des Einsatzes hypothetischer Geräte zur Echtzeitdetektion von ischämischen Schlaganfällen
5. Vergleich der prähospitalen Verzögerung zwischen Symptombeginn und Beginn der intravenösen Thrombolyse zwischen gebietsfremden und gebietsansässigen Schlaganfallpatienten

2. Eigene Arbeiten

2.1 Bestimmung des optimalen Transportziels für Patienten mit vermutetem ischämischem Schlaganfall und unbekanntem Gefäßstatus

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. *Stroke*. 2017;48:2184-2191. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017281>

Nachdem der Nutzen einer mechanischen Thrombektomie für Patienten mit ischämischem Schlaganfall und proximalem Gefäßverschluss in mehreren klinischen Studien belegt werden konnte, wurde in dieser Arbeit untersucht, inwiefern eine ordinale klinische Schlaganfallschwereskala verwendet werden kann, um das optimale Transportziel für prähospital versorgte Patienten mit vermutetem ischämischem Schlaganfall zu bestimmen. Im Gegensatz zu Vorarbeiten anderer Gruppen wurden hierbei nicht nur Patienten mit nachgewiesenem proximalem Gefäßverschluss, sondern solche mit unbekanntem Gefäßstatus berücksichtigt. Wir verwendeten hierfür ein speziell zur Beantwortung dieser Fragestellung neu entwickeltes und in MATLAB implementiertes probabilistisches Simulationsmodell, welches die Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Ergebnis (mRS 0 – 2) als Funktion von demographischen, klinischen und geographischen Faktoren berechnete. Die Ergebnisse der Simulationen in abstrakten geographischen Szenarien legten nahe, dass die Bestimmung des Transportziels anhand einer ordinalen Schlaganfallschwereskala möglich ist und zu einem klinischen Zusatznutzen gegenüber der Verwendung einer dichotomen Skala führt.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben zitierten und auf den folgenden Seiten in diese Habilitationsschrift eingebundenen Arbeit (Schlemm et al., 2017a):

Background and Purpose Patients with acute ischemic stroke (AIS) and large vessel occlusion may benefit from direct transportation to an endovascular capable comprehensive stroke center (mothership approach) as opposed to direct transportation to the nearest stroke unit without endovascular therapy (drip and ship approach). The optimal transport strategy for patients with AIS and unknown vessel status is uncertain. The rapid arterial occlusion evaluation scale (RACE, scores ranging from 0 to 9, with higher scores indicating higher stroke severity) correlates with

the National Institutes of Health Stroke Scale and was developed to identify patients with large vessel occlusion in a prehospital setting. We evaluate how the RACE scale can help to inform prehospital triage decisions for AIS patients.

Methods In a model-based approach, we estimate probabilities of good outcome (modified Rankin Scale score of ≤ 2 at 3 months) as a function of severity of stroke symptoms and transport times for the mothership approach and the drip and ship approach. We use these probabilities to obtain optimal RACE cutoff scores for different transfer time settings and combinations of treatment options (time-based eligibility for secondary transfer under the drip and ship approach, time-based eligibility for thrombolysis at the comprehensive stroke center under the mothership approach).

Results In our model, patients with AIS are more likely to benefit from direct transportation to the comprehensive stroke center if they have more severe strokes. Values of the optimal RACE cutoff scores range from 0 (mothership for all patients) to >9 (drip and ship for all patients). Shorter transfer times and longer door-to-needle and needle-to-transfer (door out) times are associated with lower optimal RACE cutoff scores.

Conclusions Use of RACE cutoff scores that take into account transport times to triage AIS patients to the nearest appropriate hospital may lead to improved outcomes. Further studies should examine the feasibility of translation into clinical practice.

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores.

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281.

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores.

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores.

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores.

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores.

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores.

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores.

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores.

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281

Schlemm, E., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M., Schlemm, L.

Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients with Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. ONLINE SUPPLEMENT

Stroke. 2017;48:2184-2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017281.

2.2 Auswirkungen der Verwendung prähospitaler klinischer Triagekalen auf Ressourcennutzung und Behandlungsverzögerung

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment. *Stroke*. 2018;49:439-446. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019431>

Nachdem wir in der ersten Arbeit die Auswirkungen von prähospitaler Triage auf Basis einer klinischen Schlaganfallschwereskala auf die Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Ergebnis untersucht haben, wurden die Resultate in dieser Arbeit um eine Untersuchung der Auswirkungen auf Parameter der Gesundheitsversorgung aus einer systemischen Perspektive ergänzt. Insbesondere wurde mit einem computationalen Modell die Änderung der in primären und sekundären Schlaganfallzentren zu versorgenden Patientenvolumina, die Belegungszeit der Notarzteinsatzfahrzeuge sowie die Verzögerung bis zum Beginn der Thrombolyse für Schlaganfallpatienten ohne proximalen Gefäßverschluss für Triagestrategien basierend auf verschiedenen festen Schlaganfallschwereskala-Trennwerten untersucht.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben zitierten und auf den folgenden Seiten in diese Habilitationsschrift eingebundenen Arbeit (Schlemm et al., 2018):

Background and Purpose Prehospital stroke severity scales may help to triage acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion (LVO) for direct transportation to a comprehensive stroke center. The impact on resource use and time to reperfusion treatment for patients with and without LVO is unknown.

Methods Based on empirical distributions of stroke symptom severity, prehospital delay times, and stroke symptom severity-dependent likelihood of LVO, we simulate prehospital incidents of stroke-like symptoms in abstract geographical environments to estimate the impact of prehospital triage strategies based on different cutoffs of the rapid arterial occlusion evaluation scale.

Results Compared with transporting each patient to the nearest stroke center, implementation of a prehospital triage strategy based on a rapid arterial occlusion evaluation scale cutoff score ≥ 5 is associated with more patients with suspected acute stroke at comprehensive stroke centers

and less patients at primary stroke centers (+11.7% [95% confidence interval: +8.1% to +15.3%] and -18.4% [-19.1% to -17.7%], respectively). Mean time to groin puncture is reduced by 29.6 minutes (-35.2 to -24.7 minutes) while mean time to thrombolysis does not change significantly (± 0.0 minutes [-0.3 to +0.3 minutes]). The total number of secondary transfers is reduced by 60.9% (-62.8% to -59.0%); mean time of ambulance use per patient is unchanged. Results are robust with regards to variation in model parameters.

Conclusions Implementation of prehospital triage based on stroke severity scales would have strong impact on patient flow and distribution. The benefit of earlier thrombectomy for patients with LVO may outweigh the harm associated with delayed access to thrombolysis for some patients without LVO. Randomized trials using clinical stroke severity scales as a triage tool are needed to confirm our findings.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment. SUPPLEMENTAL MATERIAL.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment. SUPPLEMENTAL MATERIAL.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment. SUPPLEMENTAL MATERIAL.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment. SUPPLEMENTAL MATERIAL.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment. SUPPLEMENTAL MATERIAL.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment. SUPPLEMENTAL MATERIAL.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment. SUPPLEMENTAL MATERIAL.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

Schlemm, L., Ebinger, M., Nolte, C.H., Endres, M.

Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment. SUPPLEMENTAL MATERIAL.

Stroke. 2018;49:439-446. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019431.

2.3 Abschätzung des klinischen Nutzens verbesserter prähospitaler Triageskalen

Schlemm, L., Schlemm, E.

Clinical benefit of improved Prehospital stroke scales to detect stroke patients with large vessel occlusions: results from a conditional probabilistic model.

BMC Neurology. 2018;18(16):1-5.

<https://doi.org/10.1186/s12883-018-1021-8>

In Fortführung der vorherigen Arbeiten haben wir uns mit der Frage beschäftigt, wie das Ausmaß des klinischen Zusatznutzens zu quantifizieren wäre, wenn den Algorithmen zur Bestimmung des optimalen Transportziels von Patienten mit vermutetem ischämischem Schlaganfall und unbekanntem Gefäßstatus verlässlichere Informationen über das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit eines proximalen Gefäßverschlusses zu Grunde gelegt werden könnten. Diese Frage ist insbesondere unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten und dem Aspekt der Bereitstellung von begrenzten finanziellen Ressourcen für die Entwicklung und Erprobung genauerer Skalen und von Geräten zur Detektion eines proximalen Gefäßverschlusses relevant.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben zitierten und auf den folgenden Seiten in diese Habilitationsschrift eingebundenen Arbeit (Schlemm and Schlemm, 2018):

Background Clinical scales to detect large vessel occlusion (LVO) may help to determine the optimal transport destination for patients with suspected acute ischemic stroke (AIS). The clinical benefit associated with improved diagnostic accuracy of these scales has not been quantified.

Methods We used a previously reported conditional model to estimate the probability of good outcome (modified Rankin scale score ≤ 2) for patients with AIS and unknown vessel status occurring in regions with greater proximity to a primary than to a comprehensive stroke center. Optimal rapid arterial occlusion evaluation (RACE) scale cutoff scores were calculated based on time-dependent effect-size estimates from recent randomized controlled trials. Probabilities of good outcome were compared between a triage strategy based on these cutoffs and a strategy based on a hypothetical perfect LVO detection tool with 100% diagnostic accuracy.

Results In our model, the additional benefit of a perfect LVO detection tool as compared to optimal transport-time dependent RACE cutoff scores ranges from 0 to 5%. It is largest for

patients with medium stroke symptom severity (RACE score 5) and in geographic environments with longer transfer time between the primary and comprehensive stroke center.

