

Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Harlaching
Klinik für Neurologie, Neurologische Frührehabilitation,
Neurophysiologie und Stroke Unit

Chefarzt: Prof. Dr. med. Roman Haberl

**Sicherheit der systemischen Lyse bei Hirninfarkten:
Rolle der Erfahrung in der Lyseanwendung und
der Seitenlokalisierung der Infarkte**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

**Vorgelegt von
Berthold Gotzler
aus
Steinhöring
2009**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Roman Haberl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Schramm

**Betreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Heinrich Audebert**

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 25.06.2009

1. Einleitung	Seite 4
2. Studienziele	Seite 5
3. Studie 1: Vergleich der Ergebnisse nach TPA-Gabe zwischen Kliniken eines telemedizinischen Stroke-Projektes (TEMPiS)	Seite 7
3.1. Einleitung	Seite 7
3.2. Methoden	Seite 8
3.3. Ergebnisse	Seite 15
3.4. Diskussion	Seite 21
3.5. Zusammenfassung	Seite 23
4. Studie 2: Verursacht die Imbalance des NIHSS unterschiedliche Blutungsrisiken nach systemischer Thrombolyse von akuten Schlaganfällen?	Seite 25
4.1. Einleitung	Seite 25
4.2. Methoden	Seite 26
4.3. Ergebnisse	Seite 31
4.4. Diskussion	Seite 37
4.5. Zusammenfassung	Seite 39
5. Schlussfolgerungen	Seite 40
6. Literaturverzeichnis	Seite 42
7. Anhang: NIHSS	Seite 49
8. Danksagung	Seite 53
9. Lebenslauf	Seite 54

1. Einleitung:

Der akute ischämische Schlaganfall ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die der raschen medizinischen Versorgung bedarf. Die bisher einzige zugelassene medizinische Therapie besteht in der systemischen Thrombolysetherapie mit rekombinantem Tissue-Plasminogen-Activator (TPA) und bedarf einer zeitnahen diagnostischen Einordnung des Schweregrads des Schlaganfalles und der raschen Behandlungseinleitung in geeigneten Fällen (25). Da diese Therapie das Risiko einer intrakraniellen Blutung in sich birgt, sind sichere Indikationsstellung und sicherer Umgang in der Anwendung von TPA unbedingte Voraussetzung in der Akutbehandlung von ischämischen Schlaganfällen. Zudem hängt das Outcome der Patienten, die einer Lysetherapie zugeführt worden sind, von der Erfahrung der durchführenden Kliniken mit der Lysetherapie ab und wird mit der Anzahl der durchgeführten Therapien besser (30). Über die Lysetherapie hinaus ist die Schlaganfalltherapie in spezialisierten Schlaganfall-Einheiten - Stroke-Units - einer Behandlung in nicht spezialisierten Behandlungseinheiten überlegen (47). Die systemische Thrombolysetherapie des akuten ischämischen Schlaganfalles wird bei akutem Auftreten ischämisch bedingter neurologischer Symptome eingeleitet, wenn Kontraindikationen nicht vorliegen und bei der klinischen Untersuchung, die standardisiert nach einem Score-System erfolgt (NIHSS), ein für die Alltagsbedürfnisse relevantes neurologisches Defizit besteht. Da das Risiko für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung nach systemischer Lyse mit TPA mit der Größe des Infarktareales korreliert (45), bestimmen die europäischen Leitlinien einen oberen Grenzwert, bis zu dem die Lysetherapie indiziert ist. Es ergaben sich jedoch Anhaltspunkte, daß es aufgrund einer

unterschiedlichen Bewertung von rechts- bzw. linkshemisphärischen Symptomen bei Verwendung dieses Scores zu einer gemessen am Infarktvolumen unterschiedlichen Einschätzung des klinischen Schweregrades und in der Folge eventuell zu einer ungleichen Einschätzung des Blutungsrisikos kommt (17).

2. Studienziele

Das telemedizinische Projekt zur integrierten Schlaganfallversorgung (TEMPiS), das im Februar 2003 seine Arbeit aufnahm, ist eine Kooperation einerseits der beiden Schlaganfallzentren des Klinikums Harlaching (Städtisches Klinikum München GmbH) und der Neurologischen Klinik der Universität Regensburg, andererseits 12 regionaler Kliniken mit neu eingerichteten regionalen Schlaganfall-Einheiten. Die Zusammenarbeit zwischen den beiden TEMPiS-Zentren und den 12 regionalen Kooperationskliniken ermöglicht den notwendigen und zeitnahen Wissenstransfer bei neurologischen und neuro-radiologischen Fragestellungen. Das Schlaganfallnetzwerk TEMPiS wurde seit seiner Entstehung im Jahre 2003 begleitend wissenschaftlich evaluiert und bietet aufgrund der großen Anzahl der behandelten Patienten die Möglichkeit, die klinischen Verläufe einschliesslich Komplikationen wie Blutungshäufigkeiten nach Lysetherapie in bestimmten Konstellationen genauer zu untersuchen. Die beiden folgenden Hypothesen sollten in der vorliegenden Dissertation überprüft werden:

Hypothese 1: Die systemische Lyse mit TPA nach telemedizinisch erfolgter Indikationsstellung ist so sicher wie in erfahrenen akademischen Schlaganfallzentren.

Hypothese 2: Die für die Auswahl der Lysepatienten zum Einsatz kommende NIH Stroke Skala unterschätzt rechtshemisphärische Infarktgrößen. Da das Blutungsrisiko mit dem Volumen des ischämischen Gewebes assoziiert ist, ist die Rate an Blutungskomplikationen rechtshemisphärischer Infarkte höher.

Beide Hypothesen wurden getrennt voneinander in einzelnen Studien untersucht. Im Folgenden werden die Ergebnisse beider Studien vorgestellt.

Hypothese 1 wird in **Studie 1** untersucht:

Vergleich der Ergebnisse nach TPA-Gabe zwischen Kliniken eines telemedizinischen Stroke-Projektes (TEMPiS)

Hypothese 2 wird in **Studie 2** untersucht:

Verursacht die Imbalance des NIHSS unterschiedliche Blutungsrisiken nach systemischer Thrombolyse von akuten Schlaganfällen?

3. Studie 1:

Vergleich der Ergebnisse nach TPA-Gabe zwischen Kliniken eines telemedizinischen Stroke-Projektes (TEMPiS)

3.1. Einleitung:

Die systemische Gabe von rekombinantem Tissue Plasminogen Activator (TPA) ist immer noch die einzige spezifische Therapie des ischämischen Schlaganfalles, die ihre Wirksamkeit erwiesen hat (25). Zur Zeit ist ihre Anwendung in Deutschland außerhalb klinischer Studien im wesentlichen auf akademische Schlaganfallzentren beschränkt (30).

Internationale Richtlinien empfehlen, „dass die thrombolytische Therapie nur begonnen werden sollte, wenn die Diagnose von einem Arzt gestellt worden ist, der Erfahrung in der Diagnostik von Schlaganfällen hat sowie eine Computertomographie des Gehirnes durchgeführt und von einem Arzt ausgewertet wurde, der Erfahrung in der Auswertung dieses Verfahrens besitzt“ (50).

Generell wird TPA in den regionalen Kliniken (36; 42) weniger häufig angewandt als in Schlaganfallzentren (34; 51). Es gibt außerdem Hinweise, dass eine geringere Erfahrung in der Anwendung von TPA mit höherer Sterblichkeit (30; 51) und höheren Raten an symptomatischen intrazerebralen Blutungen assoziiert ist (36).

Ein Weg, die Rate der Patienten, die in der klinischen Routine eine systemische Thrombolyse mit TPA erhalten, zu erhöhen, ist die Schaffung von mehr qualifizierten Schlaganfallzentren; dann müssten jedoch Wege gefunden werden, die Patienten schneller zu diesen Zentren zu bringen (14). In Regionen

mit großen geographischen Entfernungen zwischen regionaler Klinik und Schlaganfallzentrum könnte ein telemedizinisches Netzwerk eine zeitsparende Methode sein, um das Management der TPA-Therapie in den regionalen Krankenhäusern zu verbessern (43; 5). Wir berichteten bereits über die Durchführbarkeit und die Komplikationsraten einer telemedizinisch gesteuerten Thrombolyse für den frühen Projektzeitraum (5). Es gab jedoch Zweifel, ob das klinische Management der Lysetherapie in einem telemedizinischen Schlaganfall-Netzwerk den qualitativen Standard eines Schlaganfall-Zentrums erreichen könne und ob die kurzfristigen Komplikationen auch bei größeren Patientenzahlen auf geringem Niveau blieben.

Diese Studie wurde durchgeführt, um die Auswirkungen eines telemedizinischen Netzwerkes auf das Prozessmanagement der TPA-Gabe in regionalen, kommunalen Krankenhäusern im Vergleich zu akademischen Schlaganfallzentren zu untersuchen.

3.2. Methoden:

Im zweiten Jahr nach Bestehen des TEMPiS-Projektes wurden alle systemischen Thrombolyse bei Schlaganfall-Patienten in 12 regionalen Kliniken und zwei Schlaganfallzentren prospektiv ausgewertet. Alle Parameter zur Demographie der Patienten, des Schlaganfallschweregrades (NIHSS), Häufigkeit der TPA-Gabe, Zeitmanagement, Protokollverletzungen und Sicherheit wurden in die Auswertung eingeschlossen.

Organisation des Telemedizinischen Schlaganfall-Netzes:

Die detaillierte Beschreibung des TEMPiS-Konzeptes wurde bereits veröffentlicht (5; 8; 32). Sie soll hier kurz zusammengefasst dargestellt werden: TEMPiS wurde von zwei akademischen Schlaganfallzentren (München-Harlaching, Regensburg) gegründet, um eine spezialisierte Schlaganfallbehandlung in den außerstädtischen Bereichen Ostbayerns zur Verfügung zu stellen, wo bisher keine Stroke-Units existierten. 12 regionale Krankenhäuser nehmen an diesem Projekt teil, hiervon besitzen zwei neurologische Fachabteilungen, bei den übrigen zehn Kliniken wird die Behandlung von Schlaganfallpatienten von den internistischen Abteilungen durchgeführt.

