

Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Harlaching

Klinik für Neurologie, Neurologische Frührehabilitation, Neurophysiologie und
Stroke Unit

Chefarzt: Prof. Dr. med. R. L. Haberl

**Outcome- und Prozessqualität bei lysierten Schlaganfall-
Patienten einer kommunalen Versorgungsklinik im
TEMPiS-Netzwerk**

(Telemedizinisches Projekt zur integrierten Schlaganfallbehandlung in der
Region Süd – Ost – Bayern)

Dissertation

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

Vorgelegt von

Bastian Scholz

München, 2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Roman Haberl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Margot Albus

Priv. Doz. Dr. Thomas Pfefferkorn

Mitbetreuung durch den Promovierten Betreuer: Dr. med. J. Schenkel

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

Tag der mündlichen Prüfung: 02.12.2010

Für meine Eltern, in unendlicher Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Therapieansätze:.....	1
1.2.1 Einführung von Stroke Units.....	1
1.2.2 Systemische intravenöse Lysetherapie mittels rt-PA	2
1.2.3 Telemedizinisches Konzept.....	2
1.3 Das Schlaganfallnetzwerk TEMPiS (Telemedizinisches Projekt zur integrierten Schlaganfallbehandlung in der Region Süd-Ost-Bayern)	3
1.4 Die regionale Stroke Unit im Klinikum Mühldorf am Inn.....	4
1.5 Ablauf der systemischen Lysetherapie in einer regionalen Schlaganfall-Einheit...	6
2. FRAGESTELLUNG	7
3. MATERIAL UND METHODEN.....	8
3.1 Beschreibung des TEMPiS-Netzwerkes	8
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien zur Thrombolysetherapie bei akutem hämorrhagischen Hirninfarkt	10
3.3 Datenerhebung.....	10
3.3.1 Telefonisches Follow-Up	10
3.4 Indikatoren zur Messung der Prozessqualität und Outcomequalität	11
3.4.1 Indikatoren der Prozessqualität	11
3.4.2 Indikatoren der Outcome-Qualität	11
3.5 Indikatoren zur Messung der Therapiesicherheit	12
3.5.1 Intracerebrale Blutung im Zusammenhang mit einer vorangegangenen Thrombolysetherapie.....	12
3.5.2 Morphologische Beurteilung der intracerebralen Blutungen in der Computertomographie.....	13
3.6 Statistik	14
4. ERGEBNISSE	15
4.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs	15
4.1.2 Pflegezustand vor Lyse	16
4.1.3 Risikofaktoren	17
4.1.4 Gerinnungsaktive Arzneimittel	17
4.2 Darstellung der Prozessqualität	18
4.2.1 Prähospitalzeit	18
4.2.2 Intrahospitalzeiten	19

4.3	Darstellung der Outcome-Qualität	21
4.3.1	NIHSS vor und nach Lyse.....	21
4.3.2	Pflegezustand der Patienten vor und nach Lyse.....	21
4.3.3	Analyse des Zusammenhangs zwischen Outcome und Prozessqualität.....	22
4.3.4	Multivariate Analyse des Zusammenhangs zwischen Event-to-needle-Zeit und Outcome nach drei Monaten	23
4.3.5	Analyse des Zusammenhangs zwischen Schlaganfall-Schweregrad lysierter Patienten und dem Drei-Monats-Outcome.....	24
4.4	Sicherheit der Thrombolyse	25
4.4.1	Blutungsereignisse	25
4.4.2	Blutung und Risikofaktoren	26
4.4.3	Blutung und gerinnungsaktive Medikamente	27
4.4.4	Intrahospitale Letalität unter besonderer Berücksichtigung der Blutungskomplikationen	27
4.4.5	Symptomatische Blutung	28
4.5	Darstellung Basilaristhrombose	29
4.5.1	Demografische Daten	29
4.5.2	Darstellung der Prozessqualität.....	30
4.5.3	Änderung des Pflegezustandes und Mortalität bei Basilaristhrombosen	31
4.6	Gegenüberstellung der Ergebnisse mit international publizierten Studien	32
5.	DISKUSSION	33
5.1	Basisdaten des Patientenkollektivs.....	33
5.2	Beurteilung der Prozessqualität.....	34
5.2.1	Prähospitalzeit	34
5.2.2	Door-to-needle-Zeiten	35
5.2.3	Event to needle Zeiten.....	36
5.3	Sicherheit der Thrombolyse	37
5.3.1	Bewertung der Thrombolysesicherheit unter Berücksichtigung der intracerebralen Blutungsereignisse	37
5.3.2	Blutungskomplikationen bei Einnahme von Medikamenten zur Blutverdünnung	38
5.3.3	Bewertung der Thrombolysesicherheit durch Betrachtung der intrahospitalen Letalität.....	39
5.4	Bewertung des Outcome	39
5.4.1	Bewertung der Effektivität der systemischen intravenösen Lyse anhand Betrachtung des NIHSS post Lyse	39
5.5	Analyse des logistischen Modells	39
5.5.1	Alter.....	39
5.5.2	NIHSS	39

5.5.3	Blutzucker bei Lysebeginn.....	40
5.5.4	Vorhofflimmern	40
5.5.5	Schnelle Lyse	40
5.5.6	Andere Faktoren.....	41
5.6	Bewertung der Basilaristhrombosen	42
5.6.1	Basisdaten des Patientenkollektivs.....	42
5.6.2	Beurteilung der Prozessqualität.....	43
5.6.3	Sicherheit der Thrombolyse	44
5.6.4	Bewertung des Outcome	45
6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	46
7.	LITERATURVERZEICHNIS	47
8.	ANHANG	53
9.	DANKSAGUNG	54

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASS	Acetylsalicylsäure
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätsicherung gGmbH
BZ	Blutzucker
CCT	Craniale Computertomographie
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomogramm bzw. -graphie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSL	Digital Subscriber Line
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
GSDB	German Stroke Data Bank
HI	Hämorrhagische Infarzierung
ICB	Intrazerebrale Blutung
IMC	Intermediate Care
IQR	Interquartilrange
KHK	Koronare Herzkrankheit
MB	Megabyte
min	Minuten
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMH	Niedermolekulares Heparin
OR	Odds Ratio
PDF	Portable Document Format
PH	Parenchymatöses Hämatom
RD	Rettungsdienst
rt-PA	Rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator
RR	Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
SITS	Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke
SOP	Standardisierte optimierte Prozedur
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TEMPiS	Telemedizinisches Projekt zur integrierten Schlaganfallversorgung
VPN	Virtual Private Network

1. EINLEITUNG

1.1 Hintergrund

Schlaganfälle stehen in der Todesursachenstatistik in Deutschland nach der KHK und dem Herzinfarkt an zweiter Stelle und gehören zu den häufigsten Ursachen für Invalidität im höheren Lebensalter [24]. Weltweit wurde die 5,5 Millionen-Marke an jährlichen, tödlichen Schlaganfällen überschritten, wobei man davon ausgehen muss, dass diese Zahl bis zum Jahre 2025 kontinuierlich ansteigen wird [46]. Neben den enormen psychischen Belastungen für die Betroffenen, verursachen Schlaganfälle hohe sozioökonomische Folgekosten, welche die Patienten selbst, deren Angehörige sowie das öffentliche Gesundheitssystem in hohem Maße belasten. So werden die nach einem Schlaganfall verbleibenden Lebenszeitkosten auf ca. 43.000 Euro je Patient geschätzt. In Deutschland werden die Lebenszeit-Gesamtkosten nach einem ersten Schlaganfall bis zum Jahre 2025 auf insgesamt 57,1 Milliarden Euro prognostiziert [28].

1.2 Therapieansätze:

1.2.1 Einführung von Stroke Units

Angesichts dieser finanziellen Belastung und der demografisch zu erwartenden Zunahme an Schlaganfällen, ist es dringend indiziert, die Versorgungssituation von Schlaganfall-Patienten zu verbessern. Zu diesem Zweck wurde in Deutschland seit den 90er Jahren Stroke Units eingeführt. Dies sind spezielle Behandlungseinheiten, welche durch eine interdisziplinäre Behandlung der Schlaganfallpatienten durch Neurologen, Physiotherapeuten, spezialisierten Pflegern und Logopäden gekennzeichnet sind. Durch engmaschige Überwachung der Vitalparameter und des neurologischen Status, werden Komplikationen rasch erkannt und im Idealfall verhindert. Wesentlicher Bestandteil ist neben einem möglichst frühen Beginn der Rehabilitation der Patienten die rasche ätiologische Einordnung des Schlaganfalls und der schnellstmögliche Beginn einer differenzierten Sekundärprävention. Auf Stroke Units behandelte Patienten haben ein besseres Outcome bezüglich Mortalität sowie des Grades der Pflegebedürftigkeit [9,43].

1.2.2 Systemische intravenöse Lysetherapie mittels rt-PA

Die systemische intravenöse Lysetherapie mittels rekombinantem Gewebe-Plasminogen-Aktivator (rt-PA), deren Zuverlässigkeit in mehreren kontrollierten, multizentrischen Studien nachgewiesen werden konnte [19,20,29], stellt bisher die einzige kausale Therapie im Falle eines Insultes dar. Demnach ist die Thrombolysetherapie in deutschen Stroke Units ein fester Bestandteil bei der Versorgung von Patienten mit akuten Schlaganfällen [17,18,25,35,36,37,38] geworden. Die Zulassung ist dabei an die notwendige Indikationsstellung durch einen speziell in der neurologischen Intensivmedizin erfahrenen Arzt gebunden. Ein großer Nachteil der systemischen Thrombolysetherapie besteht in dem engen Zeitfenster von lediglich 3 Stunden nach Symptombeginn und dem maximalen therapeutischen Nutzen bei einer Verabreichung innerhalb der ersten 90 Minuten. Obwohl aufgrund der Ergebnisse aus der ECASS III-Studie und der SITS-Studie eine Ausweitung des Zeitfensters auf 4,5h möglich erscheint [20,49], werden besonders Patienten in ländlichen Krankenhäusern, mit fehlenden neurologischen Fachabteilungen keiner effektiven thrombolytischen Therapie zugeführt [31]. Der sich ergebende Zeitverlust durch den notwendigen Transport in eine Spezialeinrichtung führt zu einer gravierenden Abnahme der Effektivität der Behandlung.

1.2.3 Telemedizinisches Konzept

Spezialisierte Schlaganfall-Stationen wurden bis vor einigen Jahren lediglich in größeren Städten vorgehalten. Dies stellt bei der zeitkritischen Erkrankung des Schlaganfalls, bei dem insbesondere in der Frühphase Behandlungsoptionen wie beispielsweise der systemischen Thrombolyse bestehen, eine besonders kritische Ungleichversorgung zu Ungunsten der ländlichen Bevölkerung dar. Für die ländlichen Gegenden fehlten bisher die finanziellen Mittel um eine flächendeckende Versorgung der Bevölkerung mit spezialisierten Schlaganfall-Zentren zu gewährleisten.

Ein neuer Therapieansatz steht mit der Telemedizin zur Verfügung. Diese bietet einen Lösungsansatz für Versorgungsungleichgewichte zwischen ländlichen und städtischen Regionen. Wie in vielen Bereichen der Medizin ist auch bei der Schlaganfall-Versorgung die Allokation spezialisierter Behandlungsformen ein wesentliches Problem. Bisher wurde

von den Planungsbehörden die Strategie verfolgt, zunächst in den Ballungsräumen Stroke Units aufzubauen, um diese sehr kostenintensive Behandlungsform möglichst rasch großen Teilen der Bevölkerung anbieten zu können. Die in ländlichen Regionen auftretenden Schlaganfälle können jedoch aufgrund des kritischen Zeitfensters nicht in die Ballungsräume transportiert werden. Somit muss die spezialisierte Behandlungsform in die kommunalen Krankenhäuser transferiert werden. Aufgrund eines relativen Mangels an Schlaganfall-Experten bietet sich eine telemedizinische Lösung an, bei der ein Beratungszentrum mehrere Kooperationskliniken versorgt.

1.3 Das Schlaganfallnetzwerk TEMPiS (Telemedizinisches Projekt zur integrierten Schlaganfallbehandlung in der Region Süd-Ost-Bayern)

Mit Unterstützung des bayerischen Staatsministeriums für Arbeit und Sozialordnung, Familie und Frauen sowie der gesetzlichen Krankenkassen Bayerns und der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe entstand Anfang 2003 das „Telemedizinische Pilotprojekt zur integrierten Schlaganfallversorgung“ (TEMPiS) in Südostbayern. In diesem Pilotprojekt soll die optimale Versorgung von Schlaganfall-Patienten unabhängig vom Wohn- oder Aufenthaltsort des Patienten gesichert werden.

Dabei sind 15 Kooperationskliniken (Bad Tölz, Burglengenfeld, Cham, Zwiesel, Dachau, Ebersberg, Eggenfelden, Freising, Kelheim, Landshut, Mühldorf, Traunstein, München-Pasing, Rosenheim und Straubing) mit den beiden Schlaganfallzentren der Klinik für Neurologie des Klinikums Harlaching in München einerseits und der neurologischen Klinik der Universität Regensburg andererseits vernetzt (siehe Abb. 6). In jeder Kooperationsklinik wurde dazu eine Schlaganfall-Einheit aufgebaut und im Verlauf des Projektes sogenannte Stroke-Teams geschult. Zusätzlich sind die Kooperationshäuser rund um die Uhr in der Lage, Schlaganfall-Patienten über eine High-Tech-Vernetzung telemedizinisch den Experten in den beiden Schlaganfallzentren vorzustellen. Nach einer Untersuchung vor der Kamera und einer Mitbeurteilung der Computertomographie- bzw. Kernspinaufnahmen wird dann gemeinsam die weitere Diagnostik und Therapie festgelegt. Dies umfasst unter anderem auch die systemische Lyse, deren Indikation von einem in dieser Therapieform sehr erfahrenen Arzt gestellt werden muss. Alle wesentlichen Elemente eines Telekonsils, wie das Übertragen von Bildern, Videountersuchung und

Befundübermittlung finden dabei innerhalb eines geschlossenen Netzwerkes statt. Nach Auswertung der Untersuchungsergebnisse in einem Schlaganfallzentrum, wird anschließend mit den behandelnden Ärzten vor Ort das weitere Vorgehen besprochen [4,42]. Darüber hinaus bestehen Kooperationen mit neurologischen und neurochirurgischen Einrichtungen in den umliegenden Regionen, sodass eine Verlegung von Patienten in Spezialeinrichtungen jederzeit gewährleistet ist. Durch die Vernetzung der Versorgungsstufen kann auf die kostenträchtige Vorhaltung kostenintensiver technischer und personeller Ressourcen in den einzelnen Kliniken verzichtet werden. Die entsprechenden Eingriffe werden hierdurch auf Zentren mit großer Erfahrung konzentriert. Ein weiterer Bestandteil des TEMPiS-Konzepts ist das kontinuierliche Weiterbildungskonzept für alle Schlaganfall-Therapeuten des Netzwerks.