Conclusions Based on a probabilistic conditional model, the results of our simulation indicate that more accurate prehospital clinical LVO detections scales may be associated with only modest improvements in the expected probability of good outcome for patients with suspected acute ischemic stroke and unknown vessel status.

Schlemm, L., Schlemm, E.

Clinical benefit of improved Prehospital stroke scales to detect stroke patients with large vessel occlusions: results from a conditional probabilistic model.

BMC Neurology. 2018;18(16):1-5. DOI: 10.1186/s12883-018-1021-8.

Schlemm, L., Schlemm, E.

Clinical benefit of improved Prehospital stroke scales to detect stroke patients with large vessel occlusions: results from a conditional probabilistic model.

BMC Neurology. 2018;18(16):1-5. DOI: 10.1186/s12883-018-1021-8.

Schlemm, L., Schlemm, E.

Clinical benefit of improved Prehospital stroke scales to detect stroke patients with large vessel occlusions: results from a conditional probabilistic model.

BMC Neurology. 2018;18(16):1-5. DOI: 10.1186/s12883-018-1021-8.

Schlemm, L., Schlemm, E.

Clinical benefit of improved Prehospital stroke scales to detect stroke patients with large vessel occlusions: results from a conditional probabilistic model.

BMC Neurology. 2018;18(16):1-5. DOI: 10.1186/s12883-018-1021-8.

Schlemm, L., Schlemm, E.

Clinical benefit of improved Prehospital stroke scales to detect stroke patients with large vessel occlusions: results from a conditional probabilistic model.

BMC Neurology. 2018;18(16):1-5. DOI: 10.1186/s12883-018-1021-8.

Schlemm, L., Schlemm, E.

Clinical benefit of improved Prehospital stroke scales to detect stroke patients with large vessel occlusions: results from a conditional probabilistic model. Additional Files.

BMC Neurology. 2018;18(16):1-5. DOI: 10.1186/s12883-018-1021-8.

Schlemm, L., Schlemm, E.

Clinical benefit of improved Prehospital stroke scales to detect stroke patients with large vessel occlusions: results from a conditional probabilistic model. Additional Files.

BMC Neurology. 2018;18(16):1-5. DOI: 10.1186/s12883-018-1021-8.

2.4 Kosten-Nutzen-Analyse hypothetischer Instrumente zur Schlaganfalldetektion in Echtzeit

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00814>

Neben der genaueren Charakterisierung verschiedener Aspekte der prähospitalen Triage von Patienten mit vermutetem ischämischen Schlaganfall beschäftigten wir uns mit der Frage, wie sich die zeitliche Behandlungsverzögerung durch Verkürzung spezifischer prähospitaler Zeitintervalle, insbesondere der Zeit von Auftreten der Schlaganfallsymptome bis zur Alarmierung der Rettungsdienste, reduzieren lässt. In der ersten Arbeit zu diesem Themenkomplex untersuchten wir die Kosten-Effektivität von potentiell zu entwickelnden Geräten zur Echtzeitdetektion von akuten ischämischen Schlaganfällen bei Hochrisikopatienten. Analog zu der Rationale des vorherigen Projektes (Schlemm and Schlemm, 2018) dienen die Ergebnisse dieser Arbeit als Grundlage für informierte Entscheidungen über die Ressourcenallokation für die Entwicklung solcher neuartiger Geräte.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben zitierten und auf den folgenden Seiten in diese Habilitationsschrift eingebundenen Arbeit (Schlemm, 2018):

Background Ischaemic stroke remains a significant contributor to permanent disability world-wide. Therapeutic interventions for acute ischaemic stroke (AIS) are available, but need to be administered early after symptom onset in order to be effective. Currently, one of the main factors responsible for poor clinical outcome is an unnecessary long time between symptom onset and arrival at a hospital (pre-hospital delay). In the future, technological devices with the capability of real-time detection of AIS may become available. The health economic implications of such devices have not been explored.

Methods We developed a novel probabilistic model to estimate the maximally allowable annual costs of different hypothetical real-time AIS detection devices in different populations given currently accepted willingness-to-pay thresholds. Distributions of model parameters were

extracted from the literature. Effectiveness of the intervention was quantified as reduction in disability-adjusted life-years associated with faster access to thrombolysis and mechanical thrombectomy. Incremental costs were calculated from a societal perspective including acute treatment costs and long-term costs for nursing care, home help, and loss of production. The impact of individual model parameters was explored in one-way and multi-way sensitivity analyses.

Results The model yields significantly shorter prehospital delays and a higher proportion of acute ischaemic patients that fulfill the time-based eligibility criteria for thrombolysis or mechanical thrombectomy in the scenario with a real-time stroke detection device as compared to the control scenario. Depending on the sociodemographic and geographic characteristics of the study population and operating characteristics of the device, the maximally allowable annual cost for the device to operate in a cost-effective manner assuming a willingness-to-pay threshold of GBP 30.000 ranges from GBP 22.00 to GBP 9,952.00. Considering the results of multiway sensitivity analyses, the upper bound increases to GBP 29,449.10 in the subgroup of young patients with a very high annual risk of ischaemic stroke (50 years/20% annual risk)..

Conclusions Data from probabilistic modeling suggest that real-time AIS detection devices can be expected to be cost-effective only for a small group of highly selected individuals.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices.

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices. ONLINE SUPPLEMENT

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices. ONLINE SUPPLEMENT

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices. ONLINE SUPPLEMENT
Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices. ONLINE SUPPLEMENT

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices. ONLINE SUPPLEMENT

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices. ONLINE SUPPLEMENT

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices. ONLINE SUPPLEMENT

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices. ONLINE SUPPLEMENT

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

Schlemm, L.

Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection—A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices. ONLINE SUPPLEMENT

Frontiers in Neurology. 2018;9(814):1-13. DOI: 10.3389/fneur.2018.00814.

2.5 Zugang zur Thrombolysie für gebietsfremde und gebietsansässige Schlaganfallpatienten

Schlemm, L., Turc, G., Audebert, H.J., Ebinger, M.

Access to Thrombolysis for Non-Resident and Resident Stroke Patients—A Registry-Based Comparative Study from Berlin.

Frontiers in Neurology. 2017;8(319):1-7.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00319>

In der letzten in dieser Habilitationsschrift eingebundenen Arbeit zu dem Themenkomplex der Reduktion der prähospitalen Behandlungsverzögerung analysierten wir den Zugang zur Thrombolysie bei akuten Schlaganfallpatienten, die prähospital durch das Team des Schlaganfall-Einsatzmobils (STEMO) untersucht und ggf. behandelt wurden. Hierbei verglichen wir die Gruppe von Schlaganfallpatienten mit festem Wohnsitz in Berlin mit der Gruppe von Schlaganfallpatienten mit festem Wohnsitz außerhalb Berlins und leiteten aus den Unterschieden der prähospitalen Behandlungsverzögerung sowie den demographischen Charakteristika beider Gruppen Empfehlungen zur Ausgestaltung von öffentlichen Informationskampagnen über Schlaganfallsymptome und die Dringlichkeit ihrer ärztlichen Versorgung ab.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben zitierten und auf den folgenden Seiten in diese Habilitationsschrift eingebundenen Arbeit (Schlemm et al., 2017b):

Objectives Stroke can happen to people away from home. It is unknown whether non-resident and resident stroke patients have equal access to thrombolysis.

Methods Consecutive patients cared for by the Stroke Emergency Mobile between 2011 and 2016 after prompting suspicion of acute stroke during the emergency call were included in our registry. Patients were categorized as residents or non-residents based on their main address. Clinical characteristics, thrombolysis rates, and time intervals from symptom onset/last seen well to alarm and to thrombolysis were compared between groups adjusting for age, pre-stroke modified Rankin Scale (mRS) score, and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score.

Results Of 4,254 patients for whom a stroke dispatch was activated, 2,451 had ischemic or hemorrhagic strokes, including 73 non-residents. Non-resident stroke patients were younger (median 69.4 vs. 76.6 years, $p < 0.001$), had less pre-stroke disability (mRS ≥ 2 : 17.8 vs. 47.5%,

$p < 0.001$) and less severe strokes (median NIHSS 4 vs. 5, $p = 0.02$). Thrombolysis rates were higher in non-residents (30.9 vs. 22.0% of ischemic stroke patients, $p = 0.04$) and emergency calls were made faster (symptom onset/last seen-well-to-alarm time 35 vs. 144 min, $p = 0.04$). A lower proportion of non-residents had unknown time of symptom onset (21.9 vs. 46.4%, $p < 0.001$). For patients with known time of symptom onset, thrombolysis rates, and prehospital delays were similar among non-residents and residents.

Conclusions In this study, non-resident stroke patients had higher rates of thrombolysis than residents. This may be explained by a lower proportion of patients with unknown time of symptom onset.

Schlemm, L., Turc, G., Audebert, H.J., Ebinger, M.

Access to Thrombolysis for Non-Resident and Resident Stroke Patients—A Registry-Based Comparative Study from Berlin.

Frontiers in Neurology. 2017;8(319):1-7. DOI: 10.3389/fneur.2017.00319.

Schlemm, L., Turc, G., Audebert, H.J., Ebinger, M.

Access to Thrombolysis for Non-Resident and Resident Stroke Patients—A Registry-Based Comparative Study from Berlin.

Frontiers in Neurology. 2017;8(319):1-7. DOI: 10.3389/fneur.2017.00319.

Schlemm, L., Turc, G., Audebert, H.J., Ebinger, M.

Access to Thrombolysis for Non-Resident and Resident Stroke Patients—A Registry-Based Comparative Study from Berlin.

