

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II  
DIREKTOR PROF. DR. MED. LARS MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Evaluation des Outcomes von Patienten mit infektiöser Endokarditis und Apoplex mit Fokus auf neurologische Komplikationen**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Michael Spindler

2020



AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II  
DIREKTOR PROF. DR. MED. LARS MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Evaluation des Outcomes von Patienten mit infektiöser Endokarditis und Apoplex mit Fokus auf neurologische Komplikationen**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Michael Spindler

2020

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	PD Dr. Kurt Debl
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Daniele Camboni
Tag der mündlichen Prüfung:	24.09.2020

Meiner Familie gewidmet

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1	Definition und Epidemiologie der infektiösen Endokarditis	3
1.2	Empfehlungen zur Prävention	4
1.3	Diagnose mittels modifizierter Duke Kriterien (ESC 2015)	5
1.3.1	Klinisches Erscheinungsbild	7
1.3.2	Mikrobiologie	7
1.3.3	Bildgebende Verfahren	8
1.4	Therapie und Operationsindikationen nach den ESC Leitlinien von 2015	9
1.5	Neurologische Komplikationen und Implikationen für die operative Behandlung	11
1.6	Ziel der Arbeit	15
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>16</b>
2.1	Parameter	16
2.2	Operative versus konservative Therapie	20
2.3	Endpunkt: neurologisches Outcome	21
2.3.1	Quantifizierung des neurologischen Endpunktes	21
2.3.2	Definition neurologischer Kriterien	22
2.4	Statistische Methoden	23
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>24</b>
3.1	Charakterisierung der IE-Population	25
3.2	Baseline-Charakteristika	27
3.3	Echokardiographische Parameter	29
3.4	Laborchemische Ergebnisse	32
3.5	Mikrobiologische Ergebnisse	33
3.6	Neuroradiologische Ergebnisse	35
3.7	Konservative Behandlung	38
3.7.1	Indikationen	38
3.7.2	Antibiotische Therapie	39
3.8	Operative Behandlung	40
3.8.1	Operationsindikation	40
3.8.2	Art der Operation	41
3.9	Outcome	41
3.9.1	Mortalität	42
3.9.2	Neurologisches Outcome	45

3.9.3	Outcome in Abhängigkeit des Blutungsgrades	48
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>60</b>
6.1	Tabellenverzeichnis	60
6.2	Abbildungsverzeichnis	60
6.3	Abkürzungsverzeichnis	62
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>63</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und Epidemiologie der infektiösen Endokarditis

Bereits in der ersten Hälfte des 16. Jahrhunderts wurde das klinische Erscheinungsbild der infektiösen Endokarditis (IE) vom französischen Arzt Jean Fernel beschrieben [1]. Die Erkrankung ist der Medizin schon lange bekannt. Doch trotz sehr hohen Standards, was beispielsweise die Diagnostik oder fortschrittliche Operationstechniken angeht, ist diese Erkrankung weiterhin mit einer hohen Letalität verbunden. Nach einem Jahr ist etwa jeder fünfte Patient verstorben und die 5-Jahres-Mortalität liegt bei circa 40 % [2, 3]. Die Inzidenz beträgt 3 bis 8 Fälle auf 100.000 Menschen [4, 5].

Die infektiöse Endokarditis ist eine Infektion des Endokards durch Bakterien oder Pilze, die sich ganz überwiegend an den Herzklappen manifestiert. Am häufigsten sind dabei die Mitralklappe und die Aortenklappe betroffen [6, 7].

Zu den unumstrittenen Hochrisikogruppen gehören Menschen mit angeborenen Herzerkrankungen, Klappenprothesen und bereits stattgehabter IE [8–10]. Ergänzend dazu wurde der Einfluss vieler weiterer Faktoren wie intravenösem Drogenabusus, degenerativen Veränderungen des Klappengewebes, fortgeschrittenem Alter, terminaler Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Herztransplantation oder Aids bereits nachgewiesen [11, 12]. Nicht zu unterschätzen ist die Bakteriämie nach dem Zähneputzen, welche mit auftretendem Zahnfleischbluten und allgemein schlechter Mundhygiene korreliert [13]. Hieraus ergeben sich Implikationen sowohl für diagnostische Verfahren als auch therapeutische und prophylaktische Empfehlungen. Hierzu mehr in den Kapiteln 1.2, 1.3, und 1.4.

Zusammenfassend gelten also vorwiegend Umstände, die durch Schädigung der Herzklappen, Beeinträchtigung des Immunsystems und Erzeugung einer Keimbelastung im Blut eine Prädisposition generieren, als Risikofaktoren.

Meistens gehen der Endokarditis kleinere Endokardläsionen der Herzklappen voraus. Wird das Endothel durch degenerative Prozesse wie Fibrose oder Kalzifizierung beschädigt, kommt es zu einer Veränderung der membranständigen Phospholipide, gegen welche die körpereigenen B-Zel-

len Antikörper produzieren [11, 14]. Die Phospholipid-Autoantikörper-Interaktion resultiert in einer Endothelzellaktivierung, welche über eine pro-adhäsiv und pro-thrombotisch beschaffene Oberfläche zu einem nicht bakteriellen thrombotischem Komplex führt. Damit ist die Grundlage für eine Anheftung von Pathogenen und für infektiöses Geschehen geschaffen. Die Expression von Integrinen auf der Endothelzellmembran als Folge von inflammatorischem Geschehen kann dies auch bei Abwesenheit mechanischer Schäden ermöglichen [11, 14].

Während einer Bakteriämie, wie sie zum Beispiel bei invasiven Eingriffen oder dem täglichen Zähneputzen vorkommt, haben die Mikroorganismen nun die Chance, sich an den thrombotischen Komplex oder das inflammatorische Endothel anzuheften. Grampositive Bakterien sind durch eine spezielle Ausstattung mit Adhäsinen dazu besonders gut in der Lage. Es kommt zum Wachstum einer bakteriellen Vegetation, in welcher für Erreger Persistenz, Vermehrung und Schutz gegen das humane Immunsystem möglich sind [11, 15].

Lokale Invasion, Neoangiogenese und Abszesse zerstören das Gewebe der Klappe, was zu einer Klappendysfunktion und möglicherweise zu einer daraus resultierenden Herzinsuffizienz führt. Ablösungen der Vegetation erhalten einerseits die Bakteriämie und bedingen andererseits durch septische Embolisierungen – beispielsweise ins Gehirn oder in die Peripherie – gefürchtete Komplikationen. Die Immunantwort des Körpers kann autoimmune Prozesse (z. B. eine Glomerulonephritis) auslösen und steigert durch eine Hypersekretion von Antikörpern und Matrix-Metalloproteasen das Risiko weiterer Emboli. Unbehandelt mündet dieser Circulus vitiosus in ein septisches Multiorganversagen, was in der Regel letal ist [11].

## **1.2 Empfehlungen zur Prävention**

Die Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) von 2015 geben eine Empfehlung zu prophylaktischen Maßnahmen: Nur Patienten mit sehr hohem Risiko für eine IE (siehe Kapitel 1.1) sollten einer Antibiotikaphylaxe unterzogen werden. Dies ist ebenso nur für zahnärztliche Eingriffe mit höchstem Risiko (z. B. mit Perforation der oralen Mundschleimhaut) vorgesehen. Allgemeine Hygienemaßnahmen wie die Mund- und Hauthygiene oder regelmäßige zahnärztliche Kontrolle sollten von allen Patienten beachtet werden [16].

Da die Inzidenz der durch Staphylokokken ausgelösten infektiösen Endokarditiden eine zunehmende Tendenz zeigt, sollten besonders bei invasiven Maßnahmen (z. B. Katheterisierung) die Sterilitätsmaßnahmen streng eingehalten werden [17, 16].

### **1.3 Diagnose mittels modifizierter Duke Kriterien (ESC 2015)**

Die Diagnostik der IE ist eine große klinische Herausforderung [11, 16, 18]. Selten findet man bei Patienten eine klassische Konstellation nach „Lehrbuch“ [18]. Das führte dazu, dass Wissenschaftler der „Duke Universität“ ein im Jahre 2000 nochmal überarbeitetes System entwickelt haben, welches die Wahrscheinlichkeit einer Endokarditis bei Patienten klassifiziert [19, 20]. Die Diagnose einer „infektiösen Endokarditis“ gilt als gesichert, wenn bestimmte pathologische Merkmale (zum Beispiel nachgewiesene typische Erreger oder histologische Merkmale in einer Vegetation oder einem Abszess am Herzen) vorliegen und/oder klinische Haupt-/Nebenkriterien erfüllt sind. Damit wurde eine Vergleichsbasis geschaffen, welche bis heute international anerkannt ist und zuletzt im Rahmen der ESC-Leitlinien von 2015 durch eine Erweiterung der bildgebenden Verfahren (insbesondere Herz-CT, PET-CT und SPECT) aktualisiert wurde [16, 21].

Definition der in den ESC 2015-modifizierten Kriterien zur Diagnose der IE benutzten Begriffe (Modifizierungen in Fettdruck)
<b>Hauptkriterien</b>
<p><b>1. Blutkulturen positiv für eine IE</b></p> <p>a. Endokarditis-typische Mikroorganismen in 2 unabhängigen Blutkulturen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Viridans-Streptokokken, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>), HACEK-Gruppe, <i>Staphylococcus aureus</i>; oder</li> <li>› ambulant erworbene Enterokokken, ohne Nachweis eines primären Fokus; oder</li> </ul> <p>b. Mikroorganismen vereinbar mit einer IE in anhaltend positiven Blutkulturen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Mindestens zwei positive Kulturen aus Blutentnahmen mit mindestens 12 Stunden Abstand; oder</li> <li>› Jede von drei oder eine Mehrzahl von <math>\geq 4</math> unabhängigen Blutkulturen (erste und letzte Probe in mindestens einer Stunde Abstand entnommen); oder</li> </ul> <p>c. Eine einzelne positive Blutkultur mit <i>Coxiella burnetii</i> oder Phase-I-IgG-Antikörper-Titer <math>&gt; 1:800</math></p>
<p><b>2. Bildgebung positiv für eine IE</b></p> <p>a. Echokardiogramm positiv für IE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>› Vegetation</li> <li>› Abszess, Pseudoaneurysma, intrakardiale Fistel</li> <li>› Klappenperforation oder Aneurysma</li> <li>› neue partielle Dehiszenz einer Klappenprothese</li> </ul> <p><b>b. Abnorme Aktivität in der Umgebung der implantierten Klappenprothese nachgewiesen im <math>^{18}\text{F}</math>-FDG-PET/CT (nur wenn die Prothese vor mehr als 3 Monaten implantiert wurde) oder im SPECT/CT mit radioaktiv markierten Leukozyten</b></p> <p><b>c. Im Herz-CT definitiv nachgewiesene paravalvuläre Läsionen</b></p>
<b>Nebenkriterien</b>
1. Prädisposition: Prädisponierende Herzerkrankung oder intravenöser Drogenabusus
2. Fieber: Körpertemperatur $> 38^\circ\text{C}$
3. Vasculäre Phänomene ( <b>einschließlich solcher, die nur in der Bildgebung detektiert wurden</b> ): schwere arterielle Embolien, septische Lungeninfarkte, mykotisches Aneurysma, intrakranielle Blutungen, konjunktivale Einblutungen, Janeway-Läsionen
4. Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler-Knoten, Roth-Spots, Rheumafaktoren
5. Mikrobiologischer Nachweis: Positive Blutkulturen, die nicht einem Hauptkriterium (s.o.) entsprechen, oder serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem mit IE zu vereinbarenden Organismus

HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* und *K. denitrificans*.

Adaptiert nach: Li JS, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633–638

**Abbildung 1:** Definition der in den ESC 2015 modifizierten Kriterien (aus [21])

Wie aus diesen Kriterien ersichtlich ist, setzt sich die Diagnostik im Wesentlichen aus klinischen, mikrobiologischen und bildgebenden Aspekten zusammen. Im Folgenden werden die einzelnen Punkte näher betrachtet.

### 1.3.1 Klinisches Erscheinungsbild

Wie in vorherigen Kapiteln bereits beschrieben, lässt sich die klinische Symptomatik aus der Pathogenese der Erkrankung ableiten. Lokale Invasion mit Destruktion der Herzklappen und daraus resultierender Klappeninsuffizienz bedingt das Bild einer Herzinsuffizienz, septische Embolisierungen können neurologischen Komplikationen – diese werden im Kapitel 1.5 noch näher erläutert – hervorrufen, aber sich auch in anderen Organen manifestieren, um beispielsweise Ursache von Haut-, Nieren-, Milzabszessen oder Herzinfarkt zu sein. Immunkomplexe und deren Ablagerungen können zu Arthritis, Glomerulonephritis oder Vaskulitis führen [22–24].

Des Weiteren zeigt sich eine Infektkonstellation mit erhöhten Entzündungsparametern bei nahezu allen Patienten [25]. In seltenen Fällen treten zusätzlich speziellere Befunde auf: Splinter Hämorrhagien sind kleine Mikrothrombosen oder Immunkomplexablagerungen, die sich als feine, vertikale Linien unter dem Nagelbett zeigen und in 8 % der Fälle auftreten [26, 25].

Osler-Knötchen (3 %) und Janeway-Läsionen (5 %) sind subkutane, hämorrhagische Effloreszenzen, die bei den oberen und unteren Extremitäten zu finden sind [25, 27].

In den Augen können konjunktivale Einblutungen (5 %) oder Roth Spots (2 %) – rote rundliche Punkte in der Ophthalmoskopie – erscheinen [25, 28, 29].

### 1.3.2 Mikrobiologie

Die Hauptkriterien zeigen, dass die mikrobiologische Diagnostik neben der Echokardiographie eine der diagnostischen Hauptsäulen einnimmt. Entscheidend ist vor allem das Auftauchen typischer Erreger in zwei unabhängigen Blutkulturen oder die Persistenz von Erregern in der Blutkultur. Zu den typischen Mikroorganismen gehören die Viridans-Streptokokken, *Streptococcus galloyticus*, die HACEK-Gruppe und *Staphylococcus aureus* [18].

Zu diesem Zweck werden im Abstand von 30 Minuten jeweils eine aerobe und eine anaerobe Blutprobe für die Blutkultur entnommen. Wird ein Mikroorganismus gefunden, sollte zur Verlaufskontrolle nach 48 bis 72 Stunden eine erneute Blutkultur durchgeführt werden [16].

## Einleitung

Die Gram-Färbung gibt erste Informationen über das Färbeverhalten und die Morphologie der Keime. Dadurch kann bereits die initiale Antibiotikatherapie angepasst werden. Die komplette Identifikation der Keime dauert in der Regel etwa zwei Tage, wobei bei atypischen und anspruchsvollen Mikroorganismen der Zeitraum verlängert sein kann [30].

In bis zu 31 % der Fälle hat man es mit einer „Blutkultur-negativen“ infektiösen Endokarditis (BCNIE) zu tun. Ursachen hierfür können unter anderem eine vorangegangene Antibiotikatherapie, Pilze, intrazelluläre Bakterien oder anspruchsvolle Mikroorganismen, welche unter normalen Bedingungen nicht wachsen, sein. In solchen Fällen stehen unter Beachtung der lokalen Epidemiologie serologische Tests, PCR und spezielle Antikörper (z.B. Antiphospholipid-Antikörper) zur Verfügung [31, 32].

### 1.3.3 Bildgebende Verfahren

Die Echokardiographie ist ein nicht wegzudenkendes Instrument für Diagnose, Monitoring und allgemeines Management der infektiösen Endokarditis [33].

Dementsprechend gut sind Befunde der Echokardiographie in den Hauptkriterien vertreten: Vegetation, Abszess oder Pseudoaneurysma und Dehiszenz werden dort berücksichtigt [16, 33].

Die Sensitivität für die Diagnose einer Vegetation liegt mit 70 % (transthorakale Echokardiographie = TTE) bzw. 96 % (transösophageale Echokardiographie = TOE) sehr hoch. Mit der Vegetationsgröße kann außerdem das Risiko von Embolisationen beurteilt werden. Abszesse können mit einer Sensitivität von 50 % (TTE) bzw. 90 % (TOE) detektiert werden [16, 33].

Allgemein hilft die Untersuchung dabei, die Herzfunktion des Patienten einzuschätzen und somit einen Gesamtüberblick über Schwere der Erkrankung, klinischen Verlauf, Prognose und Erfolg von Interventionen zu behalten. Die Echokardiographie nimmt somit eine zentrale Stellung in der Diagnostik und Therapieplanung ein.

Bei jeglichem Verdacht einer Endokarditis sollte eine TTE durchgeführt werden. Eine TOE ist bei Zustand nach Herzklappenersatz und bei negativer TTE trotz hohen Verdachts der Endokarditis indiziert. Bei positiver TTE sollte trotzdem eine TOE durchgeführt werden, um lokale Komplikationen (z. B. Dehiszenz, Abszess) beurteilen zu können. Außerdem wird bei neu aufgetretenen Komplikationen der Endokarditis und zur Therapieevaluation bei antibiotischer Therapie eine TTE

und/oder eine TOE empfohlen [16, 33]. Eine Studie hat gezeigt, dass die intraoperative Echokardiographie bei allen Patienten mit operativem Therapieansatz sinnvoll ist [34]. Ergeben die Untersuchungen keinen positiven Befund, sollte bei weiterhin bestehendem Verdacht nach 5-7 Tagen eine erneute TTE/TOE durchgeführt werden. Noch früher kann dies bei *S. aureus*-Infektionen, welche per se eine Indikation für die Echokardiographie darstellen, angezeigt sein [35, 36].

In den ESC Leitlinien von 2015 wurde die Bildgebung durch die SPECT und die PET-CT erweitert. Dies hat seinen Stellenwert bei schlechter Schallbarkeit oder Kunstklappen, allerdings durch häufig falsch positive Befunde erst 3 Monate nach Implantation. Paravalvuläre Läsionen im Herz-CT bilden neuerdings auch einen Bestandteil der Hauptkriterien [16, 21].

### **1.4 Therapie und Operationsindikationen nach den ESC Leitlinien von 2015**

Generell sollte ein sogenanntes „Endokarditis-Team“ miteinbezogen werden, im Sinne einer multidisziplinären Versorgung, in der entsprechende Apparatediagnostik, herzchirurgische Versorgung und Spezialisten (Herzchirurgen, Kardiologen, Infektiologen, Anästhesisten, Mikrobiologen, Neurologen, etc.) verfügbar sind [16].

Eine zielgerichtete Antibiotikatherapie – angepasst nach den Ergebnissen des Antibiogramms – steht bei allen Patienten zunächst im Vordergrund. Bei gutem Ansprechen kann eine konservative Behandlung der IE möglich sein. Bei wiederholten Embolien, sehr großen Vegetationen, persistierender Sepsis oder Herzinsuffizienz infolge einer Klappendestruktion kann sich allerdings eine notfallmäßige, dringliche oder elektive Indikation für einen herzchirurgischen Eingriff ergeben (siehe folgende Abbildung) [16, 21].

<b>Indikationen und optimaler Zeitpunkt der chirurgischen Therapie bei linksseitiger IE (Nativklappe und Klappenprothese)</b>			
<b>Indikation zur chirurgischen Therapie</b>	<b>Zeitpunkt<sup>a</sup></b>	<b>Empf.-grad</b>	<b>Evidenz-grad</b>
<b>1. Herzinsuffizienz</b>			
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit schwerer akuter Insuffizienz oder Fistelbildung mit resultierendem refraktärem Lungenödem oder kardiogenem Schock	Notfall	I	B
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit schwerer Insuffizienz oder Klappenobstruktion mit Symptomen einer Herzinsuffizienz oder echokardiographischen Zeichen einer progredienten hämodynamischen Beeinträchtigung	Dringlich	I	B
<b>2. Unkontrollierte Infektion</b>			
Lokal unkontrollierte Infektion (Abszess, falsches Aneurysma, Fistel, progrediente Vegetation)	Dringlich	I	B
Infektion durch Pilze oder multiresistente Organismen	Dringlich/ elektiv	I	C
Anhaltend positive Blutkulturen trotz adäquater Antibiotikatherapie und adäquater Kontrolle von septischen Emboliequellen	Dringlich	IIa	B
PVE verursacht durch Staphylokokken oder Gram-negative Bakterien außerhalb der HACEK-Gruppe	Dringlich/ elektiv	IIa	C
<b>3. Prävention einer Embolisierung</b>			
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit großen Vegetationen (> 10 mm) nach einem oder mehreren embolischen Ereignissen trotz adäquater Antibiotikatherapie	Dringlich	I	B
Aorten- oder Mitralklappen-NVE mit großen Vegetationen (> 10 mm), verbunden mit schwerer Klappenstenose oder -insuffizienz, und einem niedrigen Operationsrisiko	Dringlich	IIa	B
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit isolierten sehr großen Vegetationen (> 30 mm)	Dringlich	IIa	B
Aorten- oder Mitralklappen-NVE oder -PVE mit isolierten großen Vegetationen (> 15 mm) und keiner anderen Indikation zur Chirurgie <sup>b</sup>	Dringlich	IIb	C

HACEK = *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* und *K. denitrificans*.

<sup>a</sup> Notfall-Operation: innerhalb von 24 Stunden; dringliche Operation: innerhalb weniger Tage; elektive Operation: nach mindestens 1 oder 2 Wochen Antibiotikatherapie.

<sup>b</sup> Chirurgische Therapie kann bevorzugt werden, wenn bei dem Eingriff die native Klappe erhalten werden kann.