Seit Projektbeginn im Jahre 2003 werden jährlich ca. 3000 Telekonsile durchgeführt und bei mehr als 200 Patienten pro Jahr die systemische Lyse als Therapie angewandt. Aufgrund der hohen Effizienz ist TEMPiS seit 2006 in die Regelversorgung überführt worden [42].

In mehreren wissenschaftlichen Analysen wurden die Effekte des TEMPiS-Netzwerks untersucht. Hierbei wurde zunächst die Sicherheit der telemedizinischen Lyse-Therapie untersucht [5,47]. Hier zeigten sich Komplikationsraten, die im Bereich der publizierten Zulassungs- [21,29] und anderer Anwendungsbeobachtungen [17] dieser Therapieform waren. Das Outcome der lysierten Patienten im Netzwerk ist dem der Patienten in publizierten Studien vergleichbar [40]. Unabhängig von der Lyse-Therapie wurde der Gesamteffekt des Netzwerkes in Outcome-Analysen untersucht. Hier zeigte sich sowohl nach drei, als auch nach 30 Monaten eine statistisch signifikante Verbesserung des Outcomes derjenigen Patienten, die im TEMPiS-Netzwerk behandelt wurden [3,47].

1.4 Die regionale Stroke Unit im Klinikum Mühldorf am Inn

Die regionale Stroke Unit in Mühldorf am Inn entstand Anfang 2003 im Rahmen der TEMPiS-Kooperation. Die Schlaganfall-Schwerpunkt-Station der Klinik Mühldorf besteht aus 18 Betten inklusive vier Intermediate-Care-Überwachungsplätzen und ist durch eine räumliche Trennung vom Normalstationsbetrieb gekennzeichnet.

Computertomographische Untersuchungen sind 24 Stunden am Tag möglich. Weitere Maßnahmen zur Diagnose und Behandlung des akuten Schlaganfalls (wie beispielsweise Duplexsonographie der hirnversorgenden extracraniellen Gefäße, oder transkraniale Dopplersonographie und Labordiagnostik sind ebenfalls permanent verfügbar).

Über das TEMPiS-Netzwerk erfolgt bei vertraglich festgelegten Indikationen wie beispielsweise bei Patienten mit intracerebraler Blutung oder Patienten mit Symptombeginn im Drei-Stunden-Zeitfenster eine Videokonferenz einschließlich Übertragung der Computertomographie- und Kernspintomographiebilder [52]. Die Daten werden im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) über symmetrisches DSL in VPN-Vertunnelung übertragen. Vorteil dieser Verbindungsart ist eine hohe Bandbreite für gleichzeitige Bildübertragung und Videokonferenz sowie ein hohes Sicherheitsniveau. Abschließend wird der behandelnden Klinik ein Konsilbericht im PDF-Format über das Netzwerk zugeleitet.

Integraler Bestandteil des TEMPiS-Netzwerkes ist die regionale Stroke Unit in Mühldorf mit einem multiprofessionellen Team bestehend aus Ärzten, spezialisierter Pflege, Physiotherapie, Ergotherapie sowie Logopädie. Hierdurch soll eine schnellstmögliche diagnostische Einordnung, als auch ein rascher Beginn der Rehabilitation der Patienten gewährleistet werden.

Das Projekt wird von einem kontinuierlichen Fortbildungsprogramm begleitet. Als Leitlinie der Behandlung von Schlaganfallpatienten, werden sog. „Standardisierte Optimierte Prozeduren“ (SOPs) [53] herangezogen. Diese wurden in Zusammenarbeit der Universitätskliniken München projektübergreifend erstellt und regelmäßig in sog. Update-Veranstaltungen allen Schlaganfall-Therapeuten vorgestellt.

Wie alle TEMPiS-Kooperationskliniken hat sich auch die Schlaganfalleinheit Mühldorf am Inn zu externen Qualitätssicherungsmaßnahmen verpflichtet. Diese werden für jede im Behandlungsablauf beteiligte Berufsgruppe durchgeführt. Dazu zählen zum einen regelmäßige Visiten der Schlaganfall-Experten aus München in der Kooperationsklinik Mühldorf. Zum anderen wird konsequent an der Dokumentation der Arbeitsgemeinschaft zur Qualitätssicherung in der stationären Behandlung (BQS) / Schlaganfall Bayern teilgenommen.

1.5 Ablauf der systemischen Lysetherapie in einer regionalen Schlaganfall-Einheit

Basierend auf dem projektinternen Algorithmus „Lyse Option“ [53] werden alle Patienten innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn und nach Ausschluss von Kontraindikationen einem der beiden TEMPiS-Zentren in München Harlaching oder Regensburg mittels Videokonferenz vorgestellt. Die telefonische Anmeldung der Patienten erfolgt dabei in der Regel vor, bzw. simultan zur CCT-Notfallbildgebung. Somit kann das diensthabende Zentrum die Schnittbildgebung bereits vor Beginn der Videokonferenz beurteilen [26]. Die Bildübertragung ist innerhalb von zwei Minuten abgeschlossen. Ein spezielles Thrombolyseprotokoll legt den inhaltlichen Ablauf der Telekonferenz fest. Die klinische Untersuchung erfolgt nach der NIH Stroke Scale [41,50]. Ein- und Ausschlusskriterien werden nach schematisierten Listen abgefragt [10,11,22,23,30]. Anschließend wird die Thrombolyse mit rt-PA (Alteplase, Actilyse ® FA Boehringer Ingelheim) gemäß den Zulassungsrichtlinien [7] durchgeführt, wovon 0,9mg/kg/KG (Maximaldosis 90mg) dem Patienten innerhalb von 60 Minuten verabreicht werden. 10% der Gesamtdosis werden als initialer Bolus in den ersten zwei Minuten gegeben, wenn möglich bei noch laufender Videokonferenz. Anschließend werden die Patienten auf speziellen Intermediate Care Zimmern (IMC) oder auf der Intensivstation überwacht und weiter therapiert. Bei klinischen Auffälligkeiten kann mithilfe vorgegebener Interventionspfade reagiert werden. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Thrombolysetherapie ist eine subkutane Heparingabe, oder die intravenöse bzw. orale Verabreichung eines anderen Antikoagulanz untersagt. Zusätzlich wird innerhalb der ersten 18-36 Stunden eine radiologische Kontrollbildgebung durchgeführt. Sollte sich der klinische Zustand des Patienten verschlechtern, erfolgt diese sofort. Jede Kontrollbildgebung wird konsiliarisch dem Schlaganfallzentrum zur Beurteilung und zur Festlegung des weiteren Procedere übermittelt.

2. FRAGESTELLUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Anwendung der systemischen Lyse in einer Kooperationsklinik des Netzwerkes hinsichtlich Prozessqualität und Outcome-Qualität zu analysieren, unter besonderer Berücksichtigung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Prozess- und Outcome-Qualität. In multizentrischen Studien hat sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen rascher Anwendung der Lyse-Therapie und verbessertem Outcome der Schlaganfallpatienten gezeigt [19]. Die Untersuchung solcher Studienergebnisse aus randomisierten und kontrollierten Studien in der täglichen Anwendungspraxis ist der wesentliche Forschungsansatz der sogenannten Outcome-Forschung. Die vorliegende Arbeit soll hierzu einen Beitrag leisten. Für die folgende Untersuchung war es erforderlich, alle systemisch lysierten Schlaganfall-Patienten im Klinikum Mühldorf und die demografischen Daten und Indikatoren der Prozessqualität zu erfassen. Um Rückschlüsse über den poststationären Verlauf ziehen zu können, wurde ein strukturiertes Telefoninterview durchgeführt. Dabei wurde der Pflegezustand der Patienten drei Monate nach Insult erhoben.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Beschreibung des TEMPiS-Netzwerkes

Das Netzwerk besteht aus zwei beratenden Schlaganfallzentren (Klinikum Harlaching in München und Klinik sowie Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg) sowie mittlerweile 15 regionalen Kooperationskliniken. Darüber hinaus bestehen Kooperationen mit neurologischen und neurochirurgischen Institutionen der Region, so dass es gegebenenfalls möglich ist, Patienten möglichst wohnortnah in Spezialeinrichtungen zu verlegen.

Die Kernelemente des Konzeptes sind:

- Aufbau von regionalen Stroke Units in allen beteiligten Kooperationskliniken
- Kontinuierliche medizinische Weiterbildung der behandelnden Ärzte, Schwestern, Pfleger und Therapeuten (Stroke Teams) in den Kooperationskliniken
- Standardisierte Behandlungsempfehlungen für alle Berufsgruppen
- Qualitätsmanagement durch Dokumentation und Verbesserung des Behandlungsprozesses
- Aufbau eines Telemedizinsystems mit digitaler Bildübertragung, Videokonferenz und elektronischer Befundübermittlung
- Optimierung der Sekundärverlegungen bei spezifischen Indikationen (z.B. neurochirurgische und neuroradiologische Interventionen)

Das Pilotprojekt wurde bereits in anderen Studien ausführlich dargelegt [2,6,42].

Zusammengefasst wurden in allen 15 beteiligten Kooperationskliniken spezielle Schlaganfall-Schwerpunkt-Stationen aufgebaut, auf welche alle nicht intensivpflichtigen Schlaganfallpatienten aufgenommen und bis zu ihrer Entlassung, bzw. Verlegung durch ein multiprofessionelles Team bestehend aus Ärzten, Schwestern, Pfleger und Therapeuten behandelt werden. Gemäß den vertraglichen Vereinbarungen steht auf diesen Stationen neben einem Monitoring der Vitalparameter und der neurologischen Funktionen auch eine frühe rehabilitative Behandlung der Patienten durch Physio- und Ergotherapeuten sowie Logopäden zur Verfügung. In allen Kliniken ist eine 24-Stunden-Verfügbarkeit der

cerebrovaskulären Notfalldiagnostik (bestehend aus Computertomographie, Duplexuntersuchung der Carotiden und Notfall-Labor) sichergestellt. Zusätzlich wird in allen Häusern innerhalb von 24 Stunden eine kardiologische Diagnostik und ein neurologisches Konsil bereit gestellt. In den sechs Monaten vor dem offiziellen Projektbeginn am 01.02.2003 wurden projektbegleitend sogenannte „Stroke-Intensivkurse“ mit vier Fortbildungstagen in den regionalen Krankenhäusern zur speziellen Schulung des gesamten Stroke Teams abgehalten.

Seit dem 01. Februar 2003 steht der medizinische Konsildienst über TEMPiS rund um die Uhr zur Verfügung. Bei gemeinsam vereinbarten Indikationen (mögliche Lyseindikation, intrakranielle Blutung, Bewusstseinsstörung, Hirnstammsymptomatik, progredienter oder schwerer Schlaganfall) erfolgt eine telefonische Kontaktaufnahme über eine zentrale Hotline. Die Untersuchung der Patienten erfolgt über Videokonferenz mit fernsteuerbarer Kamera zusammen mit dem behandelnden Arzt vor Ort.

Die Übertragung der Computertomographie- bzw. Kernspintomographieaufnahmen erfolgt im DICOM-Format, um am telemedizinischen Arbeitsplatz auch eine Nachbearbeitung (z.B. zur Messung der Houndsfield-Einheiten) zu ermöglichen. Für die Datenübertragung steht symmetrisches-DSL mit Übertragungsraten von bis zu 2Mbit/sec zur Verfügung. Nach Abschluss des Telekonsils wird der behandelnden Klinik innerhalb des geschlossenen Netzwerkes ein abschließender Konsilbericht im PDF-Format zugesandt. Die Datensicherheit wurde in der Projektkonzeption unter Mitwirkung des Landesbeauftragten für Datenschutz sichergestellt. Der Telekonsildienst wird in den Schlaganfallzentren durch in der neurologischen Schlaganfallbehandlung erfahrene Ärzte mit Facharztstandard gestellt. Die Zuständigkeit wechselt dabei im wöchentlichen Rhythmus zwischen München Harlaching und Regensburg. Eine genaue Darstellung der Abläufe und Kosten des telemedizinischen Systems wurde 2005 veröffentlicht [2].

Für die wichtigsten Schlaganfallsyndrome und Ätiologien wurden zusammen mit den Universitätskliniken Münchens sog. „Standardisierte Optimierte Prozeduren“ (SOPs) erarbeitet, die als projektübergreifende Richtlinien für die Behandlung von Schlaganfallpatienten dienen und regelmäßig aktualisiert werden [53].

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien zur Thrombolysetherapie bei akutem hämorrhagischen Hirninfarkt

Die Ein- und Ausschlusskriterien orientieren sich streng an den Zulassungskriterien zur systemischen intravenösen rt-PA Lysetherapie [7]. Vorab wurde aus Sicherheitsgründen [1] abweichend von diesen Vorgaben eine projektinterne Beschränkung der Thrombolyse auf den klinischen Schweregrad eines NIHSS von maximal 20 Punkten vorgegeben. Das in den Zulassungskriterien vorgegebene Höchstalter von maximal 80 Lebensjahren wurde im Rahmen von einzelnen individuellen Heilversuchen nicht als Ausschlusskriterium gewertet, wenn bis zum akuten Krankheitsgeschehen eine weitgehend selbstständige Lebensführung möglich war und sich vor allem in der Computertomographie kein Hinweis für ein erhöhtes intracerebrales Blutungsrisiko zeigte.

