

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor : Professor Dr. med. G.Ertl

**Differenzierung von frischen und alten  
linksventrikulären Thromben mittels  
Gewebedoppler- Echokardiographie**

Inaugural - Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius- Maximilians- Universität Würzburg

vorgelegt von

Philipp Gaudron

aus Würzburg (Bayern)

Würzburg, im November 2011

Referent: Prof. Dr. med. Frank Weidemann

Korreferent: Prof. Dr. med. Meinrad Beer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Mai 2012

Der Promovend ist Arzt

Für alle die ich liebe

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>- 1 -</b>
1.1	Thromben des linken Herzens .....	- 1 -
1.2	Problemstellungen der Thrombusdiagnostik .....	- 2 -
1.3	Aktuelle Therapie nach Thrombusdetektion .....	- 3 -
1.4	Fragestellung der Arbeit .....	- 4 -
<b>2.</b>	<b>Physikalische Grundlagen der Echokardiographie</b> .....	<b>- 5 -</b>
2.1	Ultraschallwellen .....	- 5 -
2.2	Ultraschallgeräte .....	- 6 -
2.3	Konventionelle Echokardiographie .....	- 8 -
2.3.1	M-Mode.....	- 8 -
2.3.2	B-Mode .....	- 8 -
2.4	Die Dopplertechnologie .....	- 9 -
2.4.1	Continuous- wave- Doppler.....	- 10 -
2.4.2	Pulsed-wave-Doppler.....	- 11 -
2.4.3	Farbdoppler.....	- 11 -
2.5	Gewebedoppler .....	- 12 -
2.5.1	Allgemeines .....	- 12 -
2.5.2	Geschwindigkeiten einer Region of Interest.....	- 13 -
2.5.3	Strain.....	- 14 -
2.5.4	Strain- Rate .....	- 16 -
<b>3.</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>- 19 -</b>
3.1	Studienpopulation.....	- 19 -
3.1.1	Klinische Untersuchungen in der Studienpopulation ....	- 20 -
3.2	Echokardiographie .....	- 20 -
3.2.1	Standardechokardiographie .....	- 20 -
3.2.2	Gewebedoppler.....	- 22 -
3.2.3	Kurvenverlauf.....	- 23 -
3.2.4	Auswertung .....	- 24 -
3.3	Magnetresonanztomographie.....	- 25 -
3.4	Berechnung der Steifigkeit .....	- 25 -

3.5	Statistik.....	- 28 -
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>- 29 -</b>
4.1	Auswertung des Gesamtkollektivs.....	- 29 -
4.1.1	Klinische Daten .....	- 29 -
4.2	Einteilung der Kohorte in Studienteile .....	- 31 -
4.3	Auswertung Studienteil I.....	- 31 -
4.3.1	Klinische Daten .....	- 33 -
4.3.2	Standardechokardiographie .....	- 35 -
4.3.3	Gewebedoppler.....	- 35 -
4.4	Auswertung Studienteil II.....	- 37 -
4.4.1	Klinische Daten .....	- 39 -
4.4.2	Standardechokardiographie .....	- 41 -
4.4.3	Gewebedoppler.....	- 41 -
4.5	Das Follow- Up.....	- 42 -
4.6	Die Steifheit eines Thrombus .....	- 43 -
4.7	Die Auflösung von Thromben.....	- 45 -
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>- 46 -</b>
5.1	Gesamtkollektiv .....	- 47 -
5.1.1	Standardechokardiographie .....	- 47 -
5.1.2	Gewebedoppler .....	- 47 -
5.1.3	Isovolumetrischer SR- Peak .....	- 48 -
5.1.4	Magnetresonanztomographie.....	- 48 -
5.2	Einordnung in die bisherige Literatur.....	- 49 -
5.3	Unterschiede zwischen frischen und alten Thromben .....	- 51 -
5.4	Bedeutung abgeleiteter Parameter.....	- 51 -
5.5	Die Auflösung von Thromben.....	- 52 -
5.6	Klinische Konsequenzen .....	- 53 -
5.7	Ausblicke für die Zukunft .....	- 54 -
5.8	Limitationen .....	- 54 -
5.9	Schlussfolgerungen.....	- 55 -
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>- 56 -</b>

<b>7.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>- 59 -</b>
	7.1 Abkürzungsverzeichnis .....	- 59 -
	7.2 Literaturangaben .....	- 61 -

**Danksagung**

**Lebenslauf**

# 1. Einleitung

## 1.1 Thromben des linken Herzens

Linksventrikuläre Thrombenbildung nach Myokardinfarkt stellt ein bedeutendes Embolisationsrisiko dar. Die Wahrscheinlichkeit der Thrombenbildung nach akutem Infarkt wird in der aktuellen Literatur auf ca. 30 % geschätzt.<sup>1,2</sup>

Mit einem Myokardinfarkt assoziierte Thromben lösen bei etwa 13 % der Patienten eine systemische Embolie aus.<sup>1,3-6</sup> Ein solches Ereignis findet meist in den ersten 4 Monaten<sup>7</sup> nach einem Myokardinfarkt statt, eine überdurchschnittliche Häufung findet man in den ersten 14 Tagen nach dem akuten Ereignis.<sup>4</sup>

Allgemein entstehen linksventrikuläre Thromben in signifikanter Häufigkeit bei regional betonter und/oder globaler Dysfunktion des linken Ventrikels nach fulminantem Myokardinfarkt, wobei der Funktionsverlust über der Infarktregion in dem, durch Ischämie bedingten, Verlust kontraktiles Gewebes begründet ist. Hierbei werden als Risikofaktoren für die Entwicklung eines linksventrikulären Thrombus die verminderte Kontraktilität, die Entstehung von Aneurysmen und die Bildung von fibrotischem, nicht kontraktiles Narbengewebe im Bereich des infarzierten Areals angesehen.<sup>1</sup>

Nach der Akutphase des Infarktgeschehens bestehen diese Risikofaktoren fort und prädisponieren für die Bildung eines linksventrikulären Thrombus.

Nach Formierung können Thromben dieser Genese zumeist im Apexbereich des linken Ventrikels diagnostiziert werden<sup>8</sup>. Die Entwicklung von Thromben in diesem Bereich liegt hauptsächlich an der häufigen Bildung von Aneurysmen der Vorderwand und die dadurch bedingten Flussveränderungen des Blutes in diesen Bereichen<sup>8</sup>. Die systemische Embolisation eines linksventrikulären Thrombus wird durch einen ausgedehnten transmuralen Infarkt begünstigt.

Weitere pathogenetische Faktoren bzw. Krankheiten mit begleitender Entwicklung linksventrikulärer Thromben sind die dilatative Kardiomyopathie (1,5%), Myokarditiden (vereinzelt) und Klappenerkrankungen (vereinzelt)<sup>4,9,10</sup>

Weit Verbreitet zur Detektion eines intrakavitären Thrombus ist die Standard 2D-Echokardiographie, sowohl mittels transthorakaler als auch transoesophagealer Bildgebung<sup>8</sup>. Die höchste Wertigkeit in der Diagnostik eines intrakavitären Thrombus wird momentan der Magnetresonanztomographie (MRT) zugeschrieben.<sup>1,11,12</sup> Es konnte gezeigt werden, dass die kardiale MRT, in der Detektion von linksventrikulären Thromben, sowohl dem transthorakalen wie auch dem transoesophagealen Echo überlegen ist.<sup>1,11,12</sup>

Allerdings wird die transthorakale Echokardiographie auf Grund ihrer einfacheren Verfügbarkeit häufiger zur Detektion von Thromben nach Myokardinfarkt verwendet. Die Sensitivität für Thromben im transthorakalen Echo liegt bei 40- 50% und die Spezifität bei 80-95%.<sup>13</sup>

Unabhängig von der diagnostischen Methode gilt:

Erfolgt im klinischen Alltag die Detektion eines intrakavitären Thrombus (unbestimmten Alters), so resultiert daraus eine systemische Vollantikoagulation des betroffenen Patienten unter regelmäßigen Verlaufskontrollen, die sich nach aktuellen Guidelines der AHA aus dem Jahr 2006, über einen Zeitraum von 3 Monaten bis zu einem Jahr erstrecken kann.<sup>14-17</sup>

## **1.2 Problemstellungen der Thrombusdiagnostik**

Sowohl die als Goldstandard etablierte kardiale MRT als auch sämtliche Untersuchungsmethoden der Standard-Echokardiographie dienen aktuell allein der Detektion, Lokalisation und Größenbeschreibung von Thromben.

