

3. Material und Methoden

Zur Untersuchung des **diagnostischen Beitrages kardiovaskulärer Diagnostik mittels der transösophagealen Echokardiographie (TEE) bei Patienten mit TIA oder Apoplex** wurde folgendes Vorgehen gewählt:

- ? **Kriterium der Patientenauswahl** war, dass weder Elektrokardiogramm (EKG), Langzeit-EKG, Duplex-Sonographie, transthorakale Echokardiographie (TTE) sowie neurologische Diagnostik der TIA- beziehungsweise Apoplex-Patienten einen Hinweis auf mögliche Ursachen für zerebrale Ischämien erbrachten.
- ? Der **Gegenstand** der biostatistischen Analyse waren **dokumentierte Befundkonstellationen** binärskalierter Merkmale der transösophagealen Echokardiographie in den Patientenakten mit gesicherten Diagnosen entweder „transiente ischämische Attacke (TIA)“ oder „ischämischer Schlaganfall (Apoplex)“.
- ? Die Kollektion der sachbezogenen transösophagealen Echokardiographiebefunde von TIA- beziehungsweise Apoplex-Patienten erfolgte als **retrograde Datenerfassung**.
- ? Das **Konzept** der Datenanalyse zielte darauf, die gestellten Fragen durch **Auswerten der Merkmalskonstellationen in Diagnosegruppen** biostatistisch zu beantworten:
 1. **Gruppieren** der Gesamtstichprobe in die alternativen Gruppen „TIA“ und „Apoplex“ und diese in geschlechtsbedingte Subgruppen
 2. Feststellen von **Stichprobenprävalenzen** beobachteter potentieller kardialer Emboliequellen und deren Kombinationen
 3. **Korrelationsbetrachtung** der beobachteten Merkmale in den Gruppen,
 4. Ermitteln **diagnostischer Zuordnungsmaßzahlen** in den Gruppen aufgrund von Vierfeldertafel-Betrachtungen
 5. **Prüfung von Hypothesen** beobachteter Unterschiede der Befundhäufigkeiten in den Fallgruppen

3.1. Untersuchungsplan

3.1.1. Stichprobenumfang

Die zu analysierende Gesamtstichprobe besteht wegen der **alternativen Diagnosegruppen** „TIA“ und „Apoplex“ aus zwei Teilmengen. Jede dieser Teilmengen wird hauptsächlich durch das Merkmal „Geschlecht“ wiederum unterteilt, so dass vier Diagnose-Subgruppen zu betrachten waren. Deshalb wurde festgelegt, solange Daten zu erfassen, bis sowohl eine hinreichend angemessene Geschlechterverteilung

lung, als auch ein Umfang der kleineren Gruppe größer als 150 Patienten erreicht wurde. Insgesamt sollten so mindestens 600 Patienten ausgewertet werden. Kriterium war die Bewertbarkeit statistischer Parameter wie Häufigkeiten oder Korrelationen (Weber, E. (1982)).

3.1.2. Datenerfassung

Beim Erreichen eines angemessenen Stichprobenumfanges lagen insgesamt 702 auswertbare Patientenakten abschließend sicher diagnostizierter Patienten vor, welche den beiden Gruppen „TIA“ und „Apoplex“ zugeordnet waren. Die Datenerfassung erfolgte in einer MS-Access-Datenbank; im Ergebnis lag eine Datenmatrix (Primärdatei) mit 32 Columnen und 702 Records zur Auswertung vor.

3.1.3. Items

Alle zu vorliegender Studie relevanten Merkmale oder Items wurden in einer Primärdatei zusammengestellt. Die aus den Krankenakten herausgezogenen Daten wurden als 32-feldriger Datensatz je Patient gespeichert (siehe Tabelle 1). Nur „Alter“, „Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEjFr)“ und „Flussgeschwindigkeit, linkes Herzohr (FV-Li-Herzohr)“ sind metrisch skaliert (die 2., 7, und 16. Variable in Tabelle 1). Alle anderen diagnoserelevanten Eigenschaften sind binärskalierte, also „0“/„1“ beziehungsweise „Ja“/„Nein“ bewertete Variable. Durch Einführen von Diskriminationsschwellen bei 60% für die Variable „Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEjFr)“ und bei 60 cm/sec für die Variable „Flußgeschwindigkeit, linkes Herzohr (FV-Li-Herzohr)“ wurden diese Items zusätzlich binärskaliert dargestellt, so dass in der Folge jeder Datensatz 34 Variable umfasste, von denen - außer dem anonymisierenden Kennzeichen „ID“ - 33 Variable in den Analysen betrachtet wurden:

Tabelle 1: Primärer patientenbezogener Datensatz vorliegender Studie

Nr.	Merkmal (Item)	Bedeutung
1.	ID	Identifikator; anonymisierender numerischer Alias
2.	Alter	Alter in Jahren (metrisch)
3.	M0-W1	Geschlecht: männlich = „0“ ; weiblich = „1“
4.	TIA0-SKE1	Diagnoseklasse: TIA=0; Apoplex bzw. Stroke=1
5.	Dil-Li-VH	Dilatation des linken Vorhofes
6.	LV-Dilatation	Linksventrikuläre Dilatation
7.	LVEjFr	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (metrisch)
8.	ASANEurysma	Atrium-Septum Aneurysma
9.	S-Kontrast-Li-VH	Spontankontrast im linken Vorhof
10.	PForOvale	Persistierendes Foramen ovale
11.	ASD	Atrium Septum Defekt
12.	Thromben	Thromben (Summe der Columnen 13-15)
13.	T-E-Li-Herzohr	Thromben im linken Herzohr
14.	T-E-Li-Ventrikel	Thromben im linken Ventrikel
15.	T-E-Li-VH	Thromben im linken Vorhof

16.	FV-Li-Herzohr	Flussgeschwindigkeit im <u>linken Herzohr</u> (metrisch)
17.	Klappenvitien	Klappenvitien (Summe der Columnen 18-24)
18.	KV-MK-Ringverkalkung	KlappenVitium- <u>Mitral</u> klappe: Ringverkalkung
19.	KV-MKP	KlappenVitium- <u>Mitral</u> klappe: Prolaps
20.	KV-MS	KlappenVitium- <u>Mitral</u> klappe: Stenose
21.	KV-Strands-AK	KlappenVitium: Strands Aorten klappe
22.	KV-Strands-MK	KlappenVitium: Strands Mitral klappe
23.	KV-AK-Sklerose	KlappenVitium: Aorten klappe Sklerose
24.	KV-AS	KlappenVitium Aorten Stenose
25.	Herzklappen-Ersatz	Herzklappen: Ersatz
26.	Herzklappen-Vegetation	Herzklappen: Vegetation
27.	Herz-TU	Herz- Tu more
28.	Ver-der-Aorta	Veränderungen der Aorta (Summe der Columnen 29-31)
29.	VA-Plaques	Veränderungen der Aorta: Plaques
30.	VA-Thromben	Veränderungen der Aorta: Thromben
31.	VA-Aneurysma	Veränderungen der Aorta: Aneurysma
32.	Chiari	Chiari -Geflecht

3.2. Methodik der kardiovaskulären Diagnostik bei zerebralen Ischämien unter besonderer Beachtung der transösophagealen Echokardiographie

3.2.1 Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die transösophageale Echokardiographie (Sacco RL, Adams R, Albers G et al. (2006), Hoffmann R et al. (2004), Böhmeke T (2001), Qualitätsleitlinien in der Echokardiographie (1997)) erfolgte bei den hier betrachteten Patienten nach vorangegangener klinisch-neurologischer Examinierung, standardisierter Laboranalytik, EKG-Ableitung, transthorakaler Echokardiographie, Doppler-Duplexsonographie extrakranieller Gefäße und nach Schädel-Computer-Tomographie oder -MRT und EEG.

3.2.2. Benutzte Geräte zur transösophagealen Echokardiographie

Für die hier ausgewerteten transösophagealen echokardiographischen Untersuchungen wurden folgende drei gleichwertig leistungsfähige Ultraschallgeräte verwendet:

- „Toshiba SSA 140 A“ (Toshiba Medical System GmbH Deutschland)
- „HP Sonos 5500“ (Hewlett-Packard, Paolo Alto, Calif., USA)
- “Vingmed Vivid FiVe mit Vingmed Echopack Auswertungssystem” (Vingmed technology, General Electrics, USA)

Die geräteeigenen multiplanen 5 bis 7 MHz Schallköpfe wurden benutzt und eine Video-SVHS-Dokumentation erfolgte mit den gerätespezifischen Videorekordern.

3.2.3. Ablauf der transösophagealen Echokardiographie

Die Untersuchung der Patienten erfolgte nach Aufklärung und Einverständniserklärung im wachen nüchternen Zustand (vier bis sechsstündige Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz) grundsätzlich durch einen Arzt, der das Echoskop bediente und durch

eine Assistenz, welche die Einstellungen am Echokardiographen, die Dokumentationen sowie auf Anweisung Kontrastmittelinjektionen vornahm.

Eine Rachenanästhesie vor Beginn der Untersuchung wurde mit 1% Lidocain (Xylocain-Pumpspray, AstraZeneca GmbH) und mit auf der Latexschutzhülle des Echoskops aufgetragenem 2%-igem Lidocaingel (Instillagel, Farco-Pharma GmbH) durchgeführt. Intravenös wurde in den meisten Fällen begleitend mit 3 bis 5 mg Midazolam (Dormikum V, Hoffmann-La Roche AG) sediert. In seltenen Fällen einer vasovagalen Reaktion oder starker Salivation war die Gabe parasympathikolytischen Atropins notwendig. Eine Antibiotikaprophylaxe erfolgte nur situationsabhängig gezielt. Mit Beginn der Vorbereitungen und während der gesamten Untersuchungen wurde kontinuierlich EKG geschrieben, um mögliche mechanisch ausgelöste Herzrhythmusstörungen, welche zu einem Abbruch der Untersuchung zwingen, rechtzeitig zu erkennen. Die Pulsoxymetrie diente der Erkennung von Hypoxien. Die Patienten befanden sich bei Einführung des Echoskops in Linksseitenlage mit auf die Brust anteflektiertem Kopf. Bei fixierter Lateralbewegung wurde das Echoskop durch den Beißring entlang des schienenden Fingers des Untersuchers über den Zungenrücken vorgeschoben und im Hypopharynx zum Vermeiden einer *via falsa* in die Trachea leicht retroflektiert. Nach Erreichen des oberen Ösophagus sphincters wurden die Patienten zum Schlucken aufgefordert, um weitere Passagen des Gerätes zu erleichtern. Mit Darstellung des Herzens auf Höhe des mittleren Ösophagusdrittels begannen kontinuierliche Videoaufzeichnungen. Die Darstellungen des interatrialen Septums erfolgten im vertikalen sowie transversalen „Vierkammerblick“. Da beim offenen Foramen ovale eine ventilartige interatriale Kommunikation vorliegt, wurde bei jedem Patienten mittels Kontrastmittel und Farbdoppler nach einem Rechts-Links-Shunt unter Valsalva-Press-Versuch gefahndet. Nach peripheren ein- bis zweimaligen Bolusgaben von alpha-D(plus)-Galaktosemikropartikeln (Echovist 300, Schering Deutschland GmbH), einem nicht lungengängigen Ultraschallsignalverstärker, zeigten in positiven Fällen die von rechts nach links übertretenden Mikrobläschen das Vorliegen von Shunts an. Im Valsalvaversuch, bei dem es zum kurzzeitigen Anstieg des rechtsatrialen über den linksatrialen Druck nach Beendigung des Pressversuchs kam, wurden hierbei Kontrastmittelübertritte provoziert. Nach exakter Einstellung der Fossa ovalis ließen sich unter Verwendung des Farbdopplers mit und ohne Valsalvadruckversuch bei offenem Foramen ovale meist nur schmale Farbübertritte erfassen.

Nach erfolgter Untersuchung wurden die Patienten aufgefordert, bis zum Abklingen der Wirkung der Rachenanästhesie für etwa zwei Stunden Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz einzuhalten. In Einzelfällen wurde zur Antagonisierung der Midazolamwirkung 0,3 bis 0,5 mg Flumazenil (Anexate, Hoffmann-La Roche AG) appliziert.

3.3. Patienten

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die dokumentierten Ergebnisse der transösophagealen Echokardiographie hier betrachteter Patienten mit TIA oder Apoplex im Zeitraum vom 01.01.1995 bis zum 30.06.2001 ausgewertet, die **älter als 18 Jahre** waren. Die Indikationsstellung zur Durchführung einer TEE sowie die Erstellung der Diagnosen „TIA“ und „ischämischer zerebraler Insult“ erfolgte nach unauffälligen Befunden der vorausgegangenen Basisuntersuchungen durch Fachärzte der Klinik für Neurologie der Charité, Campus Mitte. Von der Auswertung wurden alle Patienten ausgeschlossen, welche initial Symptome oder Erkrankungen aufwiesen, die entweder **eigenständige und relevante Risikofaktoren** für zerebrale Durchblutungsstörungen darstellen oder welche der TEE nicht zugänglich sind:

- höhergradige Stenosen extra- und intrakranieller Gefäße
- zerebrale Blutungen
- Vorhofflimmern
- Migräne
- Epilepsie
- intrakranielle Tumoren
- akuter Myokardinfarkt innerhalb der letzten vier Wochen
- dilatative Kardiomyopathie (DCMP)
- bekannte Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 35%
- Linksventrikuläre Aneurysmen

In die Auswahl gingen dann insgesamt 740 Patienten ein, von denen 702 vollständige Datensätze für die vorliegende Auswertung aufwiesen.

3.4. Biostatistische Techniken zur Datenanalyse

Jeder erfasste Datensatz jedes Patienten (siehe Tabelle 1) enthielt unterschiedlich skalierte Daten. Fast alle Merkmale waren binär skaliert und nur einige wenige Items metrisch, also intervallskaliert, welche aber – außer dem Alter – zweistufig klassiert wurden. Zum Aufdecken wechselseitiger Abhängigkeitsverhältnisse zwischen den als gleichrangig anzusehenden Variablen, kam die **Clusteranalyse** (Backhaus, K et al. (1996); Bacher, J (1996)) in Betracht. Grundsätzlich dürfen die bei einer Clusteranalyse einbezogenen Variablen nicht unterschiedlich skaliert sein, weil die Berech-

nung des gewählten Distanz- beziehungsweise Proximitätsmaßes nicht skaleninvariant ist (Fahrmeir L, A Hamerle (1984)). Hierzu wurde die Folge der binären Befunde in stets gleicher Abfolge der Items als binärcodierter Zahlenstring zur Clusteranalyse benutzt. Im Ergebnis ergab sich die Sortierung in Befundmusterkohorten, wie sie sonst nur durch aufwendige Sortierungen erreichbar war.

Die **zwei-mal-zwei-Kontingenztafelbetrachtung** (Weber, E. (1982), Sachs, L (1992)) erfolgte bezüglich der alternativen Diagnoseklassen „TIA“ und „Apoplex“ als unabhängige X-Variable und der zugeordneten beobachteten Merkmale als abhängige Y-Variable (Schema 1). Die beiden wesentlichen Quotienten der diagnostischen Vierfeldertafel zur Charakterisierung eines Testverfahrens, nämlich die **Zuordnungswahrscheinlichkeiten** „von der Diagnose zum Symptom“ **Sensitivität** und **Spezifität** ergeben sich aus einer zeilenweisen Betrachtung. Die prävalenzabhängigen Quotienten einer spaltenweisen Betrachtung, das heißt die Rückschlußwahrscheinlichkeiten (prädiktive Werte) können nicht ermittelt werden (siehe hierzu Irrgang, B et al. (1986); Adam, N et al. (1986)). (Irrgang, B et al. (1986); Adam, N et al. (1986)):

Schema 1: Diagnostische Vierfeldertafel

		Befund-Merkmal Y		Zeilensummen	Summen
		0	1		
Diagnoseklassen-Merkmal X	0	a = n(0,0) RN	b = n(0,1) FP	a+b	n _{0...}
	1	c = n(1,0) FN	d = n(1,1) RP	c+d	n _{1...}
Spaltensummen		n _{...,0}	n _{...,1}	a+b+c+d	N

$$Sens = \frac{d}{d+c} = \frac{n_{1,1}}{n_{1,..}} \quad \text{[Richtig Positive unter allen Merkmal-X-Positiven]} \quad \{\text{Formel 1}\}$$

$$Spez = \frac{a}{a+b} = \frac{n_{0,0}}{n_{0,..}} \quad \text{[Richtig Negative unter allen Merkmal-X-Negativen]} \quad \{\text{Formel 2}\}$$

$$Präd.Wert_{0,0} = \frac{a}{a+c} = \frac{n_{0,0}}{n_{...,0}} \quad \text{[Richtig Negative unter allen Merkmal-Y-Negativen]} \quad \{\text{Formel 3}\}$$

$$Präd.Wert_{1,1} = \frac{d}{b+d} = \frac{n_{1,1}}{n_{...,1}} \quad \text{[Richtig Positive unter allen Merkmal-Y-Positiven]} \quad \{\text{Formel 4}\}$$

Als Effektivität bezeichnet man den prävalenzabhängigen Anteil der richtigen Aussagen der Vierfeldertafel:

$$\text{Effektivität}_{1,1|0,0} = \frac{a + d}{a + b + c + d} = \frac{n_{0,0} + n_{1,1}}{n} \quad [\text{Richtig Positive und Richtig Negative unter allen untersuchten mit positivem oder negativem Merkmal-X}] \quad \{\text{Formel 5}\}$$

Um eine Intensität der assoziativen Beziehungen festzustellen, wurde die **Korrelationsmatrix** als „obere Dreiecksmatrix“ der Korrelationskoeffizienten „jeden Merkmals mit jedem anderen Merkmal“ aus dem gesamten Datenpool berechnet. Zwischen binären Merkmalen, bei denen immer 0 das Fehlen und 1 das Auftreten eines Merkmals bedeutete, ergaben sich zwei-mal-zwei- also Vierfeldertafeln.

Die Korrelation binärer Merkmale ergab sich dabei aus dem Vierfelder-Korrelationskoeffizienten (Weber, E. (1982)):

$$r^2 = \frac{\chi^2}{n} = \frac{(n(n_{1,1} * n_{0,0} - n_{0,1} * n_{1,0})^2)}{n_{...1} * n_{...0} * n_{1...} * n_{0...}} \quad \{\text{Formel 6}\}$$

Die Korrelation einer binärskalierten mit einer intervallskalierten Variable berechnete sich mit dem punktbiserialen Korrelationskoeffizienten (Clauß.G, H. Ebner (1974)):

$$r_{p_bis} = (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \sqrt{\frac{pq}{s_{1,2}^2}} \quad \{\text{Formel 7}\}$$

Bei quantitativen Merkmalen wurden Produkt-Momenten- Korrelationskoeffizienten nach Bravais berechnet (Weber, E. (1982)):

$$r = \frac{\sum xy - \sum x \sum y}{n \sqrt{(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n})(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n})}} \quad \{\text{Formel 8}\}$$

Die Irrtumswahrscheinlichkeit Alpha(t,FG) für die Hypothese H0(r=0) ergibt sich nach Fisher (Clauß, G. und H. Ebner (1974), Weber, E. (1982), Sachs, L (1992)) aus:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad \text{mit} \quad f = n-2 \quad \{\text{Formel 9}\}$$

Die Allgemeine Kontingenztafel (Clauß, G. und H. Ebner (1974)) enthält in allen Feldern der m * k - Tafel beobachtete Häufigkeiten, welche einerseits 'Antworten' auf den zeilenweisen Faktor und andererseits auf den spaltenweise wirkenden korrespondierenden Faktor darstellen. Es wird geprüft, ob zwischen den Reaktionen auf die beiden Faktoren (Zeile/Spalte) ein überzufälliger Zusammenhang besteht. Die Nullhypothese H(0) besagt, daß kein Zusammenhang besteht. Der ChiQuadrat-Wert der Kontingenztafel ergibt sich mit dem Freiheitsgrad FG = (m-1) * (k-1):

$$\chi^2 = \text{Summe aller } \frac{(\text{Beobachteter Wert} - \text{Erwarteter Wert})^2}{\text{Erwarteter Wert}} \quad \{\text{Formel 10}\}$$

Hierbei sind

$$\text{Erwarteter Wert} = \frac{\text{Zeilensumme} \cdot \text{Spaltensumme}}{\text{Gesamtsumme}} \quad \{\text{Formel 10a}\}$$

Der Chi-Quadrat-Wert sagt nichts über die Gesetzmäßigkeit des Zusammenhanges aus; die Reihenfolge der Zeilen (oder Spalten) ist vertauschbar. Alpha% wird berechnet; es fällt mit steigendem Chi-Quadrat-Wert und Zusammenhang.

Alle Hypothesen der Unterschiede der Korrelationskoeffizienten von Null, die der Signifikanzen von Mittelwertsdifferenzen quantitativer Partialstichproben und die Relevanzen der Häufigkeitsdifferenzen wurden mit angepassten **t-Statistiken** und die Differenzen von Feldhäufigkeiten wurden mit t-Statistiken und **Chi-Quadrat-Statistiken** geprüft, wobei die Irrtumswahrscheinlichkeiten der Nullhypothese „Alpha“ direkt algorithmisch berechnet wurden (Abramowitz, M. and Stegun, I. A. (1974)).

Die Schätzung (trivial „Berechnung“) einzelner Parameter (wie z. B. μ und s) und die Berechnung der Prüfstatistiken zur Signifikanzprüfung – wie zum Beispiel von Häufigkeitsdifferenzen - erfolgte nach allgemein üblichen Algorithmen (Weber, E. (1982), Sachs, L (1992)). Außerhalb der programmtechnischen Potenzen der Standardsoftware „Statgraphics“ (Menugistics Inc. (1993)) und „MathCad“ (MathSoft Inc. (1996)) erforderlich werdende biostatistische Verfahren wurden mit „klassischer“ Programmiertechnik (Power Basic-Tool; Makro- beziehungsweise Formelhinterlegung im MS-Excel-Sheet) unter Bezug auf mathematisch-statistische Standardquellen (Abramowitz, M., Stegun, I.A. (1974); Clauß, G. und H. Ebner (1974); Sachs, L., (1992); Weber, E. (1982)) bearbeitet.

3.5. Werkzeuge der mathematisch-statistischen Dateninterpretation

Die frei wählbaren Abfragen der SQL-fähigen **Microsoft-Access®**-Datenbank wurden exportiert und zunächst mit der kommerziellen Tabellenkalkulationssoftware **Microsoft-Excel®** ausgewertet. Biostatistische Auswertungen erfolgten mit den statistischen Softwarepaketen **Statgraphics® Plus**, Version 6 (Menugistics Inc. (1993)), mit **Mathcad®**, Version 6 (MathSoft Inc. (1996)), mit der Tabellenstatistik WinStat, Version 3.5 (Kalmia Inc (1998)) und mit **SQLap-Programmen** zur biostatistischen Datenbankauswertung (Neymeyer, J. (2007)). Auswertetools für Datenbanken wurden mit PowerBasic for Windows (PBW) und Visual Basic (VB) programmiert.