3.3 Datenerhebung

Als Untersuchungszeitraum wurde die Zeitspanne von der ersten systemischen Lyse in Mühldorf über das TEMPiS-Netzwerk am 10.02.2003 bis Ende des Jahres 2007 definiert. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. In die Studie wurden nur Patienten mit akutem Schlaganfall einbezogen, bei welchen eine systemische intravenöse Lysetherapie mittels rt-PA durchgeführt wurde. Alle lysierten Patienten wurden im Rahmen der projektinternen Qualitätssicherung in einer fortlaufenden Liste lückenlos dokumentiert.

Die Erhebung der Daten wurde mit Hilfe der Patientenakten, der radiologischen Befunde sowie eines telefonisch erhobenen Follow-Ups vorgenommen. Alle gewonnenen Patientendaten wurden in der Klinik pseudonymisiert und elektronisch ausschließlich in anonymisierter Form behandelt und ausgewertet.

3.3.1 Telefonisches Follow-Up

Um das Behandlungsergebnis drei Monate post Lyse einschätzen zu können, wurde eine strukturierte telefonische Befragung der Patienten durchgeführt. Als Indikatoren wurden der Pflegezustand sowie die Mortalität gewählt. Selbstständig zu Hause wurde dabei

definiert als das alleinige Verrichten der im täglichen Leben anfallenden Aufgaben (Körperpflege, Ankleiden, Essenszubereitung). Als ambulante Pflege wurde die Unterstützung durch einen Pflegedienst oder durch Angehörige festgelegt. Pflegeheim wurde definiert als Versorgung in einem Pflegeheim, Wohnheim oder Krankenhaus. Das Interview erfolgte aus Datenschutzgründen aus der Klinik Mühldorf heraus. Dabei wurden die Patienten strukturiert zur Rehabilitation, zum Grad der residualen Behinderung und zur Pflegebedürftigkeit befragt. Über das telefonische Follow-Up konnte in jedem der 119 Fälle die erforderlichen Informationen in Erfahrung gebracht werden. War ein Patient nicht in der Lage das Gespräch persönlich zu führen, so wurde dieses mit Einverständniserklärung des Patienten durch Angehörige, Pflegepersonal oder dem betreuenden Hausarzt weitergeführt. Um alle Daten vollständig zu erfassen, war ein Zeitraum von ca. einem halben Jahr erforderlich.

3.4 Indikatoren zur Messung der Prozessqualität und Outcomequalität

3.4.1 Indikatoren der Prozessqualität

Die Prozessqualität wird anhand des zeitlichen Ablaufs der Akutbehandlung durch verschiedene Kennzahlen beschrieben. Es finden hierbei unter anderem die verschiedenen Zeiten der Prähospitalphase (siehe Tab. 3) und Latenz bis zum Beginn der Lysetherapie vom Beginn der Symptomatik (siehe Tab.5) sowie vom Zeitpunkt der intrahospitalen Aufnahme (siehe Tab. 4) besondere Berücksichtigung. Die Daten wurden der klinikinternen Dokumentation zur Qualitätssicherung und der Patientenakte als auch dem Rettungsdienst-Einsatzprotokoll bzw. Notarzt-Einsatzprotokoll und dem TEMPiS-Lyseprotokoll entnommen.

3.4.2 Indikatoren der Outcome-Qualität

Diese setzen sich zusammen aus dem mittleren NIHSS vor und nach Lyse sowie Pflegezustand vor und nach Lyse.

Gutes Outcome wurde definiert, als eine gleichbleibende Versorgungssituation der

Patienten nach Lyse bezogen auf die Situation vor Lyse sowie ein Verbesserung des NIHSS um mindestens einen Punkt. Von einem schlechten Outcome wurde ausgegangen, sobald ein Patient pflegebedürftig wurde bzw. sich im Vergleich zu seinem vorherigen Pflegezustand verschlechterte oder eine Verschlechterung des NIHSS um mindestens einen Punkt auftrat.

3.5 Indikatoren zur Messung der Therapiesicherheit

Die Sicherheit der systemischen Thrombolyse nach teleneurologischer Indikationsstellung wird durch die Angabe der symptomatischen und asymptomatischen intracerebralen Blutungskomplikationen, der Blutungsletalität und der gesamten Krankenhausletalität veranschaulicht. Die Blutungskomplikationen wurden aus den radiologischen Befunden der Kontrollbildgebung 24h nach durchgeführter Lyse in Zusammenschau mit der klinischen Dokumentation des Neurostatus erfasst.

3.5.1 Intracerebrale Blutung im Zusammenhang mit einer vorangegangenen Thrombolysetherapie

Eine intracerebrale Blutung wird als Lyse – assoziiert definiert, wenn diese innerhalb von 36 Stunden nach Beginn der Thrombolyse auftritt. Eine symptomatische Blutungskomplikation ist definiert als jegliche intracerebrale Blutung (einschließlich HI I s.u.), die im zeitlichen Zusammenhang mit einer vorangegangenen systemischen Lyse auftrat und mit einer klinischen Verschlechterung des Neurostatus (gemessen auf der NIHSS-Skala) einhergeht. Zur Erhebung der Blutungsklassifikationen wurden in dieser Arbeit die Kontroll-CCTs 24h bis 36h post Lyse herangezogen. Der NIHSS wurde regelhaft in den Überwachungsbögen der Schlaganfall-Einheit dokumentiert und konnte der Krankenakte und dem TEMPiS-Lyseprotokoll entnommen werden.

3.5.2 Morphologische Beurteilung der intracerebralen Blutungen in der Computertomographie

Hierbei wird auf die Einteilung der hämorrhagischen Ereignisse entsprechend der in der ECASS-Studie II [22] verwendeten morphologischen Kriterien der Fiorelli-Klassifikation [16] zurückgegriffen. Die Klassifikation wurde von Radiologen des Krankenhauses Mühldorf am Inn durchgeführt sowie durch Radiologen des Klinikum Harlaching in München, Radiologen der Universitätsklinik Regensburg und Herrn Dr. Johannes Kühn aus der Radiologie des Krankenhauses Freising.

3.5.2.1 Hämorrhagischer Infarkt (HI)

Ein hämorrhagischer Infarkt (HI Typ 1, HI Typ 2) wird definiert als ein Infarkt, entlang dessen Infarktgrenzen kleine Petechien (HI Typ 1) oder mehr konfluierende Petechien (HI Typ 2) innerhalb des Infarktbereiches ohne Verdrängungseffekt auftreten.

3.5.2.2 Parenchymatöses Hämatom (PH)

Von parenchymatösen Hämatomen (PH Typ 1, PH Typ 2) wird gesprochen, wenn das Blutgerinnsel nicht mehr als 30 % des Infarktbereiches überschreitet und lediglich einen leichten Verdrängungseffekt ausübt (PH Typ 1) oder ein dichtes Blutgerinnsel mit mehr als 30 % des Infarktbereiches betreffend mit signifikanten Verdrängungseffekt (PH Typ 2) vorliegt.

3.5.2.3 Definition Symptomatische Blutung

Intracerebrale hämorrhagische Ereignisse (HI 1+2, PH 1+2) wurden als symptomatische Blutung definiert, sobald diese im Zusammenhang mit einer Verschlechterung des NIHSS um mindestens einen Punkt auftraten oder der Patient nach Blutung verstarb.

3.6 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 14.0 verwendet. Deskriptive Statistiken werden bei normal verteilten Parametern mit dem Mittelwert und der Standardabweichung (\pm) angegeben. Nicht normal verteilte Merkmale werden mit Hilfe des Medianen und Interquartilranges (IQR) beschrieben. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem Exakt-Test nach Fischer analysiert. Der Vergleich der stetigen Variablen wurde bei Normalverteilung mit dem t-Test für unabhängige Stichproben ausgewertet. Statistische Signifikanz wurde mit einem p-Wert von 0,05 oder kleiner definiert.

Multivariate logistische Regressionsmodelle wurden erstellt, um die dargestellten Effekte hinsichtlich potentieller Störgrößen zu adjustieren. Odd Ratios (ORs) und zugehörige 95% Konfidenzintervalle (CIs) hinsichtlich des oben definierten guten Outcomes für die Durchführung einer schnellen Thrombolyse als Indikator der Prozessqualität wurden berechnet unter Adjustierung auf Alter, Schlaganfall-Schweregrad (gemessen auf der NIHSS-Skala) sowie potentieller Einflussgrößen, wie dem Vorhandensein eines Diabetes Mellitus, eines erhöhten Blutdrucks (>185 mmHG systolisch) bei Beginn der Lyse sowie Vorhofflimmerns. Die statistische Signifikanz der resultierenden Koeffizienten wurde mit dem Likelihood-Ratio-Test berechnet. Die Variablen der multivariaten Analyse wurden im Backward-Verfahren eliminiert. In der Tabelle wurden die jeweiligen p-Werte aller Faktoren dargestellt, bevor diese aus dem Modell entfernt wurden. Das endgültige Modell des Outcome-Szenarios für ein gutes Outcome beinhaltet den Faktor „Schnelle Durchführung der Thrombolyse“ als nicht signifikanten Faktor als sogenannten „forced-in“ Faktor. Andere nicht signifikante Faktoren wurden aus dem Modell entfernt.

4. ERGEBNISSE

Im Zeitraum vom 10.02.2003 bis zum 29.12.2007 wurden alle systemischen Thrombolyse von Schlaganfall-Patienten der Klinik Mühldorf über das TEMPiS Netzwerk erfasst.

Bei einigen der im folgenden dargestellten Analysen wurden Patienten ausgeschlossen, welche einen Insult während des Krankenhausaufenthaltes aus anderem Grunde in Mühldorf entwickelten. Da ein Schwerpunkt der Analysen auf der Darstellung der Prozessqualität beruht, würden diese Patienten sonst zu einer Verzerrung von u.a. der Event-to-needle-Zeit führen. Ebenso wurden Patienten mit einer Basilaristhrombose gesondert im explorativen Teil der Arbeit behandelt, da die Lysebehandlung hier als Ultima ratio zu werten ist und dieses Krankheitsbild sich in Ätiologie, klinischem Schweregrad und Prognose grundlegend von Infarkten in anderen cerebralen Versorgungsarealen unterscheidet.

4.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 121 Patienten mit ischämischem Schlaganfall lysiert. Innerhalb dieses Zeitraumes bestand bei zwei Patienten zweimalig die Indikation einer Lyse. Die jeweils zweite bei diesen Patienten durchgeführte intravenöse Lysetherapie wurde im Sinne einer ordnungsgemäßen statistischen Auswertung von der Untersuchung ausgeschlossen.

Das untersuchte Kollektiv umfasst demnach 119 Patienten, davon 63 Männer und 56 Frauen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 71 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 10,5$ Jahren und einem Median von 72 Jahren mit einem Bereich von 39-89 Jahren. Der Anteil der Frauen am Kollektiv betrug 47%. Der nach der NIH Stroke Scale ermittelte Mittelwert zeigte einen Median von 12 Punkten in einem Bereich von 3-24 Punkten. Eine detaillierte Auflistung der demographischen Daten ist Tab. 1 zu entnehmen.

Von diesen 119 Patienten wurden 6% (n=7) als Basilaristhrombose klassifiziert. Aus oben genannten Gründen wurden diese Patienten von der weiteren Analyse ausgeschlossen und anschließend einer eigenen explorativen Analyse unterzogen (siehe Kapitel 4.5). Nach Abzug der Basilaristhrombosen betrug die Kollektivgröße 112 Patienten

Tabelle 1: Demografische Daten

Zahl der Patienten	112
Alter (Jahre)	71 ± 11
Geschlecht (Anteil Frauen, %)	47
NIHSS	
Mittelwert ± Standardabweichung	12 ± 6
Median	11
Systolischer Blutdruck (mmHg)	
Mittelwert ± Standardabweichung	157 ± 24
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	
Mittelwert ± Standardabweichung	86 ± 15
Blutzucker vor Lyse (mg/dl)	
Mittelwert ± Standardabweichung	141 ± 62
INR vor Lyse	
Mittelwert ± Standardabweichung	1,1 ± 0,2
Diabetes Mellitus (%)	34
Medikamentöse Antikoagulation (%)	27
Arterieller Hypertonus (%)	84
Vorhofflimmern (%)	36
Hyperlipidämie (%)	33
Pflegezustand vor Lyse	
Selbstständig zu Hause (%)	88
Ambulante Pflege (%)	4
Pflegeheim (%)	8
Liegedauer in Nächten	
Mittelwert ± Standardabweichung	9 ± 4

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale

INR = International Normalized Ratio

6% der Patienten (n=7) entwickelten einen Schlaganfall während eines stationären Aufenthaltes. Bei bestimmten Untersuchungen wie z.B. der „Event-to-needle-Zeit“ wurden diese Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen, da sie sonst zu einer Verfälschung dieser Kennzahlen geführt hätten.

4.1.2 Pflegezustand vor Lyse

Wie in Tab. 1 ersichtlich, lebten 88% (n=98) der Patienten vor dem Ereignis selbstständig zu Hause, 4% (n=5) benötigten ambulante Pflege bzw. Hilfe durch Angehörige. 8% (n=9) der Patienten waren in einer ganztägigen Pflegeeinrichtung untergebracht.

4.1.3 Risikofaktoren

Tab. 1 zeigt die Verteilung der erfassten cerebrovaskulären Risikofaktoren. Von den insgesamt 112 Patienten hatten 34% der Patienten (n=38) einen Diabetes mellitus, bei 84% (n=94) bestand ein arterieller Hypertonus, 36% (n=40) zeigten Vorhofflimmern (entweder anamnestisch bekannt oder erstmalige Diagnostizierung in der Klinik), 33% (n=37) wiesen eine Hyperlipidämie auf. Patienten mit einer Basilaristhrombose sind in dieser Tabelle nicht enthalten.

4.1.4 Gerinnungsaktive Arzneimittel

Tabelle 2: Gerinnungsaktive AM

Wirkstoff	Häufigkeit	Prozent
ASS	19	17
Clopidogrel	3	3
Heparin (NMH)	1	1
Phenprocoumon	7	6
Keine Antikoagulation	82	73

ASS = Aspirinsalicylsäure

NMH = Niedermolekulares Heparin

AM = Arzneimittel

Insgesamt bestand bei 27% (n=30) vor Lyse eine Einnahme gerinnungsaktiver Substanzen. 17% (n=19) waren mit ASS, 3% (n=3) mit Clopidogrel, 1% (n=1) mit niedermolekulaem Heparin und 6% (n=7) mit Phenprocoumon gerinnungsaktiv therapiert. Die verwendeten Wirkstoffe und deren Häufigkeit sind Tab. 2 entnehmen.