Frontiers in Neurology. 2017;8(319):1-7. DOI: 10.3389/fneur.2017.00319.

Schlemm, L., Turc, G., Audebert, H.J., Ebinger, M.

Access to Thrombolysis for Non-Resident and Resident Stroke Patients—A Registry-Based Comparative Study from Berlin.

Frontiers in Neurology. 2017;8(319):1-7. DOI: 10.3389/fneur.2017.00319.

Schlemm, L., Turc, G., Audebert, H.J., Ebinger, M.

Access to Thrombolysis for Non-Resident and Resident Stroke Patients—A Registry-Based Comparative Study from Berlin.

Frontiers in Neurology. 2017;8(319):1-7. DOI: 10.3389/fneur.2017.00319.

Schlemm, L., Turc, G., Audebert, H.J., Ebinger, M.

Access to Thrombolysis for Non-Resident and Resident Stroke Patients—A Registry-Based Comparative Study from Berlin.

Frontiers in Neurology. 2017;8(319):1-7. DOI: 10.3389/fneur.2017.00319.

Schlemm, L., Turc, G., Audebert, H.J., Ebinger, M.

Access to Thrombolysis for Non-Resident and Resident Stroke Patients—A Registry-Based Comparative Study from Berlin.

Frontiers in Neurology. 2017;8(319):1-7. DOI: 10.3389/fneur.2017.00319.

3. Diskussion

3.1 Prähospitale Triagestrategien

Ad 1 Vor Etablierung der mechanischen Thrombektomie als ergänzendes Therapieverfahren für Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall und proximalem Gefäßverschluss lautete die Empfehlung, alle Patienten in das nächstgelegene Krankenhaus mit Möglichkeit der Thrombolysetherapie zu transportieren. Die Rationale für diese Empfehlung war insbesondere das Bestreben, den Beginn der intravenösen Thrombolyse nicht zu verzögern. Seit Nachweis der Überlegenheit der endovaskulären Versorgung bei Vorliegen eines angiographisch zu rekanalisierenden Thrombus stellt sich die Frage, welche Patienten mit vermutetem akutem ischämischem Schlaganfall und unbekanntem Gefäßstatus nicht in das nächstgelegene *primary stroke center* (PSC), sondern direkt in ein, ggf. auch weiter entfernt liegendes, *comprehensive stroke center* (CSC) transportiert werden sollten. Holodinsky und Kollegen veröffentlichten Anfang 2017 die Ergebnisse eines konditionalen probabilistischen Modells, in dem sie zeigten, dass für Schlaganfallpatienten mit proximalem Gefäßverschluss unter gewissen geographischen Bedingungen ein besseres funktionelles Ergebnis zu erwarten ist, wenn direkt ein CSC angesteuert wird (Holodinsky et al., 2017, Milne et al., 2017). Diese Arbeit etablierte die Methodik der mathematischen Modellierung für die Problemstellung der prähospitalen Triage von Schlaganfallpatienten (Holodinsky et al., 2018a), war jedoch aufgrund der Tatsache, dass nur Patienten mit bekanntem Gefäßstatus in dem Modell berücksichtigt wurden, nicht für die klinische Praxis nutzbar. In unserer im Jahr 2017 veröffentlichten Arbeit entwickelten wir als erste Gruppe ein probabilistisches Modell, das die Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Ergebnis auch für Schlaganfallpatienten mit unbekanntem Gefäßstatus abzuschätzen vermochte, und damit eine signifikante Verbesserung der zuvor bestehenden Modelle darstellte (Schlemm et al., 2017a). Darüber hinaus liegt eine zusätzliche Stärke des von uns entwickelten Modells in der Wahl der für die Operationalisierung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines proximalen Gefäßverschlusses als Funktion der Schlaganfallschwere verwendeten Skala: die *rapid arterial occlusion evaluation scale* (RACE-Skala) ist einerseits im prähospitalen Bereich validiert und konfirmiert (Perez de la Ossa et al., 2014), und erlaubt andererseits durch ihre relativ hohe Zahl an Abstufungen der Schlaganfallschwere (Punktwerte 0 - 9) einen hohen Grad an Granularität bei der Berücksichtigung der im individuellen Fall vorliegenden geographischen Bedingungen. In der Zwischenzeit wurde von der Gruppe um Holodinsky ein erweitertes Modell vorgestellt, welches ebenfalls Patienten mit unbekanntem Gefäßstatus berücksichtigt, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines proximalen Gefäßverschlusses jedoch nur auf einer dichotomen Skala quantifiziert (Holodinsky et al., 2018b). Für die Anwendung unseres Modells mit individuell angepassten variablen Trennwerten einer hochauflösenden

klinischen Schlaganfallschwereskala als Teil eines prähospitalen klinischen Triage-Algorithmus wäre die Integration unseres Modells in eine mobile Anwendungssoftware oder eine zentrale Informationstechnologiestruktur, die z.B. bei den Leitstellen angesiedelt sein könnte, notwendig. Die Machbarkeit der Umsetzung unseres Modells in eine solche interaktive Anwendung wurde hierbei vor kurzem bereits demonstriert (Ali et al., 2018). Vor Überprüfung der Überlegenheit einer Triagestrategie mit variablen Trennwerten im Vergleich zu festen Trennwerten in prospektiven klinischen Studien sollte aufgrund der inhärent höheren Komplexität sowie der zu erwartenden potentiell höheren Kosten eine Abschätzung des zu erzielenden Grenznutzens in unterschiedlichen Populationen und Regionen erfolgen.

Ad 2 Abstrakte theoretische Überlegungen legen den Schluss nahe, dass die Implementierung prähospitaler Triagestrategien notwendigerweise zu einer Erhöhung der Schlaganfall-Fallzahlen in CSCs und zu einer Reduktion der Schlaganfall-Fallzahlen in PSCs führt, sofern eine Identifikation von Patienten mit proximalen Gefäßverschlüssen nicht mit 100% Spezifität erfolgt. Die in der praktischen Anwendung am unproblematischsten umsetzbare Möglichkeit der Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines proximalen Gefäßverschlusses sind für den prähospitalen Bereich optimierte Schlaganfallschwereskalen, welche jedoch stets einen gewissen Anteil an falsch negativen und falsch positiven Resultaten aufweisen (Heldner et al., 2016, Smith et al., 2018). Vor der Implementierung von klinischen Schlaganfallschwereskalen zur Triagierung von Patienten mit Schlaganfallsymptomen und unbekanntem Gefäßstatus ist daher eine möglichst genaue Abschätzung der Auswirkungen auf die zu versorgenden Patientenvolumina in den unterschiedlichen Krankenhaustypen notwendig, um den Betreibern entsprechende antizipatorische organisatorische Anpassungen zu ermöglichen. Die Ergebnisse unserer Studie erlaubten erstmals, die Effekte der prähospitalen Triage auf den Anteil von Patienten mit vermutetem akutem ischämischem Schlaganfall, die in CSCs und PSCs behandelt werden; die Häufigkeit von Sekundärverlegungen; sowie die Gesamtbelegungszeit der Rettungswagen in unterschiedlichen geographischen Szenarien (städtische vs. ländliche Umgebung; hoher vs. niedriger Anteil an CSCs) abzuschätzen (Schlemm et al., 2018). Unter der Annahme der Verwendung eines festen Trennwertes von fünf Punkten auf der RACE-Skala konnten wir die Zunahme der Patienten in CSCs mit +12% und die Abnahme in PSCs mit -18% berechnen, wobei diese relativen Änderungswerte stark mit der gewählten Höhe des Trennwertes sowie den dem Modell zugrunde gelegten geographischen Parametern korrelierten. Kenntnisse der relativen Veränderungen als Folge der prähospitalen Triage sind von Bedeutung, um in CSCs die notwendigen Ressourcen bereitzuhalten und einem *overcrowding* vorzubeugen. Von mindestens ebenso großer Bedeutung ist, Maßnahmen zu ergreifen um trotz verringerter Fallzahlen in den PSCs die Behandlungsqualität, die Erfahrungen im Umgang mit

Komplikationen der Thrombolyse und Kenntnisse in der Durchführung multimodaler Bildgebung zu erhalten und weiter auszubauen (Heuschmann et al., 2003). Insbesondere wäre darauf zu achten, dass PSCs nicht aufgrund zu niedriger jährlicher Fallzahlen die Zertifizierung für die Thrombolysebehandlung verlieren (Nabavi et al., 2015), was in der Folge zu dem paradoxen Effekt einer qualitativ schlechteren Schlaganfallversorgung der lokalen Bevölkerung führen könnte.