**Abbildung 2:** Indikationen zur chirurgischen Therapie bei IE nach den ESC Leitlinien 2015 (aus [21].)

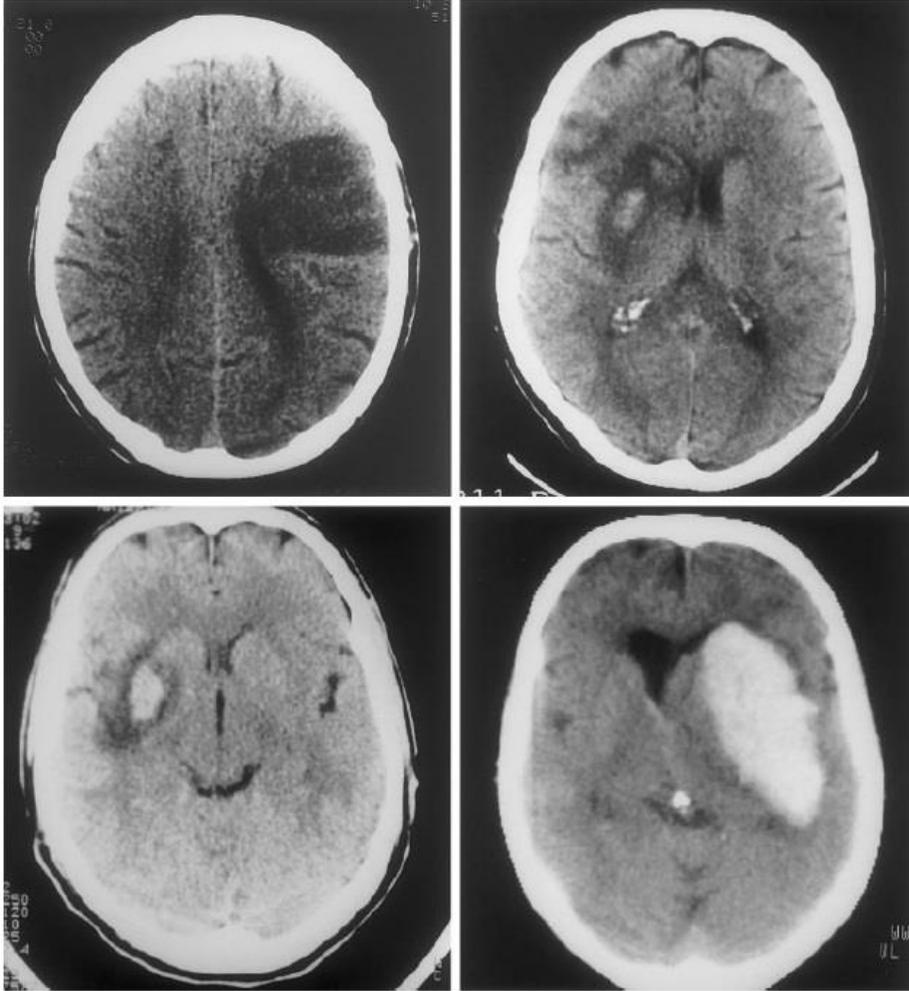
## 1.5 Neurologische Komplikationen und Implikationen für die operative Behandlung

Kommt es zu neurologischen Komplikationen, verschlechtert sich das Outcome signifikant, es kommt zu erhöhter Mortalität und Morbidität [37, 38]. 20 bis 55 % der IE-Patienten haben neurologische Komplikationen [38, 37, 39]. In 50 bis 80 % handelt es sich dabei um einen ischämischen Infarkt. Ansonsten treten auch intrazerebrale Blutungen, Abszesse, Meningitiden oder subarachnoidale Blutungen auf [40, 41, 39]. Hier muss man mit einer hohen Dunkelziffer rechnen. Eine Studie fand mittels MRT-Untersuchung von asymptomatischen Patienten sogar bei über 70 % Abnormalitäten, 67 % hatten sogenannte zerebrale Mikroblutungen [41].

Es konnte gezeigt werden, dass vor allem die Infektion mit Staphylokokkus aureus, ein Befall der Mitralklappe und Vegetationsgrößen über 10 mm mit nachteiligem Outcome assoziiert sind [37, 38, 42].

Als Hauptmechanismus der ischämischen Läsionen sind bislang septische Embolien, welche sich von den Vegetationen ablösen, anerkannt. Neuere Erkenntnisse weisen allerdings auch auf andere Pathomechanismen hin. Diskutiert wird eine mitbeteiligte inflammatorische Reaktion der Gefäße. Bei hämorrhagischen Veränderungen könnte eine Schädigung der kleinen venösen Gefäße, mit ausgelöst durch eine Beeinträchtigung der Bluthirnschranke, verantwortlich sein [40, 43].

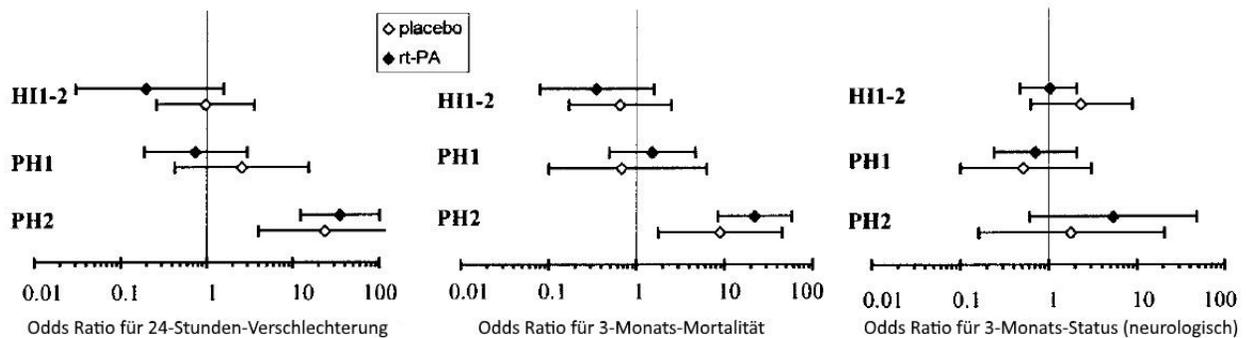
Die zerebrale Bildgebung des ischämischen Insults unterscheidet verschiedene Grade der sekundären Hämorrhagie. In der ECASS I- Studie, einer Lyse- Studie bei ischämischem Apoplex, wurde zwischen hämorrhagischem Infarkt (HI) und parenchymatösem Hämatom (PH) unterschieden. Ersteres bezeichnet einen petechialen Infarkt, welcher jedoch im MRT-Bild keinen durchgängigen Raum einnimmt, sondern eher diffus verteilt erscheint, wohingegen mit zweiterem eine Blutung beschrieben ist, die als scharf begrenzte Masse sichtbar wird. Daraus lassen sich vier Schweregrade ableiten: HI 1 (kleine Petechien), HI 2 (mehr konfluierende Petechien), PH 1 ( $\leq 30\%$  des infarzierten Gebietes zeigen einen scharf begrenzten Anteil) und PH 2 ( $> 30\%$  zeigen einen scharf begrenzten Anteil) [44].



**Abbildung 3:** Subtypen der hämorrhagischen Transformation bei zerebraler Ischämie: HI 1 (links oben), HI 2 (rechts oben), PH 1 (links unten), PH 2 (rechts unten), (aus [44])

Die Autoren dieser Unterteilung zeigten anhand der Lyse- Studie, bei der an Patienten mit einem akuten zerebralen Infarkt der rekombinante Plasminogenaktivator gegen ein Placebo untersucht wurde, dass Mortalität und neurologische Verschlechterung im Vergleich zur Gruppe ohne hämorrhagische Transformation nur beim PH 2- Subtyp erhöht waren. Dementsprechend wäre das Outcome der hämorrhagischen Transformation vom Subtyp HI 1 bis PH 1 nicht signifikant schlechter als das eines Infarktes ohne zusätzliche Einblutung [44].

## Einleitung



**Abbildung 4:** Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall in der Placebo-Gruppe und Plasminogenaktivator-Gruppe (aus [44])

Die ESC-Leitlinien empfehlen bei dringlicher Indikation eine zügige Operation trotz ischämischem Infarkt (solange kein Koma vorhanden ist) und eine Verzögerung von mindestens 4 Wochen bei einer intrakraniellen Blutung. Allerdings liegt bei diesen Empfehlungen nur ein Empfehlungsgrad II vor (es gibt hierzu widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen in der Literatur). Außerdem wird nicht zwischen den in der Neurologie etablierten und oben erläuterten Blutungsgraden differenziert [16].

In einer randomisiert-kontrollierten Studie wurden Patienten mit linksseitiger Endokarditis, schwerem Klappenschaden und Vegetationen über 10 mm einer Gruppe mit Operation nach 48 Stunden ( $n = 37$ ) und einer Gruppe mit späterer Operation ( $n = 39$ ) zugeteilt. In der ersten Gruppe zeigte sich nach 6 Wochen ein signifikant selteneres Auftreten des kombinierten Endpunktes, bestehend aus Tod, embolischen Ereignissen und Rezidiv der Endokarditis (1 (3 %) vs. 9 (23 %),  $p = 0,03$ ). Limitierend sind hier allerdings kleine Patientenzahlen [6].

Die Frage nach dem Operationszeitpunkt bei neurologischen Komplikationen wird in der Literatur kontrovers beantwortet. So konnte eine retrospektive Analyse zeigen, dass der Klappenersatz innerhalb von 4 Wochen nach Hirnblutung mit höherer Mortalität assoziiert ist als bei späterer Operation (75 % vs. 40 %) [42].

Andere Studien fanden keinen Vorteil im Outcome von Patienten mit neurologischen Komplikationen durch das Verschieben der Operation nach hinten. Bei 198 Patienten mit IE und Operation nach Apoplex wurden 58 innerhalb einer Woche und 140 nach einer Woche operiert. Die intrahospitale Mortalität war nicht signifikant verschieden (22,4 % vs. 12,1 %;  $p = 0,082$ ) [45]. In einer

## Einleitung

weiteren Studie mit 64 IE-Patienten mit Operation bei zerebralem Infarkt wurden 34 innerhalb zwei Wochen und 30 nach zwei Wochen operiert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei intrahospitaler Mortalität (17,7 % vs. 10 %,  $p = 0,483$ ), neurologischer Verschlechterung (5,9 % vs. 3,3 %,  $p = 1,00$ ) und Tod durch intrazerebrale Blutung (0 % vs. 3,3 %,  $p = 0,469$ ) [46]. Kritikpunkte dieser Studien sind verschiedenen Zeitpunkte der chirurgischen Therapie nach Diagnosestellung, sowie die der Inzidenz der Erkrankung geschuldete kleine Anzahl an Patienten.

Des Weiteren gibt es widersprüchliche Aussagen darüber, ob sich asymptotische und symptomatische Embolien im Outcome unterscheiden: In einer retrospektiven Studie mit einer konsekutiven Serie von 375 IE-Patienten mit zerebralen Embolien wurde eine intrahospitale Mortalität von 21,4 % in der asymptotischen Gruppe und eine von 19,6 % in der symptomatischen Gruppe ermittelt ( $p = 0,68$ ) [47]. Gegensätzlich dazu fand eine andere Studie mit 283 IE-Patienten in der Gruppe mit symptomatischen neurologischen Komplikationen eine intrahospitale Mortalität von 42 % und in der Gruppe mit asymptotischen Komplikationen eine von 8,6 % ( $p < 0,001$ ) [48].

## 1.6 Ziel der Arbeit

Aufgrund von Schwere der Erkrankung, hoher Variabilität und häufigem Auftreten von Komplikationen ergeben sich bei zahlreichen Patienten mit infektiöser Endokarditis komplexe Situationen. Besonders die Anwesenheit neurologischer Komplikationen ergibt ein bekanntes Dilemma. Einerseits hat eine frühe Operation den Vorteil, weitere Emboli zu verhindern und bei Vorhandensein einer Herzinsuffizienz deren Progress aufzuhalten, andererseits erhöht der herzchirurgische Klappenersatz durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und die hierfür erforderliche Antikoagulation das Risiko für zerebrale Einblutungen, vor allem, wenn bereits zerebrale Läsionen vorhanden sind.

Da die Datenlage zu dieser Konfliktsituation spärlich ist und in den Leitlinien vieles auf dem niedrigen Evidenzgrad der Expertenmeinung basiert, soll eine konsekutive Fallserie von Patienten mit IE am Uniklinikum Regensburg retrospektiv analysiert werden. In dieser Studie sollen unter anderem Daten erhoben werden, welche neurologische Komplikationen auf die Endpunkte Mortalität und neurologisches Outcome untersuchen, dabei zusätzlich zur Leitlinie die intrazerebralen Blutungsgrade differenzieren und somit erstmalig entsprechend der Studie in Kapitel 1.5 geprüft werden, ob sich die Subtypen der hämorrhagischen Einblutung verschieden auf Mortalität und neurologisches Outcome auswirken.

## **2 Material und Methoden**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patienten mit der Hauptdiagnose „infektiöse Endokarditis“, die sich in den Jahren 2013 mit 2016 zur Behandlung am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) befanden. Verglichen wurden dabei Patienten, die einer operativen Therapie zugeführt wurden mit solchen, die konservativ behandelt wurden. Die Patienten wurden mittels SAP-Suche (Diagnose: „akute oder subakute infektiöse Endokarditis“) in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium war eine definitive IE nach den klassischen und den modifizierten Duke Kriterien der ESC-Leitlinien von 2015. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Schrittmacher-/Defibrillator-Endokarditiden. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikum Regensburg geprüft und bewilligt (Antragsnummer: 18-925-101).

### **2.1 Parameter**

Aufgrund zahlreicher Parameter zur Patientencharakterisierung wurde die Erfassung der Daten mit Hilfe eines gängigen Datenbankprogrammes (Office Access, Version 2016, Microsoft, USA) durchgeführt. Informationen wurden aus Patientenakten, Arztbriefen und den Programmen „Lauris“ (Swisslab, Nexus Ag, Berlin, Deutschland) für laborchemische Werte, „SAP“ (Walldorf, Deutschland) zur allgemeinen Dokumenteneinsicht und „Intellispace Cardiovascular“ (Philips, Hamburg, Deutschland) für echokardiographische Bilder entnommen. Die erhobenen Daten wurden in acht Kategorien unterteilt:

#### **1) Baselineparameter**

Um das Operationsrisiko abzuschätzen wurde der Euroscore II berechnet [49, 50]. Dieser ist allerdings für IE-Patienten nicht evaluiert. Aus diesem Grund wurde der Charlson Komorbiditätsindex (CCI) hinzugezogen, welcher Komorbiditäten besser erfasst, weil er nicht so sehr kardiologisch geprägt ist, sondern ein breiteres Spektrum aufweist [51].

Erhobene Parameter für den Euroscore II:

Alter (in Jahren), Geschlecht, GFR (ml/min), extrakardiale Arteriopathie, eingeschränkte Mobilität, Zustand nach Herzoperation, chronische Lungenerkrankung, aktive Endokarditis, kritischer präoperativer Zustand, insulinpflichtiger Diabetes, Belastungsdyspnoe (NYHA Grad), Ruheangina, Ejektionsfraktion, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, pulmonale Hypertonie, Dringlichkeit der Operation (z. B. elektiv), Wichtung der Intervention, Operation an der Aorta thoracica.

Erhobene Parameter für den CCI:

Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, Ulkuskrankheit, leichte Lebererkrankung, Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden), Hemiplegie, mäßige und schwere Nierenerkrankung, Diabetes mellitus mit Endorganschäden, Tumorerkrankung, Leukämie, Lymphom, mäßig schwere und schwere Lebererkrankung, metastasierter solider Tumor, Aids.

Weitere Parameter zur Charakterisierung des Patientenkollektives:

Körpergröße (cm), Gewicht (kg), BMI (kg/m<sup>2</sup>), Blutdruck systolisch (mmHg), Blutdruck diastolisch (mmHg), Herzfrequenz (1/min), Datum Schrittmacherimplantation, arterielle Hypertonie, Sondenzahl Schrittmacher, Rauchen (z. B. Exraucher, aktiv), Sondenzahl Defibrillator, Datum Defibrillatorimplantation, Zustand nach IE von Fremdmaterial (z. B. mechanische Klappe, Schrittmachersonde), Zustand nach IE (z. B. 1 mal, 2 mal), bekannter Tumor (z. B. aktiv, Zustand nach), vorhandenes Fremdmaterial (z. B. Schrittmacher, Dialysekatheter, Port), bekannte Leberzirrhose, intravenöse Drogenzufuhr (z. B. Zustand nach, aktiv), Antikoagulation (z. B. Marcumar, Rivaroxaban, Heparin), Immunsuppression, Wirkstoffzahl der Vormedikation, neurologische Vorerkrankungen (z. B. Morbus Alzheimer, Apoplex).

## **2) Stammdaten:**

Lebensalter in Jahren, Aufnahme datum, Entlassungsdatum sowie weitere datenschutzrechtlich sensitive Informationen wurden separat in einer verschlüsselten Datei gespeichert, welche nur an Rechnern des UKR aufgerufen werden kann.

## **3) Kardiologische Parameter:**

Hämodynamische Stabilität, IE-Diagnose, Intubation, Vorhofflimmern, Vegetation in der Echokardiographie, AV-Block (z. B. Grad I), Anzahl der betroffenen Klappen im Echo, bekannter AV-Block, Klappenname (z. B. Aortenklappe), Klappentyp (z. B. nativ), Klappeninsuffizienz (z. B. Grad I), neu aufgetretenes VHF, bekanntes oder neu aufgetretenes Vorhofflattern, Klappenstenose (z. B. Grad I), Vegetationsgröße (z. B. 10mm), Klappenabszess, Klappendehiszenz, Schrittmacher-sondenendokarditis, Defibrillatorsondenendokarditis,

Die einzelne Klappen betreffenden Parameter sind entsprechend auch für eventuell andere betroffene Klappen vorhanden.

## **4) Mikrobiologische und laborchemische Parameter:**

Fieber bei Aufnahme, CRP-Wert bei Aufnahme (mg/L), maximaler CRP-Wert, CRP- Wert vor der Operation, Leukozytenzahl bei Aufnahme, Hb-Wert bei Aufnahme, Thrombozytenzahl bei Aufnahme, INR-Wert, Kreatininwert, positive Blutkultur, Keim in der Blutkultur (z. B. Staphylococcus aureus), erwarteter Fokus (z. B. Zahn, Drogenabusus), Embolie von Organen (z. B. zerebral, Milz, Niere), Abszess (z. B. zerebral, Milz, Niere), Antibiotikagabe, Name des/der Antibiotikums/a (z. B. Penicillin G), Umstellung der Antibiotikatherapie (Name des/der neuen Antibiotikums/a).

Bei der Auswertung und Einordnung der vorgekommenen Keime in Blutkulturen oder PCR auf zum Beispiel operativ entnommenem Material half die Infektiologie des Uniklinikums.

### **5) Neurologische Parameter:**

Klinischer Stroke, Symptombeginn (Datum), Symptome im Speziellen: TIA, Stroke, Vigilanzminderung, Schwindel, Kopfschmerzen, Symptombeschreibung in Textform (z. B. Hemihypästhesie, Wortfindungsstörungen), modifizierte Rankin-Skala bei Aufnahme ( $mRS_{Baseline}$ ) (siehe Kapitel 2.3.1).

Symptome mit neurologischem Hintergrund wurden mit der Neurologie des Uniklinikums besprochen.

### **6) Neuroradiologie:**

CT mit Datum und Ort, MRT mit Datum und Ort, CT-Auffälligkeiten, MRT-Auffälligkeiten, zerebrale Embolien, intrazerebrale Blutungen (HI1, HI2, PH1, PH2). Entsprechende Informationen sind für weitere CT- und MRT-Bilder vorhanden.

Die Auswertung der kranialen CT- und MRT- Bilder und die Einordnung in bei der Einleitung besprochene Blutungsgruppen erfolgte in Zusammenarbeit mit der Radiologie des Uniklinikums Regensburg.

### **7) Therapie:**

Art der Therapie, OP-Indikation (z. B. Herzinsuffizienz), OP-Datum, Zeit nach ersten Symptomen (Anzahl in Tagen), Zeit nach eventuellem Stroke (Anzahl in Tagen), Operationsdauer (Zeit in Minuten), operierte Klappe(n) (z. B. Aortenklappe), Klappentyp (z. B. biologisch), Art der Operation (z. B. Rekonstruktion, biologischer Klappenersatz).

## 8) Outcome

Intrahospitale Mortalität, 30-Tage-Mortalität, Ein-Jahres-Mortalität, Gesamtmortalität, Todesursache, prozedurassoziierte kardiologische Komplikationen, prozedurassoziiertes Stroke, prozedurassoziierte Sepsis, prozedurassoziierte andere Komplikationen, Re-Stroke, andere neurologische Komplikationen, hämodynamische Instabilität, Reinfektion einer Klappe, Re-IE welcher Klappe.

Insgesamt wurden 150 Parameter erhoben.

