

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -

PRÄVALENZ DER TIEFEN BEINVENENTHROMBOSE BEI
PATIENTEN MIT WAHRSCHEINLICHER PARADOXER EMBOLIE
IM VERGLEICH ZU PATIENTEN MIT ANDERER
INSULTÄTIOLOGIE

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Schomacher, Guido
aus Beckum
2007

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt
1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Schaefer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. W. Droste
Tag der mündlichen Prüfung: 22.01.2007

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein -
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Schaefer
Koreferent: Prof. Dr. med. D. W. Droste**

Zusammenfassung

Schomacher, Guido

PRÄVALENZ DER TIEFEN BEINVENENTHROMBOSE BEI PATIENTEN MIT WAHRSCHEINLICHER PARADOXER EMBOLIE IM VERGLEICH ZU PATIENTEN MIT ANDERER INSULTÄTIOLOGIE

Paradoxe Embolien von thrombotischem Material, ausgehend von einer tiefen Beinvenenthrombose (TBVT) über einen kardialen Rechts-Links-Shunt (RLS), können Ursache zerebraler Insulte sein.

Diese Studie untersucht die Prävalenz von klinischen Symptomen und Zeichen der TBVT, sowie die prädisponierenden Faktoren (Thrombophilien), die D-Dimere und die Insultätiologie bei 110 Patienten mit akutem ischämischen Insult.

Bei zwei Patienten konnte durch sonographische Untersuchungen eine TBVT nachgewiesen werden, beide zeigten keine klinischen Symptome bzw. Zeichen, ihre D-Dimer-Spiegel waren normwertig und es bestanden keine Gerinnungsstörungen, ausgenommen erhöhte Homocystein-Werte; eine paradox-embolische Insultätiologie konnte ausgeschlossen werden. Bei acht Patienten mit wahrscheinlicher paradoxer Embolie konnten sowohl sonographisch als auch durch die klinische Untersuchung keine Symptome oder Zeichen einer TBVT festgestellt werden. Beinpareesen konnten bei keinem Patienten beobachtet werden. 73 % der untersuchten Patienten wurden mit Heparin i.v. oder oraler Antikoagulation behandelt. Bei 4 % konnten erhöhte D-Dimer-Spiegel beobachtet werden.

Nach unseren Ergebnissen ist eine TBVT bei Insultpatienten mit effektiver Antikoagulation selten. Klinische Zeichen sowie auch die D-Dimer-Bestimmung können irreführend sein, bei Verdacht auf eine TBVT sollte immer eine weiterführende Diagnostik durchgeführt werden. Unter den oben genannten Bedingungen ist die routinemäßige Suche nach einer TBVT als Ursprung für eine paradoxe Embolie nicht sinnvoll. Die TBVT der beiden Patienten in unserem Studienkollektiv hat sich wahrscheinlich nach dem Insult durch die Immobilisation entwickelt.

Tag der mündlichen Prüfung: 22.01.2007

Meiner Frau Yvonne sowie meinen Eltern Gerti und August Schomacher
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Verzeichnis häufig verwendeter Abkürzungen.....	IV
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2 GRUNDLAGEN.....	4
2.1 Ischämische Insulte	4
2.1.1 Definition.....	4
2.1.2 Ätiopathogenese.....	4
2.1.3 Pathophysiologie.....	5
2.1.4 Klinik	6
2.1.5 Symptomatik	6
2.1.6 Verlauf	7
2.1.7 Diagnose.....	8
2.1.8 Therapie.....	8
2.2 Paradoxe Embolie.....	9
2.2.1 Definition und Diagnose.....	9
2.2.2 Kardiale und extrakardiale Shunts.....	10
2.2.2.1 Kardiale Shunts.....	10
2.2.2.2 Septumbildung im Vorhof.....	10
2.2.2.3 Anomalien des Vorhofseptums	12
2.2.3 Extrakardiale Shunts.....	13
2.2.4 Klinische Bedeutung	14
2.3 Tiefe Beinvenenthrombose.....	17
2.3.1 Vorkommen und Lokalisation	17
2.3.2 Pathogenese.....	17
2.3.3 Prädisponierende Faktoren	18
2.3.4 Klinik	21
2.3.5 Diagnostik	22
2.3.6 Therapie.....	23

3	METHODIK	27
3.1	Untersuchungskollektiv	27
3.2	Standardisierte Erhebung mittels Datenerhebungsbogen	27
3.3	Untersuchungsverfahren	27
3.3.1	Befunderhebung und klinische Untersuchung	28
3.3.2	Langzeit-EKG	32
3.3.3	Beinvenensonographie	32
3.3.4	Ultraschall der hirnversorgenden Arterien	33
3.3.5	Transösophageale Echokardiographie (TEE)	34
3.3.6	Laborparameter	35
3.3.7	Bildgebende Verfahren	36
3.3.8	Bestimmung der Insultätiologie	37
4	ERGEBNISSE	38
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	38
4.2	Untersuchungsergebnisse	38
4.2.1	Ergebnisse der Befunderhebung und klinischen Untersuchung	38
4.2.2	Ergebnisse der Langzeit-EKG	45
4.2.3	Ergebnisse der Beinvenensonographie	45
4.2.4	Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Arterien ..	45
4.2.5	Ergebnisse der TEE	46
4.2.6	Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen	46
4.2.7	Ergebnisse der zerebralen Bildgebung	49
4.2.8	Bestimmung der wahrscheinlichen Insultätiologie	49
5	KASUISTIKEN	51
5.1	Patienten mit nachgewiesener Thrombose	51
5.2	Patienten mit wahrscheinlicher paradoxer Embolie	52
6	DISKUSSION	55
7	ZUSAMMENFASSUNG	60

8	LITERATURVERZEICHNIS	63
9	ANHANG	74
11	DANKSAGUNG	78

Verzeichnis häufig verwendeter Abkürzungen

A. = Arteria(e)

ACA = Arteria(e) cerebri anterior(es)

ACC = Arteria(e) carotis communis/communes

ACE = Arteria(e) caroti(de)s externa(e)

ACI = Arteria(e) caroti(de)s interna(e)

ACM = Arteria(e) cerebri media(e)

ACP = Arteria(e) cerebri posterior(es)

ASD = Vorhofseptumdefekt (atrial septal defect)

BMI = Body-Mass-Index

CT = Computertomographie

i.v. = intravenös

KM = Kontrastmittel

MRT = Magnetresonanztomographie

OFO = offenes Foramen ovale

RLS = Rechts-Links-Shunt

s.c. = subkutan

SD = Standardabweichung

TBVT = tiefe Beinvenenthrombose

TEE = Transösophageale Echokardiographie (transesophageal echocardiography)

V. = Vena(e)

1 Einleitung und Fragestellung

Insulte stehen nach koronarer Herzkrankheit und Malignomen an dritter Stelle der Todesursachenstatistik in den westlichen Industrienationen. In Deutschland erleiden ca. 150 000 Menschen pro Jahr erstmals einen Insult, ca. 15 bis 20 % der Patienten überleben die ersten vier Wochen nach dem Insult nicht. Die Lebenszeit-Prävalenz liegt bei ca. 15 % und steigt nach dem sechzigsten Lebensjahr weiter an. Ischämische Insulte sind mit ca. 80 % die häufigste Ursache für die Entstehung eines Hirninfarktes. Als Folge des Insults benötigen ein Drittel der überlebenden Insultpatienten eine dauerhafte Pflege, ein Drittel muss Einschränkungen hinnehmen und das letzte Drittel kann so weiter leben wie vor dem Insult. Hierdurch kommt es zu einer enormen Kostenbelastung des Gesundheitssystems, was den Schlaganfall zur einer der teuersten Krankheitsgruppen überhaupt macht (Poeck & Hacke 2001; Herold 2003).

Eine mögliche Ursache für einen ischämischen Insult ist die paradoxe Embolisation von thrombotischem Gewebe aus den tiefen Becken- oder Beinvenen über einen kardialen oder extrakardialen Rechts-Links-Shunt mit Fortleitung in die hirnversorgenden Arterien (Carolei et al 1993; Bogousslavsky et al 1996; De Castro et al 2000; Droste et al 2002). Dieser Pathomechanismus tritt vor allem bei jüngeren Patienten auf, da andere Insultursachen bei ihnen seltener sind (Cabanel et al 1993; Di Tullio et al 1992). Bis heute ist die Diagnose „paradoxe Embolie“ eine Ausschlussdiagnose, die dann gestellt wird, wenn ein Rechts-Links-Shunt sowie ein embolisches Infarktmuster in der Bildgebung vorhanden sind und keine Anhaltspunkte für eine andere Insultätiologie gefunden werden. Die genaue Häufigkeit der paradoxen Embolie als Insultursache ist bis heute unbekannt, möglicherweise ist sie höher als momentan angenommen (Droste et al 2002). Zur möglichst genauen Bestimmung der Insultätiologie werden bei allen Studienteilnehmern standardisierte Untersuchungen durchgeführt; von den Ergebnissen lässt sich zumeist ableiten, ob es sich um eine arterio-arterielle, mikroangiopathische,

kardio-embolische, paradox-embolische oder auch um eine ungeklärte Genese handelt.

Eine tiefe Beinvenenthrombose (TBVT) kann auch sekundär durch die Immobilisation nach einem Insult entstehen, in diesem Fall kann sie für die Entstehung der Ischämie durch ein mögliches thromboembolisches Ereignis nicht verantwortlich gemacht werden. Die Prävalenz von TBVT wird bei Patienten mit ischämischem Insult in der Literatur von 0,5 % bis 22 % angegeben (Counsell, Sandercock 2000; Gregory, Kuhlenmeier 2003). Stöllberger zeigte 1993 eine hohe Prävalenz von TBVT bei Patienten mit wahrscheinlicher paradoxer Embolie, vor allem, wenn die Phlebographie kurz nach dem Insult durchgeführt wurde. In der vorliegenden Arbeit wollen wir bei akuten Insultpatienten sonographisch TBVT suchen, die Grinnungsparameter bestimmen und diese in Relation zur Insultgenese stellen.

Die Treffsicherheit der klinischen Symptome und Zeichen einer TBVT ist in der Literatur mit 50 % angegeben und somit nicht verlässlich (Herold 2003), zudem zeigen bis zu 80 % der Thrombosen in den tiefen Beinvenen einen klinisch stummen Verlauf (Lethen et al 1997). Durch standardisierte Tests zur Diagnosesicherung einer TBVT wollen wir die Zuverlässigkeit der Symptome und Zeichen der TBVT in unserem Patientenkollektiv bestimmen.

TBVT können auch auf der Grundlage einer angeborenen oder erworbenen Blutgerinnungsstörung (Thrombophilie) entstehen, in deren weiteren Verlauf es zu paradoxen Embolien kommen kann. Durch ein routinemäßig durchgeführtes Thrombophilie-Screening wollen wir die Häufigkeit dieser Erkrankungen in unserem Patientenkollektiv bestimmen und herausfinden, ob bei diesen Patienten paradoxe Embolien gehäuft auftreten.

D-Dimere zeigen als Fibrinabbauprodukte bei der TBVT-Diagnostik eine hohe Sensitivität, aber nur eine geringe Spezifität (Akman et al 2004; Roussi et al 1999). Möglicherweise kommt die Erhöhung des D-Dimer-Spiegels bei Insultpatienten auch durch die arterielle Thrombose während des akuten Insultes zustande (Kelly et al 2003). Durch die frühzeitige Bestimmung des D-

Dimer-Spiegels und durch die Korrelation dieser Werte mit den anderen Untersuchungsbefunden soll die Bedeutung der D-Dimer-Diagnostik bei Insult-Patienten bestimmt werden.

In dieser Studie soll die Prävalenz der tiefen Beinvenenthrombosen, das Vorhandensein von klinischen Symptomen und Zeichen der TBVT, die Prävalenz von Thrombophilien und die Entwicklung der D-Dimere bei Patienten mit unselektivem ischämischem Insult untersucht werden. Es werden Patienten sowohl mit, als auch ohne Verdacht auf wahrscheinliche paradoxe Embolie untersucht.

Sollte bei Patienten mit paradoxer Embolie ein vermehrter Nachweis von Thrombosen gelingen, muss es auch eine therapeutische Konsequenz für den klinischen Alltag geben. Zwar wird es sich vor allem bei den jüngeren Patienten meistens um die Erstdiagnose eines offenen Foramen ovale (OFO) handeln, so dass es für vorbeugende Maßnahmen bis zu diesem Zeitpunkt keinen Anlass gegeben hat. Jedoch sollte im Anschluss an die akute Behandlung ein Screening auf Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse durchgeführt werden. Ggf. müssen weitere therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden, wie z.B. der Verschluss des OFO oder eine Antikoagulation, um das Risiko erneuter paradoxer Embolien möglichst gering zu halten.

2 Grundlagen

2.1 Ischämische Insulte

2.1.1 Definition

Ein ischämischer Insult (Schlaganfall) entsteht nach arteriellen Durchblutungsstörungen des Gehirns, dadurch kommt es zur Minderperfusion des abhängigen Hirnareals, was die Ausbildung einer akuten neurologischen Fokalsymptomatik zur Folge hat. Der Begriff „Insult“ wird klinisch verwendet; sobald durch bildgebende Verfahren oder durch Autopsien ischämische Nekrosen des Hirngewebes sichtbar gemacht werden, spricht man von einem ischämischen Infarkt (Ringelstein 1999).

2.1.2 Ätiopathogenese

Der ischämische Insult ist neben Kopfschmerzen, Restless-legs-Syndrom und Schlafapnoe-Syndromen eine der häufigsten neurologischen Krankheiten (Ringelstein 1999). Heute wird die Einteilung nach Pathogenese und bildgebender Diagnostik vorgenommen.

Ätiologisch von Bedeutung sind folgende Erkrankungen:

1. Artherosklerose: Unterschreitet der Blutfluss durch artherosklerotische Veränderungen eine kritische Grenze, kommt es zunächst zu Funktionsstörungen und später zum Infarkt. Die arterielle Hypertonie ist der häufigste Risikofaktor für dieses Krankheitsbild.
2. Embolien können kardiogene Ursachen haben, z.B. durch embolisierende Herzerkrankungen wie angeborene und erworbene Klappenfehler, chronisches Vorhofflimmern und paradoxe Hirnarterienembolien über einen Rechts-Links-Shunt. Sie können aber auch arterio-arteriell durch Ablösung von atheromatösen Plaques, oft aus der Karotisbifurkation oder der Aorta bedingt sein.

3. Dissektionen bilden sich durch Einblutungen in die Gefäßwand und führen dadurch zu Stenosen bis hin zum Verschluss. Sie können einen traumatischen Ursprung haben, aber auch durch eine angeborene Gewebeschwäche entstehen, z.B. durch fibromuskuläre Dysplasie oder das Marfan-Syndrom.
4. Koagulopathien entstehen, wenn eine erhöhte Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen gegeben ist, dies kann zur Bildung von Thrombosen führen, welche cerebrale Gefäßverschlüsse verursachen können.
5. Entzündliche sowie immunologische Gefäßerkrankungen können ebenfalls Ursache eines ischämischen Insultes sein, durch bakteriell oder viral ausgelöste Arteriitiden kann es zu Gefäßverschlüssen kommen, auch sekundäre Vaskulitiden durch immunologisch bedingte Gefäßentzündungen (Systemischer Lupus, Arteriitis temporalis) können eine Ischämie zur Folge haben.

(Ringelstein 1999; Poeck & Hacke 2001)

2.1.3 Pathophysiologie

Pathophysiologisch muß unterschieden werden, ob eine intrakranielle Mikroangiopathie, eine Makroangiopathie der großen basalen intrakraniellen oder extrakraniellen Hirnarterien oder eine embolisierende Herzerkrankung Ursache für den Insult ist. Die extrakranielle Makroangiopathie kommt am häufigsten vor, meistens sind hier Stenosen/Verschlüsse in der ACI nachweisbar, bei intaktem Circulus arteriosus Willisii sind Stenosen < 70 % meistens symptomlos. Mikroangiopathien zeigen in der Computertomographie (CT) und in der Magnetresonanztomographie (MRT) lakunäre Infarkte und subkortikale atherosklerotische Enzephalopathien (M. Binswanger), während beim Infarktmuster der Makroangiopathie Endstrom- und Grenzzoneninfarkte von Territorialinfarkten unterschieden werden. Endstrom- und Grenzzoneninfarkte haben eine hämodynamische Ursache, durch Stenosen oder Verschlüsse der extrakraniellen Gefäße oder der intrakraniellen großen

Arterien. Endstrominfarkte bilden sich im distalen Versorgungsgebiet, Grenzzoneninfarkte zwischen den Versorgungsgebieten von zwei oder drei großen Gefäßen (Poeck & Hacke 2001). Ein spezielles Infarktmuster entsteht bei embolischen Infarkten, hier zeigt die bildgebende Diagnostik typische kortikal liegende dreieckige Läsionen oder Territorialinfarkte, die das Versorgungsgebiet einer Hirnarterie charakterisieren. In der diffusionsgewichteten MRT können Diffusionsstörungen bereits in der Frühphase nach Eintreten des Insultes nachgewiesen werden (Kidwell et al 1999, Barber et al 1999, Lansberg et al 2000, Ringelstein et al 1989).

2.1.4 Klinik

Der Insult wird klinisch in verschiedene Schweregrade eingeteilt:

1. Flüchtiger Insult (transient ischemic attack; TIA): Die fokale neurologische Symptomatik muß nach spätestens 24 Stunden vollständig zurückgebildet sein. Bei den meisten Patienten sind die Symptome weniger als 30 Minuten vorhanden.
2. Beim prolongierten reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (PRIND) sind die Symptome länger als 24 Stunden nachweisbar, klingen aber nach wenigen Tagen ab (Delank, Gehlen 2003).
3. Progredienter Insult: Zunehmende Verstärkung der klinischen Ausfälle, es kann auch zu zwischenzeitlichen Rückbildungen der Symptome kommen.
4. Vollendeter Schlaganfall: Die neurologischen Ausfälle bestehen länger als 24 Stunden mit etwa gleich bleibender oder nur leicht abnehmender Schwere.