Die Kern-Elemente von TEMPiS sind:

1. Aufbau von spezialisierten Schlaganfall-Teams in jedem Krankenhaus, die eine 24-Stunden-Verfügbarkeit von diagnostischen Maßnahmen einschließlich Computertomographie, Laboruntersuchungen und Dopplersonographie sicherstellen. Die Teams werden gebildet aus Ärzten, speziell ausgebildeten Krankenschwestern, Physiotherapeuten, Logopäden und Beschäftigungstherapeuten. Die Behandlung der Schlaganfallpatienten basiert auf standardisierten Behandlungsschemata.
2. Intensives und kontinuierliches Training aller medizinischer Mitarbeiter in den spezifischen Bereichen, einschließlich dem National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Entwicklung eines Thrombolyse-Algorithmus und von TPA-Protokollen.

3. Aufbau eines telemedizinischen Netzwerkes mit ständiger Betreuung durch einen speziell ausgebildeten Arzt der akademischen Kliniken, Hochgeschwindigkeitsdatenübertragung für digitale Schnittbilder des Gehirnes und klinische Untersuchung der Patienten in Echt-Zeit mittels Videokonferenz.
4. Zentrale Organisation von Notfallverlegungen zwischen den angeschlossenen Kliniken.
5. Ständige Präsenz eines Neuroradiologen oder eines in der Schlaganfalldiagnostik erfahrenen Allgemeinradiologen in den beiden Schlaganfallzentren Regensburg und Harlaching, die bei schwierigen diagnostischen Fragestellungen hinzugezogen werden können.

Die Indikationen für die telemedizinische Konsultation wurden vor dem Projektstart definiert. Sie schliessen die Präsentation aller Patienten mit einer möglichen Indikation für eine systemische Thrombolyse ein. Der telemedizinische Beratungsservice der beiden akademischen Kliniken besteht aus fünf Vollzeit-Neurologen, die für den Telekonsultationsdienst von anderen klinischen Aufgaben freigestellt wurden.

Thrombolyse in den Schlaganfall-Zentren:

Die Stroke-Units in den beiden Schlaganfallzentren München-Harlaching und Regensburg wurden 1991 und 1998 gegründet. Beide Institutionen haben jahrelange Erfahrung mit der systemischen Thrombolyse und haben an vielen klinischen Studien teilgenommen. Die TPA-Anwendung erfolgte entsprechend europäischer Leitlinien, die eine TPA-Gabe empfehlen bei einem Onset von bis

zu drei Stunden und relevanten klinischen Defiziten von bis zu 25 Punkten auf der National Institute of Health Stroke Skala (NIHSS).

In Ausnahmefällen, zum Beispiel bei Diagnose eines Diffusion-Perfusions-Mismatches und nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung konnte auch eine spätere TPA-Gabe erfolgen, jedoch überwiegend innerhalb von vier Stunden nach Onset, wie es in der gepoolten Analyse der TPA-Studien empfohlen wurde (25). Für die Analyse der TPA-Zahlen, bezogen auf die primären Einzugsbereiche der jeweiligen Kliniken, wurden Patienten, die von anderen Kliniken überwiesen worden waren oder einen Krankentransport von über 35 km hinter sich hatten, ausgeschlossen.

Die Ausgangsparameter der Patienten wurde im Lyseprotokoll dokumentiert, das auch Blutdruckkontrollen in den folgenden Intervallen vorschrieb: alle 15 Minuten während der TPA-Infusion, alle 30 Minuten zwischen der 2. und 6. Stunde und stündlich zwischen der 7. und der 24. Stunde.

Thrombolyse in den kommunalen Krankenhäusern:

Im Jahr bevor TEMPiS startete, wurden in allen ans TEMPiS-Netzwerk angeschlossenen regionalen Kliniken insgesamt 10 TPA-Lysen durchgeführt. Infolgedessen hatten diese Kliniken wenig Erfahrung mit diesem Behandlungskonzept. Die TPA-Gabe erfolgte nach telemedizinischer Konsultation entsprechend der Europäischen Leitlinien, die eine TPA-Gabe innerhalb von drei Stunden nach Onset erlauben. Es wurde das gleiche Lyseprotokoll wie in den Schlaganfallzentren benutzt. Aus Sicherheitsgründen (1; 20) wurde die Lysebehandlung nach telemedizinischer Indikationsstellung im allgemeinen auf die obere NIHSS – Grenze von 20 Punkten begrenzt.

Sieben Patienten mit einem NIHSS zwischen 20 und 25 wurden aufgrund dieser Handhabung nicht lysiert.

Datensammlung:

Die Daten aller Patienten, die zwischen 1. Januar und 31. Dezember 2004 eine systemische Thrombolyse mit TPA erhielten, wurden prospektiv gesammelt. Medizinische Anamnese und klinische Daten wurden dokumentiert einschließlich des Onset-Zeitpunktes, des Zeitpunktes der Krankenhausankunft, des TPA-Bolus sowie des klinischen Verlaufes der Patienten. Die Bilder der Aufnahme-Computertomographie und der Verlaufs-Computertomographie wurde digital gespeichert. 24 (bis 36) Stunden nach TPA-Gabe erhielten alle Patienten eine telemedizinische Kontrolluntersuchung, die eine Indikationsstellung zur Kontrollbildgebung einschloss. Im Falle einer Krankenhausentlassung innerhalb von 7 Tagen wurde der Vitalstatus am Tag 7 unter Zuhilfenahme des Entlassungsberichtes der Rehabilitationseinheit oder nach telefonischer Nachfrage aufgenommen.

Die Gesamtzahl der Patienten und die Verteilung der Schlaganfall-Subtypen wurden aus den Unterlagen der behandelnden Abteilungen entnommen. 27 Patienten aus den regionalen Krankenhäusern, die zwischen Januar und April 2004 nach telemedizinischen Konsil eine TPA-Lyse erhielten, waren bereits in eine vorher veröffentlichte Studie zur Sicherheitsanalyse eingeschlossen (5) worden.

Auswertung der CT- und MR-Untersuchungen:

Die radiologische Bildanalyse wurde von einem Radiologen durchgeführt, der gegenüber dem klinischen Status der Patienten verblindet war.

Die Blutungen wurden gemäß der von Fiorelli et al. (19) für die ECASS I – Studie publizierten Kriterien wie folgt eingeordnet:

- hämorrhagischer Infarkt mit petechialer Einblutung (HI1)
- hämorrhagischer Infarkt mit mehreren konfluierenden petechialen Einblutungen (HI2)
- parenchymales Hämatom in < 30 % des Infarktareals mit gering raumfordernder Wirkung
- parenchymales Hämatom in \geq 30 % des Infarktareals mit deutlich raumforderndem Effekt oder jede Blutung außerhalb des Infarktareals

Da in der Einteilung von Fiorelli nicht enthalten, wurde der Begriff „fokales subarachnoidales Hämatom“ (fokale SAB) von uns benutzt für eine kleine subarachnoidale Blutung in einem hemisphärischen Sulcus angrenzend an das Infarktareal ohne Ausdehnung in andere Sulci oder die basalen Zisternen.

In den beiden Schlaganfall-Zentren wurde in 25 Fällen eine MRT als Verlaufsbildgebung durchgeführt. Die radiologische Blutungsdiagnostik erfolgte hier unter Einsatz von Gradientenecho-(T2*)-gewichteten Sequenzen. Eine Blutung wurde diagnostiziert bei Auftreten von punktförmigen oder größeren stark hypointensen Arealen. Die Fiorelli-Kriterien bezüglich Blutungsvolumen und –lokalisierung wurden entsprechend der CT-Untersuchungen angewandt. Sofern nicht residuelle hämorrhagische Defekte bekannt waren, wurde jede hämorrhagische Läsion als frisch eingeordnet.

Der NINDS-Definition folgend (49), wurde jede Blutung als symptomatisch eingeordnet, „wenn sie auf den vorherigen CT-Bildern nicht zu sehen war und

in der Folge sowohl bildgebend der Verdacht auf eine Blutung bestand als auch eine Verschlechterung des neurologischen Status vorlag“.

Eine intrazerebrale Blutung wurde als behandlungsassoziiert angesehen, wenn sie innerhalb der ersten 36 Stunden auftrat.

Statistische Analyse:

Der Chi-Quadrat-Test und Fisher's Exakt-Test wurden zum Vergleich von Verhältnissen benutzt. Der Mann-Whitney U – Test wurde für die Analyse nonparametrischer Variablen benutzt. Patienten, die von anderen Kliniken in die zwei Schlaganfallzentren verlegt wurden (N=7) oder die nach dem Mismatch-Konzept später als 4 Stunden nach Onset behandelt wurden (N=1) wurden von der Auswertung der Prä- und In-Hospitalzeiten ausgeschlossen. Für die Analyse der In-Hospitalzeiten mussten zwei Patienten (beide aus den akademischen Kliniken) ausgeschlossen werden, da die exakten Zeiten der Medikamentengabe und der initialen CT-Untersuchung nicht zugänglich waren. Die Daten wurden mit dem Statistical Package for Social Sciences (SPSS v12) ausgewertet.

3.3. Ergebnisse:

Im Jahr 2004 erhielten in den 12 regionalen Kliniken, die an das TEMPiS-Netzwerk angeschlossen waren insgesamt 115 (2.4 %) von allen 4727 Patienten mit ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen oder TIA´s eine systemische TPA-Lyse. In den beiden akademischen Schlaganfallzentren wurden 110 von 1889 Patienten (5.8 %) mit TPA behandelt. Der Schlaganfall-Schweregrad war mit einem medianen NIHSS von 12 in den regionalen Kliniken und von 11 in den Schlaganfall-Zentren ähnlich.

