

Aus der Neurologischen Universitätsklinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
Direktor: Prof. Dr. med. Michael Platten

Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Primärversorgung von
PatientInnen mit einer akuten zerebrovaskulären Erkrankung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Lenja Anita Greta Weber

aus
Speyer
2022

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referentin: Frau Priv. Doz. Dr. med. Carolin Hoyer

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Die SARS-CoV-2-Pandemie und deren früher Verlauf	2
1.2 Infektionshygienische Maßnahmen und deren Auswirkungen	4
1.3 SARS-CoV-2 Pathophysiologie	6
1.4 Immunologische Prozesse	7
1.5 Zerebrovaskuläre Erkrankungen	8
1.6 Primärversorgung	9
1.7 Ziel der Arbeit	11
2 MATERIAL UND METHODEN	12
2.1 Genehmigung	12
2.2 Probandenauswahl	12
2.3 Erfassung der Patienten und Vorgehensweise	13
2.3.1 Demographische Daten	13
2.3.2 Klinische Befunde	14
2.3.3 Zeitintervalle	15
2.3.4 Zuweisungsmodus	16
2.3.5 Akuttherapieformen	16
2.4 Statistische Auswertung	17

3	ERGEBNISSE	18
3.1	Demographische Daten.....	18
3.2	Klinische Befunde.....	20
3.3	Zeitintervalle	23
3.4	Zuweisungsmodus	25
3.5	Akuttherapieformen	26
4	DISKUSSION	27
4.1	Einordnung der Ergebnisse	27
4.1.1	Demographische Daten	27
4.1.2	Patientenzahl.....	28
4.1.3	Klinische Befunde.....	31
4.1.4	Zeitintervalle	34
4.1.5	Zuweisungsmodus.....	36
4.1.6	Akuttherapieformen	37
4.2	Kritische Auseinandersetzung und Ausblick.....	40
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	43
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	45
7	TABELLARISCHER ANHANG.....	56
8	LEBENS LAUF	57
9	DANKSAGUNG	59

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARE	Akute respiratorische Erkrankung
CCT	Craniale Computertomographie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CTA	CT-Angiographie
CVE	Cerebrovascular events
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
ICB	Intrazerebrale Blutung
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IVT	Intravenöse Thrombolyse
KIS	Krankenhausinformationssystem
KW	Kalenderwoche
LVO	Large vessel occlusion
mRS	modified Rankin scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Mechanische Thrombektomie
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
PCI	Perkutane Koronarintervention
PHEIC	Public Health Emergency of International Concern
SAB	Subarachnoidale Blutung
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TMPRSS2	Transmembrane Serinprotease 2

1 EINLEITUNG

1.1 Die SARS-CoV-2-Pandemie und deren früher Verlauf

Ab Dezember 2019 wurden in der chinesischen Stadt Wuhan gehäuft Fälle einer Pneumonie unbekanntes Ursprungs verzeichnet. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gab am 09. Januar 2020 bekannt, dass es sich um ein neuartiges Coronavirus handelte. Es wurde als Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) bezeichnet und die damit einhergehende Erkrankung Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (Chan et al., 2020; WHO, 2020b; Zhu et al., 2020).

SARS-CoV-2 breitete sich auch außerhalb Chinas in anderen Ländern rasant aus. Erstmals wurde am 27. Januar 2020 von einem mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) bestätigten Fall in Deutschland berichtet (Böhmer et al., 2020; Schilling et al., 2020). Durch Kontaktnachverfolgung und Isolierung der einzelnen Fälle konnte das Infektionsgeschehen zunächst auf einzelne Landkreise in Deutschland beschränkt werden. Am 30. Januar 2020 erklärte die WHO den COVID-19-Ausbruch zu einer gesundheitlichen Notlage internationaler Tragweite (PHEIC) (WHO, 2020b).

Zunehmend stiegen auch in anderen Ländern der Europäischen Union die Infektionszahlen an, sodass die WHO im März 2020 die Ausbreitung des SARS-CoV-2 Virus als Pandemie einstufte (Spiteri et al., 2020; WHO, 2020c).

Um die Pandemie und deren Verlauf besser interpretieren und mit zukünftigen Ereignissen vergleichen zu können, teilte man das Infektionsgeschehen in Phasen bzw. Wellen ein. Anhand epidemiologischer Parameter wie Labortestungen, Meldungen gemäß des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) und der syndromische Surveillance¹ sowie infektionshygienische Maßnahmen sollte dies ermöglicht werden (Schilling et al., 2021).

¹ Die Syndromische Surveillance ist ein Werkzeug, anhand dessen ein Überblick über die epidemiologische Lage zu akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE) und insbesondere zur Influenza geschaffen wird. Sogenannte Sentinel-Arztpraxen tragen zur Erfassung von Daten zu den beschriebenen Krankheitsbildern bei. (Robert Koch-Institut (RKI): Organisation und Entwicklung der Arbeitsgemeinschaft Influenza seit 1992. <https://influenza.rki.de/arbeitsgemeinschaft.aspx>. Abgerufen 11.02.2022.)

Der zeitliche Verlauf und die Änderungen der Parameter wurden dabei anhand von Kalenderwochen (KW) beschrieben.

Die zunächst sporadisch aufgetretenen Fälle im Januar 2020 nahmen durch Reiserückkehrende, Ausbreitung in Pflegeeinrichtungen und bei Zusammenkünften unterschiedlichster Art zu. Sie kennzeichnen damit ab KW 10 die erste Welle der COVID-19-Pandemie in Deutschland (Schilling et al., 2021).

Während zunächst eher ein jüngerer Teil der Bevölkerung, vornehmlich die Reiserückkehrer, infiziert waren, nahmen die Fälle unter älteren Menschen ab 60 bzw. 65 Jahren und in Pflegeeinrichtungen zu. Ab KW 12, beginnend mit dem 16.03.2020, hatte die Pandemie große Auswirkungen auf die Bevölkerung. Dies wurde durch die Ansprache der Bundeskanzlerin am 18.03.2020 verdeutlicht. Die Hospitalisierungsrate begann zu steigen und nach Einführung des Intensivregisters in KW 13 wurde die Zahl der intensivpflichtigen Patienten² aufgezeichnet. Diese war ab KW 16 wieder abnehmend. Mit der KW 20 endete der bundesweite Lockdown und kennzeichnet das Ende der ersten Welle (Schilling et al., 2021; Schweickert et al., 2021).

Die absolute Zahl der SARS-CoV-2 positiv getesteten Fälle stieg in der Stadt Mannheim, wo auch die vorliegende Arbeit verortet ist, von 3 in der KW 10 auf 26 in der KW 12 und erreichte 435 in der KW 17 (Abb. 1).

² Im Folgenden wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf Personen aller Geschlechter.

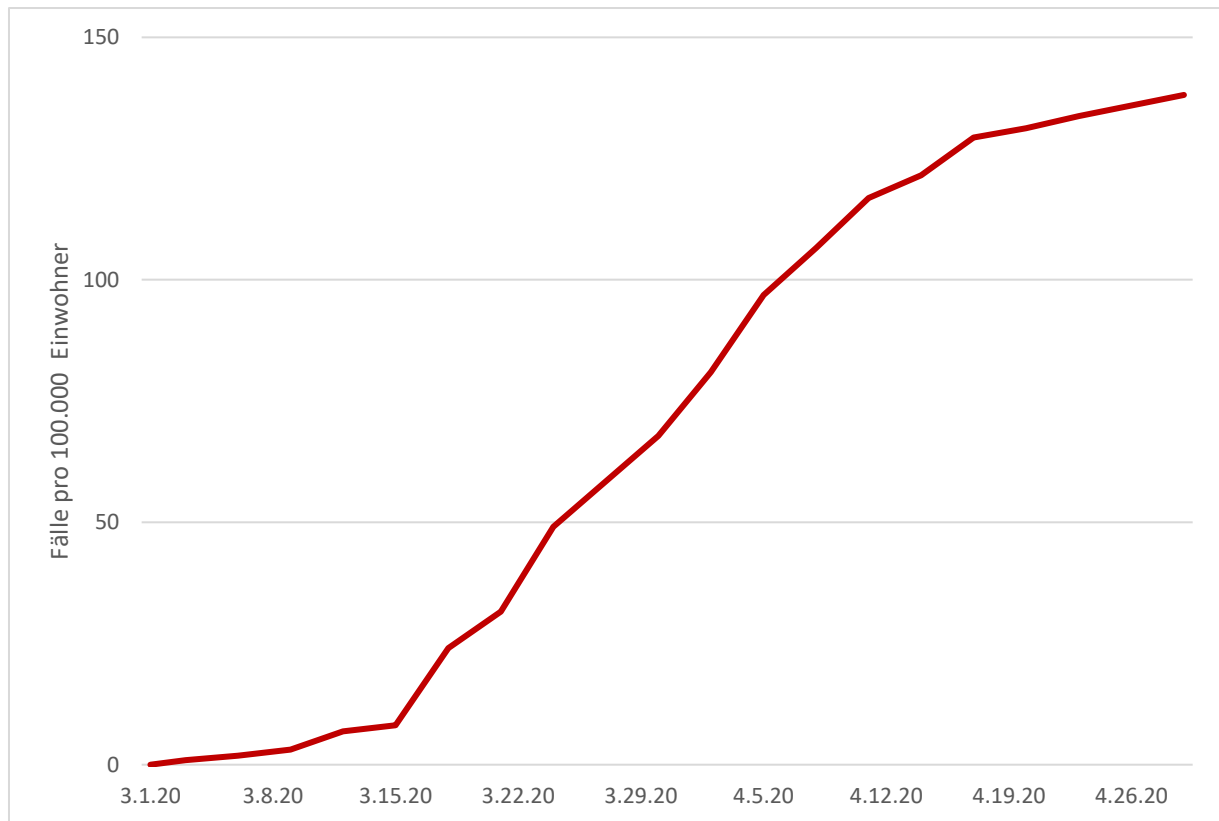


Abbildung 1: Zahl der COVID-19 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Tag für den Stadtkreis Mannheim. Die Zahlen stammen vom RKI, an das das örtliche Gesundheitsamt die gemeldeten Fälle nach IfSG übermittelt.

1.2 Infektionshygienische Maßnahmen und deren Auswirkungen

Auf Grund der schnellen Ausbreitung des Virus, der Zunahme schwerer Krankheitsverläufe und den damit steigenden Belastungen der Kliniken bzw. Intensivstationen, galt es Maßnahmen zu ergreifen, die Coronapandemie einzudämmen. Die Pandemie und die Wahrnehmung dieser durch die Bevölkerung wird von den infektionshygienischen Maßnahmen, die durch die Landes- bzw. Bundesregierung erlassen wurden, geprägt.

Ab dem 10. März 2020 wurden zunächst Großveranstaltungen mit mehr als 1000 Personen untersagt, um die Ausbreitung bei sogenannten „superspreading events“ zu verhindern. Wie bereits beschrieben, erfolgte tags darauf die Erklärung einer Pandemie durch die WHO. Die Schließung von Kindertagesstätten und Schulen folgte, und am 23. März 2020 wurde durch die Ministerpräsidenten und die Bundeskanzlerin der landesweite Lockdown erlassen.

Dies umfasste ebenfalls weitreichende Kontaktbeschränkungen. Ende April 2020 wurden die Maßnahmen wieder gelockert, sodass es dem Einzelhandel und öffentlichen Einrichtungen z.B. Spielplätzen wieder möglich war zu öffnen. Die Verpflichtung zum Tragen einer Mund-Nasen-Bedeckung wurde eingeführt (Schilling et al., 2021). Konzepte wie z.B. „AHA+A+L“ (Abstand-Hygiene-Alltagsmaske-App-Lüften) wurden entworfen, um das Infektionsgeschehen einzudämmen.

Um die Bevölkerung für die Maßnahmen zu sensibilisieren und gemeinsam gegen das Coronavirus vorzugehen, wurden Kampagnen durch das Bundesgesundheitsministerium initiiert. Diese starteten am 18. März 2020. Die Slogans „#wirbleibenzuhause“ und „#stayhome“ erlangten durch die sozialen Medien eine große Reichweite (Bundesministerium für Gesundheit, 2020). Die Bevölkerung sollte weiterhin Kontakte und damit die Gefahr einer Ansteckung reduzieren. Ziel war es, eine Entlastung des Gesundheitswesens zu erwirken. Jedoch ging das Einhalten dieser Maßnahmen auch mit unerwünschten Aspekten einher. Auf Grund der großen Einschränkungen sozialer Kontakte, der Quarantäne Maßnahmen und des Lockdowns des öffentlichen Lebens verstärkten sich auch Probleme, die die psychische Gesundheit betrafen. Bei einer Onlineumfrage von mehreren tausend Chinesen im Mai 2020 stellten Li et al. eine Prävalenz von Ängsten und Depressionen von 20,4 % fest. Im Jahr zuvor lag dieser Wert bei 4 %. Für den Zeitraum April bis Mai 2020 brachte eine deutsche Studie ebenfalls hervor, dass 31,1 % der 4335 Befragten den Cut-Off-Wert für die Diagnose einer Depression erreichten und 21,2 % den Wert für die Diagnose einer Angststörung. Des Weiteren gaben 55,2 % an, unter Einsamkeit zu leiden (Benke et al., 2020).

Auch in anderen Fachdisziplinen blieben der Ausbruch der Pandemie, die besondere Inanspruchnahme der Gesundheitssysteme und die Einführung der Maßnahmen nicht ohne Folgen. In China (Wuhan), Norditalien und Deutschland wurde während der ersten Welle eine geringere Vorstellungsrate an Fällen mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS) und ST-Hebungsinfarkte (STEMI) verzeichnet (De Filippo et al., 2020; Scholz et al., 2020; Solomon et al., 2020; Tam et al., 2020). Ebenso zeigte sich im Nordwesten der Schweiz ein Rückgang der Patienten, die sich mit akuten Thoraxschmerzen in der Notaufnahme vorstellten. Im Kontrast beobachteten die Forscher in der Schweiz keinen Rückgang von Patienten mit einem STEMI oder der Versorgung jener mit einer Perkutanen Koronaren Intervention (PCI) (Boeddinghaus et al., 2021). Dies ließe vermuten, dass Patienten in der Schweiz mit schwerwiegenden Diagnosen weiterhin Hilfe in den Kliniken in Anspruch nahmen.

1.3 SARS-CoV-2 Pathophysiologie

Das Coronavirus ist ein 60 bis 140 nm großes membranumhülltes Virus mit einzelsträngigem RNA-Genom. Auf der Oberfläche finden sich 9 bis 12 nm lange Spikes (Wiersinga et al., 2020; Zhu et al., 2020). SARS-CoV-2 ist das dritte Coronavirus, das eine für den Menschen global gefährliche Erkrankung verursachen kann. Nach denen ebenfalls durch Coronaviren ausgelösten Erkrankungen „severe acute respiratory syndrome“ (SARS) 2002 bis 2003 und „Middle East respiratory syndrome“ (MERS) 2012 finden sich auch bei COVID-19 respiratorisch, gastrointestinale und neurologische Symptome (Atalla et al., 2020; Zhu et al., 2020).

Das klinische Erscheinungsbild von COVID-19 kann stark variieren. Es ist noch ungeklärt, ob tatsächlich asymptomatische Verläufe existieren, denn überwiegend präsentieren sich Infektionen mit milden bis hin zu schweren grippeähnlichen Symptomen (Byambasuren et al., 2020; Khan et al., 2020).

Fieber ist bei bis zu 90 % der Patienten, die in eine Klinik aufgenommen wurden, das häufigste Symptom gefolgt von trockenem Husten (60-86 %) und Kurzatmigkeit (53-80 %). Das Krankheitsbild wird weiter von Abgeschlagenheit (38 %), Übelkeit oder Diarrhoe (15-39 %) und Myalgien (15-44 %) geprägt. Ein mittlerweile bekanntes und sehr charakteristisches Symptom ist der Verlust des Geruchs- und Geschmacksinns.

Ein Viertel der infizierten Patienten weist Komorbiditäten auf und bei COVID-19 bedingten Hospitalisierung liegt dieser Wert sogar bei 60 bis 80 %. Die häufigste Komorbidität ist die arterielle Hypertension (48-57 %), gefolgt von Diabetes mellitus (17-34 %), weiteren kardiovaskulären Erkrankungen (21-28 %), COPD (4-10 %), chronischem Nierenversagen (3-13 %), malignen Tumorerkrankungen (6-8 %) und chronischem Leberversagen (< 5 %). Nicht selten führt eine Infektion mit SARS-CoV-2 bei Betroffenen zu einer Krankenhauseinweisung und weiter zu einer gefürchteten intensivpflichtigen Behandlung. Dies liegt u.a. daran, dass COVID-19 Komplikationen, die Herz, Gehirn, Lunge, Leber und Nieren betreffen, verursachen kann (Wiersinga et al., 2020). Bei invasiv beatmeten Patienten lag bundesweit die Sterblichkeit während der ersten Welle bei 53 % (Karagiannidis et al., 2020).

Als Tröpfcheninfektion wird das Virus von Trägern bei engem Kontakt an andere Personen weitergegeben. Ein weitere Übertragungsweg scheinen Aerosole zu sein (Chu et al., 2020). Sie sind kleiner als Tröpfchen, messen ca. 0.5-5 µm und können dadurch bis in die tiefen Atemwege gelangen. Aerosole verbleiben vor allem in Innenräumen lange in der Luft im Gegensatz zu größeren Tröpfchen, diese sinken bedingt durch die Gravitation schneller zu Boden (van Doremalen et al., 2020; Zuo et al., 2020).

