

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin  
Stiftung Bürgerlichen Rechts  
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

DISSERTATION

Zerebrale Veränderungen bei tödlich verlaufenden  
Endokarditiden- eine Autopsiestudie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annegret Wentzel

aus Jena

Gutachter/in:     1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Musci  
                          2. Prof. Dr. med. F. Mohr  
                          3. Prof. Dr. med. A. Diegeler

Datum der Promotion: 07.09.2012

## Widmung

*für meine lieben Eltern*

**Inhaltsverzeichnis**

	<u>Seite</u>
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis .....	7
Diagrammverzeichnis.....	8
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Endokarditis - ein Überblick</b> .....	<b>12</b>
2.1. Begriffsbestimmung.....	12
2.2. Historischer Abriss.....	13
2.3. Erreger .....	14
2.4. Klinische Präsentation.....	15
2.5. Diagnostik.....	16
2.6. Komplikationen.....	17
2.7. ZNS-Komplikationen.....	18
2.8. Histopathologische Morphologie.....	19
2.9. Therapiemanagement.....	20
<b>3. Ziel der Arbeit und Aufgabenstellung</b> .....	<b>23</b>
<b>4. Material und Methoden</b> .....	<b>24</b>
4.1. Datenerhebung.....	24
4.2. Auswahl und Auswertung des Materials.....	26
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>27</b>
<b>5.1. Studienkollektiv</b> .....	<b>27</b>
5.1.1 Patientengut.....	27
5.1.2. Herzklappenersatz.....	28
5.1.3. Todesursachen.....	32
5.1.4. Begleiterkrankungen.....	33
5.1.5. Mikroorganismen.....	34
5.1.6. Abszessbildung des endokardialen Klappenapparates.....	36
5.1.7. Arterielle Embolie .....	37
5.1.8. ZNS-Befunde.....	39
<b>5.2. Ergebnisse der Aktiven Infektiösen Endokarditis bei Prothesen- und Nativklappen</b> .....	<b>40</b>
5.2.1. Patientengut.....	40
5.2.2. Herzklappenersatz.....	45
5.2.3. Todesursachen.....	46
5.2.4. Begleiterkrankungen.....	47
5.2.5. Mikroorganismen.....	49
5.2.6. Arterielle Embolie.....	51
5.2.7. ZNS-Befunde.....	53
<b>5.3. Autopsien mit Hirnsektionen</b> .....	<b>55</b>
5.3.1. Unterschiede der Autopsiebefunde bei der PKE und NKE.....	57
5.3.2. Aufgliederung nach dem Geschlecht bei der NKE n=34.....	61
5.3.3. Aufgliederung nach dem Geschlecht bei der PKE n=22.....	63
5.3.4. Postoperative Überlebenszeit.....	65
5.3.5. Ergebnisse der 10 Sektionen mit histologisch unauffälligen Herzklappen .....	69

	<u>Seite</u>
5.3.6. Patienten mit AIE und intravenösem Drogenabusus.....	71
5.3.7. Das verwendete Herzklappenmaterial in Korrelation zu den Entzündungen des Klappenapparates.....	72
<b>6. Diskussion- kritische Analyse und Aufbereitung.....</b>	<b>75</b>
<b>7. Schlussfolgerung.....</b>	<b>78</b>
<b>8. Zusammenfassung.....</b>	<b>79</b>
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>81</b>
<b>10. Anhang.....</b>	<b>90</b>
<b>11. Danksagung.....</b>	<b>98</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AIE	Aktive Infektiöse Endokarditis
AK	Aortenklappe
AoCo	Aortenconduit
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CNS	Koagulase-negative Staphylokokken
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DM	Diabetes Mellitus
GCS	Glasgow Coma Scale
GP	Glykoprotein
HE	Hämatoxylin Eosin
HI	Herzinfarkt
HKE	Herzklappenersatz
IE	Infektiöse Endokarditis
KH	Kohlenhydrate
KHK	Koronare Herzerkrankung
NYHA	New York Heart Association
MK	Mitralklappe
MOV	Multiorganversagen
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylokokkus aureus
N	Anzahl
NBTE	Nonbacterial thrombotic endocarditis
NKE	Native Klappenendokarditis
PKE	Endokardits der Prothesenklappe
PK	Pulmonalklappe
SAB	Subarachnoidalblutung
SDB	Subduralblutung
TK	Trikuspidalklappe

## Tabellenverzeichnis

Seite

<b>Tab. 1:</b>	Mikrobiologie bei Hirnabszess nach septischer Embolie bei AIE .....	15
<b>Tab. 2:</b>	Lokalisation der arteriellen Embolie .....	17
<b>Tab. 3:</b>	Empfehlungen zur chirurgischen Therapie bei aktiver Endokarditis an nativen Herzklappen .....	22
<b>Tab. 4:</b>	ZNS-Autopsien .....	24
<b>Tab. 5:</b>	Gesamtkollektiv Geschlechtsdifferenzierung und Altersdurchschnitt .....	27
<b>Tab. 6:</b>	PKE Geschlechtsdifferenzierung und Altersdurchschnitt .....	27
<b>Tab. 7:</b>	NKE Geschlechtsdifferenzierung und Altersdurchschnitt .....	27
<b>Tab. 8:</b>	Herzklappenersatz des Gesamtkollektivs n=330 .....	28
<b>Tab. 9:</b>	Material des Herzklappenersatzes .....	28
<b>Tab. 10:</b>	Re-Operationen .....	31
<b>Tab. 11:</b>	Arterielle Embolie in ein Organsystem bei einem Patienten .....	38
<b>Tab. 12:</b>	Arterielle Embolie in zwei Organsysteme bei einem Patienten .....	38
<b>Tab. 13:</b>	Multiple arterielle Embolien bei einem Patienten .....	38
<b>Tab. 14:</b>	Altersangaben der Prothesenklappen- und Nativklappenendokarditis .....	40
<b>Tab. 15:</b>	Erregernachweis der intraoperativ Verstorbenen mit PKE n=12 .....	41
<b>Tab. 16:</b>	Lokalisation Embolus der intraoperativ Verstorbenen mit PKE n=12 .....	42
<b>Tab. 17:</b>	Autopsiebefunde der intraoperativ verstorbenen Patienten mit PKE .....	42
<b>Tab. 18:</b>	Erregernachweis der intraoperativ Verstorbenen mit NKE .....	43
<b>Tab. 19:</b>	Lokalisation Embolus der intraoperativ Verstorbenen mit NKE .....	44
<b>Tab. 20:</b>	Autopsiebefunde der intraoperativ verstorbenen Patienten mit NKE .....	44
<b>Tab. 21:</b>	Embolische Ereignisse bei Patienten mit PKE n=110 .....	51
<b>Tab. 22:</b>	Embolische Ereignisse bei Patienten mit NKE n=220 .....	51
<b>Tab. 23:</b>	ZNS-Autopsien .....	57
<b>Tab. 24:</b>	Auswertung der neuropathologischen Sektionsbefunde n=56 .....	59
<b>Tab. 25:</b>	Überlebenszeit ≤30 Zeitintervall HKE nach Re-HKE .....	65
<b>Tab. 26:</b>	Überlebenszeit >30, Zeitintervall HKE nach Re-HKE .....	67
<b>Tab. 27:</b>	Postoperative Überlebenszeit der 56 Verstorbenen bei AIE .....	67
<b>Tab. 28:</b>	ZNS-Autopsien bei Patienten mit AIE und intravenösem Drogenabusus ..	71
<b>Tab. 29:</b>	Klappenmaterial in Korrelation zu Entzündungen des Klappenapparates.	72

## Diagrammverzeichnis

Seite

<b>Diagr. 1:</b>	Herzklappenersatz des Gesamtkollektivs.....	29
<b>Diagr. 2:</b>	Todesursachen des Gesamtkollektivs.....	32
<b>Diagr. 3:</b>	Begleiterkrankungen des Gesamtkollektivs.....	33
<b>Diagr. 4:</b>	Mikrobielle Erreger, Gesamtkollektiv .....	34
<b>Diagr. 5:</b>	Abszessbildung des Klappenapparates, Gesamtkollektiv .....	36
<b>Diagr. 6:</b>	Lokalisationsstellen der Embolie, Gesamtkollektiv .....	37
<b>Diagr. 7:</b>	Neuropathologische Sektionsbefunde, Gesamtkollektiv.....	39
<b>Diagr. 8:</b>	Postoperative Überlebenszeit, PKE n=110 .....	41
<b>Diagr. 9:</b>	Postoperative Überlebenszeit, PKE n=110 .....	43
<b>Diagr. 10:</b>	Todesursachen, Nativklappen- und Prothesenklappenendokarditis.....	46
<b>Diagr. 11:</b>	Todesursachen PKE .....	47
<b>Diagr. 12:</b>	Todesursachen NKE .....	47
<b>Diagr. 13:</b>	Begleiterkrankungen NKE und PKE .....	48
<b>Diagr. 14:</b>	Mikroorganismen PKE.....	49
<b>Diagr. 15:</b>	Mikroorganismen NKE .....	50
<b>Diagr. 16:</b>	Histopathologische ZNS-Befunde, PKE .....	53
<b>Diagr. 17:</b>	Histopathologische ZNS-Befunde, NKE .....	53
<b>Diagr. 18:</b>	Darstellung der ZNS-Befunde im Detail PKE .....	54
<b>Diagr. 19:</b>	Darstellung der ZNS-Befunde im Detail NKE .....	54

## 1. EINLEITUNG

Die bakterielle Endokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Endokards, die sich morphologisch an den Herzklappen, dem muralen Endokard und den Chordae tendineae manifestiert [1].

Als Charakteristikum gilt die Vegetation, die sich aus einem amorphen Konglomerat aus Thrombozyten und Fibrin, durchsetzt mit Mikroorganismen und phagozytierenden Zellen wie Monozyten und neutrophilen Granulozyten zusammensetzt.

Vorwiegend sind die valvulären Strukturen des Endokards befallen. Weiterhin können intrakardiale Fremdmaterialien, wie beispielsweise Kunstklappen, Defibrillator- oder Schrittmacheraggregate bzw. deren Elektroden oder zentrale intravenöse Venenkatheter infiziert werden.

Voraussetzung für eine Endokarditis ist eine Bakteriämie, wie sie nach Mikrotraumen, bei peripheren Keimherden (z.B. Parodontitis marginalis, Panaritium) oder operativen Eingriffen auftreten kann. Bedingt durch Strukturläsionen am Endokardendothel mit Anlagerung eines Thrombozyten-Fibrin-Komplexes binden sich Erreger unterschiedlicher Virulenz an diesen Auflagerungskomplex und formieren mittels extrazellulärer polymerer Substanzen einen Biofilm, in welchem die Erreger durch medikamentöse Therapie nur schwer zu erreichen sind. Neben solchen Auflagerungen bei endothelialen Läsionen kommt es aufgrund von Turbulenzeffekten auch zu thrombotischen Anheftungen an Durchflussengstellen.

Bislang zählt die Endokarditis zu einer meist verzögert diagnostizierten, komplikationsreichen Erkrankung, die weltweit mit einer hohen Mortalität einhergeht und unbehandelt letal verläuft. In Deutschland beträgt die aktuelle Letalitätsrate ca. 18% und die mittlere stationäre Verweildauer 42+/-29 Tage [2].

Die Letalitätsrate hängt von klinischen Faktoren, dem ursächlichen Erreger, sowie dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Einleitung einer adäquaten Therapie ab [3].

Die Inzidenz der infektiösen Endokarditis unterliegt seit 1978 einer Steigerungstendenz. Horstkotte beschreibt eine weltweite Inzidenz von 3-7 Erkrankungsfällen pro 1.000.000 Personen pro Jahr [4,5]. Da ungefähr die Hälfte der autoptisch gesicherten Endokarditiden zu Lebzeiten undiagnostiziert bleibt, ist die wahre Inzidenz eher bei 10 Erkrankungsfällen pro 1.000.000 Einwohner anzusetzen [6]. Watanakunakorn und Burkert [7] beobachteten in einem gemischten Patientenkollektiv eine Gesamtmortalität von 10% bei Endokarditispatienten <60 Jahre und über 31% bei Patienten über 60 Jahre.

Laut internationaler Studien gibt es signifikante Unterschiede zwischen der Prothesenendokarditis (PKE) und Nativklappenendokarditis (NKE). Bei Ersatzklappen handelt es sich entweder um biologische xenogene Klappen (meist vom Schwein) oder um mechanische Klappen (aus Metall und Kunststoff) verschiedener Bauart.

Die Inzidenz der NKE beträgt in den USA und dem westlichen Europa 17-62 Fälle/1.000.000 im Jahr. Postoperativ kommt es nach einem Jahr in 1% und nach 5 Jahren in 2-3% der Fälle zu einer PKE. Insgesamt gehen 7-25% aller Endokarditiden von einer Kunstklappe aus. Das kumulative Risiko ist bei mechanischen und biologischen Klappen nach fünf Jahren etwa gleich hoch. Auch das Erregerspektrum an den Kunstklappen ist nach einem Jahr zu dem der Nativklappen wieder nahezu identisch [8].

Bei der PKE sind die Patienten älter und überwiegend weiblichen Geschlechts. Das Outcome präsentiert sich kurz- und langfristig schlechter, Notfalloperationen und präoperative Stadien der NYHA IV sind häufiger. Die Mortalität ist während des Klinikaufenthaltes erhöht und die Überlebensrate, insbesondere bei Beteiligung der Mitralklappe, stark erniedrigt. Castillo Dominguez et al sprechen bei Patienten >65 Jahre mit einer PKE von einer Letalität von 50 versus 15% [9].

Bei der späten Prothesenendokarditis (das Auftreten einer Endokarditis >12 Monate nach der Herzklappenoperation) zeichnet sich eine Letalität von <10% bei der Streptokokkenendokarditis ab und >50% bei der Staphylokokkenendokarditis [10]. Zudem zeigt sich bei der PKE eine höhere Inzidenz für ein repetitives Auftreten einer Infektiösen Endokarditis.

Bei der NKE sind neben aktiven Endokarditiden und präoperativen Embolien, multivalvuläre Endokarditiden häufiger [11]. Tornos et al [10] beschreiben bei den Nativklappen eine Letalität von 12% während der aktiven Phase der Erkrankung und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 81%. Hricak et al [12] stellten bei 180 Nativklappenendokarditiden eine Letalität der älteren Menschen >60 Jahre mit 40% fest, versus 21% bei Patienten <60 Jahren.

Die Mortalität der Nativklappen ist jedoch in den letzten 50 Jahren von 100% auf 10 bis 18% gesunken. Kongenitale Herzfehler (v.a. VSD, bikuspidale Aortenklappen), erworbene Herzklappenerkrankungen nach rheumatischem Fieber (am häufigsten die Mitralklappe, Anteil abnehmend) oder degenerative Veränderungen gelten als prädisponierende Faktoren.

Die Mortalitätsrate einer Endokarditis des rechten Herzens bei Drogenabhängigen liegt bei 10% [13].

Zusammenfassend konnte die Letalität der floriden Endokarditis aufgrund der Fortschritte in Diagnostik und Therapiemanagement von 99% im Jahr 1945 bis zum heutigen Tag deutlich reduziert werden [6].

Dennoch ist das Krankheitsbild der Infektiösen Endokarditis in den letzten Jahren einem Wandel unterlegen. Zum einen ist ein leichter Anstieg von Endokarditisfällen aufgrund veränderter Risikofaktoren zu verzeichnen [4,14]. Zum anderen geht der Trend zu jüngeren Patienten. Das kann durch die gesteigerte Durchführung intravenöser Eingriffe (z.B. zentraler Venenkatheter) erklärt werden. Das wachsende Lebensalter und eine erhöhte Anzahl von Krankenhausaufenthalten verändern ebenfalls die Epidemiologie [15].

Als wichtige Prädispositionen gelten neben angeborenen Herzerkrankungen sklerotische Klappen bei älteren Patienten, HOCM, künstlicher Klappenersatz, nosokomiale Erkrankungen, auch neue Keime, die schwer zu kultivieren und resistent sind, wie *Bartonella spp.*, *Tropheryma whipplei*. In aktuellen Studien konnte festgestellt werden, dass 50% der Patienten mit vorbestehendem Herzvitium und 10% der Patienten mit Klappenersatz bereits prädispositioniert sind [3,16]

Bei einem Mitralklappenprolaps mit begleitender Insuffizienz wird das Risiko, an einer Endokarditis zu erkranken, mit 52:100.000 Patientenjahre angegeben.

Bei vorliegendem Mitralklappenprolaps ohne Insuffizienz reduziert sich das Risiko in etwa auf das normale Lebenszeitrisko und wird mit 4.6:100.000 Patientenjahre errechnet [17].

Für Patienten mit angeborenen Vitien wird ein Lebenszeitrisiko von 145–271:100.000 Patientenjahre angenommen [18]. Dieses steigt bei rheumatischen Vitien auf ungefähr 380–440:100.000 Patientenjahre, bei Herzklappenersatz auf 308–388:100.000 Patientenjahre und bei einem Klappenersatz nach durchgemachter Endokarditis auf 630:100.000 Patientenjahre. Noch höher liegt das Risiko für Patienten nach bereits schon einmal durchgemachter Endokarditis mit 740:100.000 Patientenjahre und erreicht das höchste Lebenszeitrisiko bei Patienten, die einen Klappenersatz benötigen wegen einer Klappenprothesen-Endokarditis (2.160:100.000 Patientenjahre) [17].

Als weitere Risikofaktoren werden Diabetes mellitus (bis 26%), die Hämodialyse (USA 21%, Europa 4%), die frühe Endokarditis (8%) und invasive Eingriffe innerhalb von 60 Tagen vor der Diagnose (27%), Zahnabszesse oder Peridonditis in der Anamnese diskutiert [19]. Auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind mit einer Infektiösen Endokarditis assoziiert [20]. Vorgegangene diagnostische oder therapeutische Eingriffe gehen stets mit einem potenziellen Bakteriämierisiko einher [21]. Schlechte hygienische Bedingungen, Dauerkatheter und Alkohol- und Drogenabusus, Immundefizite verschiedenster Genese oder Leberzirrhose können das Risiko ebenfalls erhöhen. In den Entwicklungsländern und bei jüngeren Patienten gilt die rheumatische Herzerkrankung als häufigste Ursache der Infektiösen Endokarditis [8].

Die Patientenpopulation betrifft hinsichtlich des Geschlechts vorwiegend Männer ab 45 Jahre. Das Geschlechtsverhältnis von Mann zu Frau liegt bei 1,7–1 [22]. Die Ursache hierfür ist bislang nicht geklärt. In mehr als der Hälfte aller Fälle manifestiert sich die Erkrankung jenseits des 60. Lebensjahrs [23].

Eine bislang nur unzureichend geklärte, schwerwiegende Problematik betrifft die Diagnosestellung. Das diagnostische Dilemma erschließt sich aufgrund oft verspäteter Feststellung der Endokarditis mit unspezifischer Symptomatik. Dazu tragen die rasche Progredienz der Erkrankung, ein unzureichend kurzer Klinikaufenthalt und eine falsche Diagnosestellung bei [24]. Laut Naber vergehen in der Regel 29 Tage, bis zur Diagnosestellung der Infektiösen Endokarditis [3].

In einer Autopsiestudie von Grundmann E. [25] im Zeitfenster von 1961-1992 wurde die Endokarditis in 75% von 15143 Sektionsfällen fehldiagnostiziert. Ein häufig nicht erstelltes Antibiogramm vor Therapiebeginn beeinflusst ebenso den Schweregrad und Verlauf der Erkrankung. Ein wichtiger Punkt stellt die nosokomial erworbene Endokarditis dar, die Mylonakis mit 7-29% aller Endokarditisfälle angibt [8].

Bei der Mehrzahl der Patienten ist für die Therapieentscheidung, neben Berücksichtigung überregionaler Unterschiede bei der Infektiösen Endokarditis [26], eine enge Zusammenarbeit zwischen Kardiologen, Herzchirurgen, Pathologen und Mikrobiologen nötig.

## 2. ENDOKARDITIS - EIN ÜBERBLICK

### 2.1. Begriffsbestimmung

Zu den Entzündungen des Endokards zählen bakterielle und abakterielle Formen.

Typisch für eine abakterielle Form ist die Endocarditis verrucosa rheumatica.

Bakteriell bedingte Endokarditiden gehen mit Geschwüren (Endocarditis ulcerosa), thrombotischen Auflagerungen (Endocarditis polyposa) und Bakterienrasen einher.

Erreger (Bakterien, Pilze, oder Rickettsien) gelangen über eine Eintrittspforte in den Blutkreislauf und siedeln sich häufiger auf einer bereits vorgeschädigten Herzklappe (Missbildung, Endocarditis rheumatica) ab. Dies trifft besonders für die subakut verlaufende Endocarditis lenta (Streptokokken der Gruppe Viridans) zu, während bei den akuten Formen durch Strepto- und Staphylokokken auch normale Klappen befallen sind. Bereits minimale Endokardschädigungen, die u.a. durch immunologische, toxische oder durch traumatische Schädigungen hervorgerufen werden können, ermöglichen die Adhäsion von Mikroorganismen [6] und Mikrothromben, die auch als nichtbakterielle thrombotische Vegetation bezeichnet werden [27]. Die Infektiosität der verschiedenen Bakterienspezies ist sehr variabel. So liegt die ID 50 (Infektionsrate von 50%) von *S. aureus* bei  $10^{3,6}$ , bei *E. coli* ca. tausendfach höher bei  $10^{6,5}$  [28].

Die traditionelle Klassifikation von der akuten und subakuten Infektiösen Endokarditis, basierend auf Zeit, klinischer Präsentation und Fortschreiten der unbehandelten Krankheiten, wurde inzwischen weitgehend abgelöst von einer Klassifikation, die auf mikrobieller Ätiologie und den involvierten Klappen resultiert [29]. Eine Infektiöse Endokarditis gilt als aktiv bei fortbestehender Infektionssymptomatik und Bakteriämie und/oder vor Abschluss einer leitliniengerechten Therapie, sowie bei intraoperativem Erregernachweis bzw. mikroskopisch histologischem Entzündungsnachweis.

Der in den letzten Jahrzehnten eingetretene Wandel des klinischen Erscheinungsbildes mit mehr akuten als foudroyanten und weniger subakuten Verläufen begründet sich in einer Veränderung der patientenseitigen Prädisposition, dem zunehmenden Alter und einem veränderten Erregerspektrum [3].

Bei der nosokomial erworbenen Infektiösen Endokarditis unterscheidet man eine „frühe“ Infektiöse Endokarditis, die 2 Monate nach einer Operation auftritt, von einer „späten“ Endokarditis, die erst nach >12 Monaten nach einer Operation vorliegt [8].

Die akute floride Endokarditis kann zu lokalen Komplikationen (Herzklappenfehler, Klappenperforation, Ruptur der Chordae tendineae) führen. Ferner kann eine Endokarditis der Ausgangspunkt von Embolien (ZNS, Niere, Milz) sein, die sich bei einer bakteriellen Endokarditis als Septikopyämie manifestieren kann. Auch eine abgelaufene, weitgehend vernarbte Endokarditis kann Ursache von Herzvitien sein.

Die Prothesenklappenendokarditis (PKE) stellt eine gefährliche Komplikation nach Herzklappenersatz dar. Definitionsgemäß wird zwischen dem Früh- und Spätaufreten der PKE unterschieden (Aufreten <60 Tage versus >60 Tage nach Klappenersatz) [30]. Nach dem mikrobiologischen Profil ist ein Jahr erforderlich, um zwischen einer Früh- und Spät-PKE unterscheiden zu können [31].

## **2.2. Historischer Abriss**

Der Begriff Endokarditis wurde zum ersten Mal 1841 von Bouillard [32] verwendet. Er stellte als erster fest, dass die Vegetationen, die an den Herzklappen entdeckt wurden, entzündlichen Charakter haben. Er unterschied bei dem Entzündungsprozess eine perakute, akute, subakute und chronische Endokarditis. Kirkes [33] brachte die Infarzierungen des ZNS mit der Endokarditis in Zusammenhang. Wilks [122] beschrieb 1868 eine Pyämie als Folge der Endokarditis mit Abszessen in das ZNS. Die ätiologische Aufklärung konnte jedoch erst in der bakteriologischen Ära erfolgen, obwohl Virchow [32] bereits 1878 die Fragestellung aufgeworfen hatte, ob ein Zusammenhang zwischen einem puerperal infizierten Uterus und den ulzerösen Herzklappenvegetationen besteht. Auf die Bedeutung der Blutkultur zur Diagnostik hat Jaccoud 1885 hingewiesen [34].

Osler [35] beschrieb 1885 sehr ausführlich das klinische und pathologisch-anatomische Bild. Er erwähnte dabei auch zum ersten Mal, dass die Endokarditis gelegentlich einen protrahierten Verlauf nehmen kann. Darauf machte auch Lenhartz im Jahre 1903 [36,37] aufmerksam, nachdem er zuvor (1901) Staphylo-, Strepto-, Pneumo- und Gonokokken als Erreger beschrieben hatte. Der Name „Endokarditis lenta“ wurde 1910 von Schottmüller geprägt [38,39].

Er bezog sich dabei auf den subakut bis chronischen Krankheitsverlauf, der durch den von ihm entdeckten *Streptococcus viridans* hervorgerufen werden sollte. Zur gleichen Zeit gab es auch in den USA (Osler 1909, Billing 1909) [40] und England (Horder 1909) [41] eingehende Beschreibungen der chronischen Verlaufsform. Im Jahre 1910 wurde von Libmann der Begriff „subacute bacterial endocarditis“ geprägt, der bis heute gebräuchlich ist. Libmann wies auch auf die Fälle hin, die bis zu Lebzeiten kulturell steril bleiben (1906) [42,43]. Löhlein [44] beschrieb ebenfalls im Jahre 1910 die sogenannte embolische Herdnephritis. Bis zum Ende des 1. Weltkrieges wurde das klinische Bild von der akuten und subakuten bakteriellen Endokarditis beherrscht.

Bahnbrechend erwies sich die Einführung der antibiotischen Therapie mit Penicillin 1928 durch A. Flemming. Weitere Errungenschaften wie die Echokardiografie, die konventionelle Doppler- sowie Farb-Doppler-Echokardiografie haben sich als wichtige nichtinvasive diagnostische Methoden etabliert [45,46,47].

1976 gelang Frazin et al [48] die erste M-Mode-TEE mit Beurteilung der Aorta, des linken Vorhofs sowie der Mitralklappe.

Die erste B-Bild-TEE ist auf Hinsanaga et al [49] im Jahre 1977 zurückzuführen.

Anfang der 80er Jahre gelang dann der klinische Durchbruch unter Nutzung eines elektronischen phased-array 3.5 MHz-Schallkopfes durch die Arbeitsgruppe um Souquet [50].

Die Farbdoppler-TEE ist seit 1987 verfügbar. 1992 wurden die ersten klinischen Ergebnisse mit der multiplanen Sonde von Roelandt et al [51] veröffentlicht.

Im Jahre 1994 definierte Durack die Duke-Kriterien, die anhand verbindlicher Aussagen die Diagnose „Infektiöse Endokarditis“ durch Haupt- und Nebenkriterien weiter selektierten und somit eine gezieltere Behandlung ermöglichten [52].

Bis zum heutigen Zeitpunkt unterliegen die Kriterien, die im Kapitel auf Seite 16 erläutert werden, einer progressiven Modifizierung.

## **2.3. ERREGER**

Man unterscheidet die Erreger bei der Nativklappenendokarditis (NKE) von der Prothesenendokarditis (PKE). Bei der NKE zählen Viridansstreptokokken (*S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. sanguinosus*) bei nicht-intravenös versorgten Patienten zu den häufigsten Erregern. Bei den PKE steht *Staphylococcus aureus* mikrobiologisch an erster Stelle, gefolgt von Viridans-Streptokokken, mit vermehrtem Auftreten nach einem Jahr [8,31].

In Studien wurde herausgefunden, dass *S. aureus* eine höhere Mortalitätsrate als Viridans-Streptokokken zeigt [26,53]. Patienten, bei denen die Endokarditis präoperativ durch *Staphylococcus aureus* verursacht wurde, zeigten ein höheres Risiko an einer erneuten Infektion, als wenn die Endokarditis durch andere Keime verursacht worden wäre [54]. Etwa 20-30% aller Endokarditiden werden durch *S. aureus* verursacht. Bei der zeitlichen Einteilung sind die häufigsten Erreger einer frühen PKE Koagulase-negative Staphylokokken, gefolgt von *S. aureus* und Enterokokken [55].

Bei einer späten PKE entspricht das Keimspektrum überwiegend dem der Infektion nativer Klappen [56]. Die Risikofaktoren sind neben der intravenösen Medikamentengabe, die Hämodialyse und Diabetes mellitus [57].

MRSA kommt bei 15% der Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis vor, Penicillinasebildner zu 90%. Ambulant erworbene Infektionen mit MSSA zeigen trotz fehlender Resistenz zu relevanter Antibiose schwerere klinische Verläufe und sind mit einer höheren Mortalität verbunden im Gegensatz zu nosokomial erworbenen Infektionen mit MSSA und MRSA [58].

CNS (*S. epidermidis*, *S. lugdunensis*) erzeugen häufig frühe PKE, die häufig zu Embolien führen und zeigen besonders bei Methicillinresistenz eine erhöhte Mortalität [31].

*S. lugdunensis* ist am häufigsten mit einer Klappendestruktion, *S. bovis* besonders bei älteren Patienten und meist mit Colonläsionen assoziiert [59].

Khan et al [60] dokumentierten einen Endokarditisfall von *Lactobacillus jensenii*, der zu einem Myokardinfarkt führte.

Die vermehrte Verwendung intravaskulärer medizinischer Geräte führt zu einer steigenden Inzidenz und einem unterschätzten aggressiven Krankheitsbild [61].

Bei den meist multiresistenten Enterokokken (*E. faecalis*) kommt es weitgehend zu subakuten Verläufen. Enterokokken findet man am häufigsten bei einer nosokomialen Bakteriämie als auch bei einer antibiotikaresistenten Infektiösen Endokarditis [8].

Betahämolisierende Streptokokken (*S. pneumoniae*) der Gruppe A, B, C, G sind seltene Erreger der Infektiösen Endokarditis (Letalität <10%), ebenso wie *Candida* und *Aspergillus*, die 1-10% der Infektiösen Endokarditis hervorrufen und oft negative Blutkulturen aufweisen. Obwohl Streptokokken und *S. aureus* ähnliche Infektionszeichen aufweisen, zeigen sich sowohl in der Pathogenese als auch in der klinischen Entwicklung deutliche Unterschiede. Die Streptokokken adhären nur an den Herzklappen, die bereits Endothelschäden aufweisen, während *S. aureus* auch an intakten Endothelzellen andockt. Diese Interaktionen über Oberflächenadhärenine sind bisher nur teilweise bekannt [62].

Bei 4-10% finden sich unbekannte Erreger aufgrund therapeutischer Antibiose, sowie atypische Erreger wie *Chlamydia*, *Coxiella*, *Brucella* oder Pilze. Bei den meisten Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis, hervorgerufen durch Pilze, wurde eine vorangegangene chronische rheumatische Herzerkrankung beobachtet [63].

Bei Patienten mit intravenöser Behandlung und Drogenkonsum sind polymikrobielle Endokarditiden häufig (4% der Infektiösen Endokarditiden) [8].

Auch *Pseudomonas spp.* sind selten und fast nur bei intravenös-behandelten Patienten nachzuweisen, ebenso wie die polymikrobielle Besiedlung (4% der Infektiösen Endokarditiden), die allerdings auch bei Patienten mit Herzklappenprothesen erhöht sind. Erreger wie beispielsweise die der HACEK-Gruppe (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, und *Kingella*) sind schwer anzuzüchten. Insbesondere bei Infektionen mit HACEK-Organismen, *Staphylococcus aureus*, *Abiotrophia spp.*, und *Candida spp.* [64] kommt es zu Makroembolien [65]. Das Risiko, an einer Infektiösen Endokarditis zu erkranken, ist bei HIV nicht erhöht. Bei AIDS sind embolische Ereignisse typisch. Die Hämophiliegruppe ist nicht mit einem erhöhten Embolierisiko assoziiert.

Tabelle 1: Mikrobiologie bei Hirnabszess nach septischer Embolie bei Infektiöser Endokarditis [66]

<i>Streptococcus spp.</i>	60-70%
<i>Bacteroides spp.</i>	30-60%
<i>Enterococcus spp.</i>	20-30%
<i>Staphylococcus aureus</i>	10-15%

Bei immunkomprimierten Patienten sind Pilze, Protozoen, Mycobakterien, *Actinomyces* und *Nocardia spp.* häufig.

## **2.4. KLINISCHE PRÄSENTATION**

Die Klinik umfasst neben dem ungeklärten Fieber (das nach Antibiose und bei einer Infektion mit atypischen, subvirulenten Mikroorganismen fehlen kann), neu entstandene bzw. nicht sicher zuzuordnende Herzgeräusche (Regurgitationen), die bei einer Prothesenklappenendokarditis als perivalvuläres Ausbreitungsindiz gelten.

Häufige Zeichen einer peripheren Mikro- oder Makroembolie mit Splinter-Hämorrhagien und Petechien u.a. in den Konjunktiven, sind Roth'sche Flecken, Janeway-Läsionen, Osler-Knötchen [1].