Die Anzahl der TPA-Behandlungen pro Klinik rangierte von 6 bis 15 in den regionalen Kliniken und betrug 21 beziehungsweise 89 in den beiden Schlaganfallzentren. Der Anteil der Patienten, die eine TPA-Lyse erhalten hatten, reichte von 1.5 % (aller Schlaganfall- und TIA-Patienten) bis 4.8 % in den regionalen Kliniken und von 3.5 bis 6.9 % in den Schlaganfallzentren. Insgesamt war der Anteil der Patienten, die eine systemische TPA-Thrombolyse erhielten, in den Schlaganfallzentren mehr als doppelt so hoch.

Die Verteilung der aufgenommenen Patienten (Tabelle1) und ihre Charakteristika in beiden Klinik-Gruppen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Der Anteil von Patienten, die später als 3 Stunden nach Onset lysiert wurden oder die einen Schlaganfall-Schweregrad von mehr als 20 Punkten auf der NIHSS-Skala erreichten, war in den Zentren höher.

Schließt man diese Patienten und Patienten, die von anderen Krankenhäusern zuverlegt worden waren (N=5) oder solche mit einem Hubschraubertransport über mehr als 35 km aus (N=11), ist die TPA-Rate der verbleibenden Patienten (5.0 zu 2.4%) in den akademischen Kliniken noch immer signifikant höher.

Signifikante Unterschiede fanden sich für Hyperlipidämie, Vorhofflimmern und diastolischen Blutdruck bei Aufnahme.

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Mortalitätsrate und der Rate symptomatischer Blutungen. Letztere war jedoch in den kommunalen Krankenhäusern mehr als doppelt so hoch. (Tabelle 3).

Bei Patienten, die bei einem NIHSS > 20 lysiert wurden, trat keine symptomatische Blutung auf. Ein Patient verstarb während des Krankenhausaufenthaltes an einer Sepsis in der Folge einer Pneumonie. Es trat nur eine symptomatische Blutung bei Patienten auf, die nach dem 3-Stunden-Zeitfenster lysiert worden waren.

Wie Tabelle 4 zeigt, war das Zeitintervall zwischen Aufnahme der Patienten und erster Bildgebung in den kommunalen Krankenhäusern kürzer, während das Zeitintervall zwischen CT-Untersuchung und TPA-Bolus und die Gesamtzeit zwischen Aufnahme und TPA-Bolus („door-to-needle-time“) in den Zentren kürzer war.

Das Zeitintervall vom Einsetzen der Symptome („Onset“) bis zum Behandlungsbeginn war in beiden Gruppen ähnlich. Gemessen an den höchsten Blutdruckwerten innerhalb von 24 Stunden nach Lysebeginn wurde der Blutdruck in den regionalen Kliniken strikter kontrolliert.

Tabelle1: Anteile von Schlaganfallssubtypen und TPA-Anwendungen

2004	Kommunale Krankenhäuser	Schlaganfall- Zentren	<i>p</i> -Wert
Alle Schlaganfall/TIA Patienten	4727	1883	
Einteilung, n (%)			
Cerebrale Infarkte	2603 (55.1)	1286 (68)	
Intracerebrale Blutungen	341 (7.2)	171 (9.1)	
Subarachnoidalblutungen	78 (1.6)	27 (1.4)	
TIA	1482 (31.4)	374 (19.9)	
Unklassifiziert	223 (4.7)	25 (1.3)	
Prozentualer Anteil der Patienten mit TPA- Behandlung (%)			
Anteil aller Schlaganfälle	115 (2.4)	110 (5.8)	< 0.01
Anteil ischämischer Infarkte	115 (4.4)	110 (8.6)	< 0.01
Anzahl der systemischen Thrombolysen bei Patienten aus einem Einzugsbereich von < 35km	115 (100)	93 (84.5)	
Anzahl der TPA-Patienten, die bis 90 min nach Onset eingewiesen wurden, n (%)	94 (82)	71(71*)	<u>0.06</u>
Gabe des TPA-Bolus > 3h nach Onset, n (%)	6 (5.2)	16 (14.5)	0.02
Anzahl der Patienten, die TPA innerhalb 120 min erhielten, n (%)	36 (31.3)	33 (30.0)	0.49
Anzahl der Patienten, die TPA innerhalb 90 min erhielten, n (%)	6 (5.2)	11 (9.6)	0.13

*nach Ausschluß von 10 Patienten (siehe Methoden)

Tabelle 2: Charakteristika der Patienten, die TPA erhielten; kommunale und akademische Krankenhäuser

2004	Kommunale Krankenhäuser	Schlaganfall-Zentren	<i>p</i> -Wert
Alter (Jahre)			0.82
Mittelwert (SD)	69.7 (10.7)	69.8 (11.4)	
Bereich	36-93	35-94	
Frauen (%)	50 (44)	41 (37)	0.19
Hypertonus	87 (75.7)	86 (78.2)	0.75
Diabetes	22 (19.1)	25 (22.7)	0.51
Hyperlipidämie	23 (23.0)	49 (44.5)	<0.01
Vorhofflimmern	24 (20.9)	45 (40.9)	<0.01
Thrombozytenaggregationshemmer vor Aufnahme	38 (33)	32 (29)	0.57
Orale Antikoagulation vor Aufnahme	3 (2.6)	8 (7.3)	0.13
Blutzuckerspiegel bei Aufnahme			
Mittelwert (SD)	125.3 (39.1)	132.0 (37.0)	
Median (Bereich)	116.0 (60-304)	123 (62-284)	0.05
INR-Wert			
Mittelwert (SD)	1.034 (0.13)	1.041 (0.12)	
Median (Bereich)	1.0 (0.8-1.9)	1.0 (0.8-1.7)	0.53
Systolischer Blutdruck bei Aufnahme	160.0 (27.5)	160.7 (28.8)	0.61
Mittelwert (SD)			
Diastolischer Blutdruck bei Aufnahme	86.6 (14.3)	81.9 (15.4)	0.048
Mittelwert (SD)			
Systolischer Blutdruck vor TPA	156.7 (20.0)	155.7 (21.4)	0.99
Mittelwert (SD)			
Diastolischer Blutdruck vor TPA	82.3 (12.6)	80.8 (15.8)	0.81
Mittelwert SD)			
NIH Stroke Scale bei Einschluß			
Mittelwert (SD)	12.4 (4.9)	11.9 (5.3)	
Median (IQR)	12 (9-16)	11 (8-16)	0.18
(Bereich)	(4-24)	(2-25)	
Patienten mit NIHSS > 20	3 (2.6)	8 (7.0)	0.16

Tabelle 3: Komplikationen nach TPA Behandlung

	Kommunale Krankenhäuser n= 115	Schlaganfall- Zentren n=110	<i>p</i> -Wert
Einteilung der intracraniellen			
Blutungen, n (%) *			
HI1	18 (15.6)	10 (9.1)	<u>0.16</u>
HI2	6 (5.2)	6 (5.5)	<u>1.0</u>
PH1	7 (6.1)	2 (1.8)	<u>0.17</u>
PH2	5 (4.3)	3 (2.7)	<u>0.72</u>
fokale SAB **	3 (2.6)	0	
Symptomatische Blutungen, n (%;95%CI)	<u>9 (7.8; 3.6-14.3)</u>	<u>3 (2.7; 0.6-7.8)</u>	<u>0.14</u>
Mortalität innerhalb von 7 Tagen, n (%;95%CI)	<u>4 (3.5; 1.0-8.7)</u>	<u>1 (0.9; 0.0-5.0)</u>	<u>0.37</u>
Gesamtmortalität während des Klinikaufenthaltes, n (%;95%CI)	<u>4 (3.5; 1.0-8.7)</u>	<u>5 (4.5; 1.5-10.3)</u>	<u>0.74</u>

* siehe Methoden

** alle in Kombination mit PH1-Blutung

Tabelle 4: Abläufe der TPA-Behandlung

	Kommunale Krankenhäuser	Schlaganfall -Zentren	<i>p</i> -Wert
Zeitintervall, min			
Onset - Aufnahme - Zeit			
Mittelwert (SD)	64 (26)	74 (31)	<0.01
Median (IQR)	60 (50-80)	70 (56-92)	
Bereich	0-134	0-172	
Aufnahme – CT - Zeit			
Mittelwert (SD)	17 (9)	27 (16)	<0.01
Median (IQR)	15 (10-23)	24 (15-36)	
Bereich	1-42	1-101	
CT – Lyse – Zeit			
Mittelwert (SD)	51 (22)	34(22)	<0.01
Median (IQR)	48 (35-61)	29 (20-51)	
Bereich	10-112	3-109	
Aufnahme – Lyse - Zeit			
Mittelwert (SD)	68 (23)	61 (23)	0.03
Median (IQR)	65 (50-82)	57 (47-75)	
Bereich	25-130	15-135	
Onset – Lyse - Zeit			
Mittelwert (SD)	134 (30)	135 (38)	0.81
Median (IQR)	135 (115-154)	135 (110-165)	
Bereich	65-210	15-220	
Höchster systolischer Blutdruck bis 24 Stunden nach TPA			
Mittelwert (SD)	147.7 (17.3)	174.0 (23.7)	<0.01
Höchster diastolischer Blutdruck bis 24 Stunden nach TPA			
Mittelwert (SD)	76.1 (9.6)	91.3 (14.6)	<0.01
Länge des Krankenhausaufenthaltes (Tage)			
Mittelwert (SD)	10.3 (4.4)	10.5 (6.3)	
Median (IQR)	10 (8-13)	9 (6-13)	0.53