Zusätzlich zu den aus Arztbriefen und Akten gewonnenen Daten wurde das Outcome telefonisch erfragt. Hierfür wurde folgender Fragebogen verwendet:

- a) Wie geht es Ihnen nach der Herzklappenentzündung?
- b) Gab es größere Probleme im Verlauf nach der Operation?
- c) Ist der Patient gestorben, wenn ja, wann und woran?
- d) Hatten Sie nach der Herzklappenentzündung neurologische Symptome wie z. B. Lähmungen, Taubheitsgefühl, Sehstörungen, Schwindel oder Kopfschmerzen?
- e) Leiden Sie seither unter anderen neu aufgetretenen Erkrankungen?
- f) Beurteilung des neurologischen Outcomes mittel mRS (mRS<sub>Follow-up</sub>) (siehe Kapitel 2.3.1)

## 2.2 Operative versus konservative Therapie

Jeder Endokarditisfall, der in dieser Arbeit ausgewertet wird, wurde von mindestens zwei Fachärzten für Kardiologie retrospektiv gesichtet und bewertet. Die Analyse ergab, dass alle Patienten mit IE nach den Empfehlungen eines „Endokarditis-Teams“ diagnostiziert und behandelt wurden. Jeder IE-Fall am UKR wurde auch mit Kollegen der Infektiologie besprochen. Bei neurologischen Komplikationen wurden Kollegen der Neurologie hinzugezogen, bei bildgebenden Verfahren zudem die Kollegen der Radiologie bzw. Neuroradiologie.

Gründe für die Behandlungsstrategien wurden den Patientenakten entnommen. Hierbei ergaben sich bei herzchirurgischer Versorgung die Indikationsgruppen „Herzinsuffizienz“, „unkontrollierbare Infektion“ und „Embolieprävention“. Für eine konservative Behandlung sprachen diese Argumente: „keine OP-Indikation“, „Blutung des Patienten (eine Magen-Darm-Blutung und zwei intrazerebrale Blutungen)“, „Tod vor Operation“ und „Gebrechlichkeit“.

## 2.3 Endpunkt: neurologisches Outcome

### 2.3.1 Quantifizierung des neurologischen Endpunktes

Um den Einfluss verschiedener Faktoren auf das neurologische Outcome zu berechnen, wird eine quantifizierbare Größe benötigt. Für den neurologischen Gesamtzustand ist die modifizierte Rankin-Skala (mRS) eine sehr aussagekräftige sowie hoch praxisrelevante Maßeinheit. Diese mRS wird wie folgt berechnet:

<b>0</b>	Keine Symptome
<b>1</b>	Keine relevante Beeinträchtigung trotz geringer neurologischer Defizite. Patient kann uneingeschränkt Alltagsaktivitäten verrichten.
<b>2</b>	Leichte Beeinträchtigung. Patient ist im Alltag eingeschränkt, kann sich aber ohne Hilfe versorgen.
<b>3</b>	Mittelschwere Beeinträchtigung. Patient benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfsmittel (z. B. Gehstock) gehen.
<b>4</b>	Höhergradige Beeinträchtigung. Patient kann nicht ohne Hilfe gehen und braucht Hilfe bei der Körperpflege.
<b>5</b>	Schwere Beeinträchtigung. Patient ist bettlägerig, inkontinent und benötigt ständige pflegerische Hilfe.
<b>6</b>	Tod

*Tabelle 1: Einteilung der modifizierten Rankin-Skala (aus [52])*

Auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod) wird die Einschränkung im Alltag durch das neurologische Defizit eingestuft [52].

Um neurologische Verbesserungen oder Verschlechterungen im Verlauf darstellen zu können, wurde die mRS sowohl bei Aufnahme ins Krankenhaus (mRS<sub>Baseline</sub>), als auch im telefonisch erfragten Langzeitoutcome (mRS<sub>Follow-up</sub>) erfasst. Beurteilt wurde dabei die Symptomatik, welche gesichert oder mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf ein neurologisches Ereignis zurückzuführen ist.

### 2.3.2 Definition neurologischer Kriterien

Die CT- und MRT- Bilder der Patienten wurden mit der Fragestellung auf durch septische Embolisationen ausgelöste ischämische Infarkte und intrazerebrale Blutung anhand der in der Einleitung thematisierten Einteilung in vier Schweregrade beurteilt. Bei mehreren parallel vorliegenden Blutungsgraden wurde der höhere Grad angenommen. Da die erste vorhandene Bildgebung immer zeitnah um die Aufnahme vorlag, kann man das entsprechende Bildkorrelat als Zustand bei Baseline werten. Pathologische Befunde nach einer Operation oder im Verlauf der medikamentösen Therapie werden als prozedurassoziierte Komplikation betrachtet.

Daraus ergibt sich eine Gruppe ohne und eine mit neuroradiologisch erhobenen, zerebrovaskulären Komplikationen (CVC). Hierbei wurden hämorrhagische von ischämischen Läsionen differenziert und die hämorrhagischen Läsionen in die oben erläuterten vier Blutungsgrade eingeteilt.

Zudem erfolgte eine Fraktionierung nach Ausmaß der klinischen Symptomatik in folgende drei Gruppen:

- Gruppe A:** pathologische Befunde in der Bildgebung ohne korrelierende klinische Symptomatik, entspricht dem englischen „silent cerebral embolism“  
(mRS<sub>Baseline</sub>: 0)
- Gruppe B:** leicht- bis mittelgradig einschränkende neurologische Symptomatik (z. B. Visusminderung, Schwindel, Vigilanzminderung, Paresen, Plegien, etc.)  
(mRS<sub>Baseline</sub>: 1-3)
- Gruppe C:** schwergradig einschränkende neurologische Symptomatik bei teils vorliegenden generalisierten Hirnschäden (z. B. Somnolenz, epileptische Anfälle)  
(mRS<sub>Baseline</sub>: 4-5)

Ziel war der Vergleich von Mortalität und neurologischem Outcome dieser Gruppen, um den Einfluss von zerebralen Embolien einzuschätzen.

## 2.4 Statistische Methoden

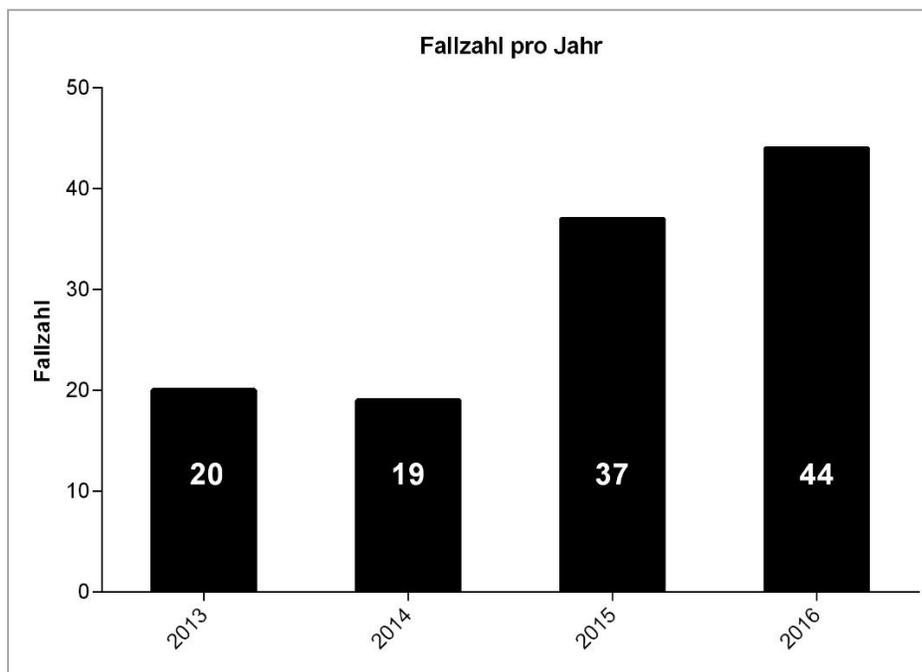
Die Daten wurden in Office Access 2016 (Microsoft, USA) verwaltet. Statistische Berechnungen wurden mit Stata Version 15.1 (StataCorp LLC, USA) durchgeführt. Graphiken wurden mit GraphPad Prism 6 (GraphPad Software,inc., USA) erstellt.

Maßzahlen der deskriptiven Statistik (unter anderem Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler, absolute und relative Häufigkeiten) wurden in Kreis- und Säulendiagrammen sowie Tabellen dargestellt. Als Tests auf Signifikanz von Unterschieden wurden bei einem Signifikanzniveau von 5 % der exakte Fisher-Test für nominale sowie der t-Test für metrische Daten verwendet.

### 3 Ergebnisse

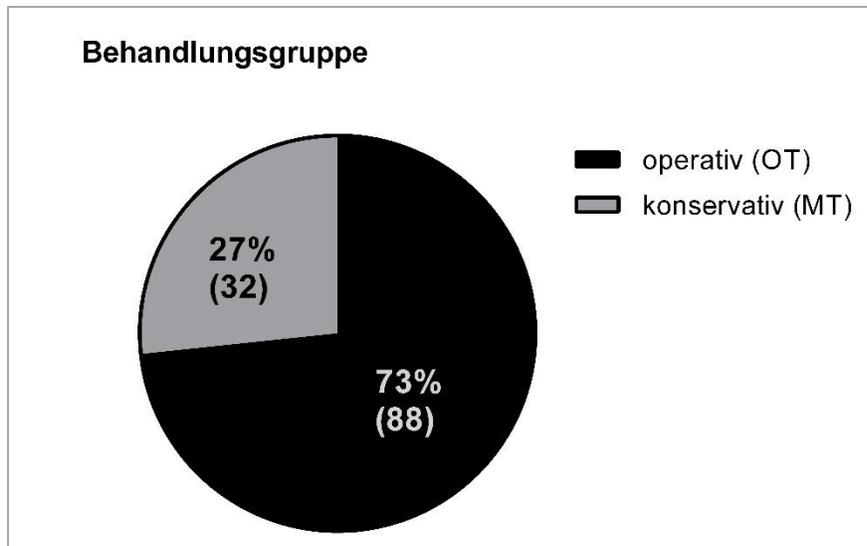
Im Beobachtungszeitraum zwischen 2013 bis 2016 waren insgesamt 123 Patienten aufgrund einer IE in Behandlung am Universitätsklinikum in Regensburg. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer definitiven IE nach den klassischen und den modifizierten Duke Kriterien der ESC Leitlinien von 2015 [16]. Ausgeschlossen wurden Device-Infektionen, so dass drei Fälle (zwei Schrittmacher, ein Defibrillator) ausgeschlossen wurden. Somit ergeben sich 120 eingeschlossene Patienten.

In Abbildung 5 ist die Verteilung auf die einzelnen Jahre dargestellt. Im Mittel wurden 30,0 IE-Patienten bei einer Standardabweichung von 12,5 pro Jahr am UKR behandelt.



**Abbildung 5:** Fallzahlen von IE-Patienten am UKR von 2013 bis 2016

Von den 120 eingeschlossenen Patienten wurden 88 einer operativen Therapie (OT) zugeführt und 32 Patienten rein medikamentös-konservativ (MT) behandelt.



*Abbildung 6 : Verteilung auf OT-Gruppe und MT-Gruppe*

### **3.1 Charakterisierung der IE-Population**

Das durchschnittliche Alter betrug 63 Jahre. Die größte Gruppe stellten hierbei mit 59 (49 %) die 50- bis 70-jährigen Patienten dar, wohingegen sich unter den über 70-jährigen nur 41 (34 %) befanden. Die Anzahl im jüngeren Alter (unter 50) lag bei 20 (17 %). Das zeigt bereits, dass man es hier mit einer Krankheit zu tun hat, die nicht wie viele andere kardiologische Erkrankungen überwiegend im hohen Alter auftritt, sondern alle Altersstufen betreffen kann. Dargestellt ist dies auch in Abbildung 7.

Betroffen waren 91 (76 %) Männer sowie 29 (24 %) Frauen. Das Verhältnis beträgt somit 3,1:1,0 zugunsten der Männer (Abbildung 8).

## Ergebnisse

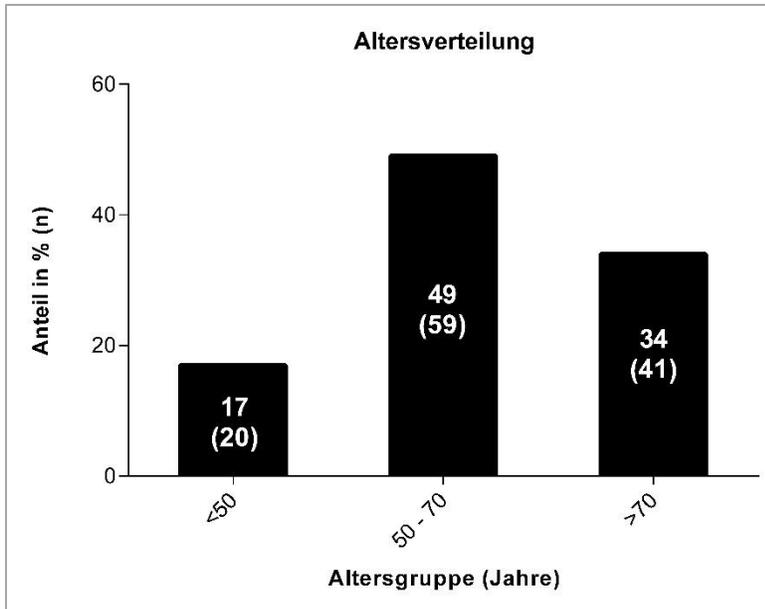


Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten

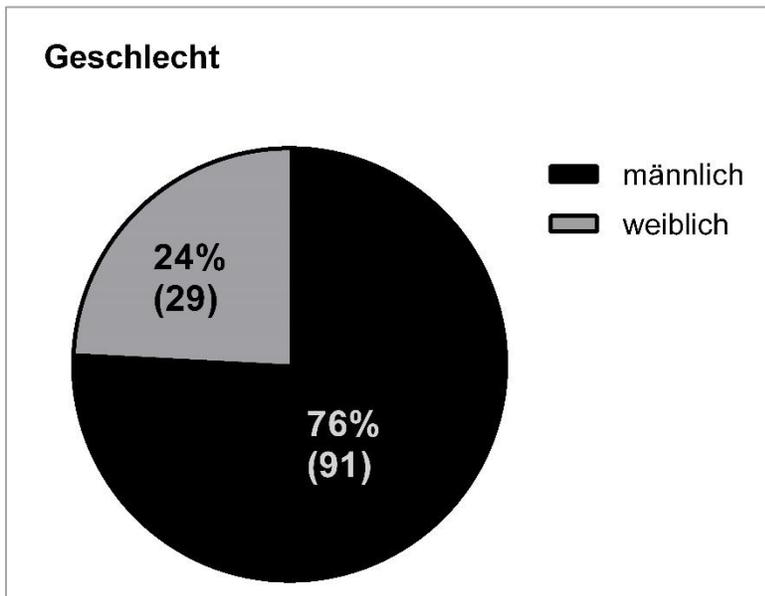


Abbildung 8: Geschlechtsverteilung der Patienten

### 3.2 Baseline-Charakteristika

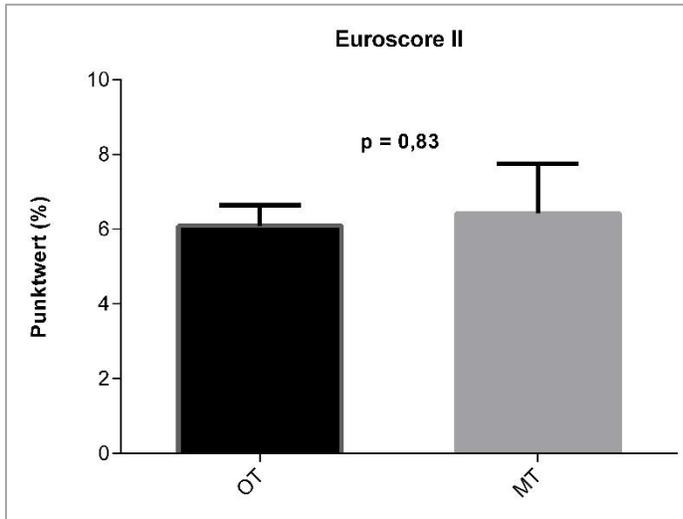
<b>Baselineparameter</b>			
	<b>Operativ versorgte Patienten n = 88</b>	<b>Konservativ versorgte Patienten n = 32</b>	<b>p-Wert</b>
Alter, Jahre	62 ± 13	65 ± 17	0,45
Männliches Geschlecht	65 (74)	26 (81)	0,48
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	29 ± 6	27 ± 7	0,49
Systolischer Blutdruck, mmHg	125 ± 23	130 ± 29	0,46
Diabetes	21 (24)	10 (31)	0,48
Hypertension	47 (53)	10 (31)	<b>0,04</b>
Kreatinin, mg/dl	1,7 ± 1,7	1,6 ± 1,4	0,94
GFR < 30 %	21 (24)	9 (28)	0,64
Vorausgegangene Endokarditis	6 (7)	4 (13)	0,45
Immunsuppression	1 (1)	2 (6)	0,17
Betroffene Klappe			
linksseitig	83 (94)	30 (94)	1,00
> 1 Klappe	10 (11)	5 (16)	0,54
Vorhofflimmern	19 (22)	11 (34)	0,25
Antikoagulation			
OAK (Phenprocoumon, NOAK)	9 (10)	3 (9)	1,00
APT	10 (13)	5 (16)	0,54
nicht orale AK	8 (10)	1 (3)	0,44
Euroscore II, %	6,1 ± 5	6,4 ± 8	0,83
Charlson Komorbiditätsindex	1,7 ± 2	2,7 ± 2	<b>0,02</b>
Charlson Komorbiditätsindex > 3	25 (28)	15 (47)	0,08
<b>Werte angegeben als n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung</b>			
GFR = glomeruläre Filtrationsrate			
OAK = orale Antikoagulantien			
NOAK = neue orale Antikoagulantien			
APT = Plättchenhemmung (ASS, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel)			
Nicht orale AK: niedermolekulare Heparine, Heparin			

**Tabelle 2:** Übersicht der Baseline-Charakteristika der OT- und MT-Gruppe

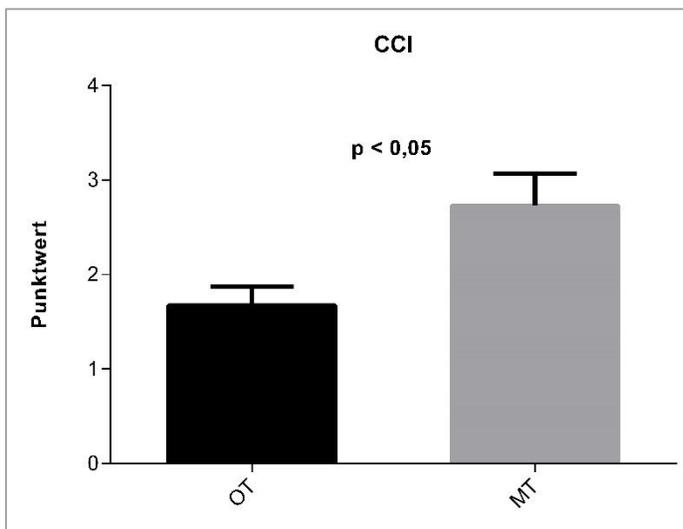
Bei den Baseline-Parametern unterscheiden sich die operative und die konservative Gruppe bis auf den Blutdruck nicht signifikant. Der zur Bestimmung des Operationsrisikos verwendete Euroscore II ist mit einem Durchschnittswert von 6,1 in der OT-Gruppe nicht signifikant verschieden vom Durchschnittswert der MT-Gruppe (6,4) (Abbildung 9). Mit einem Punktwert von 2,7 ist der CCI

## Ergebnisse

in der konservativ behandelten Gruppe signifikant höher als der Wert der operativ behandelten Gruppe (1,7) (Abbildung 10).