Neben der nicht universellen Verfügbarkeit einer MRT, und abgesehen von den hohen Kosten einer MRT-Untersuchung, zeigt sich sowohl in der Echokardiographie, als auch in der MRT ein weiteres, viel wichtigeres Problem: Eine strukturelle Klassifikation und darüber hinaus eine sichere Altersbestimmung von Thromben sind bisher nicht durchführbar. Somit kann auch eine differenzierte Einordnung des Patienten bezüglich des Risikos einer systemischen Embolisation des kardialen Thrombus nicht erreicht werden.

In Konsequenz dessen wird prinzipiell nach der Detektion eines Thrombus die systemische Vollantikoagulation nach den in Kapitel 1.1 empfohlenen Guidelines durchgeführt.

Diese stellt eine deutliche Belastung und auch Einschränkung im Alltag eines Patienten dar. Sturzrisiken müssen minimiert werden, was teilweise auch bauliche Veränderungen im persönlichen Umfeld des Patienten nach sich zieht. Ferner sollten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten des Patienten ausgeschlossen werden und das Risiko der hohen allgemeinen wie speziellen Blutungswahrscheinlichkeit (gastrointestinal, cerebral) gegen das Embolisationsrisiko abgewogen werden.

### **1.3 Aktuelle Therapie nach Thrombusdetektion**

Aktuell gängiges therapeutisches Vorgehen ist eine vorübergehende Vollheparinisierung des Patienten über 24 Stunden und die parallele Einleitung einer systemischen Antikoagulation mittels Phenprocoumon.<sup>14</sup>

Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin beruht darauf, dass es an das im Blut zirkulierende Antithrombin III, ein Enzym, das aktivierte Gerinnungsfaktoren wie Thrombin hemmt, bindet. Heparin katalysiert die hemmende Wirkung des Antithrombin III auf Thrombin, was eine massive Beschleunigung dieses Vorgangs bedeutet.

Phenprocoumon entfaltet seine Wirkung über dessen Strukturähnlichkeit mit Vitamin K. Im Sinne eines kompetitiven Hemmmechanismus verhindern es die Modifikation von Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren im System der plasmatischen Gerinnung.

## 1.4 Fragestellung der Arbeit

In dieser Arbeit soll untersucht werden in wie weit die aktuelle Diagnostik von linksventrikulären Thromben, mittels kardialer MRT und Standard Echokardiographie (transthorakal und transoesophageal), als alleinige Parameter für die weitreichende therapeutische Konsequenz einer Vollantikoagulation ausreichend ist.

Welchen Beitrag können hierzu neueste, auf dem Gewebedopplerprinzip basierende, Techniken wie das Strain- Rate Imaging, entwickelt 1998 in Norwegen zur Beurteilung der Deformation von Objekten, leisten und ist es mit Hilfe dieses Verfahrens möglich eine Risikoklassifikation, für eine systemische Embolisation von Thromben durchzuführen.

Diese Studie versucht einen Transfer dieser Methode, zur Anwendung an Gewebe im Herzen, welches keine eigene Kontraktionsfähigkeit besitzt. Im speziellen sollen linksventrikuläre Thromben betrachtet und analysiert werden. Es soll erschlossen werden, ob mit Hilfe der Technik des Strain- Rate- Imaging eine bessere Beurteilung von Thromben möglich ist und ob sich mit Hilfe dieser erweiterten, nicht invasiven, Diagnostik eine individuelle, therapeutische Konsequenz für Patienten mit unterschiedlichem, linksventrikulärem Thrombus ergibt.

## 2. Physikalische Grundlagen der Echokardiographie

### 2.1 Ultraschallwellen

Ultraschallwellen sind physikalisch beschreibbar mit Hilfe von:

- Frequenz, gemessen in Herz (1/s)
- Wellenlänge (m)
- Amplitude (dB)
- Ausbreitungsgeschwindigkeit (m/s)<sup>18</sup>

Die Beziehung dieser Parameter lautet:

$$c = f \times \lambda$$

$c$  = Geschwindigkeit

$f$  = Frequenz

$\lambda$  = Wellenlänge

Ultraschallwellen liegen in einem Frequenzspektrum von über 20 kHz bis hin zu einem GHz. Sie sind damit charakteristischer Weise für das menschliche Gehör nicht wahrnehmbar.<sup>19-21</sup> Ultraschallwellen sind der physikalischen Definition nach Longitudinalwellen. Sie schwingen, ohne Ablenkung, immer in Ausbreitungsrichtung.<sup>22</sup> Von Bedeutung für die Schallausbreitung in einem Material ist die jeweilige Beschaffenheit, also der Widerstand, welcher der Ausbreitung von Wellen entgegenwirkt.<sup>20</sup> Diese für jedes Medium spezifische Beschaffenheit wird als akustische Impedanz bezeichnet. Zum besseren Verständnis der Impedanz eines Mediums kann man sich eines Hilfskonstrukts bedienen. Man stelle sich die Impedanz als Dichte (und Komprimierbarkeit) eines Mediums vor. Tritt nun der Schall in ein

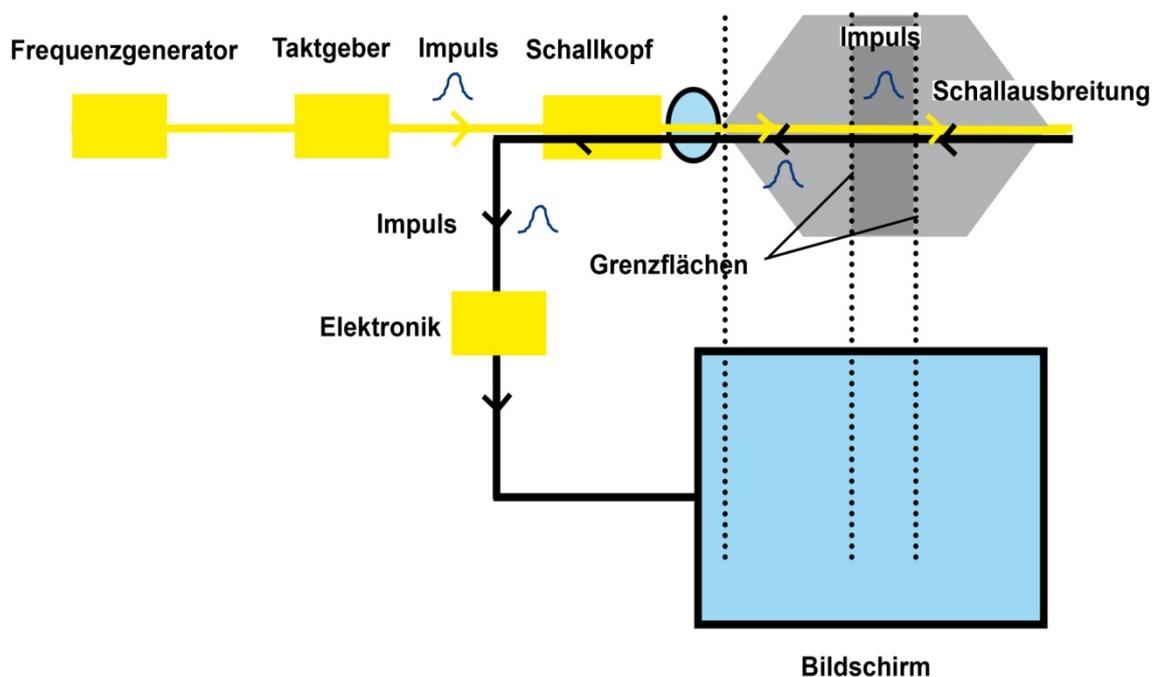
Medium ein, so werden in Ausbreitungsrichtung Moleküle des Mediums verschoben und zwar dahingehend, dass Orte höherer und Orte geringerer Dichte entstehen. Dies erfolgt periodisch, was eine sinuswellenförmige Ausbreitung zur Konsequenz hat.<sup>23</sup> Umso höher nun also die Dichte, desto geringer die Komprimierbarkeit des zu durchlaufende Mediums. Es geht mehr Energie durch die Teilchenverschiebung verloren und der Schall kann proportional weniger tief das Medium durchdringen oder wird bei zwei Grenzflächen mit großem Impedanzunterschied sogar reflektiert.