3.4. Diskussion:

Das Zeitintervall zwischen Beginn der Klinik und Ankunft im Krankenhaus war in den regionalen Kliniken trotz längerer Anfahrtswege zu den Kliniken signifikant kürzer. Die etwas längeren In-Hospitalzeiten in den kommunalen Krankenhäusern (besonders die Zeit zwischen initialer Bildgebung und Beginn der Behandlung) kann durch die telemedizinische Konsultation verursacht sein. Obwohl die Zeit zwischen Klinikaufnahme und CT-Bildgebung in den regionalen Kliniken kürzer war, war hier die Zeit zwischen Bildgebung und Beginn der Behandlung um 17 Minuten länger, was weitgehend der durchschnittlichen Dauer der Telekonsile entspricht (5). Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl für die Patientencharakteristika als auch die Zeit zwischen Onset und Beginn der TPA-Gabe gefunden. Der prozentuale Anteil der Patienten, die eine symptomatische Blutung erlitten, war in den regionalen Kliniken höher als in den Schlaganfallszentren (7.8% vs. 2.7%), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0.14$). Die symptomatische Blutungs-Rate lag etwa im Bereich der NINDS-Studie (49) (6,4%) und einer Metaanalyse früherer Veröffentlichungen (22) (5,2%). Demgegenüber lag die Rate symptomatischer Blutungen in den akademischen Strokezentren (2,7 %) im Bereich der niedrigsten bisher berichteten Blutungsraten (37; 4). Dies kann ein statistischer Effekt bei einer kleinen Patientenzahl sein. Eine andere Ursache mag in der unterschiedlichen Definition einer symptomatischen Blutung liegen. In einigen Studien wurden nur parenchymale Blutungen bei klinischer Verschlechterung als symptomatisch definiert (PH1 und PH2) (37). In anderen Arbeiten wurde die klinische Verschlechterung als Zunahme der neurologischen Symptome interpretiert,

resultierend in einem Anstieg des NIHSS (51; 24); oder in einer „kritischen Verschlechterung des neurologischen Status“ (31). Benutzt man diese Definitionen, würde in unserem Patientengut die Rate an symptomatischen Blutungen in den regionalen Kliniken bei 6,1% und in den Schlaganfallzentren bei 1,8% liegen.

Die Mortalitätsrate in den regionalen Kliniken lag bei 3,5%. Dies spricht, auch unter Berücksichtigung eines oberen NIHSS-Wertes von 20 als Einschlusskriterium für die Lyse, für ein restriktives und sicheres Management der TPA-Gabe vor allem im Vergleich mit Literaturdaten, wo Mortalitätsraten von 13,4% an deutschen Krankenhäusern mit geringer Lyseerfahrung (bei weniger als 6 systemischen Lysen pro Jahr) (30) und von 9,4% an erfahrenen Kliniken berichtet wurden (28). Tatsächlich liegen in unserer Arbeit die Krankenhaus-Mortalitätsraten nach systemischer Lyse mit TPA sowohl in den regionalen Kliniken nach telemedizinischer Indikationsstellung als auch in den Schlaganfallzentren niedriger als in bisher veröffentlichten Studien (30; 36; 51; 24; 44; 9; 13; 39; 3). Auch die 7-Tage-Mortalität liegt in unserer Studie niedriger als in randomisierten Stroke-Studien mit einem Zeitfenster von 3 (49) bis 6 Stunden für die TPA-Gabe (26; 27) oder in retrospektiven Studien (5; 23).

Der prozentuale Anteil von Schlaganfall-Patienten, die eine systemische TPA-Lyse erhielten, war in den regionalen Kliniken signifikant niedriger als in den Strokezentren (2,4 % vs. 5,8%), auch nach Ausschluß der Patienten mit Transportwegen größer als 35 Kilometer und einer Zeit zwischen Onset und Behandlungsbeginn größer als 3 Stunden.

Im Jahr vor Beginn des TEMPIS-Projektes erhielten in den regionalen Kliniken nur 10 Patienten TPA (5); während der Gesamtdauer des 2-jährigen Projektes war die Zahl der Patienten, die systemisch TPA erhielten, pro Jahr zehnmal so

hoch. Höhere Lyseraten sind nur mit kontinuierlichen Schulungsmaßnahmen, wie sie in verschiedenen Publikationen beschrieben wurden, zu erreichen (37; 24; 23).

3.5. Zusammenfassung:

Systemische Thrombolyse ist die einzige Therapieart, die ihre Wirksamkeit beim ischämischen Schlaganfall unter Beweis gestellt hat. Telemedizin offeriert einen neuen und pragmatischen Weg, um den Nutzen der systemischen Thrombolyse auch peripher gelegenen Krankenhäusern zugänglich zu machen. Es blieben jedoch Bedenken, ob Management und Sicherheit der TPA-Gabe in weniger erfahrenen Kliniken, nach telemedizinischer Konsultation von Spezialisten, vergleichbar sind mit der TPA-Gabe in akademischen Schlaganfallzentren.

Der Vergleich der Ergebnisse nach systemischer Thrombolyse von ischämischen Schlaganfällen im TEMPiS-Netzwerk zeigt, dass auch in den regionalen Kliniken die Lyse in ähnlich hoher Behandlungsqualität erfolgen kann wie in den Schlaganfallzentren. Die Tendenz zu höheren Blutungsraten erfordert jedoch weitere Beobachtung.

Im direkten Vergleich weisen Teile der Lyseabläufe in den regionalen Kliniken sogar Vorteile auf (wie die kürzere Zeit zwischen Aufnahme und initialer Bildgebung sowie die bessere Blutdruckkontrolle im Verlauf).

Die Schlaganfallzentren weisen demgegenüber Vorteile auf beim Zeitintervall zwischen initialer Bildgebung und Beginn der Lyse und bei der Rate an durchgeführten Lysen insgesamt.

Durch Optimierung der Behandlungsabläufe könnte die Anzahl der durchgeführten Lysen gesteigert und das Zeitintervall bis zum Beginn der Lyse weiter gesenkt werden.

4. Studie 2:

Verursacht die Imbalance des NIHSS unterschiedliche Blutungsrisiken nach systemischer Thrombolyse von akuten Schlaganfällen?

4.1. Einleitung:

Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) wurde entwickelt als objektive Meßmethode für neurologische Funktionsausfälle bei Schlaganfallpatienten, indem sie die klinisch relevanten Symptome aufnahm. Zuverlässigkeit, klinische Wertigkeit und prognostische Bedeutung wurden in mehreren Studien gezeigt und gemäß der EU-Zulassung von tissue plasminogen activator (TPA) wird der NIHSS angewandt, um für die systemische Thrombolyse geeignete Patienten herauszufiltern (21;40;10;11;2). Betrachtet man jedoch die hemisphärische Lokalisation von Hirninfarkten, stellt man fest, dass der NIHSS die linkshemisphärischen Infarkte überbewertet (41). Von 42 möglichen Punkten sind 7 direkt mit Sprachstörungen verknüpft, die hauptsächlich von linkskortikalen Infarkten verursacht werden. Nur 2 Punkte sind verknüpft mit Neglect, einem klinischen Syndrom, das hauptsächlich durch rechtsseitige Läsionen verursacht wird. Daher ist bei gleichem Ausgangs-NIHSS die Ausdehnung rechtshemisphärischer Infarkte größer als die linkshemisphärischer (41; 52; 18). Das mittlere Volumen rechtshemisphärischer Infarkte erschien für jede 5-Punkte-Kategorie annähernd doppelt so groß wie das linkshemisphärischer Infarkte (52).

Sekundäre intrazerebrale Blutungen (ICB) sind die wichtigste Komplikation nach intravenöser TPA-Gabe bei Schlaganfallpatienten und führen zu höherer Mortalität und Morbidität (49). Das Risiko, eine ICB nach TPA-Gabe zu

erleiden, steigt mit dem Volumen des ursprünglich betroffenen Hirnareales (45). In einigen Studien zeigte sich, dass die Summe des NIHSS-Scores ein Prädiktor für eine sekundäre Blutung war (48; 33; 46). Aufgrund größerer Ausdehnung der zugrunde liegenden ischämischen Läsion könnte das Blutungsrisiko bei Patienten mit rechtsseitigen kortikalen Symptomen höher sein.

Wir untersuchten, ob das Risiko für eine ICB bei rechts-hemisphärischen Schlaganfällen unabhängig von der Summe des Ausgangs-NIHSS höher als bei linkshemisphärischen Infarkten war.

4.2. Methoden:

Wir nutzten Daten eines prospektiven Registers, das den Nutzen einer systemischen Thrombolyse in einem telemedizinischen Netzwerk untersuchen sollte. TEMPiS ist ein telemedizinisches Schlaganfall-Netzwerk, das aus 2 Schlaganfallzentren und 12 kommunalen Krankenhäusern besteht. Ziele und Methoden des TEMPiS-Projektes werden im Detail in anderen Publikationen behandelt (5; 7). Es werden standardisierte Protokolle für die Gabe von TPA gemäß den europäischen Zulassungsvorschriften im TEMPiS-Netzwerk angewandt. Patienten, die in einem kommunalen TEMPiS-Krankenhaus mit TPA behandelt wurden, wurden den Experten in den akademischen Kliniken routinemäßig zu Kontrolluntersuchungen vorgestellt, die die Indikationsstellung zu einer Kontrollbildgebung 24 bis 36 Stunden nach TPA-Gabe einschlossen. Vom 1. Februar 2003 bis zum 31. Dezember 2005 wurden 635 konsekutive Patienten mit ischämischem Schlaganfall im TEMPiS-Netzwerk intravenös mit TPA behandelt. Von diesen wurden folgende Patienten ausgeschlossen:

- Patienten mit Verdacht auf Verschuß der A. basilaris (N=14)
- Patienten mit Hirnstamminfarkt (N=11)
- Patienten mit inkompletten klinischen Angaben oder fehlender Kontrollbildgebung (N=20)
- Patienten mit nichtvaskulärer Abschlussdiagnose im Entlassungsbrief (N=6)
- Patienten mit unklarer oder bilateraler hemisphärischer Lokalisation (N=4)
- Patienten die außerhalb des standardisierten Protokolls behandelt wurden (N=1)

Variablendefinition:

Folgende Informationen wurden gesammelt: Alter, Geschlecht, Zeit zwischen Onset und Beginn der TPA-Gabe, Risikofaktoren gemäß etablierten Standards (29), der NIHSS-Summenscore und die Scores einzelner Bereiche. Im Falle einer Entlassung eines Patienten bis zum 7. Tag, wurde der Vitalstatus am Tag 8 aus dem Entlassungsbericht der Rehabilitations-Kliniken oder nach telefonischer Rückfrage aufgenommen.