Ad 3 Wie unter Punkt 2 dargestellt, kann die Implementierung prähospitaler Triagestrategien basierend auf klinischen Schlaganfallschwereskalen unerwünschte versorgungssituative Effekte im Gesundheitsbereich bedingen. Solche negativen Nebeneffekte ließen sich minimieren, wenn Triageinstrumente mit höherer Sensitivität und Spezifität zur Verfügung stünden. Die momentan vorliegenden Erfahrungen deuten jedoch darauf hin, dass die Genauigkeit klinischer Skalen nur bis zu einem gewissen Grade verbessert werden kann (Turc et al., 2016), so dass zu einer weiteren Reduktion falsch positiver und falsch negativer Testergebnisse neuere technische Entwicklungen erprobt werden müssen. Als Goldstandard ist hierbei nach aktuellem Kenntnisstand die prähospital durchführbare Computertomographie und -angiographie anzusehen, welche jenseits der Bestimmung des Gefäßstatus des Patienten (proximaler Gefäßverschluss ja / nein) unabhängig von der Schlaganfallschwere auch den Ausschluss von in der Bildgebung detektierbarer Kontraindikationen für die Thrombolyse, insbesondere einer intrakraniellen Blutung, und damit den Beginn dieser potentiell rekanalisierenden Maßnahme noch vor Erreichen des Krankenhauses, ermöglicht (Wendt et al., 2015, Kettner et al., 2017, Fassbender et al., 2017). Es hat sich jedoch gezeigt, dass dieser Ansatz der CT-gestützten prähospitalen Thrombolyse und Triage unter logistischen und finanziellen Gesichtspunkten wahrscheinlich nur unter der Voraussetzung bestimmter geographischer und versorgungstruktureller Rahmenbedingungen kosteneffektiv einsetzbar sein wird (Gyrd-Hansen et al., 2015). Eine Alternative könnten daher kleinere und tragbare Apparate, ggf. in Kombination mit weiter entwickelten klinischen Schlaganfallschwereskalen darstellen, die zwar nicht den Beginn der prähospitalen Thrombolyse ermöglichen, jedoch eine höhere Genauigkeit für die Identifikation von Patienten mit proximalem Gefäßverschluss aufweisen und damit bessere Triageentscheidungen erlauben. Um informierte Entscheidungen über mögliche Investitionen von knappen Ressourcen wie Zeit und finanziellen Mitteln in die (Weiter-)entwicklung von prähospitalen Triageinstrumenten und -apparaten treffen zu können, ist eine vorherige Abschätzung des zu erwartenden klinischen Nutzens im Vergleich zu aktuell verfügbaren Skalen notwendig. Mithilfe eines probabilistischen konditionalen Modells konnten wir diesen zu erwartenden inkrementellen klinischen Nutzen abschätzen und zeigen, dass verbesserte klinische Triageskalen in Abhängigkeit von den vor Ort vorliegenden Transportzeiten sowie der Verteilung der Schlaganfallschweregrade nur mit einer

geringgradigen Erhöhung der geschätzten mittleren Wahrscheinlichkeit für ein gutes funktionelles Ergebnis (mRS 0–2) von maximal ~5% einhergehen (Schlemm and Schlemm, 2018). Der höchste Zugewinn wurde hierbei für Patienten mit mittlerer Schlaganfallschwere beobachtet, da für diese die Assoziation von Schlaganfallschwere und Gefäßstatus die höchste Ambiguität aufweist (binäre Shannon-Entropie: $-p \times \log_2 p - (1-p) \times \log_2 (1-p)$: $\sim 1,00$ für $p_{LVO} = 0,5$).

3.2 Prähospitale Behandlungsverzögerung

Ad 4 Neben der möglichst akkuraten Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines proximalen Gefäßverschlusses und dem direkten Transport des Patienten in die mit Hilfe dieser Information bestimmte geeignetste primäre Versorgungseinrichtung stellt die Reduktion der Zeitverzögerung vom erstmaligen Auftreten der Symptome bis zur Alarmierung des Rettungsdienstes einen weiteren Ansatzpunkt zur Verkürzung der Verzögerung bis zum Beginn einer rekanalisierenden Therapie dar. Im Gegensatz zu Fortschritten bei den intrahospitalen Prozessen, die in den vergangenen Jahren erreicht werden konnten, haben sich Behandlungsverzögerungen, die auf prähospitale Abläufe zurückzuführen sind, kaum geändert (Pulvers and Watson, 2017). Ursächlich für solche prähospitalen Verzögerungen sind insbesondere zwei Faktoren: Einerseits werden Schlaganfallsymptome und die Dringlichkeit Ihrer medizinischen Abklärung und Behandlung von den Patienten bzw. von Verwandten und Passanten nicht rechtzeitig erkannt (Pulvers and Watson, 2017). Andererseits können Schlaganfälle im Schlaf auftreten, sodass Patienten die Symptome erst nach Erwachen mit zeitlicher Verzögerung erkennen (Thomalla and Gerloff, 2015). In der Vergangenheit durchgeführte Bemühungen zur Reduktion dieser Verzögerungen durch öffentliche Informationskampagnen zeigten einen gemischten Erfolg (Denti et al., 2017, Metias et al., 2017). Angelehnt an Erfahrungen aus anderen Teilbereichen der Medizin, insbesondere die implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren aus dem Bereich der kardialen Elektrophysiologie, welche eine kontinuierliche Monitorierung von Hochrisikopatienten bezüglich des Auftretens von letalen Herzrhythmusstörungen und ggf. die Abgabe eines therapeutischen Stromstoßes erlauben (Sroubek and Buxton, 2017, Kolodziejczak et al., 2018), hätten Instrumente zur Echtzeit-Detektion von ischämischen Schlaganfällen das Potential, Behandlungsverzögerungen signifikant zu reduzieren und das funktionelle Ergebnis für Schlaganfallpatienten zu verbessern. Zusätzlich zur Reduktion der Behandlungsverzögerung könnten unter Verwendung eines solchen Instruments zudem Patienten mit einem andernfalls unbekanntem Zeitfenster auch ohne Verfügbarkeit eines Kernspintomographen zur multimodalen bildbasierten Abschätzung des Läsionsalters potentiell thrombolytisch behandelt werden. Obgleich solche Instrumente zur Echtzeitdetektion von ischämischen Schlaganfällen derzeit nicht existieren, bieten

die Fortschritte der technologischen Entwicklungen auf den Gebieten der Miniaturisierung, Energiesparsamkeit, automatisierter Analyse großer und komplexer Datensätze und Mensch-Maschinen-Interfaces die Aussicht auf neue Entwicklungen in diesem Bereich in der Zukunft. Mögliche zu diesem Zwecke zum Einsatz kommende Technologien, die derzeit erprobt werden, umfassen implantierbare Ultraschallsonden (Crane and Nadey, 2011, de Jong et al., 2012, Unadkat et al., 2015), automatisierte Bewegungsanalysen (Strommen et al., 2014), Video-Monitoring, Oberflächenelektromyographie (Hu et al., 2012, Li et al., 2014, Li et al., 2015) sowie zerebrale Oximetrie (Flint et al., 2018). Vor der Aufwendung von zeitlichen und finanziellen Ressourcen für die Weiterentwicklung und Erprobung derartiger Instrumente ist das Ausmaß des diesen Kosten gegenüberstehenden zu erwartenden späteren klinischen Nutzens und die operative Effizienz unter Kosten-Nutzen-Gesichtspunkten quantitativ abzuschätzen.

In unserer jüngsten Arbeit konnten wir basierend auf einem neu entwickelten mathematischen Modell, Parametern aus der Literatur und in den westeuropäischen und nordamerikanischen Ländern durch gesellschaftlichen Konsens etablierten Zahlungswilligkeits-Schwellenwerten (*willingness-to-pay thresholds*) herausarbeiten, dass Instrumente zur Schlaganfalldetektion in Echtzeit trotz des theoretisch zu erwartenden Nutzens in Bezug auf die Reduktion der prähospitalen Behandlungsverzögerung und der Eliminierung der Problematik des nicht bekannten Zeitpunkts des erstmaligen Auftretens der Schlaganfallsymptome nur für eine kleine selektierte Gruppe von Patienten mit einem außergewöhnlich hohen jährlichen Risiko für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen kosteneffektiv einsetzbar wären (Schlemm, 2018). Eine Amortisierung der Entwicklungskosten wäre in Anbetracht der sehr kleinen Zielpopulation somit nicht zu erwarten. Über die Aussage in Bezug auf die konkrete Fragestellung hinaus stellt diese Arbeit damit ein Beispiel dar, wie computationale Modelle trotz der in ihnen enthaltenen Unsicherheit bezüglich der Parameter unmittelbar für die Entscheidungsfindung in der Praxis relevante Ergebnisse liefern können.

Ad 5 Wie bereits ausgeführt können Informationskampagnen mit dem Ziel, das schlaganfallspezifische medizinische Wissen in der Bevölkerung zu verbessern, insbesondere in Bezug auf die Notwendigkeit der Behandlung innerhalb eines eng gesteckten Zeitrahmens, als weitere Möglichkeit zur Reduktion der prähospitalen Behandlungsverzögerung angesehen werden. Um solche Kampagnen zielgerichtet ausarbeiten und durchführen zu können, sind detaillierte Kenntnisse über den Zusammenhang von prähospitaler Verzögerung und soziodemographischen Faktoren notwendig. Frühere Studien konnten eine Assoziation von kürzerer prähospitaler Behandlungsverzögerung einerseits und höherer Schlaganfallsschwere und jüngerem Alter andererseits (Maestroni et al., 2008, Faiz et al., 2013, Vidale et al., 2013, Eleonora et al., 2014) nachweisen. Zusätzlich zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem

rascheren Therapiebeginn und höherem sozio-ökonomischem Status (Abilleira et al., 2011, Yang et al., 2014) und nicht-schwarzer Ethnie (Addo et al., 2012, Springer et al., 2017). Im Jahr 2017 nutzten wir prospektiv gesammelte Daten von Schlaganfallpatienten, die im Schlaganfalleinsatz-Mobil (STEMO) prähospital behandelt wurden, um Unterschiede in der Thrombolyse-Rate sowie der Zeit vom Auftreten der Symptome bis zur Alarmierung des Rettungsdienstes zwischen gebietsfremden und gebietsansässigen Schlaganfallpatienten zu untersuchen (Schlemm et al., 2017b). Hierbei konnten wir bei gebietsfremden Schlaganfallpatienten eine um neun Prozentpunkte höhere Thrombolyse-Rate nachweisen, die sich nicht allein durch die untersuchten demographischen Faktoren (Alter) und Schlaganfallschwere erklären ließ. Als Erklärung für den residualen Unterschied zwischen den beiden Gruppen fand sich eine verkürzte Zeit zwischen Auftreten der Schlaganfallsymptome und Alarmierung des Rettungsdienstes in der Gruppe der gebietsfremden Schlaganfallpatienten, was möglicherweise auf das erhöhte Aktivitätslevel mit regelmäßigen zwischenmenschlichen Interaktionen im Tagesverlauf zurückzuführen war. Die Ergebnisse unserer Arbeit liefern damit indirekte Hinweise darauf, dass eine schnelle Alarmierung des Rettungsdienstes mit einer erhöhten Thrombolyserate assoziiert ist und dass sich Informationskampagnen, die schwerpunktmäßig die Notwendigkeit der raschen Alarmierung des Rettungsdienstes bei Schlaganfallsymptomen zu vermitteln suchen, vorzugsweise an Personen mit relativ wenigen geplanten zwischenmenschlichen Kontakten im Tagesverlauf, z.B. alleinstehende Personen ohne regelmäßige Erwerbstätigkeit, richten sollten um einen größtmöglichen Effekt zu erzielen.