Interaktionen des Schalls mit dem Medium zeigen sich in Reflexion, Streuung, Ablenkung und Abschwächung. Die Reflexion liefert die Basis der Ultraschallbildgebung. Ultraschallwellen werden bei senkrechtem Auftreffen (Eintrittswinkel = Austrittswinkel) auf Gewebegrenzen reflektiert. Der Grad der Reflexion lässt auf eine relative Veränderung der akustischen Impedanz zweier Gewebearten schließen. Die Streuung verursacht eine Verteilung der Energie des Schalls in alle Richtungen. Sie tritt vor allem bei kleinen Objekten auf. (Beispiel: Blutzellen). Die Energie die zum Empfänger des Schallkopfes zurückkehrt ist wesentlich geringer als im Falle einer Reflexion. Durch Ablenkung aus ihrer geraden Richtung können Ultraschallwellen refraktiert, also gebrochen, werden. Dies kann man sich zur Verbesserung der Bildqualität zu Nutze machen.<sup>18</sup> Abschwächung des Ultraschallstrahls ist im Prinzip die Konsequenz der zuvor, bezüglich des Eindringens in ein Medium, beschriebenen Vorgänge und einer Umwandlung der Energie des Ultraschalls im Körper in Wärme. Sie ist abhängig von der Laufzeit der Schallwelle, dem Einfallswinkel und der Frequenz. Je höher die Ultraschallfrequenz desto höher die Abschwächung<sup>18,22,24</sup>

## **2.2 Ultraschallgeräte**

Die Technik in Ultraschallgeräten bedient sich piezoelektrischer Kristalle sowohl zur Erzeugung von Ultraschallwellen, als auch zur Detektion reflektierter Wellen. <sup>25</sup>Durch das Anlegen elektrischen Stroms werden die Piezoelemente

zum Schwingen angeregt und erzeugen auf diese Weise Ultraschallwellen.<sup>26</sup> Umgekehrt werden durch eine retrograd eintreffende Ultraschallwelle die piezoelektrischen Elemente ebenfalls in Schwingung versetzt. Somit können die Wellen über eine Änderung des Stromflusses detektiert werden.<sup>22</sup> Die generierten Schallwellen breiten sich in dem mit dem Ultraschallkopf in Verbindung gebrachten Körper eines Patienten mit einer Geschwindigkeit von 1540 m/s aus.<sup>27</sup> Das detektierende Piezoelement ermittelt Amplitude und Laufzeit der eingehenden Ultraschallwelle. Abhängig von der Amplitude werden die einzelnen Impulse als Graustufen dargestellt. Ein Ultraschallbild spiegelt also die Impedanzveränderungen an Grenzflächen zwischen zwei Medien wider (Abb. 2.1) Für die Echokardiographie bedient man sich üblicherweise eines Frequenzspektrums von 1 bis 40 MHz. Dabei korreliert eine hohe Frequenz mit guter räumlicher Auflösung, bei eher geringer Eindringtiefe und umgekehrt.<sup>28,29</sup>



**Abb. 2.1 Darstellung der Konstruktion eines Ultraschallgerätes**

Der Frequenzgenerator erzeugt einen elektrischen Impuls, der im Schallkopf durch den piezoelektrischen Effekt in einen Schallimpuls umgesetzt und ausgesendet wird. Ein zurücklaufendes Echo wird vom Schallkopf in einen elektrischen Impuls umgewandelt und kann auf verschiedene Art dem Untersucher zu Verfügung gestellt werden. Wiedergabemöglichkeiten sind beispielsweise auf einem Monitor oder als Tonsequenzen.

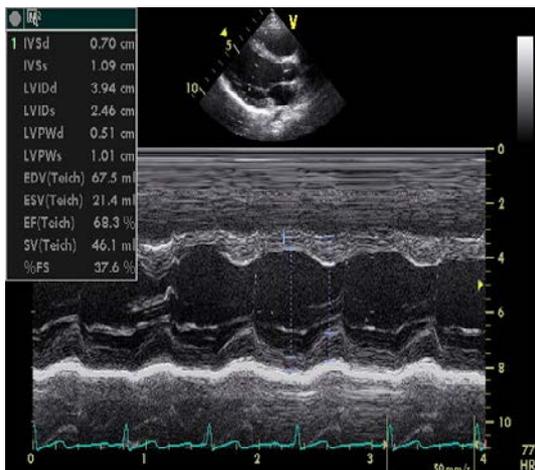
## 2.3 Konventionelle Echokardiographie

### 2.3.1 M-Mode

Die Erfassung des Gewebes und dessen Bewegung erfolgt entlang eines linearen dünnen Strahls.<sup>30</sup> Das heißt, dass der M-Mode eine ein-dimensionale Abbildung der Amplitude (y-Achse), aufgetragen gegen die Zeit (x-Achse) darstellt.<sup>28,31</sup> Die Amplitudenhöhe wird in Grautöne umgerechnet.

Ein parallel aufgezeichnetes Elektrokardiogramm dient als zeitlicher Orientierungsmaßstab. Der M-Mode besitzt auf Grund seiner hohen Impulsfrequenz (1000- 5000/s) eine sehr hohe zeitliche Auflösung.

Bewegungen der zu untersuchenden Strukturen haben Unterschiede in den einzelnen Echoimpulsen zur Folge, somit können Bewegungen von Organen eindimensional dargestellt werden (Abb. 2.2).<sup>27,28</sup>



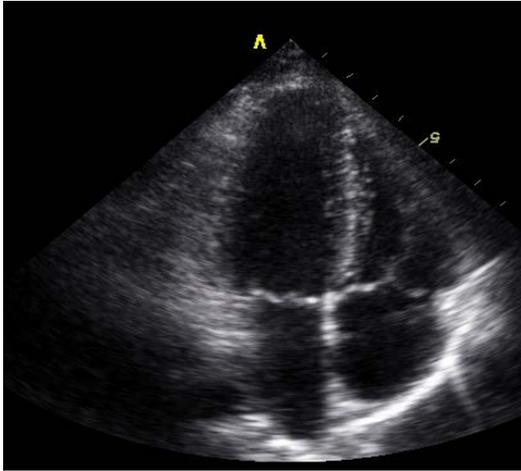
**Abb. 2.2 M-Mode**

Beim M- Modeverfahren wird ein Strahl mit hoher Impulswiederholungsfrequenz (1000–5000/s) eingesetzt. Die Amplitude des Signals wird auf der vertikalen Achse dargestellt; die horizontale Achse stellt die Zeitachse dar. Es werden Bewegungen von Organen dargestellt

### 2.3.2 B-Mode

Dieses Verfahren wird auch 2-D Verfahren oder Schnittbildverfahren genannt. Hierbei werden, je nach eingesetztem Schallkopf, in einem bestimmten Winkelbereich (Sektor) eine Vielzahl von Einzelstrahlen ausgesandt und detektiert. Durch die eingehenden Impulse und nach der Umwandlung in Graupunkte entsteht ein zweidimensionales Schnittbild des Herzens.<sup>22,28</sup>

Die konventionelle Echokardiographie bildet demnach durch Amplitudenmessungen und dazu korrespondierenden Grauwerten bewegte und unbewegte Objekte ab. (Abb. 2.3)



**Abb. 2.3 B-Mode**

Der B- Mode zeigt mittels umwandlung der Echointensität in Grauwerte und Helligkeit die Information der Amplituden der Echowellen. Ein 2- dimensionales Bild entsteht durch Kombination der Einzelstrahlen. Bewegte und unbewegte Bilder können abgebildet werden.

## 2.4 Die Dopplertechnologie

Das Prinzip der Dopplertechnologie ist vergleichbar mit dem allseits bekannten akustischen Phänomen des sich nähernden und entfernenden Hubschraubers. Ändert sich der Abstand des angeschallten Objekts vom Schallkopf (respektive der Schall aussendende Hubschrauber vom Zuhörer), so unterscheiden sich die Frequenzen der ausgesandten und der reflektierten Schallwelle.