4.2 Darstellung der Prozessqualität

4.2.1 Prähospitalzeit

Tabelle 3: Prähospitalzeiten

Zeitabschnitt	Komplette Datensätze	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Zeit von Onset bis Alarmierung RD [min]	80	2	120	26	23
Fahrzeit RD zum Patient [min]	56	3	22	9	4
Transport in Klinik [min]	59	10	76	36	14

RD = Rettungsdienst, [min] = Minuten

Die Daten der Prozessqualität konnten aufgrund unvollständiger Dokumentation nicht in allen Fällen erhoben werden. Die Anzahl der vorhandenen Daten lässt sich zusammen mit den entsprechenden Werten der Prozessqualität aus Tab. 3 entnehmen.



Abbildung 1: Zusammensetzung der Prähospitalzeit

RD = Rettungsdienst

Wie man Abb. 1 entnehmen kann, vergehen ca. 1/3 der Prähospitalzeit bis es zur Alarmierung des Rettungsdienstes kommt, nach der Alarmierung vergehen 2/3 der Prähospitalzeit bis zum Eintreffen des Patienten in der Klinik.

4.2.2 Intrahospitalzeiten

4.2.2.1 Door-to-needle-Zeit

Tabelle 4: Door-to-needle-Zeit

Zeitabschnitt	Komplette Datensätze	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Door-to-needle-Zeit [min]	104	23	110	55	20

[min] = Minuten

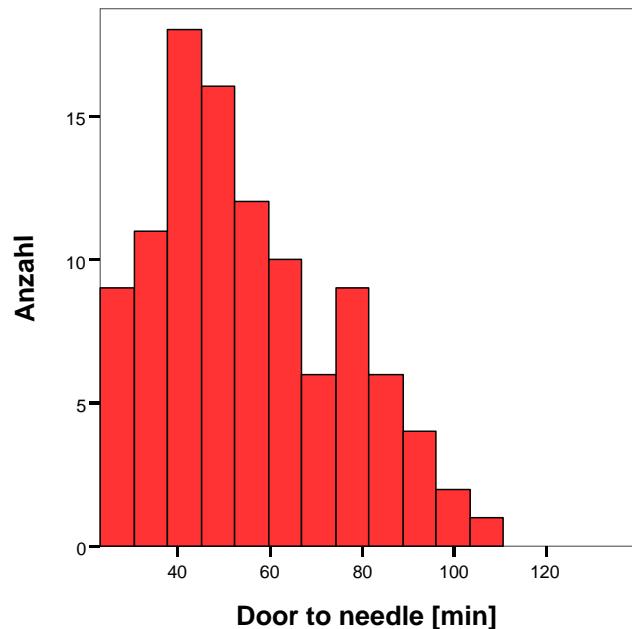


Abbildung 2: Balkendiagramm zur Verteilung der Door-to-needle-Zeiten

[min] = Minuten

Abb. 2 stellt die Verteilung der Door-to-needle-Zeiten in Form eines Balkendiagramms dar. Die Verteilungskurve ist rechtsschief, was auf einen Schwerpunkt der Door-to-needle-Zeiten bei kürzeren Zeiten hinweist und somit wiederum als positiver Qualitätsindikator der Prozessabläufe zu interpretieren ist.

4.2.2.2 Event-to-needle-Zeit

Tabelle 5: Event-to-needle-Zeit

Zeitabschnitt	Komplette Datensätze	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Event-to-needle-Zeit [min]	105	55	205	124	34

[min] = Minuten

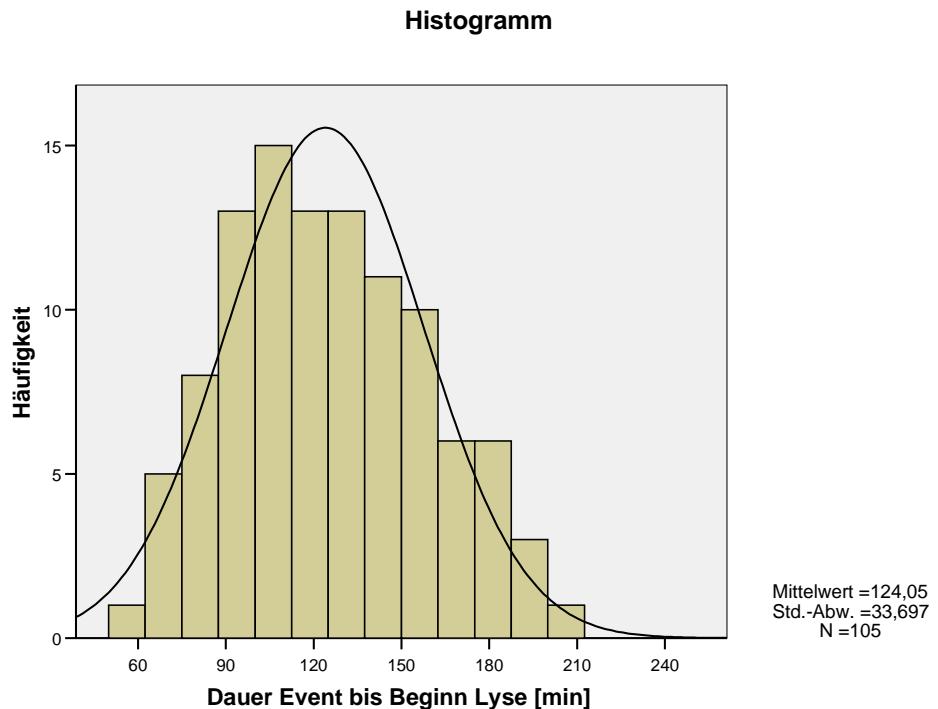


Abbildung 3: Histogramm zur Verteilung der Event-to-needle-Zeiten [min]

[min] = Minuten

Abb. 3 zeigt, dass sich die Verteilung der Event-to-needle-Zeiten der Normalverteilung annähert. Somit ist eine Grundvoraussetzung für einige der im folgenden durchgeführten Testverfahren erfüllt. Zusätzlich kann bei dieser Verteilungsform davon ausgegangen werden, dass die Daten nicht beispielsweise durch einen sogenannten Selektionsbias verzerrt werden.

4.3 Darstellung der Outcome-Qualität

4.3.1 NIHSS vor und nach Lyse

Tabelle 6: NIHSS vor und nach Lyse

	NIHSS vor Lyse	NIHSS 24h nach Lyse	NIHSS 1 Woche nach Lyse / bei Entlassung
Komplette Datensätze	112	110	104
Mittelwert	12	8	6
Median	11	5	4
Standardabweichung	6	7	6
Minimum	3	0	0
Maximum	24	30	24

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, h = Stunden

Tab. 6 stellt den National Institute of Health Stroke Scale unmittelbar vor Lyse sowie 24 Stunden und sieben Tage nach Lyse dar. Die Skalenwerte gehen in den Verlaufsbeobachtungen im Mittelwert zurück, als Hinweis auf eine rückläufige neurologische Symptomatik.

4.3.2 Pflegezustand der Patienten vor und nach Lyse

Als primärer Outcome-Parameter wurde in der vorliegenden Untersuchung der Pflegezustand der Patienten vor Lyse mit dem Zustand 3 Monate nach Lyse verglichen. Das Ergebnis der in den strukturierten Telefon-Interviews erhobenen Daten wird in folgender Tabelle dem Vorzustand gegenüber gestellt:

Tabelle 7: Pflegezustand vor und drei Monate nach Lyse

	Vor Lyse		Nach Lyse		Unterschied vor/nach	
	absolut	%	absolut	%	absolut	relativ
Selbstständig zu Hause	98	88	62	55	36	-32
Ambulante Pflege	5	4	21	19	16	14
Pflegeheim	9	8	13	12	4	4
Tod	0	0	16	14	16	14
Gesamt	112	100	112	100		

Tab. 7 zeigt die Pflegesituation vor und drei Monate nach Lyse. 55% (n=62) der Patienten lebten drei Monate später wieder selbstständig zu Hause. Damit konnte sich 1/3 der vor dem Schlaganfall selbstständigen Patienten nicht mehr alleine versorgen. 19% (n=21) der Patienten benötigten die Unterstützung durch einen ambulanten Pflegedienst oder durch Angehörige. 12% (n=13) bedurften der ganztägigen Unterbringung in einer Pflegeeinrichtung und 14% (n=16) verstarben innerhalb drei Monate.

Zu Hause (inklusive der Patienten mit ambulanter Pflege) lebten vor dem Ereignis 92% der Patienten (n=103), nach dem Ereignis waren es 74% (n=83). Das entspricht einem Minus von 18% (n=20). Somit konnte jeder fünfte Patient nicht mehr zu Hause versorgt werden.

4.3.3 Analyse des Zusammenhangs zwischen Outcome und Prozessqualität

Aus der Literatur ist bekannt, dass das Outcome der lysierten Schlaganfall-Patienten stark mit der Prozessqualität korreliert – hier insbesonders mit der sog. Event-to-needle-Zeit. Im vorliegenden Datensatz soll daher in einer explorativen Datenanalyse untersucht werden, ob auch in diesem Patientenkollektiv ein Nutzen in Form eines besseren Outcomes für die Patienten ersichtlich ist, die einer vergleichsweise schnellen systemischen Lyse unterzogen wurden.

Für diese univariate Analyse wurde zunächst der Median der Event-to-needle-Zeit ermittelt (=119min) und anhand dieses Cut-Offs eine stratifizierte Analyse in einer Vierfeldertafel durchgeführt.

Tabelle 8: Zusammenhang Event-to-needle-Zeit und Outcome nach drei Monaten

Event-to-needle-Zeit	> 119 Minuten		< 119 Minuten	
	absolut	%	absolut	%
Gutes Outcome				
Ja	30	27	32	29
Nein	28	25	22	20

Gutes Outcome = Gleichbleibende Versorgungssituation des Patienten bezogen auf den Status vor Lyse sowie eine Verbesserung des NIHSS, der p-Wert betrug 0,000

Schnell lysierte Patienten hatten im Vergleich geringfügig häufiger ein gutes Outcome, als

langsam lysierte Patienten (29% versus 27%). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($\text{Chi}^2=0,64$; $\text{df}=1$; $p=0,42$).

4.3.4 Multivariate Analyse des Zusammenhangs zwischen Event-to-needle-Zeit und Outcome nach drei Monaten

Um den oben dargestellten Zusammenhang zwischen Outcome und Zeit bis zum Beginn der Lyse hinsichtlich potentieller Confounder zu analysieren, wurde in einem logistischen Regressionsmodell der binäre Outcome-Parameter mit bekannten Schlaganfall-Prädiktoren und der Variablen „Lyse innerhalb 119 Minuten seit Symptombeginn begonnen“ im sogenannten Backward-Verfahren modelliert.

Tabelle 9: Logistisches Modell

Finales Modell zur Prädiktion eines guten Outcomes nach drei Monaten				
Variable	OR	CI upper	CI lower	p
Lyse < 119 Minuten	0,407	0,162	1,147	0,092
NIHSS > 11 Punkte	6,672	2,617	17,012	$\leq 0,001$
BZ > 120 mg/dl	2,829	1,146	6,985	0,024
Vorhofflimmern	2,385	0,881	6,451	0,087
Alter > 72 Jahre	6,05	2,184	16,761	$\leq 0,001$

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale, BZ = Blutzucker

Tab. 9 zeigt das finale Modell mit den Prädiktoren für ein gutes Outcome. Neben den statistisch signifikanten Prädiktoren wurden auch zwei nicht signifikante Faktoren in das Modell mit eingeschlossen. Zum einen der Faktor Lyse <119 min als sogenannte Forced-in Variable und wesentlicher Faktor der vorliegenden Analyse sowie Vorhofflimmern als Faktor, der im Laufe der Modellierung die statistische Signifikanz „verloren“ hat (p-Wert ist vor Ausschluss aus dem Modell).

Die Faktoren Geschlecht, arterieller Hypertonus, Blutdruckwerte >185 mmHg vor Lyse sind nicht in das Modell übernommen worden, da in der univariaten Testung jeweils kein signifikanter Einfluss auf das Outcome bestand. Ebenso wurde der Prädiktor Diabetes Mellitus aufgrund der starken Wechselwirkung zum Faktor Blutzucker >120 mg/l aus dem Modell ausgeschlossen.

4.3.5 Analyse des Zusammenhangs zwischen Schlaganfall-Schweregrad lysierter Patienten und dem Drei-Monats-Outcome

Als zusätzliche Analyse zur Beurteilung der Güte des vorliegenden Datensatzes wurde überprüft, ob der Schlaganfall-Schweregrad Einfluss auf das Outcome der Patienten nach drei Monaten hat. Hierzu wurden in einer nach Outcome stratifizierten Tabelle die Mittelwerte des NIHSS verglichen:

Tabelle 10: Zusammenhang NIHSS vor Lyse und Outcome nach drei Monaten

Gutes Outcome	NIHSS vor Lyse		n
	Mittelwert	Standardabweichung	
Ja	9	5	62
nein	15	5	50

Gutes Outcome = Gleichbleibende Versorgungssituation des Patienten bezogen auf den Status vor Lyse sowie eine Verbesserung des NIHSS, der p-Wert betrug 0,000

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale

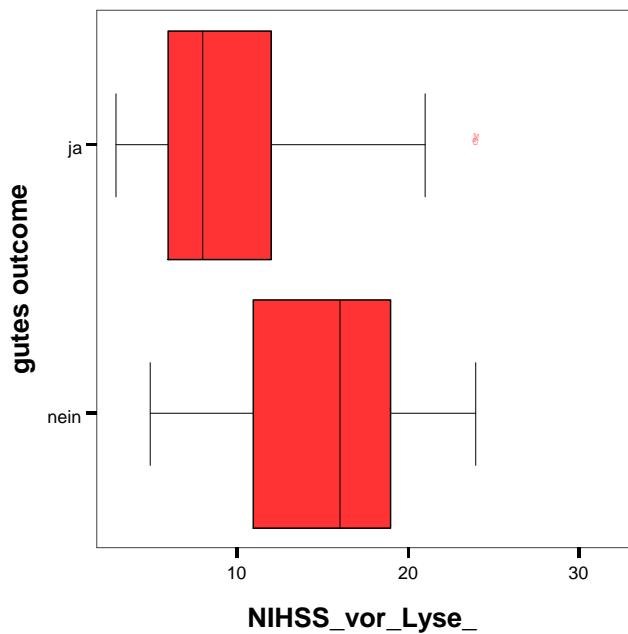


Abbildung 4: Boxplot NIHSS vor Lyse stratifiziert nach Outcome drei Monate nach Lyse

Gutes Outcome = Gleichbleibende Versorgungssituation des Patienten nach Lyse, bezogen auf die Situation vor Lyse sowie eine Verbesserung des NIHSS um mindestens 1 Punkt, der p-Wert betrug 0,000, NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale

Der Mittelwert des NIHSS der Patienten, die nach drei Monaten ein gutes Outcome hatten, beträgt 9,48 Punkte versus 15,10 NIHSS-Punkte bei den Patienten, die ein schlechtes Outcome hatten.