4. Zusammenfassung und Ausblick

In den fünf in diese Habilitationsschrift eingebunden Arbeiten haben wir Ergebnisse vorgestellt, die dazu verwendet werden können, den Zugang zu rekanalisierenden Maßnahmen für Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, d.h. zur intravenösen Thrombolyse und zur mechanischen Thrombektomie, zu verbessern. Wir haben die klinischen Auswirkungen von prähospitaler Triage auf Basis klinischer Schlaganfallschwereskalen abgeschätzt und mit dem Vorschlag, individualisierte variable Trennwerte anstatt eines festen Trennwertes zu verwenden, eine konzeptionelle Weiterbildung bestehender Algorithmen entwickelt. Zusätzlich wurden die Auswirkungen prähospitaler Triage unter Gesichtspunkten der Ressourcenallokation systembezogen untersucht und die kosteneffektive Einsetzbarkeit zukünftig zu erwartender technischer Neuerungen im Bereich der prähospitalen Triage einerseits sowie für die Reduktion der prähospitalen Behandlungsverzögerung durch Echtzeit-Detektion von ischämischen Schlaganfällen andererseits quantitativ abgeschätzt. Abgerundet wurde die Arbeiten in dieser Schrift mit einer Untersuchung zu Unterschieden der prähospitalen Behandlungsverzögerung in einer großen prospektiven Kohorte von prähospital behandelten Schlaganfallpatienten.

Die im Bereich der prähospitalen Triage vorgestellten Ergebnisse sind zukünftig um eine gesamtheitliche vergleichende Betrachtung der zunehmend komplexeren Strategien hinsichtlich des inkrementellen Zuwachses an Reduktion von Behinderung in einer populationsbasierten Untersuchung zu ergänzen, bevor die aus den probabilistischen computationalen Modellen abgeleiteten Abschätzungen perspektivisch einer Validierung in prospektiven klinischen Studien unterworfen werden sollten.

5. Literaturangaben

- ABILLEIRA, S., LUCENTE, G., RIBERA, A., PERMANYER-MIRALDA, G. & GALLOFRE, M. 2011. Patient-related features associated with a delay in seeking care after stroke. *Eur J Neurol*, 18, 850-6.
- ADAMS, H. P., JR., BENDIXEN, B. H., KAPPELLE, L. J., BILLER, J., LOVE, B. B., GORDON, D. L. & MARSH, E. E., 3RD 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, 35-41.
- ADDO, J., AYIS, S., LEON, J., RUDD, A. G., MCKEVITT, C. & WOLFE, C. D. 2012. Delay in presentation after an acute stroke in a multiethnic population in South London: the South London Stroke Register. *J Am Heart Assoc*, 1, e001685.
- ALBERS, G. W., CLARK, W. M., MADDEN, K. P. & HAMILTON, S. A. 2002. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*, 33, 493-5.
- ALI, A., ZACHRISON, K. S., ESCHENFELDT, P. C., SCHWAMM, L. H. & HUR, C. 2018. Optimization of Prehospital Triage of Patients With Suspected Ischemic Stroke. *Stroke*, 49, 2532-2535.
- BERKHEMER, O. A., FRANSEN, P. S., BEUMER, D., VAN DEN BERG, L. A., LINGSMA, H. F., YOO, A. J., SCHONEWILLE, W. J., VOS, J. A., NEDERKOORN, P. J., WERMER, M. J., VAN WALDERVEEN, M. A., STAALS, J., HOFMEIJER, J., VAN OOSTAYEN, J. A., LYCKLAMA A NIJEHOLT, G. J., BOITEN, J., BROUWER, P. A., EMMER, B. J., DE BRUIJN, S. F., VAN DIJK, L. C., KAPPELLE, L. J., LO, R. H., VAN DIJK, E. J., DE VRIES, J., DE KORT, P. L., VAN ROOIJ, W. J., VAN DEN BERG, J. S., VAN HASSELT, B. A., AERDEN, L. A., DALLINGA, R. J., VISSER, M. C., BOT, J. C., VROOMEN, P. C., ESHGHI, O., SCHREUDER, T. H., HEIJBOER, R. J., KEIZER, K., TIELBEEK, A. V., DEN HERTOOG, H. M., GERRITS, D. G., VAN DEN BERG-VOS, R. M., KARAS, G. B., STEYERBERG, E. W., FLACH, H. Z., MARQUERING, H. A., SPRENGERS, M. E., JENNISKENS, S. F., BEENEN, L. F., VAN DEN BERG, R., KOUDSTAAL, P. J., VAN ZWAM, W. H., ROOS, Y. B., VAN DER LUGT, A., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., MAJOIE, C. B., DIPPEL, D. W. & INVESTIGATORS, M. C. 2015. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372, 11-20.
- BRACARD, S., DUCROCQ, X., MAS, J. L., SOUDANT, M., OPPENHEIM, C., MOULIN, T., GUILLEMIN, F. & INVESTIGATORS, T. 2016. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 15, 1138-47.
- BRODERICK, J. P., PALESCH, Y. Y., DEMCHUK, A. M., YEATTS, S. D., KHATRI, P., HILL, M. D., JAUCH, E. C., JOVIN, T. G., YAN, B., SILVER, F. L., VON KUMMER, R., MOLINA, C. A., DEMAERSCHALK, B. M., BUDZIK, R., CLARK, W. M., ZAIDAT, O. O., MALISCH, T. W., GOYAL, M., SCHONEWILLE, W. J., MAZIGHI, M., ENGELTER, S. T., ANDERSON, C., SPILKER, J., CARROZZELLA, J., RYCKBORST, K. J., JANIS, L. S., MARTIN, R. H., FOSTER, L. D., TOMSICK, T. A. & INTERVENTIONAL MANAGEMENT OF STROKE, I. I. I. 2013. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*, 368, 893-903.
- CAMPBELL, B. C., MERETOJA, A., DONNAN, G. A. & DAVIS, S. M. 2015. Twenty-Year History of the Evolution of Stroke Thrombolysis With Intravenous Alteplase to Reduce Long-Term Disability. *Stroke*, 46, 2341-6.
- CICCONE, A., VALVASSORI, L., NICHELATTI, M., SGOIFO, A., PONZIO, M., STERZI, R., BOCCARDI, E. & INVESTIGATORS, S. E. 2013. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 368, 904-13.
- CLARK, W. M., WISSMAN, S., ALBERS, G. W., JHAMANDAS, J. H., MADDEN, K. P. & HAMILTON, S. 1999. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*, 282, 2019-26.

