

**Aufbau einer Datenbasis**  
**'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien'**  
**in der Bundesrepublik Deutschland**

**Die Evaluation von Stroke Units**  
**als medizinische Technologie**

Verfasser

Prof. Dr. med. Jürgen Fritze

Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen (MDS)

**Essen, April 1999**

## Inhaltsverzeichnis

A	Abstract	1
B	Executive Summary	3
C	Hauptdokument	6
C.1	Policy Question	6
C.2	Hintergrund / Einführung	8
C.2.1	Beschreibung der Zielkondition	8
	Ursachen (Ätiologie)	8
	Pathophysiologie	14
	Klinische Symptomatik	16
	Diagnostik	18
	Therapie	20
	Outcomes	25
	Risikofaktoren	31
	Epidemiologie	33
	Kosten	37
C.2.2	Beschreibung der Technologie	41
C.2.3	Beschreibung der Intervention	44
C.3	Forschungsfragen	46
C.4	Methodik	47
C.4.1	Zielpopulation und Ergebnisparameter	47
C.4.2	Informationsquellen und Recherchen	47
C.4.3	Bewertung der Informationen	47
C.5	Ergebnisse	48
C.5.1	Beschreibung der berücksichtigten Publikationen und qualitative Informationssynthese	55
C.5.1.1	Health Technology Assessment	55
C.5.1.2	Leitlinien	56

C.5.1.3 Metaanalysen	62
C.5.1.4 Neue randomisierte kontrollierte Studien	78
C.5.1.5 Nicht randomisierte Studien	83
C.5.1.6 Konsensus-Dokumente	93
C.5.2 Nicht berücksichtigte Publikationen	102
C.6 Diskussion	105
C.6.1 Bezugsrahmen	105
C.6.2 Methodik	105
C.6.3 Ergebnisse	106
C.7 Schlußfolgerungen	108
C.8 Literatur	110
C.8.1 Zitierte Literatur	110
C.8.2 Ergebnisse der EMBASE-Recherche	122
C.8.3 Ergebnisse der MEDLINE-Recherche	131

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Neurologische Defizite nach Schlaganfall	17
Tabelle 2:	Behinderungen nach Schlaganfall im Frenchay Health District, UK, 1981-1983	17
Tabelle 3:	Sterblichkeit und sekundäre intracerebrale Blutungen im MAS-Trial	23
Tabelle 4:	Internationale epidemiologische Vergleichsdaten - Sterblichkeitsrate (pro 100.000) an koronarer Herzkrankheit (KHK) und Schlaganfall	29
Tabelle 5:	Risikofaktoren für den ischämischen Schlaganfall	32
Tabelle 6:	Krankenhausaufnahmen wegen "Schlaganfalls" in Deutschland im Jahre 1996	36
Tabelle 7:	Synopsis der einbezogenen Publikationen zur Wirksamkeit von Stroke Units unter Berücksichtigung ihrer Würdigung in den verfügbaren Metaanalysen	51
Tabelle 8:	Statistische Analyse der Todesfälle in der Nachbeobachtungszeit nach Behandlung in verschiedenen Formen einer Stroke Unit (experimental) im Vergleich zur Kontrollbedingung	68
Tabelle 9:	Statistische Analyse des kombinierten Outcome-Maßes Tod oder Pflegebedarf in einer Institution in der Nachbeobachtungszeit nach Behandlung in verschiedenen Formen einer Stroke Unit (experimental) im Vergleich zur Kontrollbedingung	69
Tabelle 10:	Statistische Analyse des kombinierten Outcome-Maßes Tod oder Unselbständigkeit in der Nachbeobachtungszeit nach Behandlung in verschiedenen Formen einer Stroke Unit (experimental) im Vergleich zur Kontrollbedingung	70
Tabelle 11:	Kennzahlen der Erhebung des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung des Saarlandes zur Frage der Wirkung von Stroke Units in drei Krankenhäusern	84
Tabelle 12:	Synopsis der kontrollierten, in den verfügbaren Metaanalysen aber nachvollziehbar ausgeschlossenen oder unberücksichtigten (ungenannten), neu gefundenen Studien	103

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Häufigkeitsverteilung von Schlaganfallssubtypen in der Altersgruppe 25-64 Jahre im MONICA-Projekt East Germany 1984-1993	9
Abbildung 2:	Häufigkeitsverteilung von Schlaganfallssubtypen (bis zum 75. Lebensjahr) im Erlangen Stroke Project 1994-1996	9
Abbildung 3:	Inzidenz von Schlaganfällen nach Subtypen, Alter und Geschlecht im MONICA-Projekt East Germany 1984-1993	10
Abbildung 4:	Inzidenz (pro 100000 Personen gleichen Alters und Jahr) von Schlaganfällen nach Subtypen, Alter und Geschlecht im Erlangen Stroke Project 1994-1996	11
Abbildung 5:	Krankenhausaufnahmen in Deutschland wegen Schlaganfalls (Absolutzahlen) 1994-1996	12
Abbildung 6:	Verteilung der Lokalisationen ischämischer Läsionen des Gehirns bei ischämisch bedingten Schlaganfällen	13
Abbildung 7:	Schema der intrakraniellen hirnversorgenden Arterien (Circulus arteriosus) mit Schädigungsmustern bei Schlaganfall	13
Abbildung 8:	Circadiane Verteilung ischämischer cerebraler Insulte	14
Abbildung 9:	Anteil operierter intrakranieller Blutungen in Deutschland im Jahre 1996	22
Abbildung 10:	Anteil operierter cerebraler Ischämien in Deutschland im Jahre 1996	22
Abbildung 11:	Outcome und Fähigkeiten der Überlebenden ein Jahr nach einem Schlaganfall	26
Abbildung 12:	Überlebensraten nach Schlaganfall im Erlangen Stroke Project 1994-1996	26
Abbildung 13:	Selbstberichtete Beeinträchtigung im täglichen Leben bei Überlebenden eines Schlaganfalls	27
Abbildung 14:	Sterbefälle an Krankheiten des zerebrovaskulären Systems in Deutschland 1965-1995	30
Abbildung 15:	Sterberate (Letalität) an Krankheiten des zerebrovaskulären Systems im Krankenhaus in Deutschland 1994-1996	30
Abbildung 16:	Altersverteilung der Krankenhausaufnahmen wegen Schlaganfalls in Deutschland 1996	31

Abbildung 17:	Kumulatives Risiko 65-jähriger Männer und Frauen, innerhalb von 10 Jahren einen Schlaganfall zu erleiden, in Abhängigkeit von der Zahl und Art der Risikofaktoren	32
Abbildung 18:	Prävalenz des "Schlaganfalls" in Abhängigkeit vom Alter im internationalen Vergleich	33
Abbildung 19:	Rate (je 100000 Einwohner der Altersgruppe) von Krankenhausaufnahmen wegen Subarachnoidalblutung bzw. intracerebraler Blutung in Deutschland im Jahre 1996	34
Abbildung 20:	Rate (je 100000 Einwohner der Altersgruppe) von Krankenhausaufnahmen wegen Krankheiten der hirnvorsorgenden Blutgefäße in Deutschland im Jahre 1996	34
Abbildung 21:	Säkulare Entwicklung der Mortalität (je 100000 Einwohner) an Schlaganfall und Herzinfarkt in den USA	36
Abbildung 22:	Entwicklung der Erkrankungshäufigkeiten an akutem Schlaganfall 1984-1993. MONICA-Projekt East Germany	37
Abbildung 23:	Pflegebegründende Diagnosen bei Härtefällen in der Privaten Pflegepflichtversicherung	38
Abbildung 24:	Mittlere Verweildauer im Krankenhaus in Abhängigkeit vom Alter in Deutschland wegen Schlaganfalls im Jahre 1996	39
Abbildung 25:	Mittlere Verweildauer im Krankenhaus in Deutschland wegen Schlaganfalls in den Jahren 1994-1996	40
Abbildung 26:	Mittlere Fallkosten stationär behandelte zerebrovaskulärer Krankheiten	41
Abbildung 27:	Allokation von Patienten mit zerebrovaskulären Krankheiten zu Fachabteilungen in Schleswig-Holstein im Jahre 1996	42
Abbildung 28-30:	Stroke Unit Studien: Odds-Ratios mit 95% Konfidenzintervallen	72
Abbildung 31:	Kumulative Überlebensrate nach Schlaganfall in Abhängigkeit von der seit dem Schlaganfall vergangenen Zeit und durch Behandlung in Stroke Units erzielter Gewinn	75
Abbildung 32:	Kumulative Rate außerhalb von Institutionen Lebender nach Schlaganfall in Abhängigkeit von der seit dem Schlaganfall vergangenen Zeit und durch Behandlung in Stroke Units erzielter Gewinn	76

## Die Evaluation von Stroke Units als medizinische Technologie

Prof. Dr. med. Jürgen Fritze (Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen)

### A Abstract

**Fragestellung:** Unter dem Begriff "Stroke Unit" werden im wesentlichen zwei Konzepte spezialisierter Einrichtungen zur Behandlung des Schlaganfalls verstanden, nämlich einerseits intensivmedizinisch ausgestattete Einrichtungen zur Akutbehandlung mit dem Ziel, Hirngewebe vor dem irreversiblen Untergang zu bewahren, und andererseits rehabilitativ ausgerichtete Einrichtungen, in denen der Schwerpunkt auf der Mobilisierung funktioneller Leistungsreserven durch Training liegt, um hierdurch Selbständigkeit zu erhalten oder wieder herbeizuführen. Entsprechend gilt der Bericht den Fragen: Ist die Wirksamkeit spezialisierter Einrichtungen zur Behandlung des Schlaganfalls wissenschaftlich belegt? Für welche Modifikationen von Stroke Units ist die Wirksamkeit belegt?

**Methodik:** Informationsgrundlage bilden bei Literaturrecherchen in wissenschaftlichen Literaturdatenbanken (MEDLINE, EMBASE) gefundene Publikationen (n=52) von 2 Metaanalysen und einer darauf aufbauenden metaanalytischen Sekundäranalyse der Cochrane-Collaboration sowie von 38 Studien, von denen insgesamt 18 in den Metaanalysen berücksichtigt sind, drei HTA-Reports (SBU, AHCP, SIGN) sowie 2 Datenerhebungen in Deutschland. Im Internet fand sich bei der Cochrane-Collaboration eine dritte, aktualisierte, um zwei auf 20 Datensätze erweiterte Metaanalyse. Die Publikationen mußten vordefinierten Einschlusskriterien genügen und wurden auf ihre methodische Qualität anhand von Checklisten überprüft. Die Informationssynthese erfolgte qualitativ beschreibend und in tabellarischen Zusammenstellungen.

**Ergebnisse:** Stroke Units mit frührehabilitativer Ausrichtung beeinflussen das Outcome nach Schlaganfall signifikant günstig. Der therapeutische Gewinn setzt eine mehrwöchige Mindest-Behandlungsdauer voraus. Entscheidende Wirkkomponente ist am ehesten die Fokussierung auf Frühmobilisierung und Training der Selbständigkeit. Für die für Deutschland geforderten und derzeit in Realisierung begriffenen Stroke Units mit kurzfristiger, neurologisch-intensivmedizinischer Ausrichtung existieren keine evaluativen Studien.

**Schlußfolgerungen:** Auch wenn in Deutschland keine adäquate Studie durchgeführt wurde, so kann das Ergebnis der Wirksamkeit frührehabilitativ ausgerichteter Stroke Units dennoch auf Deutschland übertragen werden, denn es handelt sich um Bewertungen der Wirksamkeit bei transkulturell vergleichbaren

Krankheitsbildern. Von Experten wird angenommen, rehabilitative Stroke Units seien in Deutschland weitgehend realisiert, wenn auch nur implizit. Objektive Daten fehlen dazu weitgehend; eine Erhebung in Rheinland-Pfalz spricht dagegen.

Das für Deutschland geforderte Konzept neurologisch-intensivmedizinischer Stroke Units wäre plausibel, wenn die Wirksamkeit von Medikamenten zur Wiederherstellung der Hirndurchblutung (Lysetherapie) bei ischämischem Schlaganfall und/oder von Medikamenten zur Rettung ischämisch geschädigten Hirngewebes (Neuroprotektiva) wissenschaftlich allgemein anerkannt wäre und ggf. entsprechende Medikamente zugelassen wären. Das ist nicht der Fall: Wirksame Neuroprotektiva fehlen, inzwischen sind zahlreiche pharmakologische Entwicklungsprojekte mit diesem Ansatz gescheitert (was nicht bedeutet, dieser Ansatz wäre aussichtslos). Bei der Lysetherapie kann i. w. wegen des Risikos, hierdurch Hirnblutungen auszulösen, die Risiko-Nutzen-Relation noch nicht definitiv eingeschätzt werden, auch wenn ein Medikament in den USA zugelassen ist.

Selbst wenn die Wirksamkeit belegt wäre, bliebe zu klären, ob die vorhandenen intensivmedizinischen Behandlungseinheiten nicht für den flächendeckenden Einsatz dieser neuen Behandlungsoptionen ausreichen. Jedenfalls ist das geforderte Konzept neurologisch-intensivmedizinischer Stroke Units nicht als Alternative oder Substitut zur konventionellen, frührehabilitativ ausgerichteten Stroke Unit zu sehen, sondern als Ergänzung. Hier besteht Forschungsbedarf. Es wäre u.a. im randomisierten Parallelgruppen-Vergleich zu prüfen, ob sich bei lysierten Schlaganfallskranken durch Frührehabilitation (im konventionellen Sinn von Stroke Units) ein zusätzlicher therapeutischer Gewinn erzielen lässt.



## B Executive Summary

**Fragestellung:** Im Rahmen des Projektes "Aufbau einer Datenbasis 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien' in der Bundesrepublik Deutschland" sollte die Übertragbarkeit von im Ausland erarbeiteten Verfahrensbewertungen auf bundesdeutsche Verhältnisse anhand von Beispielthemen überprüft werden.

Unter dem Begriff "Stroke Unit" werden im wesentlichen zwei Konzepte spezialisierter Einrichtungen zur Behandlung des Schlaganfalls verstanden, nämlich einerseits intensivmedizinisch ausgestattete Einrichtungen zur Akutbehandlung mit dem Ziel, Hirngewebe vor dem irreversiblen Untergang zu bewahren, und andererseits rehabilitativ ausgerichtete Einrichtungen, in denen der Schwerpunkt auf der Mobilisierung funktioneller Leistungsreserven durch Training liegt, um hierdurch Selbständigkeit zu erhalten oder wieder herbeizuführen. Das Thema "Stroke Units" wurde gewählt, weil von Seiten der neurologischen Fachgesellschaften und der dort vertretenen Experten der Aufbau spezifisch gestalteter, intensivmedizinisch ausgestatteter Stroke Units gefordert wird.

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Entscheidender Risikofaktor ist das Alter. Angesichts des demographischen Wandels ist mit einer steigenden Prävalenz des Schlaganfalls und damit verbundenem Versorgungsbedarf zu rechnen. Die Inzidenz des Schlaganfalls nimmt international ab; die wenigen für Deutschland vorliegenden Daten lassen eine solche Abnahme bisher nicht erkennen.

Folgende Fragen sollten durch diesen Bericht beantwortet werden:

- Läßt sich anhand von kontrollierten Studien die Wirksamkeit von Stroke Units belegen?
- Welches sind ggf. die Wirkkomponenten von Stroke Units?
- Welcher weitere Forschungsbedarf ergibt sich ggf.?

**Methodik:** Informationsgrundlage bilden bei einer Literaturrecherche in Literaturdatenbanken (MEDLINE, EMBASE) gefundene Publikationen (n=52) von 2 Metaanalysen und einer darauf aufbauenden metaanalytischen Sekundäranalyse der Cochrane-Collaboration sowie von 38 Studien, von denen 18 in den Metaanalysen berücksichtigt sind, drei HTA-Reports (SBU, AHCP, SIGN) sowie 2 Datenerhebungen in Deutschland. Im Internet fand sich bei der Cochrane-Collaboration eine dritte, aktualisierte, um zwei auf 20 Datensätze erweiterte Metaanalyse.

Die Publikationen mußten folgenden, vordefinierten Einschußkriterien genügen:

- Aus Titel oder Abstract der Publikation mußte hervorgehen, daß die Bewertung der Wirksamkeit von Stroke Units wesentlicher Bestandteil der Arbeit ist.
- An die methodische Qualität der Studien wurden die Mindestanforderungen einer präzisen experimentellen Fragestellung sowie der Nachvollziehbarkeit der Informationsgewinnung, Datenauswertung und Ergebnisinterpretation gestellt.
- Primär ausgeschlossen und nicht weiter gesichtet wurden Publikationen, die sich nicht der Evaluation von Stroke Units widmeten.

Die methodische Qualität wurde anhand von Checklisten überprüft. Die Informationssynthese erfolgte qualitativ beschreibend und in tabellarischen Zusammenstellungen.

**Ergebnisse:** Mit annähernd adäquater Methodik evaluiert wurden nur Stroke Units, bei denen der frührehabilitative Ansatz im Mittelpunkt steht. In der Gesamtschau der gefundenen Metaanalysen und der zusätzlich berücksichtigten Einzelstudien bestehen keine vernünftigen Zweifel, daß die Frührehabilitation in spezialisierten Stroke Units mit speziell geschulten und dadurch besonders motivierten und trainierten Mitarbeitern die Überlebensrate, den Behinderungsgrad und die Fähigkeit zu selbständigem Leben günstig beeinflusst. Dies gilt trotz nicht unerheblicher methodischer Mängel der Studien, auch soweit sie in die Metaanalysen einbezogen worden waren. In der Literatur und auch nach den in diesem Bericht vorgenommenen Analysen besteht noch eine gewisse Unklarheit, welches die Wirkkomponenten sein mögen, denen dieser Gewinn zu verdanken ist. Wahrscheinlich liegt das entscheidende Erfolgsmoment in der frühzeitigen und zeitlich dichteren Zuwendung der Mitarbeiter mit Vermeidung sekundärer Komplikationen u.a. durch frühere und konsequente Mobilisierung und Training der Alltagsaktivitäten im Interesse des Erhaltenbleibens der Selbständigkeit. Hier besteht Forschungsbedarf.

Grundsätzlich wären diese mutmaßlichen Wirkkomponenten auch in anderen Settings (z.B. tagesklinische oder ambulante Rehabilitation) zu realisieren. In der Literatur existieren Hinweise für die Wirksamkeit in solchen Settings. Randomisierte Vergleiche zwischen Stroke Units und anderen Settings wurden bisher kaum angestellt. Hier besteht Forschungsbedarf.

Inwieweit die Versorgungsrealität in Deutschland dem Standard frührehabilitativer Stroke Units entspricht, ist weitgehend unbekannt; zumindest in Rheinland-Pfalz trifft dies nicht zu [Häussler & Mall, 1995]. Hier besteht Forschungsbedarf.

Das von drei internationalen Konsensus-Konferenzen und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie geforderte Konzept neurologisch-intensivmedizinisch orientierter Stroke Units wurde bisher nicht evaluiert. Dieses Konzept wäre plausibel, wenn die Wirksamkeit von Medikamenten zur Wiederherstellung der Hirndurchblutung

(Lysetherapie) bei ischämischem Schlaganfall und/oder von Medikamenten zur Rettung ischämisch geschädigten Hirngewebes (Neuroprotektiva) wissenschaftlich allgemein anerkannt wäre und ggf. entsprechende Medikamente zugelassen wären. Das ist nicht der Fall: Wirksame Neuroprotektiva fehlen, inzwischen sind zahlreiche pharmakologische Entwicklungsprojekte mit diesem Ansatz gescheitert (was nicht bedeutet, dieser Ansatz wäre aussichtslos). Bei der Lysetherapie kann i. w. wegen des Risikos, hierdurch Hirnblutungen auszulösen, die Risiko-Nutzen-Relation noch nicht definitiv eingeschätzt werden, auch wenn ein Medikament in den USA zugelassen ist. Jedenfalls ist das neurologisch-intensivmedizinische Konzept nicht als Alternative oder Substitut zur konventionellen, frührehabilitativ ausgerichteten Stroke Unit zu sehen, sondern allenfalls als Ergänzung. Hier besteht erst recht angesichts der gesundheitsökonomischen Relevanz dringender Forschungsbedarf. Es wäre u.a. im randomisierten Parallelgruppen-Vergleich zu prüfen, ob sich bei lysierten Schlaganfallskranken durch Frührehabilitation (im konventionellen Sinn von Stroke Units) ein zusätzlicher therapeutischer Gewinn erzielen läßt.

## C Hauptdokument

### C.1 Policy Question

Im Rahmen des Projektes "Aufbau einer Datenbasis 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien' in der Bundesrepublik Deutschland" sollte die Übertragbarkeit von im Ausland erarbeiteten Verfahrensbewertungen auf bundesdeutsche Verhältnisse anhand von Beispielthemen überprüft werden.

Es werden zwei Konzepte spezialisierter Einrichtungen zur Behandlung des Schlaganfalls ("Stroke Units") diskutiert: einerseits intensivmedizinisch ausgestattete Einrichtungen zur Akutbehandlung mit dem Ziel, Hirngewebe vor dem irreversiblen Untergang zu bewahren, und andererseits rehabilitativ ausgerichtete Einrichtungen, in denen der Schwerpunkt auf der Mobilisierung funktioneller Leistungsreserven durch Training liegt, um hierdurch Selbständigkeit zu erhalten oder wieder herbeizuführen. International ist besonders in Skandinavien und in Großbritannien das rehabilitative Konzept realisiert worden.

Das Thema Stroke Units wurde aus folgenden Gründen gewählt:

- Mortalität: der Schlaganfall ist in Deutschland nach Myokardinfarkt und Malignomen die dritthäufigste Todesursache, ungefähr 20% der Kranken sterben innerhalb von 4 Wochen nach dem Schlaganfall;
- Morbidität: der Schlaganfall verursacht bei ca. 60% der Überlebenden bleibende, neurologische Funktionsdefizite;
- Versorgung: vor allem in Krankenhäusern der skandinavischen Länder und Großbritanniens wurden in den letzten Jahren auf die Behandlung von Schlaganfallskranken spezialisierte Einheiten (Stroke Units) eingerichtet, was zu einer Senkung der Mortalität und Morbidität geführt habe;
- Versorgung: In Krankenhäusern Deutschlands werden seit 1996 auf die Behandlung von Schlaganfallskranken spezialisierte Einheiten eingerichtet (z.B. [Anonymous: 1998]) und als Stroke Units ausgewiesen, deren Ausstattung (personell und apparativ) über den Standard anderer Länder hinausgeht;
- Versorgung: Die Kosten-Nutzen-Relation der in Deutschland aufgebauten Stroke Units ist unbekannt;
- Versorgungsstrukturplanung: Nach welchen Kriterien die Ressourcen in Deutschland alloziert werden und inwieweit dies bedarfsgerecht geschieht, ist unbekannt.

---

Es ergibt sich also die Frage, inwieweit die Wirksamkeit von Stroke Units empirisch belegt ist, inwieweit ggf. dieser Nutzen den Schlaganfallskranken in Deutschland zugänglich ist, und ob es medizinisch gerechtfertigt ist, Stroke Units entsprechend des spezifischen Konzeptes von neurologisch-intensivmedizinischen Stroke Units der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [Berlit et al., 1996] flächendeckend zu implementieren.

## **C.2 Hintergrund / Einführung**

Die folgende Einführung gibt zunächst einen Überblick über die angesprochene Zielkondition Schlaganfall, beschreibt dann die Technologie, nämlich das Wesen von Stroke Units, um schließlich auf die Interventionsziele und Anwendungsziele sowie die Indikationsregeln einzugehen. Die Zielkondition sowie der Stand der Diagnostik und Therapie des Schlaganfalls werden nur insoweit diskutiert und mit Referenzen belegt, wie es zum Verständnis der Implikationen und der Analyse der Wirksamkeit von Stroke Units notwendig ist.

### **C.2.1 Beschreibung der Zielkondition**

Der Begriff Schlaganfall (Apoplexie, cerebraler Insult) beschreibt ein klinisches, neurologisches Syndrom infolge einer akuten Hirnschädigung, das sich interindividuell sehr variabel präsentiert und dem eine Reihe unterschiedlicher Ursachen zugrunde liegen können. Gemeinsamer Nenner ist ein plötzlich einsetzendes neurologisches Defizit. Die Art der neurologischen Ausfälle hängt von der betroffenen Hirnregion ab, die Ausprägung der neurologischen Ausfälle von der Größe des geschädigten Hirngewebes. Verlauf und Prognose hängen neben den genannten Faktoren Lokalisation und Schädigungsvolumen von der Ursache ab.

### **Ursachen (Ätiologie)**

International übereinstimmend ist die unmittelbare Ursache für den Schlaganfall mehrheitlich (Abb. 1 & 2) die Mangeldurchblutung (Ischämie, 70-80%) durch Verschluss von hirnversorgenden Arterien [Broderick et al., 1989; Heinemann et al., 1998; Kolominsky-Rabas et al., 1998]. Bei ca. 15% liegt ursächlich eine intracerebrale Blutung aus einer rupturierten Arterie zugrunde, bei ca. 5% eine spontane Subarachnoidalblutung aus einem rupturierten Aneurysma oder eine traumatische Subarachnoidalblutung. Bei den tödlich endenden Schlaganfällen sind Hirnblutungen mit ungefähr 50% überrepräsentiert [Bladin & Chambers, 1994; Feinleib et al., 1993; Von Arbin et al., 1992]. In ungefähr 1% liegt eine Thrombose eines venösen Sinus oder einer ableitenden Vene zugrunde. Die Ursachen zeigen eine unterschiedliche Altersverteilung (Abb. 3 & 4). Über 80% der in Deutschland zur stationären Behandlung führenden Schlaganfälle sind ischämisch bedingt (Abb. 5).

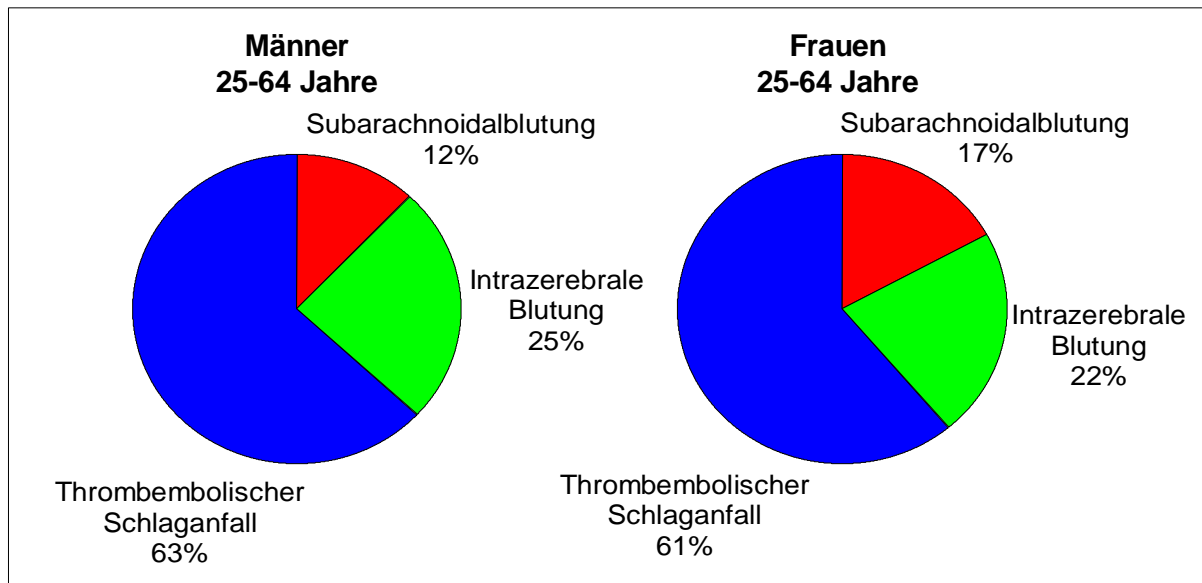


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung von Schlaganfallsubtypen in der Altersgruppe 25-64 Jahre im MONICA-Projekt East Germany 1984-1993 [Heinemann et al., 1998]

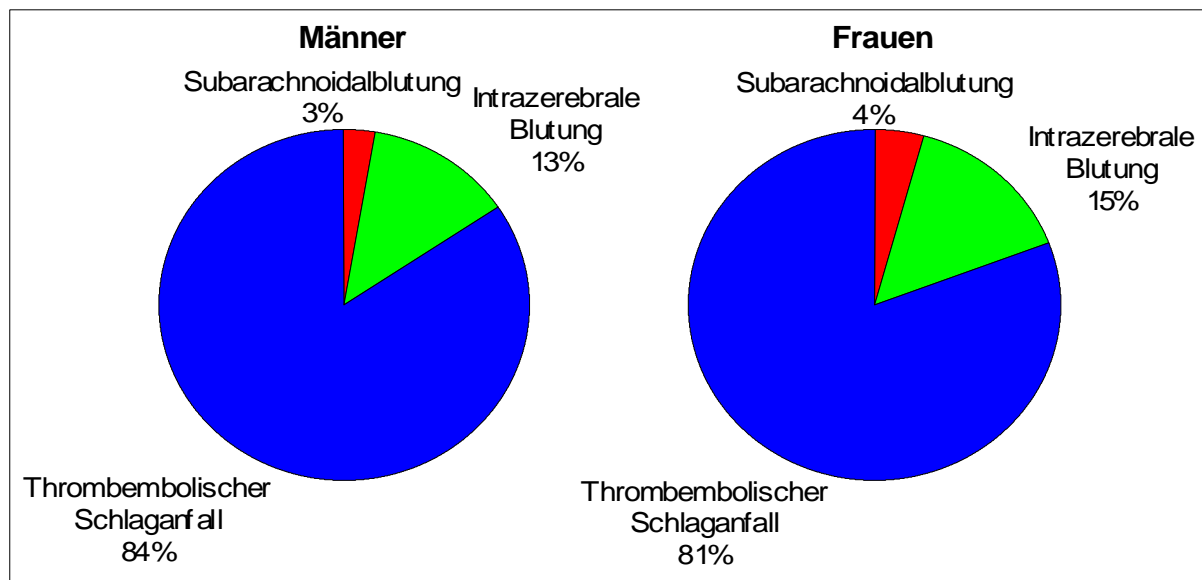


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung von Schlaganfallsubtypen (bis zum 75. Lebensjahr) im Erlangen Stroke Project 1994-1996 [Kolominisky-Rabas et al., 1998]

**Schätzung der Erkrankungshäufigkeit  
(je 100.000 Einwohner und Jahr)  
der Schlaganfalltypen im MONICA-Projekt East Germany**

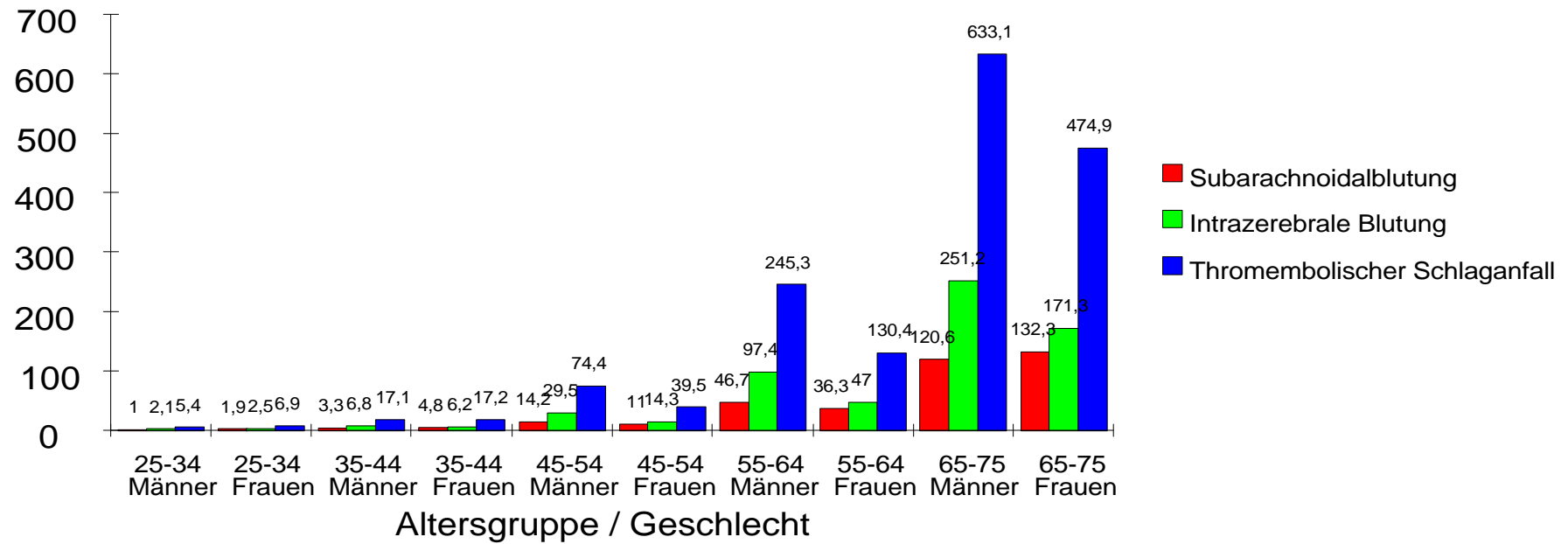


Abbildung 3: Inzidenz von Schlaganfällen nach Subtypen, Alter und Geschlecht im MONICA-Projekt East Germany 1984-1993 [Heinemann et al., 1998]



### Jährliche Inzidenz von Schlaganfällen nach Subtypen, Alter und Geschlecht im Erlangen Stroke Project

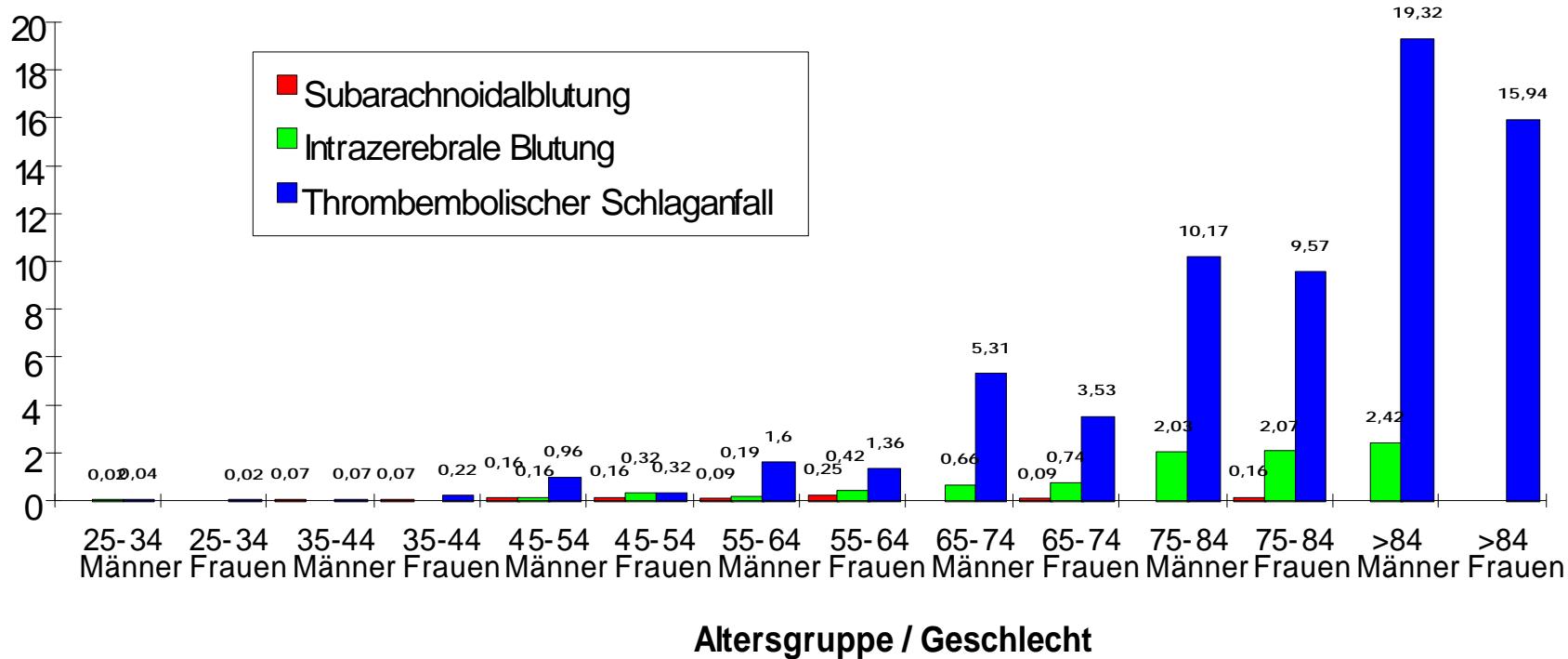


Abbildung 4: Inzidenz (pro 100000 Personen gleichen Alters und Jahr) von Schlaganfällen nach Subtypen, Alter und Geschlecht im Erlangen Stroke Project 1994-1996 [Kolominsky-Rabas et al., 1998]

Ursache für die arteriellen Verschlüsse sind in 20-25% von Thromben (Blutgerinnsel) im Herzen ausgehende Embolien [Wolf et al., 1983; Phillips, 1990; Asinger et al., 1989]. Ursache der Thromben im Herzen ist überwiegend eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, seltener Herzklappenfehler oder Myokardinfarkt. In den übrigen Fällen liegen entweder lokale Thrombosen zugrunde oder die Embolien gehen von thrombotischen Auflagerungen auf ulzerierten (aufgebrochenen) arteriosklerotischen Plaques der hirnversorgenden Arterien aus (arterio-arterielle Embolien).

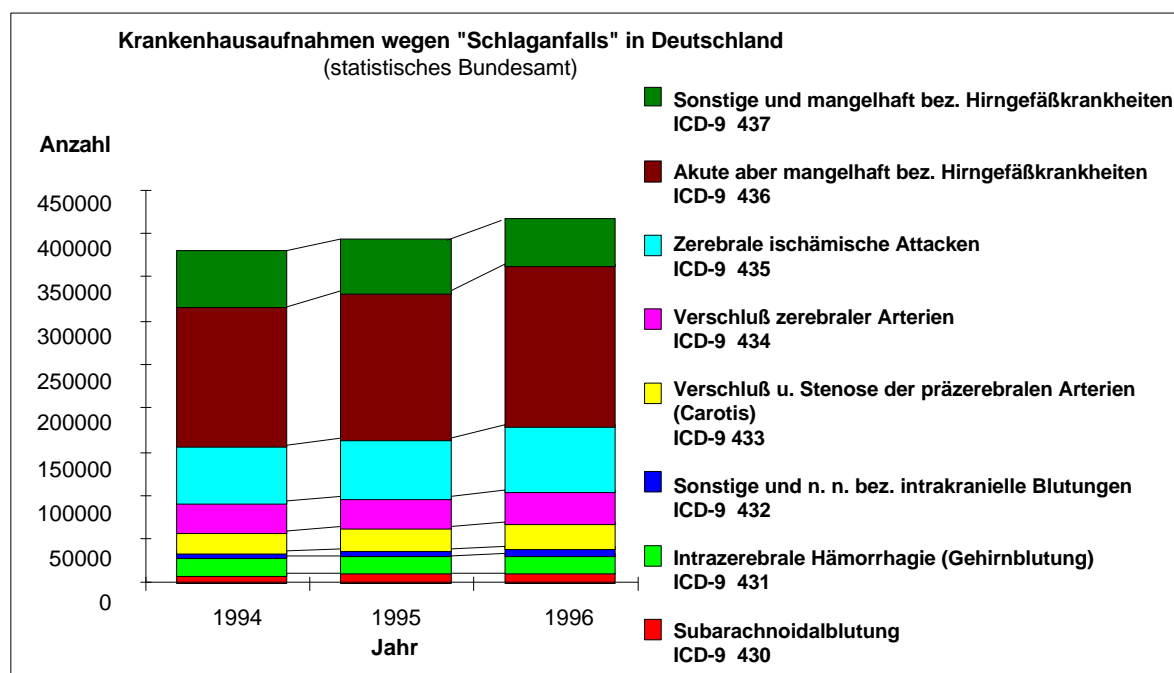


Abbildung 5: Krankenhausaufnahmen in Deutschland wegen Schlaganfalls (Absolutzahlen) 1994-1996 (statistisches Bundesamt)

Die durch arteriellen Verschuß bedingte Ischämie betrifft am häufigsten (40-60%; Abb. 6) das Versorgungsgebiet der mittleren Hirnarterie (A. cerebri media; Abb. 7), in jeweils ca. 5% der vorderen und hinteren Hirnarterie. Bei ca. 15% handelt es sich um sog. Grenzzoneninfarkte in den Endstromgebieten zweier Hirnarterien bei arteriosklerotischen Einengungen (Stenosen) dieser Hirnarterien. Arterienstenosen werden hämodynamisch relevant, wenn sie das Gefäßlumen um mehr als 70% einengen. In ca. einem Viertel der Fälle sind kleine, perforierende Arterien infolge einer Gefäßhyalinose verschlossen. Dies führt zu lakunären Hirninfarkten. Prädilektionsstellen sind die Basalganglien, die innere Kapsel und die Brücke.

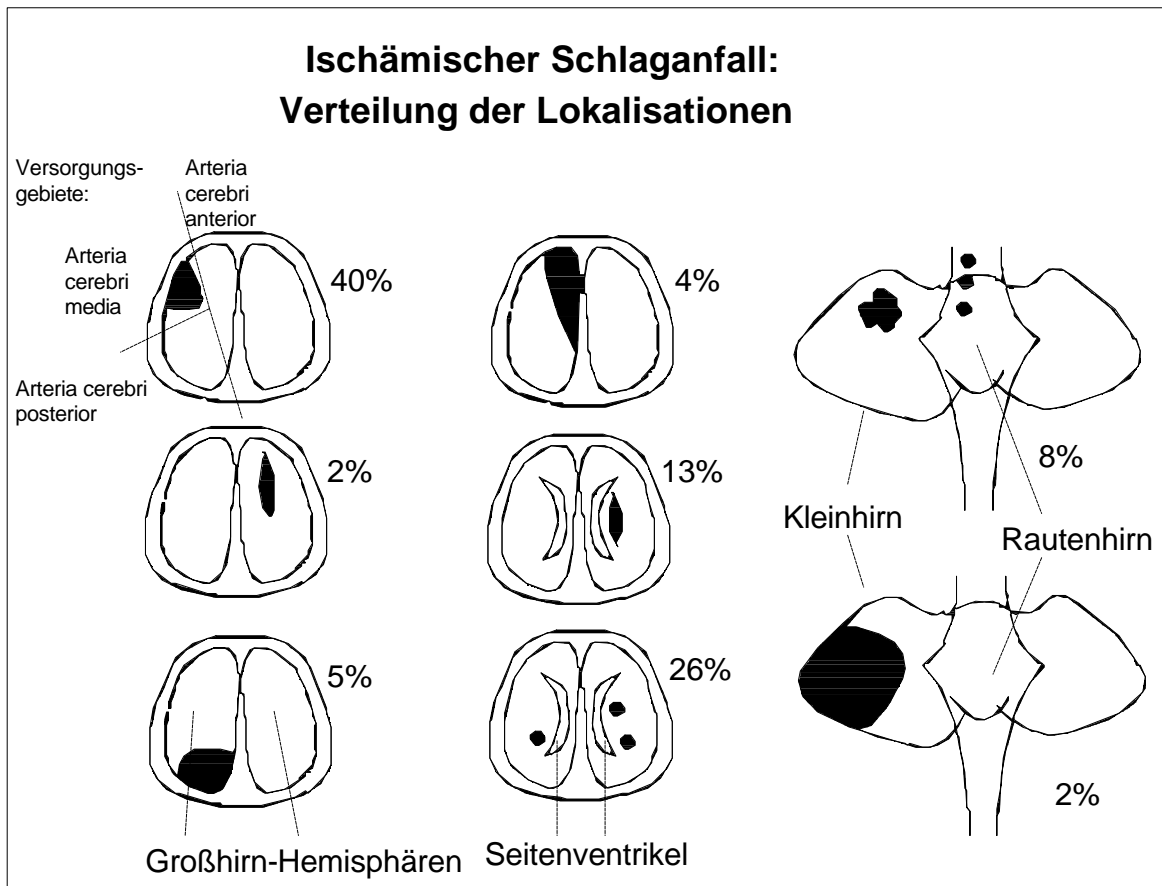


Abbildung 6: Verteilung der Lokalisationen ischämischer Läsionen des Gehirns bei ischämisch bedingten Schlaganfällen [Ringelstein et al., 1985]

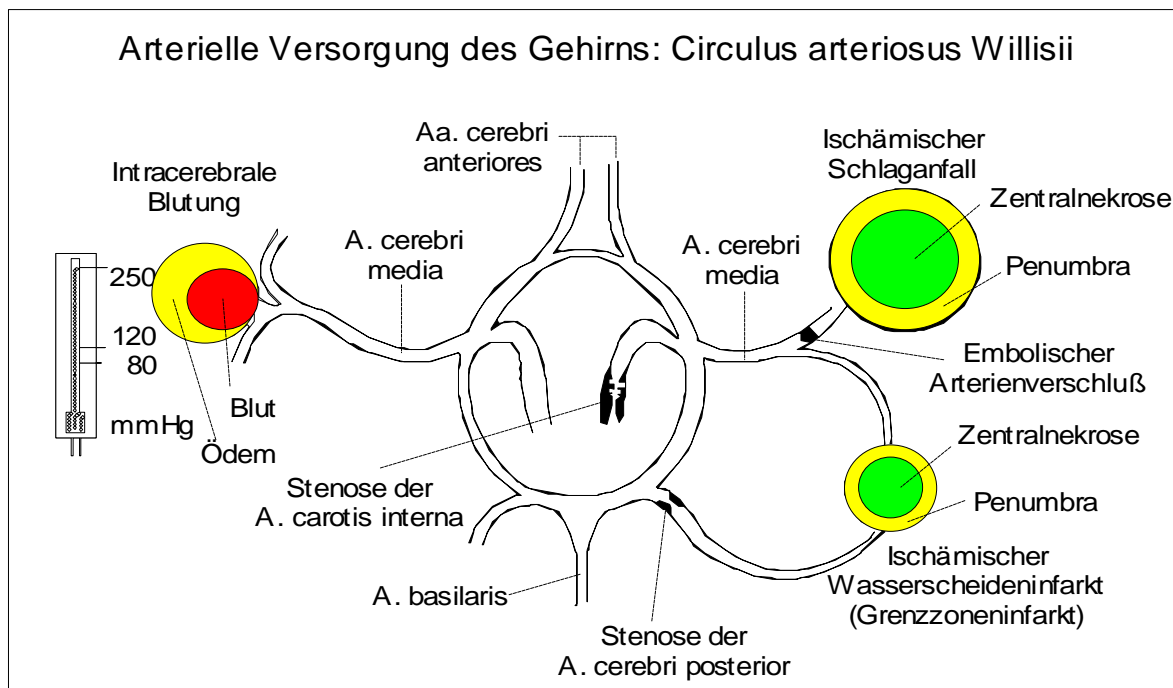


Abbildung 7: Schema der intrakraniellen hirnversorgenden Arterien (Circulus arteriosus) mit Schädigungsmustern bei Schlaganfall (hypertensive Hirnblutung: links; Ischämie: rechts)

Bei 10-30% geht dem Schlaganfall eine transitorische, ischämische Attacke (TIA), also spontan innerhalb von maximal 24 h (bei ca. 70% innerhalb 10 min.) reversible neurologische Ausfälle, voraus [Rem et al., 1985; Bath, 1997; Norris, 1991; Tanne et al., 1993; Annibaldi & Pisacreta, 1989; Gross, 1995; Goldstein & Matchar, 1994]. Eine TIA erhöht das Risiko eines späteren kompletten Schlaganfalls ca. 10-fach. Die Anzeichen für eine TIA sind u.a. vorübergehende Seh- oder Sprachstörungen oder eine vorübergehende Schwäche eines Armes oder eines Beines. Es können Schwindelerscheinungen auftreten oder kurzzeitiger Verlust des Bewußtseins.

Die wenigsten Schlaganfälle treten am Tage auf (Abb. 8). In der Zeit zwischen 0:00 bis 12:00 Uhr finden 72 % aller vorkommenden Schlaganfälle statt [Argentino et al., 1990; Pasqualetti et al., 1990; Marler et al., 1989]. Damit stellen bestimmte Phasen circadianer Rhythmen Risikoperioden dar. Dies hängt vermutlich mit circadianen Rhythmen von Blutdruck, Thrombozytenaggregabilität und fibrinolytischer Aktivität zusammen [Voll et al., 1989; Andreotti et al., 1988]. Außerdem häufen sich ischämische (nicht aber hämorrhagische) Schlaganfälle an Wochenenden und in den Wintermonaten [Pasqualetti et al., 1990].

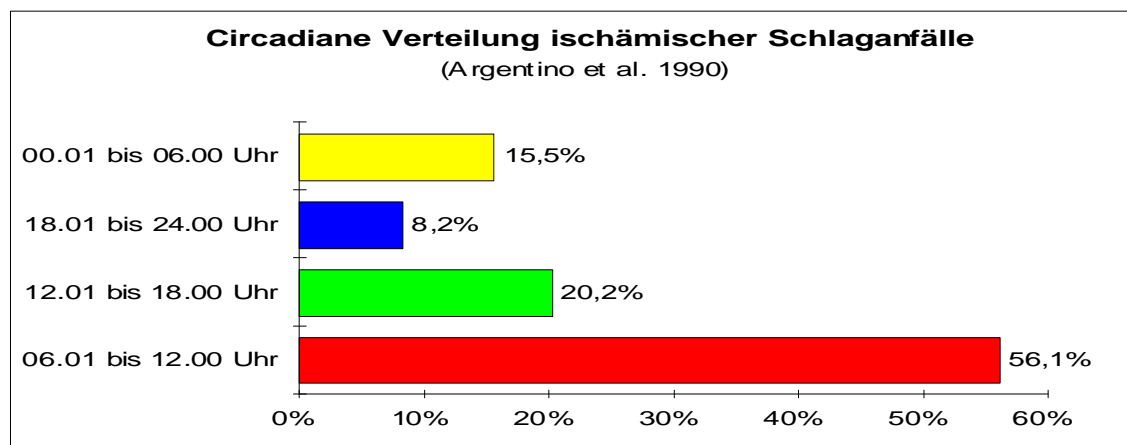


Abbildung 8: Circadiane Verteilung ischämischer cerebraler Insulte [Argentino et al., 1990]

## Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Mechanismen der einem Schlaganfall zugrundeliegenden Krankheiten (z.B. Bluthochdruck, Arteriosklerose, absolute Arrhythmie) sollen hier außer Betracht bleiben. Hingewiesen sei aber auf die Mechanismen der Hirngewebsnekrose [Hall & Braughler, 1993; Braughler & Hall, 1992; Hall & Braughler, 1989; Braughler & Hall, 1989; Siesjoe et al., 1991; Procter, 1990; Rothman & Olney, 1986; Deckert & Gleiter, 1994] im Gefolge der Mangel durchblutung (Ischämie) z.B. als Folge des Verschlusses einer hirnversorgenden Arterie.

Die Hirndurchblutung unterliegt physiologisch einer Autoregulation, d.h. sie ist in einem Bereich des mittleren Blutdrucks zwischen 60 mmHg und 150 mmHg unabhängig vom Blutdruck. Der Schlaganfall beeinträchtigt die Autoregulation, so daß Blutdrucksenkung zu verminderter Hirnperfusion führt.

Voraussetzung für die Funktionstüchtigkeit des neuronalen Netzwerks sind Ionengradienten zwischen Intra- und Extrazellulärraum. Diese Ionengradienten werden über einen aktiven, d.h. energieabhängigen Transport mittels ATP-abhängiger Ionenpumpen (ATPasen; ATP= Adenosin Triphosphat) aufrechterhalten. Fehlen Energieträger (i. w. Glukose) und Sauerstoff, so steigt die intrazelluläre Konzentration besonders der Ionen Natrium und Calcium sowie die extrazelluläre Konzentration von Kalium [Ashton et al., 1997]. Der Anstieg der intrazellulären Natriumkonzentration bewirkt osmotisch einen Wassereinstrom und damit eine massive Zellschwellung (zytotoxisches Ödem). Die aus dem Zusammenbruch der Ionengradienten resultierende Depolarisation der Zellen stimuliert die Freisetzung von Neurotransmittern (sog. Exzitationsphase). Hier ist der exzitatorische Transmitter Glutamat, dessen sich ca. 30% aller Neuronen bedienen, besonders bedeutsam, indem Glutamat durch seine Bindung an verschiedene Rezeptoren eine weitere Erhöhung des intrazellulären Calcium bewirkt. Dadurch werden intrazellulär zahlreiche Calcium-abhängige Enzyme wie Proteasen (eiweißspaltende Enzyme), Endonukleasen und Lipasen (fettspaltende Enzyme) stimuliert. Infolgedessen steigt die Konzentration freier Fettsäuren und ihrer Oxidationsprodukte, also u.a. Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene. Außerdem entstehen u.a. infolge des Sauerstoffmangels freie Radikale (Superoxid, Wasserstoffperoxid, Hydroxylradikal, Stickoxid, etc.), die als hochreagible Substanzen an zahlreiche Strukturen (z.B. Lipidperoxidation) binden und diese (z.B. Zellmembranen) dadurch zerstören. Letztlich führen diese Prozesse zur Selbstverdauung der Zellen (Autolyse). Der Sauerstoffmangel fördert außerdem die anaerobe Glykolyse mit Bildung von Laktat (Milchsäure), was zu Gewebsazidose (Übersäuerung) führt. Je höher die Glukosekonzentration im Blut und damit im Gehirn ist, desto ausgeprägter wird die Gewebsazidose [Gray et al., 1987]; deshalb ist z.B. bei Diabetes mellitus die optimale Einstellung des Blutzuckers prognostisch wichtig.

Das von einer Ischämie betroffene Hirngebiet ist nicht homogen. Vielmehr wird die zentrale Gewebsnekrose, in der ein absoluter Durchblutungsmangel besteht, umgeben von einem Gebiet relativen Durchblutungsmangels (Penumbra; Abb. 7) [Obrenovitch, 1995; Procter, 1990; Fisher & Takano, 1995]. In der Penumbra sind die Nervenzellen zunächst vital, wegen des relativen Durchblutungsmangels aber mehr oder weniger in ihrer Funktion gelähmt, nämlich depolarisiert. Zusätzlich diffundiert aus dem ischämischen Zentrum Glutamat und Kalium in die Penumbra. Dies führt zur weiteren Ausdehnung der Depolarisation (Periinfarktdepolarisation) und des exzitotoxischen Untergangs von Neuronen. Die Zellen der Penumbra sind in ihrer Vitalität weiter bedroht durch Entzündungsreaktionen, die initial durch Entzündungsmediatoren (Prostaglandine, Leukotriene, s.o.) angestoßen werden.

Zusätzlich werden proinflammatorische (entzündungsfördernde) Zytokine wie Tumor-Nekrosefaktor  $\mapsto$  (TNF- $\mapsto$ ), Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) freigesetzt. Innerhalb von Stunden kommt es zum Einwandern von Entzündungszellen aus dem Blut (Leukozyten und Makrophagen) und zur Aktivierung der Mikroglia, d.h. hirneigener immunkompetenter Zellen. Die Entzündung bewirkt ein zusätzliches, perifokales Ödem (Wassereinlagerung).

Die Hirndurchblutung wird im Rahmen eines ischämischen Schlaganfalls zusätzlich herabgesetzt dadurch, daß das zytotoxische Ödem zu einer Hirnschwellung und damit einem erhöhten intrakraniellen Druck führt. Durch den erhöhten intrakraniellen Druck werden die Blutgefäße komprimiert, was im Sinne eines Circulus vitiosus (Teufelskreis) die Durchblutung weiter mindert. Beim hämorrhagischen Schlaganfall erhöht das Hämatom als Raumforderung direkt den intrakraniellen Druck. Zusätzlich bewirkt das Blut eine Entzündungsreaktion im umgebenden Gewebe, so daß das entzündliche Ödem die Raumforderung vergrößert, den intrakraniellen Druck weiter erhöht und dadurch mechanisch die Hirndurchblutung mindert. Schließlich bewirkt in den Subarachnoidalraum gelangtes Blut eine Vasokonstriktion (Verengung) der hirnversorgenden Arterien und dadurch eine weitere Minderung der Hirndurchblutung.

