

Relative Häufigkeit und Ursachen kardioembolisch bedingter akuter zerebraler
Ischämien anhand einer klinischen Studie von 840 konsekutiven Fällen

Inauguraldissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Heiko Jörg Dietzel
geboren in Sondershausen

Gießen 2003

Aus der Neurologischen Klinik der Städtischen Kliniken Frankfurt/Höchst, Gotenstraße 6-8 in
65929 Frankfurt

Leiter: Prof. Dr. med. Hansjörg Schütz

Gutachter: Prof. Dr. Schütz

Gutachter: Prof. Dr. Böker

Tag der Disputation: 16.12.2003

*Meinen Eltern
in großer Dankbarkeit gewidmet*

Inhaltsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1. Kurzer historischer Überblick	1
1.2. Bedeutung des Schlaganfalles	2
1.3. Einteilung von ischämischen Schlaganfällen	3
1.4. Besondere Stellung des kardioembolischen Schlaganfalles	4
1.5. Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	5
2. Patienten und Methoden	7
2.1. Allgemeine Vorgehensweise	7
2.2. Kardiologische Diagnostik	8
2.3. Zerebrale Bildgebung	10
2.4. Neurosonographische Untersuchungsmethoden	11
2.5. Einteilung der Hauptgruppen	12
2.6. Statistische Methoden	14
3. Ergebnisse	15
3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtgruppe	15
3.2. Altersverteilung der Patienten mit unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen	17
3.3. Einteilung der Patienten nach Hauptgruppen	17
3.4. Patienten mit kardioembolischen Hirninfarkten	18
3.4.1. Patienten mit Vorhofflimmern bei Herzkrankheit	20
3.4.2. Linksatriale Thromben	21
3.4.3. Linksventrikuläre Thromben	22
3.4.4. Myokardinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen vor Insult	23
3.4.5. Dilatative Kardiomyopathien	23
3.4.6. Linksventrikuläre Akinesie	23
3.4.7. Mechanischer Herzklappenersatz	24
3.4.8. Emboliequellen im Bereich der Aorta ascendens	24
3.4.9. Mitralklappenstenose bei Vorhofflimmern	24
3.4.10. Vorhofflimmern ohne Herzkrankheit	24

3.4.11. Linksventrikuläre Hypokinesie	25
3.4.12. Offenes Foramen ovale	25
3.4.13. Atriales Septumaneurysma	25
3.4.14. Herzinsuffizienz	26
3.4.15. Vorhofflattern	26
3.4.16. Mitralringverkalkung	26
3.4.17. Mitralklappenprolaps	26
3.4.18. Mitralklappenstenose ohne Vorhofflimmern	27
3.4.19. Myokardinfarkt 4 Wochen bis 6 Monate vor stattgehabtem ischämischen Insult	27
3.4.20. Spontanechos	27
3.4.21. Endokarditis	27
3.4.21. Andere Emboliequellen	28
3.5. Zerebrale Ischämien aufgrund arteriosklerotischer Makroangiopathien	28
3.6. Lakunäre Insulte	29
3.7. Seltene Ursachen zerebraler Ischämien	29
3.8. Zerebrale Ischämien unbekannter Ätiologie	30
3.9. Vergleich der pathogenetischen Gruppen	31
3.9.1. Vergleich der Haupt- und Untergruppen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von TIA und PRIND	31
3.9.2. Vergleich der Hauptgruppen bezüglich Alter und Geschlecht	32
3.9.3. Vergleich der Hauptgruppen hinsichtlich der Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus	33
4. Diskussion	36
4.1. Alter und Geschlechtsverteilung der Gesamtgruppe	36
4.2. Altersunterschiede zwischen Patienten mit unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen	37
4.3. Kardioembolische Ischämien	37
4.3.1. Vorhofflimmern	38
4.3.2. Intrakavitäre Thromben	42

4.3.3. Kardioembolische Insulte nach Myokardinfarkt	43
4.3.4. Dilatative Kardiomyopathie	45
4.3.5. Künstliche Herzklappen	46
4.3.6. Aortale Plaques	46
4.3.7. Mitralklappenstenose	47
4.3.8. Foramen ovale	47
4.3.9. Vorhofseptumaneurysma	49
4.3.10. Herzinsuffizienz	50
4.3.11. Vorhofflattern	51
4.3.12. Mitralingverkalkung	52
4.3.13. Mitralklappenprolaps	52
4.3.14. Spontanechos	53
4.3.15. Herztumoren	54
4.3.16. Sick-Sinus-Syndrom	54
4.3.17. Endokarditis	54
4.4. Zerebrale Ischämien aufgrund arteriosklerotischer Makroangiopathien	55
4.5. Lakunäre Insulte	55
4.6. Ischämische Insulte seltener Ursachen	55
4.7. Zerebrale Durchblutungsstörungen unbekannter Ätiologie	56
4.8. Vergleich der pathogenetischen Gruppen	56
4.8.1. Vergleich der Haupt- und Untergruppen bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von TIA und PRIND	56
4.8.2. Vergleich der Gruppen bezüglich Alter und Geschlecht	57
4.8.3. Vergleich der pathogenetischen Hauptgruppen hinsichtlich der Häufigkeit der Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus	57
5. Zusammenfassung und Ausblick	59
6. Abkürzungsverzeichnis	61
7. Literaturverzeichnis	62
8. Anhang	75
8.1 Danksagung	75

8.2 Lebenslauf	76
8.3. Ehrenwörtliche Erklärung	78

1. Einleitung

1.1. Kurzer historischer Überblick

Entscheidende Grundlagen zum Verständnis moderner neurovaskulärer Theorien wurden durch Beschreibung des Gefäßsystems der Hirnbasis durch Gabriele Fallopio (1523 - 1562) und Giulio Casserio (1545 - 1605), einem Lehrer von William Harvey, geschaffen (Garrison 1969). Diese Erkenntnisse wurden später durch Johann Jakob Wepfer aus Schaffhausen (1620 - 1695) weiterentwickelt. Er führte akribische Untersuchungen der Arterien des Gehirns durch und beschrieb eingehend deren Verlauf (Donley 1909). Jedoch beschäftigte Wepfer sich auch mit klinischen Aspekten. So beobachtete er den Tatbestand, dass Schlaganfälle auffällig häufig bei Personen mit Fettleibigkeit, lividen Verfärbungen von Gesicht und Händen sowie unregelmäßigem Pulsschlag auftraten (Wepfer 1658).

Erste pathophysiologische Konzepte bezüglich der Ursache von Schlaganfällen entstanden im 17. Jahrhundert. Francois Bayle (1622 - 1709) entdeckte arteriosklerotische Veränderungen in den Wänden von Arterien des Gehirns und postulierte einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Schlaganfällen (Bayle 1677). Jedoch wurde erst 200 Jahre später von Rudolf Virchow (1821 - 1902) erstmalig beschrieben, dass sogenannte „Hirnerweichungen“ häufig Ursache von Embolien seien (Virchow 1847). Klinische und experimentelle Untersuchungen hatten bereits im Vorfeld ein simultanes Auftreten von Veränderungen der systemischen Zirkulation und apoplektiformen Symptomen gezeigt (Burrows 1846).

Die Verengung extrakranieller Gefäße als Ursache des Auftretens von neurologischen Symptomen wurde von Chiari 1905 in Berlin dargestellt (Chiari 1905). Er nahm an, dass die häufig zu beobachtende Verkalkung der Karotisbifurkation Ausgangspunkt von Embolien arteriosklerotischen Materials sein könnte. Allerdings fand diese Beobachtung wenig Beachtung, bis Sjöqvist 1936 mittels zerebraler Angiographie eine Thrombose der Arteria carotis interna diagnostizierte (Sjöqvist 1936).

Die medikamentöse Therapie von Schlaganfällen begann Mitte des 20. Jahrhunderts. 1950 berichtete Lawrence L. Craven erstmalig über den Einsatz von Aspirin zur Prophylaxe von

Thrombosen (Craven 1950). Wenige Jahre später folgte die Beschreibung der Antikoagulation zur Vorbeugung von Thrombembolien kardialen Ursprunges (Wright 1954).

1.2. Bedeutung des Schlaganfalles

Der Begriff Schlaganfall oder auch Apoplexie wird synonym benutzt. Man versteht darunter ein akutes neurologisches Defizit auf Grund eines umschriebenen Durchblutungsmangels oder einer Blutung des Gehirns. In 85 % der Fälle entsteht der Schlaganfall durch eine zerebrale Ischämie. Bei 15 % der Erkrankten findet man intrakranielle Blutungen, die sich aufteilen in 10 - 12 % intrazerebrale Blutungen und 3 - 5 % Subarachnoidalblutungen. Hirn- und Sinusvenenthrombosen seien nur am Rande erwähnt. Die rasche diagnostische Zuordnung in eine der beiden Gruppen unmittelbar nach dem Auftreten des Schlaganfalles ist zwingende Voraussetzung für die Wahl der richtigen Therapie.

Die Datenlage zur Häufigkeit des Schlaganfalles in Deutschland ist schmal. Aus zwei großen Bevölkerungsregistern liegen Zahlen zur Inzidenz vor. Das Erlanger Schlaganfall Projekt (Kolominsky 1998) erfasste im Zeitraum von 1994 bis 1996 die im Stadtgebiet Erlangen aufgetretenen erstmaligen Schlaganfälle standardisiert. Unter Einschluss von ischämischen Ereignissen und Hirnblutungen fand sich eine jährliche Inzidenz von 174 pro 100000 Einwohner für alle Altersgruppen. Die Rate der neu Erkrankten stieg dabei von 4 pro 100000 in der Altersgruppe 25 - 34 Jahre auf 2117 pro 100000 bei den über 84jährigen. Die mittlere Inzidenz des rein ischämischen Schlaganfalles lag bei 137 pro 100000 Einwohner.

Bevölkerungsbasierte Schlaganfallregister bestehen in den neuen Bundesländern schon seit 1972. Die WHO-MONICA-Studie (Heinemann 1998) erfasste die verschiedenen Schlaganfalltypen getrennt. Die Inzidenz des ischämischen Schlaganfalles betrug in der Altersgruppe der 25 - 64jährigen 72 je 100000. Die Häufung der Erkrankung mit zunehmendem Alter konnte bestätigt werden.

Zahlen zur Prävalenz des Schlaganfalles sind der Augsburger Seniorenstudie zu entnehmen (Berger 2000). Dabei handelt es sich um ein Follow up Projekt der MONICA-Studie. Demnach beträgt die Gesamtprävalenz der Altersgruppen von 65 - 83 Jahren für Männer 8,4 % und für Frauen 5,0 %.

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache nach den koronaren Herzkrankheiten und den bösartigen Neubildungen (Warlow 1996). Darüber hinaus sind die resultierenden Behinderungen eine der Hauptursachen für Pflegebedürftigkeit im Alter. Bei den Betroffenen bestehen u.a. funktionelle Ausfälle mit Lähmungen, Störung der Sprache und des Sprechens sowie Störungen der Kognition. Darüber hinaus entwickelt ein hoher Prozentsatz der Erkrankten eine behandlungsbedürftige depressive Symptomatik. Die Kosten für Akutbehandlung, Rehabilitation und Behandlung verbliebener Symptome stellen eine erhebliche Belastung des Gesundheitswesens dar. Genaue Zahlen für Deutschland existieren nicht. Der ehemalige Bundespräsident Roman Herzog schätzte 1999 auf einer Fachtagung der Techniker Krankenkasse die jährlichen Kosten auf etwa 15 Milliarden Mark.

In den USA lagen die mittleren Lebenszeitkosten 1990 für einen ischämischen Schlaganfall bei 90.981 Dollar (Taylor 1996). Der Schlaganfall ist somit eine Erkrankung, die neben einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität zu beträchtlichen finanziellen Belastungen führt.

1.3 Einteilung von ischämischen Schlaganfällen

Nach Abgrenzung einer intrakraniellen Blutung kann der ischämische Schlaganfall nach unterschiedlichen Kriterien klassifiziert werden. Weit verbreitet ist die Einteilung nach klinischer Verlaufsdynamik. Man unterscheidet Transitorisch Ischämische Attacken, Prolongierte Reversible Ischämische Neurologische Defizite und vollendete Insulte. Andere Einteilungen fokussieren topographische Aspekte oder pathogenetische Mechanismen.

Die Einteilung entsprechend der Verlaufsdynamik stammt aus einer Zeit, als der Schlaganfall noch eine rein klinische Diagnose war. Apparative Hilfsmittel wie die Computertomographie existierten noch nicht. Bis heute definiert man die Transitorisch Ischämische Attacke als reversiblen ischämischen Schlaganfall, gekennzeichnet durch schlagartig auftretende neurologische Defizite mit vollständiger Rückbildung spätestens innerhalb von 24 Stunden. Bei einem Prolongierten Reversiblen Ischämischen Neurologischen Defizit bildet sich die Symptomatik innerhalb von sieben Tagen zurück. Der vollendete Insult ist durch ein persistierendes neurologisches Defizit charakterisiert.

Da eine Einteilung der Schlaganfälle nach klinischem Verlauf für Therapieentscheidungen ungeeignet ist, wurden Alternativen entwickelt. Diesbezüglich seien insbesondere pathogenetische Klassifikationen erwähnt. Diese nehmen eine Unterteilung entsprechend dem Auslösemechanismus vor. In der vorliegenden Arbeit fanden die von Adams und Kollegen erarbeiteten TOAST-Kriterien Verwendung (Adams 1993). Diese unterteilen ischämische Schlaganfälle in kardioembolische-, mikroangiopathische- und makroangiopathische Ereignisse sowie in Hirninfarkte seltener und ungeklärter Ursache.

1.4. Besondere Stellung des Kardioembolischen Schlaganfalles

Anfang der achtziger Jahre wurde angenommen, dass etwa 6 % aller Hirninfarkte kardioembolisch bedingt seien (Weinfeld 1981). Seit dem hat sich die kardiale Diagnostik durch breitflächige Einführung der transthorakalen und transösophagealen Echokardiographie erheblich verbessert. Dies führte zur Erfassung neuer potentieller kardialer Emboliequellen, sodass heute der Prozentsatz von kardioembolischen Hirninfarkten mit 20 - 30 % beziffert wird (Kaps 2002). Die Frequenzen schwanken zwischen einzelnen Studien zum Teile erheblich, einerseits wegen fehlender einheitlicher Kriterien zur Diagnose des kardioembolischen Hirninfarktes, andererseits aufgrund von Unterschieden in der Frequenz der Durchführung diagnostischer Maßnahmen wie der zerebralen Magnetresonanztomographie oder der transösophagealen Echokardiographie. Weitere Einflüsse entstehen durch Unterschiede zwischen den untersuchten Populationen bezüglich Alter, Geschlecht und Rassenzugehörigkeit.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich insbesondere mit kardioembolischen Hirninfarkten. Diesen ist eine besondere Stellung einzuräumen. Neben einer hohen Letalität gehen sie häufig mit einem besonders schlechten klinischen Outcome einher (Weitbrecht 1993, Kolominsky-Rabas 2001). Auch ist die Rezidivrate gegenüber anderen pathogenetischen Gruppen erhöht (Cerebral Embolism Task Force 1989, Kolominsky-Rabas 2001). Letztlich unterscheidet sich auch das therapeutische Vorgehen gegenüber Ischämien anderer Pathogenese derart, dass gerade die sichere Identifizierung kardioembolischer Ereignisse unabdingbar erscheint.

1.5. Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

1. Bei Konzeption der vorliegenden Arbeit war es von basalem Interesse, ob die in der hiesigen Klinik behandelten Schlaganfallpatienten bezüglich des Alters und der Geschlechtsverteilung mit repräsentativen Untersuchungen vergleichbar sind. Auch sollte untersucht werden, ob sich die aus epidemiologischen Untersuchungen gewonnene Erkenntnis der Zunahme der Häufigkeit von ischämischen Hirninfarkten mit zunehmenden Alter nachvollziehen lässt.

2. Die Einteilung der zerebralen Ischämien nach klinischen Verlaufsformen ist im Alltag auch heute noch weit verbreitet. Es stellte sich nun die Frage, ob Altersunterschiede zwischen den Fällen mit Transitorisch Ischämischen Attacken, PRIND und kompletten Schlaganfall darstellbar waren.

3. Da die relative Häufigkeit kardioembolischer Insulte in der Weltliteratur zum Teil erheblich schwankt, sollte untersucht werden, wie hoch der Anteil in der hiesigen Klinik ist. Welche Altersstruktur findet sich? Inwieweit ist überhaupt eine pathogenetische Zuordnung von Schlaganfällen in der täglichen Routine möglich?

4. Hauptanliegen der Arbeit war die Klärung der Frage, welche Ursachen für kardioembolische Schlaganfälle aufzeigbar sind. Wie häufig lassen sich die einzelnen potentiellen kardialen Emboliequellen darstellen? Anhand aktueller Literatur sollte die Bedeutung der einzelnen kardialen Emboliequellen diskutiert werden.

5. Grosse Aufmerksamkeit galt dem Vorhofflimmern. Konnte bestätigt werden, dass diese Rhythmusstörung die häufigste Ursache für kardioembolische Ereignisse ist? Sind Betroffene mit Vorhofflimmern älter als solche mit Sinusrhythmus? Erleiden Frauen mit Vorhofflimmern häufiger kardioembolische Hirninfarkte? Sind sie, wie aus Voruntersuchungen bekannt, älter? Wie häufig bestehen bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern weitere kardiale Risikofaktoren?

6. Letztlich sollten die pathogenetischen Hauptgruppen miteinander verglichen werden. Treten möglicherweise reversible Verlaufsformen bei kardioembolischen Insulten häufiger auf? Lassen sich geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Häufigkeit bestimmter

ätiologischer Gruppen aufzeigen? Sind Erkrankte mit kardialen Hirnembolien älter als andere? Lassen sich Unterschiede in der Frequenz des Auftretens der Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus aufzeigen?

2. Patienten und Methoden

2.1. Allgemeine Vorgehensweise

Die nachfolgende Darstellung stützt sich auf eine retrospektive Datenerfassung von 840 konsekutiven Patienten mit akuten zerebralen Ischämien, die in der Zeit vom 01.01.1995 bis zum 31.12.1998 in der Neurologischen Klinik Frankfurt/Höchst behandelt wurden. Es handelt sich somit um ein krankenhausbasiertes Schlaganfallregister. In der Untersuchung sind nur die Patienten eingeschlossen, die spätestens 1 Woche nach Beginn der Symptomatik in unserer Klinik aufgenommen wurden. Verlaufsformen mit Transitorisch Ischämischen Attacken (TIA) und Prolongierten Reversiblen Ischämischen Neurologischen Defiziten (PRIND) wurden mit einbezogen. Jeder Patient wurde nur einmalig erfasst, bei rezidivierenden Ereignissen, auch in folgenden Jahren, wurden diese vernachlässigt.

Die für die Untersuchung notwendigen Daten wurden den archivierten Krankenakten entnommen. Es wurden schwerpunktmäßig Informationen hinsichtlich der pathogenetischen Zuordnung der ischämischen Ereignisse sowie des Risikoprofiles gesammelt. Besondere Aufmerksamkeit wurde dabei anamnestischer und klinischer Befunde geschenkt, die eine ätiologische Zuordnung des Insultes ermöglichen.

Die Diagnose eines ischämischen Hirninfarktes, einer Transitorisch Ischämischen Attacke oder eines Prolongierten Reversiblen Ischämischen Neurologischen Defizites wurde durch Bewertung des klinischen Befundes, der Anamnese sowie der apparativen Zusatzuntersuchungen gestellt. Eine ätiologische Unterteilung in Gruppen erfolgte nach den TOAST-Kriterien (Adams 1993). Die apparative Zusatzdiagnostik beinhaltete eine zerebrale Bildgebung mit Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Kopfes, Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien sowie kardiologische Untersuchung mit Elektrokardiogramm, transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie.

2.2. Kardiologische Diagnostik

Die echokardiographischen und elektrokardiographischen Untersuchungen erfolgten in der kardiologischen Abteilung der Städtischen Kliniken Frankfurt/Höchst unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Sen. Für die Echokardiographie wurde ein Echokardiographiegerät (Toshiba SHH 140 A) unter Verwendung einer transthorakalen Sonde mit 2,5 MHz und einer biplanen transösophagealen Sonde mit 7,5 MHz benutzt. In der Regel wurde vor der transösophagealen Untersuchung ein transthorakales Echokardiogramm abgeleitet. Außerdem erfolgte die Aufzeichnung eines Elektrokardiogrammes.

Wie in Tabelle 2 abgebildet, wurden bei den 840 Patienten insgesamt 808 EKG-Untersuchungen, 720 transthorakale und 586 transösophageale Echokardiographien durchgeführt.