- CRANE, J. & NADEY, H. 2011. The use of an implantable Doppler flow probe in kidney transplantation: first report in the literature. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 9, 3.
- DE JONG, K. P., BEKKER, J., VAN LAARHOVEN, S., PLOEM, S., VAN RHEENEN, P. F., ALBERS, M. J., VAN DER HILST, C. S. & GROEN, H. 2012. Implantable continuous Doppler monitoring device for detection of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation*, 94, 958-64.
- DENTI, L., CAMINITI, C., SCODITTI, U., ZINI, A., Malferrari, G., ZEDDE, M. L., GUIDETTI, D., BARATTI, M., VAGHI, L., MONTANARI, E., MARCOMINI, B., RIVA, S., IEZZI, E., CASTELLINI, P., OLIVATO, S., BARBI, F., PERTICAROLI, E., MONACO, D., IAFELICE, I., BIGLIARDI, G., VANDELLI, L., GUARESCHI, A., ARTONI, A., ZANFERRARI, C. & SCHULZ, P. J. 2017. Impact on Prehospital Delay of a Stroke Preparedness Campaign: A SW-RCT (Stepped-Wedge Cluster Randomized Controlled Trial). *Stroke*, 48, 3316-3322.
- ELEONORA, I., PATRIZIA, N., ILARIA, R., ALESSANDRA DEL, B., FRANCESCO, A., BENEDETTA, P. & GIOVANNI, P. 2014. Delay in presentation after acute ischemic stroke: the Careggi Hospital Stroke Registry. *Neurol Sci*, 35, 49-52.
- EMBERSON, J., LEES, K. R., 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, R. I., MURRAY, G., OLIVOT, J. M., PARSONS, M., TILLEY, B., TONI, D., TOYODA, K., WAHLGREN, N., WARDLAW, J., WHITELEY, W., DEL ZOPPO, G. J., BAIGENT, C., SANDERCOCK, P., HACKE, W. & STROKE THROMBOLYSIS TRIALISTS' COLLABORATIVE, G. 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. *Lancet*, 384, 1929-35.
- ENGLISH, J. D., YAVAGAL, D. R., GUPTA, R., JANARDHAN, V., ZAIDAT, O. O., XAVIER, A. R., NOGUEIRA, R. G., KIRMANI, J. F. & JOVIN, T. G. 2016. Mechanical Thrombectomy-Ready Comprehensive Stroke Center Requirements and Endovascular Stroke Systems of Care: Recommendations from the Endovascular Stroke Standards Committee of the Society of Vascular and Interventional Neurology (SVIN). *Interv Neurol*, 4, 138-50.
- FAIZ, K. W., SUNDSETH, A., THOMMESSEN, B. & RONNING, O. M. 2013. Prehospital delay in acute stroke and TIA. *Emerg Med J*, 30, 669-74.
- FASSBENDER, K., GROTTA, J. C., WALTER, S., GRUNWALD, I. Q., RAGOSCHKE-SCHUMM, A. & SAVER, J. L. 2017. Mobile stroke units for prehospital thrombolysis, triage, and beyond: benefits and challenges. *Lancet Neurol*, 16, 227-237.
- FLINT, A. C., BHANDARI, S. G., CULLEN, S. P., REDDY, A. V., HSU, D. P., RAO, V. A., PATEL, M., POMBRA, J., EDWARDS, N. J. & CHAN, S. L. 2018. Detection of Anterior Circulation Large Artery Occlusion in Ischemic Stroke Using Noninvasive Cerebral Oximetry. *Stroke*, 49, 458-460.
- FROEHLER, M. T., SAVER, J. L., ZAIDAT, O. O., JAHAN, R., AZIZ-SULTAN, M. A., KLUCZNIK, R. P., HAUSSEN, D. C., HELLINGER, F. R., JR., YAVAGAL, D. R., YAO, T. L., LIEBESKIND, D. S., JADHAV, A. P., GUPTA, R., HASSAN, A. E., MARTIN, C. O., BOZORGCHAMI, H., KAUSHAL, R., NOGUEIRA, R. G., GANDHI, R. H., PETERSON, E. C., DASHTI, S. R., GIVEN, C. A., 2ND, MEHTA, B. P., DESHMUKH, V., STARKMAN, S., LINFANTE, I., MCPHERSON, S. H., KVAMME, P., GROBELNY, T. J., HUSSAIN, M. S., THACKER, I., VORA, N., CHEN, P. R., MONTEITH, S. J., ECKER, R. D., SCHIRMER, C. M., SAUVAGEAU, E., ABOU-CHEBL, A., DERDEYN, C. P., MAIDAN, L., BADRUDDIN, A., SIDDIQUI, A. H., DUMONT, T. M., ALHAJERI, A., TAQI, M. A., ASI, K., CARPENTER, J., BOULOS, A., JINDAL, G., PURI, A. S., CHITALE, R., DESHAIES, E. M., ROBINSON, D. H., KALLMES, D. F., BAXTER, B. W., JUMAA, M. A., SUNENSHINE, P., MAJJHOO, A., ENGLISH, J. D., SUZUKI, S., FESSLER, R. D., DELGADO ALMANDOZ, J. E., MARTIN, J. C., MUELLER-KRONAST, N. H. & INVESTIGATORS, S. 2017. Interhospital Transfer Before Thrombectomy Is Associated With Delayed Treatment and Worse

- Outcome in the STRATIS Registry (Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke). *Circulation*, 136, 2311-2321.
- G. B. D. CAUSES OF DEATH COLLABORATORS 2017. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 390, 1151-1210.
- GBD 2016 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS 2017. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 390, 1211-1259.
- GOYAL, M., DEMCHUK, A. M., MENON, B. K., EESA, M., REMPEL, J. L., THORNTON, J., ROY, D., JOVIN, T. G., WILLINSKY, R. A., SAPKOTA, B. L., DOWLATSHAHI, D., FREI, D. F., KAMAL, N. R., MONTANERA, W. J., POPPE, A. Y., RYCKBORST, K. J., SILVER, F. L., SHUAIB, A., TAMPIERI, D., WILLIAMS, D., BANG, O. Y., BAXTER, B. W., BURNS, P. A., CHOE, H., HEO, J. H., HOLMSTEDT, C. A., JANKOWITZ, B., KELLY, M., LINARES, G., MANDZIA, J. L., SHANKAR, J., SOHN, S. I., SWARTZ, R. H., BARBER, P. A., COUTTS, S. B., SMITH, E. E., MORRISH, W. F., WEILL, A., SUBRAMANIAM, S., MITHA, A. P., WONG, J. H., LOWERISON, M. W., SAJOBI, T. T., HILL, M. D. & INVESTIGATORS, E. T. 2015. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372, 1019-30.
- GOYAL, M., MENON, B. K., VAN ZWAM, W. H., DIPPEL, D. W., MITCHELL, P. J., DEMCHUK, A. M., DAVALOS, A., MAJOIE, C. B., VAN DER LUGT, A., DE MIQUEL, M. A., DONNAN, G. A., ROOS, Y. B., BONAFE, A., JAHAN, R., DIENER, H. C., VAN DEN BERG, L. A., LEVY, E. I., BERKHEMER, O. A., PEREIRA, V. M., REMPEL, J., MILLAN, M., DAVIS, S. M., ROY, D., THORNTON, J., ROMAN, L. S., RIBO, M., BEUMER, D., STOUCH, B., BROWN, S., CAMPBELL, B. C., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., SAVER, J. L., HILL, M. D., JOVIN, T. G. & COLLABORATORS, H. 2016. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*, 387, 1723-31.
- GYRD-HANSEN, D., OLSEN, K. R., BOLLWEG, K., KRONBORG, C., EBINGER, M. & AUDEBERT, H. J. 2015. Cost-effectiveness estimate of prehospital thrombolysis: results of the PHANTOM-S study. *Neurology*, 84, 1090-7.
- HACKE, W., KASTE, M., BLUHMKI, E., BROZMAN, M., DAVALOS, A., GUIDETTI, D., LARRUE, V., LEES, K. R., MEDEGHRI, Z., MACHNIG, T., SCHNEIDER, D., VON KUMMER, R., WAHLGREN, N., TONI, D. & INVESTIGATORS, E. 2008. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 359, 1317-29.
- HACKE, W., KASTE, M., FIESCHI, C., TONI, D., LESAFFRE, E., VON KUMMER, R., BOYSEN, G., BLUHMKI, E., HOXTER, G., MAHAGNE, M. H. & ET AL. 1995. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*, 274, 1017-25.
- HACKE, W., KASTE, M., FIESCHI, C., VON KUMMER, R., DAVALOS, A., MEIER, D., LARRUE, V., BLUHMKI, E., DAVIS, S., DONNAN, G., SCHNEIDER, D., DIEZ-TEJEDOR, E. & TROUILLAS, P. 1998. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*, 352, 1245-51.
- HELDNER, M. R., HSIEH, K., BROEG-MORVAY, A., MORDASINI, P., BUHLMANN, M., JUNG, S., ARNOLD, M., MATTLE, H. P., GRALLA, J. & FISCHER, U. 2016. Clinical prediction of large vessel occlusion in anterior circulation stroke: mission impossible? *J Neurol*, 263, 1633-40.
- HEUSCHMANN, P. U., BERGER, K., MISSELWITZ, B., HERMANEK, P., LEFFMANN, C., ADELMANN, M., BUECKER-NOTT, H. J., ROTHER, J., NEUNDOERFER, B., KOLOMINSKY-RABAS, P. L., GERMAN STROKE REGISTERS STUDY, G. & COMPETENCE NET, S. 2003. Frequency of thrombolytic therapy