Bewegt sich das Objekt auf den Schallkopf zu, so muss die Welle einen kürzeren Weg zurücklegen, und dies führt zu einer Erhöhung der Frequenz. Eine Entfernung des Objekts vom Schallkopf führt zu einer Frequenzerniedrigung.<sup>28</sup>

Mathematisch wird dieses Phänomen des "Phasenshifts" in der Gleichung des Dopplerverfahrens ausgedrückt (hier anhand des Blutflusses)<sup>28,32</sup>:

$$f_x = f_0 * \frac{2 * v * \cos \alpha}{c}$$

$f_x$  = Frequenzänderung (Doppler- Shift)

$f_0$  = Ausgesandte Frequenz (Schallkopffrequenz)

$v$  = Blutströmungsgeschwindigkeit

$\alpha$  = Winkel zwischen Schallstrahl und Blutfluss (Anschallwinkel)

$C$  = Schallgeschwindigkeit im Gewebe

Da sowohl die Sendefrequenz eines Ultraschallkopfes ( $f_0$ ) konstant, als auch die Schallgeschwindigkeit ( $c$ ) im Körper mit 1540 m/s relativ konstant ist, gilt vereinfacht:

$$f_x = 2 * v * \cos \alpha$$

Daher kann man unter Berücksichtigung des Winkels bei bekanntem Doppler- Shift auf die Geschwindigkeit des jeweiligen Objekts schließen.

Nach der Analyse der Frequenzen können die Geschwindigkeiten in Grautöne, mittels Farbkodierung oder auch akustisch dargestellt werden.<sup>27</sup>

Continuous -wave-Doppler, Pulsed -wave-Doppler und Farbdoppler bilden die drei Möglichkeiten der Messung von Geschwindigkeit mittels Ultraschall.

#### 2.4.1 Continuous- wave- Doppler

Ein piezoelektrischer Kristall sendet und ein weiterer empfängt gleichzeitig und kontinuierlich die Ultraschallwellen<sup>22,28</sup>. Die Geschwindigkeiten werden in Bezug zur Zeit gesetzt. Sich auf den Schallkopf zu bewegende Schallwellen werden oberhalb und sich entfernende unterhalb der Nulllinie aufgetragen. Die Geschwindigkeit und die Richtung lassen sich anhand der ankommenden Wellen sehr gut bestimmen - über die Entstehungstiefe des detektierten

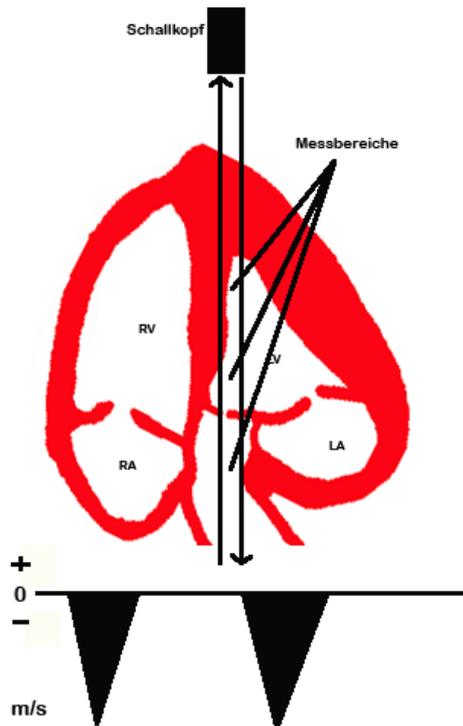
Signals kann jedoch keine Aussage getroffen werden, da alle Signale entlang eines virtuellen linearen dünnen Strahls detektiert werden (Abb. 2.4).<sup>22</sup>

#### 2.4.2 Pulsed-wave-Doppler

Der Pulsed-wave-Doppler (PW-Doppler) ist im Gegensatz zum CW-Doppler für die Tiefenlokalisierung des detektierten Signals sehr gut geeignet. Bei diesem Verfahren werden einzelne, gepulste Ultraschallwellen geringer Dauer, unter Berücksichtigung ihrer Laufzeit zurück zum Schallkopf, analysiert. Für das Senden und Empfangen der Wellen wird eine einzige piezoelektrische Einheit verwendet.<sup>22,28</sup> Es werden wie beim CW-Doppler ebenfalls Maximalwerte gemessen, jedoch bezogen auf einen stark eingeschränkten Bereich. So werden zum Beispiel nur Gewebewebungen in diesem Fokus für die Messungen berücksichtigt. Für die Höhe der axialen Auflösung ist die Bandbreite der gesendeten Welle ausschlaggebend. Je geringer die Impulsdauer desto höher ist die Bandbreite, weshalb für gewöhnlich Impulse von 2-3 Wellenzügen verwendet werden. (Abb. 2.5)<sup>18</sup>

#### 2.4.3 Farbdoppler

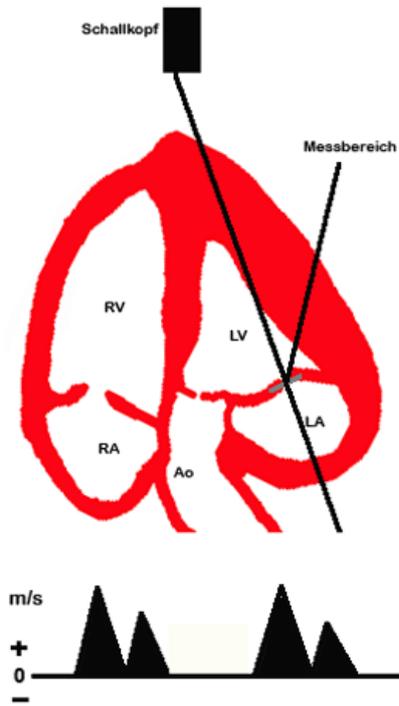
Dieses Verfahren bildet keine Maximalgeschwindigkeiten ab, sondern liefert über das Analyseverfahren der Autokorrelation nur gemittelte Geschwindigkeiten. Dabei wird die entsprechende Geschwindigkeit dem Graustufenbild überlagert. Die Phasenverschiebung von 3 bis 7 nacheinander eintreffenden Signalen wird gemittelt und so eine Geschwindigkeit berechnet.<sup>23</sup> Der farbkodierte Doppler kann sowohl in einer flächenhaften PW-Analyse als auch im Color-M-Mode dargestellt werden. Flüsse/Bewegungen auf den Schallkopf zu werden rot, vom Schallkopf weg blau dargestellt. Turbulenzen bedeuten ein breites Farbspektrum, meist durch grüne Farbe dargestellt.<sup>30</sup>



**Abb. 2.4**

**Schema einer CW-Dopplermessung an der Aorta**

Der Continuous- Wave- Doppler sendet und empfängt kontinuierlich Ultraschallwellen. Die Geschwindigkeiten werden in Bezug zu Zeit gesetzt. Die Geschwindigkeit und die Richtung lassen sich mit diesem Verfahren anhand der ankommenden Wellen sehr gut bestimmen.



**Abb. 2.5**

**Schema der PW-Dopplermessung an der Mitralklappe**

Der Pulsed- wave- Doppler ist sehr gut für die Tiefenlokalisierung geeignet. Einzelne gepulste Ultraschallwellen geringer Dauer, werden unter Berücksichtigung ihrer Laufzeit zurück zum Schallkopf, analysiert. Ein stark fokussierter Bereich kann gemessen werden

## 2.5 Gewebedoppler

### 2.5.1 Allgemeines

Zur Gewebedoppler-Analyse wird ein anderer Filter als bei der Standarddopplerechokardiographie verwendet, um Signale mit hohen Amplituden und niedrigen Geschwindigkeiten erfassen zu können. Objekte mit hoher Geschwindigkeit, aber geringer Reflexion (insbesondere Blutbestandteile) werden herausgefiltert. Das Myokard ist im Gegensatz zu Blut wesentlich stärker reflektierend, langsamer in der Bewegung und zeigt eine höhere Amplitude.<sup>33</sup> Zeitabläufe für Bewegung und Kontraktion

in der Wand können sichtbar gemacht werden. Die Verwendung eines solchen Filters verhindert jedoch nicht die Darstellung von Thromben oder eines sehr langsamen Blutflusses im Ventrikel.<sup>34</sup> Der Farbgewebedoppler ermöglicht sowohl eine hohe zeitliche, als auch räumliche Auflösung. Es kann eine Darstellung im M-Mode als auch im zweidimensionalen Ultraschallbild erfolgen. Zudem kann man, im Gegensatz zu konventionell ermittelten Daten, eine Analyse von Segmenten an jedem beliebigen Ort des Myokards auch nach der Erhebung der Daten vornehmen. Hierfür dienen sowohl die Echogeräte als auch Softwarebasierte Programme auf einer normalen Workstation.<sup>27</sup>

Wichtig für die Verwertbarkeit der Daten ist, dass die Parameter der Gewebedoppler- Echokardiographie immer parallel zum Schallstrahl gemessen werden. Demzufolge werden radiale Messungen von parasternal und longitudinale Messungen von apikal vorgenommen.<sup>27</sup>

In diesem Punkt liegt jedoch die Limitation des Verfahrens, die extreme Winkelabhängigkeit. Der Gewebedoppler kann unter anderem verwendet werden um globale oder regionale Myokardfunktion zu vermessen oder zur Differenzierung von Strukturen im Herzen.<sup>4,9</sup>

### 2.5.2 Geschwindigkeit in einer Region of Interest

In einer so genannten Region of Interest (ROI) wird die Geschwindigkeit, mit der sich das Myokard oder in dieser Studie ein Thrombus bewegt und verformt, gemessen. Dies beinhaltet jedoch einige Nachteile.