Untersuchung	absolut	in Prozent
EGK	808	96,2 %
UKG	720	85,7 %
TEE	586	69,8 %

Tabelle 2

Frequenz kardiologischer Untersuchungen ($n_{\text{Gesamt}} = 840$)

Die zweidimensionale transthorakale Echokardiographie wurde in lateraler Dekubitusposition des Patienten durchgeführt. Aus den standardparasternalen und apikalen Schallwinkeln wurden Kammergrößen, Dicke der Ventrikelwände und Bewegungsstörungen entsprechend der American Society of Echokardiography bestimmt. Die diastolische Vorhofgröße durfte 40 mm und die diastolische Ventrikelgröße 56 mm im physiologischen Falle nicht überschreiten. Die Ventrikel- und Septumdicke durfte 12 mm nicht überschreiten.

Die transösophageale Echokardiographie erfolgte aus Kurzachsen- oder Vierkammerblickschallwinkeln. Protuberierende oder mobile Massen im linken Vorhof oder Ventrikel wurden als Thromben interpretiert. Bei einer die Klappenebene um mindestens 5 mm überschreitenden Protrusion wurde ein Mitralklappenprolaps angenommen. Ein redundantes interatriales Septum mit einer mindestens 15 mm betragenden Exkursion in den

linken oder rechten Vorhof erfüllte die Kriterien für ein atriales Septumaneurysma. Als Indikator für das Bestehen eines offenen Foramen ovale galt das Auftreten von mindestens 10 „micro-bubbles“ nach intravenös injizierter Echokontrastmittelgabe (Echovist^R). Allerdings erfolgte kein systematischer Einsatz von Echokontrastverstärkern.

Als Vitien wurden eine Stenose oder Insuffizienz einer Aorten- und/oder Mitralklappe definiert. Die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie erfolgte bei Nachweis verbreiteter Herzhöhlen ohne Hypertrophiezeichen, Nachweis diffuser Hypokinese und verminderter kardialer Auswurfleistung. Die Bestimmung der Ejektionsfraktion erfolgte nach optischer Einschätzung sowie planimetrischer Einschätzung im Vierkammerblick. Eine Herzinsuffizienz wurde als solche erfasst, wenn eine kardiale Ejektionsfraktion von unter 50% registriert wurde.

Eine durchgehende absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern im Eingangs-EKG wurde als kontinuierliches Vorhofflimmern dokumentiert. Bei anamnestischen Angaben und entsprechend mitgeführten ärztlichen Voruntersuchungen wurde ggf. „intermittierendes Vorhofflimmern“ positiv kodiert. Für die Auswertung wurden intermittierendes und kontinuierliches Vorhofflimmern zusammengefasst.

Für die Diagnose „Herzkrankheit“ wurden sowohl anamnestische als auch diagnostische Kriterien gleichrangig gewertet. Hierfür reichten auch mitgeführte ärztliche Unterlagen, die beispielsweise einen stattgehabten Herzinfarkt hinreichend belegten. Eine Anamnese pektanginöser Beschwerden war für die Diagnose einer Angina pectoris ausreichend. Bei entsprechenden klinischen Beschwerden (Belastungsdyspnoe, praetibiale Ödeme etc.) und korrelierenden EKG-Befunden wurde eine Herzinsuffizienz angenommen. Ein Zustand nach Myokardinfarkt, eine Angina pectoris oder eine Herzinsuffizienz wurde als „Herzkrankheit“ zusammengefasst. Bei gleichzeitig vorliegendem Vorhofflimmern wurde die Diagnose Vorhofflimmern bei Herzkrankheit gestellt.

2.3. Zerebrale Bildgebung

835 Patienten wurden mittels zerebraler Bildgebung untersucht. Davon erhielten 351 eine zerebrale Magnetresonanztomographie. Diese Untersuchung wurde mit einem Magnetom Expert (1 Tesla) der unserem Haus angeschlossenen radiologischen Praxis Dres. Halbsguth und Lochner durchgeführt. 479 Fälle wurden computertomographisch mit einem Somatom Plus B31 F der Firma Siemens abgeklärt. Fünf Erkrankte konnten einer Bildgebung nicht zugeführt werden. Entweder verließen sie die Klinik gegen ärztlichen Rat oder mussten vorher aufgrund lebensbedrohlicher Komplikationen intensivmedizinisch verlegt werden. Bei allen wurde aufgrund klinischer Parameter eine zerebrale Ischämie diagnostiziert. Drei der Betroffenen gaben anamnestisch transitorische ischämische Ereignisse an, zwei mussten aufgrund von Komplikationen sofort in auswärtige Häuser zur Weiterbehandlung verlegt werden. Diese bestätigten jeweils die zerebrale Ischämie.

zerebrale Bildgebung	835	99,5 %
MRT	351	41,2 %
CT	479	57,0 %

Tabelle 3

Frequenz der zerebralen Bildgebung absolut und in Prozent
($n_{\text{gesamt}} = 840$)

Sämtliches Bildmaterial wurde von Fachärzten unserer Klinik nachbefundet. Als Territorialinfarkte wurden keil- oder trapezförmige kortikosubkortikale oder rein kortikale Hypodensitäten, die einem der drei Hauptversorgungsgebiete (A. cerebri anterior, media oder posterior) zuzuordnen waren, definiert. Ebenso als Territorialinfarkte wurden große Linsenkerninfarkte (mit einem Durchmesser größer als 1,5 cm) und Infarkte der drei großen Kleinhirnarterien beschrieben. Infarkte im Grenzgebiet der A. cerebri anterior und media sowie im Grenzgebiet der A. cerebri media und posterior wurden als Grenzzoneninfarkte bezeichnet und als Territorialinfarkte gewertet. Subkortikale bandenförmige Hypodensitäten im Centrum semiovale und der Corona radiata wurden gleichfalls als Grenzzoneninfarkte beschrieben.

Lakunäre Infarkte wurden als kleine, bis maximal 1,5 cm durchmessende Läsionen im Stromgebiet der lentikulosträren Arterien, der die kaudale Capsula interna, den Thalamus und weitere diencephale Strukturen versorgenden perforierenden Äste der A. choroidea anterior und posterior und der paramedianen und thalamoperforierenden Äste der A. basilaris definiert. Fleckförmige periventriculäre Marklagerhypodensitäten im Sinne der Definition von Hachinski wurden als Leukencephalopathie bezeichnet (Hachinski 1987).

2.4. Neurosonographische Untersuchungsmethoden

Von 840 Patienten des Gesamtkollektives wurden 817 doppler- und duplexsonographisch untersucht. Die Dopplersonographie erfolgte mit einem Multi Dop L bzw. Multi Dop X2 der Firma DWL, farbcodierte duplexsonographische Untersuchungen wurden mit einem Acuson 128 XP/10v durchgeführt.

Der dopplersonographische Untersuchungsgang wurde stets mit der Suche nach einer Kollateralisierung über die A. supratrochlearis begonnen. Zur Ableitung kam eine Stiftsonde mit 8 MHz Nennfrequenz zum Einsatz. Die Ableitung der A. carotis communis und der Arteria carotis interna im extrakraniellen Bereich erfolgte mit einer 4 MHz Stiftsonde unter akustischer Kontrolle. Ebenfalls mit einer 4 MHz Stiftsonde wurden die Arteria vertebralis im V3 Abschnitt und die proximale Arteria subclavia untersucht. Bei indirekten Hinweisen auf eine proximale Vertebralisstenose wurde der V0 Abschnitt mit einer 4 MHz Sonde dargestellt. Die transkraniale Untersuchung erfolgte unter Verwendung einer 2 MHz Sonde. Bei indirekten Hinweisen auf eine distale Verengung der Arteria carotis interna wurde zusätzlich eine transorbitale Untersuchung angestrebt. Die Arteria basilaris sowie die distale Arteria vertebralis wurden transnuchal mit einer 4 MHz Stiftsonde untersucht.

Nach der dopplersonographischen Beurteilung wurde routinemäßig eine duplexsonographische Sitzung angeschlossen. Diese beinhaltete die Darstellung der distalen Arteria carotis communis sowie der extrakraniellen Arteria carotis interna. Außerdem wurde eine Beurteilung der Arteria vertebralis im V2 Abschnitt durchgeführt. Bei indirekten Hinweisen auf eine proximale Vertebralisstenose erfolgte die Darstellung des Vertebralisabganges. Die Beurteilung der Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien erfolgte nach Richtlinien von Widder (Widder 1995).

2.5. Einteilung der Patienten in Hauptgruppen

Retrospektiv wurde nach Analyse der Ergebnisse der zerebralen Bildgebung, der neurosonographischen Untersuchung, der kardialen Abklärung und der neurologischen Symptomatik eine Zuordnung der Patienten nach Schlaganfallursachen vorgenommen. Diese erfolgte nach der TOAST-Klassifikation (Adams 1993).

Die Diagnose einer Kardioembolie wurde bei Nachweis einer potentiellen kardialen Emboliequelle hohen oder niedrigen Risikos gestellt. Bedingung war der Ausschluss einer arteriosklerotischen Makroangiopathie des symptomatischen Gefäßgebietes mit Stenosen über 50 %. Die zerebrale Bildgebung musste einen typischen Territorialinfarkt zeigen, bei transitorischen Ischämien mussten sich klinisch kortikale Symptome oder Stammhirn- bzw. Kleinhirnsymptome manifestieren. Unterstützt wurde die Verdachtsdiagnose durch anamnestische Angaben über Infarkte oder transitorische Ischämien in unterschiedlichen zerebralen Gefäßgebieten oder frühere systemische Embolien.

Folgende Emboliequellen hohen und niedrigen Risikos wurden definiert, siehe Tabelle 4:

Emboliequellen hohen Risikos	Emboliequellen niedrigen Risikos
mechanische Herzklappe	Mitralklappenprolaps
Mitralklappenstenose mit Vorhofflimmern	Mitralringverkalkung
Vorhofflimmern bei Herzkrankheit	Mitralklappenstenose (ohne VHF)
linksatrialer Thrombus	Linksatriale Spontanechos
linksventrikulärer Thrombus	atriales Septumaneurysma
Sick Sinus Syndrom	offenes Foramen ovale
Myokardinfarkt in den letzten 4 Wochen	Vorhofflattern
dilatative Kardiomyopathie	Vorhofflimmern ohne Herzkrankheit
akinetischer linksventrikulärer Wandbezirk	bioprothetische Herzklappe
infektiöse Endokarditis	nichtbakterielle Endokarditis
atriales Myxom	Herzinsuffizienz
	hypokinetischer linksventrikulärer Wandbezirk
	Myokardinfarkt älter als 4 Wochen, jedoch jünger als 6 Monate

Tabelle 4

Kardiale Emboliequellen nach TOAST-Kriterien (Adams 1993)

Arteriosklerotische Makroangiopathien wurden diagnostiziert, wenn sich Stenosen über 50 % oder Verschlüsse der das symptomatische Gefäßgebiet versorgenden Arterien nachweisen ließen. Kardiale Emboliequellen mussten ausgeschlossen sein. Die zerebrale Bildgebung musste einen typischen Territorialinfarkt zeigen, bei transitorischen Ischämien mussten sich klinisch kortikale Symptome oder Stammhirn- bzw. Kleinhirnsymptome manifestieren. Unterstützt wurde die Verdachtsdiagnose durch das Vorliegen einer pAVK oder TIA´s im gleichen Stromgebiet.

Bei Vorliegen eines lakunären Infarktes musste ein typisches lakunäres Syndrom beschrieben sein, kortikale Dysfunktionen galten als Ausschlusskriterium. Eine arteriosklerotische Makroangiopathie mit Gefäßstenosen über 50 % sowie potentielle kardiale Emboliequellen mussten ausgeschlossen sein. Die zerebrale Bildgebung musste subkortikale Marklagerläsionen bzw. typische lakunäre Defekte kleiner als 1,5 cm nachweisen.

Unter der Rubrik ischämische Schlaganfälle „seltener Ursachen“ wurden die Patienten zusammengefasst, die Gerinnungsstörungen, migräneassoziierte Insulte und hämatologische Erkrankungen aufwiesen. Daneben wurden dieser Gruppe nichtarteriosklerotische Vaskulopathien wie Dissektionen, fibromuskuläre Dysplasien und Vaskulitiden zugeordnet. Kardiale Emboliequellen und arteriosklerotische Makroangiopathien mit Gefäßstenosen über 50 % mussten ausgeschlossen sein.

Der Gruppe ischämischer Insulte „unbekannter Ätiologie“ wurden die Fälle zugeteilt, die sich ursächlich nicht eindeutig klären ließen. Je nach Ergebnissen der Zusatzuntersuchungen wurden drei Untergruppen gebildet. „Kryptogenetische Ischämien“ wurden apparativ komplett abklärt, ohne dass der Nachweis von wegweisenden Pathologika gelang. Ein typisches Beispiel hierfür wäre ein Patient mit computertomographisch darstellbarem Territorialinfarkt ohne Nachweis einer kardialen oder arteriellen Emboliequelle. Die Untergruppe „konkurrierende Ursachen“ subsummierte die Fälle, bei denen gleichzeitig neben einer potentiellen kardialen Emboliequelle eine Stenose im symptomatischen Gefäßgebiet über 50 % oder eine zerebrale Mikroangiopathie bestand. Auch bei gleichzeitigem Bestehen einer Mikro- und Makroangiopathie war aufgrund klinischer Parameter im Einzelfall nicht zu entscheiden, welcher Mechanismus auslösend war. Letztlich wurden der Untergruppe „inkomplette Abklärung“ die Fälle zugeteilt, die auf Grund fehlender apparativer Zusatzuntersuchungen diagnostisch ungewiss blieben.

2.6. Statistische Methoden

Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Vorhandenseins einzelner Variablen wurden mittels Chi²-Vierfeldertest und Chi²-Kontingenztafeltest berechnet. Als Signifikanzgrenze wurde $p < 0,05$ festgelegt. Altersabhängige Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ermittelt. Alle statistischen Berechnungen wurden PC-gestützt mit dem Programm BiAS für Windows durchgeführt. Unterstützung und Beratung erfolgte durch Herrn Dr. Hanns Ackermann, Leiter der Abteilung Biomathematik des Zentrums für Medizinische Informatik der Goethe Universität Frankfurt.

3. Ergebnisse

3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtgruppe

Vom 1.1.1995 bis 31.12.1998 wurden in der Neurologischen Klinik insgesamt 840 Patienten mit zerebralen Ischämien behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 64,4 Jahren, das Alter lag zwischen 22 und 96 Jahren. Die Gesamtgruppe setzte sich aus 502 männlichen Betroffenen mit einem Durchschnittsalter von 63,2 Jahren und 338 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 66,2 Jahren zusammen. Der Altersunterschied war im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test signifikant ($p < 0,05$). Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug 1,4 : 1.

Zerebrale Ischämien 1995 - 98 insgesamt	840	Alter 64,4; (22 - 96 Jahre)
männlich	502	Alter 63,2; (22 - 91 Jahre)
weiblich	338	Alter 66,2; (22 - 96 Jahre)

Tabelle 3.1.

Gesamtzahl der in den Jahren 1995 - 98 untersuchten zerebralen ischämischen Durchblutungsstörungen mit Altersangaben und Aufschlüsselung entsprechend der Geschlechter

Die Aufschlüsselung nach Altersgruppen zeigte eine zunehmende Häufigkeit von Ereignissen mit zunehmendem Alter. Allerdings war eine relativ geringe Besetzung der Altersgruppen unter 40 Jahren zu verzeichnen. Dies zeigte sich sowohl beim weiblichen wie männlichen Geschlecht. Ab dem 8. Dezennium nahmen die Zahlen in beiden Geschlechtern wieder ab.

Altersgruppen in Jahren	Gesamt	Männer	Frauen
< 31	16	9	7
31 - 40	21	11	10
41 - 50	64	46	18
51 - 60	195	132	63
61 - 70	242	151	91
71 - 80	230	125	105
> 80	72	28	44

Tabelle 3.2.

Altersverteilung der Gesamtpatientengruppe und getrennt nach Geschlechtern von 840 Patienten mit zerebralen Ischämien der Jahre 1995 - 1998

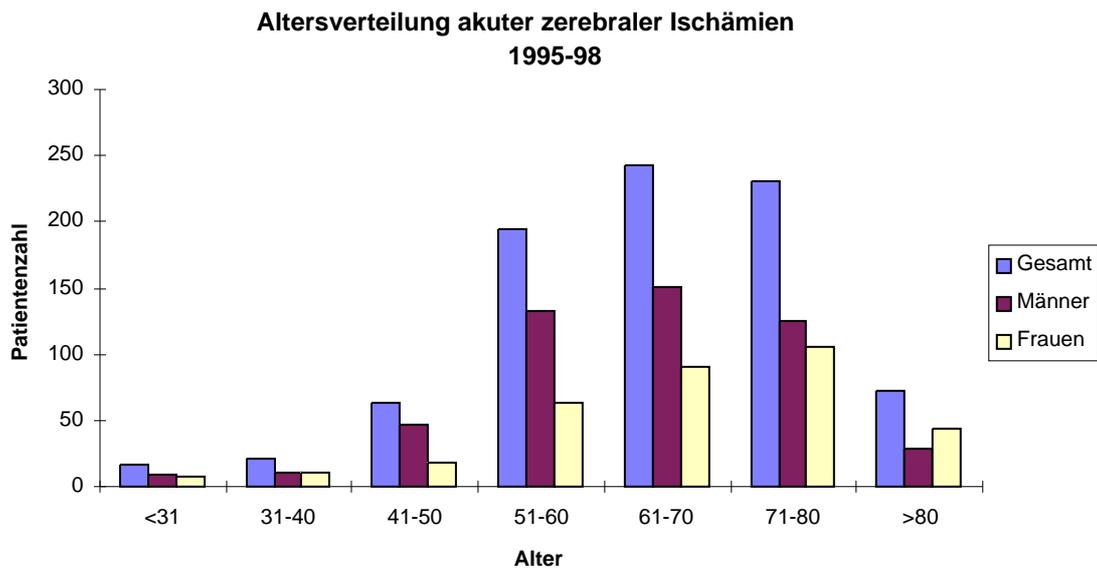


Abbildung 3.1.

Altersverteilung der Gesamtpatientengruppe und getrennt nach Geschlechtern von 840 Patienten mit akuten zerebralen ischämischen Ereignissen der Jahre 1995 - 1998 entsprechend Tabelle 3.2.

3.2. Altersverteilung der Patienten mit unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen

Von 840 Betroffenen männlichen und weiblichen Geschlechts erlitten 197 eine Transitorisch Ischämische Attacke, das Durchschnittsalter betrug 63,3 Jahre. Bei 52 Patienten wurde ein PRIND festgestellt, bei 591 ein vollendeter Insult. Das Durchschnittsalter betrug jeweils 65,1 und 64,5 Jahre. Bei Vergleich des Alters von Kranken mit Transitorisch Ischämischer Attacke bzw. PRIND und vollendetem Insult unter Anwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests zeigten sich keine signifikanten Altersunterschiede ($p = 0,5533$ und $p = 0,6785$).

	insgesamt (Alter)	Frauen (Alter)	Männer (Alter)
TIA	197 (63,6)	76 (67,8)	121 (60,6)
PRIND	52 (65,1)	24 (64,3)	28 (65,9)
Insult	591 (64,5)	238 (65,8)	353 (63,7)

Tabelle 3.3.

Häufigkeiten und Durchschnittsalter (Angabe in Klammern) der einzelnen klinischen Verlaufsformen ($n_{\text{Gesamt}} = 840$)

Eine geschlechterspezifische Trennung des Gesamtkollektives ergab folgende Ergebnisse: Von 338 untersuchten Frauen des Gesamtkollektives erlitten 76 eine TIA und 24 einen PRIND, das Durchschnittsalter betrug 67,8 und 64,3 Jahre. Bei Vergleich mit dem Durchschnittsalter der 238 Frauen mit vollendetem Insult, welches bei 65,8 Jahren lag, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test war $p = 0,1283$ bzw. $p = 0,61$. Ähnliche Verhältnisse fanden sich bei den männlichen Patienten: 121 erlitten eine TIA, 28 einen PRIND und 353 einen vollendeten Insult. Das Durchschnittsalter betrug 60,6, 65,9 und 63,7 Jahre. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p = 0,0524/p = 0,3969$).

3.3. Einteilung der Patienten nach Hauptgruppen

Unter Anwendung der TOAST-Kriterien fanden sich 189 (22,5 %) Patienten mit kardialen Embolien. Daneben wurden 153 (18,2 %) Kranke ermittelt, die Ischämien aufgrund einer

arteriosklerotischen Makroangiopathie erlitten, 214 (25,5 %) mit mikroangiopathischen Ischämien und 41 (4,9 %) mit zerebralen Ischämien aufgrund seltener Ursachen.