Auswertung der diagnostischen Bildgebung:

Die Computertomogramme von 3 regionalen Krankenhäusern lagen als Bildausdruck auf Röntgenfilm vor und wurden konventionell am Leuchtkasten ausgewertet. Die übrigen Computertomographien und alle MRT-Untersuchungen lagen in digitaler Form als Bitmap-Bilder vor, die ohne Verlust

von Auflösung und Bildkontrast komprimiert worden waren. Die Auswertung erfolgte auf LC-Monitoren mit hoher räumlicher und Kontrastauflösung.

Definition einer intrazerebralen Blutung (ICB):

Die Bildgebung des Gehirnes erfolgte entsprechend existierender Empfehlungen bei Aufnahme des Patienten und 24 bis 36 Stunden nach TPA-Gabe. Die Auswertung der initialen sowie der Kontrollbildgebung wurde unabhängig von zwei Radiologen, die gegenüber dem klinischen Verlauf des Patienten geblindet waren, durchgeführt. Die Blutungen wurden entsprechend folgender veröffentlichter Kriterien kategorisiert (19). Es werden hämorrhagische Infarkte (HI Typ I, HI Typ II) angenommen, wenn entlang der Infarktgrenzen kleine Petechien (HI Typ I) oder mehr konfluierende Petechien innerhalb des Infarktgebietes ohne Verdrängungseffekt (HI Typ II) auftreten. Von parenchymatösen Hämatomen (PH Typ I, PH Typ II) wird gesprochen, wenn das Blutgerinnsel nicht mehr als 30 % des Infarktgebietes überschreitet und lediglich einen leichten Verdrängungseffekt ausübt (PH Typ I) oder ein dichtes Blutgerinnsel mit mehr als 30 % des Infarktgebietes betreffend mit signifikantem Verdrängungseffekt (PH Typ II) vorliegt.

In den beiden Schlaganfallzentren und einer regionalen Klinik wurde in einigen Fällen MRT zur Verlaufsbildgebung benutzt. Der radiologische Nachweis von Blutungskomplikationen wurde in diesen Fällen mittels T2*-gewichteten Sequenzen geführt, wie bereits in einer früheren Analyse (17). Es wurden identische Kriterien für die Blutungsgröße und -lokalisierung benutzt wie für die

CT-Untersuchungen. Alle Blutungsläsionen in der MRT wurden als akut interpretiert, solange kein residualer hämorrhagischer Defekt bekannt war.

Eine Blutung wurde als symptomatisch betrachtet, wenn sie nicht bereits in einer früheren zerebralen Bildgebung erkennbar war und im zeitlichen Zusammenhang eine Verschlechterung des neurologischen Status eintrat (49).

Eine symptomatische Blutung wurde als therapiebedingt eingestuft, wenn sie innerhalb der ersten 36 Stunden auftrat.

Bestimmung der Läsionslokalisation:

Die Seite der Läsion wurde bestimmt aufgrund des Ergebnisses der ersten neurologischen Untersuchung. Lagen Aphasie, Neglect oder Gesichtsfeldausfälle vor, wurde der Stroke als kortikal eingestuft, da diese Symptome fast immer mit kortikalen Läsionen vergesellschaftet sind. Dementsprechend wurden Infarkte als nicht-kortikal eingeordnet, wenn diese Beeinträchtigungen fehlten.

Statistische Analyse:

Der Chi-Quadrat-Test und Fisher's exact-Test wurden benutzt, um Häufigkeitsunterschiede in nicht parametrisierten Variablen zu untersuchen; der Mann-Whitney U – Test kam bei kontinuierlichen Variablen zum Einsatz. Es wurden multivariate Analysen unter Anwendung logistischer Regression durchgeführt. Um für die Prädiktoren einer intracerebralen Blutung bei Patienten mit kortikalem Stroke den Odds ratio (OR) und das resultierende 95%-Konfidenzintervall (CI) abzuschätzen, wurde eine logistische Regression durchgeführt.

Der Einfluß folgender Faktoren auf das Risiko einer ICB wurde in einer multivariaten Analyse untersucht: Lokalisation der Läsion, Patientenalter, Geschlecht, Institution (Schlaganfallzentrum oder kommunales Krankenhaus), Zeit zwischen Stroke-Onset und Behandlungsbeginn in Minuten (kontinuierlich), Thrombozytenaggregationshemmer in der Anamnese, Antikoagulantien in der Anamnese, systolischer Blutdruck vor der Behandlung (kontinuierlich), Blutzuckerspiegel vor der Behandlung (kontinuierlich), Komorbiditäten (Diabetes, Hypertonus, Vorhofflimmern) und NIHSS (kontinuierlich). Mögliche Interaktionen zwischen Geschlecht, Altersgruppen und Schlaganfall-Schweregrad (definiert durch die NIHSS-Kategorien) wurden durch Einführen von Interaktionstermen im Regressionsmodell erfasst. Unbedeutende Variablen der multivariaten Analyse wurden mittels Rückwärtselimination entfernt. Ausgewertet wurden nur Datensätze mit vollständigen Werten. Die statistische Signifikanz der resultierenden Koeffizienten wurde durch den Likelihood-Verhältnis-Test überprüft und ein P-Wert unter 0,05 als signifikant betrachtet. Die Daten wurden mit dem Statistical Package for Social Sciences (SPSS v14) analysiert.

Die statistische Auswertung wurde durch PD Peter Heuschmann (Division of Health and Social Care Research, King's College, London, UK) und Dr. Heinrich Audebert (derzeit Stroke Unit, Dept. of Elderly Care, Guy's and St Thomas' Hospital NHS Trust, London SE1 7EH, UK) unterstützt.

4.3. Ergebnisse:

579 Fälle konnten insgesamt in die Auswertung eingeschlossen werden. Davon hatten 393 kortikale Symptome (280 linkshemisphärisch; 113 rechtshemisphärisch), 186 (48 links; 138 rechts) hatten keine kortikale Symptomatik.

In Tabelle 1 sind die klinischen Details aller Patienten mit linkshemisphärischen und rechtshemisphärischen Läsionen zusammengestellt, in Tabelle 2 nur die mit kortikaler Symptomatik.

Außer den systolischen Blutdruckwerten vor TPA-Gabe zeigten die Patienten mit links- und rechtshemisphärischen Schlaganfällen keine signifikanten Unterschiede in den Ausgangswerten.

Patienten ohne kortikale Symptome (n=186) hatten einen niedrigeren NIHSS (Mittelwert: 9). Bei diesen Patienten wurden nur in einem geringen Prozentsatz parenchymale Hämatome (2,1% linkshemisphärisch; 2,9% rechtshemisphärisch; 2,7% gesamt) sowie eine geringe Mortalität (0,5%) beobachtet.

Insgesamt war die Blutungsrate bei Patienten mit rechtskortikalen Symptomen signifikant höher als bei Patienten mit linkskortikalen Symptomen (Tabelle 2). Die Rate der symptomatischen Blutungen war ebenfalls in der Gruppe der rechtskortikalen Ischämien höher, der Unterschied jedoch nicht signifikant. Es zeigte sich eine Tendenz zu einer erhöhten Mortalität bei rechtskortikalen Infarkten (p= 0.082).

Betrachtet man die stratifizierte Analyse nach parenchymalen Blutungen (Tabelle 3), so gab es keine signifikanten Unterschiede in den Ausgangsparametern außer vorbestehendem Hypertonus (der bei Patienten

mit parenchymaler Blutung häufiger war). Das Risiko, ein parenchymales Hämatom zu entwickeln, waren in den Schlaganfallzentren und den telemedizinisch angeschlossenen Kliniken ähnlich, sowohl für die Gesamtgruppe der ischämischen Schlaganfälle (Zentren: 5,3%; regionale Kliniken: 6,7%; $p=0.47$) als auch in der Gruppe mit kortikalen Schlaganfällen (Zentren: 7,1%; regionale Kliniken: 8,1%; $p=0.71$).

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Analyse auf Prädiktoren für eine parenchymale Blutung bei Patienten mit kortikalen Infarkten.

Statistisch signifikante Ergebnisse wurden jeweils durch Fettdruck hervorgehoben.