- in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group. *Stroke*, 34, 1106-13.
- HOLODINSKY, J. K., ALMEKHLAFI, M. A., GOYAL, M. & KAMAL, N. 2018a. Mathematical Modeling for Decision-Making in the Field for Acute Stroke Patients With Suspected Large Vessel Occlusion. *Stroke*.
- HOLODINSKY, J. K., WILLIAMSON, T. S., DEMCHUK, A. M., ZHAO, H., ZHU, L., FRANCIS, M. J., GOYAL, M., HILL, M. D. & KAMAL, N. 2018b. Modeling Stroke Patient Transport for All Patients With Suspected Large-Vessel Occlusion. *JAMA Neurol*.
- HOLODINSKY, J. K., WILLIAMSON, T. S., KAMAL, N., MAYANK, D., HILL, M. D. & GOYAL, M. 2017. Drip and Ship Versus Direct to Comprehensive Stroke Center: Conditional Probability Modeling. *Stroke*, 48, 233-238.
- HU, X., SURESH, A. K., LI, X., RYMER, W. Z. & SURESH, N. L. 2012. Impaired motor unit control in paretic muscle post stroke assessed using surface electromyography: a preliminary report. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 4116-9.
- I. S. T. COLLABORATIVE GROUP, SANDERCOCK, P., WARDLAW, J. M., LINDLEY, R. I., DENNIS, M., COHEN, G., MURRAY, G., INNES, K., VENABLES, G., CZLONKOWSKA, A., KOBAYASHI, A., RICCI, S., MURRAY, V., BERGE, E., SLOT, K. B., HANKEY, G. J., CORREIA, M., PEETERS, A., MATZ, K., LYRER, P., GUBITZ, G., PHILLIPS, S. J. & ARAUZ, A. 2012. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*, 379, 2352-63.
- JOVIN, T. G., CHAMORRO, A., COBO, E., DE MIQUEL, M. A., MOLINA, C. A., ROVIRA, A., SAN ROMAN, L., SERENA, J., ABILLEIRA, S., RIBO, M., MILLAN, M., URRÁ, X., CARDONA, P., LOPEZ-CANCIO, E., TOMASELLO, A., CASTANO, C., BLASCO, J., AJA, L., DORADO, L., QUESADA, H., RUBIERA, M., HERNANDEZ-PEREZ, M., GOYAL, M., DEMCHUK, A. M., VON KUMMER, R., GALLOFRE, M., DAVALOS, A. & INVESTIGATORS, R. T. 2015. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372, 2296-306.
- KAMAL, N., SMITH, E. E., JEERAKATHIL, T. & HILL, M. D. 2018. Thrombolysis: Improving door-to-needle times for ischemic stroke treatment - A narrative review. *Int J Stroke*, 13, 268-276.
- KETTNER, M., HELWIG, S. A., RAGOSCHKE-SCHUMM, A., SCHWINDLING, L., ROUMIA, S., KELLER, I., MARTENS, D., KULIKOVSKI, J., MANITZ, M., LESMEISTER, M., WALTER, S., GRUNWALD, I. Q., SCHLECHTRIEMEN, T., REITH, W. & FASSBENDER, K. 2017. Prehospital Computed Tomography Angiography in Acute Stroke Management. *Cerebrovasc Dis*, 44, 338-343.
- KIDWELL, C. S., JAHAN, R., GORNBEIN, J., ALGER, J. R., NENOV, V., AJANI, Z., FENG, L., MEYER, B. C., OLSON, S., SCHWAMM, L. H., YOO, A. J., MARSHALL, R. S., MEYERS, P. M., YAVAGAL, D. R., WINTERMARK, M., GUZY, J., STARKMAN, S., SAVER, J. L. & INVESTIGATORS, M. R. 2013. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*, 368, 914-23.
- KOŁODZIEJCZAK, M., ANDREOTTI, F. & NAVARESE, E. P. 2018. Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention in Patients With Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy. *Ann Intern Med*, 168, 234-235.
- KOLOMIINSKY-RABAS, P. L., WIEDMANN, S., WEINGARTNER, M., LIMAN, T. G., ENDRES, M., SCHWAB, S., BUCHFELDER, M. & HEUSCHMANN, P. U. 2015. Time trends in incidence of pathological and etiological stroke subtypes during 16 years: the Erlangen Stroke Project. *Neuroepidemiology*, 44, 24-9.
- LI, X., HOLOBAR, A., GAZZONI, M., MERLETTI, R., RYMER, W. Z. & ZHOU, P. 2015. Examination of Poststroke Alteration in Motor Unit Firing Behavior Using High-Density Surface EMG Decomposition. *IEEE Trans Biomed Eng*, 62, 1242-52.

- LI, X., SHIN, H., ZHOU, P., NIU, X., LIU, J. & RYMER, W. Z. 2014. Power spectral analysis of surface electromyography (EMG) at matched contraction levels of the first dorsal interosseous muscle in stroke survivors. *Clin Neurophysiol*, 125, 988-94.
- MAESTRONI, A., MANDELLI, C., MANGANARO, D., ZECCA, B., ROSSI, P., MONZANI, V. & TORGANO, G. 2008. Factors influencing delay in presentation for acute stroke in an emergency department in Milan, Italy. *Emerg Med J*, 25, 340-5.
- MENON, B. K., SAJOBI, T. T., ZHANG, Y., REMPEL, J. L., SHUAIB, A., THORNTON, J., WILLIAMS, D., ROY, D., POPPE, A. Y., JOVIN, T. G., SAPKOTA, B., BAXTER, B. W., KRINGS, T., SILVER, F. L., FREI, D. F., FANALE, C., TAMPIERI, D., TEITELBAUM, J., LUM, C., DOWLATSHAHI, D., EESA, M., LOWERISON, M. W., KAMAL, N. R., DEMCHUK, A. M., HILL, M. D. & GOYAL, M. 2016. Analysis of Workflow and Time to Treatment on Thrombectomy Outcome in the Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) Randomized, Controlled Trial. *Circulation*, 133, 2279-86.
- MERETOJA, A., KESHTKARAN, M., SAVER, J. L., TATLISUMAK, T., PARSONS, M. W., KASTE, M., DAVIS, S. M., DONNAN, G. A. & CHURILOV, L. 2014. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke*, 45, 1053-8.
- MERETOJA, A., KESHTKARAN, M., TATLISUMAK, T., DONNAN, G. A. & CHURILOV, L. 2017. Endovascular therapy for ischemic stroke: Save a minute-save a week. *Neurology*, 88, 2123-2127.
- METIAS, M. M., EISENBERG, N., CLEMENTE, M. D., WOOSTER, E. M., DUECK, A. D., WOOSTER, D. L. & ROCHE-NAGLE, G. 2017. Public health campaigns and their effect on stroke knowledge in a high-risk urban population: A five-year study. *Vascular*, 25, 497-503.
- MILNE, M. S., HOLODINSKY, J. K., HILL, M. D., NYGREN, A., QIU, C., GOYAL, M. & KAMAL, N. 2017. Drip 'n Ship Versus Mothership for Endovascular Treatment: Modeling the Best Transportation Options for Optimal Outcomes. *Stroke*, 48, 791-794.
- NABAVI, D. G., OSSENBRINK, M., SCHINKEL, M., KOENNECKE, H. C., HAMANN, G. & BUSSE, O. 2015. [Revised certification criteria for regional and national stroke units in Germany]. *Nervenarzt*, 86, 978-88.
- NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP 1995. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 333, 1581-7.
- NGUYEN-HUYNH, M. N., KLINGMAN, J. G., AVINS, A. L., RAO, V. A., EATON, A., BHOPALE, S., KIM, A. C., MOREHOUSE, J. W., FLINT, A. C. & TEAM, K. S. F. 2018. Novel Telestroke Program Improves Thrombolysis for Acute Stroke Across 21 Hospitals of an Integrated Healthcare System. *Stroke*, 49, 133-139.
- PEREZ DE LA OSSA, N., CARRERA, D., GORCHS, M., QUEROL, M., MILLAN, M., GOMIS, M., DORADO, L., LOPEZ-CANCIO, E., HERNANDEZ-PEREZ, M., CHICHARRO, V., ESCALADA, X., JIMENEZ, X. & DAVALOS, A. 2014. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke*, 45, 87-91.
- POWERS, W. J., RABINSTEIN, A. A., ACKERSON, T., ADEOYE, O. M., BAMBAKIDIS, N. C., BECKER, K., BILLER, J., BROWN, M., DEMAERSCHALK, B. M., HOH, B., JAUCH, E. C., KIDWELL, C. S., LESLIE-MAZWI, T. M., OVBIAGELE, B., SCOTT, P. A., SHETH, K. N., SOUTHERLAND, A. M., SUMMERS, D. V., TIRSCHWELL, D. L. & AMERICAN HEART ASSOCIATION STROKE, C. 2018. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49, e46-e110.
- PULVERS, J. N. & WATSON, J. D. G. 2017. If Time Is Brain Where Is the Improvement in Prehospital Time after Stroke? *Front Neurol*, 8, 617.
- RACECAT INVESTIGATORS. 2018. NCT02795962: Direct Transfer to an Endovascular Center Compared to Transfer to the Closest Stroke Center in Acute Stroke Patients With Suspected Large Vessel