4.4 Sicherheit der Thrombolyse

4.4.1 Blutungssereignisse

4.4.1.1 Einteilung der Blutungssereignisse nach der Fiorelli-Klassifikation

Tabelle 11: Einteilung der Blutungen nach Fiorelli [16]

Klassifikation	Absolut	%
HI I	11	10
HI II	0	0
PH I	1	1
PH II	2	2
Blutungen gesamt	14	13
Keine Blutung	98	88
Gesamt	112	100

HI = Hämorrhagische Infarzierung

PH = Parenchymatöses Hämatom

Die Blutungen wurden gemäß der Fiorelli-Klassifikation [16] eingeteilt und lassen sich Tab. 11 entnehmen. Die Gesamtblutungsrate beträgt 13% (n=14), in dieser Rate sind sowohl die symptomatischen, als auch die asymptomatischen Blutungen beinhaltet.

4.4.2 Blutung und Risikofaktoren

Die aufgetretenen Blutungen wurden hinsichtlich etwaiger Zusammenhänge mit gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren analysiert. Die Analyse konnte nur stratifiziert bzw. univariant erfolgen, da für eine multivariate Analyse die Fallzahl zu gering war.

Tabelle 12: Riskofaktoren und ICB post Lyse

Risikofaktor	Absolut	% vom Gesamtkollektiv	ICB post Lyse	
			Absolut	% der jeweiligen Risikogruppe
Arterieller Hypertonus	94	84	14	15
Diabetes Mellitus	38	34	7	18
Vorhofflimmern	40	36	8	20
Hyperlipidämie	37	33	5	14
Gerinnungsaktive Medikamente vor Lyse	30	27	1	3
Blutdruck > 185 mmHg systolisch vor Lyse	14	13	0	0

ICB = Intracerebrale Blutung
Mehrfachnennung in den Zeilen

Tab. 12 zeigt die aufgetretenen Blutungskomplikationen, aufgeschlüsselt nach den bekannten cerebrovaskulären Risikofaktoren für einen Schlaganfall. Die einfache Stratifikation (mit entsprechenden Mehrfachnennungen in den verschiedenen Zeilen) zeigt im Vergleich zur Blutungsproportion von 13% im Gesamtkollektiv, dass sich bei keinem Risikofaktor eine signifikant erhöhte Proportion darstellt. Der bekannte Risikofaktor Vorhofflimmern für ICBs nach Lyse zeigt mit 20% eine leicht erhöhte Proportion. Ob dies den kleinen Fallzahlen anzulasten ist oder einen Trend darstellt, kann aufgrund oben genannter methodischer Einschränkungen nicht beurteilt werden. Anzumerken ist, dass sich bei Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten zu Lysebeginn (>185 mmHg systolisch) keine Blutung zeigte.

4.4.3 Blutung und gerinnungsaktive Medikamente

Im Weiteren wurden alle intracerebralen Blutungen hinsichtlich der voreingenommenen gerinnungsaktiven Medikation analysiert:

Tabelle 13: Gerinnungsaktive Arzneimittel Wirkstoff und Blutung post Lyse

Wirkstoff	Keine Blutung	Blutung	Gesamt
ASS	18	1	19
Clopidogrel	3	0	3
Heparin (NMH)	1	0	1
Phenprocoumon	7	0	7
Keine gerinnungsaktiven Medikamente	69	13	82
Gesamt	98	14	112

ASS = Acetylsalicylsäure, NMH = Niedermolekulares Heparin

Insgesamt nahmen 27% der Patienten (n=30) vor Lyse gerinnungsaktive Substanzen ein. Von diesen entwickelten 0,9% (n=1) post Lyse eine Blutung (ein Patient mit ASS). Somit zeigt sich im dargestellten Kollektiv kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Einnahme von gerinnungsaktiven Substanzen und dem Auftreten von intracerebralen Blutungen. Beachtenswert ist besonders, dass in der Gruppe der Patienten unter Voreinnahme von Phenprocoumon und Heparin keine Blutung auftrat. Diese Ergebnisse waren nicht signifikant ($\chi^2=3,3$; $df=4$; $p=0,51$).

4.4.4 Intrahospitale Letalität unter besonderer Berücksichtigung der Blutungskomplikationen

Tabelle 14: Blutung post Lyse und intrahospitale Letalität

	Häufigkeit	% Gesamtkollektiv
Intrahospitale Letalität	10	9
Blutung post Lyse	14	13
Intrahospitale Letalität nach Blutung post Lyse	3	21

Die intrahospitale Letalität der lysierten Patienten beträgt 9% (n=10). Von den Patienten, bei denen post-Lyse eine ICB aufgetreten ist, sind 21% (n=3) intrahospital verstorben. Zur

näheren Analyse des Zusammenhangs zwischen ICB und Mortalität wurden die Blutungen hinsichtlich der Fiorelli-Klassifikation [16] aufgeschlüsselt.

Tabelle 15: Blutungsklassifikation und intrahospitale Letalität

Klassifikation	Häufigkeit	Letalität	%
Keine Blutung	98	7	7
HI 1	11	2	18
HI 2	0	0	0
PH 1	1	0	0
PH 2	2	1	50

HI = Hämorrhagische Infarzierung, PH = Parenchymatöses Hämatom

Von den 98 Patienten, ohne Blutung post Lyse sind 7% (n=7) intrahospital verstorben. Hinsichtlich der drei verstorbenen Patienten mit einer ICB post-Lyse gilt es festzuhalten, dass bei zwei Patienten Blutungen der Kategorie HI 1 auftraten, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie keine raumfordernden Effekte haben und somit höchstwahrscheinlich nicht Ursache des Versterbens waren, sondern eher im Sinne einer hämorrhagischen Transformation bei ohnehin sehr großen Schlaganfällen zu interpretieren sind.

4.4.5 Symptomatische Blutung

Bei der systemischen Lyse ischämischer Schlaganfälle, wird bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen stets ein besonderes Augenmerk auf die symptomatischen intracerebralen Blutungen gerichtet. So wurde auch in der vorliegenden Arbeit eine detaillierte Analyse der symptomatischen Blutungen vorgenommen:

Tabelle 16: Symptomatische Blutungen

Klassifikation	Verschlechterung des NIHSS um mindestens einen Punkt, oder Letalität		
	Ja	Nein	Gesamt
HI 1	3	8	11
HI 2	0	0	0
PH 1	0	1	1
PH 2	1	1	2
Gesamt	4	10	14

HI = Hämorrhagische Infarzierung, PH = Parenchymatöses Hämatom

Symptomatische Blutung = Verschlechterung des NIHSS um mindestens einen Punkt, oder Letalität des Patienten

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale

Bei 4% (n=4) der lysierten Patienten traten intracerebrale Blutungen auf, die entsprechend oben genannter Definition als symptomatisch eingeordnet wurden.

4.5 Darstellung Basilaristhrombose

4.5.1 Demografische Daten

Tab. 17: Demographische Daten

Merkmal	
Zahl der Patienten	7
Alter (Mittelwert \pm Standardabweichung)	70 \pm 17
Geschlecht (Anteil Frauen, %)	29
NIHSS	
Mittelwert \pm Standardabweichung	24 \pm 11
Median	32
Pflegezustand vor Lyse	
Selbstständig zu Hause	6
Ambulante Pflege	1
Pflegeheim	0
Symptomatische Blutung (%)	14
Intrahospitale Letalität (%)	57

NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale

Insgesamt wurde bei sieben Patienten des betrachteten Kollektivs eine Basilaristhrombose diagnostiziert. Aufgrund des bereits oben beschriebenen unterschiedlichen klinischen Verlaufs von Basilaristhrombosen im Vergleich zu Ischämien im vorderen Kreislauf

erfolgt hier eine isolierte Betrachtung dieser Patienten. Die demographischen Daten zur Beschreibung des Kollektivs lassen sich Tab. 17 entnehmen.

4.5.2 Darstellung der Prozessqualität

4.5.2.1 Prähospitalzeiten

Tabelle 18: Prähospitalzeiten

Zeitabschnitt	Komplette Datensätze	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Zeit von Onset bis Alarmierung RD [min]	5	7	37	16	12
Fahrzeit RD zum Patient [min]	5	1	15	9	6
Transport in Klinik [min]	4	24	62	50	17

RD = Rettungsdienst, [min] = Minuten

Die Daten der Prozessqualität der Patienten mit einer Basilaristhrombose konnten bis auf einen Wert vollständig ermittelt werden und sind Tab. 18 zu entnehmen. Eine Basilaristhrombose trat stationär auf. Sowohl die Zeitdauer von Onset bis zur Alarmierung des Rettungsdienstes, als auch die Transportzeit in die Klinik fiel in diesem Kollektiv geringer aus. Die Fahrzeit des Rettungsdienstes zum Patienten war mit neun Minuten hingegen exakt identisch.

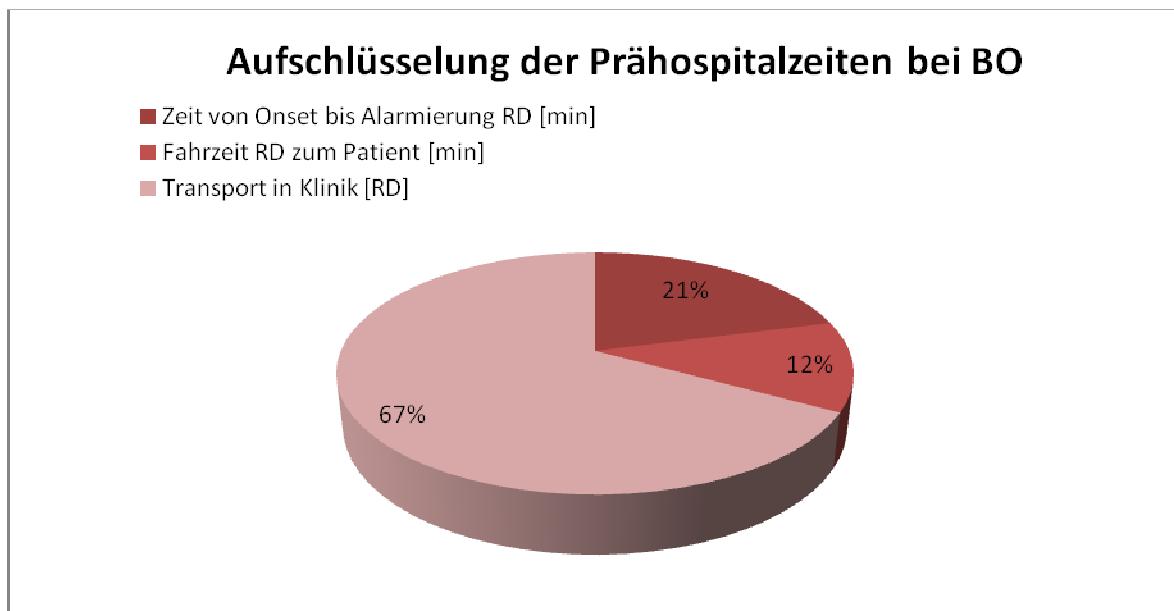


Abbildung 5: Zusammensetzung der Prähospitalzeit bei BO

BO = Patienten mit einer Basilaristhrombose

Wie man Abbildung 5 entnehmen kann nimmt die Alarmierung des Rettungsdienstes und die Fahrzeit des Rettungsdienstes zum Patienten 1/3 der gesamten Prähospitalzeit in Anspruch. 2/3 der Gesamtzeit vergehen beim Transport des Patienten in die Klinik.

4.5.2.2 Intrahospitalzeiten

Tabelle 19: Intrahospitalzeiten

Zeitabschnitt	Komplette Datensätze	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Door-to-needle-Zeit [min]	7	36	260	96	78
Event-to-needle-Zeit [min]	7	122	310	170	65

[min] = Minuten

4.5.3 Änderung des Pflegezustandes und Mortalität bei Basilaristhrombosen

Tabelle 20: Pflegezustand vor und 3 Monate nach Lyse

Pflegestatus	Vor Lyse		Nach Lyse	
	Absolut	%	Absolut	%
Selbstständig zu Hause	6	86	2	29
Ambulante Pflege	1	14	1	14
Pflegeheim	0	0	0	0
Tod	0	0	4	57
Gesamt	7	100	7	100

Tabelle 21: Blutungsklassifikation und intrahospitale Letalität

	Häufigkeit	Letalität	Prozent
Keine Blutung	6	3	50
HI 1	1	1	100
HI 2	0	0	0
PH 1	0	0	0
PH 2	0	0	0

HI = Hämorrhagische Infarzierung, PH = Parenchymatöses Hämatom

Wie aus Tab. 21 ersichtlich kam es bei einem Patienten mit Basilaristhrombose zu einer symptomatischen intracerebralen Blutungskomplikation (HI 1) post Lyse.

4.6 Gegenüberstellung der Ergebnisse mit international publizierten Studien

Zur Einordnung der Ergebnisse wurde ein Vergleich der Resultate des Krankenhauses Mühldorf mit bisher publizierten Studien in tabellarischer Form durchgeführt.