243 (28,9 %) Insulte konnten ursächlich nicht eindeutig geklärt werden und mussten der Gruppe unbekannter Ätiologie zugeteilt werden. Diese setzte sich wie folgt zusammen: Bei 124 (14,8 %) vollständig diagnostisch abgeklärten Fällen konnte bezüglich der Genese des Schlaganfalles kein wegweisender pathologischer Befund erhoben werden. So erfolgte die Zuordnung in die Untergruppe „kryptogenetische Ischämien“. In 66 Fällen (7,9 %) wurden konkurrierende Ursachen aufgedeckt, 53 (6,3 %) wurden diagnostisch nur inkomplett abgeklärt, so dass auf Grund fehlender kardialer Abklärung bzw. dopplersonographischer Untersuchung keine endgültige Zuordnung erfolgen konnte.

	kardiale Embolie	Arterio-sklerotische Makro-angiopathie	Mikro-angiopathie	seltene Ursachen	unbekannte Ätiologie		
					krypto-genetische Ischämien	konkurrierende Ursachen	inkomplette Abklärung
absolut	189	153	214	41	124	66	53
in Prozent	22,5 %	18,2 %	25,5 %	4,9 %	14,8 %	7,9 %	6,3 %

Tabelle 3.4.

Einteilung von 840 Patienten mit akuten zerebralen Ischämien der Jahre 1995 - 1998 entsprechend der Ursache unter Anwendung der TOAST-Kriterien (Adams 1993)

3.4. Patienten mit kardioembolischen Ischämien

Es wurden 189 Patienten mit kardioembolischen Ischämien erfasst. Das mittlere Alter betrug 67,2 Jahre. Die 114 Männer waren durchschnittlich 61,6 Jahre alt, die 52 Frauen im Durchschnitt 65,6 Jahre. Entsprechend der TOAST-Kriterien erfolgte eine Unterscheidung von Fällen mit Emboliequellen hohen und niedrigen Risikos, so dass zwei große Gruppen entstanden. 106 Kranke wurden der Gruppe mit Emboliequellen hohem und 83 der Gruppe mit niedrigem Risiko zugeordnet. Die Häufigkeit der einzelnen Emboliequellen ist den Tabellen 3.5. und 3.6. zu entnehmen. Überraschend war, dass bei 47 % (n = 88) der Patienten mit kardioembolischen Ereignissen zwei oder mehrere potentielle kardiale Emboliequellen des Herzens bestanden. Das betraf insbesondere Patienten mit Emboliequellen hohem Risikos, bei denen 66 % (n = 70) betroffen waren.

Vorhofflimmern bei Herzkrankheit *	58
linksatrialer Thrombus*	12
linksventrikulärer Thrombus*	8
Myokardinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen vor Insult*	8
infektiöse Endokarditis	4
mechanische Herzklappen*	4
dilatative Kardiomyopathie *	4
Nachweis linksventrikulärer akinetischer Wandbezirke*	4
Nachweis von Emboliequellen im Bereich der Aorta ascendens	3
Nachweis Mitralstenose mit Vorhofflimmern	1
Sick Sinus Syndrom	0
Atriales Myxom	0

Tabelle 3.5.

Häufigkeit von potentiellen kardialen Emboliequellen hohen Risikos (n = 106) nach TOAST-Kriterien bei Patienten mit kardialen Hirnembolien. Die mit Stern gekennzeichneten Befunde enthielten Patienten mit mehreren, konkurrierenden kardialen Emboliequellen

Vorhofflimmern ohne Herzkrankheit *	27
offenes Foramen ovale	19
hypokinetische linksventrikuläre Wandbezirke *	12
atriales Septumaneurysma *	9
Herzinsuffizienz*	4
Vorhofflattern	4
Mitralringverkalkung *	3
Mitralklappenprolaps	2
Mitralklappenstenose ohne Vorhofflimmern	2
Myokardinfarkte 4 Wochen bis 6 Monate vor Insult*	1
Spontanechos *	0
nichtbakterielle Endokarditis	0
bioprothetische Herzklappe	0

Tabelle 3.6.

Häufigkeit von potentiellen kardialen Emboliequellen niedrigen Risikos (n = 83) nach TOAST-Kriterien bei Patienten mit kardialen Hirnembolien. Die mit Stern gekennzeichneten Befunde enthielten Patienten mit mehreren, konkurrierenden kardialen Emboliequellen

3.4.1. Patienten mit Vorhofflimmern bei Herzkrankheit

58 (30,7 % der kardioembolischen Gruppe) Fälle wurden den kardialen Emboliequellen aufgrund eines Vorhofflimmerns bei Herzkrankheit zugewiesen. Dies war somit die häufigste kardiale Emboliequelle. Bei 44 von 58 Patienten (76 %) wurden weitere potentielle kardiale Emboliequellen entsprechend der TOAST-Kriterien gefunden. Häufig waren linksatriale Spontanechos, linksatriale und linksventrikuläre Thromben sowie Herzwanddyskinesien mit Vorhofflimmern bei Herzkrankheit assoziiert, siehe Tabelle 3.7..

Spontanechos li Vorhof	9
Spontanechos li Vorhof+Foramen ovale	2
Nachweis Thrombus Vorhof	4
Nachweis Thrombus Vorhof+Spontanechos li Vorhof	3
Nachweis Thrombus Vorhof+hypokinetischer linksventrikulärer Wandbezirk +Foramen ovale	1
Nachweis Thrombus Vorhof+hypokinetischer linksventrikulärer Wandbezirk +verminderte Ejektionsfraktion	1
Nachweis Thrombus Vorhof+Foramen ovale	1
Nachweis Thrombus Ventrikel	1
Nachweis Thrombus Ventrikel+akinetischer linksventrikulärer Wandbezirk	
Nachweis Thrombus Ventrikel+hypokinetischer linksventrikulärer Wandbezirk	1
Nachweis Thrombus Ventrikel+verminderte Ejektionsfraktion	1
Nachweis hypokinetischer linksventrikulärer Wandbezirke	3
Nachweis hypokinetischer linksventrikulärer Wandbezirke+Spontanechos linker Vorhof	4
Nachweis hypokinetischer linksventrikulärer Wandbezirke bei Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate	2
Nachweis akinetischer linksventrikulärer Wandbezirke+verminderte Ejektionsfraktion	3
Nachweis verminderter Ejektionsfraktion	2
Nachweis verminderter Ejektionsfraktion+Spontanechos	3
Nachweis Foramen ovale	1
Nachweis Foramen ovale und Vorhofseptumaneurysma	1
Nachweis dilatativer Kardiomyopathie und verminderter Ejektionsfraktion	1

Tabelle 3.7.

Von 58 Patienten mit Vorhofflimmern bei Herzkrankheit bestanden bei 44 entsprechend der TOAST-Kriterien weitere, konkurrierende kardiale Emboliequellen

Neben diesen genannten 58 Patienten mit Vorhofflimmern bei Herzkrankheit wurde diese Rhythmusstörung innerhalb der Gruppe „kardialer Embolien“ weitaus häufiger angetroffen. Zu nennen wäre Vorhofflimmern ohne Herzkrankheit (n = 27). Dieser Befund stellt eine

separate potentielle Emboliequelle dar und wird weiter unten besprochen. Des weiteren bestand Vorhofflimmern bei Fällen mit Nachweis eines atrialen Thrombus (n = 3), mechanischem Mitralklappenersatz (n = 1) und Mitralklappenstenose (n = 1). Somit fand sich bei 90 Erkrankten (47,6 %) der kardioembolischen Gruppe Vorhofflimmern.

Es wurde nun überprüft, ob innerhalb der kardioembolischen Gruppe Altersunterschiede zwischen Fällen mit und ohne Vorhofflimmern bestanden. Bei den Patienten mit Vorhofflimmern lag das Durchschnittsalter bei 72,2 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten mit anderen kardialen Emboliequellen ohne Vorhofflimmern lag bei 62,9 Jahren. Der Unterschied war im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Von den 90 Betroffenen mit Vorhofflimmern waren 56 Männer, das Durchschnittsalter lag bei 71,3 Jahren. Das Durchschnittsalter der 34 Frauen betrug 73,6 Jahre. Ein signifikanter Altersunterschied zwischen beiden Geschlechtern bestand im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test nicht ($p = 0,1975$).

3.4.2. Linksatriale Thromben

Aufgrund atrialer Thromben erfolgte in zwölf Fällen (6,4 %) die Zuordnung zu Emboliequellen hohen Risikos. Davon bestanden in sechs Fällen weitere potentielle Emboliequellen. Drei Erkrankte litten an Vorhofflimmern ohne Herzkrankheit, einmalig wurde ein Vorhofseptumaneurysma zusätzlich nachgewiesen, in einem Fall die Kombination Vorhofseptumaneurysma mit offenem Foramen ovale. Ein Betroffener war an einer Herzinsuffizienz mit verminderter Ejektionsfraktion erkrankt, außerdem waren atriale Spontanechos nachweisbar. Siehe Tabelle 3.8..

Vorhofflimmern ohne Herzkrankheit	3
Nachweis eines Vorhofseptumaneurysmas	1
Nachweis Vorhofseptumaneurysma mit offenem Foramen ovale	1
Nachweis Spontanechos und verminderter Ejektionsfraktion	1

Tabelle 3.8.

Konkurrierende kardiale Emboliequellen bei Patienten mit Vorhofthromben

Daneben gelang der Nachweis von atrialen Thromben insbesondere in Fällen mit Vorhofflimmern bei Herzkrankheit (n = 10). Insgesamt wurden in der Gruppe „kardiale Embolien“ 22 Fälle mit Vorhofthromben nachgewiesen.

3.4.3. Linksventrikuläre Thromben

Acht Erkrankte (4,2 %) wurden Emboliequellen hohen Risikos zugeteilt, da Thromben im linken Ventrikel nachweisbar waren. Zusätzliche relevante Pathologika bestanden sechsmalig, wie Tabelle 3.9. zu entnehmen ist.

Aneurysma linksventrikulärer Wandbezirke	4
Aneurysma linksventrikulärer Wandbezirke+verminderte Ejektionsfraktion	1
Nachweis Hypokinesie linksventrikulärer Wandbezirke	1
Nachweis Hypokinesie linksventrikulärer Wandbezirke+verminderte Ejektionsfraktion	1

Tabelle 3.9.

Konkurrierende kardiale Emboliequellen bei Patienten mit linksventrikulären Herzthromben

Daneben wurden vier Patienten mit Ventrikelthromben erfasst, die der Gruppe Vorhofflimmern bei Herzkrankheit zugeordnet wurden. Insgesamt bestanden bei zwölf Patienten Ventrikelthromben. Der Nachweis von intrakavitären Thromben, also Vorhof und Ventrikelthromben zusammen gerechnet, gelang somit bei 34 Patienten (18 % der kardioembolischen Gruppe).

3.4.4. Myokardinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen vor Insult

Myokardinfarkte innerhalb der letzten 4 Wochen vor stattgehabter zerebraler Ischämie wurden bei sieben Patienten (3,7 %) nachgewiesen. Fünf Kranke litten an resultierenden Bewegungsstörungen der Herzwände, zweimalig bestand eine Herzinsuffizienz mit verminderter Ejektionsfraktion. Siehe Tabelle 3.10.

Akinesie+verminderte Ejektionsfraktion	2
Akinesie	1
Hypokinesie+verminderte Ejektionsfraktion	1
Hypokinesie	1

Tabelle 3.10.

Von sieben Patienten mit Herzinfarkten innerhalb von 4 Wochen vor stattgehabtem Hirninfarkt bestanden bei fünf Patienten Herzwanddyskinesien, bei zwei Patienten Herzinsuffizienzen

3.4.5. Dilatative Kardiomyopathien

Der Nachweis einer dilatativen Kardiomyopathie gelang in vier Fällen (2,1 %), bei drei Erkrankten wurde eine Herzinsuffizienz mit verminderter Ejektionsfraktion festgestellt. Ein zusätzlicher Patient wies neben der Kardiomyopathie Vorhofflimmern auf und wurde der Gruppe Vorhofflimmern bei Herzkrankheit zugewiesen.

3.4.6. Linksventrikuläre Akinesie

Aufgrund einer linksventrikulären Akinesie nach altem Myokardinfarkt wurden vier Kranke (2,1 %) der Gruppe kardialer Embolien zugewiesen. Bei drei dieser Patienten wurde eine Herzinsuffizienz mit verminderter kardialer Ejektionsfraktion gefunden.

Kardiale Wandbewegungsstörungen im Sinne einer Akinesie wurden jedoch auch bei anderen kardialen Emboliequellen diagnostiziert. So wären Fälle mit Vorhofflimmern bei Herzkrankheit (n = 3), Myokardinfarkt innerhalb von 4 Wochen vor stattgehabtem Hirninfarkt (n = 3), linksventrikuläre Herzthromben (n = 5) zu erwähnen. Diese wurden den jeweils genannten potentiellen Emboliequellen zugeordnet. Somit wurden insgesamt bei 15 Patienten linksventrikuläre Akinesien beschrieben.

3.4.7. Mechanischer Herzklappenersatz

Zerebrale Ischämien nach mechanischem Herzklappenersatz erlitten vier Kranke (2,1 %). Davon ließen sich zwei Patienten mit Aortenklappen-, ein Fall mit mechanischer Aorten- und Mitralklappen- sowie ein Mitralklappenersatz ermitteln. Bei letzterem war im EKG Vorhofflimmern gesehen worden, linksatrial zeigten sich Spontanechos.

3.4.8. Emboliequellen im Bereich der Aorta ascendens

Flottierende Thromben im Bereich der Aorta ascendens wurden in drei Fällen (1,6 %) nachgewiesen.

3.4.9. Mitralstenose bei Vorhofflimmern

Eine Mitralstenose bei Vorhofflimmern bestand lediglich bei einem Erkrankten (0,5 %).

3.4.10. Vorhofflimmern ohne Herzkrankheit

Die Diagnose zerebraler Insult aufgrund Vorhofflimmerns ohne Herzkrankheit erfolgte bei 27 Patienten (14 %). Konkurrierende kardiale Emboliequellen bestanden bei 30 % (n = 8). Bei sieben wurden Spontanechos im linken Vorhof detektiert, bei einem fand sich neben der Rhythmusstörung ein offenes Foramen ovale.

Spontanechos li Vorhof	7
Offenes Foramen ovale	1

Tabelle 3.11.

Von 27 Patienten mit Vorhofflimmern ohne Herzkrankheit bestanden bei acht Patienten weitere, konkurrierende kardiale Emboliequellen

3.4.11. Linksventrikuläre Hypokinesie

Zwölf Patienten (6,3 %) wurden aufgrund des Nachweises einer linksventrikulären Hypokinesie den kardialen Embolien zugeordnet. In einem Fall bestand gleichzeitig ein offenes Foramen ovale.

Allerdings war der Nachweis dieser potentiellen Emboliequelle insgesamt wesentlich häufiger. Unter Kranken mit kardioembolischen Ereignissen wurde der Befund in 31 Fällen erhoben. Insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern (n = 11) wurden Hypokinesien häufig als konkurrierende kardiale Emboliequelle beschrieben, jedoch auch bei linksventrikulären Thromben (n = 2), frischen Myokardinfarkten (n = 2), Myokardinfarkten innerhalb der letzten 6 Monate (n = 1), Herzinsuffizienzen (n = 2) und Mitralringverkalkungen (n = 1).

3.4.12. Offenes Foramen ovale

19 Betroffenen (10 %) wurde ein offenes Foramen ovale ohne jegliche weitere kardiale Pathologika diagnostiziert.

Daneben wurde diese Anomalie bei anderen potentiellen kardialen Emboliequellen beschrieben: Vorhofseptumaneurysma (n = 5), Vorhofflimmern bei Herzkrankheit (n = 5), Vorhofflimmern ohne Herzkrankheit (n = 1), linksatriale Thromben (n = 1) und linksventrikuläre Hypokinesie (n = 1).

3.4.13. Atriales Septumaneurysma

Bei neun Patienten (4,8 %) trat die zerebrale Ischämie in Verbindung mit einem atrialen Septumaneurysma auf. In fünf Fällen ließ sich zusätzlich ein offenes Foramen ovale darstellen.

Die Veränderung war bei weiteren Patienten nachweisbar, so bei Vorhofflimmern mit Herzkrankheit (n = 1), atrialem Thrombus (n = 2), wobei in einem Fall zusätzlich ein offenes Foramen ovale gesehen wurde.

3.4.14. Herzinsuffizienz

An Herzinsuffizienz mit echokardiographisch nachgewiesener verminderter Ejektionsfraktion waren vier Patienten (2,1 %) erkrankt. Bei zweien bestand zusätzlich eine Herzwandhypokinesie, bei einem Patienten zeigten sich linksatriale Spontanechos.

Insgesamt war der Nachweis einer Herzinsuffizienz allerdings wesentlich häufiger. Bei Patienten mit Vorhofflimmern bei Herzkrankheit (n = 11), bei dilatativen Kardiomyopathien (n = 3), bei intrakavitären Thromben (n = 3), bei akinetischen linksventrikulären Wandbezirken (n = 3) und bei frischen Myokardinfarkten (n = 3) wurde eine verminderte systolische Auswurfleistung festgestellt.

3.4.15. Vorhofflattern

Vier Patienten (2,1 %) wurden den kardioembolischen Hirninfarkten aufgrund Vorhofflatterns zugeteilt. Es bestanden keine weiteren konkurrierenden Ursachen.

3.4.16. Mitralringverkalkung

Eine Mitralringverkalkung als auslösende Ursache für die zerebrale Ischämie fand sich in drei Fällen (1,6 %), einmalig wurde zusätzlich eine Hypokinesie linksventrikulär diagnostiziert.

3.4.17. Mitralklappenprolaps

Ein Mitralklappenprolaps wurde zweimalig (1 %) in der kardioembolischen Gruppe gesehen.

3.4.18. Mitralklappenstenose ohne Vorhofflimmern

Diese Anomalie wurde bei zwei Patienten (1 %) beschrieben.

3.4.19. Myokardinfarkte 4 Wochen bis 6 Monate vor stattgehabtem ischämischen Insult

Ein Kranker (0,5 %) wurde aufgrund eines Herzinfarktes innerhalb des letzten halben Jahres vor dem Insult der kardioembolischen Gruppe zugeteilt. Dieser wies zusätzlich eine linksventrikuläre Hypokinesie auf.

Daneben bestanden bei zwei weiteren Fällen mit Vorhofflimmern bei Herzkrankheit Myokardinfarkte in der genannten Zeitspanne.

3.4.20. Spontanechos

Im Untersuchungskollektiv wurden keine Patienten gefunden, die ausschließlich aufgrund von kardialen Spontanechos der Gruppe der kardialen Embolien hätten zugeteilt werden können.

In Kombination mit anderen pathologischen Veränderungen am Herzen wurden Spontanechos häufig beobachtet. Insbesondere bei Vorhofflimmern mit (n = 20) und ohne (n = 7) Herzkrankheit sowie bei atrialen Thromben (n = 1) und bei verminderter Ejektionsfraktion (n = 1).

3.4.21. Endokarditis

Kardioembolische Schlaganfälle auf Grund infektiöser Endokarditiden wurden in vier Fällen (2,1 %) diagnostiziert. Es war jeweils die Mitralklappe befallen. Nichtbakterielle Endokarditiden fanden sich im beobachteten Zeitraum nicht.

3.4.22. Andere Emboliequellen

Einige kardiale Emboliequellen der TOAST-Klassifikation konnten im vorliegenden Kollektiv nicht gefunden werden. Unter den Emboliequellen hohen Risikos wäre das Sick-Sinus-Syndrom und das atriale Myxom zu nennen, unter Emboliequellen niedrigen Risikos wurden weder nichtbakterielle Endokarditiden noch bioprothetische Herzklappen beschrieben.

3.5. Zerebrale Ischämien aufgrund arteriosklerotischer Makroangiopathien

Ischämische Ereignisse bedingt durch arteriosklerotische Makroangiopathien wurden bei 153 Patienten gesehen. Das mittlere Alter betrug 62,9 Jahre. Davon waren 101 Fälle männlichen Geschlechts mit einem mittleren Alter von 61,6 Jahren, die 52 Frauen waren durchschnittlich 65,6 Jahre alt.

Die Arteria carotis wurde in 74 Fällen (48 % der Gruppe arteriosklerotischer Makroangiopathien) als symptomatisch beschrieben. Eine proximale Abgangsstenose der Arteria carotis interna wurde in 42 Fällen gefunden, ein Verschluss bei 27 Kranken. Eine symptomatische Stenose der Arteria carotis interna im Siphonbereich wurde zweimalig beschrieben, symptomatische Stenosen der Carotis communis bestanden dreimalig. Symptomatische Gefäßprozesse der Arteria vertebralis bestanden in 46 Fällen (30 % der arteriosklerotischen Makroangiopathien). Davon waren fünf Vertebralisabgangsstenosen. Bei zwei Erkrankten (1 %) war der Schlaganfall auf ein Subclavian Steal Syndrom bei proximaler Subclaviastenose zurückgeführt worden.

Symptomatische Verengungen der großen Hirnbasisarterien bestanden bei 31 Patienten (20 %). In 16 Fällen waren dies Stenosen oder Verschlüsse der Arteria cerebri media (10 %), in sieben Fällen Basilarisstenosen (5 %) und in acht Fällen (5 %) Posteriorstenosen oder Verschlüsse. Symptomatische zerebrale Durchblutungsstörungen bei Anteriorstenosen wurden im genannten Zeitraum nicht beobachtet.