Es lässt sich nur eine bedingte Aussage über die Eigenbewegung des Myokards respektive des Thrombus treffen, da unter anderem die Atemverschieblichkeit und die Fixierung an benachbarten Strukturen die Gesamtbewegung des Herzens beeinflussen (so genannte tethering effects).<sup>35</sup>

Auch eine verdrehte Herzachse oder ein falscher Anschallwinkel können zu irrtümlichen Ergebnissen führen.<sup>36</sup> Die Unterscheidung zwischen Bewegung und regionaler Deformation ist daher von entscheidender Bedeutung. Zwei dieser Parameter, die regionale Deformation messen, heißen Strain und Strain- Rate.<sup>35,37,38</sup>

Das Strain und Strain- Rate- Verfahren ist ein 1998 in Trondheim, Norwegen entwickeltes Verfahren zur Beurteilung der Deformation eines Objektes pro Zeiteinheit.

Diese Methode wurde in Kooperation von norwegischen Ingenieuren und Medizinern entwickelt und dementsprechend zuerst mit Hilfe eines mechanischen Modells erprobt und dann im klinischen Alltag mit den Methoden der Standardchokardiographie, Angiographie und Magnetresonanztomographie verglichen. Die genannten klinischen Validierungen fanden in Oslo statt.<sup>38</sup> Das Verfahren konnte bis heute als zuverlässiges diagnostisches Untersuchungsinstrument zur Beurteilung und Quantifizierung der Myokardfunktion etabliert werden.<sup>35,37,39</sup>

### 2.5.3 Strain

Verformt sich ein Objekt und setzt man die resultierende Endlänge ins Verhältnis zu seiner Ausgangsgröße, so erhält man den so genannten Strain. Mathematisch kann diese Verformung folgendermaßen beschrieben werden<sup>40</sup>:

$$\varepsilon = \frac{L_x - L_1}{L_1} = \frac{\Delta L}{L_1}$$

$L_x$  = Länge am Ende der Verformung

$L_1$  = Ausgangslänge

$\varepsilon$  = Strain

Der Strain ist eine dimensionslose Größe, die in Prozent angegeben wird. Ein positiver Strain bezeichnet dabei eine Verlängerung in eine bestimmte Richtung, ein negativer Strain eine Verkürzung um einen gewissen Prozentsatz.<sup>38</sup> Da sich das Myokard in alle Richtungen verkürzen und ausdehnen kann, wird jeweils nur eine Richtung

betrachtet und als Strain beschrieben. Es gibt hauptsächlich zwei Messmethoden um den Strain zu erfassen:

Den Lagrangian Strain und den Natural Strain. Die oben gegebene Definition entspricht dem Lagrangian Strain, das heißt der Strain wird abhängig von einer gewissen Ausgangslage gemessen. Der Natural Strain ist folgendermaßen definiert<sup>40</sup>:

$$\varepsilon_N = \int_{t_0}^t SR dt$$

$\varepsilon_N$  = Natural Strain  
t = Zeitpunkt bei Messung  
t<sub>0</sub> = Referenzzeitpunkt  
SR = Strain- Rate (Erklärung siehe unten)  
dt = unendlich kleines Zeitintervall

Beim Natural Strain ist die Referenzlänge nicht konstant gleich lang, da er alle unendlich kleinen Deformationen zu unendlich kleinen Zeitpunkten addiert. Die Unabhängigkeit von der Ausgangsgröße bedingt seine häufigere Anwendung im Gegensatz zum Lagrangian Strain im Gewebedoppler. Beide stehen jedoch in einem nicht-linearen Verhältnis zueinander und können ineinander umgerechnet werden. Erst bei höheren Verformungsgraden ergeben sie signifikante Unterschiede. Es werden radiale (senkrecht zum Epikard), longitudinale (tangential zum Epikard, senkrecht auf der radialen Achse und in Richtung Herzbasis zeigend) und circumferentielle Deformationen (zur longitudinalen und radialen Achse senkrecht) unterschieden.<sup>40</sup>

#### 2.5.4 Strain- Rate

Die Strain- Rate (SR) ist eine Geschwindigkeit und wird in  $s^{-1}$  angegeben. Sie bezeichnet die Verformung pro Zeiteinheit. Sie ist also die erste Ableitung des Strains. Somit folgt für die mathematische "Durchschnitts" Strain- Rate<sup>40</sup>:

$$SR = \frac{\Delta\varepsilon}{dt}$$

SR = Strain- Rate

$\Delta\varepsilon$  = Strain Differenz

$dt$  = Zeitdifferenz

Eine Wandverdickung ergibt in radialer Richtung eine positive Strain- Rate, eine Wandverdünnung eine negative. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen der Kontraktionsfähigkeit des Herzens und der Strain- Rate besteht.<sup>41,42</sup> Hierbei scheint die Strain- Rate weniger von der Herzfrequenz abhängig zu sein als der Strain.<sup>42</sup> Die Anschallpositionen und einen typischen Kurvenverlauf der Strain Rate und des Strains, aufgetragen gegen die Zeit in longitudinaler und radialer Richtung, zeigen die Abbildungen 2.6 - 2.8.



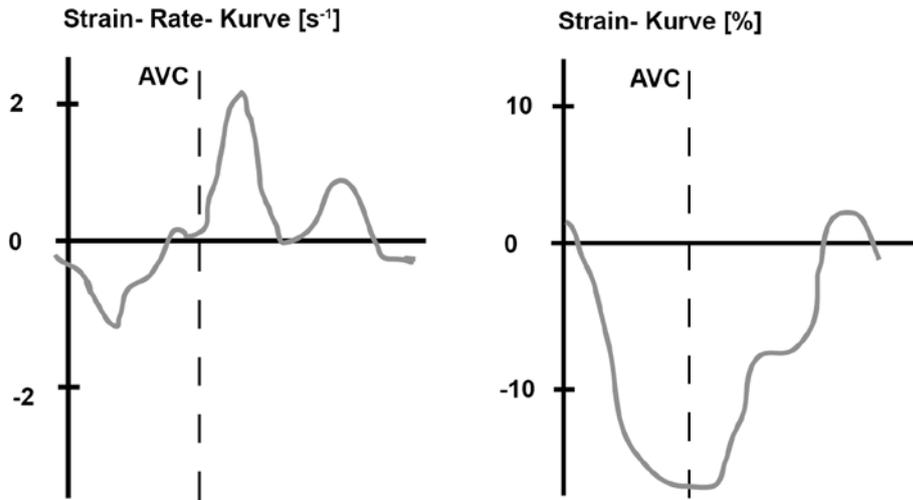
**Abb. 2.6a Anschallposition**

Gezeigt ist ein Schnittbild des linken Ventrikels von apikal analog bei Aufsetzens des Schallkopfs im Bereich des Herzspitzenstoßes (5. ICR zwischen Medioklavicular- und vorderer Axillarlinie) wie es für den 2-,3-,4- und 5 Kammerblick erforderlich ist. Auf der linken Seite ist das Septum, auf der rechten Seite die freie laterale Wand zu sehen. Die Region of Interest (ROI) für Strain und Strain Rate Messungen liegt hier septal kann aber auch lateral liegen