Tabelle 1: Ausgangsparameter

Alle Patienten	Rechtshemi- sphärischer Schlaganfall	Linkshemi- sphärischer Schlaganfall	p-Wert
Gesamtzahl der Patienten	251	328	
Frauen (%)	144 (43.9)	103 (41.0)	0.49
Hypertonus (%)	183 (72.9)	257 (78.4)	0.13
Diabetes (%)	58 (23.1)	68 (20.7)	0.49
Vorhofflimmern (%)	74 (29.5)	94 (28.7)	0.83
Thrombozytenaggregations- hemmer vor Aufnahme (%)	80 (31.9)	101 (30.8)	0.78
Orale Antikoagulation vor Aufnahme (%)	10 (4.0)	11 (3.4)	0.69
INR >1.2 (%)	12 (4.8)	10 (3.0)	0.28
Blutzuckerspiegel vor Aufnahme Mittelwert (SD)	134.8 (40.6)	127.6 (40.6)	0.15
Blutdruck vor TPA Systolischer Blutdruck Mittelwert (SD)	157.9 (22.2)	154.0 (21.5)	0.05
Diastolischer Blutdruck Mittelwert (SD)	83.0 (13.6)	81.9 (15.0)	0.39
NIH Stroke Scale bei Einschluß Mittelwert (SD)	11.4 (4.5)	12.8 (6.1)	
Median (range)	11 (3-24)	12 (2-29)	0.03
Zeitintervall zwischen Onset und Behandlungsbeginn (min) (SD)	138 (34)	137 (37)	0.56
Intracerebrale Blutungen Alle Blutungen (%)	52 (20.7)	61 (18.6)	0.52
Parenchymale Blutungen (%)	18 (7.2)	17 (5.2)	0.32
Symptomatische Blutungen (%)	13 (5.2)	18 (5.5)	0.87
7-Tage Mortalität (%)	12 (4.8)	14 (4.3)	0.77

Tabelle 2: Ausgangsparameter für Patienten mit kortikalen Symptomen

Patienten mit kortikalen Symptomen	<i>Rechtshemi- sphärischer Schlaganfall</i>	<i>Linkshemi- sphärischer Schlaganfall</i>	<i>p-Wert</i>
Gesamtzahl der Patienten	113	280	
Frauen (%)	47 (41.6)	128 (45.7)	0.46
Hypertonus (%)	92 (81.4)	220 (78.6)	0.53
Diabetes (%)	29 (25.7)	60 (21.4)	0.36
Vorhofflimmern (%)	41 (36.3)	84 (30.0)	0.23
Thrombozytenaggregationshemmer vor Aufnahme (%)	44 (38.9)	93 (33.2)	0.28
Orale Antikoagulation vor Aufnahme (%)	5 (4.4)	11 (3.9)	0.82
INR >1.2 (%)	6 (5.3)	10 (3.6)	0.43
Blutzuckerspiegel vor Aufnahme			
Mittelwert (SD)	129.9 (39.9)	127.6 (40.9)	0.48
Blutdruck vor TPA			
Systolischer Blutdruck	159.0 (22.4)	153.5 (21.4)	0.02
Mittelwert (SD)			
Diastolischer Blutdruck	84.0 (13.3)	82.0 (15.0)	0.25
Mittelwert (SD)			
NIH Stroke Scale bei Einschluß			
Mittelwert (SD)	13.8 (4.4)	13.5 (6.1)	
Median (range)	15 (4-24)	13 (2-29)	0.70
Zeitintervall zwischen Onset und Behandlungsbeginn (min) (SD)	137 (35)	135 (37)	0.46
Intracerebrale Blutungen			
Alle Blutungen (%)	35 (31.0)	55 (19.6)	0.016
Parenchymale Blutungen (%)	14 (12.4)	16 (5.7)	0.024
Symptomatische Blutungen (%)	11 (9.7)	17 (6.1)	0.20
7-Tage Mortalität (%)	11 (9.7)	14 (5.0)	0.082

Tabelle 3: Stratifizierung für parenchymale Blutungen

Patienten mit kortikalen Symptomen	<i>Keine parenchymale Blutung</i>	<i>PH1 or PH2 Blutung</i>	<i>p-Wert</i>
Gesamtzahl der Patienten	363	30	
Alter, Jahre			
Mittelwert (SD)	70.5 (11.2)	73.5 (8.0)	0.29
Bereich	27-94	54-89	
Frauen (%)	160 (44.1)	15 (50)	0.53
Hypertonus (%)	284 (78.2)	28 (93.3)	0.049
Diabetes (%)	79 (21.8)	10 (33.3)	0.15
Vorhofflimmern (%)	113 (31.1)	2 (40.0)	0.23
Thrombozytenaggregationshemmer vor Aufnahme (%)	126 (34.7)	11 (36.7)	0.83
Orale Antikoagulation vor Aufnahme (%)	14 (3.9)	2 (6.7)	0.45
INR >1.2 (%)	15 (4.1)	1 (3.3)	0.83
Blutzuckerspiegel vor Aufnahme			
Mittelwert (SD)	127.8 (40.1)	133.5 (46.0)	0.66
Blutdruck vor TPA			
Systolischer Blutdruck	154.9 (21.6)	157.4 (24.1)	0.58
Mittelwert (SD)			
Diastolischer Blutdruck	82.5 (14.5)	84.6 (14.1)	0.50
Mittelwert (SD)			
Rechtskortikale Läsion (%)	99 (27.3)	14 (46.7)	0.024
NIH Stroke Scale bei Einschluß			
Mittelwert (SD)	13.5 (5.8)	14.6 (4.6)	
Median (IQR)	14 (8-18)	15 (12-17)	0.33
Zeitintervall zwischen Onset und Behandlungsbeginn (min) (SD)	136 (37)	134 (31)	0.63
7-Tage Mortalität (%)	15 (4.1)	10 (33.3)	<0.001

Tabelle 4. Prädiktoren für eine parenchymale Blutung bei Patienten mit kortikalen Infarkten*

	OR	95% CI	p-Wert
Rechtshemisphärischer Infarkt	2.29	1.08-4.89	0.032
Altersgruppe, Jahre			0.43
<65	1		
65-74	2.8	0.75-10.43	
75-84	2.37	0.63-8.83	
85+	1.46	0.22-9.65	
Weibliches Geschlecht	1.13	0.51-5.49	0.76
NIHSS vor Behandlungsbeginn	1.04	0.97-1.12	0.24
Peripheres Krankenhaus	0.88	0.40-1.93	0.75
Zeitintervall zwischen Onset und Behandlungsbeginn, min	0.84	0.44-1.57	0.32
Systolischer Blutdruck vor Behandlungsbeginn, mmHg	1.00	0.98-1.01	0.99
Blutzuckerspiegel vor Behandlungsbeginn, mg/dL	1.00	0.99-1.01	0.88
Hypertonus	3.80	0.89-16.38	0.73
Diabetes mellitus	1.61	0.72-3.64	0.25
Vorhofflimmern	1.12	0.46-2.71	0.81
Thrombozytenaggregations-hemmer vor Infarkt	0.93	0.40-2.14	0.87
Antikoagulantien vor Infarkt	1.92	0.39-9.43	0.42

* nicht signifikante Variablen wurden aus der Berechnung ausgeschlossen, alpha-Level > 0,05%; OR, 95%-CI und p-Wert wurden vor Ausschluß bestimmt.

4.4. Diskussion:

Insgesamt erhielten 579 Patienten intravenöses TPA innerhalb des TEMPiS-Netzwerkes (328 links-, 251 rechtshemisphärische Schlaganfälle); hiervon 393 mit kortikalen Symptomen (279 links, 113 rechts). In einer univariaten Analyse war die Blutungshäufigkeit in der Gruppe mit rechtshemisphärischem Schlaganfall mit kortikalen Symptomen im Vergleich zu linkshemisphärischem Schlaganfall (mit kortikalen Symptomen) signifikant höher (12,4 % zu 5,7 %; $p=0,02$). In den Gruppen ohne kortikale Symptome unterschieden sich die Blutungshäufigkeiten nicht (rechtshemisphärisch: 2,1 %, linkshemisphärisch 2,9 %; $p=0,8$). Nach Berücksichtigung möglicher Störfaktoren blieb die erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit für Patienten mit rechtshemisphärischem Schlaganfall und kortikalen Symptomen signifikant.

Die Hypothese eines höheren Blutungsrisikos bei rechtsseitigen kortikalen Infarkten wurde bestätigt. Die Rate parenchymaler Blutungen von 12,4% bei diesem Schlaganfall-Subtyp ist im Vergleich zu 5,7% bei linkskortikalen Schlaganfällen und 2,7% bei Ischämien ohne kortikale Symptome deutlich erhöht und bleibt auch nach multivariabler Regression ein unabhängiger Risikofaktor. Die Ergebnisse sind auch bezüglich Gesamtzahl intrazerebraler Blutungen und 7-Tage-Mortalität konsistent.

Eine mögliche Ursache hierfür könnte das größere Volumen rechtshemisphärischer Infarkte sein, da rechtshemisphärische Symptome schwieriger zu bestimmen sind und daher im NIHSS nicht adäquat repräsentiert werden. Diese unterschiedlichen Verhältnisse zwischen Infarktgröße und NIHSS könnten erklären, warum der klinische Schweregrad

des Infarktes, bestimmt mit NIHSS, nicht immer mit dem Blutungsrisiko korreliert (38).

Ein größeres Infarktvolume und höhere Raten an parenchymalen Blutungen sind mögliche Gründe für die Tendenz zu höherer Mortalität bei rechtshemisphärischen kortikalen Infarkten. Dies stimmt mit Beobachtungen von Di Legge et al. (17) überein, die eine 2-fach höhere Chance für ein gutes klinisches Outcome bei Patienten mit linkshemisphärischen Infarkten fanden. Es wurde in dieser Studie allerdings nicht zwischen kortikaler und nicht kortikaler Beteiligung unterschieden.