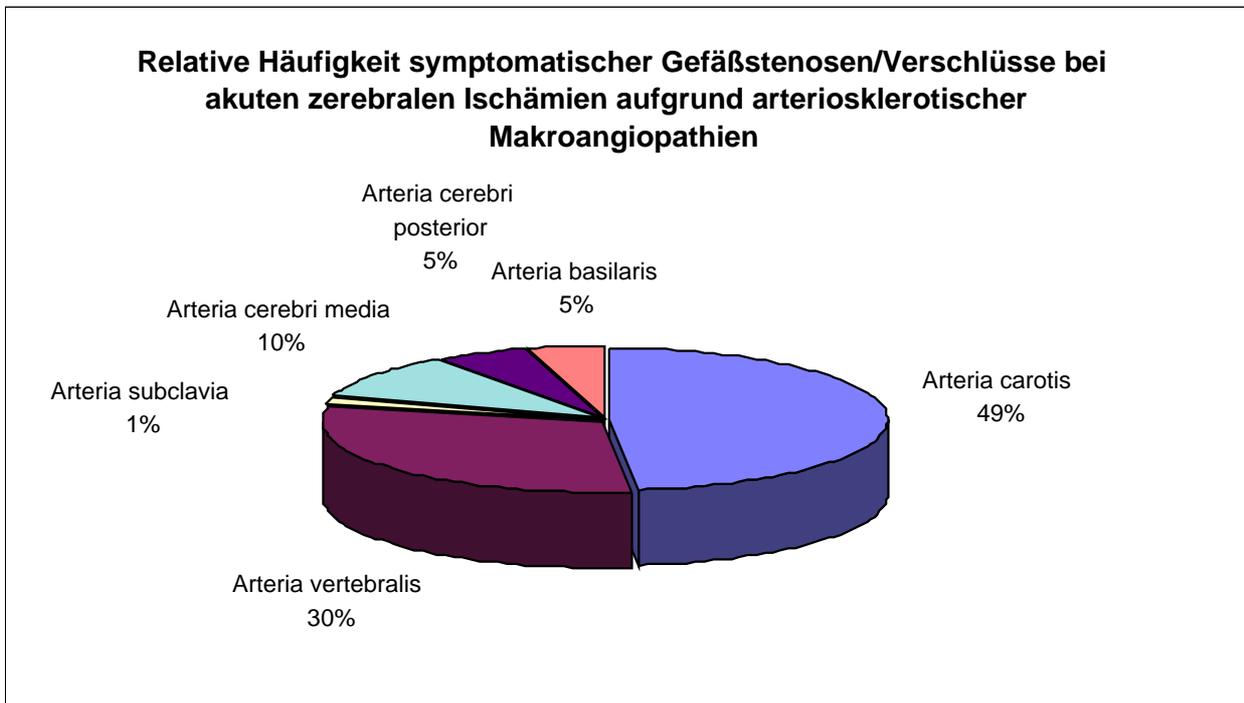


Abbildung 3.2.

Relative Häufigkeit der einzelnen symptomatischen Gefäßstenosen bzw. -verschlüsse bei arteriosklerotischen Makroangiopathien (n = 153)

3.6. Lakunäre Insulte

214 Patienten erlitten lakunäre Hirninfarkte bzw. ischämische Attacken, das mittlere Alter betrug 64,6 Jahre. Die 128 betroffenen Männer waren im Durchschnitt 62,9 Jahre alt, die 86 Frauen waren durchschnittlich 67,3 Jahre alt.

3.7. Seltene Ursachen zerebraler Ischämien

Seltene Ursachen entsprechend der TOAST-Klassifikation wurden bei 41 Betroffenen gefunden. Die 19 Männer waren im Mittel 51,1 Jahre alt, die 22 Frauen 45,0 Jahre. Das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe lag bei 47,8 Jahren. Die Häufigkeit der einzelnen gestellten Diagnosen ist Tabelle 3.12. zu entnehmen.

Carotidisdissektion	10
Vertebralidissektion	3
Fibromuskuläre Dysplasie	3
zerebrale Vaskulitis	7
Migräneassoziierter Hirninfarkt	6
Protein S-Mangel	3
Protein S-Mangel + reduzierte APC-Resistenz	1
Protein S-Mangel + Migräne	1
reduzierte APC-Resistenz	2
AT III-Mangel	1
Cardiolipin AK-Syndrom	1
Polyglobulie bei Osteomyelosklerose	1
Infarkt nach neurochirurgischem Eingriff	1
Gestose	1

Tabelle 3.12.

Ursachen von 41 Hirninfarkten und reversiblen ischämischen Ereignissen seltener Ursache nach TOAST-Kriterien

3.8. Zerebrale Ischämien unbekannter Ätiologie

Bei 243 Patienten war die Ursache der zerebralen Durchblutungsstörung nicht eindeutig zu klären, so dass eine Zuordnung zu Ischämien unbekannter Ätiologie erfolgte. Die Einteilung in die Untergruppen wurde wie folgt vorgenommen:

124 Kranke, die im Mittel 62,5 Jahre alt waren, wurden als „kryptogenetische Ischämien“ bezeichnet, da bei vollständiger apparativer Diagnostik keine wegweisenden Pathologika gefunden wurden. In dieser Gruppe waren 67 Männer mit einem mittleren Alter von 60,6 und 57 Frauen mit einem mittleren Alter von 65,8 Jahren vertreten. Bei 66 Fällen wurden konkurrierende Ursachen für die zerebrale Ischämie festgestellt. 47 waren Männer und im Mittel 65,3 Jahre alt, 19 waren Frauen mit einem mittleren Alter von 72,3 Jahren. Das mittlere Alter aller Patienten mit konkurrierenden Ursachen betrug 67,3 Jahre. In 34 Fällen fanden sich kardiale Emboliequellen und symptomatische Gefäßstenosen über 50 %. Bei 15 Erkrankten mit mikroangiopathischen Infarkten bestanden kardiale Emboliequellen, bei 16

weiteren Patienten fanden sich Stenosen der das symptomatische Gefäßgebiet versorgenden Arterien über 50 %. Nur bei einem Patienten wurde eine Kombination aus zerebraler Mikroangiopathie, kardialer Emboliequelle und relevanter Gefäßstenose diagnostiziert.

Die Zuordnung zur Gruppe „unbekannter Ätiologie“ aufgrund inkompletter Abklärung erfolgte bei 53 Patienten. Das mittlere Alter betrug 70,1 Jahre. Die 26 Männer waren durchschnittlich 68,5 Jahre alt, die 27 Frauen 71,6 Jahre.

3.9. Vergleich der pathogenetischen Gruppen

3.9.1. Vergleich der Haupt- und Untergruppen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von TIA und PRIND

Es wurden 197 Patienten mit TIA, 52 mit PRIND und 591 mit vollendetem Hirninfarkt ermittelt. Die Angaben darüber, wie häufig die einzelnen klinischen Verlaufsformen in den Gruppen vorkamen, sind Tabelle 3.13. zu entnehmen.

	Arterio- sklerotische Makro- angiopathie	kardiale Embolie	Mikro- angiopathie	seltene Ursachen	unbekannte Ätiologie		
					krypto- genetische Ischämien	konkur- rierende Ursachen	inkomplette Abklärung
n	153	189	214	41	124	66	53
TIA	34	46	52	10	26	13	16
PRIND	10	8	14	4	8	4	4
kompletter Insult	109	135	148	27	90	49	33

Tabelle 3.13

Häufigkeit der klinischen Verlaufsformen TIA, PRIND und vollendeter Insult innerhalb der einzelnen Gruppen

Es wurde nun untersucht, ob die reversiblen Verlaufsformen wie TIA oder PRIND in einer der pathogenetischen Hauptgruppen häufiger auftraten. Dazu wurden die Untergruppen „inkomplette Abklärung“, „konkurrierende Ursachen“ und „kryptogenetische Ischämien“ in der Gruppe „unbekannte Ätiologie“ zusammengefasst. Es zeigten sich im CHI^2 -

Kontingenztafeltest keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von TIAs ($p = 0,9832$) oder PRINDs ($p = 0,6823$).

Nachdem sich innerhalb der Hauptgruppen hinsichtlich der Häufigkeit der reversiblen Verlaufsformen keine Unterschiede zeigten, wurde der gleiche Sachverhalt innerhalb der Untergruppen mit unbekannter Ätiologie untersucht. Dabei zeigte der CHI^2 -Kontingenztafeltest signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von Transitorisch Ischämischen Attacken ($p < 0,005$). Aufgrund dessen wurden mittels CHI^2 -Vierfeldertest die einzelnen Untergruppen erneut untersucht. Im direkten Vergleich zu kryptogenetischen Ischämien traten bei inkomplett abgeklärten zerebralen Durchblutungsstörungen häufiger TIAs auf ($p < 0,005$). Signifikante Unterschiede bestanden bei Prolongierten Reversiblen Defiziten nicht.

3.9.2. Vergleich der Hauptgruppen bezüglich Alter und Geschlecht

Die Zusammensetzung bezüglich der Häufigkeit von Männern und Frauen und das durchschnittliche Alter (in Klammern) in den einzelnen Hauptgruppen sind Tabelle 3.14. zu entnehmen.

	Arterio- sklerotische Makro- angiopathie	kardiale Embolie	Mikro- angiopathie	seltene Ursachen	unbekannte Ätiologie		
					krypto- genetische Ischämien	konkur- rierende Ursachen	inkomplette Abklärung
n	153	189	214	41	124	66	53
Männer	101 (61,6)	114 (65,8)	128 (62,9)	19 (51,1)	67 (60,6)	47 (65,3)	26 (68,5)
Frauen	52 (65,6)	75 (69,3)	86 (67,3)	22 (45,0)	57 (65,8)	19 (72,3)	27 (71,6)
mittleres Alter	62,9	67,2	64,6	47,8	62,5	67,3	70,1

Tabelle 3.14.

Häufigkeit von Männern und Frauen in den einzelnen Gruppen und mittleres Alter (in Klammern Angabe von Jahren)

Mittels CHI^2 Kontingenztafeltest wurde verglichen, ob Männer und Frauen in den verschiedenen Hauptgruppen gleich häufig vorkamen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,4897$), so dass eine geschlechterspezifische Dominanz in einer der Untergruppen ausgeschlossen werden konnte.

Auch verglichen wir das Alter der Patienten der kardioembolischen Gruppe mit dem Alter der Gesamtgruppe und mit dem Alter der Patienten der einzelnen Hauptgruppen. Es wurde wiederum der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test benutzt.

Patienten mit kardioembolischen Ereignissen waren im Durchschnitt 67,2 Jahre alt und somit älter als die Patienten der Gesamtgruppe, deren durchschnittliches Alter 63,5 Jahre betrug. Der Unterschied war im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test signifikant ($p < 0,005$).

Bei direktem Vergleich der kardioembolischen Gruppe mit den einzelnen Hauptgruppen bestand für alle Gruppen mit ätiologischer Zuordnung ein statistisch signifikanter Altersunterschied. Erwartungsgemäß am größten war der Altersunterschied gegenüber Patienten mit Insulten seltener Ursache ($p < 0,005$), die im Durchschnitt 47,8 Jahre alt waren. Patienten mit arteriosklerotischen Infarkten waren 62,9 Jahre alt ($p < 0,005$) und Patienten mit zerebralen Mikroangiopathien 64,6 ($p < 0,005$).

3.9.3. Vergleich der Hauptgruppen hinsichtlich der Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus

Die Häufigkeit des Auftretens der Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus ist Tabelle 3.15. zu entnehmen. Die Untergruppen „kryptogenetische Ischämien“, „konkurrierende Ursachen“ und „inkomplette Abklärung“ wurden unter der Gruppe „unbekannte Ätiologie“ zusammengefasst.

	Makro- angio- pathien	kardiale Embolien	Mikroangio- pathien	seltene Ursachen	unbekannte Ätiologie
Anzahl insgesa- mt	153	189	214	41	243
Hyperton- ie	98	107	147	10	147
Diabetes	50	53	65	3	80

Tabelle 3.15.

Absolute Häufigkeit des Auftretens der Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus in den einzelnen pathogenetischen Gruppen. Die Subgruppen „kryptogenetische Ischämien“, „konkurrierende Ursachen“ und „inkomplette Abklärung“ wurden unter der Gruppe „unbekannte Ätiologie“ zusammengefasst.

Mittels χ^2 -Vierfelder-Test wurde nun untersucht, ob Unterschiede in der Häufigkeit der Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus zwischen den Patienten mit kardioembolischen Ereignissen und anderen Hauptgruppen bestanden.

Beim Vergleich der Häufigkeit der arteriellen Hypertonie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den kardialen Embolien und arteriosklerotischen Makroangiopathien, mikroangiopathischen Insulten und Insulten unbekannter Ätiologie ($p = 0,5429$, $p = 0,2641$ und $p = 0,7377$). Erwartungsgemäß litten in der Subgruppe „Seltene Ursachen“ signifikant weniger Patienten an einer arteriellen Hypertonie ($p < 0,05$).

Die Verhältnisse bei der Häufigkeit eines Diabetes mellitus waren ähnlich. Zwischen der kardioembolischen Gruppe und den Gruppen der makroangiopathischen und mikroangiopathischen Ischämien sowie der Ischämien unklarer Ätiologie bestanden keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,5706$, $p = 0,7833$ und $p = 0,4872$). Ein Diabetes mellitus bestand in der Gruppe seltener Ursachen signifikant weniger häufig ($p < 0,05$).

Letztlich wurde untersucht, ob Unterschiede in der Häufigkeit einer Arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus zwischen der mikroangiopathischen- und makroangiopathischen

Gruppe bestanden. Im CHI^2 -Vierfeldertest-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,7395$ und $p = 0,8174$).

4. Diskussion

4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung von Schlaganfallpatienten

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten lag bei 64,4 Jahren, Männer waren durchschnittlich mit 63,2 Jahren jünger als Frauen, die im Schnitt 66,2 Jahre alt waren. Der Unterschied war statistisch signifikant. Im Vergleich zu anderen krankenhausbasierten Registern war das Durchschnittsalter ähnlich, es lag zwischen 65 und 73,4 Jahren (Glahn 1994, Yip 1997; Weitbrecht 1993). Das Verhältnis Männer/Frauen war in der vorliegenden Untersuchung 1,48, Glahn und Mitarbeiter demonstrierten mit 1,4 ähnliche Zahlen (Glahn 1994). Möglicherweise spiegelt dies die bei bevölkerungsbasierten Schlaganfallregistern gefundene niedrigere Inzidenz von zerebralen Ischämien bei Frauen wider (Heinemann 1998). Dem gegenüber erfassten Weitbrecht und Tanizaki deutlich mehr Frauen mit zerebral ischämischen Ereignissen (Weitbrecht 1993, Tanizaki 2000). Letztere Autoren fanden ein deutlich niedrigeres Durchschnittsalter mit 56 Jahren männlicher und 57 Jahren weiblicher Erkrankter. Das Verhältnis Männer/Frauen war zugunsten des weiblichen Geschlechtes verschoben und betrug 0,77. Da es sich um eine japanische Studie handelt, sind möglicherweise ethnische Unterschiede verantwortlich zu machen.

Die Altersverteilung unseres Kollektives zeigte für beide Geschlechter eine zunehmende Häufigkeit von ischämischen Ereignissen mit zunehmendem Alter, wie sie aus Daten beispielsweise der MONICA-Studie bekannt sind (Heinemann 1998). Die sinkenden Zahlen der Altersgruppen 71 - 80 und der über 80jährigen sind einerseits durch organisatorische Einflüsse zu erklären. Patienten dieser Gruppen wurden im hiesigen Klinikum häufig in geriatrischen oder internistischen Abteilungen behandelt. Andererseits kommen demographische Aspekte mit abnehmender Zahl alter Menschen hinzu.

Letztlich war das hier vorgestellte krankenhausbasierte Register bezüglich der Zusammensetzung von Alter und Geschlecht durchaus mit anderen Studien zu vergleichen. Auch fand sich ein ähnliches Verhalten hinsichtlich der Zunahme von zerebralen Ischämien mit zunehmendem Alter, unabhängig von der Genese des Schlaganfalles.

4.2. Altersunterschiede zwischen Patienten mit unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen

Von 840 konsekutiven Patienten erlitten 197 eine Transitorisch Ischämische Attacke, 52 einen PRIND und 591 einen vollendeten Insult. Bei Vergleich des Durchschnittsalters der Fälle mit reversiblen Verlaufsformen wie TIA und PRIND mit Fällen, die einen vollendeten Insult erlitten hatten, fanden sich keine signifikanten Altersunterschiede. Auch bei Betrachtung dieses Sachverhaltes nach geschlechterspezifischer Trennung konnten keine signifikanten Altersunterschiede herausgearbeitet werden. Andere Autoren hatten ein niedrigeres Alter von Patienten mit reversiblen Verlaufsformen gesehen (Glahn 1994, Hartlapp 1996).

4.3. Kardioembolische Ischämien

Entsprechend der TOAST-Kriterien erlitten im vorliegenden Kollektiv 22,5 % aller Patienten kardioembolische Hirninfarkte, TIAs oder reversible ischämische Defizite. Die diesbezüglich in der Weltliteratur verfügbaren Zahlen schwanken zwischen 14 und 31 % (Hart 1998). Verantwortlich dafür ist in hohem Maße die Verwendung unterschiedlicher Kriterien zur Definition der einzelnen pathogenetischen Subgruppen. Insbesondere bestehen unterschiedliche Auffassungen darüber, welche Veränderungen am Herzen potentielle Emboliequellen darstellen.

Gegenüber den TOAST-Kriterien erwähnen Hart und Mitarbeiter (Hart 1998) zusätzlich kardiale Veränderungen wie Aortenstenosen, myxomatöse Mitralklappenveränderungen, Herztumoren verschiedener Art neben atrialen Myxomen, pulmonalen arteriovenösen Fisteln und ösophagoatrialen Fisteln. Außerdem werden zerebrale Ischämien nach Herzkatheteruntersuchungen erwähnt. Patienten mit Koagulopathien und Nachweis von intrakardialen Thromben werden den Kardioembolien zugewiesen. In der vorliegenden Arbeit wurden Koagulopathien ausschließlich der Gruppe „seltene Ursachen“ zugewiesen.

Die von Hornig und Mitarbeitern (Hornig 1993 B) benutzten Kriterien unterscheiden sich hauptsächlich durch Einschluss zum Teil sehr häufiger Herzklappenveränderungen. Diesbezüglich zu nennen wären Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Aortenklappenprolaps und Aortenklappenkalzifikation.

Emboliequellen im Bereich der Aorta werden nicht erwähnt. Auch valvuläre Strands werden gelegentlich als kardiale Emboliequellen aufgeführt (Dißmann 2001, Roberts 1997).

Jedoch auch die Frequenz der kardialen Untersuchung, vor allem die Durchführung der transösophagealen Echokardiographie hat Einfluss (Cerebral Embolism Task Force 1989, Marx 1996, Hornig 1993 B). Ein weiterer Faktor, der zu Variationen in der Häufigkeit des Nachweises möglicher kardialer Emboliequellen führt, ist das Alter und Geschlecht der Patientenpopulation (Broderick 1992, Lindgren 1994). Die Häufigkeit von kardioembolischen Insulten steigt mit zunehmendem Alter, wahrscheinlich wegen der altersabhängigen Zunahme von Patienten mit Vorhofflimmern. Letztendlich scheinen auch ethnische Unterschiede in der Zusammensetzung des Patientengutes eine Rolle zu spielen (Sacco 1995, Hajat 2001).

Das mittlere Alter von Patienten mit kardioembolischen zerebralen Ischämien lag in der vorliegenden Untersuchung bei 67,2 Jahren. In vergleichbaren Studien lag das Alter zwischen 66,4 und 66,9 Jahren (Hornig 1993, Glahn 1994, Yip 1997). Weitbrecht und Mitarbeiter sahen dagegen ein durchschnittliches Alter von 77,8 Jahren.

4.3.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist einer der am besten untersuchten Risikofaktoren für zerebrale ischämische Insulte. Wohl unumstritten stellt diese Herzrhythmusstörung einen unabhängigen Risikofaktor dar (Wolf 1991, Aronow 1999). Im vorliegenden Kollektiv waren 30,7 % (n = 58) aller kardioembolischen Ereignisse durch Vorhofflimmern bei Herzkrankheit und 14,3 % (n = 27) durch Vorhofflimmern ohne Herzkrankheit bedingt. Insgesamt waren somit 45 % (n = 85) der zerebralen Kardioembolien aufgrund eines Vorhofflimmerns verursacht. Damit war die Rhythmusstörung die häufigste potentielle kardiale Emboliequelle. Dies entspricht durchaus den in der Weltliteratur angegebenen Zahlen, die zwischen 48 und 57 % schwanken (Bogousslavsky 1991, Hornig 1993).