Zumindest tierexperimentell läßt sich zeigen, daß sich ein Teil der Zellen in der Penumbra vital und funktional retten lassen, wenn einer der pathogenetischen Prozesse blockiert wird. Diese Hemmung der Ausdehnung der Nekrose setzt einen frühzeitigen Beginn der therapeutischen Intervention voraus.

### **Klinische Symptomatik**

Die Art der neurologischen, neuropsychologischen und psychopathologischen Ausfälle hängt vom betroffenen Gefäßterritorium ab. Am häufigsten (75%) besteht eine vollständige oder teilweise Halbseitenlähmung mit interindividuell variabler Betonung des motorischen oder sensiblen (Oberflächen- und Tiefensensibilität) Defizits (Tab. 1 & 2), bei Betroffensein der sprachdominanten, meist linken Hirnhälfte mit Sprachstörungen (Aphasie). Bei Läsionen der nicht sprachdominanten, meisten rechten Hemisphäre tritt häufig eine Störung der Beziehung zur gelähmten Körperseite (nicht Wahrnehmen des Defizits, Neglect-Syndrom) hinzu. Das Ausmaß der neurologischen Ausfälle und damit das Volumen des ursächlich geschädigten Hirngewebes hängt von individuellen Besonderheiten der Gefäßversorgung (Kollateralenversorgung) ab.

Tabelle 1: Neurologische Defizite nach Schlaganfall [Foulkes et al., 1988; Gresham et al., 1979]

	Ausfälle in der Akutphase nach Schlaganfall (Stroke Data Bank)	Ausfälle in der chronischen Phase nach Schlaganfall (> 6 Monate) (Framingham-Studie)
Halbseitenlähmung rechts	44%	22%
Halbseitenlähmung links	37%	23%
Lähmung aller 4 Gliedmaßen	7%	3%
ungeordnete Bewegung (Ataxie)	20%	keine Angabe
Halbseitiger Gesichtsfeldausfall	26%	13%
visuelle Wahrnehmungsdefizite	32%	keine Angabe
Sprachstörung (Aphasie)	30%	18%
Sprechstörung (Dysarthrie)	48%	16%
Störungen des Fühlens	53%	24%
intellektuelle Ausfälle	36%	keine Angabe
Einnässen (Harninkontinenz)	29%	keine Angabe
Schluckstörungen (Dysphagie)	12%	keine Angabe

Bei einem Schlaganfall oder einer intracerebralen Blutung treten als Begleiterscheinungen häufig auf: Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen, Hirnleistungsminde- rungen im Sinne eines organischen Psychosyndroms, geringe bis schwere Bewußt- seinstrübung. Die Betroffenen sind fühlen sich sehr verunsichert, abhängig und ver- ängstigt. Häufig ist ihre Stimmung weinerlich und klagsam.

Tabelle 2: Behinderungen nach Schlaganfall im Frenchay Health District, UK, 1981-1983 [Wade, 1994]

	Behinderungen in der Akutphase nach Schlaganfall	Behinderungen 6 Monate nach Schlaganfall
<b>Symptome</b>		
Desorientiertheit	55%	27%
Deutliche Kommunikationsprobleme	52%	15%
Motorische Defizite (partiell oder komplett)	80%	53%
Stuhlinkontinenz	31%	7%
Harninkontinenz	44%	11%
<b>Hilfebedarf</b>		
Hilfebedarf bei der Körperpflege	56%	13%
Hilfebedarf beim Toilettengang	68%	20%
Hilfebedarf bei der Nahrungsaufnahme	68%	33%
Hilfebedarf beim An- und Auskleiden	79%	31%
Hilfebedarf beim Waschen	86%	49%
Hilfebedarf beim Transfer vom Bett zum Stuhl	70%	19%
Unfähig selbständig zu gehen	73%	15%

<b>Globaler Hilfebedarf</b>		
Sehr starke Abhängigkeit von Hilfe	38%	4%
Starke Abhängigkeit von Hilfe	20%	5%
Mäßige Abhängigkeit von Hilfe	15%	12%
Geringe Abhängigkeit von Hilfe	12%	32%
Keine Abhängigkeit von Hilfe	12%	47%

## Diagnostik

Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung erlauben die Feststellung eines plötzlich aufgetretenen neurologischen Defizits cerebraler Genese. Sie erlauben aber nicht mit hinreichender Sicherheit die Differenzierung eines ischämischen Insultes von einer Blutung (Rupturblutung, Aneurysmablutung, Angiomblytung, sonstige Tumoreinblutung). Diese Differenzierung ist für die Therapieentscheidungen und die Prognose unverzichtbar. Hier spielen die bildgebenden Verfahren (kraniale Computertomographie (CT), Kernspintomographie (MRT)) die entscheidende Rolle.

Bei der Hirnblutung zeigt das Nativ-CT unmittelbar nach dem Ereignis ein lokalisatorisch zu den neurologischen Ausfällen passendes hyperdenses Areal, während es beim ischämischen Insult in der Akutphase keinen auffälligen Befund zeigt [Rowe et al., 1988; Ringelstein et al., 1985; McAlister et al., 1997]. Während sich im CT das hyperdense Areal innerhalb von 10-20 Tagen zurückbildet als Ausdruck der Resorption der Blutung und in einen hypodensen Defekt mündet, entwickelt sich im Bereich einer ischämischen Läsion innerhalb von 3 Tagen ein hypodenses Areal als Ausdruck der Nekrose und des perifokalen Ödems. Das perifokale Ödem (bei Ischämie und bei Blutung) lässt sich durch CT mit Kontrastmittelgabe darstellen. Im Hirnstammbereich gibt die CT nur unsichere Informationen [Tomura et al., 1990; Broderick, 1997] infolge Überlagerungsartefakten durch den benachbarten Knochen.

Moderne CT-Geräte besitzen ein hohes Auflösungsvermögen, was bei ischämischen Läsionen bestimmter Hirnregionen eine frühe Darstellung der Ischämie erlauben kann, nämlich anhand der dann fehlenden anatomischen Abgrenzbarkeit des Nucleus lentiformis [Tomura et al., 1988; Gholkar et al., 1998; Horowitz et al., 1991]. Außerdem lässt sich ggf. die Thrombose im Bereich der Carotisschlinge oder der Arteria cerebri media in Nativbildern anhand erhöhter Dichte des Gefäßes darstellen [Schuknecht et al., 1990].

Die MRT erlaubt im Gegensatz zur CT die verlässliche Darstellung auch des Hirnstamms. In den ersten Stunden nach einem Schlaganfall ist es schwierig, mit der MRT zwischen Hirnblutung und Ischämie zu differenzieren [Read SJ et al., 1998]. Funktionellen MRT-Methoden kann künftig zunehmende Bedeutung zum Nachweis von Gefäßverschlüssen zukommen [Kenton et al., 1997; Mascalchi et al., 1997]



Eines dieser beiden diagnostischen Verfahren ist bei klinischem Verdacht auf einen Schlaganfall zwingend und möglichst unmittelbar durchzuführen [Adams et al., 1994]. Selbst wenn dies nicht kosteneffektiv wäre [Allison, 1994], so ist diese Diagnostik dennoch unverzichtbar, da die therapeutischen Entscheidungen davon abhängen: Eine Hirnblutung irrtümlich wie eine Ischämie zu behandeln, führt zu einer Vergrößerung der Einblutung und damit ausgeprägteren Schäden. Hierüber besteht internationaler Konsens [McAlister et al., 1997], auch wenn dies nicht durch empirische Studien belegt ist. Aufgrund der pathophysiologischen Plausibilität der Bedeutung der Differenzierung von Ischämie und Blutung für die Therapieentscheidungen ist dieser Konsens nicht mehr diskussionsfähig.

Die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) unter Verwendung von Tracern wie Tc-99m HMPAO (Hexamethylpropylene-amine-oxime-Technetium-tc-99m) oder Tc-99m ECD ((99m)Tc-bicisate, Cysteine-ethyl-ester-Tc-99m, (99m)Tc-Ethyl-cysteinate-dimer) zeigt akut bei ischämischen Läsionen das Defizit der cerebralen Perfusion und erlaubt in der Differentialdiagnostik den Nachweis von Vasospasmen nach Subarachnoidblutung oder von arteriovenösen Malformationen [Alexandrov et al., 1996; Lees et al., 1995]. Im chronischen Stadium zeigt sich eine Mehrperfusion als Ausdruck reaktiv-entzündlicher Luxusperfusion [Alexandrov et al., 1996]. In der Regelversorgung von Schlaganfällen kommt der SPECT aber kaum Bedeutung zu; ihr Einsatz hat hier überwiegend wissenschaftliches Interesse [Hellman & Tikofsky, 1990].

Dasselbe gilt für die Positronen-Emissionstomographie (PET). Mit Hilfe z.B. des am häufigsten verwendeten Tracers (18)F Fluorodeoxyglukose (FDG) läßt sich anhand des Glukoseumsatzes die regionale neuronale Aktivität darstellen. Minderbelegungen sind Ausdruck der regionalen Minderperfusion. Mit der PET läßt sich also noch vitales wenn auch klinisch unfunktionales Hirngewebe nachweisen [Heiss & Herholz, 1994]. Dieser Nachweis hat bisher aber keine praktisch-therapeutischen Konsequenzen.

Im Falle einer Ischämie muß deren Ursache abgeklärt werden. Dazu bedarf es der Doppler-sonographischen Prüfung [Bornstein et al., 1996; Alexandrov et al., 1995; Alexandrov et al., 1993; Bogousslavsky et al., 1997; Bogousslavsky et al., 1996; Lupetin et al., 1995] auf Stenosen der hirnversorgenden Arterien.

Die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Stenosen extrakranieller Hirnarterien liegt über 90%. Die Wertigkeit der B-Bild-Sonographie der hirnversorgenden Arterien zum Nachweis embologener Plaques ist nicht definitiv belegt. Immer müssen kardiale, in ca. 25% der ischämischen Schlaganfälle ursächlich verantwortliche Emboliequellen [Bladin & Chambers, 1994; Grosset et al., 1993; Britton & Gustafsson, 1985] ausgeschlossen werden, wozu es des EKG, Langzeit-EKG [Bogousslavsky et al., 1997; Rem et al., 1985; Sandercock et al., 1992] und der (zwei- oder dreidimensionalen) Echokardiographie [Bogousslavsky et al., 1997] bis hin zur transösophagealen Echokardiographie [Bogousslavsky et al.,

1997; Rem et al., 1985; Warner & Momah, 1996; Konstadt et al., 1995] zur Optimierung der Darstellung von linkem Vorhof und Aorta bedarf.

Finden sich Doppler-sonographisch klinisch relevante (> 70%) Stenosen (Gefäßverengungen) und bestehen klinisch keine Gründe gegen eine operative Erweiterung (Desobliteration) der stenosierten Carotis (Halsschlagader), so bedarf es in der Regel präoperativ einer angiographischen Darstellung der hirnersorgenden Arterien, heute mit Hilfe der intraarteriellen digitalen Subtraktionsangiographie [Lipchik & Mewissen, 1990; Khaw, 1997]. Die Risiken dieser Angiographie rechtfertigen sich nur dann, wenn ansonsten die Voraussetzungen für die Indikation einer gefäßchirurgischen Intervention erfüllt sind und der Kranke grundsätzlich bereit ist, sich der Operation zu unterziehen.

Zur Diagnostik gehören umfassende Laboruntersuchungen zur Kontrolle aller Organfunktionen, der Elektrolythömostase und der Glukoseregulation einschließlich des Gerinnungsstatus, und zwar zum Erkennen etwaiger Gerinnungsstörungen als Ursache einer Hirnblutung z.B. unter Therapie mit Marcumar und auch zum Überwachen und Steuern etwa durchgeführter gerinnungshemmender oder thrombolytischer Therapie. Da ischämische Schlaganfälle sich überzufällig häufig im Rahmen eines Herzinfarktes ereignen, muß ein solcher u.a. durch Labordiagnostik ausgeschlossen werden.

Besondere Bedeutung kommt der engmaschigen Kontrolle des Blutdrucks zu. Wegen des Ausfalls der Autoregulation verschlechtert ein Blutdruckabfall zusätzlich die Hirnperfusion und damit die Prognose [Lees & Dyker, 1996; Panayiotou et al., 1998; Rodgers et al., 1996].

## **Therapie**

Eine spezifische Akuttherapie des Schlaganfalls beginnt sich erst zu etablieren. Als wirkungslos haben sich erwiesen die antiödematöse Osmotherapie mit Mannitol oder Glycerol (8 kleine Studien, Review: [Rogvi-Hansen & Boysen, 1992]) oder Glukocorticoiden (Reviews: [Sandercock & Willems, 1992; Sapolsky & Pulsinelli, 1985]) sowie die Minderung der Blutviskosität mittels isovolämischer oder hypervolämischer Hämodilution unter Verwendung von Plasmaexpandern wie niedermolekularen Dextranen oder Hydroxyethylstärke (16 randomisierte Studien; Reviews: [Asplund, 1989; Strand, 1992; Aichner et al., 1998]).

Abhängig von individuellen Gegebenheiten kommt die operative (Abb. 9 & 10) Ausräumung einer raumfordernden Hirnblutung, das Anlegen eines Liquorshunts bei cerebellärem Infarkt mit akutem Hydrozephalus, das frühe Clipping eines Aneurysmas oder die operative Desobliteration einer Halsschlagader (Carotis-Endarteriektomie) in Frage.

Nach einem ischämischen Schlaganfall erleiden jährlich 7-10% der Kranken ein Rezidiv [Ellekjaer et al., 1997; Bamford et al., 1991]. Der Vermeidung dieser Rezidive dienen chirurgische Interventionen zur Wiederherstellung ungestörter Durchblutungsverhältnisse, nicht der Behandlung des akuten Index-Schlaganfalls. Die frühzeitige gefäßchirurgische Carotis-Desobliteration (Endarteriektomie) ist indiziert bei Stenosen von mindestens 70% [Humphrey, 1995; Cebul et al., 1998; Biller et al., 1998], wenn der Kranke ansonsten kein erhöhtes Operationsrisiko und keine erhebliche Behinderung durch das neurologische Defizit aufweist. Die Durchführung der Operation ist spezialisierten Zentren vorbehalten, in denen das gefäßchirurgische Team mindestens 50 solche Operationen im Jahr durchführt, wobei die Komplikationsrate regelmäßig monitoriert wird und in diejenige in den kontrollierten Studien nicht übersteigt [Hardemark et al., 1998].

Bei Kranken mit geringergradigen Stenosen rechtfertigt das hier geringere Risiko eines Rezidivinsultes nicht das Risiko eines operativ verursachten Schlaganfalls von ca. 7% mit einer perioperativen Mortalität von 1-3%. Ohne daß hier der Wissensstand etabliert ist, kann bei Stenosen 50-69% mit ulzerierenden Plaques eine Carotis-Endarteriektomie sinnvoll sein [Hardemark et al., 1998].

Die Indikation einer Carotis-Endarteriektomie bei klinisch asymptomatischer, aber hämodynamisch relevanter (> 70%) Carotisstenose ist Gegenstand der Forschung [Hankey, 1995; Humphrey, 1995; Ellis et al., 1992; Hardemark et al., 1998; Benavente et al., 1998]. Die neurochirurgische Überbrückung einer Stenose oder eines Verschlusses einer hirnversorgenden Arterie durch einen extrakraniellen-intrakraniellen (EC-IC) Bypass hat sich nicht bewährt [Ishikawa et al., 1995; Goldring et al., 1987].

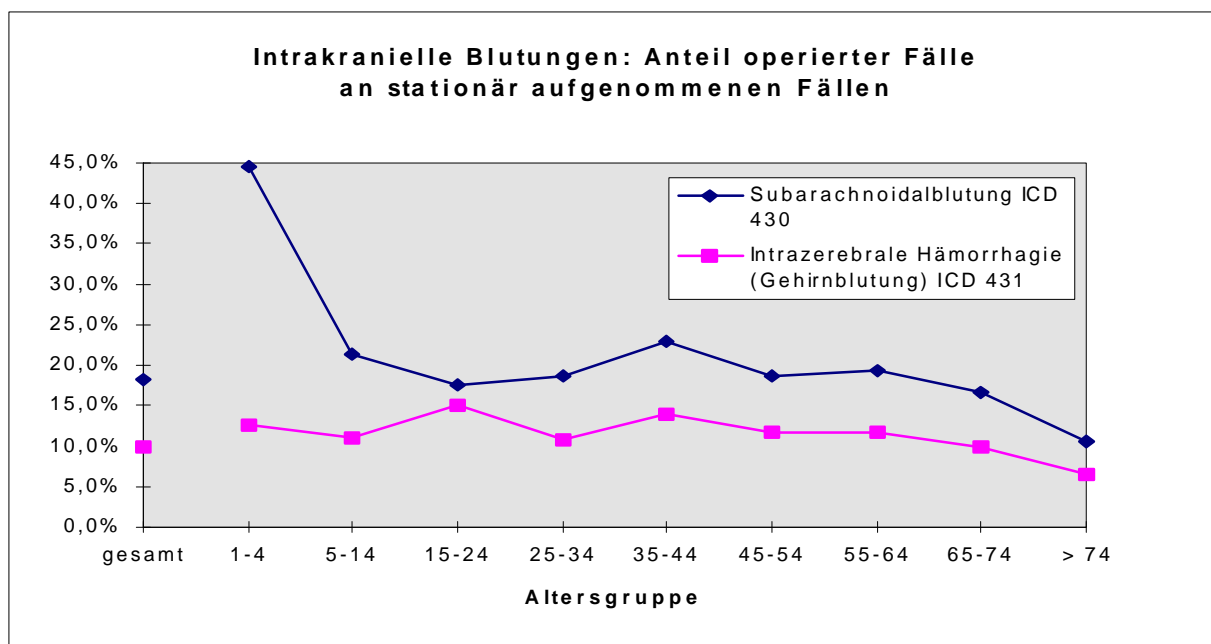


Abbildung 9: Anteil operierter intrakranieller Blutungen in Deutschland im Jahre 1996 (nach Daten des Statistischen Bundesamts)

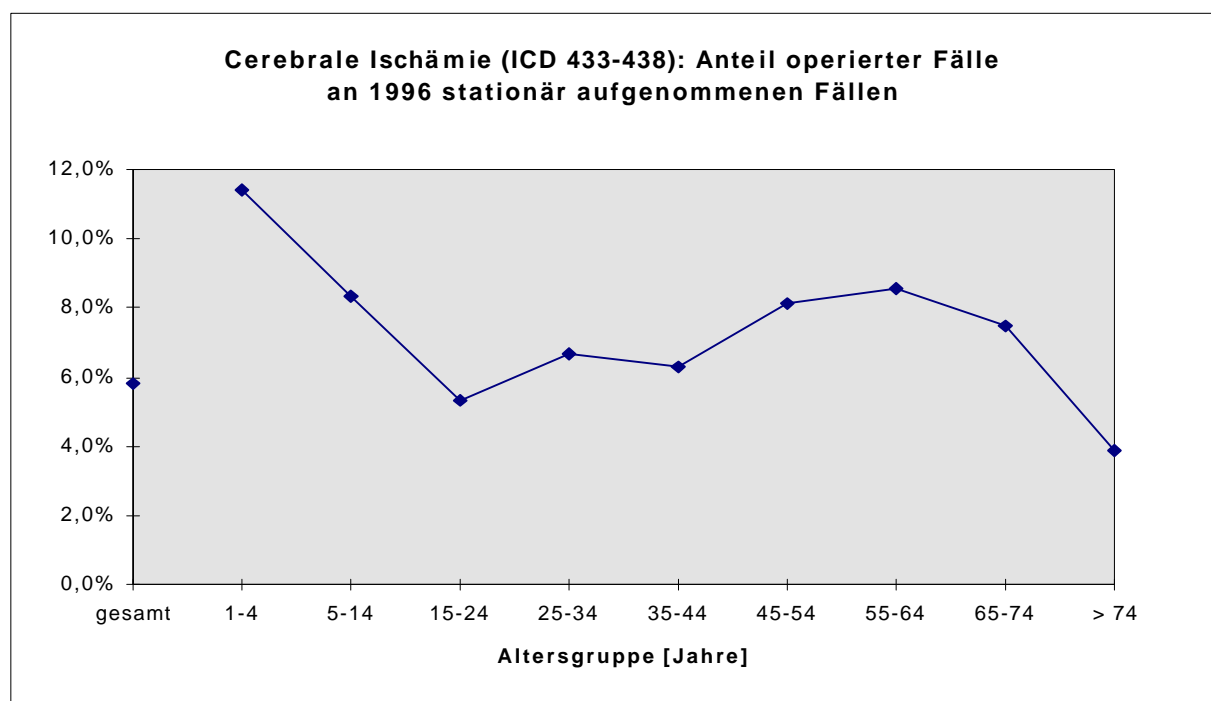


Abbildung 10: Anteil operierter cerebraler Ischämien in Deutschland im Jahre 1996 (nach Daten des Statistischen Bundesamts)

Die pharmakologische Auflösung des einen ischämischen Insult verursachenden Blutgerinnsels (Lyse) ist plausibel, da sich in einem Zeitfenster von drei Stunden bei

50% der Kranken die Perfusion wiederherstellen läßt [The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995]. Allerdings kommt es auch spontan bei ca. 20% zu einer Rekanalisierung. Andererseits birgt die intravenöse Thrombolyse das Risiko einer Einblutung in den ischämischen Infarkt, also eines sekundär hämorrhagischen Infarktes. Hieran scheiterten Therapieversuche mit intravenöser Streptokinase [Hommel et al., 1995] (Tab. 3).

Die Ergebnisse der Studien zur intraarteriellen Thrombolyse (Urokinase, Streptokinase, rekombinanter Tissue Plasminogen Activator (rt-PA)) sind widersprüchlich oder es handelt sich nur um offene Beobachtungen; es besteht weiterer Forschungsbedarf. Dieser Therapieansatz wird nur im Rahmen kontrollierter Studien empfohlen [Adams, Jr. et al., 1996].

*Tabelle 3: Sterblichkeit und sekundäre intracerebrale Blutungen im MAS-Trial [Hommel et al., 1996]*

	Streptokinase (n=156)		Placebo (n=154)	
kumulative Mortalität nach 10 Tagen	53	34,0%	28	18,2%
kumulative Mortalität nach 3 Monaten	70	44,9%	53	34,4%
kumulative Mortalität nach 6 Monaten	73	46,8%	59	38,3%
symptomatische cerebrale Hämorrhagie während des Krankenhausaufenthaltes	33	21,2%	4	2,6%
asymptomatische cerebrale Hämorrhagie während des Krankenhausaufenthaltes	63	40,4%	57	37,0%

Mit intravenösem rekombinantem Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) scheint bei Therapiebeginn innerhalb von drei Stunden (NINDS-Studie) der therapeutische Gewinn bezüglich Mortalität und Morbidität die Risiken zu überwiegen [The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995], sofern nicht eine bestimmte Dosis (0.9 mg/kg, maximal 90 mg, davon 10% als Bolus gefolgt von 60-minütiger Infusion) und das Zeitfenster von 3 Stunden überschritten (ECAS-Studie) wird [Hacke et al., 1995; Adams, Jr. et al., 1996]. Ein solches Zeitfenster bei suffizienter differentialdiagnostischer Abklärung einzuhalten, stellt höchste Ansprüche an die Organisation und Koordination aller mitwirkenden Institutionen (einschließlich primärversorgenden Ärzten und Rettungsdiensten).

rt-PA darf nicht eingesetzt werden, wenn sich in bildgebenden Verfahren (CT, MRT) verstrichene Hirnfurchen, Mittellinienverlagerung, Hirnödeme oder Hinweise auf Einblutung zeigen. rt-PA darf auch nicht eingesetzt werden bei Gerinnungsstörungen, bei Heparintherapie in den vorgehenden 48 Stunden, bei größeren chirurgischen Eingriffen in den vorhergehenden 14 Tagen, bei weiterem Schlaganfall in den zurückliegenden 3 Monaten, bei früherem Herzinfarkt, bei früherer Hirnblutung, bei

intestinaler Blutung in den zurückliegenden 21 Tagen, bei Beginn des Schlaganfalls mit einem epileptischen Anfall, bei systolischem Blutdruck über 185 mmHg, bei diastolischem Blutdruck über 110 mmHg, bei einem Blutzucker unter 50 mg/dL oder über 400 mg/dL, sowie bei geringen oder sich schnell bessernden neurologischen Ausfällen [Adams, Jr. et al., 1996].

Rt-pA ist in den USA auf der Basis der NINDS-Studie für die Indikation ischämischer Schlaganfall mit den o.b. Maßgaben zugelassen. In Europa ist rt-PA für diese Indikation nicht zugelassen. Für eine Zulassung werden mindestens zwei positive Studien erwartet. Die beiden europäischen Studien (ECASS und ECASS II) haben bei einem Fenster von 6 Stunden die Signifikanz verfehlt. Die Karolinska Konsensuskonferenz [Hardemark et al., 1998] rät von dieser Therapie ab, wenn nicht einem strikten Qualitätssicherungsprotokoll gefolgt wird, das eine niedrige Komplikationsrate gewährleistet. Damit sei diese Therapie spezialisierten Zentren vorbehalten. Von intravenösem rt-PA wird besonders abgeraten, wenn der Zeitpunkt der Ischämie unklar ist (z.B. im Schlaf) und wenn die Einschlusskriterien der rt-PA-Studien nicht erfüllt sind. Weitere Studien werden für notwendig gehalten.

Die prophylaktische Wirksamkeit von Heparin in Volldosis [Camerlingo et al., 1994; Sherman, 1998; Samama et al., 1997] ist unzureichend belegt. Davon unbenommen ist die low-dose Heparinisierung zur Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen des Schlaganfalls unumstritten [Bornstein & Norris, 1988].

Etabliert ist die frühzeitig zu beginnende rezidivprophylaktische Behandlung mit Aggregationshemmern der Blutplättchen mit Azetylsalizylsäure [Tijssen, 1998] oder Ticlopidin [Bendixen & Adams, 1996; Bellavance, 1993], wobei die Kombination von Azetylsalizylsäure mit Dipyridamol [Diener, 1998] der Monotherapie überlegen ist und der neue Aggregationshemmer Clopidogrel [Bendixen & Adams, 1996; CAPRIE Steering Committee, 1996] der Azetylsalizylsäure überlegen ist [Bath et al., 1996]. Zur zu wählenden Dosis von Azetylsalizylsäure besteht Unsicherheit [Patrono & Roth, 1996; Barnett et al., 1996]; eine mittlere Dosis (75-325 mg/Tag) ist in der Wirksamkeit einer hohen Dosis (500-1500 mg/Tag) vergleichbar. Liegt dem ischämischen cerebralen Insult eine kardiogene Embolie bei Vorhofflimmern zugrunde, so ist die Gerinnungshemmung mit Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin, Marcumar) der Azetylsalizylsäure überlegen [Miller et al., 1996; Bath et al., 1996]. Mit Vitamin-K-Antagonisten läßt sich das Rezidivrisiko um ca. 60% senken [Bath et al., 1996].

Aktuelle Forschungsinitiativen, die möglicherweise in absehbarer Zukunft auch der Routinetherapie verfügbar sein werden, betreffen die sog. Neuroprotektion [Jonas, 1995], also den pharmakologischen Schutz und die Revitalisierung des den Gewebsuntergang (Nekrose) umgebenden Hirngewebes (Penumbra). Diese Penumbra kann nur gerettet werden, wenn die Therapie spätestens nach 3 Stunden eingeleitet ist. Erste Anstrengungen eines klinischen Nachweises der Wirksamkeit erfolgten mit dem Calcium-Antagonisten Nimodipin, dessen prophylaktische Wirksamkeit bei sekundär-vasospastisch bedingter cerebraler Ischämie nach spontaner oder traumati-

scher Subarachnoidalblutung [Kakarieka et al., 1994] belegt ist. Der Wirksamkeitsnachweis von Nimodipin beim primären ischämischen Schlaganfall ist aber gescheitert, möglicherweise wegen eines zu großen Zeitfensters bis zum Beginn der Therapie [Gelmers & Hennerici, 1990; Bogousslavsky et al., 1998].

## Outcomes

Die neurologischen Ausfälle im Rahmen einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) bilden sich definitionsgemäß innerhalb von 24 Stunden zurück, diejenigen im Rahmen eines prolonged reversible ischemic neurological deficit (PRIND) erst jenseits von 24 Stunden.

Die Rehabilitationsprognose ist je nach Art und Schwere des Schlaganfalls unterschiedlich. Ein wesentlicher Prädiktor früher Mortalität ist Bewußtlosigkeit [Lai et al., 1998; Bonita et al., 1988]. Beim kompletten Schlaganfall (completed stroke) korreliert die Prognose negativ mit dem Alter, je älter desto schlechter ist die Prognose [Bonita et al., 1988]. Die Überlebensraten variieren zwischen den Studien ganz erheblich, was auf die Heterogenität der Schlaganfälle bezüglich Alter sowie Lokalisation und Volumen der Läsionen zurückzuführen ist. Die Sterblichkeitsrate (Mortalität) bei Schlaganfall unterliegt starken, auch regionalen Schwankungen. Im Winter ist die Sterblichkeit höher. Bei einer durchschnittlichen Todesrate von 100 pro 100 000 Personen liegt die Bundesrepublik im mittleren Drittel der untersuchten Staaten; hier nimmt der Schlaganfall Rang drei der Todesursachen ein. Östlich gelegene Staaten liegen über dem Durchschnitt und z.B. skandinavische Länder liegen unter dem Durchschnitt.

Unbehandelt sterben (u.a. infolge sekundärer Hirnschwellung oder Rezidiv) ca. 14% innerhalb von 14 Tagen. 20-40% aller Schlaganfallpatienten versterben innerhalb der ersten dreißig Tage an Sekundärerkrankungen oder erneutem Schlaganfall. Von den Überlebenden sind nach einem Jahr 27-35% verstorben (Abb. 11), nach drei Jahren 56-63% und nach 5 Jahren 66% [Ellekjaer et al., 1997; Kurtzke, 1994; Thompson & Furlan, 1997]. Während die Mortalität in den ersten ein bis zwei Wochen überwiegend dem Schlaganfall selbst anzulasten ist, resultieren die späteren Todesfälle aus sekundären Komplikationen vor allem als Folge der Immobilität (Thrombose, Thrombembolie, Pneumonie, Sepsis). Im Erlanger Schlaganfall-Projekt [Erila & Ilmavirta, 1990] verstarben innerhalb der ersten 12 Monate 37% der Patienten (Abb. 12). Die Mehrzahl der Betroffenen erleben irgendwelche bleibenden Beeinträchtigungen (Abb. 13).

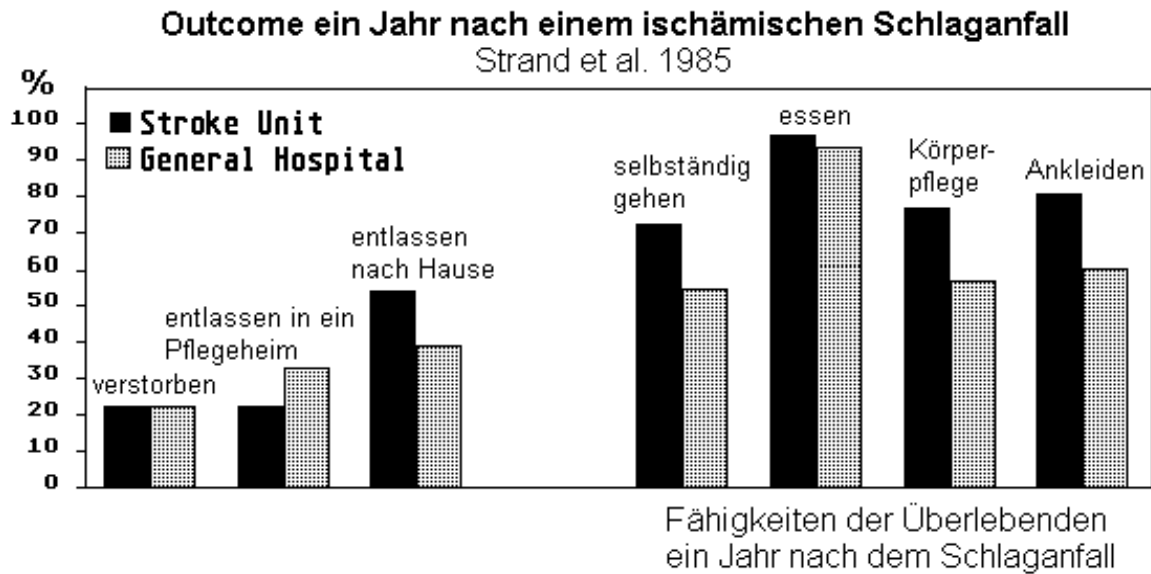


Abbildung 11: Outcome und Fähigkeiten der Überlebenden ein Jahr nach einem Schlaganfall [Strand et al., 1986]

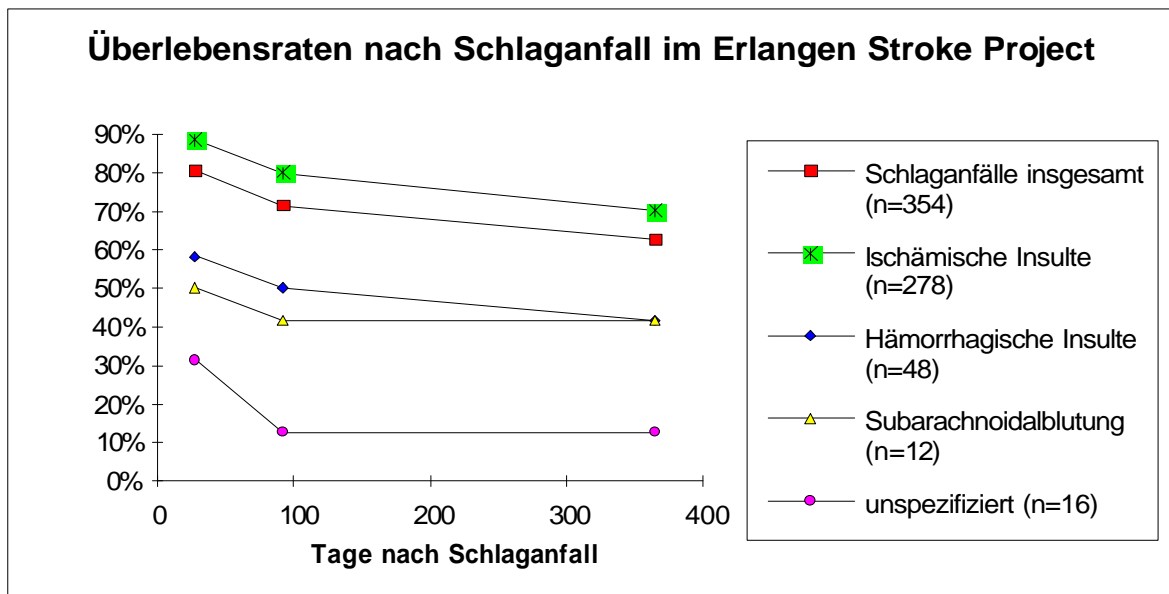


Abbildung 12: Überlebensraten nach Schlaganfall im Erlangen Stroke Project 1994-1996 [Kolominsky-Rabas et al., 1998]

Die Prognose hängt anscheinend auch von der prämorbidem Intelligenz und geistigen Aktivität des Kranken ab [Jonkman et al., 1998]. Außerdem hängt die Prognose von der bei mindestens 30% anzutreffenden post-stroke Depression [Ramasubbu et al., 1998; Kotila et al., 1998] ab, wobei die ätiopathogenetische Bedeutung organischer gegenüber psychogen-reaktiver Faktoren umstritten ist [Huwel et al., 1998; Bendsen et al., 1998; Burvill et al., 1997; Burvill et al., 1996].



Die Mortalität hat in den letzten 30 Jahren um 15-25% abgenommen [Feinleib et al., 1993; Bonita et al., 1990; Fogelholm et al., 1997; Venketasubramanian, 1998; Haan et al., 1996; Wolf et al., 1992]. Dies ist im wesentlichen der Verbesserung der Pflege und Rehabilitation zu verdanken.

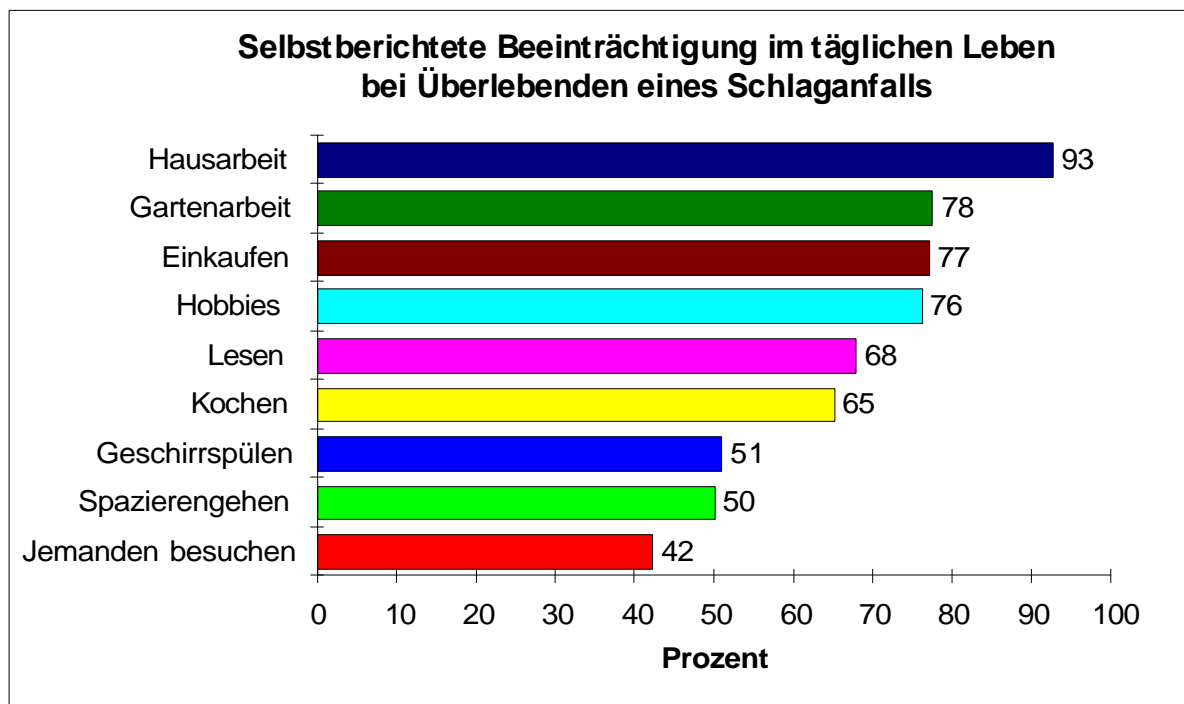


Abbildung 13: Selbstberichtete Beeinträchtigung im täglichen Leben bei Überlebenden eines Schlaganfalls [Anderson et al., 1995]

Negative Prädiktoren für das Überleben, den Verlauf der Erkrankung und die Wiederherstellung von Schlaganfallpatienten sind unter anderem [Niessen et al., 1993; Sivenius et al., 1984; Hier & Edelstein, 1991; Ween et al., 1996]: ein Alter über 70 Lebensjahren [Daverat et al., 1991; Neau et al., 1998], Schlaganfallstyp [Brainin et al., 1992; Samuelsson et al., 1996], initiale Bewußtlosigkeit [Wade & Hower, 1985], schwere motorische Ausfälle [Olsen, 1990; Olsen, 1991], Fehlen von Sehstörungen (d.h. günstigere Prognose bei Verschluss der Arteria cerebri posterior als bei Verschluss anderer Hirnarterien), Störungen des Auffassungsvermögens [Lincoln et al., 1997], andauernde Verwirrtheit [Tatemichi et al., 1994; Desmond et al., 1998], Apathie, Darm- und Blaseninkontinenz [Brittain et al., 1998; Taub et al., 1994], Dysphagie [Smithard et al., 1996], Hyperglykämie (Diabetes mellitus [Weir et al., 1997]), extrazerebrale Komplikationen (z.B. Pneumonie, Thrombose), Fieber [Azzimondi et al., 1995], Depressionen [Loong et al., 1995; Clark & Smith, 1998], fraglich auch Raumwahrnehmungsstörungen (Neglect [Paolucci et al., 1996]). Eine bessere Prognose haben linksseitige Insulte gegenüber rechtsseitigen und Stammhirninsulte gegenüber Insulten der Hemisphären. Eine Quantifizierung des von einzelnen nega-

tiven Prädiktoren erklärten Varianzanteils läßt sich angesichts der großen Variabilität aus der Literatur nicht herleiten [Hier & Edelstein, 1991; Jongbloed, 1990; Vanclay, 1991]. Da nie alle denkbaren Prädiktoren erfaßt worden zu sein scheinen, bliebe ein Quantifizierungsversuch willkürlich, da die einzelnen Prädiktoren nicht unabhängig voneinander zu sein brauchen. So ist zumindest plausibel, daß z.B. Dysphagie und Pneumonie (infolge Aspiration) miteinander zusammenhängen [Smithard et al., 1996]. Quantitative Gewichtung der Prädiktoren würde zusätzlich durch konfundierende Vor- und Begleiterkrankungen behindert. Diese Comorbidität ist in den vorzugsweise betroffenen hohen Altersklassen besonders häufig.

Die Befunde zur sozialen Prognose variieren in der Literatur erheblich, am ehesten wegen der Heterogenität der untersuchten Kollektive. Von den Patienten, die vor einem Schlaganfall in Arbeit waren, konnten 29-36% (bis über 70%) wieder zu ihrer Arbeit zurückkehren - aber 20-27% konnten dies nicht ohne Hilfe. Behindert und in ihrer Selbständigkeit eingeschränkt waren 31-52%. 12-21% mußten in einem Krankenhaus oder Heim langfristig versorgt werden [Black Schaffer & Osberg, 1990; Kappelle et al., 1994; Neau et al., 1998]. Die Mehrzahl der Betroffenen erlebt bleibende Beeinträchtigungen (Abb. 13).

*Tabelle 4: Internationale epidemiologische Vergleichsdaten - Sterblichkeitsrate (pro 100.000) an koronarer Herzkrankheit (KHK) und Schlaganfall im Alter von 35-74 Jahren (in der Reihenfolge absteigender Sterblichkeit an Schlaganfall; Jahreszahl in Klammern) [American Heart Association, 1998]*

	Totale Sterblichkeitsrate		Schlaganfall		KHK	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Russische Föderation (95)	2957	1123	374	231	737	255
Bulgarien (94)	1757	827	314	184	352	132
Rumänien (95)	1902	931	301	207	372	165
China-Städte (94)	1079	716	251	170	100	69
China-Land (94)	1357	868	230	151	54	36
Ungarn (95)	2246	980	225	125	459	169
Portugal (95)	1159	539	158	90	125	45
Tschechien (95)	1584	761	154	90	425	160
Argentinien (93)	1383	667	133	74	153	43
Polen (95)	1769	754	114	69	273	82
Schottland (95)	1269	754	92	68	388	155
Columbien (94)	1166	748	90	84	190	110
Griechenland (95)	882	436	83	63	175	53
Finnland (95)	1158	494	82	50	340	93
Japan (94)	774	362	77	44	49	18
Österreich (95)	1060	525	70	43	236	80
Irland (93)	1199	669	69	53	397	137
Nord Irland (95)	1093	661	67	55	378	151
Deutschland (95)	1105	551	66	42	231	78
Italien (93)	953	457	64	40	150	42
Dänemark (95)	1183	757	63	42	239	87
Israel (95)	886	565	63	43	196	89
Mexiko (95)	1172	773	61	52	137	73
England/Wales (95)	1017	615	60	47	305	109
Spanien (94)	952	403	60	35	125	34
Neu Seeland (93)	1022	630	59	54	308	120
Norwegen (94)	957	506	59	39	263	80
Puerto Rico (95)	1376	632	59	31	185	87
Belgien (92)	1066	529	56	37	147	46
Schweden (95)	828	462	52	32	235	70
Niederlande (95)	964	518	51	37	191	63
Australien (94)	885	486	46	31	217	79
Frankreich (94)	998	412	44	23	94	24
U.S.A. (96)	1089	642	44	34	224	92
Kanada (95)	894	504	38	26	200	72
Schweiz (94)	852	423	33	21	147	41

Die Sterblichkeitsrate hat in den letzten Dekaden auch in Deutschland abgenommen (Abb. 14). Die Sterberate bei Schlaganfall ist von 14,4 % im Jahr 1981 auf 12,9 % im Jahre 1986 gesunken [Bonita et al., 1990; Menotti et al., 1990]. Dabei hängt das Überleben ganz wesentlich vom Typ des Schlaganfalls und vom Alter des Patienten ab. Bei intrazerebralen Blutungen liegt die Sterberate wesentlich höher (Abb. 15) als bei ischämischem Schlaganfall [Sarti et al., 1993].

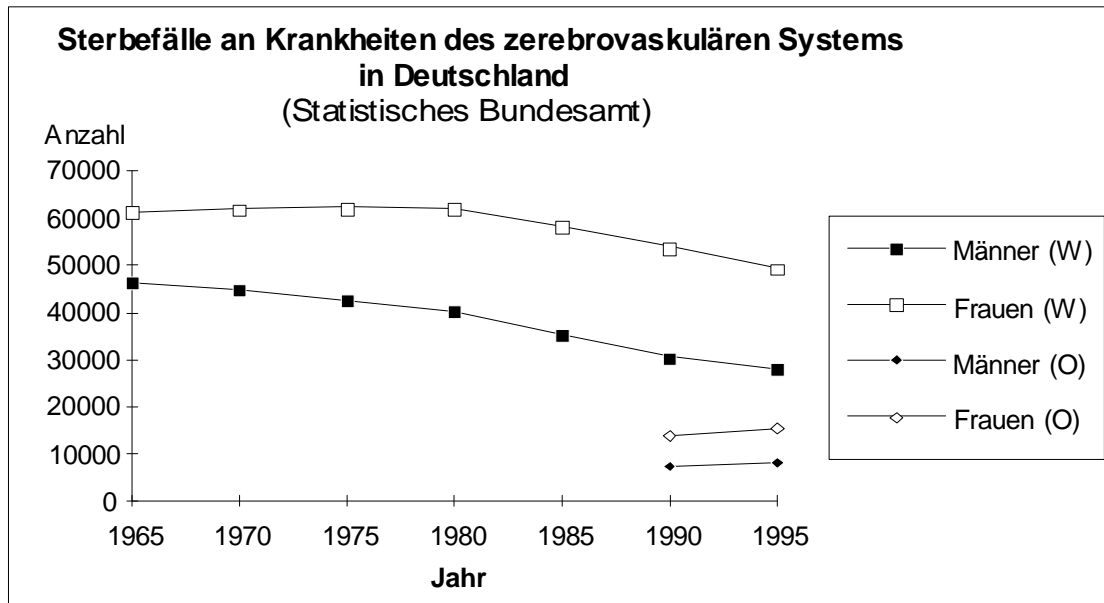


Abbildung 14: Sterbefälle an Krankheiten des zerebrovaskulären Systems in Deutschland 1965-1995 (statistisches Bundesamt)

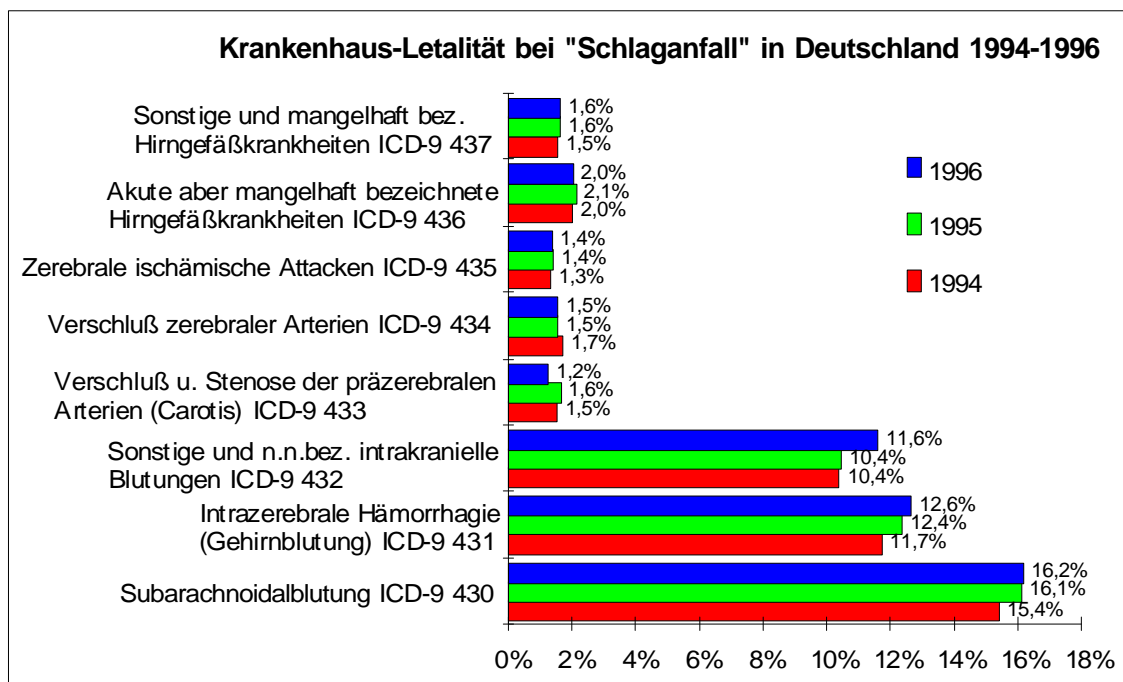


Abbildung 15: Sterberate (Letalität) an Krankheiten des zerebrovaskulären Systems im Krankenhaus in Deutschland 1994-1996 (statistisches Bundesamt)

## Risikofaktoren

Wesentlichster Risikofaktor ist das Alter (Abb. 16). Die Inzidenz des Schlaganfalls verdoppelt sich jenseits des 55. Lebensjahres mit jeder Dekade [Sandercock et al., 1989; Boysen et al., 1988; Dyken et al., 1984]. Dem Alter folgen (Tab. 8) Bluthochdruck [Rodgers et al., 1996; Stegmayr et al., 1997; Curb et al., 1996] (Risikofaktoren hierfür sind Übergewicht [Kollegger et al., 1990] und Alkoholismus [Gill et al., 1988; Hillbom, 1987; Hankey & Jamrozik, 1996; Ellekjaer et al., 1992]), Nikotinkonsum [Hankey & Jamrozik, 1996; Ellekjaer et al., 1992; van de Mheen & Gunning-Scheppers, 1996], Diabetes mellitus [Mortel et al., 1990; Barrett Connor & Khaw, T, 1988], Embolien bei Herzrhythmusstörungen (absolute Arrhythmie bes. bei intermittierendem Vorhofflimmern; in der Framingham-Studie fast 15% der Schlaganfallsoffer) aber auch bei Myokardinfarkt [Wolf et al., 1983; Phillips, 1990; Asinger et al., 1989], Hyperhomocysteinämie [Coull et al., 1990; Evers et al., 1998]. Fettstoffwechselstörungen (Hypercholesterinämie) sind als Risikofaktor umstritten [Iso et al., 1989]; niedriges Serum-Cholesterin scheint ein Risikofaktor für cerebrale Blutungen zu sein. Das Schlaf-Apnoe-Syndrom ist ein weiterer Risikofaktor [Neau et al., 1995; Schafer et al., 1995], wobei seine Unabhängigkeit diskutiert wird [Shepard, 1992]. Männer haben ein ca. 30-80% höheres Risiko ischämischer cerebraler Insulte als Frauen, wobei Frauen aber wegen der höheren Besetzung der oberen Altersgruppen in Absolutzahlen überwiegen. Eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) und erst recht ein kompletter Schlaganfall erhöhen das Risiko weiterer künftiger Schlaganfälle [Dennis et al., 1989; Mirsen & Hachinski Vc, 1988; Alter et al., 1987] erheblich (Tab. 5), wobei das Risiko im ersten Folgejahr besonders hoch ist. Gleichzeitiges Vorliegen mehrerer Risikofaktoren führt zu entsprechend höherem kumulativen Risiko (Abb. 17).

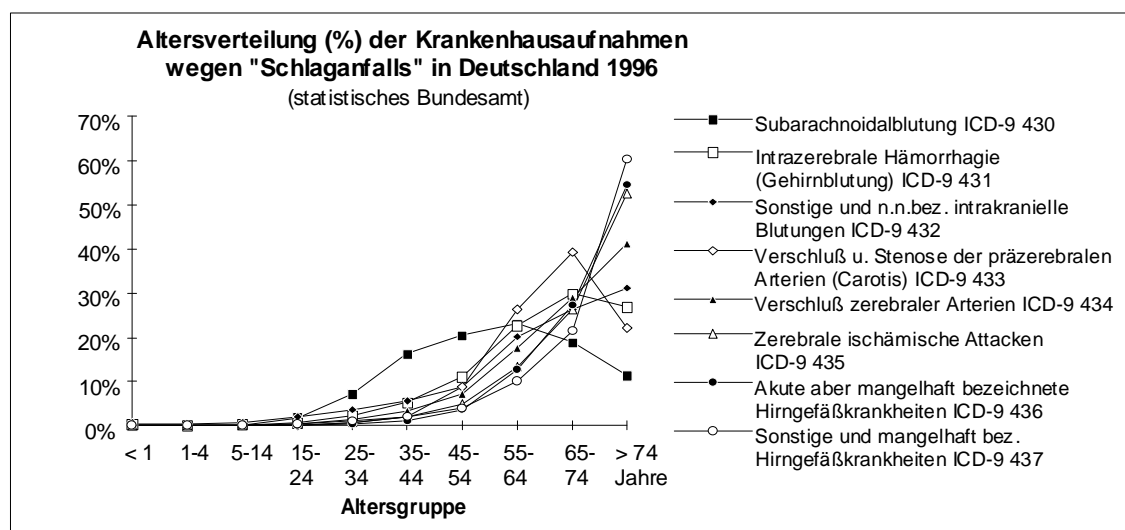


Abbildung 16: Altersverteilung der Krankenhausaufnahmen wegen Schlaganfalls in Deutschland 1996 (nach Daten des Statistischen Bundesamtes)

Tabelle 5: Risikofaktoren für den ischämischen Schlaganfall [Wolf, 1990; Wolf, 1989; Wolf et al., 1991] (Reihenfolge nach steigendem Risiko)

Risikofaktor	Relatives Risiko für einen Schlaganfall	
	Männer	Frauen
Rauchen	1,4	1,6
Hyperhomocysteinämie	1-2	1-2
Hypercholesterinämie	1-2	1-2
Herzkrankheit	2-4	2-4
Diabetes mellitus	2,1	1,7
arterielle Hypertonie	2,7	2
Linksherz-Hypertrophie	2,3	3,4
exzessiver Alkoholkonsum	1-4	1-4
asymptomatische Carotisstenose	2-3	2-3
Vorhofflimmern	6-17	6-17
transitorisch ischämische Attacke (TIA)	10	10
Kompletter Schlaganfall	20	20

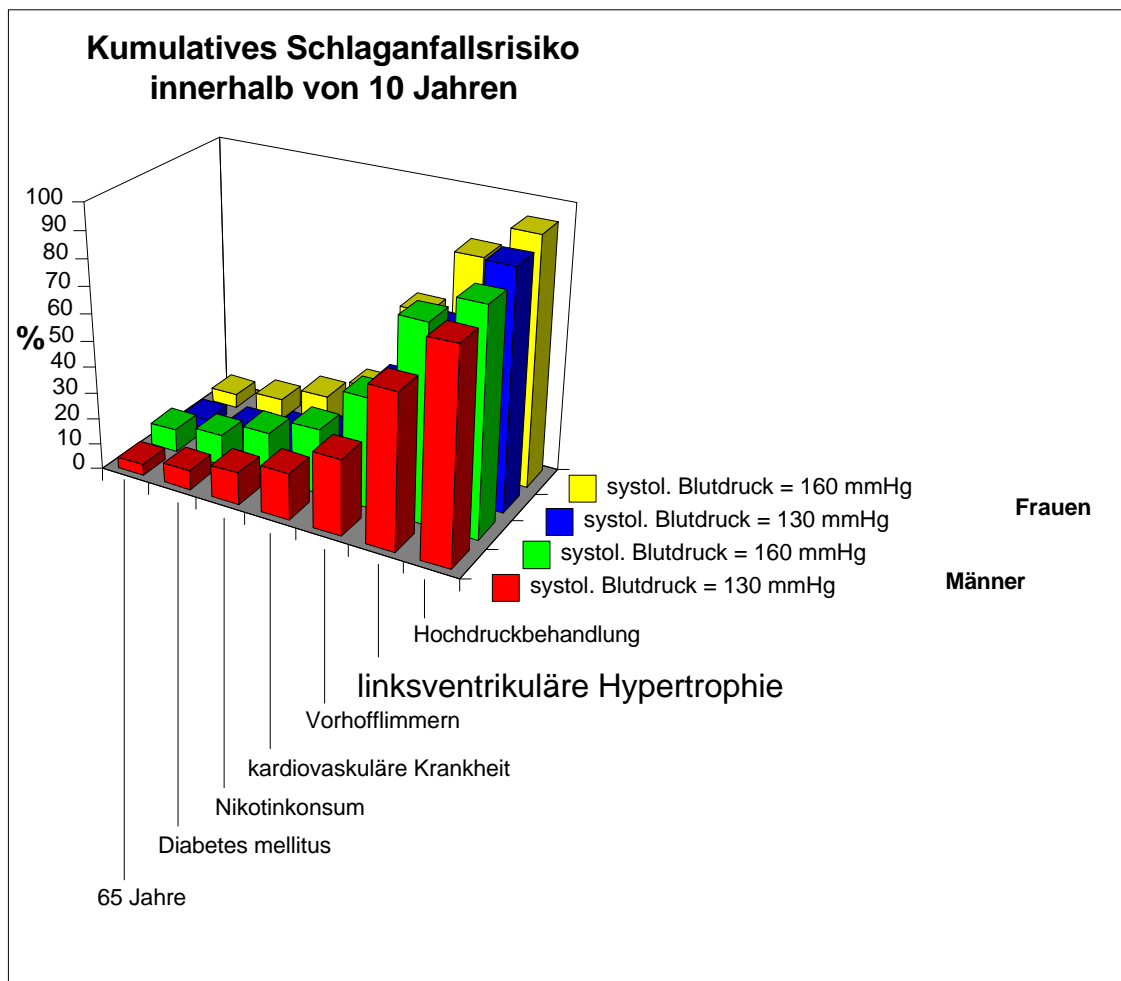


Abbildung 17: Kumulatives Risiko 65-jähriger Männer und Frauen, innerhalb von 10 Jahren einen Schlaganfall zu erleiden, in Abhängigkeit von der Zahl und Art der Risikofaktoren [Wolf et al., 1991]

Dem Alter und der Geschlechtsverteilung kommt bei der künftigen Versorgungsplanung besondere Bedeutung insofern zu, als die Lebenserwartung weiter zunehmen wird, bei höherer Lebenserwartung der Frauen und daraus resultierender Zunahme des Anteils alleinstehender älterer Frauen.