1.4 Immunologische Prozesse

SARS-CoV-2 ist ein Virus, dass vor allem die Atemwege betrifft und über diese aufgenommen wird. Es visiert respiratorische Epithelzellen an und bindet mittels der Spike Proteinen auf molekularer Ebene an das Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) (Li et al., 2003; Parasher, 2021). Durch eine transmembrane Serinprotease (TMPRSS2) vermittelten Abbau von ACE2 kann sich das Virus ausbreiten und vermehren (Hoffmann et al., 2020; Wiersinga et al., 2020). Die humorale und erworbene Immunantwort löst eine Entzündungsreaktion mit Lymphopenie bis hin zu einem Zytokinsturm aus (Wiersinga et al., 2020; Xu et al., 2020). Im Verlauf wird die Blut-Luft-Schranke auf Grund der Infiltration von neutrophilen Granulozyten und Monozyten geschädigt. Es kommt zu Verdickungen und hyalinem Umbau der Alveolarmembran. Die Folge ist eine reduzierte Oxygenierung des Blutes. Es kann sich in der Maximalform ein Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) entwickeln (Xu et al., 2020).

In kritisch erkrankten COVID-19-Patienten beobachten Klok et al. bei 31 % der untersuchten Intensivpatienten thromboembolische Ereignisse, obwohl die Patienten mit einer Thromboseprophylaxe behandelt wurden. Darunter fielen venöse Thrombosen, periphere arterielle Verschlüsse, ischämische Schlaganfälle sowie Lungenembolien. Es traten eine Aktivierung der Koagulation und demnach ein erhöhter Verbrauch von Gerinnungsfaktoren auf. Tang et al. beschrieben erhöhte Gerinnungsparameter (D-Dimere, Fibrinogen) und eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) bei den meisten Nicht-Überlebenden (71,5 %). Die gefürchtete virale Sepsis, deren genaue Pathogenese noch nicht vollständig geklärt ist, führt vor allem bei kritisch kranken Intensivpatienten zu lebensbedrohlichen Zuständen (Li et al., 2020a).

1.5 Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Der Schlaganfall ist eine zerebrovaskuläre Erkrankung (CVE) von hoher medizinischer und medizinökonomischer Relevanz. Unter CVE versteht man Krankheitsbilder, die sich meist mit einem akuten fokal-neurologischen Defizit in unterschiedlicher Weise manifestieren. Ursächlich hierfür ist zumeist eine zerebrale Durchblutungsstörung oder intrakranielle Blutung (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), 2016).

Zu den CVE (ICD-10: I60-69) und in dieser Arbeit berücksichtigt, zählen die Subarachnoidalblutung (SAB) (I60), die intrazerebrale Blutung (ICB) (I61) und der Hirninfarkt (I63). Die Diagnose der zerebralen transitorischen Ischämie und verwandte Syndrome (G45) wurde ebenfalls miteinbezogen.

Eine Herz-/Kreislauferkrankung zählte 2019 wie auch in den Vorjahren zu der häufigsten Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland. Sie machten 35,3 % aller Sterbefälle aus. Relevant in diesem Zusammenhang ist, dass 2019 unter den zehn häufigsten Todesursachen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, der Hirninfarkt und die Folgen einer zerebrovaskulären Erkrankung an sechster bzw. siebter Stelle aufgeführt wurden (4,6 % und 3,6 %) (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2019). 53.119 Sterbefälle ließen sich auf zerebrovaskuläre Erkrankungen zurückführen. Das entsprach 63,9 Sterbefällen je 100.000 Einwohner (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2019). Die Mortalität (altersstandardisiert) von zerebrovaskulären Erkrankungen nahm in den letzten Jahren zwar ab, trotzdem sind sie ursächlich für Beeinträchtigungen und bleibende Behinderungen im Leben Betroffener. Vor allem trifft dies auf Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen zu. Außerdem verursachen Schlaganfälle einen hohen Anteil an den Kosten des Gesundheitssystems (Feigin and al., 2021; Kolominsky-Rabas et al., 2006; Rucker et al., 2018).

Die Gefahr bleibender Schädigungen und deren Ausmaß kann reduziert werden, wenn der Patient bei einem klinischen Verdacht auf eine CVE schnell einer zielgerichteten Therapie zu geführt wird (Hacke et al., 2008; Saver et al., 2016). Um das bestmögliche Therapieverfahren zu wählen, ist es von essenzieller Bedeutung, dass der Patient eine umgehende apparative Diagnostik erfährt. Ohne ein bildgebendes Verfahren kann die Symptomatik einer Durchblutungsstörung nicht von einer Hämorrhagie unterschieden werden. Zu etwa 80-85 % sind die zerebralen Ischämien für einen Schlaganfall verantwortlich und in 15-20 % der Fälle eine intrakranielle Blutung.

Als bildgebende Verfahren stehen die kraniale Computertomographie (cCT) und kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) zur Verfügung.

Bei Eintreffen eines Patienten innerhalb von 4,5 Stunden nach Auftreten eindeutiger Symptome eines Schlaganfalls, der mit einer systemischen Thrombolyse (IVT) behandelt werden soll, wird die Durchführung einer nativen cCT empfohlen. Diese ist auf Grund ihrer hohen Verfügbarkeit und geringen Untersuchungsdauer von Vorteil. Somit kann der Ausschluss einer Hirnblutung durch Erkennen von Infarktfrühzeichen erfolgen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, eine CT-Angiographie (CTA) durchzuführen, falls der Verdacht auf einen proximalen intrakraniellen Gefäßprozess besteht. Sie sollte ohne Zeitverzögerung durchgeführt werden. Bei Patienten, die außerhalb des 4,5 Stunden Zeitfensters erscheinen, ein unklarer Symptombeginn besteht oder differentialdiagnostisch andere Ursachen für die vorliegenden Klinik in Betracht gezogen werden, erfolgt eine cMRT (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), 2016, 2021b). Betroffene, die außerhalb der 4,5 Stunden erscheinen, profitieren nach neueren Studien ebenfalls von einer IVT. Hierfür ist jedoch eine erweiterte Bildgebung notwendig mittels Perfusions-CT (Ma et al., 2019).

1.6 Primärversorgung

In der Neurologie spricht man vom „time is brain“-Konzept. Für spezifische Therapiestrategien steht nur ein geringes und definiertes Zeitfenster zur Verfügung. Das funktionelle Outcome ist unmittelbar von der raschen und erfolgreichen Durchführung einer Rekanalisationstherapie abhängig. Dies gilt unabhängig von der Schwere des akut ischämischen Schlaganfalls oder Alter des Patienten (Emberson et al., 2014; Szabo et al., 2005).

Es ist von großer Bedeutung, bereits in der Prähospitalphase schnell zu agieren. Die Symptome eines Schlaganfalls sollten frühzeitig von Laien erkannt werden, um die Verständigung des Rettungsdienstes und die Sicherung der Diagnosestellung nicht zu verzögern. So kann die Chance auf eine Reperfusionstherapie für die Patienten erhöht werden. Studien zeigten jedoch, dass eine breite Bevölkerungsgruppe, v.a. betroffene Patienten selbst, über wenig Wissen zu Frühwarnzeichen und Symptomen eines Schlaganfalls verfügen.

In der Studie von Iversen et al. konnte die Hälfte der Patienten kein Symptom eines akuten Schlaganfalls nennen. Weiter schätzten die Betroffenen selbst die Situation häufig als weniger dringlich ein. Waren während des Symptombeginns Passanten anwesend, die die Situation als kritisch einstufen, erreichten die Patienten die Klinik häufiger innerhalb von 3 Stunden, und der Rettungsdienst wurde häufiger als erstes alarmiert (Iversen et al., 2020; Le Bonniec et al., 2016; Payne et al., 2010).

Durch den Rettungsdienst werden wesentlichen Informationen erhoben und mittels eines Face-Arm-Speech-Tests (FAST) kann eine erste präklinische Einschätzung des Patienten erfolgen. Sobald der Patient eine Klinik mit spezifischer Fachabteilung und Stroke unit erreicht hat, kann der Schweregrad des Schlaganfalls bei der neurologischen Untersuchung in der Notaufnahme durch Scores abgeschätzt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), 2016). Brott et al. entwickelten 1989 dazu die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (s. Kapitel 2.3.2).

Nach der Diagnosesicherung mittels Bildgebung werden Patienten mit ischämischem Schlaganfall (im Zeitfenster von 4,5 Stunden) mit einer systemischen Thrombolyse (Alteplase) behandelt, vorausgesetzt es liegen keine Kontraindikationen vor. Das Outcome von Patienten mit einem Verschluss einer großen Arterie im vorderen Stromgebiet, die innerhalb von 6 Stunden vorstellig werden, kann durch eine mechanische Thrombektomie (MT) verbessert werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), 2021b; Saver et al., 2016).

1.7 Ziel der Arbeit

Die schnelle Versorgung von Schlaganfallpatienten ist von essenzieller Bedeutung. Vor dem Hintergrund der Coronapandemie als beispiellose Krise thematisiert diese Arbeit den Einfluss der ersten Welle auf die unterschiedlichen Aspekte der Schlaganfallversorgung an der Universitätsmedizin Mannheim.

Es ergaben sich folgende Fragestellungen:

- Beeinflusste die Coronapandemie und ihre infektionshygienischen Maßnahmen die Vorstellungsrates an Patienten mit einer zerebrovaskulären Erkrankung?
- Unterschieden sich die Patientencharakteristika während der ersten Welle vom Vergleichskollektiv des Vorjahres hinsichtlich Komorbiditäten und Schwere einer zerebrovaskulären Erkrankung?
- Konnte die Versorgung von Schlaganfällen auch während der Pandemie die Qualitätsstandards erfüllen?

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Pandemie einen negativen Einfluss auf die Vorstellungsrates von Patienten hat und die Versorgung von akuten zerebrovaskulären Erkrankungen gefährdet ist. Dazu wurden Daten retrospektiv für die erste Welle der Pandemie erhoben und einer Vergleichsgruppe im äquivalenten Vorjahreszeitraum gegenübergestellt.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Genehmigung

Die vorliegende Studie wurde durch das Votum der örtlichen Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim Universität Heidelberg mit dem Aktenzeichen 2018-502N-MA und zusätzlichem Amendement 2 genehmigt.

2.2 Probandenauswahl

Bei der vorliegenden Kohortenstudie handelt es sich um eine deskriptive, retrospektive Datenanalyse von Patienten, die sich mit einer zerebrovaskulären Erkrankung im Universitätskrankenhaus Mannheim (UMM) innerhalb zweier vergleichbarer Zeiträume vorstellten. Einbezogen wurden Daten von Patienten aus den Jahren 2019 und 2020. Der Erhebungszeitraum umfasste zunächst jeweils den 01. Januar bis 30. April (KW 1 bis KW 17). Insgesamt 618 Patienten stellten sich aus beiden Jahren mit einer akuten zerebrovaskulären Erkrankung (CVE) in der Zentralen Notaufnahme (ZNA) der UMM vor.

Eingeschlossen in die Erhebung wurden neurologische Patienten mit nachfolgenden Diagnosen:

- ischämischer Schlaganfall (I63ff)
- intrazerebrale Blutung (I61ff)
- transitorische ischämische Attacke (TIA) (G45.0ff, G45.1ff, G45.8ff, G45.9ff)

In der 13. Kalenderwoche 2020 wurden Maßnahmen zur Kontaktbeschränkung durch die Bundesregierung erlassen und (Bundesregierung, 2020). Aus diesem Grund wurden die Daten der Patienten einer statistischen Analyse unterzogen, die sich in der 12. bis 17. Kalenderwoche 2020 und im korrespondierenden Zeitraum 2019 vorstellten.

Es wurden 115 Patienten im Jahr 2019 (Vorjahresgruppe) und 69 Patienten (Pandemiegruppe) während der ersten Welle der Pandemie 2020 erfasst.

Ausgeschlossen wurden Patienten, welche die Kriterien für eine Diagnose nach ICD-10 der genannten zerebrovaskulären Erkrankungen nicht erfüllten oder sich außerhalb der 12. bis 17. Kalenderwoche vorstellten.

2.3 Erfassung der Patienten und Vorgehensweise

Für die genannten Zeiträume im Jahr 2019 und 2020 wurde eine Auflistung von Patienten mit den o.g. Diagnosen generiert. Diese enthielt die Identifikationsnummer, das Geburtsdatum sowie Aufnahme- und Entlassungsdatum der Patienten. Aus der Patientenakte des elektronischen Krankenhausinformationssystems (KIS), spezifisch aus den Notfallscheinen, Verlegungs- oder Entlassungsbriefen wurden systematisch Daten zu folgenden Parametern erhoben: demographische Daten, klinische Befunde, Zeitintervalle, Zuweisungsmodus, Akuttherapieformen.

Für Patienten aus dem Jahr 2020 wurden neben den klinischen Befunden zusätzlich COVID-19 bezogene Daten erfasst, die hauptsächlich anamnestisch erhoben wurden. Falls ein Parameter nicht eruiert werden konnte, z.B. durch unvollständige Dokumentation, wurde das entsprechende Feld als fehlend markiert, um später eine korrekte statistische Analyse zu ermöglichen. Nach Vervollständigung der Daten wurden diese pseudoanonymisiert und einer statistischen Analyse unterzogen. Für die statistische Analyse wurden die Daten in zwei Gruppen geteilt. Die Vorjahresgruppe umfasst die Daten des Jahres 2019, die Pandemiegruppe umfasst die Daten des Jahres 2020. In den folgenden Kapiteln werden die erhobenen Parameter genauer erläutert.

2.3.1 Demographische Daten

Als demographische Patientendaten wurden aus dem KIS das Geschlecht, das Geburtsdatum und das Alter (in Jahren) am Tag der Aufnahme erfasst.

2.3.2 Klinische Befunde

Es wurden folgende Diagnosen unterschieden:

- ischämischer Schlaganfall (I63ff)
- intrazerebrale Blutung (I61ff)
- transitorische ischämische Attacke (TIA) (G45.0ff, G45.1ff, G45.8ff, G45.9ff)

Für die Beurteilung der Schwere eines akuten Schlaganfalls wurde die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) herangezogen (Brott et al., 1989; Spilker et al., 1997). Der NIHSS Score kann Werte zwischen 0 und 42 annehmen. Bei einem Score Wert von ≤ 3 spricht man von einem minor ischemic stroke (Fischer et al., 2010). Bei Patientenaufnahme wurde der NIHSS vom diensthabenden Neurologen erhoben. Grundlage der Einstufung bildeten die Notfallscheine oder digitalisierten Arztbriefe. Bei fehlendem dokumentierten NIHSS wurde dieser retrospektiv anhand der beschriebenen Symptomatik im Notfallschein erhoben. Ein hohes Maß an Reliabilität und Validität konnten Kasner et al. für eine derartige retrospektive Erhebung des NIHSS zeigen (Kasner et al., 1999).

Als Kriterien für kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten dienten die in den Notfallscheinen und Arztbriefen dokumentierten Diagnosen und Vorerkrankungen. Für die Kategorien „kardiovaskuläre Risikofaktoren“ und „kardiale Vorerkrankungen“ wurden die Diagnosen als dichotome Variable erfasst.

Tabelle 1: Kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren

Kategorie	Diagnosen
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Hyperlipidämie, Nikotinabusus
Kardiale Vorerkrankung	Koronare Herzkrankheit (KHK)
zerebrale Ischämie im Vorfeld	TIA, Schlaganfall, ICB

Die Einnahme von oralen Antikoagulationen wurde als eigene dichotome Variable erfasst.

Ab Anfang April 2020 wurden zusätzlich COVID-19 bezogene Daten in der Pandemiegruppe erfasst. Als Grundlage diente die Dokumentation im Notfallschein. Es wurden folgende Daten als dichotome Variable erhoben:

- Positive Anamnese: Kontakt zu einer auf das Coronavirus positiv getesteten Person oder spezifische Symptome wie Fieber, Halsschmerzen und Husten.
- PCR-Testergebnis: Bei Verdacht auf COVID-19 wurde ein PCR-Test durchgeführt.
- Indexstation: Falls eine Infektion mit dem Coronavirus nicht ausgeschlossen werden konnte, erfolgte die Aufnahme auf eine Indexstation. Dies konnte aus dem Arztbrief entnommen werden.

2.3.3 Zeitintervalle

Es wurden Beobachtungszeitpunkte aus den Notfallscheinen erhoben, um daraus Zeitintervalle zu berechnen. Die Beobachtungszeitpunkte werden in Tabelle 2 beschrieben und die daraus abgeleiteten Zeitintervalle finden sich in der Tabelle 3.

Die Zeitintervalle können als Qualitätskriterium für die Versorgung der Patienten genutzt werden.

Tabelle 2: Beobachtungszeitpunkte

Beobachtungszeitpunkte	Definition
Aufnahme	Im Notfallschein gespeicherter Aufnahmezeitpunkt, der durch das Einlesen der Versicherungskarte erfasst wurde
Symptombeginn (Onset)	Datum und Uhrzeit des Beginns der neurologischen Beschwerden
last seen well	Falls der exakte Symptombeginn nicht nachvollzogen werden konnte, wurde der Zeitpunkt, an dem der Patient zuletzt ohne Symptome eines akuten neurologischen Defizits gesehen wurde („last seen well“), notiert; dies ist besonders relevant im Rahmen eines „wake up stroke“. Dieser bezeichnet das Erwachen mit neurologischen Symptomen oder einen Schlaganfall mit unbekanntem Symptombeginn.
Rekanalisationstherapie	Falls eine rekanalisierende Therapie stattfand, wurde der Beginn der Maßnahme aus dem Notfallschein oder Arztbrief entnommen.

Tabelle 3: Zeitintervalle

Zeitintervall	Definition
symptom-to-door	Beschreibt den Zeitraum von genauem Onset der Symptome bis zur Aufnahme in die ZNA.
last seen well-to-door	Beschreibt den Zeitraum von zuletzt ohne neurologische Beschwerden gesehen bis zur Aufnahme.
door-to-needle	Beschreibt den Zeitraum von Aufnahmezeitpunkt bis zum Start der Thrombolyse.