Untersuchungen zur Primärprävention haben gezeigt, dass innerhalb der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern ganz unterschiedliche Risikoprofile hinsichtlich zerebral ischämischer Ereignisse zu berücksichtigen sind. Eine multivariante Analyse der Atrial Fibrillation Investigators konnte zeigen, dass Vorhofflimmern in Kombination mit arterieller

Hypertension, Diabetes mellitus, Alter über 65 Jahre sowie zuvor erlittenem Schlaganfall bzw. TIA mit einem erhöhten Risiko einer zerebralen Ischämie einhergeht (Atrial Fibrillation Investigators 1994). Die Auswertungen der Ergebnisse der SPAF I- und II-Studien verweisen auf ein anderes Risikoprofil. Insbesondere weibliche Patienten über 75 Jahre, das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, kongestiven Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz mit einer Auswurfleistung unter 25 % sowie thrombembolischer Ereignisse in der Vorgeschichte waren mit einer hohen Rate zerebral ischämischer Ereignisse behaftet (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators 1995).

Adams und Mitarbeiter haben diesem Sachverhalt insofern Rechnung getragen, dass Vorhofflimmern bei nachgewiesener Herzkrankheit den Emboliequellen hohen Risikos zugeordnet werden. Vorhofflimmern ohne begleitende Herzkrankheit stellt demnach eine Emboliequelle niedrigen Risikos dar. Andere Aspekte wie Alter oder begleitende zerebrovaskuläre Erkrankungen werden nicht berücksichtigt (Adams 1993).

Von insgesamt 85 Patienten unseres Kollektives mit Vorhofflimmern fanden sich 58 Fälle (68 %) mit begleitender Herzkrankheit, die den Emboliequellen hohen Risikos zugeordnet wurden. 27 Fälle (32 %) mit Vorhofflimmern ohne fassbare Herzkrankheit wurden entsprechend den Emboliequellen niederen Risikos zugeteilt. Analysiert man die Gruppen entsprechend der Kriterien der Atrial Fibrillations Investigators (Atrial Fibrillation Investigators 1994), so fällt auf, dass 92 % unserer Patienten einer hohen Risikogruppe zuzuordnen sind und bereits vor dem zur stationären Behandlung führenden Schlaganfall eine Indikation zur Antikoagulation bestanden hätte. Dies bedeutet, dass 92 % der vorliegenden Fälle mit Vorhofflimmern entweder über 65 Jahre alt waren oder an einer arteriellen Hypertonie bzw. einem Diabetes mellitus litten.

Gerade für die arterielle Hypertonie wurde gezeigt, dass das Risiko einer zerebralen Embolie bei gleichzeitigem Vorhofflimmern deutlich steigt (Hart 1999, Moulton 1991, Tohgi 1991, Atrial Fibrillations Investigators 1994). Gegenüber Patienten mit Vorhofflimmern ohne Hypertonie betrug die Risikosteigerung 3,6 % (Atrial Fibrillation Investigators 1998). Das Risiko bei gleichzeitig vorliegendem Diabetes war bis 8fach erhöht (Davis 1999). Herzerkrankungen verdoppeln bei Männern und verdreifachen bei Frauen das Risiko eines Schlaganfalles (Wolf 1991).

Übereinstimmend mit anderen Untersuchern waren die Patienten mit Vorhofflimmern signifikant älter als Patienten mit Sinusrhythmus (Atrial Fibrillation Investigators 1994, Moulton 1991, Friedman 1991, Lamassa 2001). Ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes sahen wir nicht (Lamassa 2001), auch ein signifikanter Altersunterschied zwischen Frauen und Männern mit Vorhofflimmern bestand nicht.

Nur unvollständig ist bis dato die klinische Relevanz der Koexistenz mehrerer nebeneinander bestehender Emboliequellen neben dem Vorhofflimmern geklärt. Von 85 Erkrankten unseres Patientengutes mit Vorhofflimmern hatten 52 (61 %) entsprechend der TOAST-Kriterien mindestens eine weitere Emboliequelle hohen oder niedrigen Risikos. In der Gruppe Vorhofflimmern bei Herzkrankheit war der Anteil noch höher, 44 von 58 Patienten (76 %) wiesen mehrere potentielle Emboliequellen auf.

Für die Pathogenese embolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern wird die Entstehung von Thromben im linken Vorhof angeschuldigt. Verschiedene Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ob die Thrombenbildung mit echokardiographisch messbaren Parametern verbunden ist, die wiederum zu einer erhöhten Embolierate führen. Diesbezüglich wären der Nachweis von Spontankontrast sowie Kriterien wie Vorhofgröße und Flussgeschwindigkeiten im linken Vorhof zu erwähnen.

Im vorliegenden Kollektiv wurden bei 27 von 85 Patienten mit Vorhofflimmern (32 %) Spontanechos im linken Vorhof gefunden. Andere Untersucher fanden bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern in bis zu 64 % der Fälle Spontanechos. Demgegenüber verweisen Untersuchungen bei Probanden ohne Schlaganfall auf eine deutlich niedrigere Prävalenz von Spontanechos mit ca. 30 % (Okura 1999, Kronik 1994). Die geringe Prävalenz von Spontankontrast in unserem Kollektiv ist möglicherweise auf die gerätetechnische Ausrüstung mit einer biplanen TEE-Sonde zurückzuführen (Stöllberger 1997).

Die Bedeutung des Nachweises von Spontankontrast ist strittig. Leung und Mitarbeiter sahen bei Patienten mit Vorhofflimmern und Nachweis von Spontankontrast im linken Vorhof 12 % Ischämien jährlich und nur eine 3 %ige Insultrate bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne Spontankontrast. So wurde der Spontankontrast als positiver Prädiktor für Schlaganfälle angesehen (Leung 1994). Andere Untersucher fanden ähnliche Ergebnisse (Shinokawa 1997,

Zabalgoitia 1998). Dem gegenüber konnten Stöllberger und Mitarbeiter diese Assoziation nicht nachweisen (Stöllberger 1997).

Die Vorhofgröße und die Höhe der intraatrialen Flussgeschwindigkeiten wurden in unserer Untersuchung nicht erfasst. Ergebnisse der Framingham-Studie besagen, dass die linksatriale Dilatation ein signifikanter Prädiktor für folgenden Schlaganfall sei (Atrial Fibrillation Investigators 1992). Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof unter 20 cm/s mit kardioembolischen Ereignissen assoziiert war (Goldman 1999, Zabalgoitia 1998).

Der direkte Nachweis von Thromben im linken Vorhof bei Vorhofflimmern gelang bei 13 Patienten, hinzu kamen vier Fälle mit Nachweis von Thromben im linken Ventrikel. Die relative Häufigkeit von intrakavitären Thromben bei Vorhofflimmern im vorliegenden Kollektiv betrug somit 20 %. Die Frequenz des Nachweises intrakavitärer Thromben bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern schwankt in der Literatur zwischen 10 und 41 % (Vandenbogaerde 1992, Mitusch 1995). Ursächlich für diese erheblichen Unterschiede sind methodische Faktoren wie variable antithrombotische Therapien, unterschiedliche Handhabung bei Einschluss von Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern und unterschiedliche echokardiographische Definition zur Diagnose von Thromben. Ähnliches gilt für die Häufigkeit von Spontanechos (Hart 1998). Jedoch bestehen nach wie vor kontroverse Meinungen hinsichtlich der klinischen Relevanz des Nachweises intrakavitärer Thromben bei Vorhofflimmern. Zabalgoitia und Mitarbeiter sahen eine Assoziation zwischen dem Nachweis von linksatrialen Thromben bei Vorhofflimmern und dem Auftreten von Hirninfarkten (Zabalgoitia 1998). Andere Autoren konnten diesen Zusammenhang nicht belegen (Stöllberger 1997).

Die Bedeutung des gleichzeitigen Bestehens anderer kardialer Emboliequellen neben dem Vorhofflimmern, wie dyskinetische kardiale Wandbezirke, offenes Foramen ovale, Vorhofseptumsdefekt, ist bis dato nicht geklärt.

Letztendlich drängt sich die Frage auf, ob bei stattgehabter kardialer Hirnembolie durch Vorhofflimmern die von den TOAST-Autoren gewählte Einteilung noch zeitgerecht ist. Einerseits muss aufgrund kardialer Grunderkrankung, begleitender zerebrovaskulärer Risikofaktoren und fortgeschrittenem Alter das Gros der Erkrankten mit Vorhofflimmern

einer kardialen Emboliequelle hohen Risikos zugeordnet werden. Andererseits haben Studien zur Sekundärprävention gezeigt, dass das Risiko eines Reinfarktes bei Vorhofflimmern deutlich erhöht ist (Cerebral Embolism Task Force 1989, European Atrial Fibrillation Trial Study Group 1993, Evans 2000, Latum 1995). Somit ist vorzuschlagen, dass alle Patienten mit Vorhofflimmern und kardioembolischem Ereignis generell einer Hochrisikogruppe zuzuordnen sind.

4.3.2 Intrakavitäre Thromben

Der Nachweis von intrakavitären Thromben im Bereich des linken Vorhofes, Vorhofohres und des linken Ventrikels gilt entsprechend der TOAST-Klassifikation als Emboliequelle hohen Risikos. Allerdings handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Patienten, deren Zuordnung aufgrund des Nebeneinanderbestehens von mehreren potentiellen Emboliequellen oft schwer fällt.

18 % (n = 34) aller kardioembolischen Fälle waren mit Thromben des linken Herzens assoziiert. Bei etwa 50 % bestand Vorhofflimmern. Da das Vorhofflimmern bereits hinreichend diskutiert wurde, soll im weiteren nur auf die Fälle mit Thrombennachweis bei Sinusrhythmus eingegangen werden. Diese Befundkombination konnte in 17 Fällen erhoben werden. 10 Patienten litten an schwerwiegenden kardialen Erkrankungen wie Herzwandbewegungsstörungen nach Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz.

Die Häufigkeit von Thromben bei Schlaganfallpatienten mit Sinusrhythmus ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Rauh und Mitarbeiter wiesen bei 10 % ihrer Patienten mit zerebralen Ischämien unklarer Ätiologie atriale Thromben nach (Rauh 1996). Omran und Mitarbeiter (Omran 2000) ermittelten dagegen nur 1 %, wobei bei allen Patienten thrombogene Herzkrankheiten bestanden. Dißmann und Mitarbeiter fanden bei 175 Herzgesunden mit zerebralen Ischämien in keinem Fall intrakavitäre Thromben (Dißmann 1993). Neuere Arbeiten bestätigen diese Ergebnisse (Leung 1995). Die Diskrepanz zu Ergebnissen anderer Untersuchungen wird mit Falschinterpretationen von Artefakten und anatomischen Varianten im Echokardiogramm erklärt (Dißmann 1996). Erneut sei auf unterschiedliche echokardiographische Definitionen zur Diagnose von Thromben hingewiesen (Hart 1998).

Letztlich ist insbesondere bei Bestehen einer Herzkrankheit mit intrakavitären Thromben zu rechnen. Diesbezüglich wären der frische Myokardinfarkt (Asinger 1981), das Herzwandaneurysma (Stratton 1987), Kardiomyopathie (Stratton 1987) und die Mitralstenose zu nennen. Hinsichtlich der Häufigkeit von intrakavitären Thromben ohne Herzkrankheit sind weitere Studien abzuwarten. Auch wären Studien mit großen Patientenzahlen zu fordern, da intrakardiale Thromben ohne begleitendes Vorhofflimmern offensichtlich selten sind.

4.3.3 Kardioembolische Insulte nach Myokardinfarkt

Das kumulative Risiko, einen Schlaganfall nach Myokardinfarkt zu erleiden, beträgt 1 % im ersten Jahr. 31 % der Ischämien treten in den ersten 4 Wochen auf, 63 % in den ersten 6 Monaten (Tanne 1993). Die deutlich geringere Gefährdung in der chronischen Phase wurde auch von anderen Autoren berichtet (Mooe 1999). Bestehen allerdings kardiale Wandbewegungsstörungen, wie Hypo- und Akinesien oder Herzwandaneurysmen, kommt es nicht selten zu embolischen Ereignissen (Hornig 1990). Ebenso kritisch sind ischämische dilatative Kardiomyopathien, die jedoch entsprechend der TOAST-Kriterien eine eigene Untergruppe darstellen und gesondert besprochen werden.

Relativ gut untersucht ist die Gefahr des ischämischen Insultes in der Frühphase von akuten Myokardinfarkten. Die diesbezüglichen Inzidenzen schwanken zwischen 0,9 und 2,4 % jährlich (Behar 1991, Komrad 1984). In der vorliegenden Arbeit hatten 3,7 % der Fälle mit kardioembolischen Infarkten (n = 7) bis vier Wochen zuvor einen frischen Myokardinfarkt erlitten. Hornig und Mitarbeiter fanden 4,6 % unter 566 Kranken mit kardioembolischen zerebralen Insulten (Hornig 1993). Ursächlich sind Thromben im linken Ventrikel. Sie werden nach frischen Myokardinfarkten mit einer Häufigkeit von 20 - 52 % detektiert (Kontny 1998, Bilge 1999). Vaitkus und Mitarbeiter konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass das Risiko einer Thrombembolie bei echokardiographisch nachgewiesenen muralen Thromben 5fach erhöht ist (Vaitkus 1993). Die Frequenz des Auftretens von Thromben hängt vom Ausmass der vorliegenden Wandbewegungsstörungen ab (Lamas 1988). Die Gefährdung für thrombembolische Komplikationen verdoppelt sich, wenn sich mobile Thromben im Echokardiogramm nachweisen lassen oder Protrusionen in das Ventrikelcavum bestehen (Meltzer 1984, Haugland 1984). Eine schwere Herzinsuffizienz erhöht ebenso das Risiko (Komrad 1984, Wienbergen 2001) wie eine Lokalisation der Myokardischämie im Bereich

der Herzvorderwand (Tanne 1995). Andere Risikofaktoren sind weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Alter und Schlaganfall in der Vorgeschichte (Wienbergen 2001, Mooe 1997). Ebenso bedeutend scheinen Wandbewegungsstörungen zu sein (Carluccio 2000).

Entsprechend der Definition der TOAST-Autoren stellt der Zustand nach Myokardinfarkt im Zeitraum zwischen dem 28.Tag (4 Wochen) und dem Ende des 6. Monats vor zerebraler Ischämie eine kardiale Emboliequelle niederen Risikos dar. Systematische Untersuchungen bezüglich des Insultrisikos in dieser Zeitspanne existieren nicht. Nur ein Patient unseres Kollektives (0,5 %) konnte dieser Gruppe zugeordnet werden, bei zwei weiteren bestand zusätzlich Vorhofflimmern. Die abnehmende Häufigkeit thrombembolischer Komplikationen gegenüber der Frühphase nach akuten Myokardinfarkten spiegelt sich indirekt in einer abnehmenden Häufigkeit des Nachweises linksventrikulärer Thromben wider. Serielle echokardiographische Untersuchungen nach transmuralen Infarkten belegen eine 56 - 84 %ige Reduktion der linksventrikulären Thromben nach 3 Monaten und eine 89 - 90 %ige Reduktion nach 6 Monaten (Kontny 1998, Mooe 1996). Bei Fortbestehen von ventrikulären Thromben beträgt das Risiko einer Embolie 10 - 15 % in den Monaten 1 - 6 nach Myokardinfarkt (Cerebral Embolism Task Force 1989).

Gegenüber der Frühphase sinkt das Risiko thrombembolischer Komplikationen nach Abschluss der Heilung des Myokardinfarktes (Dexter 1987). Allerdings existieren keine genauen Zahlen, wie hoch das Risiko ist. Insbesondere nicht bei Vorliegen von Wandmotilitätsstörungen wie Hypokinesien und Akinesien. Umso erstaunlicher ist es, dass ein hoher Anteil unserer Patienten mit kardioembolischen Ereignissen segmentale kardiale Wandmotilitätsstörungen aufwies. 4 Kranke hatten einen umschriebenen akinetischen linksventrikulären Wandbezirk, bei zwölf Fällen fanden sich segmentale Hypokinesien. Bei 24 weiteren Patienten bestanden zusätzlich zu anderen kardialen Emboliequellen linksventrikuläre Hypo- und Akinesien, sodass insgesamt bei 19 % der Erkrankten mit kardialen Embolien linksventrikuläre Wanddyskinesien vorlagen. Mast und Mitarbeiter (Mast 1998) bezifferten den Anteil von Fällen mit kardialen Dys- und Akinesien, die einen Territorialinfarkt erlitten hatten, auf 24 %. Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Wandbewegungsstörungen zu linksventrikulären Thromben führen (Weinreich 1984, Asinger 1981). Stratton und Mitarbeiter konnten zeigen, dass im Langzeitverlauf bei Nachweis von

ventrikulären Thromben eine erhöhte Inzidenz von embolischen Ereignissen bestand (Stratton 1987).

Einen Sonderfall stellen Herzwandaneurysmata dar, die entsprechend der TOAST-Kriterien unter die akinetischen Wandbewegungsstörungen fallen. Bei 8 Erkrankten wurde ein Herzwandaneurysma nachgewiesen. In sechs von acht Fällen war ein Ventrikelthrombus detektiert worden, wobei bei einem Patienten zusätzlich Vorhofflimmern bestand. Laut Literatur werden bei der Hälfte der Patienten mit Herzwandaneurysmata murale Thromben nachgewiesen, allerdings erleiden nur etwa 5 % jährlich eine Thrombembolie. Die niedrige Embolierate wird mit der Organisation der Thromben, mit ihrer Lage in nicht kontraktilem Wandsegmenten und ihrer spezifischen Beschaffenheit erklärt (Hornig 1990).

Kranke mit frischen, subakuten und ausgeheilten Myokardinfarkten sind in der vorliegenden Untersuchung für 12,6 % der kardioembolischen Ischämien verantwortlich zu machen. Rechnet man die Fälle mit konkurrierenden kardialen Emboliequellen hinzu, so waren 26 % der Patienten der kardioembolischen Gruppe von Myokardinfarkten unterschiedlichen Alters betroffen. Andere Autoren fanden einen ähnlich hohen Anteil (Mast 1998). Jedoch ist das mittel- und langfristige Risiko, einen Schlaganfall nach Myokardinfarkt zu erleiden, wenig untersucht. Insbesondere sollte geklärt werden, inwieweit Patienten mit segmentalen Wandbewegungsstörungen einer erhöhten Gefahr unterliegen, thrombembolische Ereignisse zu erleiden.

4.3.4. Dilatative Kardiomyopathie

Der Anteil an Patienten mit dilatativen Kardiomyopathien lag bei 2,1 % (n = 4). Bei 75 % dieser Patienten (n = 3) bestand zusätzlich eine Herzinsuffizienz mit Nachweis einer verminderten Ejektionsfraktion unter 50 %. Hinzu kam ein Patient mit einer dilatativen Kardiomyopathie, der zusätzlich an Vorhofflimmern litt. Nach Literaturangaben liegt der Anteil in vergleichbaren Untersuchungen bei 4 % (Cerebral Embolism Task Force 1989). Die dilatative Kardiomyopathie prädisponiert zu Herzrhythmusstörungen und muralen Thromben. Das embolische Risiko beträgt ca. 3,5 % jährlich, schwankt jedoch individuell in Abhängigkeit mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Art der Antikoagulation

(Fuster 1981). Insbesondere eine Herzinsuffizienz mit verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion erhöht das Risiko einer zerebralen Ischämie (Loh 1997).

4.3.5. Künstliche Herzklappen

Die Prävalenz von Patienten mit künstlichen Herzklappen in Kollektiven von Patienten mit kardioembolischen Schlaganfällen liegt zwischen 0,3 und 4,9 % (Hornig 1993 B, Bogouslavsky 1991). Insgesamt handelt es sich um eine eher seltene Ursache kardialer Embolien. Mechanische Herzklappenprothesen fanden sich bei 2,1 % (n = 4) aller Fälle mit kardialen Hirnembolien. Davon bestand bei 50 % (n = 2) ein Zustand nach Aortenklappenersatz, bei 25 % (n = 1) ein Zustand nach Mitralklappenersatz und bei 25 % (n = 1) waren Aorten- und Mitralklappe prothetisch versorgt worden. Bei dem Patient mit singulärem Mitralklappenersatz bestand zusätzlich Vorhofflimmern, im linken Vorhof waren Spontanechos nachweisbar. Patienten mit bioprothetischen Herzklappen wurden nicht erfasst.

Das Risiko embolischer Ereignisse bei künstlichen Herzklappen schwankt entsprechend dem Typ der Klappe, der Lokalisation, der Präsenz zusätzlicher kardialer Erkrankungen wie Vorhofflimmern sowie der Art der Antikoagulation (Stein 1998). Patienten mit mechanischen Herzklappen in Mitralposition erleiden unter suffizienter Antikoagulation in 3 - 4 % Schlaganfälle jährlich, in Aortenposition in 1 - 2 % (Stein 1998, Cerebral Embolism Task Force 1989). Bei bioprothetischen Klappen ohne Antikoagulation liegt das Risiko zwischen 0,2 und 2,9 % jährlich (Stein 1998).