Tabelle 22: Vergleich mit der Studienlage

Merkmal	Mühldorf	TEMPiS [4]	SITS [48]	Cologne-Experience [18]	NINDS [44]	GSDB [37]
Patientenzahl	n=112	n=106	n=6483	n=100	n=312	n=250
Durchschnittsalter	71±11	68±11	68	63±11	67	63
Geschlecht, % weiblich	47	41	39	40	43	60
Median NIHSS (Spannweite)	11 (3-24)	13 (2-23)	12 (8-17)	12 (2-37)	14 (1-37)	13
Gesamtblutungsrate %	12,5	25,5	14,5	18	10,9	8,8
Symptomatische Blutungen	3,5	8,5	7,3	6	6,4	k.A.
Klinikmortalität %	8,9	10,4	k.A.	10,7	k.A.	7,7
Prähospitalzeit [min]	71	65	k.A.	78 (korrig. 68)	k.A.	75
Door to needle time [min] Mittelwert ± Standardabweichung	55 ± 20	76 ± 24	68 ± 30	48 ± 25	k.A.	66
Event to needle time [min] Mittelwert ± Standardabweichung	124 ± 33	141 ± 27	140 ± 25	124	k.A.	141
Event to needle time innerhalb 90min %	21	5	11	26	48	k.A.

TEMPiS = Telemedizinisches Projekt zur integrierten Schlaganfallversorgung, SITS = Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke
 NINDS = National Institute of Neurological Disorders and Stroke, GSDB = German Stroke Data Bank

5. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit die international publizierten Outcome-Untersuchungen von lysierten Schlaganfallpatienten auf das Patientenkollektiv eines kommunalen Versorgungskrankenhauses übertragbar ist. Die Arbeit stellt somit einen Beitrag im Sinne der sogenannten Outcome-Forschung dar, bei dem untersucht wird, inwiefern die Ergebnisse großer randomisierter und placebokontrollierter Studien auf ein unselektioniertes Patientenkollektiv im Routinebetrieb eines Krankenhauses übertragbar sind.

5.1 Basisdaten des Patientenkollektivs

Mit einem mittleren Alter von 71 Jahren handelte es sich bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zu den anderen Studien (siehe Tab. 25) um das älteste Patientenkollektiv. Der größte Altersunterschied bestand im Vergleich zur Cologne Studie [18] und zur GSDB [37] - das Mühldorfer Patientenkollektiv war im Mittel um acht Jahre, bzw. achteinhalb Jahre älter. Dies kann durch die unterschiedliche Geschlechterverteilung im betrachteten Kollektiv begründet sein. Der Frauenanteil des Mühldorfer Kollektivs ist im Vergleich zu den anderen Studien deutlich größer. Die anderen Studien bewegen sich in einem Rahmen von 39% in der SITS Studie [48] bis 43% in der NINDS Studie [44]. Der mögliche Einfluss des höheren Durchschnittsalters des untersuchten Kollektivs auf das Outcome wird weiter unten diskutiert.

Der Schweregrad der neurologischen Symptomatik mit einem NIHSS-Score von elf Punkten entsprach im Wesentlichen dem Schweregrad der anderen Kollektive. Somit konnte von einem annähernd ähnlichen Patientenkollektiv im Hinblick auf den Schweregrad ausgegangen werden. Die Schlaganfallschwere ist ein wesentlicher Prädiktor des Outcomes. Daher sollten Outcome-Analysen stets auf den Schweregrad adjustiert werden. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit mittels einer logistischen Regressionsanalyse durchgeführt.

Die Zusammensetzung der typischen Risikofaktoren entsprach im Wesentlichen den Ergebnissen der zum Vergleich herangezogenen Studien [4,18,37,44,48], so dass hier nicht näher darauf eingegangen wird.

5.2 Beurteilung der Prozessqualität

Aufgrund des in anderen Arbeiten dargestellten deutlichen Zusammenhangs zwischen der Prozessqualität der Lysedurchführung - hier im Wesentlichen die Event-to-Needle-Zeit und dem Outcome der lysierten Patienten [19] - wurde ein Fokus der Analysen auf die Darstellung der Prozesse innerhalb des Krankenhauses Mühldorf sowie auf das Prähospitalmanagement gelegt.

5.2.1 Prähospitalzeit

Die Patienten des untersuchten Kollektivs erreichten im Mittel nach einer Prähospitalzeit von 71 Minuten, nach Beginn der neurologischen Symptomatik, das Klinikum Mühldorf. Damit fiel diese nur geringfügig sechs Minuten länger aus, als in den zusammengefassten Kliniken der TEMPiS Studie [4] (siehe Tab. 22) und drei Minuten länger als in der Cologne Studie [17,18,38]. In diesem Vergleich zeigt sich deutlich, dass sich die Prähospitalzeit trotz der ländlichen Struktur der Stadt Mühldorf am Inn nicht gravierend von dem Einzugsgebiet einer Großstadt unterscheidet. Gründe hierfür könnten in einer verbesserten Aufklärung der Bevölkerung hinsichtlich einer Schlaganfallsymptomatik liegen. Ein weiterer möglicher Aspekt könnte in einer höheren Sensibilisierung von Notärzten und Rettungskräften bezüglich der kurativen Optionen bei Schlaganfällen innerhalb eines bestimmten Zeitfensters zu finden sein. Dies wiederum könnte das Ergebnis von regelmäßig durchgeführten Schulungsmaßnahmen im Rahmen des TEMPiS-Konzeptes sein, welche auch die Bevölkerung und den Rettungsdienst miteinschließen. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass man nicht überprüfen kann, ob dieser Sachverhalt tatsächlich auf TEMPiS zurückzuführen ist, da keine betreffenden Daten hierfür vor Initiierung des Netzwerkes vorliegen.

5.2.2 Door-to-needle-Zeiten

Interessanterweise liegt die durchschnittliche Door-to-needle-Zeit der Klinik Mühldorf mit 55 Minuten deutlich unter dem Durchschnittswert der bisher publizierten Zeiten des TEMPiS-Gesamtnetzwerkes und innerhalb der von internationalen Fachgesellschaften geforderten 60 Minuten. Dieser erfreuliche Durchschnittswert kann als Resultat der sehr intensiven Schulungsmaßnahmen des Mühldorfer Stroke-Team während der gesamten TEMPiS-Projektdauer interpretiert werden.

Vergleicht man das Kollektiv des untersuchten Kooperationsklinikums mit der Studienlage, wird dieser Sachverhalt untermauert. Der Mittelwert der Door-to-needle-Zeit der Klinik Mühldorf (55 Minuten) liegt 21 Minuten unter dem Mittelwert der TEMPiS Studie [4], in welcher alle Kooperationskliniken zusammengefasst wurden (76 Minuten), im Vergleich zur SITS-Studie [48] waren es 13 Minuten weniger (Mittelwert 68 Minuten). Der Mittelwert der Cologne Studie [18] (48 Minuten) wird um lediglich sieben Minuten übertroffen. Damit ist die Prozessqualität von Schlaganfallpatienten hinsichtlich des wichtigen Indikators Door-to-needle-Zeit in diesem über Telemedizin angegliederten Krankenhaus durchaus im Bereich von hochspezialisierten Schlaganfall-Zentren zu sehen.

Betrachtet man die grafische Darstellung der Door-to-needle-Zeiten des untersuchten Kollektivs (siehe Abb. 2), so fällt bei dieser Verteilungs-Kurve eine deutliche Rechtsschiefe auf. Dies spricht für einen Verteilungsschwerpunkt auf kürzeren Door-to-needle-Zeiten und kann wiederum auf ein effektives intrahospitales Personal- und Zeitmanagement bei der Behandlung von Schlaganfall-Patienten interpretiert werden. Diese Verteilung spiegelt einen hohen Grad an Prozessoptimierung der Stroke-Teams. Die Lysen wurden zeitnah zum Ereignis durchgeführt, ohne das drei Stunden Lysefenster vollständig in Anspruch zu nehmen. Die Verteilungskurve kann somit als Beleg dafür interpretiert werden, dass die Stroke-Teams das Prinzip „time is brain“ in ihrer täglichen Routine verinnerlicht haben. [32].

5.2.3 Event to needle Zeiten

Ein sehr interessantes Ergebnis bringt die Betrachtung der Event-to-needle-Zeiten. Der Mittelwert des untersuchten Patientenkollektivs ist mit 124 Minuten exakt so groß, wie das Ergebnis der Cologne Studie [18]. Somit konnten Patienten in einer an das TEMPiS angegliederten Kooperationsklinik innerhalb des gleichen Zeitraumes kausal therapiert werden, wie Patienten in einem Großstadtklinikum. Dies könnte beispielsweise durch eine geringere Verkehrsdichte in einer ländlichen Region bedingt sein. Zwar müssen oft weitere Anfahrts- und Transportwege in Kauf genommen werden, jedoch dürfte der Rettungsdienst in einer Kreisstadt mit 17.000 Einwohnern innerstädtisch wesentlich schneller das Klinikum erreichen, als in einer Großstadt. Ein schneller Transport und der Verzicht auf unnötige Diagnostik sowie eine zunehmende Sensibilisierung des Personals gegenüber dem alles entscheidenden Faktor Zeit macht es schließlich unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte möglich, Patienten in ländlichen Regionen in der gleichen Zeit zu behandeln.

Verglichen mit der TEMPiS- [4] und der SITS-Studie [48], welche sich hinsichtlich der Door-to-needle-Zeit lediglich um eine Minute unterscheiden, liegt der Mittelwert sogar um 16 bzw. 17 Minuten unterhalb des mittleren Wertes dieser beiden Studien.

Untersucht man den Anteil der Patienten, die innerhalb von 90 Minuten lysiert wurden, so beträgt der Anteil im untersuchten Kollektiv 21% (n=24). Mit diesem Wert liegt der Anteil deutlich über dem Ergebnis aus der TEMPiS-Studie [4] mit 5%. Dieser geringe Anteil war durch mangelnde Optimierung von Prozessabläufen begründet [4]. Auch gegenüber der SITS-Studie [48] mit 11% zeigt sich ein deutlich besserer Wert im untersuchten Kooperationsklinikum. In Köln wurde ein Anteil von 26% erzielt und damit ein um fünf Prozentpunkte höherer Wert als in Mühldorf [18]. Dieser höhere Anteil kann durch eine längere Erfahrung des Großstadtklinikums betreffend intrahospitalen Behandlungsabläufen und -prozessen bedingt sein, wie bereits oben durch eine kürzere Door-to-needle-Zeit dargestellt wurde. Der in der NINDS-Studie extrem hohe Anteil von Lysetherapien innerhalb von 90 Minuten nach Onset ist auf das Studienprotokoll zurückzuführen, das 50% aller Lysen in diesem Zeitfenster vorsah [44].

5.3 Sicherheit der Thrombolyse

5.3.1 Bewertung der Thrombolyse Sicherheit unter Berücksichtigung der intracerebralen Blutungssereignisse

Im untersuchten Kollektiv betrug der Anteil der Blutungskomplikationen 12,5% (n=14). Dieses Ergebnis ist eher positiv einzuordnen, da mit einer Blutungsrate von 12,5% das untersuchte Kollektiv in einem Bereich liegt, der in anderen Untersuchungen (Köln 18%, TEMPiS 15,5%) [4,18] höher liegt.

Der Anteil der symptomatischen Blutungen war mit 3,5% erfreulich niedrig. Damit weist das Mühldorfer Kollektiv im Vergleich zu den anderen betrachteten Studien die geringste Rate an symptomatischen Blutungen auf. Von den vier Patienten, mit symptomatischer Blutung wurden drei in der radiologischen Bildgebung als leichtgradig (HI 1) und nur eine als schwer ausgeprägte Blutung (PH 2) eingeordnet. Diese sehr leichtgradigen hämorrhagischen Infarzierungen (HI 1 und HI 2) nach der Definition von Fiorelli [16] sind aufgrund der eigentlich fehlenden raumfordernden Wirkung der Blutung nicht für eine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik verantwortlich. Dieser Blutungstyp kann vielmehr Begleiterscheinung von ausgedehnten Infarzierungen sein, die wiederum das Outcome maßgeblicher beeinflussen als die Blutung selbst.

Die in dieser Studie gewählte Blutungsdefinition wurde somit sehr defensiv gewählt und es kann damit eventuell zu einer Überschätzung der ohnehin schon sehr niedrigen symptomatischen Blutungsrate führen. Aufgrund der unterschiedlichen Blutungsdefinitionen fiel es schwer vergleichbare Aussagen zwischen den einzelnen Studien zu treffen. Insgesamt ist jedoch festzustellen, dass die Blutungsrate auf einem sehr niedrigen Niveau liegt und damit einen weiteren Beleg dafür liefert, dass systemische Thrombolyse unter dem geschilderten telemedizinischen Setting sicher durchführbar sind.

In der differenzierten Analyse der Blutungskomplikationen gilt es festzuhalten, dass diese neben der Behandlungsqualität von weiteren Faktoren, wie z.B. dem Zeitpunkt der radiologischen Kontroll-Bildgebung abhängig ist. Während bei Patienten der Klinik Mühldorf ein Kontroll-CCT innerhalb von 24 bis 36 Stunden oder bei Auftreten einer neurologischen Symptomatik erfolgte, wurde beispielsweise das Kölner Patientenkollektiv

nach sieben Tagen einem zusätzlichen Kontroll-CT unterzogen [18]. Somit konnten auch kleine asymptomatische hämorrhagische Transformationen erfasst werden, die zu einem früheren Zeitpunkt noch nicht sichtbar waren. Dies könnte die höhere Blutungsrate teilweise erklären. Zuletzt bleibt die unterschiedliche rt-PA Dosierung in den einzelnen Studien zu erwähnen [5], die ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen können .

5.3.2 Blutungskomplikationen bei Einnahme von Medikamenten zur Blutverdünnung

Zwei Aspekte sind bei der Untersuchung von Blutungsereignissen besonders hervorzuheben. Zum einen die aufgetretenen Blutungskomplikationen bei Patienten die vor der systemischen Lysetherapie gerinnungshemmende Medikamente eingenommen haben. Von den 31 Patienten, die vor der Lysetherapie blutverdünnende Medikamente eingenommen hatten, zeigten 3% (n=1) in der posttherapeutischen radiologischen Kontrollaufnahme nach 24 Stunden eine Blutung. Der betroffene Patient nahm Acetylsalicylsäure (100mg/d) ein.

Der zweite interessante Aspekt liegt in der Betrachtung der Patienten, die im Rahmen eines Heilversuchs bei Voreinnahme von Phenprocoumon einer Lyse-Therapie unterzogen wurden. Keiner dieser Patienten entwickelte eine intracerebrale Blutung nach vorangegangener systemischer Lysetherapie.

Demnach stellte in dem untersuchten Kollektiv die Einnahme gerinnungsaktiver Substanzen keinen signifikanten Risikofaktor für eine posttherapeutische Blutungskomplikation dar. Dieser niedrige Wert könnte durch das Fehlen einer zusätzlichen Kontrollbildgebung bei asymptomatischen Patienten bedingt sein. Eventuell würden mehr hämorrhagische Ereignisse diagnostiziert werden, wenn eine zusätzliche radiologische Bildgebung nach einem Zeitraum von einer Woche durchgeführt würde.

5.3.3 Bewertung der Thrombolyse Sicherheit durch Betrachtung der intrahospitalen Letalität

Betrachtet man die intrahospitale Letalität des untersuchten Patientenkollektivs unterscheidet sie sich mit 8,9% (n=10) kaum von der Kölner Studie mit 10,7% und den Ergebnissen der TEMPiS-Studie (10,4%) [4,18]. Auch hier zeichnet sich kein Nachteil der Versorgungssituation von Patienten in ländlicher Umgebung ab.

5.4 Bewertung des Outcome

5.4.1 Bewertung der Effektivität der systemischen intravenösen Lyse anhand Betrachtung des NIHSS post Lyse

Als Hinweis auf die Effektivität der systemischen Lyse lässt sich der NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) im Verlauf heranziehen. Mit zwölf Punkten vor Lyse lag er höher als mit acht Punkten 24h nach Lyse. Sieben Tage nach Lyse lag er mit sechs Punkten noch einmal zwei Punkte darunter.

5.5 Analyse des logistischen Modells

5.5.1 Alter

Das Patientenalter hatte einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome nach drei Monaten. Patienten über 72 Jahre hatten eine sechsmal höhere Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome als Patienten unter 72 Jahren ($p<0,001$). Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus der internationalen Studienlage [19,29].

5.5.2 NIHSS

Einen hohen prädiktiven Wert für ein schlechtes Outcome hat die Neurologische Health Score Scale. Bei einem NIHSS über elf Punkte lag die Wahrscheinlichkeit eines schlechten

Ergebnisses 6,6fach höher als bei Patienten mit einem NIHSS von kleiner-gleich elf Punkten ($p<0,001$). Dieser Sachverhalt wurde auch im Rahmen der NINDS-Studie [29] und weiteren Untersuchungen nachgewiesen.

5.5.3 Blutzucker bei Lysebeginn

Ein Blutzuckerwert von über 120 mg/dl vor Lysebeginn wirkte sich gleichfalls negativ auf das Outcome aus. Lysierte Patienten über diesem Wert hatten ein 2,8fach erhöhtes Risiko für ein schlechteres Outcome ($p=0,024$). Damit konnte auch bei Betrachtung dieses Wertes die gängige Studienlage bestätigt werden [8].

5.5.4 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern hatte zwar im betrachteten Patientenkollektiv mit einer OR von 2,4 einen negativen Einfluss auf das Outcome, dieser war jedoch grenzwertig und stellte sich als statistisch nicht signifikant heraus ($p=0,087$) – a.e. ist dies durch die kleine Datensatzgröße bedingt. Neuesten Erkenntnissen zufolge ist auch Vorhofflimmern ein Prädiktator für ein schlechtes Outcome [27,44]. Man kann vermuten, dass sich bei einem größeren Kollektiv eine signifikante Assoziation mit dem Outcome eingestellt hätte.

5.5.5 Schnelle Lyse

Das Hauptaugenmerk dieses Modells galt der Prozessqualität der Lysedurchführung. Als Indikator wurde hier die Event-to-needle-Zeit verwendet und als sog. Forced-in-Variable im Modell gehalten, obwohl dieser Faktor keine statistische Signifikanz aufwies ($p=0,092$). Im vorliegenden Modell ergab sich eine Risikoreduktion hinsichtlich eines schlechten Outcomes um 57% bei den Patienten, die unterhalb des Medians von 119 Minuten lysiert wurden. Diese Reduktion war zwar nicht signifikant ($p=0,092$), wurde aber dennoch wie bereits oben erwähnt in das logistische Modell miteinbezogen, da der Effekt einer schnellen Lyse in der vorliegenden Arbeit untersucht werden sollte.

In dieser explorativen monozentrischen Studie mit relativ wenigen Patienten (n=112) ließen sich somit tendenziell die Ergebnisse der gepoolten Metaanalyse von Hacke et. al. nachvollziehen: Je schneller die intravenöse Lysetherapie mit rt-PA stattfindet, desto besser ist das Outcome nach drei Monaten [19]. Die vorliegenden Ergebnisse können somit als Beleg für den Kliniker dienen, dass sich Effekte, die in randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen wurden, auch in der täglichen Praxis einer Versorgungsklinik dargestellt werden können. Das Resultat kann Ansporn für die gesamte Behandlungskette in Mühldorf sein und die Sinnhaftigkeit der durchgeführten Maßnahmen auch regional belegen. Durch Darstellung des Zusammenhangs zwischen Prozess- und Outcome-Qualität lässt sich auch die Sinnhaftigkeit qualitätssichernder Maßnahmen belegen. Diese beschränken sich aus Gründen der Praktikabilität in der Regel auf die Erfassung von Indikatoren der Prozessqualität – die Messung der Outcomequalität ist in der Regel zu aufwendig.

5.5.6 Andere Faktoren

Das Geschlecht stellte im betrachteten Kollektiv keinen das Outcome beeinflussenden Faktor dar und wurde während des Modellaufbaus aus dem logistischen Modell entfernt. Auch der Risikofaktor eines arteriellen Hypertonus hatte bei den lysierten Patienten keinen Einfluss auf das Ergebnis. So zeigten selbst systolische Blutdruckwerte >185 mmHg bei Beginn der Lyse keinen Hinweis auf eine mögliche Beeinflussung des Outcomes, obwohl dies in anderen Studien gezeigt wurde [29]. Der Prädiktor Diabetes Mellitus wurde aufgrund der Wechselwirkung mit dem Faktor Blutzuckerspiegel zu Lysebeginn aus dem Modell ausgeschlossen. Der ungünstige Einfluss erhöhter Blutzuckerspiegel auf das Lyse-Resultat wurde bereits in anderen Studien belegt [29].

Die Outcome Analyse dieser Studie hat mehrere wichtige Limitationen. Zum einen ist der Datensatz für eine solche Outcome-Analyse unter Zuhilfenahme logistischer Modelle grenzwertig klein. Daher konnten – aus methodischen Gründen - nur wenige Prädiktoren modelliert werden. Es wurden neben dem INR und Blutzucker keine weiteren Biomarker und Laborparameter erfasst. Ein initial erhöhtes CRP wurde als starker unabhängiger Prädiktor der Drei-Monats-Mortalität nach intravenöser Thrombolyse beschrieben [33], dieser Sachverhalt konnte in einer Nachfolgestudie jedoch nicht bestätigt werden [45].

Weitere potentielle radiologische Marker eines unvorteilhaften Outcomes wurden in der vorliegenden Untersuchung ebenso wenig berücksichtigt. So wurde in einer anderen Studie das Vorliegen einer Leukoaraiosis als unabhängigen Prädiktor einer symptomatischen Einblutung nach systemischer intravenöser Lyse identifiziert [34]. Weitere Limitationen der Studie bestehen darin, dass es nicht möglich war das Patientengut zu randomisieren, der Beobachter nicht verblindet war und es keine eigene Kontrollgruppe gab.

Zusammenfassend kann man die Aussage treffen, dass in der vorliegenden Studie Patientenalter, initialer NIHSS und prätherapeutische Blutzuckerwerte >120 mg/dl als unabhängige Prädiktoren des Outcomes nach Thrombolyse bestätigt werden konnten. Die Einflussfaktoren Vorhofflimmern und Durchführung einer Lyse im unteren Zeitfenster zeigten die bereits an größeren Patientenkollektiven gezeigten negativen respektive positiven Einflüsse auf das Outcome – diese beiden Faktoren erreichten jedoch nicht das statistische Signifikanzniveau.

Die Stärken dieser Studie bestanden zum einen in der Tatsache, dass das Patientenkollektiv unselektiert war und somit viel eher die „klinische Realität“ abgebildet wird. In die Studie wurden alle im Beobachtungszeitraum lysierten Schlaganfall-Patienten eingeschlossen, was einen wesentlichen Unterschied zu den randomisiert-kontrollierten Studien darstellt. Es war möglich, die Prozessqualität und das Outcome systematisch anhand strukturierter Interviews zu erheben – die Follow-Up-Rate war sehr hoch, womit die Wahrscheinlichkeit von Selektionsfehlern gering ist.

5.6 Bewertung der Basilaristhrombosen

5.6.1 Basisdaten des Patientenkollektivs

Das mittlere Alter der Patienten mit einer Okklusion der A. basilaris betrug im untersuchten Kollektiv 70 Jahre und unterscheidet sich damit nur geringfügig vom restlichen Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von 71 Jahren. Dass es sich bei einer Okklusion der A. Basilaris um eine schwere neurologische Erkrankung handelt wurde deutlich am NIHSS sichtbar. Der Mittelwert lag initial bei 24 Punkten und damit wie erwartet deutlich über dem NIHSS der Patienten mit Ischämien im vorderen Kreislauf.

5.6.2 Beurteilung der Prozessqualität

5.6.2.1 Prähospitalzeit

Die gesamte Prähospitalzeit der Patienten mit Basilaristhrombosen fällt mit vier Minuten nur geringfügig länger aus, als beim restlichen Patientenkollektiv. Bei einer genaueren Betrachtung fällt auf, dass die Alarmierung des Rettungsdienstes bei Patienten mit einer Basilaristhrombose im Schnitt um zehn Minuten schneller stattfand. Dies könnte damit zusammenhängen, dass ein Verschluss der A. basilaris bereits zu Beginn zu einer fulminanteren Symptomatik geführt hat und damit von den Alarmierenden bzw. den Betroffenen schneller erkannt wurde. Auffällig war die um knapp eine Viertelstunde längere Transportzeit der Patienten in die Klinik, was durch eine ausführlichere Diagnostik, oder aufwendigere Erstversorgung der Patienten (z.B. Intubation) durch die Notärzte vor Ort erklärt werden könnte.

5.6.2.2 Door-to-needle-Zeiten

Die Door-to-needle-Zeit liegt mit einem Mittelwert von 96 Minuten deutlich höher als die Zeit des Patientenkollektivs mit Schlaganfällen anderer Lokalisation. Von Einlieferung des Patienten in die Klinik bis Lysebeginn vergingen im Schnitt 41 Minuten mehr. Ursächlich lässt sich vermuten, dass aufwendigere Diagnostik (Ausschluss Intoxikationen, CT-Angiographie) sowie Stabilisierungsmaßnahmen zu dieser Verzögerung geführt haben.

5.6.2.3 Event-to-needle-Zeit

Auch bei der Event-to-needle-Zeit zeigt sich im Vergleich zu den Lysen im vorderen Kreislauf eine zeitliche Verzögerung von einer Dreiviertelstunde bis Therapiebeginn. Die Maximalzeit von 310 Minuten macht deutlich, dass die Lysetherapie bei Basilaristhrombosen als Ultima ratio zu werten ist und deswegen Lysen auch über das Zeitfenster von drei Stunden durchgeführt werden.

5.6.3 Sicherheit der Thrombolyse

5.6.3.1 Bewertung der Thrombolyse Sicherheit unter Berücksichtigung der intracerebralen Blutungssereignisse

Bei Patienten mit einer Basilaristhrombose zeigte sich post Lyse bei 14% (n=1) eine hämorrhagische Infarzierung Typ I nach Fiorelli [16]. Im betrachteten Kollektiv waren Basilaristhrombosen demnach nicht gehäuft mit Blutungskomplikationen nach intravenöser Gabe von rt-PA assoziiert. Jedoch wurde die bei dieser Betrachtung aufgetretene Blutung als symptomatisch eingeordnet, da der Patient verstarb. Demnach stellte eine Blutung bei Patienten mit einer Basilaristhrombose einen ungünstigen prognostischen Faktor dar, ein Sachverhalt, der im übrigen Patientenkollektiv nicht unbedingt gegeben war.

5.6.3.2 Bewertung der Thrombolyse Sicherheit durch Betrachtung der intrahospitalen Letalität

Die intrahospitale Sterblichkeit von Patienten mit einer Basilaristhrombose ist mit 57% (n=4) im untersuchten Kollektiv sehr hoch und zeigt, wie auch in anderen Studien belegt [39] deutlich, dass es sich bei diesem Schlaganfall-Typ um ein Ereignis mit sehr schlechter Prognose handelt. Die intravenöse Lysetherapie hat zwar die Prognose verbessert, jedoch ist die Überlebenswahrscheinlichkeit von 35% - 38% nach drei Monaten immer noch sehr schlecht, wie in anderen Studien ersichtlich [12,13,14,15,51].

5.6.4 Bewertung des Outcome

5.6.4.1 Bewertung der Effektivität der systemischen intravenösen Lyse anhand Betrachtung des NIHSS

Der Mittelwert lag initial bei 24 Punkten. 24h nach Lyse lag er mit einem Wert von 16 Punkten immer noch deutlich höher als der anfängliche NIHSS der Patienten ohne Basilarisokklusion. Der auffällig niedrige Score von drei Punkten eine Woche später ist Folge der hohen intrahospitalen Letalität von knapp 60%. Schwerstbetroffene Patienten verstarben vor Ablauf von sieben Tagen und konnten so nicht mehr in die Analyse miteinbezogen werden.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppe mit Basilaristhrombose aufgrund der geringen Fallzahl mit großer Vorsicht zu interpretieren. Die niedrige Inzidenz dieses Ereignisses stellt ein prinzipielles Problem bei der Erforschung dieser Erkrankung dar. Daher wird hier zunehmend auf die Analyse von Registern zurückgegriffen, in denen verschiedene Zentren Daten einspeisen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit konnte dargestellt werden, dass sich auf Ebene eines Versorgungskrankenhauses das Ergebnis einer großen Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen Outcome und Prozessqualität bei der systemischen Thrombolyse von Schlaganfall-Patienten an einem unselektierten Patientengut nachvollziehen lässt.

Mit telemedizinischer Unterstützung durch Schlaganfall-Zentren konnte im Krankenhaus Mühldorf eine Versorgungskette etabliert werden, die die verzögerungsfreie Behandlung von Schlaganfällen gewährleistet. In der vorliegenden Darstellung der Prozessqualität der Lyse-Behandlung, der Outcome-Qualität und der Wechselwirkungen zwischen diesen Qualitäten zeigten sich Ergebnisse, die weitestgehend mit den Resultaten größerer Untersuchungen übereinstimmen und somit belegen, dass die Behandlung von akuten Schlaganfällen im Klinikum Mühldorf mit Hilfe der Telemedizin genauso effektiv und sicher ist, wie in großen Schlaganfall-Zentren. Der Zusammenhang zwischen möglichst rascher Lyse und gutem Outcome der Patienten konnte tendenziell aufgezeigt werden. Als unabhängige Prädiktoren des Outcomes nach Thrombolyse konnten das Patientenalter, der initiale NIHSS und ein Blutzucker >120 mg/dl bestätigt werden.

Ein weiterer Ausbau des TEMPiS-Netzwerkes oder anderer Schlaganfall-Netzwerke könnte die neurologische Versorgung von Patienten in strukturschwachen Regionen, ohne spezialisierte Schlaganfall-Versorgung, verbessern.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Adams H.P., Adams R.J., Brott T. 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] Audebert H.J., Wimmer M.L., Schenkel J., Ulm K., Kolominsky-Rabas P.L., Bogdahn U., Horn M., Haberl R.L.: 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.
- [3] Audebert H.J., Schenkel J., Heuschmann P.U., Bogdahn U., Haberl R.L.: Effects of the implementation of a telemedical strokenetwork: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *The Lancet Neurology* 2006; Volume 5, Issue 9: 742-748.
- [4] Audebert H.J., Clarmann von Clarenau S., Schenkel J., Fürst A., Ziemus B., Metz C., Haberl R.L.: Problems of emergency transfers of patients after a stroke. Results of a telemedicine pilot project for integrated stroke accommodation in southeast Bavaria (TEMPiS). *Dtsch Med Wochenschr*. 2005 Nov 4; 130(44):2495-500.
- [5] Audebert H.J., Kukla C., Clarmann von Claranau S., Kühn J., Vatankhah B., Schenkel J., Ickenstein G.W., Haberl R.L., Horn M.; TEMPiS Group.: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke*. 2005 Feb; 36(2):287-91. Epub 2004 Dec 29.
- [6] Audebert H.J., Wimmer M.L., Hahn R., Schenkel J., Bogdahn U., Horn M., Haberl R.L.: Can Telemedicine Contribute to Fulfill WHO Helsingborg Declaration of Specialized Stroke Care? *Cerebrovasc Dis*. 2005; 20:362-369.
- [7] Boehringer Ingelheim Pharma KG: FachinformationActilyse.® Oktober 2002.
- [8] Bruno A., Levine S.R., Frankel M.R., Brott T.G., Lin Y., Tilley B.C., Lyden P.D., Broderick J.P., Kwiatkowski T.G., Fineberg S.E.; NINDS rt-PA Stroke Study Group.: Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002 Sep 10; 59(5): 669-74.
- [9] Candelise L., Gattinoni M., Bersano A., Micieli G., Sterzi R., Morabito A.; PROSIT Study Group.: Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet*. 2007 Jan 27; 369(9558): 299-305.

- [10] Chua R., Craig J., Esmonde T., Wootton R., Patterson V.: Telemedicine for new neurological outpatients: putting a randomized controlled trial in the context of everyday practice. *J. Telemed. Telecare* 2002; 8: 270-273.
- [11] Chua R., Craig J., Wootton R., Patterson V.: Randomized controlled trial of telemedicine for new neurological outpatient referrals. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatrie* 2001; 71: 63-66.
- [12] Cross D., Moran C., Akins P., Angtuaco E.E., Diringer M.N.: Relationship between clot location and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18:1221-1228.
- [13] Cross D.T. 3rd, Moran C.J., Akins P.T., Angtuaco E.E., Derdeyn C.P., Diringer M.N.: Collateral circulation and outcome after basilar artery thrombolysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 Sep; 19(8):1557-63.
- [14] Eckert B., Kucinski T., Pfeiffer G., Groden C., Zeumer H.: Endovascular Therapy of Acute Vertebrobasilar Occlusion: Early Treatment Onset as the Most Important Factor. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14:42-50.
- [15] Egan R., Clark W., Lutsep H., Nespit G., Barnwell S., Kellogg J.: Efficacy of intraarterial thrombolysis of basilar artery stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1999; 8:22-27.
- [16] 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: relationship with early clinical deterioration and 3 month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke.* 1999 Nov;30(11):2280-4.
- [17] Grond M., Rudolf J., Schmülling C. et al.: Can the NINDS results be transferred into daily routine? *Stroke* 1998; 28: 214-218.
- [18] Grond M., Stenzel Ch., Schmülling S. et al.: Frühe intravenöse Thrombolyse bei akutem ischämischen Schlaganfall, ein Ansatz zum flächendeckenden Einsatz in einer Großstadt. Vom Autor freigegebene Übersetzung aus: *Stroke* 1998; 29: 1544-1549.
- [19] Hacke W., Donnan G., Fieschi C., Kaste M., von Kummer R., Broderick J.P., Brott T., Frankel M., Grotta J.C., Haley E.C., 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.

- [20] Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Dávalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators.: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1317-29.
- [21] 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* 1995; 274: 1017-1025.
- [22] Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al.: Randomised doubleblind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245-1251.
- [23] Handschu R., Littmann R., Reulbach U., Gaul C., Heckmann J.G., Neundorfer B., Sibor M.: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003; 34: 2842-2846.
- [24] Herold G.: Krankheiten der Gefäße – Angiologie. In: Herold G (Hrsg) Innere Medizin, 1. Auflage 2007, Herold (Verlag), S. 718.
- [25] Heuschmann P.U., Berger K., Misselwitz B., Hermanek P., Leffmann C., Adelmann M., Buecker-Nott H.J., Rother J., Neundorfer B., Kolominsky-Rabas P.L.: 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.
- [26] Johnston K.C., Worrall B.B.: Teleradiology Assessment of Computerized Tomographies Online Reliability Study (TRACTORS) for acute stroke evaluation. *Telemed J E Health* 2003; 9: 227-233.
- [27] Khoo C.W., Lip G.Y.: Clinical outcomes of acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci.* 2009 Jan 15; 276(1-2): 6-8.
- [28] Kolominsky-Rabas P.L., Heuschmann P.U., Marschall D., Emmert M., Baltzer N., Neundörfer B., Schöffski O., Krobot K.J.: Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke.* 2006 May; 37(5): 1179-83.
- [29] Kwiatkowski T.G., Libman R.B., Frankel M., Tilley B.C., Morgenstern L.B., Lu M., Broderick J.P., Lewandowski C.A., Marler J.R., Levine S.R., Brott T.: Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1999 Jun 10;340(23): 1781-7.

- [30] LaMonte M.P., Bahouth M.N., Hu P., Pathan M.Y., Yarbrough K.L., Gunawardane R. et al.: Telemedicine for acute stroke: Triumphs and pitfalls. *Stroke* 2003; 34: 725-728.
- [31] Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W; Executive Committee of the European Stroke Initiative: Facilities available in European hospitals treating stroke patients. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2985-91.
- [32] Marler J.R., Tilley B.C., Lu M., Brott T.G., Lyden P.C., Grotta JC, Broderick J.P., Levine S.R., Frankel M.P., Horowitz S.H., Haley E.C., Jr, Lewandowski CA, Kwiatkowski T.P.: Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 55:1649–1655, 2000.
- [33] Montaner J., Fernandez-Cadenas I., Molina C.A., Ribó M., Huertas R., Rosell A., Penalba A., Ortega L., Chacón P., Alvarez-Sab in J.: Poststroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis. *Stroke*, 37: 1205–1210, 2006.
- [34] Neumann-Haefelin T., Hoelig S., Berkefeld J., Fiehler J., Gass A., Humpich M., Kastrup A., Kucinski T., Lecei O., Liebeskind D.S., Rother J., Rosso C., Samson Y., Saver J.L., Yan B.; MR Stroke Group.: Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke*, 37: 2463–2466, 2006. (44)
- [35] Ringleb P.A., Bertram M., Willig V., Hacke W.: Systemische Thrombolysetherapie mit rt-PA beim akuten Mediiterritorialinfarkt- Erfahrungen aus der klinischen Routine. *Nervenarzt* 1999; 70: 330-334.
- [36] Schellinger P.D., Fiebach J., Ringleb P.A., Jansen O., Hacke W.: Thrombolyse bei zerebraler Ischämie. *Nervenarzt* 2001; 72: 590-599.
- [37] Schenkel J., Weimar C., Knoll T., Haberl R.L. et al.: R1 – Systemic thrombolysis in German stroke units. The experience from the German Stroke data bank. *J Neurol* 2003; 250: 320-324.
- [38] Schmülling S., Grond M., Rudolf J., Heiss W.D.: One-Year Follow-Up in Acute Stroke Patients Treated With rt-PA in Clinical Routine. *Stroke* 2000; 31: 1552-1554.
- [39] Schonewille W.J., Wijman C.A., Michel P., Rueckert C.M., Weimar C., Mattle H.P., Engelter S.T., Tanne D., Muir K.W., Molina C.A., Thijs V., Audebert H., Pfefferkorn T., Szabo K., Lindsberg P.J., de Freitas G., Kappelle L.J., Algra A.; BASICS study group: Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol*. 2009 Aug;8(8):724-30. Epub 2009 Jul 3.

- [40] Schwab S., Vatankhah B., Kukla C., Hauchwitz M., Bogdahn U., Fürst A., Audebert H.J., Horn M.; TEMPiS Group.: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology*. 2007 Aug 28; 69(9): 898-903.
- [41] Shafqat S., Kvedar J.C., Guanci M.M., Chang Y., Schwamm L.H.: Role for telemedicine in acute stroke: feasibility and reliability of remote administration of the NIH stroke scale. *Stroke* 1999; 30: 2141-2145.
- [42] Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Harlaching, TEMPiS-Projektbeschreibung. <http://www.tempis.de/content/blogcategory/9/40> (letzter Zugriff 16.10.09) internet Communication, 2009.
- [43] Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD000197. Online-Dokument URL <http://www.thecochranelibrary.com> [23.6.2009]
- [44] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue Plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl J Med.* 1995; 333: 1581-1587.
- [45] Topakian R., Strasak A.M., Nussbaumer K., Haring H.P., Aichner F.T.: Prognostic value of admission C-reactive protein in stroke patients undergoing IV thrombolysis. *J Neurol*, May 20 [Epub ahead of print] 2008.
- [46] Truelsen T., Piechowski-Józwiak B., Bonita R., Mathers C., Bogousslavsky J., Boysen G.: Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol.* 2006 Jun; 13(6): 581-98.
- [47] Vatankhah B., Schenkel J., Fürst A., Haberl R.L., Audebert H.J.: Telemedically provided stroke expertise beyond normal working hours. The Telemedical Project for Integrative Stroke Care. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25(4): 332-7.
- [48] Wahlgren N., Ahmed N., Dávalos A., Ford G.A., Grond M., Hacke W., Hennerici M.G., Kaste M., Kuelkens S., Larrue V., Lees K.R., Roine R.O., Soinne L., Toni D., Vanhooren G.; SITS-MOST investigators.: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007 Jan 27; 369(9558): 275-82.
- [49] Wahlgren N., Ahmed N., Dávalos A., Hacke W., Millán M., Muir K., Roine R.O., Toni D., Lees K.R.; SITS investigators: Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008 Oct 11; 372(9646): 1303-9.

- [50] Wang S., Lee S.B., Pardue C., Ramsingh D., Waller J., Gross H., Nichols F.T. III, Hess D.C., Adams R.J.: Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke. *Stroke* 2003; 34: 188-191.
- [51] Küker1 W., Kastrup A., Skalej M.: Thrombolysis and Stenting in Acute Proximal Occlusion of the Vertebral Artery. *Klin Neuroradiol* 2002; 12: 186–91
- [52] Wimmer M.L.J., Schmid M., Schenkel J., Hackner G., Riedhammer F.J., Audebert H.J.: Telemedizinische Mitbetreuung eines Schlaganfallpatienten, *Der bayerische Internist* 23 (2003) Nr. 3: 166-170
- [53] World Wide Web: <http://www.tempis.de/downloads/sop/tempis-sop-2009.pdf>

8. ANHANG

In der folgenden Abbildung sind das Klinikum Mühldorf am Inn, die beiden TEMPiS-Zentren Klinikum München-Harlaching und Universitätsklinik Regensburg sowie die Verteilung der restlichen 14 Kooperationskliniken in der Region Süd-Ost-Bayern grafisch dargestellt.



Abbildung 6: Die Verteilung der an TEMPiS beteiligten Kliniken in Süd-Ost-Bayern

9. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich ganz besonders meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. R. L. Haberl für die Überlassung des Themas danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. S. Clarmann von Clarenau, der mich auf das TEMPiS-Projekt aufmerksam gemacht hat und mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Zum Schluß möchte ich mich noch herzlich bei Herrn Dr. Johannes Schenkel bedanken, der mich zu jeder Zeit unterstützt, gefördert und motiviert hat. Einen solchen Betreuer kann man sich als Student nur wünschen. Sein unermüdliches Engagement war mir Unterstützung und Ansporn zugleich, wofür ich ihm stets dankbar sein werde.