Die Zeiträume der beiden Zeitintervalle (symptom-to-door, last seen well-to-door) wurden jeweils in folgende Kategorien unterteilt:

- < 4,5 Stunden
- 4,5 bis 24 Stunden
- 24 bis 48 Stunden
- > 48 Stunden

Um eine Aussage zum kritischen Zeitfenster in der Neurologie treffen zu können, wurden die verfügbaren Zeitangaben für die Analyse in die oben genannten Kategorien aufgenommen.

2.3.4 Zuweisungsmodus

Aus dem Notfallschein der Patienten wurde erhoben, auf welchem Weg die Patienten die Notaufnahme aufsuchten. Unterschieden wurden die zwei dichotomen Variablen Rettungsdienst und eigeninitiierte Vorstellung. Unter der Variable Rettungsdienst wurden die Patienten zusammengefasst, die direkt von einem Rettungswagen aufgenommen oder aus einer anderen Klinik sekundär verlegt wurden. Hiervon zu unterscheiden ist die eigeninitiierte Vorstellung von Patienten in der Klinik. Zu letzterem zählte auch die Einweisung in die Klinik durch einen niedergelassenen Arzt, sofern der Patient die Notaufnahme aufsuchte.

2.3.5 Akuttherapieformen

Die Akuttherapieformen intravenöse Thrombolyse und mechanische Thrombektomie wurden aus den Notfallscheinen und Arztbriefen als eigene dichotome Variablen erfasst.

2.4 Statistische Auswertung

Am 20.07.2020 wurde die Datenerfassung abgeschlossen. Die Ergebnisse beziehen sich auf den Dokumentationsstand zu diesem Zeitpunkt. Alle Daten wurden in eine Excel-Tabelle übertragen und anonymisiert. Für die statische Analyse wurde IMB SPSS und STATA verwendet.

Metrische Parameter wie Alter, NIHSS und Zeitintervalle wurden hinsichtlich Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung untersucht und beschrieben.

In Kreuztabellen wurden die Häufigkeiten und Prozentanteile kategorialer Variablen für das Jahr 2019 und 2020 dargestellt. Die einzelnen Parameter stellten dabei die abhängigen Variablen dar, wohingegen die beiden Gruppen als unabhängige Variablen zählten.

Die Daten, die mit zwei Ausprägungen erfasst wurden, sind demnach nominal skaliert. Es wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet, um zu untersuchen ob ein signifikanter Unterschied der relativen Häufigkeiten einzelner Parameter, wie zum Beispiel Hypertonus oder Zuweisungsmodus in beiden Gruppen vor und während der Pandemie bestand (Brosius, 2018; Weiß, 2019). Nach der üblichen Konvention wird ein Grenzwert der Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ festgelegt. Ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ wurde angenommen (Brosius, 2018; Weiß, 2019).

Ein verallgemeinertes lineares Modell, genauer eine Poisson-Regression, wurde angewendet, um das Verhältnis der Vorstellungsrate zerebrovaskulärer Erkrankungen in bestimmten Zeiträumen 2019 und 2020 darzustellen (Baltes-Götz, 2016). Es wurde getestet, wie sich die Ereignisrate der abhängigen Variabel zu festgelegten Zeiträumen und Personenzahlen verhielt. Für die Jahre 2019 und 2020 wurden die Kalenderwochen 1-11 (früh) und 12-17 (spät) als variable Epochen kategorisiert. Als abhängige Variabel galten die Anzahl der aufgenommen CVE (Schlaganfälle, TIA, ICB) und zusätzlich die der Akuttherapien. Beschrieben wird dieser Effekt als incidence rate ratio (IRR) zusammen mit einem zweiseitigen 95 % Konfidenzintervall. Eine IRR von < 1 bedeutet, dass das Auftreten einer CVE für den getesteten Zeitraum geringer war. Eine IRR > 1 ließ auf ein erhöhtes Auftreten schließen. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ festgelegt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Demographische Daten

Innerhalb des viermonatigen Beobachtungszeitraums von 2019 und 2020 stellten sich 618 Patienten mit einer zerebrovaskulären Erkrankung in der ZNA der UMM vor. Einer statistischen Analyse wurden jedoch nur die Patientendaten unterzogen, die sich jeweils in der 12. bis 17. Kalenderwoche (KW) der beiden Jahre vorstellten.

Die Abbildung 2 zeigt die absoluten Patientenaufnahmen mit zerebrovaskulären Erkrankungen in der ZNA in dem Untersuchungszeitraum 1. KW bis 17. KW vergleichend für die Jahre 2019 und 2020. Der Zeitraum ab der 12. KW ist farblich markiert, er kennzeichnet den Beginn und Verlauf der ersten Welle der COVID-19-Pandemie 2020 und im korrespondierenden Zeitraum in der Vorjahresgruppe.

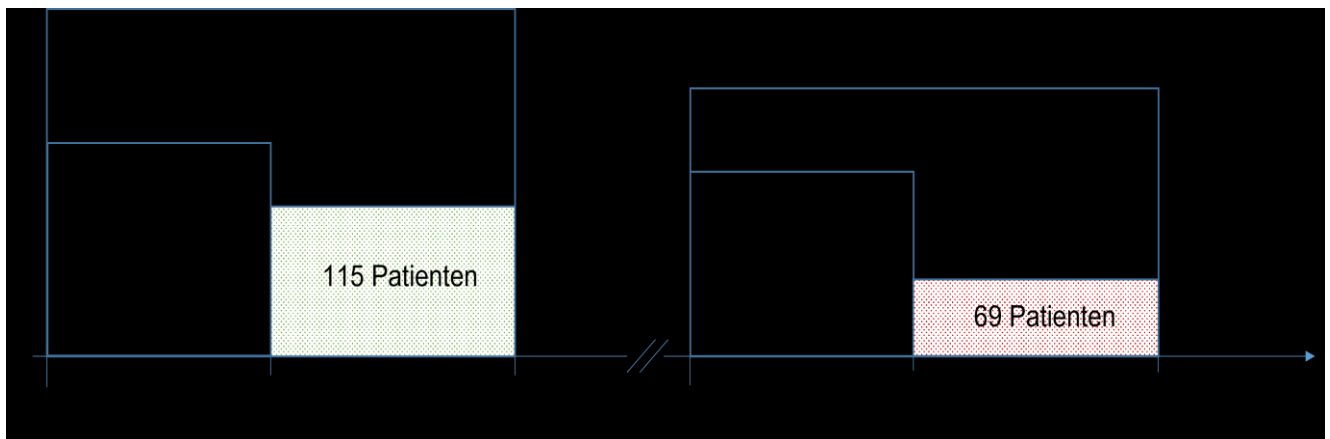


Abbildung 2: Patientenaufnahme in den zu vergleichenden Zeiträumen

In der Pandemiegruppe wurden von der 12. bis zur 17. Kalenderwoche 69 Patienten mit einer zerebrovaskulären Erkrankung aufgenommen. Im entsprechenden Zeitraum dazu waren es in der Vorjahresgruppe 115 Patienten. Während der ersten Welle der Coronapandemie stellten sich signifikant weniger Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen in der ZNA der UMM vor. Die Vorstellungsrate sank um 35,9 % (IRR = 0,64, KI 95 %: 0,43-0,96, p = 0,005). Abbildung 3 stellt die Vorstellungsrate im Verlauf der untersuchten Kalenderwochen dar.

Die demographischen Daten der einbezogenen Patienten wurden durch zwei Variablen Alter und Geschlecht erfasst. Das Durchschnittsalter betrug für die Pandemiegruppe 75,9 Jahre und für die Vorjahresgruppe 75,0 Jahre. 2020 waren 50,7 % der Patienten männlich und 2019 betrug der Wert 44,3 %. In 2019 zeigte sich somit ein leichter Überhang an weiblichen Patienten, der aber nicht signifikant war.

Tabelle 4: Demographische Daten

Variablen	Pandemiegruppe n = 69	Vorjahresgruppe n = 115	p-Wert
Geschlecht männlich, n (%)	35 (50,7)	51 (44,3)	0,40
Alter, Mittelwert (±SD)	75,9 (12,5)	75,0 (12,3)	0,63

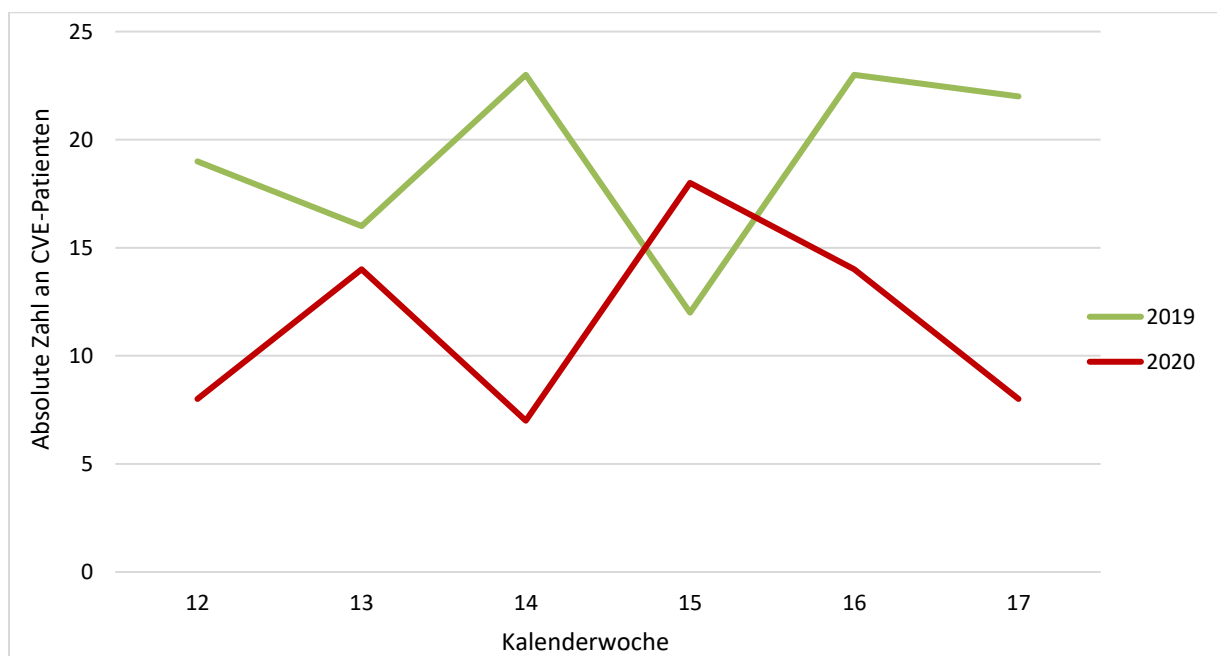


Abbildung 3: Absolute Aufnahmen an CVE Patienten für den untersuchten Zeitraum 2019 und 2020

3.2 Klinische Befunde

Bei dem überwiegenden Teil der zerebrovaskulären Erkrankungen handelte es sich um ischämische Schlaganfälle (Hirninfrakt). Im Jahre 2020 erlitten 97,1 % der in die Untersuchung einbezogenen Patienten einen ischämischen Schlaganfall. Im Untersuchungsjahr 2019 lag der Wert bei 97,4 %, d.h. die Rate war in beiden Jahren vergleichbar hoch. Als minor ischemic strokes klassifiziert wurden davon 34,3 % in der Pandemiegruppe und 28,3 % der Fälle in der Vorjahresgruppe. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant. In der Pandemiegruppe wurden nur 17,4 % der Patienten mit einer TIA aufgenommen, wohingegen 27,0 % der Patienten in der Vorjahresgruppe mit der genannten Diagnose in der ZNA vorstellig wurden. Jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,14$). Konstant blieb die Rate an Vorstellungen mit einer intrazerebralen Blutung auch während des beobachteten Zeitraums in der ersten Welle der Pandemie (2,9 % vs. 2,6 %).

Der NIHSS betrug in der Pandemiegruppe im Mittel 4,7. Für die Vorjahresgruppe ergab sich ein Wert von 6,2. Abbildung 4 stellt die Verteilung des NIHSS für die Pandemie- und Vorjahresgruppe da.

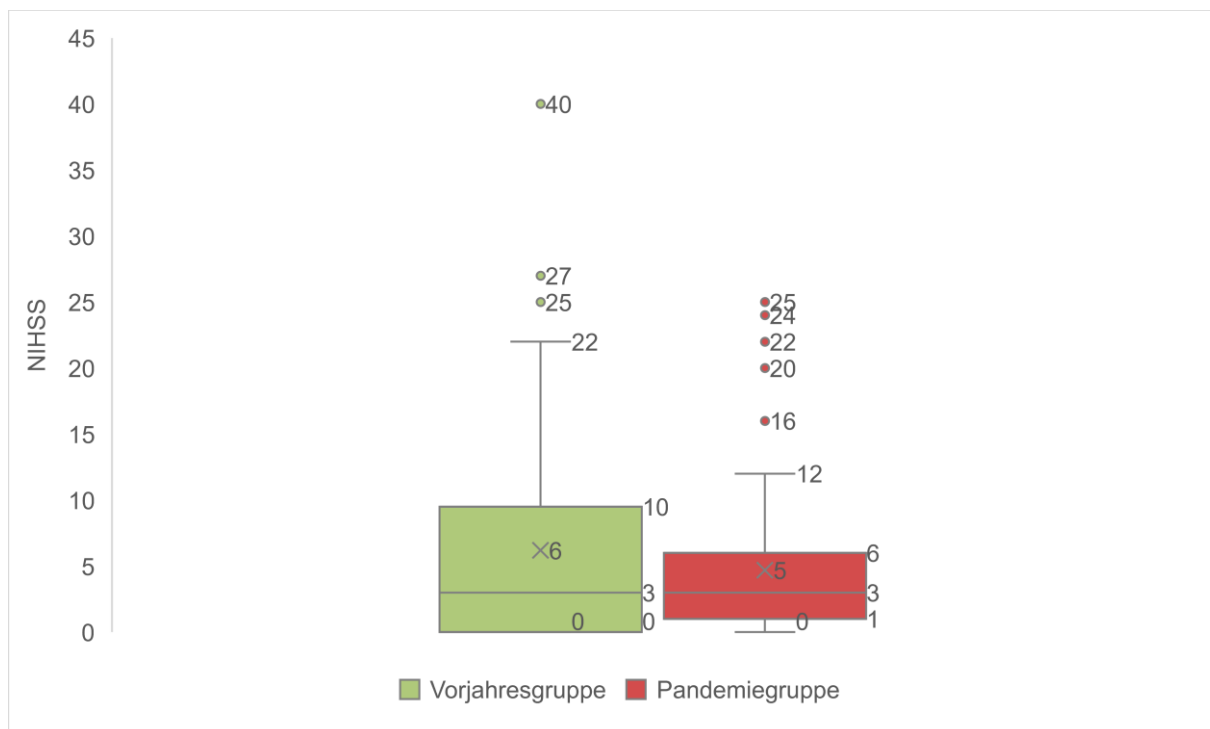


Abbildung 4: Verteilung des NIHSS für beide Gruppen

Der Vergleich der kardio- und zerebrovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen von beiden Patientengruppen ließ keine signifikanten Unterschiede deutlich werden. Nur für einen Patienten 2020 konnten die kardio- und zerebrovaskulären Risikofaktoren nicht ermittelt werden. In der Pandemiegruppe hatten 82,4 % der Patienten einen arteriellen Hypertonus und in der Vorjahresgruppe waren es 73,9 %. Während der ersten Welle der Pandemie war bei 25,0 % der Patienten ein Diabetes mellitus diagnostiziert, und im Vorjahr lag der Wert bei 29,6 %. In der Pandemiegruppe litten 1,5 % der Patienten an einer pAVK und in der Vorjahresgruppe zeigte sich ein leichter Überhang mit 5,2 %, der aber nicht signifikant war. Eine Hyperlipidämie zeigten in der Pandemiegruppe 8,8 % der Patienten und 11,3 % der Fälle waren es in der Vorjahresgruppe. Weniger als ein Fünftel der Patienten litten jeweils in der Pandemie- und Vorjahresgruppe an einem Nikotinabusus (14,7 % vs. 18,3 %).

Die Rate an Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung verhielt sich für beide Jahre ähnlich. 17,6 % der Fälle traten in der Pandemiegruppe auf und 16,5 % in der Vorjahresgruppe. Über einen bereits stattgefundenen Schlaganfall berichteten beide Gruppen ähnlich häufig (Pandemiegruppe 23,2 % vs. Vorjahresgruppe 19,12 %). Daten über die Einnahme oraler Antikoagulantien konnte für alle 184 Patienten erhoben werden. In der Pandemiegruppe nahmen 14,5 % orale Antikoagulantien (OAK) ein und im Vergleich lag der Wert in der Vorjahresgruppe etwas darunter bei 9,6 % (Abb. 5).

Es erfolgte keine statistische Auswertung der COVID-19 bezogenen Daten in der Pandemiegruppe. Ab dem 22.03.2020 (KW 12) erfolgten in Deutschland die Einführung von infektionshygienischer Maßnahmen durch die Bundesregierung (Bundesregierung, 2020). Die deutschlandweite 7-Tage-Inzidenz lag an jenem Tag bei 107/100.000 Einwohner (Robert Koch-Institut (RKI), 2020). Die Datenerhebung der genannten Parameter gestaltete sich als schwierig, da noch keine einheitliche Dokumentation in den Notfallscheinen erfolgte und nur wenige Fälle hierzu erhoben wurden. Eine statistische Analyse wurde demnach als nicht sinnvoll erachtet.