**Abbildung 9:** Mittelwerte der Euroscore II-Werte mit Standardfehlerbalken, Vergleich OT-, MT-Gruppe



**Abbildung 10:** Mittelwerte des Charlson Komorbiditäts Index mit Standardfehlerbalken, Vergleich der OT-, MT-Gruppe

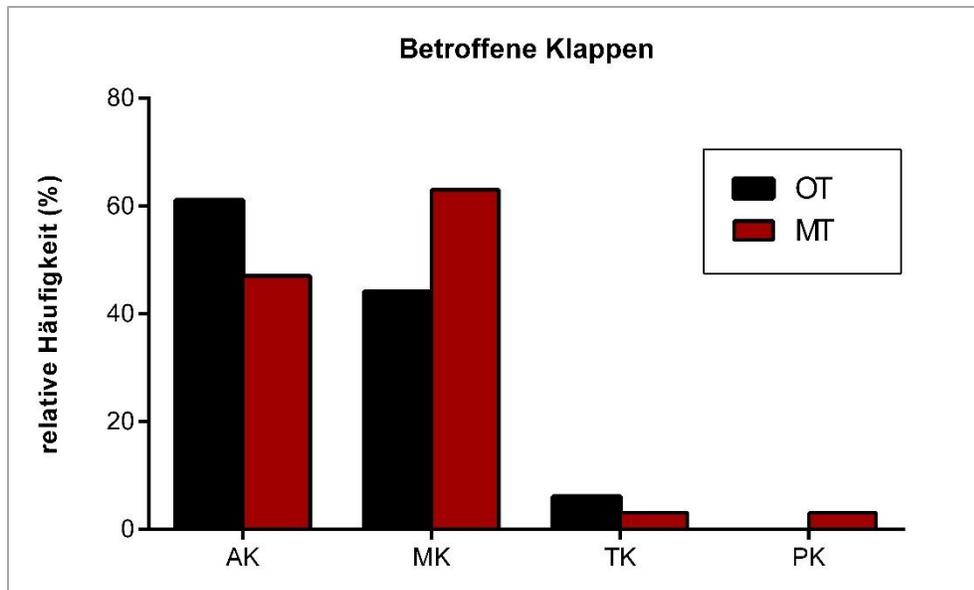
### 3.3 Echokardiographische Parameter

<b>Echokardiografische Ergebnisse</b>			
	<b>Operativ versorgte Patienten n = 88</b>	<b>Konservativ versorgte Patienten n = 32</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Betroffene Klappen</b>			
Aortenklappe	54 (61)	15 (47)	0,21
Mitralklappe	39 (44)	20 (63)	0,10
Trikuspidalklappe	5 (6)	1 (3)	1,00
Pulmonalklappe	0 (0)	1 (3)	0,27
<b>Klappentyp</b>			
Nativ	66 (75)	26 (81)	0,63
Biologischer Klappenersatz	19 (22)	6 (19)	0,81
Mechanischer Klappenersatz	7 (8)	0 (0)	0,19
TAVI	0 (0)	1 (3)	0,27
<b>Insuffizienz</b>			
Grad 1 (leichtgradig)	17 (19)	12 (38)	0,054
Grad 2 (mittelgradig)	19 (22)	8 (25)	0,81
Grad 3 (schwergradig)	38 (43)	4 (13)	<b>0,002</b>
<b>Stenose</b>			
Grad 3 (schwergradig)	5 (6)	2 (6)	1,00
<b>Ejektionsfraktion (EF)</b>			
EF, %	58,8 ±6	57,3 ±9	0,27
EF > 50	83 (94)	29 (91)	0,44
30 < EF < 50	4 (5)	2 (6)	0,66
EF < 30	1 (1)	1 (3)	0,46
<b>Vegetationsgröße</b>			
≤ 10 mm	22 (32)	14 (56)	0,07
> 10 mm und < 30 mm	44 (64)	10 (40)	0,10
≥ 30 mm	3 (4)	1 (4)	1,00
<b>Werte angegeben als n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung</b>			
TAVI = Transkatheter Aortenklappenimplantation			

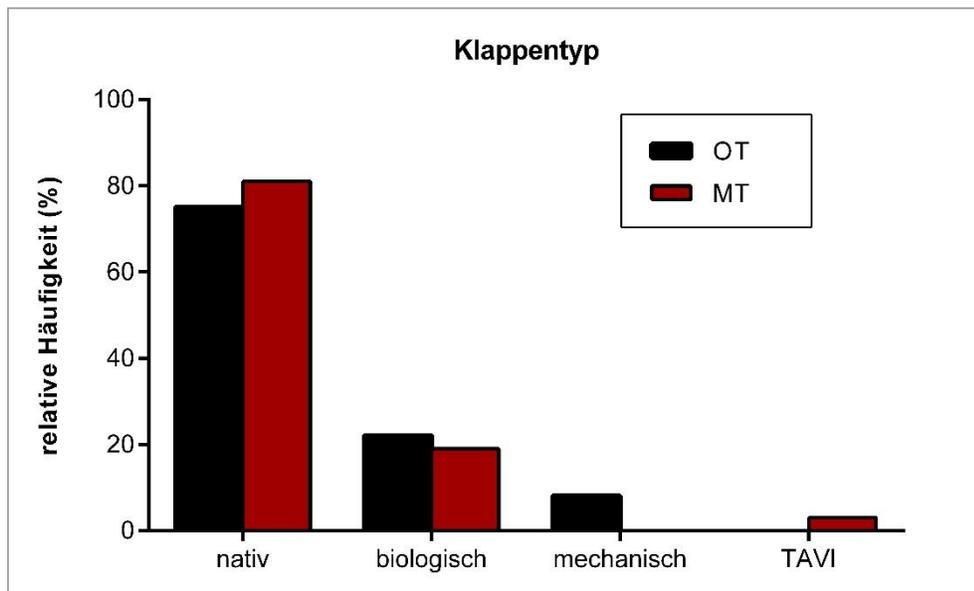
**Tabelle 3:** Übersicht der echokardiographischen Ergebnisse der OT- und MT-Gruppe

Eine schwergradige Klappeninsuffizienz trat in der OT-Gruppe signifikant häufiger auf als in der MT-Gruppe. Bei den weiteren Parametern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

## Ergebnisse



*Abbildung 11: Häufigkeiten der betroffenen Klappen in OT- und MT-Gruppe (AK = Aortenklappe, MK = Mitralklappe, TK = Trikuspidalklappe, PK = Pulmonalklappe)*

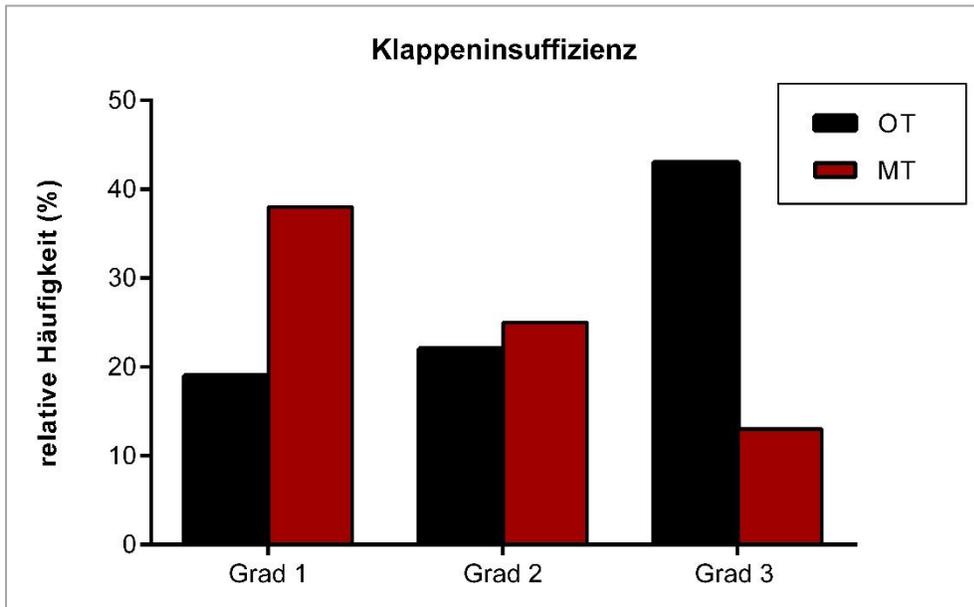


*Abbildung 12: Häufigkeiten des betroffenen Klappentyps in OT- und MT-Gruppe*

Bei den betroffenen Klappentypen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Abbildung 12 zeigt die Verteilung.

## Ergebnisse

Entsprechend der Indikation zum chirurgischen Herzklappenersatz finden sich in der OT- Gruppe signifikant mehr Insuffizienzen vom Grad 3 oder höher (43 % vs. 13 %,  $p = 0,002$ ) Dies ist in Abbildung 13 dargestellt.



*Abbildung 13: Häufigkeiten der verschiedenen Grade der Herzinsuffizienz in der OT- und MT-Gruppe*

Die Größe der Vegetationen wies keine signifikanten Unterschiede zwischen OT- und MT- Gruppe auf. Die Häufigkeiten sind in Abbildung 14 dargestellt.

## Ergebnisse

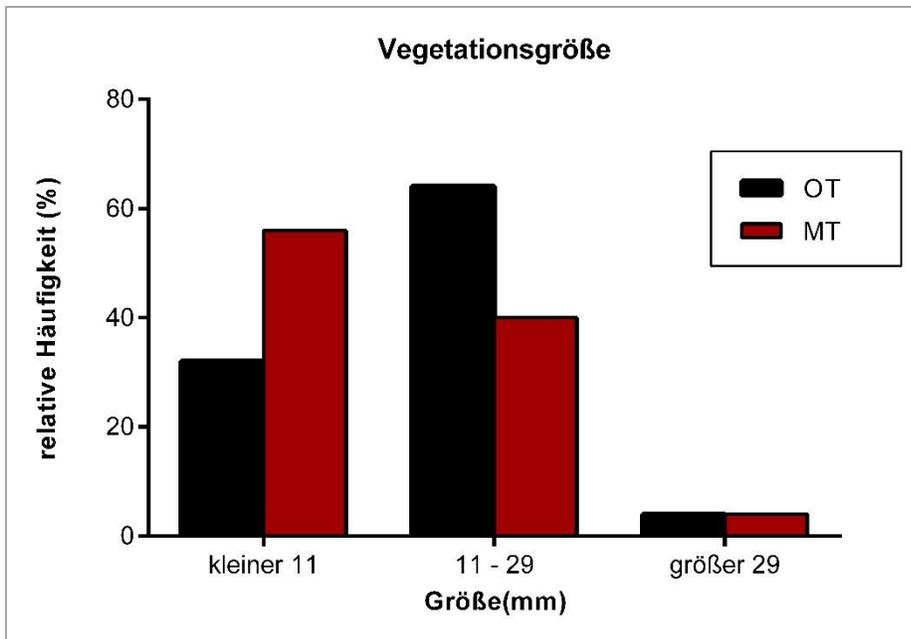


Abbildung 14: Häufigkeiten der verschiedenen Gruppen von Vegetationsgrößen in der OT- und MT-Gruppe

### 3.4 Laborchemische Ergebnisse

Laborchemische Parameter bei Aufnahme			
	Operativ versorgte Patienten n = 88	Konservativ versorgte Patienten n = 32	p-Wert
Leukozyten, tausend/ $\mu$ l	13,6 $\pm$ 22	12,0 $\pm$ 7	0,70
Hb-Wert, g/dl	11,0 $\pm$ 2	9,9 $\pm$ 2	<b>0,02</b>
Thrombozyten, tausend/ $\mu$ l	208,3 $\pm$ 117	221,3 $\pm$ 115	0,61
CRP-Wert, mg/dl	83,0 $\pm$ 74	93,5 $\pm$ 81	0,52
INR-Wert	1,4 $\pm$ 0,9	1,7 $\pm$ 1,4	0,35

**Werte angegeben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung**  
Hb = Hämoglobin, CRP = C-reaktives Protein, INR = „International Normalized Ratio“

Tabelle 4: Übersicht der laborchemischen Parameter in OT- und MT-Gruppe

Die Laborwerte zeigen einen signifikant niedrigeren Hb-Wert in der MT-Gruppe. Der maximale Verlaufs-CRP-Wert war 129,4  $\pm$  91 (OT-Gruppe) und 129,3  $\pm$  86 (MT-Gruppe), p = 1,00.

### 3.5 Mikrobiologische Ergebnisse

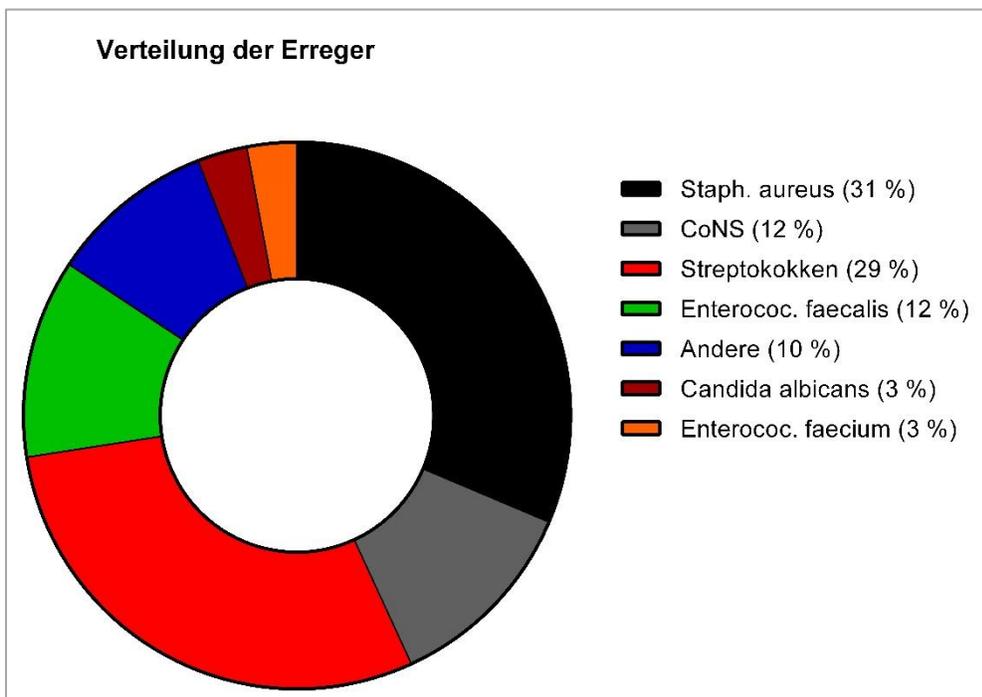
Bei 78 % der OT- Gruppe und 69 % der MT-Gruppe war eine positive Blutkultur vorhanden. Die folgende Übersichtstabelle zeigt die Zahl der verschiedenen Keime und unterteilt die Gruppen jeweils in native und prothetische Klappen. Fett gedruckte Mikroorganismen sind typische Erreger, andere sind atypische Erreger.

Patienten mit positiven Blutkulturen		Nativ-OT n = 56	Nativ-MT n = 21	Nativ n = 77	Proth.-OT n = 19	Proth.-MT n = 9	Proth. n = 25	Gesamt n = 102
<b>Staph. aureus</b>		<b>18 (32)</b>	<b>7 (33)</b>	<b>25 (32)</b>	<b>6 (32)</b>	<b>1 (11)</b>	<b>7 (28)</b>	<b>32 (31)</b>
Staph. epidermidis	CoNS	2 (4)	1 (5)	3 (4)	4 (21)		4 (16)	7 (7)
<b>Staph. lugdunensis</b>	CoNS	1 (2)		1 (1)	1 (5)		1 (4)	2 (2)
Staph. hominis	CoNS	1 (2)		1 (1)				1 (1)
<b>Staph. haemolyticus</b>	CoNS		2 (10)	2 (3)				2 (2)
<b>Summe CoNS</b>		<b>4 (7)</b>	<b>3 (14)</b>	<b>7 (10)</b>	<b>5 (26)</b>		<b>5 (20)</b>	<b>12 (12)</b>
<b>Summe Staphylokokken</b>		<b>22 (39)</b>	<b>10 (47)</b>	<b>32 (42)</b>	<b>11 (58)</b>	<b>1 (11)</b>	<b>12 (48)</b>	<b>44 (43)</b>
<b>Strept. gordonii</b>		1 (2)		1 (1)	1 (5)		1 (4)	2 (2)
<b>Strept. sanguinis</b>		3 (5)		3 (4)		2 (22)	2 (8)	5 (5)
<b>Strept. galloyticus</b>		1 (2)		1 (1)	1 (5)		1 (4)	2 (2)
<b>Strept. viridans</b>					1 (5)		1 (4)	1 (1)
<b>Strept. agalacticae</b>		3 (5)		3 (4)				3 (3)
<b>Strept. mutans</b>		1 (2)		1 (1)				1 (1)
<b>Strept. oralis</b>		1 (2)		1 (1)		1 (11)	1 (4)	2 (2)
<b>β-hämolyisierende Strept.</b>		2 (4)	1 (5)	3 (4)				3 (3)
<b>Strept. salivarius</b>		2 (4)		2 (3)				2 (2)
<b>Strept. anginosus</b>		3 (5)	1 (5)	4 (5)				4 (4)
Strept. pneumoniae		1 (2)		1 (1)				1 (1)
<b>Granulitacella elegans</b>		1 (2)		1 (1)				1 (1)
<b>Summe Streptokokken</b>		<b>19 (34)</b>	<b>5 (19)</b>	<b>24 (31)</b>	<b>3 (16)</b>	<b>3 (33)</b>	<b>6 (24)</b>	<b>30 (29)</b>
<b>E. Faecium</b>		<b>2 (4)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>3 (4)</b>				<b>3 (3)</b>

## Ergebnisse

<b>E. Faecalis</b>	<b>6 (11)</b>	<b>3 (14)</b>	<b>9 (12)</b>	<b>2 (11)</b>	<b>1 (11)</b>	<b>3 (12)</b>	<b>12 (12)</b>
Gemella morbimorum	2 (4)		2 (3)				2 (2)
Pediococcus pentosaceus	1 (2)		1 (1)				1 (1)
Erysipelothrix rhusiopathiae	1 (2)		1 (1)				1 (1)
Aerococcus urinae	1 (2)		1 (1)				1 (1)
<b>Coxiella burnetii</b>	1 (2)		1 (1)	1 (5)		1 (4)	2 (2)
Propionbacterium acnes				2 (11)		2 (8)	2 (2)
<b>Aggregatibacter actinomycetem-comitans (HACEK)</b>		1 (5)	1 (1)				1 (1)
<b>Summe Andere</b>	<b>6 (11)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>7 (10)</b>	<b>3 (16)</b>		<b>3 (12)</b>	<b>10 (10)</b>
<b>Candida albicans</b>	<b>1 (2)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>2 (3)</b>		<b>1 (11)</b>	<b>1 (4)</b>	<b>3 (3)</b>

**Table 5:** Verteilung der Erreger (Abkürzungen: CoNS = Koagulase negative Staphylokokken, Staph. = Staphylokokkus, Strep. = Streptokokkus, E. = Enterokokkus, proth. = prothetische Klappe), alle Werte angegeben als n (%), relative Häufigkeiten in der Klammer sind auf die jeweilige Spalte bezogen



**Abbildung 15:** Verteilung der Erreger bei allen IE- Patienten mit positiver Blutkultur

### 3.6 Neuroradiologische Ergebnisse

<b>Neuroradiologische Ergebnisse</b>			
	<b>Operativ versorgte Patienten n = 88</b>	<b>Konservativ versorgte Patienten n = 32</b>	<b>p-Wert</b>
Stroke (klinisch und/oder radiologisch auffällig)	35 (40)	12 (38)	1,00
<b>Radiologische Befunde</b>			
CVC (ischämischer und hämorrhagischer Infarkt)	29 (33)	11 (34)	1,00
Ischämischer Infarkt	27 (31)	8 (25)	0,65
Rein ischämisch bedingter Infarkt	18 (20)	4 (13)	0,43
Hämorrhagische Transformation*	11 (13)	7 (22)	0,23
HI 1	2 (2)	3 (9)	0,12
HI 2	2 (2)	2 (6)	0,23
PH 1	4 (5)	2 (6)	0,66
PH 2	3 (3)	0 (0)	0,56
Mindestens ein CT vorhanden	65 (74)	23 (72)	0,82
Mindestens ein MRT vorhanden	31 (35)	15 (47)	0,29
Keine Bildgebung vorhanden	13 (15)	3 (9)	0,55
<b>Neurologische Ergebnisse</b>			
Klinischer Stroke (mRS > 0)	28 (32)	10 (31)	1,00
mRS <sub>Baseline</sub> = 1	3 (3)	1 (3)	1,00
mRS <sub>Baseline</sub> = 2	9 (10)	3 (9)	1,00
mRS <sub>Baseline</sub> = 3	4 (5)	3 (9)	0,38
mRS <sub>Baseline</sub> = 4	7 (8)	2 (6)	1,00
mRS <sub>Baseline</sub> = 5	5 (6)	1 (3)	1,00
	<b>n = 35</b>	<b>n = 12</b>	
Symptomgruppe A**	7 (20)	2 (17)	1,00
Symptomgruppe B**	16 (46)	7 (58)	0,52
Symptomgruppe C**	12 (34)	3 (25)	0,73
<b>Werte angegeben als n (%)</b>			
CVC = zerebrovaskuläre Komplikationen, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, mRS = modifizierte Rankin-Skala			
* siehe Kapitel 1.5 ** siehe Kapitel 2.3.2			

**Tabelle 6:** Übersicht der neuroradiologischen Ergebnisse in der OT- und MT-Gruppe

## Ergebnisse

33 % der operierten und 34 % der konservativ behandelten Patienten zeigten zerebrovaskuläre Komplikationen in den CT- und/oder MRT-Bildern:

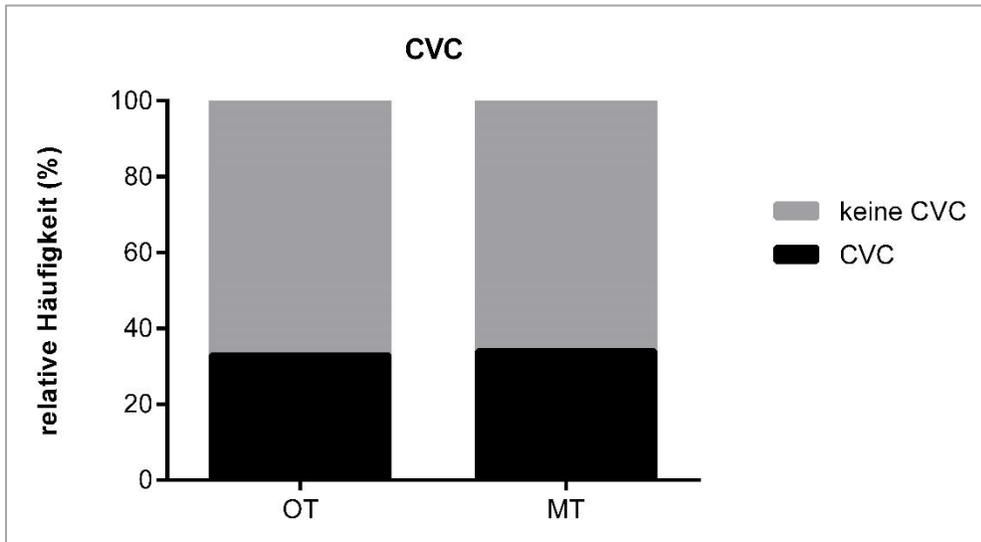


Abbildung 16: Häufigkeit von zerebrovaskulären Komplikationen (Vergleich OT- und MT-Gruppe)