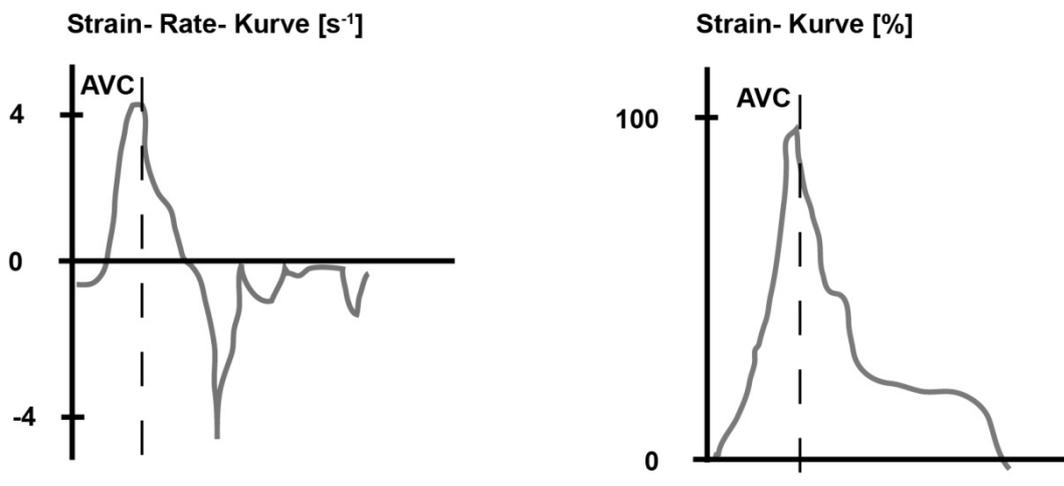
**Abb. 2.6b Anschallposition**

Schnittbild einer parasternalen langen Achse auf Höhe des 3. Interkostalraum links parasternal. Man erkennt im oberen Bereich das Septum, welches linken und rechten Ventrikel trennt, sowie im unteren Bildbereich die Hinterwand des linken Ventrikels mit eingezeichneter Region of Interest (ROI) für die Strain und Strain Rate Messungen.



**Abb. 2.7 Strain- Rate und Strain Kurven longitudinal**

Strain und Strain- Rate Kurven gemessen longitudinal über einen Herzzyklus aus einem lateralen Segment des linken Ventrikels einer herzgesunden Person. Die Anschallposition entspricht der Abb. 2.5. Auf der x-Achse ist die Zeit aufgetragen, auf der Y-Achse Strain oder Strain- Rate. Die Bezeichnung AVC entspricht dem Aortenklappenschluss. In der Strain- Rate Darstellung erkennt man eine negative systolische Verkürzungsgeschwindigkeit und zwei Diastolische Gipfel. In der Strain Kurve stellt sich die Deformation als prozentuale Verkürzung dar.



**Abb. 2.8 Strain- Rate und Strain Kurven radial**

Der normale Verlauf von Strain- Rate und Strain Kurve in radialer Richtung aufgezeichnet über einen Herzzyklus, graphisch vereinfacht dargestellt und aufbereitet. Die Anschallposition entspricht der in Abb 2.6b.

Die x-Achse entspricht der Zeit, die Y-Achse dem Strain oder Strain- Rate. Die Bezeichnung AVC entspricht dem Aortenklappenschluss. Man erkennt in der Strain- Rate Kurve eine systolisch positive Deformationsgeschwindigkeit und diastolisch zwei negative Geschwindigkeitsgipfel. In der Strain Kurve zeigt sich systolisch eine Verdickung des Myokards um ca.100% mit anschließender diastolischer Verkürzung auf den Ausgangswert.

### **3. Methoden**

#### **3.1 Studienpopulation**

Insgesamt wurden 52 Patienten (Alter  $66 \pm 13$  Jahre, Altersrange 41-87 Jahre) mit linksventrikulären Thromben nach Myokardinfarkt in die Studie eingeschlossen. Die Thromben wurden alle bei routinemäßig durchgeführten echokardiographischen Untersuchung detektiert. Die Patienten wurden in der echokardiographischen Ambulanz der Universitätsklinik Würzburg untersucht. In der Kohorte befanden sich 9 Frauen und 43 Männer. Nach Einschluss in die Studie wurden im Rahmen der Baselineuntersuchung eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung, sowie eine echokardiographische Standarduntersuchung durchgeführt. Weiterhin erfolgte eine auf dem Gewebedoppler- Prinzip basierende Untersuchung, um die Strain und Strain- Rate bestimmen zu können.

Die Studie umfasste einen 1. Studienteil mit 20 Patienten und einen 2. Studienteil in den 32 Patienten eingeschlossen wurden.

Im 1. Studienteil wurden Patienten integriert bei denen das Alter des linksventrikulären intrakavitären Thrombus bekannt war. Die Thromben dieser Patienten wurden als frisch klassifiziert, wenn unmittelbar nach Katheter Intervention bei Myokardinfarkt kein Thrombus nachweisbar war und im Kontrollecho vor Entlassung dann erstmals ein Thrombus im linken Ventrikel detektiert werden konnte. Bei den übrigen Patienten wurden Thromben als alt klassifiziert wenn die Erstdiagnose des linksventrikulären Thrombus vor mindestens 3 Monaten erfolgte und selbiger in gleicher Lokalisation nachweisbar war. Demzufolge handelt es sich bei diesem Teil der Studie um eine retrospektive Analyse.

Die 32 Patienten im 2. Studienteil waren allesamt konsekutive Patienten bei denen im Rahmen eines Klinikaufenthalts nach akutem Myokardinfarkt erstmals ein Thrombus im linken Ventrikel diagnostiziert wurde. Dieser Teil der Studie ist prospektiven Charakters. Im Rahmen des 2. Studienteils wurde bei allen 32 Teilnehmern nach 6 Monaten unter Therapie mit Phenprocoumon

eine Follow- Up Untersuchung durchgeführt. Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden bei allen Patienten (n=32) neben Anamnese und klinischer Untersuchung, erneut eine echokardiographische Standard- und Gewebedoppleruntersuchung durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit den Daten der Baselineuntersuchung verglichen. Bei allen Patienten lag uns, sowohl Baseline als auch im Follow- Up, ein Einverständniserklärung zur Durchführung klinischer, echokardiographischer und bildgebender Untersuchungen vor.

### 3.1.1 Klinische Untersuchungen in der Studienpopulation

Bei allen Patienten wurde zu beiden Untersuchungszeitpunkten die Herzfrequenz, der systolische und diastolische Blutdruck ermittelt.

Angaben über eventuell vorliegenden kardiale Beschwerden, im speziellen, belastungsabhängige Dyspnoe zur Klassifikation nach NYHA und Angina pectoris Beschwerden wurden erfragt. Aktuelle Medikation und kardiale Risikofaktoren wie Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus Typ II, Übergewicht und Nikotinabusus, sowie familiäre Belastung wurden anamnestisch erhoben.

## **3.2 Echokardiographie**

### 3.2.1 Standardechokardiographie

Es wurden zur Untersuchung der Patienten in unseren Echolaboratorien zwei GE Vingmed Vivid 7 (Horten, Norwegen; 3.5 Mhz) Echokardiographiegeräte des Herstellers General Electrics Healthcare verwendet. Ausgewertet wurden die erhobenen Echodaten mit Hilfe einer Software Only Version des Programms EchoPac Dimension in der Version 108.1.5, ebenfalls GE, Horten, Norwegen.

Bei allen Patienten wurde in Linksseitenlage mit der Aufnahme einer parasternalen langen Achse, auf Höhe des 2. ICR links, mit der Untersuchung begonnen. Mittels M-Mode wurden der enddiastolische Diameter (LVDd),

der endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels (LVDs), sowie der frühdiastolische Durchmesser des linken Atriums gemessen (LADd). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Simpson ( $LVEF_{\text{Simpson}}$ ) wurde biplan bestimmt.