4.3.6. Aortale Plaques

Plaques der Aorta ascendens oder des Aortenbogens werden nach ischämischen Hirninfarkten bzw. reversiblen ischämischen Ereignissen in bis zu 34 % nachgewiesen (Kessler 1996). In Abhängigkeit mit der jeweils verwendeten Definition schwanken die Angaben erheblich. Als Emboliequellen der thorakalen Aorta wurden in unserem Kollektiv nur Patienten erfasst, bei denen sich flottierende bzw. gestielte Thromben darstellen ließen. Insgesamt wurden derartige Veränderungen bei 1,6 % (n = 3) der kardioembolischen Gruppe gesehen. Eine großzügigere Definitionen des aortalen Plaques, insbesondere wenn Verdickungen des Intima-Media-

Komplexes mit glatten Oberflächen erfasst werden (Mitusch 1998), führt naturgemäß zu sehr hohen Prävalenzen bei Patienten mit Schlaganfällen und entsprechendem Risikoprofil.

Allerdings konnte mit neueren Daten gezeigt werden, dass unterschiedliche morphologische Merkmale der aortalen Plaques mit unterschiedlichen Embolieraten verbunden sind. In einer Längsschnittuntersuchung von 183 Patienten mit Arteriosklerose des Aortenbogens kam es bei Patienten mit Plaques von mindestens 5 mm Dicke oder mit Plaques mit flottierenden Anteilen signifikant häufiger zu embolischen Ereignissen (Mitusch 1997). Hohe Embolieraten bei Patienten mit mobilen aortalen Plaques sahen auch Dressler und Mitarbeiter (Dressler 1998). Autoptische Untersuchungen wiesen bei Patienten mit ischämischen Schlaganfällen bei bis zu 26 % der Fälle ulzerierte Plaques im Aortenbogen nach (Amarenco 1992). Einschränkend ist jedoch festzustellen, dass bei dem untersuchten Patientengut ein ausgeprägtes zerebrovaskuläres Risikoprofil bestand, so dass unklar blieb, ob es sich um direkte Embolien handelte, oder ob nur ein Marker für eine ausgeprägte generalisierte Arteriosklerose dargestellt wurde.

4.3.7 Mitralklappenstenose

1,6 % (n = 3) aller Patienten mit kardioembolischen Infarkten wiesen Mitralklappenstenosen auf. Nur bei einem Patienten bestand zusätzlich Vorhofflimmern, so dass er gemäss der TOAST-Kriterien der Gruppe der Patienten mit Emboliequellen hohen Risikos zugeordnet werden konnte. Hornig und Mitarbeiter (1993) bezifferten den Anteil von Mitralklappenstenosen bei kardioembolischen Ischämien auf 2,2 %. Das jährliche Risiko einer Thromboembolie bei Mitralklappenstenose liegt nach Literaturangaben zwischen 1,5 und 4,7 % (Szekly 1964, Levine 1992). Bei gleichzeitigem Bestehen eines Vorhofflimmerns steigt das Risiko um das vierfache (Coulshed 1970).

4.3.8. Foramen ovale

In den letzten Jahren ist der Bedeutung des persistierenden Foramen ovale als mögliche kardiale Emboliequelle zunehmend Beachtung geschenkt worden. Pathoanatomische Studien belegen, dass bei der Normalbevölkerung in 20 - 35 % aller Sektionen dieser Befund erhoben

werden kann (Hagen 1984). Durch Übertritt venöser Thromben können paradoxe Embolien auftreten. Es existieren eindrucksvolle Falldarstellungen mit Demonstration einer Thrombuspassage im Foramen ovale (Nellessen 1985).

Eine definitive diagnostische Abklärung würde man sich u.a. durch eine phlebographische Untersuchung versprechen. Die diesbezügliche Datenlage ist jedoch sehr widersprüchlich, bei Patienten mit vermuteter paradoxer Embolie konnte eine venöse Thrombose sehr häufig (57 %) (Stöllberger 1993), relativ selten (9,5 %) (Lethen 1997) oder überhaupt nicht (Ranoux 1993) nachgewiesen werden. Allerdings gab es in den letzten Jahren zunehmend Hinweise, dass insbesondere junge Schlaganfallpatienten mit offenem Foramen ovale vermehrt angeborene Gerinnungsstörungen, wie beispielsweise Faktor V Leiden Mutation oder Protein C- bzw. S-Mangel, aufweisen (Nabavi 1998, Cerrato 2001, Kaps 2002). Studien mittels transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie stellten ein offenes Foramen ovale bei 42 - 50 % der Patienten mit klinisch diagnostizierter TIA oder computertomographisch gesichertem ischämischen Schlaganfall fest. In Kontrollgruppen gesunder Personen ließ sich der Befund in 10 - 15 % der Fälle erheben, bei Schlaganfallpatienten mit gesicherter kardialer oder arterieller Emboliequelle nur in 7 - 21 % (Lechat 1988, Webster 1988, Tullio 1992, Lamy 2002). Diese Feststellungen beweisen nicht die Ursache und den Mechanismus der paradoxen Embolisation, legen aber einen Zusammenhang nahe.

Adams und Mitarbeiter (Adams 1993) beschrieben das persistierende Foramen ovale als Emboliequelle niedrigen Risikos. Der Befund wurde im vorliegenden Kollektiv bei 10 % der Patienten (n = 19) mit kardioembolischen Infarkten erhoben, ohne dass sich weitere konkurrierende Ursachen für einen Schlaganfall fanden. Daneben konnten fünf Erkrankte mit einem zusätzlichen atrialen Septumaneurysma und acht Kranke mit anderen kardialen Emboliequellen gesichert werden.

Der gegenüber anderen Studien relativ seltene Nachweis eines offenen Foramen ovale ist möglicherweise auf methodische Ursachen zurück zu führen. Insbesondere erfolgte ein nur unsystematischer Einsatz von Echokontrastverstärkern. Aufgrund der Verwendung einer biplanen TEE-Sonde konnte bei positivem Nachweis die Größe der Foramina nicht erfasst werden. Allerdings scheint gerade die Größe der Öffnungsfläche und damit die Größe des Rechts-Links-Shunts einen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko zu haben. So konnte eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigen, dass ein offenes Foramen ovale ab einer Größe von

4 mm mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden ist (Schuchlenz 2000). Andere Autoren gaben eine Mindestgröße von mehr als 5 mm an (Kaps 2002).

Das Rezidivrisiko eines Hirninfarktes bei Patienten mit persistierendem Foramen ovale schwankt laut Literatur zwischen 3,4 und 9,9 % (Mas 1995, Nedeltchev 2002). Dem gegenüber überraschten Mas et al mit dem Ergebnis einer Multicenterstudie der Jahre 1998 bis 2000. Unter einer Behandlung mit 300 mg Aspirin fanden sie zwischen einer Gruppe mit und einer ohne offenem Foramen ovale kein höheres Schlaganfallrisiko (Mas 2001). Allerdings wurde bestätigt, dass bei Kombination eines Foramen ovale mit einem Vorhofseptumaneurysma durchaus ein erhöhtes Risiko besteht. Bereits 1995 hatten Mas und Kollegen auf ein fast 4fach erhöhtes Rezidivrisiko bei koinzidentem Vorhofseptumaneurysma hingewiesen. Die Liste der Hypothesen für dieses Phänomen ist lang. Neben der Möglichkeit der Thrombenbildung im Vorhofseptumaneurysma wird die Wahrscheinlichkeit einer Führung des paradoxen Embolus durch das hypermobile Aneurysma in das Foramen ovale diskutiert. Auch auf die durch das Aneurysma bedingte weitere Öffnung des Foramens beim Herzschlag bzw. Valsalva-Manöver wird hingewiesen. Ebenso sollen Vorhofseptumaneurysmata mit einer erhöhten Rate von Arrhythmien einher gehen (Droste 2002). Definitive Beweise dieser Theorien stehen aus.

4.3.9. Vorhofseptumaneurysma

Das atriale Septumaneurysma ist eine angeborene Missbildung, die zu einer Vorwölbung des Vorhofseptums in den rechten Ventrikel um 10 – 15 mm führt (Wein 2000). Autopsiestudien fanden bei 1 % der Individuen diesen Befund, echokardiographische Studien kommen auf 2,2 - 10 % (Silver 1978, Pearson 1991, Agmon 1999). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorhofseptumaneurysmata und zerebraler Ischämie war in einigen Studien beobachtet worden (Comess 1994, Hanna 1994, Mattioli 2001), konnte jedoch von anderen Autoren nicht bestätigt werden (Hausmann 1995, Bogousslavsky 1996). Es war vermutet worden, dass die prognostische Bedeutung des Vorhofseptumaneurysmas größtenteils durch seine Verbindung zum ventiloffenen Foramen ovale erklärt wird. Diese besteht in bis zu 56 % der Fälle (Agmon 1999). Ein atriales Septumaneurysma als Ursache für eine Hirnembolie wurde in unserem Kollektiv bei 4,8 % der Patienten (n = 9) identifiziert. Bei 5 Patienten bestand zusätzlich ein offenes Foramen ovale. Diese wurden bereits diskutiert.

Inwiefern der Befund eines Vorhofseptumaneurysmas unabhängig vom Vorliegen eines ventiloffenen Foramen ovale therapeutische Konsequenzen hat, ist noch umstritten. Über die lokale Entstehung von Thromben im aneurysmatischen Vorhofseptum oder über die klinische Relevanz von gelegentlich beobachteten ventrikulären Arrhythmien kann zum jetzigen Zeitpunkt nur spekuliert werden (Agmon 1999, Berthet 2000). Allerdings erscheint die Beachtung der Veränderung bezüglich einer möglichen kardialen Emboliequelle niedriger Potenz durchaus gerechtfertigt.

4.3.10. Herzinsuffizienz

Die „kongestive“ Herzinsuffizienz stellt entsprechend der Richtlinien von Adams und Mitarbeiter eine kardiale Emboliequelle niedrigen Risikos dar. Es handelt sich um eine klinische Diagnose, deren Klassifizierung traditionell entsprechend der Richtlinien der New York Heart Association (NYHA) erfolgt. Derartige klinische Angaben wurden bei „neurologischen Patienten“ jedoch nicht systematisch aufgezeichnet. Aufgrund dessen wurde eine Herzinsuffizienz nur erfasst, wenn echokardiographisch eine systolische Funktionsstörung mit reduzierter kardialer Ejektionsfraktion unter 50 % registriert wurde. Bei 2,1 % (n = 4) der kardioembolischen Gruppe bestand eine Herzinsuffizienz ohne weitere kardiale Emboliequellen. Insgesamt wiesen jedoch 14,3 % (n = 27) aller Patienten mit kardioembolischen Insulten eine verminderte Ejektionsfraktion auf. Zumeist war dieser Befund mit anderen Pathologika vergesellschaftet. 41 % (n = 11) litten an Vorhofflimmern, 22 % (n = 6) an frischen Myokardinfarkten oder an resultierenden kardialen Wandbewegungsstörungen, bei 11 % (n = 3) fanden sich intrakavitäre Thromben sowie andere seltenere Befunde.

Der Vergleich mit anderen Studien fällt schwer, da Angaben bezüglich der Art und Erfassung der Herzinsuffizienz oft fehlen. Marx und Mitarbeiter (Marx 1996) diagnostizierten bei Schlaganfallpatienten mit kardialen Emboliequellen eine kongestive Herzinsuffizienz bei 9 % ihrer Patienten, nur in 1,8 % der Fälle waren keine konkurrierenden Emboliequellen nachweisbar. Bogousslavsky und Mitarbeiter (1991) dokumentierten eine „globale kardiale Hypokinesie“ bei 3,3 % der Patienten mit kardioembolischen Ischämien, wobei bei 30 % dieser Patienten Vorhofflimmern bestand.

Das Risiko eines ischämischen Schlaganfalles bei ventrikulärer Dysfunktion mit eingeschränkter Ejektionsfraktion liegt je nach Studie zwischen 1,8 und 2,4 % jährlich (Dries 1997). Die Zahlen schwanken in Abhängigkeit mit der relativen Häufigkeit des Einschlusses von Patienten mit antithrombotischer Therapie oder Vorhofflimmern. Daneben spielt der Schweregrad der systolischen Funktionsstörung eine wichtige Rolle. Offensichtlich steigt die jährliche Schlaganfallrate mit Abnahme der Ejektionsfraktion deutlich an (Dries 1997, Loh 1997). Beispielsweise konnten Loh und Mitarbeiter zeigen (Loh 1997), dass ein Abfall der Ejektionsfraktion um 5 % zu einer Zunahme des jährlichen Schlaganfallrisikos um 18 % führt.

Letztlich scheint das Risiko eines kardioembolischen Ereignisses bei systolischer Funktionsstörung mit eingeschränkter Ejektionsfraktion relativ gering zu sein. Allerdings muss einschränkend erwähnt werden, dass die verfügbare Datenlage unzureichend ist. Insbesondere fehlen Zahlen über den natürlichen bzw. unbehandelten Verlauf einer Herzinsuffizienz unter Ausschluss von Patienten mit Vorhofflimmern. Nur am Rande sei auf den Umstand der Tatsache hingewiesen, dass die Wirksamkeit einer Antikoagulation bis dato nicht belegt ist (Pullicino 2000). Diesbezüglich müssen weitere Studien abgewartet werden.

4.3.11. Vorhofflattern

Gegenüber Vorhofflimmern ist das Vorhofflattern eine seltene Rhythmusstörung. In der vorliegenden Untersuchung wiesen 2,1 % der Patienten ($n = 4$) der kardioembolischen Gruppe diese Störung auf. Das Risiko für thrombembolische Ereignisse wurde bis vor einigen Jahren noch deutlich geringer eingeschätzt. Es lag bei etwa 1,6 % jährlich (Wood 1997). Neuere Untersuchungen beziffern die Prävalenz von Thrombembolien bei nicht effektiv antikoagulierten Patienten auf 6 bis 7 Prozent jährlich (Lanzarotti 1997, Seidl 1998). Diese Zahlen werden durch den Umstand beeinflusst, dass viele Patienten im Laufe der Zeit episodisches Vorhofflimmern entwickeln (Tunick 1999). Biblo und Mitarbeiter fanden bei Patienten mit Vorhofflattern ein erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, wenn intermittierend Vorhofflimmern auftrat. Erwartungsgemäß lag dieses Risiko allerdings unter dem der Patienten mit chronischem Vorhofflimmern (Biblo 2001). Ähnlich wie vom Vorhofflimmern bekannt, scheinen zerebrovaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, die Schlaganfallrate zu beeinflussen (Seidl 1998, Wood 1997).

Adams und Mitarbeiter (Adams 1993) wiesen das Vorhofflattern als Emboliequelle niedrigen Risikos aus. Im Hinblick auf die oben genannten Untersuchungen mit jährlichem Embolierisiko von sechs bis sieben Prozent scheint fraglich, ob dies noch gerechtfertigt ist.

4.3.12. Mitrallingverkalkung

Weniger klar sind die Verhältnisse bei Nachweis einer Verkalkung des Mitralinges. Diese Veränderung wird insbesondere beim älteren Menschen nachgewiesen, die Prävalenz bei Gesunden schwankt je nach Studie zwischen 2,8 % (Savage 1983) und 22 % (Roijer 1996). Epidemiologische Studien und Fallberichte postulieren eine Korrelation zwischen Mitrallingverkalkung und ischämischem Schlaganfall. Ergebnisse der Framingham-Studie zeigen einen Anstieg des relativen Risikos für zerebrale Ischämien bei Nachweis einer Mitrallingverkalkung um den Faktor 2,1 (Benjamin 1992). In Einzelfällen wurden Patienten beschrieben, bei denen nach akuten zerebralen Territorialinfarkten kardiale Thromben nachgewiesen wurden, die von verkalkten Mitralingen ausgingen (Stein 1995). Gegenüber diesen Ergebnissen sahen Boon und Mitarbeiter bei 657 Patienten mit Mitrallingverkalkungen keine Assoziation zu zerebralen Ischämien. Jedoch bestanden bei diesen Patienten vermehrt zerebrovaskuläre Risikofaktoren (Boon 1997). 1,6 % (n = 3) der Patienten mit kardioembolischen Insulten wiesen Mitrallingverkalkungen auf. Weitere Studien sind notwendig, um das Verhältnis zwischen Hirninfarkten und Mitrallingverkalkungen zu klären.

4.3.13. Mitralklappenprolaps

Der Mitralklappenprolaps wurde nach Einführung der 2D Echokardiographie insbesondere bei jungen Patienten nach zerebralen Ischämien in bis zu 40 % der Fälle beschrieben (Barnett 1980). Nach Einführung strengerer echokardiographischer Kriterien sanken die Zahlen drastisch ab. Gilon und Mitarbeiter (Gilon 1999) fanden bei 4 von 213 Patienten (1,9 %) einen Mitralklappenprolaps als mögliche Ursache einer zerebralen Ischämie. In der insultfreien Kontrollgruppe lag die Prävalenz bei 2,7 %. Freed und Mitarbeiter führten eine Längsschnittuntersuchung durch, bei der 3491 Personen beobachtet wurden. Im Gegensatz zu früheren Berichten zeigte sich, dass die Rate von zerebralen Insulten bei Personen mit Mitralklappenprolaps nicht höher lag als bei Personen ohne (Freed 1999). Die TOAST-

Autoren ordneten den Mitralklappenprolaps den potentiellen Emboliequellen niedrigen Risikos zu. Im vorliegenden Kollektiv wurde nur bei 1 % (n = 2) der Patienten diese Veränderung als alleinige Ursache des Hirninfarktes gefunden. Aufgrund der oben aufgeführten Studien muss jedoch angezweifelt werden, dass es sich um eine kardiale Emboliequelle handelt, die mit zerebralen Ischämien assoziiert ist.

4.3.14. Spontanechos

Spontanechos lassen sich zumeist nur mit transösophagealer Technik nachweisen. Dabei handelt es sich um eine rauchartige Schwadenbildung im linken Vorhof, Ventrikel oder in der thorakalen Aorta. Sie treten fast ausschließlich bei Low-Flow-Zuständen auf und zeigen Hyperkoagulation und Aggregatneigung an (Dißmann 2001). Gewöhnlich finden sich Spontanechos bei chronischem Vorhofflimmern oder Mitralstenosen (Chimowitz 1993), werden jedoch auch bei Kunstklappen, deutlich vergrößertem linken Vorhof, hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und in der Aorta bei Gefäßdilataion und Arteriosklerose beschrieben (Dißmann 2001).

Im vorliegenden Untersuchungskollektiv mit kardiogenen Hirnembolien wurden in 29 Fällen Spontanechos gefunden. Allerdings trat dieser Befund nie eigenständig auf, sondern nur in Verbindung mit Vorhofflimmern (n = 27), atrialem Thrombus (n = 1) und Herzinsuffizienz (n = 1). Die Zahl der Kranken mit Sinusrhythmus und nachweisbaren Spontanechos im linken Vorhof war somit sehr gering. Andere Untersuchungen verweisen auf deutlich höhere Zahlen. Okura und Mitarbeiter wiesen bei 14 % ihrer Schlaganfallpatienten mit Sinusrhythmus Spontanechos nach (Okura 1999 B). Die geringe Ausbeute ist möglicherweise auf die gerätetechnische Ausrüstung zurückzuführen, da eine optimale Darstellung von Spontanechos nur mit hohen Frequenzen der Ultraschallköpfe gelingt (Asinger 1999).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist der Nachweis von Spontanechos mit einer erhöhten Gefahr einer Thrombembolie verbunden (Leung 1994, Zabalgoitia 1998). Werden Spontanechos bei Sinusrhythmus gefunden, ist die klinische Relevanz unklar. Auch die in den letzten Jahren eingeführte Unterscheidung zwischen „dichten“ und „schwachen“ Spontanechos hat diesbezüglich keinen Fortschritt gebracht. Aufgrund dessen erscheint die

von Adams (Adams 1993) gewählte Zuordnung zu Emboliequellen niedrigen Risikos vorerst sinnvoll.

4.3.15. Herztumoren

Atriale Myxome sind sehr selten, führen jedoch bei 30 - 40 % aller Patienten zu systemischen Embolien (Reynen 1995). Laut Literatur sind ca. 0,7 % aller kardialen Hirnembolien durch Herztumoren verursacht (Hornig 1993 B, Bogousslavsky 1991). In unserem Kollektiv war dieser Befund nicht erhoben worden. Die TOAST-Autoren erwähnen explizit atriale Myxome als Emboliequellen hohen Risikos. Jedoch können prinzipiell alle primären und metastatischen Herztumoren zu zerebralen Embolien führen. Diese Embolien können aus Thromben oder neoplastischem Gewebe bestehen. Insbesondere seien Fibroelastome erwähnt (Hart 1998).