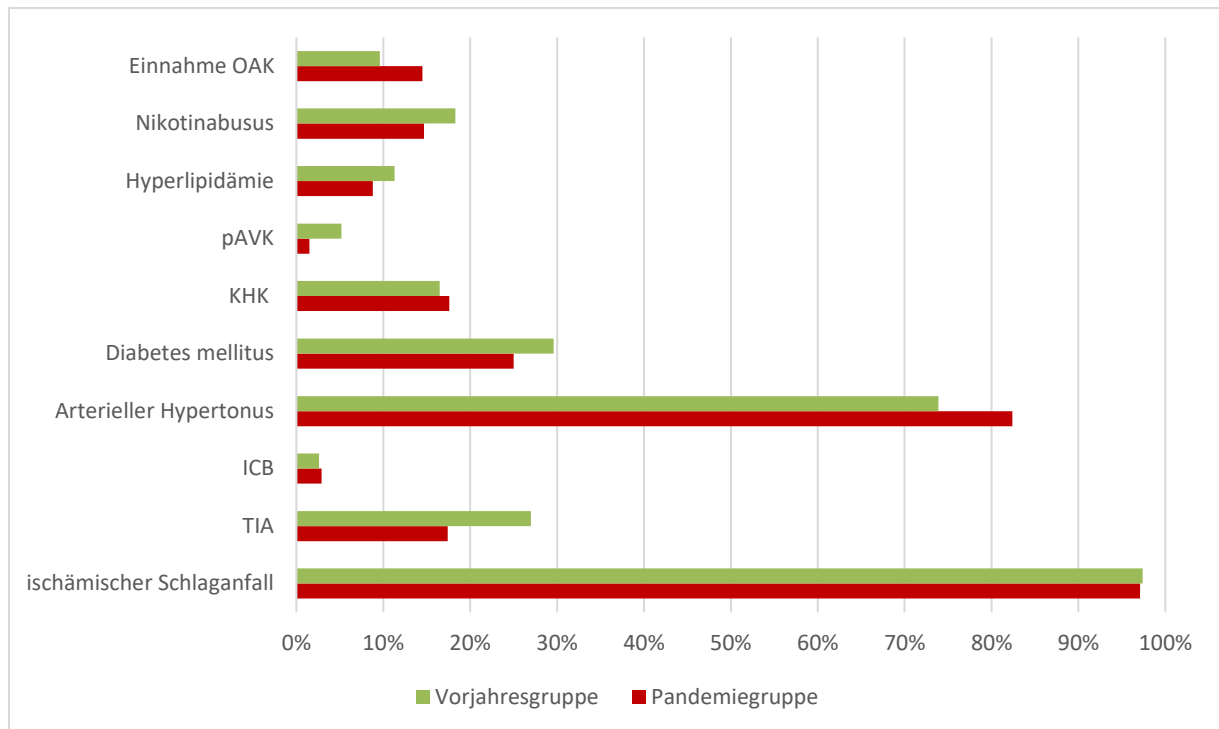


Abbildung 5: Klinische Befunde für Vorjahres- und Pandemiegruppe

Tabelle 5: Klinische Befunde

Variablen	Pandemiegruppe n = 69	Vorjahresgruppe n = 115	p-Wert
ischämischer Schlaganfall, n (%)	67 (97,1)	112 (97,4)	1,00
minor ischemic stroke, n (%)	23 (34,3)	32 (28,3)	0,40
TIA, n (%)	12 (17,4)	31 (27,0)	0,14
ICB, n (%)	2 (2,9)	3 (2,6)	1,00
NIHSS, Mittelwert (±SD)	4,7 (5,6)	6,2 (7,8)	0,92
Arterieller Hypertonus, n (%)	56 (82,4)	85 (73,9)	0,19
Diabetes mellitus, n (%)	17 (25,0)	34 (29,6)	0,51
KHK, n (%)	12 (17,6)	19 (16,5)	0,85
pAVK, n (%)	1 (1,5)	6 (5,2)	0,26
Hyperlipidämie, n (%)	6 (8,8)	13 (11,3)	0,60
Nikotinabusus, n (%)	10 (14,7)	21 (18,3)	0,54
Einnahme OAK, n (%)	10 (14,5)	11 (9,6)	0,31

3.3 Zeitintervalle

Für das Zeitintervall symptom-to-door zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Zu berücksichtigen ist, dass für 19 Patienten aus der Pandemiegruppe und für 61 aus der Vorjahresgruppe die symptom-to-door time nicht berechnet wurde, da keine genaue Zeitangabe vorlag. Die symptom-to-door time lag in der Pandemiegruppe im Mittel bei 244,9 min und war in der Vorjahresgruppe etwas kürzer bei 235,7 min.

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede für die last seen well-to-door- bzw. die symptom-to-door-Kategorien feststellen. Die Tabellen 6 und 7 stellen eine Übersicht der einzelnen Zeitfenster dar, in der die Patienten der jeweiligen Gruppe (Pandemie und Vorjahr) die Klinik erreichten. Es zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten in der Pandemiegruppe im last seen well-Intervall die Klinik innerhalb der 4,5 Stunden erreichte. Vor der Pandemie lag dieser Wert sogar etwas darunter bei 43,5 %.

Bei den genauen Zeitangaben zum symptom-to-door-Intervall stellten wir fest, dass sogar 72 % der Patienten auch während der Pandemie innerhalb des kritischen Zeitfensters vorstellig wurden. Der Unterschied zum Vorjahr ist nicht signifikant, jedoch ist zu erkennen, dass vor der Pandemie der Wert sogar bei 81,5 % lag.

Tabelle 6: Übersicht über last seen well-to-door-Kategorien

Kategorien	Pandemiegruppe n = 69	Vorjahresgruppe n = 108	p-Wert
< 4,5 Stunden, n (%)	37 (53,6)	47 (43,5)	0,46
4,5 bis 24 Stunden, n (%)	20 (29,0)	32 (29,6)	
24 bis 48 Stunden, n (%)	5 (7,2)	11 (10,2)	
> 48 Stunden, n (%)	7 (10,1)	18 (16,7)	

Tabelle 7: Übersicht über symptom-to-door-Kategorien

Kategorien	Pandemiegruppe n = 50	Vorjahresgruppe n = 54	p-Wert
< 4,5 Stunden, n (%)	36 (72,0)	44 (81,5)	0,12
4,5 bis 24 Stunden	14 (28,0)	8 (14,8)	
24 bis 48 Stunden	0 (0)	2 (3,7)	
> 48 Stunden	0	0	

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für das door-to-needle-Intervall. Das Intervall verkürzte sich im Mittel in der Pandemiegruppe sogar um zwei Minuten im Vergleich zur Vorjahresgruppe (28,4 min vs. 30,4 min) (Abb. 6).

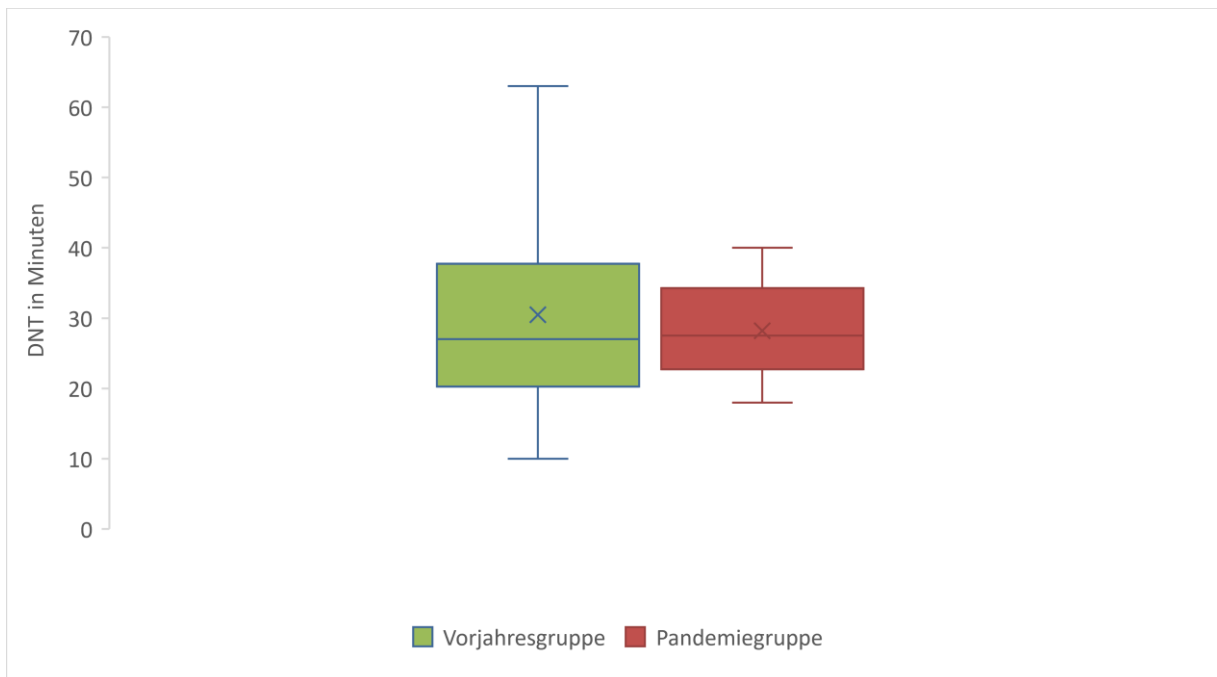


Abbildung 6: Darstellung des door-to-needle-Intervalls für beide Gruppen als Boxplot

3.4 Zuweisungsmodus

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Zuweisungsmodus. Die Art der Patientenvorstellung in der Notaufnahme änderte sich während der Pandemie zu vermehrt rettungsdienstlich begleiteten Einlieferungen. Während der Pandemie wurden 94,2 % der Patienten mit dem Rettungsdienst eingeliefert. Die Rate an Patienten, die sich selbst auf den Weg zur Klinik begaben, sank von 24,3 % auf 5,8 %.

Tabelle 8: Änderung des Zuweisungsmodus

Variable	Pandemiegruppe n = 69	Vorjahresgruppe n = 115	p-Wert
Rettungsdienst, n (%)	65 (94,2)	87 (75,7)	0,001
Eigeninitiiert, n (%)	4 (5,8)	28 (24,3)	

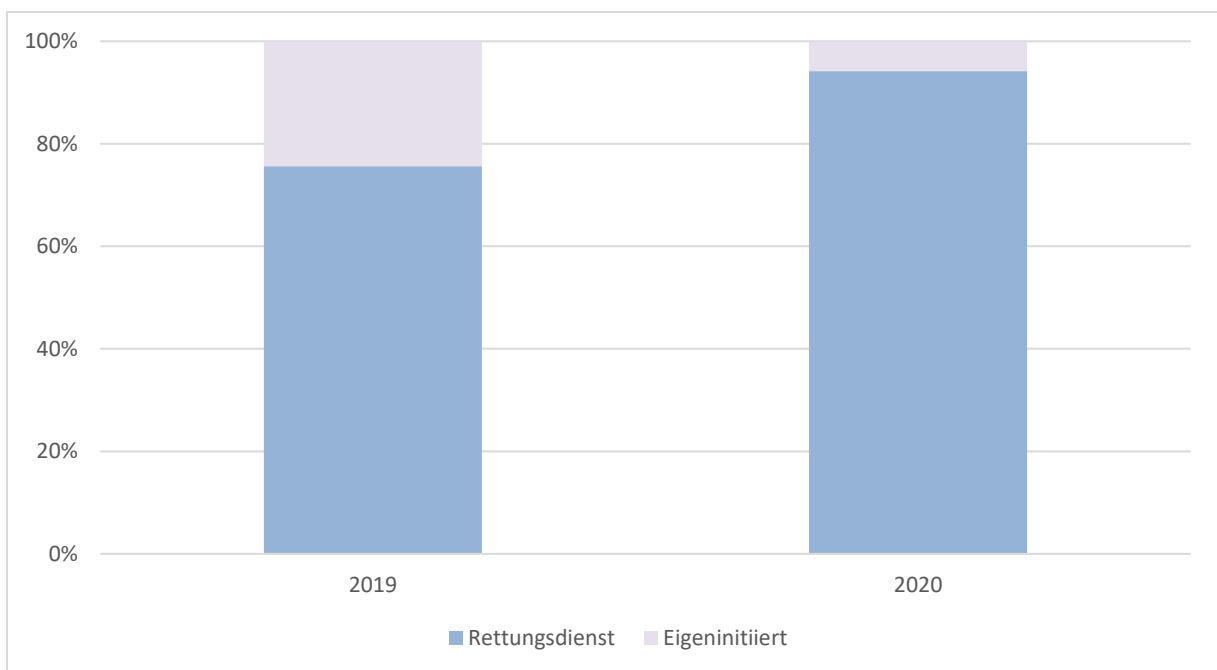


Abbildung 7: Prozentuale Anteil an Patienten, die mit dem Rettungsdienst oder eigeninitiiert in die Notaufnahme kamen

3.5 Akuttherapieformen

Im Verhältnis auf den Zeitraum bezogen, verringerte sich die Zahl an Rekanalisationstherapien auf einem nicht signifikanten Niveau um 27,8 % (IRR = 0,72, KI. 95 %: 0,44-1,119, $p = 0,20$). Die Häufigkeit einer Rekanalisationstherapie für die jeweilige Gruppe in Form von intravenösen Thrombolyse (IVT) und oder einer mechanischen Thrombektomie verhielt sich für beide Jahren konstant (27,5 % vs. 27,8 %). Mit einer intravenösen Thrombolyse wurden in der Pandemiegruppe 20,0 % therapiert und in der Vorjahresgruppe waren es 15,9 %.

Die absolute Häufigkeit der Behandlung mittels mechanischer Thrombektomie nahm während der Pandemie auf nicht signifikantem Niveau leicht zu. In 11,6 % der Fälle wurde in der Pandemiegruppe die mechanische Thrombektomie durchgeführt und im Jahr zuvor etwas weniger häufig bei 7,8 % der Patienten.

Tabelle 9: Akuttherapieformen

Variable	Pandemiegruppe n = 69	Vorjahresgruppe n = 115	p-Wert
Rekanalisationstherapie	19 (27,5)	32 (27,8)	0,97
IVT, n (%)	11 (15,9)	23 (20,0)	0,49
Mechanische Thrombektomie mit oder ohne IVT, n (%)	8 (11,6)	9 (7,8)	0,93

4 DISKUSSION

Diese Arbeit untersucht klinisch retrospektiv den Einfluss des neuartigen Coronavirus auf die Versorgung von Patienten mit akuten zerebrovaskulären Erkrankungen in einer Universitätsklinik in Baden-Württemberg während der ersten Welle (KW 12-17/2020) der COVID-19-Pandemie im Vergleich zu einer Vorjahrespopulation.

4.1 Einordnung der Ergebnisse

4.1.1 Demographische Daten

In unserer Studie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Alter oder Geschlecht im Vergleich der Pandemiegruppe zur Vorjahresgruppe. In anderen Studien werden Veränderungen in den vergleichenden Gruppen beobachtet. Rudilosso et al. wiesen in ihrer Studie in Spanien (Barcelona) nach, dass sich das durchschnittliche Alter von aufgenommenen Schlaganfallpatienten signifikant von 75 auf 69 Jahre in der frühen Pandemiephase (01.03.-31.03.2020) reduzierte. Es wäre möglich, dass v.a. ältere Menschen zögerten in die Klinik zu gehen, aus Furcht vor COVID-19. Es wurde beobachtet, dass bei einer Infektion das Alter als Risikofaktor für einen schweren oder tödlichen Verlauf fungieren kann (Zhou et al., 2020). Im Gegensatz dazu wurde in einer Untersuchung von neurologischen Patienten, die sich während der KW 12-15 im Jahre 2020 in der Notaufnahme vorstellten, eine Verschiebung hin zu älteren und schwereren betroffenen Patienten beobachtet (Hoyer et al., 2020b). Jüngere Patienten sahen laut der Autoren eine geringere Dringlichkeit, sich mit ihren Symptomen in einer Notaufnahme zu präsentieren. Die Furcht vor einer Infektion und Befolgung der Anweisungen zu Hause zu bleiben, trügen dazu bei.

Auch in unserer Untersuchung wäre eine Verschiebung zu vermehrt älteren Patienten in der Pandemiegruppe, die sich mit einer CVE vorstellten, zu erwarten gewesen. Die Annahme liegt darin begründet, dass die Lebenszeitprävalenz von Schlaganfällen mit dem Alter zunimmt (Busch et al., 2013). Auf Grund dessen, dass sich die gesamte Zahl der Vorstellungen während der Pandemie reduzierte, könnte man annehmen, dass demzufolge der Altersdurchschnitt in der Pandemiegruppe stieg. Da dies nicht der Fall war, besteht die Mutmaßung, dass die Patienten der Pandemiegruppe unabhängig ihres Alters und Geschlechts gleich auf diese Ausnahmesituation reagierten.

4.1.2 Patientenzahl

In unserer Studie stellten wir fest, dass sich die Zahl der Patienten, die sich während der ersten Welle der Pandemie mit einer akuten zerebrovaskulären Erkrankung in Mannheim vorstellte, signifikant um mehr als ein Drittel (35,9 %) verringerte. Das Ergebnis steht im Einklang mit weiteren nationalen und internationalen Studien, welche ebenfalls einen Rückgang von Patientenvorstellungen mit CVE in diesem Zeitraum in der Neurologie sahen. Sie fanden einen Rückgang von 40-85 % bei Patienten mit einer TIA. Die Zahl der Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall verringerte sich um 25-46 % (Hoyer et al., 2020a; Sacco et al., 2020). Der Rückgang der Fallzahlen von CVE stellte sich auch in weiteren Studien dar (Diegoli et al., 2020; Kristoffersen et al., 2020; Rudilosso et al., 2020).

Besonders deutlich wurde dieser Trend im schwer von der Pandemie betroffenen Spanien. Trotz steigender Notrufzahlen (um 330 %) in der Leitstelle der Region Katalonien, beobachteten Rudilosso et al. vergleichend zum Vorjahreszeitraum für März 2020 im Hospital Clinic de Barcelona (HCB) ebenfalls einen Rückgang der Schlaganfallvorstellungsrate um 23 %. Dies zeigte sich vor allem in der zweiten Märzhälfte, dem Beginn des Lockdowns in Katalonien. Spanien war früh schwer von der Pandemie betroffen war. Die Aufnahme an COVID-19-Patienten lag im Monat März im HCB alleine bei 1232. Es wurde eine Bettenauslastung von 60 % erreicht. Die Intensivbettenzahl wurde um 150 % erhöht. Zu beachten ist, dass in Deutschland die verpflichtende Teilnahme am DIVI Intensivregister³ erst am 16.04.2020 eingeführt wurde, so dass erst Ende April verlässliche Daten für die Bettenbelegung in Deutschland vorlagen (DIVI-Intensivregister, 2020).

Es ist jedoch schwierig, einzelne Länder miteinander zu vergleichen, denn sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Meldepolitik und Testkapazität. In Spanien lag die landesweite Prävalenz am 28.03.2020 bei 64.059 bei einer Bevölkerungszahl von 47,39 Millionen.

³ Das Intensivregister der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) dokumentiert die Zahl an COVID-19-Patienten in Intensivbehandlung und der freien Intensivbetten.

In Deutschland wurden an diesem Tag 48.582 Infizierte erfasst (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2021; WHO, 2020a). Weiter wurden in Mannheim zu Beginn der Pandemie nur Einzelfälle in der Klinik behandelt. Die meisten Infizierten befanden sich in häuslicher Quarantäne (Stadt Mannheim, 2020). In einer Vergleichsstudie von vier deutschen Universitätskliniken (u.a. UMM) wurde darlegt, dass der Rückgang der Patientenvorstellungsrates mit CVE mit den einzelnen Inzidenzen der jeweiligen Bundesländer negativ korrelierte (Hoyer et al., 2020a). Ähnliches berichteten Nogueira et al. in einer global angelegten Studie, die 187 Schlaganfallzentren in einem dreimonatigen Zeitraum (01.03.-31.04.2020) einschloss. Ein Rückgang von Patienten mit Schlaganfall, TIA und ICB war zu erkennen. Zentren mit einem höheren COVID-19 Patientenaufkommen, verzeichneten allerdings einen stärkeren Abfall (-22,7%) als jene mit mittlerer (-19,8%) und niedriger (-12,6%) Auslastung.

Den Einfluss der Prävalenz von SARS-CoV-2 Infizierten in der jeweiligen Region zogen auch Millán et al. u.a. in Betracht. Sie untersuchten für den gleichen Zeitraum wie in unserer Studie das Patientenaufkommen in der neurologischen Notaufnahme der Kopfklinik der Universitätsklinik Heidelberg. Sie stellten einen generellen Rückgang der Patienten mit neurologischen Beschwerden fest. Die Ergebnisse zeigen, dass die Anzahl der Patienten, die nach der HEINTS-Triage⁴ eine sofortige Behandlung (Kategorie 1) benötigten und jene, die keinen Notfall darstellten (Kategorie 4), sich nicht signifikant zur Vergleichsgruppe des Vorjahres unterschied. Lediglich Patienten, die innerhalb von zwei bis 24 Stunden (Kategorie 2 und 3) einer Behandlung zugeführt werden sollten, kamen signifikant seltener. Darunter fielen zum Beispiel auch subakute Schlaganfallpatienten. Die absolute Zahl an Schlaganfallpatienten blieb jedoch konstant.

Weiterhin gilt es zu berücksichtigen, dass Patienten, die an COVID-19 erkranken und medizinische Hilfe benötigen, in Heidelberg in der Abteilung der Inneren Medizin der Universitätsklinik Heidelberg und der Thoraxklinik behandelt werden. Diese sind räumlich getrennt von der neurologischen Notaufnahme der Kopfklinik. Im UMM existiert hingegen eine ZNA, in der alle Notfälle gleichermaßen aufgenommen werden.

⁴ Nach einer Ersteinschätzung werden neurologische Notfallpatienten nach dem Heidelberg Neurological Triage System (HEINTS) in 4 Kategorien eingeteilt, die den Behandlungsbeginn festlegen.

Man könnte demnach vermuten, dass den neurologischen Patienten, die sich für die Kopfklinik in Heidelberg entschieden, bewusst war, dass sie dort keine Patienten antreffen, die mit COVID-19-Symptomen vorstellig wurden. Als Besonderheit führten die Autoren die niedrigen COVID-19-Fälle in Heidelberg und der untersuchten Region auf. Insgesamt kamen signifikant weniger Patienten mit neurologischen Krankheitsbildern als 2019, aber die Zahl der am dringlichsten zu evaluierenden Notfälle (Triagekategorie 1) blieb konstant. Millán et al. führten die Ergebnisse auf mögliche psychologische Effekte zurück und nannten das Abhalten von Pressekonferenzen einen erfolgreichen Faktor, Patienten darüber aufzuklären bei Notfällen in die Klinik zu gehen.

Auf Grund des Lockdowns reduzierte sich der Verkehr und folglich nahm die Luftverschmutzung ab. Die Änderung des Lebensrhythmus u.a. durch das vermehrte Arbeiten im Homeoffice und den damit verringerten Fahrwegen könnte positive Effekt auf die Schlaganfallinzidenz durch Stressreduktion haben. Allerdings liefern diese Punkte keine ausreichende Erklärung für den Rückgang der Zahlen.

Im Allgemeinen ist anzunehmen, dass die wahre Inzidenz an CVE auch in dieser Zeit konstant blieb, jedoch stellten sich die Betroffenen weniger häufig in den Kliniken vor, wie in unserer Untersuchung deutlich wird (Altersberger et al., 2021). Im Umkehrschluss erfuhren weniger Patienten eine adäquate Behandlung erfahren. Dies kann zu gravierenden Folgen und Langzeitschäden führen.

In Mannheim beeinflusste womöglich die Existenz einer zentralen Notaufnahme das Gesundheitsbewusstsein und Vorstellungsverhalten der Patienten, sodass sie diese seltener aufsuchten. Es ist anzunehmen, dass Patienten versuchten, einer Ansteckung mit SARS-CoV-2 in überfüllten Notaufnahmen zu entgehen. Zusätzlich ist es wahrscheinlich, dass sie einen Krankenhausaufenthalt vermeiden und durch eine besondere Rücksichtnahme medizinische Einrichtungen entlasten wollten.

In einer Umfrage des American College of Emergency Physician gaben 74% der teilnehmenden Erwachsenen an, dass sie fürchten, sich während der COVID-19 Pandemie im Krankenhaus mit einer anderen Krankheit zu infizieren. Vier von fünf Befragten zeigte sich besorgt darüber, in der Notaufnahme von einem Patienten oder Besucher mit SARS-CoV-2 angesteckt zu werden (American College of Emergency Physicians 2020). Zeitgleich mit dem Rückgang der Vorstellungsrate im Frühjahr 2020 wurden auch die ersten Todesfälle bedingt durch COVID-19 in Deutschland registriert (ZDF, 2020).

Zum damaligen Zeitpunkt wurden die Übertragungswege des Virus noch erforscht, es gab keine Maskenpflicht und keine weitreichenden Hygiene- und Testkonzepte. Die Angst vor einer Pandemie mit internationaler Tragweite wurde in Form negativer Rückkopplung auch durch das psychosoziale Verhalten der Bevölkerung geschürt. Es kam aufgrund von Hortung zu Engpässen bei bestimmten Lebensmitteln und Hygieneartikeln.

Im Gegensatz zum Rückgang der Zahlen an diagnostizierten CVE in den genannten empirischen Berichten, stehen Beschreibungen, dass COVID-19 zu thromboembolischen Ereignissen führen kann (s. 4.1.3).

4.1.3 Klinische Befunde

Die häufigste Ursache einer akuten zerebrovaskulären Erkrankung ist die zerebrale Ischämie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), 2016). Das zeigte sich auch in dieser Arbeit. Für beide Gruppen fand sich in über 97 % der Vorstellungen ein ischämischer Schlaganfall. Eine TIA wurde bei 17,4 % der Patienten in der Pandemiegruppe diagnostiziert und bei 27,0 % der Vorjahresgruppe. Die Diagnose einer ICB blieb für beide Jahre unter 3 %.

Die Schwere der Schlaganfälle anhand des NIHSS blieb entgegen der Vermutung im Mittel in der Pandemiegruppe geringer (4,7 vs. 6,2). So lag folglich auch die Rate der minor ischemic strokes (NIHSS ≤ 3) in der Pandemiegruppe höher (34,3 % vs. 28,3 %). In Bezug auf die Symptomschwere kamen mehrere Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Bei diesen Zahlen ist zu berücksichtigen, dass der NIHSS nur für jeweils zwei Patienten der Jahre 2020 und 2019 nicht ermittelt werden konnte. Ein Grund dafür könnte sein, dass der NIHSS zum Aufnahmezeitpunkt nicht erhoben wurde und eine Erhebung wegen mangelnder Dokumentation im Nachhinein nicht mehr möglich war.

In Joinville, Brasilien, zeigte sich zu Beginn eine Abnahme an TIA, milden und moderaten ischämischen Schlaganfällen. Patienten, die an einem schweren Schlaganfall litten (NIHSS > 8), kamen weiterhin in die Klinik (Diegoli et al., 2020). Auch in der Region Venetien, Italien, halbierte sich die Rate an leichten Schlaganfällen und TIA (Baracchini et al., 2020). Bei dem Patientenkollektiv, das sich während des Lockdowns (12.03.20-30.04.2020) im Akershus University Hospital nahe Oslo, Norwegen, vorstellte, stieg der NIHSS im Mittel um fast zwei Punkte an (4,2 vs. 5,9) (Kristoffersen et al., 2020).

In Heidelberg stellte man fest, dass die Rate an subakuten Schlaganfällen um 15% zurückging. Andererseits blieb hier ebenfalls die Zahl aller am dringlichsten zu evaluierenden Notfälle (Triage Kategorie 1) konstant (Millán et al., 2021).

Beim Vergleich der kardio- und zerebrovaskulären Risikofaktoren zeigten sich keine Unterschiede in Häufigkeit und Verteilung in den beiden von uns untersuchten Gruppen. Einerseits spricht dies für die Homogenität der Population, andererseits bestätigt dies die von uns erwarteten Kausalitäten nicht. Wir haben vermutet, dass sich die Pandemiegruppe hinsichtlich der Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten von der Vorjahresgruppe unterscheidet. Man könnte spekulieren, dass Patienten, die Komorbiditäten aufweisen, eher einen Schlaganfall erleiden und demnach ungeachtet der pandemischen Lagen häufiger in die Klinik kommen. In der Metaanalyse von Nannoni et al. 2020 stellte sich heraus, dass an COVID-19 erkrankte Patienten, die eine CVE entwickelten, häufiger vorerkrankt waren. Dies konnten wir in unserem Patientenkollektiv während der Pandemie nicht erheben, da die untersuchte Population keine SARS-CoV-2 positive Fälle während des Zeitraums aufwies.

Es existieren mehrere Ansätze, die in einigen Studien nachgewiesene veränderte Zusammensetzung des Patientenkollektivs mit Blick auf die klinischen Befunde erklären. Patienten mit einem leichten Schlaganfall oder TIA blieben eventuell zu Hause (Kristoffersen et al., 2020). Auf Grund des Lockdowns und der Empfehlung zu Hause zu bleiben, sollten gerade ältere Menschen vor einer Infektion im Krankenhaus geschützt werden. Ferner sollte das Gesundheitssystem entlastet werden. Dies wurde durch Ärzte, Kliniken sowie Medienkampagnen an die Bevölkerung getragen und auch in anderen Ländern beobachtet (Aguiar de Sousa et al., 2020; Baracchini et al., 2020; Die Welt, 2020; Kristoffersen et al., 2020; Rameez et al., 2020).

Betroffene, die unsere Studie eingeschlossen hat, sind zumeist ältere Menschen mit einem Durchschnittsalter von 75 Jahren. Bedingt durch die Kontaktbeschränkungen und die besondere Rücksichtnahme gegenüber dieser Altersgruppe, waren ältere Menschen häufiger allein. Soziale Isolation und Einsamkeit haben negative Auswirkungen auf die mentale und physische Gesundheit von älteren Menschen (Courtin and Knapp, 2017; Smith et al., 2021). Neurologische Symptome wie Verwirrtheit, Dysarthrie, Aphasie und leichte bzw. transiente Paresen konnten möglicherweise nicht frühzeitig von Angehörigen oder den Patienten selbst erkannt werden (Bersano et al., 2020; Diegoli et al., 2020; Iversen et al., 2020; Kristoffersen et al., 2020).

Eine Herausforderung besteht auch darin, Patienten mit einer COVID-19-Infektion auf neurologische Symptome zu untersuchen, um ein zerebrovaskuläres Ereignis, mit leichten Symptomen nicht zu übersehen. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), 2021a; Uphaus et al., 2020). In der Population unserer Pandemiegruppe wurde kein Patient mit einer CVE positiv auf COVID-19 getestet.

Es ist ergänzend zu erwähnen, dass die Pandemie nicht nur einen indirekten Einfluss auf die Präsentation von zerebrovaskulären Erkrankungen hat. Studien legen auch nahe, dass eine SARS-CoV-2-Infektion zu Erkrankungen mit neurologischen Manifestationen und vor allem ischämischen Ereignissen führen kann (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), 2021a; Gklinos, 2020; Nannoni et al., 2021). In einer Metaanalyse von 61 Artikeln stellten Nannoni et al. dar, dass die Häufigkeit einer CVE während einer COVID-19-Erkrankung auf 1,4 % (95 % KI: 1,0-1,9) stieg. Der ischämische Schlaganfall war auch hier die häufigste Form (87,4 %). Patienten mit schwerem respiratorischem Verlauf oder einer intensivmedizinischen Behandlung, zeigten eher eine CVE. Des Weiteren beschrieben Nannoni et al., dass COVID-19-Patienten, die eine CVE entwickelten, durchschnittlich 4,8 Jahre älter waren als die COVID-19-Patienten, die keine CVE entwickelten. Der Vergleich von nicht infizierten Schlaganfallpatienten mit COVID-19 erkrankten Schlaganfallpatienten zeigte, dass die Gruppe der COVID-19 erkrankten Schlaganfallpatienten um 6 Jahre jünger war. Der NIHSS bei Patienten mit Infektion und Schlaganfall lag höher als bei Patienten, die nicht infiziert waren. Infizierte Patienten mit einem Schlaganfall, wiesen häufiger Komorbiditäten auf. Da keiner unserer Patienten SARS-CoV-2 positiv war, lassen sich mittels unserer Daten hierzu keine Aussagen treffen. Allerdings sollte generell berücksichtigt werden, dass kardiovaskuläre Vorerkrankungen ein Risiko für CVE darstellen und den Schweregrad sowie Outcome einer COVID-19-Erkrankung beeinflussen (Del Sole et al., 2020; Williamson et al., 2020; Zhou et al., 2020). Dazu zählen Komorbiditäten wie Hypertension, Diabetes mellitus, KHK und Dyslipidämie.

Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer COVID-19- Erkrankung und dem Entstehen einer CVE besteht, kann nicht ausgeschlossen werden. Ursächlich können die in 1.4 beschriebenen Prozesse bei COVID-19- Infektionen sein. Die Dysregulation des Immunsystems mit Zytokinsturm, die zu Hyperkoagulabilität, Mikrothrombosen und großen Gefäßverschlüssen vor allem bei jüngeren Patienten führen können, sind Thema der gegenwärtigen Forschung (McFadyen et al., 2020; Rameez et al., 2020).

Folglich sollte in der Versorgung von COVID-19-Patienten mit Komorbiditäten auf thromboembolische Ereignisse und Komplikationen ein besonderes Augenmerk gelegt und falls notwendig die Diagnostik nicht verzögert werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), 2021a).

4.1.4 Zeitintervalle

Die zeitgerechte Versorgung, welche maßgebend für das Outcome der Patienten ist, blieb in beiden Gruppen konstant gewährleistet. Das symptom-to-door-Intervall lag für beide Populationen bei knapp bzw. unter vier Stunden. Es verlängerte sich während der Pandemie um ca. 10 Minuten (244,9 vs. 235,7 min). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die Mehrzahl der Patienten in der Pandemie- und Vorjahresgruppe, die zuletzt neurologisch unauffällig (last seen well) gesehen wurden, trafen auch in den meisten Fällen innerhalb der kritischen 4,5 Stunden in der Klinik ein (53,6 % vs. 43,5 %). Für die kritischen Zeitfenster der symptom-to-door-Intervalle stellten wir für beide Gruppen ebenfalls fest, dass zwischen Symptombeginn und Eintreffen in der Klinik zumeist nicht mehr als 4,5 Stunden lagen (72,0 % vs. 81,5 %). Der Qualitätsstandard einer unverzüglichen Behandlung in der Klinik (innerhalb 30 Minuten) mit einer Rekanalisationstherapie konnte weiterhin aufrecht gehalten werden. Diese Ergebnisse unserer Arbeit stehen im Einklang mit weiteren nationalen und internationalen Studien, die ebenfalls zeigen, dass die prä- und innerklinische Versorgung der Patienten nicht beeinträchtigt wurde (Diegoli et al., 2020; Millán et al., 2021; Rudilosso et al., 2020). Im Gegensatz dazu stellten Teo et al. in der frühen Pandemiephase ab Mitte Januar in Hong Kong (China) fest, dass weniger TIA Patienten aufgenommen wurden, und es zeigte sich eine Verlängerung der symptom-to-door-Zeit im Median um 60 Minuten. Außerdem kamen nur 55 % (vs. 72%) der Patienten innerhalb der 4,5 Stunden.

In Norwegen sank der Anteil von Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die innerhalb der 4,5 Stunden ins Krankenhaus kamen auf 30 % (vs. 45 %). Obwohl die Prävalenz und die Mortalität von COVID-19- Patienten in Norwegen bis zu diesem Zeitpunkt (Mai 2020) gering waren, wurde ein Rückgang an Patienten mit (ischämischen und hämorrhagischen) Schlaganfällen und TIA beobachtet (Kristoffersen et al., 2020).

Die möglichen Ursachen für ein verspätetes Erscheinen und die Verhaltensänderung der Patienten sind divers. Dazu trägt zum Beispiel die Einhaltung der infektiologischen Maßnahmen im Sinne von Kontaktbeschränkungen bei oder zu Hause zu bleiben bis sich die Symptome verschlechtern, um die Notaufnahmen nicht mit leichten vorübergehenden Symptomen zu überlasten.

Ergebnisse vor der Pandemie zeigen jedoch auch, dass Patienten verspätet medizinische Hilfe aufsuchen, wenn sie die neurologischen Beschwerden selbst nicht erkennen oder es sich um milde Symptome handelt. Eine überdies größere Rolle im Verhalten spielt es, wenn Betroffene die Erkrankung nicht ernst nehmen und daher verzögert erscheinen (Faiz et al., 2014; Iversen et al., 2020; Teuschl and Brainin, 2010). In China stellten Wang et al. vor der Pandemie fest, dass nur 15 % der akut ischämischen Schlaganfälle innerhalb 4,5 Stunden vorstellig wurden. Die prähospitalen Verzögerung ist groß und die Thrombolyse-Rate folglich gering. Wang et al. beschrieben, wenn Angehörige Kenntnisse über die Prinzipien der Schlaganfallversorgung verfügten oder mit den Patienten zusammenlebten, war dies mit einem früheren Erscheinen der Betroffenen in der Klinik assoziiert. Die öffentlichen Maßnahmen und Einschränkungen, die die Bekämpfung der Pandemie zum Ziel haben, umfassen Kontaktbeschränkungen und eine damit einhergehende soziale Isolation. Die von Wang et al. beschriebene wichtige Evaluation schlaganfallsspezifischer Symptome durch soziale Kontakte, fehlt aufgrund der sozialen Isolation. Daraus resultieren Verzögerungen in der präklinischen Früherkennung und folglich schlechtere Prognosen. Dass sich keine Zeitverzögerungen in dieser Arbeit zeigten, könnte in der städtischen Lage und der Metropolregion Rhein-Neckar, in die die UMM als Gesundheitsmaximalversorger eingebunden ist, begründet sein. Die Transportwege von Notfallpatienten sind kurz und eine verspätete Einweisung könnte teilweise durch einen sehr schnellen Transport kompensiert werden. Künftige Studien sind notwendig, die sich auf die Gründe fokussieren, welche für das verspätete reagieren von Patienten auf mögliche Symptome ursächlich sind.

Die innerklinische Versorgung von Schlaganfallpatienten mit IVT oder MT konnte auch während der Pandemie weiterhin auf hohem Niveau gehalten werden und die vorliegende Arbeit zeigte keine Verzögerungen auf. Das bereits etablierte Triage System HEINTS, neue Hygienekonzepte zur Vermeidung von Infektionen und die Untersuchung von Patienten auf COVID-19 spezifischen Symptome, leisten dazu ihren Beitrag. Zu bedenken ist, dass die Infektionszahlen während der ersten Welle der Pandemie geringer waren als in den folgenden, jedoch war das Gesundheitssystem erstmalig mit einer Lage dieser Art konfrontiert. In Mannheim konnte von einer Umverteilung der Stroke Unit-Betten zu Beatmungsbetten abgesehen werden und zu keiner Zeit gab es einen Mangel Kapazitäten für Therapien oder Aufnahmen. Die DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), 2020b) appellierte dennoch bereits im April 2020 mittels Pressemitteilungen, die Behandlung von Schlaganfallpatienten nicht zu gefährden. Auf Grund der zeitkritischen Behandlung von Schlaganfällen, muss auch in Zukunft durch Öffentlichkeitsarbeit weiter daran gearbeitet werden, die Bevölkerung über die Symptome von Schlaganfällen aufzuklären und die Notwendigkeit zur dringlichen Behandlung in den Vordergrund rücken.

4.1.5 Zuweisungsmodus

Wir konnten beobachten, dass im Gegensatz zum Vorjahr die allermeisten Patienten (94,2 %) während der ersten Welle der Pandemie mit dem Rettungsdienst in die Klinik eingeliefert wurden. Nur 5,8 % der Patienten kamen mit privaten Verkehrsmitteln ins Krankenhaus. Dies war signifikant weniger als im Jahr zuvor. Hier kamen 24,3% eigenitiiert und 75,7 % mit dem Rettungsdienst in die Klinik.

In New Jersey, USA zeigte sich für März bis April 2020 ebenfalls ein Rückgang um 55% von Patienten mit akut ischämischem Schlaganfall, die sich als sogenannte „walk-in’s“ in der Notaufnahme präsentierten. Es kamen 29 % weniger Patienten mit dem Rettungsdienst, jedoch war diese Verminderung nicht signifikant (Siegler et al., 2020).

In der Studie von Millán et al. fanden sich gegensätzliche Ergebnisse. Es wurden während der ersten Pandemiewelle weniger ischämische Schlaganfälle mit dem Rettungsdienst eingeliefert als im Vorjahr (54 % vs. 68%). Die Patienten stellten sich eher selbstständig bzw. durch eine Einweisung eines Hausarztes vor (34 % vs. 22 %). Begründet wurde dies durch das Abhalten von Pressekonferenzen der Universitätsklinik Heidelberg und dem damit verbundenen positiven Einfluss auf das Gesundheitsverhalten, sich auch bei Notfällen weiterhin in der Klinik vorzustellen.

Rudilosso et al. beschrieben für den frühen Pandemiezeitraum, dass im Vergleich zu März 2019 die Zahl der Notrufe in Katalonien durchschnittlich um 330 % anstiegen. Es wurde jedoch nicht explizit erhoben, wie viele der Schlaganfalleinlieferungen durch den Rettungsdienst erfolgten. Allerdings wurden durch die Leitstelle weniger „stroke codes“ aktiviert. „Stroke codes“ werden in Katalonien u.a. durch die Leitstelle aktiviert, wenn ein Schlaganfall vermutet wird, um dem Patienten eine schnelle Reperfusionstherapie und einer Behandlung auf der Stroke Unit zuzuführen (Belvís et al., 2005). Die Zahl der Aufnahmen von Schlaganfällen in der Klinik ging zurück. Ein Vergleich zu unserer Studie ist demnach schwierig, da keine Erhebung zu den Notrufen stattfand, sondern nur zur Transportart. Allerdings zeigte sich für Katalonien und auch in England, dass Patienten nicht zögerten den Notruf zu wählen (Holmes et al., 2020; Rudilosso et al., 2020). Wie wichtig der rettungsdienstliche Transport sein kann, wurde in der Studie von Wang et al. deutlich. Der Transport von Schlaganfällen mit dem Rettungsdienst war mit einem schnelleren Eintreffen in der Klinik assoziiert (Wang et al., 2021). Das beeinflusst die Wahl der Behandlungsmethode und das Outcome der Patienten positiv.

Frühere Untersuchungen ergaben, dass ein gewisser Anteil von Patienten mit privaten oder öffentlichen Verkehrsmitteln in die Notaufnahme gelangen. Diese Fraktion war häufig jünger und weniger schwer betroffen als die Patienten, die mit dem Rettungsdienst eingeliefert wurden (Kinsella et al., 2018; Price et al., 2013). Möglicherweise war es genau dieses Patientenkollektiv, welches sich sonst eigeninitiiert vorstellte jedoch während unserer Untersuchungsphase der Pandemie nicht erschien.

4.1.6 Akuttherapieformen

In dieser Arbeit änderten sich die Zahl an Thrombolyse und mechanischen Thrombektomien während der ersten Welle nicht. Die relative Zahl an MT nahm während der Pandemie minimal zu, dies war jedoch nicht signifikant. Für den untersuchten Zeitraum in 2020 zeigte sich, dass die Durchführung einer Rekanalisationstherapie (Thrombolyse und Thrombektomie) um 27,8 % zurückging. Dies war nicht signifikant. Eine mögliche Ursache könnte das auf nicht signifikantem Niveau gestiegene symptom-to-door-Intervall sein, sodass einige wenige Patienten auf Grund ihrer verspäteten Vorstellung für eine Rekanalisationstherapie nicht mehr in Frage kamen. Millán et al. stellten für die Uniklinik in Heidelberg keine signifikanten Änderungen in der Zahl der Akuttherapien fest.

In Teilen von Italien und Frankreich war die gesundheitliche Lage zu Beginn der Pandemie deutlich angespannter als hierzulande, da die Krankenhäuser überlastet waren und bestimmte Regionen z.T. abgeriegelt wurden. Im März 2020 wurde im Elsass in Frankreich und Italien ein Rückgang der IVT festgestellt. Eine verspätete Vorstellung seitens der Patienten, sodass eine Thrombolyse nicht mehr indiziert war und auch innerklinische Prozesse könnten dazu beigetragen haben, spekulierten die Autoren. Als Vorsichtsmaßnahme wurden in Italien ab März alle Notfallpatienten als potenziell infektiös eingestuft. Vorkehrungen und die Einhaltung der Schutzmaßnahmen sowie zusätzliche Abstriche und ausführliche Untersuchungen könnten einen negativen Einfluss auf die Zahl der Therapien gehabt haben (Baracchini et al., 2020; Bersano et al., 2020; Giacomelli et al., 2020; Pop et al., 2020).

Vor der Pandemie lagen Änderungen in den Akuttherapien darin begründet, dass sich die Patienten außerhalb des Zeitfensters vorstellten, weil sie z.B. unsicher waren, ins Krankenhaus zu gehen oder vorerst abwarten wollten, wie sich die Situation entwickelt (Bouckaert et al., 2009; Kristoffersen et al., 2020). Diese Erklärung könnte auch für die neu aufgetretene Pandemielage relevant sein. Auf Grund vorherrschender Angst, sich in der Notaufnahme mit SARS-CoV-2 zu infizieren, wird zeitlich verzögert ein Krankenhaus aufgesucht. In der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse zu den interventionellen Therapien während der ersten Welle der Pandemie (MT oder die Kombination aus IVT und MT). In Norditalien stieg die Zahl der primären endovaskulären Therapien und die Kombination aus MT und IVT verhielt sich konstant. Die Autoren vermuten, dass demnach gerade besonders schwere Schlaganfälle erkannt wurden und zeitgerecht in der Klinik vorstellig wurden. Die Patienten erhielten weiterhin die notwendige Behandlung (Sacco et al., 2020). Unterstützung finden diese Beobachtungen und Annahmen durch Ergebnisse aus Studien, die eine Verminderung in der Vorstellungsrate von mildereren Schlaganfällen und TIAs feststellten (s. 4.1.3). Weitere Studien stellten einen steigenden Einsatz von interventionellen Therapien bei ischämischen Schlaganfällen fest (Katsanos et al., 2021; Rameez et al., 2020). Zusammen mit dem Umstand reduzierter Aufnahmen von Schlaganfallpatienten und der dabei erhöhten Krankenhaussterblichkeit jener, deutet dies auf schwerere ischämische Schlaganfälle hin (Richter et al., 2022).

Eine Studie, die Daten zu Patienten mit neurologischen Beschwerden erhob, sah eine Verschiebung in der Vorstellungsrate zu vermehrt älteren und schwerer betroffenen Patienten verglichen mit Daten aus 2017. Ein größerer Anteil an Patienten erhielt während der ersten Welle der Pandemie Zugang zu einer eskalierten Versorgung (Hoyer et al., 2020b).

Zu erwähnen ist, dass die höhere Rate an MT während der ersten Welle der Pandemie möglicherweise auf die in den vergangenen Jahren generell steigenden Zahlen an Thrombektomien zurückzuführen ist (Weber et al., 2019). Ein anderer Gedankenansatz wäre, dass der zunächst paradox erscheinende Anstieg an MT bei sinkender Hospitalisierungsrate von Schlaganfällen auf ein gehäuftes Auftreten von großen Gefäßverschlüssen zurückzuführen ist. Es deutet sich während der ersten Welle der Pandemie eine Zunahme von Verschlüssen großer hirnversorgender Gefäße („large vessel occlusion“, LVO) an (Nannoni et al., 2021; Rameez et al., 2020; Richter et al., 2022). Vor allem jüngere Patienten, die SARS-CoV-2 positiv waren und einen Schlaganfall erlitten, fielen häufiger mit einer LVO und einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit auf (Escalard et al., 2020; Oxley et al., 2020). Die Daten aus unserer Studie lassen hierzu keine direkten Rückschlüsse zu, da keiner der Studienteilnehmer an COVID-19 erkrankt war.

Einerseits weisen an COVID-19 schwer erkrankte häufig Risikofaktoren auf, die sich auch bei Schlaganfallpatienten finden, wie in Kapitel 4.1.3. bereits beschrieben. Andererseits sollte mit Hinblick auf die immunologischen bzw. thromboembolischen Prozesse, die durch das Coronavirus verursacht werden können, weitere Studien zu den Ursachen von ischämischen Schlaganfällen bei COVID-19 erfolgen.

4.2 Kritische Auseinandersetzung und Ausblick

Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ist limitiert, da es sich um eine monozentrische und retrospektive Studie handelt. Über die Ursachen der beobachteten Ergebnisse und Korrelationen kann demnach nur spekuliert werden. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse stellt sich folglich als schwierig dar. Ergänzend ist zu erwähnen, dass nur ein Teilausschnitt der bisweilen andauernden Pandemie untersucht wurde.

Es ist davon auszugehen, dass die meisten Patienten aus dem Raum Mannheim mit einer CVE in der UMM aufgenommen und behandelt wurden. Jedoch ist nicht auszuschließen, dass sich Patienten aus Mannheim und der umliegenden Region auch in anderen Kliniken vorstellten und somit nicht in unserer Studie eingeschlossen werden konnten. Die Größe des Patientenkollektivs von insgesamt 184 für 2019 und 2020 ist im Vergleich mit weiteren monozentrischen Studien, die ebenfalls die erste Welle der Pandemie untersuchten, als durchschnittlich bis hoch anzusehen (Rameez et al., 2020; Rudilosso et al., 2020). Auf Grund dessen, dass in Deutschland zusätzlich zur Diagnosestatistik die fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik existiert und die UMM ihrer Leistungen über dieses Vergütungssystem abrechnet, ist von einer hohen Genauigkeit der Diagnosen und Behandlungen in unseren Daten auszugehen.

Eine relative hohe Homogenität der vergleichenden Gruppen findet sich bei monozentrischen Studien wie dieser wieder, da alle Patienten eine ähnliche Betreuung durch die Behandler erfahren.

Eine kritische Auseinandersetzung sollte auch in Bezug auf die klinischen Parameter erfolgen. Der NIHSS besitzt eine begrenzte Aussagekraft über die Symptomschwere, neurologische Defizite und den Verlauf eines Schlaganfalls. Vor allem können Patienten, die von einer LVO betroffen sind, niedrigere NIHSS Werte aufweisen aber dennoch schwer betroffen sein (Maas et al., 2009; Marsh et al., 2016). Nichtsdestotrotz ist der NIHSS der Goldstandard bei der Untersuchung eines akuten ischämischen Schlaganfalls, da er schnell erhoben werden kann und reproduzierbar ist. Zusätzlich wäre die Erhebung der modified rankin scale (mRS) für zukünftige Studien denkbar. Bei ihr steht der Grad der Behinderung im Vordergrund und wäre ein geeigneter Parameter für die Beurteilung des Outcomes eines Schlaganfallpatienten im Rahmen von Langzeitstudien während der COVID-19 Pandemie (Quinn et al., 2009).

Es ist nicht auszuschließen, dass auch andere Variablen als confounder auf die Ergebnisse einwirkten, jedoch gehen wir in dieser Arbeit davon aus, dass die erste Welle der COVID-19-Pandemie als einzige Einflussgröße den Rückgang der Schlaganfallpatienten bedingt hat. Gleichmaßen ist anzumerken, dass die sich rapide wandelnden Umstände während der ersten Welle der COVID-19-Pandemie mit den einhergehenden Maßnahmen in unsere Datenerhebung schwierig zu erfassen waren.

Eine fehlende Behandlung von Schlaganfällen und zerebrovaskulären Erkrankungen oder ein verzögertes Erscheinen kann zu fatalen Folgen und bleibender Behinderung führen. Ebenfalls ist die unmittelbare Vorstellung in einer neurologischen Abteilung beim Auftreten einer TIA von großer Bedeutung, da 10-20% der Patienten in den darauffolgenden 90 Tagen einen Schlaganfall erleiden (Emberson et al., 2014; Lavallée et al., 2007; Rothwell et al., 2007). Die erste Welle 2020 zeichnete, wenn in Deutschland nicht besonders prägnant, aber vor allem international ein Bild von überfüllten Krankenhäusern, Angst vor der erhöhten Ansteckungsgefahr und einer Umverteilung der Ressourcen in den Kliniken.

Die Qualität der Versorgung und das Outcome von Schlaganfallpatienten darf aus genannten Gründen auch während einer Pandemie nicht durch eine besondere Inanspruchnahme des Gesundheitssystems negativ beeinflusst werden. Patienten müssen weiterhin dazu angehalten werden bei neurologischen Beschwerden umgehend medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen. Zusätzlich ist es unabdingbar, die Öffentlichkeit in einer derartigen Lage über die auch weiterhin uneingeschränkte Behandlung von Schlaganfällen zu sensibilisieren (Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), 2020a). Informationskampagnen und Öffentlichkeitsarbeit, die dazu auffordern Schlaganfallsymptome zu erkennen und sich bei Auftreten dieser in die Klinik zu begeben, können positive Effekte haben (Nordanstig et al., 2019). Während einer Pandemie könnte ein zunehmender Einsatz von Telemedizin und Teleradiologie unter Einhaltung hoher Qualitätsstandards einen Ansatz zur Reduktion der Morbidität und Mortalität von Schlaganfallpatienten sein. Zusätzlich erhöht es den Schutz von Patienten und Behandlern vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 (American Academy of Neurology, 2020).