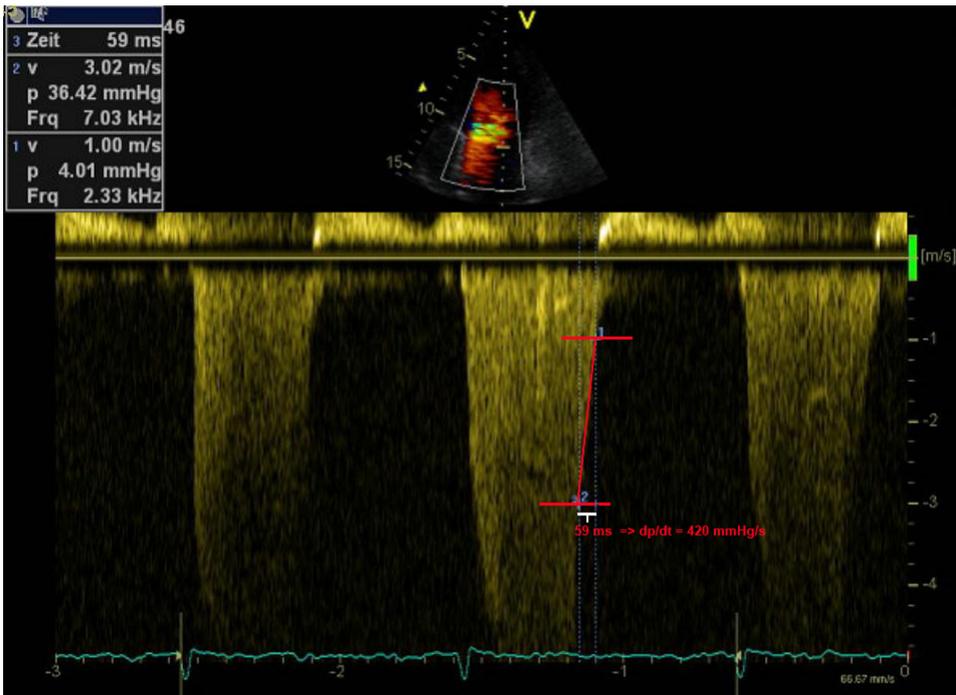


**Abb. 3.1 Echogerät**

Vingmed Vivid 7 (Horten, Norwegen; 3.5 Mhz) vertrieben von GE Healthcare. Das von uns angewandte Gerät besitzt Sonden für TTE und TEE inklusive verschiedenster Analysemethoden. Die Datenspeicherung kann auf lokaler HDD und MOD erfolgen. Parallel werden die erstellten Datensätze auf einem Imageserver vorgehalten und zur nachträglichen Analyse zugänglich gemacht<sup>43</sup>

Die diastolischen Septum- (IVSd), und Hinterwandstärken (LVPWd) wurden gemessen. Im Rahmen des apikalen 4- Kammerblicks konnte mit Hilfe des Pulse- wave Dopplerverfahrens die frühe passive, durch die Ventrikelrelaxation und die verschiedenen Druckverhältnisse von Vorhof und Ventrikel bedingte, diastolische Füllung (MV-E) und die späte aktive, durch die Vorhofkontraktion hervorgerufene, diastolische Füllung (MV-A) des linken Ventrikels gemessen und zueinander ins Verhältnis gesetzt (MV E/A) werden. Ebenso erfolgte auch die Ermittlung der Dezelerationszeit (DT) anhand der E- Welle.

Mittels der DT lässt sich die Zeitspanne bis zur vollständigen Entspannung des linken Ventrikels bestimmen. Mittels des Mitralinsuffizienzprofils im Continuous- wave Dopplerverfahren konnte die  $dP/dt$  (min) erfasst werden.



**Abb. 3.2 Mitralinsuffizienzprofil (CW- Doppler) mit dp/dt**

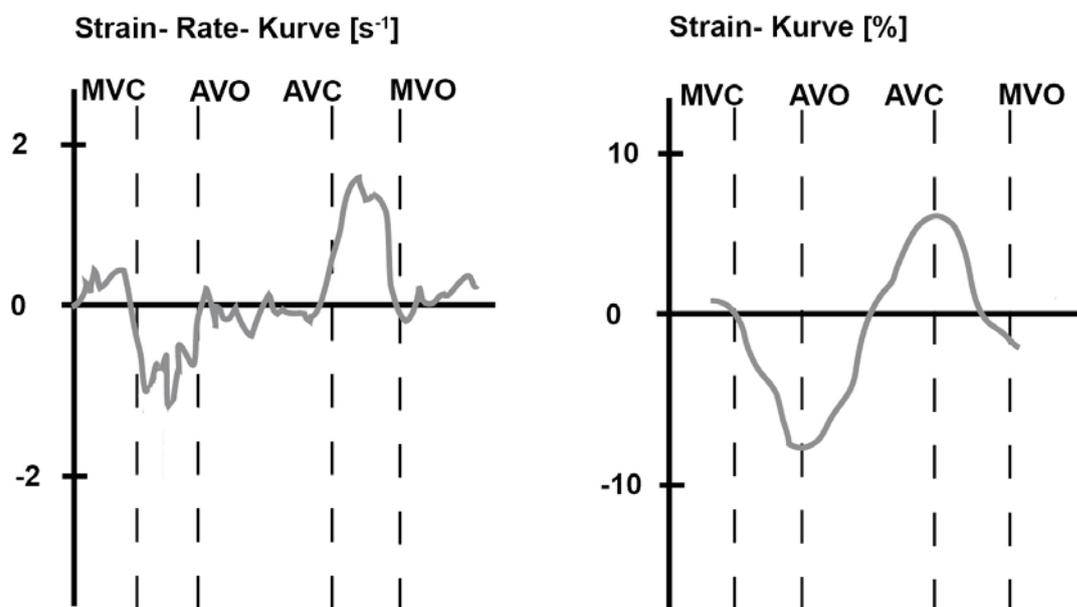
Die dp/dt ist im Wesentlichen ein Maß für die Kontraktilität des linken Ventrikels. Gute Kontraktilität ist durch einen raschen Kurvenabfall gekennzeichnet. Die Kurvensteilheit wird hier zwischen -1 m/s und -3 m/s bestimmt. Dieses Intervall entspricht der Zeitdauer, die benötigt wird bis der physiologische Druckgradient über der Klappe aufgebaut [dP/dt max.] oder abgebaut [dP/dt min.] ist. Misst man nun die dP/dt min(diastolisch) so kann man über das zeitliche Intervall den Abfall des Druckes messen, der auf den linken Ventrikel und somit auf den Thrombus wirkt.

### 3.2.2 Gewebedoppler

Alle Patienten der Studienkohorte wurden mittels Gewebedoppler untersucht. Es wurden hierbei Aufnahmen des linksventrikulären Thrombus (ROI) angefertigt. Der Strain und die Strain- Rate wurden in diesen Segmenten gemessen. Im Rahmen dieser Studie wurde ein Verfahren, welches bei der Messung von Wanddeformation am Herzen bereits etabliert ist, auf Thromben übertragen. Bei der Anwendung dieses Messverfahrens auf linksventrikuläre Thromben konnten wir bei Patienten des 1. Studienteils, mit bekanntem Thrombenalter, spezielle Kriterien finden, die zur Klassifikation von Thromben nach deren Alter anwendbar waren. Die im Rahmen der Auswertung gefundenen Kriterien werden im Folgenden näher erläutert.

### 3.2.3 Kurvenverlauf

Der normale Kurvenverlauf von vitalem und gesundem Myokard ist im Kapitel Grundlagen der Strain- Rate (2.5.4) schon erläutert worden. Im Verlauf des I. Teils der Studie konnten wir einen spezifischen Kurvenverlauf für Thromben des linken Ventrikels herausarbeiten. Hierbei konnten die stärksten kontraktile Phasen endsystolisch und frühdiastolisch gefunden werden. Am besten war die Deformität des Thrombus in der isovolumetrischen Relaxationsperiode zu messen und zu beurteilen. Hier fanden sich auf Grund der Entspannung des Myokards seltener Artefakte als in der isovolumetrischen Kontraktionsperiode und daher war die Strain- Rate hier auch am besten abzuleiten. (Abb. 3.3) Je nach Alter des Thrombus war im individuellen Kurvenverlauf eine Abnahme der Amplitude bei gleichbleibender Kurvenkonfiguration zu beobachten. (Abb. 3.3)



**Abb. 3.3 Strain- Rate und Strain Kurven eines frischen Thrombus**

Die Strain- Rate- und Strain- Kurven zeigen die höchste Geschwindigkeit der Deformation bzw. die Deformation selbst in der isovolumetrischen Phase des Herzzyklus. Die Kurven wurden in longitudinaler Richtung gemessen.

Zu erkennen ist der isovolumetrisch kontraktile Part wesentlich stärker von Artefakten durchsetzt als der relaxierende Teil. Die Strain- Kurve zeigt analog zu den Phasen der Strain- Rate eine prozentuale Gewebedeformation.