4.3.16. Sick Sinus Syndrom

Auch die Diagnose Sick Sinus Syndrom wurde bei Schlaganfallpatienten im untersuchten Zeitraum nicht gestellt. Andere Autoren beschreiben eine Häufigkeit dieser Rhythmusstörung bis 2,9 % bei Patienten mit kardioembolischen Insulten (Bogousslavsky 1991). Möglicherweise wurden diese Patienten im vorliegenden Kollektiv übersehen, da der pathognomonische Wechsel von Tachykardien und Bradykardien nur im Langzeit-EKG oder in seriellen EKGs erfasst werden kann. Diese wurden nur äußerst selten durchgeführt.

4.3.17. Endokarditis

Der Anteil von Fällen mit Endokarditiden in Kollektiven mit frischen kardioembolischen Hirninfarkten ist relativ gering und wird mit 0,2 – 0,3 % angegeben (Marx 1996, Hornig 1996). Ca. 15 - 20 % aller Patienten mit infektiösen Herzklappenerkrankungen erleiden ischämische Insulte. Diese treten zumeist in den ersten 48 Stunden nach Diagnosestellung auf (Cerebral Embolism Task Force 1989). Adams und Mitarbeiter weisen den Endokarditiden verschiedene Risikoprofile zu, das Risiko bei nichtinfektiösen Klappenentzündungen soll niedriger sein. Eine infektiöse Endokarditis wurde bei 2,1 % (n = 4) der kardioembolischen

Gruppe festgestellt. In allen Fällen handelte es sich um Mitralklappenbefall. Diese sind häufiger als Aortenklappenendokarditiden. Auch ist das emboligene Risiko höher (Cabell 2001). Nichtbakterielle Endokarditiden wurden im vorliegenden Kollektiv nicht gesehen, mögliche Ursache ist die Seltenheit dieser Erkrankung.

4.4. Zerebrale Ischämien aufgrund Arteriosklerotischer Makroangiopathie

18,2 % aller eingeschlossenen Patienten erlitten zentrale Durchblutungsstörungen aufgrund arteriosklerotischer Makroangiopathien der hirnversorgenden Arterien. Laut Literatur schwanken die Zahlen zwischen 12 und 48 % (Saposnik 2000, Bogousslavsky 1988).

4.5. Lakunäre Insulte

Zerebrale Mikroangiopathien mit lakunären Hirninfarkten fanden sich bei 25,5 % aller Patienten. Prozentuale Angaben über die Häufigkeit von Mikroangiopathien schwanken zwischen 12,1 und 30 % (Glahn 1994, Sacco 1995).

4.6. Ischämische Insulte seltener Ursachen

Seltene Ursachen für zerebrale Insulte bestanden bei 4,9 % (n = 41) der Fälle. Am häufigsten wurden Gefäßdissektionen diagnostiziert, gefolgt von Gerinnungsstörungen und Vaskulitiden. Ein ähnlich heterogenes Kollektiv demonstrierten Yip und Mitarbeiter (Yip 1997). Sie bezifferten den Anteil der genannten Gruppe mit 5,8 %. Andere Autoren definieren eine solche Kategorie nicht (Weitbrecht 1993, Bogousslavsky 1988). Da die betroffenen Erkrankten unter anderen Hauptgruppen erfasst werden, wird die Vergleichbarkeit der Studien erschwert.

4.7. Zerebrale Durchblutungsstörungen unbekannter Ätiologie

Dieser Gruppe wurden 29 % (n = 243) aller Patienten zugeordnet, da eindeutige Ursachen für den Insult nicht feststellbar waren. Die in der Literatur diesbezüglich verfügbaren Zahlen schwanken erheblich, zwischen 13 und 47,2 % (Bogousslavsky 1988, Weitbrecht 1993). Entsprechend der Vorgaben der TOAST-Autoren (Adams 1993) wurden die Fälle mit unbekannter Ätiologie in drei Untergruppen aufgeteilt. Kryptogenetische Ischämien bestanden bei 14,8 % (n = 124) der Betroffenen. Bei voller Evaluation blieb die Ursache der Durchblutungsstörung verborgen. Insbesondere jüngere Schlaganfallpatienten sollen betroffen sein (Bogousslavsky 1992). Bei 7,9 % (n = 66) der Fälle wurden mehrere potentielle Ursachen für die Ischämie diagnostiziert. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten Moncayo und Mitarbeiter. Sie sahen bei 7 % von 3525 Patienten mit zerebralen Ischämien multiple potentielle Ursachen (Moncayo 2000). Letztlich wurden 6,3 % (n = 53) der Erkrankten der Gruppe unbekannter Ätiologie zugeordnet, da eine nur inkomplette apparative Diagnostik erfolgt war. Zumeist waren dies ältere Menschen, die therapeutisch vom diagnostischen Prozedere nicht profitiert hätten.

4.8. Vergleich der pathogenetischen Gruppen

4.8.1 Vergleich der Haupt- und Untergruppen hinsichtlich Häufigkeit des Auftretens von TIA und PRIND

Innerhalb der einzelnen Hauptgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens der unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen TIA, PRIND und kompletter Insult. Dem gegenüber hatten Bogousslavsky und Mitarbeiter bei Patienten mit kardioembolischen und makroangiopathisch bedingten Hirninfarkten vermehrt TIAs beobachtet (Bogousslavsky 1988). Wir sahen innerhalb der Untergruppen mit unbekannter Ätiologie bei Patienten mit inkompletter Abklärung signifikant häufiger Transitorisch Ischämische Attacken. Die Ursache blieb unklar. Für Prolongierte Reversible Ischämische Neurologische Defizite konnte dies nicht gezeigt werden.

4.8.2. Vergleich der Gruppen bezüglich Alter und Geschlecht

Die relative Häufigkeit von Männern und Frauen war in allen Gruppen gleich. Bei Analyse von Altersunterschieden zwischen den einzelnen Gruppen (Männer und Frauen zusammengefasst) zeigte sich, dass Patienten mit kardioembolischen Insulten signifikant älter als Patienten mit mikroangiopathischen, arteriosklerotischen und Insulten seltener Ursache waren. Der auffälligste Altersunterschied bestand gegenüber der Gruppe mit Infarkten seltener Ursachen, die naturgemäß einen hohen Anteil von Schlaganfallpatienten jungen Alters enthält. Auch bei Vergleich mit dem Durchschnittsalter der Gesamtpatientengruppe bestand ein signifikant höheres Lebensalter. Dieser Sachverhalt war bereits von anderen Autoren berichtet worden (Weitbrecht 1993).

4.8.3. Vergleich der pathogenetischen Hauptgruppen hinsichtlich der Häufigkeit der Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus

56,6 % der Patienten mit kardialen Hirnembolien litten an einer arteriellen Hypertonie, bei 28 % zeigte sich ein manifester Diabetes mellitus. Gegenüber Patienten mit mikro- und makroangiopathisch bedingten Ischämien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die diesbezügliche Datenlage ist widersprüchlich. Entsprechend der weitgehend akzeptierten Hypothese einer engen Korrelation zwischen arterieller Hypertonie und Mikroangiopathie (Fisher 1969) wäre eine Dominanz der Hypertonie in der Gruppe der lakunären Infarkte zu erwarten gewesen. Andererseits bestehen auch Zweifel an der genannten Theorie (Millikan 1990, Lodder 1990). Vergleichbare Untersuchungen jüngerer Datums fanden zum Teil keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit der Hypertonie in den verschiedenen pathogenetischen Gruppen (Petty 1999, Sacco 1995), andere wiesen diese bei lakunären Infarkten nach (Weitbrecht 1993, Mast 1997, Yip 1997). Ähnlich kontrovers sind die Ergebnisse bei Vorliegen einer Zuckerkrankheit. Keine Unterschiede zwischen den einzelnen Hauptgruppen fanden Petty sowie Weitbrecht und Mitarbeiter. Mast und Mitarbeiter sahen eine Assoziation zwischen Diabetes mellitus und multiplen zerebralen Lakunen (Mast 1997).

5. Zusammenfassung und Ausblick

Anhand einer retrospektiven Untersuchung wurde geprüft, inwieweit eine pathogenetische Zuordnung eines Schlaganfalles in der Routine einer Neurologischen Klinik in einem Krankenhaus der Maximalversorgung möglich ist. Insbesondere wurde untersucht, wie hoch der relative Anteil von kardioembolischen Ereignissen in einem Kollektiv von 840 konsekutiven Patienten mit ischämischen Schlaganfällen ist. Anhand dieser Daten wurde die Häufigkeit kardialer Emboliequellen entsprechend der TOAST-Klassifikation bestimmt. Weiterhin wurden die Fälle mit kardialen Hirnembolien mit Schlaganfällen anderer Ätiologie verglichen.

Bei 71 % aller Patienten konnte eine eindeutige pathogenetische Zuordnung des ischämischen Schlaganfalles erfolgen. 29 % blieben ungeklärt. Einen kardioembolischen Hirninfarkt erlitten 22,5 % aller Erkrankten. Unterschiede zwischen den einzelnen pathogenetischen Hauptgruppen hinsichtlich der Häufigkeit der klinischen Verlaufsformen und der relativen Häufigkeit von Männern und Frauen bestanden nicht. Ebenso wenig lagen Unterschiede bezüglich der Frequenz der Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus vor. Lediglich in der Gruppe seltener Ursachen waren diese Risikofaktoren erwartungsgemäß seltener.

Patienten mit kardioembolischen Insulten waren älter als die Patienten der Gesamtgruppe. Auch waren sie im direkten Vergleich zwischen den einzelnen pathogenetischen Hauptgruppen im Durchschnitt älter als Betroffene mit Schlaganfällen anderer Ätiologie.

Die häufigste Ursache für kardiale Hirnembolien war Vorhofflimmern mit und ohne Herzkrankheit. Andere wichtige potentielle Emboliequellen waren frische und ausgeheilte Myokardinfarkte und intrakavitäre Thromben. Andere Emboliequellen wurden seltener gesehen. Patienten mit Vorhofflimmern waren älter als Patienten mit Sinusrhythmus innerhalb der kardioembolischen Gruppe.

Überraschend war, dass bei 47 % der Patienten mit kardioembolischen Insulten mindestens zwei oder mehrere konkurrierende potentielle kardiale Emboliequellen nachweisbar waren.

Sehr häufig betraf dies Erkrankte mit Vorhofflimmern bei Herzkrankheit, von denen 76 % betroffen waren. Aber auch Fälle mit kardialen Wandbewegungsstörungen wären zu nennen. Eine Risikoabschätzung hinsichtlich der emboligenen Potenz solcher konkurrierenden Emboliequellen ist bisher nur für wenige Fälle erfolgt. Insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer Emboliequellen niedrigen Risikos entstehen Konstellationen, deren Risikoprofil völlig unbekannt ist und den behandelnden Arzt somit vor ein therapeutisches Dilemma stellen.

Nach Durchsicht der Schlaganfallliteratur der letzten Jahre fällt auf, dass die TOAST-Kriterien einer Überarbeitung bedürfen. Einerseits betrifft dies die Einteilung in potentielle Emboliequellen hohen und niedrigen Risikos. Eine solche Gewichtung müsste sich an therapeutischen Gesichtspunkten orientieren. Beispielsweise sollte die Zuordnung zu einer Emboliequelle hohen Risikos ggf. eine Antikoagulation bedingen. Fälle, die lediglich einer Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern bedürfen, sollten niedrigen Risikoprofilen entsprechen. So erscheint fraglich, ob das Vorhofflimmern ohne Herzkrankheit und auch das Vorhofflattern noch zeitgerecht zugeordnet sind. Gleiches gilt für Fälle mit schwerer Herzinsuffizienz. Die Unsicherheit bei Kombination mehrerer Emboliequellen wurde bereits angesprochen.

Andererseits müssen vermehrt Anstrengungen zur Einordnung der emboligenen Potenz von bis dato unzureichend abgeklärten Veränderungen des Herzens unternommen werden. Zu nennen wären beispielsweise das persistierende Foramen ovale oder Dyskinesien der Herzwände. Aber auch von Adams und Mitarbeitern bisher nicht erwähnte kardiale Befunde müssen nach erfolgter Risikoabschätzung ggf. in diese Überlegungen mit eingeschlossen werden. Diesbezüglich sei beispielsweise die Dilatation der Vorhöfe zu erwähnen. Idealisiertes Ziel dieser Anstrengungen wäre die Einführung eines evidenzbasierten Behandlungskataloges für potentielle kardiale Emboliequellen.

6. Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
AT III	Antithrombin III
EKG	Elektrokardiogramm
li	links
MHz	Megahertz
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PRIND	Prolongiertes Reversibles Ischämisches Neurologisches Defizit
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org in Acute Stroke Treatment
UKG	transthorakale Echokardiographie

7. Literaturverzeichnis

- Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, and the TOAST Investigators, Classification of subtype of acute ischemic stroke, *Stroke*, 1993, 24: 35- 41
- Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Covalt JL, Wiebers DO, Seward JB, Frequency of atrial septal aneurysm in patients with cerebral ischemic events, *Circulation*, 1999, 99: 1942- 4
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser MG, Haww JJ, The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke, *N Eng J Med*, 1992, 326: 221-5
- Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H, Association of left ventricular hypertrophy and chronic atrial fibrillation with the incidence of new thrombotic stroke in 2384 older persons, *Am J Cardiol*, 1999, 84: 468 - 9
- Asinger RW, Koehler J, Pearce A, Zabaögoita M, Pathophysiologic correlates of thrombembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF III) study), *J Am Soc Echocardiogr*, 1999, 12: 1088 - 96
- Asinger RW, Mikell FL, Elspeger J, Hodges M, Incidence of left ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction. Serial evaluation by two-dimensional echocardiography, *N Engl J Med*, 1981, 305: 297 - 302
- Atrial Fibrillation Investigators, Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators, *JAMA*, 1998, 279: 1273 - 7
- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized clinical trials, *Arch Intern Med*, 1994, 154: 1449 - 57
- Barnett HJ, Boughner DR, Taylor DW, Cooper PE, Kostuk WJ, Nichol PM, Further evidence relating mitral valve prolapse to cerebral ischemic events, *N Engl J Med*, 1980, 302: 139 - 44
- Bayle F, *Tractus de Apoplexia*, Toulouse: B.Guillemette, 1677
- Behar S, Tanne D, Abinader E, Agmon J, Barzilay J, Friedmann Y, Kaplinsky E, Kauli N, Kishon Y, Palant A, Cerebrovascular accident complicating acute myocardial infarction: incidence, clinical significance and short- and longterm mortality rates. The SPRINT Study Group, *Am J Med*, 1991, 91: 45 - 50

- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, Wolf PA, Levy D, Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort, *N Engl J Med*, 1992, 327: 374 - 9
- Berger K, Kolominsky-Rabas P, Heuschmann P, Keil U, Die Häufigkeit des Schlaganfalls in Deutschland, 2000, *Dtsch Med Wochenschr*, 125: 21 - 5
- Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY, Amarenco P, Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause, *Stroke*, 2000, 31: 398 - 403
- Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, Mackall JA, Rimm AA, Risk of stroke in patients with atrial flutter, *Am J Cardiol*, 2001, 87: 346 - 9
- Bilge M, Güler N, Eryonucu B, Asker M, Frequency of left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in acute myocardial infarction, *Am J Cardiol*, 1999, 84: 847 - 9
- Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland PA, Melle GV, Kappenberger L, Cardiac sources of embolism and cerebral infarction - clinical consequences and vascular concomitants: the Lausanne Stroke Registry, *Neurology*, 1991, 41: 855 - 59
- Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G, Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group, *Neurology*, 1996, 46: 1301 - 5
- Bogousslavsky J, Pierre P, Ischemic stroke in patients under 45, *Neurol Clin*, 1992, 10: 113 - 24
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke, *Stroke*, 1988, 19: 1083 - 92
- Boon A, Lodder J, Cheriex E, Kessels F, Mitral annulus calcification is not an independent risk factor for stroke: a cohort study of 657 patients, *J Neurol*, 1997, 244: 535 - 41
- Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP, Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality, *Stroke*, 1992, 23: 1250 - 6
- Burrows G, On disorders of the cerebral circulation and on the connection between affections of the brain and disease of the heart. London: Longman, Brown, Green and Longmanns, 1846
- Cabell CH, Pond KK, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, Ryan T, Lukes AS, Sexton DJ, The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis, *Am Heart J*, 2001, 142: 75 - 80
- Carluccio E, Tommasi S, Bentivoglio M, Buccolieri M, Prosciutti L, Corea L, Usefulness of the severity and extent of wall motion abnormalities as prognostic markers of an adverse

- outcome after a first myocardial infarction treated with thrombolytic therapy, *Am J Cardiol*, 2000, 85: 411 - 5
- Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. Second report of Cerebral Embolism Task Force, *Arch Neurol*, 1989, 46: 727 - 43
- Cerrato P, Imperiale D, Bazzan M, Inherited thrombophilic conditions, patent foramen ovale and juvenile ischemic stroke, *Cerebrovasc Dis*, 2001, 11: 140 - 1
- Chiari H, Über das Verhalten des Teilungswinkels der Carotis communis bei der Endarteritis chronica deformans, *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.*, 1905, 9:326 - 30
- Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, Hepner A, Armstrong WM, Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis, *Stroke*, 1993, 24: 1015 - 9
- Comess KA, DeRook FA, Beach KW, Lytle NJ, Golby AJ, Albers GW, Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: prevalence of findings and recurrent stroke risk, *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23: 1598 - 603
- Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E, Systemic embolism in mitral valve disease, *Br Heart J*, 1970, 32: 26 - 34
- Craven LL, Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis, *Ann Western Med&Surg*, 1950, 4: 95 - 9
- Davis TM, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC, Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study, *Arch Intern Med*, 1999, 159: 1097 - 103
- Dexter DD, Whisnant JP, Connolly DC, O'Fallon WM, The association of stroke and coronary heart disease: a population study, *Mayo Clin Proc*, 1987, 62: 1077 - 83
- Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S, Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke, *Ann Intern Med*, 1992, 117: 461 - 5
- Dißmann R, Voller E, Dingerkus H, Schroder K, Gast D, Schroder R, The indication for transesophageal echocardiography after cerebral ischemia, *Dtsch Med Wochenschr*, 1993, 118: 1509 - 14
- Dißmann R, Voller H, Echokardiographie bei Patienten mit zerebraler Ischämie, *Deutsches Ärzteblatt*, 2001, 16: A1054 - 8
- Dißmann R, Voller H, Sorge M, Schroder K, Horstkotte D, Schultheiß HP, Possible errors in diagnosis of left atrial thrombosis in transesophageal echocardiography, *Z Kardiol*, 1996, 85: 343 - 50

- Donley JE, John James Wepfer. A Renaissance student of apoplexy, Bull Johns Hopkins Hosp, 1909, 20:1
- Dressler AF, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ, Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke, J Am Coll Cardiol, 1998, 31: 134 – 8
- Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ, Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence of gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials, J Am Coll Cardiol, 1997, 29: 1074 - 80
- Droste WD, Freud M, Wichter T, Paradoxe Hirnembolien als Ursache des Schlaganfalls, Deutsches Ärzteblatt, 2002, 5: A 281
- European Atrial Fibrillation Trial Study Group, Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial Study Group), Lancet, 1993, 342: 1255 - 62
- Evans A, Perez I, Yu Gloria, Kalra L, Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: lessons from clinical practice, Stroke, 2000, 31: 2106 - 11
- Fisher CM, The arterial lesions underlying lacunes. Acta Neuropathol, 1969, 12:11 - 5
- Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ, Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse, N Engl J Med, 1999, 341: 1 - 7
- Friedman PJ, Atrial fibrillation after stroke in the elderly, Stroke, 1991, 22: 209 – 14
- Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL, The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy, Am J Cardiol, 1981, 47: 525 - 31
- Garrison FH, History of neurology. Revised and enlarged by McHenry LC Jr. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1969
- Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, Leavitt M, Marshall JE, Kistler JP, Levine RA, Lack of evidence of an association between mitral valve prolapse and stroke in young patients, N Engl J Med, 1999, 341: 8 - 13
- Glahn J, Straeten V, Pathogenese und klinischer Verlauf akuter ischämischer zerebrovaskulärer Insulte an einem kommunalen Schwerpunktkrankenhaus, Nervenarzt, 1994, 65: 101 - 8
- Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgaitia M, Asinger RW, Safford R, Halperin JL, Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage, J Am Soc Echocardiogr, 1999, 12: 1080 - 7
- Hachinski VC, Potter P, Merskey H, Leukoaraiosis, Arch Neurol, 1987, 44: 21 - 3

- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD, Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts, *Mayo Clin Proc*, 1984, 59: 17 - 20
- Hajat C, Dundas R, Steward JA, Lawrence E, Rudd AG, Howard R, Wolfe CDA, Cerebrovascular risk factors and stroke subtypes: differences between ethnic groups, *Stroke*, 2001, 32: 37 - 42
- Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, Stewart WJ, Sila CA, Tan M, Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention, *Stroke*, 1994, 25: 782 - 6
- Hart RG, Albers GW, Koudstaal PJ in Ginsberg MD, Bogousslavsky J, Cerebrovascular Disease, Pathophysiology, Diagnosis and Management, Blackwell Science, Volumen 1, 1998: 1392 - 1429
- Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW, Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I - III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators, *Stroke* 1999, 30: 1223 - 9
- Hartlapp V, Köster I, Ferber von L, Häufigkeiten und Verteilung von Apoplexie und transitorischer ischämischer Attacke: Sekundäranalyse der Verwaltungsdaten von Versicherten der AOK-Dortmund, *Soz Präventivmed*, 1996, 41: 178 - 84
- Haugland JM, Asinger RW, Mikell FL, Elspeger J, Hodges M, Embolic potential of left ventricular thrombi detected by two-dimensional echocardiography, *Circulation*, 1984, 70: 588 - 98
- Hausmann D, Mügge A, Daniel WG, Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism, *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26: 1030 - 8
- Heinemann LA, Barth W, Garbe E, Willich SN, Kunze K und die Forschungsgruppe MONICA Ostdeutschland, Epidemiologische Daten zur Schlaganfallerkrankung. Daten des WHO-MONICA-Projektes in Deutschland, *Nervenarzt*, 1998, 69: 1091 - 9
- Hornig CR, Dorndorf W, Early outcome and recurrences after cardiogenic brain embolism, *Acta Neurol Scand*, 1993, 88: 26 - 31
- Hornig CR, Haberbosch W, Lammers C, Waldecker B, Dorndorf W, Specific cardiological evaluation after focal cerebral ischemia, *Acta Neurol Scand*, 1996: 93: 297 - 302
- Hornig CR, Kramer W, Dorndorf W, Hirnembolien nach Herzinfarkten, *Akt Neurol*, 1990, 17: 1 - 11
- Hornig CR, Mast H, Brainin M, Dorndorf W, Marx P, Tillmanns H, Stöllberger C, Kardioembolischer Schlaganfall, *Dtsch Med Wochenschr*, 1993 B, 118: 1248 - 53

- Kaps M, Allendörfer J, Herz und Hirn, Nervenarzt, 2002, 73: 698 - 709
- Kaps M, Klötzsch C, Franke A, Interdisziplinäre Behandlungskonzepte nach paradoxer Hirnembolie, Deutsches Ärzteblatt, 2001, 45: A - 2967
- Kessler C, Mitusch R, Guo Y, Rosengart A, Sheikhzadeh A, Embolism from the aortic arch in patients with cerebral ischemia, Thromb Res, 1996, 84: 145 - 55
- Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, A prospective community-based study of stroke in Germany-the Erlangen Stroke Project: incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months, Stroke, 1998, 29: 2501 - 6
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU, Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study, Stroke, 2001, 32: 2735 - 40
- Komrad MS, Coffey CE, Coffey KS, McKinnis R, Massey EW, Califf RM, Myocardial infarction and stroke, Neurology, 1984, 34: 1403 - 9
- Kontny F, Dale J, Left ventricular thrombus formation and resolution in acute myocardial infarction, Int J Cardiol, 1998, 66: 169 - 74
- Kronik G, Schuh M, Popelak F, Hodlmoser E, Graschopf D, Glaser F, Rohla M, Transesophageal echokardiography in non-rheumatic atrial fibrillation: a moderately sensitive method for assessment of risk of cerebrovascular complications, Wien Klin Wochenschr, 1994, 106: 280 - 2
- Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA, Left ventricular thrombus formation after first anterior wall acute myocardial infarction, Am J Cardiol, 1988, 62: 31 - 5
- Lamassa M, Di Carlo AA, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Spolveri S, Baruffi MC, Langini G, Ghatti A, Wolfe CDA, Inzitari D, Characteristics, outcome and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe, Stroke, 2001, 32: 392 - 8
- Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study, Stroke, 2002, 33: 706 - 11
- Lanzarotti C, Olshansky B, Thrombembolism in chronic atrial flutter: is the risk underestimated? J Am Coll Cardiol, 1997, 30:1506 - 11
- Latum van JC, Koudstaal PJ, Venables GS, Gijn van J, Kapelle LJ, Algra A, Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or minor ischemic stroke and with nonrheumatic atrial fibrillation. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group, Stroke, 1995, 26: 801 - 6

- Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y, Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke, *N Engl J Med*, 1988, 318: 1148 - 52
- Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Kohn G, Noth J, Hanrath P, Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack, *Am J Cardiol*, 1997, 80: 1066 - 9
- Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF, Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation, *J Am Coll Cardiol*, 1994, 24: 755 - 62
- Leung DY, Black IW, Cranney GB, Walsh WF, Grimm RA, Steward WJ, Thomas JD, Selection of patients for transesophageal echocardiography after stroke and systemic embolic events. Role of transthoracic echocardiography, *Stroke*, 1995, 26: 1820 - 24
- Levine HJ, Pauker SG, Salzman EW, Eckman MH, Antithrombotic therapy in valvular heart disease, *Chest*, 1992, 102 Suppl, 434S - 44S
- Lindgren A, Roijer A, Rudling O, Norrving B, Larson EM, Eskilsson J, Wallin L, Olsson B, Johansson BB, Cerebral lesions on magnetic imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke. A population-based study. *Stroke*, 1994, 25: 929 - 34
- Lodder J, Bamford JM, Sandercock PA, Jones LN, Warlow CP, Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke*, 1990, 21: 375 - 81
- Loh E, Sutton MSJ, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA, Moye LA, Goldhaber SZ, Pfeffer MA, Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction, *N Engl J Med*, 1997, 336: 251 - 57
- Marx P, Schumacher HC, Hartmann A, Blum S, Schultheiß HP, Völler H, Dißmann R, Mast H, Diagnostischer Gewinn durch transthorakale und transösophageale Echo- kardiographie bei akutem ischämischen Insult, *Fortschr Neurol Psychiat*, 1996, 64: 307 - 11
- Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Recurrent cerebrovascular event associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both, *N Engl J Med*, 2001, 345: 1740 - 6
- Mas JL, Uber M, Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm, *Am Heart J*, 1995, 130: 1083 - 8
- Mast H, Koennecke HC, Hartmann A, Stapf C, Marx P, Assoziation von Hypertonie und Diabetes mellitus mit mikroangiopathischen Hirninfarktmustern, *Nervenarzt*, 1997, 68: 129 - 34

- Mast H, Schumacher HC, Koennecke HC, Hartmann A, Stapf C, Enchtuja S, Dißmann R, Schröder K, Völler H, Thompson JLP, Marx P, Der Einfluß kardialer Emboliequellen auf die Genese territorialer Hirninfarkte, *Nervenarzt*, 1998, 69:145 - 50
- Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, Longhini C, Mattioli G, Frequency of atrial septal aneurysm in patients with recent stroke: preliminary results from a multicenter study, *Clin Cardiol*, 2001, 24: 297 - 300
- Meltzer RS, Visser CA, Kan G, Roelandt J, Two-dimensional echocardiographic appearance of left ventricular thrombi with systemic emboli after myocardial infarction, *Am J Cardiol*, 1984, 53: 1511 - 3
- Millikan C, Futrell N, The fallacy of the lacune hypothesis, *Stroke*, 1990, 21: 1251 - 7
- Mitusch R, Doherty C, Wucherpfennig H, Memmesheimer C, Tepe C, Stierle U, Kessler C, Sheikhzadeh A, Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis, *Stroke*, 1997, 28: 36 - 39
- Mitusch R, Lange V, Stierle U, Maurer B, Sheikhzadeh A, Transesophageal echocardiographic determinants of embolism in nonrheumatic atrial fibrillation, *Int J Card Imaging*, 1995, 11: 27 - 34
- Mitusch R, Stierle U, Sheikhzadeh A, Die Atherosklerose der Aorta als Quelle arterieller Embolien, *Z Kardiol*, 1998, 87: 789 - 96
- Moncayo J, Devuyt G, Melle GV, Bogousslavsky J, Coexisting causes of ischemic stroke, *Arch Neurol*, 2000, 57: 1139 - 44
- Moore T, Eriksson P, Stegmayr B, Ischemic stroke after acute myocardial infarction, *Stroke*, 1997, 28: 762 - 67
- Moore T, Olofsson BO, Stegmayr B, Eriksson P, Ischemic stroke. Impact of a recent myocardial infarction, *Stroke*, 1999, 30: 997 - 1001
- Moore T, Teien D, Karp K, Eriksson P, Long term follow up of patients with anterior myocardial infarction complicated by left ventricular thrombus in the thrombolytic area. A population based study, *Heart*, 1996, 75: 252 - 56
- Moulton AW, Singer DE, Haas JS, Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study, *Am J Med*, 1991, 91: 156 - 6
- Nabavi DG, Junker R, Wolff E, Prevalence of factor V Leiden mutation in young adults with cerebral ischemia: a case-control study on 225 patients, *J Neurol*, 1998, 245: 653 - 8
- Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, Outcome of patients with cryptogenetic stroke and patent foramen ovale, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72: 347 - 50

- Nellessen U, Daniel WG, Matheis G, Oelert H, Depping K, Lichtlen PR, Impending paradoxical embolism from atrial thrombus: correct diagnosis by transesophageal echocardiography and prevention by surgery, *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5: 1002 - 4
- Okura H, Inoue H, Tomon M, Nishiyama S, Yoshikawa T, Yoshida K, Is the left atrium the only embolic source in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation? *Am J Cardiol*, 1999, 84: 1259 - 61
- Okura H, Inoue H, Tomon M, Nishiyama S, Yoshikawa T, Yoshida K, Transesophageal echocardiographic detection of cardiac sources of embolism in elderly patients with ischemic stroke, *Intern Med*, 1999 B, 38: 766 - 72
- Omran H, Rang B, Schmidt H, Incidence of left atrial thrombi in patients in sinus rhythm and with a recent neurologic deficit, *Am Heart J*, 2000, 140: 658 - 62
- Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ, Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study, *J Am Coll Cardiol*, 1991, 18: 1223 - 9
- Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks J, O'Fallon WM, Wiebers OD, Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors, *Stroke*, 1999, 30: 2513 - 16
- Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL, Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction, *Neurology*, 2000, 54: 288 - 94
- Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, Amarenco P, Bousser MG, Mas JL, Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke*, 1993, 24: 31 - 4
- Rauh R, Fischereder M, Spengel FA, Transesophageal echocardiography in patients with focal cerebral ischemia of unknown cause, *Stroke*, 1996, 27: 91 - 94
- Reynen K, Cardiac Myxomas, *N Eng J Med*, 1995, 333: 1610 - 17
- Roberts JK, Omarali I, Di Tullio MR, Sciacca RR, Sacco RL, Valvular strands and cerebral ischemia. Effect of demographics and strand characteristics, *Stroke*, 1997, 28: 2185 - 8
- Roijs A, Lindgren A, Rudling O, Wallin L, Olsson SB, Johansson BB, Eskilsson J, Potential cardioembolic sources in an elderly population without stroke. A transthoracic and transoesophageal echocardiographic study in randomly selected volunteers, *Eur Heart J*, 1996, 17: 1103 - 11
- Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC, Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study, *Stroke*, 1995, 26: 14 - 20
- Saposnik G, Caplan LR, Gonzalez LA, Baird A, Dashe J, Luraschi A, Llinas R, Lepera S, Linfante I, Chaves C, Kanis K, Sica REP, Rey RC, Differences in stroke subtypes among natives and caucasians in Boston and Buenos Aires, *Stroke*, 2000, 31: 2385 - 89

- Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, McNamara PM, Anderson SJ, Kannel WB, Feinleib M, Prevalence of submitral (anular) calcium and its correlates in a general population-based sample (the Framingham Study), *Am J Cardiol*, 1983, 51: 1375 - 78
- Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F, The association between the diameter of patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events, *Am J Med*, 2000, 109: 456 - 62
- Seidl K, Hauer B, Schwick NG, Zellner D, Zahn R, Senges J, Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter, *Am J Cardiol*, 1998, 82: 580 - 83
- Shinokawa N, Hirai T, Takashima S, Obata Y, Hiraoka Y, Kameyama T, Asanoi H, Inoue H, Transesophageal echocardiographic findings of cortical and perforating infarctions in patients with atrial fibrillation, *J Cardiol*, 1997, 29 Suppl 2: 43 - 8
- Silver MD, Dorsey JS, Aneurysms of the septum primum in adults, *Arch Pathol Lab Med*, 1978, 102: 62 - 5
- Sjøqvist O, Über intrakranielle Aneurysmen der Arteria carotis und deren Beziehung zur ophthalmoplegischen Migräne, *Nervenarzt*, 1936, 9: 233 - 41
- Stein JH, Soble JS, Thrombus associated with mitral valve calcification, *Stroke*, 1995, 26: 1697 - 99
- Stein PD, Alpert JS, Horstkotte D, Turpie AGG, Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves, *Chest* 1998, 114: 602S - 10S
- Stöllberger C, Chnupa P, Kronik G, Bachl C, Brainin M, Schneider B, Slany J, Embolien bei linksatrialen Thromben (ELAT-Studie): Sind spontaner Echoktrast, Thromben im linken Vorhof/Herzohr und Größe des linken Herzohrs Prädiktoren für das Auftreten vom Embolien? *Wien Med Wochenschr*, 1997, 147:46 - 51
- Stöllberger C, Slany J, Schuster I, Leitner H, Winkler WB, Karnik R, The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism, *Ann Intern Med*, 1993, 119: 461 - 5
- Stratton JR, Resnick AD, Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi, *Circulation*, 1987, 75: 1004 - 11
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators, Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 1995, 5, 147 - 57
- Szekly P, Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease, *Br Med J*, 1964, 1: 1209 - 12

- Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, Hisatomi A, Tanaka K, Ibayashi S, Fujishima M, Incidence and risk factors of subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama Study, *Stroke* 2000, 31: 2616 - 22
- Tanne D, Goldbourt U, Zion M, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Behar S and the SPRINT Study group, Frequency and prognosis of stroke/TIA among 4808 survivors of acute myocardial infarction. The Sprint Study Group, *Stroke*, 1993, 24: 1490 - 95
- Tanne D, Reicher-Reiss H, Boyko V, Behar S, Stroke risk after anterior wall acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial, *Am J Cardiol*, 1995, 76: 825 - 6
- Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Lifetime cost of stroke in the United States, *Stroke*, 1996, 27: 1459 - 66
- Tohgi H, Tajima T, Konno T, Towada S, Kamata A, Yamazaki M, The risk of cerebral infarction in non-valvular atrial fibrillation: effects of age, hypertension and antihypertensive treatment, *Eur Neurol*, 1991, 31: 126 – 30
- Tunick PA, McElhinney L, Mitchell T, Kronzon I, The alternation between atrial flutter and atrial fibrillation, *Chest*, 1992, 101: 34 - 6
- Vaitkus PT, Barnathan ES, Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a metaanalyse, *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22: 1004 - 9
- Vandenbogaerde J, De Bleecker J, Decoo D, Francois K, Cambier B, Bergen JM, Vanderersch C, De Reuck J, Clement DL, Transoesophageal echo-doppler in patients suspected of a cardiac source of peripheral emboli, *Eur Heart J*, 1992, 13: 88 - 94
- Virchow R, *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, Berlin, 1847
- Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Reducing the burden of stroke and improving the public health. In Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, *Stroke. A practical guide to management*. Blackwell Science Ltd, Oxford 1996
- Webster WM, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, Glasgow GL, Patent foramen ovale in young stroke patients, *Lancet*, 1988, 2: 11 - 2
- Wein TH, Bornstein NM, Stroke prevention: cardiac and carotid related stroke, *Neurol Clin*, 2000, 18: 321 - 41
- Weinfeld FD, National survey of stroke, *Stroke*, 1981, 12 Suppl: I13-4

- Weinreich DJ, Burke JF, Pauletto FJ, Left ventricular mural thrombi complicating acute myocardial infarction. Long term follow up with serial echocardiography, *Ann Intern Med*, 1984, 100: 789 - 94
- Weitbrecht WU, Akutprognose und Differenzierung verschiedener Hirninfarktgruppen im Vergleich zu Hirnblutungen, *Fortschr Neurol Psychiat*, 1993, 61: 301 - 9
- Wepfer JJ, *Observationes Anatomicae, ex Cadaveribus Eorum, quos Sustulit Apoplexia, cum Exercitatione de Ejus Loco Affecto*. Schaffhausen: Joh. Caspari Suteri, 1658
- Widder B, Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien, 4. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1995
- Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Heer T, Gottwik M, Gieseler U, Weber MA, Müller CH, Neubaur J, Senges J, Incidence, risk factors, and clinical outcome of stroke after acute myocardial infarction in clinical practice, *Am J Cardiol*, 2001, 87: 782 - 5
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991, 22: 312-8
- Wood KA, Eisenberg SJ, Kalman JM, Drew BJ, Saxon LA, Lee RJ, Lesh MD, Scheinmann MM, Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter, *Am J Cardiol*, 1997, 79: 1043 - 47
- Wright IS, McDevitt E, Cerebral vascular disease: significance, diagnosis, and present treatment, including selective use of anticoagulant substances, *Ann Int Med*, 1954, 41: 682 - 690
- Yip PK, Jeng JS, Lee TK, Chang YC, Huang ZS, Hg SK, Chen RC, Subtypes of ischemic stroke. A hospital-based stroke registry in Taiwan, *Stroke*, 1997, 28: 2507 - 2512
- Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear J, Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators, *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31: 1622 - 6

8. Anhang

8.1. Danksagung

An erster Stelle sei Herrn Prof. Dr. med. Schütz für die Überlassung des Themas und für die großzügige Unterstützung meiner Arbeit gedankt. Sein hohes persönliches Engagement ermöglichte mir die Überwindung vieler Schwierigkeiten bei Erstellung und Auswertung des umfangreichen Datenmaterials. Die enge wissenschaftliche und klinische Zusammenarbeit verlief immer in einem angenehmen Klima und war für mich in jeder Hinsicht eine Bereicherung.

Herrn Prof. Dr. med. Sen, Chefarzt der Medizinischen Klinik des Krankenhauses Ffm/Höchst, möchte ich recht herzlich für die Überlassung der in seiner Klinik erstellten Befunde der kardialen Diagnostik danken. Mein spezieller Dank richtet sich an meinen langjährigen Kollegen Dr. Marcus Mittag. Hervorzuheben ist seine fachliche Beratung in Fragen der kardialen Echokardiographie und Elektrokardiographie.

Den Herren Dres. Halbsguth und Lochner, der gleichnamigen radiologischen Praxis in Frankfurt, verdanke ich die umfangreiche Dokumentation der Befunde der zerebralen Magnetresonanztomographie. Dem ehemaligen Chefarzt der Radiologischen Abteilung des Krankenhauses Frankfurt/Höchst, Herrn Prof. Klemencic und seinen Mitarbeitern sei für die Anfertigung der zerebralen Computertomographien und deren Befundung gedankt.

Herrn Dr. rer. med. Hanns Ackermann vom Institut für Biomathematik am Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt danke ich für die Beratung und Hilfe bei Erstellung der Statistik.

8.2. Lebenslauf

14.10.1965	Geboren in Sondershausen/Thüringen
Vater	Dr. med. vet. Klaus Dietzel, *02.03.1936 in Mücheln, Tierarzt
Mutter	Irmgard Dietzel, geb. Nestler, *11.04.1941 in Leipzig, MTA
Geschwister	Uwe Dietzel, *14.09.1963 in Sondershausen, Volkswirt
1972 - 1980	Besuch der Grundschule in Bad Frankenhausen
1980 - 1982	Gymnasium Bad Frankenhausen
1982 - 1984	Besuch des Goethe Gymnasiums in Roßleben
1984	Abitur
1984 - 1985	Krankenpflegepraktikum am Manniske Kreiskrankenhaus Bad Frankenhausen
1985 - 1986	Hilfsassistent am Physiologischen Institut der Universität Leipzig
1986 - 1987	Grundwehrdienst
Ausbildung	
194-197	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Leipzig
1989 - 1990	Fortsetzung des Studiums an der Universität Erlangen/Nürnberg
1990 - 1995	Studium an der Goethe-Universität Frankfurt
02.05.1995	Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Frankfurt am Main bestanden
Ärztliche Tätigkeit	
1995 - 2001	Tätigkeit als Arzt im Praktikum und später als Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik der Städtischen Kliniken Frankfurt/Höchst
2001 -2002	Assistenzarzt in der Psychiatrischen Klinik der Städtischen Kliniken Offenbach im Rahmen der Facharztausbildung

28.08.2002	Facharztprüfung für Neurologie bestanden
2002 bis 9/2003	Tätigkeit als Facharzt für Neurologie in der Neurologischen Klinik der Städtischen Kliniken Frankfurt/Höchst
10/2003 bis dato	Oberarzt Neurologische Klinik Weilmünster

Oberursel, den 26.12.2003

Heiko Jörg Dietzel

8.3. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen zu Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Relative Häufigkeit und Ursachen kardioembolisch bedingter akuter zerebraler Ischämien anhand einer klinischen Studie von 840 konsekutiven Fällen“

in der Neurologischen Klinik der Städtischen Klinik Frankfurt/Höchst unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Schütz selbstständig und nur mit den Hilfen angefertigt habe, die in der Dissertation angegeben sind. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündliche Auskünfte beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Ich habe an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 7.05.2003

Heiko Jörg Dietzel