(Ringelstein 1999; Poeck & Hacke 2001)

2.1.5 Symptomatik

Die Symptomatik eines hemisphärischen Infarktes hängt von der Lokalisation des ischämischen Gewebes ab, die Größe bestimmt die Schwere der Ausfälle und die Reversibilität. Durch das Vorhandensein kortikaler

Symptome kann beim akuten Insult zwischen Karotis- oder vertebrobasilären Stromgebiet unterschieden werden. Bei Infarkten der linken Hirnhälfte im Versorgungsgebiet der A. cerebri media (ACM) kommt es oft zur Ausbildung von kontralateralen motorischen, sensiblen oder sensomotorischen Ausfällen, zu Aphasien (Broca-, Wernicke-, globale Aphasie), zu einer Apraxie. Rechtshirnige Infarkte mit Kortexbeteiligung führen in der Akutphase neben kontralateralen motorischen, sensiblen oder sensomotorischen Ausfällen oft zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Hemineglect nach links. Bei Insulten im vertebrobasilären Stromgebiet werden Paresen, Sensibilitätsstörungen, Dysarthrie, Schluckstörungen, Doppelbilder und Nystagmus beobachtet (Ringelstein 1999).

2.1.6 Verlauf

Der Verlauf eines ischämischen Hirninfarktes wird ebenfalls von der Größe und Lokalisation der Durchblutungsstörung bestimmt. Bei flüchtigen Insulten und auch beim PRIND kommt es definitionsgemäß zu einer folgenlosen Ausheilung. Progrediente Schlaganfälle haben eine ungünstige Prognose. Lakunen, die durch eine Mikroangiopathie bedingt sind, haben nur selten eine bleibende ausgedehnte Parese zur Folge. Grenzzoneninfarkte und Infarkte des Marklagers haben ebenfalls oft eine relativ günstige Rückbildungsprognose. Besonders ungünstige Prognosen haben Territorialinfarkte der linken Hirnhälfte, bei denen ein großer Ast der ACM oder sie selbst verschlossen ist. Nach embolischen Verschlüssen wird nicht selten eine spontane Thrombolyse beobachtet, die zur Gefäßrekanalisation führt, jedoch wird die Infarktprognose dadurch oft nicht verbessert. Der Erfolg der Behandlung (Erhalt der Selbstständigkeit und Lebensqualität) hängt in einem hohen Maße von der sorgfältigen internistischen Therapie der Begleiterkrankungen ab. Früh einsetzende krankengymnastische Therapie, eine Anschlussheilbehandlung und spezielle logopädische Therapien erzielen erheblich bessere Ergebnisse, als dies unter Spontanverlauf der Fall ist (Ringelstein 1999).

2.1.7 Diagnose

Leitsymptom des ischämischen Insults ist ein akut einsetzendes, fokales neurologisches Defizit, welches durch klinische Untersuchungen genauer lokalisiert werden kann. Da die klinische Differenzierung zwischen Ischämie und Blutung sehr schwierig ist, wird die Diagnose heute frühzeitig durch eine CT gesichert. Um den neuroangiologischen Gefäßstatus zu erheben, werden die Gefäße der Karotisstrombahn, die basalen Hirnarterien und ihre Hauptäste durch Dopplersonographie und Farbduplexsonographie untersucht. Direkte Emboliequellen des Herzens und auch Rechts-Links-Shunts als möglicher Weg für paradoxe Embolien können mit der transösophagealen Echokardiographie nachgewiesen werden.

2.1.8 Therapie

Die Akuttherapie des Hirninfarktes hat in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht. Die Allgemeinmaßnahmen der Therapie sollen die Vitalfunktionen der Patienten erhalten und ggf. verbessern, hierzu gehört vor allem die Aufrechterhaltung eines hochnormalen Blutdrucks, um den Perfusionsdruck und damit die Mikrozirkulation in den Randzonen des Infarkts zu erhalten, damit es nicht zu einer Ausbreitung des nekrotischen Gewebes kommt. Blutzucker und Körpertemperatur sollten im Normbereich liegen. Bei gesichertem ischämischen Insult senkt der frühzeitige Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure die Reinsultrate. Eine Revaskularisierungstherapie kann durchgeführt werden, wenn der Insultbeginn weniger als drei Stunden zurück liegt, dabei wird versucht, mit Hilfe von Fibrinolytika den Blutfluss wiederherzustellen. Aufgrund des hohen Blutungsrisikos muss eine strenge Indikationsstellung erfolgen. Eine Antikoagulation mit Heparin nach kardio-embolischen Hirninsulten verhindert das Auftreten früher Rezidivinsulte, diese kann auch bei frischen Infarkten in therapeutischer Dosis ohne erhöhtes Blutungsrisiko angewendet werden. Anschließend an die Heparintherapie werden Cumarine für einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten zur Thromboembolieprophylaxe gegeben. Ein

massives Hirnödem mit Einklemmungserscheinungen wird zunächst konservativ mit Osmotherapie und Oberkörperhochlagerung behandelt, sollte dies nicht genügen, müssen eine Ventrikeldrainage oder eine Dekompressionskraniotomie durchgeführt werden. Die Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls wird vor allem durch die konsequente Ausschaltung und Behandlung aller Risikofaktoren für Atherosklerose erreicht (Ringelstein 1999; Herold 2003).

2.2 Paradoxe Embolie

2.2.1 Definition und Diagnose

Paradoxe Embolien entstehen durch das Einschwemmen von thrombotischem Material aus dem venösen System in den arteriellen Kreislauf. Damit dies überhaupt möglich ist, muss als Grundvoraussetzung für eine paradoxe Embolie ein kardialer oder nicht-kardialer Rechts-Links-Shunt bestehen. Durch diese Kurzschluss-Verbindung zwischen venösem und arteriellem System kann es zum Übertritt von Blutgerinnseln kommen, die dann zu thromboembolischen Insulten oder zu arteriellen Gefäßverschlüssen führen können. Bis heute ist die paradoxe Embolie eine Ausschluss-Diagnose, sie wird dann gestellt, wenn andere Insultätiologien weitgehend ausgeschlossen werden können und bestimmte Faktoren auf einen möglichen paradox-embolischen Ursprung hinweisen. Hierzu gehören das Vorhandensein eines RLS (meistens ein persistierendes Foramen ovale) sowie ein embolisches Infarktmuster in der zerebralen Bildgebung (Droste et al 2002). Auffällig ist, dass bei jungen Insultpatienten ein bedeutend höheres Vorkommen von kardialen RLS gegeben ist als bei älteren Patienten (Cabanel et al 1993; Di Tullio et al 1992). Eine Erklärung dafür ist, dass andere Insultursachen bei jüngeren Patienten sehr viel seltener sind (Droste et al 2002).

2.2.2 Kardiale und extrakardiale Shunts

Man unterscheidet kardiale und extrakardiale Shunts, bei beiden Formen kommt es zu Shunt-Volumen zwischen venösem und arteriellem System, je nach Druckverhältnis entsteht ein Rechts-Links- oder ein Links-Rechts-Shunt.

2.2.2.1 Kardiale Shunts

Im Herz kommt es durch die Druckverhältnisse viel häufiger zu Links-Rechts-Shunts, durch Volumenbelastungen und die daraus resultierende Rechtsherzhypertrophie kann es jedoch zur Shuntumkehr kommen (Eisenmenger-Reaktion), auch durch kurzfristige intrathorakale Druckerhöhungen (z.B. Valsalvamanöver) ist eine Shuntumkehr möglich. Im täglichen Leben treten diese kurzfristigen intrathorakalen Druckerhöhungen z.B. beim Husten, Stuhlgang oder bei sportlichen Belastungen auf, durch eine gründliche Anamnese kann bei bestehen einer Druckerhöhung, der Verdacht auf eine paradoxe Embolie gestellt werden. Bei den kardialen Shunts ist die häufigste Form das OFO, es kommt mit einer Prävalenz von etwa 27 % vor (Hagen et al 1984). Zu den kardialen Links-Rechts-Shunts zählt man den Vorhofseptumdefekt (ASD) (10 % aller angeborenen Herzfehler), den Ventrikelseptumdefekt (VSD) (20 % aller angeborenen Herzfehler) sowie den persistierenden Ductus arteriosus Botalli (10 % aller angeborenen Herzfehler). Zu den Rechts-Links-Shunts gehören die Fallot'sche Tetralogie (14 % aller angeborenen Herzfehler) sowie die Transposition der großen Arterien (5 % aller angeborenen Herzfehler) (Herold 2003).

2.2.2.2 Septumbildung im Vorhof

Die Häufung der offenen Foramen ovale kommt durch die embryologische Entwicklung und den pränatal-physiologischen Blutfluss zustande. Um dies zu verdeutlichen, wird hier kurz die Entwicklung des kardialen Septums beschrieben. Das Septum primum wächst sichelförmig vom Dach des Vorhofs auf den Atrioventrikularkanal herab (siehe Abbildung 1). Die ursprüngliche Öffnung zwischen rechtem und linkem Vorhof das Ostium

primum wird vom Septum primum verschlossen. Vor dem vollständigen Verschluss des Ostium primum reißt das Septum primum im oberen Teil ein und bildet das Ostium secundum. Das Septum secundum bildet sich auch aus dem Vorhofdach und verdeckt rechts vom Septum primum das Ostium secundum. Dadurch, dass es nicht ganz bis zur Atrioventrikularebene wächst, bleibt am Unterrand eine Öffnung bestehen, die das Foramen ovale bildet. Die Blutversorgung des großen Kreislaufs bleibt weiterhin bestehen, da der Blutstrom jetzt durch das Ostium secundum und durch das Foramen ovale in den linken Vorhof gelangt. Nach der Geburt wird der Druck im linken Vorhof durch den einsetzenden Lungenkreislauf erhöht, dadurch wird das Septum primum gegen das Septum secundum gepresst und verschließt das Foramen ovale. Der rechte und linke Vorhof sind dann voneinander getrennt (Langman 1989).

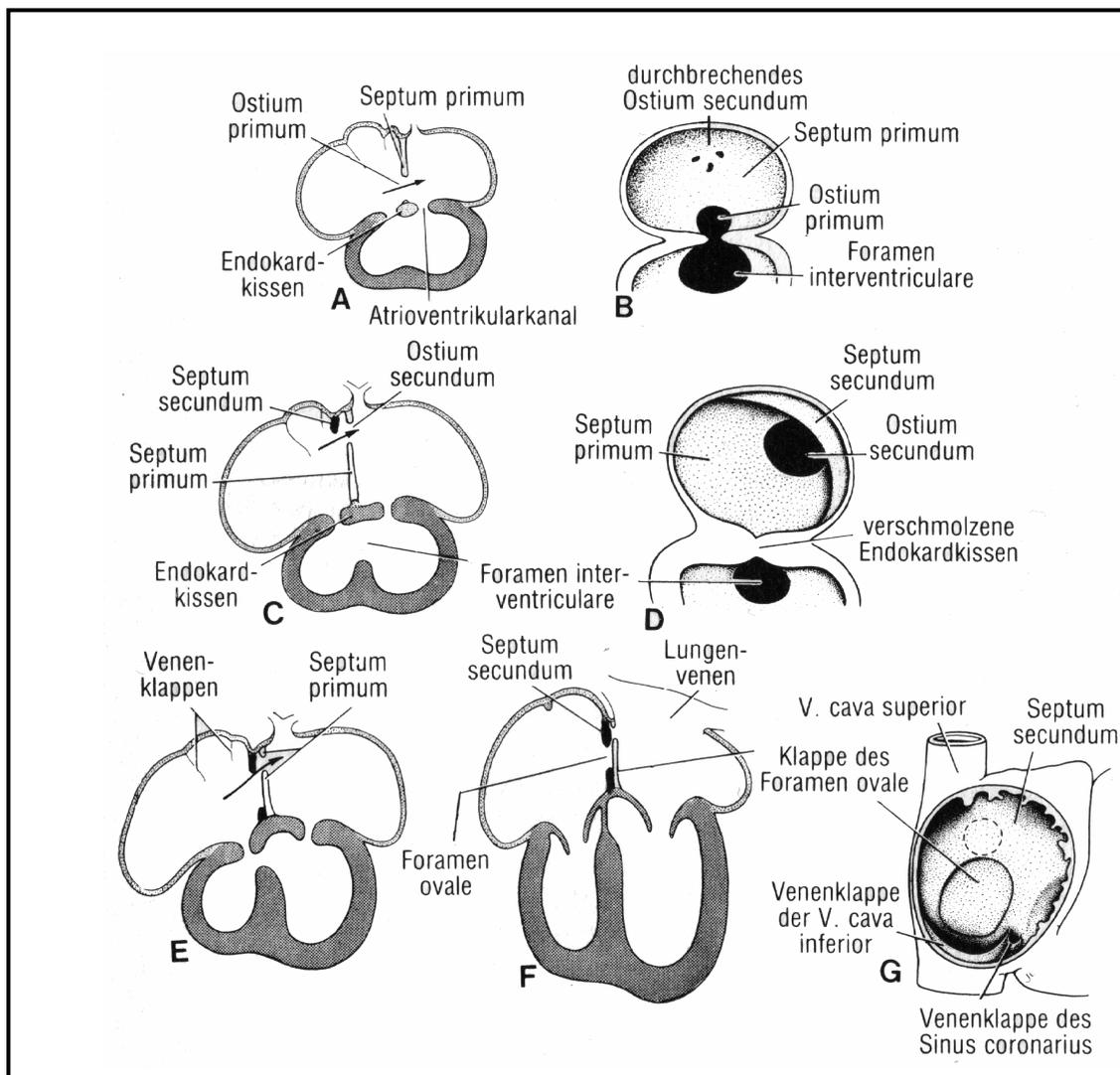


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Septen im Vorhof in verschiedenen Entwicklungsstadien

A: mit 6 mm (etwa 30 Tage). B: wie A, in der Ansicht von rechts. C: mit 9 mm (etwa 33 Tage). D: wie C, in der Ansicht von rechts. E: mit 14 mm (etwa 37 Tage). F: beim Neugeborenen.

G: Ansicht des Vorhofseptums von rechts beim Neugeborenen. Die Pfeile zeigen den Blutstrom aus dem rechten in den linken Vorhof an (aus Langman 1989).

2.2.2.3 Anomalien des Vorhofseptums

Normalerweise verschmilzt das Septum primum mit dem Septum secundum komplett, so dass es keine Verbindung zwischen dem rechten und linken Vorhof gibt. Jedoch kann bei etwa 27 % aller Herzen das Foramen ovale sondiert werden (Hagen et al 1984), unter dieses muss man die spontan-

offenen von den ventil-offenen Foramen ovale unterscheiden, bei letzteren kommt es nur unter bestimmten Druckverhältnissen zur Öffnung, wie z.B. beim Valsalvamanöver oder beim Husten. Außerdem kann noch zwischen einem Ostium-primum-Defekt und einem Ostium-secundum-Defekt unterschieden werden. Der Ostium-primum-Defekt ist im unteren Teil des Vorhofseptums lokalisiert und ist mit Missbildungen im Artioventrikularkanal verbunden, dies führt zu erschwerten Bedingungen bei der Korrektur. Der Ostium-secundum-Defekt liegt im oberen und mittleren Abschnitt des Vorhofseptums. Er hat einen größeren Durchmesser, wodurch es zu einem großen Shuntvolumen zwischen den beiden Vorhöfen kommt. Dieser Defekt entsteht entweder durch eine verstärkte Resorption des Septum primum oder durch eine Unterentwicklung des Septum secundum. Die operative Korrektur ist gut möglich (Langman 1989).

2.2.3 Extrakardiale Shunts

Durch die kontrastverstärkte Transkranielle Dopplersonographie (TCD) wurde nachgewiesen, dass das Shuntvolumen eines nichtkardialen Shunts durchaus die Größenordnung eines Vorhofseptumdefektes haben kann. In der Literatur ist beschrieben, dass ca. 11 % aller Shunts extrakardiale Shunts sind, davon sollen die meisten intrapulmonale Shunts sein (Droste et al 1999). Die Bedeutung dieser extrakardialen Shunts für paradoxe Embolien durch thrombotisches Material, aber auch für die paradoxe Luftembolien und paradoxe Embolien von Bakterien mit zerebraler Abszessbildung, gilt als gesichert (Marquez et al 1981; Yeung et al 1995; Kimura et al 1999; Natarajan et al 2000; Wingen & Günther 2001). Möglich sind auch embolische Infarkte über pulmonale Shunts, die von thrombosierte Lungenvenen bei Lungenerkrankungen ausgehen (Nichtweiss et al 1995). Dieser Pathomechanismus wird auch als Erklärung für die Häufung zerebraler Insulte bei Infekten der Atmungsorgane diskutiert (Cook et al 1998). Ein gleichzeitiges Vorhandensein kardialer und extrakardialer Shunts wurde von Guffi beschrieben (Guffi et al 1996).

2.2.4 Klinische Bedeutung

Durch technische Verbesserungen und neue Erkenntnisse hat man dem Zusammenhang zwischen RLS und ischämischen neurologischen Ereignissen in Form von flüchtigen Insulten bis zu dauerhaften neurologischen Defiziten in den letzten Jahrzehnten mehr Bedeutung zukommen lassen. Es besteht die Gefahr für Patienten mit spontan- oder ventil-offenem RLS und einer tiefen Becken- oder Beinvenenthrombosen, einen embolischen Hirninfarkt über den Mechanismus der paradoxen Embolie zu erleiden.

Bei einem zeitgleich bestehenden RLS und einer klinisch manifesten oder klinisch stummen Lungenembolie kommt es zu einer Verstärkung des Rechts-Links-Shunts. Durch die Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes in der Lunge steigt auch der Druck im rechten Vorhof, wodurch sich das Shuntvolumen vergrößert. Mit steigendem Shuntvolumen steigt auch die Wahrscheinlichkeit, dass ein Embolus ins linke Herz gespült wird und es zur Embolisation ins arterielle System kommt (Konstantinides et al 1998).

Während neurochirurgischer Operationen in sitzender Position, wie sie z.B. bei Kleinhirntumoren durchgeführt werden, ist das Risiko für das Eintreten von Luft in das venöse System erhöht. Bei gleichzeitig bestehendem RLS kann es zur Luftembolie in das arterielle System kommen, welche je nach Größe einen letalen Ausgang haben kann. Über denselben Pathomechanismus begeben sich Taucher mit bestehendem RLS in Gefahr, wenn sie aus größeren Tiefen zu schnell auftauchen. Durch den hohen Wasserdruck in der Tiefe erhöht sich der Anteil an gelöstem Stickstoff im Blut; kommt es nun zum schnellen Auftauchen, bilden sich Stickstoffgasbläschen im Gewebe und im Blut, diese Gasembolien können über einen RLS in die hirnversorgenden Arterien übertreten und in den Versorgungsgebieten eine Ischämie verursachen (Silbernagel 2003).

Durch Vergleiche von Echokardiographiebefunden (transthorakale oder transösophageale) von Insultpatienten und von gesunden Kontrollgruppen, hat man herausgefunden, dass bei den Insultpatienten die Prävalenz eines OFO

signifikant erhöht war (Webster et al 1988, Lechat et al 1988). Daraus hat man geschlossen, dass ein OFO bei embolischen Ereignissen eine größere Rolle spielt, als bis dato angenommen. Di Tullio et al fanden bei Vergleichen zwischen Patienten mit Insult unklarer Genese und Patienten mit bekannter Insult-Ursache heraus, dass die Prävalenz des OFO altersunabhängig ist, sie aber bei Patienten mit kryptogenem Insult höher ist, als bei Patienten mit bekannter Insult-Ursache (Di Tullio et al 1992). Auch die Größe des RLS ist von Bedeutung. So konnten bei Patienten mit unklarer Insultgenese größere OFO mit größeren Shuntvolumen nachgewiesen werden, als bei Patienten mit bekannter Insultätiologie (Homma et al 1994). Das Risiko, eine paradoxe Embolie zu erleiden, ist bei Patienten mit großem RLS größer als bei Patienten mit kleinem RLS (Stone et al 1996).

In Autopsiestudien, bei denen auch sehr kleine Shunts mittels Sondierung des Vorhofes von Leichenherzen detektiert wurden, konnte in 27 % der Fälle ein OFO gefunden werden (Hagen et al 1984). Insbesondere bei jungen Patienten mit kryptogenen embolischen Ereignissen kann bei etwa der Hälfte der Patienten ein klinisch relevanter RLS nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten liegt die Prävalenz eines RLS somit deutlich höher als in gesunden Kontrollgruppen (Di Tullio et al 1992, Cabanes et al 1993). Der Verdacht liegt nahe, dass bei solchen Patienten ätiologisch möglicherweise paradoxe Embolien aus subklinisch verlaufenden tiefen Bein- oder Beckenvenenthrombosen ursächlich sein könnten. Das Vorhandensein eines intrakardialen Shunts bei symptomatischen Patienten mit keiner anderen nachweisbaren Insultätiologie kann in diesen Fällen mittels oraler Antikoagulation, aber auch kardiochirurgisch beziehungsweise durch endovaskulären Shuntverschluss behandelt werden (Hanna et al 1994, Rao et al 1995, Devuyst et al 1996, Guffi et al 1996, Homma et al 1997, Nendaz et al 1997). Diese therapeutischen Möglichkeiten erfordern zunächst jedoch einen sicheren Shuntnachweis.

Tabelle 1: Befunde, die zur Diagnose einer paradoxen Embolie erforderlich sind (Befund 1 und 2) oder sie wahrscheinlich machen (Befund 3 bis 8) (aus Droste et al 2002)

Befunde	Erläuterung
1. RLS	möglichst großer Shunt, im Falle eines PFO möglichst zusammen mit einem großen Vorhofseptumaneurysma
2. Embolisches Infarktmuster im Schädel-CT oder -MRT	Ausschluß von mikroangiopathisch bedingten und Grenzzoneninfarkten; insbesondere DWI-MRT hilfreich
3. Pressen kurz vor dem Insult in der Anamnese	z.B. Husten, Stuhlgang, schweres Heben (insbesondere Anheben des Gepäcks nach langer Flugreise), Koitus
4. Nachweis einer Venenthrombose	Sonographie mit Kompressionen, ggf. auch Phlebographie und KM-CT des Beckens
5. Nachweis zu einer Venenthrombose prädisponierender Risikofaktoren	Schwangerschaft, Immobilisierung (insbesondere langes Sitzen in Fahrzeugen), Adipositas, Operation, hormonelle Antikonzeptiva und Rauchen, postmenopausale Hormonsubstitution, Malignome
6. Zeitgleiches Auftreten des Insultes mit einer Lungenembolie	Spiral-CT des Thorax und/oder Lungenperfusions-/Ventilationsszintigraphie erwägen
7. Nachweis einer zu venösen Thrombosen prädisponierender Gerinnungsstörung	Zur Zeit empfehlenswert zu bestimmen neben den Routineparametern: Antithrombin-III-Aktivität, Protein-C- Aktivität, APC- Ratio, Faktor-V- G1691A-Mutation = Faktor-V-Leiden-Mutation (hetero-/homozygot), Prothrombin-G20210A-Mutation (hetero-/homozygot), Protein S gesamt und frei, Protein-S-Aktivität, Lupus- Antikoagulanz, Anticardiolipid-IgG und -IgM, Beta-2- Glycoprotein-I-Antikörper, Homozystein
8. Ausschluß anderer häufiger Insultursachen	Stenookklusive atherothrombotische Prozesse und Dissekatate der hirnersorgenden Arterien (Ultraschall, CT-/MR-Angiographie, ggf. i.a. DSA und Weichteil-MRT des Halses), andere kardiale Emboliequellen (EKG, TEE, Langzeit-EKG)

2.3 Tiefe Beinvenenthrombose

2.3.1 Vorkommen und Lokalisation

TBVT und die daraus resultierenden Lungenembolien sind eine der Hauptursachen für Morbidität und Letalität während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes, seltener kommen sie im ambulanten Bereich vor. Die Lokalisation der TBVT wird in die Etagen V. iliaca, V. femoralis, V. poplitea und die Unterschenkelvenen eingeteilt. Am häufigsten ist sie in der V. femoralis (50 %) lokalisiert, gefolgt von der V. poplitea und den Unterschenkelvenen (je 20 %), in der V. iliaca kommt sie mit einer Häufigkeit von 10 % vor. Zu 75 % ist das linke Bein betroffen, da es an der Kreuzungsstelle der Beckenvene mit der Beckenarterie zu einer Abflussbehinderung mit Ausbildung eines Venenspornes (bei 20 % der Erwachsenen) kommt (Herold 2003).

2.3.2 Pathogenese

Virchow hat schon 1856 die Faktoren beschrieben, die die Ausbildung einer Thrombose fördern. Zu den sog. Virchowschen Trias zählt man folgende Parameter:

1. Veränderungen der Gefäßwand: Nach Verletzungen des Endothels, z.B. durch Gefäßentzündungen oder mechanische Traumen, kommt es zur Freilegung von subendothelialen Strukturen, welche die Bildung einer Thrombose unterstützen.
2. Veränderte Blutzusammensetzung: Durch Exsikkose, Polyzythämie, Thrombozythämie und verschiedene andere Störungen der Blutbildung kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse und damit zu einer erhöhten Thrombosegefahr.
3. Blutstromveränderungen: Auch Wirbelbildung und Strömungsverlangsamung z.B. durch Herzinsuffizienz oder Immobilisation können Auslöser für eine Thrombose sein.

Man kann verschiedene Formen von Thromben unterscheiden. Der Abscheidungsthrombus bildet sich durch Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten an einen Endotheldefekt. In der Regel haftet er fest an der Gefäßwand und füllt das Lumen nicht vollständig aus; da es sich um einen erythrozytenarmen Thrombus handelt, wird er auch als weißer Thrombus bezeichnet. Der Gerinnungsthrombus entsteht meistens durch eine Strömungsverlangsamung des Blutflusses, er haftet nicht fest an der Gefäßwand, wodurch eine erhöhte Emboliegefahr besteht. Durch den Pathomechanismus bedingt, füllt der Gerinnungsthrombus das Gefäßlumen häufig vollständig aus und es kommt zum Einschluss von zahlreichen Erythrozyten, weshalb er auch als roter Thrombus bezeichnet wird. Außerdem gibt es noch gemischte Thromben mit weißem Kopfteil und rotem Schwanzteil, dies ist der typische venöse Thrombus (Herold 2003).

2.3.3 Prädisponierende Faktoren

Verschiedene Faktoren erhöhen das Risiko, eine TBVT zu erleiden, hierzu zählen neben Alter auch vorbestehende TBVT, Immobilisation, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und Adipositas. Malignome besonders im Bereich des Abdomens können ebenfalls Thrombosen verursachen. Auch bei Schwangeren und bei Patienten unter Östrogentherapie sowie unter Antikonzeption ist das Thromboserisiko erhöht, bei diesen Patienten kann das Thromboserisiko durch zusätzliches Rauchen noch potenziert werden. Besonders erhöht ist das Risiko bei operativen Eingriffen, und hier vor allem bei Polytraumen und Becken-, Hüft-, oder Knieoperationen. Ohne eine prophylaktische Gabe von Heparin kommt es hier in 40 – 80 % zur Ausbildung einer Thrombose. Das „economy class syndrom“ oder die Flugzeugthrombose entwickelt sich auf langen Flugreisen durch ein Abknicken der V. poplita, dies wird auch auf langen Auto- oder Busreisen beobachtet (Herold 2003). Neben diesen Faktoren gibt es auch noch hereditäre Ursachen für eine Thrombophilie, zu den häufigen gehören:

- APC-Resistenz: Durch die Resistenz des Faktors V gegen eine Inaktivierung durch aktiviertes Protein C (APC) kommt es zu einer gesteigerten Thrombosegefahr. Ursache dieser Resistenz ist in mehr als 90 % der Fälle eine Punktmutation auf dem Faktor V-Gen, die als Faktor V-Leiden Mutation bezeichnet wird. Die Faktor V-Mutation kommt in 2 bis 15 % in der kaukasischen Rasse vor. Die entstehenden vorwiegend venösen Thrombosen machen bis 30 % aller Thrombosen aus. Bei heterozygoten Defekträgern ist mit einem 5 bis 10fach, bei homozygoten mit einem 50 bis 100fach erhöhten Thromboserisiko zu rechnen (Dörner 2003; Herold 2003).
- Prothrombin-G20210A-Mutation: Hier kommt es durch eine Punktmutation zu einer erhöhten Prothrombin- (Faktor –II-) Aktivität, wodurch vermehrt aktiviertes Thrombin freigesetzt wird. Dies führt bei heterozygoten Merkmalsträgern zu einem 3 bis 4fach erhöhten Thromboserisiko, bei den seltenen homozygoten Defekträgern ist das Risiko etwa 20fach erhöht. Die heterozygote Prothrombin-Mutation kommt mit 2 bis 3 % in der normalen Bevölkerung vor, im Kollektiv der Thrombosepatienten findet man die Mutation in etwa 4 bis 6 % (Dörner 2003; Blättler et al 2003).
- Antithrombin-Mangel (AT III-Mangel): Der hereditäre AT III-Mangel ist mit einem > 50fach erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen verbunden, er verursacht arterielle und venöse Thrombosen. Beim heterozygoten AT III-Mangel ist die Aktivität im Plasma auf etwa 50 bis 60 % reduziert, wodurch es zur verminderten Inaktivierung von Thrombin und den Faktoren IXa bis XIIa kommt. Endogene und exogene Heparine haben ebenfalls eine verminderte Wirkung. Eine homozygote Form ist wahrscheinlich nicht lebensfähig. Eine verminderte Antithrombin-Aktivität kann auch auf Grund einer Synthesestörung der Leber entstehen, z.B. im Rahmen einer Leberzirrhose (Dörner 2003; Blättler et al 2003).

- Mutation des MTHFR-Gens (Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase): Homocystein entsteht im Stoffwechsel beim Methioninabbau und wirkt in erhöhten Konzentrationen endotheltoxisch. Hierdurch kommt es zur vermehrten Thrombozytenaktivierung, was eine gesteigerte Bildung von venösen und arteriellen Thrombosen zur Folge haben kann. Bei heterozygoten Merkmalsträgern besteht ein ca. 2,5fach erhöhtes Thromboserisiko. Meistens ist die Hyperhomocysteinämie Folge einer MTHFR-Mutation, sollte zusätzlich zu dieser Mutation noch ein Vitamin B 12- und/oder ein Folsäure-Mangel bestehen, erhöht sich zusätzlich der Homocysteinspiegel und somit auch die Thromboemboliegefahr. (Dörner 2003; Herold 2003)
- Protein C ist ein Vitamin K-abhängiges Protein und das Proenzym des aktivierten Protein C (APC). Durch APC wird das Gerinnungssystem gehemmt, indem es die Faktoren Va und VIIIa inaktiviert und somit die Thrombinbildung vermindert, beim Protein C-Mangel fehlt dieser Inhibitor. Der heterozygote Protein C-Mangel bedeutet ein 7fach erhöhtes Thromboserisiko, das je nach Vorhandensein weiterer Risikofaktoren noch zunimmt. Beim homozygoten Protein C-Mangel kommt es gehäuft zu Thromboembolien, die mit dem Leben nicht vereinbar sind. Der Protein C-Mangel kann aber auch erworben sein, z.B. durch Synthese- oder Umsatzstörungen (z.B. disseminierte intravasale Gerinnung) (Herold 2003; Dörner 2003).
- Das Protein S ist ebenfalls ein Vitamin K-abhängiges Protein, es beschleunigt als Kofaktor des APC die Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa und wirkt dadurch inhibitorisch auf die Gerinnung. Bei einem Mangel an Protein S ist die Inaktivierung reduziert, wodurch die Ausbildung von Thrombosen gefördert wird. Einen Protein S-Mangel gibt es als angeborene und erworbene Form (Herold 2003; Dörner 2003).
- Zu einer Gruppe heterogener Antikörper gehören die Antikardiolipin/Anti-beta2-Glykoprotein-1-Antikörper und das

Lupusantikogaulanz/Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS). Sie treten als IgG- oder als IgM-Antikörper auf, welche gegen Gerinnungsfaktoren oder thrombozytäre Rezeptoren gerichtet sind. Sie können ohne klinische Symptome vorhanden sein, aber auch Auslöser für venöse und arterielle Thromboembolien sein. In vereinzelt Fällen verursachen sie sogar eine erhöhte Blutungsneigung. Bei 2 bis 5 % der Bevölkerung können erhöhte Spiegel von Antikardiolipin-Antikörpern und Lupusantikoagulanzen nachgewiesen werden. Kennzeichnend für das APS ist eine geringe Thrombozytopenie und rezidivierende Thromboembolien, die schon im jugendlichen Alter vorkommen können (Dörner 2003; Herold 2003)

2.3.4 Klinik

TBVT können in bis zu 80 % der Fälle klinisch stumm verlaufen, so dass bei allen Patienten mit Verdacht auf eine Thrombose eine genaue Untersuchung der Bein- und Beckenvenen sinnvoll ist (Lethen et al 1997). Klinisch kann sich ein dem Muskelkater ähnliches Spannungsgefühl in der Wade, dem Oberschenkel oder in der Leiste ausbilden, das in horizontaler Lage abnimmt. Zudem kann es zu einer Schwellung des Beines mit zyanotischer Glanzhaut und Überwärmung sowie zur Ausbildung von Kollateralvenen kommen. Als klinisch-diagnostisches Mittel gibt es verschiedene Zeichen, die Hinweise auf eine TBVT geben sollen. Zu den bekanntesten zählen das Homans-Zeichen mit Wadenschmerz bei Dorsalflexion des Fußes, Wadenschmerz bei Ballotment der Wade, Meyer-Zeichen mit manuellem Wadenkompressionsschmerz und Schmerz bei Druck auf den Adduktorenkanal. Diese Zeichen haben aber nur eine Zuverlässigkeit von etwa 50 %. Zu Stasezeichen kommt es nur bei ausgedehnten proximalen Thrombosen, wobei man die typische Trias mit Schwellung, Schmerz und Zyanose nur in 10 % der Fälle nachweisen kann (Herold 2003). Die Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchungen sind so gering, dass sie zur Diagnosefindung nur wenig hilfreich sind (Fries & Böhm 2003a).

Zusätzliche klinische Parameter können noch das Auftreten von Fieber, ein Anstieg der Blutkörperchengeschwindigkeit, eine Leukozytose sowie ein Pulsanstieg sein.

Zu den direkten Komplikationen, die durch eine TBVT entstehen, zählt man vor allem die Lungenembolie und das postthrombotische Syndrom. Szintigraphisch kann bei bis zu 50 % aller Patienten mit TBVT eine Lungenembolie nachgewiesen werden, diese verläuft in den meisten Fällen jedoch asymptomatisch (Huisman et al 1989; Partsch et al 1992). Bei Beckenvenenthrombosen ist das Risiko für eine Embolie am höchsten. Als postthrombotisches Syndrom wird eine Klappeninsuffizienz der tiefen Beinvenen bezeichnet, die sich nach einer Thrombose ausgebildet hat. Klinisch manifestiert sich das postthrombotische Syndrom je nach Schwere der Klappeninsuffizienz von reversiblen Ödemen bis zum Ulcus cruris venosum, welche meistens oberhalb des Innenknöchels lokalisiert sind. Auch das Thromboserezidiv ist eine häufige Komplikation.

2.3.5 Diagnostik

Sollte nach Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung immer noch ein Verdacht auf eine TBVT bestehen, muss weitere apparative Diagnostik durchgeführt werden. Das Mittel der 1. Wahl ist heute die (Farbduplex-) Sonographie, sie ist nicht-invasiv und für den Patienten unbelastend. Die Sensitivität der Sonographie wird bei Patienten mit symptomatischer proximaler TBVT mit 97 % angegeben. Im Unterschenkel liegt die Sensitivität bei 73 % und ist geräte- und untersucherabhängig (Fries & Böhm 2003a; Dietrich & Bauersachs 2002; Kearon et al 1998). Stiegler schreibt in den Leitlinien zur Diagnostik der tiefen Becken-/Beinvenenthrombose: „Eine Thrombose liegt dann vor, wenn die entsprechende Vene durch den im Querschnitt aufgesetzten Schallkopf nicht oder inkomplett komprimierbar ist. Jeder pathologische Befund ist durch Variationen der Kompressionsrichtung zu reproduzieren“ (Stiegler et al 2002). Außerdem lassen sich durch Duplexsonographie bei physiologischen Venenverhältnissen über der V.

femoralis und V. poplitea atemvariable bzw. provozierte Strömungsprofile nachweisen, ist eine Vene komplett verschlossen, kann mit der Dopplersonographie keine Strömung des Blutes mehr nachgewiesen werden (Herold 2003). Die ascendierende Phlebographie, die früher als „Goldstandard“ galt, wird heute wegen ihrer Risiken und Belastungen durch Kontrastmittel und Strahlung nur noch bei unklaren Fällen durchgeführt (Fries & Böhm 2003a; Herold 2003). CT und MRT sind teure und aufwendige Verfahren und in der Routinediagnostik nicht erforderlich.

Als weiteres diagnostisches Hilfsmittel können die D-Dimere genutzt werden, sie entstehen nach Proteolyse von quervernetztem Fibrin. D-Dimere können in frischen und im Abbau befindlichen Thromben nachgewiesen werden. Bei fast allen TBVT kann ein erhöhter D-Dimer-Spiegel im Plasma nachgewiesen werden, wird die Sensitivität durch ELISA-Tests bestimmt, liegt sie bei 97 - 98 % (Righini et al 2001). D-Dimere sind aber auch unter einigen anderen Bedingungen erhöht, z.B. nach Operationen, Infekten, Blutungen und bei Malignomen. Daraus folgt, dass die Spezifität des D-Dimer-Nachweises im ELISA-Test unter 50 % liegt. Für die D-Dimer-Diagnostik gilt, dass ein positiver Test verdächtig auf eine Thrombose, aber nicht beweisend ist, bei einem negativen Test eine Thrombose aber auch nicht sicher ausgeschlossen werden kann (Fries & Böhm 2003a; Herold 2003; Schutgens et al 2003).

Des Weiteren sollte vor allem bei jungen Patienten mit TBVT unbekannter Ursache eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt werden. Es sollten alle unter 2.3.3 genannten Erkrankungen ausgeschlossen werden.

2.3.6 Therapie

Die Therapie der TBVT verfolgt mehrere Ziele, hierzu gehören die Vermeidung der Ausbreitung der Thrombose und die Verhinderung einer Lungenembolie, außerdem muss versucht werden, das thrombosierte Gefäß mit Erhalt der Venenklappen zu rekanalisieren, um ein postthrombotisches Syndrom zu vermeiden. Zu den Allgemeinmaßnahmen der Therapie zählt:

- die Kompressionsbehandlung, zu Beginn mit einer elastischen Binde, später mit einem Kompressionsstrumpf. Sie verbessert den venösen und lymphatischen Rückstrom. Dies führt zum Anschwellen der betroffenen Extremität und dadurch zur Schmerzlinderung. Außerdem werden flottierende Thrombusanteile an die Venenwand gepresst, wodurch die Gefahr der Embolisation gemindert wird (Fries & Böhm 2003b). Nachgewiesen ist die Effektivität der Kompressionstherapie zur Verhinderung des postthrombotischen Syndroms für einen Zeitraum von zwei Jahren (Brandjes et al 1997).
- die frühzeitige Mobilisation. Durch die Kombination von bewusster Mobilisation und Kompressionstherapie konnten Vorteile gegenüber der früher durchgeführten Bettruhe nachgewiesen werden (Partsch et al 1992)

Durch antikoagulatorische Therapie mit Heparin in therapeutischer Dosis kann das Lungenembolierisiko um 60 % gesenkt werden (Herold 2003). Heute wird die initiale Behandlung der TBVT mit niedermolekularem Heparin (NMH) der Behandlung mit unfraktioniertem Heparin (UFH) vorgezogen. Überlappend wird die orale Antikoagulation mit einem Cumarin eingeleitet (The Columbus Investigators 1997; Simmoneau et al 1997; Harenberg et al 1997; Diuguid 1997). Die Behandlung mit NMH bietet den Vorteil, dass es eine vergleichbare Wirkung erzielt, s.c. appliziert werden kann und somit auch eine ambulante Behandlung möglich ist. Außerdem ist normalerweise ein Labormonitoring nicht erforderlich (Fries & Böhm 2003b; Herold 2003). NMH wird je nach Substanz ein- oder zweimal pro Tag s.c. appliziert. In besonderen Fällen, z.B. wenn die Möglichkeit gegeben sein muss, die Heparinwirkung schnell aufzuheben, kann auf UFH zurückgegriffen werden. Das UFH hat eine kurze Halbwertszeit und kann mit Protamin antagonisiert werden (Blättler et al 2003). Initial wird ein Bolus von 70 IE/kg KG UFH i.v. appliziert, anschließend eine Dauerinfusion mit 30000 – 35000 IE/24 h entsprechend einer PTT-Verlängerung auf das 1,5 – 2,5fache der Norm (Herold 2003). Mit der oralen Antikoagulation wird überlappend mit der Heparintherapie am ersten oder zweiten Tag der

Diagnosestellung begonnen. Die Kontrolle erfolgt über die International Normalized Ratio (INR), der anzustrebende INR-Bereich liegt zwischen 2,0 und 3,0. Die Heparintherapie sollte erst abgesetzt werden, wenn die INR an zwei aufeinander folgenden Tagen $> 2,0$ ist. Die Dauer der Cumarintherapie richtet sich nach Lokalisation und Ausmaß der Thrombose sowie nach zusätzlich bestehenden Risikofaktoren und liegt zwischen vier bis sechs Wochen für unkomplizierte Unterschenkelthrombosen und unbefristeter Therapie bei zusätzlich erhöhtem Risiko (Fries & Böhm 2003b).

Weitere Therapiemöglichkeiten der TBVT sind die Rekanalisationstherapie mittels Fibrinolytika und die chirurgische Thrombektomie, für diese Verfahren bestehen bestimmte Indikationen, sie gehören nicht zur Routinetherapie einer TBVT.

Tabelle 2: "Evidenz"-basierte Empfehlung zur Dauer der oralen Antikoagulation *1 (aus W. Blättler 2003)

6 Wochen	Bei isolierter distaler TBVT
3 bis 6 Monate	Bei erster, sekundärer proximaler TBVT *2
6 Monate	Bei Lungenembolie, bei idiopathischer proximaler TBVT *3
12 Monate	Bei Rezidivthrombosen *3
Auf Dauer	Bei persistierendem Risiko (aktives Malignom, schwere klinische Thrombophilie)

*1 Alle Empfehlungen können durch bestimmte Faktoren wie Alter und Begleiterkrankungen modifiziert werden.

*2 Untersuchungen bezüglich hereditärer Thrombophilien erlauben keine Voraussage über das Rezidivrisiko einer venösen Thromboembolie in den ersten zwei Jahren (Baglin et al 2003)

*3 Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, dass nach dem Absetzen der Antikoagulation in 12 – 18 % mit einem Rezidiv von venösen Thromboembolien zu rechnen ist, unabhängig davon, wie lange antikoaguliert wurde (Hansson et al 2000; Kearon et al 1999).

3 Methodik

3.1 Untersuchungskollektiv

In die Studie wurden 110 Patienten aufgenommen, die zwischen Mai 2001 und Juli 2002 in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsklinik Münster behandelt wurden. Alle Patienten wurden ausführlich über den Ablauf der Studie informiert und gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme.

In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die wegen eines ischämischen Insultes stationär auf der Stroke Unit der Klinik und Poliklinik für Neurologie der WWU Münster behandelt wurden. Patienten, bei denen die Arbeitsdiagnose „ischämischer Insult“ nicht bestätigt werden konnte, wurden nachträglich aus der Studie ausgeschlossen.

3.2 Standardisierte Erhebung mittels Datenerhebungsbogen

Der zu Beginn der Studie erstellte standardisierte Datenerhebungsbogen ermöglichte es, jeden Studienpatienten kurz nach seiner Aufnahme auf die Stroke Unit schnell und detailliert zu erfassen. Diese Datenerhebung wurde am zweiten Tag (± 2 d SD) [Tag eins entspricht dem Zeitraum von 0 bis 24 h nach dem Insult] nach dem Insult durchgeführt. Neben persönlichen Daten und Zeitpunkt des akuten zerebralen Ereignisses wurden Risikofaktoren für Schlaganfälle, der allgemeine Gefäßstatus, Thrombose fördernde Faktoren, die Einnahme von gerinnungsbeeinflussenden Medikamenten sowie Thrombosesymptome und -zeichen erhoben. Die Angaben wurden mittels Akteneinsicht verifiziert. Das Original dieses Datenerhebungsbogens ist dem Anhang zu entnehmen (Excel Version 7.0, Microsoft Corporation, USA).

3.3 Untersuchungsverfahren

Um die Insultätiologie bei den einzelnen Patienten herauszufinden, wurde bei allen Studienteilnehmern eine sorgfältige Befunderhebung der

klinischen Symptome und verschiedene standardisierte Untersuchungsverfahren durchgeführt. Folgende diagnostische Maßnahmen wurden durchgeführt um die Ursachen des Insultes herauszufinden:

1. Standardisierte Befunderhebung und klinische Untersuchung,
2. zerebrale Bildgebung,
3. Ultraschall der hirnversorgenden Arterien,
4. Laborchemische Untersuchung,
5. Beinvenensonographie inklusive Dopplersonographie,
6. transösophageale Echokardiographie und
7. Langzeit-EKG.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen ermöglichen die möglichst genaue Bestimmung der Insultgenese und somit die Durchführung einer adäquaten Therapie und das Einleiten einer sinnvollen Rezidivprophylaxe.

3.3.1 Befunderhebung und klinische Untersuchung

Folgende Parameter wurden zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer erhoben:

- Nikotinabusus innerhalb der letzten sechs Monate, Nicotin pack years (Anzahl der Jahre, in der eine Schachtel Zigaretten pro Tag geraucht wurden)
- Arterielle Hypertonie, entweder nachgewiesen durch dreimalige Messung mit Blutdruckwerten $\geq 140 / 90$ mmHg (zu verschiedenen Zeitpunkten, in sitzender Position), oder durch behandelte Hypertonie
- Diabetes mellitus, nachgewiesen durch nüchtern BZ ≥ 126 mg/dl, oder durch normalen BZ ≥ 200 mg/dl, oder behandelter Diabetes mellitus
- Hypercholesterinämie mit LDL-Cholesterin ≥ 100 mg/dl, oder behandelt
- bekannte Herzrhythmusstörungen

Des Weiteren wurden anamnestisch Daten erhoben, die Hinweise auf einen möglichen Pathomechanismus des Insultes liefern können. Folgende Faktoren wurden festgehalten:

- Das Bestehen von Angina pectoris, Claudicatio intermittens, stattgehabter Herzinfarkt, Lungenembolie oder Bein-/Beckenvenenthrombose und Sinusvenenthrombose gibt Auskunft über den allgemeinen Gefäßstatus
- Symptome, die vor dem Insult aufgetreten sind, wie Brustschmerzen und Kurzatmigkeit, grippale Infekte am Tag vor dem Insult
- Aktivitäten Minuten vor dem Insult, wie Pressen, Stuhlgang, Husten und andere Aktivitäten, die zu einer Druckerhöhung im Abdominalbereich führen
- Immobilitäts-Kriterien, bestehend aus: Bettruhe vor und nach dem Insult in Stunden; postoperative Krankenhausaufenthalte vor dem Insult; Auto-/Bahn-, oder Flugreisen länger als eine Stunde vor dem Insult; Gipsimmobilisation eines Beines vor dem Insult
- Größe und Gewicht mit Berechnung des BMI (Body-Mass-Index)
- Ob zum Zeitpunkt des Insults eine Kortisontherapie bestand oder jemals durchgeführt wurde
- Das Bestehen einer Krebserkrankung in den letzten 6 Monaten, oder in Behandlung, oder im Palliativstadium
- Weibliche Patientinnen wurden nach bestehender Schwangerschaft (wenn ja, welche Schwangerschaftswoche), Entbindung, Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch, sowie nach Hormonsubstitution und Einnahme von oralen Kontrazeptiva befragt (Abdollahi et al 2003; Desmukh et al 1991; Kuller 2003; Mira et al 2000; Rosendaal et al 2002)

Ebenfalls wurde festgehalten, ob die Patienten vor und nach dem Insult mit den gerinnungshemmenden Medikamenten Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin, Heparin s.c., Heparin i.v. oder mit Cumarinen behandelt wurden.

Nach der Datenerhebung wurde bei allen Patienten ein klinischer Test auf das Vorhandensein von Symptomen und Zeichen einer TBVT durchgeführt. Die Untersuchung wurde bei den Patienten zwei Tage (± 2 d SD) nach dem Insult durchgeführt. Es wurden jeweils beide Beine der Patienten getrennt untersucht. Folgende Symptome und klinische Zeichen der TBVT wurden geprüft (Barnes et al 1975; Haeger 1969; Stiegler et al 2002):

1. der Patient hat subjektive Schmerzen im Bein
2. es besteht eine livide Verfärbung des Beines
3. die Wade oder das ganze Bein sind angeschwollen
4. es besteht eine Überwärmung des Beines
5. oberflächliche Kollateralvenen haben sich gebildet
6. es besteht pitting oedema
7. Homans-Zeichen; Wadenschmerz nach Dorsalflexion des Fußes bei gestrecktem Knie
8. Ballotement (Ducuing); Wadenschmerz nach Hin- und Herschwenken der Wade
9. Meyer-Zeichen; Schmerzen beim Drücken der Wade gegen die Tibia
10. Schmerz bei Druck auf den Adduktorenkanal

Des Weiteren wurde bei allen Patienten festgehalten, ob und wenn ja welche zerebralen Symptome durch den Insult ausgelöst wurden. Diese wurden aufgeteilt in zum lakunären Syndrom zugehörig und in sonstige zerebrale Symptome. Zu lakunären Infarkte oder Läsionen kommt es durch mikroangiopathische Veränderungen der perforierenden Arterien, die zu verschiedenen lakunären Syndromen führen können, zu ihnen zählt man:

- Rein motorische Hemiparese (PMS);
- rein sensible Halbseitensymptomatik (PSS);
- ataktische Hemiparese (AH);
- Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom (DCHS);
- homolaterale Ataxie und Beinparese (HACP) und
- sensomotorische Symptome (SMS).

Zu den sonstigen zerebralen Symptomen gehören:

- Hemianopsie, alleine oder mit anderen Symptomen;
- Aphasie/Dysarthrie, alleine oder mit anderen Symptomen;
- Apraxie, alleine oder mit anderen Symptomen;
- Hemineglect, alleine oder mit anderen Symptomen;
- Nystagmus, alleine oder mit anderen Symptomen;
- Doppelbilder, alleine oder mit anderen Symptomen;
- persistierender Schwindel, alleine oder mit anderen Symptomen;
- Somnolenz/Stupor, alleine oder mit anderen Symptomen;
- Hemiparese mit anderen Symptomen;
- sensible Halbseitensymptomatik mit anderen Symptomen;
- Ataxie mit anderen Symptomen und

- faciale Paresen.

(Ringelstein 1999; Poeck & Hacke 2001)

3.3.2 Langzeit-EKG

Bei allen Patienten wurde am vierten Tag (± 3 d SD) nach Insult ein 24-Stunden-EKG abgeleitet, während dessen die Patienten ihre Aktivitäten schriftlich festhielten. Die Untersuchung erfolgte mit dem 3-Kanal Gerät. Die Auswertung erfolgte durch die Kardiologische Klinik der WWU Münster. Die 24-Stunden-EKG-Messung wurde durchgeführt, um herauszufinden, ob eine Herzrhythmusstörung Ursache für ein thromboembolisches Ereignis sein könnte. Diese Gefahr besteht vor allem beim persistierenden Vorhofflimmern. Durch den verlangsamten und veränderten Blutfluss kann es im Bereich der Vorhöfe zur Thrombenbildung kommen, wodurch die Gefahr, eine arterielle Embolie zu erleiden, zunimmt. Die Wahrscheinlichkeit, eine Hirnembolie bei persistierendem Vorhofflimmern zu bekommen, liegt bei 6 %/Jahr und erhöht sich bei zusätzlichen Risikofaktoren (Herold 2003). Von uns wurde festgehalten, ob es sich um ein intermittierendes oder ein persistierendes Vorhofflimmern/-flattern handelt, oder ob keine dieser Rhythmusstörungen diagnostiziert werden konnte.

3.3.3 Beinvenensonographie

Um eine TBVT nachzuweisen bzw. auszuschließen, wurde bei allen 110 Patienten eine standardisierte Farbduplex-Sonographie der Bein- und Beckenvenen durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt. Für die Untersuchung wurden das Ultraschallgerät Sonoline Elegra der Firma Siemens Medical System (München, Deutschland) mit einer 7,5 MHz Linearsonde benutzt. Die Beinvenensonographie fand am fünften Tag (± 4 d SD) nach Insult und drei Tage (± 4 d SD) nach der klinischen Untersuchung statt. In Rückenlage wurden zunächst die V. iliaca externa, die V. femoralis, die V. femoralis profunda und die V. poplitea von der Leiste abwärts dargestellt. Die V. tibialis

posterior, die V. tibialis anterior und die V. fibularis wurden in ca. 30° Kniebeugung von kaudal nach kranial untersucht. Die Venen wurden auf Komprimierbarkeit durch Sondendruck, auf Durchlässigkeit mittels Dopplersonographie und auf die Darstellung intraluminaler Thrombosen geprüft (Stiegler et al 2002). Wenn keine thrombotischen Veränderungen bestehen, können in der V. femoralis und der V. poplitea atemvariable Strömungsprofile dargestellt werden. Die Untersuchungsergebnisse wurden in folgende Befundkategorien eingeteilt:

Es ist keine Thrombose nachweisbar;

eine Thrombose ist vorhanden;

das Untersuchungsergebnis ist nicht beurteilbar.

Diese Ergebnisse wurden für alle untersuchten Venen auf einem standardisierten Befundbogen festgehalten.

3.3.4 Ultraschall der hirnversorgenden Arterien

Alle 110 Patienten erhielten am Tag eins (± 1 d SD) nach Insult eine Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Arterien erhalten, um eventuell bestehende extra- und intrakranielle Emboliequellen/Stenosen nachzuweisen und zu lokalisieren. Die Untersuchung wurde in Rückenlage durchgeführt, zunächst wurden die Halsarterien mittels Farbduplex-Sonographie (7,5-MHz Linearsonde, Sonos 2500, Hewlett Packard), anschließend die intrakraniellen Arterien durch transkranielle Dopplersonographie (2-MHz Sonde, Multidop, DWL) und die Periorbitalarterien durch continuous-wave Dopplersonographie (8-MHz Sonde, Multidop X, DWL) untersucht. Folgende Gefäße wurden untersucht: die A. carotis interna (ACI), die ACM, die A. cerebri anterior (ACA), die A. cerebri posterior (ACP) die A. vertebralis jeweils beidseits und die A. basilaris. Die Einteilung der Stenosen erfolgte in %. Von uns wurden der Grad der Stenose sowie das Gefäß mit dem höchsten Stenosegrad im Datenerhebungsbogen festgehalten. Prädilektionsstellen für intrakranielle

Stenosen sind der Karotissiphon und der Hauptstamm der ACM, bei den extrakraniellen Gefäßen nehmen meist nur Stenosen/Verschlüsse des ACI-Abgangs relevante Ausmaße an. Stenosen mit Einengungen < 70 % bleiben meist symptomlos (Herold 2003).

3.3.5 Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Eine TEE wurde bei allen Studienteilnehmern am siebten Tag (± 3 d SD) durch einen erfahrenen Kardiologen durchgeführt. Für die Untersuchung wurden die Geräte Sonos 2500 oder 5500 von Hewlett Packard (Palo Alto, USA) mit einer 4- bis 7-MHz Multiplanarsonde benutzt. Derzeit wird die transösophageale Echokardiographie mit Echokontrastverstärkung in der Diagnostik von RLS als „Goldstandard“ angesehen (Nemec et al 1991, Pearson et al 1991, Chen et al 1992, Belkin et al 1994, Stendel et al 1998). Die Durchführung des Valsalvamanövers während der Untersuchung erhöht den rechtsatrialen Druck, wodurch ein RLS durch einen Vorhofseptumdefekt (ASD) oder ein OFO hervorgerufen oder verstärkt werden können (Lynch et al 1986, Nishimura und Tajik 1986, Chen et al 1992). Um einen interkardialen Shunt zu diagnostizieren, wurde den Patienten ein Kontrastmittel (Echovist[®] 300) in eine Kubitalvene injiziert. Falls kein RLS vorliegt, wird das KM normalerweise in den Lungen abgefangen. Wenn es nach der Injektion zu einem Kontrastmittelübertritt vom rechten in den linken Vorhof kam, war das Vorhandensein eines interatrialen Shunts bewiesen. Die erste Injektion von 5 ml Echovist[®] 300 erfolgte in horizontaler Position (90°) des Schallkopfes mit Sicht auf die V. cava superior, das interartriale Septum (IAS) mit Fossa ovalis, den rechten und den linken Vorhof. Der zweite Bolus von 5 ml Kontrastmittel wurde in Transversalposition (30°) gegeben, hier sah man das IAS im Bereich der Fossa ovalis und zusätzlich apikale Anteile (Chen et al 1992). Die Kontrastmittel–Untersuchung wurde in beiden Positionen mit und ohne Valsalva-Manöver durchgeführt, wodurch die interatrialen Shunts in spontan-offen und ventil-offen eingeteilt werden konnten. Das Manöver wurde vor der Untersuchung mit den Patienten geübt. Wenn Zweifel bestanden, ob es sich

um einen spontan-offenen oder ein ventil-offenen Shunt handelt, wurde die Untersuchung mit Valsalva-Manöver wiederholt (Lynch et al 1984).

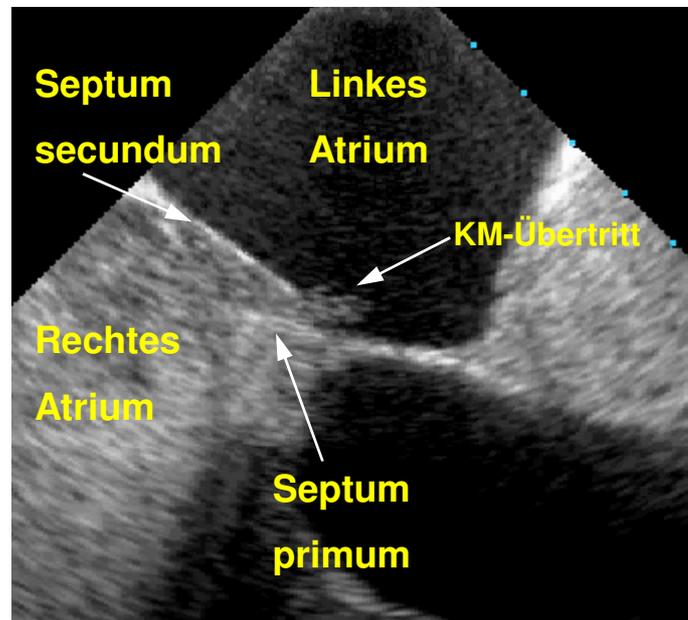


Abbildung 2: Beispiel eines offenen Foramen ovales mit Kontrastmittelübertritt (KM-Übertritt) in der TEE (aus Droste 2002)

Des Weiteren wurde durch die TEE bei allen Patienten eine Dilatation des linken Vorhofs, Thromben des linken Vorhofs bzw. der linken Kammer, ein Vorhofseptumaneurysma, ein Aneurysmen der linken Kammer, eine Mitralklappenstenose und ein Mitralklappenprolaps als mögliche Ursache für eine kardio-embolische Insultgenese ausgeschlossen bzw. diagnostiziert.

3.3.6 Laborparameter

Um eventuell bestehende Störungen der Organfunktion oder der Gerinnung nachzuweisen, wurde bei allen Patienten ein Routinelabor abgenommen. Zusätzlich wurde ein Thrombophiliescreening durchgeführt, um eventuell bestehende Koagulopathien nachzuweisen. Folgende Laborparameter wurden bestimmt (Normalwerte in eckigen Klammern): Fibrinogen [180 – 350 mg/dl], Thrombozyten [150 000 – 350 000/nl], Hämatokrit [37 – 47 %], Quick [70 – 130 %], PTT [24 – 36 s], Antithrombin III [80 – 120 %], Beta 2 Glykoprotein 1 [$< 1,0$], Cholesterin [< 200 mg/dl],

Triglyceride [< 200 mg/dl], LDL-Cholesterin [< 100 mg/dl], HDL-Cholesterin [> 45 mg/dl], Lipoprotein (a) [< 30 mg/dl], Protein-C-Aktivität [70 – 140 %], Protein-S-Aktivität [50 – 120 %], APC-ratio [$> 2,0$], Faktor-V G1691AQ-Mutation, Prothrombin-G20210A-Mutation, Lupus Antikoagulanz, Anti-Cardiolipin-screening, Homocystein [5,8 – 11,9 $\mu\text{mol/l}$] (Boers 1997; Brighton, Chesterman 1994; Dahlbäck et al 1993; Galli 2000; Galli et al 1994; Harpel et al 1996; Harris 1992; Keijzer et al 2002; Kluijtmans et al 1998; Meinardi et al 2002; Meyer et al 2001; Monnerat, Hayoz 1997; Pezzini et al 2003; Svensson, Dahlbäck 1994). Auch die D-Dimere wurden laborchemisch untersucht, als relevante Erhöhung wurde ein D-Dimer-Spiegel $> 0,5$ $\mu\text{l/ml}$ angesehen (Kelly et al 2003; Philbrick, Heim 2003; Roussi et al 1999). Diese Werte wurden entweder im Zentrallabor oder in der speziellen Hämostaseologie des Universitätsklinikums Münster bestimmt. Sollten bestimmte Parameter mehrfach bestimmt worden sein, wurden von uns die Werte erhoben, die dem Insult zeitlich am nächsten lagen.

3.3.7 Bildgebende Verfahren

Bei allen an der Studie teilnehmenden Patienten wurde frühzeitig nach Bestehen des Insultverdachtes eine bildgebende Diagnostik durchgeführt. Initial führte man bei den meisten Patienten zum Blutungsausschluss eine CT des Schädels und erst später als Verlaufskontrolle eine MRT durch, so dass bei 80 Patienten beide Aufnahmen, bei 23 Patienten nur eine CT und bei sieben Patienten nur eine MRT durchgeführt wurden. Wenn bei Patienten das Infarktmuster in der CT als gesichert galt, wurde keine MRT durchgeführt. Die Aufnahmen wurden durchgeführt, um initial eine intrazerebrale Blutung auszuschließen und um Aussagen über Lokalisation, Art, Größe und Alter des Infarktes machen zu können. Ein Insult stellt sich in der CT nach wenigen Stunden als hypodense Zone dar, die sich später als typische Demarkierung nachweisen lässt (Poeck & Hacke 2001). Noch früher als in der CT zeigen sich ischämische Areale in der Perfusions- und Diffusions-MRT, hier gelingt oft der Nachweis einer Diffusionsstörung bereits in der Frühphase wenige Minuten nach Eintreten des Insultes, oft auch bei einer transienten Symptomatik

(Kidwell et al 1999; Lansberg et al 2000; Barber et al 1999). Im Hirnstammbereich hat die MRT wegen geringerer Artefaktanfälligkeit gegenüber der CT ein besseres Auflösungsvermögen (Poeck & Hacke 2001). Die Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik wurden eingeteilt in:

- Normale Bildgebung,
- zur Klinik passender Territorialinfarkt,
- zur Klinik passende Lakune/Mikroangiopathie,
- zur Klinik passender Grenzzoneninfarkt,
- älterer Territorialinfarkt,
- mehrere embolische Infarkte einseitig,
- mehrere embolische Infarkte beidseitig.

3.3.8 Bestimmung der Insultätiologie

Die wahrscheinliche Insultätiologie kann im Anschluss an die Untersuchungen bestimmt werden, besonders hilfreich sind hierbei die klinischen Symptome, die Befunde der zerebralen Bildgebung sowie der Nachweis möglicher Emboliequellen durch die apparative Diagnostik. Hochgradige arterielle Stenosen, arterielle Dissektionen mit oder ohne hochgradiger Stenose und Vorhofflimmern/-flattern werden als Risikofaktor ersten Grades für ein embolisches Ereignis betrachtet. Als Mikroangiopathie wird ein Krankheitsbild bezeichnet, wenn in der CT oder MRT lakunäre Defekte nachweisbar sind, aber keine embolischen Infarktmuster vorhanden sind. Paradoxe Embolien sind eine Ausschlussdiagnose, vor allem bei jungen Patienten, mit entsprechender Klinik, einem RLS und möglicherweise einem embolischen Infarktmuster in der Bildgebung (Droste et al 1999).

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Bei den zwischen Mai 2001 und Juli 2002 untersuchten Patienten handelte es sich um 69 Männer und um 41 Frauen im Alter zwischen 21 und 88 Jahren. Der Altersdurchschnitt lag bei 61 Jahren.

Unter den 110 Studienteilnehmern waren 46 aktive Raucher, bei 71 Patienten bestand eine arterielle Hypertonie, bei 21 Patienten war ein Diabetes mellitus bekannt und 77 Patienten litten an einer Hypercholesterinämie.

4.2 Untersuchungsergebnisse

4.2.1 Ergebnisse der Befunderhebung und klinischen Untersuchung

Bei der Anamnese zum allgemeinen Gefäßstatus gaben 17 Patienten an, schon mal an einer Angina pectoris gelitten zu haben, bei sieben Studienteilnehmern bestand ein Zustand nach Myokardinfarkt, zehn litten unter Claudicatio intermittens, bei vier bestand ein Zustand nach Lungenembolie und bei fünf Patienten ein Zustand nach Bein-/Beckenvenenthrombose, eine Sinusvenenthrombose war bei keinem der Patienten bekannt. Bei zwei Patienten bestanden am Tag vor oder nach dem Insult Brustschmerzen, bei sieben Patienten konnte in diesem Zeitraum eine Kurzatmigkeit beobachtet werden. Zwei Patienten litten am Tag des Insultes unter einem grippalen Infekt, drei Patienten gaben an, kurz vor dem Insult durch Pressen (einer durch Stuhlgang, zwei durch andere Aktivitäten) den Druck im Körper erhöht zu haben. Die durchschnittliche Länge der Bettruhe innerhalb der 24 Stunden vor dem Insult lag bei acht Stunden, nach dem Insult lag diese bei durchschnittlich 26 Stunden. Sieben Patienten lagen am Tag des Insultes postoperativ im Krankenhaus. Drei Patienten hatten in den 24 Stunden vor dem Insult eine

länger als eine Stunde dauernde Auto-, Bahn- oder Flugreise hinter sich. Bei keinem der Patienten bestand eine Ruhigstellung der Beine durch Gips-Behandlung. Bei 45 Patienten konnte ein BMI zwischen 25 und 30, bei zwölf Patienten ein BMI > 30 errechnet werden. Elf Patienten waren in der Vergangenheit schon mal mit Kortison behandelt worden. Bei fünf Patienten war eine Krebserkrankung bekannt, entweder in den letzten sechs Monaten, oder in Behandlung, oder im Palliativstadium. Zwei Patientinnen hatten eine Entbindung eine Fehlgeburt oder einen Schwangerschaftsabbruch in den letzten drei Monaten vor dem Insult, eine bekannte Schwangerschaft bestand bei keiner der Patientinnen. Bei acht Patientinnen wurden Hormone substituiert und fünf nahmen orale Kontrazeptiva.

Tabelle 3: Verteilung der Risikofaktoren für die Entstehung einer TBVT in den verschiedenen Patientenkollektiven

Risikofaktoren für TBVT	Anzahl der Patienten [%]	Nur die zwei Patienten mit Thrombose [%]	Nur die acht Patienten mit wahrscheinlicher paradoxer Embolie [%]
Postoperativ im Krankenhaus	6	0	13
Grippaler Infekt	2	0	0
Auto-/Bahn- oder Flugreise	3	0	0
Ruhigstellung eines Beines durch Gips	0	0	0
Entbindung, Schwangerschaftsabbruch	2	0	13
Hormonsubstitution	7	0	13
Orale Kontrazeption	5	0	13
Z. n. Kortikoidtherapie	10	0	0
Krebserkrankung in den letzten sechs Monaten, oder behandelt, oder im Palliativstadium	5	0	13
BMI > 25 - 30	41	50	25
BMI > 30	11	0	13

Vor dem Insult wurden 35 Patienten mit ASS behandelt, zwei mit Clopidogrel, zwei mit Heparin s.c., drei mit Heparin i.v. und vier mit Cumarinen. Nach dem Insult, d.h. während des stationären Aufenthaltes, wurden 18 Patienten mit ASS, zwölf Patienten Clopidogrel, acht Patienten Heparin s.c., 77 Patienten Heparin i.v. und drei Patienten Cumarinen therapiert. In unserer Klinik wurden zu dieser Zeit die meisten Patienten bis zum Ausschluss einer kardio-embolischen Insultursache mit Heparin intravenös behandelt.

Tabelle 4: Antikoagulatorische Therapie der Patientengruppen vor und nach dem Insult

Antikoagulatorische Therapie	Anzahl der Patienten [%]	Nur die zwei Patienten mit gesicherter Thrombose [%]	Nur die acht Patienten mit wahrscheinlicher paradoxer Emboli [%]
Intravenöse Heparintherapie, oder orale Antikoagulation vor dem Insult	6	0	25
Intravenöse Heparintherapie, oder orale Antikoagulation nach dem Insult	73	50	63
Subkutane Heparintherapie vor dem Insult	2	0	0
Subkutane Heparintherapie nach dem Insult	7	50	0

Bei der klinischen Untersuchung auf Thrombosesymptome und -zeichen wurden folgende Befunde festgestellt: In neun Beinen waren subjektive Schmerzen vorhanden, wobei es sich in drei Fällen um beide Beine eines Patienten handelte (dreimal beidseitig und dreimal einseitig), eine livide Verfärbung der Haut war bei keinem Patienten vorhanden, kollaterale superfizielle Venen konnten an zehn Beinen beobachtet werden, wobei es sich in vier Fällen um den gleichen Patienten handelte, bei zwei Patienten konnte eine Schwellung der Wade oder des gesamten Beines beidseitig festgestellt werden, Pitting oedema und eine Überwärmung eines Beines waren bei keinem Patienten vorhanden, das Homan-Zeichen war bei fünf Beinen positiv, bei einem Patienten beidseitig, ein positives Ballotment konnte sechsmal nachgewiesen werden, in zwei Fällen beim gleichen Patienten, das Meyer-Zeichen war bei elf Beinen positiv dreimal beidseitig, ein Schmerz nach Druck auf den Adduktorenkanal war in vier Beinen auszulösen. Zusammengefasst zeigten 22 von 220 Beinen Symptome oder Zeichen einer TBVT. Von den 110 untersuchten Patienten trugen 61 Antithrombosestrümpfe.

Tabelle 5: Klinische Symptome und Zeichen der TBVT im gesamten Patientenstamm, bei den beiden Patienten mit TBVT und bei den Patienten mit wahrscheinlicher paradoxer Embolie

Klinische Symptome und Zeichen der TBVT	Anzahl der Beine [%; 220 = 100 %]	Anzahl der Beine mit Thrombose [%; 2 = 100%]	Anzahl der Patienten mit Symptomen in mindestens einen Bein, von den Patienten mit paradoxer Embolie [%; 13=100%]
subjektive Schmerzen	4	0	0
livide Verfärbung der Haut	0	0	0
Kollaterale superfizielle Venen (nicht varikös)	5	0	0
Schwellung der Wade oder des gesamten Beines	2	0	0
Pitting oedema	0	0	0
Überwärmung eines Beines	0	0	0
Homan-Zeichen	2	0	0
positives Ballotment	3	0	0
Meyer-Zeichen	5	0	0

Schmerz nach Druck auf den Adduktorenkanal	2	0	0
Patienten mit mindesten einem positivem Zeichen	10	0	0

Die Klinik der Patienten zeigte bei 21 Patienten lakunäre Syndrome, fünf Patienten mit rein motorischer Hemiparese, einen Patienten mit rein sensibler Halbseitensymptomatik, keinen Patienten mit nur ataktischer Hemiparese, zwei Patienten mit nur Dysarthria-clumsy-hand-Syndrom, einen Patienten mit nur homolateraler Ataxie und Beinparese und zwölf Patienten mit nur sensorimotor stroke. Bei den weiteren zerebralen Symptomen zeigten: 19 Patienten eine Hemianopsie alleine oder mit anderen Symptomen, 64 Patienten eine Aphasie/Dysarthrie alleine oder mit anderen Symptomen, 17 Patienten eine Apraxie alleine oder mit anderen Symptomen, zehn Patienten einen Hemineglect, alleine oder mit anderen Symptomen, fünf Patienten einen Nystagmus, alleine oder mit anderen Symptomen, sechs Patienten hatten Doppelbilder, alleine oder mit anderen Symptomen, sieben Patienten persistierenden Schwindel, alleine oder mit anderen Symptomen, sieben Patienten Somnolenz/Stupor, alleine oder mit anderen Symptomen, 59 Patienten hatten eine Hemiparese mit anderen Symptomen, 24 Patienten eine sensible Halbseitensymptomatik mit anderen Symptomen, elf Patienten eine Ataxie mit anderen Symptomen und 45 Patienten eine faziale Parese. Von den zwei Patienten mit nachgewiesener Thrombose hatte keiner eine Parese des

betroffenen Beines, auch von den acht Patienten mit vermuteter paradoxer Embolie hatte keiner eine Parese eines Beines.

4.2.2 Ergebnisse der Langzeit-EKG

Im Langzeit-EKG wurde bei neun Patienten ein persistierendes und bei zehn Patienten ein intermittierendes Vorhofflimmern/-flattern als mögliche kardio-embolische Emboliequelle diagnostiziert. Alle sonstigen Studienteilnehmer zeigten einen Sinusrhythmus.

4.2.3 Ergebnisse der Beinvenensonographie

Durch die sonographische Untersuchung der tiefen Beinvenen konnte bei zwei Patienten eine Thrombose diagnostiziert werden, bei einem Patienten war diese in der V. tibialis posterior und der V. fibularis des rechten Beines und beim anderen Patienten in der V. tibialis posterior des rechten Beines lokalisiert. Außerdem konnten bei einem Patienten die V. iliaca externa beidseitig und bei acht Patienten die Unterschenkelvenen beidseitig nicht beurteilt werden.

4.2.4 Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Arterien

Durch die Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Arterien wurde bei 48 Patienten eine mittelgradige Stenose (60 – 79 %), bei 32 Patienten eine hochgradige Stenose (80 – 89 %), bei 25 Patienten eine höchstgradige Stenose (90 – 99 %) und bei 15 Patienten ein Verschluss diagnostiziert. Am Häufigsten konnte eine Stenose/ein Verschluss in der ACI (bei 37 Patienten) dargestellt werden, gefolgt von der A. vertebralis bei acht Patienten, der ACM bei fünf Patienten, der ACP bei zwei Patienten und der A. basilaris bei einem Patienten, in der ACA konnte bei keinem Patienten eine Stenose/ein Verschluss nachgewiesen werden.

4.2.5 Ergebnisse der TEE

Durch die TEE wurde bei 28 Patienten ein interatrialer Shunt festgestellt, hier kam es in 23 Fällen zu spontanem Kontrastmittel-Übertritt und bei fünf Patienten zu Kontrastmittel-Übertritt nur unter VM. Zusätzlich wurde bei fünf Patienten eine Dilatation des linken Vorhofes diagnostiziert, bei jeweils einem Patienten wurde ein Thrombus im linken Vorhof, ein Thrombus in der linken Kammer, eine Mitralklappenstenose sowie ein Vorhofseptumaneurysma nachgewiesen. Ein Aneurysma der linken Herzkammer konnte bei zwei Patienten dargestellt werden.

4.2.6 Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen

Bei der routinemäßig durchgeführten Laboruntersuchung konnten folgende Ergebnisse festgestellt werden: Das Fibrinogen war bei 59 Patienten erhöht, die Thrombozyten waren bei zwölf Patienten erhöht und der Hämatokrit-Wert bei 13 Patienten, Quick-Wert/PTT wurde nur bestimmt, wenn eine Behandlung mit Cumarinen/Heparin vorausgegangen war, dies war bei vier/drei Patienten der Fall, die Werte lagen im therapeutischen Bereich, das Antithrombin III war bei 17 Patienten erniedrigt, die Antikörper gegen Beta 2-Glykoprotein 1 waren bei elf Patienten erhöht. Im Fettstoffwechsel konnten bei folgenden Parametern erhöhte Werte festgestellt werden: Cholesterin bei 63 Patienten, Triglyzeride bei zehn Patienten, LDL-Cholesterin bei 77 Patienten und Lipoprotein (a) bei 31 Patienten. HDL-Cholesterin war bei 29 Patienten erniedrigt. Die Protein-C-Aktivität war bei sechs Patienten, die Protein-S-Aktivität bei sieben Patienten erniedrigt. Eine erniedrigte APC-Ratio wurde bei zehn Patienten gefunden, eine heterozygote Faktor V-Leiden Mutation konnte bei neun Patienten, eine homozygote Form konnte nicht nachgewiesen werden. Eine heterozygote Prothrombin G20210-Mutation konnte bei fünf Patienten festgestellt werden, ein positives Lupus Antikoagulant bei einem Patienten.

IgM-Anticardiolipin-Antikörper konnten bei drei, IgG-Antikörper bei einem Patienten nachgewiesen werden, Homocystein war in 50 Fällen erhöht und die D-Dimere bei 22 Patienten.

Tabelle 6: Ergebnisse der Gerinnungs- und Thrombophilie-Diagnostik

Laborwerte und Gerinnungsparameter (Normalwerte in eckigen Klammern)	Pathologisch [%]	min	max	median	Pathologisch bei den zwei Patienten mit Thrombose [%]	Pathologisch bei den acht Patienten mit paradoxer Embolie [%]
Fibrinogen [180 – 350 mg/dl]	54	106	811	363,5	50	25
Thrombozyten [150 000 – 350 000/nl]	11	127	522	228	0	0
Hämatokrit [37 – 47 %]	12	29	49,1	42,1	0	25
Quick [70 – 130 s] (nur 5 Patienten unter Cumarintherapie)	5	22	84	43	0	0
PTT [24 – 36 s] (nur 3 Patienten unter i.v. Heparin)	3	23	30	25	0	13
Antithrombin III [80 – 120 %]	15	40	126	92	0	0

Anti Beta 2-Glycoprotein-1 [$> 1,0$]	10	0,1	3,6	0,4	0	0
Cholesterin [< 200 mg/dl]	57	101	364	209	100	25
Triglyceride [< 200 mg/dl]	9	30	451	111,5	0	13
LDL-Cholesterin [< 100 mg/dl]	70	59	282	125	100	25
HDL-Cholesterin [> 45 mg/dl]	26	4	103	54	50	13
Lipoprotein (a) [< 30 mg/dl]	28	2,9	140	18	50	25
Protein-C-Aktivität [70 – 140 %]	5	42	141	110	0	0
Protein-S-Aktivität [50 – 120 %]	6	18	131	83,5	0	13
APC-ratio [$> 2,0$]	9	1	3,35	2,5	0	13
Factor-V G1691AQ-Mutation (Faktor 5 Leiden) heterozygot	8				0	13
Prothrombin-G20210A-mutation	5				0	13
Lupus-Antikoagulanz	1				0	0

Anticardiolipin IgM	3				0	0
Anticardiolipin IgG	1				0	0
Homocystein [5,8 – 11,9 µmol/l]	45	4	44,9	11,55	100	0
D-Dimere [< 0,5 µg/ml]	4	0,1	4,1	0,1	0	13

4.2.7 Ergebnisse der zerebralen Bildgebung

Die bildgebenden Verfahren zeigten bei acht Patienten einen normalen, unauffälligen Befund, 67 Patienten hatten einen zur Klinik passenden Territorialinfarkt, 30 Patienten eine zur Klinik passende Lakune/Mikroangiopathie und fünf Patienten einen zur Klinik passenden Grenzzoneninfarkt. Ältere Territorialinfarkte konnten bei sieben Patienten nachgewiesen werden. In 17 Fällen bestanden mehrere embolische Infarkte auf einer Seite, bei diesen Patienten ist es sehr wahrscheinlich, dass die Emboliequelle distal der Abgangsstelle der A. carotis communis aus dem Aortenbogen bzw. distal der Abgangsstelle des Truncus brachiocephalicus aus dem Aortenbogen liegt, da von diesen Stellen Embolisationen in die kontralaterale Hirnhälfte nicht mehr möglich sind. Bei sechs Patienten bestanden mehrere embolische Infarkte beidseitig, in diesen Fällen lag die Emboliequelle proximal des Aortenbogens, von hieraus sind Embolisationen in beide Hirnhälften möglich.

4.2.8 Bestimmung der wahrscheinlichen Insultätiologie

Durch die Ergebnisse der klinischen und apparativen Diagnostik konnten die wahrscheinlichen Insultätiologien bei den Studienteilnehmern abgeleitet

werden, bei 44 Patienten waren diese arterio-arteriell inklusive 13 Dissekte, bei 25 bestand eine kardio-embolische Genese, bei 15 Patienten war der Insult mikroangiopathischen Ursprungs, bei 8 Patienten war eine paradoxe Embolie am wahrscheinlichsten und bei 18 Patienten blieb die Ätiologie ungeklärt.

5 Kasuistiken

Durch die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen können wir die Studienteilnehmer in für uns wichtige Untergruppen einteilen:

- Patienten mit Thrombosen und
- Patienten mit wahrscheinlicher paradoxer Embolie.

Im Folgenden sollen die Untersuchungsergebnisse der Untergruppen beschrieben werden. Zunächst die Patienten, bei denen eine Thrombose nachgewiesen werden konnte und anschließend die Gruppe der Patienten, bei denen die paradoxe Embolie als wahrscheinliche Ursache des Insults angesehen wird.

5.1 Patienten mit nachgewiesener Thrombose

Die Ergebnisse zeigen, dass bei zwei Patienten eine TBVT diagnostiziert werden konnte, bei beiden Patienten wurden alle diagnostischen Maßnahmen durchgeführt, wie sie unter Methode beschrieben wurden. Hier werden nur die auffälligen Befunde beschrieben.

Patient eins war männlich und 73 Jahre alt, als Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und eine Hypercholesterinämie bekannt. Nach dem Insult hat er 36 h Bettruhe gehalten. Vor dem Insult hat er keine gerinnungsbeeinflussenden Medikamente eingenommen, nach dem Insult wurde er mit ASS und Heparin s.c. behandelt. Als zerebrale Symptome konnten Doppelbilder und persistierender Schwindel festgestellt werden. Durch die Beinvenensonographie ist eine Thrombose in der V. tibialis posterior des rechten Beines diagnostiziert worden. In der Laboruntersuchung ist eine Hypercholesterinämie sowie mit 17,1 µmol/l ein erhöhter Homocystein-Spiegel aufgefallen. In der MRT zeigte sich eine diffuse Mikroangiopathie.

Patient zwei war männlich und 76 Jahre alt, bei ihm waren eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus und eine Hypercholesterinämie bekannt. Nach dem Insult bestand eine 50stündige Bettruhe, sein BMI war 27. Er wurde vor dem Insult mit ASS und nachher mit Heparin i.v. behandelt. Als zerebrale Symptomatik zeigte er einen Nystagmus und persistierenden Schwindel. Eine Thrombose in der rechten V. tibialis posterior und in der rechten V. fibularis konnten durch die sonographische Untersuchung der Beinvenen festgestellt werden. In der TEE konnte ein dilatierter linker Vorhof diagnostiziert werden. Laborchemisch konnte auch bei diesem Patienten eine Hypercholesterinämie sowie ein mit 22,4 µmol/l erhöhter Homocystein-Spiegel gemessen werden. In den bildgebenden Verfahren zeigte sich ebenfalls eine diffuse Mikroangiopathie.

Bei keinem der Patienten konnten auf Thrombose hinweisende Symptome beobachtet werden, alle klinischen Tests auf Thrombosezeichen waren negativ. Gerinnungsstörungen bzw. Thrombophilien konnten nicht nachgewiesen werden. Langzeit-EKG und Ultraschall der hirnversorgenden Arterien ergaben keinen pathologischen Befund. Im TEE konnte bei keinem der beiden Patienten ein spontan- oder ventil-offenes Foramen Ovale nachgewiesen werden. Akute Infarktareale konnten auch in der MRT nicht dargestellt werden. Die wahrscheinliche Insultätiologie war bei beiden Patienten mikroangiopathisch.

5.2 Patienten mit wahrscheinlicher paradoxer Embolie

Durch die Ergebnisse der diagnostischen Maßnahmen konnten acht Patienten aus dem Kollektiv herausgefiltert werden, bei denen als Insultursache eine paradoxe Embolie angenommen werden konnte.

Folgende Risikofaktoren und pathologischen Befunde konnten bei diesen Patienten festgehalten werden: Je drei Patienten waren aktive Raucher bzw. litten unter arterieller Hypertonie. Sechs Patienten hielten nach dem Insult eine Bettruhe von länger als acht Stunden ein. Der BMI lag bei zwei Patienten zwischen 25 und 30 und bei einem Patienten über 30. Ein Patient hatte eine maligne Erkrankung. Eine Patientin dieser Gruppe hatte eine Entbindung/Fehlgeburt oder einen Abbruch in den letzten drei Monaten vor dem Insult, zusätzlich erhielt sie eine Hormonsubstitution und orale Kontrazeptiva. Ein Patient wurde vor dem Insult mit ASS und zwei mit Heparin i.v. behandelt, nach dem Insult wurden fünf Patienten mit Heparin i.v. behandelt. Klinisch zeigte sich bei diesen Patienten in drei Fällen eine Hemianopsie, fünfmal eine Aphasie/Dysarthrie, einmal eine Apraxie, bei zwei Patienten ein Hemineglect, bei einem Patienten ein Nystagmus, bei einem Patienten persistierender Schwindel, bei einem Patienten Somnolenz/Stupor, bei sechs Patienten eine Hemiparese, bei zwei Patienten eine sensible Halbseitensymptomatik und bei drei Patienten eine faziale Parese. In der TEE wurde bei fünf Patienten ein spontan-offenes und bei drei Patienten ein ventil-offenes Foramen ovale diagnostiziert, zusätzlich wurde bei einem Patienten ein Vorhofseptumaneurysma dargestellt. Im Labor konnte bei zwei Patienten eine Hypercholesterinämie, bei einem Patienten eine verminderte Protein-S-Aktivität und jeweils bei einem Patienten eine Faktor V-Leiden Mutation und eine heterozygote Prothrombin G20210A-Mutation nachgewiesen werden. Die D-Dimere waren bei zwei Patienten erhöht. In den bildgebenden Verfahren zeigte sich bei zwei Patienten eine normale Bildgebung, bei fünf Patienten ein passender Territorialinfarkt und in einem Fall eine passende Lakune/Mikroangiopathie.

Bei keinem der Patienten konnte ein positives Symptom oder Zeichen auf TBVT durch die klinischen Untersuchungen nachgewiesen werden. Im Langzeit-EKG konnte bei keinem ein intermittierendes oder permanentes Vorhofflimmern-/flattern diagnostiziert werden, ebenso konnten durch die Beinvenensonographie bei keinem eine Thrombose und auch keine nicht beurteilbaren Venenabschnitte dargestellt werden. Durch Ultraschall der hirnversorgenden Arterien konnten ebenfalls keine pathologischen Befunde erhoben werden.

Alle Befunde der verschiedenen Patientengruppen sind zusätzlich in den Tabellen 3 bis 6 gegenübergestellt.

6 Diskussion

Unsere Studie zeigt, dass eine TBVT bei Patienten mit ischämischen Insult sehr selten ist. Nur bei zwei von 110 Patienten, inklusive acht Patienten mit wahrscheinlichen paradoxen Embolien konnte eine TBVT nachgewiesen werden. Bei unseren Patienten liegt die Prävalenz der TBVT bei ungefähr 2 %. Dies ist mit der Literatur vergleichbar, in große Studien mit 15599 Patienten, die an thromboembolischen Insulten litten, zeigte sich eine Prävalenz der TBVT von 0,5 % (Gregory & Kuhlenmeier 2003). Counsell führte eine Untersuchung mit 705 Insultpatienten durch, die mit niedermolekularem Heparin oder Heparinoiden versus unfraktioniertem Heparin behandelt wurden, in 13 bzw. 22 % der Fälle bildete sich eine TBVT (Counsell & Sandercock 2000).

Klinische Symptome und Zeichen der TBVT konnten bei 22 von 220 Beinen der Studienteilnehmer nachgewiesen werden, obwohl sonographisch keine Thrombose dargestellt werden konnte. Bei den beiden Patienten mit gesicherter TBVT konnten keine klinischen Symptome und Zeichen beobachtet werden. Hieraus ergibt sich eine Sensitivität von 0 % eine Spezifität von 0 % sowie ein positiver Prädiktiver-Wert von 0 %. Es ist bekannt, dass tiefe Beinvenenthrombosen in bis zu 80 % der Fälle klinisch stumm verlaufen (Lethen et al 1997). Durch diese Ergebnisse wird deutlich, dass klinische Thrombosezeichen nicht zuverlässig sind und bei Verdacht auf eine Thrombose der tiefen Beinvenen eine Kontrolle durch Ultraschall bzw. Phlebographie gerechtfertigt ist (Barnes et al 1975; Haeger 1969; Stiegler et al 2002).

Bei den beiden Patienten mit sonographisch gesicherter TBVT konnte eine paradoxe Embolie als Ursache für den Insult ausgeschlossen werden, da bei keinem der beiden Patienten ein Hinweis auf einen RLS bestand. Außerdem waren die Infarkte in beiden Fällen durch mikroangiopathische Veränderungen entstanden, wie durch die bildgebende Diagnostik belegt wurde. Beide Patienten hatten keine prädisponierenden Faktoren für eine

TBVT, ausgenommen von einer Immobilisation von 36 bzw. 50 h nach dem Insult und einem erhöhtem Homocystein-Spiegel. Um einer weiteren Thrombose- bzw. Embolieneigung entgegenzuwirken und um eine möglichst gute Perfussion der Infarktareale zu erreichen, wurden beide Patienten nach Ausschluss einer intrakraniellen Blutung mit Heparin s.c. bzw. mit Heparin i.v. behandelt. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme waren die D-Dimere-Spiegel bei beiden Patienten normwertig. Hieraus ergab sich, dass sich in beiden Fällen die Thrombose wahrscheinlich erst nach dem Insult entwickelt hatte, möglicherweise durch die Immobilisation. Dies bestätigt die Empfehlung der European Stroke Initiative, sie fordert eine möglichst frühe Mobilisation der Schlaganfallpatienten, um das Risiko einer Thrombose zu reduzieren (European Stroke Initiative 2003).

Stöllberger et al zeigten durch phlebographische Untersuchungen bei Patienten mit persistierendem Foramen ovale und akutem embolischem Insult oder akutem peripher-arteriellem Gefäßverschluss eine hohe Prävalenz der TBVT (24 von 42 Patienten). Bei 15 von 17 Patienten, bei denen die Untersuchung in den ersten sieben Tagen durchgeführt wurde, konnte eine Thrombose nachgewiesen werden, aber nur bei neun von 25 Patienten, wenn die Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt wurde (Stöllberger et al 1993). Diese Patienten wurden mit niedermolekularem Heparin einmal pro Tag, oder mit unfraktioniertem Heparin zwei bis dreimal pro Tag, oder mit Heparin i.v. mit einer Ziel PTT von 50 bis 70 s behandelt, dieser Therapie folgte eine orale Antikoagulation. Nach Stöllberger müsste die Häufigkeit der paradoxen Embolie als Ursache für einen Insult viel höher bewertet werden, als das zum jetzigen Zeitpunkt der Fall ist, was für den klinischen Alltag die Konsequenz hätte, dass alle Insultpatienten routinemäßig auf Thrombosen der Becken- und Beinvenen gescreent werden sollten. Genau dies ist während unserer Untersuchung geschehen, die Häufigkeit der TBVT liegt in unserem Patientenkollektiv aber nur bei ca. 2 %. Die von uns durchgeführte Kompressionssonographie, ergänzt durch die farbkodierte Duplexsonographie der Beinvenen hat den Vorteil, dass es ein nichtinvasives, risikoarmes Verfahren ist. Wird sie durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt, ist die

diagnostische Genauigkeit beim Nachweis einer TBVT mit der Phlebographie vergleichbar, außerdem besteht die Möglichkeit einer einfachen Verlaufskontrolle (Miller et al 1996; Atri et al 1996; Becker et al 1997; Nicholls et al 1999). Nach unseren Ergebnissen war bei acht Patienten eine paradoxe Embolie wahrscheinlich, bei keinem dieser Patienten konnte eine TBVT nachgewiesen werden. Die sonographische Untersuchung wurde bei den Patienten innerhalb von sechs Tagen nach dem Insult durchgeführt, nach Stöllberger kommt es in dieser Phase nach dem Insult besonders häufig zur Ausbildung einer Thrombose, eine erhöhte Thromboseneigung in der Zeit kurz nach dem Insult konnte von uns nicht beobachtet werden. Im Gegensatz zur Stöllberger-Studie wurden die meisten unserer Patienten mittels Perfusor intravenös vollheparinisiert, auf diese Behandlung sind möglicherweise die verschiedenen Ergebnisse zurückzuführen, da unter Heparintherapie im therapeutischem Bereich kleinere wandständige Thrombosen sich nicht bis über die Nachweisgrenze vergrößern, bzw. komplett abgebaut werden. Wiedereröffnungen von thrombosierten Venen kommen aber auch unter Heparintherapie nur selten vor, diese sind dann meistens inkomplett (Herold 2003). Aus diesen Gründen war ein direkter Vergleich beider Studien nicht möglich. Das primäre Ziel der Studie, nämlich zu zeigen, dass bei Patienten mit paradoxer Embolie die Anzahl der tiefen Beinvenenthrombosen höher war, als bei Patienten mit anderer Insultätiologie, konnte nicht erreicht werden.

D-Dimere sind Fibrin-Spaltprodukte, die bei Gerinnungsaktivierung durch sekundär aktivierte Fibrinolyse mit erhöhten Konzentrationen im Blut nachgewiesen werden können. D-Dimere zeigen bei einer symptomatischen Beinvenenthrombose oder bei einer Lungenembolie im ELISA-Test eine diagnostische Sensitivität von 97 % ab einem Wert von 0,5 µg/ml, aber nur eine Spezifität von ungefähr 40 % (Akman et al 2004; Kelly et al 2003; Roussi et al 1999). In unserer Studie hatten 4 % der Patienten einen D-Dimere-Spiegel über diesem Wert, bei keinem von Ihnen konnte eine TBVT nachgewiesen werden. Es ist wahrscheinlich, dass die arterielle Thrombose, die den Insult

ausgelöst hat, zur Erhöhung der D-Dimere führte (Kelly et al 2003). Außerdem kann es durch verschiedene andere Situationen zu einer Erhöhung der D-Dimere kommen z.B. nach Operationen, bei Tumorpatienten oder auch bei Verbrauchskoagulopathie. Die D-Dimere bei den beiden Patienten mit TBVT waren initial $< 0,2 \mu\text{g/ml}$ bzw. $0,2 \mu\text{g/ml}$, so dass das Bestehen einer Thrombose zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme unwahrscheinlich ist.

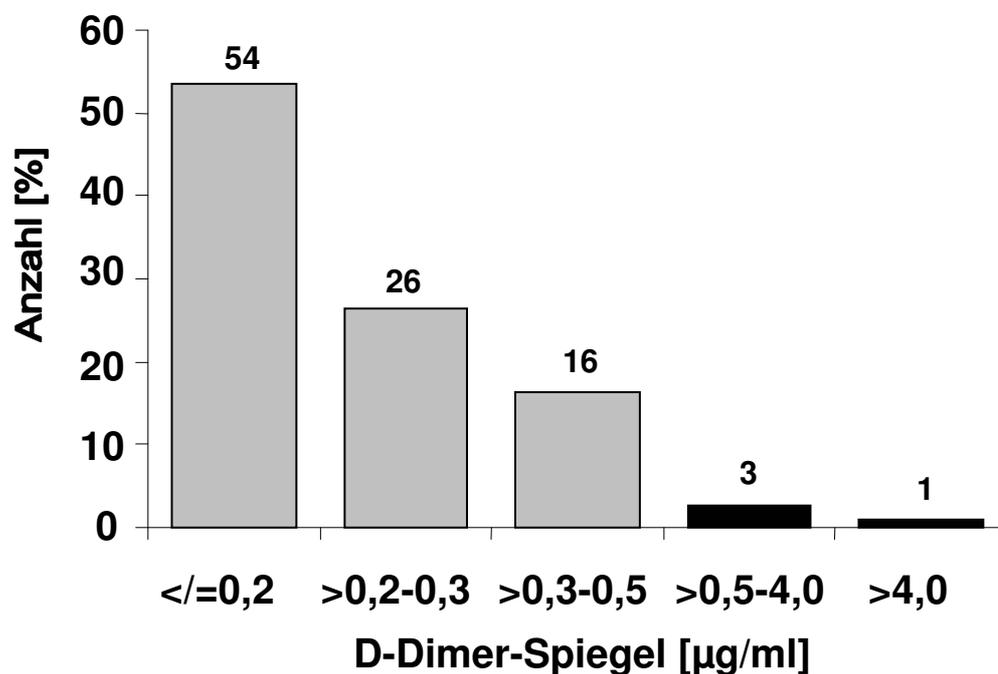


Abbildung 3: Verteilung des D-Dimer-Spiegels in der Patienten Kohorte. Werte über $0,5 \mu\text{g/ml}$ (schwarz) werden als pathologisch angesehen

Fazit

Die Studie zeigt, dass Patienten mit einem akuten Insult, die hauptsächlich mit Heparin i.v. oder oraler Antikoagulation behandelt werden, selten eine Thrombose in den tiefen Beinvenen ausbilden. Klinische Thrombosezeichen und -symptome, sowie D-Dimere können falsch negativ

ausfallen, so dass eine Duplexsonographie bzw. eine Phlebographie der Beinvenen immer durchgeführt werden sollte, wenn der Verdacht einer TBVT besteht. Aber die routinemäßige Suche nach einer TBVT als möglicher Ursprung einer paradoxen Embolie mittels Duplexsonographie ist unter den genannten Bedingungen nicht sinnvoll. Auch das Bestehen von Gerinnungsstörungen ist nicht nützlich zum Nachweis paradoxer Embolien, da sie bei Patienten mit und ohne paradoxer Embolie vorkommen. Der Beweis einer paradoxen Embolie ist schwierig und in den meisten Fällen nicht möglich. Selten gelingt es, einen Thrombus im Foramen ovale darzustellen, entweder der Thrombus embolisiert komplett in die Lunge und das arterielle System oder er löst sich auf, was seinen Nachweis in den tiefen Beinvenen unmöglich macht (Kessel-Schaefer et al 2001; Ofori et al 1995). Eine andere Möglichkeit ist, dass der Ursprung der paradoxen Embolie nicht in den tiefen Beinvenen, sondern in den Beckenvenen, den Vv. cavae oder auch im Herzen liegt (Cramer et al 2003; Cramer et al 2004; Ferretti et al 1998). Bis heute hat sich die Diagnose der paradoxen Embolie hauptsächlich auf den Ausschluss anderer Gründe für paradoxe Embolien konzentriert, wie das Vorhandensein eines embolischen Infarktmusters in der zerebralen Bildgebung und der Nachweis eines Rechts-Links-Shunts.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die TBVT bei Patienten, die hauptsächlich mit intravenösem Heparin behandelt werden, sehr selten ist. Die routinemäßige Suche nach TBVT als Ursache für eine paradoxe Embolie ist unter diesen Voraussetzungen nicht sinnvoll.

7 Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel

Eine mögliche Ursache für einen ischämischen Insult ist die paradoxe Embolisation von thrombotischem Gewebe aus den tiefen Becken- oder Beinvenen über einen RLS mit Fortleitung in die hirnversorgenden Arterien. Bis heute ist die Diagnose „paradoxe Embolie“ eine Ausschlussdiagnose, die gestellt wird, wenn keine Anhaltspunkte für eine andere Insultätiologie vorhanden sind und ein RLS und ein embolisches Infarktmuster nachgewiesen worden sind. Eine tiefe Beinvenenthrombose (TBVT) kann auch sekundär durch die Immobilisation nach einem Insult entstehen, diese kann jedoch nicht ursächlich für den Infarkt sein. Um die Zuverlässigkeit der klinischen Symptome und Zeichen der TBVT zu bestimmen, sollte bei allen Patienten eine standardisierte Untersuchung durchgeführt werden. Durch ein routinemäßig durchgeführtes Thrombophilie-Screening wollten wir die Häufigkeit dieser Erkrankungen in unserem Patientenkollektiv bestimmen und herausfinden, ob bei diesen Patienten paradoxe Embolien gehäuft auftreten. Auch die Bedeutung der D-Dimer-Diagnostik bei Insult-Patienten sollte durch frühzeitige Bestimmung und im Vergleich mit den anderen Ergebnissen bestimmt werden. Ziel der Studie war es zu zeigen, dass eine TBVT häufiger bei Patienten vorkommt, bei denen eine paradoxe Embolie angenommen wird, als bei Patienten mit anderen Insultätiologien.

Methodik

Um die Insultätiologie bei den einzelnen Patienten zu klären, wurden bei allen Studienteilnehmern folgende standardisierte Untersuchungsverfahren durchgeführt: Ausführliche Befunderhebung und klinische Untersuchung, Langzeit-EKG, Beinvenensonographie inklusive Dopplersonographie, Ultraschall der hirnversorgenden Arterien, transösophageale Echokardiographie, laborchemische Untersuchung sowie zerebrale Bildgebung.

Ergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse zeigten zwei Patienten mit einer TBVT und acht Patienten mit wahrscheinlicher paradoxer Embolie, bei beiden Patienten mit Thrombose konnte eine paradoxe Embolie ausgeschlossen werden, bei keinem der Patienten mit paradoxer Embolie konnte eine venöse Thrombose nachgewiesen werden. Die Prävalenz der TBVT lag in unserem Patientenkollektiv bei ungefähr 2 %. 10 % der Patienten zeigten Symptome und Zeichen der TBVT, bei ihnen konnte jedoch keine Thrombose diagnostiziert werden, bei beiden Patienten mit Thrombose waren klinische Zeichen und Tests negativ. Die Thrombophilie-Diagnostik zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Patientengruppen. Bei 4 % der Patienten konnte ein erhöhter D-Dimere-Spiegel nachgewiesen werden. Die Insultätiologie konnte bei 44 Patienten als arterio-arteriell bestimmt werden, inklusive 13 Dissekte, bei 25 Patienten war sie kardio-embolischer Genese, bei 15 mikroangiopathisch, bei acht Patienten war eine paradoxe Embolie am wahrscheinlichsten und bei 18 Patienten blieb die Ätiologie ungeklärt.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse zeigen, dass eine TBVT bei Patienten mit ischämischem Insult, die hauptsächlich mit Heparin i.v. behandelt werden, sehr selten ist. Des Weiteren wird deutlich, dass klinische Thrombosezeichen nicht zuverlässig sind und bei Verdacht auf eine TBVT eine Kontrolle durch Ultraschall bzw. Phlebographie gerechtfertigt ist. Der D-Dimer-Wert kann falsch positiv oder negativ sein, außerdem wird ein erhöhter Wert durch die arterielle Thrombose im Infarktbereich diskutiert, wodurch sein diagnostischer Wert vermindert wird. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass sich eine TBVT erst nach dem Insult, durch die Immobilisation ausbildet, weshalb auf eine möglichst frühe Mobilisation geachtet werden sollte. Die routinemäßige Suche nach einer TBVT als Ursprung für eine paradoxe Embolie ist bei Patienten mit effektiver Antikoagulation nicht sinnvoll. Das primäre Ziel der Studie, zu zeigen, dass bei Patienten mit paradoxer Embolie die Anzahl der tiefen Beinvenenthrombosen

höher ist, als bei Patienten mit einer anderen Insultätiologie, konnte nicht bestätigt werden.

8 Literaturverzeichnis

Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89(3): 493-498.

Akman MN, Cetin N, Bayramoglu M, Isiklar I, Kilinc S. Value of the D-dimer test in diagnosing deep vein thrombosis in rehabilitation inpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(7): 1091-1094.

Atri M, Herba MJ, Reinhold C, Leclerc J, Ye S, Illescas FF et al. Accuracy of sonography in the evaluation of calf deep vein thrombosis in both postoperative surveillance and symptomatic patients. *A J R* 1996; 166(6):1361-1367.

Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-26.

Barber PA, Darby DG, Desmond PM et al. Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke* 1999; 25: 287-90.

Barnes RW, Wu KK, Hoak JC. Fallibility of the clinical diagnosis of venous thrombosis. *J A M A* 1975; 234: 605-607.

Becker D, Gunter E, Strauss R, Cidlinsky K, Tomandl B, Kalden Nemeth D et al. Color Doppler imaging versus phlebography in the diagnosis of deep leg and pelvic vein thrombosis. *J Ultrasound Med* 1997; 16(1): 31-37.

Blättler W, Gerlach HE, Partsch H, Marshall M, Hertel T. Diagnostik und Therapie der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie, www.leitlinien.net. Erstpublikation: *Phlebologie* 1996; 25: 199-203. Überarbeitet, September 2003

Boers GH. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. *Thromb Haemost* 1997; 78(1): 520-522.

Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology* 1996; 46: 1301-1305.

Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759-762.

Brighton TA, Chesterman CN. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Baillieres Clin Haematol* 1994; 7: 541-557.

Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guerin F, Bousser MG, de Recondo J. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993; 24: 1865-1873.

Carolei A, Marini C, Ferranti E, Frontoni M, Prencipe M, Fieschi C. A prospective study of cerebral ischemia in the young. Analysis of pathogenic determinants. The National Research Council Study Group. *Stroke* 1993; 24: 362-367.

Chen WJ, Kuan P, Lien WP, Lin FY. Detection of patent foramen ovale by contrast transesophageal echocardiography. *Chest*. 1992;101:1515-1520.

Cook PJ, Honeybourne D, Lip GYH, Beevers DG, Wise R, Davies P. Chlamydia pneumoniae antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia: The West Birmingham Stroke Project. *Stroke* 1998; 29: 404-10.

Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Stroke* 2002; 33(7): 1925-6.

Cramer SC, Maki JH, Waitches GM, D'Souza N, Grotta JC, Burgin WS et al. Paradoxical emboli from calf and pelvic veins in cryptogenic stroke. *J Neuroimaging* 2003; 13(3): 218-223.

Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, Kramer LA, Grotta JC, Burgin WS et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004; 35(1): 46-50.

Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson P-J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(3): 1004-1008.

De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Beni S, Urani C, Papetti F, Fedele F. Patent foramen ovale and its embolic implications. *Am J Cardiol* 2000; 86: 51G-52G.

Delank HW, Gehlen W, (Hrsg.). *Neurologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 10. Auflage 2003.

Desmukh M, Bisignani M, Landau P, Orchard TJ. Deep vein thrombosis in rehabilitating stroke patients. Incidence, risk factors and prophylaxis. *Am J Phys Med Rehabil* 1991; 70(6): 313-316.

Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P, Jeanrenaud X, Despland PA, Regli F, Aebischer N, Karpuz HM, Castillo V, Guffi M, Sadeghi H. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology*. 1996; 47: 1162-1166.

Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as

- a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 461-465.
- Dietrich CF, Bauersachs RM. Sonographische Thrombosedagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 567-572.
- Diuguid D. L.; Oral anticoagulant therapy for venous thrombembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 433 (T1b).
- Dörner K. (Hrsg.). *Klinische Chemie und Hämatologie.* Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 5. Auflage 2003.
- Droste DW, Freund M, Wichter T, Stypmann J, Mesters RM, Ritter M et al. Paradoxe Hirnembolien als Ursache des Schlaganfalls. *Dt Ärztebl* 2002; 99: A 281-291.
- Droste DW, Reisener M, Kemény V, Dittrich R, Schulte-Altedorneburg G, Stypmann J, Wichter T, Ringelstein EB: Contrast transcranial ultrasound in the detection of right-to-left shunts: reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke* 1999; 30: 1014-1018.
- European Stroke Initiative. Recommendations for stroke management. http://www.eusi-stroke.com/recommendations_2003/EUSI.2003.pdf 2003. Stand 05/2005, Ref Type: Data File
- Ferretti GR, Ayanian D, Ranchoup Y, Thony F, Bosson JL, Coulomb M. CT x-ray evaluation of abdominal and pelvic veins in patients suspected of acute pulmonary embolism with negative Doppler sonography. *J Radiol* 1998; 79(4): 327-330.
- Fries R, Böhm M. Tiefe Beinvenenthrombose – Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2003a; 128: 994-998.
- Fries R, Böhm M. Tiefe Beinvenenthrombose – Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2003b; 128: 999-1002.
- Galli M, Daldossi M, Barbui T. Anti-glycoprotein Ib/IX and IIb/IIIa antibodies in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1994; 71:571-575.

Galli M. Which antiphospholipid antibodies should be measured in the antiphospholipid syndrome? *Haemostasis* 2000; 30 Suppl 2: 57-62.

Gregory PC, Kuhlemeier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82(5): 364-369.

Guffi M, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X, Devuyst G, Sadeghi H. Surgical prophylaxis of recurrent stroke in patients with patent foramen ovale: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 260-263.

Haeger K. Problems of acute venous thrombosis: the interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 1969; 20: 219-223.

Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:17-20.

Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, Stewart WJ, Sila CA, Tan M. Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. *Stroke* 1994; 25: 782-786.

Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769-74.

Harenberg J, et al. Therapie der Beinvenenthrombose mit niedermolekularen Heparinen. *Dt Ärztebl* 1997;94: 2257 (T Ia)

Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996; 126(4 Suppl): 1285-9.

Harris EN. Serological detection of antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992; 23(2 Suppl): I3-6.

Herold G (Hrsg.). *Innere Medizin*. Freier Verlag Köln. 2003.

Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke.

Stroke 1994; 25: 582-586.

Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. Stroke 1997; 28: 2376-2381.

Huisman MV, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Chest 1989; 95: 498 (D II)

Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med 1999; 340: 901-07.

Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. Ann Intern Med 1998; 128: 663-677.

Keijzer MB, den Heijer M, Blom HJ, Willems HP, Gerrits WB, Rosendaal FR. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis. Thromb Haemost 2002; 88: 723-728.

Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Parmar K, Moody A, Hunt BJ. The relationship between acute ischaemic stroke and plasma D-dimer levels in patients developing neither venous thromboembolism nor major intercurrent illness. Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14(7): 639-645.

Kessel-Schaefer A, Lefkovits M, Zellweger MJ, Brett W, Ruter F, Pfisterer ME et al. Migrating thrombus trapped in a patent foramen ovale. Circulation 2001; 103(14): 1928.

Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. Stroke 1999; 30: 1174-80.

Kimura K, Minematsu K, Wada K, et al. Transcranial Doppler of a paradoxical brain embolism associated with a pulmonary arteriovenous fistula. Am J Neuroradiol. 1999; 20: 1881-4.

Kluijtmans LA, Boers GH, Verbruggen B, Trijbels FJ, Novakova IR, Blom HJ. Homozygous cystathionine beta-synthase deficiency, combined with factor V Leiden or thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in the risk of venous thrombosis. *Blood* 1998; 91(6): 2015-2018.

Konstantinides S, Geipel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946-51.

Kuller LH. Hormone replacement therapy and risk of cardiovascular disease: implications of the results of the Women's Health Initiative. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(1): 11-16.

Langman J. Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildung. Thieme-Verlag Stuttgart, New York, 8. Auflage, Band IV, 1989.

Lansberg MG, Norbash AM, Marks MP, Tong DC, Moseley ME, Albers GW. Advantages of adding diffusion-weighted magnetic resonance imaging to conventional magnetic resonance imaging for evaluating acute stroke. *Arch Neurol*. 2000; 57:1311-6.

Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimezac M, Drobinski G, Thomas D. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 3: 1148-1152.

Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Kohn G, Noth J, Hanrath P. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1066-1069.

Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM, Wann LS. Prevalence of right-to-left atrial shunting in a healthy population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1478-1480.

Marquez J, Sladen A, Gendell H, Boehnke M, Mendelow H. Paradoxical cerebral air embolism without an intracardiac septal defect. *J Neurosurg* 1981;

55: 997-1000.

Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. *Br J Haematol* 2002; 116: 625-631.

Meyer G, Emmerich J, Helley D, Arnaud E, Nicaud V, Alhenc-Gelas M et al. Factors V Leiden and II 20210A in patients with symptomatic pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Am J Med* 2001; 110(1): 12-15.

Miller N, Satin R, Tousignant L, Sheiner NM. A prospective study comparing duplex scan and venography for diagnosis of lower-extremity deep vein thrombosis. *Cardiovasc Surg* 1996; 4(4): 505-508.

Mira Y, Aznar J, Estelles A, Vaya A, Villa P, Ferrando F. Congenital and acquired thrombotic risk factors in women using oral contraceptives: clinical aspects. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6(3): 162-168.

Monnerat C, Hayoz D. Homocysteine and venous thromboembolism. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127(36): 1489-1496.

Natarajan K, Khabiri H, Jung S. Case 3. Pulmonary arteriovenous malformation (PAVM): paradoxical embolism through the arteriovenous fistula can cause brain abscess and infarct. *Am J Roentgenol* 2000; 175(3): 854. 857-8.

Nendaz M, Sarasin FP, Bogousslavsky J. How to prevent stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: anticoagulants, antiaggregants, foramen closure, or nothing? *Eur Neurol* 1997; 37: 199-204.

Nicholls SC, O'Brian JK, Sutton MG. Venous thromboembolism: detection by duplex scanning. *J.Vasc.Surg* 1999; 23: 511-516.

Nichtweiss M, Madlener J, Gartenschläger M, Lörcher U. Die Embolie ungeklärter Herkunft - was spricht für eine Entstehung aus den Lungenvenen? *Klin Neuroradiol* 1995; 5: 147-9.

Ofori CS, Moore LC, Hepler G. Massive cerebral infarction caused by paradoxical embolism: detection by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8(4): 563-566.

Partsch H, et al. Frequency of pulmonary embolism in ambulant patients with pelvic vein Thrombosis: A prospective study. *J Vasc Surg* 1992; 16: 715. (TIIb)

Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:66-72.

Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003; 34: 28-33.

Philbrick JT, Heim S. The d-dimer test for deep venous thrombosis: gold standards and bias in negative predictive value. *Clinical Chemistry* 2003; 49: 570-574.

Poeck K, Hacke W (Hrsg.). *Neurologie*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 11. Auflage 2001.

Rao PS, Ende DJ, Wilson AD, Smith PA, Chopra PS. Follow-up results of transcatheter occlusion of atrial septal defects with buttoned device. *Can J Cardiol* 1995;11: 695-701.

Righini M, Bounameaux H, Perrier A. Value of D-dimers in diagnosis of acute pulmonary embolism. *Presse Med*. 2001; 30:1945-52.

Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Thron A, Lambertz H, Minale C. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Ann Neurol* 1989; 26(6): 759-765.

Ringelstein EB. Ischämische Insulte im Karotisstromgebiet. In: Kunze K. *Praxis*

der Neurologie. Thieme-Verlag Stuttgart, New York. 2. Auflage, 1999.

Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(2): 201-210.

Roussi J, Bentolila S, Boudaoud L, Casadevall N, Vallee C, Carlier R et al. Contribution of D-Dimer determination in the exclusion of deep venous thrombosis in spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 1999; 37(8): 548-552.

Schutgens RE, et al. Combination of normal D-Dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to deep venous thrombosis. *Circulation* 2003;107: 593 (D II).

Simmoneau G, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;337: 663 (T Iia).

Silbernagel S, Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. Thieme-Verlag Stuttgart, New York, 6. Auflage, 2003.

Stiegler H, Habscheid W, Ludwig M. Leitlinien zur Diagnostik der tiefen Becken-/Beinvenenthrombose. *Ultraschall in Med* 2002; 23: 274-278.

Stöllberger C, Slany J, Schuster I, Leitner H, Winkler WB, Karnik R. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119(6): 61-465.

Stone DA, Godard J, Corretti MC, Kittner SJ, Sample C, Price RTR, Plotnick GD. Patent foramen ovale: Association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996; 131: 158-161.

Svensson P-J, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330(8): 517-522.

The Columbus Investigators. Low-molecular-wight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657 (T Ia)

Webster MW, Chancellor AM, Smith JH, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, Glasgow GL. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11-12.

Wingen MJ, Günther RW. Pulmonale arteriovenöse Fisteln. *Dt Ärztebl.* 2001; 98: A 132-1330.

Yeung M, Khan KA, Antecol DH, Walker DR, Shuaib A. Transcranial Doppler ultrasonography and transesophageal echocardiography in the investigation of pulmonary arteriovenous malformation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia presenting with stroke. *Stroke* 1995; 26: 1941-4.

9 Anhang

Datenerhebungsbogen

Name
Vorname
Geburtstag [TT.MM.JJ]
Alter [Jahre]
m=1, f=2
Telefon
ISP-Nummer
Akuter Schlaganfall am [TT.MM.JJ] = Tag 1
Datum der klin. UNTERSUCHUNG
Tage danach
Risikofaktoren 1.Ordnung
Nicotin innerhalb der letzten sechs Monate [1/0]
Nicotin pack years
aufgehört vor ...Jahren [freies Feld --> Nichtraucher]
arterielle Hypertonie 3x140/90 oder behandelt [1/0]
Diabetes mellitus [1/0]
Hypercholesterinämie [1/0]
Herzrhythmusstörungen
Medikamente vor dem Schlaganfall [1/0]
ASS
Clopidogrel
Ticlopidin
Heparin s.c.
Heparin i.v.
Marcumar
Medikamente nach dem Schlaganfall [1/0]
ASS
Clopidogrel [Match-Studie]
Ticlopidin
Heparin s.c.
Heparin i.v.
Marcumar

Gefäßsystem allgemein
Angina pectoris [1/0]
Claudicatio intermittens [1/0]
Herzinfarkt [Anzahl]
Lungenembolie [Anzahl]
Bein-/Beckenvenenthrombose [Anzahl]
Sinusvenenthrombose [Anzahl]
Pressen innerhalb der letzten Minute vor Insult [1/0]
Stuhlgang [1/0]
Husten [1/0]
andere [1/0]
Brustschmerz am Tag vor dem Insult oder danach bis jetzt [0/1]
Kurzatmigkeit am Tag vor dem Insult oder danach bis jetzt [0/1]
Stase
Bettruhe innerhalb von 24h vor dem Insult [Dauer in h]
Bettruhe nach dem Insult [Dauer in h]
postoperativ im Krankenhaus am Tag des Insultes [1/0]
grippaler Infekt mit Husten oder Niesen am Tag des Insultes [1/0]
Auto-, Bahn- oder Flugreise >1h innerhalb der letzten 24h vor Insult [1/0]
Bein in Gips während des Insultes [1/0]
Gewicht [kg]
Größe [cm]
Body-Mass-Index
Östrogene:
Entbindung/Fehlgeburt/Abbruch ... Tage vor Insult (wenn in den letzten 3 Monaten)
Schwangerschaftswoche
Hormonsubstitution [0/1]
orale Kontrazeptiva [0/1]
Kortisontherapie [1/0]
Maligne Erkrankung (in Therapie/in den letzten 6 Monaten/im Palliativstadium) [0/1]
LZ-EKG am ... Tag nach Schlaganfall [Tag 1: 0-24h post Insult]
persistierendes Vorhofflimmern/-flattern [1/0]
intermittierendes Vorhofflimmern/-flattern [1/0]

Beinvenenthrombose
trägt Patient Stützstrümpfe nach Insult [1/0]
Puls (Monitor) Schläge/min
Rechts
subjektiv Schmerzen im Bein
livide Verfärbung [1/0]
kollaterale superfizielle Venen [1/0]
Schwellung der Wade oder des ganzen Beines [1/0]
Pitting oedema [1/0]
Überwärmung [1/0]
Homan [1/0], d.h. Wadenschmerz nach Fußdorsalflexion (Knie gestreckt)
Ballotment [1/0], d.h. Wadenschmerz nach Hin- und Herschwenken der Wade
Meyer, Schmerz bei Druck der Wade gegen Tibia [1/0]
Schmerz nach Druck auf Adduktorenkanal [1/0]
Links
subjektiv Schmerzen im Bein
livide Verfärbung [1/0]
kollaterale superfizielle Venen [1/0]
Schwellung der Wade oder des ganzen Beines [1/0]
Pitting oedema [1/0]
Überwärmung [1/0]
Homan [1/0], d.h. Wadenschmerz nach Fußdorsalflexion (Knie gestreckt)
Ballotment [1/0], d.h. Wadenschmerz nach Hin- und Herschwenken der Wade
Meyer, Schmerz bei Druck der Wade gegen Tibia [1/0]
Schmerz nach Druck auf Adduktorenkanal [1/0]

11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. D. W. Droste danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die stets hilfsbereite Betreuung und Beratung.

Mein besonderer Dank gebührt ebenfalls Herrn Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein dafür, dass ich die Untersuchung in seiner Klinik durchführen konnte.

Besonders herzlich möchte ich mich bedanken bei Herrn Dr. med. R. Dittrich und Herrn Dr. med. M. Ritter für ihre tatkräftige und immer verständnisvolle Unterstützung beim Einarbeiten in die Materie.

Weiterhin gebührt mein Dank allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des neurosonographischen Labors und in diesem Rahmen besonders Frau R. Lerch und Frau B. Nientiedt für die allzeit geduldige Unterstützung bei fachlichen und organisatorischen Fragen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranden Herrn J. Knapp und Herrn V. Schulte bedanken, für gute Zusammenarbeit und die Lösung so mancher Probleme.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Radiologie (Direktor Herr Prof. Dr. med. W. L. Heindel) für die Durchführung der Beinvenensonographie bedanken und hier besonders bei Frau M. Schlüter für die zeitnahe Organisation. Herrn PD Dr. med. M. Freund danke ich für die Unterstützung bei der Planung der Studie.

Besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C (Direktor Herr Prof. Dr. med. G. Breithardt), für die Durchführung der transösophagealen Echokardiographien, sowie die Auswertung der Langzeit-EKGs.

Außerdem danke ich den Ärztinnen und Ärzten sowie den Schwestern und Pflegern der Stroke Unit für ihr Verständnis und die stets kollegiale Zusammenarbeit.

Schließlich bedanke ich mich herzlich bei allen Patientinnen und Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.