Längerfristige Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über das gesundheitsbezogene Verhalten von Patienten während einer Pandemie zu gewinnen und diese für die Entwicklung neuer Konzepte zur Primärversorgung von akuten zerebrovaskulären Erkrankungen zu nutzen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die weltweite Ausbreitung des Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) und die damit einhergehende Erkrankung Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) stuft die WHO im März 2020 als Pandemie ein. In Deutschland wurde die erste Welle der Coronapandemie auf die Kalenderwoche 10 datiert. Erstmals wurden weitreichende infektionshygienische Maßnahmen erlassen. Die vorliegende Arbeit thematisiert den Einfluss der ersten Welle der Coronapandemie 2020 auf die Vorstellungsrates und Versorgung akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen für den Standort der Universitätsmedizin Mannheim.

Es erfolgte aus Notfallscheinen, Verlegungs- oder Entlassungsbriefen retrospektiv die Erhebung von demographischen Parametern, klinischen Befunden, Zeitintervallen, Zuweisungsmodi und Akuttherapieformen von Patienten, die sich mit einem ischämischen Schlaganfall, einer intrazerebralen Blutung oder einer transitorischen ischämischen Attacke von der Kalenderwoche 12 bis 17 der Jahre 2019 und 2020 in der neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim vorstellten. Mittels des Inzidenzratenverhältnisses (IRR) wurde getestet, wie sich die Vorstellungsrates und Akuttherapieform zu den festgelegten Zeiträumen und Patientenzahlen verhielt.

Während der Kalenderwoche 12-17 im Jahr 2019 wurden 119 Patienten aufgenommen. Im entsprechenden Zeitraum des Jahres 2020 waren es 69 Patienten. Während der ersten Welle der Coronapandemie zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Vorstellungsrates um 35,9 % (IRR = 0,64, KI 95 %: 0,43-0,96, $p = 0,005$). Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den demographischen Daten und klinischen Befunden beobachtet. Die Zeitintervalle blieben für die Kalenderwoche 12 bis 17 des Jahres 2020 unverändert und die Mehrheit der Patienten erschien im kritischen Zeitfenster von 4,5 Stunden. Wir beobachteten jedoch einen signifikanten Unterschied im Zuweisungsmodus. Während der Pandemie kamen fast alle Patienten (94,2 %) mit dem Rettungsdienst in die Klinik und nur ein kleiner Teil stellte sich selbstinitiiert vor ($p = 0,001$). Für den untersuchten Zeitraum in 2020 zeigte sich, dass die Durchführung einer Rekanalisationstherapie auf nicht signifikantem Niveau um 27,8 % (IRR = 0,72, KI. 95 %: 0,44-1,119, $p = 0,20$) zurückging.

Diese Arbeit zeigt, dass sich auch an der Universitätsmedizin Mannheim die Vorstellungsrate akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen während der ersten Welle der Coronapandemie signifikant verringerte.

Die Angst vor einer Ansteckung mit SARS-CoV-2 im Krankenhaus und die infektionshygienischen Maßnahmen könnten negativ auf das Gesundheitsverhalten der Patienten eingewirkt haben. Positiv zu bewerten ist, dass im untersuchten Zeitraum 2020 die meisten Patienten im Zeitfenster mit dem Rettungsdienst gebracht wurden. Es wäre möglich, dass gerade jene Patienten nicht kamen, die sich sonst selbstinitiiert vorstellten. Die innerklinische Versorgung von Patienten mit akuten zerebrovaskulären Erkrankungen in der Neurologie blieb stabil. Abschließend lässt sich sagen, dass trotz einer Umverteilung von Ressourcen aufgrund einer besonderen Belastung des Gesundheitssystems die Versorgung von neurologisch dringlichen Patienten nicht restringiert werden darf. Die Öffentlichkeit und Patienten müssen für die Symptome der Krankheitsbilder wie auch die weiterhin gewährleistete Versorgung sensibilisiert werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Aguiar de Sousa, D., Sandset, E.C. und Elkind, M.S.V. (2020). The Curious Case of the Missing Strokes During the COVID-19 Pandemic. *Stroke* 51, 1921-1923. 10.1161/strokeaha.120.030792

Altersberger, V.L., Stolze, L.J., Heldner, M.R., Henon, H., Martinez-Majander, N., Hametner, C., Nordanstig, A., Zini, A., Nannoni, S., Gonçalves, B., *et al.* (2021). Maintenance of Acute Stroke Care Service During the COVID-19 Pandemic Lockdown. *Stroke* 52, 1693-1701. 10.1161/strokeaha.120.032176

American Academy of Neurology (2020): TELEMEDICINE AND COVID-19 IMPLEMENTATION GUIDE. A<https://www.aan.com/siteassets/home-page/tools-and-resources/practicing-neurologist--administrators/telemedicine-and-remote-care/20-telemedicine-and-covid19-v103.pdf>. Abgerufen 10.02.2022.

American College of Emergency Physicians (2020): American College of Emergency Physicians COVID-19. <https://www.emergencyphysicians.org/globalassets/emphysicians/all-pdfs/acep-mc-Covid19-april-poll-analysis.pdf>. Abgerufen 21.12.21.

Atalla, E., Zhang, R., Shehadeh, F., Mylona, E.K., Tsikala-Vafea, M., Kalagara, S., Henseler, L., Chan, P.A. und Mylonakis, E. (2020). Clinical Presentation, Course, and Risk Factors Associated with Mortality in a Severe Outbreak of COVID-19 in Rhode Island, USA, April-June 2020. *Pathogens* 10. 10.3390/pathogens10010008

Baltes-Götz, B. (2016): Generalisierte lineare Modelle und GEE-Modelle in SPSS Statistics https://www.uni-trier.de/fileadmin/urt/doku/gzlm_gee/gzlm_gee.pdf. Abgerufen 14.08.2021.

Baracchini, C., Pieroni, A., Viaro, F., Cianci, V., Cattelan, A.M., Tiberio, I., Munari, M. und Causin, F. (2020). Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci* 41, 1003-1005. 10.1007/s10072-020-04375-9

Belvís, R., Cocho, D., Martí-Fàbregas, J., Pagonabarraga, J., Aleu, A., García-Bargo, M.D., Pons, J., Coma, E., García-Alfranca, F., Jiménez-Fàbrega, X., *et al.* (2005). Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis* 19, 96-101. 10.1159/000082786

Benke, C., Autenrieth, L.K., Asselmann, E. und Pané-Farré, C.A. (2020). Lockdown, quarantine measures, and social distancing: Associations with depression, anxiety and distress at the beginning of the COVID-19 pandemic among adults from Germany. *Psychiatry Res* 293, 113462. 10.1016/j.psychres.2020.113462

Bersano, A., Kraemer, M., Touze, E., Weber, R., Alamowitch, S., Sibon, I. und Pantoni, L. (2020). Stroke care during the COVID-19 pandemic: experience from three large European countries. *Eur J Neurol* 27, 1794-1800. 10.1111/ene.14375

Boeddinghaus, J., Nestelberger, T., Kaiser, C., Twerenbold, R., Fahrni, G., Bingisser, R., Khanna, N., Tschudin-Sutter, S., Widmer, A., Jeger, R., *et al.* (2021). Effect of COVID-19 on acute treatment of ST-segment elevation and Non-ST-segment

elevation acute coronary syndrome in northwestern Switzerland. *Int J Cardiol Heart Vasc* 32, 100686. 10.1016/j.ijcha.2020.100686

Böhmer, M.M., Buchholz, U., Corman, V.M., Hoch, M., Katz, K., Marosevic, D.V., Böhm, S., Woudenberg, T., Ackermann, N., Konrad, R., *et al.* (2020). Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis* 20, 920-928. 10.1016/s1473-3099(20)30314-5

Bouckaert, M., Lemmens, R. und Thijs, V. (2009). Reducing prehospital delay in acute stroke. *Nat Rev Neurol* 5, 477-483. 10.1038/nrneuro.2009.116

Brosius, F. (2018). SPSS : Umfassendes Handbuch zu Statistik und Datenanalyse, 8. Auflage 2018. Aufl. ([Place of publication not identified]: mitp).

Brott, T., Adams, H.P., Jr., Olinger, C.P., Marler, J.R., Barsan, W.G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R., Hertzberg, V., *et al.* (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20, 864-870. 10.1161/01.str.20.7.864

Bundesministerium für Gesundheit (2020): #WirBleibenZuhause - Aktionsvideo mit Bundesgesundheitsminister Jens Spahn. <https://www.youtube.com/watch?v=j2KN7m6AesE>. Abgerufen 22.09.2021.

Bundesregierung (2020): Besprechung der Bundeskanzlerin mit den Regierungschefinnen und Regierungschefs der Länder vom 22.03.2020. <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/besprechung-der-bundeskanzlerin-mit-den-regierungschefinnen-und-regierungschefs-der-laender-vom-22-03-2020-1733248>. Abgerufen 30.01.2022.

Busch, M.A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E. und Gößwald, A. (2013). [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 656-660. 10.1007/s00103-012-1659-0

Byambasuren, O., Cardona, M., Bell, K., Clark, J., McLaws, M.-L. und Glasziou, P. (2020). Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *medRxiv*, 2020.2005.2010.20097543. 10.1101/2020.05.10.20097543

Chan, J.F., Yuan, S., Kok, K.H., To, K.K., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C.C., Poon, R.W., *et al.* (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395, 514-523. 10.1016/s0140-6736(20)30154-9

Chu, D.K., Akl, E.A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S. und Schünemann, H.J. (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 395, 1973-1987. 10.1016/s0140-6736(20)31142-9

Courtin, E. und Knapp, M. (2017). Social isolation, loneliness and health in old age: a scoping review. *Health Soc Care Community* 25, 799-812. 10.1111/hsc.12311

De Filippo, O., D'Ascenzo, F., Angelini, F., Bocchino, P.P., Conrotto, F., Saglietto, A., Secco, G.G., Campo, G., Gallone, G., Verardi, R., *et al.* (2020). Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med* 383, 88-89. 10.1056/NEJMc2009166

Del Sole, F., Farcomeni, A., Loffredo, L., Carnevale, R., Menichelli, D., Vicario, T., Pignatelli, P. und Pastori, D. (2020). Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 50, e13378. 10.1111/eci.13378

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) (2016): Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen, AWMF-Registernummer: 030/117. https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/030117_LL_Zerebrovaskulaere_Erkrankungen_2017.pdf. Abgerufen 22.09.2021.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) (2020a): Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie auf die Versorgung zerebrovaskulärer Erkrankungen. <https://dgn.org/neuronews/neuronews/auswirkungen-der-sars-cov-2-pandemie-auf-die-versorgung-zerebrovaskulaerer-erkrankungen/>. Abgerufen 08.02.2022.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) (2020b): Die Schlaganfallversorgung muss auch während der SARS-CoV-2- Pandemie ohne Qualitätseinbußen gewährleistet sein! https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/04/200403_PM_Schlaganfallpatienten.pdf. Abgerufen 19.12.21.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) (2021a): Neurologische Manifestationen bei COVID-19, AWMF-Registernummer: 030/144. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-144l_S1_Neurologische_Manifestationen_bei_COVID-19_2021-03.pdf. Abgerufen 31.10.2021.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) (2021b): S2e Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, AWMF-Registernummer 030-046. https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/05/030_046_LL_Akuttherapie_Ischaemischer_Schlaganfall_2021.pdf. Abgerufen 23.09.2021.

Die Welt (2020): Prominente und Ärzte rufen Menschen auf, zu Hause zu bleiben. <https://www.welt.de/vermischtes/article206654795/Corona-Krise-Aerzte-und-Promis-schreiben-unter-WirBleibenZuHause.html>. Abgerufen 01.11.2021.

Diegoli, H., Magalhaes, P.S.C., Martins, S.C.O., Moro, C.H.C., Franca, P.H.C., Safanelli, J., Nagel, V., Venancio, V.G., Liberato, R.B. und Longo, A.L. (2020). Decrease in Hospital Admissions for Transient Ischemic Attack, Mild, and Moderate Stroke During the COVID-19 Era. *Stroke* 51, 2315-2321. 10.1161/STROKEAHA.120.030481

DIVI-Intensivregister (2020). <https://www.intensivregister.de/#/index>. Abgerufen 04.11.2021.

Emberson, J., Lees, K.R., Lyden, P., Blackwell, L., Albers, G., Bluhmki, E., Brott, T., Cohen, G., Davis, S., Donnan, G., *et al.* (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, 1929-1935. 10.1016/s0140-6736(14)60584-5

Escalard, S., Chalumeau, V., Escalard, C., Redjem, H., Delvoye, F., Hébert, S., Smajda, S., Ciccio, G., Desilles, J.P., Mazighi, M., *et al.* (2020). Early Brain Imaging Shows Increased Severity of Acute Ischemic Strokes With Large Vessel Occlusion in COVID-19 Patients. *Stroke* 51, 3366-3370. 10.1161/strokeaha.120.031011

Faiz, K.W., Sundseth, A., Thommessen, B. und Rønning, O.M. (2014). Factors related to decision delay in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23, 534-539. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.007

Feigin, V.L. und al., e. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 20, 795-820. 10.1016/s1474-4422(21)00252-0

Fischer, U., Baumgartner, A., Arnold, M., Nedeltchev, K., Gralla, J., De Marchis, G.M., Kappeler, L., Mono, M.L., Brekenfeld, C., Schroth, G., *et al.* (2010). What is a minor stroke? *Stroke* 41, 661-666. 10.1161/strokeaha.109.572883

Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2019): Mortalität und Todesursachen - Sterbefälle 2019. https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gastd&p_aid=90056454&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=6&p_ansnr=59517212&p_version=3&p_dim=D.946&p_dw=14361&p_direction=drillGes. Abgerufen 22.09.2021.

Giacomelli, A., Ridolfo, A.L., Milazzo, L., Oreni, L., Bernacchia, D., Siano, M., Bonazzetti, C., Covizzi, A., Schiuma, M., Passerini, M., *et al.* (2020). 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: A prospective cohort study. *Pharmacological Research* 158, 104931. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104931>

Gklinos, P. (2020). Neurological manifestations of COVID-19: a review of what we know so far. *J Neurol* 267, 2485-2489. 10.1007/s00415-020-09939-5

Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dávalos, A., Guidetti, D., Larrue, V., Lees, K.R., Medeghri, Z., Machnig, T., *et al.* (2008). Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359, 1317-1329. 10.1056/NEJMoa0804656

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.H., Nitsche, A., *et al.* (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271-280.e278. 10.1016/j.cell.2020.02.052

Holmes, J.L., Brake, S., Docherty, M., Lilford, R. und Watson, S. (2020). Emergency ambulance services for heart attack and stroke during UK's COVID-19 lockdown. *Lancet* 395, e93-e94. 10.1016/s0140-6736(20)31031-x

Hoyer, C., Ebert, A., Huttner, H.B., Puetz, V., Kallmünzer, B., Barlinn, K., Haverkamp, C., Harloff, A., Brich, J., Platten, M., *et al.* (2020a). Acute Stroke in Times of the COVID-

19 Pandemic: A Multicenter Study. *Stroke* 51, 2224-2227. 10.1161/strokeaha.120.030395

Hoyer, C., Grassl, N., Bail, K., Stein, P., Ebert, A., Platten, M. und Szabo, K. (2020b). Changes in Demographic and Diagnostic Spectra of Patients with Neurological Symptoms Presenting to an Emergency Department During the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 16, 2221-2227. 10.2147/NDT.S273913

Iversen, A.B., Blauenfeldt, R.A., Johnsen, S.P., Sandal, B.F., Christensen, B., Andersen, G. und Christensen, M.B. (2020). Understanding the seriousness of a stroke is essential for appropriate help-seeking and early arrival at a stroke centre: A cross-sectional study of stroke patients and their bystanders. *Eur Stroke J* 5, 351-361. 10.1177/2396987320945834

Karagiannidis, C., Mostert, C., Hentschker, C., Voshaar, T., Malzahn, J., Schillinger, G., Klauber, J., Janssens, U., Marx, G., Weber-Carstens, S., *et al.* (2020). Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet Respiratory medicine* 8, 853-862. 10.1016/S2213-2600(20)30316-7

Kasner, S.E., Chalela, J.A., Luciano, J.M., Cucchiara, B.L., Raps, E.C., McGarvey, M.L., Conroy, M.B. und Localio, A.R. (1999). Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records. *Stroke* 30, 1534-1537. 10.1161/01.str.30.8.1534

Katsanos, A.H., Palaiodimou, L., Zand, R., Yaghi, S., Kamel, H., Navi, B.B., Turc, G., Benetou, V., Sharma, V.K., Mavridis, D., *et al.* (2021). Changes in Stroke Hospital Care During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, Strokeaha121034601. 10.1161/strokeaha.121.034601

Khan, M., Khan, H., Khan, S. und Nawaz, M. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study. *J Med Microbiol* 69, 1114-1123. 10.1099/jmm.0.001231

Kinsella, D., Mosley, I. und Braitberg, G. (2018). A Retrospective Study Investigating: Factors associated with mode of arrival and emergency department management for patients with acute stroke. *Australas Emerg Care* 21, 99-104. 10.1016/j.aupec.2018.07.001

Klok, F.A., Kruip, M., van der Meer, N.J.M., Arbous, M.S., Gommers, D., Kant, K.M., Kaptein, F.H.J., van Paassen, J., Stals, M.A.M., Huisman, M.V., *et al.* (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191, 145-147. 10.1016/j.thromres.2020.04.013

Kolominsky-Rabas, P.L., Heuschmann, P.U., Marschall, D., Emmert, M., Baltzer, N., Neundörfer, B., Schöffski, O. und Krobot, K.J. (2006). Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37, 1179-1183. 10.1161/01.Str.0000217450.21310.90