Die Interpretation der Ergebnisse könnte durch das Fehlen einer Infarktgrößenbestimmung vor thrombolytischer Therapie limitiert sein. Eine MRT-Untersuchung mit diffusionsgewichteter Bildgebung, die dies ermöglicht, wird jedoch für die Diagnostik eines akuten Schlaganfalles innerhalb von 3 Stunden nach klinischem Onset nicht empfohlen, da sie nur in wenigen Zentren zur Verfügung steht. Zudem wird die Abschätzung des Blutungsrisikos vorwiegend aufgrund der klinischen Ausgangsbefunde durchgeführt. Allerdings kann auch die klinische Bestimmung einer kortikalen Beteiligung nur eine Annäherung sein, da zum Beispiel auch thalamische Läsionen gelegentlich neuropsychologische Ausfälle verursachen können. Auf der anderen Seite können Infarkte, die auf die motorische oder sensorische Hirnrinde beschränkt sind, lediglich ein „lakunäres Syndrom“ auslösen. Das Erkennen von Neglect-Symptomen kann vor allem in einer klinischen Notfallsituation wie der Beurteilung der systemischen Lyseindikation schwierig sein. Patienten mit nur diskreten Wahrnehmungsstörungen können fälschlich als nichtkortikal geschädigt eingestuft werden. Dies dürfte eine Hauptursache für den geringeren Anteil rechtshemisphärischer Infarkte sein. Dennoch bleibt die

neurologisch-klinische Untersuchung aufgrund der weithin fehlenden Verfügbarkeit anderer diagnostischer Verfahren die einzige Methode, die eine Differenzierung der Infarktlokalisation zulässt.

4.5. Zusammenfassung:

Der klinische Schweregrad eines Schlaganfalles nach der NIH Stroke Skala (NIHSS) ist ein wichtiger Prädiktor für das Risiko einer intrazerebralen Blutung (ICB) bei Patienten, die mit akutem ischämischen Insult eine systemische Thrombolyse erhalten. Die NIHSS überbetont jedoch linkshemisphärische Symptome. Daher wird bei der NIHSS-Erhebung von rechtshemisphärischen Schlaganfällen das Infarktvolumen unterbewertet. Wir untersuchten das Risiko einer parenchymalen Blutung nach tissue plasminogen activator (TPA) bei Patienten mit rechts- und linkshemisphärischen ischämischen Schlaganfällen.

Unsere Studie zeigt, dass Patienten mit rechtshemisphärischen Infarkten nach systemischer Thrombolyse mit TPA ein höheres Risiko für eine intracerebrale Blutung besitzen als bei linksseitigen Infarkten.

Dieses höhere Blutungsrisiko könnte durch eine Unterschätzung der Läsionsgröße hervorgerufen werden, die durch die klinisch-neurologische Abschätzung des Schweregrads verursacht wird.

Die Ergebnisse dieser Studie könnten für die Auswahl von Patienten zur thrombolytischen Therapie relevant sein. Sie sollten jedoch durch weitere Analysen (z.B. im Kollektiv des SITS-MOST-Registers (35)) untermauert werden.

Die wichtigste Frage ist, ob Patienten mit rechtshemisphärischen ischämischen Infarkten und kortikaler Beteiligung trotz des erhöhten Blutungsrisikos von einer thrombolytischen Therapie profitieren. Diese Frage kann nur durch Daten aus randomisierten kontrollierten Untersuchungen beantwortet werden (49;16;25-27).

5. Schlussfolgerungen:

Die systemische Thrombolyse des ischämischen Schlaganfalles kann auch an regionalen Kliniken unter den Bedingungen eines telemedizinischen Netzwerkes sicher durchgeführt werden.

Im Rahmen des TEMPiS-Netzwerkes wurden im Jahr 2004 insgesamt 4727 Schlaganfallpatienten in den angeschlossenen 12 regionalen Kliniken telemedizinisch betreut und der geeigneten Therapie zugeführt. Bei 115 Patienten bestand diese Therapie in der Lyse mit TPA, der einzigen Therapie, die zu einem erwiesenermaßen besseren klinischen Ergebnis führt.

Die Rate an parenchymalen Blutungen war hierbei nicht signifikant höher als in den Schlaganfallzentren, wie auch die Daten der bis Ende 2005 behandelten Patienten, aufgeführt in Studie 2, zeigen.

Wünschenswert ist daher, dass die Lysetherapie zum Beispiel über weitere regionale Schlaganfallnetzwerke noch weiteren Bevölkerungsgruppen zugänglich gemacht wird.

Wir konnten zeigen, dass durch das klinische Skalensystem NIHSS als Auswahlkriterium für die Thrombolyse mutmaßlich durch systematische

Unterschätzung der rechtshemisphärischen Infarktgröße die Rate an Blutungskomplikationen rechtshemisphärischer Schlaganfälle signifikant höher liegt. Ob diese Patienten dennoch von einer Lysetherapie profitieren, sollte weiter untersucht werden.

Unabhängig davon wäre der routinemäßige Einsatz eines Verfahrens, das das Infarktvolumen direkt messen kann, wie die diffusionsgewichtete MRT oder, mit Einschränkungen, die Perfusions-CT, in der klinischen Diagnostik akuter Schlaganfälle wünschenswert.

Teile der Dissertation sind durch Herrn Berthold Gotzler als Coautor veröffentlicht:

Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, Gotzler B, Schenkel J, Hofer S, Furst A, Haberl RL. Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 2006;37:1822-1827.

6. Literaturverzeichnis:

1. Adams HP, Jr., Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-1083.
2. Adams HP, Jr., Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53:126-131.
3. Akins PT, Delemos C, Wentworth D, Byer J, Schorer SJ, Atkinson RP. Can emergency department physicians safely and effectively initiate thrombolysis for acute ischemic stroke? *Neurology* 2000;55:1801-1805.
4. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145-1150.
5. Audebert HJ, Kukla C, Clarmann vC, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein GW, Haberl RL, Horn M. Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 2005;36:287-291.
6. Audebert HJ, Kukla C, Vatankhah B, Gotzler B, Schenkel J, Hofer S, Furst A, Haberl RL. Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria/Germany. *Stroke* 2006;37:1822-1827.
7. Audebert HJ, Schenkel J, Heuschmann PU, Bogdahn U, Haberl RL. Effects of the implementation of a telemedical stroke network: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria, Germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.

8. Audebert HJ, Wimmer ML, Schenkel J, Ulm K, Kolominsky-Rabas PL, Bogdahn U, Horn M, Haberl RL. Telemedicine stroke department network. Introduction of a telemedicine pilot project for integrated stroke management in South Bavaria and analysis of its efficiency (in German). *Nervenarzt* 2004;75:161-165.
7. Bravata DM, Kim N, Concato J, Krumholz HM, Brass LM. Thrombolysis for acute stroke in routine clinical practice. *Arch Intern Med* 2002;162:1994-2001.
10. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-870.
11. Brott T, Marler JR, Olinger CP, Adams HP, Jr., Tomsick T, Barsan WG, Biller J, Eberle R, Hertzberg V, Walker M. Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography. *Stroke* 1989;20:871-875.
12. Brott T, Tomsick T, Feinberg W, Johnson C, Biller J, Broderick J, Kelly M, Frey J, Schwartz S, Blum C et al. Baseline silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke* 1994;25:1122-1129.
13. Buchan AM, Barber PA, Newcommon N, Karbalai HG, Demchuk AM, Hoyte KM, Klein GM, Feasby TE. Effectiveness of t-PA in acute ischemic stroke: outcome relates to appropriateness. *Neurology* 2000;54:679-684.
14. Caplan LR. Treatment of acute stroke: still struggling. *JAMA* 2004;292:1883-1885.
15. Chodosh EH, Foulkes MA, Kase CS, Wolf PA, Mohr JP, Hier DB, Price TR, Furtado JG, Jr. Silent stroke in the NINCDS Stroke Data Bank. *Neurology* 1988;38:1674-1679.
16. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282:2019-2026.

17. Di Legge S, Saposnik G, Nilanont Y, Hachinski V. Neglecting the difference: does right or left matter in stroke outcome after thrombolysis? *Stroke* 2006;37:2066-2069.
18. Fink JN, Selim MH, Kumar S, Silver B, Linfante I, Caplan LR, Schlaug G. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right- and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke* 2002;33:954-958.
19. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, Ringleb AP, Lorenzano S, Manelfe C, Bozzao L. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999;30:2280-2284.
20. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997;28:2119-2125.
21. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 1989;46:660-662.
22. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-2850.
23. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, Schneeweis S, Heiss WD. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998;29:1544-1549.
24. Grotta JC, Burgin WS, El Mitwalli A, Long M, Campbell M, Morgenstern LB, Malkoff M, Alexandrov AV. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol* 2001;58:2009-2013.
25. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr. et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.

26. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025.
27. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-1251.
28. Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelman M, Buecker-Nott HJ, Rother J, Neundoerfer B, Kolominisky-Rabas PL. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group. *Stroke* 2003;34:1106-1113.
29. Heuschmann PU, Biegler MK, Busse O, Elsner S, Grau A, Hasenbein U, Hermanek P, Janzen RW, Kolominisky-Rabas PL, Kraywinkel K et al. Development and implementation of evidence-based indicators for measuring quality of acute stroke care: the Quality Indicator Board of the German Stroke Registers Study Group (ADSR). *Stroke* 2006;37:2573-2578.
30. Heuschmann PU, Kolominisky-Rabas PL, Roether J, Misselwitz B, Lowitzsch K, Heidrich J, Hermanek P, Leffmann C, Sitzler M, Biegler M et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 2004;292:1831-1838.
31. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005;172:1307-1312.
32. Ickenstein GW, Horn M, Schenkel J, Vatankhah B, Bogdahn U, Haberl R, Audebert HJ. The use of telemedicine in combination with a new stroke-code-box significantly increases t-PA use in rural communities. *Neurocrit Care* 2005;3:27-32.

33. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1997;28:2109-2118.
34. Johnston SC, Fung LH, Gillum LA, Smith WS, Brass LM, Lichtman JH, Brown AN. Utilization of intravenous tissue-type plasminogen activator for ischemic stroke at academic medical centers: the influence of ethnicity. *Stroke* 2001;32:1061-1068.
35. Kaste M. Thrombolysis: what more does it take? *Stroke* 2005;36:200-202.
36. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, Hammel JP, Qu A, Sila CA. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000;283:1151-1158.
37. Koennecke HC, Nohr R, Leistner S, Marx P. Intravenous tPA for ischemic stroke team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience. *Stroke* 2001;32:1074-1078.
38. Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc.Dis* 2007;24:1-10.
39. Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurru C, Biller J. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32:12-16.
40. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220-2226.
41. Lyden P, Claesson L, Havstad S, Ashwood T, Lu M. Factor analysis of the National Institutes of Health Stroke Scale in patients with large strokes. *Arch Neurol* 2004;61:1677-1680.
42. Reed SD, Cramer SC, Blough DK, Meyer K, Jarvik JG. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke* 2001;32:1832-1840.

43. Schwamm LH, Rosenthal ES, Hirshberg A, Schaefer PW, Little EA, Kvedar JC, Petkovska I, Koroshetz WJ, Levine SR. Virtual TeleStroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-1197.
44. Schenkel J, Weimar C, Knoll T, Haberl RL, Busse O, Hamann GF, Koennecke HC, Diener HC. R1--systemic thrombolysis in German stroke units--the experience from the German Stroke data bank. *J Neurol* 2003;250:320-324.
45. Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, Linfante I, Schlaug G. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* 2002;33:2047-2052.
46. Singer OC, Humpich MC, Fiehler J, Albers GW, Lansberg MG, Kastrup A et al. Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann.Neurol* 2007.
47. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD000197. DOI: 10.1002/14651858.CD000197.pub2.
48. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, Levine SR. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002;105:1679-1685.
49. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
50. Toni D, Chamorro A, Kaste M, Lees K, Wahlgren NG, Hacke W. Acute treatment of ischaemic stroke. European Stroke Initiative. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 2:30-46.

51. Wang DZ, Rose JA, Honings DS, Garwacki DJ, Milbrandt JC. Treating acute stroke patients with intravenous tPA. The OSF stroke network experience. *Stroke* 2000;31:77-81.
52. Woo D, Broderick JP, Kothari RU, Lu M, Brott T, Lyden PD, Marler JR, Grotta JC. Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1999;30:2355-2359.

7. Anhang:

NIH Stroke Scale (NIHSS)

1a. Bewusstseinszustand	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wach unmittelbar antwortend ▪ Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen ▪ Stuporös, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist somnolent und bedarf starker oder schmerzhafter Stimuli zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypie) ▪ Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe 	<p>0 1 2 3</p>
1b. Fragen zum Bewusstseinszustand Monat, Alter des Patienten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beantwortet beide Fragen richtig ▪ Beantwortet eine Frage richtig ▪ Beantwortet keine Frage richtig 	<p>0 1 2</p>
1c. Aufforderung zur Ermittlung des Bewusstseinszustandes Augen öffnen und schließen, Faust machen und öffnen (nicht paretische Hand), ggf. Pantomime	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Führt beide Aufgaben richtig aus ▪ Führt eine Aufgabe richtig aus ▪ Führt keine Aufgabe richtig aus 	<p>0 1 2</p>
2. Blickwendungen Blick folgt dem Finger des Untersuchers	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal ▪ Partielle Blickparese. Dieser Punktwert wird vergeben, wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht ▪ Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okulocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann 	<p>0 1 2</p>
3. Gesichtsfelder Visuelle Gesten oder Finger zählen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Gesichtsfeldeinschränkung ▪ Partielle Hemianopsie ▪ Komplette Hemianopsie ▪ Bilaterale Hemianopsie (Blindheit, inkl. kortikaler Blindheit) 	<p>0 1 2 3</p>
4. Facialisparese Zähne zeigen, Stirn runzeln, Augen schließen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normale symmetrische Bewegungen ▪ Geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln) ▪ Partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts) ▪ Vollständige Parese von ein oder zwei Seiten (Fehlen von Bewegungen im oberen und unteren Teil des Gesichts) 	<p>0 1 2 3</p>

<p>5. Motorik der Arme Arme in 90° Position bringen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kein Absinken, die Extremität wird über 10 Sekunden in 90° (oder 45°) gehalten ▪ Absinken, Extremität wird zunächst bei 90° (oder 45°) gehalten, sinkt aber vor Ablauf von 10 Sekunden ab; das Bett oder eine andere Unterlage wird nicht berührt ▪ Anheben gegen Schwerkraft möglich; Extremität kann 90° (oder 45°) Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf das Bett ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden ▪ Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, Extremität fällt ▪ Keine Bewegung ▪ Amputation, Gelenkversteifung <p>Bewertung mit 9 = „Amputation“ bitte als 0 zählen. bitte erklären:</p>	li 0 1 2 3 4 9	re 0 1 2 3 4 9
<p>6. Motorik der Beine Beine in 45° Position bringen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kein Absinken, Bein bleibt über 5 Sekunden in 45° Position ▪ Absinken, Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt das Bett aber nicht ▪ Aktive Bewegung gegen Schwerkraft, das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf das Bett ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden ▪ Kein Anheben gegen die Schwerkraft, Bein fällt sofort auf das Bett ▪ Keine Bewegung ▪ Amputation, Gelenkversteifung <p>Bewertung mit 9 = „Amputation“ bitte als 0 zählen. bitte erklären:</p>	li 0 1 2 3 4 9	re 0 1 2 3 4 9
<p>7. Extremitäten Ataxie Finger-Nase-Finger bzw. Ferse-Hacke-Versuch</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fehlend ▪ In einer Extremität vorhanden ▪ In zwei Extremitäten vorhanden <p>Nur das erste Item „Extremitätenataxie zählen, die Unterpunkte rechter / linker Arm bzw. rechtes / linkes Bein dienen nur der Information. Falls vorhanden besteht die Ataxie im</p> <p>Rechten Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nein ▪ Ja ▪ Amputation, Gelenkversteifung <p>bitte erklären:</p> <p>Linken Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nein ▪ Ja ▪ Amputation, Gelenkversteifung <p>bitte erklären:</p> <p>Rechten Bein</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nein ▪ Ja ▪ Amputation, Gelenkversteifung 	0 1 2 1 2 9 1 2 9 1 2 9	

	<p>bitte erklären: </p> <p>Linken Bein</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nein ▪ Ja ▪ Amputation, Gelenkversteifung <p>bitte erklären: </p>	1 2 9	
<p>8. Sensibilität Nadel-, Schmerzreize bei Armen, Beinen, Körper, Gesicht</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal, kein Sensibilitätsverlust ▪ Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust, Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als weniger scharf oder stumpf oder es besteht ein Verlust des Oberflächenschmerzes für Nadelstiche, doch nimmt der Patient die Berührung wahr ▪ Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust, Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr 	0 1 2	
<p>9. Sprache Benennung von Gegenständen, Beschreibung des Bildes, Lesen der Satzliste</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Aphasie; normal ▪ Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang und Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens macht die Unterhaltung über die vorgelegten Untersuchungsmaterialien jedoch schwierig bis unmöglich. Beispielsweise kann der Untersucher in einer Unterhaltung über die vorgelegten Materialien anhand der Antwort des Patienten ein Bild oder eine Wortkarte zuordnen ▪ Schwere Aphasie, die gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Zuhörer muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Umfang an Information, der ausgetauscht werden kann, ist begrenzt, der Zuhörer trägt im Wesentlichen die Kommunikation. Der Untersucher kann die vorgelegten Materialien anhand der Antworten des Patienten nicht zuordnen ▪ Stumm, globale Aphasie, keine verwendbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis 	0 1 2 3	
<p>10. Dysarthrie Vorlesen der Wortleiste</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal ▪ Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen und kann, schlimmstenfalls nur mit Schwierigkeiten verstanden werden ▪ Schwer, die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie oder übersteigt das auf eine Aphasie zurückführende Maß oder Patient ist stumm / anarthrisch ▪ Intubation oder andere mechanische Behinderung <p>Bewertung mit 9 = „Intubation oder andere mechanische Behinderung“ bitte mit 0 zählen. bitte erklären: </p>	0 1 2 9	

11. Auslöschung und Nichtbeachtung (früher: Neglect) Verwendung der vorangegangenen Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Abnormalität 	0
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Visuelle, taktile, auditive, räumliche oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten 	1
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raums 	2

Gesamtpunkte 1. – 11.	
------------------------------	--

Deutsche Version: Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, 1998

8. Danksagung:

Herrn Professor Dr. med. R. Haberl danke ich für seine uneingeschränkte Unterstützung und wertvollen Vorschläge, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Dr. med. H. Audebert danke ich für die Überlassung der Themen und besonders für seine professionelle und persönliche Begeisterung für die Diagnostik und Therapie akuter Schlaganfälle, die sich auf unsere Zusammenarbeit übertragen hat.

Berthold Gotzler

Persönliche Informationen	<ul style="list-style-type: none">▪ Familienstand: verheiratet▪ Nationalität: deutsch▪ Geburtsdatum: 03.12.1960▪ Geburtsort: Steinhörung, Krs. Ebersberg▪ Eltern: Waltraud Gotzler, geb. Beer und Josef Gotzler
Berufserfahrung	<p>01.01.1989 – 31.10.2004</p> <p>Städtisches Krankenhaus München-Harlaching Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin Assistenzarzt</p> <p>seit 01.11.2004</p> <p>Städtisches Krankenhaus München-Harlaching Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin Oberarzt Bereich Computertomographie</p>
Ausbildung	<p>bis Juni 1980</p> <p>Staatliches Gymnasium Vaterstetten</p> <p>Allgemeine Hochschulreife (Abitur)</p> <p>Mai 1982 - Juni 1988</p> <p>Ludwig-Maximilians-Universität München</p> <p>Studium Humanmedizin</p> <p>24. Juni 1988</p> <p>Approbation als Arzt</p> <p>06.08.1997</p> <p>Bayerische Landesärztekammer</p> <p>Anerkennung zum Facharzt für Diagnostische Radiologie</p>