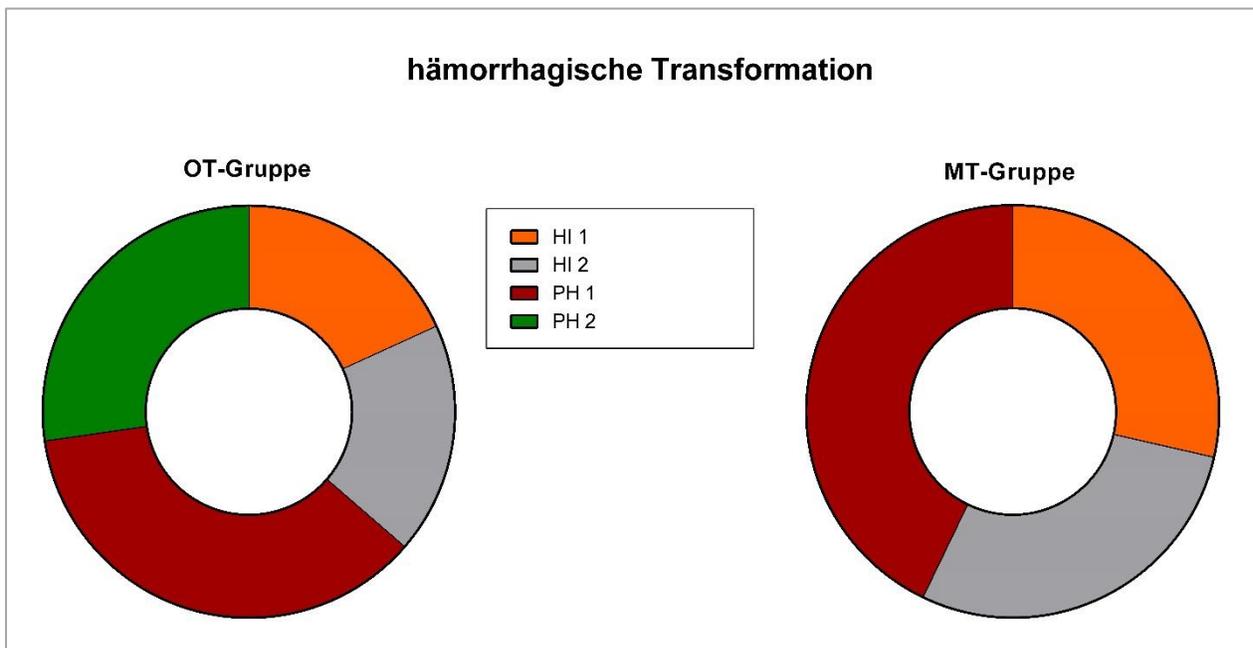
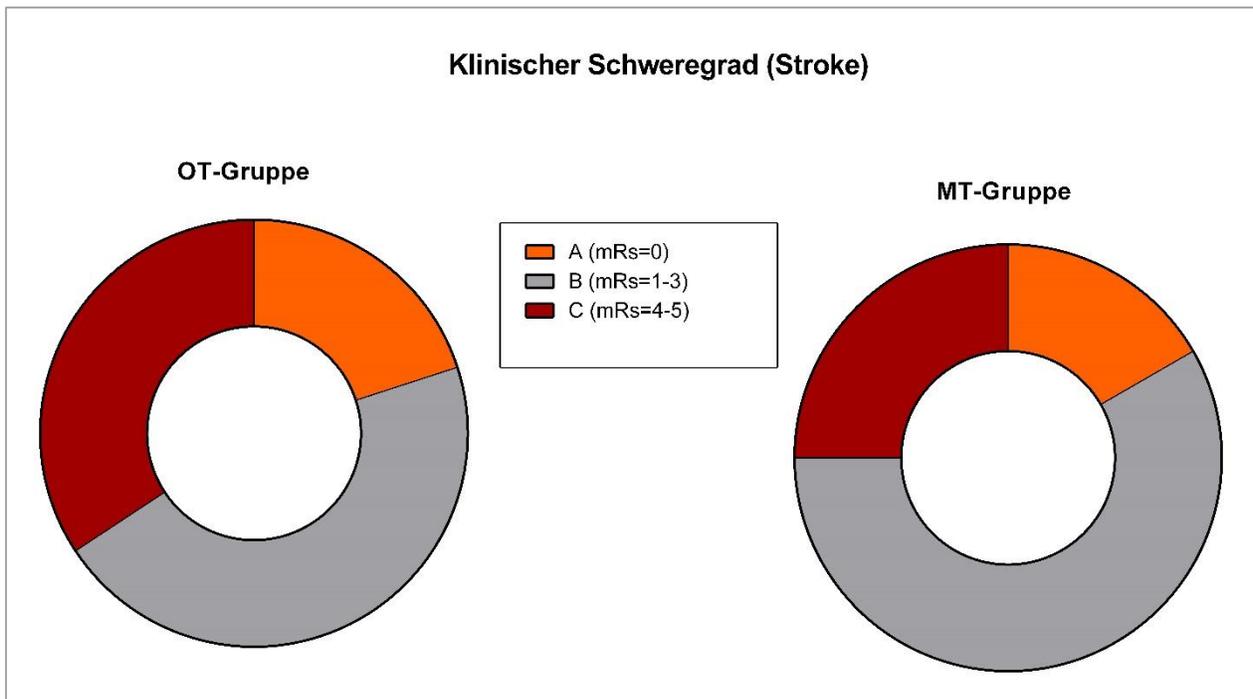


Abbildung 17: Verteilung der Grade der hämorrhagischen Transformation (siehe Kapitel 1.5), Vergleich von OT- und MT-Gruppe

## Ergebnisse

Abbildung 17 zeigt die Verteilung der hämorrhagischen Transformation. Der höchste Grad (PH 2) fehlt in der MT-Gruppe.

Mit dem englischen Wort „stroke“ ist die Gesamtheit der radiologisch (ischämisch-/hämorrhagischer Infarkt) und neurologisch (Schweregrad anhand der modifizierten Rankin-Skala) auffälligen Patienten gemeint. Folgende Abbildung demonstriert die Verteilung der Gruppen A-C, welche anhand des Schweregrades der klinischen/neurologischen Symptomatik der Patienten mit „Stroke“ gebildet wurden (Kapitel 2.3.2). Patienten der Gruppe A hatten CVC in den radiologischen Aufnahmen, jedoch keine korrelierende klinische Symptomatik, Gruppe B entsprach der leicht- bis mittelschweren Symptomatik und in Gruppe C finden sich Patienten mit schwerer neurologischer Beeinträchtigung.



**Abbildung 18:** Verteilung der klinischen Schweregrade (Stroke), eingeteilt nach mRS (Vergleich von OT- und MT-Gruppe)

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

### 3.7 Konservative Behandlung

#### 3.7.1 Indikationen

Von den 120 Patienten mit infektiöser Endokarditis bildeten 32 die Gruppe der rein medikamentösen Therapie (MT). Um Aussagen über Ergebnisse treffen zu können, sollen zu allererst die genauen Gründe für entsprechende Gruppenzuweisung aufgezeigt werden. Hierbei konnte man vier Kategorien bilden:

1. Es lag keine Indikation zur Operation vor
2. Gebrechlichkeit (z. B. Multimorbidität)
3. Blutungen (eine Blutung im Magen-Darm-Trakt und zwei intrazerebrale Blutungen)
4. Tod vor möglicher Operation

Abbildung 19 zeigt die Verteilung.

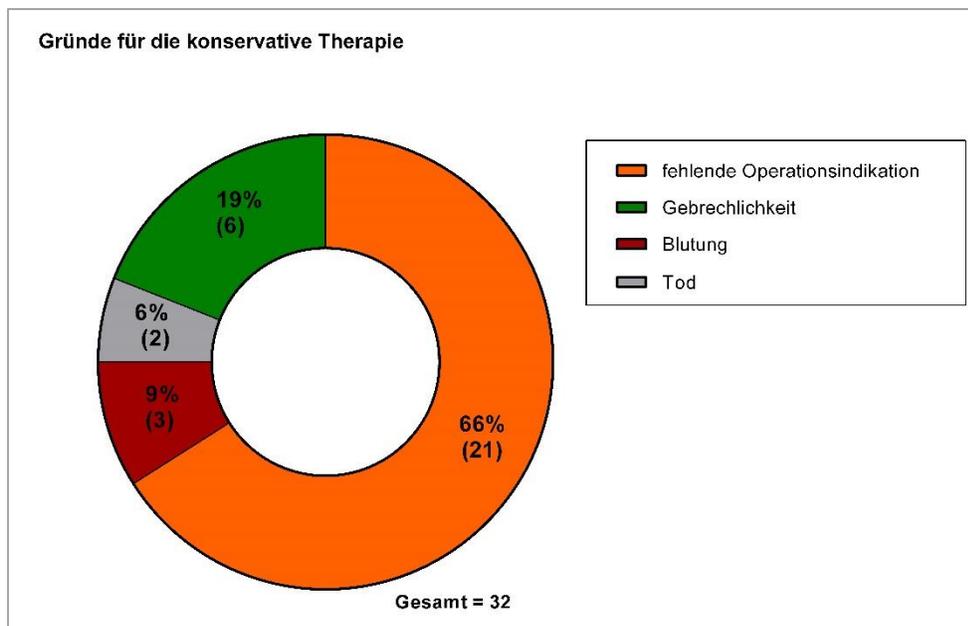


Abbildung 19: Verteilung der Gründe für die konservative Therapie der MT-Gruppe

## Ergebnisse

### 3.7.2 Antibiotische Therapie

<b>Antibiotika</b>		
	<b>Operativ versorgte Patienten n = 88</b>	<b>Konservativ versorgte Patienten n = 32</b>
β-Lactam-AB	76 (87)	28 (88)
Aminoglykoside	19 (22)	5 (16)
Glykopeptide	20 (23)	7 (22)
Rifampicin	23 (26)	7 (22)
Fungizide	0 (0)	2 (6)
Andere	5 (6)	2 (6)
<b>Werte angegeben als n (%)</b>		
AB = Antibiotika		

**Tabelle 7:** Antibiotische Therapie der Patienten in der OT- und MT-Gruppe (stationäre antibiogramm-angepasste Therapie)

Diese Tabelle zeigt das (endgültige) nach Antibiogramm angepasste antibiotische Regime. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der OT- und MT-Gruppe.

### 3.8 Operative Behandlung

88 der 120 Patienten (73,3 %) wurden herzchirurgisch versorgt. Durchschnittlich war die Operation am Tag  $11 \pm 17$  (Standardabweichung) nach Aufnahme und dauerte  $208 \pm 85$  Minuten.

#### 3.8.1 Operationsindikation

Dem letzten Abschnitt entsprechend sollen hier ebenso die Gründe der Gruppenzuweisung dargestellt werden. Wie bereits in Kapitel 2.2 erläutert, entsprechen diese den Indikationen der ESC-Leitlinien von 2015 (Mehrfachindikationen möglich):

1. Herzinsuffizienz
2. unkontrollierte Infektion
3. Prävention von Embolien

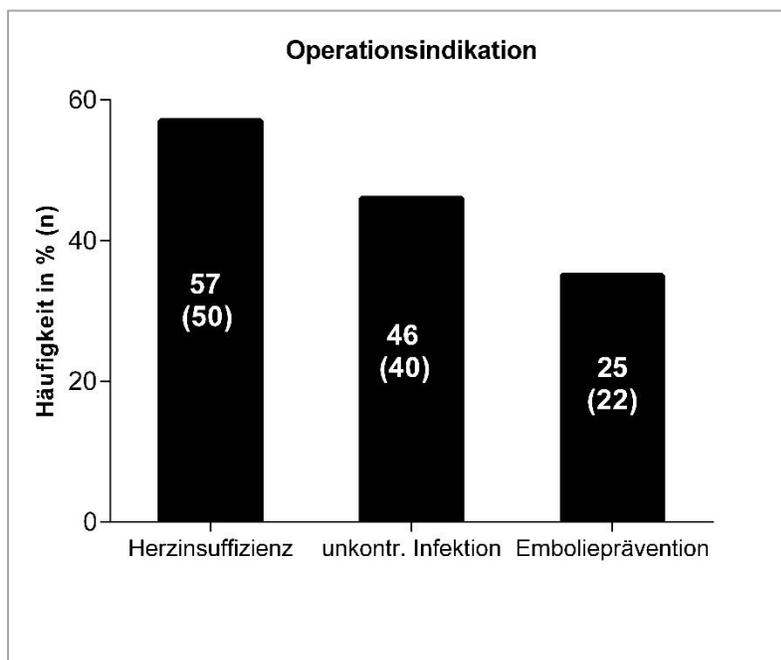
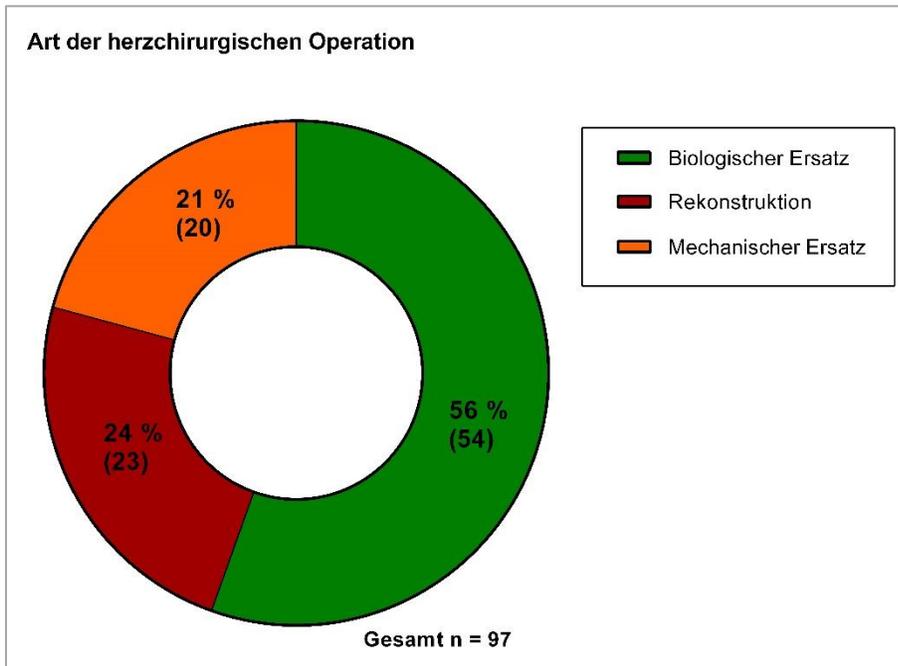


Abbildung 20: Häufigkeiten der Operationsindikationen in der OT-Gruppe

### 3.8.2 Art der Operation

Bei 78 (89 %) Patienten wurde eine Klappe, bei 8 (10 %) Patienten wurden zwei und bei 1 (1 %) Patienten wurden drei Herzklappen herzhirurgisch versorgt. Daraus ergeben sich insgesamt 97 operierte Herzklappen, die rekonstruiert, mit einer mechanischen oder einer biologischen Klappe ersetzt wurden. Folgende Abbildung zeigt die Verteilung.



**Abbildung 21:** Häufigkeiten der verschiedenen Arten der Versorgung der 97 operierten Klappen in der OT-Gruppe

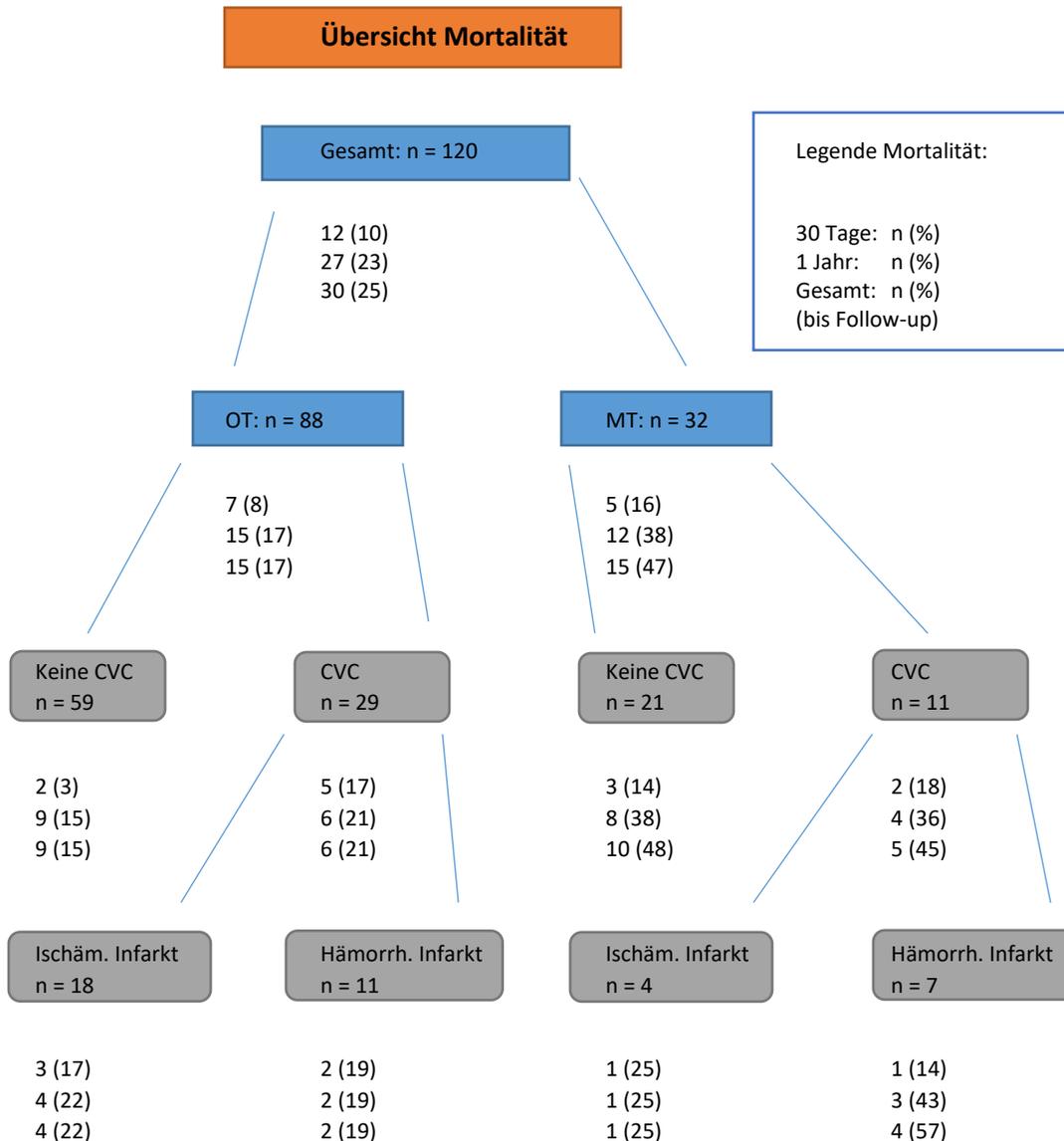
### 3.9 Outcome

Die Parameter des Outcomes sind zum einen die Mortalitätsrate nach verschiedenen Zeiträumen (30 Tagen nach Aufnahme, ein Jahr nach Aufnahme und insgesamt, wobei der Zeitraum von Aufnahme bis Follow-up betrachtet wird) und die neurologischen Parameter (gleiche Zeiträume). Bei Letzteren wird die modifizierte Rankin-Skala im Langzeitoutcome betrachtet ( $mRS_{\text{Follow-up}}$ ) und die Differenz aus  $mRS_{\text{Baseline}}$  (bei Aufnahme) und  $mRS_{\text{Follow-up}}$  gebildet, um eine Verschlechterung (negativer Wert) oder Verbesserung (positiver Wert) des neurologischen Status zu quantifizieren. Außerdem soll die Zahl der aufgetretenen Schlaganfälle im Verlauf nach Aufnahme (MT-Gruppe)

oder nach Operation (OT-Gruppe) aufgezeigt werden.

Endpunkt bei Follow-up stellte der Tod oder Zeitpunkt des Telefonats dar. Die durchschnittliche Zeit von Aufnahme bis zum Endpunkt/Follow-up beträgt  $657 \pm 484$  Tage ( $1,8 \pm 1,3$  Jahre).

### 3.9.1 Mortalität

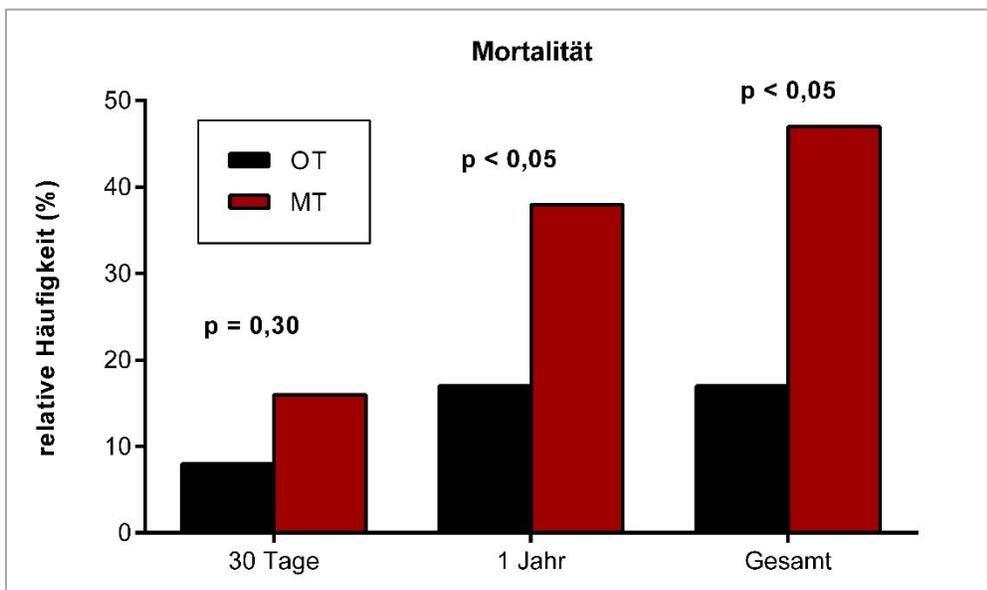


**Abbildung 22:** Übersicht der Mortalitätsraten (nach 30 Tagen, einem Jahr und insgesamt bei Follow-up nach durchschnittlich  $1,8 \pm 1,3$  Jahren) in der OT- und MT-Gruppe und deren Subgruppen, CVC = zerebrovaskuläre Komplikationen, isch. = ischämischer, hämorrh. = hämorrhagischer)

## Ergebnisse

Aus der Übersicht ergibt sich eine Gesamtmortalität von 25 % (bei einem Follow-up von durchschnittlich  $1,8 \pm 1,3$  Jahren). Hierin unterscheidet sich die Gesamtmortalität der MT-Gruppe signifikant von der OT-Gruppe (47 % vs. 17 %,  $p < 0,01$ ). Ebenso signifikant ist der Unterschied bezüglich der 1-Jahres-Mortalität (38 % vs. 17 %,  $p = 0,03$ ). Die 30-Tages-Mortalität lag bei 16 % vs. 8 % ( $p = 0,30$ ).

Dies ist in Abbildung 23 verdeutlicht.



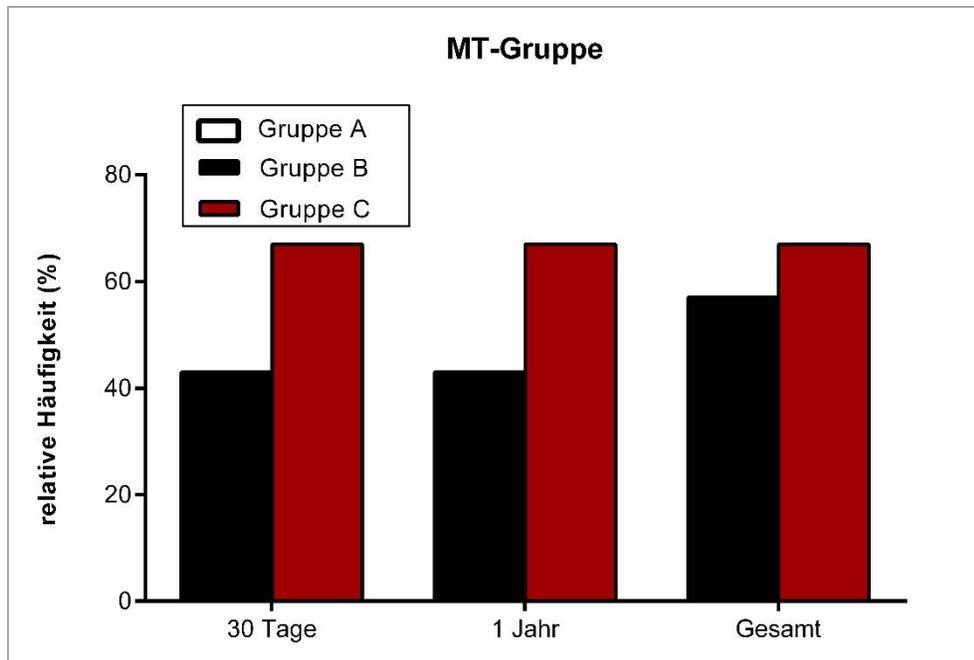
**Abbildung 23:** Mortalitätsraten nach 30 Tagen, nach einem Jahr und insgesamt bei Follow-up nach durchschnittlich  $1,8 \pm 1,3$  Jahren.

(Vergleich OT- vs MT- Gruppe) mit p-Werten zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen

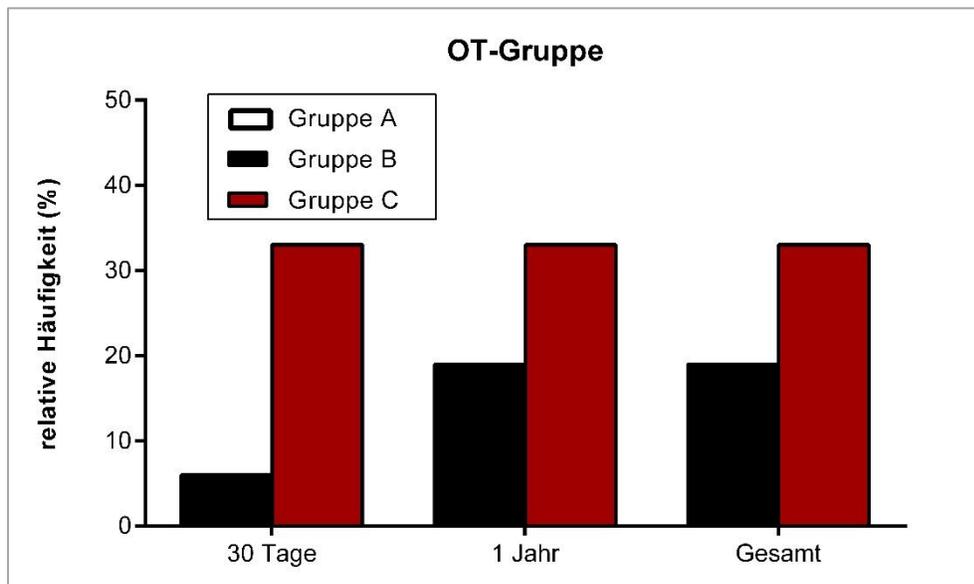
Die Gesamt-Mortalität der operierten Patienten mit CVC im Vergleich zu operierten Patienten ohne CVC liegt bei 21 % vs. 15 % ( $p = 0,56$ ). Die Gesamt-Mortalität der operierten Patienten mit hämorrhagischer Transformation im Vergleich zu operierten Patienten ohne CVC liegt bei 19 % vs. 15 %,  $p = 1,00$  (Abbildung 22).

Wie die Mortalität bei neurologischen Komplikationen vom klinischen Schweregrad abhängt, zeigen die beiden folgenden Graphiken, wo die drei Gruppen A, B und C untergliedert sind (siehe Kapitel 2.3.2).

## Ergebnisse



**Abbildung 24:** Mortalitätsraten der MT-Gruppe in Abhängigkeit von Schwere der neurologischen Symptomatik bei Baseline (Gruppe A: mRS = 0, Gruppe B: mRS = 1-3, Gruppe C: mRS = 5)



**Abbildung 25:** Mortalitätsraten der OT-Gruppe in Abhängigkeit von Schwere der neurologischen Symptomatik bei Baseline (Gruppe A: mRS = 0, Gruppe B: mRS = 1-3, Gruppe C: mRS = 4-5)

## Ergebnisse

In Gruppe A, die dem englischen „silent cerebral embolism“ entspricht, liegt sowohl bei den operierten (n = 7) als auch bei den medikamentös behandelten Patienten (n = 2) eine Sterblichkeit von 0 % vor.

Bei den konservativ behandelten Patienten (Abbildung 24) liegt die 30-Tages-Mortalität und 1-Jahres-Mortalität der Gruppe B (n = 7) bei jeweils 43 % und die Gesamtmortalität bei 67 %. Die Mortalität in Gruppe C (n = 3) liegt bei allen Zeiträumen bei 67 %.

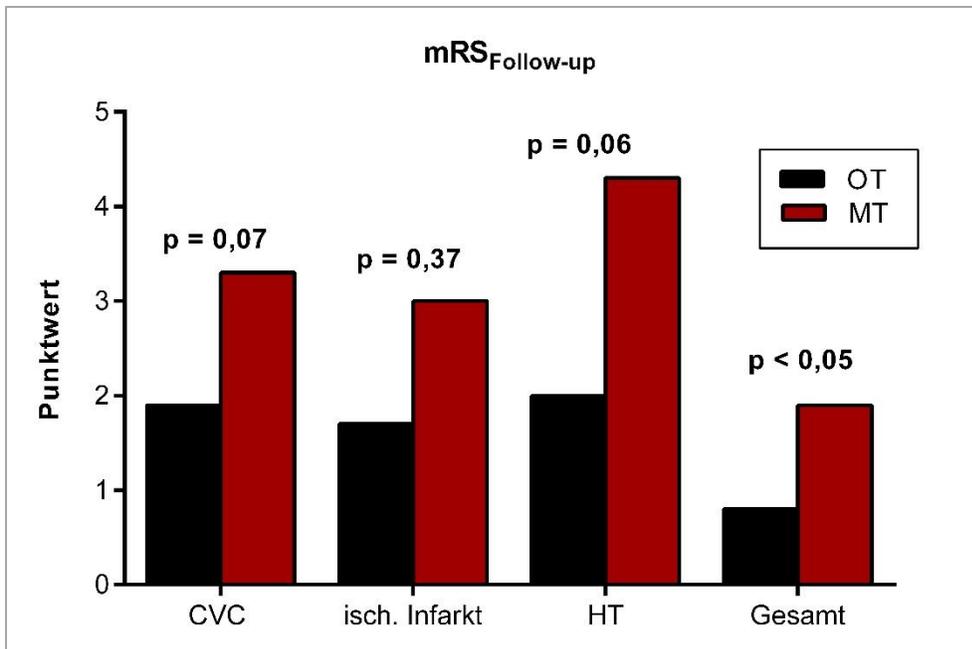
In der OT-Gruppe (Abbildung 25) unterscheidet sich die Sterblichkeit der Gruppe B nicht signifikant von der Sterblichkeit der Patienten ohne zerebrovaskuläre Komplikationen, welche oben schon dargestellt wurde (30 Tage/1 Jahr/Gesamt: 6/19/19 % vs. 3/15/15 %, p = 0,71). In Gruppe C steigt die Mortalität (nach 30 Tagen) auf 33 %.

### 3.9.2 Neurologisches Outcome

<b>Neurologisches Outcome</b>			
	<b>mRS<sub>Follow-up</sub></b>	<b>Δ mRS *</b>	<b>Apoplex im Verlauf **</b>
<b>Operative Therapie (n = 88)</b>	0,8 ± 1,8	0,2 ± 1,2	7 (8)
CVC (n = 29)	1,9 ± 2,4	0,5 ± 1,7	3 (10)
Rein ischämischer Infarkt (n = 18)	1,7 ± 2,5	0,3 ± 2,0	1 (6)
Hämorrhagische Transformation (n = 11)	2,0 ± 2,2	0,9 ± 1,2	2 (19)
<b>Medikamentöse Therapie (n = 32)</b>	1,9 ± 2,6	-1,0 ± 2,1	8 (25)
CVC (n = 11)	3,3 ± 2,5	-0,9 ± 2,0	4 (37)
Rein ischämischer Infarkt (n = 4)	3,0 ± 3,0	-1,3 ± 2,3	2 (50)
Hämorrhagische Transformation (n = 7)	4,3 ± 2,0	-1,7 ± 2,4	2 (29)
<b>Werte angegeben als n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung</b>			
* Δ mRS = mRS <sub>Baseline</sub> – mRS <sub>Follow-up</sub> ; negativer Wert = Verschlechterung, positiver Wert = Verbesserung			
** Verlauf in OT-Gruppe = nach Operation, Verlauf in MT-Gruppe = nach Baseline			
CVC = zerebrovaskuläre Komplikation, mRS = modifizierte Rankin-Skala			

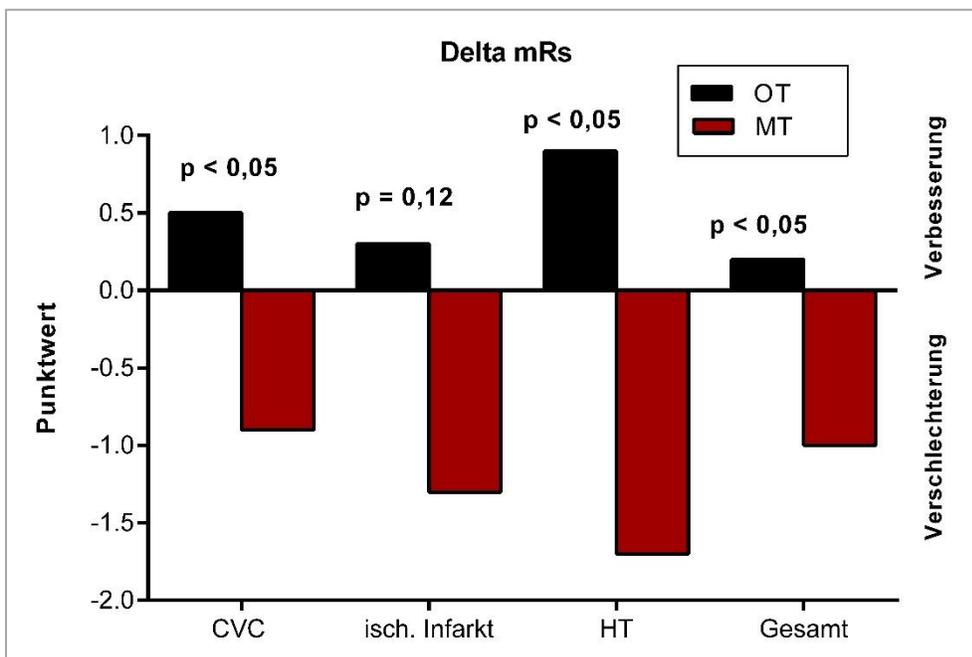
**Tabelle 8:** Übersicht der neurologischen Parameter im Endpunkt (Vergleich von OT- und MT-Gruppe und deren neuroradiologischen Subgruppen)

## Ergebnisse



**Abbildung 26:** Mittelwerte von  $mRS_{\text{Follow-up}}$  (Langzeitoutcome), OT- und MT-Gruppe und neuroradiologischen Subgruppen ( $mRS$  = modifizierte Rankin-Skala, CVC = zerebrovaskuläre Komplikationen, isch. = ischämischer, HT = hämorrhagische Transformation), p-Werte zwischen den zu vergleichenden Gruppen

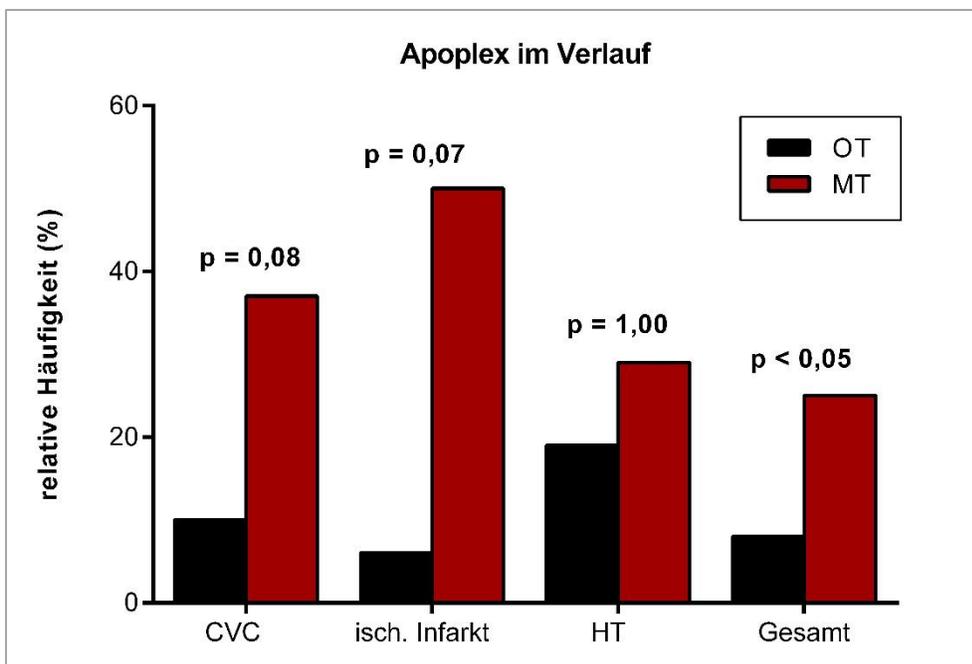
In Abbildung 26 sind die durchschnittlichen  $mRS_{\text{Follow-up}}$ -Werte dargestellt. Die MT-Gruppe weist einen signifikant höheren  $mRS_{\text{Follow-up}}$ -Wert auf als die OT-Gruppe (1,9 vs 0,8,  $p < 0,01$ ).



## Ergebnisse

**Abbildung 27:** Mittelwerte von delta mRS (Verlaufs), OT- und MT-Gruppe und deren neuroradiologischen Subgruppen (mRS = modifizierte Rankin-Skala, CVC = zerebrovaskuläre Komplikationen, isch. = ischämischer, HT = hämorrhagische Transformation), p-Werte zwischen den zu vergleichenden Gruppen

Abbildung 27 vergleicht die Verbesserung/Verschlechterung der neurologischen Beeinträchtigung bei den einzelnen Gruppen der OT-/MT-Gruppe. Während sich die mRS bei operierten Patienten insgesamt durchschnittlich um 0,2 verbessert hat, ist eine Verschlechterung um 1,0 bei den konservativ behandelten Patienten zu beobachten ( $p < 0,01$ ).



**Abbildung 28:** Vergleich der Häufigkeiten der neu aufgetretene Apoplexereignisse im Verlauf (nach Baseline in der MT-Gruppe bzw. nach Operation in der OT-Gruppe), OT- und MT-Gruppe und deren neuroradiologischen Subgruppen (CVC = zerebrovaskuläre Komplikationen, isch. = ischämischer, HT = hämorrhagische Transformation), p-Werte zwischen den zu vergleichenden Gruppen

Neu aufgetretene Apoplex-Ereignisse nach Baseline traten bei Patienten der MT-Gruppe signifikant häufiger auf (Gesamt: 25 % vs. 8 %,  $p = 0,02$ ).

## Ergebnisse

### 3.9.3 Outcome in Abhängigkeit des Blutungsgrades

In diesem Teil sollen die Patienten mit intrazerebralen Hämorrhagien detailliert betrachtet werden.

#### OT-Gruppe: IE-Patienten mit hämorrhagischer Transformation

Patient	Blutungsgrad (1-4)	Alter (in Jahren)	EuroScore II (in %)	CCI	Tage nach Aufnahme bis OP	Mortalität	mRS <sub>Baseline</sub>	mRS-Follow-up	Delta mRS
1	HI 1 (1)	77	10,1	0	11		0	0	0
2	HI 1 (1)	56	6,3	0	13		1	0	1
3	HI 2 (2)	71	21,6	2	2	X	5	6	-1
4	HI 2 (2)	78	12,4	0	81		4	2	2
5	PH 1 (3)	82	11,2	0	5		2	0	2
6	PH 1 (3)	25	6,3	1	10		3	1	2
7	PH 1 (3)	77	5,8	5	4	X	5	6	-1
8	PH 1 (3)	79	11,4	2	14		0	0	0
9	PH 2 (4)	54	2,2	4	16		4	2	2
10	PH 2 (4)	65	11,41	1	35		4	3	1
11	PH 2 (4)	39	8,2	0	2		4	2	2
Mittelwert		63,9	9,7	1,4	17,6		2,9	2,0	0,9

**Tabelle 9:** OT-Gruppe: Detaillierte Betrachtung der IE-Patienten mit hämorrhagischer Transformation (CCI = Charlson Komorbiditätsindex, mRS = modifizierte Rankin-Skala, Blutungsgrade siehe Kapitel 1.5)

Die Patienten sind nach Schwere des Blutungsgrades sortiert. Es gab jeweils zwei Patienten mit HI 1 und HI 2. Vier Patienten hatten eine PH 1 und drei eine PH 2. Bis auf zwei Fälle, in denen leitliniengetreu über 4 Wochen mit der operativen Versorgung gewartet wurde, fand der chirurgische Eingriff durchschnittlich eine Woche nach Aufnahme statt. Die Mortalität lag bei 19 %.

Abgesehen von den zwei verstorbenen Patienten zeigte sich in allen Fällen mit neurologischer Beeinträchtigung bei Aufnahme eine Verbesserung (durchschnittlich um 1,7 Punkte in der mRS).

## Ergebnisse

### MT-Gruppe: IE-Patienten mit hämorrhagischer Transformation

Patient	Blutungsgrad (1-4)	Alter (in Jahren)	EuroScore II (in %)	CCI	Mortalität	mRS <sub>Baseline</sub>	mRS <sub>Follow-up</sub>	Delta mRS
1	HI 1 (1)	61	3,1	9	X	5	6	-1
2	HI 1 (1)	42	1,6	1		2	2	0
3	HI 1 (1)	79	13,9	3	X	2	6	-4
4	HI 2 (2)	73	9,8	1	X	1	6	-5
5	HI 2 (2)	73	2,2	7	X	4	6	-2
6	PH 1 (3)	74	12,0	3		4	4	0
7	PH 1 (3)	80	2,2	1		0	0	0
Mittelwert		69	6,4	3,6		2,6	4,3	-1,7

**Tabelle 10:** MT-Gruppe: Detaillierte Betrachtung der IE-Patienten mit hämorrhagischer Transformation (CCI = Charlson Komorbiditätsindex, mRS = modifizierte Rankin-Skala, Blutungsgrade siehe Kapitel 1.5)

In der MT-Gruppe gab es drei Fälle mit Blutungsgrad HI 1, zwei mit HI 2 und zwei mit PH 1. Die Mortalität lag bei 57 %, bei den Überlebenden zeigte sich keine neurologische Verbesserung in der mRS.

## 4 Diskussion

In dieser retrospektiven Analyse von 120 konsekutiven Patienten, die in den Jahren 2013 bis 2016 mit infektiöser Endokarditis am Uniklinikum Regensburg in Behandlung waren, wurden prognostische Kriterien ermittelt sowie das Outcome (Mortalität, neurologischer Status) evaluiert.

Dabei wurde in der OT-Gruppe bei neuroradiologisch nachgewiesenen ischämischen oder hämorrhagischen Infarkten bei bis zu mittelschwerer klinischer, neurologischer Symptomatik ( $mRs \leq 3$ ) keine bedeutend größere Mortalität als in der Gruppe ohne neurologische Komplikationen nachgewiesen. Es zeigte sich eine neurologische Verbesserung. Bei schwerer neurologischer Symptomatik ( $mRs \geq 3$ ) und in der konservativ versorgten Patientengruppe war das Outcome ungünstig. Insgesamt zeigte sich in dieser Studie kein Einfluss der verschiedenen Grade der hämorrhagischen Transformation auf das Outcome der Patienten.

Von den 120 eingeschlossenen Patienten sind 24 % weiblichen Geschlechts, das Durchschnittsalter ist 63 Jahre, was in etwa der bisherigen Literatur entspricht [3, 42, 7, 47, 38, 53, 2].

Der EuroScore II von  $6,1 \pm 0,6$  (Standardfehler) in der OT-Gruppe und  $6,4 \pm 0,8$  in der MT-Gruppe unterschied sich nicht signifikant voneinander, was auf ein vergleichbares operatives Risiko hindeutet. Das Risiko des untersuchten Kollektivs entspricht einer viel zitierten Studie von Kang Duk-Hyun et al., in welcher die frühe Operation bei infektiöser Endokarditis dem konservativen Therapieregime gegenübergestellt wurde [6]. In der Literatur wird auch von Kollektiven mit höheren Werten (bis 10,8) berichtet, wie z.B. in einer Studie von Wilbring et al., in der 495 IE-Patienten retrospektiv akquiriert wurden, welche einer Operation zugeführt worden waren und ein neurologisches Event aufwiesen [49]. Vergleicht man den hier erhobenen Charlson Komorbiditätsindex mit Werten aus der Literatur, in welcher die Patienten durchschnittlich bei einem Wert um 1 liegen (maximal können für eine schwere Allgemeinerkrankung 6 Punkte vergeben werden), sind die erreichten Werte im OT- und MT-Stratum (1,7 vs. 2,7) höher, was für ein kränkeres Patientengut in der untersuchten Studie spricht [42, 38]. Dass zwischen MT- und OT-Gruppe ein signifikanter Unterschied beim CCI, jedoch nicht beim EuroScore II besteht, könnte in der weiter umfassten Definition des CCI begründet sein. In diesem erhöht sich der Scorewert auch bei Patienten mit jeglicher Art von Tumor, metastasiertem solidem Tumor oder auch dem Vorhandensein des Krankheitsbildes AIDS, was für den EuroScore II keine Rolle spielt [50, 51].

Vergleicht man die Studienpopulation bezüglich echokardiographischer Daten, entspricht die Verteilung der betroffenen Klappen der in der Literatur angegebenen. Bei vergleichbaren Studien ist der Anteil von Patienten mit betroffener Aorten- bzw. Mitralklappe 40 - 60 % [42, 7, 6, 54, 53]. Bei 12,5 % unserer Patienten war mehr als eine Klappe betroffen, was sich mit den Daten in der Literatur deckt [42, 7, 6]. Die Zahl der linksventrikulären Ejektionsfraktion befindet sich zwischen durchschnittlich 50 % und 60 %, so auch in unserem Kollektiv [6, 54]. Die signifikant höhere Vegetationsgröße der OT-Gruppe erklärt sich dadurch, dass große Vegetationen eine Operationsindikation darstellen.

Die Verteilung der Erreger mit 43 % Staphylokokken (davon 31 % Staph. aureus), 30 % Streptokokken und 15 % Enterokokken, deckt sich mit Literaturdaten (48 %, 29,4 %, 12 %) [54] und entspricht dem aktuellen Trend der Zunahme von Staphylokokken, vor allem Staph. aureus und Enterokokken auf Kosten der Streptokokken. Dies wurde in einem großen Review festgestellt, wo insgesamt 160 Studien mit über 27.000 IE- Patienten über die Zeit hinweg verglichen wurden. Von 1960 bis 2000 stieg der Anteil von Staph. aureus ungefähr von 18 % auf 30 %, der Enterokokkenanteil circa von 2,5 % auf 10 %, der Anteil von Strept. viridans sank jedoch etwa von 27,5 % auf 17 % [17].

Staph. aureus findet sich unter anderem häufig bei drogenabhängigen oder insulinpflichtigen Patienten, während Enterokokken z. B. nach urogenitalen oder gastrologischen Eingriffen vermehrt auftreten [55].

Im Vergleich von prothetischen und nativen Klappen fällt der deutliche Unterschied bei Staph. epidermidis (16 % der Keime vs. 4 % der Keime) auf. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass dieser Erreger bei frühen Prothesenendokarditiden relativ häufig auftritt [55].

47 der 120 (39,2 %) Patienten zeigten neurologische Komplikationen (symptomatisch oder asymptomatisch). In der Literatur gibt es eine weite Spanne von erfassten neurologischen Komplikationen: zwischen 20 % und 55 % der Patienten mit IE erleiden eine neurologische Komplikation [37–39]. 35 der 47 (74,5 %) zeigten einen ischämischen Infarkt und 18 der 47 (15,6 %) hämorrhagische Transformationen. 9 der 47 (19,1 %) hatten asymptomatische Läsionen (Symptomgruppe A). OT- und MT-Gruppe waren hierbei nicht signifikant unterschiedlich.

In einer Studie mit 496 IE-Patienten bekamen 453 (91,3 %) ein CT. Davon wiesen 109 (24,1 %) neurologische Komplikationen auf. Davon hatten 50 (45,9 %) einen ischämischen Infarkt und 12 (11,0 %) Patienten einen hämorrhagischen Infarkt, 17 (15,6 %) asymptomatische Läsionen [53].

Auffällig hoch im Vergleich zur Literatur erscheint der Anteil an hämorrhagischen Läsion bezogen auf die Gesamtzahl an Patienten (18 von 120, 15 %). In der eben genannten Studie ist die Zahl der hämorrhagischen Infarkte auf die Gesamtzahl bezogen niedrig (12 von 496, 2,4 %). Eine andere Studie mit 449 Patienten ergab mit 12 hämorrhagischen Infarkten (2,7 %) einen ähnlich niedrigen Wert [3]. Bei einer retrospektiven Studie wurden 102 IE-Patienten betrachtet, die vor der Operation ein MRT bekommen hatten. Hier wurde mit 14 hämorrhagischen Transformationen (13,7 %) ein ähnlich hoher Wert gefunden, jedoch muss beachtet werden, dass Patienten meist nicht grundlos ein MRT bekommen, sodass es sich hier um eine Vorauswahl an Patienten mit hohem Verdacht auf zerebrale Läsionen handelt [46].

38 der 120 Patienten (31,7 %) hatten in dieser Arbeit eine neurologische Symptomatik, was den Angaben anderer Studien entspricht [54, 37].

Insgesamt wurden durch CT- und MRT-Untersuchungen bei 40 der 120 Patienten (33,3 %) zerebrale Läsionen festgestellt. Allerdings wurde bei 16 (13,3 %) keinerlei zerebrale Bildgebung durchgeführt. In einer prospektiven Studie wurden 130 IE-Patienten ohne neurologische Symptomatik einem MRT zugeführt. Dabei konnten bei 106 Patienten (81,5 %) zerebrale Läsionen entdeckt werden. Diese Daten unterstützen eine routinemäßige zerebrale Bildgebung bei Patienten mit IE [56]. Die ESC- Leitlinien von 2015 geben keine eindeutige Empfehlung hierzu ab [16].

In dem vorliegenden Kollektiv wurden 88 der 120 Patienten (73,3 %) herzchirurgisch versorgt. In der Studie, auf welche sich hierzu die ESC-Leitlinie bezieht, werden etwa die Hälfte der Patienten operiert [57, 16]. In dieser Studie mit 5001 Patienten mit Klappenerkrankungen aus 92 Zentren von 25 Ländern hatten 159 eine aktive IE. Die Häufigkeit der Indikationen entsprechen recht genau denen unseres Kollektivs: Herzinsuffizienz (60 % vs 50 %), Sepsis (40 % vs. 46 %), Embolieprävention (18 % vs. 25 %). Deutliche Unterschiede gibt es bei der Art der Operation. In der Studie wurden 63 % mit mechanischen Klappen, 21 % mit biologischen Klappen und 11 % mit einer Rekonstruktion versorgt (Kollektiv dieser Arbeit: 21 %, 56 %, 24 %). Es wurden also deutlich mehr Klappen mit einer mechanischen, statt einer biologischen Klappe ersetzt [57].

Der höhere Anteil an Operationen lässt sich möglicherweise mit der Vorstellung von schweren und komplexen Fällen erklären. In einer Studie mit 198 schwer kranken IE-Patienten, welche nur von Intensivstationen ausgewählt wurden, lag der Charlson Komorbiditätsindex (CCI) bei 60 Patienten über 2 (30,3 %). Dies ist vergleichbar mit unserem Kollektiv, bei dem 40 der 120 Patienten

(30,0 %) einen CCI von mindestens 3 hatten. Bei diesen Patienten wurde eine operative Therapie in 52,2 % der Fälle gewählt, was sich mit den oben genannten Zahlen deckt [58].

Zum Schluss soll das Outcome der Kohorte diskutiert werden. Die Ein-Jahres-Mortalität von 23 % und die Gesamt-Mortalität von 25 % bestätigen die in der Literatur bekannte hohe Letalität der Erkrankung. Die Mortalität lag nach 30 Tagen bei 8 % in der OT-Gruppe vs. 16 % in der MT-Gruppe, nach einem Jahr bei 17 % vs. 38 % und insgesamt nach durchschnittlich 1,8 Jahren Follow-up bei 17 % vs. 47 %. Die 30-Tages-Mortalität der Operierten entspricht der Mortalität nach 6 Wochen in einer Studie mit 76 operierten IE-Patienten (7,9 %) [6]. In einer Studie mit 440 IE-Patienten wurden 220 operiert. Aus einer Kaplan-Meier-Kurve dieser Studie kann man nach eine Ein-Jahres-Mortalität von ca. 18 % in der operierten und 32 % in der konservativen Gruppe ablesen. Auch in dieser Kurve unterscheidet sich wie in unserem Kollektiv das Outcome von operierten vs. konservativ behandelten Patienten nach mehreren Jahren noch deutlicher [3]. Beim Vorhandensein von zerebrovaskulären Komplikationen lag in unserer Studie die 30-Tages-, Ein-Jahres- und Gesamtmortalität bei 17/21/21 % in der OT-Gruppe vs. 18/36/45 % in der MT-Gruppe.

Der große Unterschied der Mortalität zwischen OT- und MT-Gruppe kann auch in der Literatur beobachtet werden. In einer Studie mit 283 IE-Patienten wurden 150 operiert und 133 konservativ versorgt. Die intrahospitale Mortalität lag bei insgesamt 18,7 % vs. 31,6 %. Bei Patienten mit neurologischen Komplikationen lag sie bei 20 % (14 von 70) vs. 48 % (31 von 65). Jedoch beim Fehlen von neurologischen Komplikationen gab es kaum einen Unterschied in der Mortalität (17,5 % vs. 16,2 %) [48]. Eine prospektive Studie mit 109 IE-Patienten mit zerebrovaskulären Komplikationen (CVC) ergab eine Mortalität von 14,3 % (9 von 63) in der Gruppe der operierten Patienten vs. 52,2 % (24 von 46) in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten. Allerdings lag der Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) der konservativen Gruppe höher [53]. Dies vermag die hohe Mortalität der MT-Gruppe auch in der vorliegenden Kohorte teilweise erklären. Mit 2,7 (MT-Gruppe) vs. 1,7 (OT-Gruppe) war der CCI signifikant höher. 34 % der konservativ behandelten Patienten hatten eine Operationsindikation, wurden jedoch aufgrund von Gebrechlichkeit, Blutungen oder vorzeitigem Tod (55/18/27 %) nicht operiert. Dies erschwert den Vergleich zwischen OT- und MT-Gruppe. Dennoch zeichnet sich insgesamt, vor allem bei neurologischen Komplikationen, ein günstigeres Outcome bei herzchirurgischer Versorgung ab, was vor allem im Hinblick auf das Vorhandensein von zerebralen Läsionen interessant ist. Immerhin war bei 13,3 % der Patienten keine ze-

rebrale Bildgebung durchgeführt worden, so dass man bei einem wesentlichen Einfluss der Operation auf die Exazerbation von zerebralen Läsionen einen höheren Anteil an malignen Endpunkten erwarten hätte können.

Inwieweit sich symptomatische Läsionen von asymptomatischen Läsionen in der Mortalität unterscheiden, ist aus diesen Zahlen ersichtlich: Im Kollektiv gab es 38 Patienten (31,7 %) in Gruppe B und C (symptomatische Läsion) und 9 (7,5 %) in Gruppe A (asymptomatische Läsion). Die 30-Tages-Mortalität war bei geringer Inzidenz deutlich verschieden: (26,3 % vs. 0 %). In der OT-Gruppe lag diese bei 17,9 % vs. 0 %.

Diesen Trend zeigt auch eine Studie mit 283 IE-Patienten, welche alle zerebrale Bildgebung bekommen hatten. Es gab 100 (35,3 %) symptomatische Läsionen mit einer 30-Tages-Mortalität von 42 % und 35 (12,4 %) asymptomatische Läsionen mit einer Mortalität von 8,6 % ( $p < 0,001$ ). Hier liegt sogar ein signifikanter Unterschied vor. Bei den Operierten dieser Studie lag diese Mortalität bei 26 % (symptomatische Läsionen) vs. 11 % (asymptomatische Läsionen). Die Mortalität bei Vorhandensein von zerebralen Läsionen, auch das der OT-Gruppe ist in der vorliegenden Arbeit insgesamt geringer als das dieser Studie. Vorteile dieser Studie sind höhere Fallzahlen und die ausschließliche Auswertung von Patienten mit zerebraler Bildgebung, während die 15 % ohne Bildgebung in unserer Kohorte sicherlich zu Ungenauigkeiten führen. Entsprechend unserem Kollektiv lag auch hier die Mortalität der operierten Patienten mit asymptomatischen Läsionen niedriger als die der operierten Patienten ohne zerebrale Läsionen (11 % vs. 17 %). Diese Läsionen scheinen also weniger gefährdend zu sein, als man primär annehmen könnte [48].

Widersprüchlich hierzu gab es in einer Studie mit 375 operierten IE-Patienten keine signifikanten Unterschiede der 30-Tages-Mortalität zwischen asymptomatischen Läsionen (22,2 %), symptomatischen Läsionen (21,2 %) und keinen Läsionen (19,7 %). Auch im Vergleich mit dieser Kohorte scheint das Outcome der am UKR operierten Patienten etwas besser zu sein [47].

Ein wesentliches Interesse im Sinne der optimalen Patientenbehandlung liegt in dem Operationszeitpunkt bei zerebralem Infarkt. 1995 wurde eine große retrospektive Studie aus Japan veröffentlicht, wo von 2523 operierten IE-Patienten 181 mit zerebralen Komplikationen vor Operation betrachtet wurden. Es wurden 30-Tages-Mortalität und Verschlechterung des zerebralen Schadens bei verschiedenen Intervallen (Zeit des Auftretens eines ischämischen Infarktes bis zur herzchirurgischen Operation) ausgewertet. Da bei Patienten, die von 0 bis 28 Tagen nach Auftreten des Infarktes operiert wurden, die Mortalität mit 29,4 % recht hoch und bei Patienten, die 28 Tage nach

Infarkt operiert wurden, mit 7,0 % vergleichsweise niedrig war, empfahl die Studie tendenziell ein Abwarten der Operation. Die 18 IE-Patienten der OT-Gruppe mit ischämischem Infarkt in der vorliegenden Kohorte wurden alle innerhalb von 25 Tagen nach Aufnahme operiert. Verglichen mit der genannten Studie war die 30-Tages-Mortalität mit 17 % deutlich geringer. Möglicherweise ist dies durch eine Verbesserung der Operationstechniken seit 1995 bedingt. Vorteile der japanischen Studie sind die genauer definierten Zeiträume von Infarkt bis zur Operation. In der vorliegenden Arbeit wurde der Aufnahmetag in etwa mit dem zeitnah erstellten Nachweis von zerebralen Läsionen gleichgesetzt. Auch liegen in unserer Kohorte keine Daten für Operationen nach 4 Wochen vor, da dies nicht von der Leitlinie empfohlen wird. Ein Nachteil der japanischen Studie ist jedoch das Fehlen eines Langzeitoutcomes, welches in dieser Arbeit eine nahezu stabil bleibende Mortalität der OT-Gruppe bis zum Endpunkt nach durchschnittlich 1,8 Jahren zeigt [59].

Die geringe Mortalität und die neurologische Verbesserung der operierten Patienten mit ischämischem Infarkt in der vorliegenden Auswahl unterstützt daher die Tendenz neuerer Kohortenstudien, in denen eine Verschiebung der indizierten Operation keinen Vorteil bei neurologischem Outcome und Mortalität bringt. In der Studie von 2013 mit 198 IE-Patienten und Operation nach Schlaganfall, in der 58 innerhalb einer Woche und 140 nach einer Woche operiert worden waren, war die intrahospitale Mortalität nicht signifikant verschieden (22,4 % vs. 12,1 %;  $p = 0,082$ ) und vergleichbar zu der des hier untersuchten Kollektivs (30-Tages Mortalität: 17 %) [45].

Ähnlich ist dies in einer Kohortenstudie von 2013 der Fall, in der 64 IE-Patienten mit Operation bei zerebralem Infarkt innerhalb zwei Wochen (34) oder nach zwei Wochen (30) operiert wurden. Hier gab es ebenso keine signifikanten Unterschiede bei der intrahospitalen Mortalität (17,7 % vs. 10 %,  $p = 0,483$ ) [46].

Auch in einer weiteren Studie konnten keine Unterschiede bei Mortalität oder neurologischem (Langzeit-) Outcome zwischen einer früh operierten Gruppe (innerhalb einer Woche nach Schlaganfallnachweis) mit 20 Patienten und einer spät operierten (nach einer Woche nach Schlaganfallnachweis) mit 19 Patienten festgestellt werden [60].

Als letzter Aspekt des Outcomes soll der Einfluss des Blutungsgrades hämorrhagischer Transformationen betrachtet werden (siehe Tabellen in Kapitel 3.9.3). In der OT-Gruppe schien der Schweregrad der Blutung keinen Einfluss auf die Mortalität zu nehmen. Anders als in der Hypothese formuliert, haben die Patienten mit dem schwersten Grad einer hämorrhagischen Transformation (PH2) überlebt, während zwei von zwei Todesfällen bei niedrigeren Blutungsgraden (HI2 und

PH1) auftraten. Es zeigte sich bei allen überlebenden Patienten mit neurologischer Beeinträchtigung ( $mRS \geq 1$ ) bei Aufnahme eine Verbesserung (durchschnittlich 1,7 Punkte in der mRS). Trotz teils schwerer Blutungen und relativ früher Operation nach durchschnittlich 17,6 Tagen, lag die Gesamt-/Ein-Jahres-Mortalität nicht signifikant höher im Vergleich zu Patienten ohne CVC (jeweils 19 % vs. 15 %,  $p = 1,00$ ). Zudem befanden sich die beiden verstorbenen Patienten bereits bei Aufnahme in einem sehr schlechten Zustand ( $mRS_{Baseline} = 5$ ).

Um das Outcome der operierten Patienten mit intrazerebralen Blutungen mit anderen Studien zu vergleichen, kann eine retrospektiven Analyse von 1345 IE-Patienten herangezogen werden. 60 der Patienten hatten intrakranielle Blutungen. Wurden diese Patienten innerhalb von 4 Wochen operiert, lag die intrahospitale Mortalität bei 75 %. Eine Operation nach 4 Wochen war mit einer Mortalität von 40 % verbunden. Die Gesamt-Mortalität der 11 vorliegenden Patienten mit intrazerebraler Blutung und Operation war mit 18,9 % deutlich geringer. Bei Betrachtung der 9 von 11, die innerhalb von 4 Wochen operiert wurden, ist die Gesamt-Mortalität von 22,2 % auch viel geringer. Beachten muss man hierbei allerdings, dass in der Vergleichsstudie mehr Formen von intrakraniellen Blutungen (z.B. subarachnoidale Blutung) mitinbegriffen waren [42]. Möglicherweise macht also die Empfehlung der Leitlinie, bei intrakraniellen Blutungen 4 Wochen für eine Operation zu warten, bei intrazerebralen Blutungen keinen Sinn.

Dies zeigt sich womöglich auch in einer prospektiven Studie mit 496 IE-Patienten. Hier wurden 63 von 109 Patienten mit zerebrovaskulären Komplikationen (CVC) operiert. Bei symptomatischen CVC war die Operation nach einer medianen Zeit von 9 Tagen. 7 von 19 Patienten mit intrazerebraler Blutung wurden operiert und keiner davon verstarb. Leider war hier die Zahl der intrazerebralen Blutungen aus statistischer Sicht eher gering und der Operationszeitpunkt nach CVC wurde nicht genauer unterteilt [53].

Die genannte Empfehlung der ESC-Leitlinien, eine indizierte Operation bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen generell um 4 Wochen zu verschieben, basiert auf einer Studie von 2013, bei der 70 IE-Patienten mit neurologischem Ereignis und Operation die Studien-Gruppe bildeten. 6 davon hatten intrazerebrale Blutungen und wurden nach einer durchschnittlichen Zeit von  $17 \pm 24$  Tagen herzhirurgisch versorgt. Betrachtet wurde der postoperative neurologische Verlauf anhand der CT-/MRT-Morphologie. Während sich bei allen 70 Patienten in 67,1 % eine Verbesserung, in 22,9 % ein gleichbleibender Status und nur in 10,0 % eine Verschlechterung zeigte, war diese Verteilung bei den 6 Patienten mit intrazerebraler Blutung bei 2/2/2. Es lag also bei 33,3 % eine neurologische Verschlechterung vor [49].

## Diskussion

Bei den überlebenden 9 Patienten des UKR mit intrazerebraler Blutung und Operation verbesserte sich der neurologische Status (gemessen anhand der Differenz des modified Rankin Scales bei Aufnahme und Endpunkt) in 7 Fällen von durchschnittlich 3,1 Punkten auf durchschnittlich 1,4 Punkte und blieb in 2 Fällen gleich bei jeweils 0 Punkten. 2 der 9 Patienten erlitten bis zum Endpunkt der Studie ein erneutes Schlaganfallereignis, was allerdings deren Outcome nicht verschlechterte. Verglichen mit der genannten Studie war also das neurologische Outcome der operierten Patienten mit intrazerebralen Blutungen deutlich günstiger. Eine Limitation der genannten Vergleichsstudie ist die relativ kleine Ereigniszahl von 6 Patienten [49].

Zusammenfassend besteht Diskussionsbedarf darüber, ob die Empfehlung, die Operation bei intrakraniellen Blutungen generell um 4 Wochen zu verschieben, sinnvoll ist. Es sollten hierbei weitere, größere Studien unternommen werden, in welchen zudem der Einfluss verschiedener Blutungstypen (z. B. subarachnoidal, intrazerebral) überprüft wird. In dieser retrospektiven Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Subtyp der intrazerebralen Blutung und Mortalitätsrisiko bzw. Risiko der neurologischen Verschlechterung festgestellt werden.

## 5 Zusammenfassung

Die infektiöse Endokarditis ist eine Erkrankung mit hoher Letalität, etwa 20 % versterben nach Diagnose innerhalb eines Jahres. Bei 20 bis 55 % kommt es zu neurologischen Komplikationen. Der Einfluss dieser auf das Outcome der Patienten zeigt sich in der Literatur mit widersprüchlichem Ausmaß, sodass Unsicherheiten bei der Therapie bestehen (z. B. bezüglich des optimalen Operationszeitpunktes). Bei intrakraniellen Blutungen empfehlen die ESC-Leitlinien von 2015 eine generelle Verschiebung der Operation um 4 Wochen, jedoch auf widersprüchlicher Evidenz basierend und ohne weitere Differenzierung der Blutungen. Mit diesem Hintergrund sollten bei IE-Patienten mit verschiedenen neurologischen Komplikationen (bei Beachtung der Subtypen intrazerebraler Blutungen) Mortalität und neurologisches Outcome verglichen werden.

Hierfür wurden bei einer konsekutiven Serie von 120 Patienten, die in den Jahren 2013 bis 2016 mit IE am UKR behandelt wurden, verschiedene kardiologische, mikrobiologische, laborchemische, neurologische und neuroradiologische Parameter erhoben. Der neurologische Zustand wurde mit der modifizierten Rankin-Skala (mRS) quantifiziert. Endpunkt der Studie, welcher nach durchschnittlich 657 Tagen auftrat, war der Tod oder Zeitpunkt des telefonischen Follow-ups. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt, operative (OT, n = 88) und konservative (MT, n = 32) Therapie. Die operative Therapie fand durchschnittlich  $11 \pm 17$  Tage nach Aufnahme statt.

Die am meisten betroffenen Klappen waren die Aorten- (bei 58 %) und die Mitralklappe (bei 49 %). Erreger konnten in 85 % der Fälle mittels Blutkultur nachgewiesen werden, darunter Staphylokokken (44 %), Streptokokken (30 %) und Enterokokken (15 %). Echokardiographisch zeigte sich in 78 % der Fälle eine endokarditische Läsion. Neurologische Komplikationen zeigten sich in insgesamt 47 Fällen, 35 (40 %) vs. 12 (38 %) in der OT- vs. MT-Gruppe. Zerebrovaskuläre Komplikationen gab es bei 33 % (OT) vs. 34 % (MT). Intrazerebrale Blutungen hatten 11 (13 %) der OT- und 7 (22 %) der MT-Gruppe. Die Gesamtmortalität bei einem Follow-up nach durchschnittlich  $1,8 \pm 1,3$  Jahren lag bei 25 % (17 % vs. 47 %). Ein-Jahres- und Gesamtmortalität waren in der MT-Gruppe signifikant höher. Bei Vorhandensein einer CVC lag die Mortalität bei 21 % vs. 45 %. Das Auftreten von Apoplex im Verlauf war signifikant häufiger in der MT-Gruppe (25 % vs. 8 %). Es zeigte sich insgesamt eine neurologische Verbesserung von durchschnittlich 0,2 Punkten in der mRS bei der OT-Gruppe und eine Verschlechterung von durchschnittlich 1,0 Punkten in der mRS

## Zusammenfassung

bei der MT-Gruppe. Bei operierten Patienten war die Gesamtmortalität der Patienten mit asymptomatischen Läsionen (mRS = 0) bei 0 %, mit leichter bis mittelschwerer Symptomatik (mRS = 1-3) bei 19 % und mit schwerer Symptomatik (mRS = 4-5) bei 33 %. Lagen intrazerebrale Blutungen vor, lag die Mortalität bei 19 %. Bei operierten Patienten ohne CVC lag sie bei 15 %.

Summa summarum zeigte sich trotz zügiger Operation bei Patienten mit neurologischen Komplikationen (schwere neurologische Symptomatik bei Baseline ausgenommen) kein schlechteres Langzeitoutcome und ein günstiger neurologischer Verlauf. Mit Beachtung von Limitationen der Aussagekraft durch geringe Patientenzahlen einzelner Subgruppen konnte auch bei größeren intrazerebralen Blutungen kein Hinweis auf Risikosteigerung bezüglich Mortalität oder neurologischer Verschlechterung durch frühe chirurgische Intervention gefunden werden. Die Daten zeigen vielmehr, dass eine operative Therapie das Outcome, insbesondere auch bei Patienten mit intrazerebraler Hämorrhagie eher günstig beeinflusst. Die Empfehlung der ESC-Leitlinie, bei intrakraniellen Blutungen die Operation um 4 Wochen zu verschieben, erscheint nicht generell sinnvoll, sondern sollte für jeden individuellen Fall durch das „Endokarditis-Team“ bewertet und mit größeren Studien, welche zudem zwischen verschiedenen Blutungstypen/-graden unterscheiden, überprüft werden.

## **6 Anhang**

### **6.1 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Einteilung der modifizierten Rankin-Skala	21
Tabelle 2: Übersicht der Baseline-Charakteristika der OT- und MT-Gruppe	27
Tabelle 3: Übersicht der echokardiographischen Ergebnisse der OT- und MT-Gruppe	29
Tabelle 4: Übersicht der laborchemischen Parameter in OT- und MT-Gruppe	32
Tabelle 5: Verteilung der Erreger in OT- und MT-Gruppe	34
Tabelle 6: Übersicht der neuroradiologischen Ergebnisse in der OT- und MT-Gruppe	35
Tabelle 7: Antibiotische Therapie der Patienten in der OT- und MT-Gruppe	39
Tabelle 8: Übersicht der neurologischen Parameter im Endpunkt	45
Tabelle 9: Detaillierte Betrachtung der IE-Patienten mit hämorrhagischer Transformation (OT)	48
Tabelle 10: Detaillierte Betrachtung der IE-Patienten mit hämorrhagischer Transformation (MT)	49

### **6.2 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Definition der in den ESC 2015-modifizierten Kriterien	6
Abbildung 2: Indikationen zur chirurgischen Therapie bei IE nach den ESC Leitlinien 2015	10
Abbildung 3: Subtypen der hämorrhagischen Transformation bei zerebraler Ischämie	12
Abbildung 4: Placebo-Gruppe und Plasminogenaktivator-Gruppe	13
Abbildung 5: Fallzahlen von IE-Patienten am UKR von 2013 bis 2016	24
Abbildung 6 : Verteilung auf OT-Gruppe und MT-Gruppe	25
Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten	26
Abbildung 8: Geschlechtsverteilung der Patienten	26
	60

## Anhang

Abbildung 9: Mittelwerte der Euroscore II Werte	28
Abbildung 10: Mittelwerte des Charlson Komorbiditäts Index	28
Abbildung 11: Häufigkeiten der betroffenen Klappen	30
Abbildung 12: Häufigkeiten des betroffenen Klappentyps	30
Abbildung 13: Häufigkeiten der verschiedenen Grade der Herzinsuffizienz	31
Abbildung 14: Häufigkeiten der verschiedenen Gruppen von Vegetationsgrößen	32
Abbildung 15: Verteilung der Erreger bei allen IE- Patienten mit positiver Blutkultur	34
Abbildung 16: Häufigkeit von zerebrovaskulären Komplikationen	36
Abbildung 17: Verteilung der Grade der hämorrhagischen Transformation	36
Abbildung 18: Verteilung der klinischen Schweregrade	37
Abbildung 19: Verteilung der Gründe für die konservative Therapie der MT-Gruppe	38
Abbildung 20: Häufigkeiten der Operationsindikationen in der OT-Gruppe	40
Abbildung 21: Häufigkeiten der verschiedenen Arten der operativen Versorgung	41
Abbildung 22: Übersicht der Mortalitätsraten in der OT- und MT-Gruppe und deren Subgruppen	42
Abbildung 23: Mortalitätsraten	43
Abbildung 24: Mortalitätsraten der MT-Gruppe	44
Abbildung 25: Mortalitätsraten der OT-Gruppe	44
Abbildung 26: Mittelwerte von $mRS_{\text{Follow-up}}$ (Langzeitoutcome)	46
Abbildung 27: Mittelwerte von delta mRS (Verlauf)	47
Abbildung 28: Vergleich der Häufigkeiten der neu aufgetretene Apoplexereignisse im Verlauf	47

### 6.3 Abkürzungsverzeichnis

AV .....	atrioventrikulärer
BCNIE .....	Blutkultur-negative infektiöse Endokarditis
BMI .....	Body Mass Index
CCI .....	Charlson Komorbiditätsindex
CRP .....	C-reaktives Protein
CT .....	Computertomographie
CVC .....	zerebrovaskuläre Komplikationen
ESC .....	European Society of Cardiology
GFR .....	glomeruläre Filtrationsrate
Hb .....	Hämoglobin
HI .....	hämorrhagischer Infarkt
IE .....	infektiöse Endokarditis
INR .....	International Normalized Ratio
MRT .....	Magnetresonanztomographie
MT .....	Gruppe der konservativen Therapie
NYHA .....	New York Heart Association
OP .....	Operation
OT .....	Gruppe der operativen Therapie
PCR .....	Polymerase-Kettenreaktion
PET-CT .....	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PH .....	parenchymatöses Hämatom
S. aureus .....	Staphylokokkus aureus
SPECT .....	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
Staph .....	Staphylokokkus
Strept. ....	Streptokokkus
TIA .....	transitorisch ischämische Attacke
TOE .....	transösophageale Echokardiographie
TTE .....	transthorakale Echokardiographie
UKR .....	Uniklinikum Regensburg
VHF .....	Vorhofflimmern

## 7 Literaturverzeichnis

### Literatur

1. Grinberg M, Solimene MC. Historical aspects of infective endocarditis. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992) 2011; 57: 228–233
2. Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis. *Circulation* 2005; 112: 69–75
3. Bannay A, Hoen B, Duval X, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis. *European heart journal* 2011; 32: 2003–2015
4. Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59: 1968–1976
5. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, et al. Epidemiological trends of infective endocarditis. *Mayo Clinic proceedings* 2010; 85: 422–426
6. Kang Duk-Hyun, Kim Yong-Jin, Kim Sung-Han, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *N Engl J Med* 2012; 366: 2466–2473
7. Lung B, Tubiana S, Klein I, et al. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging. *Stroke* 2013; 44: 3056–3062
8. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, et al. Repeat infective endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005; 41: 406–409
9. Lalani T, Chu VH, Park LP, et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA internal medicine* 2013; 173: 1495–1504
10. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. *European journal of pediatrics* 2011; 170: 1111–1127
11. Habib, G. Infective endocarditis. Switzerland: Springer, 2016
12. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Risk Factors for Infective Endocarditis. *Circulation* 2000; 102: 2842–2848
13. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *Journal of the American Dental Association (1939)* 2009; 140: 1238–1244
14. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, et al. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 33: 1365–1371
15. Que Y-A, Haefliger J-A, Piroth L, et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *The Journal of experimental medicine* 2005; 201: 1627–1635
16. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European heart journal* 2015; 36: 3075–3128
17. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades. *PloS one* 2013; 8: e82665
18. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults. *Circulation* 2015; 132: 1435–1486

19. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis. *The American journal of medicine* 1994; 96: 200–209
20. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2000; 30: 633–638
21. Frantz S, Buerke M, Horstkotte D, et al. ESC Pocket Guidelines. *Infektiöse Endokarditis*, Version 2015. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH, 2016
22. Roberts-Thomson PJ, Rischmueller M, Kwiatek RA, et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis. *Rheumatology international* 1992; 12: 61–63
23. Boils CL, Nasr SH, Walker PD, et al. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney international* 2015; 87: 1241–1249
24. El Chami S, Jibbe A, Shahouri S. Bacterial Endocarditis Presenting as Leukocytoclastic Vasculitis. *Cureus* 2017; 9: e1464
25. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century. *Archives of internal medicine* 2009; 169: 463–473
26. Haber R, Khoury R, Kechichian E, Tomb R. Splinter hemorrhages of the nails. *International journal of dermatology* 2016; 55: 1304–1310
27. Fariori JB, Silverman ME. A Consideration of the Differences between a Janeway's Lesion and an Osler's Node in Infectious Endocarditis. *Chest* 1976; 70: 239–243
28. Sethi K, Buckley J, Wolff J de. Splinter haemorrhages, Osler's nodes, Janeway lesions and Roth spots. *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)* 2013; 74: C139-42
29. Ceglowska K, Nowomiejska K, Kiszka A, et al. Bilateral Macular Roth Spots as a Manifestation of Subacute Endocarditis. *Case reports in ophthalmological medicine* 2015; 2015: 493947
30. La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PloS one* 2009; 4: e8041
31. Raoult D, Casalta JP, Richet H, et al. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *Journal of clinical microbiology* 2005; 43: 5238–5242
32. Fournier P-E, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010; 51: 131–140
33. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2010; 11: 202–219
34. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, et al. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *The Israel Medical Association journal: IMAJ* 2007; 9: 299–302
35. Incani A, Hair C, Purnell P, et al. Staphylococcus aureus bacteraemia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2013; 32: 1003–1008
36. Eudailey K, Lewey J, Hahn RT, George I. Aggressive infective endocarditis and the importance of early repeat echocardiographic imaging. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014; 147: e26-8
37. Pigretti S, Zurrú MC, Arias A, et al. Endocarditis infecciosa. *Medicina* 2017; 77: 89–94
38. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients. *Critical care medicine* 2011; 39: 1474–1481

39. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, et al. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *Journal of neurology* 2004; 251: 1220–1226
40. Okazaki S, Yoshioka D, Sakaguchi M, et al. Acute ischemic brain lesions in infective endocarditis. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2013; 35: 155–162
41. Hess A, Klein I, lung B, et al. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR. American journal of neuroradiology* 2013; 34: 1579–1584
42. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological complications of infective endocarditis. *Circulation* 2013; 127: 2272–2284
43. Schreiber S, Bueche CZ, Garz C, Braun H. Blood brain barrier breakdown as the starting point of cerebral small vessel disease? - New insights from a rat model. *Experimental & translational stroke medicine* 2013; 5: 4
44. Fiorelli M, Bastianello S, Kummer R von, et al. Hemorrhagic Transformation Within 36 Hours of a Cerebral Infarct. *Stroke* 1999; 30: 2280–2284
45. Barsic B, Dickerman S, Krajcinovic V, et al. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013; 56: 209–217
46. Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, et al. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *The Annals of thoracic surgery* 2012; 94: 489-95; discussion 496
47. Misfeld M, Girschbach F, Etz CD, et al. Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014; 147: 1837–1844
48. Selton-Suty C, Delahaye F, Tattevin P, et al. Symptomatic and Asymptomatic Neurological Complications of Infective Endocarditis. *PloS one* 2016; 11: e0158522
49. Wilbring M, Irmscher L, Alexiou K, et al. The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2014; 18: 740–747
50. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1999; 15: 816-22; discussion 822-3
51. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies. *Journal of chronic diseases* 1987; 40: 373–383
52. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604–607
53. Thuny F, Avierinos J-F, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis. *European heart journal* 2007; 28: 1155–1161
54. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006; 37: 2094–2099
55. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation* 2006; 114
56. Duval X, lung B, Klein I, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Annals of internal medicine* 2010; 152: 497-504, W175
57. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe. *Heart (British Cardiac Society)* 2005; 91: 571–575

## Literaturverzeichnis

58. Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *European heart journal* 2014; 35: 1195–1204
59. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1995; 110: 1745–1755
60. Oh THT, Wang TKM, Pemberton JA, Raudkivi PJ. Early or late surgery for endocarditis with neurological complications. *Asian cardiovascular & thoracic annals* 2016; 24: 435–440

## **Danksagung**

Mein Dank für die freundliche Überlassung des interessanten Themas sowie die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung und Korrektur meiner Dissertationsarbeit geht an meinen Doktorvater PD Dr. K. Debl, meinen Betreuer Dr. C. Schach sowie Prof. Dr. D. Camboni.

Ebenfalls danken möchte ich den Kollegen aus der Kardiologie, Herzchirurgie, Radiologie, Infektiologie sowie der Neurologie für die zuverlässige Zusammenarbeit.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meinem Bruder Tobias und meiner Oma Elisabeth bin ich sehr dankbar für die liebevolle Unterstützung, die mir diese Arbeit und mein gesamtes Studium möglich gemacht hat.

# Curriculum Vitae

Michael Spindler

geboren am 10.05.1995 in Passau

## Studium:

05/2020	III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2019 – 2020	Praktisches Jahr
04/2019	II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2017 – 2020	Promotion Arbeitsgruppe PD Dr. Debl / Dr. Schach, Kardiologie, Universitätsklinikum Regensburg
2015 – 2020	Humanmedizin an der Universität Regensburg, klinischer Teil
08/2015	I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2013 – 2015	Humanmedizin an der Universität Regensburg, vorklinischer Teil

## Schulbildung:

06/2013	Allgemeine Hochschulreife
2005 – 2013	Gymnasium Waldkirchen
2001 – 2005	Grundschule Holzfrejung

## Praxiserfahrung:

01/2020 – 04/2020	Praktisches Jahr Dermatologie, Universitätsklinikum Regensburg
11/2019 – 12/2019	Praktisches Jahr Chirurgie, Tygerberg Hospital in Kapstadt, Stellenbosch Universität, Südafrika
09/2019 – 10/2019	Praktisches Jahr Chirurgie, University Teaching Hospital in Lusaka, Sambia
05/2019 – 09/2019	Praktisches Jahr Innere Medizin, Caritaskrankenhaus St. Josef, Regensburg
10/2018 – 11/2018	Famulatur Röntgendiagnostik, Uniklinikum Regensburg
05/2018 – 09/2018	MRT- Aufklärung- und Vorbereitung, Radiologiepraxis Dr. Neumaier, Regensburg
02/2018 – 03/2018	Famulatur Augenheilkunde, Uniklinikum Regensburg
02/2017 – 03/2017	Famulatur Psychiatrie, Bezirksklinikum Regensburg
03/2016 – 04/2016	Famulatur Allgemeinmedizin, Hausarztpraxis „Gesund im Baronhof“, Waldkirchen
02/2016 – 03/2016	Famulatur Unfallchirurgie, Krankenhaus Frejung