## Epidemiologie

Der Schlaganfall ist eine häufige Krankheit und dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Die Prävalenz liegt ungefähr bei 0.4-0.7% der Allgemeinbevölkerung oder bei 2-6% jenseits des 65. Lebensjahres mit deutlichen transkulturellen Unterschieden (Abb. 18). Die Zahlen der neuen jährlichen Schlaganfälle weisen eine deutliche Differenzierung aufgrund des Alters auf (Abb. 19 & 20). In den europäischen Ländern wurde zu Beginn der 80er Jahre eine Rate von 308 pro 100 000 Einwohner für die 60 bis 64jährigen und von 1300 für die über 75jährigen festgestellt. Die Inzidenz der Neuerkrankung lag 1992 bei 1% jenseits des 65. Lebensjahres [Thompson & Furlan, 1997]. Mit fortgesetzter Erhöhung der Lebenserwartung und Überalterung der Bevölkerung wird trotz abnehmender Inzidenz die Prävalenz steigen.

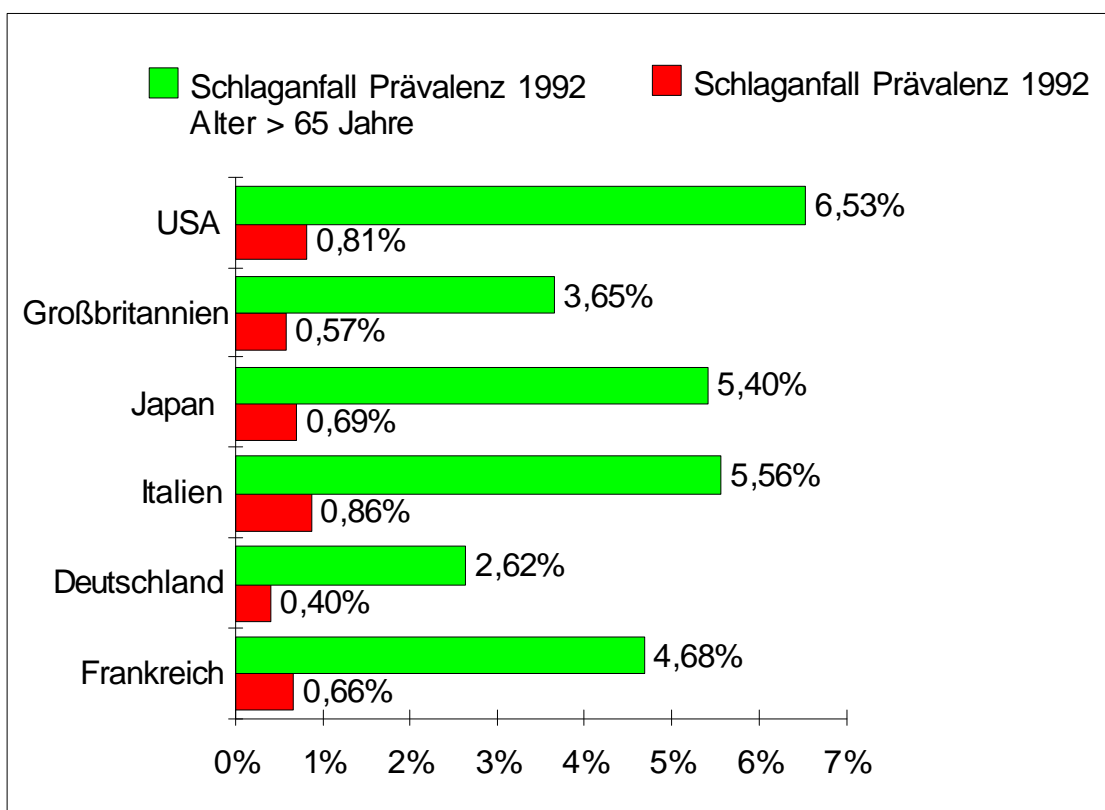


Abbildung 18: Prävalenz des "Schlaganfalls" in Abhängigkeit vom Alter im internationalen Vergleich [Thompson & Furlan, 1997]

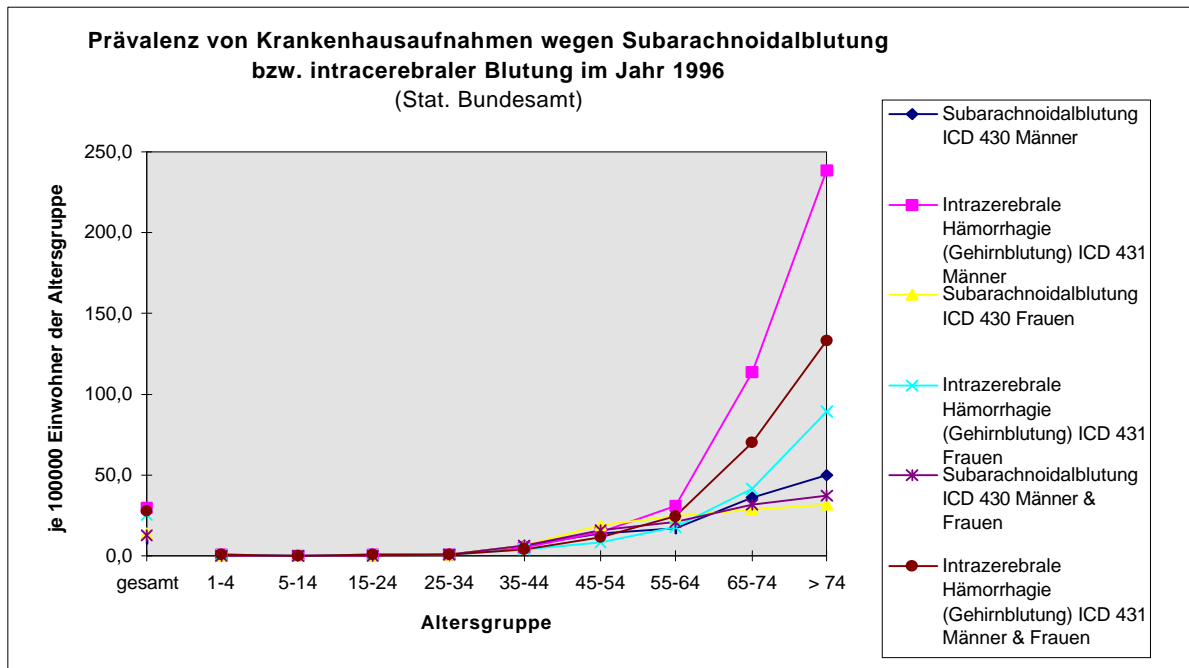


Abbildung 19: Rate (je 100.000 Einwohner der Altersgruppe) von Krankenhausaufnahmen wegen Subarachnoidalblutung bzw. intracerebraler Blutung in Deutschland im Jahre 1996 (nach Daten des Statistischen Bundesamtes)

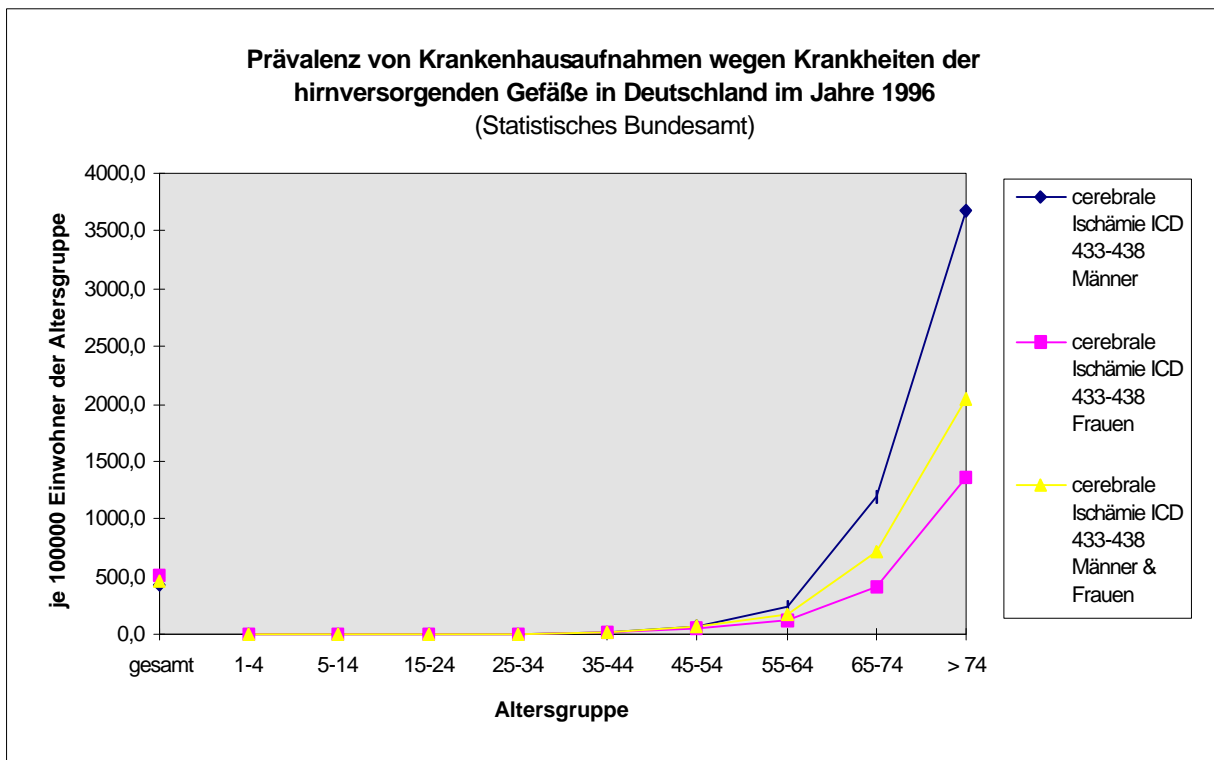


Abbildung 20: Rate (je 100.000 Einwohner der Altersgruppe) von Krankenhausaufnahmen wegen Krankheiten der hirnversorgenden Blutgefäße in Deutschland im Jahre 1996 (nach Daten des Statistischen Bundesamtes)



Es wird geschätzt, daß sich in Deutschland pro Jahr ungefähr 220000 neue Schlaganfälle ereignen [Heinemann et al., 1998]; sichere Daten zur Inzidenz liegen nicht vor. Aus der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamts (Abb. 19 & 20, Tab. 6) lassen sich nur indirekte Hinweise ableiten, da die Validität der ICD-9-Diagnosen Grenzen hat und Wiederaufnahmen wegen früheren Schlaganfalls nicht von Neuerkrankungen abzugrenzen sind.

Im Jahr 1996 erfolgten in Deutschland 381311 Krankenhausaufnahmen unter Diagnosen mit Zusammenhang zu vaskulären Hirnläsionen (Tab. 6). Die Zahl der Neuerkrankungen nimmt international in den letzten Jahrzehnten ab [Riggs, 1990; Rogot & Hrubec, 1989], was sich auch in der säkularen Entwicklung der Mortalität (Abb. 21) widerspiegelt. Das wird auf die wirksamere Behandlung von Hypertonie als wesentlichstem Risikofaktor zurückgeführt [Havas et al., 1989], was aber in Frage gestellt wird [Bonita & Beaglehole, 1989]. Parallel sinkt auch die Inzidenz anderer kardiovaskulärer Krankheiten wie des Herzinfarktes international, was trotz international steigender Prävalenz des Übergewichts der Behandlung der Hypercholesterinämie zugeschrieben wird. Als alternative Erklärung dieser Trends wird neuerdings die Infektionshypothese (z.B. Chlamydien) der Arteriosklerose in Verbindung mit dem international zunehmenden Antibiotikaverbrauch diskutiert [Mattila et al., 1998].

In Deutschland liegen nur sehr begrenzte Fallregisterdaten zur Frage der Inzidenz vor, nämlich aus dem MONICA-Projekt [Heinemann et al., 1998]. Hier wurden in den Jahren 1984 bis 1989 in 14 Kreisen der damaligen DDR, 1990 bis 1993 nur im Kreis Zwickau Daten gesammelt, wobei die Diagnosesicherheit aber begrenzt war [Heinemann et al., 1998], da nur bei einem kleinen Anteil die CT-Diagnostik zur Verfügung stand (1985 8%, 1988 34%, 1992/1993 80%). Entsprechend dieser Fallregisterdaten ergaben sich keine systematischen säkularen Trends, allenfalls bei Frauen einen nicht-signifikanten Abfall ( $r=-0.58$ ), bei Männern eher einen Anstieg ( $r=0.33$ ; Abb. 22).

Tabelle 6: Krankenhausaufnahmen wegen "Schlaganfalls" in Deutschland im Jahre 1996 (Statistisches Bundesamt)

Diagnose	ICD-9	Männer	Frauen	gesamt
Subarachnoidalblutung	430	4253	5948	10201
Intracerebrale Hämorrhagie (Gehirnblutung)	431	11958	10754	22712
Sonstige und n.n.bez. intrakranielle Blutungen	432	3694	2775	6469
Verschuß u. Stenose der präzerebralen Arterien (Carotis)	433	18766	10951	29717
Verschuß zerebraler Arterien	434	17386	18513	35899
Zerebrale ischämische Attacken	435	31887	42808	74695
Akute aber mangelhaft bezeichnete Hirngefäßkrankheiten	436	78964	104997	183961
Sonstige und mangelhaft bez. Hirngefäßkrankheiten	437	20014	33333	53347
Spätfolgen von Hirngefäßkrankheiten	438	1595	2097	3692
<b>Summe cerebrale Gefäßkrankheiten</b>		<b>168612</b>	<b>212699</b>	<b>381311</b>

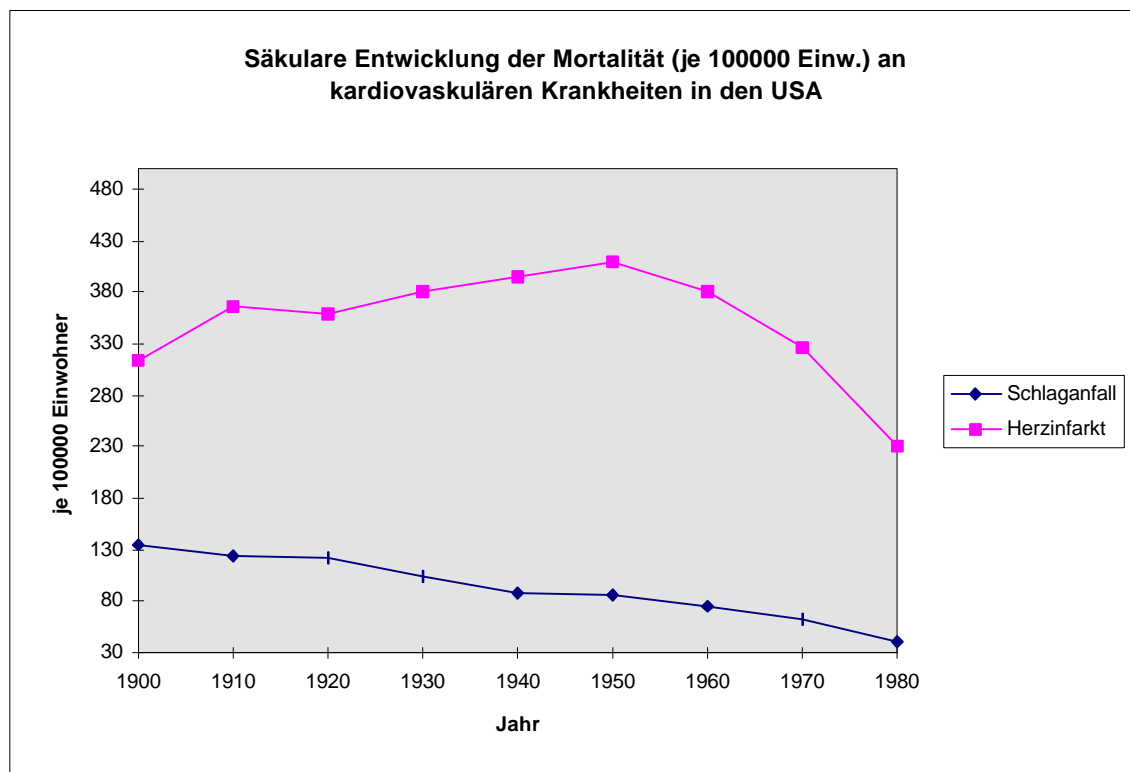


Abbildung 21: Säkulare Entwicklung der Mortalität (je 100000 Einwohner) an Schlaganfall und Herzinfarkt in den USA [Broderick et al., 1989; Wolf & D'Agostino, 1993]

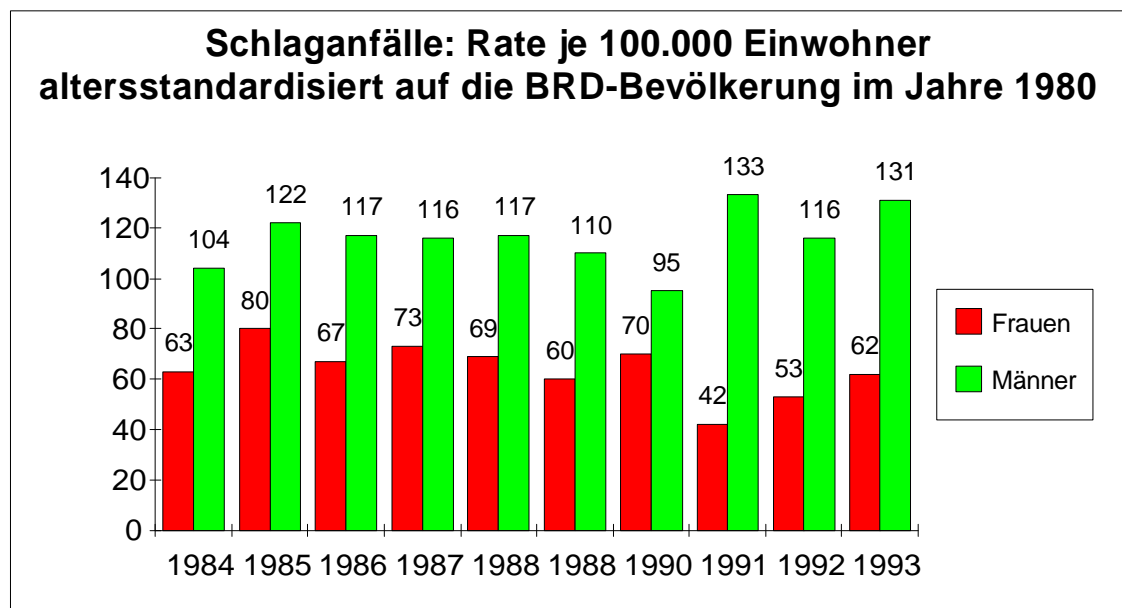


Abbildung 22: Entwicklung der Erkrankungshäufigkeiten an akutem Schlaganfall 1984-1993. MONICA-Projekt East Germany. Altersstandardisiert auf BRD-Bevölkerung 1980 [Heinemann et al., 1998]

Die Prävalenz Schlaganfallskranker steigt bei gleichzeitig sinkenden Zahlen für Neuerkrankungen. Die Gründe dafür liegen darin, daß vom Schlaganfall Betroffene länger als früher überleben und der Anteil der betroffenen oberen Altersgruppen an der Gesamtbevölkerung wegen des demographischen Wandels zunimmt. Von den Überlebenden müssen insgesamt ca. 50-60 % mit einer Behinderung leben.

## Kosten

Infolge des Überwiegens ischämischer Schlaganfälle (ca. 80%), die weit überwiegend Altersgruppen jenseits des Alters der Erwerbstätigkeit betreffen, spielen indirekte Krankheitskosten durch entgangene Produktivität kaum eine Rolle. Dafür spricht, daß 76% der Krankenhausaufnahmen des Jahres 1996 wegen Krankheiten des zerebrovaskulären Systems älter als 64 Jahre waren. Dafür spricht auch, daß zur Gesamtzahl von 282729 der im Jahre 1996 wegen verminderter Erwerbsfähigkeit vorzeitig verrenteten Versicherten der gesetzlichen Rentenversicherungen die Krankheiten des zerebrovaskulären Systems (ICD 430-438) nur mit 10368, d.h. 3,7% beitrugen. Die indirekten Kosten werden auf "nur" ca. 30-40% der gesamten Krankheitskosten geschätzt [Taylor et al., 1996; Forbes, 1993] (bei anderen Krankheiten ist das Verhältnis indirekter zu direkten Krankheitskosten umgekehrt).

Die Kosten für Rehabilitationsmaßnahmen für noch im Erwerbsleben stehende Schlaganfallskranke sind vermutlich gering. Laut Daten des Statistischen Bundesamtes wurden im Jahre 1994 bei 19520 Kranken mit "sonstigen Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane", worunter vermutlich die Mehrzahl der

Schlaganfälle verschlüsselt werden, Rehabilitationsmaßnahmen durchgeführt, d.h. sie machten nur 1% aller 1908382 Rehabilitationsmaßnahmen aus. Geht man davon aus, daß in der Regel der Rehabilitationsmaßnahme eine stationäre Behandlung vorausging, so wurden Rehabilitationsmaßnahmen bei weniger als 5% wegen solcher Diagnosen (ICD 430-438) hospitalisierten Kranken durchgeführt.

Andererseits führt der hohe Anteil bleibender Behinderungen zu vermehrter Inanspruchnahme von Leistungen der gesetzlichen und privaten Pflegeversicherung mit entsprechenden direkten Krankheitskosten. Die Pflegeversicherungen haben bisher keine Analysen der pflegebegründenden Diagnosen publiziert. Zu den als Härtefall im Sinne des Pflegeversicherungsgesetzes anerkannten Pflegebedürftigen (ein Härtefall entsprechend §36 SGB V liegt vor, wenn der tägliche Pflegebedarf das übliche Maß der Pflegestufe III weit übersteigt, was als täglicher Pflegebedarf über 7 Stunden und davon mehr als 2 Stunden nachts oder regelmäßiger nächtlicher Bedarf zweier Pflegepersonen operationalisiert wurde) der privaten Pflegepflichtversicherung (Daten des Verbandes der privaten Krankenversicherung, Köln) tragen Schlaganfallskranke mit ca. 17% bei (ischämische Apoplexie 8%, Hirnblutung 2%, vaskuläre Demenz 6%; vaskuläres apallisches Syndrom 1%; Abb. 23). Es ist unklar, ob dieser Anteil auf die übrigen Pflegestufen generalisiert werden kann; entsprechende Analysen stehen aus.

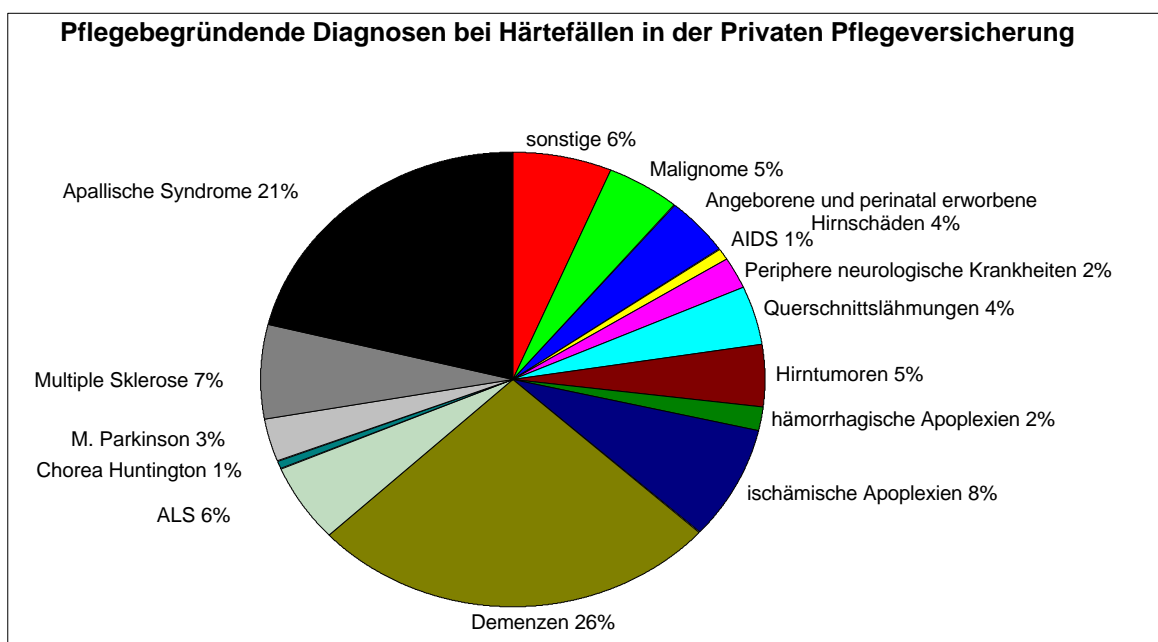


Abbildung 23: Pflegebegründende Diagnosen bei Härtefällen in der Privaten Pflegepflichtversicherung (Daten des Verbandes der privaten Krankenversicherung, n=666, Stand 24.12.1998)

Für Deutschland liegen kaum Schätzungen der Krankheitskosten vor. Wegen der erheblichen Unterschiede der Versorgungsstrukturen und der ökonomischen Konditionen (z.B. Löhne und Gehälter) sind die Kostenschätzungen aus anderen Ländern nicht auf Deutschland übertragbar. Der Gesundheitsbericht für Deutschland

(herausgegeben vom Statistischen Bundesamt 1998, p 167) beziffert die direkten Kosten der cerebrovasculären Erkrankungen für das Jahr 1994 auf 12.2 Mrd. DM, wovon 8.9 Mrd. DM (also ca. 73%) auf die stationäre Behandlung entfielen. Legt man die für Deutschland pro Jahr auf ungefähr 220000 geschätzte Zahl neuer Schlaganfälle [Heinemann et al., 1998] zugrunde, so würden sich Fallkosten in Höhe von ungefähr 55 TDM je Patient ergeben.

Da die stationäre Therapie von Schlaganfällen bisher nicht pauschaliert abgerechnet wird, ergeben sich die Kosten der stationären Behandlung aus der Verweildauer. Die Verweildauer in Krankenhäusern mit Akutbehandlung weist eine hohe Variabilität u.a. in Abhängigkeit von Alter (Abb. 24), Schweregrad des Schlaganfalls, Comorbidität (z.B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit) auf. Dabei muß berücksichtigt werden, daß die Verweildauer aus sozialen Gründen, oder weil es dem Wunsch des Patienten oder dessen Angehörigen entspricht, länger sein kann (sog. Fehlbelegung), als aus Gründen medizinischer Notwendigkeit erforderlich; hier spielen also auch soziale Faktoren wie Familienstand des Kranken, ggf. Gesundheitszustand des Partners, Berufstätigkeit der Angehörigen, Wohnsituation, eine Rolle. Eine zunehmende Fokussierung auf die medizinische Notwendigkeit, begünstigt durch die Verfügbarkeit außerklinischer (ambulanter und stationärer) Pflegedienste, erklärt am ehesten die Abnahme der Verweildauer in der nur kurzen Zeitspanne von 1994 bis 1996 (Abb. 25).

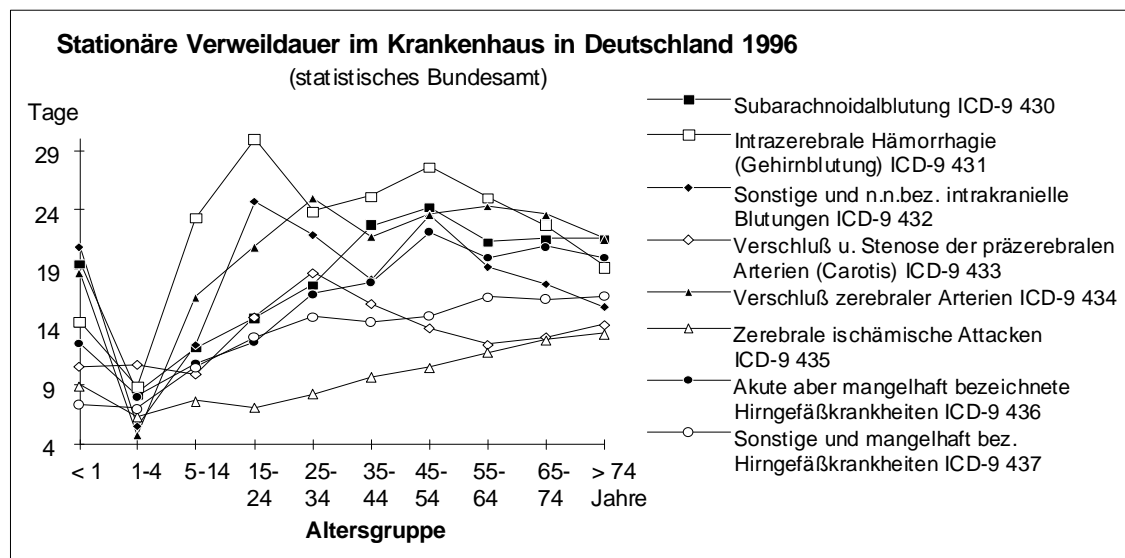


Abbildung 24: Mittlere Verweildauer im Krankenhaus in Abhängigkeit vom Alter in Deutschland wegen "Schlaganfalls" im Jahre 1996 (statistisches Bundesamt)

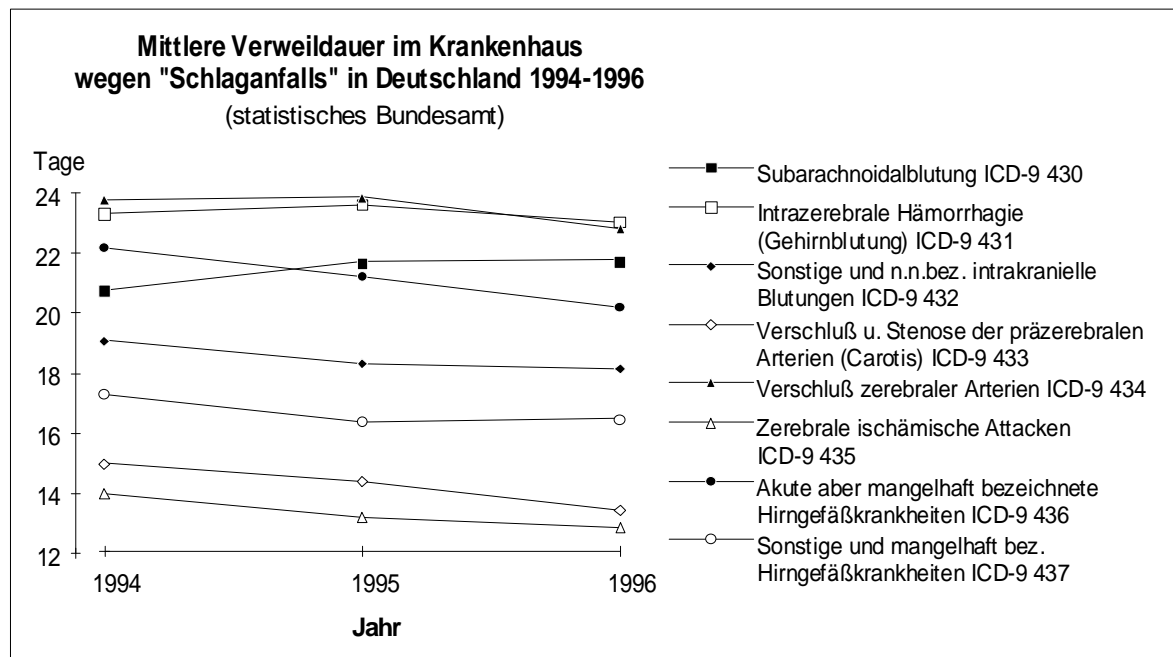


Abbildung 25: Mittlere Verweildauer im Krankenhaus in Deutschland wegen "Schlaganfalls" in den Jahren 1994-1996 (statistisches Bundesamt)

Nach Daten des Statistischen Bundesamtes betrug im Jahre 1996 die Verweildauer im Mittel 18,43 Tage. Legt man einen Tagespflegesatz von 445,50 DM (Mittelwert aller Krankenhäuser 1993; Krankenhausreport '95) zugrunde, so ergeben sich für Deutschland (1996) für alle zerebrovaskulären Krankheiten (ICD 430-438) jährliche Kosten für die stationäre Behandlung in Höhe von ca. 3,4 Mrd. DM oder je Behandlungsfall ca. 8200 DM oder je Hirnblutung oder Verschuß einer hirnversorgenden Arterie ca. 10000 DM (Abb. 26). Damit läßt sich der im Gesundheitsbericht für Deutschland genannte Gesamtbetrag von 8.9 Mrd. DM nicht replizieren. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der Gesundheitsbericht die Kalkulationsgrundlage nicht spezifiziert, so daß unklar bleibt, welche Kostenarten in die Schätzung eingingen. Letztlich fehlen verlässliche Daten zu den Behandlungskosten. Über die Kosten der ambulanten (Nach-) Behandlung einschließlich der Behandlungspflege und die anderweitig nicht gedeckten Kosten der Pflege zu Lasten der Sozialhilfe sind keine Zahlen zu ermitteln. Hier besteht Forschungsbedarf.

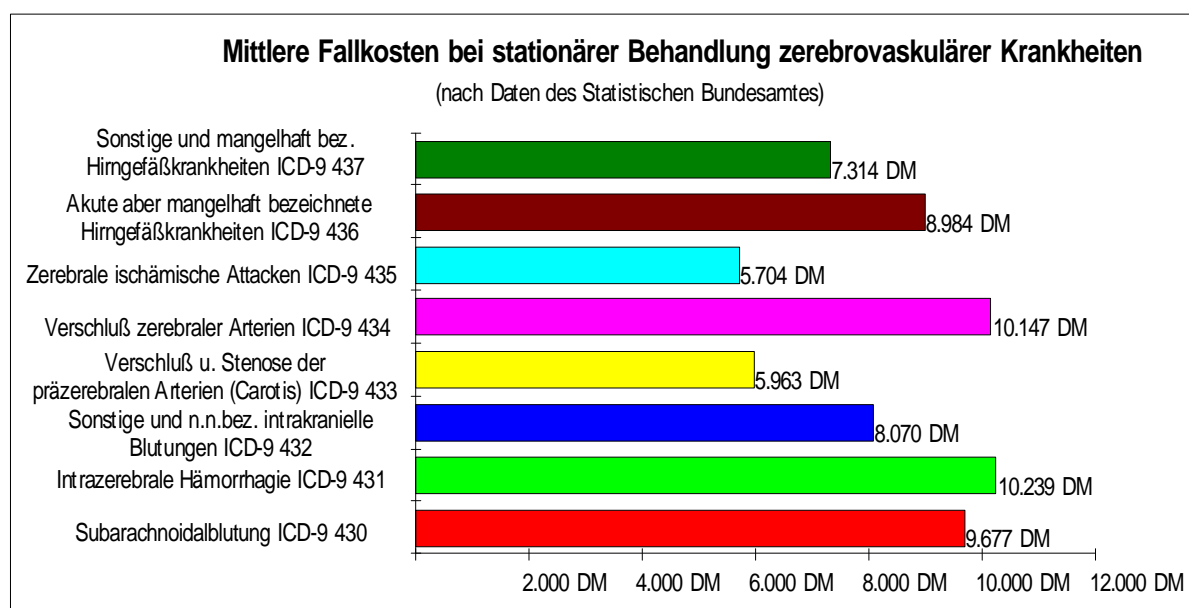


Abbildung 26: *Mittlere Fallkosten stationär behandelter zerebrovaskulärer Krankheiten (zugrundegelegter Tagespflegesatz 445,50 DM)*

## C.2.2 Beschreibung der Technologie

Traditionell werden in Deutschland Subarachnoidalblutungen in neurologischen Fachabteilungen behandelt, um von dort nach Diagnostik ggf. der Neurochirurgie zugeführt zu werden. Transitorisch-ischämische Attacken werden vermutlich vom erstversorgenden Krankenhaus der Regel- und Grundversorgung zur Diagnostik einer neurologischen Fachabteilung zugeführt. Hirnblutungen und komplette ischämische Schlaganfälle werden vermutlich überwiegend in internistischen Abteilungen versorgt. Die amtlichen Statistiken weisen hierzu keine Informationen aus. Entsprechend des auf den Erhebungen zur Pflegepersonalregelung (PPR 1996) aufbauenden "Rationalen Verweildauerkataloges" des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung Schleswig-Holstein (1998; [Vitt & Schuster, 1998]) wird ein kleinerer Anteil in neurologischen Fachabteilungen versorgt (Abb. 27). Dem entsprechen Erhebungen in Rheinland-Pfalz [Häussler & Mall, 1994].

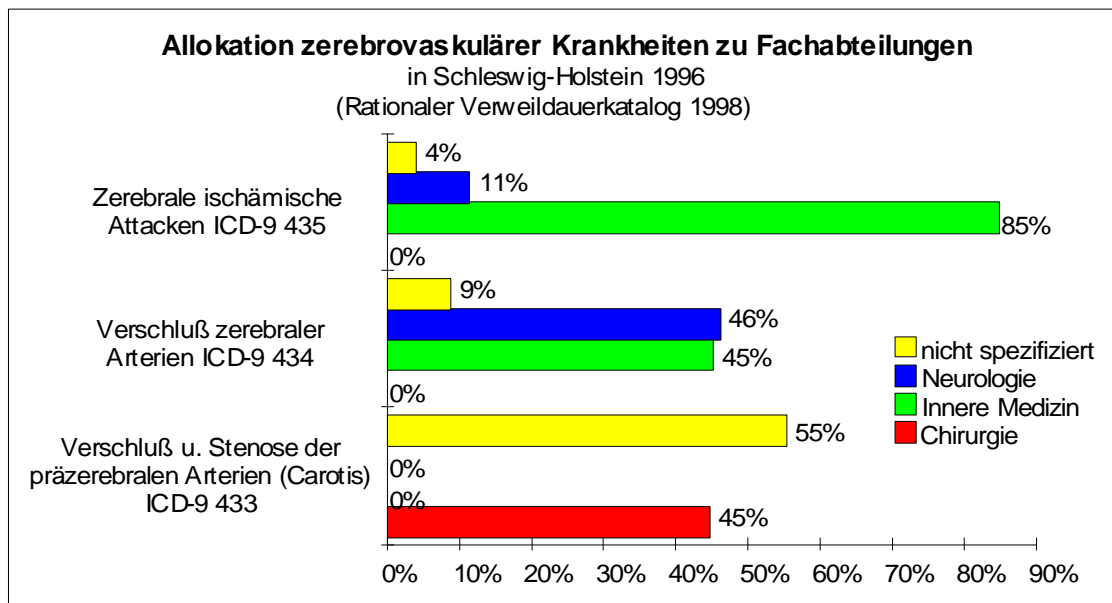


Abbildung 27: Allokation von Patienten mit zerebrovaskulären Krankheiten zu Fachabteilungen in Schleswig-Holstein im Jahre 1996 [Vitt & Schuster, 1998]

Unter dem Eindruck der Erfolge der Therapie des Myokardinfarktes auf Intensivstationen (Intensive Care Units) wurde in den 60er und 70er Jahren versucht, die Prognose auch von Schlaganfällen durch intensivmedizinische Behandlung zu verbessern. Diese Versuche sind gescheitert [Norris & Hachinski, 1976], was am ehesten darauf zurückzuführen ist, daß wirksame pharmakologische Therapieoptionen (siehe dort) für den ischämischen Schlaganfall fehlten (und heute noch fehlen). Die pharmakologischen Möglichkeiten zur Minderung von frühen und mittelfristigen Rezidiven (Thrombozytenaggregationshemmer wie Azetylsalizylsäure (Aspirin), Ticlopidin oder Clopidogrel) bedürfen keiner intensivmedizinischen Behandlung. Die rekonstruktiven gefäßchirurgischen Interventionen zur Rezidivprophylaxe bedürfen nur postoperativ der Intensivtherapie. Die Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie von die Vitalprognose trübenden Komplikationen (z.B. Aspirationspneumonie, Thrombose und Thrombembolie) sind in der Regel auf einer internistischen oder neurologischen Allgemeinstation zu realisieren.

Jedoch hat sich abgezeichnet, daß die Frührehabilitation die Mortalität wie auch das Ausmaß bleibender Behinderungen nach Schlaganfall mindern könnte. Deshalb wurden vor allem in Skandinavien und Großbritannien sog. Stroke Units aufgebaut, deren Kennzeichen es ist, mit dem Tag des Schlaganfallsereignisses oder innerhalb von bis zu 14 Tagen danach beginnend mit einem multidisziplinären Team rehabilitativ tätig zu werden einschließlich der Information und Schulung der Angehörigen und der Organisation der mittel- und langfristigen Betreuung. Z.B. in Norwegen verfügt inzwischen jedes Distrikt-Hospital über eine solche Stroke Unit [Bugge & Romoren, 1996].

Die Ausstattung und Organisation solcher Stroke Units ist bisher recht variabel, in



Skandinavien komfortabler als in Großbritannien.

In einigen Modellen ist die rehabilitative Behandlung in die intensivmedizinische Akuttherapie integriert ("acute stroke unit", "intensive care stroke unit"), wobei nach einigen Tagen in eine postakute Rehabilitationseinheit verlegt wird. In anderen Modellen erfolgt die gesamte, akute und rehabilitative Behandlung in der Stroke Unit ("intermediate stroke unit"), in wieder anderen wird spezialisierte Rehabilitationsbehandlung nur für die postakute Behandlung vorgehalten ("rehabilitation stroke unit"). Zum Teil handelt es sich um ein mobiles Team, das den im Krankenhaus auf unterschiedlichen Stationen untergebrachten Patienten aufsucht (Team Approach), zum Teil ist das Team auf einer eigenen Station tätig. Zum Teil werden Akutphase und Frührehabilitationsphase also auf derselben Station behandelt, zum Teil auf unterschiedlichen Stationen mit Verlegung auf die Frührehabilitationsstation nach bis zu 14 Tagen. Bei eigener Station variiert die Größe um ca. 6 Betten. Der Diagnostik und Therapie liegen standardisierte Programme zugrunde.

In der Akutphase liegt der Schwerpunkt auf der Diagnostik, wobei in Skandinavien zum Standard die kraniale Computertomographie, Röntgenuntersuchung des Thorax, Elektrokardiographie (EKG) und Labor-Routineuntersuchungen gehören [Bugge & Romoren, 1996]. In Großbritannien gehört die kraniale Computertomographie nicht regelmäßig dazu [Lindley et al., 1995]. Die Doppler-Sonographie der hirnvorgenden Arterien, Hirndurchblutungsmessung mittels SPECT (single-photon-emission-computed-tomography) und Echokardiographie werden regelmäßig vorgehalten, aber nur bedarfsweise eingesetzt. Die Diagnostik kann innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen werden.

In den Stroke Units werden ischämische Schlaganfälle immer mit Thrombozytenaggregationshemmern (meist Aspirin) behandelt (sofern keine Kontraindikationen vorliegen). Bei embolisch-ischämischem Insult bei Vorhofflimmern erfolgt unter Beachtung der Kontraindikationen die Gerinnungshemmung mit Vitamin-K-Antagonisten. Bei fortschreitendem ischämischem Schlaganfall (progressive stroke) erfolgt Voll-Heparinisierung, anschließend Gerinnungshemmung mit Vitamin-K-Antagonisten. Zur Prophylaxe venöser thrombembolischer Komplikationen werden Stützstrümpfe dann eingesetzt, wenn schwerwiegende Lähmungen einer unteren Extremität bestehen. Pharmakologische Prophylaxe venöser thrombembolischer Komplikationen mit niedrig dosiertem Heparin (low dose heparin) wird nicht regelmäßig durchgeführt [Kalra, 1996; Juby et al., 1996; Indredavik et al., 1991; Kalra et al., 1993; Kaste et al., 1995; Strand et al., 1986; Sunderland et al., 1992; Wade et al., 1992].

Krankengymnastik, Logopädie, neuropsychologische Therapie und Beschäftigungstherapie werden in Stroke Units täglich durchgeführt. Neben den hierfür zuständigen Berufsgruppen gehören Sozialarbeiter zum Team, die abhängig von dem zu erwartenden Behinderungsgrad und den Betreuungsmöglichkeiten im sozialen Umfeld des Kranken die nachstationäre Versorgung vorbereiten [Kalra, 1996]. Der

Therapiefortschritt wird in wöchentlichen Team-Besprechungen diskutiert. Die stationäre Behandlung wird fortgesetzt, bis das Team weitere Therapiefortschritte für unwahrscheinlich hält.

Die Entlassung erfolgt direkt nach Hause oder ggf. in ein Pflegeheim, d.h. ohne eine weitere Rehabilitationsbehandlung, manchmal aber auch in Rehabilitationskliniken. Die stationäre Verweildauer weist erhebliche Streuungen auf, nämlich abhängig vom Behandlungskonzept und vom Alter der Kranken; sie wird bei akuten Stroke Units mit ca. 10 Tagen bis zu 30 bis 40 Tagen bei rehabilitativen Stroke Units angegeben.

### **C.2.3 Beschreibung der Intervention**

Das Management des Symptoms "Schlaganfall" gliedert sich in folgende Phasen:

- Sicherung der vitalen Funktionen
- Differentialdiagnostische Untersuchungen (vor allem Ischämie versus Blutung)
- Ggf. neurochirurgische Ausräumung eines raumfordernden Hämatoms
- Ggf. Rekanalisierung (Lyse) verschlossener Arterien
- Prophylaxe von Komplikationen
- Ggf. Behandlung von Komplikationen
- Remobilisierung und Reaktivierung
- Pharmakologische oder rekonstruktiv-gefäßchirurgische Sekundärprävention (Rezidivprophylaxe)
- Rehabilitation
- Ggf. Pflege

Jeder Schlaganfall bedarf stationärer Behandlung, nämlich zunächst wegen der diagnostischen Unsicherheit bezüglich der Ätiopathogenese im individuellen Fall, dann wegen der interindividuell variablen vitalen Gefährdung, dann wegen der einzelnen diagnostischen Maßnahmen inhärenten Risiken, schließlich wegen des ggf. intensiven Hilfebedarfs.

Bei transitorisch ischämischen Attacken steht wegen der nur passageren neurologischen Ausfälle die Diagnostik und pharmakologische (ggf. operative) Prophylaxe im Vordergrund.

Ist die Diagnose eines kompletten ischämischen Schlaganfalls gesichert, so stehen

zur Behandlung der akuten neurologischen Defizite keine spezifischen Therapiemethoden zur Verfügung, für die eine günstige Nutzen-Risiko-Relation zweifelsfrei belegt wäre (näheres zur Lysetherapie speziell mit rt-pA im Kapitel Therapie). Von der pharmakologischen oder gefäßchirurgischen Rezidivprophylaxe profitiert das akute neurologische Defizit nicht. Vielmehr bestimmt das neurologische Defizit die differentialtherapeutische Entscheidung zwischen pharmakologischer oder gefäßchirurgischer Sekundärprävention mit.

Es ist also plausibel zu erwarten, daß das Überleben wie auch die dann erhalten gebliebenen Fähigkeiten von Komplikationen mitbestimmt werden. Es gilt also, Komplikationen zu vermeiden.

Hierzu dient die Frührehabilitation in Stroke Units. Sie gilt primär dem kompletten ischämischen Schlaganfall.

### C.3 Forschungsfragen

Unter dem Begriff "Stroke Unit" werden im wesentlichen zwei Konzepte spezialisierter Einrichtungen zur Behandlung des Schlaganfalls verstanden, nämlich einerseits intensivmedizinisch ausgestattete Einrichtungen zur Akutbehandlung mit dem Ziel, Hirngewebe vor dem irreversiblen Untergang zu bewahren, und andererseits rehabilitativ ausgerichtete Einrichtungen, in denen der Schwerpunkt auf der Mobilisierung funktioneller Leistungsreserven durch Training liegt, um hierdurch Selbständigkeit zu erhalten oder wieder herbeizuführen.

Ziel dieses Berichtes ist die umfassende Bewertung von Stroke Units im Sinne von Health Technology Assessment [Banta & Luce, 1993]. Grundlage dieser Bewertung können nur experimentelle Untersuchungen zur Wirksamkeit (efficacy) und Unbedenklichkeit (safety) der Intervention unter kontrollierten Bedingungen sein. Hieran können sich Analysen der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (effectiveness), der Kosten-Nutzen-Relation (cost-effectiveness), der Nützlichkeit in Begriffen von Lebensqualität (cost-utility) und schließlich auch der Nützlichkeit in Begriffen fiskalisch ausgedrückter Lebensqualität (cost-benefit) anschließen. Diese immer unter Alltagsbedingungen zu erhebenden Daten enthalten implizit Kriterien der Akzeptanz der und der Compliance mit der Intervention. Aus der Alltagstauglichkeit der Intervention und ihren volkswirtschaftlichen Konsequenzen ergeben sich u.U. soziale und rechtliche Folgen.

Die Evaluation von Stroke Units ist bisher kaum über das Stadium von Wirksamkeitsstudien hinausgekommen. Deshalb sind die zentralen Fragen dieses Berichtes:

- Bieten spezialisierte Stroke Units differentielle, durch methodisch adäquate Wirksamkeitsstudien belegte Vorteile gegenüber einer nicht-spezialisierten Versorgung bezüglich Überlebensrate und Ausmaß bleibender Behinderungen?
- Falls Stroke Units Vorteile bieten, welches sind die Wirkkomponenten?
- Welche Ausstattung (inhaltlich, personell, organisatorisch, zeitlich, räumlich usw.) müssen Stroke Units also im Interesse einer optimalen (im Gegensatz zu mangelhafter wie auch ineffizient-maximaler) Versorgung vorhalten?
- Welche Empfehlungen ergeben sich für die Gesundheitsplanung einschließlich der Allokation finanzieller Ressourcen?
- Welcher weitere Forschungsbedarf läßt sich identifizieren?

## **C.4 Methodik**

### **C.4.1 Zielpopulation und Ergebnisparameter**

Zielpopulation sind alle Patienten, die sich mit dem klinischen Bild eines Schlaganfalls präsentieren. Es gibt keine Gründe anzunehmen, daß sich die Zielpopulationen international unterscheiden. Ergebnisparameter sind Überlebensrate und die Alltagsbewältigung behindernde, bleibende neurologische Defizite, d.h. die Fähigkeit zu selbständiger Lebensgestaltung.

### **C.4.2 Informationsquellen und Recherchen**

Die einschlägige internationale medizinische Literatur wurde gesichtet. Entscheidende Datenquelle waren systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken EMBASE (Januar 1990 bis Dezember 1997) und MEDLINE (1966 bis Dezember 1998) sowie die Cochrane Database of Systematic Reviews. Suchkriterium bei den Literaturrecherchen war der Begriff "stroke unit\*" (\*= wild chart) über alle Merkmalsfelder hinweg. Den Literaturverzeichnissen der auf diese Weise gefundenen Publikationen wurden ggf. weitere Referenzen entnommen.

### **C.4.3 Bewertung der Informationen**

Die Auswahl aus den bei der Literaturrecherche gefundenen Publikationen orientierte sich an folgenden Kriterien:

- Aus dem Titel oder der Zusammenfassung der Publikation mußte hervorgehen, daß die Arbeit sich tatsächlich inhaltlich mit dem Thema "stroke unit" auseinandersetzt und nicht lediglich darauf Bezug nimmt;
- die Publikation sollte entweder eine originäre Datenerhebung zum Krankheitsverlauf und Outcome von Schlaganfallskranken, die in einer stroke unit behandelt worden waren beschreiben, vorzugsweise im Vergleich zu einer Kontrollbedingung, oder eine qualitative Übersicht (Review) oder eine quantitative Metaanalyse solcher Datenerhebungen enthalten.

## C.5 Ergebnisse

Folgende Health Technology Assessment Reports und Guidelines, die sich (u.a.) dem Thema Stroke Unit widmen, wurden über persönliche Kontakte identifiziert:

- der Expert Report "Stroke" des Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU, statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik), November 1992,
- die "Clinical Practice Guideline No. 16, Post Stroke Rehabilitation" der "Agency for Health Care Policy and Research", AHCPR Publication No. 95-0062, May 1995, und
- die National Clinical Guideline "Management of Patients with Stroke Part I-IV" recommended for use in Scotland by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network, May 1997.

Ebenfalls persönlichen Kontakten zu verdanken waren aus Deutschland zwei Untersuchungen: eine nicht förmlich publizierte Erhebung des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung im Saarland [Drumm, 1998], in der zum Teil durch persönliche Nachuntersuchung durch den Medizinischen Dienst die Outcomes von in der Routine versorgten Patienten dreier Krankenhäuser untersucht wurden, von denen zwei mit einer Stroke Unit ausgestattet sind. Außerdem eine Erhebung des Ministeriums für Arbeit, Soziales und Gesundheit des Landes Rheinland-Pfalz zur Frage der Versorgungsstruktur [Häussler & Mall, 1994] und zur Frage der Behandlungsverläufe und Outcomes von Schlaganfallskranken [Häussler & Mall, 1995].

Die Recherche der elektronischen Datenbanken ergab nach der oben beschriebenen Suchstrategie 221 (EMBASE) und 414 (MEDLINE) Referenzen, die dann manuell anhand von Checklisten auf ihre Relevanz für die Fragestellung und ihre methodische Qualität überprüft wurden.

Insgesamt wurden 5 quantitative metaanalytische Publikationen und 47 originäre Publikationen gefunden. Die 5 metaanalytischen Publikationen entsprechen 3 Metaanalysen und einer ergänzenden Analyse, indem eine der Metaanalysen parallel in zwei Organen publiziert wurde und die ergänzende Sekundär-Analyse dieselben Daten zur Frage der Wirkfaktoren von Stroke Units prüfte. Den 47 Publikationen entsprechen 37 zum Teil mehrfach bzw. in mehreren Teilen publizierte Studien. Eine weitere originäre Publikation [Davenport et al., 1996] war einem persönlichen Hinweis zu verdanken.

Die Metaanalysen [Counsell et al., 1997; Langhorne, 1997; Langhorne et al., 1993; Langhorne et al., 1995; Stroke Unit Trialists' Collaboration, 1999] stammen alle von derselben Arbeitsgruppe der Cochrane-Collaboration.

Die erste Metaanalyse [Langhorne et al., 1993] aus dem Jahr 1993 berücksichtigte

10 (zum Teil fraktioniert publizierte) Studien [Feldman et al., 1962; Peacock et al., 1972; Hamrin, 1982; Hamrin, 1982; Stevens et al., 1984; Wood Dauphinee et al., 1984; Sivenius et al., 1985; Strand et al., 1985; Aitken et al., 1993; Garraway et al., 1980; Indredavik et al., 1991; Garraway et al., 1981] und schloß 8 Studien [Gordon & Kohn, 1966; Smith et al., 1981; Wade et al., 1985; Eriola & Ilmavirta, 1990; Young & Forster, 1992; Sunderland et al., 1992; Wade et al., 1992; De Pedro Cuesta et al., 1992] aus. Dieselbe Metaanalyse wurde zusätzlich an anderer Stelle republiziert [Langhorne et al., 1995].

Dieselbe Arbeitsgruppe legte im Jahr 1997 eine weitere, um 9 zusätzliche Studien [Kalra et al., 1993; Ilmavirta et al., 1994; Kaste et al., 1995; Kalra & Eade, 1995; Hankey et al., 1995; Juby et al., 1996; Svensson et al., 1998; Gordon & Kohn, 1966; Fagerberg & Blomstrand, 1993] erweiterte Metaanalyse [Counsell et al., 1997] vor, wobei von einer laufenden und noch unpublizierten Studie [Fagerberg & Blomstrand, 1993] nur Teilm Informationen verwendet wurden, so daß es sich letztlich nur um Daten aus 18 Studien handelte. In dieser zweiten Metaanalyse werden die ausgeschlossenen Studien nicht ausgewiesen. Eine Studie [Gordon & Kohn, 1966], die in der ersten Metaanalyse [Langhorne et al., 1993] ausgeschlossen worden war, wurde in die zweite [Counsell et al., 1997] Metaanalyse eingeschlossen, nachdem durch persönlichen Kontakt mit den Autoren die notwendigen Daten ermittelt werden konnten. Anhand dieser 18 Datensätze untersuchte dieselbe Arbeitsgruppe 1997 [Langhorne, 1997] in einer Sekundäranalyse im Sinne einer dritten Metaanalyse, welches die Wirkfaktoren von Stroke Units sein könnten. In der bisher letzten (nach Fertigstellung dieser Übersicht publizierten) Metaanalyse [Stroke Unit Trialists' Collaboration, 1999] dieser Arbeitsgruppe wurden die Ergebnisse zweier zusätzlicher Studien [Ronning & Guldvog, 1998; Hankey et al., 1995] berücksichtigt und 4 weitere, noch rekrutierende Studien identifiziert.

Von den in den Metaanalysen genannten Studien wurden 2 [Eriola & Ilmavirta, 1990; Gordon & Kohn, 1966] der aus den Metaanalysen ausgeschlossenen und 6 [Feldman et al., 1962; Peacock et al., 1972; Aitken et al., 1993; Ilmavirta et al., 1994; Hankey et al., 1995; Svensson et al., 1998] der eingeschlossenen Studien bei der Datenbankrecherche nicht gefunden. Über die Metaanalysen [Langhorne et al., 1993; Counsell et al., 1997; Langhorne, 1997] hinausgehend wurden 11 weitere Studien gefunden, die sich experimentell mit dem Thema auseinandersetzen. Bei einer Studie [Kalra, 1994] besteht der Verdacht, daß über ein Teilkollektiv der Untersuchungen [Kalra et al., 1993; Kalra, 1994] dieser Arbeitsgruppe berichtet wird. Zwei Publikationen [Kalra, 1994; Kalra et al., 1995] berichten über ergänzende Aspekte aus einem in den Metaanalysen berücksichtigten Kollektiv [Kalra et al., 1993]. Eine Publikation [Indredavik et al., 1997] berichtet über die auf 5 Jahre verlängerte Kattamnese eines Kollektivs [Indredavik et al., 1991], das in den Metaanalysen berücksichtigt worden war, eine weitere Publikation dieser Arbeitsgruppe [Indredavik et al., 1998] über den Aspekt der Lebensqualität in diesem Kollektiv.

Zwei Publikationen [Jorgensen et al., 1995; Jorgensen et al., 1996] berichten über eine Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zur Experimental- bzw. Kontrollbedingung nicht randomisiert erfolgte, sondern vielmehr Kollektive zweier Krankenhäuser verglichen wurden, die zwei distinkte, benachbarte Regionen vollversorgen und von denen nur in einem eine Stroke Unit vorgehalten wird. Dasselbe gilt für drei weitere Studien [Gompertz et al., 1995; Egido et al., 1995; Lincoln et al., 1996]. In einer weiteren Studie [Duncan et al., 1995] wurde die Experimentalbedingung nicht-randomisiert mit einem historischen Kontrollkollektiv verglichen. In einer randomisierten Studie [Lincoln et al., 1997] wurde der prädiktive Wert eines Teilaspektes (Wahrnehmungsstörungen) bei einem in der Metaanalyse berücksichtigten Kollektiv [Juby et al., 1996] untersucht. Eine Studie [Hinkle & Forbes, 1996] untersuchte nicht-randomisiert den differentiellen Funktionsgewinn während des stationären Aufenthaltes. In einer neu gefundenen, randomisierten Studie [Laursen et al., 1995] zeichnete sich die Stroke Unit gegenüber der Allgemeinstation durch spezifische Physiotherapie (nach Bobath) aus. Zwei Publikationen [Ronning & Guldvog, 1998; Ronning & Guldvog, 1998] berichten wahrscheinlich über Teilkollektive derselben Studie, in der die Kranken quasi-randomisiert (nach Geburtsdatum) der Experimental- bzw. Kontrollbedingung zugeordnet wurden.

Auf die Nennung einer Reihe von darüber hinaus gefundenen Reviews wird verzichtet, da sie nur qualitative Datensynthesen oder Expertenmeinungen wiedergeben.

In Tabelle 7 sind die in den Metaanalysen der Cochrane-Collaboration und die in dieser Übersicht darüber hinausgehend berücksichtigten Studien zusammengestellt.



Tabelle 7: Synopsis der einbezogenen Publikationen zur Wirksamkeit von Stroke Units unter Berücksichtigung ihrer Würdigung in den verfügbaren Metaanalysen [Counsell et al., 1997; Langhorne, 1997; Langhorne et al., 1993; Langhorne et al., 1995] (SU = Stroke Unit, ST = mobiles Stroke Team; GW = allgemeinmedizinische Behandlung; akut = akut-intensivmedizinische Ausrichtung, rh= rehabilitativ ausgerichtet, rd = randomisierte, nrd = nicht-randomisierte Zuordnung)

Meta-analyse	Referenz	Ort	Design	n (SU)	n (Kontrolle)	Latenz vom Schlaganfall (Tage)	Katamnesedauer	Parameter	Ergebnis
ja	[Feldman et al., 1962]	New York	rd: rhSU./GW	42	40	< 60	ca 12 Monate	Selbständigkeit, Funktion	SU = GW
nein (später ja)	[Gordon & Kohn, 1966]	Illinois	rd: rhSU./GW	56	35	< 365+	stationär 33 (SD 17,8) / 30,4 (SD 15,8) Tage	Selbständigkeit, Funktion	SU = GW
ja	[Peacock et al., 1972]	Birmingham	rd: rhSU./GW	29	23	< 14	6-8 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit	SU = GW
ja	[Garraway et al., 1980]	Edinburgh	rd: rhSU./GW	155	152 (156)	< 7	bis zur stationären Entlassung (12 Monate)	Überlebensrate, Selbständigkeit	SU > GW
ja	[Garraway et al., 1981]	Edinburgh	rd: rhSU./GW	155	152	< 7	12 Monate	poststationäre Behandlungsintensität	SU > GW
nein (Doppelpublikation von [Garraway et al., 1981])	[Smith et al., 1982]	Edinburgh	rd: rhSU./GW	155	152	< 3	< 4 Monate	Überlebensrate Selbständigkeit ADL	SU > GW
ja	[Hamrin, 1982]	Uppsala	quasi-rd: rhST./GW	60	52	< 3	3 Monate	(Überlebensrate), (Selbständigkeit), (Verweildauer), Funktion	SU > GW
ja	[Hamrin, 1982]	Uppsala	quasi-rd: rhST./GW	33	26	< 3	12 Monate	(Überlebensrate), (Selbständigkeit), (Verweildauer), Funktion	SU = GW

Meta-analyse	Referenz	Ort	Design	n (SU)	n (Kontrolle)	Latenz vom Schlaganfall (Tage)	Katamnesedauer	Parameter	Ergebnis
ja	[Stevens et al., 1984]	Dover	rd: rhSU./GW	112	116	< 21-63	12 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit, Verweildauer, Funktion	SU > GW
ja	[Wood Dauphinee et al., 1984]	Montreal	rd: rhST./GW	65	65	< 7	6 Wochen	Überlebensrate, Selbständigkeit, Verweildauer, Funktion	SU (>) GW
ja	[Sivenius et al., 1985]	Kuopio	rd: rhSU./GW	50	45	< 7	12 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit, Verweildauer, Funktion	SU > GW
ja	[Strand et al., 1985]	Umea	quasi-rd: akut-rhSU./GW; konfundierend: Hämodilution	110	183	< 7	3 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit, Verweildauer, Funktion	SU > GW
ja	[Strand et al., 1986]	Umea	quasi-rd: akut-rhSU./GW; konfundierend: Hämodilution	110	183	< 7	12 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit, Verweildauer, Funktion	SU (>) GW
ja	[Indredavik et al., 1991]	Trondheim	rd: akut-rhSU./GW	110	110	< 1-7 Tage	6/52 Wochen	Überlebensrate, Selbständigkeit	SU > GW
ja (nur Abstract)	[Aitken et al., 1993]	Newcastle	rd: rhSU./GW	34	33	< 1	1/4/6 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit, Verweildauer, Funktion	SU = GW

Meta-analyse	Referenz	Ort	Design	n (SU)	n (Kontrolle)	Latenz vom Schlaganfall (Tage)	Katamnesedauer	Parameter	Ergebnis
ja	[Kalra et al., 1993]	Orpington	rd: rhSU./Geriatry ./GW	124	73/48	< 14	variabel	Überlebensrate, Selbständigkeit, Verweildauer, Funktion	intermediate Prognose: SU > GW
ja	[Ilmavirta et al., 1994]	Tampere	rd: akut-SU./GW (1 Woche)	98	113	< 7	12 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit, Verweildauer, Funktion	SU = GW
ja	[Kaste et al., 1995]	Helsinki	rd: rhSU./GW	113 (121)	119 (122)	< 7	12 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit, Verweildauer, Funktion	SU = GW SU > GW SU < GW SU > GW
neu	[Jorgensen et al., 1995]	Kopenhagen	nrd-geographisch: akut-rhSU./GW	936	305	< 14	6/12 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit, Verweildauer	SU > GW SU > GW SU < GW
ja	[Kalra & Eade, 1995]	Orpington	rd: rhSU./GW	34 (36)	37	< 14	variabel	Überlebensrate, Selbständigkeit	SU > GW
neu	[Gompertz et al., 1995]	London	nrd-geographisch: rhSU./GW	174	187	< 7	6 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit	SU = GW
neu	[Egido et al., 1995]	Madrid	nrd: rhSU./GW	195	198	< 3	12 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit	SU > GW
ja	[Hankey et al., 1995]	Perth	rd: akut-rhSU./GW	28	30	< 7	6 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit, Verweildauer, Funktion	SU > GW
neu	[Duncan et al., 1995]	Prestwick	nrd: akut-rhSU./GW historischer Vergleich	68	58	?	bis zur stationären Entlassung	Überlebensrate, Selbständigkeit	SU > GW

Meta-analyse	Referenz	Ort	Design	n (SU)	n (Kontrolle)	Latenz vom Schlaganfall (Tage)	Katamnesedauer	Parameter	Ergebnis
neu (Doppelpublikation von [Jorgensen et al., 1995])	[Jorgensen et al., 1996]	Kopenhagen	nrd-geographisch: akut-rhSU./GW	936	305	< 14	6/12 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit	SU > GW
ja	[Juby et al., 1996]	Nottingham	rd: rhSU ./ Geriatrie ./ GW	176	63/76	< 14	3/6/12 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit, Verweildauer, Funktion	SU (>) GW
neu	[Hinkle & Forbes, 1996]	Philadelphia	nrd: akut-SU./GW	68	20	< 2	bis zur stationären Entlassung	Funktion	SU (>) GW
neu	[Laursen et al., 1995]	Svendborg	rd: rhSU./GW	31	34	?	6 Monate	Überlebensrate, Selbständigkeit	SU = GW
neu	[Indredavik et al., 1997]	Trondheim (Nachuntersuchung)	rd: akut-rhSU./GW	110	110	< 1-7 Tage	5 Jahre	Überlebensrate, Selbständigkeit, Funktion	SU > GW
neu	[Ronning & Guldvog, 1998]	Nordbyhagen	quasi-rd: akut-rhSU./GW	364	438	< 1	7 Monate	Mortalität, Pflegebedarf, Funktion	SU = GW
neu	[Ronning & Guldvog, 1998]	Nordbyhagen	quasi-rd: akut-rhSU./GW	364	438	< 1	12/18 Monate	Überlebensrate	SU > GW
neu	[Indredavik et al., 1998]	Trondheim (Nachuntersuchung)	rd: akut-rhSU./GW	45	32	< 1-7 Tage	5 Jahre	Lebensqualität	SU > GW
ja	[Svensson et al., 1998]	Goteborg	rd: akut-rhSU./GW	215	202	< 7	bis zur stationären Entlassung	Überlebensrate, Selbständigkeit, Verweildauer, Funktion	SU = GW

## **C.5.1 Beschreibung der berücksichtigten Publikationen und qualitative Informationssynthese**

### **C.5.1.1 Health Technology Assessment**

#### **SBU**

##### ***Expert Report "Stroke" des Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU, statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik), November 1992***

###### a) Dokumentationstyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um einen umfassenden Review aller Teilaspekte des Schlaganfalls (Klinik, Verlauf, Diagnostik, Epidemiologie, Risikofaktoren, Pathophysiologie, Primär- und Sekundärprävention, Therapie, Rehabilitation, Gesundheitsökonomie).

###### b) Fragestellung

Auf der Grundlage eines Expertenberichtes gibt der SBU zusammenfassende Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Rehabilitation von Schlaganfallspatienten.

###### c) Methodik

Es handelt sich um einen Expertenbericht. Über die Methodik der Informationssynthese ist dem Bericht nichts zu entnehmen. Die zum Thema Stroke Units herangezogenen Reviews [Dombovy et al., 1986; Ernst, 1990; Brott & Reed, 1989; Kelly Hayes, 1990] und Studien [Smith et al., 1981; Smith et al., 1982; Stevens et al., 1984; Strand et al., 1986; Strand et al., 1985; Stone, 1987; Silliman et al., 1987; Shah et al., 1990; Wood Dauphinee et al., 1984; Young & Forster, 1992; Evans et al., 1988; Rubenstein et al., 1984; Indredavik et al., 1991; Norris & Hachinski, 1976; Hart, 1987] werden weitgehend nur anekdotisch erwähnt und nicht systematisch evaluiert. Vielmehr heißt es wörtlich: "Rehabilitation activities cannot be researched by the same scientific methods as other forms of treatment. Controlled, randomized clinical trials appear to be impossible".

###### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Ergebnisse sollen hier nur insoweit wiedergegeben werden, wie sie sich auf das

Thema Stroke Units beziehen.

Wörtlich heißt es: "These limited experiences suggest that stroke units may increase the quality of care, reduce the need of care in a hospital, and raise the patients quality of life. However, it is unclear which components of this strategy yield results. Good results may be related to the organization itself, the comradeship within a care team, improved medical practices, or general nursing care. Further studies are needed".

e) Beurteilung

Der SBU Expert Report ist wenig systematisch und kann angesichts des Datums seiner Erstellung den Stand der Wissenschaft zu Stroke Units nicht adäquat abbilden.

### C.5.1.2 Leitlinien

#### **AHCPR**

***Clinical Practice Guideline No. 16, Post Stroke Rehabilitation" der "Agency for health Care Policy and research", AHCPR Publication No. 95-0062, May 1995***

a) Dokumententyp und Bezugsrahmen:

Es handelt sich um klinische Praxisleitlinien zum Umgang mit Patienten, die akut einen Schlaganfall erlitten haben. Die Leitlinie strebt an, die Effektivität der Rehabilitation von Kranken nach Schlaganfall zu verbessern und durch Verminderung der funktionellen Ausfälle die Lebensqualität der Patienten wie auch ihrer Angehörigen zu verbessern. Der Schwerpunkt liegt bei Patienten mit Halbseitenlähmung. Die Prävention sekundärer Komplikationen wird als Teil des Rehabilitationsprozesses gesehen.

b) Fragestellung

Die Zielsetzung dieser Leitlinie leitet sich ab aus der Epidemiologie des Schlaganfalls in den USA und ihren psychosozialen und ökonomischen Konsequenzen. Unter den verfügbaren Optionen zur Diagnostik und Therapie sollten diejenigen identifiziert werden, die bei geringstem Risiko für die Kranken den größten Nutzen versprechen. Die Empfehlungen beziehen sich auf die Diagnostik einschließlich quantitativer Einschätzung funktioneller Defizite, die Organisation der Allokation der Kranken

zu verschiedenen Typen rehabilitativer Einrichtungen, die dort einzusetzenden therapeutischen Verfahren, und die pharmakologische Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls.

Ausdrücklich nicht zu den Zielen gehört die Würdigung in der Akutdiagnostik einzusetzender medizinischer Verfahren wie Computertomographie des Kopfes, Elektroenzephalographie (EEG), Elektrokardiographie (EKG), Blutgerinnungsstatus, Zellzahl im Blut, Blutzucker, Magnetresonanztomographie (MRT, MRI), röntgenologische Kontrastmitteldarstellung der hirnversorgenden Arterien ((digitale) Angiographie), Untersuchung des Liquor cerebrospinalis.

### c) Methodik

Die Leitlinie wurde von einem Gremium von Experten und externen Beratern entwickelt, die die mit der Behandlung und Rehabilitation von Schlaganfallskranken befaßten Fachgebiete repräsentieren. Dazu gehörten hausärztliche Medizin, Geriatrie, Innere Medizin, Neurologie, Physiotherapie, Psychiatrie, Ergotherapie, Psychologie, Pflegewissenschaft, Sozialarbeit, Logopädie und Erholungstherapie ("recreational therapy"). Auch Vertreter der Betroffenen (Angehörige, Selbsthilfe) wurden einbezogen. Jedes Mitglied des Gremiums war durch seine entsprechende Fachgesellschaft ausdrücklich delegiert worden.

Alle Aussagen der Leitlinie wurden zum Ausschluß von Voreingenommenheiten ("bias") mit systematischer Methodik erarbeitet, so daß die Leitlinie den Charakter eines systematischen Review hat.

Grundlage war eine umfangreiche Recherche der (ausschließlich englischsprachigen) wissenschaftlichen Literatur und der Literatur zu Rehabilitationsprozessen, Kosten, und Vielfalt des Vorgehens in der Praxis. Als Quellen dienten MEDLINE, mehrere sozialwissenschaftliche Datenbanken (nicht spezifiziert), publizierte Dissertationen, anhand der Literaturverzeichnisse von Review-Artikeln identifizierte Publikationen, und schließlich die Empfehlungen der Mitglieder des Gremiums. Dabei wurden mehr als 1900 Publikationen gesichtet und bewertet. Der Schwerpunkt lag auf experimentellen Studien. Reviews und Beobachtungsstudien wurden insoweit mitberücksichtigt als sie zum Verständnis des Spontanverlaufs des Schlaganfalls und der Wirkungen der Rehabilitation etwas beitragen konnten. Tierexperimentelle Untersuchungen blieben unberücksichtigt. Schließlich wurde eine 10%igen Stichprobe von Medicare-Patienten bezüglich Nutzung, Methoden und Kosten rehabilitativer Einrichtungen in den ersten 6 Monaten nach einem Schlaganfall analysiert.

Vorläufige Versionen der Leitlinie wurden in einem öffentlichen Forum diskutiert, außerdem einem Review-Prozeß durch 44 Experten sowie mit Rehabilitation des Schlaganfalls befaßten Organisationen unterzogen. Schließlich wurden die Leitlinien von 11 Anwendern im therapeutischen Alltag getestet.

Alle Empfehlungen der Leitlinie wurden entsprechend der Sicherheit ihrer wissenschaftlichen Basis fünfstufig klassifiziert:

- A Die Empfehlung wird durch zwei oder mehr randomisierte kontrollierte Studien gestützt, die eine gute interne Validität aufweisen und die sich spezifisch mit der in Frage stehenden Problematik bei Patienten beschäftigen, auf die sich die Empfehlung bezieht (externe Validität)
- B Gestützt durch eine einzige randomisierte kontrollierte Studie, die das A-Kriterium erfüllt, oder durch randomisierte kontrollierte Studien, die sich allerdings der Frage nur indirekt widmen, oder durch 2 oder mehr nicht-randomisierte Studien (Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien), in denen aber die Experimental- und Kontrollgruppe nachweislich einander ähnlich waren oder in denen durch multivariate Analysen etwaige Gruppenunterschiede ausgeglichen wurden.
- C Gestützt durch eine einzige, nicht-randomisierte kontrollierte Studie, die das B-Kriterium erfüllt, durch Studien mit historischer Vergleichsgruppe, oder durch Studien mit quasi-experimentellem Design wie z.B. prä-post-Vergleichen.
- D1 Die Empfehlung kann sich mangels Daten nicht auf experimentelle Studien stützen. Jedoch besteht ein Konsens bei mehr als 90% der Experten.
- D2 Die Empfehlung kann sich mangels Daten nicht auf experimentelle Studien stützen. Jedoch besteht ein Konsens bei 75% bis 89% der Experten.

#### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Ergebnisse sollen hier nur insoweit wiedergegeben werden, wie sie sich auf das Thema Stroke Units beziehen.

Zur Evaluation von Stroke Units wird auf 7 Studien [Kalra et al., 1993; Indredavik et al., 1991; Strand et al., 1985; Stevens et al., 1984; Wood Dauphinee et al., 1984; Garraway et al., 1980; Garraway et al., 1981; Smith et al., 1982; Feldman et al., 1962] und eine Metaanalyse [Langhorne et al., 1993] mit 10 Studien Bezug genommen, wobei in der Metaanalyse [Langhorne et al., 1993] 6 der 7 Studien berücksichtigt worden waren.

Auf dieser Datenbasis wird folgende Empfehlung ausgesprochen:

- Wenn immer möglich sollten Patienten mit akutem Schlaganfall von einem Team behandelt werden, das die diagnostischen, präventiven, organisatorischen und rehabilitativen Dienste koordiniert (Grad A).
- Die Rehabilitation beginnt während der akuten Hospitalisierung, sobald die Diagnose eines Schlaganfalls gesichert ist und keine Gefährdung der vitalen Funktionen besteht (Grad A).



Die höchsten Prioritäten haben:

- Prävention eines Schlaganfallsrezidivs;
- Prävention von Sekundären Komplikationen;
- Behandlung von sekundären Komplikationen;
- frühe Mobilisierung der Kranken;
- frühe Wiederaufnahme selbstversorgender Aktivitäten des Kranken;
- Einbeziehung der Angehörigen mit Beratung und Schulung;
- Planung und Organisation der Betreuung der Kranken nach Entlassung aus stationärer Behandlung.

e) Beurteilung

Die AHCPR-Empfehlungen zu Stroke Units sind zwar plausibel, die Empfehlungen setzen sich aber so gut wie nicht mit den methodischen Mängeln der zugrunde gelegten Studien auseinander. Die Empfehlung der Behandlung in Stroke-Unit-ähnlichen Einrichtungen bezieht sich allein auf die dort vorgehaltenen rehabilitativen Behandlungsangebote, ausdrücklich nicht auf medizinische Maßnahmen im engeren Sinne.

## **SIGN**

***National Clinical Guideline "Management of Patients with Stroke Part I-IV" recommended for use in Scotland by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network, May 1997-April 1998***

a) Dokumentationstyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um klinische Praxisleitlinien zum Umgang mit Patienten, die akut einen Schlaganfall erlitten haben. Sie sind auch im Internet bereitgestellt. Sie gliedern sich derzeit in vier Teile:

- I. Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention;
- II. Management of carotis stenosis and carotid endarterectomy;
- III. Identification and management of dysphagia;

#### IV. Rehabilitation, prevention and management of complications and discharge planning.

Eine regelmäßige Aktualisierung ist ausdrücklich terminiert.

Die Leitlinie strebt an, einen Standard für den Umgang mit Schlaganfallspatienten zu setzen. Ausdrücklich wird der Leitliniencharakter betont, d.h. daß in jedem Einzelfall von diesem Standard abgewichen werden kann und muß, soweit dies im Interesse des Patienten liegt. Ausdrücklich lädt die Leitlinie dazu ein, sie entsprechend lokalen Bedingungen zu adaptieren, wobei die Abweichungen von der Leitlinie aber vollständig zu dokumentieren und zu erklären wären.

##### b) Fragestellung

Die Fragestellungen sollen hier nur insoweit wiedergegeben werden, wie sie sich auf das Thema Stroke Units beziehen.

Die erklärten Ziele dieser nationalen Leitlinie sind:

Kliniker, Erstversorgungsteams, Krankenhausabteilungen und Krankenhäuser zu unterstützen bei der Entwicklung lokaler Leitlinien

- ⇒ für die Entwicklung von Rehabilitationsstrategien bei Patienten mit Behinderungen unmittelbar nach einem Schlaganfall;
- ⇒ für die Prävention und Behandlung von Komplikationen nach einem Schlaganfall;
- ⇒ für die Koordinierung der Planung der Entlassung aus der rehabilitativen Behandlung oder ggf. aus dem Krankenhaus.

Auch wenn Schlaganfälle überwiegend zunächst im Krankenhaus behandelt werden, so sind die Leitlinien in einer Weise formuliert, die ihre Anwendung auch in der Primärversorgung und in gemischten Versorgungsangeboten erlaubt.

##### c) Methodik

Die Leitlinie wurde von einer namentlich ausgewiesenen Expertengruppe erarbeitet, wobei 4 Experten die Federführung innehatten. Die Überarbeitung vorläufiger Versionen erfolgte an 10 Terminen in der Zeit von November 1993 bis Mai 1996 (für Teil IV nicht spezifiziert). Die Autoren konzedieren ausdrücklich, daß sie sich nicht stringent an die von ihnen selbst erstellten Regeln einer systematischen Literaturübersicht gehalten haben. Zu Teil IV gibt es diesbezüglich überhaupt keinen Kommentar. Es findet sich aber ein Literaturverzeichnis mit 90 Positionen. Wie diese Literatur ausgewählt wurde, bleibt intransparent.

Die Empfehlungen der Leitlinie wurden entsprechend der Sicherheit ihrer wissenschaftlichen Basis dreistufig klassifiziert, die dazugehörige wissenschaftliche Basis sechsstufig:

Einschätzung des Grades der wissenschaftlichen Evidenz:

- I a Evidenz aus Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien
- I b Evidenz basierend auf mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
- II a Evidenz basierend auf mindestens einer ordentlich durchgeführten kontrollierten, allerdings nicht randomisierten Studie
- II b Evidenz basierend auf mindestens einer ordentlich durchgeführten, quasi-experimentellen, allerdings nicht systematisch kontrollierten und nicht randomisierten Studie
- III Evidenz basierend auf ordentlich durchgeführten, allerdings nicht-experimentellen, nicht-kontrollierten, nicht-randomisierten, deskriptiven Studien, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallkontrollstudien
- IV Evidenz basierend auf Berichten von Experten-Komitees oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Experten

Einschätzung des Grades der wissenschaftlichen Absicherung der Empfehlungen:

- A Mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie als Teil einer umfassenden Literatur guter wissenschaftlicher Qualität, die sich konsistent mit der spezifischen Empfehlung beschäftigt (Evidenzgrad Ia und Ib)
- B Ordentlich durchgeführte, allerdings nicht randomisierte klinische Studien, die sich spezifisch mit der in Frage stehenden Empfehlung beschäftigen (Evidenzgrad IIa, IIb, III)
- C Berichte von Experten-Komitees oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Experten (Evidenzgrad IV). Hier fehlen klinische Studien akzeptabler Qualität.

#### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Ergebnisse sollen hier nur insoweit wiedergegeben werden, wie sie sich auf das Thema Stroke Units beziehen.

- ⇒ Auf der Grundlage einer Metaanalyse [Counsell et al., 1997] wird empfohlen, daß die akute Behandlung eines schwerwiegenden Schlaganfalls durch ein multidisziplinäres, auf den Umgang mit Schlaganfällen spezialisiertes Team

("based in designated units") erfolgen sollte (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad Ia).

⇒ Die Rehabilitation sollte beginnen, sobald dies das Krankheitsbild erlaube [Hayes & Carroll, 1986; Smith et al., 1982; Marshall et al., 1982; Ottenbacher & Jannell, 1993; Wade et al., 1985; Wade et al., 1992] (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad Ib).

#### e) Beurteilung

Die Grundlagen der Empfehlungen können nicht nachvollzogen werden, da eine kritische Würdigung der Literatur fehlt. Deshalb beschränkt sich trotz der Plausibilität der Empfehlungen der Wert dieser Leitlinie auf den des Konsenses eines Experten-Komitees.

### C.5.1.3 Metaanalysen

#### *Review*

***Langhorne P, O'Williams B, Gilchrist W, Howie K: Do stroke units save lives? Lancet 342: 395-398, 1993***

#### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um einen systematischen Review vom Typ einer quantitativen Metaanalyse der wissenschaftlichen Literatur von 1962 bis Januar 1993.

#### b) Fragestellung

Primäre Zielvariable war die Sterblichkeit innerhalb von 17 Wochen nach einem Schlaganfall, außerdem die Sterberate am Ende der Nachbeobachtungsperiode.

Da es sich bei der Sterblichkeit um seltene Ereignisse handelt, wurde die Metaanalyse der bisher widersprüchlichen Ergebnisse der einzelnen publizierten Studien als geeignetes Instrument angesehen zu klären, ob die Behandlung von Schlaganfällen in spezialisierten Stroke Units die Sterblichkeit gegenüber einer allgemein-medizinischen Behandlung senkt. Die funktionellen Behandlungsergebnisse konnten nicht ausgewertet werden, da sich die in den gefundenen Studien verwendeten Meßinstrumente zu sehr unterschieden.

### c) Methodik

Die Literaturrecherche ist nachvollziehbar dokumentiert. Allerdings werden die Suchbegriffe bei der Recherche der Datenbanken Index Medicus und MEDLINE nicht spezifiziert. Über die Literaturrecherche hinausgehend wurden KongreßAbstracts, Reviews, Bücher und die Literaturverzeichnisse von Publikationen nach Studien durchsucht. Schließlich wurde nach unpubliziertem Material im persönlichen Gespräch mit in diesem Gebiet Forschenden gesucht. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Primärstudien sind knapp beschrieben, nämlich daß es sich um randomisierte, kontrollierte Untersuchungen der Behandlung von Schlaganfallskranken durch ein multidisziplinäres, auf diese Patienten spezialisiertes Team im Vergleich zur Behandlung auf einer allgemeinmedizinischen oder neurologischen Station handeln solle. Das spezialisierte Team durfte in einer geographisch definierten Krankenhausstation tätig sein oder als mobiles Schlaganfallsteam.

### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Zum Zwecke der metaanalytischen Auswertung wurden 18 Studien gefunden. Von diesen wurden 8 Publikationen ausgeschlossen, nämlich ein Review über die Physiotherapie bei Schlaganfall [De Pedro Cuesta et al., 1992], eine Studie wegen zu geringer Fallzahl und unzureichender Dokumentation [Martinez-Riera et al., 1996], sowie 6 Studien [Smith et al., 1981; Smith et al., 1982; Wade et al., 1985; Wade et al., 1992; Young & Forster, 1992; Sunderland et al., 1992; Gordon & Kohn, 1966], bei denen die Wirksamkeit rehabilitativer Behandlung erst Wochen bis Monate nach dem Schlaganfall untersucht worden war. Da der Ausschluß dieser Publikationen nachvollziehbar ist, wird auf die betreffenden Studien in diesem Bericht nicht weiter eingegangen. Dies gilt auch für weitere in Tabelle 12 aufgelistete Publikationen, soweit sie Doppelpublikationen oder Berichte über Teilkollektive darstellen oder sich nicht mit hospitalisierten Kranken beschäftigen. In die Metaanalyse einbezogen wurden also 10 Studien [Garraway et al., 1981; Garraway et al., 1980; Indredavik et al., 1991; Feldman et al., 1962; Peacock et al., 1972; Stevens et al., 1984; Wood Dauphinee et al., 1984; Sivenius et al., 1985; Aitken et al., 1993; Hamrin, 1982; Hamrin, 1982; Strand et al., 1986; Strand et al., 1985]. 8 dieser 10 Studien verwendeten eine systematisch randomisierte Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsbedingungen. In einer der beiden weiteren Studien erfolgte die Zuordnung nach einem Rotationsprinzip, in einer weiteren nach der Verfügbarkeit freier Behandlungsplätze. Eine weitere Darlegung dieser Metaanalyse kann hier unterbleiben, da dieselben 10 Studien auch in die spätere, erweiterte Metaanalyse [Counsell et al., 1997] derselben Arbeitsgruppe eingingen. Die Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, daß die Behandlung auf einer spezialisierten Stroke Unit mit einer gegenüber der unspezialisierten Behandlung geringeren Sterblichkeit einhergeht.

## Review

### ***Stroke Unit Trialists' Collaboration: Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. British Medical Journal 314: 1151-1159, 1997***

#### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um einen systematischen Review vom Typ einer quantitativen Metaanalyse, nämlich die Erweiterung der Datenbasis des vorherigen von dieser Arbeitsgruppe erstellten Reviews [Langhorne et al., 1993]. Dieser Metaanalyse liegt die wissenschaftliche Literatur der Jahre 1962 bis Dezember 1995 zugrunde.

#### b) Fragestellung

Ziel dieser Metaanalyse war, die Ergebnisse der vorherigen Metaanalyse [Langhorne et al., 1993] anhand einer erweiterten und aktualisierten Datenbasis zu bestätigen und über die Sterblichkeit hinausgehend auch die Rate des Bedarfs an institutioneller Hilfe sowie die Rate der Selbständigkeit der Kranken nach Schlaganfallsbehandlung in spezialisierten Stroke Units im Vergleich zu einer allgemeinmedizinischen Behandlung zu bestimmen. Hierbei sollten auch Subgruppen von Patienten (nach Schweregrad) identifiziert werden, die bevorzugt auf die eine oder andere Intervention respondieren.

#### c) Methodik

Die Autoren identifizierten die Publikationen auf vielfältige Weise, nämlich durch eine Recherche in den Datenbanken Index Medicus und MEDLINE (ohne Spezifizierung der Suchbegriffe), eine manuelle Durchsicht von 27 Journalen aus dem Fachgebiet der Neurologie und des Schlaganfalls einschließlich 5 japanischer Journale, und Abstracts von Dissertationen. Außerdem wurden die Literaturverzeichnisse einschlägiger Studienberichte und Übersichtsarbeiten sowie einschlägige Bücher durchgesehen, schließlich Current Contents und die Zusammenfassungen (Proceedings) von 43 Konferenzen zu den Themen Neurologie, Geriatrie und Rehabilitation. Die Autoren der so identifizierten Studien wurden persönlich kontaktiert, wobei u.a. mit Hilfe eines strukturierten Interviews Details zu den Studien abgefragt wurden. Auf diese Weise wurde es möglich, für die Metaanalyse mehr Daten und Informationen heranzuziehen als sie den Publikationen zu entnehmen wären.

Die Datensuche beschränkte sich also nicht auf eine Literaturrecherche, ist nicht nachvollziehbar dokumentiert und kann dies allerdings auch kaum sein. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Primärstudien sind knapp beschrieben, nämlich daß es sich um randomisierte, kontrollierte Untersuchungen der Behandlung von Schlaganfallskranken durch ein multidisziplinäres, auf diese Patienten spezialisiertes Team

im Vergleich zur Behandlung auf einer allgemeinmedizinischen oder neurologischen Station handeln solle. Das spezialisierte Team durfte in einer geographisch definierten Krankenhausstation tätig sein oder als mobiles Schlaganfallsteam. Stroke Units wurden mit 2 verschiedenen Konnotationen berücksichtigt, nämlich als frührehabilitativ tätige, auf Schlaganfallstherapie spezialisierte Stroke Unit einerseits und gemischte Diagnostik- und Rehabilitationseinrichtungen mit heterogenem Krankengut andererseits. Die spezialisierten Stroke Units durften im Behandlungskonzept heterogen sein im Sinne akuter (intensivmedizinischer) Stroke Units (unmittelbare Aufnahme, Weiterverlegung innerhalb von 7 Tagen), kombinierte spezialisierte Stroke Units (wie akute, aber zusätzlich mehrwöchige Rehabilitationsbehandlung), schließlich rehabilitative Stroke Units mit postakuter Aufnahme innerhalb von 7 Tagen nach dem Schlaganfall.

#### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Zum Zwecke der metaanalytischen Auswertung wurden 19 Studien gefunden. 10 dieser Studien [Garraway et al., 1981; Garraway et al., 1980; Indredavik et al., 1991; Feldman et al., 1962; Peacock et al., 1972; Stevens et al., 1984; Wood Dauphinee et al., 1984; Sivenius et al., 1985; Aitken et al., 1993; Hamrin, 1982; Hamrin, 1982; Strand et al., 1986; Strand et al., 1985] waren bereits Gegenstand der vorherigen Metaanalyse [Langhorne et al., 1993]. Von den in der ersten Metaanalyse ausgeschlossenen 8 Publikationen [De Pedro Cuesta et al., 1992; Martinez-Riera et al., 1996; Smith et al., 1981; Smith et al., 1982; Wade et al., 1985; Wade et al., 1992; Young & Forster, 1992; Sunderland et al., 1992; Gordon & Kohn, 1966] wurde eine [Gordon & Kohn, 1966] diesmal eingeschlossen, anscheinend nachdem sich im persönlichen Kontakt mit den Wissenschaftlern fehlende Informationen hatten auffinden lassen. Außerdem wurden nominell 8 weitere Studien einbezogen, faktisch bezüglich der Outcome-Maße nur 7 [Kalra et al., 1993; Ilmavirta et al., 1994; Kaste et al., 1995; Kalra & Eade, 1995; Hankey et al., 1995; Jubby et al., 1996; Svensson et al., 1998], da eine Studie [Fagerberg & Blomstrand, 1993] sich (unverändert) in der Rekrutierungsphase befindet. Eine eingezogene Studie [Svensson et al., 1998] ist unverändert unpubliziert. In die Metaanalyse einbezogen wurden also 18 Studien. 16 dieser 18 Studien verwendeten eine systematisch randomisierte Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsbedingungen. In einer der beiden weiteren Studien erfolgte die Zuordnung nach einem Rotationsprinzip, in einer weiteren nach der Verfügbarkeit freier Behandlungsplätze. Die metaanalytischen Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen unterzogen, gegenüber denen sie sich als robust erwiesen. Außerdem erfolgten Homogenitätstests, bei denen das gewählte analytische Vorgehen bei der Datensynthese nicht invalidiert wurde. Mit Hilfe eines Funnel-Plot wurde gezeigt, daß nicht mit einer gravierenden Publication Bias zu rechnen sei.

Folgende Schlußfolgerungen werden aus den Ergebnissen (Tabellen 8-10; Abbildungen 28-30) der Metaanalyse gezogen:

- Spezialisierte Stroke Units reduzieren mit begrenzter statistischer Signifikanz im Vergleich zur Behandlung in nicht-spezialisierten Einrichtungen die Mortalität nach Schlaganfall;
- Spezialisierte Stroke Units reduzieren hochsignifikant im Vergleich zur Behandlung in nicht-spezialisierten Einrichtungen die kombinierten Outcomes Tod und Bedarf an institutionalisierter Pflege sowie Tod und Unselbständigkeit nach Schlaganfall;
- die überlegene Wirksamkeit von Stroke Units gegenüber nicht-spezialisierten Einrichtungen ist unabhängig vom speziellen Konzept der Stroke Unit;
- die überlegene Wirksamkeit von Stroke Units gegenüber nicht-spezialisierten Einrichtungen ist unabhängig vom Schweregrad des Schlaganfalls;
- die Verweildauer in spezialisierten Stroke Units war geringer als die in nicht-spezialisierten Einrichtungen, ohne daß dieser Unterschied Signifikanz erreicht hätte.

#### e) Beurteilung

Die Ergebnisse sprechen dafür, daß eine auf die spezifischen rehabilitativen Bedürfnisse von Schlaganfallspatienten spezialisierte Stroke Unit die Prognose im Vergleich zu nicht-spezialisierter Behandlung verbessert, und zwar bezüglich des Überlebens wie auch bezüglich geringerer Behinderung und der Fähigkeit zu selbständiger Lebensbewältigung der Überlebenden. Die Signifikanz der Effekte auf die Mortalität war marginal (Tab. 8, Abb. 28). Die Effekte auf die beiden kombinierten Outcome-Maße Überleben/Pflegebedarf (Tab. 9, Abb. 29) und Überleben/Selbständigkeit (Tab. 10, Abb. 30) waren robuster.

Wegen einzelner Abweichungen der Fallzahlen zwischen den Angaben in der Metaanalyse und den Originalpublikationen (die sich am ehesten aus den Autoren zugänglichen Zusatzinformationen erklären) wurde vom Autor dieses HTA-Reports versucht, die statistischen Analysen durch eigene Kalkulationen nachzuvollziehen. Die Differenzen beobachteter (O) minus erwarteter (E) Outcome-Werte ließen sich nach der Formel  $O-E = O_e - ((O_e + O_k) / (n_e + n_k) * n_e)$  berechnen und replizieren ( $O_e$  = Outcome Experimentalgruppe,  $O_k$  = Outcome Kontrollgruppe,  $n_e$  = Gesamtzahl Experimentalgruppe,  $n_k$  = Gesamtzahl Kontrollgruppe). Der Berechnungsmodus der Varianz von O-E wurde im persönlichen Kontakt vom Biometriker der Cochrane-Gruppe (P. Langhorne) als  $s^2 = E * (n_k / N) * (N - O) / (N - 1)$  angegeben (N = Gesamtzahl der in der Studie untersuchten Patienten,  $O = O_e + O_k$ , Gesamtzahl aller interessierender Outcomes, z. B. Todesfälle).

Die odds ratios (OR) konnten nachvollzogen werden, ebenso ihre Konfidenzintervalle (Tab. 8-10, Abb. 28-30) anhand der Näherung nach [Sandercock, 1989]. Insofern ließen sich die publizierten Ergebniswerte mit einem eigenen Rechenansatz replizieren. Es bestehen keine Zweifel an der Korrektheit der



Analysen und Schlußfolgerungen der Metaanalyse.

Die Ergebnisse erlauben keine Rückschlüsse, welche spezifischen Voraussetzungen bezüglich Ausstattung und Organisation eine Stroke Unit erfüllen muß, um die beschriebenen Erfolge herbeizuführen. Ausdrücklich implizieren die hier berücksichtigten, den Ausgang günstig beeinflussenden Stroke Units keine intensivmedizinische Behandlung. Im Gegenteil hatte die vornehmlich intensiv-neurologisch ausgerichtete Behandlung in Tampere (Abb. 28-30) besonders schlecht abgeschnitten.

Die Ergebnisse sind nicht absolut beweisend, da die geprüften Interventionen in nicht weiter aufschlüsselbarer Weise heterogen waren. Die Ergebnisse sind darüber hinaus nicht absolut beweisend, da die ätiologische Heterogenität des klinischen Syndroms Schlaganfall zwangsläufig nicht gewürdigt werden konnte. So ist u.a. auch nicht annähernd eine Differenzierung zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen möglich gewesen, schon weil ein Teil der berücksichtigten Studien aus Zeiten stammt, in denen bildgebende diagnostische Verfahren wie die Computertomographie nicht oder nicht flächendeckend zur Verfügung standen.

Tabelle 8: Statistische Analyse der Todesfälle in der Nachbeobachtungszeit nach Behandlung in verschiedenen Formen einer Stroke Unit (experimental) im Vergleich zur Kontrollbehandlung [Counsell et al., 1997] (O-E = Differenz beobachteter minus erwarteter Todesfälle,  $s^2$  = Varianz von O-E, OR = odds ratio, CI = obere bzw. untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls).

Fallzahlen										
Referenz	Ort	gesamt Experimental	gesamt Kontrolle	Todesfälle Experimental	Todesfälle Kontrolle	O-E	$s^2$ O-E	OR	CI (95%) unten	CI (95%) oben
<b>Stroke Unit ./ allgemeinmedizinische Station</b>										
[Stevens et al., 1984]	Dover	98	89	34	35	-2,16	10,92	0,82	0,45	1,49
[Garraway et al., 1980]	Edinburgh	155	156	48	55	-3,33	17,28	0,82	0,51	1,32
[Svensson et al., 1998]	Goteborg	215	202	16	12	1,56	6,54	1,27	0,59	2,76
[Sivenius et al., 1985]	Kuopio	50	45	8	10	-1,47	3,68	0,67	0,24	1,87
[Wood Dauphinee et al., 1984]	Montreal	65	65	16	21	-2,50	6,67	0,68	0,32	1,47
[Juby et al., 1996]	Nottingham	98	76	14	10	0,48	5,12	1,10	0,46	2,63
[Kalra & Eade, 1995]	Orpington	36	37	7	17	-4,84	4,08	0,28	0,10	0,81
[Kalra et al., 1993]	Orpington	53	48	3	3	-0,15	1,42	0,90	0,17	4,69
[Hankey et al., 1995]	Perth	29	30	4	6	-0,92	2,11	0,64	0,16	2,55
[Indredavik et al., 1991]	Trondheim	110	110	27	36	-4,50	11,29	0,67	0,37	1,21
[Strand et al., 1986]	Umea	110	183	43	75	-1,30	16,58	0,92	0,57	1,50
	Subtotal	1019	1041	220	280	-19,12	85,69	0,75	0,61	0,92
<b>Gemischte Diagnostik- &amp; Rehabilitationseinheit ./ allgemeinmedizinische Station</b>										
[Peacock et al., 1972]	Birmingham	29	23	4	2	0,65	1,33	1,68	0,28	10,10
[Kaste et al., 1995]	Helsinki	121	122	26	27	-0,39	10,40	0,96	0,52	1,77
[Gordon & Kohn, 1966]	Illinois	56	35	0	0	0,00	0,00			
[Feldman et al., 1962]	New York	42	40	0	0	0,00	0,00			
[Aitken et al., 1993]	Newcastle	34	33	11	12	-0,67	3,83	0,84	0,30	2,30
[Hamrin, 1982]	Uppsala	60	52	27	26	-1,39	7,01	0,82	0,39	1,72
	Subtotal	342	305	68	67	-1,80	22,57	0,88	0,60	1,29

<b>Stroke Unit ./. Gemischte Diagnostik- &amp; Rehabilitationseinheit</b>										
[Stevens et al., 1984]	Dover	18	28	5	11	-1,26	2,54	0,59	0,17	2,14
[Juby et al., 1996]	Nottingham	78	63	11	16	-3,94	5,43	0,48	0,21	1,13
[Kalra et al., 1993]	Orpington	71	73	6	12	-2,88	3,96	0,47	0,17	1,33
[Ilmavirta et al., 1994]	Tampere	98	113	30	27	3,53	10,40	1,41	0,76	2,58
	Subtotal	265	277	52	66	-4,55	22,33	0,78	0,52	1,18
	Total	1626	1623	340	413	-25,5	130,59	0,77	0,66	0,91

**Tabelle 9:** Statistische Analyse des kombinierten Outcome-Maßes Tod oder Pflegebedarf in einer Institution in der Nachbeobachtungszeit nach Behandlung in verschiedenen Formen einer Stroke Unit (experimental) im Vergleich zur Kontrollbedingung [Counsell et al., 1997] (O-E = Differenz beobachteter minus erwarteter Todesfälle,  $s^2$  = Varianz von O-E, OR = odds ratio, CI = obere bzw. untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls).

<b>Fallzahlen</b>										
Referenz	Ort	gesamt Experimental	gesamt Kontrolle	Tod+ Heimpflegebedarf Experimental	Tod+ Heimpflegebedarf Kontrolle	O-E	$s^2$ O-E	OR	CI (95%) unten	CI (95%) oben
<b>Stroke Unit ./. allgemeinmedizinische Station</b>										
[Stevens et al., 1984]	Dover	98	89	50	48	-1,36	11,70	0,89	0,50	1,58
[Garraway et al., 1980]	Edinburgh	155	156	66	78	-5,77	19,39	0,74	0,47	1,16
[Svensson et al., 1998]	Goteborg	215	202	49	43	1,57	17,95	1,09	0,69	1,74
[Sivenius et al., 1985]	Kuopio	50	45	22	23	-1,68	5,97	0,75	0,33	1,69
[Wood Dauphinee et al., 1984]	Montreal	65	65	57	52	2,50	4,44	1,78	0,68	4,64
[Juby et al., 1996]	Nottingham	98	76	28	21	0,40	8,71	1,05	0,54	2,04
[Kalra & Eade, 1995]	Orpington	36	37	18	30	-5,67	4,17	0,23	0,08	0,67
[Kalra et al., 1993]	Orpington	53	48	9	19	-5,69	5,10	0,31	0,12	0,78
[Hankey et al., 1995]	Perth	29	30	6	14	-3,83	3,36	0,30	0,09	0,94
[Indredavik et al., 1991]	Trondheim	110	110	41	61	-10,00	13,84	0,48	0,28	0,82
[Strand et al., 1986]	Umea	110	183	51	105	-7,57	17,16	0,64	0,40	1,03
	Subtotal	1019	1041	397	494	-37,10	111,79	0,71	0,59	0,84

<b>Gemischte Diagnostik- &amp; Rehabilitationseinheit ./ allgemeinmedizinische Station</b>											
[Peacock et al., 1972]	Birmingham	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[Kaste et al., 1995]	Helsinki	121	122	36	46	-4,83	10,64	0,70	0,41	1,19	
[Gordon & Kohn, 1966]	Illinois	56	35	22	17	-2,00	5,35	0,69	0,29	1,61	
[Feldman et al., 1962]	New York	42	40	15	17	-1,39	4,94	0,75	0,31	1,83	
[Aitken et al., 1993]	Newcastle	34	33	18	21	-1,79	4,14	0,64	0,24	1,71	
[Hamrin, 1982]	Uppsala	60	52	40	35	-0,18	6,22	0,97	0,44	2,14	
	Subtotal	313	282	131	136	-10,19	31,29	0,77	0,56	1,07	
<b>Stroke Unit ./ Gemischte Diagnostik- &amp; Rehabilitationseinheit</b>											
[Stevens et al., 1984]	Dover	18	28	11	18	-0,35	2,61	0,87	0,26	2,97	
[Juby et al., 1996]	Nottingham	78	63	34	32	-2,51	8,74	0,75	0,38	1,46	
[Kalra et al., 1993]	Orpington	71	73	24	33	-4,10	8,67	0,62	0,32	1,21	
[Ilmavirta et al., 1994]	Tampere	98	113	43	42	3,52	12,69	1,32	0,76	2,30	
	Subtotal	265	277	112	125	-3,44	32,71	0,89	0,63	1,25	
	Total	1597	1600	640	755	-50,7	175,79	0,75	0,65	0,86	

Tabelle 10: Statistische Analyse des kombinierten Outcome-Maßes Tod oder Unselbständigkeit in der Nachbeobachtungszeit nach Behandlung in verschiedenen Formen einer Stroke Unit (experimental) im Vergleich zur Kontrollbedingung [Counsell et al., 1997] ( $O-E$  = Differenz beobachteter minus erwarteter Todesfälle,  $s^2$  = Varianz von  $O-E$ ,  $OR$  = odds ratio,  $CI$  = obere bzw. untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls).

<b>Fallzahlen</b>											
Referenz	Ort	gesamt Experi- mental	ge- samt Kont- rolle	Tod+ Unselb- ständig Experi- mental	Tod+ unselb- ständig Kont- rolle	O-E	$s^2$ O-E	OR	CI (95%) unten	CI (95%) oben	
<b>Stroke Unit ./ allgemeinmedizinische Station</b>											
[Stevens et al., 1984]	Dover	98	89	54	60	-5,74	11,16	0,59	0,33	1,08	
[Garraway et al., 1980]	Edinburgh	155	156	93	94	-0,20	18,70	0,99	0,63	1,56	
[Svensson et al., 1998]	Goteborg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
[Sivenius et al., 1985]	Kuopio	50	45	31	31	-1,63	5,43	0,74	0,31	1,73	
[Wood Dauphinee et al., 1984]	Montreal	65	65	58	60	-1,00	2,74	0,69	0,21	2,30	
[Juby et al., 1996]	Nottingham	98	76	63	52	-1,77	9,65	0,83	0,44	1,57	

Referenz	Ort	gesamt Experim- ental	ge- samt Kont- rolle	Tod+ Unselb- ständig Experim- ental	Tod+ unselb- ständig Kont- rolle	O-E	s <sup>2</sup> O-E	OR	CI (95%) unten	CI (95%) oben
[Kalra & Eade, 1995]	Orpington	34	37	34	37	0,00	0,00	-	-	-
[Kalra et al., 1993]	Orpington	53	48	38	39	-2,41	4,61	0,58	0,23	1,50
[Hankey et al., 1995]	Perth	29	30	10	14	-1,80	3,62	0,60	0,21	1,72
[Indredavik et al., 1991]	Trondheim	110	110	54	81	-13,50	13,10	0,35	0,20	0,61
[Strand et al., 1986]	Umea	110	183	52	102	-5,82	17,19	0,71	0,44	1,14
	Subtotal	802	839	487	570	-33,86	86,20	0,73	0,60	0,89
<b>Gemischte Diagnostik- &amp; Rehabilitationseinheit ./.</b> allgemeinmedizinische Station										
[Peacock et al., 1972]	Birmingham	29	23	8	9	-1,48	2,88	0,59	0,18	1,91
[Kaste et al., 1995]	Helsinki	121	122	47	65	-8,77	15,13	0,56	0,33	0,93
[Gordon & Kohn, 1966]	Illinois	56	35	20	17	-2,77	5,25	0,59	0,25	1,39
[Feldman et al., 1962]	New York	42	40	23	23	-0,56	5,11	0,89	0,37	2,14
[Aitken et al., 1993]	Newcastle	34	33	26	28	-1,40	2,66	0,58	0,17	2,00
[Hamrin, 1982]	Uppsala	60	52	45	41	-1,07	5,01	0,80	0,33	1,95
	Subtotal	342	305	169	183	-16,05	36,04	0,65	0,48	0,89
<b>Stroke Unit ./.</b> Gemischte Diagnostik- & Rehabilitationseinheit										
[Stevens et al., 1984]	Dover	18	28	11	19	-0,74	2,54	0,74	0,22	2,56
[Juby et al., 1996]	Nottingham	78	63	60	48	0,26	6,29	1,04	0,48	2,28
[Kalra et al., 1993]	Orpington	71	73	63	69	-2,08	2,77	0,46	0,13	1,59
[Ilmavirta et al., 1994]	Tampere	98	113	53	55	2,84	13,18	1,24	0,72	2,14
	Subtotal	265	277	187	191	0,27	24,78	1,08	0,75	1,56
	Total	1409	1421	843	944	-49,6	147,02	0,75	0,65	0,88



## **Review**

### ***Langhorne P and the Stroke Unit Trialists' Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? Stroke 28: 2139-2144, 1997***

#### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um einen systematischen Review vom Typ einer quantitativen Metaanalyse, nämlich weitere Analysen der erweiterten Datenbasis des von dieser Arbeitsgruppe erstellten Reviews [Counsell et al., 1997]. Dieser ergänzenden Metaanalyse liegt die wissenschaftliche Literatur der Jahre 1962 bis Dezember 1995.

#### b) Fragestellung

Ziel dieser ergänzenden, sekundären Analysen war, durch Klärung von Zeitpunkt und Ursache der Todesfälle nach Schlaganfall Aufschluß darüber zu erhalten, welche Mechanismen die zuvor [Counsell et al., 1997] gezeigte überlegene Wirksamkeit spezialisierter Stroke Units im Vergleich zu allgemeinmedizinischer Behandlung bei Schlaganfallskranken vermitteln.

#### c) Methodik

Die Autoren verwendeten die für ihren o.b. Review [Counsell et al., 1997] identifizierten Publikationen einschließlich der im persönlichen Kontakt mit den betroffenen Wissenschaftlern erhaltenen, ergänzenden Informationen über die jeweiligen Studien. Die Datensuche beschränkte sich also nicht auf eine Literaturrecherche, ist nicht nachvollziehbar dokumentiert und kann dies allerdings auch kaum sein. Die für die Sekundäranalysen benötigten Daten lagen nur für einen Teil der in die Metaanalyse [Counsell et al., 1997] eingegangenen Studien vor.

#### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Todesfälle ereigneten sich überwiegend in den ersten 4 Wochen nach dem Schlaganfall (Abb. 31). Die geringere Mortalität bei in Stroke Units behandelten Kranken war keinen spezifischen Todesursachen zuzuschreiben. Nach Behandlung in Stroke Units lebten signifikant mehr Patienten - ohne auf Hilfe angewiesen zu sein - Zuhause (Abb. 32) als nach Behandlung in nicht-spezialisierten Einrichtungen.

Folgende Schlußfolgerungen werden aus den Ergebnissen der Sekundäranalysen gezogen:

- Patienten profitieren nach Schlaganfall von spezialisierten Stroke Units, indem sie dank Prävention und/oder effektiverer Behandlung von sekundären Komplikationen des Schlaganfalls eine höhere Überlebenschance haben und im Falle des Überlebens dank geringerer Behinderungen mit höherer Wahrscheinlichkeit Zuhause leben können.

#### e) Beurteilung

Diese Sekundäranalyse kann nur Hinweise geben wegen der Lückenhaftigkeit der zugänglichen Daten und der Heterogenität der Behandlungsbedingungen in den Stroke Units, wobei hier die Unterschiede zwischen den Studien in der Latenz zwischen Schlaganfall und Aufnahme in die Studien besonders schwer wiegen. Immerhin erscheint plausibel, daß die Mechanismen der überlegenen Wirksamkeit von Stroke Units im besseren Kennen und größerer Erfahrung der Mitarbeiter der spezifischen Komplikationen des Schlaganfalls und in daraus resultierender präventiver und ggf. frühzeitiger therapeutischer Intervention liegen.



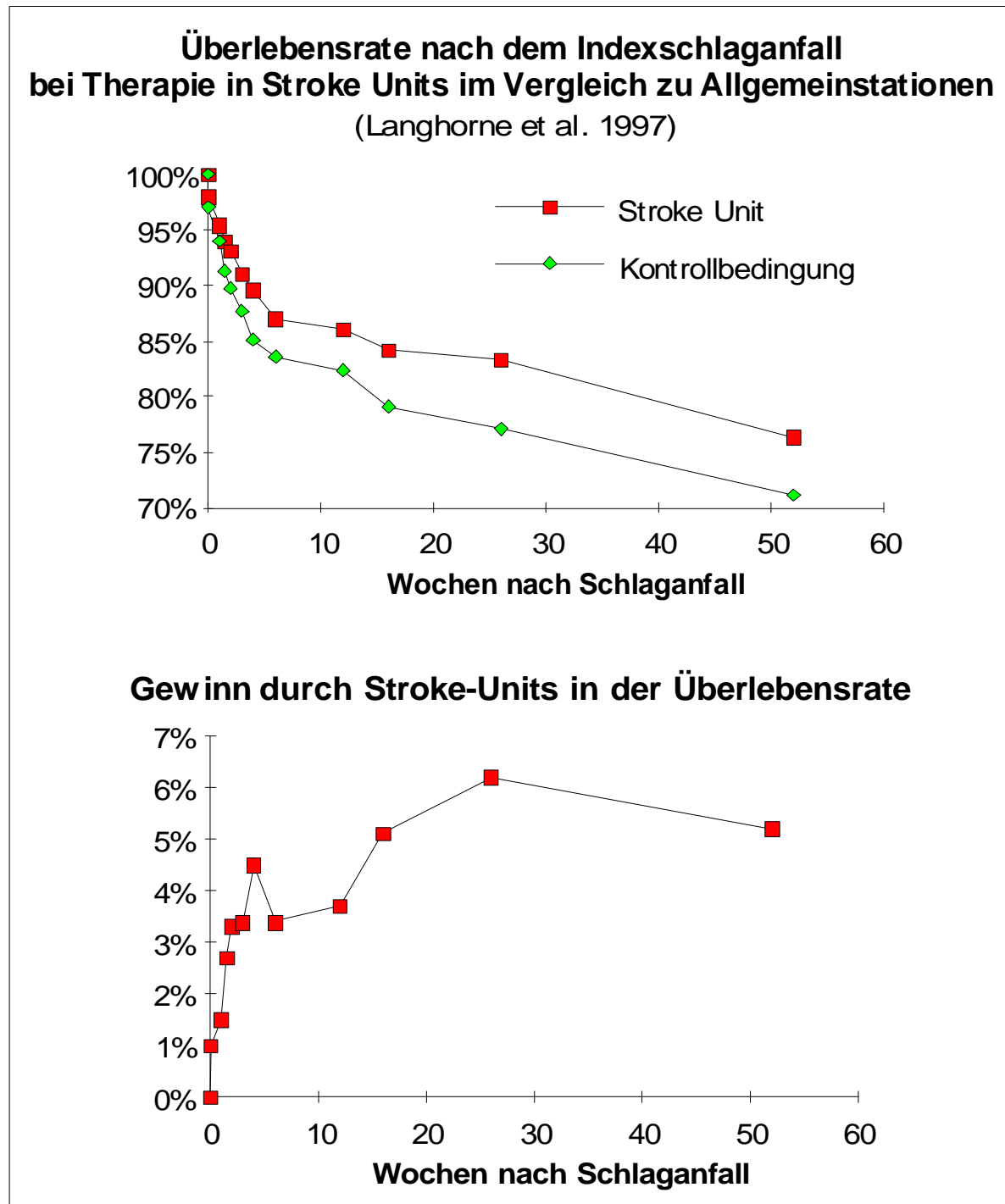


Abbildung 31: Kumulative Überlebensrate nach Schlaganfall in Abhängigkeit von der seit dem Schlaganfall vergangenen Zeit (oben) und durch Behandlung in Stroke Units erzielter Gewinn (unten) [Langhorne, 1997]. In diese Analyse gingen nur Daten aus 14 Studien ein. Das Gesamtkollektiv belief sich auf  $n=2463$ , die Größe der beiden Teilkollektive ist der Publikation nicht zu entnehmen.

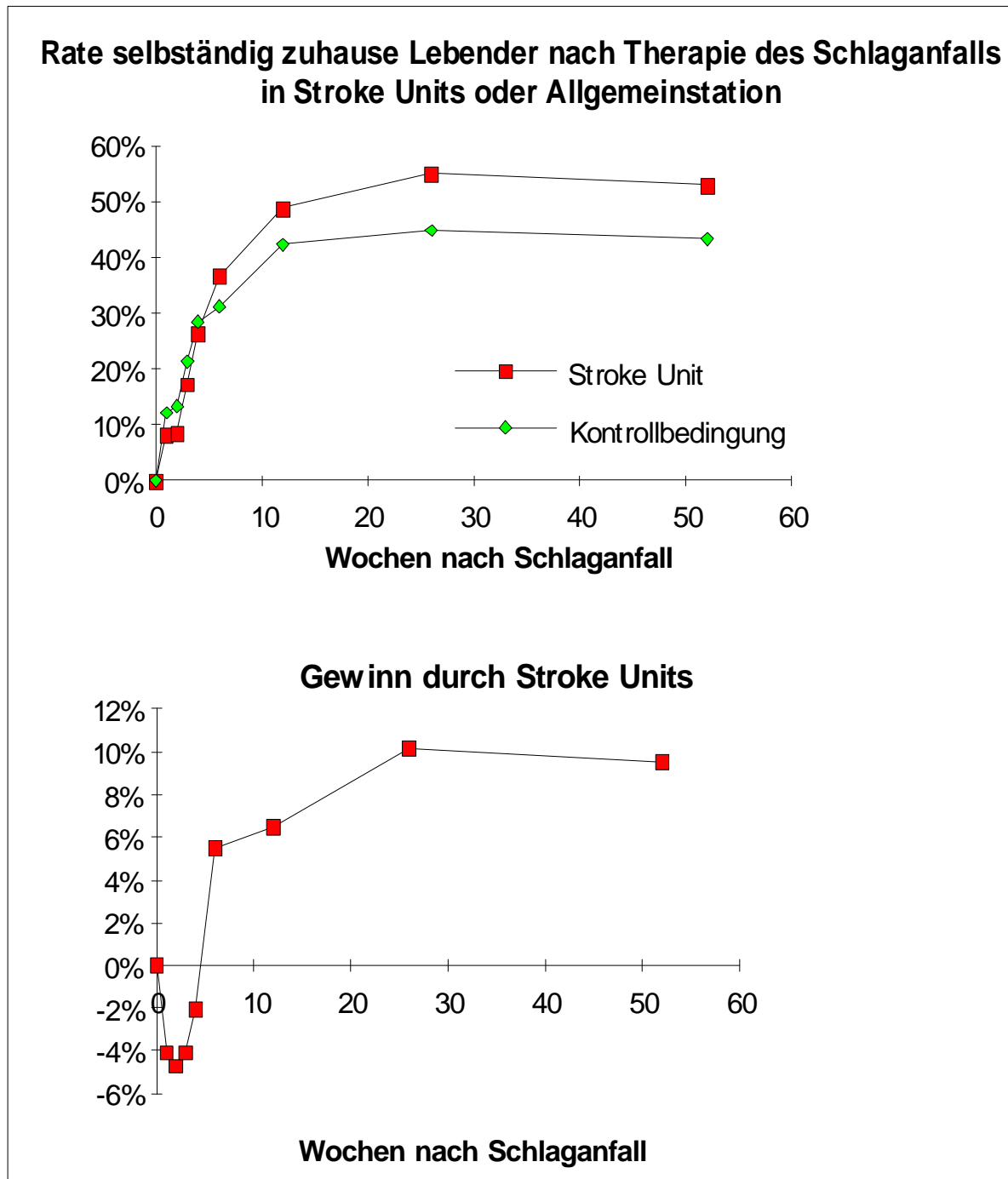


Abbildung 32: Kumulative Rate außerhalb von Institutionen Lebender nach Schlaganfall in Abhängigkeit von der seit dem Schlaganfall vergangenen Zeit (oben) und durch Behandlung in Stroke Units erzielter Gewinn (unten) [Langhorne, 1997]. In diese Analyse gingen nur Daten aus 14 Studien ein. Das Gesamtkollektiv belief sich auf  $n=2770$ , die Größe der beiden Teilkollektive ist der Publikation nicht zu entnehmen.

## Review

***Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 1999. Oxford: Update Software***

### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um einen systematischen Review vom Typ einer quantitativen Metaanalyse, nämlich die erneute Erweiterung der Datenbasis um zwei Datensätze [Hankey et al., 1995; Ronning & Guldvog, 1998] des vorherigen von dieser Arbeitsgruppe erstellten Reviews [Counsell et al., 1997]. Dieser Metaanalyse liegt die wissenschaftliche Literatur der Jahre 1962 bis Juni 1998 zugrunde.

### b) Fragestellung

Ziel dieser Metaanalyse war, die Ergebnisse der vorherigen Metaanalysen [Langhorne et al., 1993; Counsell et al., 1997] anhand einer erweiterten und aktualisierten Datenbasis zu bestätigen und über die Sterblichkeit hinausgehend auch die Rate des Bedarfs an institutioneller Hilfe sowie die Rate der Selbständigkeit der Kranken nach Schlaganfallsbehandlung in spezialisierten Stroke Units im Vergleich zu einer allgemeinmedizinischen Behandlung zu bestimmen. Hierbei wurden erneut auch Subgruppen von Patienten (nach Alter und Schweregrad) darauf geprüft, ob sie bevorzugt auf die eine oder andere Intervention respondieren.

### c) Methodik

Die Autoren identifizierten die Publikationen wie in den früheren Reviews (s.o.) beschrieben. Dies gilt auch für die Ein- und Ausschlußkriterien für die Primärstudien. Wiederum wurden auch nicht publizierte Daten und Informationen berücksichtigt.

### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Analysen über jetzt 20 Datensätze bestätigen die beiden früheren Metaanalysen dahingehend, daß frührehabilitativ spezialisierte Stroke Units unabhängig vom Alter der Patienten und vom Schweregrad des Schlaganfalls dann im Vergleich zur nicht spezialisierten Behandlung günstigere Behandlungsergebnisse bezüglich Überlebensrate, Behinderungsgrad und Selbständigkeit erzielen, wenn die Behandlung mehrere Wochen dauert.

### e) Beurteilung

Die Ergebnisse sprechen dafür, daß eine auf die spezifischen rehabilitativen Bedürfnisse von Schlaganfallspatienten spezialisierte Stroke Unit die Prognose im Vergleich zu nicht-spezialisierter Behandlung verbessert.

Methodologisch ist fragwürdig, daß bei nur geringem Zuwachs der Datenbasis erneut eine Metaanalyse gerechnet wird, ohne das Signifikanzniveau für die inzwischen vielfachen Vergleiche zu adjustieren und das Problem der multiplen Vergleiche zu diskutieren. Diese Metaanalyse liefert nur scheinbar neuen Erkenntnisgewinn, da die Ergebnisse entscheidend von den bereits in den vorhergehenden Metaanalysen berücksichtigten Datensätzen geprägt werden. Außerdem ist nicht nachzuvollziehen, warum in der Publikation Studien ausgewiesen werden, von denen noch keine Daten vorliegen und also auch keine Daten in die Metaanalyse eingehen konnten.

#### **C.5.1.4 Neue randomisierte kontrollierte Studien**

***Laursen SO, Henriksen IO, Dons U, Jacobsen B, Gundertofte L: Intensiv apopleksirehabilitering--et kontrolleret pilotstudie. (Intensive rehabilitation after apoplexy - a controlled pilot study). Ugeskrift For Laeger 157:1996-1999, 1995***

##### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der Patienten einer Stroke Unit mit denen einer parallel rekrutierenden allgemeinmedizinischen Station verglichen wurden.

##### b) Fragestellung

Soweit aus dem Abstract zu entnehmen (nur das Abstract ist in englischer Sprache), ging es um die Wirksamkeit der Bobath-Methode (einer krankengymnastischen Behandlungsmethode) als Spezifikum der Stroke Unit.

##### c) Methodik

In einem randomisierten kontrollierten Parallelgruppen-Design wurden Schlaganfallpatienten auf der Stroke Unit oder auf einer allgemeinmedizinischen Station behandelt. Als Outcome-Maße wurden in einer Nachbeobachtungsphase von 6 Monaten Mortalität, Behinderungsgrad, Entlassungsstatus, Verweildauer erfaßt.

##### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Patienten der Stroke Unit unterschieden sich in der Verweildauer, der Mortalität oder im Behinderungsgrad nicht von der Vergleichsgruppe. Die Autoren [Laursen et al., 1995] interpretieren ihren Befund dahingehend, daß eine verbesserte Organisation allgemeinmedizinischer Stationen zu einem therapeutischen Gewinn für die Kranken führen könnte, ohne daß es der spezifischen Bedingungen einer Stroke Unit bedürfte.

### e) Beurteilung

Soweit die Sprachbarriere eine Beurteilung zuläßt, gibt diese Studie Hinweise, daß eher die Organisation der Behandlung von Schlaganfallskranken als die technische und personelle Ausstattung zum Erfolg von Stroke Units beitragen. Die Daten dieser Studie gingen in die letzte Metaanalyse der Cochrane Collaboration [Stroke Unit Trialists' Collaboration, 1999] ein.

***Indredavik B, Slørdahl SA, Bakke RPT, Rokseth R, Håheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. Stroke 28:1861-1866, 1997***

### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um eine Nachuntersuchung von Patienten einer randomisierten kontrollierten Studie [Indredavik et al., 1991], in der Patienten einer Stroke Unit mit denen einer parallel rekrutierenden allgemeinmedizinischen Station verglichen worden waren.

### b) Fragestellung

Es sollte die Hypothese geprüft werden, daß die Behandlung von Schlaganfallspatienten in einer Stroke Unit im Vergleich zur nicht-spezialisierten Behandlung langfristig (nämlich auch noch nach 5 Jahren) das Outcome günstig beeinflusst.

### c) Methodik

Die Patienten einer Studie [Indredavik et al., 1991] mit randomisiertem, kontrolliertem Parallelgruppen-Vergleich, die auf einer Stroke Unit oder auf einer allgemeinmedizinischen Station behandelt worden waren, wurden 5 Jahre  $\pm$  3 Monate nach dem Schlaganfall nachuntersucht. Die Nachuntersuchungen erfolgten durch eine Krankenschwester, der die jeweilige Zuordnung der Kranken unbekannt war. Als Outcome-Maße wurden in der Nachbeobachtung Mortalität, Leben außerhalb von Institutionen und funktionelle Defizite (Barthel-Index) erfaßt.

### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Patienten der Stroke Unit hatten in allen drei Outcome-Maßen ihren Vorteil signifikant bewahrt. Beide Gruppen hatten sich in der Mortalität innerhalb der ersten 6 Wochen signifikant unterschieden. Dieser Unterschied wurde beibehalten. In der Zeit zwischen 6 Wochen und 5 Jahren nach dem Schlaganfall war die Mortalität in beiden Gruppen vergleichbar. Die Autoren [Indredavik et al., 1997] interpretieren ihren Befund als Hinweis auf eine langfristige Verbesserung durch Behandlung in Stroke Units der Überlebensrate, Selbständigkeitsrate und Funktionstüchtigkeit.

#### e) Beurteilung

Der Studie ist nicht zu entnehmen, inwieweit bei den statistischen Analysen das Signifikanzniveau für die multiplen Vergleiche korrigiert wurde. Bedeutsamer aber ist, daß diese Studie nur scheinbar einen langfristigen Vorteil der Stroke Units beweist: Tatsächlich haben die Patienten "nur" frühzeitig nach dem Schlaganfall bestehende Vorteile über die Zeit mitgenommen. Es ist plausibel, daß ein früh günstiger Gesundheitszustand der beste Prädiktor auch für einen künftig günstigen Gesundheitszustand ist. Von einer spezifischen Langzeitwirkung der Behandlung in Stroke Units wäre nur dann auszugehen, wenn die Unterschiede zwischen den Gruppen zunehmen. Dies wäre sehr wohl denkbar, indem z.B. die Behandlung in einer Stroke Unit zu einer besseren Compliance der Patienten mit der medikamentösen Sekundärprävention führen könnte. Dies ist nicht belegt.

***Indredavik B, Bakke F, Slørdahl SA, Rokseth R, Håheim LL: Stroke unit treatment improves long-term quality of life: a randomized controlled trial. Stroke 29:895-899, 1998***

#### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um die Sekundäranalyse [Indredavik et al., 1997] einer Nachuntersuchung von Patienten einer randomisierten kontrollierten Studie [Indredavik et al., 1991], in der Patienten einer Stroke Unit mit denen einer parallel rekrutierenden allgemeinmedizinischen Station verglichen worden waren.

#### b) Fragestellung

Es sollte die Hypothese geprüft werden, daß die Behandlung von Schlaganfallspatienten in einer Stroke Unit im Vergleich zur nicht-spezialisierten Behandlung langfristig (nämlich auch noch nach 5 Jahren) die Lebensqualität günstig beeinflusst.

#### c) Methodik

Die Patienten einer Studie [Indredavik et al., 1991] mit randomisiertem kontrolliertem Parallelgruppen-Vergleich, die auf einer Stroke Unit oder auf einer allgemeinmedizinischen Station behandelt worden waren, wurden 5 Jahre  $\pm$ 3 Monate nach dem Schlaganfall nachuntersucht. Die Nachuntersuchungen erfolgten durch eine Krankenschwester, der die jeweilige Zuordnung der Kranken unbekannt war. Die Outcome-Maße Mortalität, Leben außerhalb von Institutionen und funktionelle Defizite (Barthel-Index) wurden anderen Orts [Indredavik et al., 1997] publiziert. Während der Nachuntersuchung wurde auch die Lebensqualität mit verschiedenen Instrumenten erfaßt, u.a. mit dem Nottingham Health Profile.

#### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die nach der ursprünglichen Studie noch lebenden Patienten der Stroke Unit hatten signifikant höhere Scores als die auf einer nicht-spezialisierten Station Behandelten, was die Autoren [Indredavik et al., 1998] als (erstmaligen) Hinweis auf eine höhere Lebensqualität interpretieren.

#### e) Beurteilung

Auch dieser Sekundäranalyse ist nicht zu entnehmen, inwieweit bei den statistischen Analysen das Signifikanzniveau für die multiplen Vergleiche korrigiert wurde. Bedeutsamer aber ist, daß diese Studie nur scheinbar einen langfristigen Vorteil der Stroke Units beweist: Tatsächlich haben die Patienten "nur" frühzeitig nach dem Schlaganfall bestehende Vorteile über die Zeit mitgenommen. Es ist plausibel, daß ein früh günstiger Gesundheitszustand der beste Prädiktor auch für einen künftig günstigen Gesundheitszustand ist, und daß geringere neurologische Defizite ein guter Prädiktor für höhere Lebensqualität im Sinne einer inversen Korrelation zwischen beiden Parametern ist. Insofern ist nicht auszuschließen, daß der Befund redundant ist. Von einer spezifischen Wirkung auf die Lebensqualität wäre nur auszugehen, wenn sich dieser Parameter unabhängig von den z.B. neurologischen Defiziten entwickeln würde. Dies wurde nicht geprüft.

***Ronning OM, Guldvog B: Stroke units versus general medical wards, I: twelve- and eighteen-month survival: a randomized, controlled trial. Stroke 29:58-62, 1998***

#### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um eine quasi-randomisierte, kontrollierte Studie, in der Schlaganfallpatienten entsprechend ihres Geburtsdatums einer Stroke Unit oder einer parallel rekrutierenden allgemeinmedizinischen Station desselben Krankenhauses zugeordnet wurden.

#### b) Fragestellung

Es sollte die Hypothese geprüft werden, daß auch die Kurzzeit-Behandlung von Schlaganfallpatienten in einer Stroke Unit im Vergleich zur nicht-spezialisierten Behandlung nach einem Jahr einen Vorteil in der Überlebensrate erbringt. Außerdem sollte geprüft werden, ob ggf. der Vorteil "nur" aus der Vermeidung von Todesfällen während des stationären Aufenthaltes resultiert, oder ob Stroke Units über die Entlassung aus der Stroke Unit hinaus wirken.

### c) Methodik

Die Patienten wurden entsprechend ihres Geburtsdatums den beiden Behandlungsbedingungen zugeordnet. Die Daten seien prospektiv und zum Teil auch retrospektiv aus den Krankengeschichten gesammelt worden. Eingeschlossen wurden nur Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der klinischen Symptome und älter als 59 Jahre. Patienten mit Rückbildung der Symptome innerhalb von 24 Stunden wurden ausgeschlossen. Abhängige Variable war der Tod.

### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Patienten der Stroke Unit hatten eine signifikant höhere Überlebensrate als die nicht-spezialisiert Behandelten. Dieser Vorteil war einer geringeren Mortalität in den ersten 10 Tagen zuzuschreiben. Die Subgruppe der Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall profitierte am meisten. Als Erklärung bieten die Autoren [Ronning & Guldvog, 1998] eine frühere Mobilisierung der Patienten in der Stroke Unit an.

### e) Beurteilung

Die Studie könnte als adäquat randomisierter Parallelgruppenvergleich gewertet werden, wenn nicht unklar wäre, wie eine retrospektive Randomisierung gelingen kann. Insofern bietet sie nur unterstützende Evidenz dafür, daß auch in der Routineanwendung die Behandlung in Stroke Units einen Gewinn verspricht. Von besonderem Interesse ist, daß der Gewinn vornehmlich in den ersten Tagen nach Schlaganfall erzielt wurde.

***Ronning OM, Guldvog B: Stroke unit versus general medical wards, II: neurological deficits and activities of daily living: a quasi-randomized controlled trial. Stroke 29:586-590, 1998***

### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um eine quasi-randomisierte, kontrollierte Studie, in der Schlaganfallpatienten entsprechend ihres Geburtsdatums einer Stroke Unit oder einer parallel rekrutierenden allgemeinmedizinischen Station desselben Krankenhauses zugeordnet wurden.

### b) Fragestellung

Es sollte die Hypothese geprüft werden, daß auch die Kurzzeit-Behandlung von Schlaganfallpatienten in einer Stroke Unit im Vergleich zur nicht-spezialisierten Behandlung nach einem Jahr einen Vorteil in der Überlebensrate erbringt. Außerdem sollte geprüft werden, welche Komponenten ggf. den Vorteil der in der Stroke Unit Behandelten erklären könnten.



### c) Methodik

Die Patienten wurden entsprechend ihres Geburtsdatums den beiden Behandlungsbedingungen zugeordnet. Die Daten seien prospektiv gesammelt worden. Eingeschlossen wurden nur Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der klinischen Symptome und älter als 59 Jahre. Patienten mit Rückbildung der Symptome innerhalb von 24 Stunden wurden ausgeschlossen. Abhängige Variable war der Tod. Ein nicht spezifizierter Teil der Patienten war auch in eine anderenorts publizierte Studie [Ronning & Guldvog, 1998] dieser Arbeitsgruppe einbezogen worden (die beiden Publikationen unterscheiden sich in den Fallzahlen und der Nachbeobachtungszeit).

### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Patienten der Stroke Unit hatten im Nachbeobachtungszeitraum von 7 Monaten eine nicht-signifikant höhere Überlebensrate als die nicht-spezialisiert Behandelten. Dieser Vorteil war einer geringeren Mortalität in den ersten 10 Tagen zuzuschreiben. Als mögliche Erklärungen für den (nicht-signifikanten) Vorteil der Stroke Unit fanden die Autoren [Ronning & Guldvog, 1998] eine frühere Mobilisierung der Patienten, eine frühere und großzügigere Verordnung von Aspirin, eine großzügigere parenterale Flüssigkeitssubstitution und eine großzügigere Verordnung von Antibiotika in der Stroke Unit an.

### e) Beurteilung

Die Studie könnte als adäquat randomisierter Parallelgruppenvergleich gewertet werden, wenn nicht unklar wäre, inwieweit sie durch Patienten der anderen Studie [Ronning & Guldvog, 1998] kontaminiert war und wie einer "selection bias" vorgebeugt wurde. Insofern bietet sie nur unterstützende Evidenz dafür, daß auch in der Routineanwendung die Behandlung in Stroke Units einen Gewinn verspricht. Die möglichen Wirkfaktoren der Stroke Unit sind von großem Interesse, wobei die Studie diesbezüglich nur als Hypothesen-generierend gewertet werden kann. Die Daten dieser Studie gingen in die letzte Metaanalyse der Cochrane Collaboration [Stroke Unit Trialists' Collaboration, 1999] ein.

## C.5.1.5 Nicht randomisierte Studien

***Dokumentation zur Stroke Unit im Saarland. Medizinischer Dienst der Krankenkassen im Saarland, Dr. G. Drumm, im Auftrag der saarländischen Krankenkassen, Saarbrücken, März 1998***

## a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um eine katamnestiche Nachuntersuchung der Outcomes von Patienten, die wegen Schlaganfalls in drei Krankenhäusern des Saarlandes stationär behandelt worden waren, von denen zwei explizit eine Stroke Unit vorhielten. Methodisch wäre die Untersuchung als Anwendungsbeobachtung aufzufassen.

## b) Fragestellung

Lassen sich in der Routineversorgung Unterschiede der Outcomes zwischen Patienten, die in einer spezialisierten Stroke Unit behandelt wurden, und in nicht spezialisierten Krankenhäusern behandelten Schlaganfallspatienten erkennen?

## c) Methodik

Die mitwirkenden drei Kliniken meldeten in definierten, sich nicht überlappenden Zeiträumen alle aufgenommenen Schlaganfallspatienten namentlich an den Medizinischen Dienst der Krankenversicherung. Die Patienten wurden schriftlich zur Mitarbeit an dieser Nachuntersuchung eingeladen. Sie wurden entweder in ihrer häuslichen Umgebung (80%) oder in den Räumen des Medizinischen Dienstes im Mittel nach 92, 104 bzw. 164 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus nachuntersucht. Die Patienten einer der Kliniken wurden darüber hinaus erneut nach ca. einem Jahr untersucht.

## d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Wesentliche Kennzahlen der Untersuchung sind in Tabelle 11 zusammengestellt:

*Tabelle 11: Einige Kennzahlen der Erhebung des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung des Saarlandes zur Frage der Wirkung von Stroke Units in drei Krankenhäusern*

Klinik	1	2	3
Stroke Unit?	ja	ja	nein
gemeldet und angeschrieben	179	216	131
Anteil am Gesamtkollektiv	34,0%	41,1%	24,9%
Verweildauer in der Stroke Unit [Tage]	3,6	3,2	-
Gesamtverweildauer im Krankenhaus [Tage]	10,8	13,6	17,8
keine Rückantwort des Patienten	67	74	47
Ablehnung der Nachuntersuchung	26	23	20
verstorben	15	25	8
unbekannt verzogen	7	13	0
nicht gesetzlich versichert	10	2	11
nachuntersucht absolut	54	79	45
nachuntersucht %	30,2%	36,6%	34,4%
Nachuntersuchung nach Tagen	104	164	92
annähernd verlässliche Aussagen zum Outcome bei	38,5%	48,1%	40,5%

Die Autorin kommt unter kritischer Würdigung der methodischen Probleme dieser naturalistischen Untersuchung zu dem Ergebnis, daß sich keine Hinweise für bessere Outcomes von Patienten, die in einer Stroke Unit behandelt wurden, im Vergleich zu auf einer nicht-spezialisierten Station behandelten Kranken ergaben.

#### e) Beurteilung

Die methodischen Probleme dieser Untersuchung liegen auf der Hand und werden von der Autorin kritisch diskutiert: Es konnte keine randomisierte Zuordnung zu den Behandlungsbedingungen erfolgen. Außerdem aber und schwerer wiegend ist die Erfassungsrate mit unter 40% begrenzt. Schließlich waren eine Reihe von hier nicht kommentierten Daten lückenhaft. Die Untersuchung erlaubt keine Aussage zur Wirksamkeit von Stroke Units abgesehen davon, daß von (den untersuchten) Stroke Units für die Patienten keine Gefahren auszugehen scheinen. Immerhin stellt sich aber die Frage, wie groß die Effektstärke der besonderen Wirksamkeit von Stroke Units ist. Jedenfalls scheint sie nicht genügend groß zu sein, um sich hier aus der Fehlervarianz herauszuheben.

**Häussler B, Mall W: Schlaganfallversorgung in Rheinland-Pfalz. Teil 2: Analyse von Behandlungsverläufen. Schriftenreihe "Gesundheitswesen / Gesundheitsberichterstattung des Ministeriums für Arbeit, Soziales und Gesundheit Rheinland Pfalz, Mainz 1995**

#### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um eine prospektive, unverblindete Untersuchung aller wegen akuten Schlaganfalls in vier Krankenhäusern (je ein Krankenhaus der Schwerpunkt-, Regel-, Grundversorgung und ein Fachkrankenhaus) des Landes Rheinland-Pfalz im Zeitraum von Mai 1993 bis Februar 1995 stationär behandelten Kranken über insgesamt 12 Monate.

#### b) Fragestellung

Die Untersuchung galt im wesentlichen der Frage, welche Therapieformen die Schlaganfallskranken tatsächlich erhalten (Prozeßqualität). Außerdem wurden die Outcomes nach 12 Monaten erfaßt.

#### c) Methodik

Die Kriterien für die Auswahl der mitwirkenden vier Kliniken werden nicht beschrieben. Innerhalb der vier Kliniken wurden alle wegen akuten Schlaganfalls aufgenommenen Patienten erfaßt. Etwa 80% konnten in die einjährige Verlaufsuntersuchung einbezogen werden.

#### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Outcomes werden nur für das Gesamtkollektiv (n=316) der in den vier Krankenhäusern behandelten Patienten berichtet. 29% waren innerhalb der einjährigen Nachbeobachtungsphase verstorben. Ca. 75% der überlebenden und nachuntersuchten Patienten benötigten nach einem Jahr regelmäßige Hilfe. 95% lebten aber in ihrer eigenen Wohnung. Nur ca. 29% der zuvor Erwerbstätigen hatten ihre Arbeit wieder aufgenommen.

Nur bis zu 55% der Kranken wurden - bei erheblicher Variabilität - im Krankenhaus krankengymnastisch behandelt. Logopädische Therapie wurde nur in zwei der Krankenhäuser durchgeführt, insgesamt bei 12% der Kranken. Ergotherapie fand während der Akutbehandlung nur in einem einzigen Patienten statt. Je älter die Patienten waren, desto seltener folgten auf die Akutbehandlung rehabilitative Maßnahmen, im Alter über 65 Jahre bei weniger als 50%.

Das die Erhebung verantwortende Ministerium schlußfolgert, daß Verbesserungsbedarf bestehe.

#### e) Beurteilung

Die Untersuchung trägt zur Frage der Wirksamkeit von Stroke Units nichts bei, da keine Stroke Units untersucht wurden. Die Untersuchung wird dennoch referiert, da sie darauf hinweist, daß auch Einzelkomponenten der frührehabilitativen Methodik von Stroke Units in der deutschen Behandlungsrealität zumindest nicht flächendeckend (in den hier ausgewählten Krankenhäusern ausgesprochen lückenhaft) angewendet werden. Darüber hinaus macht die Erhebung deutlich, daß auch in der Nachbehandlung Mängel bestehen.

***Gompertz P, Pound P, Briffa J, Shah E: How useful are non-random comparisons of outcomes and quality of care in purchasing hospital stroke services? Age and Aging 24: 137-141, 1995***

#### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, prospektive Beobachtungsstudie.

#### b) Fragestellung

Lassen sich in der Routineversorgung Unterschiede der Outcomes zwischen Patienten, die in einer spezialisierten Stroke Unit behandelt wurden, und in nicht spezialisierten Krankenhäusern behandelten Schlaganfallspatienten erkennen?

### c) Methodik

Die Outcomes nach 6 Monaten der Schlaganfallspatienten zweier benachbarter Distrikte im Osten von London wurden miteinander verglichen, wobei dem einen Distrikt eine Stroke Unit zur Verfügung stand, dem anderen nicht. Die Zuordnung erfolgte also entsprechend des Wohnortes der Kranken. Neben verschiedenen Outcome-Maßen (Mortalität, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), Behinderungsgrad (Barthel-Index), Depressivität) wurde die Patientenzufriedenheit erfaßt.

### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Zwischen beiden Kollektiven ergaben sich keine bedeutsamen Unterschiede. Die Autoren [Gompertz et al., 1995] warnen, aus einem solchen nicht-randomisierten Vergleich Schlußfolgerungen für den Bedarf an Stroke Units zu ziehen.

### d) Beurteilung

Die methodischen Probleme dieser Untersuchung liegen auf der Hand und werden von den Autoren [Gompertz et al., 1995] kritisch diskutiert: Die Untersuchung erlaubt keine Aussage zur Wirksamkeit von Stroke Units abgesehen davon, daß von (der hier untersuchten) Stroke Unit für die Patienten keine Gefahren auszugehen scheinen. Immerhin stellt sich aber die Frage, wie groß die Effektstärke der besonderen Wirksamkeit von Stroke Units ist. Jedenfalls scheint sie nicht genügend groß zu sein, um sich hier aus der Fehlervarianz herauszuheben.

**Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Larsen K, Hübbe P, Skyhøj Olsen T: The effect of a stroke unit: reductions in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay, and cost. A community-based study. Stroke 26: 1178-1182, 1995**

### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, prospektive Beobachtungsstudie.

### b) Fragestellung

Lassen sich in der Routineversorgung Unterschiede der Outcomes zwischen Patienten, die in einer spezialisierten Stroke Unit behandelt wurden, und in nicht spezialisierten Krankenhäusern behandelten Schlaganfallspatienten erkennen?

### c) Methodik

Die Outcomes nach 6 und 12 Monaten der Schlaganfallspatienten zweier benachbarter Gemeinden in Kopenhagen wurden miteinander verglichen, wobei der einen Gemeinde eine Stroke Unit zur Verfügung stand, der anderen nicht. Die Zuordnung erfolgte also entsprechend des Wohnortes der Kranken. Neben verschiedenen Out-

come-Maßen (Mortalität, Entlassungsstatus) wurde die Verweildauer erfaßt als Surrogatparameter für die Behandlungskosten.

#### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Patienten der Stroke Unit hatten eine hochsignifikant geringere Mortalität im Hospital sowie nach 6 und 12 Monaten. Sie wurden hochsignifikant häufiger nach Hause entlassen und ihre Verweildauer im Hospital war um 30% geringer. Die Autoren [Jorgensen et al., 1996; Jorgensen et al., 1995] interpretieren ihren Befund als Bestätigung der Metaanalyse [Langhorne et al., 1993] in der Routineversorgung.

#### e) Beurteilung

Da es sich um einen nicht-randomisierten, sondern allein geographischen Vergleich handelt, erlaubt die Studie keine definitive Aussage zur Wirksamkeit von Stroke Units. Immerhin war hier anscheinend die Power (Fallzahl) im Vergleich zur Effektstärke hinreichend groß und die multivariate statistische Analyse geeignet, um die Ergebnisse randomisierter Studien zu replizieren, so daß die Studie als unterstützende Evidenz gewertet werden kann.

***Egido JA, Gonzalez Gutierrez JL, Varela de Seijas E: Experiencia de una Unidad de Ictus en el Hospital Clinico de Madrid. (The stroke unit a the Clinical Hospital in Madrid). Revista De Neurologia 23:381-384, 1995***

#### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, prospektive Beobachtungsstudie.

#### b) Fragestellung

Lassen sich in der Routineversorgung Unterschiede der Outcomes zwischen Patienten, die in einer spezialisierten Stroke Unit behandelt wurden, und in nicht spezialisierten Krankenhäusern behandelten Schlaganfallspatienten erkennen?

#### c) Methodik

Die Outcomes nach 12 Monaten der Schlaganfallspatienten zweier benachbarter Regionen in Madrid wurden miteinander verglichen, wobei der einen Gemeinde eine Stroke Unit zur Verfügung stand, der anderen nicht. Die Zuordnung erfolgte also entsprechend der Wohnadresse der Kranken. Neben verschiedenen Outcome-Maßen (Mortalität, Entlassungsstatus) wurde die Verweildauer erfaßt.

#### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Patienten der Stroke Unit hatten eine hochsignifikant geringere Mortalität nach 12 Monaten. Sie wurden hochsignifikant häufiger nach Hause entlassen und ihre Ver-

weildauer im Hospital war signifikant geringer. Die Autoren [Egido et al., 1995] interpretieren ihren Befund als Beleg für die Wirksamkeit von Stroke Units.

#### e) Beurteilung

Da es sich um einen nicht-randomisierten, sondern allein geographischen Vergleich handelt, erlaubt die Studie keine definitive Aussage zur Wirksamkeit von Stroke Units. Immerhin war hier anscheinend Effektstärke der Behandlung in der Stroke Unit hinreichend groß im Vergleich zur Fehlervarianz, um die Ergebnisse randomisierter Studien zu replizieren, so daß die Studie als unterstützende Evidenz gewertet werden kann.

***Duncan G, Ritchie LC, Jamieson DM, McLean MA: Acute stroke in South Ayrshire: comparative study of pre and post stroke units. Health Bull Edinb 53:159-166, 1995***

#### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Beobachtungsstudie mit einer historischen Vergleichsgruppe.

#### b) Fragestellung

Lassen sich in der Routineversorgung Unterschiede der Outcomes zwischen Patienten, die in einer spezialisierten Stroke Unit behandelt wurden, und in nicht spezialisierten Krankenhäusern behandelten Schlaganfallspatienten erkennen?

#### c) Methodik

Die Gelegenheit der Eröffnung einer Stroke Unit wurde genutzt, um deren Wirkung im Vergleich zu einer vorherigen Beobachtungsperiode zu prüfen. Für die historische Vergleichsgruppe wurden die Daten aus den Krankengeschichten extrahiert. Neben verschiedenen Outcome-Maßen (Mortalität, Behinderungsgrad, Entlassungsstatus) wurde die Verweildauer erfaßt.

#### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Patienten hatten zur Zeit der Verfügbarkeit der Stroke Unit eine geringere (22% versus 37.9%) Mortalität. Sie wurden aber nicht häufiger nach Hause entlassen und ihre Verweildauer im Hospital war nicht geringer. Die Autoren [Duncan et al., 1995] interpretieren ihren Befund als Beleg für die Wirksamkeit von Stroke Units in der Routineversorgung.

#### e) Beurteilung

Da es sich um einen nicht-randomisierten, sondern allein historischen Vergleich handelt, erlaubt die Studie keine definitive Aussage zur Wirksamkeit von Stroke Units. Immerhin kann die Studie als unterstützende Evidenz gewertet werden.

***Hinkle JL, Forbes E: Pilot project on functional outcome in stroke. Journal Of Neuroscience Nursing 28:13-18, 1996***

#### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Beobachtungsstudie, in der Patienten einer Stroke Unit mit denen einer parallel rekrutierenden allgemeinmedizinischen Station verglichen wurden.

#### b) Fragestellung

Lassen sich in der Routineversorgung Unterschiede der Outcomes zwischen Patienten, die in einer spezialisierten Stroke Unit behandelt wurden, und in nicht spezialisierten Krankenhäusern behandelten Schlaganfallspatienten erkennen?

#### c) Methodik

In einem nicht-randomisierten, aber quasi-experimentellen Design wurden Schlaganfallspatienten abhängig von der Zuweisung auf die Stroke Unit oder auf einer allgemeinmedizinischen Station aufgenommen. Als Outcome-Maße wurden Komplikationen, Behinderungsgrad, Entlassungsstatus, Verweildauer erfaßt.

#### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Patienten der Stroke Unit unterschieden sich in der Verweildauer (8 Tage versus 7 Tage) nicht von der Vergleichsgruppe. Die Besserungsrate der funktionellen Defizite war in der Stroke Unit signifikant größer. Die Autoren [Hinkle & Forbes, 1996] interpretieren ihren Befund als Hinweis auf die Wirksamkeit von Stroke Units in der Routineversorgung.

#### e) Beurteilung

Da es sich um einen nicht-randomisierten Vergleich mit erheblichen methodischen Mängeln handelt, erlaubt die Studie keine Aussage zur Wirksamkeit von Stroke Units. Immerhin gibt die Studie unterstützende Hinweise.



***Davenport RJ, Dennis MS, Warlow CP: Effect of correcting outcome data for case mix: an example from stroke medicine. British Medical Journal 312:1503-1505, 1996***

a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Beobachtungsstudie, in der die Schlaganfallpatienten einer Klinik vor Etablierung einer Stroke Unit mit denen im Jahr nach Etablierung der Stroke Unit verglichen wurden.

b) Fragestellung

Primäre Fragestellung war, ob sich in der Routineversorgung die Vorteile der Outcomes bei Patienten, die in einer spezialisierten Stroke Unit behandelt wurden, im Zeitvergleich bestätigen lassen. Angesichts der Bestätigung dieser Frage ergab sich die weitere Frage, inwieweit dieser Vorteil einen Artefakt unterschiedlicher Verteilung prognostisch relevanter Merkmale in beiden Kollektiven darstellen könnte.

c) Methodik

Alle Schlaganfallpatienten wurden prospektiv über einen Zeitraum von insgesamt 27 Monaten erfaßt, und zwar vor (n=216) bzw. nach (n=252) Eröffnung einer Stroke Unit. Der jeweilige Beobachtungszeitraum ist nicht angegeben. Die Patienten wurden nach 30 Tagen und nach 12 Monaten bezüglich des Überlebens und ggf. bezüglich des Ausmaßes der Behinderung befragt, entweder persönlich oder telefonisch oder brieflich. Die Unterschiede in den Outcomes wurden mit Hilfe multipler logistischer Regression für unterschiedliche Ausgangsbedingungen (demographische und medizinische) korrigiert.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die in der Stroke Unit behandelten Patienten hatten eine signifikant höhere Überlebensrate, waren seltener behindert und lebten häufiger Zuhause als vor Eröffnung der Stroke Unit behandelte Vergleichsgruppe. Die Signifikanzen gingen verloren, wenn Unterschiede beider Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht und medizinischen Bedingungen zur Zeit des Schlaganfallereignisses berücksichtigt wurden. Die Autoren [Davenport et al., 1996] wollen mit diesem Ergebnis unterstreichen, wie folgenschwere Fehlinformationen Krankenhausvergleiche auf der Ebene von Outcome-Maßen liefern können, wenn Unterschiede der Ausgangsbedingungen ignoriert werden.

e) Beurteilung

Da es sich um einen nicht-randomisierten prä-/post-Vergleich handelt, erlaubt die Studie keine Aussage zur Wirksamkeit oder Unwirksamkeit von Stroke Units. Immerhin liefert die Studie methodologische Hinweise, wie unterschiedliche Aus-

gangsbedingungen bezüglich prognostisch relevanter Merkmale Ergebnisse verfälschen können. Unterschiede in prognostischen Merkmalen können auch in Studien mit randomisierter Zuordnung verfälschend wirken.

Deshalb ist auch in randomisierten Studien und Metaanalysen der Einfluß solcher konfundierender Variablen zu kontrollieren.

***Berlit P, Popescu O, Klötzsch C, Diehl RR, Berg-Dammer E: Behandlung des akuten Schlaganfalls auf der Stroke Unit. Erste Erfahrungen mit einer akuten Stroke Unit in Deutschland. Nervenarzt 68: 122-128, 1997***

a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich einerseits um die Beschreibung von Ausstattung und Konzept der Stroke Unit der Neurologischen Klinik des Alfred-Krupp-Krankenhauses Essen und andererseits um eine Literaturübersicht über Stroke Units.

b) Fragestellung

Eine klare Fragestellung ist dem Manuskript nicht zu entnehmen. Ein ausgewiesenes Teilziel der Publikation ist die Mitteilung der Veränderungen der Verweildauern bei Vergleich eines Halbjahres vor und eines Halbjahres nach Eröffnung der Stroke Unit. Outcome-Parameter werden nicht mitgeteilt.

c) Methodik

Unter der Sektion Methoden werden keine Methoden der Datenerhebung beschrieben, sondern Ausstattung und Behandlungskonzept der Stroke Unit, die als neurologisch-intensivmedizinische Stroke Unit geführt wird, wobei aber Lysetherapien überwiegend auf der im Hause verfügbaren Intensivstation durchgeführt wurden.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die durchschnittliche Liegezeit auf der Stroke Unit habe 3.9 Tage betragen. Vor Eröffnung der Stroke Unit habe sich die Verweildauer in der neurologischen Klinik auf 15.8 Tage (n=203) belaufen, nach Eröffnung auf 12.9 Tage. Zur Effektivität von Stroke Units finden sich keine Ergebnisse und also keine Schlußfolgerungen.

e) Beurteilung

Es wird der Anspruch erhoben, die Stroke Unit vermindere die Komplikationsrate bei Schlaganfällen, ohne daß dies durch Daten belegt wird (wenn es auch denkbar ist). Woraus die Verkürzung der Verweildauer resultierte, bleibt undiskutiert. In dieser Publikation werden keine Outcome-Parameter mitgeteilt. Die Publikation kann nichts zur Fragestellung der Wirksamkeit von Stroke Units beitragen.

### C.5.1.6 Konsensus-Dokumente

***Bogousslavsky J, Brott T, Diener H, et al: European strategies for early intervention in stroke. a report of an ad hoc consensus group meeting. Cerebrovasc Dis 6:315-324, 1996***

#### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um die Ergebnisse einer von einem pharmazeutischen Unternehmen (Janssen) unterstützten Konsensus-Konferenz [Bogousslavsky et al., 1996] von Experten.

#### b) Fragestellung

Welche Maßnahmen sind zu ergreifen, um für Schlaganfallpatienten den optimal erreichbaren therapeutischen Nutzen zu gewährleisten?

#### c) Methodik

Zur Methodik der Zusammensetzung der Expertengruppe wie auch der Konsensfindung ist dem Papier nichts zu entnehmen. Es darf aber davon ausgegangen werden, daß es sich bei den Mitgliedern der Konsensus-Konferenz um international ausgewiesene Experten auf dem Gebiet der klinischen Schlaganfallsforschung handelt.

#### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

- ◆ Das Bewußtsein der Öffentlichkeit wie auch der Ärzteschaft und der Rettungsdienste müsse dafür geschärft werden, daß Schlaganfall ein Notfall ist;
- ◆ Ärzteschaft und Rettungsdienste seien speziell für den Umgang mit Schlaganfallskranken zu trainieren;
- ◆ Schlaganfallpatienten müßten innerhalb von 1 (maximal 3) Stunde im für dieses Krankheitsbild spezialisierten Krankenhaus eintreffen;
- ◆ ein therapeutischer Gewinn (durch Thrombolyse und/oder Neuroprotektion) sei nur in einem engen Zeitfenster von 3 Stunden nach Beginn der neurologischen Symptome zu erzielen;
- ◆ die für Schlaganfallskranke als adäquat zu fordernden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen seien in Leitlinien ("Protokollen") festzulegen;
- ◆ Schlaganfälle seien angesichts des belegten Gewinns (Bezugnahme auf [Langhorne et al., 1993]) in spezialisierten Stroke Units oder - als weniger gute Alternative - von spezialisierten, mobilen Stroke Teams zu behandeln;

◆ zur akuten Behandlung des Schlaganfalls sei folgende Infrastruktur vorzuhalten:

- Computertomographie verfügbar 24 h/Tag
- Neurologe verfügbar 24 h/Tag
- Neuroradiologe verfügbar 24 h/Tag
- Doppler-Sonographie verfügbar 24 h/Tag
- Monitoring der Vitalfunktionen 24 h/Tag (EKG, Sauerstoffsättigung, Blutdruck, Temperatur)
- Laborbereitschaft 24 h/Tag
- Neurochirurgischer Konsiliarius verfügbar nach Bedarf
- Kardiologischer Konsiliarius verfügbar nach Bedarf
- Angiographie möglich nach Bedarf
- spezialisiertes Pflegepersonal
- Logopäden
- Krankengymnasten
- Beschäftigungstherapeuten

#### e) Beurteilung

Die Konsensus-Gruppe stellt unter adäquater (hier nicht weiter auszuführender) Würdigung der Literatur einen Forderungskatalog auf. Für die geforderte intensivmedizinische Ausstattung von Stroke Units wird als Begründung die künftige (in Europa bisher nicht zugelassene) Therapiemöglichkeit der intravenösen Thrombolyse mit rekombinantem Plasminogenaktivator (rt-PA) sowie die mutmaßlich in der Zukunft verfügbaren neuroprotektiven Medikamente gegeben. Relativ zu diesem intensivmedizinischen Aspekt bleibt die Struktur "konventioneller" (wie in den Metaanalysen [Counsell et al., 1997; Langhorne et al., 1993] berücksichtigt) Stroke Units undiskutiert.

***Bogousslavsky J, Brott T, Diener H, et al: Optimizing intensive care in stroke: a European perspective. A report of an ad hoc consensus group meeting. Cerebrovasc Dis 7:113-126, 1997***

### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um die Ergebnisse einer von einem pharmazeutischen Unternehmen (Janssen) unterstützten Konsensus-Konferenz [Bogousslavsky et al., 1997] von Experten.

### b) Fragestellung

Die Expertengruppe hatte folgende Ziele:

- Definition der notwendigen organisatorischen Voraussetzungen, um frühes Eintreffen von Schlaganfallpatienten im Krankenhaus, frühe Diagnose und frühe Therapie zu erreichen;
- Definition kritischer Interventionen und zu monitorierender Parameter in den verschiedenen Stadien des Schlaganfalls;
- Definition des Bedarfs neurologisch-intensivmedizinischer Behandlung des Schlaganfalls.

### c) Methodik

Zur Methodik der Zusammensetzung der Expertengruppe wie auch der Konsensfindung ist dem Papier nichts zu entnehmen. Es darf aber davon ausgegangen werden, daß es sich bei den Mitgliedern der Konsensus-Konferenz um international ausgewiesene Experten auf dem Gebiet der klinischen Schlaganfallsforschung handelt.

### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

- ◆ Das Bewußtsein der Öffentlichkeit wie auch der Ärzteschaft und der Rettungsdienste müsse dafür geschärft werden, daß Schlaganfall ein Notfall ist;
- ◆ Ärzteschaft und Rettungsdienste seien speziell für den Umgang mit Schlaganfallskranken zu trainieren;
- ◆ Schlaganfallpatienten müßten innerhalb von 1 (maximal 3) Stunde im für dieses Krankheitsbild spezialisierten Krankenhaus eintreffen;
- ◆ ein therapeutischer Gewinn (durch Thrombolyse und/oder Neuroprotektiva wie Lubeluzol zur Rettung der Neuronen der Penumbra) sei nur in einem engen Zeitfenster von 3 Stunden nach Beginn der neurologischen Symptome zu erzielen;
- ◆ die für Schlaganfallskranke als adäquat zu fordernden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen seien in Leitlinien ("Protokollen") festzulegen;
- ◆ Schlaganfälle seien angesichts des belegten Gewinns (Bezugnahme auf [Langhorne et al., 1993]) in spezialisierten Stroke Units oder - als weniger gute Alternative - von spezialisierten, mobilen Stroke Teams zu behandeln;

- ◆ zur akuten Behandlung des Schlaganfalls sei folgende Infrastruktur vorzuhalten:
  - Computertomographie der 3. oder 4. Generation verfügbar 24 h/Tag
  - Magnetresonanztomographie verfügbar
  - Neurologe verfügbar 24 h/Tag
  - Neuroradiologe verfügbar 24 h/Tag
  - Doppler-Sonographie verfügbar 24 h/Tag
  - Monitoring der Vitalfunktionen 24 h/Tag (EKG, Sauerstoffsättigung, Blutdruck, Temperatur, Blutzucker)
  - Laborbereitschaft 24 h/Tag
  - Neurochirurgischer Konsiliarius verfügbar nach Bedarf
  - Kardiologischer Konsiliarius verfügbar nach Bedarf
  - Angiographie möglich nach Bedarf
  - spezialisiertes Pflegepersonal
  - Logopäden
  - Krankengymnasten
  - Beschäftigungstherapeuten
- ◆ eine Stroke Unit müsse selbst Beatmungsmöglichkeiten vorhalten oder auf eine Intensivstation zurückgreifen können;
- ◆ elektrokardiographisches Monitoring sei notwendig, da der unerwartete Herztod ("sudden death") zu den wesentlichen Todesursachen nach Schlaganfall gehöre, wobei der Schlaganfall selbst zu Arrhythmien disponiere.

#### e) Beurteilung

Die Konsensus-Gruppe stellt unter adäquater (hier nicht weiter auszuführender) Würdigung der Literatur einen Forderungskatalog auf. Für die geforderte intensivmedizinische Ausstattung von Stroke Units werden als Begründungen die künftige (in Europa bisher nicht zugelassene) Therapiemöglichkeit der intravenösen Thrombolyse mit rekombinantem Plasminogenaktivator (rt-PA) sowie die mutmaßlich in der Zukunft verfügbaren neuroprotektiven Medikamente gegeben, außerdem u.a. mit der Notwendigkeit intensivmedizinischer Überwachung, um kardialen Komplikationen begegnen zu können. Relativ zu diesem intensivmedizinischen Aspekt bleibt die

Struktur "konventioneller" (wie in den Metaanalysen [Counsell et al., 1997; Langhorne et al., 1993] berücksichtigt) Stroke Units undiskutiert. Die Experten [Bogousslavsky et al., 1997] konzедieren, daß "no formal data are available to show that ICU (intensive care unit) treatment of severe stroke patients is effective clinically and economically" (es gibt keine wissenschaftlichen Daten, die zeigen, daß intensivmedizinische Behandlung schwerer Schlaganfälle klinisch und ökonomisch effektiv ist). Intensivmedizinische Behandlung sei nur für eine Minderheit der Schlaganfallskranken notwendig.

Es ist denkbar, daß die Favorisierung intensivmedizinisch ausgestatteter Stroke Units mitgeprägt ist von dem Bestreben des die Experten-Konferenz unterstützenden pharmazeutischen Unternehmens, die Infrastruktur für die wissenschaftliche Erprobung von Neuroprotektiva und den künftigen flächendeckenden Einsatz des neuroprotektiven Medikamentes Lubeluzol, dessen Zulassung erhofft wird, zu schaffen.

***Neuroprotection as initial therapy in acute stroke. Third Report of an Ad Hoc Consensus Group Meeting. The European Ad Hoc Consensus Group. Cerebrovascular Diseases 8:59-72, 1998***

a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um die Ergebnisse einer Konsensus-Konferenz [Bogousslavsky et al., 1998] von Experten. Sponsoren sind für diese dritte Konsensus-Konferenz nicht genannt.

b) Fragestellung

Die Expertengruppe hatte sich folgende Fragen gestellt:

- Welche Auswirkungen wird die Zulassung von Neuroprotektiva auf die klinische Behandlung des akuten Schlaganfalls haben?
- Wie können Neuroprotektiva das Outcome der Patienten verbessern?
- Welche Patienten werden am ehesten von Neuroprotektiva profitieren?
- Wo liegen die Grenzen der neuroprotektiven Behandlung?

c) Methodik

Zur Methodik der Zusammensetzung der Expertengruppe wie auch der Konsensfindung ist dem Papier nichts zu entnehmen. Es darf aber davon ausgegangen werden, daß es sich bei den Mitgliedern der Konsensus-Konferenz um international ausgewiesene Experten auf dem Gebiet der klinischen Schlaganfallsforschung handelt.

#### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Konferenz beschäftigte sich schwerpunktmäßig mit sich abzeichnenden pharmakologischen (neuroprotektiven) Therapieoptionen des Schlaganfalls. Aus einer Literaturübersicht ergibt sich, daß sich von den verschiedenen pharmakodynamischen Prinzipien nur Lubeluzol, das die Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat hemmt, in den bisherigen klinischen Prüfungen bewährt hat. Alle anderen klinisch geprüften Prinzipien scheiterten an Wirkungslosigkeit oder unerwünschten Begleitwirkungen.

Soweit es Stroke Units betrifft, wird für die Behandlung des Schlaganfalls gefordert, kontinuierlich den Blutdruck, die arteriellen Blutgase, den Blutzucker und die Körpertemperatur zu messen. Zwar gebe es keine systematischen Studien, die belegen, daß dadurch das Outcome günstig beeinflusst werden könne, aber es gebe indirekte Hinweise (so wurde das Outcome unter einem Neuroprotektivum, das den Blutdruck senkte, verschlechtert). Ansonsten finden sich keine spezifischen Ausführungen zu Stroke Units.

#### e) Beurteilung

Die Konsensus-Konferenz widmete sich im wesentlichen pharmakologischen Fragen. Für die Sinnhaftigkeit der Forderung nach Monitorieren und entsprechendem Korrigieren der genannten physiologischen Parameter existieren einige Hinweise. So verschlechtern Blutdrucksenkung [Lees & Dyker, 1996] und Blutzuckererhöhung [Weir et al., 1997; Toni et al., 1995] und Arrhythmien [Friedman, 1994] das Outcome.

**Berlit P, Busse O, Diener HC, et al: Guidelines for the implementation of stroke units from the committee on stroke units of the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Empfehlungen für die Einrichtung von Schlaganfallspezialstationen ('Stroke Units'). Kommission "Stroke Units" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie). Aktuelle Neurologie 23:171-175, 1996**

#### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich anscheinend um die Ergebnisse einer Konsensus-Konferenz [Berlit et al., 1996], ohne daß dies spezifiziert würde.

#### b) Fragestellung

Formulierung von Empfehlungen für die apparative und personelle Ausstattung von Stroke Units entsprechend eines spezifischen, an deutsche Bedürfnisse angepaßten Konzeptes.



### c) Methodik

Zur Methodik der Zusammensetzung der Expertengruppe wie auch der Konsensfindung ist dem Papier nichts zu entnehmen. Die Expertengruppe ist durch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie autorisiert. Es darf davon ausgegangen werden, daß es sich bei den Mitgliedern der Konsensus-Konferenz um international ausgewiesene, deutsche Experten auf dem Gebiet der klinischen Schlaganfallsforschung handelt.

### d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Unter Bezugnahme auf eine Metaanalyse [Langhorne et al., 1993] wird die Wirksamkeit von Stroke Units mit primär rehabilitativem Ansatz als gegeben angesehen. "Keines dieser Konzepte wird hier angestrebt". ... "Über den Standard dieser Stroke Units verfügen derzeit in Deutschland bereits viele neurologische Akutkliniken. Es ist zu erwarten, daß eine spezialisierte Stroke Unit mit den Möglichkeiten eines Monitorings vitaler und neurologischer Parameter einem Teil der Schlaganfallpatienten in der Akutphase noch wesentlich mehr nützt. Neue, in Studien bereits erprobte Therapieverfahren wie die intraarterielle oder systemische Thrombolyse sowie in Zukunft auch unterschiedliche neuroprotektive Maßnahmen machen spezialisierte Schlaganfallstationen für die Akutphase notwendig".

Stroke Units des deutschen Konzepts seien an neurologischen Akutkliniken einzurichten. Für die apparative Ausstattung seien vorzusehen:

- Computertomographie in 24-Stunden-Bereitschaft,
- arterielle cerebrale Angiographie als selektive Katheter-Angiographie in 24-Stunden-Bereitschaft,
- extrakranielle und intrakranielle Doppler-Sonographie in 24-Stunden-Bereitschaft,
- Elektrokardiographie (EKG),
- transösophageale Echokardiographie (als kardiologische Spezialmethode zum Nachweis bzw. Ausschluß kardialer und aortaler Emboliequellen),
- Laborbereitschaft über 24 Stunden,
- Blutgasanalyse, Blutzuckerbestimmung, Elektrolytbestimmung auf der Station (Intensivstationsstandard),
- EKG-Monitoring,
- kontinuierliche Blutdruckmessung,
- Pulsoxymetrie,

- Atmungsmonitoring,
- Temperaturmonitoring,
- EEG- (Elektroenzephalographie) Monitoring,
- Möglichkeit zur systemischen oder lokalen Thrombolysetherapie,
- Möglichkeit neurochirurgischer Interventionen (akute Ventrikeldrainage, Dekompressionsoperation),
- Möglichkeit zu interventionellen neuroradiologischen Eingriffen,
- Entwicklung neuer Therapieverfahren.

Für die personelle Ausstattung seien vorzusehen:

- Neurologe in 24-Stunden-Bereitschaft,
- Internist/Kardiologe nach Bedarf,
- speziell geschultes Pflegepersonal,
- Krankengymnasten,
- Logopäden,
- Beschäftigungstherapeuten,
- Sozialarbeiter.

Das Deutsche Stroke Unit Konzept sieht vor [Berlit et al., 1996], daß in einer Stroke Unit bis zu 4 Betten vorgehalten werden. Es wird davon ausgegangen, daß im Interesse einer flächendeckenden Versorgung je 500.000 bis 1.000.000 Einwohner eine Stroke Unit einzurichten wäre. Das wären für Deutschland 100-160 Stroke Units. Zunächst solle man Stroke Units auf Ballungszentren beschränken. Entsprechend des genannten Einzugsgebietes sei in einer Stroke Unit jährlich mit ca.100-150 Schlaganfallskranken zu rechnen. Bisher arbeiten in Deutschland ca. 10 Stroke Units. Es wird davon ausgegangen, daß sich die Kosten der Stroke Units auf ca. 1500.- DM je Pflegetag bzw. bei einer Verweildauer in der Stroke Unit von 2-4 Tagen ca. 3-5 TDM je Patient belaufen.

#### e) Beurteilung

Dieses Thesenpapier ist durch wenig Evidenz belegt (6 Referenzen). Es wird davon ausgegangen, daß derzeit in Deutschland den Schlaganfallspatienten im Krankenhaus regelhaft die adäquaten diagnostischen Möglichkeiten (Computertomographie, EKG, Doppler-Sonographie) sowie Krankengymnastik und Logopädie wie in den z.B.

skandinavischen Stroke Units zur Verfügung stehen. Konkrete Zahlen über die apparative und personelle Ausstattung und das Behandlungsangebot stationärer Einrichtungen, die mit der akuten und subakuten Behandlung von Schlaganfallpatienten befaßt sind, stehen nicht zur Verfügung.

Das in dem Konsens niedergelegte Deutsche Konzept für künftige Stroke Units [Berlit et al., 1996] geht über die geschilderten Konzepte im Ausland hinaus. Es verlangt für eine Stroke Unit, daß alle Voraussetzungen für eine unmittelbare diagnostische, ätiopathogenetische Klärung und die sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen vorgehalten werden.

Dies geht also über die im wesentlichen personellen Voraussetzungen neurologischer Kompetenz und für die Frührehabilitation (Krankengymnastik, Ergotherapie, neuropsychologische Therapie, Logopädie; Sozialarbeit) hinaus und beinhaltet eine komplett ausgestattete Neurologie (mit Doppler-Sonographie, auch transkraniell), Neuroradiologie (Computertomographie, am besten auch Kernspintomographie, digitale Subtraktionsangiographie), Kardiologie (mit kompletter apparativer Ausstattung inkl. Echokardiographie), Gefäßchirurgie, Neurochirurgie und Intensivmedizin. Die Funktionstüchtigkeit einer solchen Stroke Unit würde auch von adäquaten außerklinischen Strukturen inklusive des Rettungsdienstes abhängen [Rapp et al., 1997; Tilley et al., 1997]. Dabei käme es auf die Einhaltung des Zeitfensters von maximal 3 Stunden an.

Dieses deutsche Stroke Unit Konzept stellt i. w. eine Kombination rehabilitativ orientierter Stroke Units mit intensivmedizinischen Überwachungs- und Behandlungsmöglichkeiten dar. Es begründet sich aus für die Zukunft erhofften pharmakotherapeutischen Möglichkeiten einer Wiederherstellung der Blutversorgung durch Thrombolyse bzw. des Verhinderns der neurotoxischen Ausdehnung des Infarktareals. Nachdem sich die systemische Lysetherapie mit Streptokinase wegen intracerebraler Blutungskomplikationen als unakzeptabel erwiesen hat [Hommel et al., 1995], kommt nur rekombinanter Gewebe-Plasminogenaktivator (rt-PA) in Frage [Adams, Jr. et al., 1996; Adams, Jr. et al., 1996], aber nur innerhalb eines Zeitfensters von 3 Stunden [The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995; Chiu et al., 1998; Grond et al., 1998; D'Addesio, 1998], weil bei einer längeren Latenz die Blutungskomplikationen wieder den therapeutischen Gewinn aufwiegen [Hacke et al., 1995; Koller & Anderson, 1998; The NINDS t-PA Stroke Study Group, 1997; Larrue et al., 1997]. Nicht nur aus formalen Gründen ist darauf hinzuweisen, daß rt-PA in Europa bisher nicht für diese Indikation zugelassen ist, allerdings in den USA. Die avisierte Verweildauer von ca. 3 Tagen zeigt, daß in diesem Konzept der rehabilitative Ansatz im Hintergrund steht.

Der empirische Beleg für besondere Versorgungsvorteile dieses Konzepts fehlt. Alternativen werden nicht ventiliert. Als eine Begründung für die Besonderheiten des Konzepts werden Forschungsinteressen genannt.

**Ringelstein EB für die Kommission "Stroke Units" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Empfehlungen für die Einrichtung von Schlaganfallspezialstationen ("Stroke Units"). Aktualisierung 1997. (Recommendation for organization of special stroke departments (stroke units). 1997 implementation). *Nervenarzt* 69:180-185, 1998**

a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich anscheinend um die Ergebnisse einer Konsensus-Konferenz [Ringelstein, 1998], ohne daß dies spezifiziert würde.

b) Fragestellung

Formulierung von Empfehlungen für die apparative und personelle Ausstattung von Stroke Units entsprechend eines spezifischen, an deutsche Bedürfnisse angepaßten Konzeptes.

c) Methodik

Zur Methodik der Zusammensetzung der Expertengruppe wie auch der Konsensfindung ist dem Papier nichts zu entnehmen. Die Expertengruppe ist durch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie autorisiert. Es darf davon ausgegangen werden, daß es sich bei den Mitgliedern der Konsensus-Konferenz um international ausgewiesene, deutsche Experten auf dem Gebiet der klinischen Schlaganfallsforschung handelt.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Es handelt sich über weite Strecken um die wörtliche Wiederholung des von derselben Kommission publizierten Thesenpapiers [Berlit et al., 1996]. Ergänzt wurde i. w. nur die Bezugnahme auf die neue Metaanalyse [Counsell et al., 1997] (wobei deren Redundanz bezüglich 10 von 18 Studien im Vergleich zur ersten Metaanalyse [Langhorne et al., 1993] undiskutiert bleibt) und eine neue (oben kritisch gewürdigte) Studie [Jorgensen et al., 1995].

e) Beurteilung

Dieses neue Thesenpapier liefert keine neuen Thesen und keine neuen Evidenzen.

### **C.5.2 Nicht berücksichtigte Publikationen**

Die überwiegende Mehrzahl der bei der elektronischen Literaturrecherche gefundenen Referenzen konnte nicht berücksichtigt werden. Der Grund dafür liegt darin, daß in den allermeisten dieser Publikationen der Begriff Stroke Unit lediglich zur Beschreibung des Settings, in dem die jeweilige Untersuchung durchgeführt worden

war, diente und damit die Stroke Unit nicht die intervenierende Variable darstellte. Einige Publikationen wurden nicht berücksichtigt, weil sie lediglich Meinungsäußerungen der Autoren ohne eigene Datenerhebung darstellten. Alle Publikationen, die sich auch nur annähernd der systematischen Evaluation von Stroke Units widmeten, sind in Tabelle 7 zusammengestellt. Tabelle 12 gibt eine Übersicht der in der ersten Metaanalyse der Cochrane-Gruppe [Langhorne et al., 1993] nachvollziehbar ausgeschlossenen und in den folgenden Metaanalysen der Cochrane-Gruppe [Counsell et al., 1997; Stroke Unit Trialists' Collaboration, 1999] nachvollziehbar unberücksichtigten (nicht genannten), neu gefundenen Publikationen mit Begründungen.

*Tabelle 12: Synopsis der kontrollierten, in den verfügbaren Metaanalysen [Counsell et al., 1997; Langhorne, 1997; Langhorne et al., 1993; Langhorne et al., 1995] aber nachvollziehbar ausgeschlossenen oder unberücksichtigten (ungenannten), neu gefundenen Studien mit Begründungen (SU = Stroke Unit, ST = mobiles Stroke Team; Tk= Tagesklinik; PhysTh= Physiotherapie; GW = allgemeinmedizinische Behandlung; rd = randomisierte, nrd = nicht-randomisierte Zuordnung)*

Metaanalyse	Referenz	Ort	Design	n Intervention	n Kontrolle	Latenz vom Schlaganfall (Tage)	Katamnese-dauer	Parameter	Ergebnis
nein: SU nicht Gegenstand der Studie	[Smith et al., 1981]	Northwick	rd: Tk voll ./.. Tk teil ./.. Instruktion zur Selbsttherapie	46	43/44	< 41	3/12 Monate	ADL	SU>GW >Selbstth.
nein: SU nicht Gegenstand der Studie	[Wade et al., 1985]	Bristol	nrd: häusliche Rehabilitation ./.. Standard	440	417	?	6 Monate	Funktion	Reha = Standard
nein	[Erla & Ilmavirta, 1990]	nur Abstract	?	?	?		?	?	?
nein: SU nicht Gegenstand der Studie	[Young & Forster, 1992]	Bradford	rd: Tagesklinik ./.. häusliche Rehabilitation	61	63	< 28 bis >84	6 Monate	Funktion	häusliche Reha > Tagesklinik
nein: SU nicht Gegenstand der Studie	[Sunderland et al., 1992]	Bristol	rd: intensivierte PhysTh ./.. Standard	65	67	< 21	6 Monate	Funktion	intensiviert > Standard
neu: SU nicht Gegenstand der Studie	[Wade et al., 1992]	Oxford	rd: sofortige ./.. verzögerte (3 Monate) häusliche PhysTh	49	45	> 365	3/6 Monate	Funktion	Beide Formen wirken, danach Wirkverlust
nein: Review von Studien zur Wirksamkeit verschiedener PhysTh-Formen	[De Pedro Cuesta et al., 1992]								
neu: Teilkollektiv von [Sunderland et al., 1992]	[Sunderland et al., 1994]	Bristol	rd: intensivierte Physiotherapie ./.. Standard	48	49	< 21	12 Monate	Funktion	intensiviert (>) Standard
neu: Teilkollektiv von [Kalra et al., 1993]	[Kalra, 1994]	Orpington	rd: SU./..GW	73	68	< 14	bis stationärer Entlassung	Selbstständigkeit	SU > GW

Metaanalyse	Referenz	Ort	Design	n Intervention	n Kontrolle	Latenz vom Schlaganfall (Tage)	Katamnese-dauer	Parameter	Ergebnis
neu: Subgruppenanalyse von [Kalra et al., 1993]	[Kalra, 1994]	Orpington	rd: SU./GW	124	121	< 14	bis stationärer Entlassung	Überlebensrate, Selbstständigkeit	>75 Jahre: SU=GW, <75 Jahre: SU>GW
neu: Sekundäranalyse von [Kalra et al., 1993]	[Kalra et al., 1995]	Orpington	rd: SU./GW	124	121	< 14	stationär	Komplikationen	SU < GW
neu: Teilkollektiv von [Juby et al., 1996]	[Lincoln et al., 1996]	Nottingham	rd: SU./GW	39	37	?	stationärer Aufenthalt	therapeutische Zuwendung	SU > GW
neu: Sekundäranalyse von [Juby et al., 1996]	[Lincoln et al., 1997]	Nottingham	rd: SU./GW	176	139	< 14	3/6/12 Monate	Wahrnehmungsstörungen	SU < GW
nein: nicht abgeschlossen	[Fagerberg & Blomstrand, 1993]	Goteborg Sahlgren's Hospital	rd: SU./GW	?	?	< 7	12 Monate	Überlebensrate, Selbstständigkeit, Verweildauer, Funktion	nicht abgeschlossen

## **C.6 Diskussion**

Die übergeordnete Zielsetzung dieses Berichtes ist die Klärung der Frage, ob die im Ausland erarbeiteten Bewertungen der Wirksamkeit von Stroke Units auf deutsche Verhältnisse übertragen werden können. Für Deutschland selbst fand sich keine einzige methodisch aussagefähige Untersuchung, nämlich nur eine einzige Beobachtungsstudie [Berlit et al., 1997].

In den folgenden Abschnitten werden Aspekte, die bei dem Versuch der Übertragung der ausländischen Informationssynthesen zu beachten sind, diskutiert. Wie bei der Beschreibung der Publikationen selbst wird auch hier die Gliederung in Bezugsrahmen, Methodik und Ergebnisse eingehalten.

### **C.6.1 Bezugsrahmen**

Bewertungsgrundlage dieses Berichtes sind drei im Ausland erarbeitete Leitlinien (SBU, AH CPR, SIGN), eine umfassende Metaanalyse [Counsell et al., 1997] von 18 Studien, über die Metaanalyse hinausgehend 12 neu gefundene Studien [Jorgensen et al., 1995; Gompertz et al., 1995; Egido et al., 1995; Duncan et al., 1995; Jorgensen et al., 1996; Hinkle & Forbes, 1996; Laursen et al., 1995; Indredavik et al., 1997; Ronning & Guldvog, 1998; Ronning & Guldvog, 1998; Indredavik et al., 1998], soweit es sich nicht um Doppelpublikationen oder Sekundäranalysen handelte, sowie 5 Konsensus-Papiere [Bogousslavsky et al., 1996; Bogousslavsky et al., 1997; Bogousslavsky et al., 1998; Berlit et al., 1996; Ringelstein, 1998].

### **C.6.2 Methodik**

Der Erfolg der Literaturrecherche darf als weitgehend vollständig angenommen werden. Für diese Annahme spricht die weitgehende Übereinstimmung mit der Vorarbeit der "Stroke Unit Trialists' Collaboration" [Langhorne et al., 1993; Counsell et al., 1997]. Zusätzliche, aussagefähige Publikationen wurden im wesentlichen nur für die Zeit nach der von der "Stroke Unit Trialists' Collaboration" evaluierten Periode gefunden.

Zwei der drei Leitlinien (AH CPR, SIGN) war eine systematische Evaluation der Literatur zugrunde gelegt worden, die allerdings auch nicht annähernd im Detail nachvollzogen werden kann. Die neu gefundenen Studien konnten wegen methodischer Mängel oder aufgrund ihres spezifischen Designs weitgehend "nur" als unterstützende Evidenz gewertet werden. Bei den Konsensus-Papieren war die Methodik der Konsensfindung nicht nachvollziehbar. Bei zwei der Konsensus-Papiere [Bogousslavsky et al., 1996; Bogousslavsky et al., 1997] ist die Unabhängigkeit von

Interessen Dritter (eines pharmazeutischen Unternehmens) nicht zweifelsfrei sicher. Bei den beiden deutschen Konsensus-Papieren [Berlit et al., 1996; Ringelstein, 1998] handelt es sich um empirisch wenig begründete Experten-Meinungen.

### C.6.3 Ergebnisse

Mit annähernd adäquater Methodik evaluiert wurden nur Stroke Units, bei denen der frührehabilitative Ansatz im Mittelpunkt steht. In der Gesamtschau der Metaanalyse [Counsell et al., 1997] einschließlich ihrer Ergänzung [Stroke Unit Trialists' Collaboration, 1999] und der zusätzlich berücksichtigten Einzelstudien [Jorgensen et al., 1995; Gompertz et al., 1995; Egido et al., 1995; Duncan et al., 1995; Jorgensen et al., 1996; Hinkle & Forbes, 1996; Laursen et al., 1995; Indredavik et al., 1997; Ronning & Guldvog, 1998; Ronning & Guldvog, 1998; Indredavik et al., 1998] bestehen keine vernünftigen Zweifel, daß die Frührehabilitation in spezialisierten Stroke Units mit speziell geschulten und dadurch besonders motivierten und trainierten Mitarbeitern die Überlebensrate, den Behinderungsgrad und die Fähigkeit zu selbständigem Leben günstig beeinflussen. Dies gilt trotz nicht unerheblicher methodischer Mängel der Studien, auch soweit sie in die Metaanalyse [Counsell et al., 1997] einbezogen worden waren.

In der Literatur und auch nach den in diesem Bericht vorgenommenen Analysen besteht Unklarheit, welches die Wirkkomponenten sein mögen, denen dieser Gewinn zu verdanken ist. Die Identifikation der Wirkkomponenten wird dadurch erschwert, daß die apparative und personelle Ausstattung wie auch die konkreten Behandlungsangebote der in den Studien untersuchten Stroke Units ausgesprochen variabel sind. In keiner der Studien sind die Behandlungsbedingungen im Detail beschrieben. Wahrscheinlich liegt das entscheidende Erfolgsmoment in der frühzeitigen und zeitlich dichteren Zuwendung der Mitarbeiter [Lincoln et al., 1996] zu den Kranken, aus der optimierte Prophylaxe und Therapie von sekundären Komplikationen (z.B. Thrombembolie, Aspirationspneumonie, Kontraktur) resultiert. Die Zuwendung äußert sich in einer früheren und konsequenten Mobilisierung und Training der Alltagsaktivitäten. Möglicherweise führt die vermehrte Zuwendung auch zu einer geringeren Inzidenz der Depression, die einen Risikofaktor für ein schlechtes Outcome darstellt [Sinyor et al., 1986; Huwel et al., 1998; Ramasubbu et al., 1998; Kotila et al., 1998].

Grundsätzlich wären diese mutmaßlichen Wirkkomponenten auch in anderen Settings (z.B. tagesklinische oder ambulante Rehabilitation) zu realisieren. In der Literatur existieren Hinweise für die Wirksamkeit in solchen Settings [De Pedro Cuesta et al., 1992; Sunderland et al., 1992; Wade et al., 1992; Young & Forster, 1992]. Randomisierte Vergleiche zwischen Stroke Units und anderen Settings wurden bisher kaum angestellt. In einer Studie, in der ambulante mit stationärer Rehabilitation nach akuter Krankenhausbehandlung verglichen wurde, waren die Outcomes nach statio-



närer Rehabilitation unsignifikant günstiger [Gladman et al., 1994] und die Kosten der stationären Rehabilitation geringer [Gladman et al., 1994].

Die Forderungen der drei internationalen Konsensus-Konferenzen [Bogousslavsky et al., 1996; Bogousslavsky et al., 1997; Bogousslavsky et al., 1998] favorisieren intensivmedizinische Stroke Unit Konzepte, die bisher nicht evaluiert wurden. Für die Wirksamkeit des deutschen, über in kontrollierten Studien untersuchte Stroke Units hinausgehenden Konzeptes intensivmedizinischer Stroke Units [Berlit et al., 1996; Ringelstein, 1998] steht der empirische Beleg aus.

Diese Forderungen nach intensivmedizinisch ausgerichteten Stroke Units werden vor dem Hintergrund der Mitwirkung der beteiligten Experten an klinischen Prüfungen zur Wirksamkeit der Lysetherapie mit rt-PA [Hacke et al., 1995] und der neuroprotektiven Therapie u.a. mit Lubeluzol verständlich. Wenn derartige Therapieoptionen zugelassen sind, muß ein Behandlungsbeginn innerhalb von drei Stunden nach Einsetzen der neurologischen Defizite gewährleistet sein. Diese Behandlung muß dann aber jedem Kranken zugänglich sein. Zur thesenhaft geforderten neurologisch-intensivmedizinischen Stroke Unit denkbare Alternativen für eine flächendeckende Versorgung, wie die Akutbehandlung des Schlaganfalls auf vorhandenen, anästhesiologisch oder internistisch geführten Intensivstationen, wurden nicht abgewogen. Angesichts der geringen Versorgungsdichte mit neurologischen Fachabteilungen erscheint eine flächendeckende, dem Konzept der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [Berlit et al., 1996; Ringelstein, 1998] folgende Spezialversorgung Schlaganfallskranker ohnehin kaum realisierbar. Eine praktikable Alternative könnte aber im flächendeckenden Vorhalten neurologischer Fachkompetenz in vorhandenen, anästhesiologisch oder internistisch geführten Intensivstationen liegen.

## C.7 Schlußfolgerungen

a) Die in diesem Bericht analysierten Publikationen, nämlich im wesentlichen eine quantitative Metaanalyse [Counsell et al., 1997] von 18 Studien und 12 zusätzliche Einzelstudien [Jorgensen et al., 1995; Gompertz et al., 1995; Egido et al., 1995; Duncan et al., 1995; Jorgensen et al., 1996; Hinkle & Forbes, 1996; Laursen et al., 1995; Indredavik et al., 1997; Ronning & Guldvog, 1998; Ronning & Guldvog, 1998; Indredavik et al., 1998; Davenport et al., 1996] bestätigen trotz methodischer Mängel, daß Stroke Units mit frührehabitativer Ausrichtung das Outcome nach Schlaganfall (vor allem wenn Überleben und Funktionstüchtigkeit als kombiniertes Outcome-Kriterium betrachtet werden) günstig beeinflussen. Auch wenn in Deutschland keine adäquate Studie durchgeführt wurde, so kann dieses Ergebnis dennoch auf Deutschland übertragen werden, denn es handelt sich um Bewertungen der Wirksamkeit bei transkulturell vergleichbaren Krankheitsbildern.

b) Die Vorteile der Behandlung von Schlaganfällen in auf Frührehabilitation spezialisierten Stroke Units ergeben sich am ehesten aus der Frühmobilisierung der Kranken mit frühzeitigem Training der Selbständigkeit und dem besonderen Engagement der Mitarbeiter.

c) Die bisherigen Studien erlauben keine harten Aussagen über die optimale Ausstattung von Stroke Units. Die frührehabilitativ tätigen Disziplinen (Krankengymnastik, Logopädie, Ergotherapie) sind am ehestens in einer Personalstärke vorzuhalten, daß bei jedem Kranken bei einer Verweildauer von ungefähr 3-6 Wochen tägliche Therapie gewährleistet ist. Das Pflegepersonal ist in einer Personalstärke vorzuhalten, die die Frühmobilisierung und das frühe Training der Selbständigkeit erlaubt. Dem Team einer Stroke Unit müssen alle Techniken der Teamarbeit zugänglich sein; dazu gehört insbesondere die kontinuierliche gemeinsame Fortbildung und die gemeinsamen Fallkonferenzen mit gemeinsamer Zieldefinition und Verfolgen der Zielerreichung. Die therapeutischen Standardprozeduren und Verantwortlichkeiten sollten in Standard Operation Procedures (SOPs) schriftlich festgelegt sein.

d) Zwar wird von der Kommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [Berlit et al., 1996; Ringelstein, 1998] postuliert, das Konzept frührehabitativer Stroke Units, wie sie in den hier dargestellt Studien untersucht wurden, sei in der deutschen Routineversorgung weitgehend realisiert, wenn die Einrichtungen auch nicht ausdrücklich als Stroke Units ausgewiesen werden. Ob diese Annahme zutrifft, ist unbekannt; zumindest eine Erhebung in Rheinland-Pfalz [Häussler & Mall, 1994; Häussler & Mall, 1995] spricht deutlich dagegen. Hier besteht Forschungsbedarf. Sollten sich dabei die Versorgungsdefizite bestätigen, so wären diese prioritär durch Bereitstellung entsprechender Mittel zu beheben.

e) Das von drei internationalen Konsensus-Konferenzen [Bogousslavsky et al., 1996; Bogousslavsky et al., 1997; Bogousslavsky et al., 1998] und der Kommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [Berlit et al., 1996; Ringelstein, 1998] geforderte und inzwischen partiell realisierte Konzept neurologisch-intensivmedizinisch orientierter Stroke Units [Anonymous: 1998; Drumm, 1998] ist in seiner Wirksamkeit bisher nicht durch methodisch adäquate Studien evaluiert worden. Dieses Konzept wäre plausibel, wenn die Wirksamkeit von Medikamenten zur Wiederherstellung der Hirndurchblutung (Lysetherapie) bei ischämischem Schlaganfall und/oder von Medikamenten zur Rettung ischämisch geschädigten Hirngewebes (Neuroprotektiva) wissenschaftlich allgemein anerkannt und Standard wäre und ggf. entsprechende Medikamente zugelassen wären. Das ist nicht der Fall: Wirksame Neuroprotektiva fehlen, inzwischen sind zahlreiche pharmakologische Entwicklungsprojekte mit diesem Ansatz gescheitert (was nicht bedeutet, dieser Ansatz wäre aussichtslos). Bei der Lysetherapie kann i. w. wegen des Risikos, hierdurch Hirnblutungen auszulösen, die Risiko-Nutzen-Relation noch nicht definitiv eingeschätzt werden, auch wenn ein Medikament in den USA zugelassen ist. Wenn die Lysetherapie Standard wäre, so bliebe dennoch zu prüfen, ob die verfügbaren intensivmedizinischen Behandlungseinheiten nicht ausreichen (oder wegen größerer Routine im Umgang mit der risikobehafteten Lysetherapie sogar überlegen wären), ob es also tatsächlich zusätzlicher Behandlungseinheiten entsprechend dieses Konzeptes bedarf. Dieses Konzept ist jedenfalls nicht als Alternative oder Substitut zur konventionellen Stroke Unit zu sehen, sondern allenfalls als Ergänzung. Allein wegen der vorgesehenen Kürze der Verweildauer in der intensivmedizinisch orientierten Stroke Unit kann hier eine wirksame Rehabilitation nicht erwartet werden. Es wäre aber andererseits plausibel zu erwarten, daß der Erfolg der medikamentösen Therapie den Rehabilitationsbedarf senken könnte. Hier besteht Forschungsbedarf. Es wäre u.a. im randomisierten Parallelgruppen-Vergleich zu prüfen, ob sich bei lysierten Schlaganfallskranken durch Frührehabilitation (im konventionellen Sinn von Stroke Units) ein zusätzlicher therapeutischer Gewinn erzielen läßt. Zumindest wären vor flächendeckendem Aufbau intensivmedizinisch orientierter Stroke Units einzelne Modelleinrichtungen wissenschaftlich zu evaluieren, um aus den dabei gewonnenen Erfahrungen zu lernen.

## C.8 Literatur

### C.8.1 Zitierte Literatur

1. Anonymous: Akutversorgung der Schlaganfallpatientinnen und Schlaganfallpatienten in Rheinland-Pfalz, Konzept zur bedarfsgerechten Einrichtung von Schlaganfalleinheiten 1. Ordnung (Stroke Units) und 2. Ordnung in Rheinland-Pfalz. Mainz, Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit: 1998
2. Adams HP, Brott TG, Crowell RM et al.: Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. Dallas, Texas, American Heart Association:1994
3. Adams HP, Jr., Brott TG, Furlan AJ et al.: Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 94:1167-1174, 1996
4. Adams HP, Jr., Brott TG, Furlan AJ et al.: Guidelines for Thrombolytic Therapy for Acute Stroke: a Supplement to the Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 27:1711-1718, 1996
5. Aichner FT, Fazekas F, Brainin M et al.: Hypervolemic hemodilution in acute ischemic stroke: the Multicenter Austrian Hemodilution Stroke Trial (MAHST). *Stroke* 29:743-749, 1998
6. Aitken PD, Rodgers H, French JM et al.: General medical or geriatric unit care for acute stroke? A controlled trial. *Age Aging* 22:4-5, 1993
7. Alexandrov AV, Bladin CF, Ehrlich LE et al.: Clinical significance of increased uptake of HMPAO on brain SPECT scans in acute stroke. *J Neuroimaging* 6:150-155, 1996
8. Alexandrov AV, Bladin CF, Ehrlich LE et al.: Noninvasive assessment of intracranial perfusion in acute cerebral ischemia. *J Neuroimaging* 5:76-82, 1995
9. Alexandrov AV, Bladin CF, Muggisano R et al.: Measuring carotid stenosis: Time for a reappraisal. *Stroke* 24:1292-1296, 1993
10. Allison SP: Is routine computed tomography in strokes unnecessary? Costs outweigh benefits. *BMJ* 309:1499-1500, 1994
11. Alter M, Sobel E, McCoy RL et al.: Stroke in the Lehigh Valley: Risk factors for recurrent stroke. *Neurology* 37:503-507, 1987
12. American Heart Association: 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Texas, American Heart Association:1998
13. Anderson CS, Linto J, & Stewart-Wynne EG: A population-based assessment of the impact and burden of caregiving for long-term treatment survivors. *Stroke* 26:843-849, 1995
14. Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR et al.: Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol* 62:635-637, 1988
15. Annibali R & Pisacreta M: Prevention of ischemic stroke after TIA: medical or surgical treatment? A review of the main trials. *Panminerva Medica* 31:57-70, 1989
16. Argentino C, Toni D, Rasura M et al.: Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. *Stroke* 21:387-389, 1990
17. Ashton D, Willems R, Wynants J et al.: Altered Na(+)-channel function as an in vitro model of the ischemic penumbra: action of lubeluzole and other neuroprotective drugs. *Brain Research* 745:210-221, 1997
18. Asinger RW, Dyken ML, Fisher M et al.: Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 46:727-743, 1989
19. Asplund K: Randomized clinical trials of hemodilution in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand Suppl* 80:22-30, 1989

20. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F et al.: Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke* 26:2040-2043, 1995
21. Bamford J, Sandercock P, Dennis M et al.: Classification and natural history of clinical identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 337:1521-1526, 1991
22. Banta DH & Luce BR: A system for health care technology assessment, in Banta DH, Luce BR (eds): *Health care technology and its assessment. An international perspective.* Oxford, Oxford University Press:1993
23. Barnett HJ, Kaste M, Meldrum H et al.: Aspirin dose in stroke prevention: beautiful hypotheses slain by ugly facts. *Stroke* 27:588-592, 1996
24. Barrett Connor E & Khaw K, T: Diabetes mellitus: An independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 128:116-123, 1988
25. Bath PM: The medical management of stroke. *International Journal Of Clinical Practice* 51:504-510, 1997
26. Bath PMW, Soo J, Butterworth RJ et al.: Do acute stroke units improve care? *Cerebrovasc Dis* 6:346-349, 1996
27. Bellavance A: Efficacy of ticlopidine and aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischemic events. The Ticlopidine Aspirin Stroke Study. *Stroke* 24:1452-1457, 1993
28. Benavente O, Moher D, & Pham B: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *BMJ* 317:1477-1480, 1998
29. Bendixen BH & Adams HP: Ticlopidine or clopidogrel as alternatives to aspirin in prevention of ischemic stroke. *European Neurology* 36:256-257, 1996
30. Bendsen BB, Bendsen EB, Lauritzen L et al.: Post-stroke patients in rehabilitation. The relationship between biological impairment (CT scanning), physical disability and clinical depression. *Eur Psychiatry* 1997; 12:399-404, 1998
31. Berlit P, Busse O, Diener HC et al.: Guidelines for the implementation of stroke units from the Committee on Stroke Units of the Deutsche Gesellschaft für Neurologie. *Aktuel Neurol* 23:171-175, 1996
32. Berlit P, Popescu O, Kloetzsch C et al.: Behandlung des akuten Schlaganfalls auf der Stroke Unit. Erste Erfahrungen mit einer akuten Stroke Unit in Deutschland. (Treatment of acute stroke on the stroke unit. Initial experiences with an acute stroke unit in Germany). *Nervenarzt* 68:122-128, 1997
33. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE et al.: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 97:501-509, 1998
34. Black Schaffer RM & Osberg JS: Return to work after stroke: development of a predictive model. *Arch Phys Med Rehabil* 71:285-290, 1990
35. Bladin CF & Chambers BR: Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke* 25:2179-2182, 1994
36. Bogousslavsky J, Brott T, Diener H, C et al.: Optimizing intensive care in stroke: A European perspective. A report of an Ad Hoc Consensus Group Meeting. *Cerebrovasc Dis* 7:113-126, 1997
37. Bogousslavsky J, Brott T, Diener H, C et al.: European strategies for early intervention in stroke. A report of an Ad Hoc Consensus Group meeting. *Cerebrovasc Dis* 6:315-324, 1996
38. Bogousslavsky J, De Keyser J, Diener H-C et al.: Neuroprotection as initial therapy in acute stroke. Third Report of an Ad Hoc Consensus Group Meeting. The European Ad Hoc Consensus Group. *Cerebrovascular Diseases* 8:59-72, 1998
39. Bonita R & Beaglehole R: Increased treatment of hypertension does not explain the decline in stroke mortality in the United States, 1970-1980. *Hypertension* 13:69-73, 1989
40. Bonita R, Ford MA, & Stewart AW: Predicting survival after stroke: A three-year follow-up. *Stroke* 19:669-673, 1988
41. Bonita R, Stewart A, & Beaglehole R: International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke* 21:989-992, 1990

42. Bornstein NM & Norris JW: Deep vein thrombosis after ischemic stroke: Rationale for a therapeutic trial. *Arch Phys Med Rehabil* 69:955-958, 1988
43. Bornstein NM, Rossi GB, Treves TA et al.: Is transcranial Doppler effective in avoiding the hazards of carotid surgery? *Cardiovasc Surg* 4:335-337, 1996
44. Boysen G, Nyboe J, Appleyard M et al.: Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 19:1345-1353, 1988
45. Brainin M, Seiser A, Czvitkovits B et al.: Stroke subtype is an age-independent predictor of first-year survival. *Neuroepidemiology* 11:190-195, 1992
46. Braugher JM & Hall ED: Central nervous system trauma and stroke. I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radical Biology And Medicine* 6:289-301, 1989
47. Braugher JM & Hall ED: Involvement of lipid peroxidation in CNS injury. *Journal Of Neurotrauma* 9:Suppl-7, 1992
48. Brittain KR, Peet SM, & Castleden CM: Stroke and incontinence. *Stroke* 29:524-528, 1998
49. Britton M & Gustafsson C: Non-rheumatic atrial fibrillation as a risk factor for stroke. *Stroke* 16:182-8, 1985
50. Broderick JP: Logistics in acute stroke management. *Drugs* 54:9-16, 1997
51. Broderick JP, Phillips SJ, Whisnant JP et al.: Incidence rates of stroke in the eighties: The end of the decline in stroke? *Stroke* 20:577-582, 1989
52. Brott T & Reed RL: Intensive care for acute stroke in the community hospital setting. The first 24 hours. *Stroke* 20:694-697, 1989
53. Bugge P & Romoren TI: Emergency treatment of stroke patients--what does the primary health care do? *Tidsskr Nor Laegeforen* 116:1893-6, 1996
54. Bugge P & Romoren TI: Rehabilitation of stroke patients in counties and municipalities. Status, development and aspects of cooperation. *Tidsskr Nor Laegeforen* 116:1897-900, 1996
55. Burvill P, Johnson G, Jamrozik K et al.: Risk factors for post-stroke depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 12:219-226, 1997
56. Burvill PW, Johnson GA, Chakera TMH et al.: The place of site of lesion in the aetiology of post-stroke depression. *Cerebrovasc Dis* 6:208-215, 1996
57. Camerlingo M, Casto L, Censori B et al.: Immediate anticoagulation with heparin for first-ever ischemic stroke in the carotid artery territories observed within 5 hours of onset. *Arch Neurol* 51:462-467, 1994
58. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348:1329-1339, 1996
59. Cebul RD, Snow RJ, Pine R et al.: Indications, outcomes, and provider volumes for carotid endarterectomy. *JAMA* 279:1282-1287, 1998
60. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C et al.: Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 29:18-22, 1998
61. Clark MS & Smith DS: The effects of depression and abnormal illness behaviour on outcome following rehabilitation from stroke. *Clinical Rehabilitation* 12:73-80, 1998
62. Coull BM, Malinow MR, Beamer N et al.: Elevated plasma homocyst(e)ine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 21:572-576, 1990
63. Counsell C, Fraser H, Asplund K et al.: Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *Br Med J* 314:1151-1159, 1997
64. Curb JD, Abbott RD, MacLean CJ et al.: Age-related changes in stroke risk in men with hypertension and normal blood pressure. *Stroke* 27:819-824, 1996
65. D'Addesio JP: Should thrombolytic therapy be the first-line treatment for acute ischemic stroke? *New England Journal Of Medicine* 338:762-3, 1998
66. Davenport RJ, Dennis MS, & Warlow CP: Effect of correcting outcome data for case mix: an example from stroke medicine. *BMJ* 312:1503-1505, 1996

67. Daverat P, Castel JP, Dartigues JF et al.: Death and functional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective study of 166 cases using multivariate analysis. *Stroke* 22:1-6, 1991
68. De Pedro Cuesta J, Widen Holmqvist L, & Bach y, P: Evaluation of stroke rehabilitation by randomized controlled studies: A review. *Acta Neurol Scand* 86:433-439, 1992
69. Deckert J & Gleiter CH: Adenosine--an endogenous neuroprotective metabolite and neuromodulator. *Journal Of Neural Transmission Supplementum* 43:23-31, 1994
70. Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PAG et al.: A comparison of risk factors and prognosis for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. The Oxfordshire community stroke project. *Stroke* 20:1494-1499, 1989
71. Desmond DW, Moroney JT, Bagiella E et al.: Dementia as a predictor of adverse outcomes following stroke: an evaluation of diagnostic methods. *Stroke* 29:69-74, 1998
72. Diener HC: Dipyridamole trials in stroke prevention. *Neurology* 51:3-9, 1998
73. Dombovy ML, Sandok BA, & Basford JR: Rehabilitation for stroke: A review. *Stroke* 17:363-369, 1986
74. Drumm G: Dokumentation zur Stroke Unit im Saarland. Saarbrcken, Medizinischer Dienst der Krankenversicherung im Saarland:1998
75. Duncan G, Ritchie LC, Jamieson DM et al.: Acute stroke in South Ayrshire: comparative study of pre and post stroke units. *Health Bull Edinb* 53:159-166, 1995
76. Dyken ML, Wolf PA, Barnett HJM et al.: Risk factors in stroke: a statement for physicians by the Subcommittee on Risk Factors and Stroke Council. *Stroke* 15:1105-1111, 1984
77. Egido JA, Gonzalez Gutierrez JL, & Varela de Seijas E: Experiencia de una Unidad de Ictus en el Hospital Clinico de Madrid. (The stroke unit a the Clinical Hospital in Madrid). *Revista De Neurologia* 23:381-384, 1995
78. Ellekjaer EF, Wyller TB, Sverre JM et al.: Lifestyle factors and risk of cerebral infarction. *Stroke* 23:829-834, 1992
79. Ellekjaer H, Holmen J, Indredavik B et al.: Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996. Incidence and 30- day case-fatality rate. *Stroke* 28:2180-2184, 1997
80. Ellis MR, Franks PJ, Cuming R et al.: Prevalence, progression and natural history of asymptomatic carotid stenosis: is there a place for carotid endarterectomy? *European Journal Of Vascular Surgery* 6:172-177, 1992
81. Erila T & Ilmavirta M: Does intensive care stroke unit reduce the early case-fatality rate of ischaemic stroke? *Stroke* 21:1531990
82. Ernst E: A review of stroke rehabilitation and physiotherapy. *Stroke* 21:1081-1085, 1990
83. Evans RL, Matlock A, L, Bishop DS et al.: Family intervention after stroke: Does counseling or education help? *Stroke* 19:1243-1249, 1988
84. Evers S, Koch H, G, Grotomeyer K, H et al.: Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol* 1997; 54:1276-1282, 1998
85. Fagerberg B & Blomstrand C: Do stroke units save lives? *Lancet* 342:9921993
86. Feinleib M, Ingster L, Rosenberg H et al.: Time trends, cohort effects, and geographic patterns in stroke mortality - United States. *Ann Epidemiol* 3:458-465, 1993
87. Feldman DJ, Lee PR, Unterecker J et al.: A compaison of functionally orientated medical care and formal rehabilitation in the management of patients with hemiplegia due to cerebrovascular disease. *J Chronic Dis* 15:297-310, 1962
88. Fisher M & Takano K: The penumbra, therapeutic time window and acute ischaemic stroke. *Baillieres Clinical Neurology* 4:279-295, 1995
89. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A et al.: Decreasing incidence of stroke in central Finland, 1985-1993. *Acta Neurologica Scandinavica* 95:38-43, 1997
90. Forbes JF: Cost of stroke. *Scottish Medical Journal* 38:4-5, 1993
91. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR et al.: The Stroke Data Bank: Design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 19:547-554, 1988

92. Friedman P: Predictors of survival after cerebral infarction: importance of cardiac factors. *Aust N Z J Med* 1994 Feb; 24:1): 51-4, 1994
93. Garraway WM, Akhtar AJ, Hockey L et al.: Management of acute stroke in the elderly: follow-up of a controlled trial. *British Medical Journal* 281:827-829, 1980
94. Garraway WM, Walton MS, Akhtar AJ et al.: The use of health and social services in the management of stroke in the community: results from a controlled trial. *Age And Ageing* 10:95-104, 1981
95. Gelmers HJ & Hennerici M: Effect of nimodipine on acute ischemic stroke. Pooled results from five randomized trials. *Stroke* 21:IV81-IV84, 1990
96. Gholkar A, Davis M, Barer D et al.: Early computed-tomography abnormalities in acute stroke. *Lancet* 351:6791998
97. Gill JS, Shipley MJ, Hornby RH et al.: A community case-control study of alcohol consumption in stroke. *Int J Epidemiol* 17:542-547, 1988
98. Gladman J, Whynes D, & Lincoln N: Cost comparison of domiciliary and hospital-based stroke rehabilitation. DOMINO Study Group. *Age Ageing* 23:241-245, 1994
99. Gladman JRF, Lincoln NB, Adams SA et al.: Follow-up of a controlled trial of domiciliary stroke rehabilitation (DOMINO study). *Age Ageing* 23:9-13, 1994
100. Goldring S, Zervas N, & Langfitt T: The extracranial-intracranial bypass study: A report of the committee appointed by the American Association of Neurological Surgeons to examine the study. *New Engl J Med* 316:817-820, 1987
101. Goldstein LB & Matchar DB: The Stroke P.O.R.T.: secondary and tertiary prevention of ischemic stroke. Stroke Prevention Patient Outcomes Research Team. *Health Reports* 6:154-159, 1994
102. Gompertz P, Pound P, Briffa J et al.: How useful are non-random comparisons of outcomes and quality of care in purchasing hospital stroke services? *Age Ageing* 24:137-141, 1995
103. Gordon EE & Kohn KH: Evaluation of rehabilitation in the hemiplegic patient. *J Chronic Dis* 19:3-16, 1966
104. Gray CS, Taylor R, French JM et al.: The prognostic value of stress hyperglycaemia and previously unrecognized diabetes in acute stroke. *Diabetic Med* 4:237-240, 1987
105. Gresham GE, Phillips TF, Wolf PA et al.: Epidemiologic profile of long-term stroke disability: the Framingham Study. *Arch Phys Med Rehabil* 60:487-491, 1979
106. Grond M, Stenzel C, Schmuelling S et al.: Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community- based approach. *Stroke* 29:1544-1549, 1998
107. Gross SB: Transient ischemic attacks (TIA): current issues in diagnosis and management. *Journal Of The American Academy Of Nurse Practitioners* 7:329-337, 1995
108. Grosset DG, Georgiadis D, Kelman AW et al.: Quantification of ultrasound emboli signals in patients with cardiac and carotid disease. *Stroke* 24:1922-4, 1993
109. Haan MN, Selby JV, Rice DP et al.: Trends in cardiovascular disease incidence and survival in the elderly. *Annals Of Epidemiology* 6:348-356, 1996
110. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al.: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 274:1017-1025, 1995
111. Hall ED & Braughler JM: Central nervous system trauma and stroke. II. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. *Free Radical Biology And Medicine* 6:303-313, 1989
112. Hall ED & Braughler JM: Free radicals in CNS injury. *Research Publications - Association For Research In Nervous And Mental Disease* 71:81-105, 1993
113. Hamrin E: III. One year after stroke: a follow-up of an experimental study. *Scandinavian Journal Of Rehabilitation Medicine* 14:111-116, 1982
114. Hamrin E: II. Early activation in stroke: does it make a difference? *Scandinavian Journal Of Rehabilitation Medicine* 14:101-109, 1982
115. Hankey G, Deleo D, & Stewart-Wynne EG: Acute hospital care for stroke patients: a randomized trial. *Cerebrovasc Dis* 5:2281995



116. Hankey GJ: Asymptomatic carotid stenosis: How should it be managed? *Med J Aust* 163:197-200, 1995
117. Hankey GJ & Jamrozik K: Risk factors for stroke: Lifestyle factors. *Cardiovasc Risk Factors* 6:5-17, 1996
118. Hardemark HG, Terent A, Norrving B et al.: Karolinska stroke update. The 1998 update consensus statements and statements on neuroprotection and plasticity after stroke. Stockholm, [www.advivum.se/stroke-update/stroke2/1998.htm](http://www.advivum.se/stroke-update/stroke2/1998.htm), Karolinska University:1998
119. Hart RG: Cardioembolic stroke, early anticoagulation, and brain hemorrhage. *Arch Intern Med* 147:636-640, 1987
120. Havas S, Wozenski S, Deprez R et al.: Report of the New England task force on reducing heart disease and stroke risk. *Public Health Rep* 104:134-142, 1989
121. Hayes SH & Carroll SR: Early intervention care in the acute stroke patient. *Arch Phys Med Rehabil* 67:319-321, 1986
122. Häussler B & Mall W: Schlaganfallversorgung in Rheinland-Pfalz. Teil 1: Bestandsaufnahme der Versorgungsstruktur. Mainz, Ministerium für Arbeit, Soziales, Familie und Gesundheit:1994
123. Häussler B & Mall W: Schlaganfallversorgung in Rheinland-Pfalz. Teil 2: Analyse von Behandlungsverläufen. Mainz, Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit:1995
124. Heinemann LAJ, Barth W, Garbe E et al.: Epidemiologische Daten zur Schlaganfallerkrankung. Daten des WHO-MONICA-Projekts in Deutschland. *Nervenarzt* 69:1091-1099, 1998
125. Heiss WD & Herholz K: Assessment of pathophysiology of stroke by positron emission tomography. *European Journal Of Nuclear Medicine* 21:455-465, 1994
126. Hellman RS & Tikofsky RS: An overview of the contribution of regional cerebral blood flow studies in cerebrovascular disease: is there a role for single photon emission computed tomography? *Seminars In Nuclear Medicine* 20:303-324, 1990
127. Hier DB & Edelstein G: Deriving clinical prediction rules from stroke outcome research. *Stroke* 22:1431-1436, 1991
128. Hillbom ME: What supports the role of alcohol as a risk factor for stroke? *Acta Med Scand* 222:93-106, 1987
129. Hinkle JL & Forbes E: Pilot project on functional outcome in stroke. *Journal Of Neuroscience Nursing* 28:13-18, 1996
130. Hommel M, Boissel JP, Cornu C et al.: Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet* 345:571995
131. Hommel M, Viallet F, Bonnefoi Kyriacou D et al.: Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 335:145-150, 1996
132. Horowitz SH, Zito JL, Donnarumma R et al.: Computed tomographic-angiographic findings within the first five hours of cerebral infarction. *Stroke* 22:1245-1253, 1991
133. Humphrey PRD: Management of transient ischaemic attacks and stroke. *Postgrad Med J* 71:577-584, 1995
134. Huwel J, Weisner B, Kemmer H et al.: Depression in the acute stage after the first ischemic stroke. *Nervenarzt* 69:330-334, 1998
135. Ilmavirta M, Frey H, Eriola T et al.: Stroke outcome and outcome of brain infarction. A prospective randomized study comparing the outcome of patients with acute brain infarction treated in a stroke unit and in an ordinary neurological ward (academic dissertation). Tampere, University of Tampere Faculty of Medicine:1994
136. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA et al.: Stroke unit treatment improves long-term quality of life: a randomized controlled trial. *Stroke* 29:895-899, 1998
137. Indredavik B, Bakke F, Solberg R et al.: Benefit of a stroke unit: A randomized controlled trial. *Stroke* 22:1026-1031, 1991
138. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F et al.: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 28:1861-1866, 1997
139. Ishikawa T, Houkin K, Abe H et al.: Cerebral haemodynamics and long-term prognosis after extracranial- intracranial bypass surgery. *Journal Of Neurology* 6:625-628, 1995

140. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D et al.: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *New Engl J Med* 320:904-910, 1989
141. Jonas S: Prophylactic pharmacologic neuroprotection against focal cerebral ischemia. *Annals Of The New York Academy Of Sciences* 765:21-5, 1995
142. Jongbloed L: Problems of methodological heterogeneity in studies predicting disability after stroke. *Stroke* 21:32-34, 1990
143. Jonkman EJ, De Weerd AW, & Vrijens NLH: Quality of life after a first ischemic stroke long-term developments and correlations with changes in neurological deficit, mood and cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Acta-Neurologica-Sca*:169-175, 1998
144. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO et al.: The effect of a stroke unit: Reductions in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay, and cost: A community-based study. *Stroke* 26:1178-1182, 1995
145. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO et al.: Apoplexy units - reduced mortality, need for nursing homes, length of stay and cost savings. *Ugeskr Laeger* 158:4894-4897, 1996
146. Juby LC, Lincoln NB, Berman P et al.: The effect of a stroke rehabilitation unit on functional and psychological outcome: A randomised controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 6:106-110, 1996
147. Kakarieka A, Schakel EH, & Fritze J: Clinical experiences with nimodipine in cerebral ischemia. *Journal Of Neural Transmission Supplementum* 43:13-21, 1994
148. Kalra L: The influence of stroke unit rehabilitation on functional recovery from stroke. *Stroke* 25:821-825, 1994
149. Kalra L: Does age affect benefits of stroke unit rehabilitation? *Stroke* 25:346-351, 1994
150. Kalra L: Organisation of stroke services: The role of stroke units. *Cerebrovasc Dis* 6:7-12, 1996
151. Kalra L, Dale P, & Crome P: Improving stroke rehabilitation: A controlled study. *Stroke* 24:1462-1467, 1993
152. Kalra L & Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 26:2031-2034, 1995
153. Kalra L, Yu G, Wilson K et al.: Medical complications during stroke rehabilitation. *Stroke* 26:990-994, 1995
154. Kappelle LJ, Adams HP, Jr., Heffner ML et al.: Prognosis of young adults with ischemic stroke. A long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Stroke* 25:1360-1365, 1994
155. Kaste M, Palomäki H, & Sarna S: Where and how should elderly stroke patients be treated? *Stroke* 26:249-253, 1995
156. Kelly Hayes M: Time intervals, survival, and destination. Three crucial variables in stroke outcome research. *Stroke* 21:II-24-II-26, 1990
157. Kenton AR, Martin PJ, Abbott RJ et al.: Comparison of transcranial color-coded sonography and magnetic resonance angiography in acute stroke. *Stroke* 28:1601-1606, 1997
158. Khaw KT: Does carotid duplex imaging render angiography redundant before carotid endarterectomy? *British Journal Of Radiology* 70:235-238, 1997
159. Kollegger H, Zeiler K, Oder W et al.: The role of obesity as a risk factor for stroke. *Aktuel Endokrinol Stoffwechsel* 11:162-167, 1990
160. Koller RL & Anderson DC: Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. Weighing the risks and benefits of tissue plasminogen activator. *Postgraduate Medicine* 103:221-4, 1998
161. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU et al.: A prospective community-based study of stroke in Germany - The Erlangen Stroke Project (ESPro). Incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 29:2501-2506, 1998
162. Konstadt SN, Reich DL, Kahn R et al.: Transesophageal echocardiography can be used to screen for ascending aortic atherosclerosis. *Anesthesia And Analgesia* 81:225-228, 1995
163. Kotila M, Numminen H, Waltimo O et al.: Depression after stroke: Results of the FINNSTROKE study. *Stroke* 1998; 29:368-372, 1998
164. Kurtzke JF: Epidemiology of stroke: methods and trends. *Health Reports* 6:13-21, 1994

165. Lai SM, Alter M, Friday G et al.: Disposition after acute stroke: Who is not sent home from hospital? *Neuroepidemiology* 17:21-29, 1998
166. Langhorne P: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke Unit Trialists Collaboration. Stroke* 28:2139-2144, 1997
167. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W et al.: A formal overview of stroke unit trials. *Revista De Neurologia* 23:394-398, 1995
168. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W et al.: Do stroke units save lives? *Lancet* 342:395-398, 1993
169. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G et al.: Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 28:957-960, 1997
170. Laursen SO, Henriksen IO, Dons U et al.: Intensiv apopleksirehabilitering--et kontrolleret pilotstudie. (Intensive rehabilitation after apoplexy--a controlled pilot study). *Ugeskrift For Laeger* 157:1996-1999, 1995
171. Lees KR & Dyker AG: Blood pressure control after acute stroke. *J Hypertens Suppl* 14:S35-S38, 1996
172. Lees KR, Weir CJ, Gillen GJ et al.: Comparison of mean cerebral transit time and single-photon emission tomography for estimation of stroke outcome. *Eur J Nucl Med* 22:1261-1267, 1995
173. Lincoln NB, Drummond AER, & Berman P: Perceptual impairment and its impact on rehabilitation outcome. *Disabil Rehabil* 19:231-234, 1997
174. Lincoln NB, Willis D, Philips SA et al.: Comparison of rehabilitation practice on hospital wards for stroke patients. *Stroke* 27:18-23, 1996
175. Lindley RI, Amayo EO, Marshall J et al.: Hospital services for patients with acute stroke in the United Kingdom: The stroke association survey of consultant opinion. *Age Ageing* 24:525-532, 1995
176. Lipchik EO & Mewissen MW: A comparison of normal intraarterial digital subtraction angiography with standard angiography in patients with symptomatic cerebrovascular ischemia. *Am J Neuroradiol* 11:837-838, 1990
177. Loong CK, Kenneth NK, & Paulin ST: Post-stroke depression: outcome following rehabilitation. *Australian And New Zealand Journal Of Psychiatry* 29:609-614, 1995
178. Lupetin AR, Davis DA, Beckman I et al.: Transcranial Doppler sonography. Part 2. Evaluation of intracranial and extracranial abnormalities and procedural monitoring. *Radiographics* 15:193-209, 1995
179. Marler JR, Price TR, Clark GL et al.: Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 20:473-476, 1989
180. Marshall RC, Tomkins CA, & Phillips CS: Improvement in treated aphasia: examination of selected prognostic factors. *Folia Phoniatr* 34:305-315, 1982
181. Martinez-Riera A, Santolaria-Fernandez F, & Gonzalez-Reimers E: Primary prevention of stroke. *New England Journal Of Medicine* 334:1138-1196, 1996
182. Mascalchi M, Bianchi MC, Mangiafico S et al.: MRI and MR angiography of vertebral artery dissection. *Neuroradiology* 39:329-340, 1997
183. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS et al.: Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clinical Infectious Diseases* 26:719-734, 1998
184. McAlister FA, Fisher BW, & Houston SC: The timing of computed tomography in acute stroke: a practice audit. *Canadian Association Of Radiologists Journal* 48:123-129, 1997
185. Menotti A, Keys A, Blackburn H et al.: Twenty-year stroke mortality and prediction in twelve cohorts of the Seven Countries Study. *Int J Epidemiol* 19:309-315, 1990
186. Miller VT, Pearce LA, Feinberg WM et al.: Differential effect of aspirin versus warfarin on clinical stroke types in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology* 46:238-240, 1996
187. Mirsen TR & Hachinski Vc: Transient ischemic attacks and stroke. *Can Med Assoc J* 138:1099-1105, 1988

188. Mortel KF, Meyer JS, Sims PA et al.: Diabetes mellitus as a risk factor for stroke. *South Med J* 83:904-911, 1990
189. Neau JP, Ingrand P, Mouille-Brachet C et al.: Functional recovery and social outcome after cerebral infarction in young adults. *Cerebrovascular Diseases* 8:296-302, 1998
190. Neau JP, Meurice JC, Paquereau J et al.: Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurologica Scandinavica* 92:63-68, 1995
191. Niessen LW, Barendregt JJ, Bonneux L et al.: Stroke trends in an aging population. The Technology Assessment Methods Project Team. *Stroke* 24:931-939, 1993
192. Norris JW: Outcome of transient ischaemic attacks and stroke. *Drugs* 42:10-15, 1991
193. Norris JW & Hachinski VC: Intensive care management of stroke patients. *Stroke* 7:573-577, 1976
194. Obrenovitch TP: The ischaemic penumbra: twenty years on. *Cerebrovascular And Brain Metabolism Reviews* 7:297-323, 1995
195. Olsen TS: Arm and leg paresis as outcome predictors in stroke rehabilitation. *Stroke* 1990 Feb; 21(2): 247-51, 1990
196. Olsen TS: Outcome following occlusion of the middle cerebral artery. *Acta Neurologica Scandinavica* 83:254-258, 1991
197. Ottenbacher KJ & Jannell S: The results of clinical trials in stroke rehabilitation research. *Arch Neurol* 50:37-44, 1993
198. Panayiotou BN, Lloyd M, Fotherby MD et al.: Blood pressure measurement and antihypertensive therapy in acute stroke. *International Journal Of Clinical Practice* 52:162-164, 1998
199. Paolucci S, Antonucci G, Gialloreti LE et al.: Predicting stroke inpatient rehabilitation outcome: the prominent role of neuropsychological disorders. *European Neurology* 36:385-390, 1996
200. Pasqualetti P, Natali G, Casale R et al.: Epidemiological chronorisk of stroke. *Acta Neurol Scand* 81:71-74, 1990
201. Patrono C & Roth GJ: Aspirin in ischemic cerebrovascular disease. How strong is the case for a different dosing regimen? *Stroke* 27:756-760, 1996
202. Peacock PB, Riley CHP, Lampton TD et al.: The Birmingham stroke, epidemiology and rehabilitation study, in Stewart GT (ed): *Trends in epidemiology*. Springfield, Illinois, Thomas:231-345, 1972
203. Phillips SJ: Is atrial fibrillation an independent risk factor for stroke? *Can J Neurol Sci* 17:163-168, 1990
204. Procter AW: Can we reverse ischemic penumbra? Some mechanisms in the pathophysiology of energy-compromised brain tissue. *Clinical Neuropharmacology* 13:34-39, 1990
205. Ramasubbu R, Robinson RG, Flint AJ et al.: Functional impairment associated with acute poststroke depression: The Stroke Data Bank study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10:26-33, 1998
206. Rapp K, Bratina P, Barch C et al.: Code Stroke: rapid transport, triage and treatment using rt-PA therapy. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *Journal Of Neuroscience Nursing* 29:361-366, 1997
207. Read SJ, Jackson GD, Abbott DF et al.: Experience with diffusion-weighted imaging in an acute stroke unit. *Cerebrovasc Dis* 8:135-143, 1998
208. Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR et al.: Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. *Stroke* 16:950-6, 1985
209. Riggs JE: Longitudinal Gompertzian analysis of stroke mortality in the U.S., 1951-1986: Declining stroke mortality is the natural consequence of competitive deterministic mortality dynamics. *Mech Ageing Dev* 55:235-243, 1990
210. Ringelstein EB: Empfehlungen fuer die Einrichtung von Schlaganfallspezialstationen ("Stroke Units"). Aktualisierung 1997. (Recommendation for organization of special stroke departments (stroke units). 1997 implementation). *Nervenarzt* 69:180-185, 1998
211. Ringelstein EB, Zeumer H, & Schneider R: The contribution of cerebral computed tomography to differential typology and differential therapy of ischaemic brain infarctions. *Fortschr Neurol Psychiatr* 53:315-336, 1985

212. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G et al.: Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 313:1471-1996
213. Rogot E & Hrubec Z: Trends in mortality from coronary heart disease and stroke among U.S. veterans; 1954-1979. *J Clin Epidemiol* 42:245-256, 1989
214. Rogvi-Hansen B & Boysen G: Intravenous glycerol treatment of acute stroke - a statistical review. *Cerebrovasc Dis* 2:11-13, 1992
215. Ronning OM & Guldvog B: Stroke unit versus general medical wards, II: neurological deficits and activities of daily living: a quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 29:586-590, 1998
216. Ronning OM & Guldvog B: Stroke units versus general medical wards, I: twelve- and eighteen-month survival: a randomized, controlled trial. *Stroke* 29:58-62, 1998
217. Rothman SM & Olney JW: Glutamate and the pathophysiology of hypoxic--ischemic brain damage. *Annals Of Neurology* 19:105-111, 1986
218. Rowe CC, Donnan GA, & Bladin PF: Intracerebral haemorrhage: Incidence and use of computed tomography. *Br Med J* 297:1177-1178, 1988
219. Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD et al.: Effectiveness of geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial. *N Engl J Med* 311:1664-1670, 1984
220. Samama MM, Desnoyers PC, Conard J et al.: Acute ischemic stroke and heparin treatments. *Thrombosis And Haemostasis* 78:173-179, 1997
221. Samuelsson M, Soederfeldt B, & Olsson GB: Functional outcome in patients with lacunar infarction. *Stroke* 27:842-846, 1996
222. Sandercock P: The Odds Ratio: A useful tool in neurosciences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:817-820, 1989
223. Sandercock P, Bamford J, Dennis M et al.: Atrial fibrillation and stroke: Prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *Br Med J* 305:1460-1465, 1992
224. Sandercock P & Willems H: Medical treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 339:537-539, 1992
225. Sandercock PAG, Warlow CP, Jones LN et al.: Predisposing factors for cerebral infarction: The Oxfordshire community stroke project. *Br Med J* 298:75-80, 1989
226. Sapolsky RM & Pulsinelli WA: Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications. *Science* 229:1397-1400, 1985
227. Sarti C, Tuomilehto J, Sivenius J et al.: Stroke mortality and case-fatality rates in three geographic areas of Finland from 1983 to 1986. *Stroke* 24:1140-1147, 1993
228. Schafer H, Koehler U, Hasper E et al.: Sleep apnea and cardiovascular risk. *Z Kardiol* 84:871-884, 1995
229. Schuknecht B, Ratzka M, & Hofmann E: The "dense artery sign"--major cerebral artery thromboembolism demonstrated by computed tomography (published erratum appears in *Neuroradiology* 1991;33(1):94). *Neuroradiology* 32:98-103, 1990
230. Shah S, Vanclay F, & Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 21:241-246, 1990
231. Shepard JW: Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 13:437-458, 1992
232. Sherman DG: Heparin and heparinoids in stroke. *Neurology* 51:3-8, 1998
233. Siesjoe BK, Memezawa H, & Smith ML: Neurocytotoxicity: pharmacological implications. *Fundamental And Clinical Pharmacology* 5:755-767, 1991
234. Silliman RA, Wagner EH, & Fletcher RH: The social and functional consequences of stroke for elderly patients. *Stroke* 18:200-203, 1987
235. Sinyor D, Amato P, Kaloupek DG et al.: Post-stroke depression: Relationships to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome. *Stroke* 17:1102-1107, 1986
236. Sivenius J, Pyorala K, Heinonen OP et al.: The significance of intensity of rehabilitation of stroke. A controlled trial. *Stroke* 16:928-931, 1985

237. Sivenius J, Pyorala K, Salonen J et al.: Predictive factors in the functional recovery and outcome of stroke. *Acta Neurol Scand* 69:279-280, 1984
238. Smith DS, Goldenberg E, Ashburn A et al.: Remedial therapy after stroke: a randomised controlled trial. *British Medical Journal (Clinical Research Ed)* 282:517-520, 1981
239. Smith ME, Garraway WM, Smith DL et al.: Therapy impact on functional outcome in a controlled trial of stroke rehabilitation. *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation* 63:21-24, 1982
240. Smithard DG, O'Neill PA, Parks C et al.: Complications and outcome after acute stroke. Does dysphagia matter? *Stroke* 27:1200-1204, 1996
241. Stegmayr B, Asplund K, Kuulasmaa K et al.: Stroke incidence and mortality correlated to stroke risk factors in the WHO MONICA Project. An ecological study of 18 populations. *Stroke* 28:1367-1374, 1997
242. Stevens RS, Ambler NR, & Warren MD: A randomized controlled trial of a stroke rehabilitation ward. *Age Ageing* 13:65-75, 1984
243. Stone SP: The Mount Vernon stroke service: a feasibility study to determine whether it is possible to apply the principles of stroke unit management to patients and their families on general medical wards. *Age Ageing* 16:81-8, 1987
244. Strand T: Evaluation of long-term outcome and safety after hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 23:657-662, 1992
245. Strand T, Asplund K, Eriksson S et al.: A non-intensive stroke unit reduces functional disability and the need for long-term hospitalization. *Stroke* 16:29-34, 1985
246. Strand T, Asplund K, Eriksson S et al.: Stroke unit care - Who benefits? Comparisons with general medical care in relation to prognostic indicators on admission. *Stroke* 17:377-381, 1986
247. Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (Cochrane Review). Oxford, Cochrane Collaboration Update Software:1999
248. Sunderland A, Fletcher D, Bradley L et al.: Enhanced physical therapy for arm function after stroke: a one year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:856-858, 1994
249. Sunderland A, Tinson DJ, Bradley EL et al.: Enhanced physical therapy improves recovery of arm function after stroke. A randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:530-535, 1992
250. Svensson A, Harmsen P, & Wilhelmsen I: unpublished data. unpublished 1998
251. Tanne D, Goldbourt U, Zion M et al.: Frequency and prognosis of stroke/TIA among 4808 survivors of acute myocardial infarction. The SPRINT Study Group. *Stroke* 24:1490-1495, 1993
252. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E et al.: Dementia after stroke is a predictor of long-term survival. *Stroke* 25:1915-1919, 1994
253. Taub NA, Wolfe CD, Richardson E et al.: Predicting the disability of first-time stroke sufferers at 1 year. 12-month follow-up of a population-based cohort in southeast England. *Stroke* 25:352-357, 1994
254. Taylor TN, Davis PH, Torner JC et al.: Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke* 27:1459-1466, 1996
255. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal Of Medicine* 333:1581-1587, 1995
256. The NINDS t-PA Stroke Study Group: Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 28:2109-2118, 1997
257. Thompson DW & Furlan AJ: Clinical epidemiology of stroke. *Neurosurgery Clinics Of North America* 8:265-269, 1997
258. Tijssen JG: Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid, with and without dipyridamole: a review of clinical trial results. *Neurology* 51:3-6, 1998
259. Tilley BC, Lyden PD, Brott TG et al.: Total quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Archives Of Neurology* 54:1466-1474, 1997

260. Tomura N, Inugami A, Kanno I et al.: Differentiation between cerebral embolism and thrombosis on sequential CT scans. *J Comput Assisted Tomography* 14:26-31, 1990
261. Tomura N, Uemura K, Inugami A et al.: Early CT finding in cerebral infarction: Obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology* 168:463-467, 1988
262. Toni D, Fiorelli M, Gentile M et al.: Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke. A study on predictability, pathogenesis, and prognosis. *Archives Of Neurology* 52:670-675, 1995
263. van de Mheen PJ & Gunning-Schepers LJ: Differences between studies in reported relative risks associated with smoking: an overview. *Public Health Reports* 111:420-6; 1996
264. Vanclay F: Functional outcome measures in stroke rehabilitation. *Stroke* 22:105-108, 1991
265. Venketasubramanian N: Trends in cerebrovascular disease mortality in Singapore: 1970-1994. *International Journal Of Epidemiology* 27:15-19, 1998
266. Vitt KD & Schuster R: *Forum Rationaler Verweildauerkatalog*. Lübeck, Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Schleswig-Holstein:1998
267. Voll CL, Chetty N, & Atkinson P: Platelet aggregability in sleep-related stroke. *Can J Neurol Sci* 16:71-77, 1989
268. Von Arbin M, Britton M, & De Faire U: Mortality and recurrences during eight years following stroke. *J Intern Med* 231:43-48, 1992
269. Wade DT: Disabilities after stroke in the Frenchay Health District 1981-1983, in Stevens A, Raftery J (eds): *Health care needs assessment: The epidemiologically based needs assessment reviews*. Oxford, Radcliffe Medical Press Ltd.111-225, 1994
270. Wade DT, Collen FM, Robb GF et al.: Physiotherapy intervention late after stroke and mobility. *Br Med J* 304:609-613, 1992
271. Wade DT & Hewer RL: Outlook after an acute stroke: Urinary incontinence and loss of consciousness compared in 532 patients. *Q J Med* 56:601-608, 1985
272. Wade DT, Langton Hewer R, Skilbeck CE et al.: Controlled trial of a home-care service for acute stroke patients. *Lancet* 1:323-326, 1985
273. Wade DT, Wood VA, & Hewer RL: Recovery after stroke - The first 3 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:7-13, 1985
274. Warner MF & Momah KI: Routine transesophageal echocardiography for cerebral ischemia. Is it really necessary? *Archives Of Internal Medicine* 156:1719-1723, 1996
275. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M et al.: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 47:388-392, 1996
276. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG et al.: Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 314:1303-1306, 1997
277. Wolf PA: The epidemiology of stroke syndromes. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 2:42-46, 1989
278. Wolf PA: An overview of the epidemiology of stroke. *Stroke* 21:II-4-II-6, 1990
279. Wolf PA & D'Agostino RB: Secular trends in stroke in the Framingham Study. *Annals Of Epidemiology* 3:471-475, 1993
280. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ et al.: Probability of stroke: A risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 22:312-318, 1991
281. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA et al.: Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke* 23:1551-1555, 1992
282. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL et al.: Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: The Framingham Study. *Stroke* 14:664-667, 1983
283. Wood Dauphinee S, Shapiro S, Bass E et al.: A randomized trial of team care following stroke. *Stroke* 15:864-872, 1984
284. Young JB & Forster A: The Bradford community stroke trial: Results at six months. *Br Med J* 304:1085-1089, 1992

### C.8.2 Ergebnisse der EMBASE-Recherche

1. Anonymous: Stroke is an emergency. *Dis Mon* 42:202-264, 1996
2. Anonymous: Better knowledge about the pill and venous thrombosis; treatment of internal haemorrhoids; the value of dedicated stroke units; skull x-rays in children with blunt head injuries. *New Zealand Med J* 110:242, 1997
3. Aichner F, Schnaberth G, Deisenhammer E: Wo und wie sollen Schlaganfallpatienten behandelt werden: Die Überwachungsstation als Schlaganfallstation. *Neuropsychiatrie* 9:41-45, 1995
4. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, et al: Simple visual analysis of brain perfusion on HMPAO-SPECT predicts early outcome in acute stroke. *Stroke* 27:1537-1542, 1996
5. Alexandrov AV, Bladin CE, Norris JW, et al: Cerebral hypoperfusion in stroke prognosis and brain recovery. *Stroke* 25:909-910, 1994
6. Alexandrov AV, Bladin CF, Ehrlich LE, et al: Clinical significance of increased uptake of hmpao on brain spect scans in acute stroke. *J Neuroimaging* 6:150-155, 1996
7. Alexandrov AV, Bladin CF, Ehrlich LE, et al: Cerebral perfusion index: a new marker for clinical outcome in acute stroke. *J Neuroimaging* 3:209-215, 1993
8. Alexandrov AV, Bladin CF, Ehrlich LE, et al: Noninvasive assessment of intracranial perfusion in acute cerebral ischemia. *J Neuroimaging* 5:76-82, 1995
9. Alexandrov AV, Bladin CF, Maggisano R, et al: Measuring carotid stenosis: time for a reappraisal. *Stroke* 24:1292-1296, 1993
10. Alexandrov AV, Bladin CF, Norris JW: Intracranial blood flow velocities in acute ischemic stroke. *Stroke* 25:1378-1383, 1994
11. Alexandrov AV, Norris JW, Chin JH: Recurrent stroke caused by spondylotic compression of the vertebral artery. *Ann Neurol* 35:1261-1994
12. Alexandrov AV, Pullicino PM, Meslin EM, et al: Agreement on disease-specific criteria for do-not-resuscitate orders in acute stroke. *Stroke* 27:232-237, 1996
13. Arboix A, Comes E, Massons J, et al: Relevance of early seizures for in-hospital mortality in acute cerebrovascular disease. *Neurology* 47:1429-1435, 1996
14. Arboix A, Titus F: Frontal headache in vertebrobasilar stroke: a review with a personal contribution. *Headache Q* 6:198-203, 1995
15. Barer DH: Continence after stroke: useful predictor or goal of therapy. *Age Ageing* 18:183-191, 1989
16. Bartolini M, Ceravolo MG, Polonara S, et al: Thrombolysis in ischemic stroke: evaluation of operative difficulties. *Arch Gerontol Geriatr* 20:49-54, 1995
17. Bath PMW, Soo J, Butterworth RJ, et al: Do acute stroke units improve care? *Cerebrovasc Dis* 6:346-349, 1996
18. Battistini N, Passero S: Incidence of stroke in the elderly. *G Gerontol* 42:599-602, 1994
19. Berlit P, Busse O, Diener HC, et al: Empfehlungen für die Einrichtung von Schlaganfallspezialstationen ("Stroke Units"). Kommission "Stroke Units" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Aktuel Neurol* 23:171-175, 1996
20. Berlit P, Popescu O, Klotzsch C, et al: Behandlung des akuten Schlaganfalls auf der Stroke Unit. Erste Erfahrungen mit einer akuten Stroke Unit in Deutschland. *Nervenarzt* 68:122-128, 1997
21. Besson G, Bogousslavsky J, Hommel M, et al: Patent foramen ovale in young stroke patients with mitral valve prolapse. *Acta Neurol Scand* 89:23-26, 1994
22. Besson G, Hommel M, Clavier I, et al: Failure of magnetic resonance imaging in the detection of pontine lacune. *Stroke* 23:1535-1536, 1992
23. Besson G, Robert C, Hommel M, et al: Is it clinically possible to distinguish nonhemorrhagic infarct from hemorrhagic stroke? *Stroke* 26:1205-1209, 1995
24. Bladin CF, Alexandrov AV, Murphy J, et al: Carotid stenosis index: a new method of measuring internal carotid artery stenosis. *Stroke* 26:230-234, 1995



25. Bladin CF, Alexandrov AV, Norris JW: How should we measure carotid stenosis? *Lancet* 344:69, 1994
26. Bladin CF, Alexandrov AV, Smurawska LT: Stroke patients and the neurologist]. *Lancet* 343:1102-1103, 1994
27. Bladin CF, Alexandrov AV, Smurawska LT: Should patients with stroke see a neurologist? *Lancet* 343:69-70, 1994
28. Bladin CF, Chambers BR: Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke* 25:2179-2182, 1994
29. Bladin CF, Chambers BR, Donnan GA, et al: Confusing stroke terminology: watershed or borderzone infarction? *Stroke* 24:477-478, 1993
30. Bladin CF, Norris JW, Van Gijn J, et al: Relative benefits of ticlopidine and aspirin. *Stroke* 25:2290-2291, 1994
31. Bogousslavsky J, Brott T, Diener H, et al: Optimizing intensive care in stroke: a european perspective. a report of an ad hoc consensus group meeting. *Cerebrovasc Dis* 7:113-126, 1997
32. Bogousslavsky J, Brott T, Diener H, et al: European strategies for early intervention in stroke. a report of an ad hoc consensus group meeting. *Cerebrovasc Dis* 6:315-324, 1996
33. Bornstein NM, Gur AY, Shifrin EG, et al: Does carotid endarterectomy modify cerebral vasomotor reactivity? *Cerebrovasc Dis* 7:201-204, 1997
34. Bornstein NM, Karepov VG, Aronovich BD, et al: Failure of aspirin treatment after stroke. *Stroke* 25:275-277, 1994
35. Bornstein NM, Rossi GB, Treves TA, et al: Is transcranial doppler effective in avoiding the hazards of carotid surgery? *Cardiovasc Surg* 4:335-337, 1996
36. Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD: Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 27:2204-2206, 1996
37. Brouwer BJ, Ambury P: Upper extremity weight-bearing effect on corticospinal excitability following stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 75:861-866, 1994
38. Camerlingo M, Casto L, Corsori B, et al: Immediate anticoagulation with heparin for first-ever ischemic stroke in the carotid artery territories observed within 5 hours of onset. *Arch Neurol* 51:462-467, 1994
39. Carlberg B, Asplund K, Hagg E: Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* 22:527-530, 1991
40. Castillo CS, Starkstein SE, Fedoroff JP, et al: Generalized anxiety disorder after stroke. *J Nerv Ment Dis* 181:100-106, 1993
41. Catano A, Houa M, Caroyer JM, et al: Magnetic transcranial stimulation in non-haemorrhagic sylvian strokes: interest of facilitation for early functional prognosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Electromyogr Mot Control* 97:349-354, 1995
42. Clarke PA, Collins H, Gladman JRF: Occupational therapy for stroke patients at home. *Clin Rehabil* 9:91-96, 1995
43. Clavier I, Hommel M, Besson G, et al: Long-term prognosis of symptomatic lacunar infarcts: a hospital-based study. *Stroke* 25:2005-2009, 1994
44. Corr S, Bayer A: Occupational therapy for stroke patients after hospital discharge - a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 9:291-296, 1995
45. Counsell C, Fraser H, Asplund K, et al: Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *Br Med J* 314:1151-1159, 1997
46. Crome P, Kalra L, Fagerberg B, et al: Do stroke units save lives? *Lancet* 342:992-993, 1993
47. Cunningham R, Farrow R, Davies C, et al: Reliability of the assessment of communicative effectiveness in severe aphasia. *Eur J Disord Commun* 30:1-16, 1995
48. Dahl T, Abildgaard U, Sandset PM: Long-term anticoagulant therapy in cerebrovascular disease: does bleeding outweigh the benefit? *J Intern Med* 237:323-329, 1995
49. Daverat P, Castel JP, Dartigues JF, et al: Death and functional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. a prospective study of 166 cases using multivariate analysis. *Stroke* 22:1-6, 1991

50. De Pedro Cuesta J, Widen Holmqvist L, Bach y: Evaluation of stroke rehabilitation by randomized controlled studies: a review. *Acta Neurol Scand* 86:433-439, 1992
51. Dennis M, Langhorne P: So stroke units save lives: where do we go from here? *Br Med J* 309:1273-1277, 1994
52. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ: The burke dysphagia screening test: validation of its use in patients with stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 75:1284-1286, 1994
53. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, et al: Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology* 44:1655-1660, 1994
54. Dippel DWJ, Koudstaal PJ: Stroke units: from scientific research to practice. *Hart Bull* 28:71-75, 1997
55. Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, et al: The capsular warning syndrome: the high risk of early stroke. *Cerebrovasc Dis* 6:202-207, 1996
56. Drummond A: Leisure activity after stroke. *Int Disabil Stud* 12:157-160, 1990
57. Drummond AER, Miller N, Colquhoun M, et al: The effects of a stroke unit on activities of daily living. *Clin Rehabil* 10:12-22, 1996
58. Duncan G, Ritchie L, Milson DM: Stroke units. *Br Med J* 310:193-194, 1995
59. Durham DP: Occupational and physical therapists' perspective of the perceived benefits of a therapeutic home visit program. *Phys Occup Ther Geriatr* 10:15-33, 1992
60. Dyker AG, Weir CJ, Lees KR: Influence of cholesterol on survival after stroke: retrospective study. *Br Med J* 314:1584-1588, 1997
61. Ellekjaer EF, Wyller TB, Sverre JM, et al: Lifestyle factors and risk of cerebral infarction. *Stroke* 23:829-834, 1992
62. Fanthome Y, Lincoln NB: Eye movements in patients with visual neglect following right hemisphere stroke. *Clin Rehabil* 9:347-353, 1995
63. Fanthome Y, Lincoln NB, Drummond A, et al: The treatment of visual neglect using feedback of eye movements: a pilot study. *Disabil Rehabil* 17:413-417, 1995
64. Feinleib M, Ingster L, Rosenberg H, et al: Time trends, cohort effects, and geographic patterns in stroke mortality - united states. *Ann Epidemiol* 3:458-465, 1993
65. Finestone HM, Greene Finestone LS, Wilson ES, et al: Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 77:340-345, 1996
66. Friedman P, Kalra L: Functional recovery on stroke units. *Stroke* 25:2294-2295, 1994
67. Friedman PJ: Gait recovery after hemiplegic stroke. *Int Disabil Stud* 12:119-122, 1990
68. Friedman PJ: Clock drawing in acute stroke. *Age Ageing* 20:140-145, 1991
69. Friedman PJ: Atrial fibrillation after stroke in the elderly. *Stroke* 22:209-214, 1991
70. Friedman PJ: Stroke rehabilitation in the elderly: analysis of six years' experience. *Clin Rehabil* 10:56-62, 1996
71. Friedman PJ, Pao Yu Wong: Leukocytes in acute stroke. *Stroke* 25:2271-994
72. Gladman J, Whynes D, Lincoln N: Cost comparison of domiciliary and hospital-based stroke rehabilitation. *Age Ageing* 23:241-245, 1994
73. Gladman JRF, Juby IC, Clarke PA, et al: Survey of a domiciliary stroke rehabilitation service. *Clin Rehabil* 9:245-249, 1995
74. Gladman JRF, Lincoln NB, Adams SA, et al: Follow-up of a controlled trial of domiciliary stroke rehabilitation (domino study). *Age Ageing* 23:9-13, 1994
75. Gladman JRF, Lincoln NB, Barer DH: A randomised controlled trial of domiciliary and hospital-based rehabilitation for stroke patients after discharge from hospital. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:960-966, 1993
76. Gobert M, Mounier Vehier F, Lucas C, et al: Cranial nerve palsies due to internal carotid artery dissection: seven cases. *Acta Neurol Belg* 96:55-61, 1996
77. Gompertz P, Pound P, Briffa J, et al: How useful are non-random comparisons of outcomes and quality of care in purchasing hospital stroke services? *Age Ageing* 24:137-141, 1995

78. Grosset D, Lees K, Hedera P: Applications of transcranial doppler sonography in acute ischemic stroke. *Stroke* 23:1840-1841, 1992
79. Gur AY, Bova I, Bornstein NM: Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? *Stroke* 27:2188-2190, 1996
80. Gustafsson C, Britton M: Pathogenetic mechanism of stroke in non-valvular atrial fibrillation: follow-up of stroke patients with and without atrial fibrillation. *J Intern Med* 230:11-16, 1991
81. Hachinski VC: The clinical problem of brain and heart. *Stroke* 24:11-12, 1993
82. Hacke W: Management of acute ischaemic stroke - is there a consensus? *Cerebrovasc Dis* 7:2-6, 1997
83. Haidinger G, Binder H, Grisold W, et al: Spitalinzidenz und Bettenbedarf für Patienten mit neurologischen Erkrankungen in Wien. *Neuropsychiatrie* 10:200-204, 1996
84. Hankey GJ: Cerebrovascular disease: a clinical approach. *Rev Clin Gerontol* 4:289-310, 1994
85. Hankey GJ: Asymptomatic carotid stenosis: how should it be managed? *Med J Aust* 163:197-200, 1995
86. Hankey GJ: Transient ischaemic attacks. *Med J Aust* 162:260-263, 1995
87. Hankey GJ: Impact of treatment of people with transient ischemic attacks on stroke incidence and public health. *Cerebrovasc Dis* 6:26-33, 1996
88. Hankey GJ: How will society handle people with presymptomatic genetic disease? *Med J Aust* 166:55, 1997
89. Hankey GJ: Thrombolytic therapy in acute ischaemic stroke: the jury needs more evidence. *Med J Aust* 166:419-422, 1997
90. Hankey GJ, Jamrozik K: Risk factors for stroke: lifestyle factors. *Cardiovasc Risk Factors* 6:5-17, 1996
91. Henriksen IO, Ostergaard Laursen S: Acute stroke - treatment in a non-intensive stroke unit. *Scand J Rehabil Med Suppl*:153, 1992
92. Heye N, Hankey GJ: Amphetamine-associated stroke. *Cerebrovasc Dis* 6:149-155, 1996
93. Hodgson SP, Wood VA, Langton Hewer R: Identification of stroke carers 'at risk': a preliminary study of the predictors of carers' psychological well-being at one year post stroke. *Clin Rehabil* 10:337-346, 1996
94. Holas MA, DePippo KL, Reding MJ: Aspiration and relative risk of medical complications following stroke. *Arch Neurol* 51:1051-1053, 1994
95. Hommel M, Bogousslavsky J: Thrombolytics in acute cerebral ischaemia. *Expert Opin Invest Drugs* 3:1011-1020, 1994
96. Hommel M, Boissel JP, Cornu C, et al: Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet* 345:57, 1995
97. Hommel M, Viallet F, Bonnefoi Kyriacou D, et al: Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 335:145-150, 1996
98. Humphrey PRD: Management of transient ischaemic attacks and stroke. *Postgrad Med J* 71:577-584, 1995
99. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, et al: Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke* 22:1026-1031, 1991
100. Jaillard AS, Hommel M, Mazetti P: Prevalence of stroke at high altitude (3380 m) in cuzco, a town of peru: a population-based study. *Stroke* 26:562-568, 1995
101. Jaillard AS, Mazetti P, Kala E: Prevalence of migraine and headache in a high-altitude town of peru: a population-based study. *Headache* 37:95-101, 1997
102. James AJ, Silbert PL, Dunne JW: Paracetamol syrup induced diarrhoea. *Med J Aust* 156:72, 1992
103. Jennett SM, Lincoln NB: An evaluation of the effectiveness of group therapy for memory problems. *Int Disabil Stud* 13:83-86, 1991
104. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: The effect of a stroke unit: reductions in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay, and cost: a community-based study. *Stroke* 26:1178-1182, 1995

105. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Leukoaraiosis in stroke patients: the copenhagen stroke study. *Stroke* 26:588-592, 1995
106. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Acute stroke care and rehabilitation: an analysis of the direct cost and its clinical and social determinants. the Copenhagen stroke study. *Stroke* 28:1138-1141, 1997
107. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Outcome and time course of recovery in stroke. part ii: time course of recovery. the copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil* 76:406-412, 1995
108. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Outcome and time course of recovery in stroke. part i: outcome. the copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil* 76:399-405, 1995
109. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al: Acute stroke with atrial fibrillation: the copenhagen stroke study. *Stroke* 27:1765-1769, 1996
110. Jubly LC, Lincoln NB, Berman P, et al: The effect of a stroke rehabilitation unit on functional and psychological outcome: a randomised controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 6:106-110, 1996
111. Kalita Z: Treatment of acute cerebrovascular ischaemia. *Vnitr Lek* 43:37-40, 1997
112. Kalra L: The influence of stroke unit rehabilitation on functional recovery from stroke. *Stroke* 25:821-825, 1994
113. Kalra L: Does age affect benefits of stroke unit rehabilitation? *Stroke* 25:346-351, 1994
114. Kalra L: Organisation of stroke services: the role of stroke units. *Cerebrovasc Dis* 6:7-12, 1996
115. Kalra L, Crome P: The role of prognostic scores in targeting stroke rehabilitation in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 41:396-400, 1993
116. Kalra L, Crome P: The role of prognostic scores in targeting stroke rehabilitation in elderly patients. *J Age Relat Disord* 6:14-20, 1994
117. Kalra L, Crome P: Inpatient rehabilitation in elderly stroke patients. *J Am Geriatr Soc* 42:1027, 1994
118. Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation: a controlled study. *Stroke* 24:1462-1467, 1993
119. Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 26:2031-2034, 1995
120. Kalra L, Eade J, Wittink M: Stroke rehabilitation units: randomised trials and mainstream practice. *Cerebrovasc Dis* 6:266-271, 1996
121. Kalra L, Perez I, Gupta S, et al: The influence of visual neglect on stroke rehabilitation. *Stroke* 28:1386-1391, 1997
122. Kalra L, Potter J, Patel M, et al: The role of standardised assessments in comparing stroke unit rehabilitation. *Cerebrovasc Dis* 7:77-84, 1997
123. Kalra L, Yu G, Wilson K, et al: Medical complications during stroke rehabilitation. *Stroke* 26:990-994, 1995
124. Kent P, Hill K, Bernhardt J: Functional prediction post-stroke. *Aust J Physiother* 39:281-289, 1993
125. Koennecke H, Mast H, Trocio SS, Jr., et al: Microemboli in patients with vertebrobasilar ischemia: association with vertebrobasilar and cardiac lesions. *Stroke* 28:593-596, 1997
126. Laloux P: Treatment in ischemic stroke: a new challenge. *Louvain Med* 113:511-514, 1994
127. Laloux P: Current opinion in the acute treatment of cerebral ischemia. *Louvain Med* 114:215-218, 1995
128. Lane RD, Wallace JD, Petrosky PP, et al: Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes. *Stroke* 23:362-366, 1992
129. Langborne P, Longstreth W: Stroke units and mortality: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 120:32, 1994
130. Langhorne P, Dennis MS, Williams BO: Stroke units: their role in acute stroke management. *Vasc Med Rev* 6:33-44, 1995
131. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, et al: Do stroke units save lives? *Lancet* 342:395-398, 1993

132. Langton Hewer R: Rehabilitation in stroke units - effects and outcome. XIVth World Congress of Neurology 415-423, 1990
133. Lara M, Diez Tejedor E, Tatay J, et al: Duration and objectives of hospital admission to stroke units. *Rev Neurol* 25:1113-1115, 1997
134. Lees K, Reid J: Stroke. *Practitioner* 235:570-574, 1991
135. Lees KR: Developments in acute stroke care. *Scott Med J* 38:S8-S9, 1993
136. Lees KR, Dyker AG: Blood pressure control after acute stroke. *J Hypertens Suppl* 14:S35-S38, 1996
137. Lees KR, Dykes AG: Diagnosis and therapeutic aspects of stroke. *Neth J Med* 47:195-198, 1995
138. Lees KR, Weir CJ, Gillen GJ, et al: Comparison of mean cerebral transit time and single-photon emission tomography for estimation of stroke outcome. *Eur J Nucl Med* 22:1261-1267, 1995
139. Lewinter M, Mikkelsen S: Patients' experience of rehabilitation after stroke. *Disabil Rehabil* 17:3-9, 1995
140. Lewinter M, Mikkelsen S: Therapists and the rehabilitation process after stroke. *Disabil Rehabil* 17:211-216, 1995
141. Leys D, Hommel M, Woimant F, et al: Management of the acute stage of cerebral ischemia and future prospects. *Rev Med Interne* 15:350-356, 1994
142. Limburg M, Kappelle LJ: Structured care for stroke patients: 'stroke units' and 'transmural stroke services'. *Ned Tijdschr Geneesk* 141:566-567, 1997
143. Lincoln NB: The recognition and treatment of visual perceptual disorders. *Top Geriatr Rehabil* 7:25-34, 1991
144. Lincoln NB: Stroke rehabilitation. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 5:677-681, 1992
145. Lincoln NB: Only hospitals can provide the required skills. *Br Med J* 309:1357-1358, 1994
146. Lincoln NB: The assessment and treatment of disorders of visual perception. *Rev Clin Gerontol* 5:77-82, 1995
147. Lincoln NB, Drummond AER, Berman P: Perceptual impairment and its impact on rehabilitation outcome. *Disabil Rehabil* 19:231-234, 1997
148. Lincoln NB, Fanthome Y: Reliability of the stroke drivers screening assessment. *Clin Rehabil* 8:157-160, 1994
149. Lincoln NB, Gladman JRF: The extended activities of daily living scale: a further validation. *Disabil Rehabil* 14:41-43, 1992
150. Lincoln NB, Jackson JM, Edmans JA, et al: The accuracy of predictions about progress of patients on a stroke unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:972-975, 1990
151. Lincoln NB, Willis D, Philips SA, et al: Comparison of rehabilitation practice on hospital wards for stroke patients. *Stroke* 27:18-23, 1996
152. Lindley RI, Amayo EO, Marshall J, et al: Hospital services for patients with acute stroke in the united kingdom: the stroke association survey of consultant opinion. *Age Ageing* 24:525-532, 1995
153. Lofgren B, Nyberg L, Osterlind P, et al: Stroke rehabilitation - discharge predictors. *Cerebrovasc Dis* 7:168-174, 1997
154. Mast H, Mohr JP, Thompson JLP, et al: Transcranial doppler ultrasonography in cerebral arteriovenous malformations: diagnostic sensitivity and association of flow velocity with spontaneous hemorrhage and focal neurological deficit. *Stroke* 26:1024-1027, 1995
155. Mast H, Thompson JLP, Lee S, et al: Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts. *Stroke* 26:30-33, 1995
156. Miyai I, Mauricio RLR, Reding MJ: Parietal-insular strokes are associated with impaired standing balance as assessed by computerized dynamic posturography. *J Neurol Rehabil* 11:35-40, 1997
157. Mohr JP, Foulkes MA, Polis AT, et al: Infarct topography and hemiparesis profiles with cerebral convexity infarction: the stroke data bank. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:344-351, 1993

158. Morris AD, Grosset DG, Squire IB, et al: The experiences of an acute stroke unit-implications for multicentre acute stroke trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:352-355, 1993
159. Morris AD, Ritchie C, Grosset DG, et al: A pilot study of streptokinase for acute cerebral infarction. *Qjm Mon J Assoc Phys* 88:727-731, 1995
160. Moulin T, Chavot D, Crepin Leblond T: Ischemic stroke: early management? *Sang Thromb Vaiss* 6:315-320, 1994
161. Muir KW, Grosset DG, Lees KR: Interconversion of stroke scales: implications for therapeutic trials. *Stroke* 25:1366-1370, 1994
162. Muir KW, Grosset DG, Lees KR: Clinical pharmacology of CNS 1102 in man. *Ann New York Acad Sci* 765:336-337, 1995
163. Muir KW, Lees KR: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of intravenous magnesium sulfate in acute stroke. *Stroke* 26:1183-1188, 1995
164. Muir KW, Lees KR: Initial experience with remacemide hydrochloride in patients with acute ischemic stroke. *Ann New York Acad Sci* 765:322-323, 1995
165. Muir KW, Lees KR: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of intravenous magnesium sulfate in acute stroke. *Ann New York Acad Sci* 765:315-316, 1995
166. Muir KW, Lees KR, Hamilton SJC, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled ascending dose tolerance study of 619c89 in acute stroke. *Ann New York Acad Sci* 765:328-329, 1995
167. Muir KW, McNeish I, Grosset DG, et al: Visualization of cardiac emboli from mitral valve papillary fibroelastoma. *Stroke* 27:1133-1134, 1996
168. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, et al: Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 27:1817-1820, 1996
169. Munari LM, Belloni G, Perretti A, et al: Carotid percutaneous angioplasty. *Neurol Res* 14:156-158, 1992
170. Noelle B, Clavier I, Besson G, et al: Cervicocephalic arterial dissections related to skiing. *Stroke* 25:526-527, 1994
171. Norris JW: Outcome of transient ischaemic attacks and stroke. *Drugs* 42:10-15, 1991
172. Norris JW, Zhu CZ: Silent stroke and carotid stenosis. *Stroke* 23:483-485, 1992
173. Nouri FM, Lincoln NB: Validation of a cognitive assessment: predicting driving performance after stroke. *Clin Rehabil* 6:275-281, 1992
174. Nouri FM, Lincoln NB: Predicting driving performance after stroke. *Br Med J* 307:482-483, 1993
175. Nyberg L, Gustafson Y: Patient falls in stroke rehabilitation: a challenge to rehabilitation strategies. *Stroke* 26:838-842, 1995
176. Nyberg L, Gustafson Y: Using the downton index to predict those prone to falls in stroke rehabilitation. *Stroke* 27:1821-1824, 1996
177. Orgogozo JM, Castel JP: The role and importance of 'stroke-units' in the management of acute cerebrovascular accidents. *Riv Neurobiol* 17:45-50, 1988
178. Osipov A, Koennecke H, Hartmann A, et al: Seizures in cerebral arteriovenous malformations: type, clinical course, and medical management. *Intervent Neuroradiol* 3:37-41, 1997
179. Panayiotou BN, Fotherby MD: Pharmacological therapy for acute stroke: the future. *Br J Clin Pract* 49:314-317, 1995
180. Parry R, Vass C: Training and assessment of physiotherapy assistants. *Physiotherapy* 83:33-40, 1997
181. Partziguian T, Camerlingo M, Casto L, et al: Cerebral venous thrombosis in young adults. experience in a stroke unit, 1988-1994. *Ital J Neurol Sci* 17:419-422, 1996
182. Pedersen PM, Jorgensen HS, Nakayama H, et al: Orientation in the acute and chronic stroke patient: impact on adl and social activities. the Copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil* 77:336-339, 1996
183. Pedersen PM, Jorgensen HS, Nakayama H, et al: Comprehensive assessment of activities of daily living in stroke. the copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil* 78:161-165, 1997

184. Pedersen PM, Wandel A, Jorgensen HS, et al: Ipsilateral pushing in stroke: incidence, relation to neuropsychological symptoms, and impact on rehabilitation. the copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil* 77:25-28, 1996
185. Perry JR, Norris JW, Toole JF: Asymptomatic carotid artery stenosis [2] (multiple letters). *Arch Neurol* 54:799-800, 1997
186. Platt JR: Radon: its impact on the community and the role of the nurse. *Aaohn J* 41:547-550, 1993
187. Ramsden VR, Shuaib A, Reeder BA, et al: Risk factor awareness: a randomized telephone survey of public knowledge. *Can J Public Health* 85:S57-S60, 1994
188. Reeder BA, Horlick L, Laxdal OE: Physician management of hyperlipidemia in Saskatchewan: temporal trends and the effect of a CME program. *Can J Cardiol* 7:385-390, 1991
189. Roden Jullig A, Britton M, Gustafsson C, et al: Validation of four scales for the acute stage of stroke. *J Intern Med* 236:125-136, 1994
190. Roe CJ, Kulinskaya E, Brisbane M, et al: A methodology for measuring clinical outcomes in an acute care teaching hospital. *J Qual Clin Pract* 16:203-214, 1996
191. Roine RO, Furberg CD, Psaty BM: Nimodipine in patients with heart disease. *Circulation* 93:1472-1473, 1996
192. Rosa A, Gautier JC: Thrombolytic agents in cerebral infarctions. *Rev Neurol* 147:99-110, 1991
193. Sackley CM: The relationships between weight-bearing asymmetry after stroke, motor function and activities of daily living. *Physiother Theory Pract* 6:179-185, 1990
194. Sackley CM: Falls, sway, and symmetry of weight-bearing after stroke. *Int Disabil Stud* 13:1-4, 1991
195. Schupp W, Mai N, Schreiber P: Illness and disability profiles of patients with cerebrovascular diseases treated in an inpatient rehabilitation centre. *Rehabilitation Gfr* 30:23-27, 1991
196. Seneghini A, Regesta G: Organization and purposes of the stroke-unit. *Riv Neurobiol* 42:165-168, 1996
197. Silbert PL, Stewart Wynne EG: Incontinence after stroke. *Lancet* 339:428, 1992
198. Smurawska LT, Alexandrov AV, Bladin CF, et al: Cost of acute stroke care in toronto, canada. *Stroke* 25:1628-1631, 1994
199. Speech DP, Dombovy ML: Recovery from stroke: rehabilitation. *Bailliere's Clin Neurol* 4:317-338, 1995
200. Squire IB, Lees KR, Pryse Phillips W, et al: Efficacy and tolerability of lifarizine in acute ischemic stroke. a pilot study. *Ann New York Acad Sci* 765:317-318, 1995
201. Strand T: Evaluation of long-term outcome and safety after hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 23:657-662, 1992
202. Teasell RW, Bach D, McRae M: Prevalence and recovery of aspiration poststroke: a retrospective analysis. *Dysphagia* 9:35-39, 1994
203. Teasell RW, McRae M, Marchuk Y, et al: Pneumonia associated with aspiration following stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 77:707-709, 1996
204. Thomassen L: Stroke - emergency evaluation and specialised treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen* 115:1731-1734, 1995
205. Timsit S, Rancurel G: Therapeutic strategy in a cerebrovascular emergency service. *Circ Metab Cerveau* 11:121-128, 1994
206. Toni D, Fiorelli M, Gentile M, et al: Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke: a study on predictability, pathogenesis, and prognosis. *Arch Neurol* 52:670-675, 1995
207. Towle D, Edmans JA, Lincoln NB: An evaluation of a group treatment programme for stroke patients with perceptual deficits. *Int J Rehabil Res* 13:328-335, 1990
208. Towle D, Lincoln NB: Use of the indented paragraph test with right hemisphere-damaged stroke patients. *Br J Clin Psychol* 30:37-45, 1991
209. Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, et al: Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 23:950-954, 1995

210. Ueda S, Weir CJ, Inglis GC, et al: Lack of association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and stroke. *J Hypertens* 13:1597-1601, 1995
211. Vila N, Chamorro A: The effect of clinical trials on hospital admission for stroke. *Rev Neurol* 25:1129-1131, 1997
212. Von Arbin M, Britton M, De Faire U: Mortality and recurrences during eight years following stroke. *J Intern Med* 231:43-48, 1992
213. Walker MF, Drummond AER, Lincoln NB: Evaluation of dressing practice for stroke patients after discharge from hospital: a crossover design study. *Clin Rehabil* 10:23-31, 1996
214. Walker MF, Lincoln NB: Factors influencing dressing performance after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:699-701, 1991
215. Weir CJ, Bolster AA, Tytler S, et al: Prognostic value of single-photon emission tomography in acute ischaemic stroke. *Eur J Nucl Med* 24:21-26, 1997
216. Weir CJ, Murray GD, Adams FG, et al: Poor accuracy of stroke scoring systems for differential clinical diagnosis of intracranial haemorrhage and infarction. *Lancet* 344:999-1002, 1994
217. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, et al: Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? results of a long term follow up study. *Br Med J* 314:1303-1306, 1997
218. Werner GT: Frührehabilitation im Akutkrankenhaus am Beispiel von Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma. *Phys Med Rehabil Kurortmed* 4:229-232, 1994
219. Yeo D, Faleiro R, Lincoln NB: Barthel adl index: a comparison of administration methods. *Clin Rehabil* 9:34-39, 1995
220. Zhu CZ, Norris JW: A therapeutic window for carotid endarterectomy in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Can J Surg* 34:437-440, 1991
221. Zhu CZ, Norris JW: A therapeutic window for carotid endarterectomy in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Can J Surg* 34:437-440, 1991



### C.8.3 Ergebnisse der MEDLINE-Recherche

1. Anonymous: Stroke units (editorial). *South African Medical Journal* 57:1, 1980
2. Anonymous: Stroke units--fact not fiction (letter). *British Journal Of Hospital Medicine* 38:149, 1987
3. Anonymous: Recomendacoes do Grupo de Estudo das Doencas Cerebro Vasculares da Sociedade Portuguesa de Neurologia. (Recommendations of the Cerebrovascular Disease Study Group of the Sociedade Portuguesa de Neurologia). *Acta Medica Portuguesa* 10:607-611, 1997
4. Aarli JA: [More stroke units] Flere slagenheter. *Tidsskr Nor Laegeforen* 113:2789-2790, 1993
5. Abildgaard U: Slagenheter--hva na? (Stroke units--why now?). *Tidsskrift For Den Norske Laegeforening* 116:1871, 1996
6. Alberts MJ: tPA in acute ischemic stroke: United States experience and issues for the future. *Neurology* 51:Suppl 3, 53-55, 1998
7. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, et al: Simple visual analysis of brain perfusion on HMPAO SPECT predicts early outcome in acute stroke. *Stroke* 27:1537-1542, 1996
8. Alexandrov AV, Bladin CF, Ehrlich LE, et al: Noninvasive assessment of intracranial perfusion in acute cerebral ischemia. *J Neuroimaging* 5:76-82, 1995
9. Alexandrov AV, Bladin CF, Maggisano R, et al: Measuring carotid stenosis. Time for a reappraisal. *Stroke* 24:1292-1296, 1993
10. Alexandrov AV, Bladin CF, Meslin EM, et al: Do-not-resuscitate orders in acute stroke. *Neurology* 45:634-640, 1995
11. Alexandrov AV, Bladin CF, Norris JW: Intracranial blood flow velocities in acute ischemic stroke. *Stroke* 25:1378-1383, 1994
12. Alexandrov AV, Ehrlich LE, Bladin CF, et al: Clinical significance of increased uptake of HMPAO on brain SPECT scans in acute stroke. *J Neuroimaging* 6:150-155, 1996
13. Alterman P, Yaretzky A: [Nonintensive care acute stroke unit]. *Harefuah* 123:336-339, 1992
14. Anderson NE, Bonita R, Broad JB: Early management and outcome of acute stroke in Auckland. *Australian And New Zealand Journal Of Medicine* 27:561-567, 1997
15. Andre C: Arterial hypertension in the acute phase of cerebral infarction. Survey on the current practice in a university hospital. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria* 52:339-342, 1994
16. Arboix A, Besses C, Acin P, et al: Ischemic stroke as first manifestation of essential thrombocythemia. Report of six cases. *Stroke* 26:1463-1466, 1995
17. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, et al: Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 28:1590-1594, 1997
18. Asplund K: Randomized clinical trials of hemodilution in acute ischemic stroke. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum* 127:22-30, 1989
19. Barer D: Benefits of stroke units for research and training. *Br J Hosp Med* 47:473, 1992
20. Barer D, Leibowitz R, Ebrahim S, et al: Vitamin C status and other nutritional indices in patients with stroke and other acute illnesses: a case-control study. *J Clin Epidemiol* 42:625-631, 1989
21. Barer DH: Continence after stroke: useful predictor or goal of therapy? *Age Ageing* 18:183-191, 1989
22. Batchelor JS, Vanjari S, Budny P, et al: Domestic iron burns in children: a cause for concern? *Burns* 20:74-75, 1994
23. Bath P, Butterworth RJ, Soo J, et al: The King's College Hospital Acute Stroke Unit. *Journal Of The Royal College Of Physicians Of London* 30:13-17, 1996
24. Bath PM: The medical management of stroke. *International Journal Of Clinical Practice* 51:504-510, 1997
25. Bennett B: How nurses in a stroke rehabilitation unit attempt to meet the psychological needs of patients who become depressed following a stroke. *J Adv Nurs* 23:314-321, 1996
26. Berentsen S, Wevang L, Vikse KO: Experiences from a stroke unit in a county hospital. *Tidsskrift For Den Norske Laegeforening* 113:2801-2804, 1993

27. Berkovic SF, Bladin PF, Darby DG: Metabolic disorders presenting as stroke. *Medical Journal Of Australia* 140:421-424, 1984
28. Berlit P, Popescu O, Kloetzsch C, et al: Behandlung des akuten Schlaganfalls auf der Stroke Unit. Erste Erfahrungen mit einer akuten Stroke Unit in Deutschland. *Nervenarzt* 68:122-128, 1997
29. Berry D, Spillane N, Zunz A, et al: Specialist unit improves outcome after acute stroke. *Nursing Times* 92:29-32, 1996
30. Bertram M, Schwarz S, Hacke W: Acute and critical care in neurology. *European Neurology* 38:155-166, 1997
31. Besson G, Robert C, Hommel M, et al: Is it clinically possible to distinguish nonhemorrhagic infarct from hemorrhagic stroke? *Stroke* 26:1205-1209, 1995
32. Black Schaffer RM, Osberg JS: Return to work after stroke: development of a predictive model. *Arch Phys Med Rehabil* 71:285-290, 1990
33. Bladin CF, Alexandrov AV, Murphy J, et al: Carotid Stenosis Index. A new method of measuring internal carotid artery stenosis. *Stroke* 26:230-234, 1995
34. Bladin CF, Alexandrov AV, Smurawska LT: Should patients with stroke see a neurologist? *Lancet* 343:69-70, 1994
35. Bladin CF, Alexandrova NA, Murphy J, et al: The clinical value of methods to measure carotid stenosis. *Int Angiol* 15:295-299, 1996
36. Bladin CF, Chambers BR: Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke* 25:2179-2182, 1994
37. Blower P, Ali S: A stroke unit in a district general hospital: the Greenwich experience. *British Medical Journal* 2:644-646, 1979
38. Bockenheimer S: Zur neuroradiologischen Therapie des Schlaganfalls. *Versicherungsmedizin* 47:49-52, 1995
39. Bonner CD: Stroke units in community hospitals: a "how-to" guide. *Geriatrics* 28:166, 1973
40. Bornstein NM, Chadwick LG, Norris JW: The value of carotid Doppler ultrasound in asymptomatic extracranial arterial disease. *Can J Neurol Sci* 15:378-383, 1988
41. Bornstein NM, Krajewski A, Lewis AJ, et al: Clinical significance of carotid plaque hemorrhage. *Arch Neurol* 47:958-959, 1990
42. Bornstein NM, Krajewski A, Norris JW: Basilar artery blood flow in subclavian steal. *Can J Neurol Sci* 15:417-419, 1988
43. Bornstein NM, Norris JW: Benign outcome of carotid occlusion. *Neurology* 39:6-8, 1989
44. Bornstein NM, Norris JW: Management of patients with asymptomatic neck bruits and carotid stenosis. *Neurol Clin* 10:269-280, 1992
45. Bornstein NM, Norris JW: Transcranial Doppler sonography is at present of limited clinical value. *Arch Neurol* 51:1057-1059, 1994
46. Branco A, Valento J: Intensive care units for patients with cerebrovascular strokes. Are they worthwhile?. *Revista Portuguesa De Cardiologia* 16:469-74, 1997
47. Britton M, de Faire U, Helmers C, et al: Prognostication in acute cerebrovascular disease. Subjective assessment and test of a prognostic score. *Acta Medica Scandinavica* 207:37-42, 1980
48. Britton M, de Faire U, Helmers C, et al: Arrhythmias in patients with acute cerebrovascular disease. *Acta Medica Scandinavica* 205:425-428, 1979
49. Britton M, Gustafsson C: Non-rheumatic atrial fibrillation as a risk factor for stroke. *Stroke* 16:182-188, 1985
50. Brouwer BJ, Ambury P: Upper extremity weight-bearing effect on corticospinal excitability following stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 75:861-866, 1994
51. Buettner T, Hellwig K, Mueller T, et al: Intravenously administered acetylsalicylic acid in combination with low-dose heparin in acute ischemic stroke: a safety analysis. *Clinical Neuropharmacology* 21:48-51, 1998
52. Buettner T, Uffmann M, Guenes N, et al: Early CCT signs of supratentorial brain infarction: clinico-radiological correlations. *Acta Neurologica Scandinavica* 96:317-323, 1997

53. Bugge P, Romoren TI: Rehabilitation of stroke patients in counties and municipalities. Status, development and aspects of cooperation. *Tidsskrift For Den Norske Laegeforening* 116:1897-1900, 1996
54. Bugge P, Romoren TI: Emergency treatment of stroke patients--what does the primary health care do? *Tidsskrift For Den Norske Laegeforening* 116:1893-1896, 1996
55. Burn J, Dennis M, Bamford J, et al: Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Bmj (Clinical Research Ed)* 315:1582-1587, 1997
56. Camerlingo M, Casto L, Censori B, et al: Immediate anticoagulation with heparin for first-ever ischemic stroke in the carotid artery territories observed within 5 hours of onset. *Archives Of Neurology* 51:462-467, 1994
57. Carlberg B, Asplund K, Hagg E: Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* 22:527-530, 1991
58. Carr EK, Hawthorn PJ: Lip function and eating after a stroke: a nursing perspective. *J Adv Nurs* 13:447-451, 1988
59. Carr EK, Lincoln NB: Inter-rater reliability of the Rey figure copying test. *Br J Clin Psychol* 27:267-268, 1988
60. Castillo CS, Starkstein SE, Fedoroff JP, et al: Generalized anxiety disorder after stroke. *J Nerv Ment Dis* 181:100-106, 1993
61. Catano A, Houa M, Caroyer JM, et al: Magnetic transcranial stimulation in non-haemorrhagic sylvian strokes: interest of facilitation for early functional prognosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97:349-354, 1995
62. Chambers BR, Donnan GA, Bladin PF: Patterns of stroke. An analysis of the first 700 consecutive admissions to the Austin Hospital Stroke Unit. *Australian And New Zealand Journal Of Medicine* 13:57-64, 1983
63. Chan H: Noninvasive bladder volume measurement. *J Neurosci Nurs* 25:309-312, 1993
64. Clavier I, Hommel M, Besson G, et al: Long-term prognosis of symptomatic lacunar infarcts. A hospital-based study. *Stroke* 25:2005-2009, 1994
65. Cockburn J, Smith PT, Wade DT: Influence of cognitive function on social, domestic, and leisure activities of community-dwelling older people. *International Disability Studies* 12:169-172, 1990
66. Collen FM, Wade DT: Residual mobility problems after stroke. *International Disability Studies* 13:12-15, 1991
67. Collen FM, Wade DT, Bradshaw CM: Mobility after stroke: reliability of measures of impairment and disability. *International Disability Studies* 12:6-9, 1990
68. Correia M: The cerebrovascular stroke unit: the concept and its utility. *Acta Medica Portuguesa* 10:551-555, 1997
69. Crome P, Kalra L: Do stroke units save lives? *Lancet* 342:992, 1993
70. Crow JL, Lincoln NB, Nouri FM, et al: The effectiveness of EMG biofeedback in the treatment of arm function after stroke. *Int Disabil Stud* 11:155-160, 1989
71. Dahl T, Abildgaard U, Sandset PM: Long-term anticoagulant therapy in cerebrovascular disease: does bleeding outweigh the benefit? *J Intern Med* 237:323-329, 1995
72. Dahl T, Lindboe CF, Sandset PM, et al: Fatalities in a stroke unit. *Journal Of The Oslo City Hospitals* 39:31-37, 1989
73. Dahl T, Sandset PM, Abildgaard U: A cerebrovascular unit. Experiences after 8-years of activity. *Tidsskrift For Den Norske Laegeforening* 112:1974-1976, 1992
74. Das TK, Park DM: Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J* 65:208-210, 1989
75. Daverat P, Castel JP, Dartigues JF, et al: Death and functional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective study of 166 cases using multivariate analysis. *Stroke* 22:1-6, 1991
76. de Pedro-Cuesta J, Widen-Holmqvist L, Bach Y, Rita P: Evaluation of stroke rehabilitation by randomized controlled studies: a review. *Acta Neurologica Scandinavica* 86:433-439, 1992

77. Dennis M, Langhorne P: So stroke units save lives: where do we go from here? *BMJ* 309:1273-1277, 1994
78. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, et al: Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 24:796-800, 1993
79. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ: The Burke dysphagia screening test: validation of its use in patients with stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 75:1284-1286, 1994
80. DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, et al: Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology* 44:1655-1660, 1994
81. Diaz JF, Hachinski VC, Pederson LL, et al: Aggregation of multiple risk factors for stroke in siblings of patients with brain infarction and transient ischemic attacks. *Stroke* 17:1239-1242, 1986
82. Diez Tejedor E, Hachinski V: Stroke units. Are they really beneficial? (editorial). *Revista Clinica Espanola* 193:347-349, 1993
83. Diez Tejedor E, Lara M, Frank A, et al: Stroke units: modality, structure, organization and utilization. *Rev Neurol* 23:377-380, 1995
84. Diez-Tejedor E, de Lecinana MA, Hachinski VC: Management of patients with acute phase of stroke. *Revista De Neurologia* 24:40-54, 1996
85. Dijkerman HC, Wood VA, Hewer RL: Long-term outcome after discharge from a stroke rehabilitation unit. *Journal Of The Royal College Of Physicians Of London* 30:538-546, 1996
86. Dorman P, Sandercock P: TPA within 3 hours of acute ischaemic stroke? *Lancet* 348:1600-1601, 1996
87. Dorman P, Slattery J, Farrell B, et al: Qualitative comparison of the reliability of health status assessments with the EuroQol and SF-36 questionnaires after stroke. United Kingdom Collaborators in the International Stroke Trial. *Stroke* 29:63-68, 1998
88. Dorman PJ, Slattery J, Farrell B, et al: A randomised comparison of the EuroQol and Short Form-36 after stroke. United Kingdom collaborators in the International Stroke Trial. *Bmj (Clinical Research Ed)* 315:461, 1997
89. Dorman PJ, Waddell F, Slattery J, et al: Are proxy assessments of health status after stroke with the EuroQol questionnaire feasible, accurate, and unbiased? *Stroke* 28:1883-1887, 1997
90. Dorman PJ, Waddell F, Slattery J, et al: Is the EuroQol a valid measure of health-related quality of life after stroke? *Stroke* 28:1876-1882, 1997
91. Dove HG, Schneider KC, Wallace JD: Evaluating and predicting outcome of acute cerebral vascular accident. *Stroke* 15:858-864, 1984
92. Drummond A: Leisure activity after stroke. *Int Disabil Stud* 12:157-160, 1990
93. Duncan G, Ritchie L, Jamieson D, et al: Stroke units. *BMJ* 310:193-194, 1995
94. Duncan G, Ritchie LC, Jamieson DM, et al: Acute stroke in South Ayrshire: comparative study of pre and post stroke units. *Health Bull Edinb* 53:159-166, 1995
95. Dyker AG, Weir CJ, Lees KR: Influence of cholesterol on survival after stroke: retrospective study. *BMJ* 314:1584-1588, 1997
96. Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H, et al: Mood disorder following cerebrovascular accident. *Br J Psychiatry* 154:195-200, 1989
97. Edmans JA, Lincoln NB: Treatment of visual perceptual deficits after stroke: four single case studies. *Int Disabil Stud* 11:25-33, 1989
98. Edmans JA, Webster J: The Edmans ADL index: validity and reliability. *Disability And Rehabilitation* 19:465-476, 1997
99. Egido JA, Gonzalez Gutierrez JL, Varela de Seijas E: The stroke unit at the Clinical Hospital in Madrid. *Revista De Neurologia* 23:381-384, 1995
100. Ellekjaer EF, Wyller TB, Sverre JM, et al: Lifestyle factors and risk of cerebral infarction. *Stroke* 23:829-834, 1992
101. Enderby P, Wood VA, Wade DT, et al: Aphasia after stroke: a detailed study of recovery in the first 3 months. *International Rehabilitation Medicine* 8:162-165, 1987
102. Evans RL, Bishop DS, Matlock AL, et al: Family interaction and treatment adherence after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 68:513-517, 1987

103. Fagerberg B, Blomstrand C: Do stroke units save lives?. *Lancet* 342:992-Bibliothek, 1993
104. Fanthome Y, Lincoln NB, Drummond A, et al: The treatment of visual neglect using feedback of eye movements: a pilot study. *Disabil Rehabil* 17:413-417, 1995
105. Feigenson JS, Gitlow HS, Greenberg SD: The disability oriented rehabilitation unit--a major factor influencing stroke outcome. *Stroke* 10:5-8, 1979
106. Feinleib M, Ingster L, Rosenberg H, et al: Time trends, cohort effects, and geographic patterns in stroke mortality--United States. *Ann Epidemiol* 3:458-465, 1993
107. Finestone HM, Greene Finestone LS, Wilson ES, et al: Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 77:340-345, 1996
108. Fletcher AP, Alkjaersig N, Davies A, et al: Blood coagulation and plasma fibrinolytic enzyme system pathophysiology in stroke. *Stroke* 7:337-348, 1976
109. Flicker L, Gibian T, Kelleher P, et al: Lidcombe Hospital--stroke unit audit. *Australian Clinical Review* 7:178-180, 1987
110. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, et al: Factors delaying hospital admission after acute stroke. *Stroke* 27:398-400, 1996
111. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, et al: Decreasing incidence of stroke in central Finland, 1985-1993. *Acta Neurologica Scandinavica* 95:38-43, 1997
112. Forster A, Young J: Day hospital and stroke patients. *International Disability Studies* 11:181-183, 1989
113. Friedman P: Functional recovery on stroke units. *Stroke* 25:2294-2295, 1994
114. Friedman P: Predictors of survival after cerebral infarction: importance of cardiac factors. *Aust N Z J Med* 24:51-54, 1994
115. Friedman PJ: Spatial neglect in acute stroke: the line bisection test. *Scand J Rehabil Med* 22:101-106, 1990
116. Friedman PJ: Stroke rehabilitation in the elderly: a new patient management system. *N Z Med J* 103:234-236, 1990
117. Friedman PJ: Gait recovery after hemiplegic stroke. *Int Disabil Stud* 12:119-122, 1990
118. Friedman PJ: Atrial fibrillation after stroke in the elderly. *Stroke* 22:209-214, 1991
119. Friedman PJ: Clock drawing in acute stroke. *Age Ageing* 20:140-145, 1991
120. Friedman PJ: Serum creatinine: an independent predictor of survival after stroke. *J Intern Med* 229:175-179, 1991
121. Futrell N, Millikan CH: Stroke is an emergency. *Disease-A-Month* 42:199-264, 1996
122. Gandolfo C, Del Sette M, Finocchi C, et al: Internal borderzone infarction in patients with ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases* 8:255-258, 1998
123. Garraway M: Stroke rehabilitation units: concepts, evaluation, and unresolved issues. *Stroke* 16:178-181, 1985
124. Garraway WM, Akhtar AJ, Hockey L, et al: Management of acute stroke in the elderly: follow-up of a controlled trial. *British Medical Journal* 281:827-829, 1980
125. Garraway WM, Akhtar AJ, Prescott RJ, et al: Management of acute stroke in the elderly: preliminary results of a controlled trial. *British Medical Journal* 280:1040-1043, 1980
126. Garraway WM, Akhtar AJ, Smith DL, et al: The triage of stroke rehabilitation. *Journal Of Epidemiology And Community Health* 35:39-44, 1981
127. Garraway WM, Walton MS, Akhtar AJ, et al: The use of health and social services in the management of stroke in the community: results from a controlled trial. *Age And Ageing* 10:95-104, 1981
128. Gautier JC: Stroke units. *Acta Neurologica Belgica* 88:46-52, 1988
129. Georgiadis D, Grosset DG, Quin RO, et al: Detection of intracranial emboli in patients with carotid disease. *Eur J Vasc Surg* 8:309-314, 1994
130. Gibbon B: Implications for nurses in approaches to the management of stroke rehabilitation: a review of the literature. *Int J Nurs Stud* 30:133-141, 1993

131. Giroud M, Chirpaz L, Beuriat P, et al: Hyperglycemia in the initial phase of cerebral vascular complication. Index of bad prognosis. *Presse Med* 16:1079-1082, 1987
132. Gladman J, Forster A, Young J: Hospital- and home-based rehabilitation after discharge from hospital for stroke patients: analysis of two trials. *Age And Ageing* 24:49-53, 1995
133. Gladman J, Whyne D, Lincoln N: Cost comparison of domiciliary and hospital-based stroke rehabilitation. DOMINO Study Group. *Age Ageing* 23:241-245, 1994
134. Gladman JR: Stroke units: are they cost effective? [editorial]. *Br J Hosp Med* 47:91, 1992
135. Gladman JR, Lincoln NB: Follow-up of a controlled trial of domiciliary stroke rehabilitation (DOMINO Study). *Age Ageing* 23:9-13, 1994
136. Gladman JR, Lincoln NB, Adams SA: Use of the extended ADL scale with stroke patients. *Age Ageing* 22:419-424, 1993
137. Gladman JR, Lincoln NB, Barer DH: A randomised controlled trial of domiciliary and hospital-based rehabilitation for stroke patients after discharge from hospital. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:960-966, 1993
138. Gladman JR, Lomas S, Lincoln NB: Provision of physiotherapy and occupational therapy in outpatient departments and day hospitals for stroke patients in Nottingham. *Int Disabil Stud* 13:38-41, 1991
139. Gobert M, Mounier-Vehier F, Lucas C, et al: Cranial nerve palsies due to internal carotid artery dissection: seven cases. *Acta Neurologica Belgica* 96:55-61, 1996
140. Goldberg RL, Wise TN, LeBuffe FP: The stroke unit: psychological aspects of recovery. *Psychosomatics* 20:316-317, 1979
141. Gompertz P, Pound P, Briffa J, et al: How useful are non-random comparisons of outcomes and quality of care in purchasing hospital stroke services? *Age Ageing* 24:137-141, 1995
142. Gordon C, Hewer RL, Wade DT: Dysphagia in acute stroke. *BMJ (Clinical Research Ed)* 295:411-414, 1987
143. Gottlieb D, Brill S, Khvoles S, et al: Reduction in frequency of pneumonia after stroke, following programmed swallowing evaluation. *Harefuah* 129:33-5, 1995
144. Granger CV, Kaplan MT, Jones B, et al: Stroke: comparison of admissions in a community hospital. *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation* 63:352-356, 1982
145. Graves D: Is hearing screening needed for all admissions to a stroke rehabilitation unit? *Perspectives* 19:9-14, 1995
146. Greco C, Di Piero V, Cavalletti C, et al: Myocardial ischemia during stroke: scintigraphic demonstration. *Cardiologia* 34:455-457, 1989
147. Grosset DG, Georgiadis D, Kelman AW, et al: Quantification of ultrasound emboli signals in patients with cardiac and carotid disease. *Stroke* 24:1922-1924, 1993
148. Gustafsson C, Britton M: Pathogenetic mechanism of stroke in non-valvular atrial fibrillation: follow-up of stroke patients with and without atrial fibrillation. *J Intern Med* 230:11-16, 1991
149. Hachinski VC: The clinical problem of brain and heart. *Stroke* 24:11-2, 1993
150. Hachinski VC, Mamelak M, Norris JW: Clinical recovery and sleep architecture degradation. *Can J Neurol Sci* 17:332-335, 1990
151. Haerer AF, Smith RR, Currier RD: UMC Stroke Unit: review of the first 100 cases. *Journal Of The Mississippi State Medical Association* 10:237-241, 1969
152. Haerer AF, Smith RR, Currier RD: The Mississippi Regional Medical Program Stroke Unit. Critique and follow-up of the first 200 patients admitted. *Southern Medical Journal* 64:951-955, 1971
153. Haerer AF, Woosley PC: Prognosis and quality of survival in a hospitalized stroke population from the south. *Stroke* 6:543-548, 1975
154. Hajek VE, Gagnon S, Ruderman JE: Cognitive and functional assessments of stroke patients: an analysis of their relation. *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation* 78:1331-1337, 1997
155. Hajek VE, Rutman DL, Scher H: Brief assessment of cognitive impairment in patients with stroke. *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation* 70:114-117, 1989

156. Halligan PW, Marshall JC, Wade DT: Visuospatial neglect: underlying factors and test sensitivity. *Lancet* 2:908-911, 1989
157. Hamann GF: Der akute Hirninfarkt: Pathophysiologie und moderne Therapiekonzepte. *Radio-loge* 37:843-852, 1997
158. Hankey GJ, Deleo D, Stewart-Wynne EG: Stroke units: an Australian perspective. *Australian And New Zealand Journal Of Medicine* 27:437-438, 1997
159. Harper G: Treatment of stroke in older patients. A state of the art review. *Drugs And Aging* 6:29-44, 1995
160. Heck J: Regina health district & management. Southern Saskatchewan Stroke Prevention Unit. *Axone* 16:36, 1994
161. Heller A, Wade DT, Wood VA, et al: Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months. *Journal Of Neurology NEUROSURGERY*:714-719, 1987
162. Hewer RL: Stroke units. *British Medical Journal* 1:52, 1972
163. Himmelmann A, Hansson L, Svensson A, et al: Predictors of stroke in the elderly. *Acta Medica Scandinavica* 224:439-443, 1988
164. Hinkle JL: Development of an acute stroke unit. *Journal Of Neuroscience Nursing* 24:113-116, 1992
165. Hinkle JL, Forbes E: Pilot project on functional outcome in stroke. *J Neurosci Nurs* 28:13-18, 1996
166. Hinkle JL, Forbes E: Pilot project on functional outcome in stroke. *Journal Of Neuroscience Nursing* 28:13-18, 1996
167. Hoffman M, Sacco RL, Mohr JP, et al: Cerebroappendicular embolism: simultaneous cerebral infarction and brachial plexopathy. *Neurology* 43:620-621, 1993
168. Holas MA, DePippo KL, Reding MJ: Aspiration and relative risk of medical complications following stroke. *Arch Neurol* 51:1051-1053, 1994
169. Humphrey PR: Management of transient ischaemic attacks and stroke. *Postgraduate Medical Journal* 71:577-584, 1995
170. Indredavik B: Treatment in the stroke unit reduces mortality, disability and need for institutional care. *Nordisk Medicin* 112:313-316, 1997
171. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, et al: Stroke unit treatment improves long-term quality of life: a randomized controlled trial. *Stroke* 29:895-899, 1998
172. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, et al: Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke* 22:1026-1031, 1991
173. Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, et al: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 28:1861-1866, 1997
174. Isaacs B: "Stroke units". *BMJ* 4:492, 1971
175. Isaacs B: The place of a stroke unit in geriatric medicine. *Physiotherapy* 62:152-154, 1976
176. Isaacs B: Five years' experience of a stroke unit. *Health Bulletin* 35:94-98, 1977
177. Jennett SM, Lincoln NB: An evaluation of the effectiveness of group therapy for memory problems. *Int Disabil Stud* 13:83-86, 1991
178. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: The effect of a stroke unit: reductions in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay, and cost. A community-based study. *Stroke* 26:1178-1182, 1995
179. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Apoplexy units--reduced mortality, need for nursing homes, length of stay and cost savings. *Ugeskrift For Laeger* 158:4894-4897, 1996
180. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Leukoaraiosis in stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 26:588-592, 1995
181. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Acute stroke care and rehabilitation: an analysis of the direct cost and its clinical and social determinants. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 28:1138-1141, 1997

182. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Acute stroke: prognosis and a prediction of the effect of medical treatment on outcome and health care utilization. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 49:1335-1342, 1997
183. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 76:406-412, 1995
184. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 76:399-405, 1995
185. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al: Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation* 76:406-412, 1995
186. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al: Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 27:1765-1769, 1996
187. Kalita Z: Treatment of acute cerebrovascular ischemia. *Vnitřní Lekarství* 43:37-40, 1997
188. Kalra L: Does age affect benefits of stroke unit rehabilitation? *Stroke* 25:346-351, 1994
189. Kalra L: The influence of stroke unit rehabilitation on functional recovery from stroke. *Stroke* 25:821-825, 1994
190. Kalra L: A proposal for an integrated multidisciplinary assessment battery in elderly stroke patients. *Aging Milano* 7:197-201, 1995
191. Kalra L, Crome P: The role of prognostic scores in targeting stroke rehabilitation in elderly patients. *Journal Of The American Geriatrics Society* 41:396-400, 1993
192. Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 24:1462-1467, 1993
193. Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 26:2031-2034, 1995
194. Kalra L, Fowle AJ: An integrated system for multidisciplinary assessments in stroke rehabilitation. *Stroke* 25:2210-2214, 1994
195. Kalra L, Perez I, Gupta S, et al: The influence of visual neglect on stroke rehabilitation. *Stroke* 28:1386-1391, 1997
196. Kalra L, Yu G, Wilson K, et al: Medical complications during stroke rehabilitation. *Stroke* 26:990-994, 1995
197. Keith RA: Treatment strength in rehabilitation. *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation* 78:1298-1304, 1997
198. Keith RA, Cowell KS: Time use of stroke patients in three rehabilitation hospitals. *Social Science And Medicine* 24:529-533, 1987
199. Kennedy BF: The stroke unit--a physiotherapist's view. *Physiotherapy* 62:154-155, 1976
200. Kinnander G, Viitanen M, Asplund K: Beta-adrenergic blockade after stroke. A preliminary closed cohort study. *Stroke* 18:240-243, 1987
201. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, et al: The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. *Cerebrovascular Diseases* 8:278-288, 1998
202. Lane R, Burrell K, Dennis C: Study confirms results of systematic review of care in stroke unit (letter). *BMJ (Clinical Research Ed)* 315:881, 1997
203. Lane RD, Wallace JD, Petrosky PP, et al: Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes. *Stroke* 23:362-366, 1992
204. Langhorne P: The role of stroke units [editorial]. *Ir Med J* 88:150, 1995
205. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, et al: A formal overview of stroke unit trials. *Revista De Neurologia* 23:394-398, 1995
206. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, et al: Do stroke units save lives? *Lancet* 342:395-398, 1993
207. Lara M, Diez-Tejedor E, Tatay J, et al: Duration and objectives of hospital admission to stroke units. *Revista De Neurologia* 25:1113-1115, 1997



208. Laursen SO, Henriksen IO, Dons U, et al: Intensive rehabilitation after apoplexy--a controlled pilot study. *Ugeskrift For Laeger* 157:1996-1999, 1995
209. Lees K, Reid J: Stroke. *Practitioner* 235:570-574, 1991
210. Lees KR, Dyker AG: Blood pressure control after acute stroke. *J Hypertens Suppl* 14:S35-S38, 1996
211. Lees KR, Weir CJ, Gillen GJ, et al: Comparison of mean cerebral transit time and single-photon emission tomography for estimation of stroke outcome. *Eur J Nucl Med* 22:1261-1267, 1995
212. Legh-Smith J, Wade DT, Hewer RL: Driving after a stroke. *Journal Of The Royal Society Of Medicine* 79:200-203, 1986
213. Legh-Smith J, Wade DT, Langton-Hewer R: Services for stroke patients one year after stroke. *Journal Of Epidemiology And Community Health* 40:161-165, 1986
214. Legh-Smith JA, Denis R, Enderby PM, et al: Selection of aphasic stroke patients for intensive speech therapy. *Journal Of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 50:1488-1492, 1987
215. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, et al: Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci Colch* 89:247-253, 1995
216. Levine SR: Acute cerebral ischemia in a critical care unit. A review of diagnosis and management. *Arch Intern Med* 149:90-98, 1989
217. Lewinter M, Mikkelsen S: Patients' experience of rehabilitation after stroke. *Disability And Rehabilitation* 17:3-9, 1995
218. Lewinter M, Mikkelsen S: Therapists and the rehabilitation process after stroke. *Disability And Rehabilitation* 17:211-216, 1995
219. Leys D, Hommel M, Woimant F, et al: Treatment of cerebral ischemia in its acute phase and prospectives. *Rev Med Interne* 15:350-356, 1994
220. Limburg M, Kappelle LJ: Structured care for stroke patients: stroke units and transmural stroke services. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 141:566-567, 1997
221. Lincoln NB: Stroke rehabilitation. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 5:677-681, 1992
222. Lincoln NB: Is stroke better managed in the community? Only hospitals can provide the required skills. *BMJ* 309:1357-1358, 1994
223. Lincoln NB, Blackburn M, Ellis S, et al: An investigation of factors affecting progress of patients on a stroke unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:493-496, 1989
224. Lincoln NB, Drummond AE, Berman P: Perceptual impairment and its impact on rehabilitation outcome. SUE Study Group. *Disability And Rehabilitation* 19:231-234, 1997
225. Lincoln NB, Edmans JA: A re-validation of the Rivermead ADL scale for elderly patients with stroke. *Age Ageing* 19:19-24, 1990
226. Lincoln NB, Faleiro RM, Kelly C, et al: Effect of long-term glycemic control on cognitive function. *Diabetes Care* 19:656-658, 1996
227. Lincoln NB, Gamlen R, Thomason H: Behavioural mapping of patients on a stroke unit. *International Disability Studies* 11:149-154, 1989
228. Lincoln NB, Gladman JR: The Extended Activities of Daily Living scale: a further validation. *Disability And Rehabilitation* 14:41-43, 1992
229. Lincoln NB, Jackson JM, Edmans JA, et al: The accuracy of predictions about progress of patients on a stroke unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:972-975, 1990
230. Lincoln NB, Tinson DJ: The relation between subjective and objective memory impairment after stroke. *Br J Clin Psychol* 28:61-65, 1989
231. Lincoln NB, Willis D, Philips SA, et al: Comparison of rehabilitation practice on hospital wards for stroke patients. *Stroke* 27:18-23, 1996
232. Lindberg PJ, Kaste M: Thrombolytic therapy in stroke. What do clinical tests prove? *Nordisk Medicin* 112:317-319, 1997
233. Lindley RI, Amayo EO, Marshall J, et al: Hospital services for patients with acute stroke in the United Kingdom: the Stroke Association Survey of consultant opinion. *Age And Ageing* 24:525-532, 1995

234. Lindmark B, Hamrin E: Instrumental activities of daily living in two patient populations, three months and one year after a stroke. *Scandinavian Journal Of Caring Sciences* 3:161-168, 1989
235. Macdonell RA, Kalnins RM, Donnan GA: Cerebellar infarction: natural history, prognosis, and pathology. *Stroke* 18:849-855, 1987
236. Marshall AM: The stroke unit--a new concept. *Journal Of Neurosurgical Nursing* 3:153-156, 1971
237. Mast H, Tatemichi TK, Mohr JP: Chronic brain ischemia: the contributions of Otto Binswanger and Alois Alzheimer to the mechanisms of vascular dementia. *J Neurol Sci* 132:4-10, 1995
238. Matias Guiu J: Stroke units. *Rev Neurol* 23:324-325, 1995
239. Mazagri R, Shuaib A, Denath F, et al: Very brief transient ischemic attack. *South Med J* 87:87-88, 1994
240. Mazagri R, Shuaib A, Denath FM: Medullary hemorrhage causing vertigo and gaze nystagmus. *Ear Nose Throat J* 71:402-403, 1992
241. McCann BC, Culbertson RA: Comparison of two systems for stroke rehabilitation in a general hospital. *Journal Of The American Geriatrics Society* 24:211-216, 1976
242. McSherry R: Multidisciplinary approach to patient communication. *Nursing Times* 92:42-43, 1996
243. Miah K, von Arbin M, Britton M, et al: Prognosis in acute stroke with special reference to some cardiac factors. *Journal Of Chronic Diseases* 36:279-288, 1983
244. Millikan C: Anticoagulant treatment to prevent cerebral infarction. *Medical Clinics Of North America* 63:897-904, 1979
245. Millikan C: The transient ischemic attack. *Advances In Neurology* 25:135-140, 1979
246. Morfis L, Schwartz R, Lykos D, et al: 24 hour ambulatory blood pressure profiles in the acute phase of stroke. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 22:775-777, 1995
247. Morris AD, Grosset DG, Squire IB, et al: The experiences of an acute stroke unit--implications for multicentre acute stroke trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:352-355, 1993
248. Morris AD, Ritchie C, Grosset DG, et al: A pilot study of streptokinase for acute cerebral infarction. *QJM* 88:727-731, 1995
249. Muir KW, Grosset DG, Lees KR: Interconversion of stroke scales. Implications for therapeutic trials. *Stroke* 25:1366-1370, 1994
250. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, et al: Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 27:1817-1820, 1996
251. Munari LM, Belloni G, Perretti A, et al: Carotid percutaneous angioplasty. *Neurol Res* 14:156-158, 1992
252. Munnukka T, Krause K: Implementation of nursing in the acute care of patients with stroke. Description of the acute care stroke unit in the Tampere University Hospital Center. *Hoitotiede* 3:21-27, 1991
253. Norris JW: Does transcranial Doppler have any clinical value? *Neurology* 40:329-331, 1990
254. Norris JW: Outcome of transient ischaemic attacks and stroke. *Drugs* 42 Suppl 5:10-15, 1991
255. Norris JW: Pasteur's stroke. *Neurology* 42:933-934, 1992
256. Norris JW: Stalin's stroke. *Neurology* 44:765-766, 1994
257. Norris JW, Alexandrov AV, Bladin CF, et al: Progress in evaluating carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 22:637-638, 1995
258. Norris JW, Froggatt GM, Hachinski VC: Cardiac arrhythmias in acute stroke. *Stroke* 9:392-396, 1978
259. Norris JW, Hachinski VC: Intensive care management of stroke patients. *Stroke* 7:573-577, 1976
260. Norris JW, Hachinski VC: Misdiagnosis of stroke. *Lancet* 1:328-331, 1982
261. Norris JW, Hachinski VC: High dose steroid treatment in cerebral infarction. *British Medical Journal (Clinical Research Ed)* 292:21-23, 1986
262. Norris JW, Hachinski VC: Stroke units or stroke centres? *Stroke* 17:360-362, 1986

263. Norris JW, Krajewski A, Bornstein NM: The clinical role of the cerebral collateral circulation in carotid occlusion. *J Vasc Surg* 12:113-118, 1990
264. Norris JW, Zhu CZ: Stroke risk and critical carotid stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:235-237, 1990
265. Norris JW, Zhu CZ: Silent stroke and carotid stenosis. *Stroke* 23:483-485, 1992
266. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, et al: Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 22:1485-1490, 1991
267. Nouri F: Fitness to drive and the general practitioner. *Int Disabil Stud* 10:101-103, 1988
268. Nouri FM, Lincoln NB: Predicting driving performance after stroke. *BMJ* 307:482-483, 1993
269. Nouri FM, Tinson DJ, Lincoln NB: Cognitive ability and driving after stroke. *Int Disabil Stud* 9:110-115, 1987
270. Nugent JA, Schurr KA, Adams RD: A dose-response relationship between amount of weight-bearing exercise and walking outcome following cerebrovascular accident. *Arch Phys Med Rehabil* 75:399-402, 1994
271. Nyberg L, Gustafson Y: Patient falls in stroke rehabilitation. A challenge to rehabilitation strategies. *Stroke* 26:838-842, 1995
272. Nyberg L, Gustafson Y: Using the Downton index to predict those prone to falls in stroke rehabilitation. *Stroke* 27:1821-1824, 1996
273. O'Connor SE: The development of stroke units: the British experience. *Rehabilitation Nursing* 19:244-247, 1994
274. O'Connor SE: Stroke units: centres of nursing innovation. *British Journal Of Nursing* 5:105-109, 1996
275. O'Neill PA: Stroke units: how they can help. *Practitioner* 240:693-6, 1996
276. Olsen TS: Arm and leg paresis as outcome predictors in stroke rehabilitation. *Stroke* 21:247-251, 1990
277. Olsen V, Schmidt M, Thoms M: Patient progress in a stroke unit. *Klinisk Sygepleje* 11:120-127, 1997
278. Olsson T, Wester PO: The stroke unit--an established therapeutic principle in stroke. *Lakartidningen* 88:3989-3990, 1991
279. Pallant C: Stroke: Acute nursing care in the stroke unit. *Canadian Nurse* 72:18-20, 1976
280. Panayiotou BN, Fotherby MD: Pharmacological therapy for acute stroke: the future. *Br J Clin Pract* 49:314-317, 1995
281. Panayiotou BN, Lloyd M, Fotherby MD, et al: Blood pressure measurement and antihypertensive therapy in acute stroke. *International Journal Of Clinical Practice* 52:162-164, 1998
282. Papaevangelou J, Batchelor JS, Roberts AH: Motor vehicle-related burns: a review of 107 cases. *Burns* 21:36-38, 1995
283. Parfenchuck TA, Parziale JR, Liberman JR, et al: The evolution of an acute care hospital unit to a DRG-exempt rehabilitation unit. A preliminary communication. *American Journal Of Physical Medicine And Rehabilitation* 69:11-15, 1990
284. Partziguian T, Camerlingo M, Castro L, et al: Cerebral venous thrombosis in young adults. Experience in a stroke unit, 1988-1994. *Italian Journal Of Neurological Sciences* 17:419-422, 1996
285. Pedersen PM, Jorgensen HS, Nakayama H, et al: Orientation in the acute and chronic stroke patient: impact on ADL and social activities. The Copenhagen Stroke Study. *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation* 77:336-339, 1996
286. Pedersen PM, Jorgensen HS, Nakayama H, et al: Comprehensive assessment of activities of daily living in stroke. The Copenhagen Stroke Study. *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation* 78:161-165, 1997
287. Pedersen PM, Jorgensen HS, Nakayama H, et al: Comprehensive assessment of activities of daily living in stroke. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 78:161-165, 1997

288. Pedersen PM, Wandel A, Jorgensen HS, et al: Ipsilateral pushing in stroke: incidence, relation to neuropsychological symptoms, and impact on rehabilitation. The Copenhagen Stroke Study (see comments). *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation* 77:25-28, 1996
289. Phillip E: Stroke units (letter). *New Zealand Medical Journal* 108:416, 1995
290. Pound P, Ebrahim S: Redefining 'doing something': health professionals' views on their role in the care of stroke patients. *Physiotherapy Research International* 2:12-28, 1997
291. Prescott RJ, Garraway WM, Akhtar AJ: Predicting functional outcome following acute stroke using a standard clinical examination. *Stroke* 13:641-647, 1982
292. Prevo AJ: Stroke units; a different approach in rehabilitation? Observations on a different method of treatment. *Tijdschrift Voor Gerontologie En Geriatrie* 13:90-93, 1982
293. Ramsden VR, Shuaib A, Reeder BA, et al: Risk factor awareness: a randomized telephone survey of public knowledge. *Can J Public Health* 85 Suppl 2:S57-60, 1994
294. Read SJ, Jackson GD, Abbott DF, et al: Experience with diffusion-weighted imaging in an acute stroke unit. *Cerebrovascular Diseases* 8:135-143, 1998
295. Read SJ, Pettigrew L, Schimmel L, et al: White matter medullary infarcts: acute subcortical infarction in the centrum ovale. *Cerebrovascular Diseases* 8:289-295, 1998
296. Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR, et al: Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. *Stroke* 16:950-956, 1985
297. Rickenbacher P, Lyrer P, Schweikert K, et al: Intensivmedizinische Überwachung von Patienten mit akuter zerebraler Ischaemie im Rahmen eines koordinierten Hirnschlagbehandlungskonzepts: erste Erfahrungen. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 128:658-664, 1998
298. Ringelstein EB: Empfehlungen fuer die Einrichtung von Schlaganfallspezialstationen ("Stroke Units"). Aktualisierung 1997. (Recommendation for organization of special stroke departments (stroke units). 1997 implementation). *Nervenarzt* 69:180-185, 1998
299. Roden Jullig A, Britton M, Gustafsson C, et al: Validation of four scales for the acute stage of stroke. *J Intern Med* 236:125-136, 1994
300. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al: Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *Bmj (Clinical Research Ed)* 313:147, 1996
301. Roe CJ, Kulinskaya E, Brisbane M, et al: A methodology for measuring clinical outcomes in an acute care teaching hospital. *J Qual Clin Pract* 16:203-214, 1996
302. Roeden-Juellig A: The clinical course and outcome in patients with acute ischaemic stroke and transient ischaemic attack in relation to severe carotid disease. *Journal Of Internal Medicine* 242:355-360, 1997
303. Roeden-Juellig A, Britton M, Gustafsson C, et al: Validation of four scales for the acute stage of stroke. *Journal Of Internal Medicine* 236:125-136, 1994
304. Ronning OM, Guldvog B: Stroke units versus general medical wards, I: twelve- and eighteen-month survival: a randomized, controlled trial. *Stroke* 29:58-62, 1998
305. Ronning OM, Guldvog B: Stroke unit versus general medical wards, II: neurological deficits and activities of daily living: a quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 29:586-590, 1998
306. Rosa A, Gautier JC: Thrombolytic agents in cerebral infarctions. *Revue Neurologique* 147:99-110, 1991
307. Sackley CM: Falls, sway, and symmetry of weight-bearing after stroke. *Int Disabil Stud* 13:1-4, 1991
308. Sandercock P: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke: promising, perilous, or unproven? *Lancet* 346:1504-1505, 1995
309. Sandercock P: Antiplatelet therapy with aspirin in acute ischaemic stroke. *Thrombosis And Haemostasis* 78:180-182, 1997
310. Sandercock P: Transient ischaemic attacks: new treatments, new questions (editorial). *Qjm* 91:377-379, 1998
311. Sandercock P: What questions can large, simple trials answer? *Cerebrovascular Diseases* 8:Suppl-6, 1998

312. Sandercock P, Willems H: Medical treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 339:537-539, 1992
313. Schupp W, Mai N, Schreiber P: Krankheits- und Behinderungsprofil von Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen in einer stationären Rehabilitationseinrichtung. *Rehabilitation Stuttg* 30:23-27, 1991
314. Sheikh K, Brennan PJ, Meade TW, et al: Predictors of mortality and disability in stroke. *Journal Of Epidemiology And Community Health* 37:70-74, 1983
315. Sheikh K, Meade TW, Brennan PJ, et al: Intensive rehabilitation after stroke: service implications. *Community Medicine* 3:210-216, 1981
316. Shuaib A: Stroke from other etiologies masquerading as migraine-stroke. *Stroke* 22:1068-1074, 1991
317. Shuaib A, Hachinski VC: Carotid transient ischemic attacks and normal investigations: a follow-up study. *Stroke* 21:525-527, 1990
318. Shuaib A, Hachinski VC: Mechanisms and management of stroke in the elderly. *Can Med Assoc J* 145:433-443, 1991
319. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, et al: Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke* 15:492-496, 1984
320. Simor AE, Ramage L, Wilcox L, et al: Molecular and epidemiologic study of multiresistant *Serratia marcescens* infections in a spinal cord injury rehabilitation unit. *Infect Control* 9:20-27, 1988
321. Skilbeck CE, Wade DT, Hewer RL, et al: Recovery after stroke. *Journal Of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 46:5-8, 1983
322. Slordahl SA, Indredavik B: Acute stroke. Patients treated in a stroke unit in Trondheim. *Tidsskrift For Den Norske Laegeforening* 116:1452-1454, 1996
323. Smith DS, Goldenberg E, Ashburn A, et al: Remedial therapy after stroke: a randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed)* 282:517-520, 1981
324. Smith ME, Garraway WM, Smith DL, et al: Therapy impact on functional outcome in a controlled trial of stroke rehabilitation. *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation* 63:21-24, 1982
325. Smith RG, Cruikshank JG, Dunbar S, et al: Malalignment of the shoulder after stroke. *BMJ (Clinical Research Ed)* 284:1224-1226, 1982
326. Smurawska LT, Alexandrov AV, Bladin CF, et al: Cost of acute stroke care in Toronto, Canada. *Stroke* 25:1628-1631, 1994
327. Speech DP, Dombovy ML: Recovery from stroke: rehabilitation. *Bailliere's Clinical Neurology* 4:317-338, 1995
328. Spencer JA, Czarnecki JS: The pupil in stroke. *Canadian Journal Of Ophthalmology* 18:226-227, 1983
329. Steiner TJ, Rose FC: An emergency domiciliary stroke unit. *Practitioner* 227:457-461, 1983
330. Stewart J, Howard RS, Rudd AG, et al: Apneustic breathing provoked by limbic influences. *Postgrad Med J* 72:559-561, 1996
331. Stockwell T: Models of change, heavenly bodies and weltanschauungs. *British Journal Of Addiction* 87:830-2, 1992
332. Stone SP: The Mount Vernon stroke service: a feasibility study to determine whether it is possible to apply the principles of stroke unit management to patients and their families on general medical wards. *Age And Ageing* 16:81-88, 1987
333. Strand T: Evaluation of long-term outcome and safety after hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 23:657-662, 1992
334. Strand T, Asplund K, Eriksson S, et al: A non-intensive stroke unit reduces functional disability and the need for long-term hospitalization. *Stroke* 16:29-34, 1985
335. Strand T, Asplund K, Eriksson S, et al: Stroke unit care--who benefits? Comparisons with general medical care in relation to prognostic indicators on admission. *Stroke* 17:377-381, 1986
336. Stroke Unit Trialists Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke* 28:2139-2144, 1997

337. Stroke Unit Trialists' Collaboration: Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 314:1151-1159, 1997
338. Sunderland A, Fletcher D, Bradley L, et al: Enhanced physical therapy for arm function after stroke: a one year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:856-858, 1994
339. Sunderland A, Tinson D, Bradley L: Differences in recovery from constructional apraxia after right and left hemisphere stroke? *J Clin Exp Neuropsychol* 16:916-920, 1994
340. Sunderland A, Tinson DJ, Bradley EL, et al: Enhanced physical therapy improves recovery of arm function after stroke. A randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:530-535, 1992
341. Sunderland A, Wade DT, Langton Hewer R: The natural history of visual neglect after stroke. Indications from two methods of assessment. *International Disability Studies* 9:55-59, 1987
342. Teasell RW, Bach D, McRae M: Prevalence and recovery of aspiration poststroke: a retrospective analysis. *Dysphagia* 9:35-39, 1994
343. Teasell RW, McRae M, Marchuk Y, et al: Pneumonia associated with aspiration following stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 77:707-709, 1996
344. Terent A: Stroke units. Accumulated knowledge resources save both life and money. *Lakartidningen* 91:1061-1062, 1994
345. The European Ad Hoc Consensus Group: Neuroprotection as initial therapy in acute stroke. Third Report of an Ad Hoc Consensus Group Meeting. *Cerebrovascular Diseases* 8:59-72, 1998
346. The European Community Stroke Project, Florence Unit: Ischemic stroke associated with atrial fibrillation: the demographic and clinical characteristics and 30-day mortality in a hospital stroke registry. *Ann Ital Med Int* 11:20-26, 1996
347. Thomassen AR: Treatment of acute apoplexy at a medical department with a specialized rehabilitation unit. *Ugeskrift For Laeger* 159:5667-5671, 1997
348. Thomassen L: Hjerneslag. Stroke. An effective evaluation and specialized treatment. *Tidsskrift For Den Norske Laegeforening* 115:1731-1734, 1995
349. Tinson DJ: How stroke patients spend their days. An observational study of the treatment regime offered to patients in hospital with movement disorders following stroke. *Int Disabil Stud* 11:45-49, 1989
350. Tinson DJ, Lincoln NB: Subjective memory impairment after stroke. *Int Disabil Stud* 9:6-9, 1987
351. Toni D, Fiorelli M, Gentile M, et al: Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke. A study on predictability, pathogenesis, and prognosis. *Arch Neurol* 52:670-675, 1995
352. Towle D: Use of the 'extended activities of daily living scale' with depressed stroke patients. *Int Disabil Stud* 10:148-149, 1988
353. Towle D, Edmans JA, Lincoln NB: An evaluation of a group treatment programme for stroke patients with perceptual deficits. *Int J Rehabil Res* 13:328-335, 1990
354. Towle D, Lincoln NB: Use of the Indented Paragraph test with right hemisphere-damaged stroke patients. *Br J Clin Psychol* 30:37-45, 1991
355. Towle D, Lincoln NB, Mayfield LM: Service provision and functional independence in depressed stroke patients and the effect of social work intervention on these. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:519-522, 1989
356. Towle D, Wilsher CR: The Rivermead Behavioural Memory Test: remembering a short route. *Br J Clin Psychol* 28:287-288, 1989
357. Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, et al: Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 23:950-954, 1995
358. Ueda S, Weir CJ, Inglis GC, et al: Lack of association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and stroke. *J Hypertens* 13:1597-1601, 1995
359. Venketasubramanian N: A review of the role of stroke units in the modern day management of stroke- implications for stroke care in Singapore. *Singapore Medical Journal* 39:82-85, 1998
360. Viitanen M, Eriksson S, Asplund K, et al: Determinants of long-term mortality after stroke. *Acta Medica Scandinavica* 221:349-356, 1987

361. Viitanen M, Eriksson S, Asplund K, et al: Determinants of long-term mortality after stroke. *Acta Med Scand* 221:349-356, 1987
362. Vila N, Chamorro A: The effect of clinical trials on hospital admission for stroke. *Revista De Neurologia* 25:1129-1131, 1997
363. von Arbin M, Britton M, de Faire U: Mortality and recurrences during eight years following stroke. *J Intern Med* 231:43-48, 1992
364. von Arbin M, Britton M, de Faire U, et al: Validation of admission criteria to a stroke unit. *Journal Of Chronic Diseases* 33:215-220, 1980
365. von Arbin M, Britton M, de Faire U, et al: Accuracy of bedside diagnosis in stroke. *Stroke* 12:288-293, 1981
366. von Arbin M, Britton M, de Faire U, et al: A stroke unit in a medical department. Organization and the first 100 patients. *Acta Medica Scandinavica* 205:231-235, 1979
367. von Arbin M, Britton M, deFaire U, et al: A study of stroke patients treated in a non-intensive stroke unit or in general medical wards. *Acta Medica Scandinavica* 208:81-85, 1980
368. Wade DT: Acute stroke. *Practitioner* 230:133-136, 1986
369. Wade DT: Who looks after stroke patients? *British Journal Of Hospital Medicine* 37:200-204, 1987
370. Wade DT: Measuring arm impairment and disability after stroke. *International Disability Studies* 11:89-92, 1989
371. Wade DT: Stroke: rehabilitation and long-term care. *Lancet* 339:791-793, 1992
372. Wade DT: Evaluating outcome in stroke rehabilitation (quality control and clinical audit). *Scandinavian Journal Of Rehabilitation Medicine Supplement* 26:97-104, 1992
373. Wade DT: Is stroke rehabilitation worthwhile? *Current Opinion In Neurology And Neurosurgery* 6:78-82, 1993
374. Wade DT, Collen FM, Robb GF, et al: Physiotherapy intervention late after stroke and mobility. *BMJ (Clinical Research Ed)* 304:609-613, 1992
375. Wade DT, Hewer RL: Why admit stroke patients to hospital? *Lancet* 1:807-809, 1983
376. Wade DT, Hewer RL: Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis. *Journal Of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 50:177-182, 1987
377. Wade DT, Hewer RL: Motor loss and swallowing difficulty after stroke: frequency, recovery, and prognosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 76:50-54, 1987
378. Wade DT, Hewer RL, Bainton D, et al: An assessment of the value of a domiciliary care and rehabilitation service for acute stroke. *International Journal Of Rehabilitation Research* 6:510-516, 1983
379. Wade DT, Hewer RL, David RM, et al: Aphasia after stroke: natural history and associated deficits. *Journal Of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 49:11-16, 1986
380. Wade DT, Hewer RL, Wood VA: Stroke: influence of patient's sex and side of weakness on outcome. *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation* 65:513-516, 1984
381. Wade DT, Langton Hewer R: Hospital admission for acute stroke: who, for how long, and to what effect? *Journal Of Epidemiology And Community Health* 39:347-352, 1985
382. Wade DT, Langton Hewer R: Stroke: associations with age, sex, and side of weakness. *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation* 67:540-545, 1986
383. Wade DT, Langton-Hewer R, Skilbeck CE, et al: Controlled trial of a home-care service for acute stroke patients. *Lancet* 1:323-326, 1985
384. Wade DT, Langton-Hewer R, Wood VA: Stroke: the influence of age upon outcome. *Age And Ageing* 13:357-362, 1984
385. Wade DT, Legh Smith J, Hewer RA: Depressed mood after stroke. A community study of its frequency. *Br J Psychiatry* 151:200-205, 1987
386. Wade DT, Legh-Smith J, Hewer RL: Effects of living with and looking after survivors of a stroke. *British Medical Journal (Clinical Research Ed)* 293:418-420, 1986

387. Wade DT, Legh-Smith J, Langton Hewer R: Social activities after stroke: measurement and natural history using the Frenchay Activities Index. *International Rehabilitation Medicine* 7:176-181, 1985
388. Wade DT, Parker V, Langton Hewer R: Memory disturbance after stroke: frequency and associated losses. *International Rehabilitation Medicine* 8:60-64, 1986
389. Wade DT, Skilbeck CE, Hewer RL: Predicting Barthel ADL score at 6 months after an acute stroke. *Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation* 64:24-28, 1983
390. Wade DT, Skilbeck CE, Hewer RL, et al: Therapy after stroke: amounts, determinants and effects. *International Rehabilitation Medicine* 6:105-110, 1984
391. Wade DT, Skilbeck CE, Wood VA, et al: Long-term survival after stroke. *Age And Ageing* 13:76-82, 1984
392. Wade DT, Wood VA, Heller A, et al: Walking after stroke. Measurement and recovery over the first 3 months. *Scandinavian Journal Of Rehabilitation Medicine* 19:25-30, 1987
393. Wade DT, Wood VA, Hewer RL: Use of hospital resources by acute stroke patients. *Journal Of The Royal College Of Physicians Of London* 19:48-52, 1985
394. Wade DT, Wood VA, Hewer RL: Recovery after stroke--the first 3 months. *Journal Of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 48:7-13, 1985
395. Wade DT, Wood VA, Hewer RL: Recovery of cognitive function soon after stroke: a study of visual neglect, attention span and verbal recall. *Journal Of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 51:10-13, 1988
396. Walker MF, Lincoln NB: Reacquisition of dressing skills after stroke. *Int Disabil Stud* 12:41-43, 1990
397. Walker MF, Lincoln NB: Factors influencing dressing performance after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:699-701, 1991
398. Warlow C, Sandercock P: Carotid endarterectomy vs carotid angioplasty. *Lancet* 349:880, 1997
399. Weir CJ, Bolster AA, Tytler S, et al: Prognostic value of single-photon emission tomography in acute ischaemic stroke. *Eur J Nucl Med* 24:21-26, 1997
400. Weir CJ, Murray GD, Adams FG, et al: Poor accuracy of stroke scoring systems for differential clinical diagnosis of intracranial haemorrhage and infarction [see comments]. *Lancet* 344:999-1002, 1994
401. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, et al: Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 314:1303-1306, 1997
402. Wergeland A: Stroke units in Aker. Stroke patients--treatment in the acute stage. *Sykepleien* 73:4-13, 1986
403. Wiborg A, Widder B: Der ischaemische Hirninfarkt bei jungen Erwachsenen. Eine Ubersicht ueber Epidemiologie, Atiologie, Diagnostik und Prognose. *Fortschritte Der Medizin* 116:20-4, 1998
404. Wickramasekera IE: Somatization. Concepts, data, and predictions from the high risk model of threat perception. *Journal Of Nervous And Mental Disease* 183:15-23, 1995
405. Wiersma TJ, van Bentum S, Schuling J, et al: Structured care for stroke patients: 'stroke units' and 'ambulatory stroke services'. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 141:1210-1211, 1997
406. Wilkinson TJ: Stroke units. *New Zealand Medical Journal* 108:351-353, 1995
407. Wood VA, Hewer RL: The prevention and management of stroke. *J Public Health Med* 18:423-431, 1996
408. Woodside KJ: Nurse practitioner educators join effort to improve access to primary care New York City. *Nln Update* 2:4-5, 1996
409. Yeo D, Lincoln NB, Burgess I, et al: SORT: a validation study with stroke patients. Salford Objective Recognition Test. *Age Ageing* 25:121-124, 1996
410. Yip B, McAlpine CH: Do stroke units save lives? *Lancet* 342:992-Bibliothek, 1993
411. You RX, McNeil JJ, Farish SJ, et al: The influence of age on atrial fibrillation as a risk factor for stroke. *Clin Exp Neurol* 28:37-42, 1991



- 
412. Young J: Is stroke better managed in the community? Community care allows patients to reach their full potential (see comments). *Bmj (Clinical Research Ed )* 309:1356-1357, 1994
  413. Young J, Forster A: Day hospital and home physiotherapy for stroke patients: a comparative cost- effectiveness study. *Journal Of The Royal College Of Physicians Of London* 27:252-258, 1993
  414. Zhu CZ, Norris JW: Role of carotid stenosis in ischemic stroke. *Stroke* 21:1131-1134, 1990