- Occlusion (RACECAT)* [Online]. ClinicalTrials.gov,. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02795962> [Accessed 10.11.2018 2018].
- RINGLEB, P. A. & VELTKAMP, R. 2015. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Ergänzung 2015: Rekanalisierende Therapie. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.
- ROTE LISTE SERVICE GMBH 2014. Fachinformation Actilyse. 1-7.
- SACCO, R. L., KASNER, S. E., BRODERICK, J. P., CAPLAN, L. R., CONNORS, J. J., CULEBRAS, A., ELKIND, M. S., GEORGE, M. G., HAMDAN, A. D., HIGASHIDA, R. T., HOH, B. L., JANIS, L. S., KASE, C. S., KLEINDORFER, D. O., LEE, J. M., MOSELEY, M. E., PETERSON, E. D., TURAN, T. N., VALDERRAMA, A. L., VINTERS, H. V., AMERICAN HEART ASSOCIATION STROKE COUNCIL, C. O. C. S., ANESTHESIA, COUNCIL ON CARDIOVASCULAR, R., INTERVENTION, COUNCIL ON, C., STROKE, N., COUNCIL ON, E., PREVENTION, COUNCIL ON PERIPHERAL VASCULAR, D., COUNCIL ON NUTRITION, P. A. & METABOLISM 2013. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44, 2064-89.
- SAVER, J. L., GOYAL, M., BONAFE, A., DIENER, H. C., LEVY, E. I., PEREIRA, V. M., ALBERS, G. W., COGNARD, C., COHEN, D. J., HACKE, W., JANSEN, O., JOVIN, T. G., MATTLE, H. P., NOGUEIRA, R. G., SIDDIQUI, A. H., YAVAGAL, D. R., BAXTER, B. W., DEVLIN, T. G., LOPES, D. K., REDDY, V. K., DU MESNIL DE ROCHEMONT, R., SINGER, O. C., JAHAN, R. & INVESTIGATORS, S. P. 2015. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*, 372, 2285-95.
- SAVER, J. L., GOYAL, M., VAN DER LUGT, A., MENON, B. K., MAJOIE, C. B., DIPPEL, D. W., CAMPBELL, B. C., NOGUEIRA, R. G., DEMCHUK, A. M., TOMASELLO, A., CARDONA, P., DEVLIN, T. G., FREI, D. F., DU MESNIL DE ROCHEMONT, R., BERKHEMER, O. A., JOVIN, T. G., SIDDIQUI, A. H., VAN ZWAM, W. H., DAVIS, S. M., CASTANO, C., SAPKOTA, B. L., FRANSEN, P. S., MOLINA, C., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., CHAMORRO, A., LINGSMA, H., SILVER, F. L., DONNAN, G. A., SHUAIB, A., BROWN, S., STOUCHE, B., MITCHELL, P. J., DAVALOS, A., ROOS, Y. B., HILL, M. D. & COLLABORATORS, H. 2016. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*, 316, 1279-88.
- SCHLEMM, E., EBINGER, M., NOLTE, C. H., ENDRES, M. & SCHLEMM, L. 2017a. Optimal Transport Destination for Ischemic Stroke Patients With Unknown Vessel Status: Use of Prehospital Triage Scores. *Stroke*, 48, 2184-2191.
- SCHLEMM, L. 2018. Disability Adjusted Life Years due to Ischaemic Stroke Preventable by Real-Time Stroke Detection-A Cost-Utility Analysis of Hypothetical Stroke Detection Devices. *Front Neurol*, 9, 814.
- SCHLEMM, L., EBINGER, M., NOLTE, C. H. & ENDRES, M. 2018. Impact of Prehospital Triage Scales to Detect Large Vessel Occlusion on Resource Utilization and Time to Treatment. *Stroke*, 49, 439-446.
- SCHLEMM, L. & SCHLEMM, E. 2018. Clinical benefit of improved Prehospital stroke scales to detect stroke patients with large vessel occlusions: results from a conditional probabilistic model. *BMC Neurol*, 18, 16.
- SCHLEMM, L., TURC, G., AUDEBERT, H. J. & EBINGER, M. 2017b. Access to Thrombolysis for Non-Resident and Resident Stroke Patients-A Registry-Based Comparative Study from Berlin. *Front Neurol*, 8, 319.
- SENNERS, P., TURC, G., MAIER, B., MAS, J. L., OPPENHEIM, C. & BARON, J. C. 2016. Incidence and Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 47, 2409-12.
- SMILOWITZ, N. R. & FEIT, F. 2016. The History of Primary Angioplasty and Stenting for Acute Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*, 18, 5.

- SMITH, E. E., KENT, D. M., BULSARA, K. R., LEUNG, L. Y., LICHTMAN, J. H., REEVES, M. J., TOWFIGHI, A., WHITELEY, W. N., ZAHURANEC, D. B. & AMERICAN HEART ASSOCIATION STROKE, C. 2018. Accuracy of Prediction Instruments for Diagnosing Large Vessel Occlusion in Individuals With Suspected Stroke: A Systematic Review for the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 49, e111-e122.
- SPRINGER, M. V., LABOVITZ, D. L. & HOCHHEISER, E. C. 2017. Race-Ethnic Disparities in Hospital Arrival Time after Ischemic Stroke. *Ethn Dis*, 27, 125-132.
- SROUBEK, J. & BUXTON, A. E. 2017. Primary Prevention Implantable Cardiac Defibrillator Trials: What Have We Learned? *Card Electrophysiol Clin*, 9, 761-773.
- STROMMEN, A. M., CHRISTENSEN, T. & JENSEN, K. 2014. Quantitative measurement of physical activity in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke*, 45, 3649-55.
- TAN, C. & SCHATZ, R. A. 2016. The History of Coronary Stenting. *Interv Cardiol Clin*, 5, 271-280.
- THOMALLA, G. & GERLOFF, C. 2015. Treatment Concepts for Wake-Up Stroke and Stroke With Unknown Time of Symptom Onset. *Stroke*, 46, 2707-13.
- TONG, D., REEVES, M. J., HERNANDEZ, A. F., ZHAO, X., OLSON, D. M., FONAROW, G. C., SCHWAMM, L. H. & SMITH, E. E. 2012. Times from symptom onset to hospital arrival in the Get with the Guidelines--Stroke Program 2002 to 2009: temporal trends and implications. *Stroke*, 43, 1912-7.
- TSAI, C. F., THOMAS, B. & SUDLOW, C. L. 2013. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review. *Neurology*, 81, 264-72.
- TURC, G., MAIER, B., NAGGARA, O., SENERS, P., ISABEL, C., TISSERAND, M., RAYNOUARD, I., EDJLALI, M., CALVET, D., BARON, J. C., MAS, J. L. & OPPENHEIM, C. 2016. Clinical Scales Do Not Reliably Identify Acute Ischemic Stroke Patients With Large-Artery Occlusion. *Stroke*, 47, 1466-72.
- UNADKAT, J. V., ROTHFUSS, M., MICKLE, M. H., SEJDIC, E. & GIMBEL, M. L. 2015. The Development of a Wireless Implantable Blood Flow Monitor. *Plast Reconstr Surg*, 136, 199-203.
- VAN DISHOCK, A. M., DIPPEL, D. W., DIRKS, M., LOOMAN, C. W., MACKENBACH, J. P. & STEYERBERG, E. W. 2014. Measuring Quality Improvement in Acute Ischemic Stroke Care: Interrupted Time Series Analysis of Door-to-Needle Time. *Cerebrovasc Dis Extra*, 4, 149-55.
- VANACKER, P., HELDNER, M. R., AMIGUET, M., FAOUZI, M., CRAS, P., NTAIOS, G., ARNOLD, M., MATTLE, H. P., GRALLA, J., FISCHER, U. & MICHEL, P. 2016. Prediction of Large Vessel Occlusions in Acute Stroke: National Institute of Health Stroke Scale Is Hard to Beat. *Crit Care Med*, 44, e336-43.
- VIDALE, S., BEGHI, E., GERARDI, F., DE PIAZZA, C., PROSERPIO, S., ARNABOLDI, M., BEZZI, G., BONO, G., GRAMPA, G., GUIDOTTI, M., PERRONE, P., PORAZZI, D., ZARCONE, D., ZOLI, A., AGOSTONI, E. & NORTHERN LOMBARDY EMERGENCY STROKE STUDY, G. 2013. Time to hospital admission and start of treatment in patients with ischemic stroke in northern Italy and predictors of delay. *Eur Neurol*, 70, 349-55.
- WENDT, M., EBINGER, M., KUNZ, A., ROZANSKI, M., WALDSCHMIDT, C., WEBER, J. E., WINTER, B., KOCH, P. M., FREITAG, E., REICH, J., SCHREMMER, D., AUDEBERT, H. J. & CONSORTIUM, S. 2015. Improved prehospital triage of patients with stroke in a specialized stroke ambulance: results of the pre-hospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke study. *Stroke*, 46, 740-5.
- YANG, H., ZHANG, J., XIE, J., YANG, C., DONG, X., GONG, Y., CAO, S., YIN, X., WANG, Z. & LU, Z. 2014. Factors influencing pre-hospital delay among acute ischemic stroke patients in the midlands of China. *Int J Cardiol*, 172, 533-4.

Danksagung

Mein Dank gilt einer Vielzahl von Personen, die zu dem erfolgreichen Abschluss der vorgelegten Habilitationsschrift in relevantem Maße beigetragen haben und von denen nur einige hier genannt werden sollen.

Zu danken habe ich Herrn Prof. Dr. med. Berthold Hoher und den (damaligen) Mitarbeitern seiner Arbeitsgruppe. Im Rahmen meiner von Prof. Hoher supervidierten medizinischen Promotionsarbeit konnte ich erste eigene wissenschaftliche Erfahrungen sammeln, die für die weitere Tätigkeit im Laufe der Jahre von hohem Wert waren.

Mein ausdrücklicher und großer Dank gilt meinen Mentoren, die im Laufe der vergangenen Jahren mein Forschungsinteresse für die vaskuläre Neurologie geweckt und gefestigt und mich bei der Durchführung der dieser Schrift zugrunde liegenden Arbeiten in entscheidendem Ausmaß mit Rat und Tat unterstützt haben, Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. Martin Ebinger und Herr Prof. Dr. med. Christian Nolte. Ich habe die Zusammenarbeit nicht nur als wissenschaftlich bereichernd erlebt. Großer Dank gilt zusätzlich den übrigen klinischen Mentoren und wissenschaftlich tätigen Kollegen der Kliniken für Neurologie und Radiologie, deren Unterstützung bei einzelnen Projekten, im klinisch-wissenschaftlichen Alltag oder der fachlichen Weiterbildung ich als hilfreich erlebte und die ebenfalls Teil haben an dem erfolgreichen Gelingen dieses Habilitationsvorhabens, Herr PD Dr. med. Klemens Ruprecht, Herr Prof. Dr. med. Friedeman Paul, Herr PD Dr. med. Michael Scheel und Frau PD Dr. med. Katrin Hahn.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Matthias Endres für die Möglichkeit der wissenschaftlichen und ärztlichen Mitarbeit in seiner Klinik. Die erlebte kollegiale Arbeitsatmosphäre und das maßgeblich durch Prof. Endres induzierte forschungsfreundliche Ambiente in der Klinik für Neurologie schufen die äußeren Rahmenbedingungen für die Durchführung der dieser Schrift zu Grunde liegenden Arbeiten. Zudem danke ich Prof. Endres für vielfältige weitsichtige und hilfreiche Anregungen im Rahmen von Projektbesprechungen sowie für die Gewährung von wissenschaftlichen Freiräumen bei der Gestaltung und Durchführung eigener Vorhaben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift