

Aus dem Lehrstuhl  
für Neurologie  
Prof. Dr. med. Ralf Linker  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Verkürzte Mikroemboliedetektion bei Verdacht auf Endokarditis –  
eine Pilotstudie

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Anna Weinfurtnner

2022



Aus dem Lehrstuhl  
für Neurologie  
Prof. Dr. med. Ralf Linker  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Verkürzte Mikroemboliedetektion bei Verdacht auf Endokarditis –  
eine Pilotstudie

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Anna Weinfurtnner

2022

Dekan: Prof. Dr. med. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Felix Schlachetzki

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marcus Fischer

Tag der mündlichen Prüfung: 18.04.2023

# Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis .....	6
2. Einleitung .....	7
2.1 Die Erkrankung Endokarditis .....	7
2.1.1 Ätiologie .....	7
2.1.2 Pathogenese.....	7
2.1.3 Therapie .....	8
2.1.4 Prognose und Komplikationen.....	8
2.2 Diagnostik der infektiösen Endokarditis .....	9
2.2.1 Duke-Kriterien .....	9
2.2.2 Klinik .....	10
2.2.3 Labor .....	11
2.2.4 Bildgebung.....	12
2.2.4.1 Echokardiographie .....	12
2.2.4.2 Weitere Bildgebungstechniken .....	13
2.3 Mikroemboliedetektion mithilfe einer TCD.....	14
2.3.1 Physikalische Grundlagen.....	14
2.3.2 Technische Grundlagen .....	15
2.3.3 Klinische Bedeutung.....	16
2.4 Herleitung der Fragestellung .....	17
2.5 Zielsetzung.....	18
3. Material und Methoden .....	20
3.1 Patientenkollektiv .....	20
3.2 Erhobene Daten .....	20
3.3 Methode TCD .....	21
3.4 Untersuchungsablauf .....	21

3.4.1	Untersuchungsvorbereitung .....	21
3.4.2	Durchführung der Untersuchung .....	21
3.5	Statistische Methoden.....	22
4.	Ergebnisse .....	23
4.1	Deskriptive Statistik .....	23
4.1.1	Patientendaten.....	23
4.1.2	Mikrobiologische Ergebnisse .....	25
4.2	Reliabilität des Testverfahrens .....	25
4.3	Einflüsse verschiedener Variablen .....	26
4.3.1	Einfluss vorbestehender antibiotischer Therapie .....	27
4.3.2	Einfluss vorbestehender Thrombozytenaggregationshemmung .....	27
4.3.3	Einfluss vorbestehender Antikoagulation .....	28
4.3.4	Einfluss der Dauer zwischen Aufnahmezeitpunkt bis Untersuchungszeitpunkt .....	29
4.3.5	Zusammenhang zwischen Auftreten von MES und Stroke .....	30
4.4	Auswertung der retrospektiv eingeschlossenen Patienten.....	30
4.4.1	Einfluss von Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung .....	32
5.	Diskussion .....	34
5.1	Zusammenhang Endokarditis und Schlaganfall .....	34
5.2	Diagnostik der Endokarditis .....	35
5.2.1	Bildgebende Mittel.....	35
5.2.2	Erregersuche .....	36
5.3	Mikroemboliedetektion bei infektiöser Endokarditis .....	36
5.4	Mikroemboliedetektion bei nicht-bakterieller thrombotischer Endokarditis.....	38
5.5	Zusammenhang Antibiose und MES .....	39
5.6	Zusammenhang Blutgerinnung und MES .....	40
5.7	Limitationen.....	42
5.7.1	Dauer der Untersuchung .....	42
5.7.2	Stichprobengröße .....	43

5.7.3 Zeitpunkt der Untersuchung .....	43
6. Zusammenfassung.....	45
7. Literaturverzeichnis.....	46
8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	50

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

# 1. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
<sup>18</sup> F-FDG	<sup>18</sup> F-Fluordesoxyglucose
IE	Infektiöse Endokarditis
i. v.	Intravenös
MCA	Arteria cerebri media
MED	Mikroemboliedetektion
MES	Mikroemboliesignal
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCT	Multislice Computertomographie
NBTE	Nicht-bakterielle thrombotische Endokarditis
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
OR	Odds Ratio
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie

## **2. Einleitung**

### **2.1 Die Erkrankung Endokarditis**

Bei einer Endokarditis handelt es sich um eine akut oder chronisch verlaufende entzündliche Erkrankung der Herzinnenhaut, des Endokards. Diese befällt vornehmlich die Herzklappen, was häufig eine Herzklappenerkrankung nach sich zieht. Sie kann sich jedoch auch an den Vorhof- und Kammerwänden, Sehnenfäden oder den Papillarmuskeln manifestieren [15, 17].

Die Endokarditis lässt sich nach ihrer Ätiologie in die infektiöse Endokarditis, die nicht-infektiöse thrombotische Endokarditis und eine Mischform unterteilen [15].

Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf der infektiösen Form der Erkrankung. Diese entsteht durch einen entzündlichen Herd an der Herzinnenhaut, der meist bakterieller, seltener mykotischer oder viraler Genese ist. Dabei sind überwiegend die Mitralklappe und/oder die Aortenklappe betroffen. Die Folge ist häufig eine Klappeninsuffizienz, weshalb bei fortgeschrittenem Verlauf in den meisten Fällen ein Klappenersatz erforderlich ist [15].

In Westeuropa beläuft sich die Inzidenz dieser Krankheit auf ungefähr drei von 100.000 Patienten im Jahr. Davon sind durchschnittlich doppelt so viele Männer wie Frauen betroffen [15, 17].

#### **2.1.1 Ätiologie**

Die Haupterreger der IE sind Staphylokokken (ca. 45-65 %), Streptokokken (ca. 30 %) und Enterokokken (< 10 %). Weitaus weniger häufig vorkommende Erreger sind unter anderem *Coxiella burnetii*, Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen und Erreger der HACEK-Gruppe (*Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*).

Pilze bilden nur zu ca. 1 % die Ursache für eine IE. Bei 10-30 % der Patienten ist die Blutkultur negativ und es lässt sich auch im Verlauf kein Erreger identifizieren [15, 17].

#### **2.1.2 Pathogenese**

Die IE befällt hauptsächlich bereits vorgeschädigte Klappen. Das klinische Bild ist dabei abhängig von dem Ausmaß der Vorschädigung, der Virulenz des Erregers sowie der Immunabwehr des eigenen Körpers. Erreger, die in den Blutkreislauf eingeschwemmt werden (sogenannte transitorische Bakteriämie), sei es durch Infektionskrankheiten, operative oder

auch nur sehr kleine Eingriffe wie z.B. eine Zahnreinigung, werden normalerweise nach kurzer Zeit im Blut zerstört und eliminiert. Befindet sich jedoch am Endokard ein Defekt, kann dieses leicht von Bakterien befallen werden. Häufig bilden sich am Ort der Läsion zunächst Thromben, was als nicht-infektiöse thrombotische Endokarditis bezeichnet wird. Siedeln sich im weiteren Verlauf dort Bakterien an, spricht man von einem Übergang zu einer infektiösen Endokarditis [15, 17].

### **2.1.3 Therapie**

Therapiert wird die IE in erster Linie mithilfe entsprechender Antibiotika über einen längeren Zeitraum hinweg, oft in Kombination mit einem chirurgischen Eingriff zur Klappenanierung. Bei Patienten mit bereits vorhandener Klappenprothese sollte die antibiotische Therapie mindestens sechs Wochen andauern, während sich bei Patienten mit Nativklappen die Dauer der Behandlung auf zwei bis sechs Wochen beläuft. Welches Antibiotikum verwendet wird, hängt von der Art des Erregers und dessen Wirkungs- und Resistenzspektrums ab. Ein Beispiel für eine typische antibiotische Therapie bei einer akut verlaufenden Endokarditis wäre der Einsatz von Ampicillin in Kombination mit Flucloxacillin und Gentamicin [12, 17].

### **2.1.4 Prognose und Komplikationen**

Eine infektiöse Endokarditis verläuft nahezu immer letal, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt und entsprechend behandelt wird. Trotz einer passenden Therapie beläuft sich die Mortalität auf 25 % [17, 25].

Zahlreiche Faktoren können die Prognose eines Betroffenen negativ beeinflussen. Dazu gehören das Alter, verschiedene Begleiterkrankungen wie Diabetes, renale oder pulmonale Erkrankungen, die Art des Erregers oder bestimmte Befunde in der Bildgebung wie beispielsweise sehr große Vegetationen an der Klappe, eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion, etc. [12].

Potentielle Komplikationen, die im Rahmen einer IE auftreten können, verdienen besonderes Augenmerk. Bei Patienten mit nativen Herzklappen treten kardiale und extrakardiale Komplikationen in 30-40 % der Fälle auf, während bei Patienten mit bereits bestehendem Herzklappenersatz in 60-100 % der Fälle mit Problemen zu rechnen ist. Zu den häufigsten kardialen Komplikationen zählen die Entstehung einer Herzinsuffizienz oder die Bildung von Abszessen, Pseudoaneurysmen und Fisteln. Die häufigste extrakardiale Komplikation stellt

eine mögliche Thrombusbildung dar, v. a. durch Läsionen an der Mitralklappe bedingt, wodurch im Falle einer Ablösung embolische Infarkte hervorgerufen werden könnten [1].

Studien zeigten darüber hinaus, dass an Endokarditis leidende Personen mit zusätzlichen neurologischen Symptomen oder Komplikationen eine höhere Mortalitätsrate aufwiesen als Erkrankte ohne neurologische Beteiligung [8, 18]. Derartige neurologische Komplikationen können als Folge einer IE durch unterschiedliche Mechanismen zustande kommen. Zu den möglichen Ursachen zählen beispielsweise der Verschluss einer zerebralen Arterie infolge einer durch eine endokardiale Vegetation entstandenen Embolie, zerebrale Blutungen aufgrund eines embolischen Events oder aufgrund eines rupturierten mykotischen Aneurysmas, eine meningeale Infektion, ein Hirnabszess oder eine Enzephalopathie durch eine von der IE verursachten Sepsis sein [8, 32].

Diese eben genannten Folgen sind gefürchtete Komplikationen von Endokarditiden und gehen zugleich mit einer erhöhten Mortalität einher. Um diese zu vermeiden, ist es wichtig, die Prognose schon bei Aufnahme des Betroffenen mithilfe der vorhandenen diagnostischen Mittel einzuschätzen und entsprechend die Therapie einzuleiten [12].

## **2.2 Diagnostik der infektiösen Endokarditis**

Die Diagnose ist sehr schwer zu stellen, da sich die IE in ihrer Erscheinung sehr variabel präsentiert. Je nach auslösendem Mikroorganismus, vorbestehender kardiologischer Erkrankung und Vorhandensein von Klappenprothesen oder Herzschrittmachern kann ein unterschiedliches Bild entstehen. Die IE kann entweder akut progressiv auftreten oder auch subakut beziehungsweise chronisch mit milden, unspezifischen Symptomen, was die endgültige Diagnosestellung und dementsprechend den Therapiebeginn oft verzögert. Deshalb sollte immer ein interdisziplinäres Team hinzugezogen werden, um verschiedene Differentialdiagnosen zu evaluieren. Die frühzeitige Miteinbeziehung einer kardiologischen Fachkraft und eines Spezialisten für IE wird bei Verdacht dringend empfohlen [12].

### **2.2.1 Duke-Kriterien**

Da wie oben dargestellt eine infektiöse Endokarditis zum Teil nur schwer diagnostiziert werden kann, gibt es klinische Richtlinien zur Diagnosestellung und Behandlung einer IE, die die Verwendung der sogenannten modifizierten Duke Kriterien, bestehend aus Haupt- und Nebenkriterien, empfehlen.

Liegen entweder zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und drei Nebenkriterien oder fünf Nebenkriterien vor, wird von einer infektiösen Endokarditis ausgegangen. Zu den Hauptkriterien ("Majorkriterien") zählen:

1. Zwei positive Blutkulturen mit für IE typischen Erregern.
2. Der Nachweis eines positiven Befundes in der Bildgebung: Wenn in der transösophagealen Echokardiographie (TEE) ein Defekt am Endokard nachgewiesen wird, beispielsweise eine Vegetation, ein Abszess, eine Klappeninsuffizienz, eine Fistel, Perforationen, etc., oder wenn mittels Leukozyten-SPECT oder 18F-FDG-PET/CT an bereits vorhandenen Klappenprothesen pathologische Korrelate nachgewiesen werden können. Ein weiterer sicherer Beweis für das Vorliegen einer IE sind paravalvuläre Defekte im Herz-CT.

Zu den Nebenkriterien ("Minorkriterien") gehören:

1. Eine vorbestehende Herzerkrankung bzw. i. v.-Drogenabusus, was den Patienten anfällig macht für eine IE.
2. Fieber über 38 °C.
3. Der Nachweis bestimmter vaskulärer Befunde wie arterielle Embolien, septische pulmonale Infarkte, mykotische Aneurysmen, intrakranielle oder konjunktivale Hämorrhagien, Janeway-Läsionen.
4. Immunologische Befunde wie eine Glomerulonephritis, Osler Knötchen, Roth's Spots oder Rheumafaktoren.
5. Mikrobiologische Befunde wie positive Blutkulturen, die nicht unter die Hauptkriterien fallen, oder ein serologischer Hinweis auf eine aktive Infektion mit einem Erreger, der konsistent mit einer infektiösen Endokarditis ist [12].

### **2.2.2 Klinik**

Das klinische Bild einer von IE betroffenen Person kann sich äußerst vielseitig darstellen. 90 % aller Patienten entwickeln Fieber, meist in Verbindung mit systemischen Symptomen wie Schüttelfrost, Appetitlosigkeit oder Gewichtsverlust. Bei 85 % der Patienten sind Herzgeräusche auskultierbar. Darüber hinaus kann es im Rahmen einer IE zu Zeichen einer Herzinsuffizienz kommen, die Klappen können perforieren bzw. abreißen oder es kann sich ein Myokardabszess bilden. 30 % der Erkrankten weisen typische Hauterscheinungen auf wie beispielsweise Petechien, Blutungen unter den Nägeln, sogenannte Splinter-Hämorrhagien, Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel, Osler-Knötchen (rote schmerzhafte Verhärtungen an

Finger und Zehen) oder auch Janeway-Läsionen, die sich als schmerzlose rötliche Hauterscheinungen an Händen und Füßen präsentieren. In den Augen lassen sich häufig sogenannte Roth's spots, retinale Einblutungen, erkennen. Auch die Niere kann durch Ausbildung einer Glomerulonephritis geschädigt werden, weiterhin besteht die Gefahr einer septischen Milzruptur im Zuge einer Splenomegalie [12, 15, 17].

Bei weiteren 30 % der Fälle treten Embolien im Hirn, in der Lunge oder der Milz auf.

Jedoch kann gerade bei älteren oder immunsupprimierten Patienten eine IE auch asymptomatisch verlaufen, während bei jüngeren Erkrankten die oben genannten Symptome häufiger vorliegen [12].

Grundsätzlich lassen sich im klinischen Verlauf zwei verschiedene Arten von infektiösen Endokarditiden unterscheiden: Die akute Endokarditis (Endocarditis acuta) und die subakute Endokarditis (Endocarditis lenta). Erstere nimmt mittlerweile an Inzidenz zu, wobei Staphylokokken die häufigste Ursache der Erkrankung darstellen. Die Endocarditis acuta weist sich durch einen rapiden Verlauf mit Symptomen sehr ähnlich derjenigen einer Sepsis aus wie Fieber, Tachykardie, Schweißausbrüchen und im Verlauf Multiorganversagen, etc. Wird sie nicht umgehend therapiert, ist die Prognose ungünstig. Die subakute Endokarditis hingegen zeichnet sich durch eine Infektion mit meist alpha-hämolysierenden Streptokokken, wie z.B. *Streptococcus viridans*, aus. Die Häufigkeit dieser subakuten Art der Endokarditis nimmt immer mehr ab und präsentiert sich durch einen schleichenden Krankheitsbeginn mit einem langsameren Verlauf über Wochen bis Monate. Als typische Symptome treten meist unklares Fieber mit oder ohne Schüttelfrost sowie eine zunehmende Herzinsuffizienz auf [15, 17].

### **2.2.3 Labor**

Der Verdacht auf IE erhärtet sich bei einer erkrankten Person mit unspezifischen Symptomen dann, wenn zusätzlich bestimmte Laborwerte auf die Infektion deuten. Eine Erhöhung der Entzündungszeichen BSG und CRP sind charakteristische Hinweise auf eine Endokarditis. Bei 80 % der Patienten findet sich eine Anämie, möglich sind auch eine Leukozytose, eine Thrombozytopenie oder eine mikroskopische Hämaturie. All diese Parameter besitzen jedoch keine Spezifität für die IE, d.h. ein Anstieg der Entzündungsparameter oder immunologischen Parameter können die Diagnose IE unterstützen, letztlich aber nicht beweisen [12, 15].

Wichtig für die Diagnose und die nachfolgende Therapie ist der Nachweis von Erregern. Es müssen mindestens drei Blutkulturpaare abgenommen werden, und zwar möglichst vor Beginn der antimikrobiellen Therapie, um mögliche Bakterien und andere Erreger zu ermitteln. Dabei

muss jedoch beachtet werden, dass eine negative Blutkultur eine bakterielle Endokarditis nicht eindeutig ausschließt. Ohne positiven Erregernachweis muss bei weiterhin vorliegendem klinischen Verdacht dennoch unverzüglich eine Therapie eingeleitet werden [15]. Denn in ungefähr 5-10 % der Fälle liegt trotz negativer Bakterienkultur eine IE vor. Diese Tatsache lässt sich häufig darauf zurückführen, dass zu früh mit einer antibiotischen Behandlung begonnen wird, bevor die notwendige Diagnostik vollständig durchgeführt wurde [1, 27].

## **2.2.4 Bildgebung**

Neben der mikrobiologischen Analyse spielen auch verschiedene Bildgebungstechniken eine unabdingbare Rolle bei der Diagnosestellung einer Endokarditis [12].

### **2.2.4.1 Echokardiographie**

Nach wie vor ist die Echokardiographie die Technik der Wahl, die entweder transösophageal (TEE) oder transthorakal (TTE) durchgeführt wird. Dabei ermöglicht die transösophageale Echokardiographie im Vergleich zur TTE eine genauere Beurteilung der zu untersuchenden Strukturen [4, 17].

Sobald der Verdacht auf eine IE besteht, muss baldmöglichst eine Echokardiographie vorgenommen werden. Eine TEE ist im Falle einer negativen oder qualitativ suboptimalen TTE indiziert, wenn zugleich ein starker klinischer Verdacht auf IE vorliegt. Des Weiteren wird eine TEE auch dann empfohlen, wenn der Verdacht auf eine IE vorliegt und zugleich eine Herzklappenprothese oder ein Schrittmacher vorhanden sind. Außerdem sollten eine TTE und/oder eine TEE wiederholt werden, sobald eine neue Komplikation der IE auftritt, z.B. ein neues Herzgeräusch, embolische Ereignisse, persistierendes Fieber, eine Herzinsuffizienz, ein Abszess, ein AV-Block oder falls *Staphylococcus aureus* als Erreger nachgewiesen wird. Aber auch bei einer unkomplizierten IE sollte eine Echokardiographie wiederholt werden, um klinisch nicht manifeste Komplikationen zu detektieren und die Vegetationsgröße zu überwachen. Wann, wie oft und in welcher Art (TEE oder TTE) das Echo wiederholt wird, hängt von mehreren Faktoren ab, nämlich von dem initialen klinischen Erscheinungsbild, der Art des Mikroorganismus und dem initialen Ansprechen auf die Therapie, weswegen stets individuell entschieden werden sollte. Eine intraoperative Echokardiographie ist in allen Fällen einer IE empfohlen. Sobald die antibiotische Therapie abgeschlossen ist, sollte ein weiteres Mal

eine TTE zur Abklärung der Herz- und Klappenmorphologie sowie -funktion durchgeführt werden [12].

Drei echokardiographische Erscheinungen zählen zu den Hauptkriterien im Rahmen der Diagnosestellung einer IE. Dazu gehören eine Vegetation, ein Abszess oder ein Pseudoaneurysma an der jeweiligen Herzklappe [12].

Die Sensitivität für die Diagnose von Vegetationen in nativen Klappen bzw. Klappenprothesen liegt bei der TTE bei 70 % bzw. 50 %, im Falle einer TEE bei 96 % bzw. 92 %. Die Spezifität beläuft sich auf ungefähr 90 %, sowohl für die TTE als auch die TEE. Schwierigkeiten bei der Identifikation von Vegetationen können durch vorbestehende Klappenläsionen auftreten. Ein Mitralklappenprolaps, degenerative kalzifizierende Läsionen, Klappenprothesen oder Schrittmacher, kleinere Vegetationen mit einer Größe von  $< 2-3$  mm oder eine kürzliche Embolisation können zudem die Detektion einer Vegetation behindern [12].

#### **2.2.4.2 Weitere Bildgebungstechniken**

Heutzutage existiert eine große Anzahl weiterer neuer Untersuchungsmöglichkeiten. Die Multislice Computertomographie (MSCT) ermöglicht Bilder in kürzester Zeit und mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung. Sie bietet den Vorteil, auch bei extremeren Verkalkungen der Klappen Vegetationen etc. darstellen zu können. Die Technik ist aber kontraindiziert bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion, instabiler Hämodynamik sowie Iodallergie aufgrund der vor der Untersuchung vorzunehmenden notwendigen iodhaltigen Kontrastmittelgabe [2].

Eine weitere Technik ist die  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) PET-CT, mit der der Glucosestoffwechsel in Organen sichtbar gemacht werden kann. Erscheint bei dieser Untersuchung eine vermehrte  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme im Bereich einer Herzklappenprothese, bestätigt dies die Diagnose einer IE. Limitationen dieser Methode zeigen sich anhand falsch positiver Ergebnisse beispielsweise im Falle eines schlecht eingestellten Diabetes oder nach operativen Eingriffen [2].

Bei der sogenannten Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) handelt es sich wie bei der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT um ein nuklearmedizinisches Verfahren, wobei die von der untersuchten Person infolge eines zuvor verabreichten Radiopharmakons ausgehenden Gammastrahlen gemessen werden. In Kombination mit einer Computertomographie (CT) können verstärkte Anreicherungen des verwendeten Radionuklids vor allem in Leukozyten (Leukozyten-SPECT) Hinweise auf kardiovaskuläre Infektionen wie die IE geben [2].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine Möglichkeit, extrakardiale Infektionsloki darzustellen. Sie wird bei Patienten mit IE vornehmlich dazu genutzt, bestimmte zerebrale Komplikationen wie einen durch septische Embolien ausgelösten ischämischen Schlaganfall, einen hämorrhagischen Schlaganfall, seltene mykotische Aneurysmen oder zerebrale Abszesse zu präsentieren. Sie erreicht jedoch eine geringere räumliche Auflösung im Vergleich zur MSCT, ist weitaus zeitaufwändiger und nicht so leicht verfügbar. Kontraindiziert ist sie bei Patienten mit bestimmten elektronischen Herzschrittmachern [2].

## **2.3 Mikroemboliedetektion mithilfe einer TCD**

### **2.3.1 Physikalische Grundlagen**

Sogenannte Mikroemboliesignale können mithilfe einer transkraniellen Dopplersonographie (TCD) detektiert werden. Mittels der Sonographie als bildgebendes Verfahren werden durch Ultraschallwellen innere Organe und Strukturen sichtbar gemacht, die auf diese Weise begutachtet werden können. Neben der Darstellung der Morphologie verschiedener Strukturen kann die Sonographie auch zur Erfassung von Strömungen, in diesem Fall des Blutes, hinzugezogen werden. Dies funktioniert über das sogenannte Dopplerverfahren, welches auf dem Doppler-Effekt beruht. Durch die Bewegung der roten Blutkörperchen werden die vom Schallkopf ausgesendeten Ultraschallwellen reflektiert. Je nachdem, ob sich der Schallreflektor auf die Schallquelle zu- oder wegbewegt, wird eine erhöhte oder erniedrigte Frequenz vom Ultraschallgerät gemessen, logarithmiert und am Monitor mit einer bestimmten Farbkodierung dargestellt. Dabei werden die Dopplersignale extrakranieller Gefäße üblicherweise rot abgebildet, wenn das Blut vom Schallkopf wegfließt und blau, wenn das Blut zum Schallkopf hinfließt. Bei intrakraniellen Gefäßen ist die Farbkodierung entgegengesetzt. Da die Geschwindigkeit und die Richtung des Blutes farblich codiert sind, wird deshalb auch von der farbkodierten Duplexsonographie gesprochen [7, 19].

Sind die Dopplerfrequenz sowie der Winkel des Schalleintritts bekannt, lässt sich daraus zusätzlich die Strömungsgeschwindigkeit der sich bewegenden Teilchen ermitteln. Die gemessene Dopplerfrequenz ist somit ein Maß für die Geschwindigkeit und die Richtung der Blutzellen in einem Gefäß [7, 19].

Von Plaques in Gefäßen oder – wie im Falle der Endokarditis – von Vegetationen an Herzklappen können sich Bestandteile lösen und als Embolien Hirngefäße verschließen und dadurch zu einem Schlaganfall führen. Mikroembolien können mithilfe der

Dopplersonographie detektiert werden. Sie unterscheiden sich von den im Blut hauptsächlich vorkommenden Erythrozyten durch ihre andere Beschaffenheit und Echogenität, wodurch es zu einer Änderung des gemessenen Signals kommt, was im Dopplerspektrum erkannt werden kann. Diese Signale werden als Mikroemboliesignale bezeichnet. Sie können innerhalb des Gefäßes verschiedene Größen aufweisen und aus unterschiedlichen Substanzen wie beispielsweise Gas oder solidem Material im Sinne eines Thrombus oder einer Fettembolie bestehen. Typisch ist neben dem optischen Signal ein zugehöriges kurzes klickähnliches Geräusch, das sich 5 dB über dem normalen Hintergrundrauschen befindet [7, 12, 13, 19].

### **2.3.2 Technische Grundlagen**

Bei der TCD wird mit sogenannten Sektorschallköpfen im Niederfrequenzbereich gearbeitet. Ein Ultraschall mit niedriger Frequenz ist in der Lage, an bestimmten Lokalisationen des Schädels durch den Knochen zu gelangen. Dazu wird eine Frequenz zwischen 1 und 3 MHz benötigt, da der Schädelknochen den Ultraschall umso mehr abschwächt, je höher die ausgesendete Frequenz ist [16, 19]. Um mithilfe des Ultraschalls den Schädelknochen durchdringen zu können, sind sogenannte Knochenfenster eine unabdingbare Voraussetzung. Dabei handelt es sich um Areale, an denen die Kalotte eine möglichst dünne Beschaffenheit aufweist. Es existieren mehrere wie beispielsweise das transnuchale, transorbitale und transfrontale Knochenfenster. Das bedeutendste jedoch befindet sich am Os temporale (Schläfenbein), da an dieser Stelle der Schädelknochen am dünnsten ist. Doch auch durch das temporale Knochenfenster dringen die Schallwellen nur zu ca. 80 %. Zudem ist es gerade bei älteren weiblichen Patientinnen schwieriger, ein geeignetes Knochenfenster zu finden [16, 19, 28, 33]. Sobald ein passendes Knochenfenster sonographisch eingestellt wurde, sollte das B-Bild initial so angepasst werden, dass die gegenüberliegende Schädelkalotte des Kopfes noch zu sehen ist. Dies ist bei einer Eindringtiefe von ungefähr 16 cm der Fall [16]. Zur Orientierung werden sich zunächst bestimmte Strukturen des Gehirnparenchyms zu Nutze gemacht, bevor dann mithilfe der farbkodierten Duplexsonographie die Hirngefäße wie in Abbildung 2 dargestellt werden können [16].

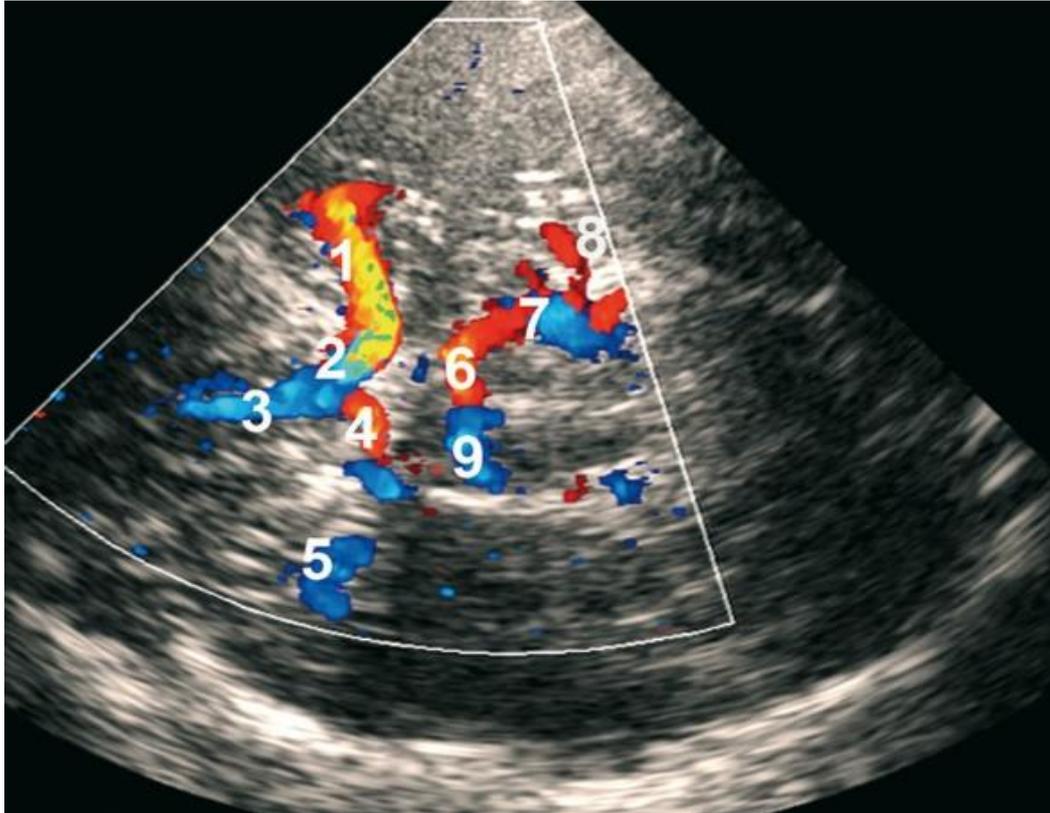


Abbildung 1: Transkraniale Farbduplex-Sonografie (TCCS) des Circulus arteriosus Willisii mit Flusskodierung auf die Schallsonde zu in Rot, und in Blau, wenn der Fluss von der Schallsonde wegfließt: 1 ipsilaterale A. cerebri media (ACM); 2 ipsilaterale A. cerebri anterior (ACA); 3 beide ACA im postkommunikalen (A2) Segment; 4 kontralaterale ACA; 5 kontralaterale ACM; 6 ipsilaterale A. cerebri posterior (ACP); 7 ipsilaterale ACP im postkommunikalen (P2) Segment in rot und blau; 8 ipsilaterale Äste der ACP, und 9 kontralaterale ACP (Harrer et al., 2012, S. 221)

Um die A. cerebri media zu schallen, wird der Ultraschallkopf in einem Winkel von ca. 30° im hinteren oder mittleren Teil des Os temporale angesetzt und etwas nach vorne und oben geneigt, sodass er zum Jochbein der kontralateralen Seite zeigt. Die übliche Sendefrequenz beträgt dabei zwei MHz [19].

### 2.3.3 Klinische Bedeutung

Die Mikroemboliedetektion ist heutzutage bei Patienten mit bestimmten Erkrankungen ein gängiges Verfahren, um festzustellen, ob ein Hinweis auf ein erhöhtes embolielieges Potenzial der jeweiligen Erkrankung vorliegt. Zu diesen Erkrankungen zählen unter anderem die Carotisstenose oder das Vorhofflimmern. Darüber hinaus wird sich die Mikroemboliedetektion zu Nutzen gemacht, wenn bereits ein ischämischer Schlaganfall durch eine Embolie stattgefunden hat, um im Anschluss die Quelle der Insult verursachenden Embolie aufzufinden [7].

In diesen Fällen ist die Mikroemboliedetektion zwar weit verbreitet, jedoch aufgrund der angewandten Technik sehr arbeitsintensiv.

Wie in Punkt 2.1.3 bereits beschrieben, sind häufig auftretende Komplikationen der infektiösen Endokarditis septische Embolien, die im schlimmsten Falle eine Ischämie im Gehirn hervorrufen. Um dies zu verhindern, ist es unabdingbar, Vorboten zu erkennen, um entsprechend frühzeitig eingreifen zu können. Die rechtzeitige Detektion der klinisch gutartigen Variante dieser septischen Embolien – die zerebralen Mikroembolien – bietet demnach die Möglichkeit, früh ein erhöhtes Embolierisiko und demnach die Notwendigkeit einer kardialen OP zu erkennen, um Morbidität und Mortalität der Erkrankung zu verbessern [20].

## **2.4 Herleitung der Fragestellung**

Wie bereits erwähnt, gibt es bereits zahlreiche Studien, die einen Zusammenhang zwischen Carotisstenosen und der Messung von Mikroemboliesignalen mithilfe einer transkraniellen Dopplersonographie (TCD) hergestellt haben. Beispielsweise wurde in der Studie von David Spence gezeigt, dass diese Methode bei asymptomatischen Carotisstenosen angewandt werden kann, um eine sogenannte High-risk Stenose von Low-risk Stenosen zu unterscheiden. Dies wirkt sich unmittelbar auf die weitere Behandlung aus. Dabei wiesen die Patienten mit einer asymptomatischen Stenose, die während einer einstündigen Messung zwei oder mehr Mikroembolien zeigten, ein Risiko von 15,6 % auf, innerhalb eines Jahres einen Schlaganfall zu entwickeln. Dagegen belief sich das Risiko bei den Patienten ohne Mikroembolien auf nur 1 %. Die TCD wird daher hier als die Methode der Wahl beschrieben [5]. In einer weiteren Studie von Liberman et al. wurde der Zusammenhang eines Carotisverschlusses sowie einer Carotisstenose mit dem Auftreten von Mikroembolien untersucht. Ein Drittel der mittels TCD untersuchten Patienten wiesen MES auf, wobei bei Patienten mit einer Carotisstenose verglichen mit Patienten, die unter einem Carotisverschluss litten, eine ähnliche MES-Rate festgestellt wurde [21]. Neben den genannten Studien gibt es eine Vielzahl weiterer, die eben diesen Zusammenhang zwischen einer Carotisstenose und dem Auftreten darauffolgender zerebraler Ischämien unter Anwendung der TCD untersuchten, um das Embolierisiko einschätzen zu können. In einem systematischen Review, welches das Ergebnis mehrerer dieser Studien zusammenfasst, konnte dargelegt werden, dass bei 43 % der Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose MES detektiert wurden und dies zugleich mit einem erhöhten Risiko für zukünftige Schlaganfälle einherging [29].

Ebenso wie eine Carotisstenose bzw. ein Carotisverschluss stellt auch die Endokarditis eine mögliche Emboliequelle dar und birgt das Risiko eines Schlaganfalls aufgrund zerebraler Embolien [12]. Doch es existiert nur wenig verfügbare Literatur zur Detektion von Mikroembolien bei Patienten mit infektiöser oder nicht-infektiöser thrombotischer Endokarditis und dem damit zusammenhängenden Schlaganfallrisiko oder dem Risiko weiterer neurologischer Komplikationen. In einer Studie von Lepur und Barsic traten neurologische Komplikationen bei 21-56 % der Patienten mit IE auf, wovon 42-62 % zerebrale Embolien darstellten. Sie zeigten dabei ebenfalls auf, dass eine TCD ein sehr gutes diagnostisches Mittel darstellt und die frühe Detektion von zerebralen Mikroembolien zudem einen Indikator dafür bietet, ob ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall vorliegt. Wenn eine IE auf diese Weise rechtzeitig diagnostiziert und richtig therapiert würde, könnten dadurch neurologische Komplikationen und ihre Konsequenzen verhindert werden [20].

## **2.5 Zielsetzung**

In der vorliegenden Arbeit soll der prädiktive Vorhersagewert der intrakraniellen Mikroemboliedetektion für das Vorliegen einer infektiösen Endokarditis – am ehesten einer high-risk IE – untersucht werden, wobei das Hauptaugenmerk auf der verkürzten farbkodierten duplexsonographischen Untersuchung der A. cerebri media liegt, welche mithilfe eines mobilen transkraniellen Ultraschallgeräts hinsichtlich möglicher MES analysiert wird. Es wird angenommen, dass die Mikroemboliedetektion im Rahmen einer infektiösen Endokarditis aufgrund ihres inhärenten Embolierisikos einen positiven Prädiktwert aufweist. Zeigt diese prospektive Studie eine positive Korrelation zwischen einem positiven Befund bei der Mikroemboliedetektion und der letztlich gestellten Diagnose einer IE, könnte diese Art der Untersuchung eine schnellere Diagnosestellung ermöglichen im Vergleich zu den oben genannten aktuell verwendeten diagnostischen Bildgebungstechniken, die darüber hinaus zahlreiche Nachteile bei der Durchführung mit sich bringen. Sie stehen häufig nicht sofort zur Verfügung, erfordern eine lange Untersuchungszeit oder sind sehr kostenaufwändig. Manche Techniken sind für bestimmte Patientengruppen aufgrund der möglichen Nebenwirkungen nicht zugelassen und bergen demnach Risiken. Zum Teil ist auch die Sensitivität zu gering, um verlässliche Ergebnisse zu bringen. Werden insbesondere die zwei Hauptkriterien von Duke betrachtet, muss betont werden, dass die TEE als Goldstandard der Bildgebung zum einen mit einem erhöhten Zeit- und Arbeitsaufwand verbunden ist und zum anderen für die Patienten eine

unangenehme Untersuchung darstellt. Zugleich birgt das zweite Duke-Kriterium, der Erregernachweis mittels Blutkulturen, dahingehend Nachteile, dass die Auswertung mehrere Tage beansprucht und letztendlich häufig negativ ausfällt.

Demgegenüber bietet der transkraniale Ultraschall im Sinne einer Bedside-Untersuchung weder einen vermehrten Aufwand für die Untersuchenden noch gesundheitliche Risiken für die Patienten, die währenddessen im Bett verweilen. Dadurch würde einerseits wichtige Zeit für die Behandlung der IE gewonnen und andererseits eine potentiell schädliche Therapie bzw. unnötige Diagnostik vermieden oder zumindest hinsichtlich ihrer Priorität zurückgestuft. Letztendlich könnte diese Form der Diagnostik – weitere bestätigende Untersuchungen vorausgesetzt – im Sinne eines zusätzlichen Duke-Kriteriums etabliert werden.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten und Bilder stammen von 33 Patienten, die sich im Zeitraum von Mai 2019 bis März 2020 im Universitätsklinikum bzw. Bezirksklinikum Regensburg in Behandlung befanden. Dabei war der Verdacht auf eine IE entweder bereits Grund der Aufnahme in das Krankenhaus oder er ergab sich erst im Laufe des Aufenthaltes. Die Patienten wurden daraufhin ergänzend zur standardmäßigen Routinediagnostik mittels transkranieller Duplexsonographie untersucht. Der Aufwand und das Risiko für die jeweilige untersuchte Person wurden so gering als möglich gehalten. Die zehnminütige Untersuchung wurde am Krankenbett im Liegen durchgeführt, ohne dass der Patient unnötig belastet oder die erforderliche Routinediagnostik verzögert wurde. Auf die eigentliche Behandlung wurde dabei in keiner Weise Einfluss genommen.

Darüber hinaus wurden acht weitere Patienten retrospektiv in die Untersuchung eingeschlossen, bei denen in den vergangenen Jahren im Bezirksklinikum Regensburg der Verdacht auf eine IE geäußert wurde. Die speziell in diesen Fällen verwendete Technik zur Mikroemboliedetektion wird ebenso im Folgenden vorgestellt.

### **3.2 Erhobene Daten**

Für die anschließende Auswertung wurden verschiedene Parameter erhoben. Dazu wurden die Daten in den jeweiligen Patientenakten im Archiv eingesehen bzw. soweit möglich mittels eines nur für diesen Zweck erstellten SAP-Zugangs gesammelt. Folgende Parameter wurden in einer Excel-Tabelle zusammengetragen: Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, detektierte MES, Duke-Kriterien, Outcome Endokarditis, Stroke, Aufnahmedatum, Symptombeginn, Untersuchungsdatum, antibiotische Anbehandlung, Anbehandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern, antikoagulative Anbehandlung, Blutkulturendurchführung und -ergebnis, Erregernachweis, TEE-Durchführung und -Ergebnis, untersuchte Arterie.

### **3.3 Methode TCD**

Bei dem verwendeten Gerät, womit die zehnmütige Messung durchgeführt wurde, handelt es sich um ein mobiles transkraniales Ultraschallgerät der Marke Fujifilm mit einem Sonosite M-Turbo®-Ultraschallsystem und einem 2-MHZ Sektorschallkopf.

Für die im Nachhinein aufgenommenen Patienten, die zusätzlich in der Auswertung retrospektiver Untersuchungen erscheinen, wurde neben der eben erwähnten Vorrichtung zum Teil ein sogenannter tragbarer TCD-Holter der Firma Artis Medical benutzt, der für Messungen im Bereich von 10 bis maximal 60 Minuten verwendet wurde.

Der genaue Ablauf der transkranialen Duplexsonographie wird im Folgenden dargestellt.

### **3.4 Untersuchungsablauf**

#### **3.4.1 Untersuchungsvorbereitung**

Zu Beginn wurde jeder Patient über die geplante Untersuchung aufgeklärt. Zu diesem Zweck erhielten die Patienten jeweils einen entsprechenden Aufklärungsbogen und es musste eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet werden. Beide Unterlagen sowie ein Antrag auf Genehmigung wurden vorab der Ethikkommission vorgelegt, die daraufhin ihre Erlaubnis zur Durchführung dieser Studie erteilte. Erst nach Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung wurde der Ultraschall durchgeführt.

#### **3.4.2 Durchführung der Untersuchung**

Die Untersuchung erfolgte mittels eines mobilen transkranialen Ultraschallgerätes. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf der duplexsonographischen Messung der A. cerebri media. Diese wurde gewöhnlich durch ein transtemporales Knochenfenster auf einer Seite am Schädel des Patienten duplexsonographisch dargestellt. In einem Fall musste jedoch aufgrund eines beim Probanden fehlenden transtemporalen Knochenfensters auf die A. vertebralis ausgewichen werden, die transnuchal dargestellt wurde. Dies wird im Folgenden bei der Auswertung nicht gesondert dargestellt.

Zum Aufsuchen des Gefäßes wurde jeweils mit einer Eindringtiefe von 14 cm gearbeitet, die je nach Bedarf variiert werden konnte. Für die Untersuchung wurde ein Ultraschallgel verwendet. Sobald das Gefäß gut sichtbar eingestellt war, begann die zehnmütige Messung. War ein Mikroemboliesignal zu sehen bzw. der Verdacht auf ein Mikroemboliesignal gegeben, wurde

das Bild kurz eingefroren, abgespeichert und die Untersuchung sofort und ohne weitere Verzögerung fortgeführt. Nach Ablauf von zehn Minuten wurde die Untersuchung beendet. Sämtliche abgespeicherten Bilder wurden zusammen mit dem zuständigen Betreuer und dem Doktorvater dahingehend besprochen, ob es sich hierbei um Mikroemboliesignale oder lediglich Artefakte handelte. Nach Abschluss der Untersuchung der zuvor festgelegten Anzahl an Patienten, wurden die Daten gesammelt und ausgewertet.

### **3.5 Statistische Methoden**

Zur statistischen Auswertung wurde die Software IBM SPSS Statistics Version 20 für Windows verwendet. Für eine statistische Signifikanz war ein p-Wert  $< 0,05$  erforderlich. Um die Übereinstimmung des diagnostischen Verfahrens und des Outcomes zu ermitteln, wurde zunächst der Cohens Kappa Wert berechnet. Die Bestimmung von signifikanten Zusammenhängen zwischen verschiedenen Variablen erfolgte mittels des Qi-Square-Tests bzw. des Fisher's Exact Tests. Die deskriptive Statistik wurde in Tabellenform mithilfe von Excel 2013 erstellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

Von den 33 in die Studie eingeschlossenen Patienten litten 17 (51,5 %) tatsächlich an einer Endokarditis, während sich bei 16 (48,5 %) der Verdacht nicht bestätigte. Im Detail lag bei 15 (88,2 %) der 17 Endokarditispatienten eine infektiöse Endokarditis (nach Prüfung der Duke-Kriterien) und bei zwei (11,8 %) eine nicht-infektiöse Endokarditis vor. Mikroemboliesignale wurden insgesamt bei fünf der 33 (15,2 %) Patienten detektiert, worunter sich letztendlich ein Patient mit einer infektiösen (20 %), ein Patient mit einer nicht-infektiösen (20 %) und drei ohne Nachweis einer Endokarditis (60 %) befanden.

Abbildung 2 beinhaltet ein Beispiel eines selbstständig gemessenen Mikroemboliesignals.

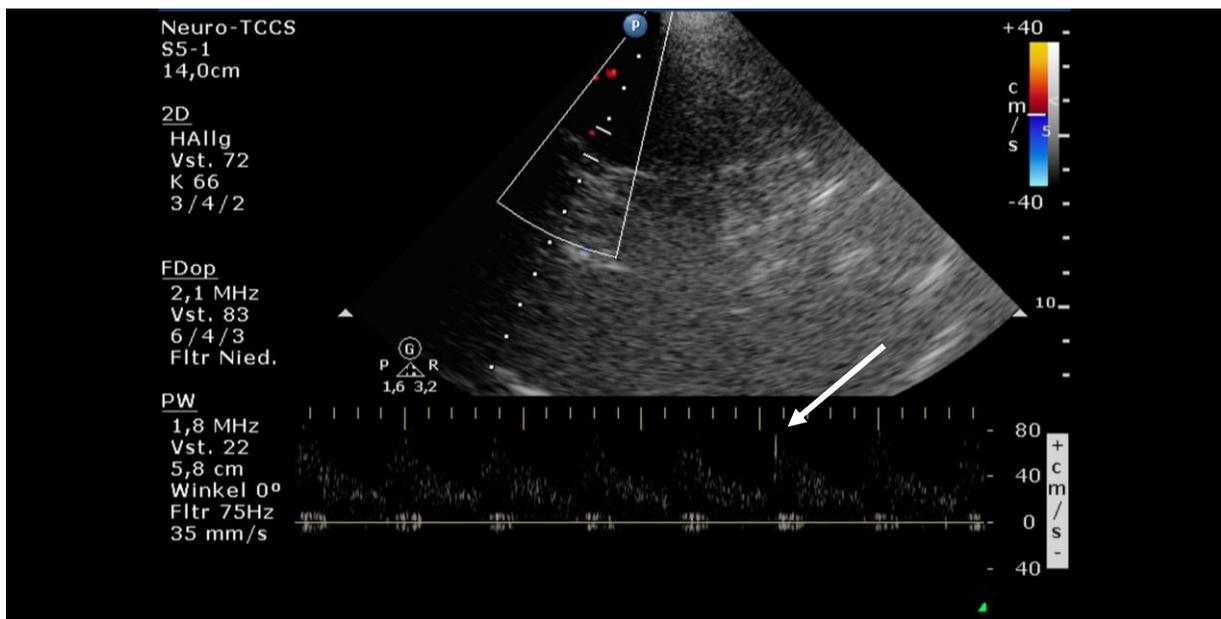


Abbildung 2: Eigene Aufnahme eines MES von kPat1 (14.05.2019)

#### 4.1.1 Patientendaten

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $65 \pm 13,2$  Jahre, wobei der jüngste Patient 28 und der älteste 84 Jahre alt war. 14 Patienten waren weiblichen Geschlechts (42,4 %), 19 Patienten waren männlich (57,6 %). Im Mittel wurde ein Patient innerhalb von 25 Tagen ( $\pm 26,56$  SD) nach Symptombeginn und innerhalb von durchschnittlich 8 Tagen ( $\pm 8,5$  SD) nach Krankenhausaufnahme mittels farbkodierter Duplexsonographie untersucht.

	<b>MES positiv</b> (n = 5)	<b>MES negativ</b> (n = 28)
<b>Endokarditis</b>		
Infektiös (nach Duke-Kriterien)	1 (20 %)	14 (50 %)
Nicht-infektiös	1 (20 %)	1 (4 %)
Keine	3 (60 %)	13 (46 %)
<b>Betroffene Klappen</b>		
Aortenklappe	2 (40 %)	9 (32 %)
Mitralklappe	0	11 (39 %)
Trikuspidalklappe	0	1 (4 %)
Keine	3 (60 %)	7 (25 %)
<b>Klappentyp</b>		
Nativ	3 (60 %)	20 (71 %)
Herzklappenprothese	2 (40 %)	8 (29 %)
<b>Ejektionsfraktion [%]</b>		
EF $\geq$ 55	4 (80 %)	22 (78 %)
30 < EF < 55	1 (20 %)	5 (18 %)
EF $\leq$ 30	0	1 (4 %)
<b>Vegetationsgröße [mm]</b>		
$\leq$ 10	1 (20 %)	4 (14 %)
> 10 und < 30	0	12 (43 %)
$\geq$ 30	0	0
Keine/Nicht gemessen	4 (80 %)	12 (43 %)
<b>Stattgehabter Schlaganfall</b>		
Ja	1 (20 %)	4 (14 %)
Nein	4 (80 %)	24 (86 %)
<b>Blutkultur</b>		
Positiv	1 (20 %)	17 (61 %)
Negativ	4 (80 %)	11 (39 %)

Tabelle 1: Patientendaten n (%)

### 4.1.2 Mikrobiologische Ergebnisse

Bei den 17 Patienten mit einer festgestellten Endokarditis wurden im Rahmen der Diagnostik Blutkulturen abgenommen, in denen in 76,5 % der Fälle Erreger nachgewiesen werden konnten. Die folgende Tabelle präsentiert die Zahl der unterschiedlichen in den positiven Kulturen nachgewiesenen Keime, wobei die fettgedruckten Erreger typisch für IE sind und zu den DUKE-Hauptkriterien zählen.

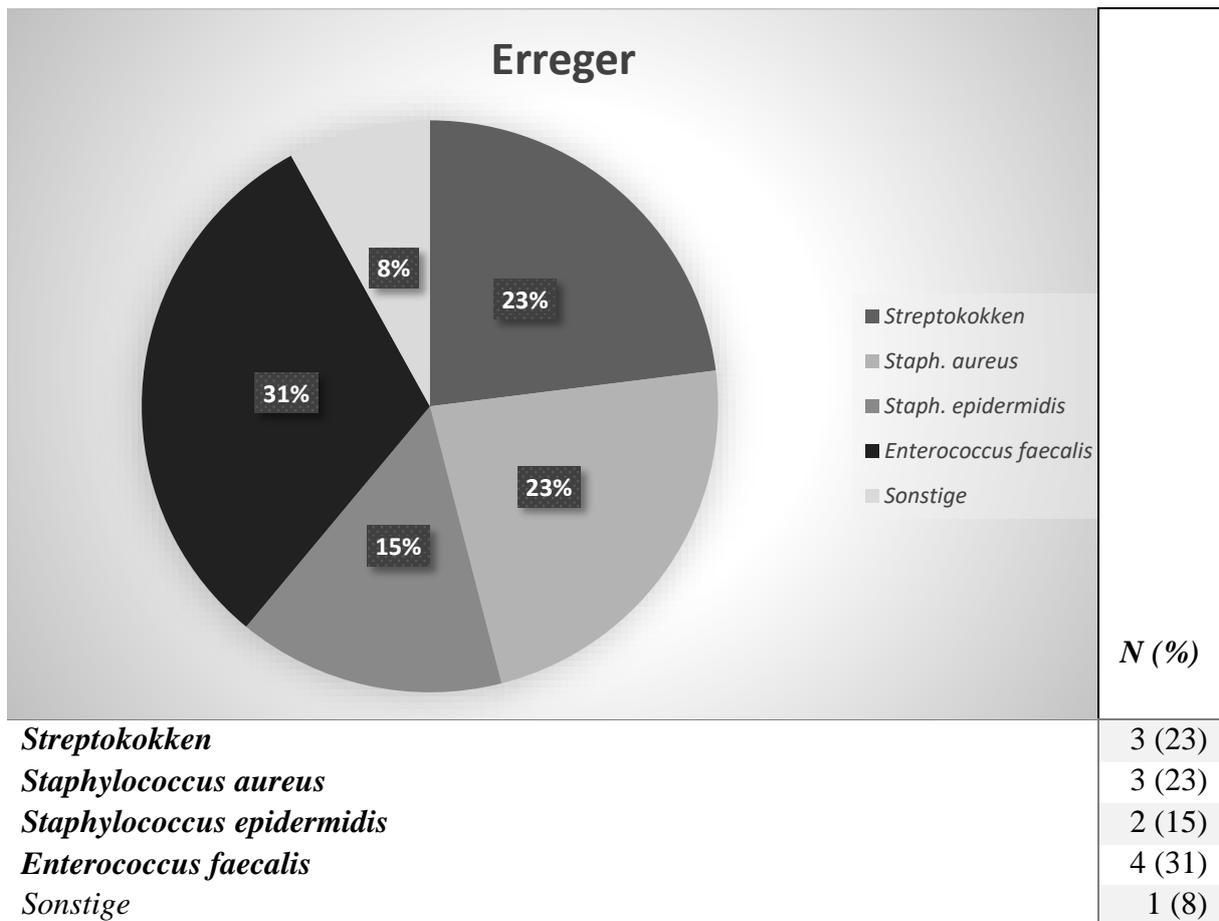


Tabelle 2: Übersicht der in Blutkulturen gefundenen Erreger angegeben als n (%)

### 4.2 Reliabilität des Testverfahrens

Um die Reliabilität der verwendeten diagnostischen Technik zu ermitteln, wurde in SPSS eine Kreuztabelle erstellt und der Cohens-Kappa Wert bestimmt. Darüber war es möglich, den Zusammenhang und die Übereinstimmung zwischen den gemessenen Mikroemboliesignalen und dem letztendlichen Auftreten einer Endokarditis zu testen. Für ein aussagekräftigeres

Ergebnis wurde dabei auf eine Unterscheidung zwischen infektiöser und nicht-infektiöser Endokarditis verzichtet. Jedoch handelt es sich bei der untersuchten Patientenzahl von 33 um eine sehr geringe Stoffmenge, weshalb die nachfolgenden statistischen Ergebnisse eine eingeschränkte Aussagekraft besitzen.

			Endokarditis		Total
			nein	ja	
MES	nein	Count	13	15	28
		% within MES	46,4 %	53,6 %	100,0 %
		% within IE nach Duke-Kriterien	81,2 %	88,2 %	84,8 %
	ja	Count	3	2	5
		% within MES	60,0 %	40,0 %	100,0 %
		% within IE nach Duke-Kriterien	18,8 %	11,8 %	15,2 %
Total		Count	16	17	33
		% within MES	48,5 %	51,5 %	100,0 %
		% within IE nach Duke-Kriterien	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 3: Zusammenhang MES und Endokarditis

Der aus Tabelle 3 errechnete Wert für den Übereinstimmungsfaktor Kappa ergibt -0,068, was einer schlechten Übereinstimmung (siehe Tabelle 12) entspricht. Die Sensitivität des verwendeten diagnostischen Mittels beläuft sich auf 11,8 %, die Spezifität auf 81 %. Der positiv prädiktive Wert liegt bei 40 % und der negativ prädiktive Wert bei 46,4 %.

### 4.3 Einflüsse verschiedener Variablen

Im Folgenden wurden von den insgesamt 33 untersuchten Patienten die 17, bei denen sich erst nach der duplexsonographischen Untersuchung die endgültige Diagnose einer Endokarditis bestätigte, hinsichtlich eventueller Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern genauer beurteilt.

Die Auswertung erfolgte mittels des Chi-Quadrat Tests bei SPSS. Bei mindestens einer Zelhäufigkeit kleiner gleich fünf wurde der exakte Test nach Fisher angewandt. Sowohl die Patienten mit einer infektiösen Endokarditis nach Duke-Kriterien als auch die beiden Patienten, bei welchen sich letztendlich die Diagnose einer nicht-infektiösen Endokarditis ergab, wurden

in die folgenden Auswertungen mit eingeschlossen. Da nur bei einem Patienten mit IE MES detektiert wurden, sollten die übrigen Patienten dennoch in die folgenden Auswertungen miteinbezogen werden, um die Stoffmenge nicht weiter zu verringern. Bei allen folgenden statistischen Auswertungen galt ein p-Wert von  $< 0,05$ .

#### 4.3.1 Einfluss vorbestehender antibiotischer Therapie

Da ein Großteil der Patienten mit Endokarditis vor der Krankenhausaufnahme bereits mit Antibiotika behandelt wurde, folgte nunmehr eine Differenzierung in zwei Gruppen je nach Dauer der antibiotischen Therapie im Vorfeld. Dabei wurde unterschieden zwischen einer Dauer der Behandlung  $\leq 72$ h und  $> 72$ h bis zum Untersuchungszeitpunkt.

		Antibiotische Anbehandlung		Total	
		$\leq 72$ h	$> 72$ h		
MES	nein	Count	3	12	15
		% within MES	20,0 %	80,0 %	100,0 %
		% within Antibiotische Anbehandlung	100,0 %	85,7 %	88,2 %
	ja	Count	0	2	2
		% within MES	0,0 %	100,0 %	100,0 %
		% within Antibiotische Anbehandlung	0,0 %	14,3 %	11,8 %
Total	Count	3	14	17	
	% within MES	17,6 %	82,4 %	100,0 %	
	% within Antibiotische Anbehandlung	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen Auftreten von MES und vorbestehender antibiotischer Behandlung

Der Signifikanzwert des Fisher's Exact Tests, der sich hieraus ergab, lag bei 0,669 und war somit per definitionem nicht signifikant.

#### 4.3.2 Einfluss vorbestehender Thrombozytenaggregationshemmung

Bereits vor Aufnahme in das Krankenhaus erhielten von den 17 Patienten mit Endokarditis acht (47,1 %) eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS).

			<b>Vorbestehende antithrombotische Behandlung</b>		Total
			nein	ja	
<b>MES</b>	nein	Count	8	7	15
		% within MES	53,3 %	46,7 %	100,0 %
		% within Vorbestehende antithrombotische Behandlung	88,9 %	87,5 %	88,2 %
	ja	Count	1	1	2
		% within MES	50,0 %	50,0 %	100,0 %
		% within Vorbestehende antithrombotische Behandlung	11,1 %	12,5 %	11,8 %
Total	Count	9	8	17	
	% within MES	52,9 %	47,1 %	100,0 %	
	% within Vorbestehende antithrombotische Behandlung	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen MES und vorbestehender antithrombotischer Behandlung

Der zugehörige Signifikanzwert lag hier bei 0,735 und war somit nicht signifikant.

#### 4.3.3 Einfluss vorbestehender Antikoagulation

Außerdem bestand bei drei (17,7 %) der 17 Patienten mit Endokarditis bereits vor Aufnahme eine Medikation mit einem Antikoagulans. Ein Patient erhielt dabei Marcumar, die anderen beiden ein Heparinderivat.

			<b>Vorbestehende Antikoagulation</b>		Total
			nein	ja	
<b>MES</b>	nein	Count	12	3	15
		% within MES	80,0 %	20,0 %	100,0 %
		% within Vorbestehende Antikoagulation	85,7 %	100,0 %	88,2 %
	ja	Count	2	0	2
		% within MES	100,0 %	0,0 %	100,0 %
		% within Vorbestehende Antikoagulation	14,3 %	0,0 %	11,8 %
Total	Count	14	3	17	
	% within MES	82,4 %	17,6 %	100,0 %	

	% within Vorbestehende Antikoagulation	100,0 %	100,0 %	100,0 %
--	----------------------------------------	---------	---------	---------

Tabelle 6: Zusammenhang MES und vorbestehender Antikoagulation

Hier ergab sich ein p-Wert mittels des Fisher's Exact Tests von 0,669, der sich somit als nicht signifikant erwies.

#### 4.3.4 Einfluss der Dauer zwischen Aufnahmezeitpunkt bis Untersuchungszeitpunkt

Ziel war es, die Patienten schnellstmöglich nach Aufnahme im Krankenhaus mittels TCD zu untersuchen. Da jedoch bei manchen Patienten erst im Laufe des Aufenthaltes der Verdacht auf eine bestehende Endokarditis aufkam bzw. eine gewisse Zeit verstrich, bis die Information erfolgte, dass ein zur Studie passender Patient in die Klinik aufgenommen wurde, dauerte es im Durchschnitt acht Tage vom Tag der Aufnahme bis zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns. Ursprünglich sollten die Patienten möglichst innerhalb von 72 h nach Aufnahme untersucht werden, was aus den oben genannten Gründen nur bedingt möglich war. Für die Auswertung wurden demnach zwei Gruppen erstellt, wobei die eine Gruppe der Probanden innerhalb 72 h nach Aufnahme in die Klinik (n = 12) und die andere nach Ablauf von 72 h (n = 21) untersucht wurde.

			Dauer bis zur Untersuchung		Total
			> 72h	≤ 72h	
MES	nein	Count	6	9	15
		% within MES	40,0 %	60,0 %	100,0 %
		% within Dauer bis zur Untersuchung	85,7 %	90,0 %	88,2 %
	ja	Count	1	1	2
		% within MES	50,0 %	50,0 %	100,0 %
		% within Dauer bis zur Untersuchung	14,3 %	10,0 %	11,8 %
Total		Count	7	10	17
		% within MES	41,2 %	58,8 %	100,0 %
		% within Dauer bis zur Untersuchung	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 7: Abhängigkeit zwischen Auftreten von MES und der Zeitdauer zwischen Aufnahme und US

Der Signifikanzwert lag bei 0,669 und wies somit keine Signifikanz auf.

### 4.3.5 Zusammenhang zwischen Auftreten von MES und Stroke

Bei einem Patienten trat im Verlauf der Endokarditis, in diesem Fall einer thrombotischen nicht-infektiösen Endokarditis, ein Schlaganfall auf, bei den übrigen 16, die an Endokarditis erkrankt waren, nicht.

			Stroke		Total
			nein	ja	
<b>MES</b>	nein	Count	15	0	15
		% within MES	100,0 %	0,0 %	100,0 %
		% within Stroke	93,8 %	0,0 %	88,2 %
	ja	Count	1	1	2
		% within MES	50,0 %	50,0 %	100,0 %
		% within Stroke	6,2 %	100,0 %	11,8 %
Total		Count	16	1	17
		% within MES	94,1 %	5,9 %	100,0 %
		% within Stroke	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 8: Zusammenhang MES und Auftreten eines ischämischen Insults

p-Wert des Fisher's Exact Test ist 0,118 und somit nicht signifikant.

### 4.4 Auswertung der retrospektiv eingeschlossenen Patienten

Die im Folgenden betrachteten Patienten wurden retrospektiv begutachtet. Sie befanden sich im Zeitraum von 2015-2019 in Behandlung im Bezirksklinikum Regensburg. Dort erhielten sie aufgrund des Verdachtes auf Endokarditis eine TCD-Untersuchung, jedoch nicht nur wie in der eigentlichen Arbeit selbstständig durchgeführten Duplexsonographie mithilfe eines tragbaren Ultraschallgerätes, sondern zum Teil auch unter Anwendung eines sogenannten TCD-Holter. Die Dauer der Untersuchungen betrug dabei zwischen 4-60 Minuten. Wurden bereits nach wenigen Minuten Mikroemboliesignale gemessen, konnte die Untersuchung frühzeitig beendet werden. Andernfalls wurde die Mikroemboliedetektion durchgehend 60 Minuten lang durchgeführt. Gemessen wurden wie in der oben beschriebenen Studie Mikroembolien in der A. cerebri media.

Tabelle 9 soll einen kurzen Überblick über die allgemeinen Daten der Messungen geben. Unter den acht Probanden betrug das Durchschnittsalter  $57 \pm 20$  Jahre, wobei vier davon weiblich (50 %) und vier männlich (50 %) waren.

	<b>MES-positiv</b> (n = 7)	<b>MES-negativ</b> (n = 1)
<b>Endokarditis</b>		
Infektiös	5 (71,4 %)	0
Nicht-infektiös	2 (28,6 %)	0
Keine	0	1 (100 %)
<b>Stroke</b>		
Ja	5 (71,4 %)	1 (100 %)
Nein	2 (28,6 %)	0
<b>Dauer der Untersuchung [min]</b>		
< 60	5 (71,4 %)	0
60	2 (28,6 %)	1 (100 %)
<b>Art der Untersuchung</b>		
Automatisiert (TCD-Holter)	2 (28,6 %)	1 (100 %)
Handgehalten	5 (71,4 %)	0

Tabelle 9: Allgemeine Daten der retrospektiv eingeschlossenen Patienten

Wie auch in der vorhergehenden Auswertung soll das Maß der Übereinstimmung von durchgeführter Mikroemboliedetektion und einer letztendlich vorliegenden Endokarditis analysiert werden. Dabei wurden die Patienten mit einer nicht-infektiösen Endokarditis und die mit einer infektiösen Endokarditis zusammengefasst untersucht.

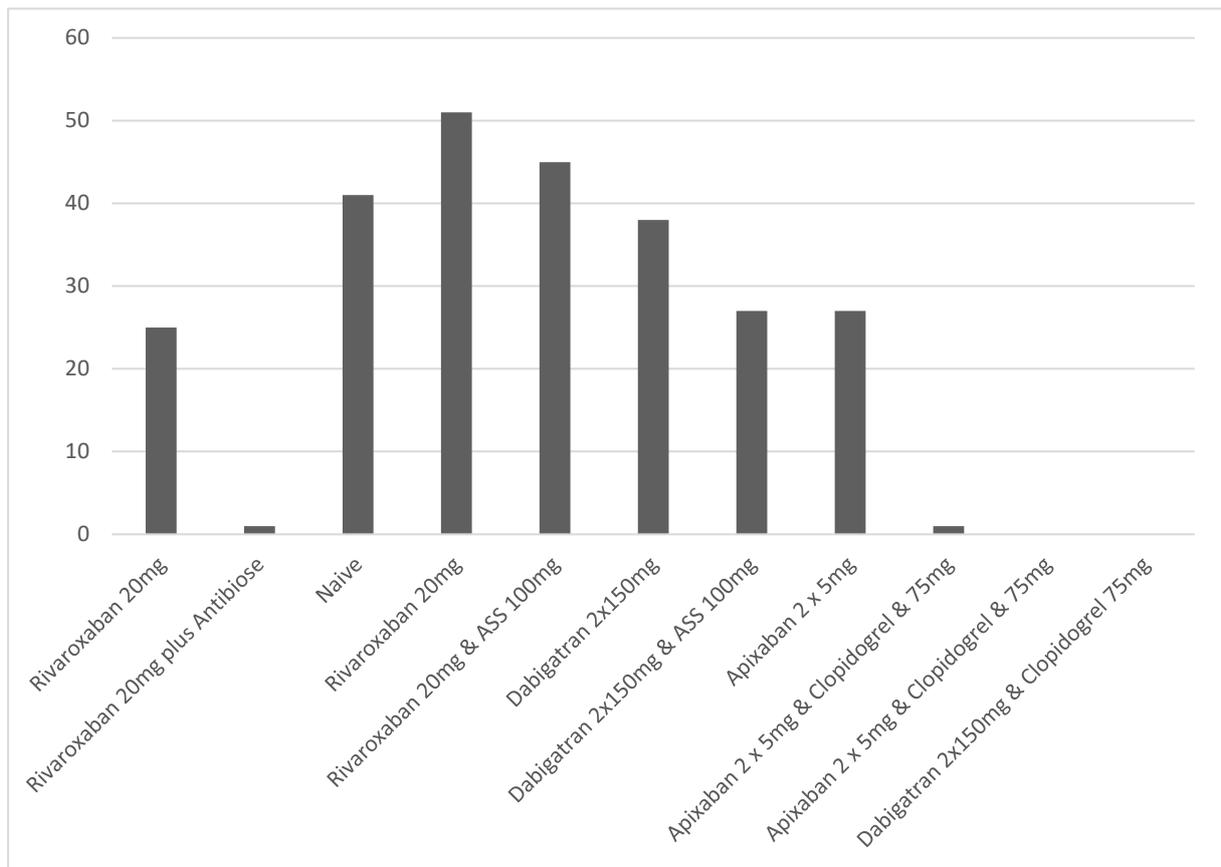
			<b>IE</b>		Total
			nein	ja	
<b>MES</b>	nein	Count	1	0	1
		% within MES	100,0 %	0,0 %	100,0 %
		% within IE	100,0 %	0,0 %	12,5 %
	ja	Count	0	7	7
		% within MES	0,0 %	100,0 %	100,0 %
		% within IE	0,0 %	100,0 %	87,5 %
Total		Count	1	7	8
		% within MES	12,5 %	87,5 %	100,0 %
		% within IE	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 10: Zusammenhang MES und IE

Der errechnete Wert für Kappa liegt bei 1,0. Somit besteht eine sehr gute Übereinstimmung zwischen dem durchgeführten Test und dem tatsächlichen Vorliegen der Erkrankung Endokarditis vor.

#### **4.4.1 Einfluss von Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung**

Bei einer der acht retrospektiv eingeschlossenen Patienten wurde der Einfluss der zum jeweiligen Zeitpunkt gegebenen Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung auf die gemessene Zahl der Mikroembolien mittels mehrfacher Mikroemboliedetektionen verfolgt. Die 45-jährige Patientin zeigte im Rahmen einer nicht-infektiösen Endokarditis rezidivierende zerebrale Mikroembolien bei Zustand nach rezidivierender TIAs, einer punktförmigen Ischämie rechts-zerebellär im März 2019 sowie Zustand nach Lungenembolie beidseits und proximaler Beinvenenthrombose links im Dezember 2015. Seitdem erhielt die Patientin verschiedene Medikamente zur Antikoagulation, zum Teil in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antibiose. Im Anschluss an jede medikamentöse Umstellung wurde zur Kontrolle eine Doppleruntersuchung vorgenommen. Unter dem Einfluss von Apixaban 2 x 5 mg plus Clopidogrel 75 mg war bei der Patientin zunächst nur noch ein mikroembolisches Signal zu detektieren, bei der anschließenden Messung keines mehr. Aufgrund von auftretenden Nebenwirkungen seit der Behandlung mit Apixaban, u. a. morgendlichen Gliederschmerzen und Lymphödembildung, wurde eine Umstellung auf Dabigatran 2 x 150 mg plus Clopidogrel vorgenommen, woraufhin sich die Beschwerden besserten. Zudem wurden darunter ebenso keine MES mehr detektiert. Im folgenden Diagramm sind die jeweiligen Medikamente und die entsprechende gemessene Zahl der MES dargestellt. Wie diesem zu entnehmen ist, traten unter alleiniger Antikoagulation (zunächst Rivaroxaban, dann Apixaban) zahlreiche Mikroembolien auf. Auch bei dem Versuch der Kombination mit ASS als Thrombozytenaggregationshemmer konnten die MES kaum reduziert werden. Erst bei Hinzunahme von Clopidogrel zeigte sich eine drastische Reduktion der Mikroembolien, bis letztendlich kein einziges Signal mehr detektiert werden konnte. Der Verlauf der gemessenen MES je nach gegebener Medikation wird in Tabelle 11 dargestellt.



*Tabelle 11: Zahl der gemessenen Mikroemboliesignale unter der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung*

## **5. Diskussion**

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob die Mikroemboliedetektion als Kriterium der Emboliegität die Verdachtsdiagnose einer Endokarditis stützen und ob dabei eine kurze zehnminütige Untersuchung mit einem üblichen mobilen Farbduplexgerät ausreicht, um ein schnelles und sicheres Ergebnis hervorbringen zu können.

### **5.1 Zusammenhang Endokarditis und Schlaganfall**

Von den 17 untersuchten Patienten mit einer Endokarditis erlitt ein Patient im Rahmen der Erkrankung einen ischämischen Schlaganfall. Dabei muss erwähnt werden, dass dieser Patient an keiner infektiösen, sondern an einer thrombotischen Endokarditis litt. Bei ihm wurden im Rahmen der TCD-Untersuchung zuvor Mikroemboliesignale festgestellt. Das Ergebnis zeigt jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Endokarditis und neurologischen Komplikationen.

In der Literatur wird in verschiedenen Studien eben dieser Zusammenhang zwischen dem Auftreten von neurologischen Komplikationen wie zerebralen Mikroembolien oder einem Schlaganfall und dem Vorhandensein einer Endokarditis – infektiöser und nicht-infektiöser Genese – genauer beleuchtet.

So untersuchten Merkler et al. das Risiko des Auftretens eines Schlaganfalls im Rahmen einer infektiösen Endokarditis. Sie stellten fest, dass in einem Zeitraum von 12 Monaten 82,5 % ihrer in die Studie eingeschlossenen Patienten mit IE einen ischämischen Schlaganfall, 13,7 % einen hämorrhagischen Schlaganfall und 3,8 % einen kombinierten ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall erlitten. Dabei war das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls am höchsten im Monat nach der Diagnose der IE mit einer absoluten Risikoerhöhung von 7,6 % und einer Odds Ratio (OR) von 80,9. Die Stichprobengröße belief sich dabei auf 17.926 retrospektiv erfasste Patienten mit IE, wobei 2.275 im genannten Zeitraum einen Schlaganfall aufwiesen [24].

Roldan et al. untersuchten dagegen, ob bei Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses (SLE) eine Libman-Sacks-Endokarditis, eine Form der nicht-infektiösen Endokarditis bei SLE, einen pathogenetischen Faktor für das Auftreten von neurovaskulären Ereignissen darstellt. Dabei wurde eine Gruppe SLE-Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen mit einer Gruppe SLE-Patienten ohne derartige Symptome verglichen. Die erste

Gruppe zeigte ein höheres Aufkommen an Klappenvegetationen sowie zweieinhalb mal häufiger zerebrale Mikroembolien [30].

## **5.2 Diagnostik der Endokarditis**

### **5.2.1 Bildgebende Mittel**

Bisher verwendete neue Bildgebungstechniken weisen jeweils verschiedene Kontraindikationen oder Limitationen auf. Zum Beispiel wird für die Multislice CT iodhaltiges Kontrastmittel über einen intravenösen Zugang benötigt, sodass diese Art der Untersuchung bei Patienten mit Niereninsuffizienzen oder einer Iodallergie nicht durchgeführt werden kann. Eine MRT kann aufgrund des magnetischen Feldes nicht bei Patienten mit bestimmten Herzschrittmachern oder anderen implantierbaren elektronischen Geräten verwendet werden. Darüber hinaus hat es eine wesentlich geringere Auflösung als eine Multislice CT und ist weitaus zeitintensiver. Auch die 18F-FDG PET-CT bringt die zentrale Limitation mit sich, dass infektiöse Embolien im Gehirn aufgrund des hohen Glucosestoffwechsels im Hirngewebe nicht erfasst werden können. Ebenfalls können falsch positive Ergebnisse nach Operationen auftreten aufgrund operativer Entzündungsprozesse, bei denen FDG angereichert wird. Die SPECT/CT birgt zudem häufig falsch positive oder negative Ergebnisse und ist verglichen mit der FDG PET-CT weniger hochauflösend und weitaus zeitintensiver [2].

Auch der für die Diagnose einer IE verwendete Goldstandard – das TEE – bringt gewisse Nachteile mit sich. Da diese Methode aufgrund des Zugangswegs über den Ösophagus semiinvasiv ist, können gewisse Komplikationen auftreten. Zwar ist das Risiko sehr gering, aber Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, Bronchospasmen oder sogar Ösophagusperforationen wurden in der Vergangenheit bereits beschrieben. Kontraindikationen dieser Untersuchung stellen außerdem bestehende Ösophagusdivertikel, -varizen oder -tumore dar. Zudem ist eine TEE sehr unangenehm für die Patienten, da sie bei vollem Bewusstsein durchgeführt wird [26].

In Anbetracht der soeben zusammengefassten Komplikationen, Kontraindikationen oder Unannehmlichkeiten der bisher verwendeten Techniken im Rahmen der Diagnosestellung einer Endokarditis, wäre die Methode der Mikroemboliedetektion mittels transkranieller Duplexsonographie als sogenannter Bedside-Test mit nur zehn Minuten Dauer eine für den Patienten sehr bequeme und vor allem schnellere Alternative, sobald der Verdacht auf eine IE vorliegt.

### **5.2.2 Erregersuche**

Wie in den aktuellen ESC Guidelines zur infektiösen Endokarditis bestätigt sich auch in dieser Arbeit, dass zu einem gewissen Prozentsatz kein zugrundeliegender Erreger über Blutkulturen ermittelt werden kann. Dies ist bei bis zu 31 % der Patienten mit IE der Fall [12]. Es existieren diverse Ursachen für einen fehlenden Erregernachweis. Ein häufiger Grund sind vorzeitig verabreichte Antibiotika, bevor Blutkulturen abgenommen wurden, was das Ergebnis dieser Kulturen verfälschen oder zunichtemachen kann. Darüber hinaus kann eine blutkulturnegative IE auftreten, wenn es sich bei dem Erreger um einen Pilz oder spezielle Bakterien handelt, die nur auf bestimmten Medien oder sehr langsam wachsen [12].

Im vorliegenden Fall war es bei 23,5 % der untersuchten Patienten mit IE nicht möglich, einen Erreger nachzuweisen. Um künftig negative Erregernachweise einzugrenzen, sollte möglichst stets darauf geachtet werden, Blutkulturen vor Beginn einer Antibiotikagabe abzunehmen.

Wurde ein Erreger in Blutkulturen festgestellt, so handelte es sich, entsprechend der vorhandenen Literatur, meist um die typischen Erreger einer Endokarditis: Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken [12, 15].

### **5.3 Mikroemboliedetektion bei infektiöser Endokarditis**

Bei der Auswertung im Ergebnisteil wurde aufgrund der ansonsten zu geringen Stichprobenmenge nicht zwischen infektiöser und nicht-infektiöser Endokarditis unterschieden. Im Folgenden soll genauer auf die Patienten mit einer infektiösen Endokarditis eingegangen werden. Unter diesen 15 Patienten mit IE wurden in einem Fall bei der Mikroemboliedetektion MES detektiert (6,7 %), bei den übrigen ergaben sich nach zehn Minuten Untersuchungszeit keinerlei Auffälligkeiten.

In der verfügbaren Literatur wurde häufig ebenfalls die Technik der TCD genutzt, um Mikroembolien im Rahmen einer infektiösen Endokarditis zu detektieren, jedoch mit unterschiedlichen Zielsetzungen.

Lepur et al. führten TCD-Untersuchungen durch, um zu ermitteln, ob bei Patienten mit infektiöser Endokarditis und gleichzeitigem Auftreten von MES vermehrt neurologische Komplikationen auftreten. Sie nutzten die TCD-Untersuchung bei 30 Patienten, von denen 12 MES aufwiesen. Bei 83,3 % der MES-positiven Patienten und bei 33,3 % der MES-negativen traten neurologische Erscheinungen auf ( $p = 0,021$ ). Dabei wandten sie eine Variante

der TCD an, bei der zwei 2-MHz Sonden an beiden Schläfen des Patienten fixiert, sodass beide Ae. cerebri mediae gleichzeitig für 60 Minuten beschallt wurden. Die Sensitivität der Technik belief sich hier auf 83,3 % und die Spezifität auf 85,7 %. Der positiv prädiktive Wert lag bei 83,3 % [20].

Sliwka et al. untersuchten 100 Patienten mit potentiellen kardialen embolischen Quellen (mittels TTE oder TEE bestätigt) per TCD. Darunter befanden sich fünf Patienten, die an einer infektiösen Endokarditis erkrankt waren. Die gesunde Kontrollgruppe umfasste 15 Patienten. Sie verwendeten die TCD für 30 Minuten und schallten dabei nur die linke MCA. Im Ergebnis wiesen die 15 gesunden Probanden keine MES auf, 36 der 100 erkrankten Patienten dagegen schon. Die Patienten mit IE zeigten einen nicht-signifikanten Trend zu höherem MES-Aufkommen ( $p = 0,064$ ). Sliwka et al. vermuteten, dass mehr MES detektiert worden wären, hätte man eine bilaterale Untersuchung vorgenommen. Dann wären statistisch signifikante Ergebnisse bei gleichzeitiger Vergrößerung der Stoffmengengruppe eher zu erwarten gewesen [31].

Georgiadis et al. begutachteten 300 Patienten mit kardialen Erkrankungen (darunter sieben mit IE), 100 mit einer Erkrankung an der A. carotis als potentielle Emboliequelle und 100 gesunde Probanden mithilfe der TCD. Dabei untersuchten sie entweder beidseitig oder nur eine A. cerebri media für 30 Minuten. 23 % der Patienten mit nativen kardioembolischen Läsionen zeigten MES, wobei wiederum die Patienten mit IE das häufigste Auftreten von MES aufwiesen (43 %). Die ermittelten Werte der Spezifität und Sensitivität der MES Detektion, um Patienten mit potentiellen embolischen Erkrankungen zu identifizieren, lagen bei 95 % und 31,3 %. Die weitaus höhere Spezifität im Vergleich zur Sensitivität wird auch in der vorliegenden Dissertation bestätigt (11,8 % vs. 81 %) [10].

Werden die Ergebnisse der Literatur mit denen dieser Dissertation verglichen, lässt sich als großer Unterschied die variierende Untersuchungsdauer feststellen. Während in den anderen Arbeiten die TCD in einem Zeitraum von 30 bis 60 Minuten durchgeführt wurde, belief sich die Untersuchungszeit in dieser Doktorarbeit lediglich auf 10 Minuten.

Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es zu testen, ob bei Patienten mit V. a. IE diese Technik auch über einen kurzen Zeitraum von Nutzen sein könnte. Eine mögliche Erweiterung der aktuell verwendeten Untersuchungszeit von zehn Minuten könnte als sinnvoll erachtet werden, um eine größere Zahl an MES zu erhalten und letztendlich doch auf eine IE schließen zu können.

## **5.4 Mikroemboliedetektion bei nicht-bakterieller thrombotischer Endokarditis**

Bei der hier durchgeführten Untersuchung ließen sich bei den beiden Patienten mit einer nicht-bakteriellen thrombotischen Endokarditis (NBTE) in einem Fall MES, im anderen dagegen keine ausmachen (50 %).

Im Gegensatz zur infektiösen Endokarditis, bei der in den neuesten Studien immer mehr der Nutzen der TCD für die Detektion von Mikroemboliesignalen untersucht wird, lässt sich im Vergleich zur NBTE verhältnismäßig wenig Literatur finden.

In einer Studie von Roldan et al. wurde unter anderem eine transkraniale Doppleruntersuchung an Patienten mit SLE vorgenommen, um herauszufinden, ob bei dieser Erkrankung eine vorliegende Libman-Sacks-Endokarditis als Risikofaktor für die Entstehung von zerebrovaskulären Komplikationen angesehen werden kann. Sie führten dazu den Ultraschall für 90 Minuten an beiden Ae. cerebri mediae durch. Dabei fanden sie in der Patientengruppe mit SLE aber ohne vorhandene neurologische Symptome bei 20 % MES und in der Gruppe mit SLE und gleichzeitig aufgetretenen neurologischen Symptomen bei 27 % MES. In der gesunden Kontrollgruppe traten keinerlei MES auf. Um das Ergebnis zu verifizieren, wurden alle SLE-Erkrankten aufgeteilt in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne Vegetationen an den Herzklappen. Dabei wies die erstgenannte Gruppe dreimal so viele zerebrale MES auf wie die zweite. Die Patienten mit Vegetationen und Mikroembolien wiederum zeigten mehr Schlaganfall- bzw. TIA-Ereignisse ( $p \leq 0,03$ ) [30].

Wie aus dem vorangegangenen Beispiel ersichtlich, tritt auch in der Gruppe der Patienten mit nicht-bakterieller thrombotischer Endokarditis ein erhöhtes Vorkommen von MES auf mit einem entsprechend erhöhtem Risiko, einen ischämischen Insult oder weitere neurologische Komplikationen zu entwickeln. Dies kann in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, was jedoch unter anderem einer verminderten Aussagekraft geschuldet ist, da es sich bei der Anzahl von zwei Patienten mit einer nicht-infektiösen Endokarditis nicht um eine repräsentative Stoffmenge handelt. Genauere Aussagen könnten daher erst gemacht werden, wenn die gleiche Untersuchung bei einer höheren Zahl eingeschlossener Patienten durchgeführt werden würde.

In Hinblick auf Punkt 6.3 und 6.4 und der dort erwähnten Studien lässt sich zusammenfassend sagen, dass bei vorhandenen Mikroembolien von einer potentiellen Gefahr zerebraler Komplikationen ausgegangen werden kann. Hier erweist sich die TCD, wie aus der verfügbaren Literatur hervorgeht, sowohl bei einer IE als auch bei einer NBTE als probates Mittel zur

Mikroemboliedetektion im klinischen Alltag. Weitere Studien mit angepassten Variablen hinsichtlich der Dauer der Untersuchung, des Zeitpunkts und Uni-/Bilateralität der Arterien vorausgesetzt.

## **5.5 Zusammenhang Antibiose und MES**

Eine weitere Ursache, weshalb kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer IE und dem Auftreten von MES nachgewiesen werden konnte, könnte in der Antibiotikagabe begründet sein. Viele Patienten erhielten bereits im Vorfeld vor ihrer Untersuchung eine Antibiotikatherapie entweder im Rahmen der ersten Vorstellung des jeweiligen Patienten beim Hausarzt oder in einem externen Krankenhaus bzw. auch direkt bei Ankunft im Krankenhaus nach Abnahme der Blutkulturen. Um eine ausreichend zu untersuchende Menge an Patienten zu erhalten, wurden diese zur Auswertung in 2 Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 erhielt entweder keine Antibiotikatherapie vorab oder maximal für die Dauer von 72 h, Gruppe 2 dagegen wurde bereits über 72 h lang antibiotisch behandelt. Ziel war es, zu untersuchen, ob bei nicht vorhandener oder nur kurzzeitig gegebener Antibiotikatherapie mehr MES detektiert werden als nach einem längeren Zeitraum der Antibiosegabe. Im vorliegenden Fall ergab sich keine eindeutige Signifikanz ( $p = 0,669$ ).

Dickerman et al. befassten sich in einer Studie mit dem Zusammenhang zwischen dem Beginn einer antibiotischen Therapie und dem Auftreten von Schlaganfällen und zeigten, dass das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, mit dem Start einer effektiven Antibiose rapide abfällt. Der Tag, an dem die häufigsten Schlaganfälle auftraten, war Tag „0“ der Antibiotikagabe. Wie in Abbildung 3 zu sehen, betrug die Schlaganfallrate in der ersten Woche der Antibiotikagabe 4,82 pro 1.000 Patienten, in der zweiten Woche 1,71/1.000, was einer Reduktion von 65 % entspricht ( $p < 0,001$ ). Die Rate fiel mit fortgesetzter Therapie [6].

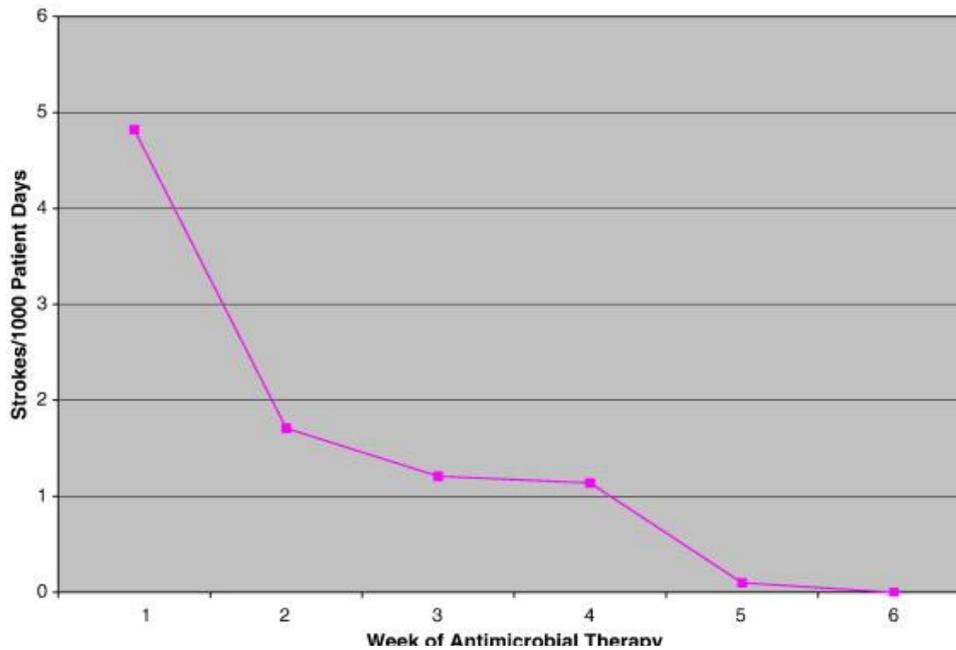


Abbildung 3: Zahl der aufgetretenen Schlaganfälle nach Beginn der Antibiotikagabe. Die y-Achse gibt die Zahl der Schlaganfälle pro 1.000 Patienten an, die x-Achse wie viele Wochen bereits Antibiotika gegeben wurden (In Anlehnung an Dickerman et al., 2007)

## 5.6 Zusammenhang Blutgerinnung und MES

Eine Vielzahl der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten erhielten bereits vor Beginn der Erkrankung Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS, eine Antikoagulation oder beides kombiniert. Anhand der Wirkung dieser Medikamente sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen deren Gabe und dem Auftreten von Mikroembolien zu sehen ist. Sowohl bei den Patienten, die eine antithrombotische Behandlung erhielten, als auch bei denen, die Antikoagulanzen zu sich nahmen, ergab sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,735$  bzw.  $p = 0,669$ ).

So zeigte sich auch bei Georgiadis et al. keine Assoziation zwischen Mikroemboliesignalen und der Dauer und Intensität einer Antikoagulation. Genauere Zahlen sind nicht einsehbar [9].

Sliwka et al. beschrieben in ihrer Arbeit, dass trotz einer therapeutischen Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung, bei 50 % weiterhin MES detektiert werden konnten [31].

Im Gegensatz dazu ließen Siebler et al. anhand einer 45-jährigen Patientin mit einem Infarkt im Versorgungsbereich der A. cerebri anterior links regelmäßig ein TCD-Monitoring von zwei unabhängigen Untersuchern für mindestens eine Stunde laufen, wobei 10-15 MES detektiert wurden. Ab Tag 3 bis Tag 14 nach dem Infarktgeschehen erhielt die Patientin intravenös Heparin mit zwei Unterbrechungen. Sie nahm während dieser Zeit keine weiteren antikoagulative oder thrombozytenaggregationshemmenden Medikamente zu sich. Als

daraufhin die mittlere Mikroemboliesignalrate während der Phasen mit und ohne Antikoagulation verglichen wurde, präsentierte sich ein eindeutig signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von MES mit einem p-Wert von  $< 0,001$  [22].

Wong et al. publizierten dagegen eine CLAIR-Studie bezüglich der Fragestellung, ob eine Kombitherapie mit Clopidogrel und ASS im Vergleich zu einer Monotherapie mit ASS eine Embolisation bei Patienten mit akuten zerebralen oder carotidalen Stenosen reduzieren kann. Es zeigte sich, dass eine Kombitherapie der beiden Thrombozytenaggregationshemmer die Zahl der gemessenen Mikroemboliesignaler effektiver vermindern kann als eine reine Monotherapie mit ASS. Jedoch konnte nicht bewiesen werden, dass die Reduktion der Embolisation zugleich zu einer Verminderung der Zahl der Schlaganfälle führte [34].

Auch Markus et al. suchten in ihrer CARESS-Studie bei Patienten mit symptomatischer Carotisstenose mittels TCD nach Mikroembolien und teilten diese dann zufällig in zwei Gruppen ein. Einer Gruppe wurde ebenfalls eine Kombination aus Clopidogrel und ASS und der anderen ausschließlich ASS verabreicht. Anschließend wurden an Tag 2 und 7 die TCD-Untersuchungen wiederholt. Die Auswertung zeigte auch in dieser Studie eine größere Reduktion der Mikroembolien in derjenigen Kohorte, die eine Kombination aus den zwei Medikamenten erhielten [23].

Werden die beiden zuletzt genannten Studien betrachtet, erscheint die Doppleruntersuchung durchaus als Möglichkeit, die Effektivität einer thrombozytenaggregationshemmenden Therapie zu beurteilen.

Wie in Tabelle 11 zu sehen ist, wurde auch im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit eine Patientin über einen längeren Zeitraum hinsichtlich des Auftretens von Mikroembolien im Rahmen einer nicht-infektiösen Endokarditis beobachtet und die Zahl der MES unter der zu dem jeweiligen Zeitpunkt bestehenden Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung gemessen. Erhielt die Patientin eine Monotherapie mit NOAK oder Acetylsalicylsäure, wurden weiterhin MES detektiert. Erst mit einer Kombinationstherapie aus NOAK und Clopidogrel konnten keine MES mehr gemessen werden.

Die Ergebnisse der letztgenannten Studien sowie des retrospektiven Teils der vorliegenden Dissertation legen den Versuch nahe, diese in zukünftigen Studien mit einer größeren Stoffmenge zu reproduzieren und verifizieren, um Patienten mit carotidalen oder kardioembolischen Quellen eine angemessene und effektive medikamentöse Therapie angedeihen zu lassen und somit das Risiko für zerebrale Komplikationen zu reduzieren.

## 5.7 Limitationen

Der in der vorliegenden Arbeit gemessene Übereinstimmungswert Kappa von -0,068 ergibt eine nicht ausreichend vorhandene Übereinstimmung zwischen dem Auftreten von Mikroembolien und dem Vorhandensein einer infektiösen Endokarditis. Die untenstehende Tabelle 12 zeigt die zugehörige Einteilung des Cohens Kappa-Wertes.

Kappa-Wert $\kappa$	Übereinstimmung
< 0	keine
0,10-0,40	schwache
0,41-0,60	deutliche
0,61-0,80	starke
0,81-1,0	fast vollständige

Tabelle 12: Kategorisierung von Cohens-Kappa-Werten (Quelle: In Anlehnung an Hedderich et al., 2020, S. 777)

In der Menge der retrospektiv aufgenommenen Patienten dagegen, bei denen mithilfe des TCD Holvers Mikroemboliesignale gemessen wurden, ergab sich ein Kappa-Wert von 1,0, was für eine deutliche Übereinstimmung zwischen dem Auftreten von Mikroembolien und dem Vorhandensein einer infektiösen Endokarditis spricht. Auch wenn es sich hierbei um eine sehr kleine Stoffmenge handelt, zeigt sich dort eine eindeutige Tendenz, dass bei Patienten mit Endokarditis mithilfe dieser Technik vermehrt Mikroemboliesignale gemessen werden können.

Ursachen für die fehlende Übereinstimmung sowie Limitationen des diagnostischen Verfahrens, sollen im Folgenden diskutiert und aufgezeigt werden.

### 5.7.1 Dauer der Untersuchung

Mehrere Arbeiten nutzten ebenfalls die Technik der TCD, um Mikroembolien zu detektieren. Unabhängig vom jeweiligen Hintergrund wurden unterschiedliche Zeiträume des Monitorings eingehalten, um MES zu messen. Diese rangierten zwischen 30 Minuten und 90 Minuten [10, 20].

Im Werk "Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie" von Diehl und Berlit wird empfohlen, dass eine Untersuchung mindestens eine Stunde dauern sollte, um stabile

Ergebnisse zu erhalten, ausgenommen bei Patienten, die bereits während dieser Stunde genügend MES aufwiesen, weshalb die Untersuchung dann vorzeitig beendet werden kann [7]. Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit bestand jedoch darin, zu testen, ob bei Patienten mit V. a. Endokarditis diese Technik auch bei kürzerer Dauer der Untersuchung von Nutzen sein kann. Eine potentielle Erweiterung der hier verwendeten Untersuchungszeit von 10 Minuten könnte sinnvoll sein, um mehr MES zu detektieren und letztendlich doch auf eine Endokarditis schließen zu können.

### **5.7.2 Stichprobengröße**

Da sich in der untersuchten Stichprobe lediglich 33 Patienten befanden, wovon 17 Patienten an einer Endokarditis litten (15 infektiös, 2 thrombotisch), ist diese Zahl der Probanden nicht repräsentativ genug, um eine eindeutige Schlussfolgerung auf die gesamte Bevölkerung zu ziehen. Auch andere Studien, die sich mit dem Auftreten von Mikroemboliesignalen im Rahmen einer Endokarditis beschäftigten, gaben die zu geringe Zahl an Probanden als einen limitierenden Faktor der Untersuchungen an [3, 11, 20]. Um diese Problematik in nachfolgenden Studien möglichst zu vermeiden, wäre es ratsam, beispielsweise die Dauer der Studie zu verlängern, um aufgrund der insgesamt geringen Prävalenz der Endokarditis mehr Patienten einschließen zu können. Darüber hinaus empfiehlt es sich, mehrere Krankenhäuser mit einer kardiologischen Station im Umkreis einzubeziehen, um zusätzlich die Chance auf eine größere Menge an Patienten zu erhöhen.

### **5.7.3 Zeitpunkt der Untersuchung**

Einen weiteren limitierenden Faktor stellt der Zeitpunkt der Untersuchung dar, der je nach Patient sehr variabel war. Im Mittel wurde ein Patient innerhalb von 25 Tagen ( $\pm 26,56$  SD) nach Symptombeginn und innerhalb von durchschnittlich acht Tagen ( $\pm 8,5$  SD) mittels farbkodierter Duplexsonographie untersucht. Ursachen für die zum Teil verzögerte Untersuchung waren, dass die Patienten häufig zunächst über ihren Hausarzt behandelt oder in ein externes Krankenhaus eingewiesen wurden, bevor letztendlich der Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis gestellt und die Verlegung in das Universitätsklinikum Regensburg bzw. Bezirksklinikum Regensburg veranlasst wurde.

Auch Georgiadis et al. führten in einer ihrer Untersuchungen innerhalb einer Gruppe von Patienten mit Herzklappenprothesen eine TCD-Untersuchung hinsichtlich der Anzahl

gemessener Mikroemboliesignale durch, wobei das Zeitintervall zwischen dem Symptomonset und der Ausführung des Ultraschalls bei  $16 \pm 6$  Monate lag. Sie stuften diesen langen Zeitabstand ebenfalls als Limitation der Studie ein [10].

## 6. Zusammenfassung

Eine gefürchtete Komplikation der Erkrankung Endokarditis, insbesondere der infektiösen Endokarditis, stellt die Emboliegenität dar. Es besteht ein hohes Risiko, im Verlauf dieser Krankheit, einen Schlaganfall zu erleiden, weshalb die Diagnose zeitnah gestellt werden sollte, um möglichst schnell und gezielt eine geeignete Therapie zu gewährleisten. Beim Verdacht auf eine Endokarditis stehen zur frühzeitigen Diagnostik verschiedene Techniken zur Verfügung, die jedoch zahlreiche Nachteile oder zeitliche Verzögerungen für den Patienten mit sich bringen oder eine zu geringe Sensitivität bzw. Spezifität besitzen.

In der vorliegenden Dissertation wurde daher untersucht, ob der Einsatz der Mikroemboliedetektion mittels einer mobilen transkraniellen Duplexsonographie (TCCS/TCD) über einen Zeitraum von nur zehn Minuten als ein schnelles und sicheres Verfahren die Verdachtsdiagnose einer Endokarditis stützen kann.

Die dazu an insgesamt 33 Patienten durchgeführte verkürzte Mikroemboliedetektion mittels TCD ergab jedoch keinen eindeutig signifikanten Zusammenhang zwischen der Messung von Mikroembolien und dem Vorliegen einer Endokarditis. Bezieht man allerdings das zusätzlich retrospektiv aufgenommene Patientengut mit ein, lässt sich eine eindeutige Tendenz zu einem häufigeren Auftreten von detektierbaren MES im Rahmen einer Endokarditis erkennen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese TCD Mikroemboliedetektion durchaus Vorteile mit sich bringen könnte und gerade bei Hochrisikopatienten angewendet werden sollte, um schnell den Verdacht auf eine Endokarditis bestätigen. Dann könnte eine antibiotische und ggf. gerinnungsorientierte Therapie begonnen und kontrolliert werden.

Weitere Studien mit einer verlängerten Untersuchungsdauer an einer größeren Patientenklientel könnten hinsichtlich der vorliegenden Fragestellung weitere und ggf. signifikante alltagsrelevante Ergebnisse mit sich bringen.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] Asimul Ansari and Vera H. Rigolin. 2010. Infective Endocarditis: An Update on the Role of Echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 12, 3, 265-271
- [2] Bruun, N. E., Habib, G., Thuny, F., and Sogaard, P. 2014. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J* 35, 10, 624-632
- [3] Dahl, A., Omdal, R., Waterloo, K., Joakimsen, O., Jacobsen, E. A., Koldingsnes, W., and Mellgren, S. I. 2006. Detection of cerebral embolic signals in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 77, 6, 774-779
- [4] Damlin, A., Westling, K., Maret, E., Stålsby Lundborg, C., Caidahl, K., and Eriksson, M. J. 2019. Associations between echocardiographic manifestations and bacterial species in patients with infective endocarditis: a cohort study. *BMC Infectious Diseases* 19
- [5] David Spence, J. 2018. Advances in Stroke Prevention. *Journal of Translational Internal Medicine* 6, 3, 105-114
- [6] Dickerman, S. A., Abrutyn, E., Barsic, B., Bouza, E., Cecchi, E., Moreno, A., Dococ-Lecompte, T., Eisen, D. P., Fortes, C. Q., Fowler, V. G., Lerakis, S., Miro, J. M., Pappas, P., Peterson, G. E., Rubinstein, E., Sexton, D. J., Suter, F., Tornos, P., Verhagen, D. W., and Cabell, C. H. 2007. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: An analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *American Heart Journal* 154, 6, 1086-1094
- [7] Diehl, R. R. and Berlit, P. 1996. *Funktionelle Dopplersonographie in der Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [8] García-Cabrera, E., Fernández-Hidalgo, N., Almirante, B., Ivanova-Georgieva, R., Noureddine, M., Plata, A., Lomas, J. M., Gálvez-Acebal, J., Hidalgo-Tenorio, C., Ruíz-Morales, J., Martínez-Marcos, F. J., Reguera, J. M., La Torre-Lima, J. de, and González, A. d. A. 2013. Neurological Complications of Infective Endocarditis. *Circulation* 127, 23, 2272-2284
- [9] Georgiadis, D., Hill, M., Zunker, P., Stögbauer, F., and Ringelstein, E. B. 1994. Anticoagulation monitoring with transcranial Doppler. *Lancet (London, England)* 344, 8933
- [10] Georgiadis, D., Lindner, A., Manz, M., Sonntag, M., Zunker, P., Zerkowski, H. R., and Borggrefe, M. 1997. Intracranial Microembolic Signals in 500 Patients With Potential Cardiac or Carotid Embolic Source and in Normal Controls. *Stroke* 28, 6, 1203-1207

- [11] Glen Huang, Leilani L. Johnson, James E. Peacock, Charles Tegeler, Kyle Davis, and Aarti Sarwal. 2020. Transcranial Doppler Emboli Monitoring for Infective Endocarditis. *Journal of Neuroimaging* 30, 4, 486-492
- [12] Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorno, M. G., Casalta, J.-P., Del Zotti, F., Dulgheru, R., El Khoury, G., Erba, P. A., Iung, B., Miro, J. M., Mulder, B. J., Plonska-Gosciniak, E., Price, S., Roos-Hesselink, J., Snygg-Martin, U., Thuny, F., Tornos Mas, P., Vilacosta, I., Zamorano, J. L., Erol, Ç., Nihoyannopoulos, P., Aboyans, V., Agewall, S., Athanassopoulos, G., AYTEKIN, S., Benzer, W., Bueno, H., Broekhuizen, L., Carerj, S., Cosyns, B., Backer, J. de, Bonis, M. de, Dimopoulos, K., Donal, E., Drexel, H., Flachskampf, F. A., Hall, R., Halvorsen, S., Hoen, B., Kirchhof, P., Lainscak, M., Leite-Moreira, A. F., Lip, G. Y. H., Mestres, C. A., Piepoli, M. F., Punjabi, P. P., Rapezzi, C., Rosenhek, R., Siebens, K., Tamargo, J., Walker, D. M., Achenbach, S., Badimon, L., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Bax, J. J., Dean, V., Fitzsimons, D., Gaemperli, O., Kolh, P., Ponikowski, P., Roffi, M., Torbicki, A., Vaz Carneiro, A., Windecker, S., Metzler, B., Jahangirov, T., Sudzhaeva, S., Vanoverschelde, J.-L., Macic-Džankovic, A., Donova, T., Skoric, B., Georgiou, G. C., Linhartova, K., Bruun, N. E., Rizk, H., Kõvask, S., Jovanova, S., Delahaye, F., Petriashvili, S., Naber, C. K., Hahalis, G., Varga, A., Hrafnkelsdóttir, T. J., Shapira, Y., Cecchi, E., Kerimkulova, A., Kamzola, G., Jonkaitiene, R., Wagner, K., Demarco, D. C., Zarzur, J., Aakhus, S., Stepinska, J., Gavina, C., Vinereanu, D., Paleev, F., Obrenovic-Kircanski, B., Hricák, V., Thilén, U., Kaufmann, B., Bouma, B. J., Baccar, H., Ozer, N., Gale, C. P., and Nesukay, E. 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 36, 44, 3075-3128
- [13] Harrer, J. U., Eyding, J., Ritter, M., Schminke, U., Schulte-Altendorneburg, G., Köhrmann, M., Nedelmann, M., and Schlachetzki, F. 2012. Neurosonografie in der neurologischen Notfall- und Intensivmedizin: Grundlagen, vaskuläre Schlaganfalldiagnostik und Monitoring - Teil 1. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)* 33, 3, 218-32; quiz 233-5
- [14] Hedderich, J. and Sachs, L. 2020. *Angewandte Statistik. Methodensammlung mit R*. Lehrbuch. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg

- [15] Herold, G. 2018. *Innere Medizin 2019. Eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Herold Gerd, Köln
- [16] Hubert Stiegler, Reinhard Kubale, Hans-Peter Weskott, Christian Arning, Bernhard J. Arnolds, Rupert Bauersachs, Harald Brodoefel, Dirk-André Clevert, Stefan Delorme, Bernhard Gaßmann, Sebastian Geis, Christian Greis, Viola Hach-Wunderle, Gunnar Heine, Ernst Michael Jung, Thomas Karasch, Piotr M. Kasprzak, Peter-Michael Klews, Kerstin Obst-Gleditsch, Karin Pfister, Lukas Prantl, Wilma Schierling, Wolfgang A. Schmidt, Günter Seidel, Konrad Friedrich Stock, Christian Stroszczyński, Peter Urban, Gottfried Walker, and Marc-André Weber. 2015. *Farbkodierte Duplexsonografie*. Thieme Verlag
- [17] Innere Medizin. 2018. *Basislehrbuch Innere Medizin*. Elsevier, München, Deutschland
- [18] Jawad, K., Kroeg, G., Koziarz, A., Lehmann, S., Dieterlen, M., Feder, S., Garbade, J., Rao, V., Borger, M., and Misfeld, M. 2019. Surgical options in infective valve endocarditis with neurological complications. *Annals of Cardiothoracic Surgery* 8, 6, 661-666
- [19] Kaps, M., Joachim von Büdingen, H., Stolz, E., and Reutern, G.-M. von. 2005. *Ultraschall in der Neurologie*. Thieme, s.l
- [20] Lepur, D. and Barsic, B. 2009. Incidence of neurological complications in patients with native-valve infective endocarditis and cerebral microembolism: an open cohort study. *Scandinavian journal of infectious diseases* 41, 10, 708-713
- [21] Liberman, A. L., Zandieh, A., Loomis, C., Raser-Schramm, J., Wilson, C., Torres, J., Ishida, K., Pawar, S., Davis, R., Mullen, M. T., Messé, S. R., Kasner, S. E., and Cucchiara, B. L. 2017. Symptomatic Carotid Occlusion is Frequently Associated with Microembolization. *Stroke* 48, 2, 394-399
- [22] Mario Siebler, Andreas Nachtmann, Matthias Sitzer, and Helmuth Steinmetz. 1994. Anticoagulation monitoring and cerebral microemboli detection. *The Lancet* 344, 8921, 555
- [23] Markus, H. S., Droste, D. W., Kaps, M., Larrue, V., Lees, K. R., Siebler, M., and Ringelstein, E. B. 2005. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 111, 17

- [24] Merkler, A. E., Chu, S. Y., Lerario, M. P., Navi, B. B., and Kamel, H. 2015. Temporal relationship between infective endocarditis and stroke. *Neurology* 85, 6, 512-516
- [25] Moreillon, P. and Que, Y.-A. 2004. Infective endocarditis. *The Lancet* 363, 9403, 139-149
- [26] Mügge, A. 2000. Transösophageale Echokardiographie (TEE). *Zeitschrift für Kardiologie* 89 Suppl 1, 110-118
- [27] Pazin, G. J., Saul, S., and Thompson, M. E. 1982. Blood culture positivity: suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. *Archives of internal medicine* 142, 2, 263-268
- [28] Poeck, K. and Hacke, W. 2006. *Neurologie*. Springer-Lehrbuch. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [29] Ritter, M. A., Dittrich, R., Thoenissen, N., Ringelstein, E. B., and Nabavi, D. G. 2008. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism. *J Neurol* 255, 7, 953-961
- [30] Roldan, C. A., Sibbitt, W. L., Qualls, C. R., Jung, R. E., Greene, E. R., Gasparovic, C. M., Hayek, R., Charlton, G. A., and Crookston, K. 2013. Libman-Sacks Endocarditis and Embolic Cerebrovascular Disease. *JACC. Cardiovascular imaging* 6, 9, 973-983
- [31] Sliwka, U., Job, F. P., Wissuwa, D., Diehl, R. R., Flachskampf, F. A., Hanrath, P., and Noth, J. 1995. Occurrence of transcranial Doppler high-intensity transient signals in patients with potential cardiac sources of embolism. A prospective study. *Stroke* 26, 11, 2067-2070
- [32] Sonnevile, R., Mourvillier, B., Bouadma, L., and Wolff, M. 2011. Management of neurological complications of infective endocarditis in ICU patients. *Annals of Intensive Care* 1, 10
- [33] Stiegler, H., Kubale, R., Weskott, H.-P., and Arning, C., Eds. 2015. *Farbkodierte Duplexsonografie. Interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall: [Online-Version in der eRef]*. Thieme, Stuttgart
- [34] Wong, K. S., Chen, C., Fu, J., Chang, H. M., Suwanwela, N. C., Huang, Y. N., Han, Z., Tan, K. S., Ratanakorn, D., Chollate, P., Zhao, Y., Koh, A., Hao, Q., and Markus, H. S. 2010. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *The Lancet. Neurology* 9, 5

## 8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Patientendaten n (%).....	24
Tabelle 2:	Übersicht der in Blutkulturen gefundenen Erreger angegeben als n (%).....	25
Tabelle 3:	Zusammenhang MES und Endokarditis .....	26
Tabelle 4:	Zusammenhang zwischen Auftreten von MES und vorbestehender antibiotischer Behandlung .....	27
Tabelle 5:	Zusammenhang zwischen MES und vorbestehender antithrombotischer Behandlung .....	28
Tabelle 6:	Zusammenhang MES und vorbestehender Antikoagulation .....	29
Tabelle 7:	Abhängigkeit zwischen Auftreten von MES und der Zeitdauer zwischen Aufnahme und US .....	29
Tabelle 8:	Zusammenhang MES und Auftreten eines ischämischen Insults.....	30
Tabelle 9:	Allgemeine Daten der retrospektiv eingeschlossenen Patienten .....	31
Tabelle 10:	Zusammenhang MES und IE.....	31
Tabelle 11:	Zahl der gemessenen Mikroemboliesignale unter der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung.....	33
Tabelle 12:	Kategorisierung von Cohens-Kappa Werten.....	44
Abbildung 1:	Transkranielle Farbduplex-Sonografie (TCCS) des Circulus arteriosus Willisii mit Flusskodierung auf die Schallsonde zu in Rot, und in Blau, wenn der Fluss von der Schallsonde wegfließt: 1 ipsilaterale A. cerebri media (ACM); 2 ipsilaterale A. cerebri anterior (ACA); 3 beide ACA im postkommunikalen (A2) Segment; 4 kontralaterale ACA; 5 kontralaterale ACM; 6 ipsilaterale A. cerebri posterior (ACP); 7 ipsilaterale ACP im postkommunikalen (P2) Segment in rot und blau; 8 ipsilaterale Äste der ACP, und 9 kontralaterale ACP (Harrer et al., 2012, S. 221).....	16
Abbildung 2:	Eigene Aufnahme eines MES von kPat1 (14.05.2019).....	23
Abbildung 3:	Zahl der aufgetretenen Schlaganfälle nach Beginn der Antibiotikagabe. Die y-Achse gibt die Zahl der Schlaganfälle pro 1.000 Patiententage an, die x-Achse wie viele Wochen bereits Antibiotika gegeben wurden (In Anlehnung an Dickerman et al., 2007) .....	40

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglicht haben.

Dieser Dank gilt in erster Linie Prof. Dr. Felix Schlachetzki, der mir überhaupt erst ermöglicht hat, die vorliegende Dissertation in seinem Arbeitskreis anfertigen zu dürfen.

Dr. Stefan Bauer möchte ich danken, da er dieses Thema an mich herangetragen hat und mich anschließend mit hervorragender fachlicher Betreuung und einer kontinuierlichen Motivation während meiner Arbeit kompetent begleitet hat.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Dr. Christian Schach und ebenso den Mitarbeitern der kardiologischen Station am Uniklinikum Regensburg für die engagierte Hilfe und Unterstützung insbesondere bei der Akquirierung geeigneter Patienten.

Besonderer Dank gilt natürlich meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglicht haben und mich jederzeit unterstützt haben, sowie meiner Schwester Julia, die mir immer mit Tipps und Motivation zur Seite gestanden ist. Ich danke auch meinem Freund Michael, der meiner Arbeit viel Verständnis und Geduld entgegengebracht hat sowie meinen Freundinnen (insbesondere Vroni) und Freunden, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.