- Kristoffersen, E.S., Jahr, S.H., Thommessen, B. und Rønning, O.M. (2020). Effect of COVID-19 pandemic on stroke admission rates in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand* 142, 632-636. 10.1111/ane.13307
- Lavallée, P.C., Meseguer, E., Abboud, H., Cabrejo, L., Olivot, J.M., Simon, O., Mazighi, M., Nifle, C., Niclot, P., Lapergue, B., *et al.* (2007). A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 6, 953-960. 10.1016/s1474-4422(07)70248-x
- Le Bonniec, A., Haesebaert, J., Derex, L., Porthault, S., Préau, M. und Schott, A.M. (2016). Why Patients Delay Their First Contact with Health Services After Stroke? A Qualitative Focus Group-Based Study. *PLoS One* 11, e0156933. 10.1371/journal.pone.0156933
- Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., Su, X. und Cao, B. (2020a). SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 395, 1517-1520. 10.1016/s0140-6736(20)30920-x
- Li, J., Yang, Z., Qiu, H., Wang, Y., Jian, L., Ji, J. und Li, K. (2020b). Anxiety and depression among general population in China at the peak of the COVID-19 epidemic. *World Psychiatry* 19, 249-250. 10.1002/wps.20758
- Li, W., Moore, M.J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S.K., Berne, M.A., Somasundaran, M., Sullivan, J.L., Luzuriaga, K., Greenough, T.C., *et al.* (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426, 450-454. 10.1038/nature02145
- Ma, H., Campbell, B.C.V., Parsons, M.W., Churilov, L., Levi, C.R., Hsu, C., Kleinig, T.J., Wijeratne, T., Curtze, S., Dewey, H.M., *et al.* (2019). Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 380, 1795-1803. 10.1056/NEJMoa1813046
- Maas, M.B., Furie, K.L., Lev, M.H., Ay, H., Singhal, A.B., Greer, D.M., Harris, G.J., Halpern, E., Koroshetz, W.J. und Smith, W.S. (2009). National Institutes of Health Stroke Scale score is poorly predictive of proximal occlusion in acute cerebral ischemia. *Stroke* 40, 2988-2993. 10.1161/strokeaha.109.555664
- Marsh, E.B., Lawrence, E., Gottesman, R.F. und Llinas, R.H. (2016). The NIH Stroke Scale Has Limited Utility in Accurate Daily Monitoring of Neurologic Status. *Neurohospitalist* 6, 97-101. 10.1177/1941874415619964
- McFadyen, J.D., Stevens, H. und Peter, K. (2020). The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res* 127, 571-587. 10.1161/circresaha.120.317447
- Millán, M., Nagel, S., Gumbinger, C., Busetto, L., Purrucker, J.C., Hametner, C., Ringleb, P.A. und Mundiyanapurath, S. (2021). Differential effects of the SARS-CoV-2 pandemic on patients presenting to a neurological emergency room depending on their triage score in an area with low COVID-19 incidence. *Eur J Neurol* 28, 3332-3338. 10.1111/ene.14709

Nannoni, S., de Groot, R., Bell, S. und Markus, H.S. (2021). Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 16, 137-149. 10.1177/1747493020972922

Nordanstig, A., Palaszewski, B., Asplund, K., Norrving, B., Wahlgren, N., Wester, P., Jood, K. und Rosengren, L. (2019). Evaluation of the Swedish National Stroke Campaign: A population-based time-series study. *Int J Stroke* 14, 862-870. 10.1177/1747493019840939

Oxley, T.J., Mocco, J., Majidi, S., Kellner, C.P., Shoirah, H., Singh, I.P., De Leacy, R.A., Shigematsu, T., Ladner, T.R., Yaeger, K.A., *et al.* (2020). Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 382, e60. 10.1056/NEJMc2009787

Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J* 97, 312-320. 10.1136/postgradmedj-2020-138577

Payne, G.H., Fang, J., Fogle, C.C., Oser, C.S., Wigand, D.A., Theisen, V. und Farris, R.P. (2010). Stroke awareness: surveillance, educational campaigns, and public health practice. *J Public Health Manag Pract* 16, 345-358. 10.1097/PHH.0b013e3181c8cb79

Pop, R., Quenardelle, V., Hasiu, A., Mihoc, D., Sellal, F., Dugay, M.H., Lebedinsky, P.A., Schluck, E., A, L.A.P., Courtois, S., *et al.* (2020). Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke pathways - insights from the Alsace region in France. *Eur J Neurol* 27, 1783-1787. 10.1111/ene.14316

Price, C.I., Rae, V., Duckett, J., Wood, R., Gray, J., McMeekin, P., Rodgers, H., Portas, K. und Ford, G.A. (2013). An observational study of patient characteristics associated with the mode of admission to acute stroke services in North East, England. *PLoS One* 8, e76997. 10.1371/journal.pone.0076997

Quinn, T.J., Dawson, J., Walters, M.R. und Lees, K.R. (2009). Functional outcome measures in contemporary stroke trials. *Int J Stroke* 4, 200-205. 10.1111/j.1747-4949.2009.00271.x

Rameez, F., McCarthy, P., Cheng, Y., Packard, L.M., Davis, A.T., Wees, N., Khan, N., Singer, J., Khan, M. und Min, J. (2020). Impact of a Stay-at-Home Order on Stroke Admission, Subtype, and Metrics during the COVID-19 Pandemic. *Cerebrovasc Dis Extra* 10, 159-165. 10.1159/000512742

Richter, D., Eyding, J., Weber, R., Bartig, D., Grau, A., Hacke, W. und Krogias, C. (2022). A full year of the COVID-19 pandemic with two infection waves and its impact on ischemic stroke patient care in Germany. *Eur J Neurol* 29, 105-113. 10.1111/ene.15057

Robert Koch-Institut (RKI): Organisation und Entwicklung der Arbeitsgemeinschaft Influenza seit 1992. <https://influenza.rki.de/arbeitsgemeinschaft.aspx>. Abgerufen 11.02.2022.

Robert Koch-Institut (RKI) (2020): Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)

22.03.2021 – AKTUALISIERTER STAND FÜR DEUTSCHLAND.
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Maerz_2021/2021-03-22-de.pdf?blob=publicationFile. Abgerufen 22.11.2021.

Rothwell, P.M., Giles, M.F., Chandratheva, A., Marquardt, L., Geraghty, O., Redgrave, J.N., Lovelock, C.E., Binney, L.E., Bull, L.M., Cuthbertson, F.C., *et al.* (2007). Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 370, 1432-1442. 10.1016/s0140-6736(07)61448-2

Rücker, V., Wiedmann, S., O'Flaherty, M., Busch, M.A. und Heuschmann, P.U. (2018). Decline in Regional Trends in Mortality of Stroke Subtypes in Germany From 1998 to 2015. *Stroke* 49, 2577-2583. 10.1161/strokeaha.118.023193

Rudilosso, S., Laredo, C., Vera, V., Vargas, M., Renu, A., Llull, L., Obach, V., Amaro, S., Urrea, X., Torres, F., *et al.* (2020). Acute Stroke Care Is at Risk in the Era of COVID-19: Experience at a Comprehensive Stroke Center in Barcelona. *Stroke* 51, 1991-1995. 10.1161/STROKEAHA.120.030329

Sacco, S., Ricci, S., Ornello, R., Eusebi, P., Petraglia, L. und Toni, D. (2020). Reduced Admissions for Cerebrovascular Events During COVID-19 Outbreak in Italy. *Stroke* 51, 3746-3750. 10.1161/strokeaha.120.031293

Saver, J.L., Goyal, M., van der Lugt, A., Menon, B.K., Majoie, C.B.L.M., Dippel, D.W., Campbell, B.C., Nogueira, R.G., Demchuk, A.M., Tomasello, A., *et al.* (2016). Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 316, 1279-1289. 10.1001/jama.2016.13647

Schilling, J., Buda, S., Fischer, M., Goerlitz, L., Grote, U., Haas, W., Hamouda, O., Prahm, K. und Tolksdorf, K. (2021). Retrospektive Phaseneinteilung der COVID-19-Pandemie in Deutschland bis Februar 2021. 3--12. <http://dx.doi.org/10.25646/8149>

Schilling, J., Lehfeld, A.-S., Schumacher, D., Diercke, M., Buda, S., Haas, W. und Group, R.C.-S. (2020). Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz. *Journal of Health Monitoring*, 1--20. <http://dx.doi.org/10.25646/7169>

Scholz, K.H., Lengenfelder, B., Thilo, C., Jeron, A., Stefanow, S., Janssens, U., Bauersachs, J., Schulze, P.C., Winter, K.D., Schröder, J., *et al.* (2020). Impact of COVID-19 outbreak on regional STEMI care in Germany. *Clin Res Cardiol* 109, 1511-1521. 10.1007/s00392-020-01703-z

Schweickert, B., Klingenberg, A., Haller, S., Richter, D., Schmidt, N., Abu Sin, M. und Eckmanns, T. (2021). COVID-19-Ausbrüche in deutschen Alten- und Pflegeheimen. *Epidemiologisches Bulletin*, 3--29. <http://dx.doi.org/10.25646/8174>

Siegler, J.E., Heslin, M.E., Thau, L., Smith, A. und Jovin, T.G. (2020). Falling stroke rates during COVID-19 pandemic at a comprehensive stroke center. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 29, 104953. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104953

Smith, R.W., Barnes, I., Green, J., Reeves, G.K., Beral, V. und Floud, S. (2021). Social isolation and risk of heart disease and stroke: analysis of two large UK prospective

studies. *The Lancet Public Health* 6, e232-e239. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30291-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30291-7)

Solomon, M.D., McNulty, E.J., Rana, J.S., Leong, T.K., Lee, C., Sung, S.H., Ambrosy, A.P., Sidney, S. und Go, A.S. (2020). The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 383, 691-693. 10.1056/NEJMc2015630

Spilker, J., Kongable, G., Barch, C., Braimah, J., Brattina, P., Daley, S., Donnarumma, R., Rapp, K. und Sailor, S. (1997). Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *J Neurosci Nurs* 29, 384-392. 10.1097/01376517-199712000-00008

Spiteri, G., Fielding, J., Diercke, M., Campese, C., Enouf, V., Gaymard, A., Bella, A., Sognamiglio, P., Sierra Moros, M.J., Riutort, A.N., *et al.* (2020). First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *EuroSurveillance* 25, 1--6. 10.2807/1560-7917. Es.2020.25.9.2000178

Stadt Mannheim (2020): 21. Aktuelle Information zu Corona 31.03.2020. <https://www.mannheim.de/de/nachrichten/21-aktuelle-information-zu-corona-31-03-2020>. Abgerufen 24.10.2021.

Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2019): Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html#fussnote-1-119570>. Abgerufen 24.09.2021.

Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2021): Eurostat-Daten: Spanien im Vergleich. <https://www.destatis.de/Europa/DE/Staat/EU-Staaten/Spanien.html>. Abgerufen 27.10.2021.

Szabo, K., Lanczik, O. und Hennerici, M.G. (2005). Vascular diagnosis and acute stroke: what, when and why not? *Cerebrovasc Dis Suppl* 2, 11-18. 10.1159/000089352

Tam, C.F., Cheung, K.S., Lam, S., Wong, A., Yung, A., Sze, M., Lam, Y.M., Chan, C., Tsang, T.C., Tsui, M., *et al.* (2020). Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 13, e006631. 10.1161/circoutcomes.120.006631

Tang, N., Li, D., Wang, X. und Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18, 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

Teo, K.C., Leung, W.C.Y., Wong, Y.K., Liu, R.K.C., Chan, A.H.Y., Choi, O.M.Y., Kwok, W.M., Leung, K.K., Tse, M.Y., Cheung, R.T.F., *et al.* (2020). Delays in Stroke Onset to Hospital Arrival Time During COVID-19. *Stroke* 51, 2228-2231. 10.1161/strokeaha.120.030105

Teuschl, Y. und Brainin, M. (2010). Stroke education: discrepancies among factors influencing prehospital delay and stroke knowledge. *Int J Stroke* 5, 187-208. 10.1111/j.1747-4949.2010.00428.x

Uphaus, T., Gröschel, S., Hayani, E., Hahn, M., Steffen, F. und Gröschel, K. (2020). Stroke Care Within the COVID-19 Pandemic—Increasing Awareness of Transient and Mild Stroke Symptoms Needed. *Frontiers in Neurology* 11. 10.3389/fneur.2020.581394

van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D.H., Holbrook, M.G., Gamble, A., Williamson, B.N., Tamin, A., Harcourt, J.L., Thornburg, N.J., Gerber, S.I., *et al.* (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 382, 1564-1567. 10.1056/NEJMc2004973

Wang, R., Wang, Z., Yang, D., Wang, J., Gou, C., Zhang, Y., Xian, L. und Wang, Q. (2021). Early Hospital Arrival After Acute Ischemic Stroke Is Associated With Family Members' Knowledge About Stroke. *Front Neurol* 12, 652321. 10.3389/fneur.2021.652321

Weber, R., Eyding, J., Kitzrow, M., Bartig, D., Weimar, C., Hacke, W. und Krogias, C. (2019). Distribution and evolution of acute interventional ischemic stroke treatment in Germany from 2010 to 2016. *Neurol Res Pract* 1, 4. 10.1186/s42466-019-0010-8

Weiß, C. (2019). *Basiswissen Medizinische Statistik, 7., vollständige und überarbeitete Auflage* Aufl. (Berlin ; [Heidelberg]: Springer).

WHO (2020a): Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 68. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200328-sitrep-68-covid-19.pdf?sfvrsn=384bc74c_8. Abgerufen 27.10.2021.

WHO (2020b): Timeline of WHO's response to COVID-19. <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>. Abgerufen 10.09.2021.

WHO (2020c): WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Abgerufen 10.09.2021.

Wiersinga, W.J., Rhodes, A., Cheng, A.C., Peacock, S.J. und Prescott, H.C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama* 324, 782-793. 10.1001/jama.2020.12839

Williamson, E.J., Walker, A.J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C.E., Curtis, H.J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., *et al.* (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430-436. 10.1038/s41586-020-2521-4

Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., *et al.* (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 8, 420-422. 10.1016/s2213-2600(20)30076-x

ZDF (2020): Erste Todesfälle in Deutschland - Zwei Corona-Tote in NRW. <https://www.zdf.de/nachrichten/heute/erste-todesfaelle-in-deutschland-zwei-corona-tote-in-nrw-100.html>. Abgerufen 22.12.21.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., *et al.* (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054-1062. 10.1016/s0140-6736(20)30566-3

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., *et al.* (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382, 727-733. 10.1056/NEJMoa2001017

Zuo, Y.Y., Uspal, W.E. und Wei, T. (2020). Airborne Transmission of COVID-19: Aerosol Dispersion, Lung Deposition, and Virus-Receptor Interactions. *ACS Nano* 14, 16502-16524. 10.1021/acsnano.0c08484

7 TABELLARISCHER ANHANG

Publikationsauflistung

Aus dieser Arbeit ging folgende Publikation hervor

Peer-reviewed paper:

Hoyer C, **Weber L**, Sandikci V, Ebert A, Platten M, Szabo K. Decreased admissions and change in arrival mode in patients with cerebrovascular events during the first surge of the COVID-19 pandemic. *Neurol Res Pract.* 2020 Nov 16;2:47. doi: 10.1186/s42466-020-00094-w. PMID: 33225224; PMCID: PMC7668014.

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Weber, Lenja Anita Greta

Geburtsdatum: 03.08.1991

Geburtsort: Speyer

Familienstand: ledig

Vater: Herbert Weber

Mutter: Andrea Weber

SCHULISCHER WERDEGANG

09/1998-07/2002 Hartmann-Baumann-Schule, Hockenheim

09/2002 – 05/2011 Carl-Friedrich-Gauß- Gymnasium, Hockenheim

30.05.2011 Abitur

08/2011 - 09/2021 Freiwilliges soziales Jahr im Rettungsdienst
(Johanniter-Unfall-Hilfe e.V.)

10/2014 – 04/2015 Franz Anton Mai-Schule
Ausbildung zur Rettungsassistentin

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

- WS 2013/14 Beginn des Studiums (Sport/Psychologie)
 An der Universität Heidelberg
- SS 2016 Beginn des Studiums (Humanmedizin)
 An der Riga Stradins University, Lettland
- WS 2017/2018 Beginn des Studiums (Humanmedizin)
 An der Universität Heidelberg, Fakultät Mannheim
- 11.09.2019 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 Famulaturen
- Asklepios Klinik Nord Hamburg
 - Universitätsmedizin Mannheim
 - Zentrum für Familienmedizin Ludwigshafen
 - Landeskrankenhaus Feldkirch (Österreich)
- 13.10.2022 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 07.12.2023 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

9 DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Priv. Doz. Dr. med. Carolin Hoyer für ihre Unterstützung und die persönliche Betreuung meiner Arbeit. Ihr ausdauerndes Engagement, das Projekt voranzutreiben, das stete Beantworten meiner Fragen und den überlassenen Freiraum bildeten die Grundlage zur Fertigstellung meiner Dissertation.

Frau Prof. Dr. med. Kristina Szabo danke ich für die Überlassung des Themas und die ausgezeichneten Möglichkeiten dieses zu bearbeiten.

Ebenso danke ich Frau Dr. oec. publ. Gesche Keim für die Starthilfe in die richtige Richtung, die mühevoll durchsicht meiner Arbeit und die zahlreichen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Von Herzen danke ich meiner Familie, meinen Eltern und meiner Schwester für die emotionale und finanzielle Unterstützung während meines Weges zum und im Studium. Ohne sie wäre dieser Werdegang nicht möglich gewesen. Ole Keim bin ich für seine Korrekturen und sein unermüdliches Bestreben, mir Mut und Motivation zu verleihen, sehr dankbar!