Bei progredienter Belastungsdyspnoe und Orthopnoe liegt meist eine schwere Klappendestruktion mit konsekutiver akuter Volumenbelastung zugrunde. Bei der Rechtsherzendokarditis zeigen sich Symptome einer pulmonalen Embolisierung. Unspezifische Anzeichen sind subfebrile Temperaturen, Kopf- und Gliederschmerzen, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, sowie Myalgien und Arthralgien. Die Zeichen einer zentralen Embolisierung von Vegetationsmaterial sind unspezifische Bewusstseinsstörungen und neurologische Ausfälle [3].

In den ersten drei Wochen nach Erstmanifestation von Zeichen und Symptomen einer Infektiösen Endokarditis erfolgt bei dem Wiederauftreten häufig ein Hinweis auf eine Embolie [4].

Bei plötzlich auftretenden Schmerzen bei Patienten mit aktiver oder ausgeheilte Infektiöser Endokarditis ist ein mykotisches Aneurysma aufgrund einer septischen Gefäßwandembolie abzuklären. Embolieverlaufskontrollen sind relevant [67].

## 2.5. DIAGNOSTIK

Die Prognose der akuten Infektiösen Endokarditis wird sehr stark durch die richtige Diagnosestellung und adäquater Therapie beeinflusst. Bei nicht bestätigter Infektiöser Endokarditis zählen der klinische Check und die TEE zu den Mitteln der Wahl.

Die frühe Diagnostik verbessert die Prognose der Infektiösen Endokarditis bei nativen und künstlichen Klappen, denn die Echographie zeigt Vegetationen, Abszesse und Komplikationen. Die TEE ist der TTE bzgl. Sensitivität signifikant überlegen (TTE 80%, TEE 100%) [68,69].

Patienten mit nachgewiesenen Klappenvegetationen im Echokardiogramm erliegen einer hohen Sterberate nach dem Auftreten von peripheren und organischen Embolien [53]. Findet sich in der Echokardiographie ein Vegetationsnachweis mit mehr als 2-3 mm, ist das Embolierisiko bereits 2-3fach erhöht. Das Vorliegen von Vegetationen >10 mm, insbesondere bei Involvierung der Mitralklappe [70] stellen aufgrund steigender Inzidenz thrombembolischer Komplikationen eine Operationsindikation dar, besonders bei einer MBC >2 mg/ml [16].

Bei Embolisierung lassen sich im cCT lassen sich hypodense, ischämische Territorialinfarkte mit zentraler Einblutung nachweisen und bei 15% der Fälle ist ein Erregernachweis im Liquor offensichtlich [71]. Bei Patienten mit akut auftretenden Schmerzen nach vorangegangener aktiver oder ausgeheilte Infektiöser Endokarditis muss ein mykotisches Aneurysma (septische Gefäßwandembolie) diagnostisch abgeklärt werden [3].

Die DUKE-Kriterien zeigen eine hohe Sensitivität bezüglich der Diagnostik der Infektiösen Endokarditis. Sie differenzieren sich mittels Haupt- und Nebenkriterien derzeit in folgende 3 Kategorien: definierte, mögliche und unwahrscheinliche Fälle einer Infektiösen Endokarditis. Die Hauptkriterien setzen sich zusammen aus einem direkten klinischen Nachweis einer Infektiösen Endokarditis während der offenen Herzoperation oder einem nach pathologisch definierten Kriterien erfolgten Autopsienachweis. Das Vorhandensein einer hochgradigen Bakteriämie bzw. Fungämie plus positiven Echokardiographiebefund zählt ebenfalls dazu. Eine nach den Duke-Kriterien klinisch definierte Infektiöse Endokarditis setzt sich entweder aus 2 Hautkriterien, 1 Haupt- und 3 Nebenkriterien oder aus 5 Nebenkriterien zusammen. Zu den Nebenkriterien gehören prädisponierende Erkrankungen, wie z.B. angeborene Herzklappenfehler und die intravenöse Gabe von Medikamenten. Weiterhin Fieber, große arterielle Embolien, septische Lungeninfarkte, mykotische Aneurysmata, intrakranielle oder konjunktive Hämorrhagien, Janeway-Läsionen und immunologische Phänomene wie Glomerulonephritis, Osler-Knötchen, Roth'sche Flecken sowie rheumatische Faktoren. Die Erweiterung der Liste der Hauptkriterien mit Anti-Phase-1-Immunglobulin G-Antikörpertiter >1:800, ein einzelner ausreichender Nachweis von *Coxiella burnetii* in der Blutkultur, erweiterte serologische Tests und PCR zum Nachweis von schwer kultivierbaren Bakterien wie *Bartonella quintana* oder *Tropheryma whipplei* [8] werden diskutiert. Auch die Ergänzung der Nebenkriterien mit erhöhten Erythrozytensediment und CRP, Splenomegalie, neu auftretenden Herzgeräuschen und mikroskopischer Hämorrhagien sind im Gespräch [52]. Anhand der Laborparameter ist in den meisten Fällen die Erhöhung der Entzündungsparameter mit Leukozytose und Linksverschiebung, Erhöhung des CRP und Procalcitonins, einer beschleunigten BSG, sowie einer Anämie ausschlaggebend. Neben einer Erhöhung des Gesamtproteins und Laktatspiegels, kommt zu einer granulozytären oder lymphozytären Pleozytose [3].

## 2.6. KOMPLIKATIONEN

Die AIE kann neben lokalen Komplikationen, wie z.B. Klappenzerstörung mit Herzinsuffizienz und Herzinfarkt, Perforation, Kardiogenem Schock, Hämato-perikard, Abszessbildung, Erregungsleitungsstörungen, der Ausgangspunkt einer Embolie sein [3,72]. Die Herzinsuffizienz, die sich aufgrund einer Klappeninsuffizienz oder einer Sepsis auch schleichend entwickeln kann, hat den größten prognostischen Einfluss [73]. Neben der akuten Zunahme einer Regurgitation kann es durch Ausbreitung in das intraventrikuläre Septum zu einem AV-Block 3. Grades kommen [3].

Paravalvuläre Ausbreitungen treten gehäuft bei Prothesen- und nativen Aortenklappenendokarditiden auf, besonders bei den Erregern *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* [74,75,76].

In aktuellen Studien beträgt die Inzidenz bei Prothesenendokarditis, eine perianuläre Abszessformation zu entwickeln, bei 56-100% der Patienten [77]. Das liegt darin begründet, weil der Klappenring in diesen Fällen häufig der Hauptsitz der Infektion ist [78]. Eine perianuläre Infektionsausbreitung im Rahmen einer Nativklappenendokarditis wird in der internationalen Literatur mit 10-50% angegeben, wobei wiederum die Aortenklappenendokarditis die höchste Inzidenz aufweist [79,80,81,82].

Infolge einer bakteriellen Septikopyämie kann es als Komplikation der Endokarditis zu einer Embolie kommen, die sich als metastatische Abszedierungen in allen Organen, insbesondere jedoch im zentralen Nervensystem manifestieren [83].

Die Gesamtheit der systemischen Embolie wird in 45-65% der Fälle durch eine infektiöse Endokarditis hervorgerufen [60,84,85,86,87,103], laut Horstkotte [4] sogar in bis zu 80% der Fälle diagnostiziert.

Tabelle 2: Lokalisation der arteriellen Embolie [88]

<b>Kopf (inclusive extra- und intrakranielle Gefäße)</b>	<b>60.0%</b>
<b>Untere Extremität</b>	<b>28.0%</b>
A. femoralis	15.5%
A. iliaca	5.0%
A. poplitea	4.0%
Aorta	2.5%
A. tibialis	1.0%
<b>Viscerale Gefäße (Niere, Milz, Mesenterium)</b>	<b>6.0%</b>
<b>Obere Extremität</b>	<b>6.0%</b>
A. axillaris	3.0%
A. brachialis	2.5%
Aa. radialis et ulnaris	0.5%

Das durchschnittliche Alter für das Auftreten einer arteriellen Embolie beträgt durchschnittlich 70 Jahre, überwiegend sind Männer betroffen. Zu den zusätzlichen häufigsten Risikofaktoren der Männer zählt neben dem Malignom und der Herzinsuffizienz, der Nikotinabusus. Bei den Frauen sind Herzklappenfehler, Adipositas und Arterieller Hypertonus prädispositionierend. Zu überwiegend 90% befindet sich die Ursache der Embolie im linken Herz. Das Zeitintervall vom Akutereignis bis zur Behandlung beträgt durchschnittlich 12.6 Stunden [88].

## **2.7. ZNS-KOMPLIKATIONEN**

Die zerebralen Komplikationen treten bei 20–40% aller Patienten mit einer Infektiösen Endokarditis auf [89] und zeigen sich als signifikanter Risikofaktor während des ersten Monats nach einer Bakteriämie [90].

Das Risiko ist während des 1. Monats nach einer Bakteriämie besonders hoch und mit einer signifikant höheren Sterblichkeit  $p < 0,001$  wegen oft nicht akurater Diagnosestellung gekennzeichnet [89].

Zu den wichtigsten zerebralen Ereignissen zählen die Embolie, Ischämien, Nekrosen, Infarkte, Hämorrhagien, Meningitis, Meningoenzephalitis, Aneurysmata, Endarteritis, Arterienperforation, septische bedingte Gehirnodeme, seltene Makro- und Mikroabszesse im Groß- und Kleinhirn in 25% der Fälle mit Gehirndruckzeichen und einem Pyozephalus mit einer Letalität von 20% [89].

Ein septisches Geschehen führt zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). Durch die Stimulation durch Zytokine bzw. Endotoxin kommt es zu einer Expression von tissue factor auf Monozyten und Endothelzellen und zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade. Zudem erfolgt die Freisetzung von plättchenagglutinierendem Faktor (PAF). Durch die gleichzeitige Hemmung der Antikoagulatoren Antithrombin III, Protein C/Protein S und tissue factor pathway inhibitor kommt es zu einer reaktiven sekundären Hyperfibrinolyse.

Eine hämatologische Ausbreitung der Embolie führt im ZNS zu Endothelschäden der BHS. Das verursacht neben einer Gewebsanoxie distal der Embolie einen Vasospasmus, der zu neurologischen Ausfällen führt. Es folgt eine kapilläre Diapedese und Nekrotisierung. Im arteriellen System entstehen hämorrhagische und ischämische Infarkte mit einer fokalen Entzündung, ebenso wie Aneurysmen, die bei einem Riss intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen verursachen [93].

Laut Studien erkranken etwa 50% der Patienten mit Infektiöser Endokarditis an einer septischen Herdenzephalitis [91].

Die Prognose einer septisch-embolischen Herdenzephalitis endet bei 20–40% der Patienten letal und wird meist durch kardiologische Komplikationen bedingt [92]. Dabei leiden 50% der betroffenen Patienten unter einem vorbestehenden Herzvitium und 10% sind Träger von Herzklappenimplantaten [16]. Die Letalität liegt bei 80%, wenn die Patienten zusätzlich unter einer purulenten Meningitis und einer SAB erkranken [93].

Neben entzündlichen Gewebsnekrosen sind intrazerebrale Makro- und Mikrohäorrhagien, insbesondere die SAB als Leitsymptom, auffällig [94].

Laut Studien treten intrakranielle mykotische Aneurysmata in nur 2.6-6% aller intrakraniellen Aneurysmen und in ca. 3% aller Endokarditiden in Erscheinung und betreffen meist die Arteria cerebri media [95].

Mykotische Aneurysmen können zu subarachnoidalen Blutungen mit einer Letalität von bis zu 80% führen. Ein gehäuftes Auftreten findet sich bei Viridans-Streptokokken, HACEK-Organismen und bei *Candida spp.* [96].

Bei zerebralen septischen Embolien sind in 90% der Fälle die Arterien des Hochdrucksystems betroffen und in 10% das Niederdrucksystem. Die Mehrzahl intrakranieller Embolien manifestiert sich in den Hemisphären [97]. Über die Stromgebiete der Aa. carotis internae und A. cerebri media manifestiert sich der Embolus meist in der A. frontalis ascendens. Insbesondere die linke A. cerebri media dominiert bei Hämorrhagien und Infarkten [98,71]. Laut Garvey und Rohmann et al

[99,100,101] tritt eine Embolie im Zusammenhang mit einer Endokarditis am häufigsten während der ersten beiden Wochen der antibiotischen Therapie auf.

Eine vermehrte Anzahl neurologischer Komplikationen ist mit einer Endokarditis der Mitralklappe assoziiert, denn die Embolierate bei der Mitralklappenendokarditis in das ZNS liegt laut N. Hannachi et al [83] bei 25% und ist somit mehr als doppelt so hoch als bei der Aortenklappenendokarditis.

Bei Daniel et al [74] steht die zerebrovaskuläre Embolie bei Krebspatienten, bedingt durch eine Sepsis nach einer nicht-bakteriellen, thrombotischen Endokarditis (NBTE), in einem deutlichen Zusammenhang mit Metastasierung eines Mucin-sekretierenden Adeno-Carcinoms. Auch Higes-Pascual et al [102] erwähnt NBTE, hervorgerufen durch malignen Tumoren, besonders der Ovarien, des Gallensystems, des Pankreas, der Lungen und des Magens.

Ob das Auftreten von neurologischen Komplikationen bei einer AIE prinzipiell mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist, wird auch in aktuellen internationalen Studien kontrovers diskutiert [103]. Laut E. Mylonakis und S. Calderwood [8] wird der Tod vorrangig durch neurologische Komplikationen wie Hirninfarkte und Hirnblutungen sowie hämodynamische Verschlechterung verursacht: ungefähr bis zu 65% der embolischen Ereignisse bei der Infektiösen Endokarditis involvieren das zentrale Nervensystem. Dabei erleiden etwa bis zu 40% der Erkrankten klinisch manifeste neurologische Komplikationen; die Mortalität dieser Betroffenen liegt bei 20–25% und erreicht bei Patienten mit Kunstprothesen 23–60%.

### **Klinische zerebrale Symptome**

Aufgrund von Parenchymläsionen kommt es zu fokalen neurologischen Komplikationen [104]. Meist sind Vigilanzstörungen, neurologische Defizite mit GCS  $\leq 12$ , plötzlich einseitige Hemiplegie, Sprachstörungen oder Gesichtsfelddefekte, die sich bei Betroffenheit der dominanten Hemisphäre in einer Aphasie auswirken, hinweisgebend. Selten zeigt sich auch ein hirnologisches Psychosyndrom [105].

Laut Bitch [106] unterscheidet man zwei Patientengruppen mit fokalen neurologischen Defiziten während einer septischen Embolie. Die erste geht mit dem akuten Erleiden eines Schlaganfalls und einer ZNS-Entzündung (septisch-embolische, fokale Embolie) einher. Die andere Gruppe leidet an langsam progredienten fokalen neurologischen Ausfällen mit Multiabszessen im ZNS (septisch-metastatische, fokale Embolie). Bei Ischämien können fokale epileptische Anfälle auftreten.

## **2.8. Histopathologische Morphologie einer Infektiösen Endokarditis**

Eine Infektiöse Endokarditis geht einher mit der Destruktion des ortsständigen Gewebes. Bei der akuten bakteriellen Endokarditis sind im Bereich der Läsion flache rötliche fibrinbelegte Ulzera mit thrombotischen Auflagerungen (Endocarditis ulcerosa) erkennbar. Der Ulkusgrund ist durch ein kapillarreiches Granulationsgewebe bedeckt, das den Bakterien eine Streuung über die Blutbahn ermöglicht.

Hingegen sind bei der subakuten bakteriellen Endokarditis neben der ulzerierenden Entzündung zusätzlich weiche gelbbraune bröckelige polypöse Strukturen mit

thrombotische Auflagerungen (Endokarditis ulceropolyposa) vorhanden. Die Bakterien sind nicht an die Blutzirkulation angeschlossen.

Die charakteristische Vegetation setzt sich aus einer amorphen Masse aus Thrombozyten und Fibrin, durchsetzt mit Mikroorganismen und Entzündungszellen (Granulozyten) zusammen.

Bei der Herdenzephalitis als wichtige Manifestationsform einer AIE mit multiplen bakteriellen Absiedlungen im Gehirn, erkennt man ZNS-Gewebe mit mehreren kleinen Entzündungszellinfiltraten. In der höheren Vergrößerung sind neutrophile Granulozyten und mononukleäre Zellen zu erkennen, d.h. es handelt sich um sogenannte gemischtzellige Infiltrate. Diese werden durch Streuung von kleinsten Mengen meist bakterieller Erreger verursacht, die jedoch auch in Spezialfärbungen meistens nicht sichtbar sind [107].

## **2.9. Therapiemanagement**

Anhand einer Vielzahl bisheriger Studien [108,109] wird ersichtlich, dass die effektivste Maßnahme zur Bekämpfung einer Infektiösen Endokarditis zur Reduktion septischer Embolien in der sofortigen adäquaten leitliniengerechten Antibiotikatherapie besteht.

Da die Antibiose oftmals den Bakteriennachweis hinsichtlich einer gezielten Therapie unterdrückt, liegt ein besonderes Augenmerk auf der vorherigen Erstellung eines Antibiogramms zur Antibiotika-Resistenzbestimmung.

Ein weiterer gängiger Therapieansatz stellt die chirurgische Intervention dar, die bei mehr als 30% der Erkrankten während einer floriden Infektiösen Endokarditis erfolgt [3]. Bezüglich der operativen Therapie existieren, basierend auf Studienergebnissen, unterschiedliche Thesen. Laut John et al [110] sind Klappenersatz-Operationen während einer Antibiotikatherapie mit einer sinkenden Mortalität assoziiert - sogar bei Patienten ohne Beweis von Herzkomplikationen.

In einer retrospektiven Studie zeigen Vlessis et al [111] in einem Zeitraum von 10 Jahren die Überlegenheit einer kombinierten chirurgisch/medizinischen Therapie im Vergleich zur alleinigen Durchführung einer medizinischen Behandlung. Am meisten profitieren Patienten mit Aortenklappenendokarditis oder einer Kunstklappe von einer chirurgischen Intervention. Horstkotte [4,112] schreibt über eine signifikante Verbesserung der Prognose bei Patienten mit früherer Einleitung einer Operation, insbesondere wenn deren klinischer Verlauf aufgrund von Herzversagen durch akute Klappeninkompetenz, Nierenversagen oder „Mitral-kissing-disease“ bei primärer Aortenklappenendokarditis oder bei Patienten mit Sepsis seit mehr als 48 h trotz adäquater Antibiotikatherapie kompliziert war. Die operative Sanierung extrakardialer Abszesse sollte einer Operation der endokarditisch veränderten Klappe vorangehen.

Eine kontroverse Meinung vertritt Baddour in einer Studie [113] hinsichtlich operativer Sanierung einer endokarditisch befallenen Herzklappe. Eine definierte Anzahl von Patienten mit Infektiöser Endokarditis des linken Herzens wurde 30 Tage nach Diagnosestellung IE einer chirurgischen Herzklappenoperation unterzogen und mit der Gruppe chirurgisch nicht sanierter Klappen verglichen. Die Ergebnisse ergaben, dass der chirurgische Eingriff bei Patienten mit IE nicht mit einer längeren Überlebenszeit

verbunden ist und sogar mit einer steigenden 6-monatigen Mortalität assoziiert sein kann.

In einer Vergleichsstudie [15] wurde die Mortalität der Prothesenklappenendokarditis (PKE) und Endokarditis der Nativklappen (NKE) in Hinblick auf den Zeitraum während des Krankenhausaufenthaltes sowie 4.8 Jahre später untersucht. Dabei fand ein Vergleich zwischen Patientengruppen mit einem erfolgten herzchirurgischen Eingriff und alleiniger medikamentöser Therapie statt. Während die innerklinische Mortalität bei der PKE und NKE in der chirurgisch operierten Patientengruppe äquivalent mit der nur medikamentös therapierten Gruppe war, so zeigte sich nach 4.8 Jahren eine signifikant erhöhte Überlebensrate bei den chirurgisch operierten Klappen bei PKE und NKE.

Nach den aktuellen Leitlinien sollte bei akuter zerebraler Embolie nach Ausschluss einer Reperforationsblutung mittels cCT, die Operation innerhalb von 72 Stunden erfolgen [4]. Da das Maximum der Blut-Hirn-Schrankenstörung nach 8 Tagen auftritt, führt die häufig empfohlene Latenz bis zu einer Operation (8 Tage bis 3 Wochen) dazu, dass eine besonders hohe Rate von zerebralen hämorrhagischen Komplikationen eintritt [112].

Auch bei NBTE mit den möglichen Ursachen wie Krebs, Hyperkoagulation und embolischen Manifestationen, sind Operationen an der Herzklappe eine therapeutische Alternative, besonders bei Patienten mit großen Vegetationen, Klappendysfunktion oder erneuter Embolien trotz Antikoagulation [67]. Laut Rabinstein et al [67] ist die optimale Behandlung bei Patienten mit NBTE und Schlaganfall jedoch unbekannt.

## **Antikoagulation**

Hinsichtlich der Antikoagulation existieren verschiedene Ansichten.

Die Prophylaxe der Thromboembolie ins ZNS erfolgt durch systemische Antikoagulation [114]. Das steigert das Risiko von intrakraniellen Blutungen auf das 7- bis 10-fache, die in 60% letal enden. Als Prädiktoren der antikoagulationsbedingten intrazerebralen Blutung gelten ein erhöhtes Alter, ein aufgetretener Schlaganfall, die arterielle Hypertonie und die Intensität der Antikoagulation [115].

Laut internationaler Studien steigert die Antikoagulation nicht das Auftreten von zerebralen Blutungen - weder durch Umwandlung in ischämische oder hämorrhagische Nekrosen, noch ist ein Anstieg anderer Zirkulationsstörungen oder vaskulärer Läsionen zu verzeichnen. Anhand der Chi-Quadrat-Analyse gibt es in der Studie von Liard et al [116] keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von Läsionen bei antikoagulierten zu koagulierten Patienten.

Chan et al [117] verglichen bei Patienten mit Endokarditis, die über einen längeren Zeitraum mit einem low-dose Thrombozytenaggregationshemmer zwecks Prophylaxe embolischer Ereignisse antikoaguliert wurden, das Risiko der embolischen Ereignisse mit den höheren Blutungsrisiko. Während das Risiko einer Embolie nicht reduziert werden konnte, ergab sich jedoch ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko in der Akutphase der Endokarditis.

## Chirurgische Therapie

Die Indikationen einer chirurgischen Intervention sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Wichtigstes Ziel ist die radikale Entfernung allen infizierten Gewebes und Rekonstruktion mit einer Bioprothese oder synthetischem Material. Intraoperativ ist die ausreichende Gewinnung von Material für die Histopathologie sowie unfixiertem Klappengewebe für die mikrobiologische Untersuchung als Standard anzusehen [3]. Infizierte Herzschrittmacher- bzw. Defibrillator-Sonden und deren Aggregate müssen komplett explantiert und bei Bedarf durch temporäre Schrittmachersonden ersetzt werden. Die Frage nach dem optimalen Substitut für die infizierte Herzklappe wird unterschiedlich beurteilt [118,119].

Bei Herzinsuffizienz, extravalvulärer Ausdehnung des Entzündungsprozesses, bei früher Prothesenendokarditis nach Klappenoperation und ineffektiver antibiotischer Therapie besteht eine dringliche Indikation.

Bei akuter zerebraler Embolie sollte, nach Ausschluss einer Blutung mittels cerebraler CT, die Operation rasch (möglichst innerhalb von 24 Stunden) durchgeführt werden.

Tabelle 3: Empfehlungen zur chirurgischen Therapie bei Aktiver Infektiöser Endokarditis an nativen Herzklappen [3]

<b>Indikation</b>
Akute Aortenklappen- oder Mitralklappeninsuffizienz mit kardialem Pumpversagen / Lungenödem
Perivalvulärer Abszess, Fistelbildung
Schwer therapierbare Erreger (z.B. MRSA, Pilze)
Schwere Sepsis und septischer Schock > 48 h
Persistierendes Fieber (Cave: medikamenteninduziertes Fieber) trotz adäquater antibiotischer Therapie > 5-10 d
Persistierende Bakteriämie / Fungämie trotz adäquater antibiotischer Therapie
Rezidivierende Embolien nach adäquater antibiotischer Therapie
Frische mobile Vegetationen > 10 mm an der Mitralklappe
Größenzunahme der Vegetation / Ausbreitung auf weitere native Klappen / lokal destruirender Verlauf
Akute zerebrale Embolie (nach Ausschluss einer Hirnblutung)
Prothesen Endokarditis (bei Penicillin-sensiblen Streptokokken ist eine konservative Therapiestrategie zunächst gerechtfertigt)

### **3. ZIEL DER ARBEIT UND AUFGABENSTELLUNG**

Die bakterielle Endokarditis gilt trotz umfangreicher antibiotischer Therapie als schwerwiegende, häufig letal endende Erkrankung. Der mögliche Zusammenhang zwischen den neurologischen Komplikationen und der Schwere des Verlaufs der Infektiösen Endokarditis ist in den Veröffentlichungen der letzten Jahre nur wenig berücksichtigt worden.

Die Erkrankung ist diagnostisch sowie therapeutisch nicht ausreichend beherrschbar und die Komplikationen sind, insbesondere im ZNS, nicht weitgehend ergründet.

Ob das Auftreten von neurologischen Komplikationen bei einer AIE prinzipiell mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist, wird derzeit kontrovers diskutiert.

Aufgrund der häufig unklaren klinischen Symptomatik und der zunehmenden Veränderung des Erregerspektrums, wirft die Erkrankung immer noch zahlreiche diagnostische und therapeutische Probleme auf.

Es erscheint sinnvoll, das gegenwärtige Erscheinungsbild der akuten Nativen Endokarditis und Prothesenendokarditis zusammenzustellen.

Die erhobenen Daten sollen als Grundlage einer langfristig angelegten Dokumentation und Analyse von Infektiösen Endokarditiden dienen.

Folgende Aufgabenstellungen wurden vor der Analyse der Daten aufgestellt:

1. Die Analyse der Haupttodesursachen der verstorbenen Patienten, die an AIE erkrankten. Stimmen die klinisch festgestellten Todesursachen mit der pathologischen festgestellten Todesursache auf den Autopsieberichten überein?
2. Welche Herzklappen zeigen eine höhere Prävalenz für das Auftreten einer Endokarditis?
3. Welche Erreger dominieren bei den Patienten? Ist das Erregerspektrum an Nativ- und Kunstklappen verschieden, sodass eine unterschiedliche Therapie angezeigt ist?
4. Inwieweit tritt bei AIE eine zerebrale Beteiligung auf und in welcher Korrelation ist die postoperative Mortalität hinsichtlich verwendetem Material der implantierten Herzklappe, möglichen Prädispositionen und dem Patientengut zu bewerten?
5. Welche zerebralen Komplikationen zeigen sich bei den Patienten, die an einer Infektiösen Endokarditis an den nativen Klappen bzw. an den Prothesenklappen erkranken?

## **4. MATERIAL UND METHODEN**

### **4.1. Erhebung der Daten**

Im Zeitrahmen von 01.04.1994 bis 31.12.2006 gab es im DHZB insgesamt 1144 Patienten, die aufgrund einer Infektiösen Endokarditis operativ behandelt wurden. Dazu zählen neben allen stationär verstorbenen Patienten n=330 (28.85%), zusätzlich alle noch lebende Patienten n=814 (71.15%), die an einer Prothesenklappenendokarditis oder Nativen Klappenendokarditis erkrankten.

Die Grundlage der retrospektiven Untersuchungen bildeten somit sämtliche Krankenunterlagen von 330 Patienten des DHZB im Zeitrahmen von 12 Jahren (April 1994 bis Dezember 2006), die einen Herzklappenersatz im DHZB erhielten und bei denen eine gesicherte aktive Infektiöse Endokarditis (klinisch eine floride infektiöse native Endokarditis oder Prothesenklappenendokarditis anhand von positiven Blutkulturen oder intraoperativen Abstrichen mit positiver Keimkultur) vorlag.

Bei den verstorbenen 330 Patienten wurden insgesamt 384 Kunstklappen im DHZB eingesetzt. Dabei wurde bei 54 Patienten ein doppelter Klappenersatz durchgeführt. Von diesen 330 verstorbenen Patienten mit klinisch bestätigter Endokarditis liegt bei 76% (251 Patienten) ein histologischer Befund des Klappenapparates vor. Zudem existieren 56 neurohistologische Befunde. Somit konnte in Relation zur Gesamtpopulation in 16.97% ein neuropathologischer Bezug untersucht werden. Von den 56 (17%) ZNS-Autopsien sind 34 (15.5% von 220) von Patienten, die an der NKE erkrankten und 22 (20% von 110) von Patienten, die unter einer PKE litten. In den übrigen Fällen (274 Patienten, 83.03%) wurde zum einen basierend auf fehlender Einverständniserklärung durch Angehörige, keine Autopsie durchgeführt. Von diesen Patienten haben 10 Patienten laut histologischem Befund keine akute Endokarditis, sondern meist eine degenerierte, verkalkte Klappe.

Tabelle 4: ZNS-Autopsien

<b>ZNS-Autopsien</b>	<b>NKE-Patienten n=220</b>	<b>PKE-Patienten n=110</b>
<b>56 (17%)</b>	<b>34 (15.5%)</b>	<b>22 (20%)</b>

<b>Kopfsektionen: fehlende Erlaubnis</b>	<b>NKE-Patienten n=220</b>	<b>PKE-Patienten n=110</b>
<b>22 (6.7%)</b>	<b>14 (6.4%)</b>	<b>8 (7.3%)</b>

<b>Kopfsektionen, deren Bericht im Archiv fehlt</b>	<b>NKE-Patienten n=220</b>	<b>PKE-Patienten n=110</b>
<b>5 (1.5%)</b>	<b>4 (1.8%)</b>	<b>1 (0.9%)</b>

<b>Endokard-Biopsien</b>	<b>NKE-Patienten n=220</b>	<b>PKE-Patienten n=110</b>
<b>251 (76.06%)</b>	<b>173 (78.6%)</b>	<b>78 (70.9%)</b>

In einer weiteren Gliederung erfolgte die Einteilung des Patientengutes anhand festgestellter Erkrankung an einer Prothesenklappenendokarditis oder an einer Endokarditis der nativen Herzklappen. Von 330 Patienten hatten 220 Patienten eine Native Klappenendokarditis und 110 Patienten eine Prothesenklappenendokarditis. Bei der Prothesenklappenendokarditis liegen 78 histologische Biopsieberichte des Endokards sowie 22 Autopsiebefunde des Gehirns vor. Davon sind 5 Befunde trotz klinisch gestellter Diagnose AIE histologisch nicht als solche bestätigt. Außerdem existieren 173 Sektionsberichte des Endokards bei Nativer Endokarditis und 34 histologische Befunde des Gehirns. Auch davon konnte bei 5 Verstorbenen die klinisch gestellte Diagnose einer Aktiven Infektiösen Endokarditis nicht untermauert werden.

#### **4.1.1. Einschlusskriterien**

Entscheidend für die Aufnahme in die Datenbank bzw. in die Studie war der Nachweis einer Infektiösen Endokarditis. Dafür kamen zwei Nachweismöglichkeiten in Frage:

- Erfüllung der Anforderungen der DUKE-Kriterien (vgl. Kapitel 2.5.) oder
- Nachweis der Keimbeseidung im Biopsie-Präparat nach Herzklappenoperationen

Es wurden nur Fälle berücksichtigt, die zwischen dem 01.04.1994 und dem 31.12.2006 ins DHZB aufgenommen wurden und die im Rahmen des stationären Aufenthaltes in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie behandelt wurden, unabhängig davon, ob die Diagnose vor Ort oder in einer anderen Einrichtung gestellt wurde.

#### **4.1.2. Ausschlusskriterien**

Fälle der Nicht-Infektiösen Endokarditis wurden nicht berücksichtigt. Ebenso wurden die Fälle ausgeschlossen, bei denen eine Endokarditis zwar als wahrscheinliche Ursache der Symptome galt, aber nicht die DUKE-Kriterien erfüllten.

#### **4.1.3. Datenbank**

Zur zügigen Datenauswertung wurden mehrere Exeltabellen erstellt. Ein Teil der Daten wurde nur zu einem einmaligen Zeitpunkt erhoben, einige andere aber auch mehrmals zu verschiedenen Zeitpunkten, um den zeitlichen Verlauf darstellen zu können.

Da es sich bei dieser retrospektiven Studie um vergleichbare Intervalle zwischen Diagnosesicherung, Therapiebeginn und den Kontrolluntersuchungen handelt, ist ein Vergleich mit Follow-Up-Untersuchungen im Sinne einer Längsschnittstudie möglich.

Ziel dieser Datenbank mittels Exeltabellen ist die Erfassung und Analyse der auftretenden Endokarditisfälle auch über die vorliegende Arbeit hinaus.

#### **4.1.4. Statistik**

Zur Datenverarbeitung wurden die Daten mittels SPSS® Version 18 für Microsoft® Windows statistisch ausgewertet. Neben den Häufigkeitsverteilungen wurden der CHI-Quadrat-Test und der Fischer-Exakt-Test zur Signifikanzbestimmung verwendet, sowie die Korrelationskoeffizienten mit den jeweiligen Programmteilen berechnet.

## **4.2. Auswahl und Auswertung des Materials**

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer retro- und prospektiven Exeltabelle über den Zeitraum vom 01.04.1994 bis zum 31.12.2006 aus den Krankenakten des Deutschen Herzzentrums, Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie.

Die erforderlichen Patientenakten wurden ermittelt und analysiert zwecks Bestimmung des für diese Studie in Frage kommenden Patientenguts. Zusätzlich wurden alle Arztbriefe der Klinik für Herzchirurgie, die im EDV-System erstellt worden waren, auf das Stichwort „Endokarditis“ durchsucht. Zur Analyse der Patientenpopulation wurden weitere Kriterien aus den Patientenakten statistisch ausgewertet und hinsichtlich der prädisponierenden Faktoren und entscheidenden Korrelationspunkten zur AIE beurteilt. Dazu zählen neben dem Herzklappenersatz und Operationszeitpunkt bzw. -dringlichkeit, Begleiterkrankungen, Alkohol- und Drogenabusus, Erreger, embolische Ereignisse, Todesursachen sowie septische und kardiale Schockereignisse.

Zudem wurden die histopathologischen Befunde der während der kardiologischen Herzklappenanierungen intraoperativ entnommenen Gewebeproben hinzugezogen und ausgewertet. Aus dem Institut für Neuropathologie der Charité-Universitätsmedizin wurden die dazugehörigen zur Verfügung stehenden neuropathologischen Sektionsberichte analysiert. Anhand dieser erfolgte die retrospektive Auswertung der histopathologischen mikroskopischen Befunde, die zur Erfassung der Qualität und Quantität mit stichprobenhaft angefertigten Schnitten verglichen wurden und um etwaige Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf ziehen zu können. Pro Patient und Autopsie lagen jeweils 6-8 Blöcke von dem Gehirn vor, deren Schnitte mikroskopiert wurden. Die Beobachtungen wurden analysiert, dokumentiert und bei pathologischen Befunden abgelichtet.

Schließlich wurde die Todesursache gemäß der Autopsieberichte dokumentiert und mit den Leichenschauscheinen der Patienten verglichen und ausgewertet.

## **5. ERGEBNISSE**

### **5.1. Studienkollektiv**

#### **5.1.1. Patientengut**

##### **1. Gesamtkollektiv n=330**

Das Patientengut gliedert sich in 330 Verstorbene auf, bestehend aus 238 Männern und 92 Frauen. Das Geschlechtsverhältnis von Mann zu Frau lag bei 2.6:1.

Das Lebensalter der Patienten lag im Mittelwert bei 59 Jahren, das mediane Alter bei 61 Jahren. Das mediane Alter der Männer betrug 61 Jahre, das der Frauen 63 Jahre.

Tabelle 5: Gesamtkollektiv Geschlechtsdifferenzierung und Altersdurchschnitt

	<b>Anzahl n</b>	<b>Mittelwert Alter in Jahren</b>	<b>Medianwert Alter in Jahren</b>
<b>Patientengut</b>	<b>300</b>	<b>58.8</b>	<b>61</b>
<b>Männer</b>	<b>238</b>	<b>58.7</b>	<b>61</b>
<b>Frauen</b>	<b>92</b>	<b>59.2</b>	<b>63</b>

##### **2. Patienten mit Prothesenklappenendokarditis PKE n=110**

Eine Prothesenklappenendokarditis wiesen insgesamt 110 der Verstorbenen auf, davon sind 83 Männer und 27 Frauen. Der Altersdurchschnitt betrug 62 Jahre. Die Männer waren dabei im Durchschnitt 59 Jahre und die Frauen 65 Jahre.

Tabelle 6: PKE Geschlechtsdifferenzierung und Altersdurchschnitt

	<b>Anzahl n</b>	<b>Mittelwert Alter in Jahren</b>	<b>Medianwert Alter in Jahren</b>
<b>Patientengut</b>	<b>110</b>	<b>62</b>	<b>64</b>
<b>Männer</b>	<b>83</b>	<b>59</b>	<b>61</b>
<b>Frauen</b>	<b>27</b>	<b>65</b>	<b>68.5</b>

##### **3. Patienten mit Nativer Klappenendokarditis NKE n=220**

An einer Nativen Klappenendokarditis erkrankten insgesamt 220 Verstorbene. Davon waren 155 Männer und 65 Frauen. Der Altersdurchschnitt betrug 58.3 Jahre. Die Männer waren dabei im Durchschnitt 58.8 Jahre und die Frauen 57.2 Jahre.

Tabelle 7: NKE Geschlechtsdifferenzierung und Altersdurchschnitt

	<b>Anzahl n</b>	<b>Mittelwert Alter in Jahren</b>	<b>Medianwert Alter in Jahren</b>
<b>Patientengut</b>	<b>220</b>	<b>58.3</b>	<b>61</b>
<b>Männer</b>	<b>155</b>	<b>58.8</b>	<b>61</b>
<b>Frauen</b>	<b>65</b>	<b>57.2</b>	<b>59</b>

## 5.1.2. Herzklappenersatz

### 1. Der Herzklappenersatz im Gesamtkollektiv

Bei den verstorbenen 330 Patienten wurden im Studienzeitraum insgesamt 384 Herzklappen ersetzt. Dabei wurde bei 54 Patienten ein doppelter Klappenersatz durchgeführt. Bei 10 Patienten erfolgte eine Re-Operation am DHZB aufgrund eines erneuten Auftretens einer AIE.

Ein bereits vorhergehender Herzklappenersatz in einer externen Klinik erfolgte bei 101 Patienten.

Zum Zeitpunkt der Herzklappenoperation lag das Durchschnittsalter bei 57.4 Jahren. Der Mittelwert bei den Frauen lag dabei bei 58.2 und bei den Männern bei 57 Jahren.

Es dominierte der Herzklappenersatz an der Aortenklappe mit 247 (74.8%) Einsätzen (inklusive 63 Aortenconduits), gefolgt von 121 (36.7%) Operationen an der Mitralklappe. An der Trikuspidalklappe wurden 12 (3.6%) und an der Pulmonalklappe 4 (1.2%) Patienten operiert.

Tabelle 8: Herzklappenersatz (HKE) des Gesamtkollektivs n=330

HKE	AKE	AKE + (AoCo) Aortenconduit	MKE	TKE	PKE
<b>Insgesamt n=384</b>	<b>184</b>	<b>63</b>	<b>121</b>	<b>12</b>	<b>4</b>
<b>HKE doppelt n=54</b>	AKE+ MKE 44 <i>davon AoCo 3</i>		MKE+ PKE 1		
	AKE+ PKE 3 <i>davon AoCo 1</i>		MKE+ TKE 4		
	AKE+ TKE 2				
<b>Abszess n=137</b>	<b>52</b>	<b>51</b>	<b>34</b>		

Tabelle 9: Material des Herzklappenersatzes

HKE	AKE	AKE + AoCo	MKE	TKE	PKE
<b>Insgesamt n=384</b>	<b>184</b>	<b>63</b>	<b>121</b>	<b>12</b>	<b>4</b>
Biologisch Heterograft n=90	56	2	25	7	
Biologisch Homograft n=75	30	44			1
Biologisch Shelhigh n=126	57	15	47	4	3
Mechanisch n=93	41	2	49	1	

Anhand der Tabellen wird ersichtlich, dass insgesamt 384 Herzklappen ersetzt wurden. Davon erfolgte in 54 Fällen ein doppelter Herzklappenersatz wie folgt:

44 AKE - *inklusive der Beteiligung von 3 Aortenconduits*, wurden mit MKE kombiniert operiert. Zudem wurden 3 AKE - *inklusive der Beteiligung eines Aortenconduits*, mit PKE kombiniert eingesetzt und 2 AKE mit TKE in einer herzchirurgischen Operation durchgeführt. Ein MKE erfolgte in Kombination mit einer Pulmonalklappe, 4 MKE gemeinsam mit einer TKE.

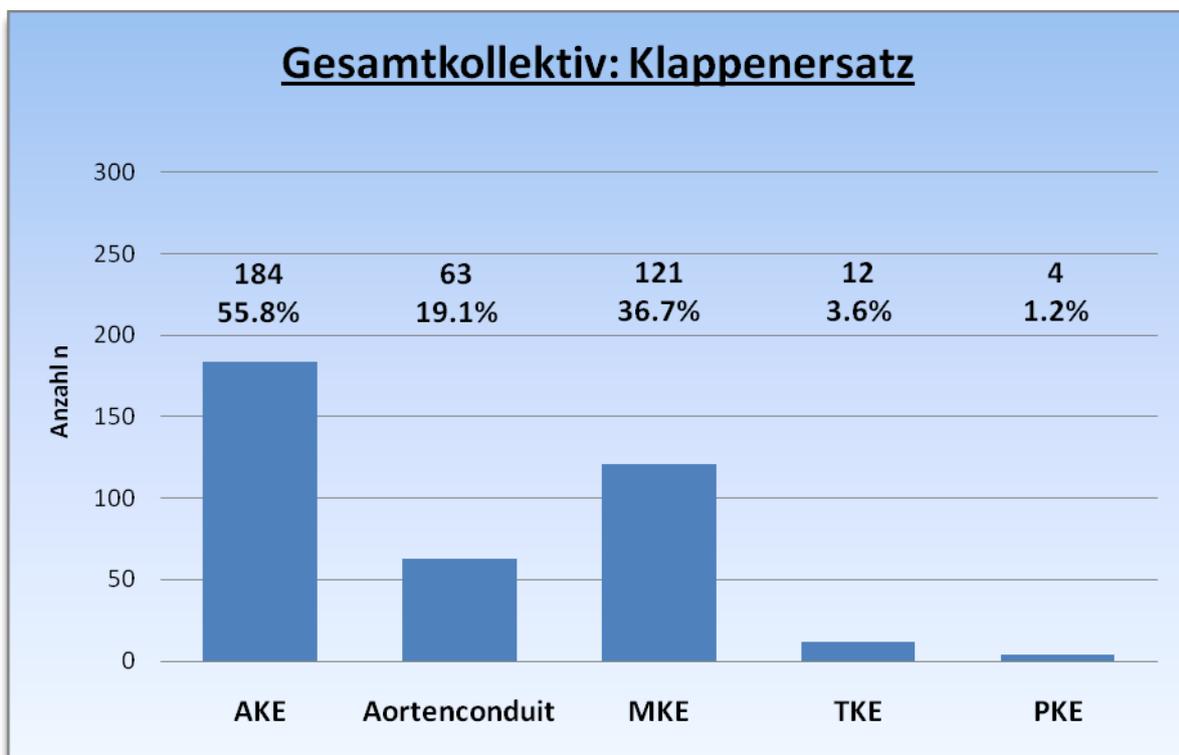
Der Herzklappenersatz an der Aortenklappe dominiert mit insgesamt 143 implantierten biologischen Herzklappen (davon 57 Shelhigh, 30 Homografts und 56 Heterografts), gefolgt von dem Ersatz mechanischer Herzklappen in 41 Fällen.

Die Implantation von Aortenconduits erfolgte mit 61 biologischen Herzklappen (davon 44 Homografts, 15 Shelhigh und 2 Heterografts), sowie 2 mechanischen Herzklappen.

An der Mitralklappe wurden 72 biologische Klappen (davon 47 Shelhigh-Klappen) sowie 49 mechanische Herzklappen eingesetzt.

Auch an der Trikuspidalklappe führt der biologische Herzklappenersatz mit 11 Operationen (davon 4 Shelhigh-Klappen). Nur eine mechanische Herzklappe wurde ersetzt. Die Pulmonalklappe wurde ausschließlich viermal biologisch (davon 3 mit Shelhigh-Klappen und eine mit einem Homograft) ersetzt.

Diagramm 1: Herzklappenersatz des Gesamtkollektivs



## **2. Prothesenklappen und Native Klappen**

Von den insgesamt 330 Patienten erkrankten 220 an einer Nativen Klappenendokarditis und 110 an der Prothesenendokarditis.

Die Anzahl des Herzklappenersatzes bei der Prothesenendokarditis (PKE) betrug 124, dabei erfolgte bei 13% (n=14) der Patienten ein doppelter Klappenersatz. Der AKE erfolgte bei 80% (n=88) der Patienten, inklusive von 45% (n=49) Aortenconduits. Der Mitralklappenersatz wurde bei 31% (n=34) und der Trikuspidal- sowie Pulmonalklappenersatz bei jeweils 1% (n=1) der Patienten durchgeführt. Von den 110 Patienten, deren künstliche Prothesenklappe eine floride Endokarditis entwickelte, waren 83 Männer und 27 Frauen erkrankt.

Die Anzahl des HKE bei der Aktiven Nativen Klappenendokarditis (NKE) betrug 260, dabei erfolgte bei 18% (n=40) der Patienten ein biventrikulärer Klappenersatz. Ein AKE wurde bei 72% (n=159) der Patienten, inklusive von Aortenconduits bei 6% (n=14) vorgenommen. Die Mitralklappe wurde bei 40% (n=87), die Trikuspidalklappe bei 5% (n=11) und die Pulmonalklappe bei 1% (n=3) der Patienten ersetzt. An der NKE erkrankten 220 Patienten, bestehend aus 154 Männern und 64 Frauen.

## **3. Re-Herzklappenersatz**

Mehrmalige Operationen an den Herzklappen mittels Prothesenersatz wurden bei 96 Patienten (29% des Gesamtkollektivs n=330) durchgeführt. Diese Re-Operationen (n=229) erfolgten bei n=26 (davon bei n=9 Endokarditis-bedingt) auch vor dem festgelegten Zeitraum der Autopsiestudie im April 1994. Neben dem DHZB erfolgten diese Re-Operationen zudem extern in anderen Krankenhäusern. Von den 229 stattgefundenen Re-Herzoperationen waren 160 Operationen durch eine Endokarditis verursacht. Im Detail erfolgten dabei 82 Operationen an der Aortenklappe inklusive von Aortenconduits (49 mechanische, 27 biologische, 1 autologer HKE als Ross-Operation, 5 Homografts) und 33 an der Mitralklappe (28 mechanische und 5 biologische HKE). Zudem erfolgten ein biologischer Pulmonalklappenersatz und ein mechanischer Trikuspidalklappenersatz. Ein doppelter Herzklappenersatz wurde 7mal durchgeführt. Ausschließlich im DHZB wurden 161 Re-Herzklappenoperationen durchgeführt. Diese waren nur zum Teil durch eine Endokarditis verursacht. Endokarditis-bedingt erfolgten im DHZB insgesamt 125 Re-Herzklappenoperationen.

## **4. Endokarditis-bedingte Re-Herzklappenoperationen im DHZB und in externen Krankenhäusern**

Endokarditis-bedingte Re-Herzklappenoperationen im DHZB sowie in externen Krankenhäusern erfolgten bei 25 Patienten. Dabei wurden 38 Re-Operationen der Herzklappen im DHZB durchgeführt. Insgesamt erfolgten 67 Re-Operationen im DHZB und externen Kliniken. Von den 67 Re-Operationen erfolgten 23 an der Aortenklappe (13 mechanische, 5 biologische und 1 autologer HKE als Ross-Operation, sowie 4 Homografts). An der Mitralklappe wurden 18 Herzklappen (16 mechanisch und 2 biologisch) ersetzt. Es erfolgte 1 biologischer Pulmonalklappenersatz. Ein doppelter Herzklappenersatz wurde 3mal vorgenommen.

Von den 67 durch Endokarditis verursachten Herzklappenoperationen sind 18 Männer und 8 Frauen betroffen. Bei den Männern erfolgten insgesamt 49 Operationen im DHZB und in externen Kliniken. Ausschließlich im DHZB erfolgten 30 Operationen. Von den 49 Klappenoperationen erfolgten 19 an der Aortenklappe (10 mechanische, 5 biologische und 1 autologer HKE, sowie 3 Homografts). An der Mitralklappe fanden 10 Operationen (9 mechanische und 1 biologischer HKE) statt. An der Pulmonalklappe wurde 1 biologischer Klappenersatz vorgenommen. Ein doppelter Klappenersatz wurde zweimal durchgeführt.

Bei den 8 Frauen erfolgten im DHZB und in externen Kliniken 18 Herzklappenoperationen. Ausschließlich im DHZB fanden 8 Operationen statt. Von den 18 Herzklappenoperationen erfolgten 4 an der Aortenklappe (3 mechanische HKE und 1 Homograft) und 8 an der Mitralklappe (7 mechanische und 1 biologischer HKE). Ein doppelter Herzklappenersatz wurde einmal durchgeführt.

### **5. Endokarditis-bedingte Re-Herzklappenoperationen im DHZB**

Eine Endokarditis-bedingte Re-Operation erfolgte bei 9 Patienten.

Dabei wurden insgesamt 11 Herzklappenoperationen durchgeführt, d.h. bei 2 Patienten erfolgte ein doppelter Klappenersatz. An der Aortenklappe fanden 7 Re-Operationen (7 biologische HKE: 2 Shelhigh, 4 Homografts 1 Heterograft) statt. An der Mitralklappe wurden 4 Re-Operationen (2 Shelhigh, 2 mechanische HKE) vorgenommen.

Zuvor erfolgte bei diesen Patienten bereits ein HKE basierend auf einer AIE.

Es handelt sich dabei um exakt dieselben, später erneut von einer AIE-betroffenen Herzklappen, bis auf eine Ausnahme, die in der Tabelle mit einem x markiert wurde.

Bei diesem Patienten wurden während der 1. Operation 2 Herzklappen (Aortenklappe und Mitralklappe) gleichzeitig operiert, bei der 2. Operation jedoch nur die Mitralklappe.

Im Detail wurden 7 AKE (davon 1 mechanischer HKE, 3 Heterografts, 3 Homografts) und 4 MKE (davon 3 mechanische HKE, 1 Heterograft) vorgenommen.

Tabelle 10: Re-Operationen

1.OP-Datum	Endokarditis-bedingte OP	AKE	MKE	2.OP-Datum	Endokarditis-bedingte OP	AKE	MKE
26.11.92	1	1	1	17.08.95	1	x	1
26.08.99	1	1		06.06.06	1	1	
14.07.88	1	1	1	24.03.05	1	1	1
21.10.03	1		1	05.03.04	1	1	1
11.07.95	1		1	10.09.95	1		1
05.10.94	1	1		04.07.06	1	1	
11.01.91	1	1		13.03.95	1	1	
26.11.97	1	1		08.02.99	1	1	
23.07.86	1	1		03.10.97	1	1	
<b>INSGESAMT</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>4</b>		<b>9</b>	<b>7</b>	<b>4</b>

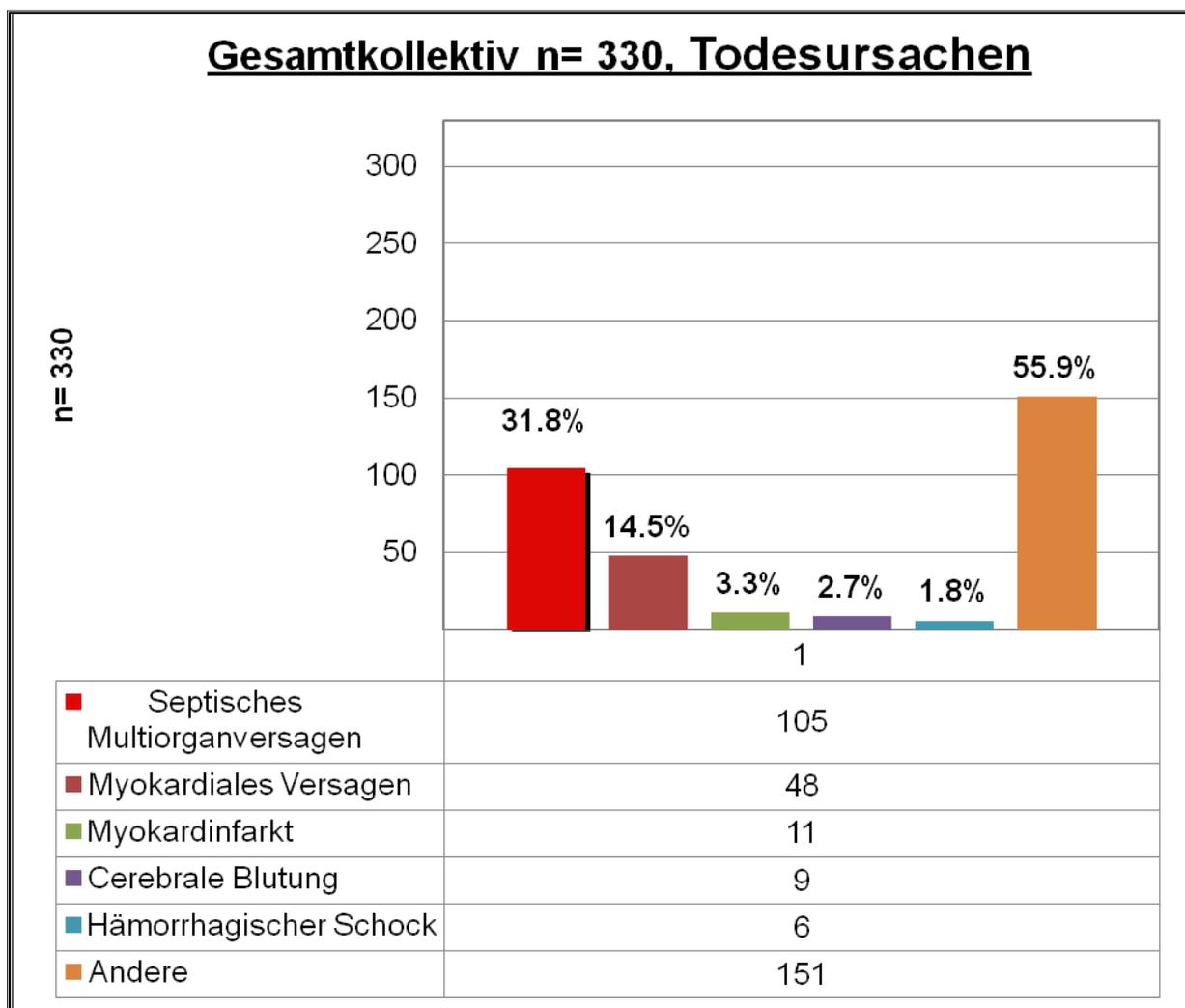
### 5.1.3. Todesursachen

Todesursachen, die in einem unmittelbaren Zusammenhang mit der Thematik der Studie stehen, konnten bei 179 (54.13%) der Patienten gefunden werden. Das Septische Multiorganversagen (SMOV) ist mit 31.8% eine der häufigsten Todesursachen der AIE, gefolgt vom Myokardialen Versagen mit 14.5%. Der Herzinfarkt ist mit 3.3%, die Zerebrale Blutung mit 2.7% und der Hämorrhagische Schock mit 1.8% vertreten.

Intraoperativ verstarben 18 (5.5%) Patienten. Die Überlebenszeit lag postoperativ bei durchschnittlich 546.6 Tagen.

Aufgeführt wurden insgesamt 151 (55.9%) andere Todesursachen. Damit werden Sterbensgründe bezeichnet, die nicht in unmittelbarem Zusammenhang zur Thematik der Studie stehen. Dazu zählen Tumoren, wie Nieren- oder Bronchialcarcinome, Pneumonien, Varizenblutung des Ösophagus, Mesenterialarterienverschluß oder eine Dünndarmperforation.

Diagramm 2: Todesursachen des Gesamtkollektivs



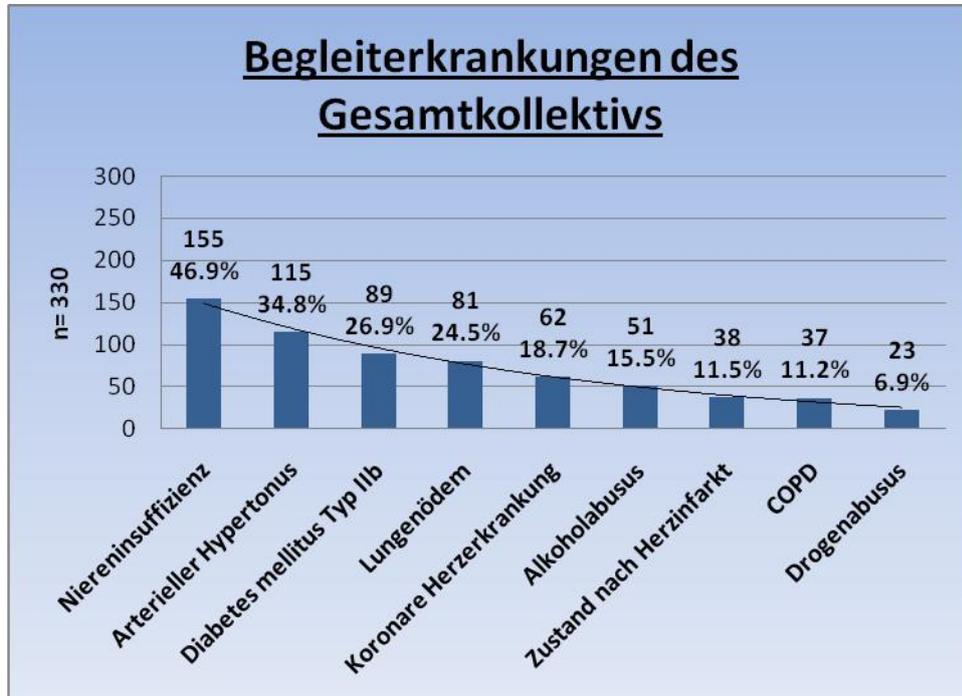
### 5.1.4. Begleiterkrankungen

Der überwiegende Anteil der Patienten mit AIE litt an diversen Begleiterkrankungen wie dem Metabolischen Syndrom als potenter Risikofaktor einer Koronaren Herzerkrankung. Die nachfolgend aufgelisteten Erkrankungen traten bei den meisten Patienten gleichzeitig auf. Fast die Hälfte 155 (46.9%) aller 330 Patienten, die zur Aufnahme ins DHZB kam, litt an einer chronischen Niereninsuffizienz, gefolgt von der Arteriellen Hypertonie bei 115 Patienten (34.8%). An Diabetes mellitus Typ II erkrankten 89 (26.9%) der Patienten. Eine akute Dekompensation bei chronischer Herzinsuffizienz führt zu dem kardialen Lungenödem. Lungenödeme spielten bei 81 Patienten (24.5%), die Koronare Herzerkrankung bei 62 (18.7%), Zustand nach Herzinfarkt bei 38 (11.5%), die COPD bei 37 (11.2%), Alkoholabusus bei 51 (15.5%) und Drogenabusus bei 23 (6.9%) Patienten eine Rolle. Der durchschnittliche BMI der Patienten lag bei 25.4. Prädispositionen aufgrund vorherigen Klappenersatzes bestanden bei 110 Patienten. Präoperativ wurden Patienten mit einem Septischen oder Kardiogenen Schock in das DHZB aufgenommen. Einen Septischen Schock erlitten 66 (20%) Patienten.

Einen Kardiogenen Schock erlitten 47 (14.2%) Patienten.

Als Ursache des Kardiogenen Schocks können eine Endokarditis oder Myokarditis, aber auch andere Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Kardiomyopathien, schwere Herzrhythmusstörungen oder akute Herzklappenfehler in Betracht kommen.

Diagramm 3: Begleiterkrankungen des Gesamtkollektivs



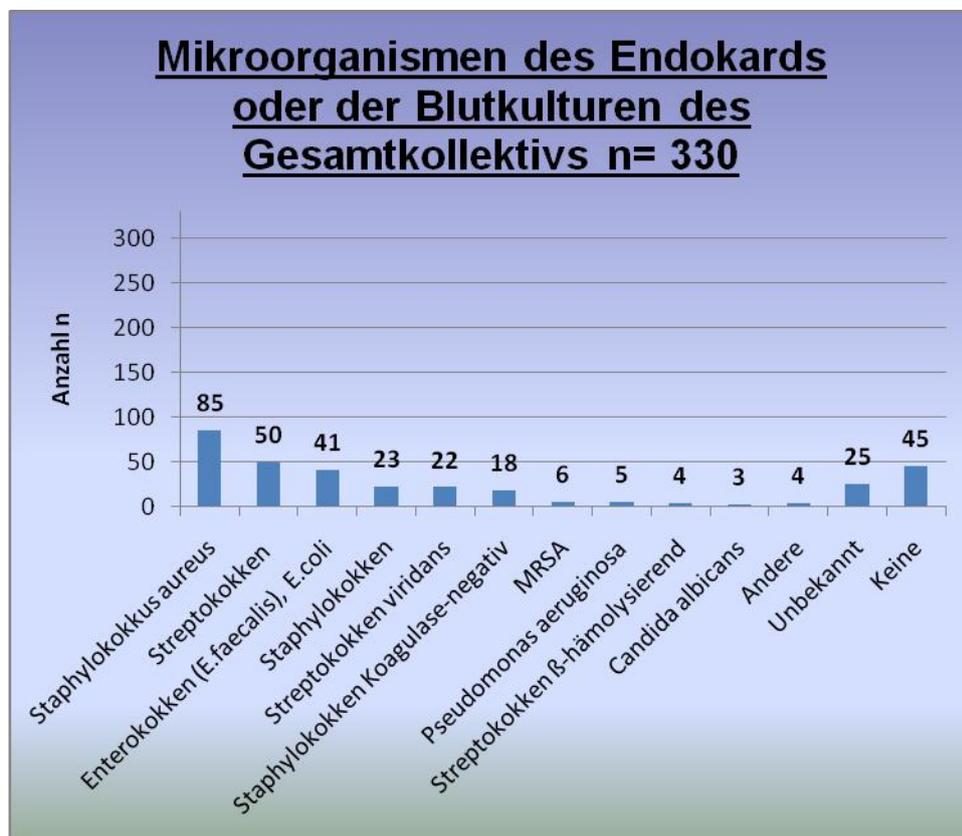
### 5.1.5. Mikroorganismen

In der Blutkultur oder im Abstrich des Endokards wurden klinisch folgende Keime nachgewiesen:

*Staphylococcus aureus* wurde vorrangig bei 85 Patienten, gefolgt von *Streptococcus spp.* bei 50 Patienten und Enterobakterien bei 41 Patienten in der Blutkultur bzw. im Abstrich des Endokards nachgewiesen. *Staphylococcus spp.* wurden bei 23 Patienten, *Streptococcus viridans* bei 22 und Koagulase-negative Staphylokokken (CNS) bei 18 Patienten mikrobiologisch ermittelt.

Bei allen Patienten wurde jeweils nur eine einzelne Spezies Mikroorganismen nachgewiesen. Nur bei 1 Patienten wurden gleichzeitig *S. a.* und *Streptococcus spp.* nachgewiesen. Bei 330 verstorbenen Patienten wurden 6 MRSA, 4  $\beta$ -hämolisierende Streptokokken, 5 *Pseudomonas aeruginosa* und 3 *Candida albicans* nachgewiesen. Unter der Rubrik „andere Keime“ bei 4 Patienten werden atypische, neue Keime der Endokarditis gezählt, die teilweise zur Standortflora zählen, schwer zu kultivieren und meist multiresistent sind. Dazu zählen Klebsiellen, wie *Klebsiella pneumoniae*; Coryneae-Bakterien; Proteus-Arten; *Fusobacterium necrophorum*; Coxiella-Arten; *Propionibacteriae acnes* und *Neisseria mucosae*. Bei 45 (13.6%) Patienten wurden keine Bakterienarten gefunden. Bei 4 Patienten wurde „andere“ Spezies auf den Befunden vermerkt. Unbekannt sind die Keimnachweise bei 25 (7.5%) Patienten. Ob eine Blutkultur oder ein Abstrich des Endokards angefertigt wurden, ist aus den vorhandenen Krankenakten nicht mehr nachvollziehbar.

Diagramm 4: Mikrobielle Erreger des Endokards oder der Blutkulturen, Gesamtkollektiv



## Staphylococcus aureus

Im intraoperativen Abstrich des Endokards oder in der Blutkultur wurde am häufigsten *S. aureus* bei 85 Patienten nachgewiesen.

### Patientengut

Überwiegend waren Männer betroffen. Es waren 59 Patienten männlichen und 26 weiblichen Geschlechts. Das Alter am Operationszeitpunkt betrug im Mittelwert 51.8 Jahre, das mediane Alter 56 Jahre. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 375 Tagen.

### Herzklappenersatz

Die Anzahl der Patienten, bei denen *S. a.* nachgewiesen wurde und die an einer NKE erkrankte, war mit n=56 (25% von 220 Patienten mit einer NKE) fast doppelt so hoch wie die bei einer PKE n=29 (26% von 110 Patienten mit der PKE).

Die native Aortenklappe (n=55) doppelt so oft befallen wie die native Mitralklappe (n=37). Die Mikroorganismen wurden explizit an 55 Aortenklappen (davon 13 mit Aortenconduits), an 37 Mitralklappen sowie an 7 Trikuspidalklappen nachgewiesen.

Bei 14 Patienten erfolgte dabei ein doppelter HKE. Zudem war bei 30 Patienten ein präoperativer HKE vorangegangen.

An der Aortenklappe wurden 28 Abszesse (nur 27% von den insgesamt 103 Abszessen der AK) und an der MK 16 (47% von den 34 Abszessen der MK) klinisch nachgewiesen.

### Todesursachen

Intraoperativ verstarben 5 Patienten (28% von insgesamt 18 intraoperativ Verstorbenen der Gesamtpopulation). Von den 85 Patienten mit *S. a.* verstarben 36 Patienten an einem Septischen MOV - das entspricht 34% von 105 Patienten, die insgesamt an einem SMOV verstarben.

- Todesursachen, die im unmittelbaren Zusammenhang mit der Studie stehen:
  - Septisches MOV n= 36
  - Myokardiales Versagen n= 12
  - Zerebrale Blutung n= 3
  - Hämorrhagischer Schock n= 2
  - Myokardinfarkt n= 1
  
- Andere Todesursachen n= 31

### Zerebrale Autopsiebefunde

Bei den 20 Kopfsektionen wurden 7mal erhöhte Gehirndruckzeichen, jeweils 2 Herdenzephalitiden und Mikroabszesse, 11 SAB und bei einem Patienten *S. aureus* nachgewiesen. Zudem wurden 14 Infarkte, 9 Hypoxiezeichen, 9 Nekrosen, 3 Makrohämorrhagien und 12 Mikrohämorrhagien sowie 11 SAB und 2 SDB festgestellt.

### **5.1.6. Abszessbildung des endokardialen Klappenapparates**

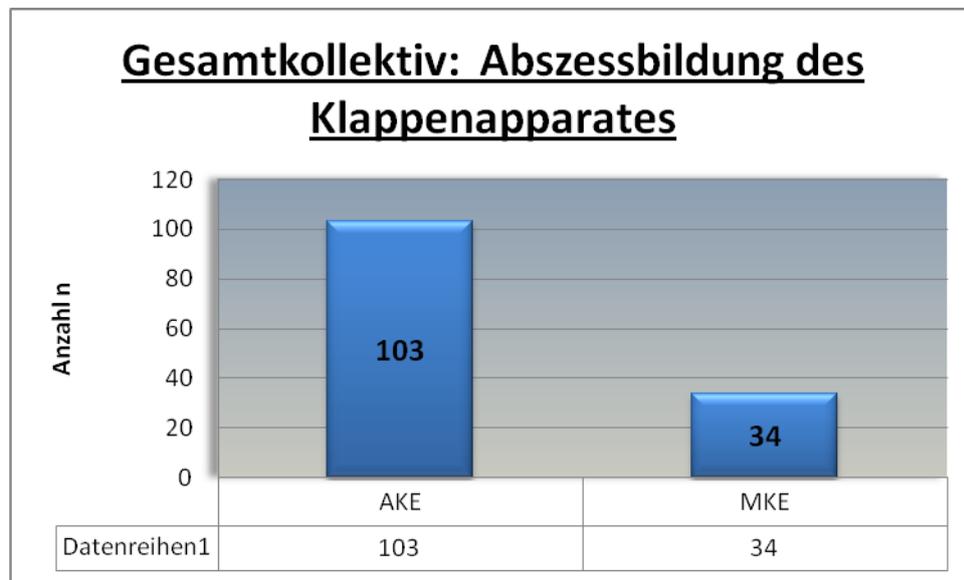
Ausschließlich am Klappenapparat des linken Herzens wurden Abszesse bestätigt. Von 184 Aortenklappen wurden im Bereich des Klappenapparates 103 Abszesse (55.9%) nachgewiesen. Davon sind 51 implantierte Aortenconduits.

Die meisten Abszesse wurden dabei an den biologischen Herzklappen gefunden: 35 an Homografts, 13 an Shelhigh-Klappen, 2 an Heterografts. An einer mechanischen Klappe wurde ein Abszess nachgewiesen.

Im Bereich der Mitralklappe waren Abszesse bei 34 Patienten (28%) auffällig mit Involvierung von 17 biologischen Shelhigh-Klappen und 3 Heterografts. Der Rest der Abszesse befand sich an 10 mechanischen Herzklappen sowie an 4 Nativklappen.

Am rechten Herzen wurden keine Abszesse festgestellt.

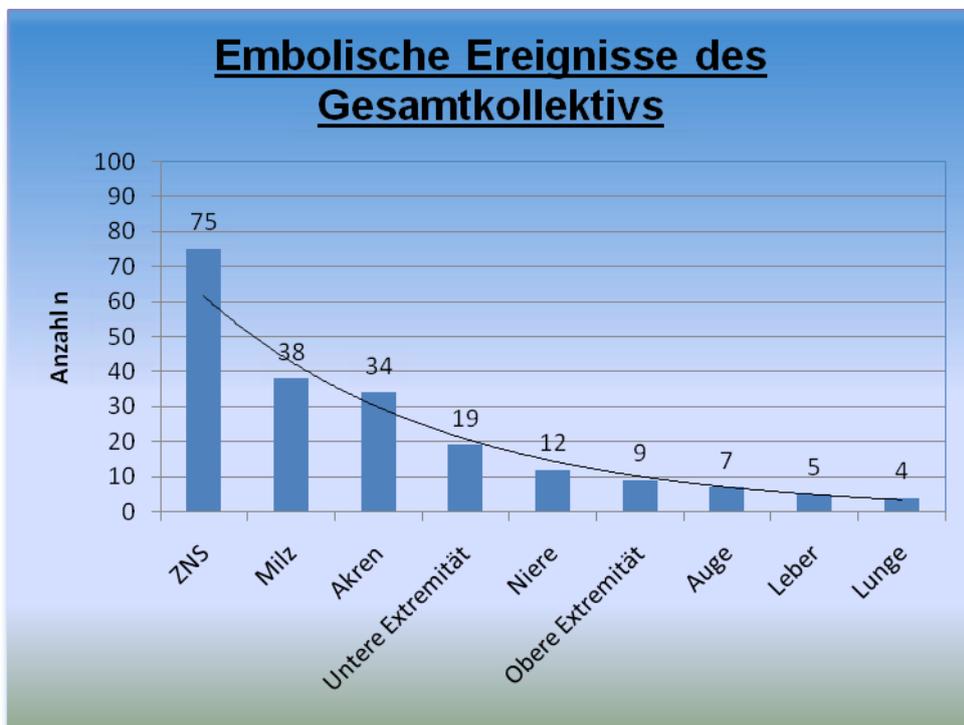
Diagramm 5: Abszessbildung des Klappenapparates, Gesamtkollektiv



### 5.1.7. Arterielle Embolie

Die überwiegende Zahl der embolischen Ereignisse erfolgte ins Gehirn bei 22.7% (n=75), in die Milz bei 11.5% (n=38) und in die Akren bei 10.3% (n=34) der Patienten. Bei 5.8% (n=19) der 330 Patienten war die untere Extremität von einer Embolie betroffen. Weitere embolische Ereignisse fanden absteigend in der Niere bei 3.6% (n=12), der oberen Extremität bei 2.7% (n=9), im Auge (Retina) bei 2.1% (n=7), in der Leber bei 1.5% (n=5) und in der Lunge bei 1.2% (n=4) des Patientenkollektivs statt. Eine Embolie in ein Organsystem erfolgte bei 24.8% (n=82) der Patienten, embolische Ereignisse in 2 Organsysteme bei einem Patienten ereigneten sich bei 9.7% (n=32) und multiple Ereignisse bei einem Patienten fanden bei 5.2% (n=17) statt. Bei 60.3% (n=199) der Patienten konnten keine Embolien nachgewiesen werden.

Diagramm 6: Lokalisationsstellen der Embolie, Gesamtkollektiv



### Embolische Ereignisse in ein Organsystem

Ein einziges embolisches Ereignis erfolgte bei 82 Patienten.  
Es fand hauptsächlich in das ZNS, gefolgt von der Milz und den Akren statt.

Tabelle 11: Arterieller Embolus in ein Organsystem bei einem Patienten

Embolus Organ	ZNS	Milz	Akren	Untere Extremität	Augen Retinae	Lungen	Nieren
Anzahl n	41	17	9	6	3	2	3

### Embolische Ereignisse in 2 Organsysteme

Zweifache embolische Ereignisse in das ZNS und in ein weiteres Organ bei einem Patienten, ereignete sich bei 32 Patienten. Dabei handelt es sich überwiegend um die Akren sowie die Milz.

Tabelle 12: Arterielle Embolie in 2 Organsysteme bei einem Patienten

Organ	Akren	Milz	Untere Extremität	Augen Retinae	Lunge	Obere Extremität
Embolus Organ + ZNS Anzahl n	9	7	2	1	1	1

### Embolische Ereignisse in multiple Organsysteme

Multiple Ereignisse fanden bei 17 Patienten, vordergründig in das ZNS, in die Milz und in die Akren statt.

Tabelle 13: Multiple arterielle Embolien

Organ	Embolus Anzahl n	Embolus Anzahl n
ZNS, Milz, Niere, obere und untere Extremität		2
ZNS, Milz, Leber, Akren, Auge	1	
ZNS, Milz, Niere, Akren	1	
ZNS, Milz, Leber	1	
ZNS, Milz, Akren		2
ZNS, Lunge, Akren	1	
ZNS, Niere, Akren	1	
ZNS, Obere und untere Extremität	1	
ZNS, Obere Extremität, Akren	1	
ZNS, Untere Extremität, Akren	1	

### **5.1.8. ZNS-Befunde n=56**

Unterschiedliche Histologiebefunde traten überwiegend gleichzeitig bei einem einzelnen Patienten auf. Zusammengefasst handelt es sich bei den insgesamt 56 ZNS-Befunden um 29 Hypoxiezeichen, 26 Infarkte und 25 Nekrosen.

Weiterhin traten zusammengefasst 60 Hämorrhagien auf. Im Detail handelt es sich dabei um 30 Mikrohämorrhagien, 6 Makrohämorrhagien, 5 Subduralblutungen und 19 Subarachnoidalblutungen – das Leitsymptom der septischen Embolie im ZNS.

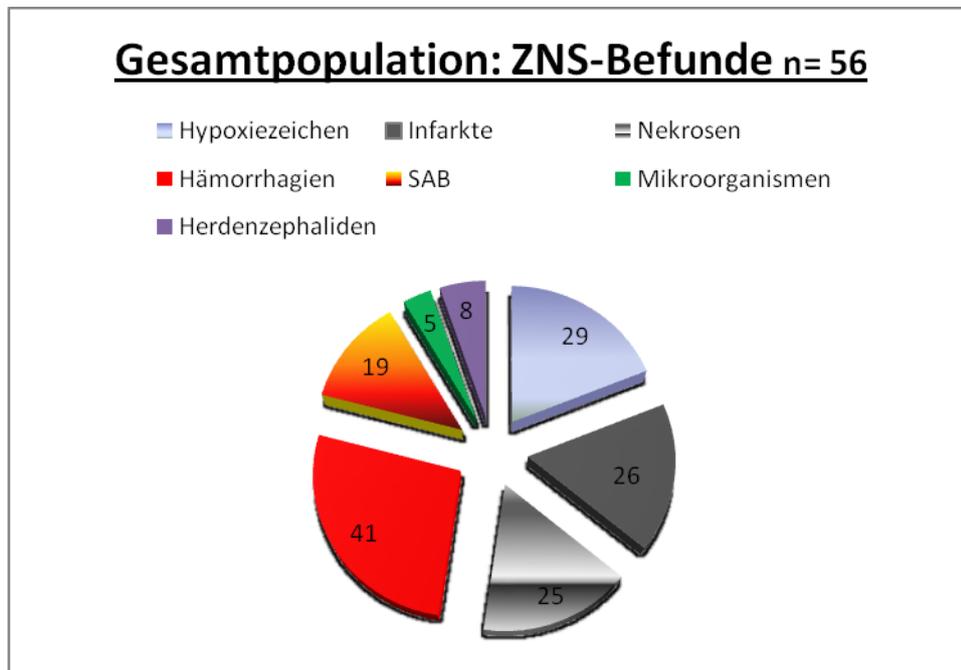
Bei 18 Patienten konnte ein erhöhtes Gewicht der Gehirnmasse nachgewiesen werden. In der Literatur wird die durchschnittliche Gehirnmasse einer erwachsenen Frau mit 1245 g, das eines erwachsenen Mannes mit 1375 g angegeben [121].

In 8 Fällen ließ sich histologisch eine Herdenzephalitis nachweisen und in 4 Fällen ein Abszess. Diese waren wie folgt lokalisiert:

- (1) Cerebellum und Hirnstamm
- (2) Hirnstamm
- (3) Rechts occipital, Hippocampus
- (4) Temporallappen beidseits, Basalganglien links

Mikrobielle Erreger konnten in 5 Fällen nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um Streptokokken in 2 einzelnen Befunden, sowie *Staphylococcus aureus* in 3 weiteren Befunden.

Diagramm 7: Neuropathologische Sektionsberichte, Gesamtkollektiv



## **5.2. Aktive Infektiöse Endokarditis bei Prothesen- und Nativklappen**

### **5.2.1. Patientengut**

Die Anzahl der Patienten, deren künstliche Prothesenklappe eine floride Endokarditis entwickelte, lag insgesamt bei 110 (33.3%) Verstorbenen. Darunter waren 83 Männer und 27 Frauen. An NKE erkrankten 220 (66.7%) Patienten, darunter 155 Männer und 65 Frauen.

Nur ein Drittel (33.3%) der Patienten mit einer AIE erkrankte an einer PKE. In 66.6% der Fälle waren die Nativklappen befallen. Die Anzahl der Frauen bei der PKE und NKE entsprach jeweils einem Drittel der Männer.

#### **a) Geschlechtsverteilung**

Bei der PKE liegen 78 histologische Autopsieberichte des Endokards, sowie 22 Befunde des Gehirns vor. Davon sind fünf Befunde trotz klinisch gestellter Diagnose „Aktive Infektiöse Endokarditis“ (AIE) histologisch nicht als solche bestätigt. Es existieren 173 Sektionsberichte des Endokards bei NKE und 34 histologische Befunde des Gehirns. Auch davon konnte bei fünf Verstorbenen die klinisch gestellte Diagnose einer AIE nicht untermauert werden.

#### **b) Alter**

Das durchschnittliche Lebensalter aller Patienten lag bei insgesamt 59 Jahren, das mediane Alter bei 61 Jahren. Der Mittelwert der PKE lag mit 59.8 Jahren leicht über dem Mittelwert der NKE mit 58.3 Jahren. Bei der PKE waren die Frauen mit einem Mittelwert von 64.2 Jahren durchschnittlich 6 Jahre älter als die Männer mit 58.4 Jahren. Bei der NKE betrug das Durchschnittsalter ca. 58.3 Jahre mit Differenzierung in das durchschnittliche Alter der Frauen mit 57.2 Jahren und der Männer mit 58.8 Jahren.

Am Tag der Operation lag das Durchschnittsalter bei der PKE bei einem Mittelwert von 58.8 Jahren und bei der NKE lag der Mittelwert bei 56.6 Jahren.

Tabelle 14: Altersangaben der Prothesenklappen- und Nativklappenendokarditis

Altersangabe in Jahren	Medianwert	Mittelwert	Männer	Frauen	Alter am Tag der Operation
NKE n=220	61	58.3	58.8	57.2	56.6
PKE n=110	64	59.8	58.4	64.2	58.8

## c) Postoperative Überlebenszeit

### 1. PKE

Hinsichtlich der postoperativen Überlebenszeit zeigte sich bei den Patienten mit einer Kunstklappenendokarditis (n=110) folgendes Bild:

Die durchschnittliche Überlebenszeit nach der operativen Sanierung der endokarditisch veränderten Herzklappe betrug 414.1 Tage. Die mediane postoperative Überlebenszeit betrug 31 Tage. 12 Patienten (9 male, 3 female) verstarben intraoperativ, davon wurde bei n=10 Patienten (bei n=2 Patienten bedingt durch Endokarditis) bereits im Vorfeld eine Herzklappenoperation vorgenommen. Das Durchschnittsalter lag bei den Männern bei 59.5 Jahren, das der Frauen bei 55.6 Jahren.

Von den 12 Patienten war die Todesursache bei 6 Patienten Septisches MOV, bei 5 Patienten Myokardiales Versagen und bei einem Patienten eine Todesursache, die nicht im unmittelbaren Zusammenhang mit der Studie steht. 11 Patienten wurden jeweils an der Aortenklappe operiert, ein Patient an der Mitralklappe.

Diagramm 8: Postoperative Überlebenszeit, PKE n=110

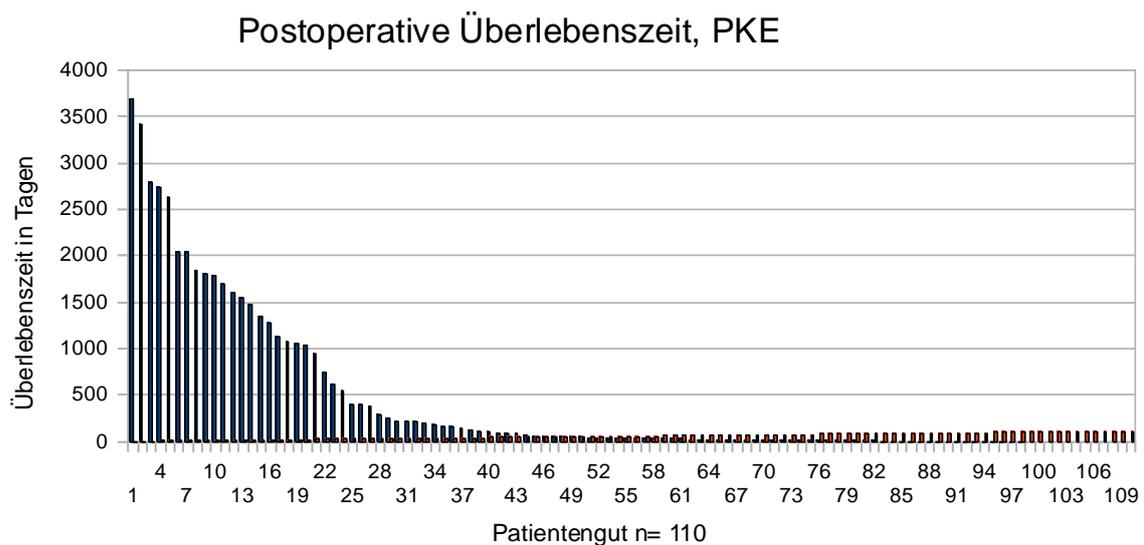


Tabelle 15: Erregernachweis der intraoperativ Verstorbenen mit PKE n=12

Erreger Blutkultur oder intraoperativer Abstrich	n
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
Koagulase-negative Staphylokokken	2
Staphylokokken allgemein	1
Streptokokken allgemein	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1
Keine Erregerspezies	2
Unbekannt	2

Tabelle 16: Lokalisation Embolus der intraoperativ Verstorbenen mit PKE n=12

Embolus ZNS	Embolus Milz	Embolus Akren
2		
	1	1
	1	

Von den 12 intraoperativ verstorbenen Patienten, bei denen infolge einer PKE ein Herzklappenersatz erfolgte, wurden folgende embolische Ereignisse diagnostiziert: Bei 2 Patienten erfolgten embolische Ereignisse in das ZNS, bei einem Patienten in der Milz und bei einem wurde ein Embolus sowohl in der Milz als auch in den Akren nachgewiesen.

Einen septischen Schock erlitten 7 Patienten.

Bei 5 Patienten wurde eine Autopsie des ZNS durchgeführt.

Tabelle 17: Autopsiebefunde n=5 der intraoperativ verstorbenen Patienten mit PKE

<b>Autopsiebefunde</b>	<b>Lokalisation</b>
Infarkt n=3	Multiple
Hypoxiezeichen n=1	Multiple
Nekrosen n=2	Multiple
Mikrohämorrhagien n=3	Multiple
SAB n=1	Frontal links
SDB n=1	Temporallappen links
Gehirn-Gewicht in Gramm	1230, 1250, 1270, 1350, 1400

## 2.NKE

Im Vergleich dazu zeigt die postoperative Überlebenszeit der 220 Patienten, die an einer Endokarditis der Nativklappe erkrankten und sich deshalb einer herzchirurgischen Klappenoperation unterziehen mussten, ein ähnliches Verteilungsmuster.

Die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei 612.8 Tagen, der Mittelwert bei 42 Tagen. 8 (6 male, 2 female) Patienten verstarben intraoperativ. Der Altersdurchschnitt der Männer lag dabei bei 64.3 Jahren, der der Frauen bei 37 Jahren. Von diesen Patienten war die Todesursache bei 3 Patienten Myokardiales Versagen, bei 2 Patienten Septisches MOV, bei einem Patient Hämorrhagischer Schock und bei 2 Patienten wurden Todesursachen aufgeführt, die nicht im unmittelbaren Zusammenhang mit der Studie stehen. 6 Patienten wurden an der Aortenklappe, 2 an der Mitralklappe operiert.

Diagramm 9: Postoperative Überlebenszeit, NKE n=220

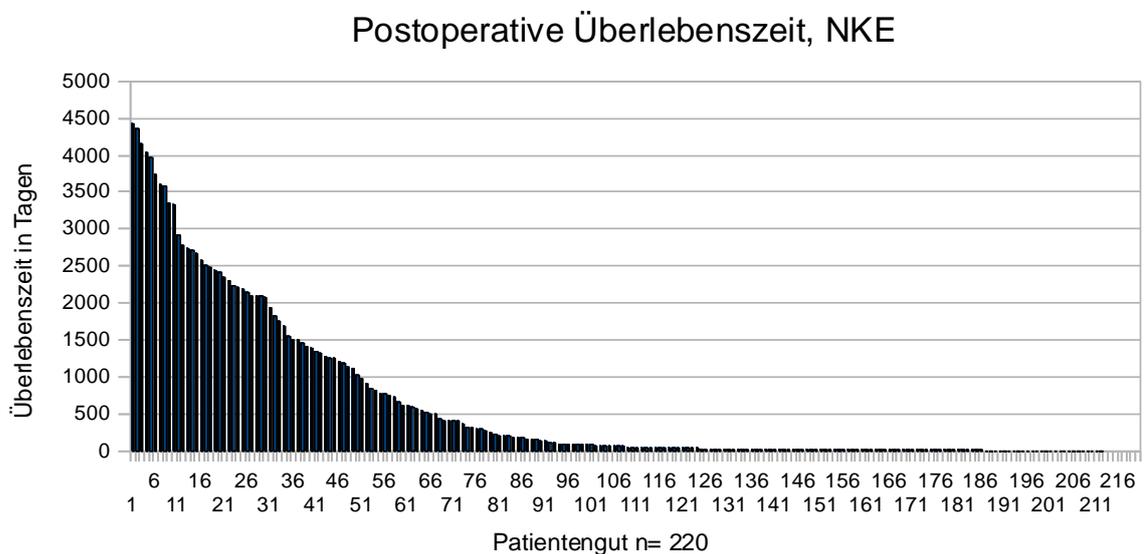


Tabelle 18: Erregernachweis der intraoperativ Verstorbenen mit NKE n=8

Erreger Blutkultur oder intraoperativer Abstrich	n
<i>Staphylococcus aureus</i>	4
Streptokokken allgemein	2
Keine Erregerspezies	1
Unbekannt	1

Tabelle 19: Lokalisation Embolus der intraoperativ Verstorbenen mit NKE n=8

Embolus ZNS	Embolus Untere Extremität	Embolus Niere	Embolus Leber
1	1		
3			
	1	1	1
	1		

Von den 8 intraoperativ verstorbenen Patienten, bei denen infolge einer NKE ein Herzklappenersatz erfolgte, wurden folgende embolische Ereignisse diagnostiziert: Bei 3 Patienten erfolgten embolische Ereignisse in das ZNS, bei einem Patienten wurde ein Embolus im ZNS sowie in der untere Extremität nachgewiesen. Embolische Ereignisse in 3 Organsysteme (Niere, Leber, untere Extremität) wurden bei einem Patienten diagnostiziert. Einen Embolus in der unteren Extremität wies ein Patient auf. Bei 3 Patienten wurde eine Autopsie des ZNS durchgeführt.

Tabelle 20: Autopsiebefunde der intraoperativ verstorbenen Patienten mit NKE

<b>Autopsiebefunde</b>	<b>Lokalisation</b>
Infarkt n=2	Frontolateral, multiple
Hypoxiezeichen n=3	Multiple
Nekrosen n=2	Multiple
Mikrohämorrhagien n=3	Multiple gefäßassoziierte Stauungsblutungen im zentralen Mittelhirn, Basalganglien
Makrohämorrhagien n=1	Arteria cerebri media
SAB n=2	Tonsille rechts, generalisiert
Mikroabszess n=1	Cerebellum u Hauptstamm
Gehirn-Gewicht in Gramm	1430, 1500, 1650

## **5.2.2. Herzklappenersatz**

### **a) PKE n=110**

Bei PKE betrug die Anzahl des Herzklappenersatzes (HKE) 124. Ein doppelter HKE erfolgte bei 13% (n=14) der PKE-Patienten. Der Aortenklappenersatz (AKE) erfolgte bei 80% (n=88) inklusive von 49 Aortenconduits, der Mitralklappenersatz (MKE) bei 30.9% (34 Verstorbene) und der Trikuspidalklappenersatz (TKE) sowie Pulmonalklappenersatz (PKE) bei jeweils 1% (n=1).

#### **1. Das linke Herz: Aorten- und Mitralklappe**

An der Aortenklappe dominierte der biologischer HKE mit insgesamt 81 Operationen (davon 45 Homografts, 30 Shelhigh und 6 Heterografts). Der mechanische HKE erfolgte bei 7 Operationen.

An der Mitralklappe dominierte der biologische HKE mit 20 Operationen (davon 12 Shelhigh und 8 Heterografts). Der mechanische HKE erfolgte bei 14 Patienten.

#### **2. Das rechte Herz: Trikuspidal- und Pulmonalklappe**

An der Trikuspidalklappe und Pulmonalklappe wurde nur jeweils eine biologische Shelhigh-Klappe eingesetzt.

### **b) NKE n= 220**

Die Anzahl des Herzklappenersatz (HKE) bei der aktiven NKE betrug insgesamt 260. Dabei wurde bei 18% (40 Patienten) ein doppelter HKE durchgeführt.

Der Aortenklappenersatz (AKE) erfolgte bei 72% (n=159). Dazu zählen 14 implantierte Aortenconduits.

Ein Mitralklappenersatz (MKE) wurde bei 40% (n=87), TKE bei 5% (n=11) und PKE bei 1% (n=3) durchgeführt.

#### **Das linke Herz: Aorten- und Mitralklappe**

An der Aortenklappe überwog der biologische HKE mit 123 Operationen (davon 42 Shelhigh-Klappen, 29 Homografts und 52 Heterografts). Der mechanische HKE erfolgte bei 36 Operationen.

An der Mitralklappe dominierte der biologische HKE mit 52 Operationen (davon 35 Shelhigh und 17 Heterografts). Der mechanische HKE erfolgte bei 35 Patienten.

#### **Das rechte Herz: Trikuspidal- und Pulmonalklappe**

Der Herzklappenersatz der Trikuspidalklappe erfolgte bei 10 Klappen biologisch (davon waren 3 Shelhigh und 7 Heterografts). Es erfolgte ein mechanische HKE.

Der HKE der Pulmonalklappe bestand ausschließlich aus 2 biologischen Shelhigh-Klappen und einem Homograft.

### 5.2.3. Todesursachen

Als Todesursache dominierte das Septische Multiorganversagen mit 26.8% (n=59) bei der Nativen Herzklappenendokarditis (NKE) und mit 41.8% (n=46 Patienten) bei der Prothesenklappenendokarditis (PKE). Als zweite Todesursache folgte das Myokardiale Versagen bei der NKE mit 11.4% (n=25) und bei der PKE mit 20.9% (n=23).

Der Herzinfarkt trat bei der NKE bei 3.6% (n=8) und bei der PKE bei 2.7% (n=3) der Patienten auf. An einem Hämorrhagischen Schock verstarben sowohl bei der NKE 1.8% (n=4) als auch bei der PKE 1.8% (n=2) der Patienten.

Zerebrale Blutungen waren nur bei der NKE mit 4% (n=9) dokumentiert. Bei der PKE kamen sie nicht vor.

Andere Todesursachen, die nicht in unmittelbarem Zusammenhang zur Thematik der Studie stehen, erschienen bei der NKE mit 52.3% (n=115) und bei der PKE mit 32.7% (n=36).

Diagramm 10: Todesursachen, Nativklappen- und Prothesenklappenendokarditis

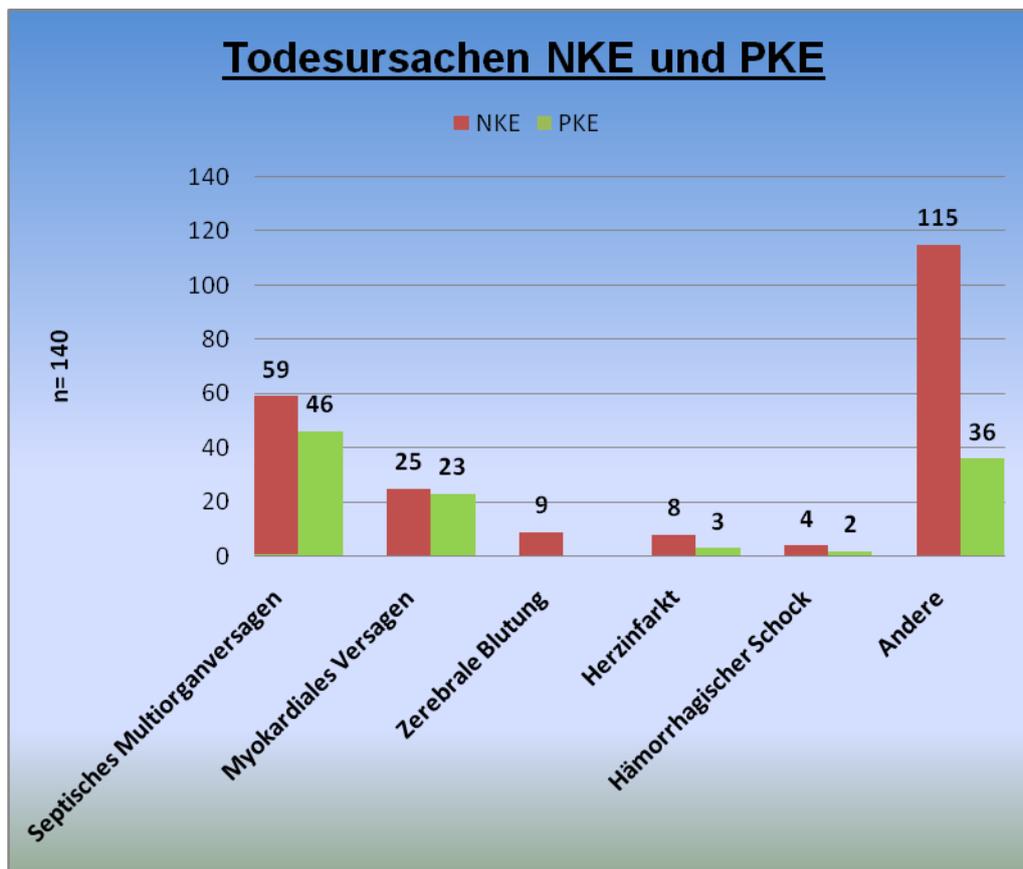


Diagramm 11: Todesursachen, PKE

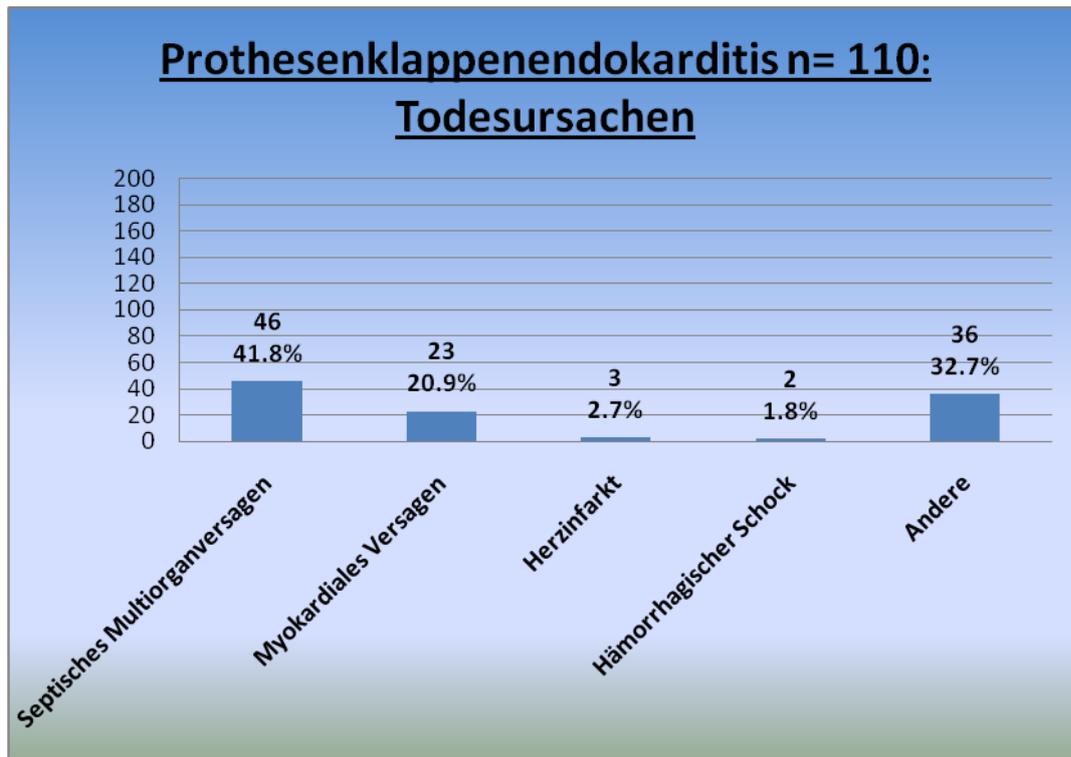
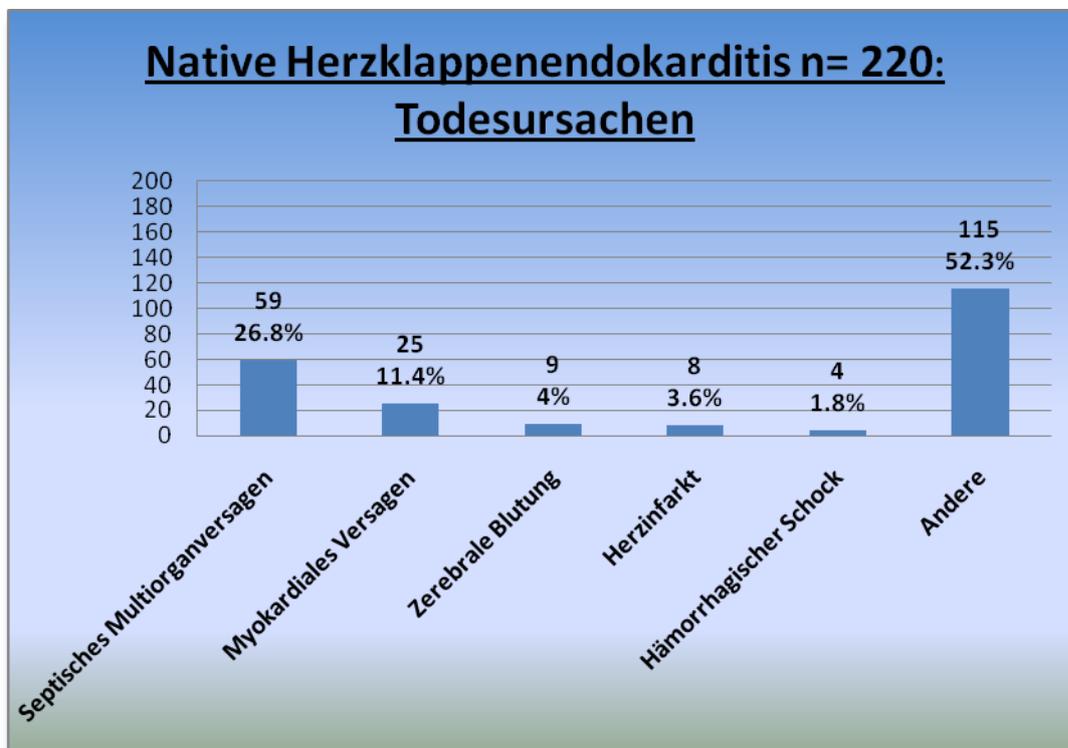


Diagramm 12: Todesursachen, NKE



## 5.2.4. Begleiterkrankungen

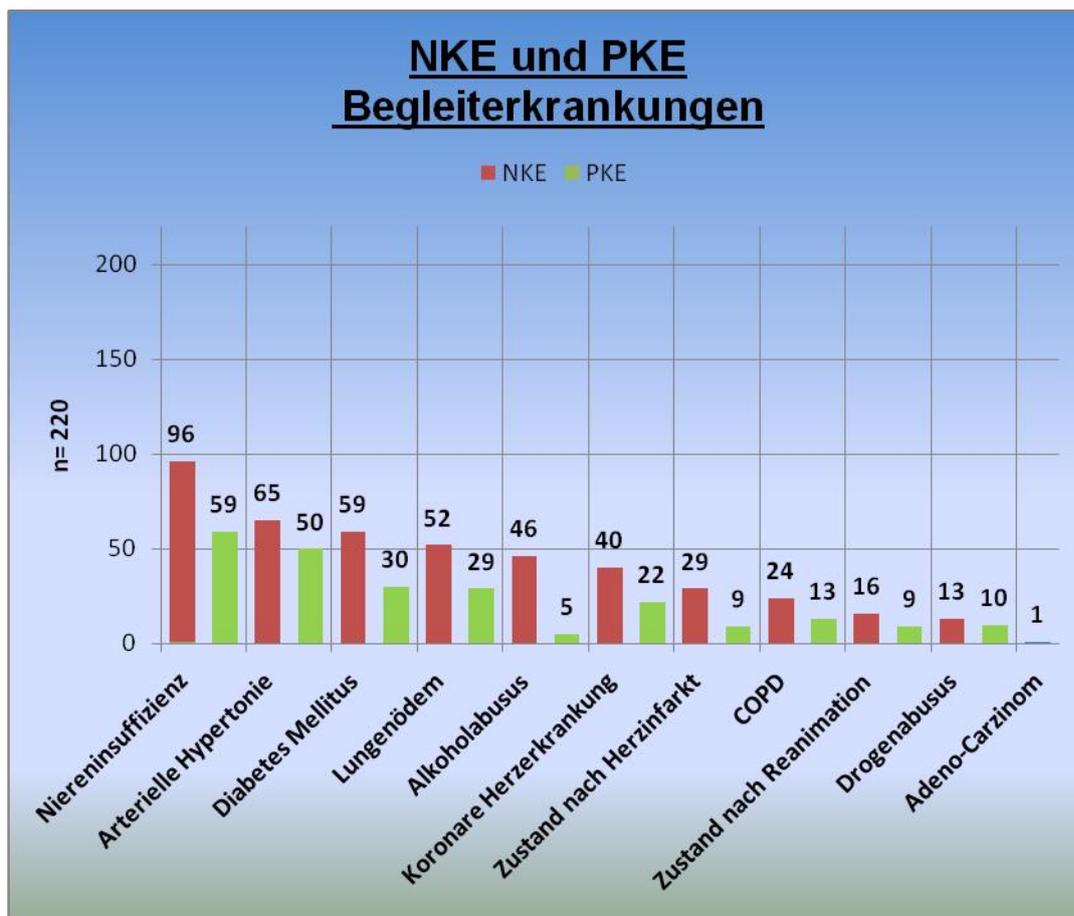
Die chronische Niereninsuffizienz überwog bei der NKE mit 43.6% (n=96) ebenso wie bei der PKE mit 53.6% (n=59). Die Arterielle Hypertonie folgte bei der PKE mit 45.5% (n=50), bei der NKE mit 29.5% (n=65). An Diabetes mellitus Typ II erkrankten jeweils 26.8% (n=59) der Patienten mit NKE und 27.3% (n=30) mit PKE. Ein Lungenödem entwickelten 26.4% (n=29) der Patienten mit PKE und 23.6% (n=52) mit NKE.

An einer Koronaren Herzerkrankung litten bei der PKE 20% (n=22) und bei der NKE 18.2% (n=40) der Patienten.

COPD trat bei 11.8% (n=13) der Fälle bei der PKE und 10.9% (n=24) bei der NKE auf. Der Zustand nach einem Myokardinfarkt lag bei 13.2% (n=29) der Patienten mit einer NKE und bei 8.2% (n=9) mit einer PKE vor.

Drogenabusus war mit 9.1% (n=10) bei der PKE und mit 5.9% (n=13) bei der NKE vertreten, sowie Alkoholabusus bei der PKE mit 5% (n=5) und bei der NKE mit 20.9% (n=46). Bei der NKE trat zudem ein Bronchial-Carcinom mit Metastasierung auf.

Diagramm 13: Begleiterkrankungen, NKE und PKE



## 5.2.5. Mikroorganismen

Die Erreger in der Blutkultur oder im Abstrich des Endokards der NKE entsprachen den Erregern der PKE. *Staphylococcus aureus*, gefolgt von Streptokokken und Enterobakterien waren am häufigsten vertreten. Bei der PKE wurde bei einem Patienten gleichzeitig *S. a.* und *Streptococcus spp.* nachgewiesen. Bei allen anderen Patienten wurde jeweils nur eine einzelne Spezies Mikroorganismen nachgewiesen.

Die möglichen Korrelationen der Erreger der Endokardbiopsien bzw. der Blutkulturen zu den angefärbten Keimen der histopathologischen Sektionsbefunde im ZNS stellen sich wie folgt dar:

Zu den insgesamt 261 Erregern, die sich anhand der Endokardbiopsien oder in der Blutkultur nachweisen ließen, findet sich im ZNS anhand der spezifischen Färbemethodik eine begrenzte Anzahl von 5 Erregern. Im Detail wurden 2 Spezies *Staphylococcus aureus* sowohl am Endokard oder in der Blutkultur sowie im ZNS nachgewiesen. In 3 Fällen konnten Streptokokken zugleich am Endokard bzw. in der Blutkultur und im ZNS nachgewiesen werden. Dabei fand sich bei einem Patienten neben den beiden gleichzeitig auftretenden Erregern des Endokards oder der Blutkultur *S. aureus* und Streptokokken, im ZNS nur *S. aureus*. Bei diesen Patienten verstarben 4 an Septischen Multiorganversagen und ein Patient an einem Myokardinfarkt. Bei nur einem Patienten wurde eine Embolie im ZNS festgestellt. Einen Septischen Schock erlitten 2 Patienten.

Diagramm 14: PKE: Mikroorganismen der Endokardbiopsien oder der Blutkulturen

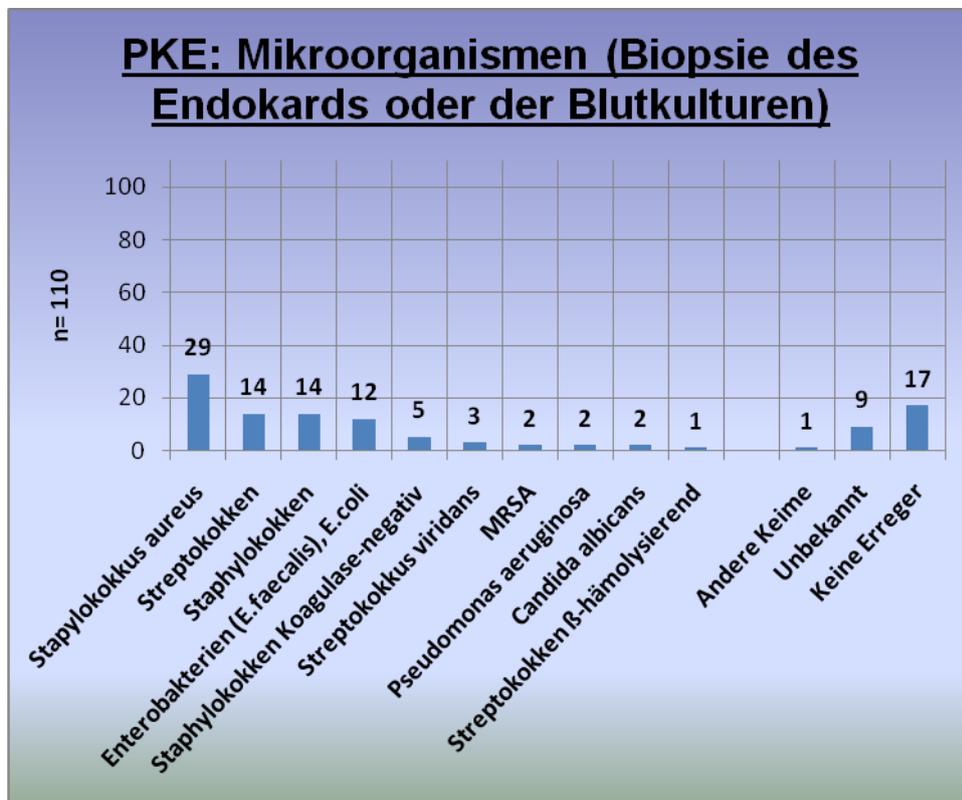
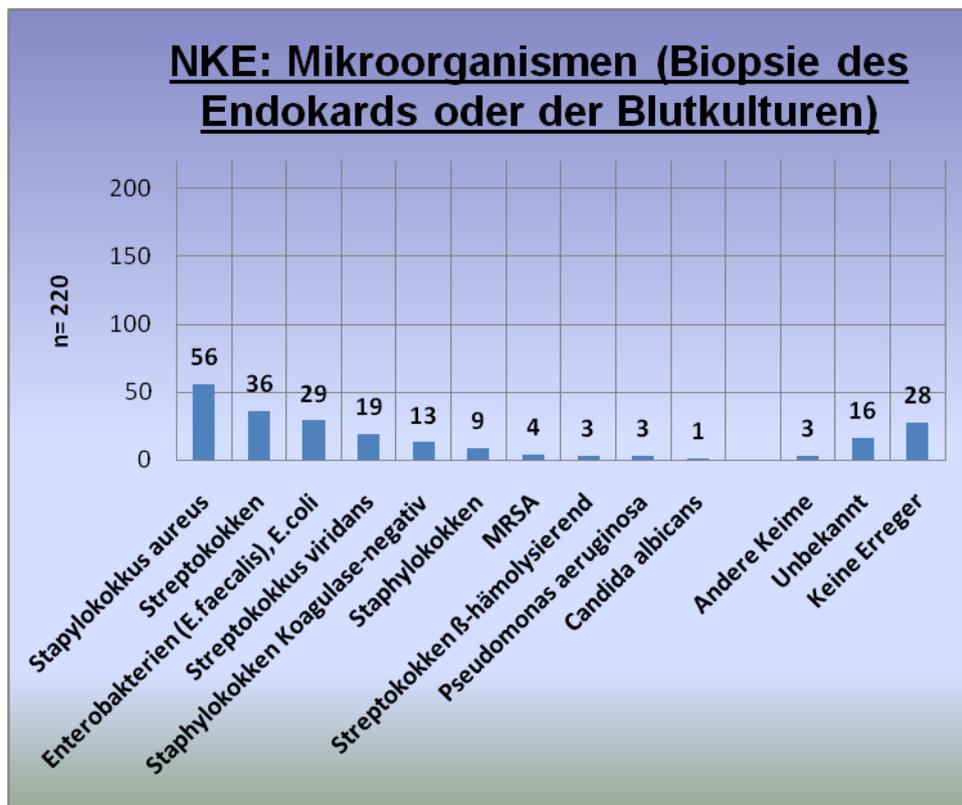


Diagramm 15: NKE: Mikroorganismen der Endokardbiopsien bzw. der Blutkulturen



### 5.2.6. Arterielle Embolie

Bei der PKE konnten insgesamt 59 (54%) und bei der NKE 144 (65%) arterielle Embolien festgestellt werden. Davon trat ein Teil der embolischen Ereignisse gleichzeitig bei einem Patienten auf. Diese sind gesondert unten aufgeführt.

Arterielle Embolien erfolgten in das ZNS bei der PKE bei 25% (n=27) und bei der NKE bei 22% (n=48) der Patienten. Arterielle Embolien in die Milzarterie waren bei der PKE mit 12% (n=13) und bei der NKE mit 11% (n=25) vertreten. In den Akren lag die Embolierate bei der NKE bei 11% (n=24), die bei der PKE 9% (n=10) betrug.

In den unteren Extremitäten wurden bei der NKE bei 7% (n=15) und bei der PKE bei 4% (n=4) embolische Ereignisse nachgewiesen.

Mit jeweils 4% bei der NKE erfolgten embolische Ereignisse in die Nieren (n=9) und in die oberen Extremitäten (n=8), gefolgt von Embolien in die Retinae bei 3% (n=6). Bei der PKE betragen diese in den Nieren 3% (n=3), in den oberen Extremitäten sowie in die Retinae jeweils 1% (n=1).

Tabelle 21: Embolische Ereignisse bei Patienten mit PKE n=110

<b>Embolie bei der PKE insgesamt</b>	<b>59</b>
<b>ZNS</b>	<b>27</b>
Milz	13
Akren	10
Untere Extremität	4
Niere	3
Auge (Retina)	1
Obere Extremität	1
<b>Embolie in ein Organsystem</b>	<b>21</b>
<b>ZNS</b>	<b>12</b>
Milz	6
Untere Extremität	2
Akren	1
<b>Embolie in 2 Organsysteme</b>	<b>13</b>
<b>ZNS + Milz</b>	<b>5</b>
<b>ZNS + Akren</b>	<b>5</b>
<b>ZNS + Auge (Retina)</b>	<b>1</b>
Milz + Akren	1
Niere + Akren	1
<b>Embolie in 3 Organsysteme</b>	<b>4</b>
<b>ZNS + Niere + Milz</b>	<b>1</b>
<b>ZNS + Niere + Akren</b>	<b>1</b>
<b>ZNS + untere und obere Extremität</b>	<b>1</b>
<b>ZNS + untere Extremität + Akren</b>	<b>1</b>

Tabelle 22: Arterielle Embolie bei Patienten mit NKE n=220

<b>Embolie bei der NKE insgesamt</b>	<b>144</b>
<b>ZNS</b>	<b>48</b>
Milz	25
Akren	24
Untere Extremität	15
Niere	9
Obere Extremität	8
Auge (Retina)	6
Leber	5
Lunge	4
<b>Embolie in ein Organsystem</b>	<b>61</b>
<b>ZNS</b>	<b>30</b>
Milz	11
Akren	8
Untere Extremität	4
Auge (Retina)	3
Niere	3
Lunge	2
<b>Embolie in 2 Organsysteme</b>	<b>19</b>
<b>ZNS + Akren</b>	<b>4</b>
Obere und untere Extremität	3

ZNS + Milz	2
ZNS + untere Extremität	2
Milz + Akren	2
ZNS + Lunge	1
ZNS + obere Extremität	1
Milz + obere Extremität	1
Akren + untere Extremität	1
Auge (Retina) + Leber	1
Auge (Retina) + Niere	1
<b>Embolie in 3 Organsysteme</b>	<b>9</b>
ZNS + Milz + Akren	2
ZNS + Leber + Milz	1
ZNS + obere Extremität + Akren	1
ZNS + Akren + Lunge	1
Milz + untere Extremität + Akren	1
Obere und untere Extremität + Akren	1
Niere + Milz + untere Extremität	1
Niere + Leber + untere Extremität	1
<b>Embolie multiple</b>	<b>4</b>
ZNS + Niere + Milz + Akren	1
ZNS + Niere + Milz+ obere und untere Extremität	1
ZNS + Milz + Auge + Leber + Akren	1
Niere + Milz + Leber + Akren	1

### **5.2.7. ZNS-Befunde**

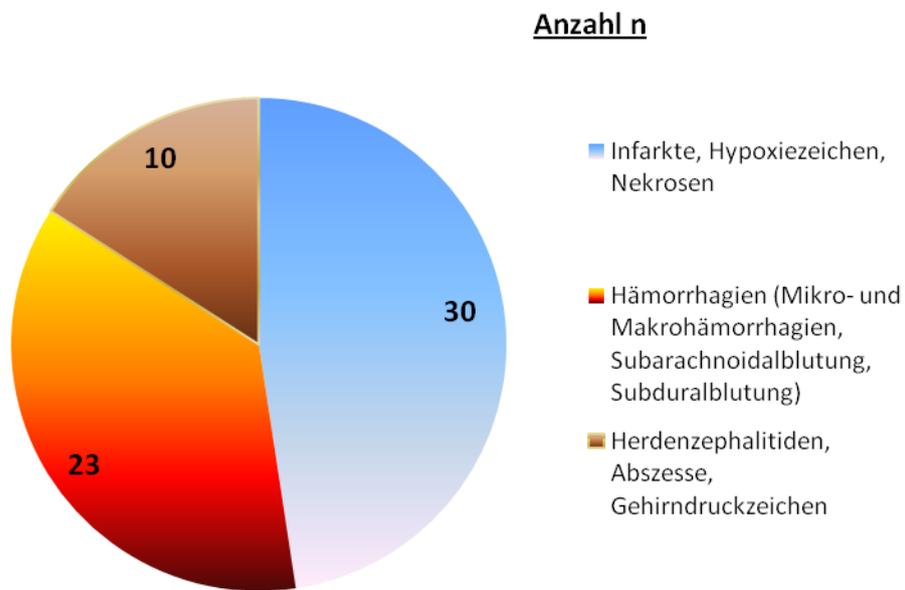
Hinsichtlich der neuropathologischen ZNS-Befunde konnte Folgendes festgestellt werden:

Von den 220 Patienten mit einer NKE wurden insgesamt 34 Kopfsektionen durchgeführt und sind auswertbar. Bei 22.7% (n=50) wurden Infarkte, Hypoxiezeichen bzw. Nekrosen, bei 16.8% (n=37) Hämorrhagien (davon 16 Mikro- und 6 Makroblutungen, 3 SDB und 12 SAB), sowie bei 2.7% (n=6) Herdenzephalitiden sowie Abszesse nachgewiesen. Zwei Erreger der Spezies: *S. a.* und Streptokokken wurden festgestellt. Bei 5.9% (n=13) der Verstorbenen war das Gehirngewicht erhöht.

Von den 110 Patienten mit einer PKE wurden insgesamt 22 Hirnsektionen durchgeführt und sind auswertbar. Die Befunde der PKE äußerten sich mit 27.3% (n=30) Infarkte, Hypoxiezeichen und Nekrosen. Weiterhin wurden 20.9% (n=23) Hämorrhagien (davon 14 Mikroblutungen, 7 SAB, 2 SDB) nachgewiesen. Außerdem waren 1.8% (n=2) Herdenzephalitiden und 2.7% (n=3) Abszesse vorhanden. Es konnten 3 Erreger der Spezies: zweimal *S. a.* und einmal Streptokokken nachgewiesen werden. Die Gehirnmasse war bei 4.5% (n=5) der Verstorbenen erhöht.

Diagramm 16, 17: Histopathologische ZNS-Befunde, PKE und NKE

**Histologische ZNS-Befunde n= 22**  
**Prothesenklappenendokarditis n= 110**



**Histologische ZNS-Befunde n= 34**  
**Nativklappenendokarditis n= 220**

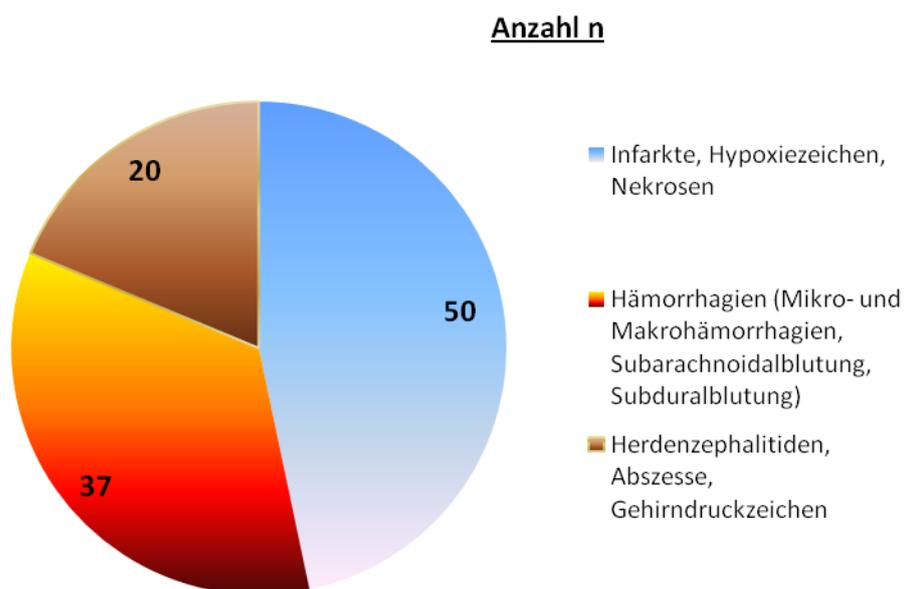


Diagramm 18: Darstellung der ZNS-Befunde im Detail, PKE

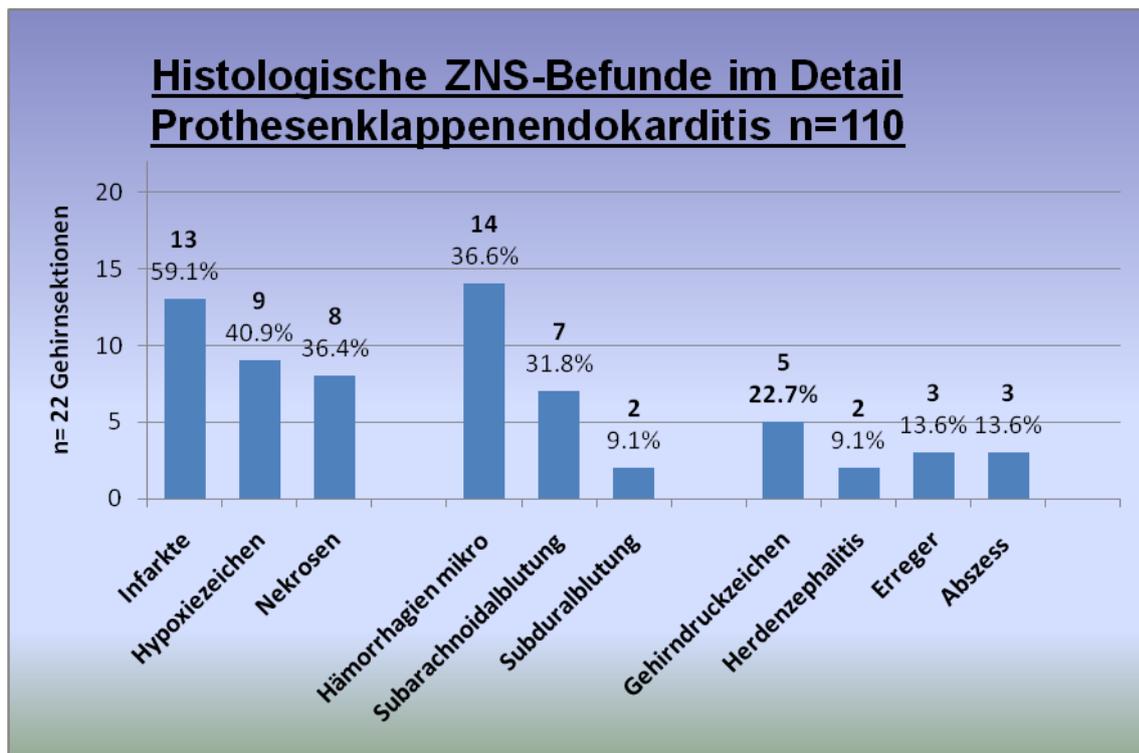
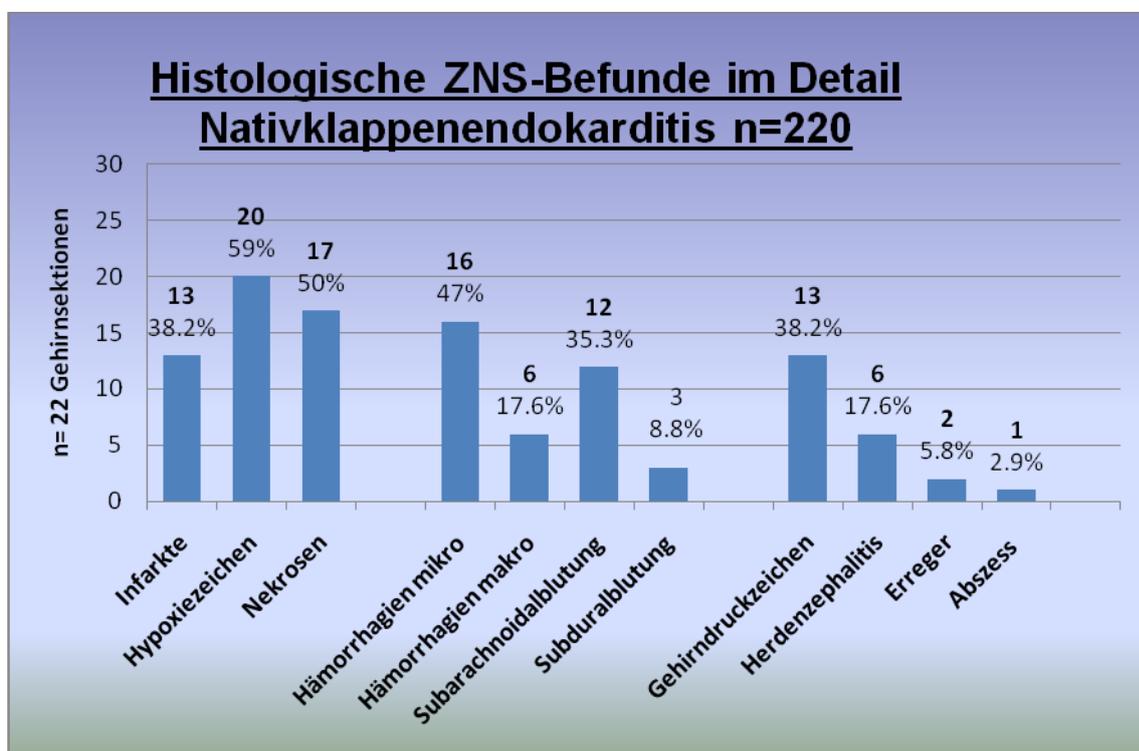


Diagramm 19: Darstellung der ZNS-Befunde im Detail, NKE



### **5.3. Autopsien mit Hirnsektionen**

Diese Ergebnisaspekte berücksichtigen nur die von den insgesamt 330 Verstorbenen vorhandenen 56 neuropathologischen Sektionsbefunde im Zusammenhang mit relevanten Faktoren.

Im Detail handelt sich bei den 56 Verstorbenen um 46 (82.1%) Männer und 10 (17.9%) Frauen. Das Lebensalter lag durchschnittlich bei 54.4 Jahren, wobei die Frauen mit durchschnittlich 58 Jahren älter als die Männer mit 54 (53,6) Jahren waren.

Bei den Todesursachen dominierte das Septische MOV bei 29 (51.8%) Patienten, gefolgt vom Myokardialen Versagen bei 10 (17.9%), dem Myokardinfarkt bei 5 (8.9%), der Zerebralen Blutung bei 3 (5.4%) und dem Hämorrhagischen Schock bei ebenfalls 3 (5.4%) Patienten. Andere Todesursachen, die in keinem Zusammenhang mit der Thematik der Studie stehen, traten bei 6 (10.7%) Patienten auf.

Bei den Erregern der Blutkultur oder des intraoperativ angefertigten Endokardabstriches wurden hauptsächlich bei 20 (35.7%) Patienten *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. *Streptococcus spp.* wurden bei 6 (11.1%) festgestellt. Koagulase-negative Staphylokokken, *Streptokokkus viridans* und *Enterobacteriae* wie *E. coli* und *E. faecalis* wurden bei jeweils 4 (7.1%) Patienten gefunden. Bei jeweils 2 (3.7%) Patienten wurden MRSA, *Staphylococcus spp.* und *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen. Bei 10 Patienten wurden keine mikrobiellen Erreger dokumentiert und bei 3 Patienten ist der Befund bis auf Weiteres unklar.

Die 5 (8.9%) Erreger im ZNS setzen sich aus in 3 Fällen nachgewiesenen *Staphylococcus aureus* und in 2 Fällen dokumentierten Streptokokken zusammen. Dabei korrelieren die Erregerarten des ZNS mit denen des Endokards bzw. der Blutkultur. Bei einem Verstorbenen zeigen sich dabei zusätzlich zu den nachgewiesenen *S. aureus* im ZNS und im Abstrich des Endokards bzw. der Blutkultur, Streptokokken im Abstrich des Endokards bzw. der Blutkultur. Die Indikation zur Herzklappenoperation erfolgte bei diesen 5 Patienten wie folgt: bei 2 Patienten dringlich und bei 3 Patienten als Notfall. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach der Operation lag bei 14.4 Tagen. Bei 4 Patienten erfolgte ein Aortenklappenersatz, bei einem ein Mitralklappenersatz.

Bei 48 Patienten waren Begleiterkrankungen auffällig. Dabei traten die meisten mehrfach bei einem einzelnen Patienten auf:

Die chronische Niereninsuffizienz bei n=32 (57.1%), die Arterielle Hypertonie bei n=20 (35.7%), ein Diabetes mellitus Typ II bei n=17 (30.4%), Lungenödem bei n=15 (26.8%), die Koronare Herzerkrankung bei n=13 (23.2%), Zustand nach Herzinfarkt bei n=8 (14.3%), Alkoholabusus bei n=8 (14.3%), Drogenabusus bei n=7 (12.5%), COPD bei n=6 (10.7%), Zustand nach Reanimation bei n=5 (8.9%) und das Vorliegen eines Bronchial-Carcinoms mit Metastasen bei n=1 (1.8%).

Einen Septischen Schock erlitten 21 (37.5%) Patienten und 10 (17.9%) Patienten hatten einen Kardiogenen Schock.

Alle 56 Patienten mussten sich aufgrund der Diagnosestellung AIE einer Herzklappenoperation unterziehen. Der Altersdurchschnitt bei der Operation lag bei einem Mittelwert von 54.3 Jahren.

Die Indikation zur unverzüglichen Notfalloperation wurde bei 33 (58.9%) Patienten gestellt. Dringlich operiert wurden 22 (39.3%) Patienten und elektiv 1 (1.8%) Patient.

Intraoperativ verstarben 8 (14.3%) Patienten. Die mittlere Überlebenszeit lag postoperativ bei 78.5 Tagen.

Es erfolgten 65 Herzklappenoperationen. Davon wurde bei 9 Patienten gleichzeitig ein doppelter Herzklappenersatz während des operativen Eingriffs durchgeführt.

Insgesamt wurden 45 (80.4%) Aortenklappen ersetzt. Dazu zählen 13 (23.2%) implantierte Aortenconduits. An der Mitralklappe wurden 19 (33.9%) und an der Pulmonalklappe im Sinne einer Ross-Operation 1 (1.8%) HKE durchgeführt. An der Trikuspidalklappe erfolgte keine Operation.

Im Detail setzte sich der Aortenklappenersatz aus 36 (80%) biologischen (davon waren 22 Shelhigh, 12 Homografts und 3 Heterografts) und 8 (17.7%) mechanischen Herzklappen zusammen.

An der Mitralklappe überwog ebenso der biologische Herzklappenersatz. So wurden dort insgesamt 12 (63.2%) biologische (davon waren 10 Shelhigh und 2 Heterografts) und 7 (36.8%) mechanische Herzklappen ersetzt.

An der Pulmonalklappe erfolgte ein einzelner biologischer HKE mit einer Shelhigh-Klappe.

Abszesse wurden nur an den endokardialen Strukturen des linken Herzens nachgewiesen: im Bereich der Aortenklappe bei 24 (42.9%) und an der Mitralklappe bei 11 (19.6%) Patienten. Bei 3 (5.4%) Patienten waren dabei sowohl an den endokardialen Strukturen im Bereich der Aortenklappe als auch der Mitralklappe Abszesse vorhanden. Bei 24 (42.9%) Patienten wurde kein Nachweis für eine Entzündung erbracht.

Die ZNS-Befunde vermitteln ein vielseitiges Bild. Bei 8 (14.3%) Patienten wurden keine pathologischen Befunde nachgewiesen.

Bei 18 (32.1%) Patienten war das Gehirngewicht erhöht und lag bei durchschnittlich 1371.6 g. Es traten zudem 26 (46.4%) Infarkte, 29 (51.8%) Hypoxiezeichen und 25 (44.6%) Nekrosen auf. Im Detail handelt es sich um folgende Lokalisationen: 5 Infarkte wurden in den Basalganglien, 2 in der frontalen Hemisphäre und im rechten Mediastromgebiet, sowie jeweils einmal in der occipitalen und parietalen Hemisphäre, im Kleinhirn und in der Adenohypophyse nachgewiesen. Zusätzlich ereigneten sich 13 Infarkte an multiplen Stellen.

Hypoxiezeichen zeigten sich in 21 (37.5%) Fällen an multiplen Stellen, gefolgt von 4 Lokalisationen im Kleinhirn und jeweils einmal im Gyrus cinguli, in der parietalen Hemisphäre, an den Basalganglien und in der Medulla oblongata.

Lokalisationen der Nekrosen sind nicht in allen Fällen beschrieben. Sie traten überwiegend in multiplen Arealen auf.

Makrohämorrhagien traten bei 6 (10.7%) Patienten auf. Davon erfolgten 2 im Stromgebiet der A. cerebri media, 2 parietal, eine frontotemporal und eine occipital.

Von den 30 (54%) auftretenden Mikrohämorrhagien erfolgten 25 in multiplen Arealen des ZNS, 2 an den Basalganglien, eine im Kleinhirn, eine frontal und eine parietal. Eine Subarachnoidalblutung erfolgte bei 19 (34%) Patienten. Dabei waren 6 SAB frontoparietal, 3 parietal, 3 generalisiert, 2 frontal, 2 parieto-occipital, 2 im Hirnstamm und eine an der Tonsille lokalisiert. Eine Subduralblutung war bei 5 (9%) Patienten vorhanden.

### 5.3.1. Unterschiede der Autopsiebefunde bei der PKE und NKE

#### 1. Patientengut

Von den vorliegenden 56 (17%) ZNS-Autopsien bei den insgesamt 330 Patienten existieren 34 (15.5%) ZNS-Autopsien von insgesamt 220 Patienten, die an der NKE erkrankten und 22 (20%) ZNS-Autopsien von 110 Patienten, die an einer PKE litten.

Tabelle 23: ZNS-Autopsien

ZNS-Autopsien	NKE-Patienten	PKE-Patienten
56 (17%)	34 (15.5%)	22 (20%)

#### 2. Todesursachen

Bezüglich der Todesursachen überwog bei der PKE das Septische MOV mit 59% im Gegensatz zur NKE mit 47%, gefolgt vom Myokardialen Versagen mit jeweils 18% bei der PKE und NKE. Der Herzinfarkt lag bei NKE und PKE bei jeweils 9%.

Der Hämorrhagische Schock war bei PKE mit 9% und bei NKE mit 3% als Sterbegrund vertreten. An einer Zerebralen Blutung verstarben nur 9% der Patienten mit einer NKE.

#### 3. Mikroorganismen

Bei den Erregern des intraoperativen Abstrichs oder einer Blutkultur dominierten sowohl bei der NKE mit 41% als auch bei der PKE mit 27% die Erreger *S. a.*, gefolgt von Streptokokken bei der PKE mit 18%, die bei der NKE nur 6% betrugten.

Mit 9% überwogen bei der PKE die Koagulase-negativen Staphylokokken, die bei der NKE 6% betrugten. In ebenfalls 9% wurden bei der NKE Enterobakterien nachgewiesen, die bei der PKE bei 5% lagen. Mit jeweils 5% kamen bei der PKE die Erreger *MRSA* und *Pseudomonas aeruginosa* vor, die bei der NKE jeweils 3% betrugten. Ausschließlich bei der NKE erfolgte der Nachweis von *Streptococcus viridans* bei 12%. Hingegen kamen bei der PKE bei 9% *Staphylococcus spp.* vor.

#### 4. Begleiterkrankungen

Ein BMI im oberen Normbereich konnte durchschnittlich bei beiden Zielgruppen mit 25 bei NKE und der 24 bei PKE festgestellt werden. Bei NKE wurde in 62% und bei PKE in 50% eine chronische Niereninsuffizienz festgestellt. Bei der PKE überwog neben dem Arteriellen Hypertonus mit 36% anstatt 35% bei der NKE, auch der Drogen- und Alkoholabusus mit 27% und 18% im Gegensatz zur NKE mit 3% und 12%. Hingegen dominierte bei NKE mit 32% Diabetes mellitus Typ II (PKE 27%), mit 29% Lungenödeme (PKE 23%), mit 26% KHK (PKE 18%), mit 18% der Z. n. Herzinfarkt (PKE 9%) und mit 12% COPD (PKE 9%). Der Septische Schock betrug bei NKE 41% und PKE 32%. Das Auftreten eines Kardiogenen Schocks war bei der NKE mit 24% höher als bei der PKE mit 9%.

#### 5. Embolische Ereignisse

Arterielle embolische Ereignisse fanden vordergründig bei den Patienten der PKE mit 27% und bei der NKE mit 24% statt. Als weitere Lokalisationen galten die Akren mit 23% bei der PKE und 12% bei der NKE, gefolgt von der Milz mit 14% bei der PKE. Bei der NKE lag die Embolierate in die Milz bei 6%. In die Nieren und untere Extremität embolisierten bei PKE jeweils 9%. Bei NKE embolisierten ebenfalls 9% in die untere

Extremität und in die Niere 6%. Bei NKE fanden sich zusätzliche embolische Ereignisse in der Leber bei 9%, in den oberen Extremitäten bei 6% und in die Augen (Retinae) bei 3%.

#### 6. Herzklappenersatz

Der HKE überwog mit 42 Operationen bei der NKE im Gegensatz zur PKE mit 22 Operationen. Doppelte Klappenoperationen wurden bei der NKE bei 23.5% (n=8) und bei der PKE bei 5% (n=1) durchgeführt.

Bei der NKE überwog der Anteil des Klappenersatzes am linken Herzen. An der Aortenklappe erfolgten 27 (79.4%) inklusive von 2 Aortenconduits (5.9%) und an der Mitralklappe 14 (41.2%) Operationen. Im Detail wurden an der Aortenklappe 20 (59%) biologische Herzklappen (davon 14 Shelhigh, 3 Homografts und 3 Heterografts) und 7 (20.6%) mechanische Herzklappen implantiert. Das rechte Herz spielte nur bei der NKE eine Rolle - es erfolgte ein (2.9%) biologischer HKE (Shelhigh) an der Pulmonalklappe. Bei der PKE überwog ebenso der Herzklappenersatz am linken Herzen. Dieser erfolgte an der Aortenklappe bei 18 (82%) Patienten. Dazu zählen 11 (61%) operativ durchgeführte Aortenconduits. An der Mitralklappe wurden 5 (23%) Operationen getätigt. Operationen am rechten Herzen fanden nicht statt.

#### 7. Operationsverhältnisse

Intraoperativ verstarben 27% (6 Patienten) der PKE. Bei der NKE starben 6% (2 Patienten) während der Operation. Als Notfall mussten 68% der Patienten mit einer NKE und 45% Patienten mit einer PKE operiert werden. Die Indikation zu einer „dringlichen“ Operation wurde bei 55% der Patienten mit einer PKE und bei 32% mit einer NKE gestellt. Eine elektive Operation gab es bei keinem der Patienten mit später vorliegenden ZNS-Befunden.

#### 8. Abszesse der Herzklappen

Abszesse konnten nur im linken Herzen nachgewiesen werden. Bei der PKE dominierten die Abszesse an den endokardialen Strukturen der Aortenklappe mit 68% (n=15) im Gegensatz zur NKE mit 26% (n=9). Ebenfalls 26% (n=9) betrogen bei der NKE die Abszesse an den endokardialen Strukturen der Mitralklappe, die bei der PKE bei 9% (n=2) lagen.

#### 9. ZNS-Befunde

Die ZNS-Befunde unterteilen sich erstens in das große Gebiet der Hämorrhagien, zweitens in Durchblutungsstörungen (Infarkte, Hypoxiezeichen und Nekrosen), sowie drittens in die Entzündungen (Herdenzephalitiden und Abszesse).

- Hämorrhagien

Makrohämorrhagien waren mit 17.6% (n=6) nur bei NKE vertreten.

Mikrohämorrhagien überwogen mit 64% (n=14) bei der PKE und betrogen bei der NKE 47% (n=16). Die SDB lag bei 9%, sowohl bei der PKE (n=2) als auch bei der NKE (n=3). Die SAB war bei der NKE mit 35% (n=12) häufiger vertreten als bei der PKE mit 32% (n=7).

- **Infarkte**  
Bei der PKE überwog der Anteil an Infarkten mit 59% (n=13) im Gegensatz zur NKE mit 38% (n=13). Bei der NKE sind 59% (n=20) Hypoxiezeichen und 50% (n=17) Nekrosen auffällig und dominierten. Bei PKE lagen die Hypoxiezeichen bei 41% (n=9) und die Nekrosen bei 36% (n=8).
- **Entzündungen (Herdenzephalitiden, Abszesse)**  
Bei NKE lag die Beteiligung des ZNS an einer Herdenzephalitis bei 6 (17.6%) Patienten über dem Anteil der PKE mit 9% (n=2). Erhöhte Gehirndruckzeichen waren bei 38% (n=13) mit NKE auffällig. Bei der PKE lagen sie bei 23% (n=5). Als Erreger dominierte bei der PKE mit 13.6% (n=3) mit zweimaligem Auftreten von *S. a.* und einmaligem Auftreten von Streptokokken. Bei der NKE lag die Anzahl bei 5.8% (n=2) mit den Erregerspezies *S. a.* und Streptokokken. Geringer war bei NKE der Anteil der Abszesse mit 2 (5.9%) Patienten. Bei PKE betragen diese 13.6% (n=3).

Tabelle 24: Auswertung der neuropathologischen Sektionsbefunde n=56

	<b>PKE</b>	<b>NKE</b>
<b>Anzahl</b>	22 (20% der Pat. mit PKE)	34 (15.5% der Pat. mit NKE)
Intraoperativer Tod	<b>6 (27%)</b>	2 ( 6%)
OP Notfall	10 (45%)	<b>23 (68%)</b>
OP dringlich	<b>12 (55%)</b>	11 (32%)
<b>Todesursachen</b>		
Septisches MOV	<b>13 (59%)</b>	16 (47%)
Myokardiales Versagen	4 (18%)	6 (18%)
Herzinfarkt	2 ( 9%)	3 (9%)
Zerebrale Blutung		<b>3 (9%)</b>
Hämorrhagischer Schock	<b>2 ( 9%)</b>	1 (3%)
<b>Erreger (Intraoperativer Endokardabstrich/Blutkultur)</b>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (27%)	<b>14 (41%)</b>
Streptokokken	<b>4 (18%)</b>	2 ( 6%)
Staphylokokken	<b>2 ( 9%)</b>	
Staphylokokken Koagulase-negativ	<b>2 ( 9%)</b>	2 ( 6%)
<i>MRSA</i>	<b>1 ( 5%)</b>	1 ( 3%)
<i>Enterobacteriae</i>	1 ( 5%)	<b>3 ( 9%)</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>1 ( 5%)</b>	1 ( 3%)
<i>Streptococcus viridans</i>		<b>4 (12%)</b>
<b>Prädispositionen</b>		
BMI	24.4	24.9
Niereninsuffizienz	11 (50%)	21 ( <b>62%</b> )
Arterieller Hypertonus	<b>8 (36%)</b>	12 (35%)
Diabetes mellitus Typ II	6 (27%)	11 ( <b>32%</b> )
Drogenabusus	<b>6 (27%)</b>	1 ( 3%)
Lungenödem	5 (23%)	<b>10 (29%)</b>

Alkoholabusus	4 (18%)	4 (12%)
KHK	4 (18%)	9 (26%)
Z. n. Herzinfarkt	2 ( 9%)	6 (18%)
COPD	2 ( 9%)	4 (12%)
Septischer Schock	7 (32%)	14 (41%)
Kardiogener Schock	2 ( 9%)	8 (24%)
Z. n. Reanimation	2 ( 9%)	3 ( 9%)
<b>Embolie</b>		
<b>ZNS</b>	<b>6 (27%)</b>	<b>8 (24%)</b>
Akren	5 (23%)	4 (12%)
Milz	3 (14%)	2 ( 6%)
Niere	2 ( 9%)	2 ( 6%)
Untere Extremität	2 ( 9%)	3 ( 9%)
Obere Extremität		2 ( 6%)
Auge (Retina)		1 ( 3%)
Leber		3 ( 9%)
<b>Klappenersatz</b>		
Anzahl Klappenersatz	22	42
Doppelter HKE	1 ( 5%)	8 (24%)
AKE	18 (82%)	25 (74%)
Aortenconduit	11 (50%)	
MKE	5 (23%)	14 (41%)
TKE		
PKE		1 ( 3%)
A- Shelhigh	8 (44%)	14 (56%)
A- Homograft	9 (50%)	3 (12%)
A- Heterograft		3 (12%)
A- mechanisch	1 (6%)	7 (28%)
M- Shelhigh	2 (40%)	8 (57%)
M- Heterograft	2 (40%)	
M- mechanisch	1 (20%)	6 (43%)
P- Shelhigh		1(100%)
<b>Abszesse Klappe</b>		
Aortenklappe	15 (68%)	9 (26%)
Mitralklappe	2 ( 9%)	9 (26%)
<b>ZNS-BEFUNDE</b>		
Gehirndruckzeichen	5 (23%)	13 (38%)
Infarkte	13 ( 59%)	13 (38%)
Hypoxiezeichen	9 (41%)	20 (59%)
Nekrosen	8 (36%)	17 (50%)
Herdenzephalitis	2 ( 9%)	6 (18%)
Erreger	3 (14%)	2 ( 6%)
Abszess mikro	3 (14%)	1 ( 3%)
Hämorrhagien makro		6 (18%)
Hämorrhagien mikro	14 (64%)	16 (47%)
SAB	7 (32%)	12 (35%)
SDB	2 ( 9%)	3 ( 9%)

### **5.3.2. Aufgliederung der histopathologischen Sektionsbefunde nach dem Geschlecht bei der NKE n=34**

#### 1. Population

Bei der NKE betrug die Anzahl der histopathologischen Sektionsbefunde n=34 (15.5%) von insgesamt 220 Patienten mit einer floriden NKE. Es erkrankten 29 Männer und 5 Frauen. Das Alter der Männer betrug 37 Jahre und liegt somit unter dem der Frauen mit 60 Jahren. Die Überlebenszeit lag bei den Männern mit 24 Tagen über der Zeit der Frauen mit 15 Tagen.

#### 2. Todesursachen

Das Septische MOV stand mit 60% bei den Frauen und mit 45% bei den Männern an erster Stelle, gefolgt von der Zerebralen Blutung, die bei den Frauen bei 20% und bei den Männern bei 7% lag. Das Myokardiale Versagen lag bei den Frauen bei 17% und bei den Männern bei 20%. Am Herzinfarkt verstarben 10% und am Hämorrhagischen Schock 3% der Männer.

#### 3. Mikroorganismen

In der Blutkultur bzw. im intraoperativen Endokardabstrich wurden folgende Bakterien nachgewiesen: bei den Frauen dominierten die Erreger *S. aureus* mit 80%, die bei den Männern mit 34% vertreten waren. Enterobakterien waren bei den Frauen mit 20% und bei den Männern mit 7% nachweisbar. Zusätzlich kamen bei den Männern 14% *Streptococcus viridans*, 7% Streptokokken allgemein, 7% CNS, 3% *Pseudomonas aeruginosa* und 3% MRSA vor. Gleichzeitig auftretende Erreger bei einem Patienten kamen nicht vor.

#### 4. Begleiterkrankungen

Der BMI lag bei den Frauen bei 26.4 und bei den Männern bei 25 und weist auf einen adipösen Habitus hin. Die Frauen waren häufiger an Diabetes mellitus Typ II mit 40% (Männer 31%), Arterieller Hypertonie mit 40% (Männer 34%), Z. n. Herzinfarkt mit 20% (Männer 17%) und Alkoholabusus mit 20% (Männer 10%) erkrankt. Etwa 20% der Frauen unterlagen dem Drogenabusus. Männer waren nicht betroffen. Bei den Männern dominierte neben der chronischen Niereninsuffizienz mit 66% (Frauen 40%), die Koronare Herzkrankheit mit 28% (Frauen 20%) und das Lungenödem mit 34% (bei den Frauen nicht vorhanden).

#### 5. Arterielle Embolie

Bei den Frauen ereigneten sich 60% der Embolien im ZNS. Bei den Männern lag die Zahl bei 17%. Jeweils 20% der Embolien fanden bei den Frauen an den Akren (Männer 10%), sowie an der oberen (Männer 3%) und unteren Extremität (7%) statt. Ausschließlich bei den Männern gab es embolische Ereignisse in die Leber bei 10%, in die Milz und Nieren bei jeweils 7% sowie in die Augen (Retinae) bei 3%.

#### 6. Herzklappenersatz

Es wurden 29 Herzklappenoperationen bei den Männern und 5 bei den Frauen durchgeführt. Ein doppelter Klappenersatz erfolgte nur bei den Männern mit 28% (n=8). Der HKE ist überwiegend am linken Herzen lokalisiert. Bei den Männern dominierte der Aortenklappenersatz mit 86% (n=25) inklusive von 8% (n=2) Aortenconduits. Der biologische AKE erfolgte mit 13 Shelhigh-Klappen, 3 Homografts und 3 Heterografts. Es erfolgten zudem 6 mechanische Herzklappenimplantationen. Bei den Frauen erfolgte

der AKE bei 40% (n=2) - davon wurde eine Herzklappe mit einer Shelhigh-Klappe sowie mit einer mechanische Klappe ersetzt.

Bei den Frauen dominierte der Mitralklappenersatz mit 60% (n=3) ausschließlich mit Shelhigh-Klappen. Der MKE betrug bei den Männern 38% (n=11) und setzte sich aus 5 Shelhigh-Klappen und 6 mechanischen Herzklappen zusammen.

Die Beteiligung des rechten Herzens war sehr gering und betraf nur die Pulmonalklappe bei den Männern mit 3%. Die Pulmonalklappe wurde durch eine Shelhigh-Klappe ersetzt.

### 7. Operationsverhältnisse

Das Alter bei der Operation lag bei den Frauen mit 59 Jahren über dem Alter der Männer mit 55 Jahren. Einem intraoperativen Tod erlagen nur 7% der Männer.

Die Operationsindikation Notfall bestand bei 80% der Frauen und bei 66% der Männer. Unter der Dringlichkeitsstufe wurden 34% der Männer und 20% der Frauen operiert.

### 8. Abszesse der Herzklappen

Bei den Männern dominierten die Abszesse an den endokardialen Strukturen der Aortenklappe mit 31% (n=9), gefolgt von der Mitralklappe mit 21% (n=6). Bei den Frauen traten die Abszesse ausschließlich an den Strukturen der Mitralklappe mit 60% (n=3) auf.

### 9. ZNS-Befunde

Die ZNS-Befunde unterteilen sich erstens in das große Gebiet der Hämorrhagien, weiterhin in Infarkte, Hypoxiezeichen und Nekrosen, sowie in Herdenzephalitiden, Abszesse und Erreger.

#### ▪ Hämorrhagien

Bei den Frauen traten Mikrohämorrhagien bei 40% (n=2), Makroblutungen mit 20% (n=1) und die SAB bei 60% (n=3) auf, gefolgt von SDB mit 40% (n=2).

Bei den Männern dominierten Mikroblutungen bei 48% (n=14), Makrohämorrhagien bei 17% (n=5), SAB bei 31% (n=9) und die SDB bei 3.4% (n=1).

#### ▪ Infarkte

Bei den Frauen zeigten sich Hypoxiezeichen bei 80% (n=4), Nekrosen bei 80% (n=4) und Infarkte bei 60 % (n=3). Bei den Männern waren 55% (n=16) Hypoxiezeichen, 45% (n=13) Nekrosen und 34.5% (n=10) Infarkte auffällig.

#### ▪ Entzündungen (Herdenzephalitiden, Abszesse)

Die Herdenzephalitis betrug bei den Frauen 20% (n=1) und bei den Männern 17% (n=5). Es wurde bei den Frauen als auch bei den Männern jeweils ein Erreger im ZNS nachgewiesen. Bei den Frauen war es S. aureus, bei den Männern Streptokokken. Zudem fand sich bei den Männern 1 Mikroabszess (3%). Gehirndruckzeichen konnten bei 41% (n=12) der Männer und bei 20% (n=1) der Frauen nachgewiesen werden.

### **5.3.3. Aufgliederung der histopathologischen Sektionsbefunde nach dem Geschlecht bei der PKE n=22**

#### 1. Population

Von insgesamt 110 Patienten, die an einer PKE erkrankten, lagen 22 (20%) histologische ZNS-Befunde vor. Die Anzahl der beteiligten Männer betrug 17, die der Frauen 5. Die Überlebenszeit der Männer lag mit 209 Tagen über der Zeit der Frauen mit 17 Tagen.

#### 2. Todesursachen

Bei den Frauen überwog das Septische MOV mit 80%, gefolgt vom Myokardialen Versagen mit 20%. Bei den Männern betrug das Septische MOV 53% und das Myokardiale Versagen 18%. Weiterhin sind bei den Männern mit jeweils 12% der Herzinfarkt und der Hämorrhagische Schock ausschlaggebend für den Tod gewesen.

#### 3. Erreger

In der Blutkultur oder beim intraoperativen Abstrich des Endokards konnten bei 40% der Frauen *S. aureus*, bei 20% Koagulase-negative Staphylokokken (CNS) und 20% Streptokokken nachgewiesen werden.

Bei den Männern fanden sich bei 24% *S. aureus*, bei 18% *Streptococcus spp.*, bei 12% *Staphylococcus spp.*, bei jeweils 6% MRSA ebenso wie Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* und CNS.

Gleichzeitig auftretende Erreger existierten bei einem Patienten mit *S. a.* und Streptokokken.

#### 4. Begleiterkrankungen

Der BMI lag bei den Männern mit 25 höher als bei den Frauen mit 23.

Bei den Frauen dominierte mit 60% die chronische Niereninsuffizienz (Männer 47%), gefolgt von Diabetes mellitus Typ II mit 40% (Männer 24%), Arterieller Hypertonie mit 40% (Männer 35%), KHK mit 20% (Männer 18%) und Z. n. Herzinfarkt mit 20% (Männer 6%). Bei den Männern dominierten Lungenödeme bei 24%, die bei den Frauen bei 20% lagen. Ausschließlich bei den Männern traten bei 35% Drogenkonsum, bei 24% Alkoholabusus, bei 24% Lungenödeme und COPD bei 12% auf. Der Septische Schock betraf mit 40% die Frauen und mit 29% die Männer. Der Kardiogene Schock kam nur bei 12% der Männer vor.

#### 5. Arterielle Embolie

Bei den Frauen traten 60% der embolischen Ereignisse im ZNS auf. Bei den Männern waren es 18%. Zudem wurden arterielle Embolien bei den Frauen in den Akren bei 40% (Männer 18%), in der Milz bei 20% (Männer 12%) und in den unteren Extremitäten bei 20% (Männer 6%) festgestellt.

Ausschließlich bei den Männern ereigneten sich in den Nieren 12% embolische Ereignisse. In den Augen (Retinae), der Leber und in den oberen Extremitäten wurden keine Embolien nachgewiesen.

#### 6. Herzklappenersatz

Bei den 17 Männern erfolgten 17 Klappenersatzoperationen, davon war ein Ersatz doppelt, d.h. zwei Herzklappen wurden in einer Operation ersetzt. Bei den 5 Frauen fanden 5 HKE statt.

Die Operationen waren nur am linken Herzen lokalisiert.

Bei den Männern wurden 18% (n=15) Aortenklappen ersetzt. Dazu zählen 66.6% (n=10) implantierte Aortenconduits. An der Mitralklappe erfolgten 12% (n=2) MKE. Der mechanische HKE wurde ausschließlich bei den Männern mit 6.6% verwendet.

Bei den 5 Frauen wurden an der Aortenklappe 60% (n=3) Herzklappen ersetzt. Dazu zählt ein erfolgreicher Ersatz mit einem Aortenconduit (n=33%). An der Mitralklappe erfolgten bei 40% (n=2) Herzklappenoperationen. Der mechanische HKE wurde bei den Frauen nicht vorgenommen.

### 7. Operationsverhältnisse

Das Alter bei der Operation liegt bei den Frauen mit 57 Jahren über dem Alter der Männer mit 50 Jahren. Intraoperativ verstarben 40% der Frauen und 24% der Männer. Die Indikation Notfalloperation wurde bei 60% der Frauen und 41% der Männer gestellt. Unter der Dringlichkeitsstufe wurden 59% der Männer, sowie 40% der Frauen operiert.

### 8. Abszesse der Herzklappen

An den endokardialen Strukturen der Aortenklappe wurden bei den Männern in 71% (n=12) und bei den Frauen in 60% (n=3) Abszesse nachgewiesen. An der Mitralklappe dominierten die Abszesse bei den Frauen mit 20% (n=1), die bei den Männern mit 6% (n=1) vertreten waren.

### 9. ZNS-Befunde

Die ZNS-Befunde unterteilen sich erstens in Hämorrhagien, zweitens in Infarkte, Hypoxiezeichen und Nekrosen, sowie drittens in Herdenzephalitiden und Abszesse.

- Bei den Frauen wurden 80% (n=4) Mikrohäorrhagien und 80% (n=4) SAB nachgewiesen.  
Bei den Männern traten bei 60% (n=10) Mikrohäorrhagien, bei 24% (n=4) SAB und bei 12% (n=2) SDB auf.
- Infarkte dominierten bei den Frauen bei 80% (n=4), Nekrosen bei 40% (n=2) und Hypoxiezeichen bei 20% (n=1).  
Bei den Männern traten Infarkte bei 53% (n=9), Nekrosen bei 35% (n=6) und Hypoxiezeichen bei 47% (n=8) auf.
- Die Herdenzephalitis lag bei den Frauen bei 20% (n=1) und bei den Männern bei 6% (n=1). Bei den Männern kamen zudem bei 24% (n=4) erhöhte Gehirndruckzeichen, bei 12% (n=2) Mikroabszesse und 2 Erreger (Streptokokken) vor. Bei den Frauen wurden eine Erregerspezies (*S. a.*) im ZNS eines Verstorbenen und ein erfolgreicher Mikroabszess (20%) nachgewiesen.

## 5.3.4. Postoperative Überlebenszeit

### 1. Überlebenszeit ≤30 Tage

Eine postoperative Überlebenszeit bis maximal 30 Tage erreichten 43 von 56 Patienten. In diesem Patientenkollektiv waren 35 Männer und 8 Frauen. Die Frauen waren im Mittelwert berechnet durchschnittlich mit 60.5 Jahren älter als die Herren mit 53 Jahren. Die postoperative Überlebenszeit betrug im Mittelwert 8 und im Medianwert 5 Tage.

Bei den Todesursachen dominierte das Septische MOV bei 25 von 43 Patienten.

Überwiegend waren die Nativklappen (n=27) von einer AIE befallen.

Hinsichtlich der Operationsdringlichkeit wurden 29 als Notfall und 14 als dringlich eingestuft.

An der Aortenklappe wurden 20 und an der Mitralklappe 9 Abszesse histologisch nachgewiesen. Demzufolge wurde die Aortenklappe aufgrund AIE am häufigsten ersetzt (n=36, davon kombiniert mit Aortenconduits n=11). Der biologische AKE (n=30) setzt sich aus: n=16 Shelhigh, n=12 Homografts und n=2 Heterografts zusammen. Der mechanische HKE erfolgte bei 5 Patienten.

Die Mitralklappe wurde bei 24 Patienten ersetzt. Auch hier dominiert der biologische HKE mit Implantation von 9 Shelhigh-Klappen. An der PK erfolgte der Ersatz mittels einer Shelhigh-Klappe.

Bei 11 Patienten ist eine Herzklappenoperation (Aortenklappe n=11, davon mechanischer HKE n=7, Heterograft n=2, Homograft n=2) vorangegangen, die bei 5 Patienten durch Endokarditis bedingt war.

Hinsichtlich dem Zeitintervall zwischen der ersten Herzoperation und der darauf folgenden, bestehen bei den Endokarditis-bedingten HKE im Mittelwert 7.5 Jahre und bei dem nicht Endokarditis-bedingten HKE 4.1 Jahre.

Tabelle 25: Überlebenszeit ≤30, Zeitintervall HKE nach Re-HKE

	<b>HKE Endokarditis-bedingt</b>	<b>HKE nicht Endokarditis-bedingt</b>
Zeitintervall Herzklappe	166 AK mechanisch	112 AK mechanisch
Zeitintervall Herzklappe	19 AK mechanisch	83 AK mechanisch
Zeitintervall Herzklappe	74 AK Homograft	43 AK mechanisch
Zeitintervall Herzklappe	50 AK Homograft	32 AK mechanisch
Zeitintervall Herzklappe	141 AK biologisch	14 AK mechanisch
Zeitintervall Herzklappe		13 AK biologisch
Medianwert	74 Monate = 6.2 Jahre	37.5 Monate = 3.1 Jahre
Mittelwert	90 Monate = 7.5 Jahre	49.5 Monate = 4.1 Jahre

Einen septischen Schock erlitten 19 von 43 Patienten. Als klinisches Zeichen einer AIE wurde Fieber unter Antibiose bei 29 Patienten und bei 1 Patient ohne Antibiose festgestellt. Insgesamt wurden 39 Patienten antibiotisch behandelt. Bei 2 Patienten ist der Status unbekannt.

An den endokardialen Strukturen, die intraoperativ entnommen wurden bzw. in der Blutkultur dominiert das Auftreten von *S. aureus* n=12, gefolgt von Streptokokken n=5. In der zerebralen Strukturen wurden insgesamt 5 Erreger, davon *S. a.* n=3 und Streptokokken n=2 nachgewiesen.

In der computertomographischen Untersuchung wurden bei 10 Patienten Embolien in das ZNS, bei 8 in die Akren und bei 5 in die Milz festgestellt.

Hinsichtlich der ZNS-Autopsien wurden bei 20 von 43 Verstorbenen Infarkte, 22 Mikro- und 5 Makrohämorrhagien, 16 SAB, 6 Herdenzephalitiden und 4 Mikroabszesse nachgewiesen.

## **2. Überlebenszeit >30 Tage**

Eine postoperative Überlebenszeit über 30 Tage erreichten 13 von 56 Patienten.

In diesem Patientenkollektiv waren 11 Männer und 2 Frauen. Die Frauen waren im Mittelwert berechnet durchschnittlich mit 48 Jahren jünger als die Herren mit 54.4 Jahren. Die postoperative Überlebenszeit betrug im Medianwert 48 Tage.

Bei den Todesursachen dominierte das Septische MOV wie das Myokardiale Versagen bei jeweils 4 Patienten.

Die Nativklappen waren bei 7 und die Prothesenklappen bei 6 Patienten von einer AIE befallen. Hinsichtlich der Operationsdringlichkeit wurden 4 als Notfall und 8 Patienten als dringlich eingestuft. Ein Patient wurde elektiv operiert.

An der Aortenklappe wurden 4 und an der Mitralklappe 2 Abszesse histologisch nachgewiesen. Demzufolge wurde die Aortenklappe aufgrund AIE am häufigsten ersetzt (n=9, davon kombiniert mit einem Aortenconduit n=2). Biologische Herzklappen (n=7) dominierten wie folgt: Shelhigh n=6, Heterograft n=1. Der mechanische HKE erfolgte bei 2 Patienten.

Die Mitralklappe wurde bei 5 Patienten ersetzt. Auch hier dominiert der biologische HKE mit Implantation von 2 Heterografts und 1 Shelhigh-Klappe. Bei 2 Patienten erfolgte ein mechanischer HKE.

Bei 5 Patienten ist eine Herzklappenoperation vorangegangen (Aortenklappe: mechanischer HKE n=3; Mitralklappe: mechanischer HKE n=3, dabei wurden bei einem Patienten 2 Herzklappen gleichzeitig in einer Operation ersetzt), die bei 2 Patienten (einmal an der AK sowie einmal an der MK) durch eine Endokarditis bedingt waren.

Hinsichtlich dem Zeitintervall zwischen der ersten Herzoperation und der darauf folgenden, bestehen bei den Endokarditis-bedingten HKE im Mittelwert 12.3 Jahre und bei dem nicht Endokarditis-bedingten HKE 5 Jahre.

Tabelle 26: Überlebenszeit >30, Zeitintervall HKE nach Re-HKE

	<b>HKE Endokarditis-bedingt</b>	<b>HKE nicht Endokarditis-bedingt</b>
Zeitintervall Herzklappe	282 Monate AK mechanisch	112 MK mechanisch, AK mechanisch
Zeitintervall Herzklappe	12 MK mechanisch	8 AK mechanisch
Zeitintervall Herzklappe		59 MK mechanisch
Medianwert	147 Monate = 12.3 Jahre	59 Monate = 4.9 Jahre
Mittelwert	147 Monate = 12.3 Jahre	60 Monate = 5 Jahre

Einen septischen Schock erlitten 2 von 13 Patienten. Als klinisches Zeichen einer AIE wurde Fieber unter Antibiose bei 3 Patienten, bei 2 Patient ohne Antibiose festgestellt. Bei einem Patienten fehlt die Angabe in den Unterlagen.

An den endokardialen Strukturen, die intraoperativ entnommen wurden bzw. in der Blutkultur dominierte das Auftreten von *Staphylococcus aureus* n=8.  
An den zerebralen Strukturen wurden keine Erreger nachgewiesen.

In der computertomographischen Untersuchung wurden bei 4 Patienten embolische Ereignisse im ZNS, davon bei 1 Patienten sowohl im ZNS als auch in den Akren und bei einem weiteren Patienten in den unteren und oberen Extremitäten festgestellt.

Hinsichtlich der ZNS-Autopsien wurden bei 6 von 13 Verstorbenen Infarkte, 8 Mikro- und einmal Makrohämorrhagien, 3 SAB, 2 Herdenzephalitiden und 2 Mikroabszesse nachgewiesen.

Tabelle 27: Postoperative Überlebenszeit der 56 Verstorbenen mit Autopsiebefunden bei AIE

	<b>Überlebenszeit ≤ 30 Tage</b>	<b>Überlebenszeit &gt; 30 Tage</b>
Patientenkollektiv n=56	43	13
male	35	11
female	8	2
Alter Mittelwert	54.7	53.4
male	53.4	54.4
female	60.5	48
Alter bei Operation in Tagen	54.7	52.7
Postoperative Überlebenszeit in Tagen		
Mittelwert	8	311.6
Medianwert	5	48

NKE	27	7
PKE	16	6
<b>Todesursachen</b>		
Septisches MOV	25	4
Myokardiales Versagen	6	4
Myokardinfarkt	4	1
Zerebrale Blutung	3	0
Hämorrhagischer Schock	1	2
Andere	4	2
Kardiogener Schock	9	1
Septischer Schock	19	2
<b>Nebenerkrankungen</b>		
Niereninsuffizienz	28	4
Arterielle Hypertonie	16	4
Diabetes mellitus Typ II	15	2
KHK	10	3
Alkoholabusus	5	3
Drogenabusus	4	3
Z. n. Reanimation	4	1
Z. n. Herzinfarkt	7	1
<b>Fieber präoperativ</b>		
<i>ja, unter Antibiose (AB)</i>	29	3
<i>ja, ohne AB</i>	1	2
<i>nein, unter AB</i>	10	6
<i>nein, ohne AB</i>	1	1
<i>unbekannt</i>	2	1
<b>OP-Dringlichkeit</b>		
<i>Notfalloperation</i>	29	4
<i>Dringlichkeitsstufe</i>	14	8
<i>Elektiv</i>	0	1
<b>Herzklappenersatz Insgesamt</b>	51,davon 8 doppelt	14,davon 1 doppelt
<b>AKE/davon mit Aortenconduit</b>	36/11	9/2
<i>Biologisch/Shelhigh/Homograft</i>	2/16/12	1/6/0
<i>Mechanisch</i>	6	2
<b>MKE</b>	14	5
<i>Biologisch/Shelhigh/Homograft</i>	0/9/0	2/1/0
<i>Mechanisch</i>	5	2
<b>PKE</b>	1	0
Shelhigh	1	0
<b>Vorangegangene HKE</b>	11	5
davon Endokarditis bedingt	5	2
<b>Abszesse</b>	29	6
Aortenklappe	20	4
Mitralklappe	9	2
<b>Erreger Endokard/Blutkultur</b>	44	13

<i>Staphylococcus aureus</i>	12*	8
Streptokokken allgemein	5*	1
Koagulase-negative Staphylokokken	4	0
Enterokokken und <i>E. coli</i>	4	0
<i>Streptococcus viridans</i>	3	1
MRSA	2	0
Staphylokokken allgemein	2	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0
Keine Erreger	8	2
Unbekannt	2	1
<i>*bei einem Patienten 2 Erregerarten</i>		
<b>Erreger ZNS-Autopsien insgesamt</b>	5	0
<i>S. a.</i>	3	0
Streptokokken allgemein	2	0
<b>Embolus CT</b>		
ZNS	10	4*
Akren	8	1*
Milz	5	0
Niere	4	0
Untere Extremität	4	1*
Leber	3	0
Obere Extremität	1	1*
<i>*bei einem Patienten mehrfach</i>		
<b>ZNS-Befunde Autopsie</b>		
Infarkte/Hypoxiezeichen/Nekrosen	20/23/21	6/6/4
Makro- /Mikrohämorrhagien	5/22	1/8
SAB/SDB	16/5	3/0
Herdenzephalitis	6	2
Mikroabszess	4	2
Hirndruckzeichen	17	1

### **5.3.5. Ergebnisse der 10 Sektionen mit histologisch unauffälligen Herzklappen**

In dem folgenden Abschnitt sind von 56 durchgeführten Kopfsektionen alle 10 Patienten aufgeführt, bei denen trotz klinisch aufgeführter Diagnosestellung AIE in der Histologie des Endokards kein Hinweis auf eine akute Endokarditis ersichtlich war.

Die Klappen waren überwiegend degeneriert, zunehmend verkalkt, destruiert, vernarbt, mit schwerer Endokardfibrose belastet und eine Klappe poststrheumatisch verändert. Es wurden keine Entzündungszeichen festgestellt.

#### 1. Population

Von den aufgeführten Fällen waren ausschließlich Männer betroffen.

Bei jeweils fünf Männern wurde die klinisch gestellte Diagnose PKE und bei weiteren fünf verstorbenen Männern NKE gestellt. Das Alter lag bei den Patienten mit einer NKE mit 57 Jahren höher als bei den Patienten mit einer PKE mit ca. 53 Jahren.

Die Überlebenszeit der Patienten mit einer PKE betrug 46 Tage und mit einer NKE 24 Tage.

## 2. Todesursachen

Die Todesursachen äußerten sich bei der NKE als auch bei PKE bei jeweils 3 Patienten mit Septischen MOV, gefolgt vom Myokardialen Versagen bei jeweils einem Verstorbenen. Bei der NKE verstarb zusätzlich ein Patient an einem Myokardinfarkt und bei der PKE an einem Hämorrhagischen Schock.

## 3. Erreger

Die Erreger in der Blutkultur oder im intraoperativen Abstrich des Endokards waren bei 2 Patienten mit NKE *S. aureus* sowie bei einem Patienten *MRSA*.

Bei der PKE wurden *Staphylococcus spp.* nachgewiesen.

## 4. Begleiterkrankungen

Bei den Begleiterkrankungen konnte bei der NKE sowie bei der PKE ein erhöhter BMI im oberen Normbereich bei 25 festgestellt werden. Bei NKE litten 3 von 5 Patienten an einer chronischen Niereninsuffizienz im Gegensatz zur PKE.

Weiterhin erkrankten jeweils 2 Verstorbene mit der NKE an der Arteriellen Hypertonie. Bei der PKE betraf es einen Patienten. Ebenfalls zwei Verstorbene der NKE-Gruppe litten an Diabetes mellitus Typ II sowie an Lungenödem. Jeweils ein Patient der NKE sowie der PKE erkrankte an einer KHK. In der gleichen Konstellation war ein Alkoholabusus bei einem Patienten mit einer PKE bzw. mit einer NKE bekannt. Ausschließlich ein Patient der NKE-Gruppe wies einen Z. n. Herzinfarkt auf.

## 5. Arterielle Embolie

Die embolischen Ereignisse fanden bei 2 Patienten mit einer NKE und bei einem Patienten mit einer PKE statt. Bei dem Patienten mit einer PKE erfolgte ein Embolus in die Retina. Ausschließlich bei den Patienten mit einer NKE wurden embolische Ereignisse in der Milz und in einer Niere nachgewiesen.

Ein Septischer sowie Kardiogener Schock wurde jeweils bei 3 Patienten mit einer NKE dokumentiert.

## 6. Operationsverhältnisse

Das Alter bei der Operation dominierte bei den Patienten mit einer NKE mit 57 Jahren, gefolgt von den Patienten mit einer PKE mit rund 51 Jahren. Einen intraoperativen Tod erlitt nur ein Patient mit einer PKE. Mit der Indikation Notfall wurden 4 Patienten mit einer NKE und 2 Patienten mit einer PKE operiert. Unter der Dringlichkeitsstufe wurden 3 Patienten mit der PKE und ein Patient mit der NKE operativ behandelt.

## 7. Herzklappenersatz

Es wurde ausschließlich am linken Herzen operiert.

Bei der NKE wurden 6 Herzklappen ersetzt. Dabei erfolgte ein doppelter HKE. An der Aortenklappe wurden 3 Shelhigh-Klappen und eine mechanische Klappe implantiert. Der HKE der Mitralklappe erfolgte mit einer Shelhigh-Klappe und einer mechanische Klappe.

Bei der PKE wurden 5 Herzklappen (inklusive 3 Aortenconduits) in Aortenposition ersetzt. Im Detail wurde 2 Shelhigh-Klappen, 2 Homografts und eine mechanische Klappe eingesetzt.

## 8. ZNS-Befunde

Die ZNS-Befunde wiesen bei der NKE- und PKE-Gruppe jeweils einen Infarkt auf. Weiterhin gab es bei der NKE-Gruppe in 3 Fällen Hypoxiezeichen und in 2 Nekrosen. Bei der PKE-Gruppe waren 2 Gehirne hypoxisch und eines war herdförmig nekrotisch verändert. Es wurden eine Makroblutung, 4 Mikroblutungen und 2 SAB bei der NKE-Gruppe festgestellt. Bei der PKE-Gruppe handelte es sich um 2 Mikroblutungen und einer SDB. Erhöhte Gehirndruckzeichen bei 2 Verstorbenen, eine Herdenzephalitis und eine Einklemmung des Hirnstamms fanden sich ausschließlich bei der NKE-Gruppe.

### 5.3.6. Patienten mit AIE und intravenösem Drogenabusus

Der intravenöse Drogenabusus war bei 7% (n=23) der Gesamtpopulation bekannt. Darunter waren 14 Männer und 9 Frauen. Bei 30% (n=7) fand eine Kopfsektion statt. In den 7 ZNS-Autopsien wurden dreimal erhöhte Hirndruckzeichen, 6 Infarkte, 5 Hypoxiezeichen, 4 Nekrosen, 1 Herdenzephalitis, 2 Mikroabszesse und 5 Mikrohämmorrhagien nachgewiesen. Erreger im ZNS wurden nicht gefunden.

Tabelle 28: ZNS-Autopsien bei Patienten mit AIE und intravenösem Drogenabusus

ZNS-Befunde n=7	Anzahl	Lokalisation
Infarkte	6	(1) Basalganglien links (2) Occipital rechts (3) Viermal Multiple
Herdenzephalitis	1	
Mikroabszesse	2	(1) Temporallappen links (2) Basalganglien links und rechts, NB: Ventrikelempyem
Mikrohämorrhagien	5	Fünfmal multiple
SAB	4	(1) Frontal beidseits (2) Frontal links (3) rechte Hemisphäre (4) Temporallappen links

Hinsichtlich der Todesursachen verstarben 48% (n=11) Patienten an anderen, nicht mit der Studie in unmittelbarem Zusammenhang stehenden Ereignissen.

An einem Septischen MOV verstarben 26.1% (n=6), an einem Myokardialen Versagen 17% (n=4), an einem Myokardinfarkt 4.3% (n=1) und an einem Hämorrhagischen Schock 4.3% (n=1) der Patienten. An einer Zerebralen Blutung verstarb kein Patient.

Die Erreger des intraoperativ entnommenen Abstrichs vom Endokards oder der Blutkultur waren *S. aureus* n=15, Streptokokken n=3, Enterokokken (*E. faecalis*), *E. coli* n=2, Staphylokokken n=1 und *Streptococcus viridans* n=1 und MRSA n=1. Bei einem Patienten traten *S. aureus* und Streptokokken gleichzeitig auf.

Von allen insgesamt in der Gesamtpopulation fünfmal aufgetretenen Erregerspezies, (davon 3 in der Gruppe PKE) sind zweimal *S. a.* im ZNS bei den Patienten mit einem intravenösen Drogenabusus nachgewiesen worden.

Von allen 23 (7%) Verstorbenen hatten 13 (57%) eine Native Herzklappenendokarditis und 10 (43%) eine Prothesenklappenendokarditis.

### **Herzklappenersatz n=27, davon biventrikulär n=4**

#### **Linkes Herz:**

AKE n=17 (inklusive 5 Aortenconduits)

MKE n=5

#### **Rechtes Herz:**

**TKE n=5**

Doppelter Herzklappenersatz n=4

**2 TKE + AKE**

**1 TKE + MKE**

**1 AKE + MKE**

Bei 5 von 12 (41.7%) Patienten, die an der Trikuspidalklappe operiert wurden (dabei 4 bei Nativklappenendokarditis und 1 bei Prothesenklappenendokarditis) ist ein intravenöser Drogenabusus in der Krankenakte dokumentiert.

3 Patienten wurden dabei als Notfall operiert, die anderen beiden wurden als „dringlich“ eingestuft.

Bei diesen 5 Patienten erfolgten 2 embolische Ereignisse in das ZNS. Autopsien wurden aufgrund eines fehlenden Einverständnisses nicht durchgeführt.

### **5.3.6. Das verwendete Herzklappenmaterial in Korrelation zu den Entzündungen des Klappenapparates**

Tabelle 29: Klappenmaterial in Korrelation zu Entzündungen des Klappenapparates

Herzklappenmaterial	AKE n=103 (davon 40 mit Aortenconduits)	MKE n=9
<b>Homograft (Allograft)</b>	37	
<b>Shelhigh (Xenograft)</b>	22	4
<b>Biologische Schweineklappe (Xenograft)</b>	2	2
<b>Mechanische HKE</b>	2	3

## 1. Aortenklappe

### a) OP-Dringlichkeit

- Notfall n=26, davon verstarben 7 Patienten intraoperativ
- dringlich n=36, davon verstarben 4 Patienten intraoperativ
- elektiv n=1

Postoperative Überlebensrate Medianwert 9 Tage. Mittelwert 392.5 Tage

### b) Erregerspezies Endokard oder Blutkultur

- *Staphylococcus aureus* n=17
- Streptokokken allgemein n= 9
- Staphylokokken allgemein n= 8
- Enterokokken und *E. coli* n= 5
- *Streptococcus viridans* n= 3
- Koagulase-negative Staphylokokken n= 2
- MRSA n= 2
- *Pseudomonas aeruginosa* n= 1
- *Candida albicans* n= 1
- Unbekannt n= 5
- Keine Erregerarten n=10

### c) Erregerspezies der ZNS-Autopsien (n=15)

*Staphylococcus aureus* n= 2

### d) Embolie ZNS (n=10)

- I. 1. Operationsdringlichkeitsstufe:
  - Notfall n= 4
  - dringend n= 6
- II. Betroffenene Herzklappen:
  - Shelhigh n= 5
  - Homograft n= 5
  - Heterograft n= 0
  - mechanischer HKE n= 0

## 2. Mitralklappe

### a) OP-Dringlichkeit

- Notfall n=5
- dringlich n=4
- elektiv n=1

Postoperative Überlebensrate Medianwert 38 Tage. Mittelwert 480.9 Tage

### b) Erregerspezies Endokard oder Blutkultur

- *Staphylococcus aureus* n= 5
- Koagulase-negative Staphylokokken n= 1
- Keine Erregerarten n= 3

**c) Erregerspezies ZNS-Autopsien n=2**

Mikroorganismen n=0

**d) Embolie ZNS n=3**

I. 1. Operationsdringlichkeitsstufe:

Notfall

n= 2

dringend

n= 1

II. Betroffene Herzklappe:

Shelhigh

n= 1

## **6. Diskussion- kritische Analyse und Aufbereitung**

Die Herzklappen des linken Herzens, insbesondere die Aortenklappe (74.8%), gefolgt von der Mitralklappe (36.7%), zeigen eine höhere Prävalenz für das Auftreten einer Endokarditis. Bedingt durch die Lokalisation im hämodynamischen Hochdrucksystem sind die Aortenklappe und auch die Mitralklappe aufgrund höherer Druckdifferenzen einer deutlich größeren mechanischen Belastung ausgesetzt. Das kann zu Veränderungen (Plaques, Thromben und Intimaalterationen) führen, die für eine Endokarditis anfällig sind und unbehandelt zu einer vollständigen Zerstörung führen können. Demzufolge wurden auch die meisten Abszesse (55.9%) an der AK festgestellt, gefolgt von Abszessen im Bereich der Mitralklappe bei 28%. Hingegen wurden am rechten Herzen keine abszedierenden Strukturen nachgewiesen.

Ein weiterer prädisponierender Faktor stellt das sauerstoffreiche Blut der linken Herzkammer dar, welches zusätzlich das Bakterienwachstum fördert. Dennoch reduzieren Mikroorganismen vermehrt Nitrat zu Nitrit, bzw. zu Ammonium (Denitrifikation), wenn kein Sauerstoff vorhanden ist, was den erhöhten Sauerstoffgehalt des linken Herzens als wesentliche Ursache für eine AIE unwahrscheinlicher werden lässt.

An der Trikuspidalklappe wurden 12 (3.6%) und an der Pulmonalklappe 4 (1.2%) Patienten operiert. Hinsichtlich eines intravenösen Drogenabusus als mögliche Prädisposition für eine Rechtsherzendokarditis wurde dabei bei 5 von 12 (41.7%) Patienten, die an der Trikuspidalklappe operiert wurden (dabei 4 bei Nativklappenendokarditis und 1 bei Prothesenklappenendokarditis), ein intravenöser Drogenabusus anhand der Anamnese in der Krankenakte nachgewiesen. Das entspricht fast der Hälfte der im DHZB aufgenommenen intravenös drogenabhängigen Patienten.

Laut S. Graf et al [123] betreffen nur 5-10% aller Endokarditiden (76% der Endokarditiden bei Drogensüchtigen im Vergleich zu 9% bei Nichtdrogensüchtigen) das rechte Herz. Dabei ist die Trikuspidalklappe in 40-69% befallen. Der isolierte Befall der Pulmonalklappe kommt 10mal seltener vor und ist häufig Folge einer kongenitalen Erkrankung oder eine von der Trikuspidalklappe fortgeleitete Entzündung. Ursächlich für den Befall des rechten Herzens bei Drogenabhängigen sind die reduzierte Resistenzlage sowie eine venöse Keimverschleppung durch den Gebrauch unsteriler Nadeln oder die injizierte Drogensubstanz als potentielle Noxe, die zu einer Gewebeschädigung führt. Auch die durch Drogenabusus hervorgerufene pulmonale Hypertonie führt durch die druckbedingte Endothelschädigung zu einer erhöhten Anfälligkeit für eine Rechtsherzendokarditis.

Auffallend ist, dass der Wert nur 1.5% des Gesamtkollektivs entspricht und vernachlässigbar gering für eine Großstadt mit 3.4 Millionen Einwohnern ist. Die Dunkelziffer der Patienten mit Drogenabusus und einer AIE der Trikuspidalklappe ist nicht abschätzbar.

Das Risiko, an einer AIE zu erkranken, lag bei Patienten mit einer Nativklappe (66.7%) deutlich höher als bei Patienten mit einer Prothesenklappe (33.3%), denn nur ein Drittel der Patienten des Gesamtkollektivs in dieser Studie erkrankte an einer Prothesenklappenendokarditis. Das verleitet zu der Annahme, dass ein Herzklappenersatz das postoperative Outcome hinsichtlich einer AIE verbessert.

Als Fragestellung verbleibt dabei, inwieweit dabei die Art des eingesetzten Herzklappenersatzes von Relevanz ist.

Laut Agnihotri et al [54] bleibt das Risiko an einer Endokarditis zu erkranken, bei Verwendung eines Allografts als Klappenersatz weitgehend konstant. Nur bei anderen Devices wie Carpentier-Edwards (Xenograft) gibt es ein initial erhöhtes Risiko, welches dann nach ca. 6 Monaten konstant abflacht. Noch niedriger liegt das Risiko bei Einsatz einer mechanischen St. Jude Medical. Patienten, die ein Aortenconduit eingesetzt bekommen, zeigen ein größeres Risiko an einer Endokarditis zu erkranken, wenn zudem ein synthetischer Graft verwendet wird.

In dem Patientenkollektiv dieser Studie zeigt sich jedoch, dass Allografts hauptsächlich von Abzessen befallen waren. Bei den eingesetzten mechanischen Klappen lag das Risiko am niedrigsten. Von 184 Aortenklappen wurden im Bereich des Klappenapparates 103 Abszesse (55.9%) nachgewiesen. Davon waren 51 implantierte Aortenconduits. Die meisten Abszesse wurden dabei an den biologischen Herzklappen gefunden: 35 an Homografts, 13 an Shelhigh-Klappen, 2 an anderweitig biologischen Klappen. An einer mechanischen Klappe konnte nur ein Abszess nachgewiesen werden. Im Bereich der Mitralklappe konnten Abszesse bei 28% der Patienten festgestellt werden mit Involvierung von 17 biologischen Shelhigh-Klappen und 3 Heterografts. Der Rest der Abszesse befand sich an 10 mechanischen Herzklappen sowie an 4 Nativklappen. Embolische Ereignisse traten am häufigsten bei einem Abszess der endokardialen Strukturen von Shelhigh-Klappen auf.

Inwieweit die Größe der Vegetation des endokardialen Klappenapparates eine Rolle spielt, ist aufgrund fehlenden Daten nicht eruierbar. In einer Kohortenstudie von Graupner et al [75] wurden 211 Patienten mit perivalvulären Komplikationen des linken Herzens im Zeitraum von 151 Tagen untersucht. Es konnte kein Unterschied bezüglich der Größe der Vegetation oder in der Frequenz der Embolierate dokumentiert werden. Obgleich eine operative Sanierung bei diesen Patienten weitaus häufiger durchgeführt wurde, verhielt sich die Mortalität bei den operierten und nicht operierten Patienten ähnlich.

In dem relativ großen Patientenkollektiv von 330 verstorbenen Patienten mit Endokardbiopsien wurden 56 Kopfsektionen vorgenommen. In den übrigen Fällen (n=274) wurde, basierend auf einer fehlenden Einverständniserklärung der Angehörigen, Patientenverfügung oder rechtlichen Anordnung, keine Autopsie durchgeführt. Möglicherweise wurde, rückführend auf die bislang vergleichsweise wenigen vorliegenden wissenschaftlichen Studien, kein Verdacht hinsichtlich eines Zusammenhangs der AIE zu zerebralen Ereignissen bei diesen Patienten erhoben. Das wirft zum einen die Frage auf, ob die zerebralen Komplikationen hinreichend beurteilbar und verwertbar sind und zum anderen, ob die Zahlen bezüglich der Ereignisse im ZNS noch um ein Vielfaches hätten steigen können.

Bei den insgesamt 330 Patienten histopathologisch vorhandenen 56 ZNS-Autopsien konnten bei 14.3% (n=8) keine zerebralen pathologischen Befunde nachgewiesen werden. Dabei kann es sich zum einen um ein realistisches Nachweisbild handeln, andererseits sind bei pro Patient 6-8 Proben auch Fehlerquellen möglich.

Es konnten insgesamt nur 5 Erregernachweise im ZNS identifiziert werden, wobei ebenfalls *Staphylococcus aureus* in 3 Fällen dominierte und Streptokokken in 2 einzelnen Befunden. Im intraoperativem Abstrich des Endokards oder in der

entnommenen Blutkultur konnte *S. aureus* mit Abstand am häufigsten bei 85 von 330 Patienten (25.8%) nachgewiesen werden. Ob eine Blutkultur oder ein Abstrich des Endokards angefertigt wurden, ist aus den vorhandenen Krankenakten nicht mehr nachvollziehbar. Diesbezüglich fehlt bei 7.5% der Patienten eine Darstellung des Keimstatus. Bei 4 (1.2%) Patienten wurde „Andere Spezies“ auf den Befunden der intraoperativ angefertigten Gewebeproben vermerkt. Das ist interpretierbar als die Keime, die aus dem mikrobiologischen klinikspezifischen Raster fallen und möglicherweise zu den Spezies *Coxiella burnetti*, *Bartonella quintana* oder *Tropheryma whipplei* gehören. Unbekannt sind auch die Keimnachweise von 25 Patienten.

In Bezug auf den Erregernachweis fällt auf, dass im Gesamtkollektiv 13.5% (n=45) der Patienten keine Bakterienarten in den histopathologischen Befunden des Endokards oder in der Blutkultur auffindbar waren. Im ZNS wurden bei 91.1% (n=51) der Patienten keine Mikroorganismen nachgewiesen. Das bedeutet, dass es sich bei diesem speziellen Untersuchungsgut nur um eine kleine Teilmenge handelt, der Wert jedoch leicht über den Werten aus der Literatur [3] liegt, die zwischen 4 und 10% angegeben werden. Als Ursachen können folgende Kriterien in Betracht kommen:

1. Zum einen kann eine prä- und intraoperative Antibiose histopathomorphologische Befunde maskieren.
2. Andererseits gibt es aufgrund des Auftretens neuer Keime, die schwierig zu kultivieren sind, wie *E.G.*, *Bartonella spp.* und *Tropheryma whipplei*, keine eindeutige Erregernachweise.
3. Da die Anfertigung der mikroskopischen Gewebeschnitte selektiv erfolgt, ist eine Fehldiagnose aufgrund nicht erfasster pathologischer Befunde möglich.

Diskutabel sind auch die zerebralen Ergebnisse der 10 histologisch unauffälligen Herzklappenbefunde, bei denen trotz klinisch aufgeführter Diagnosestellung AIE in der Histologie des Endokards kein Hinweis auf eine Endokarditis ersichtlich war.

Bei 60% dieser Patienten war die Todesursache Septisches MOV. Die Existenz von 4 Erregern (*S. aureus*, *MRSA* und *Staphylococcus spp.*) in der Blutkultur oder im intraoperativen Abstrich des Endokards von 4 Patienten weist auf eine AIE hin. Die zerebralen Komplikationen wie 2 Infarkte, eine Makroblutung, 6 Mikroblutungen, 2 SAB, eine SDB, erhöhten Gehirndruckzeichen bei 2 Verstorbenen, eine Herdenzephalitis und eine Einklemmung des Hirnstamms schließen eine septische Komponente nicht aus.

Im Patientenkollektiv konnte bei einem Patienten mit einem Bronchial-Carcinom und Metastasen keine zerebrovaskulären Embolien und Ereignisse im ZNS festgestellt werden. Somit konnte die in der Einleitung erwähnte Vermutung internationaler Studien: „Nach einer nicht-bakteriellen, thrombotischen Endokarditis (NBTE) steht die Metastasierung von Mucin-sekretierenden Adeno-Carcinome in einem deutlichen Zusammenhang.“ [74,102], in dieser Studie nicht bestätigt werden. Auf Grund der sehr geringen Fallzahl ist eine genaue Beurteilung der Aussagekraft eingeschränkt.

## **7. Schlussfolgerung**

Retrospektive, systematische Autopsiestudien von Patienten sind eine wichtige und nützliche Methode zur Aufklärung des Krankheitsverlaufs und der Todesursachen einer aktiven Infektiösen Endokarditis.

In der Gesamtpopulation (n=330) dominierte das Auftreten von insgesamt 151 (55.9%) „anderen“ Todesursachen. Das verdeutlicht, dass der Großteil der Patienten, die einen operativen Herzklappenersatz aufgrund einer diagnostizierten aktiven Infektiösen Endokarditis erhielten, an einer Ursache starben, die nicht im unmittelbaren Zusammenhang mit der AIE steht. Das stellt die Bedeutung der operativen Sanierung in den Vordergrund.

Die jeweilige betroffene Herzklappe und das implantierte Material der Herzklappe beeinflussen womöglich die postoperative Überlebenszeit.

Bei der Berechnung des Zeitraums zwischen dem ersten Herzklappenersatz und dem darauf folgendem HKE fiel auf, dass bei den Herzklappen, die aufgrund einer Endokarditis erneut operativ saniert werden mussten, ein fast doppeltes Zeitfenster bis zur erneuten Operation bestand im Vergleich zu den Herzklappen, die aus anderen Gründen kardiochirurgisch operiert wurden.

Der intravenöse Drogenabusus stellt eine Prädisposition für die Rechtsherzendokarditis dar. Drogenabhängige Patienten wiesen mit ca. 42% eine deutliche Beteiligung an der Rechtsherzendokarditis auf.

Von insgesamt 56 zerebralen Autopsien waren 48 Gehirne pathologisch verändert.

Viele Befunde in der Rubrik Hämorrhagien, Nekrosen, Hypoxiezeichen und Infarkte traten gleichzeitig bei einem einzelnen Patienten auf. Am häufigsten sind, möglicherweise aufgrund multipler septischer Embolien, Infarkte im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media zu finden. Bei einem infarktbedingten Gefäßverschluss entwickelt sich ohne Kollateralversorgung eine Nekrose. Nekrosen können auch bei generalisiertem Sauerstoffmangel entstehen.

Mikro- und Makrohämorrhagien sind in über die Hälfte der 56 ZNS-Befunde vertreten- was durch eine Sepsis mit Mikrozirkulationsstörungen oder auch durch eine Antikoagulationstherapie begründet sein kann. Die Subarachnoidalblutung als Leitsymptom septischer Embolien im ZNS, ist bei 34% (n=19) der 56 ZNS-Befunde der Studie vertreten- was eine deutliche Beteiligung einer AIE im Vorfeld an eine Sepsis vermuten lässt. Zudem ließ sich histologisch bei 14% (n=8) eine Herdenzephalitis nachweisen und bei 7% (n=4) Abszesse.

Weitere wissenschaftliche Studien über die Korrelation von Endokarditiden und auftretender zerebraler Komplikationen sind von Nutzen. Dabei ist eine Gegenüberstellung konservativer Verfahren mittels der offenen chirurgischen Operationstechnik zu alternativen Herzklappenersatzverfahren und rekonstruierenden Techniken zu berücksichtigen. Herzchirurgen und Kardiologen, die sich aufgrund einer Comorbidität der Patienten für eine alternativen Herzklappenersatz (transapikale oder transfemorale Aortenklappenimplantation TAVI) entscheiden, sollten die Inzidenz und die Komplikationen einer AIE retrospektiv neu beurteilen.

## **8. Zusammenfassung**

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, inwieweit bei der aktiven Infektiösen Endokarditis (AIE) eine zerebrale Beteiligung auftritt und in welchem Zusammenhang die postoperative Mortalität hinsichtlich des verwendeten Materials der implantierten Herzklappe, zu den möglichen Prädispositionen und zum Patientenkollektiv steht.

Trotz des zahlreichen Vorkommens zerebraler Ereignisse lässt sich eine Beteiligung im ZNS nicht eindeutig auf die aktive Infektiöse Endokarditis zurückzuführen. Allerdings sind ausreichende Resultate vorhanden, die auf einen Zusammenhang im Rahmen einer AIE hinweisen.

### **1. Gesamtpopulation:**

Aufgeführt wurden bei 56 zerebralen Autopsien insgesamt 180 hinweisgebende ZNS-Komplikationen. Viele der Befunde traten gleichzeitig bei einem einzelnen Patienten auf. Neben einer großen Anzahl von Infarkten und Nekrosen, Hämorrhagien wie die Subarachnoidalblutung als Leitsymptom der septischen Embolie im ZNS, Herdenzephalitiden, Abszessen sowie 5 Erregernachweisen, zeigte sich bei mehreren Patienten ein erhöhter Gehirndruck. Nur bei 8 von 56 Verstorbenen (14.3%) konnten keine zerebralen pathologischen Befunde nachgewiesen werden. Infarkte ereigneten sich insbesondere an multiplen Stellen. Überwiegend im Gebiet der Arteria cerebri media traten Makro- und Mikrohäorrhagien auf. Die SAB wurde parietal lokalisiert im ZNS nachgewiesen. Dennoch zeigten die Patienten mit zerebralen Komplikationen keine höhere Sterblichkeit bezüglich eines postoperativen Zeitintervalls von 30 Tagen. Nur bei dem Auftreten der SAB, dem Leitsyndrom der AIE bei einer septischen Embolie im ZNS, ist von einer kürzeren postoperativen Mortalität als Zeichen eines fulminanteren Verlaufes auszugehen.

Die embolischen Ereignisse stellen eine weitere schwerwiegende Komplikation dar, die sich vorrangig im ZNS (23%), gefolgt von der Milz (12%) und den Akren (10%) abspielen.

Im Gesamtkollektiv (n=330) dominierten mit 55.9% Todesursachen, die nicht im unmittelbaren Zusammenhang mit der AIE stehen. Der Großteil der Patienten, die einen operativen Herzklappenersatz aufgrund einer diagnostizierten aktiven Infektiösen Endokarditis erhielten, starb nicht an den Folgen der AIE. Das hebt die Bedeutung der operativen Sanierung hervor. Als zweithäufigste Todesursache dominierte das septische Multiorganversagen (31.8%), gefolgt von dem myokardialen Versagen (14.5%).

Die klinisch festgestellten Todesursachen der Krankenakten stimmen mit den Sterbensgründen auf den Autopsieberichten überein. Dieses Ergebnis basiert auf der Gegenüberstellung der Totenscheine sowie der Krankenakten jedes einzelnen Patienten in der Studie.

Das linke Herz, insbesondere die Aortenklappe (75%), war dominant und fast ausschließlich von einer AIE betroffen. Dort wurden intraoperativ die meisten Abszesse (56%) nachgewiesen. Bei bereits vorangegangenen herzchirurgischen Herzklappenoperationen, die Endokarditis bedingt waren, wurden überwiegend mechanische Herzklappen eingesetzt. Somit besteht der Verdacht, dass womöglich am ehesten mechanische Klappen in Aortenposition erneut von einer AIE betroffen sind und eine erhöhte Letalität verursachen.

Insgesamt wurde bei 67.4% der 330 Patienten eine Notfalloperation eingeleitet.

In der Blutkultur bzw. im Abstrich des Endokards wurden 261 (79.1%) Mikroorganismen identifiziert, wobei vorrangig *Staphylococcus aureus*, gefolgt von *Streptococcus spp.* nachgewiesen wurden. Im ZNS wurden 5 korrelierende Erreger nachgewiesen. Bei 13.6% (n=45) Patienten wurden keine Bakterienarten in der Blutkultur bzw. im Abstrich des Endokards gefunden. Im ZNS wurden bei 91.1% (n=51) keine Erreger nachgewiesen. Das Erregerspektrum war bei den Patienten mit einer Überlebenszeit kleiner bzw. größer 30 Tagen gleich. Staphylokokken (insbesondere *Staphylococcus aureus*), Streptokokken und Enterkokken waren dabei die dominierenden Erreger. *S. aureus* stach durch seine Pathogenität bezüglich embolischer Ereignisse ins zentrale Nervensystem und durch besondere Letalität hervor. Wenn Erreger das Gehirn bereits septisch infiltriert haben, ist das postoperative Outcome schlecht. Keiner der Patienten überlebte mehr als 30 Tage.

Bei allen Patienten bis auf 2.4 % (n=8) trat das Metabolische Syndrom mit besonderem Augenmerk auf die Arterielle Hypertonie (37%) und Diabetes mellitus (35%) auf und scheint zusammen mit der chronischen Niereninsuffizienz (65%) und der KHK (23%) eine prädisponierende Rolle bei der Entwicklung einer AIE zu spielen.

## **2. Vergleich Prothesenklappen- und Nativklappenendokarditis**

Das Risiko, an einer AIE zu erkranken, liegt bei Patienten mit einer Nativklappe doppelt so hoch wie bei Patienten mit einer Prothesenklappe.

Patienten mit PKE erleiden einen fulminanteren und schwereren Verlauf mit dem Septischen Multiorganversagen als häufigste Todesursache, des vermehrten Auftretens eines Septischen Schocks sowie einer erhöhten Anzahl einer Embolie ins ZNS, zerebraler Infarkte und Mikrohämorrhagien (als Hinweis auf eine Sepsis mit Petechien) sowie ein dominanterer Befall der Aortenklappe und weitaus mehr Abszessen des endokardialen Klappenapparates.

Prädisponierende Begleiterkrankungen wie die chronische Niereninsuffizienz und die Arterielle Hypertonie lagen bei der PKE leicht über den Werten der NKE.

## **3. Patientengut und Geschlechtsdifferenzierung**

Insbesondere Männer im Alter von durchschnittlich 59 (Medianwert 61 Jahre) Jahren waren häufiger von einer Endokarditis betroffen als Frauen. Bei Frauen hingegen scheint die Erkrankung aggressiver zu sein. Die postoperative Überlebenszeit war kürzer und die Indikation Notfall-Operation aufgrund einer AIE wurde öfter gestellt. Die Todesursachen Septisches MOV und die Zerebrale Blutung dominierten. Auch embolische Ereignisse im ZNS, sowie zerebrale Komplikationen wie Infarkte, Hypoxiezeichen und Nekrosen, SAB und SDB traten bei den Frauen häufiger als bei Männern auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine sofortige und leitliniengerechte Diagnostik und daraus resultierend ein adäquates Therapieregime unter Einbeziehung einer rechtzeitigen operativen kardiochirurgischen Sanierung von Relevanz sind, um die Prognose dieser häufig letalen Erkrankung zu verbessern. Ein wesentlicher Therapieansatz besteht in der rechtzeitigen Identifizierung von Patienten, die einer dringenden herzchirurgischen Intervention bedürfen. Hinsichtlich der mikrobiologischen Nachweismethoden und Therapiemöglichkeiten ist die Bedeutung neuer Keime umfangreicher zu gewichten.

## **9. Literaturverzeichnis**

- [1] ESC Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. Executive Summary, European Heart Journal 2004, 1-37
- [2] Benetka O, Block M, Sangha O, et al. Clinical course of infective endocarditis in the late nineties: preliminary results of the ALKK endocarditis registry (abstract). Eur Heart J 1999;20(Suppl):362)
- [3] Naber CK, Block M, Horstkotte D, et al. Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis. Z Kardiol 2004; 93:1005-1021 bzw.  
Naber K, Bauhofer A, Block M, Buerke M, Erbel R, Graninger W, Herrmann M, Horstkotte D, Kern P, Lode H, Mehlhorn U, Meyer J, Mügge A, Niebel J, Peters G, Shah PM, Werdan K: S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis. Chemother J 2004;13:227-37
- [4] Horstkotte D.: Endocarditis: epidemiology, diagnosis and treatment. Z Kardiol 2000; 89 Suppl 4:2-11
- [5] Diadyk AI, Tsyba IN, Vasilenko IV, et al. The clinico-morphological characteristics of glomerulonephritis in infectious endocarditis. Lik Sprava 1995 Mar-Apr; (3-4):88-92
- [6] Horstkotte D.: Bakterielle Endokarditis. Upjohn Media „Bibliothek“,1996, 3. Auflage
- [7] Watanakunakorn C, Burkert T.: Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990: a review of 210 episodes. Medicine 1993; 72:90-102
- [8] Mylonakis E, Calderwood S, Medical Progress: Infective endocarditis in adults. N Engl J Med 2001; 345:1318-30
- [9] Castillo Dominguez JC, Anguita Sánchez MP, Ramirez Moreno A, et al. Clinical features and prognosis of infective endocarditis in the elderly. Rev Esp Cardiol 2000; 53(11):1437-42
- [10] Tornos MP, Almirante B, Soler J (1998) Natural history and prognosis in infective endocarditis. Rev Esp Cardiol 51, Suppl 2:40-43
- [11] Romano G, Carozza A, Della Corte A, et al. Native versus primary prosthetic valve endocarditis: comparison of clinical features and long-term outcome in 353 patients. J Heart Valve Dis. 2004 Mar; 13(2):200-8: discussion 208-9
- [12] Hricak V, Kovacik J, Marx P, et al. Etiology and risk factors of 180 cases of native valve endocarditis. Report from a 5-year national prospective survey in Slovak Republic. Diagn Microbiol Infect Dis. 1998; 31(3):431-5
- [13] Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users: prognostic features in 102 episodes. Ann Intern Med 1992; 117:560-6

- [14] Moreillon P, Que YA.: Infective Endocarditis, *Lancet* 2004 Jan 10; 363 (9403):139-49
- [15] Langiulli M, Salomon P, Aronow WS, et al. Comparison of outcomes in patients with active infective endocarditis and a paravalvular abscess on a prosthetic valve versus a native valve. *Cardiol Rev.* 2005 Nov-Dec; 13(6):271-3
- [16] Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, et al. Neurologic complications of endocarditis: a 12 years experience. *Neurology* 1989; 39:173-178
- [17] Steckelberg JM, Wilson WR: Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7:9–19
- [18] Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, et al.: Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993; 87 (Suppl), I-121-I-126
- [19] Heiro M, Helenius H, Makila S, et al. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980-2004. *Heart* 2006; 92:1457-62
- [20] Kreuzpaintner G, Horstkotte D, Heyll A, Losse B, Strohmeyer G (1992) Increased risk of bacterial endocarditis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 92:391-395
- [21] Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J* 16 (1995):394-401
- [22] Blaas SH, Elsner D, Glück T: Infektiöse Endokarditis. *Arzneimitteltherapie* 20 (2002) 362-74
- [23] Hoffmann R, Hanrath P: Erkrankungen des Endokards. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H (Hrsg): *Die Innere Medizin*. Schattauer, Stuttgart, New York, 2000, S. 315-24
- [24] De Rosa FG, Shaparova GA, Riccardo F, et al. Infective endocarditis in a series of 1527 autopsies: clinical-pathology correlations, Castilla-Guerra, *Infez Med.* 2002 Dec; 10(4):224-9
- [25] Grundmann E, Autopsy as clinical quality control: a study of 15143 autopsy cases, *N Engl J Med* 1994; 28:1000-5
- [26] Patel FM, DAS A, Banerjee AK, Neuropathological complications of infective endocarditis: study of autopsy material. *Neurol India.* 2001 Mar; 49(1):41-6
- [27] Maisch B. Entzündliche Herzerkrankungen. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K. *Innere Medizin*. Urban & Schwarzenberg, München, S. 1156-1166
- [28] Horstkotte D, Niebel J, Endokarditisprophylaxe 1998 was ist gesichert? *Z Kardiol* 87:663-666

- [29] Furrer H, Maliverni R, Clinical aspects and diagnosis of infectious endocarditis, Schweiz Rundsch Med Prax. 1994 Nov 22; 83(47):1309-15
- [30] Englberger, Carrel, Prosthetic valve endocarditis- incidence, diagnosis, and therapy. Z Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Januar 2000, Volume 14, Nr 1, S. 4-12
- [31] López J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. Eur Heart J. 2007 mar; 28(6):760-5
- [32] Perry, C.B.: Bacterial Endocarditis. 1936, John Whrighth & Sons, Ltd., Bristol
- [33] Bingold K.: Die septischen Erkrankungen. 1937, Urban & Schwarzenberg, Wien-Berlin
- [34] Edens E.: Krankheiten des Herzens und der Gefäße. 1929, Springer, Berlin
- [35] Osler, W. Biography. 1927, Saunders
- [36] Lenhartz H.: Über die septische Endokarditis. Münch. Med. Wschr. (1901) 1123, 1178
- [37] Lenhartz, H.: Die septischen Erkrankungen. In Notnagels Spez. Therapie und Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie innerer Erkrankungen, Verlag Urban und Schwarzenberg, Wien 1904, 6. Auflage
- [38] Schottmüller, H.: Endokarditis lenta. Münch. Med. Wschr. (1910), 617, 697; (1933), 34
- [39] Schottmüller, H., K. Bingold: Septischer Erkrankungen. In Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 1, 1925
- [40] Billings, F.: Chronic infectious endocarditis. Arch. Int. Med. 1909, IV(5):409-431
- [41] Horder T.: Brit. Med. J. 2 (1920), 301. Zit. Nach Perry, C. B. (54)
- [42] Libmann E.: The clinical features of cases of subacute bacterial endocarditis, that have spontaneously become bacteria-free. Amer. J. med. Sc 1913; 46, p.625
- [43] Libmann E.: A study of the endocardial lesions of subacute bacterial endocarditis, with spec. reference to healing or healed lesions. Amer. J. med. Sc 1912; p. 313
- [44] Löhlein, M.: Über hämorrhagische Nierenaffektionen bei chronisch ulzeröser Endocardiis (embolisch, nichteitrige Herdnephritis). Med. Klin. 1910; 10:375-79
- [45] Hust MH.: Ventriculo-atrialer Shunt, Prüfungen der Durchgängigkeit mittels Farb-Doppler-Echokardiographie. In: Andreregg A, Despland P, Henner H, Otto R (eds) Ultraschalldiagnostik 91, Springer, Berlin, Heidelberg, New York

- [46] Hust MH, Klinkmüller A, Keim M, et al. Ballvarianz und Fraktur einer Smeloff-Cutter Prothese 24 Jahre nach Aortenklappenersatz. *Z Kardiol* 86:541-544
- [47] Hust MH.: Right ventricular apical view-a new window for Doppler echocardiography of aortic valve stenosis. *Clin Cardiol* 1995; 18:329-333
- [48] Frazin L, Talano JV, Stephanides L, et al. Esophageal echocardiography. *Circulation* 1976;54:102
- [49] Hinsanaga K, Hinsanaga A, Nagata K, et al. A new transesophageal real-time two-dimensional echocardiographic system using a flexible tube and its clinical application. *Proc Jpn Ultrasound Med* 1977; 32:43-44
- [50] Souquet J, Hanrath P, Zitelli L, et al. Transesophageal phased array imaging the heart. *IEEE Trans Biomed Eng* 1982; 29:707-12
- [51] Roelandt JRTC, Thomson IR, Vletter WB, et al. Multiplane transesophageal echocardiography: last evolution in an imaging revolution. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5:361-367
- [52] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *J AHA Circulation* 2005, 111:e394-434
- [53] Weng MC, Chang FY, Young TG, et al. Analysis of 109 cases of infective endocarditis in a tertiary care hospital. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1996 Jul; 58(1):18-23
- [54] Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ, et al. The prevalence of infective endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Dec; 110(6):1708-20
- [55] Chastre J, Trouillet JL. Early infective endocarditis on prosthetic valves. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl.):32-38
- [56] Piper C, Korfer R, Horstkotte D, et al. Prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2001; 85(5):590-593
- [57] Chambers HF, Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA., et al Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62:170-7
- [58] Kowalik M, Smiatacz T, Trocha H, et al. Staphylococcus aureus sepsis- still life threatening disease. *Pol Merkur Lekarski.* 2001 Oct; 11(64):352-6
- [59] Patel R, Piper KE, Rouse MS, et al. Frequency of isolation of Staphylococcus lugdunensis among staphylococcal isolates causing endocarditis: a 20 year experience. *J Clin Microbiol* 2000; 38:4262-3

- [60] Khan F, Khakoo R, Failinger C, et al. Managing embolic myocardial infarction in infective endocarditis: current options. *J Infect* 2005 Oct; 51(3); e 101-5
- [61] Miele PS, Kogulan PK, Levy CS, et al. Seven cases of surgical native valve endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci: an underappreciated disease. *Am Heart J*. 2001 Oct; 142(4):571-6
- [62] Moreillon P, Que YA, Bayer AS, et al. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis *Infect Dis Clin North Am*. 2002 Jun; 16(2):297-318
- [63] Challa S, Prayaga AK, Vemu L, et al. Fungal endocarditis: an autopsy study. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2004 Jun; 12(2):95-8
- [64] Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W et al.: Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98:2936-48
- [65] Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR: Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:631-8
- [66] Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung, Uni Düsseldorf, *Z Kardiol* 2004; 93:1005-21
- [67] Rabinstein AA, Giovanelli C, Romano JG, et al. Surgical treatment of nonbacterial thrombotic endocarditis presenting with stroke. *J Neurol*. 2005 Mar; 252(3): 352-5
- [68] Petzsch M, Krause R, Reisinger EC.: Current treatment options of infective endocarditis, *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 2001; 4:25-30
- [69] Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT.: Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004 June; 90: 614-17
- [70] Mügge A.: Management of imminent emboli in endocarditis. *Heart* 2001 Sept; 26:391-7
- [71] Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, et al. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1978 Jul; 57(4):329-343
- [72] Herold G und Mitarbeiter, *Innere Medizin* 2010
- [73] Pelletier LLJ, Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-1972. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:287-313
- [74] Daniel WG, Mügge A, Martin RP, et al. Improvements in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transoesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991 March 21; 324(12):795-800

- [75] Graupner C, Vilacosta I, SanRomán J, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr 3; 39(7):1212-3
- [76] Choussat R, Thomas D, Isnard R, et al. Perivalvular abscesses associated with endocarditis; clinical features and prognostic factors of overall survival in a series of 233 cases. Perivalvular abscesses french multicentre study. *Eur Heart J* 1999 Feb; 20(3):170-1
- [77] Fernicola DJ, Roberts WC.: Frequency of ring abscess and cuspal infection in active endocarditis involving bioprosthetic valves. *Am J Cardiol* 1993; 72(3):314-23
- [78] Blumberg EA, Karalis DA, Chandrasekaran K, et al. (1995) Endocarditis-associated paravalvular abscesses. Do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest* 1995 Apr; 107(4):898-903
- [79] Arnett EN, Roberts WC.: Valve ring abscess in active infective endocarditis. Frequency, locations and clues to clinical diagnosis from the study of 95 necropsy patients. *Circulation* 1976; Vol 54:140-45
- [80] Becher H, Hanrath P, Bleifeld W, et al. Correlation of echocardiographic and surgical findings in acute bacterial endocarditis. *Eur Heart J* 1984; 5 (suppl C):67-70
- [81] Lesbre JP, Tribouilloy C, Jaubourg ML, et al. Valve ring abscess: apropos of 59 cases. A multicenter study. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1995 Mar; 88(3):321-8
- [82] Thomas D, Choussat R, Isnard R, et al. Cardiac abscess in infectious endocarditis. A multicenter study apropos 233 cases. The working group on valvulopathy of the French Society of Cardiology. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1998 Jun; 91(6):745-52
- [83] Hannachi N, Beard T, Ben Ismail M, et al. Neurologic manifestations of infectious endocarditis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84(1):81-6
- [84] Arauz-Gongora AA, Souta-Meirino CA, Cotter-Lemus LE, et al. The neurological complications of infective endocarditis. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998; 68(4):328-32
- [85] De Castro S, Magni G, Beni S, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997 Oct 15; 80:1030-34
- [86] Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, et al. (1986) Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986 Jul; 112(1):107-13
- [87] Schünemann S, Werner GS, Schulz R, et al. Embolic complications in bacterial endocarditis. *Z Kardiol* 1997 Dec; 86(12):1017-25
- [88] Wünsch K.: Dissertation, Einfluss der Lokalisation des Embolus und bestimmter Risikofaktoren auf die Ergebnisse nach Embolektomie bei arterieller Embolie, 2003 Charité Universitätsmedizin

- [89] Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Fernández-Bolaños Porras R, et al. Neurologic manifestation of infective endocarditis: A diagnostic and prognostic challenge. *Rev Neurol.* 2005; 41(10):577-81
- [90] Syrjänen J.: Central nervous system complications in patients with bacteremia. *Scand J Infect Dis.* 1989; 21(3):285-96
- [91] Millaire A, Leroy O, Gaday V, et al: Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1997; 18:677
- [92] Ertl G, Al-Nawas B, Block M. Diagnostik und Therapie der infektiösen Endokarditis. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- ,Herz- und Kreislaufforschung. *Kardiologie* 2010; 4:285-94
- [93] Peiffer J, Schröder JM, Paulus W, Neuropathologie, Springer Verlag, 3.Auflage
- [94] Angnoli A, Bettag W.: Endocarditis and Subarachnoidalblutung, *Z Neurol.*1971; 199(4):295-305
- [95] Kuki S, Yoshida K, Suzuki K, et al. Successful surgical management for multiple cerebral mycotic aneurysms involving both carotid and vertebrobasilar systems in active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8:508-510
- [96] Alestig K, Hogevik H, Olaison L: Infective Endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. *Scand J Infect Dis.* 2000; 32(4):343-56
- [97] Prange H. W. und Bitsch A.: Infektionen des ZNS in *Die Intensivmedizin*, 2008, VIII, Seiten 677-686 und in *Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems*, H. Prange und A. Bitsch. 2005. *Therapie innerer Krankheiten, Sektion K*, S. 1403-1444
- [98] Francioli P (1991) Central nervous system complications of infective endocarditis. In: Sheld WM, Witley RJ, Durack DT (eds) *Infections of the central nervous system.* Raven Press, New York, S. 551-559
- [99] Garvey GJ, Neu HC.: Infective endocarditis: an evolving disease: a review of the endocarditis at the Columbia-Presbyterian Medical Center, 1968-1973. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 105-127
- [100] Rohmann S, Erbel R, Darius H, George G, Makowski Z, Zotz R, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J (1991) Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 4:465-474
- [101] Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J (1992) Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 13:446-452
- [102] Higes-Pascual F, Tello-Blasco S, Fernández-Santos A, et al. Cerebral ischaemia secondary to non-bacterial thrombotic endocarditis as the presenting symptom of an ovarian tumour. *Rev Neurol.* 2005 Oct 1-15; 41(7):404-8

- [103] Chen CH, Lo MC, Hwang KL, et al. Infective endocarditis with neurologic complications: 10-year experience. *J Microbiol Immunol Infect* 2001 Jun; 34(2):119-24
- [104] Jones HR Jr, Siekert RG, Geraci JE, et al. Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med.* 1969 Jul; 71(1):21-8
- [105] Raičević R, Jovičić A, Dimitrijević R, et al. Septic encephalopathy- prognostic value of the intensity of consciousness disorder to the outcome of sepsis. *Vojnosanit Pregl.* 2001 Mar-Apr; 58(2):151-6
- [106] Bitsch A, Nau R, Hilgers RA, et al. Focal neurologic deficits in infective endocarditis and other septic diseases. *Acta Neurol Scand.* 1996 Oct; 94(4):279-86
- [107] Institut für Neuropathologie, Prof. Dr. Frank Heppner. Histologie-Kurs (F16) Neuropathologie ZNS-Infektionen 21.04.2009
- [108] Rohmann S, Erbel R, Darius H, et al. Effect of antibiotic treatment on vegetation size and complication rate in infective endocarditis. *Clin Cardiol* 1997; 20:132-40
- [109] Vilacosta I, Graupner C, San Román IA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:1489-95
- [110] John MD, Hibbert PL, Karchmer AW, et al. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis.* 1998 Jun; 26(6):1310-1
- [111] Vlessis AA, Hovaguimian H, Jaggars J, et al.: Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1217-22
- [112] Horstkotte D, Piper C, Wiemer M, et al. Emergency heart valve replacement after acute cerebral embolism during florid endocarditis. *Med Klein* 1998; 15:284-93
- [113] Baddour LM, Wilson WR, Huskins WC, et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation* 2007 Apr 3;115(13):1721-8
- [114] Tornos P, Almirante B, Mirabet S, et al. Infective endocarditis due to staphylococcus aureus: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159:473-5
- [115] Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke.* 1995 Aug;26(8):1471-7
- [116] Liard P, Lang R, Wildi E. Endocarditis, brain lesions and anticoagulants (anatomic clinical and statistical study of 229 cases). *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1993;144(1):39-61

- [117] Chan KL, Dumesnil JG, Bibiana Cujec, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:775-80
- [118] Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, Griep RB: Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1781-5
- [119] Lytle BW, Sabik JF, Blackstone EH, Svensson LG, Pettersson GB, Cosgrove DM, III: Reoperative cryopreserved root and ascending aorta replacement for acute aortic prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1754-7
- [120] Eiken PW, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical pathology of nonbacterial thrombotic endocarditis in 30 patients, 1985-2000; *Mayo Clin Proc.* 2001 Dec; 76(12):1204-12
- [121] Bogerts B.: Gibt es geschlechtsspezifische neuropathologische Korrelate der Depression? *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2010; 11(3):29-35
- [122] Wesley W. Spink, MD: *Infectious Diseases. Prevention and treatment in the nineteenth and twentieth centuries.* 1978 Minnesota Press
- [123] Graf S, Binder T, Heger M et al. Echokardiographie aktuell: Pulmonalklappenendokarditis; *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2003; 10 (1-2):65-66

# 10. ANHANG

## 1. Statistische Darlegung der histopathologischen Daten

### Histologie Endokarditis

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1	251	76,1	100,0	100,0
Missing System	79	23,9		
Total	330	100		

### Keine akute Endokarditis

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1	10	3,0	100,0	100,0
Missing System	320	97,0		
Total	330	100		

### Kopfsektion

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	247	74,8	74,8	74,8
§ nicht erlaubt	19	5,8	5,8	80,6
\$ nicht erlaubt	3	,9	,9	81,5
1	56	17,0	17,0	98,5
akte weg	2	,6	,6	99,1
archiv gescheitert	1	,3	,3	99,4
bericht weg	2	,6	,6	100,0
Total	330	100,0	100,0	

### NKE

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 0	110	33,3	33,3	33,3
1	220	66,7	66,7	100,0
Total	330	100,0	100,0	

### PKE

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 0	220	66,7	66,7	66,7
1	110	33,3	33,3	100,0
Total	330	100,0	100,0	

## 2. Statistische Auswertung des Herzklappenersatzes

### HKE

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1,00	198	60,0	71,7	71,7
	2,00	72	21,8	26,1	97,8
	3,00	6	1,8	2,2	100,0
	Total	276	83,6	100,0	
Missing	System	54	16,4		
Total		330	100,0		

### AKE

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	247	74,8	100,0	100,0
Missing	System	83	25,2		
Total		330	100,0		

### MKE

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	121	36,7	100,0	100,0
Missing	System	209	63,3		
Total		330	100,0		

### TKE

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	12	3,6	100,0	100,0
Missing	System	318	96,4		
Total		330	100,0		

### PKE

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	4	1,2	100,0	100,0
Missing	System	326	98,8		
Total		330	100,0		

### Aortenconduit

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	63	19,1	100,0	100,0
Missing	System	267	80,9		
Total		330	100,0		

### 3. Statistische Bemessung des Anteils von Staphylokokkus aureus an der Aktiven Infektiösen Endokarditis

**Crosstab**

			Endo		Total
			0	1	
Staph.a	0	Count	81	164	245
		% within Staph.a	33,1%	66,9%	100,0%
	1	Count	29	56	85
		% within Staph.a	34,1%	65,9%	100,0%
Total		Count	110	220	330
		% within Staph.a	33,3%	66,7%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,032 <sup>a</sup>	1	,859	,894	,479
Continuity Correction <sup>b</sup>	,002	1	,965		
Likelihood Ratio	,032	1	,859		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,032	1	,859		
N of Valid Cases	330				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 28,33.

### 4. Nachweis von Staphylokokkus aureus an den endokardialen Strukturen der Herzklappen

#### a. Aortenklappe

**Crosstab**

			AKE		Total
			0	1	
Staph.a	0	Count	53	192	245
		% within Staph.a	21,6%	78,4%	100,0%
	1	Count	30	55	85
		% within Staph.a	35,3%	64,7%	100,0%
Total		Count	83	247	330
		% within Staph.a	25,2%	74,8%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,256 <sup>a</sup>	1	,012		
Continuity Correction <sup>b</sup>	5,552	1	,018		
Likelihood Ratio	5,976	1	,015		
Fisher's Exact Test				,020	,010
Linear-by-Linear Association	6,237	1	,013		
N of Valid Cases	330				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,38.

b. Computed only for a 2x2 table

**b. Aortenconduit**

**Crosstab**

		AoConduit		Total	
		0	1		
Staph.a	0	Count	195	50	245
		% within Staph.a	79,6%	20,4%	100,0%
1	Count	72	13	85	
	% within Staph.a	84,7%	15,3%	100,0%	
Total	Count	267	63	330	
	% within Staph.a	80,9%	19,1%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,069 <sup>a</sup>	1	,301		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,763	1	,382		
Likelihood Ratio	1,109	1	,292		
Fisher's Exact Test				,340	,192
Linear-by-Linear Association	1,065	1	,302		
N of Valid Cases	330				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16,23.

b. Computed only for a 2x2 table

### c. Mitralklappe

**Crosstab**

			MKE		Total
			0	1	
Staph.a	0	Count	161	84	245
		% within Staph.a	65,7%	34,3%	100,0%
	1	Count	48	37	85
		% within Staph.a	56,5%	43,5%	100,0%
Total		Count	209	121	330
		% within Staph.a	63,3%	36,7%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,322 <sup>a</sup>	1	,128	,151	,082
Continuity Correction <sup>b</sup>	1,941	1	,164		
Likelihood Ratio	2,290	1	,130		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2,315	1	,128		
N of Valid Cases	330				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 31,17.

b. Computed only for a 2x2 table

### d. Trikuspidalklappe

**Crosstab**

			TKE		Total
			0	1	
Staph.a	0	Count	240	5	245
		% within Staph.a	98,0%	2,0%	100,0%
	1	Count	78	7	85
		% within Staph.a	91,8%	8,2%	100,0%
Total		Count	318	12	330
		% within Staph.a	96,4%	3,6%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,910 <sup>a</sup>	1	,009		
Continuity Correction <sup>b</sup>	5,256	1	,022		
Likelihood Ratio	5,922	1	,015		
Fisher's Exact Test				,015	,015
Linear-by-Linear Association	6,889	1	,009		
N of Valid Cases	330				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,09.

b. Computed only for a 2x2 table

**e. Pulmonalklappe**

**Crosstab**

		PKE		Total	
		0	1		
Staph.a	0	Count	241	4	245
		% within Staph.a	98,4%	1,6%	100,0%
1	Count	85	0	85	
	% within Staph.a	100,0%	,0%	100,0%	
Total	Count	326	4	330	
	% within Staph.a	98,8%	1,2%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,405 <sup>a</sup>	1	,236		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,372	1	,542		
Likelihood Ratio	2,400	1	,121		
Fisher's Exact Test				,576	,302
Linear-by-Linear Association	1,401	1	,237		
N of Valid Cases	330				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,03.

b. Computed only for a 2x2 table

## 5. Staphylokokkus aureus Klappen- einzeln

Crosstab

			klappen_einzel			Total
			1,00	2,00	3,00	
Staph.a	0	Count	155	47	3	205
		% within Staph.a	75,6%	22,9%	1,5%	100,0%
	1	Count	43	25	3	71
		% within Staph.a	60,6%	35,2%	4,2%	100,0%
Total		Count	198	72	6	276
		% within Staph.a	71,7%	26,1%	2,2%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,565 <sup>a</sup>	2	,038
Likelihood Ratio	6,198	2	,045
Linear-by-Linear Association	6,530	1	,011
N of Valid Cases	276		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,54.

## Staphylokokkus aureus - Zahl Klappersatz

Crosstab

			ZahlKlappersatz		Total
			1	2	
Staph.a	0	Count	205	40	245
		% within Staph.a	83,7%	16,3%	100,0%
	1	Count	71	14	85
		% within Staph.a	83,5%	16,5%	100,0%
Total		Count	276	54	330
		% within Staph.a	83,6%	16,4%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,001 <sup>a</sup>	1	,975	1,000	,548
Continuity Correction <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,001	1	,975		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,001	1	,975		
N of Valid Cases	330				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,91.

**Chi-Square Tests**

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,001 <sup>a</sup>	1	,975		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,001	1	,975		
Fisher's Exact Test				1,000	,548
Linear-by-Linear Association	,001	1	,975		
N of Valid Cases	330				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,91.

b. Computed only for a 2x2 table

## **11. DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Privatdozent Dr. med. Musci, der mich sehr gefordert, inspiriert und an mich geglaubt hat.

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. Meyer für die Unterstützung bedanken.

Weiterhin danke ich ihm und Prof. Dr. med. Hetzer herzlich für die Möglichkeit einer Teilnahme an einer universitären Forschungsförderung.

Die besondere Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. med. Stoltenburg-Didinger stellte eine enorme Bereicherung privat und in Hinblick auf die Arbeit dar.

Meine Hochachtung gilt Frau Kosky, die mir tatkräftig bei der klinischen Datensammlung zur Seite stand. Zudem danke ich Frau Stein für Ihre wertvolle Unterstützung.

Ich danke Frau Dr. Blechschmid sehr für Zusammenarbeit und Zeit, die sie mir geschenkt hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Pathologen und MTA`s des Neuropathologischen Instituts, insbesondere bei Katrain zum Erlernen der histologischen Schnitt-Techniken und Färbemethoden.

Frau Benhennour half mir sehr mit dem Ausleihen von Lektüre außerhalb der Sprechzeiten.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Publikation**

### **Abstract**

Wentzel A., Musci M., Stoltenburg G., Hetzer R., Meyer R.

**[Correlation of left-sided active infective endocarditis and cerebral septic embolic events]**

91. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.

Magdeburg, 30.5.-2.6.2007

Pathology Research and Practice 2007;203(5); 335

## **Erklärung**

„Ich, Annegret Wentzel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Zerebrale Veränderungen bei tödlich verlaufenden Endokarditiden- eine Autopsiestudie] selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“