### 3.2.4 Auswertung

In den konventionell erhobenen Blutfluss- Kurven über der Aorten- und Mitralklappe erfolgte die Platzierung von Zeitmarkern, so dass die Öffnungs- und die Schlusszeiten von Aorten- und Mitralklappe bestimmt werden konnten.

Um die Deformationseigenschaft eines definierten Bereichs zu erfassen, wurden mittels Gewebedoppler der maximale Strain ( $S_{ps}$ , Peak Systolic Strain) und die maximale Strain- Rate ( $SR_{ps}$ , Peak Systolic Strain- Rate) ermittelt.

In der apikalen Aufsicht wurden jeweils die Strain- Rate Kurven für den intrakavitären Thrombus bestimmt. Diesen Kurven konnten nun die maximalen Werte, welche immer in der isovolumetrischen Relaxationsperiode auftraten, entnommen werden. Ferner wurden im apikalen Vierkammerblick das direkt angrenzende Myokard und die gegenüberliegende Wand mittels Gewebedoppler untersucht und auch hier die Kurven für Strain und Strain- Rate ermittelt. Die Strain und Strain- Rate Werte wurden während der isovolumetrischen Relaxationszeit bestimmt und anschließend jeweils die Werte dreier Herzzyklen für Strain und Strain- Rate separat gemittelt.

Die Größe des zu untersuchenden Bezirks, die Region of Interest (ROI), wurde der Dimension des Thrombus und des zu messenden Myokards angepasst, und zwar so, dass keine epi- oder endokardialen Teile des Myokards mit erfasst wurden. Die Messung erfolgte im Verlauf des Myokards und mit Ausrichtung der Region of Interest in Richtung des Schallkopfes, um den Winkelfehler so gering wie möglich zu halten. Es wurde im Speziellen darauf geachtet, dass sich die ROI nicht in den Papillarmuskel erstreckte und dass keine Artefakte durch Platzieren in die Cavität abgebildet wurden. Durch manuelles Anpassen der ROI (Tracking) wurde gewährleistet, dass die ROI zu allen Zeiten des Herzzyklus exakt im Thrombus lag. Die Strain und Strain- Rate Werte wurden jeweils über drei Herzzyklen gemittelt, um eventuelle Artefakte in einem Herzzyklus zu eliminieren. Bei den Follow- Up Untersuchungen wurde die gleiche Region untersucht und die Dimension der Region of Interest analog gewählt.

### 3.3 Magnetresonanztomographie

Aus der Studienkohorte wurde bei den 32 Patienten des 2. Studienteils baseline eine kardiale MRT zur Bestätigung des Thrombus durchgeführt. Eine Aussage über die Morphologie oder das Alter des Thrombus konnte mittels MRT nicht getroffen werden. Die Untersuchung wurde in der Abteilung für Radiologie der Universitätsklinik Würzburg auf einem Siemens Somata- Avanto (Erlangen, Deutschland) oder einem Philips Gyroscan ACS-NT (Best, Niederlande) 1,5 Tesla Ganz-Körper-Scanner mit eingebauten Herz-Erkennungsspulen durchgeführt. In mehreren Kurzachsen- und drei Langachsenschnitten wurden die Aufnahmen unter Atemanhalten angefertigt. Das räumliche Abdecken des ganzen Ventrikels war durch 10 mm dicke bzw. 7 mm dicke (2-3 mm Lücke) Aufnahmen gewährleistet.

### 3.4 Berechnung der Steifigkeit

Nachdem es mit Hilfe der Strain- Rate gelungen war ein echokardiographisches Merkmal für die jeweilige Morphologie eines Thrombus zu ermitteln, stellte sich nun die Frage, ob es auch möglich ist diese morphologischen Unterschiede mathematisch zu berechnen. Hierzu diente das Hooksche Gesetz, welches über die Definition Stress ist Kraft über Fläche eine daraus resultierende Deformation eines Objektes beschreibt.

$$s = \frac{F}{A}$$

s = Stress [Pa]

F = force (Kraft) [N]

A = area (Fläche) [cm<sup>2</sup>]

Basierend auf dieser Gesetzmäßigkeit ergab sich, dass sich die „Elastizität“ eines Objektes [E] durch den „Stress“ auf das Objekt und der daraus resultierenden „Verformung“ des Objektes berechnet werden kann. Diese theoretische Annahme stellt die Grundlage der Berechnung von Verformungseigenschaften intrakavitärer Thromben dar.

$$\sigma(t) = E \times \varepsilon(t)$$

E = Young's modul (Elastizitätskoeffizient)

$\sigma(t)$  = auf das Objekt wirkenden "Stress"

$\varepsilon(t)$  = Strain in Richtung des wirkenden "Stress"

Im eigentlichen Sinne ist die Masse eines Thrombus nicht komprimierbar, sie wird nur auf der einen Seite eingedrückt und dehnt sich damit auf der anderen Seite aus, oder aber Material wie Blut wird aus dem Thrombus herausgedrückt. Da der Thrombus keine aktive Kontraktion vollführen kann, ist die Deformation abhängig vom Druck des Blutflusses im linken Ventrikel der hier als mechanischer Stress zu verstehen ist. Dieser vermag es den Thrombus je nach Herzzyklusabschnitt mehr oder weniger zu verformen. Ein weiterer Aspekt kommt hinzu wenn der Thrombus nun wandadhärent ist. In diesem Fall mag noch eine geringfügige Beeinflussung durch den Wandstress hinzukommen, der aber keinen Unterschied in der endgültigen Messung zeigt. Diese Dinge in Summe gesehen legen nahe, dass die Deformation, die ein Thrombus erfährt, abhängig ist von den wechselnden Druckverhältnissen im linken Ventrikel.

$$E = \frac{dP(t)}{SR(t)}$$

$E$  = Young's modul (Elastizitätskoeffizient)

$dP(t)$  = Druckunterschied über Zeit

$SR(t)$  = Strain- Rate in Richtung des wirkenden Stress

Somit konnte in diesem Studienmodell eine Beziehung zwischen Stress und Strain- Rate hergestellt werden. Der Berechnung zugrunde liegt die Annahme, dass die Deformation eines Thrombus bei schnellem Druckverlust am besten zu erfassen ist. Dies erfordert die Bestimmung der nötigen Parameter in der isovolumetrischen Relaxationsphase des Herzzyklus.

$$\sigma(t) = E \times \varepsilon(t)$$

$$\frac{\Delta\sigma(t)}{\Delta t} = E \times \frac{\Delta\varepsilon(t)}{\Delta t}$$

$$\frac{\Delta\sigma(t)}{\Delta t} = E \times SR(t)$$

$$E = \frac{\frac{\Delta\sigma(t)}{\Delta t}}{SR(t)}$$

$E$  = Young's modul (Elastizitätskoeffizient)

$\sigma(t)$  = auf das Objekt wirkender "Stress"

$\varepsilon(t)$  = Strain in Richtung des wirkenden "Stress"

$SR(t)$  = Strain- Rate in Richtung des wirkenden Stress

Als Korrelat für „Stress“  $[\sigma(t)]$  wurde der Wert der  $dP/dt$  (min) verwendet, da dieser Druckveränderungen im linken Ventrikel abbilden kann. Dieser Wert ließ sich, bei vorhandener Mitralinsuffizienz und einem echokardiographisch gut ableitbaren Mitralinsuffizienzprofils im CW Doppler ermitteln. Hierbei ist zu beachten, dass die  $dp/dt$  (min) gemessen wird, (Abb. 3.2) da für die korrekte Berechnung die Druckdifferenz während der Phase der isovolumetrischen Relaxation benötigt wird. Als Parameter für die Verformung  $[\epsilon(t)]$  diene die im Gewebedoppler gemessene Strain-Rate. Hier sind ebenfalls die Werte in der isovolumetrischen Relaxationsperiode zu messen. Durch die Berechnungen ergab sich folgende Gesetzmäßigkeit:

$$\text{Steifheit}[Pa] \approx E = \frac{\Delta P}{\Delta t} \text{min} / SR_E$$

$E$  = Young's modul (Elastizitätskoeffizient)

$SR(t)$  = Strain- Rate in Richtung des wirkenden Stress

$\frac{\Delta P}{\Delta t}$  = Druckunterschied über Zeit

### 3.5 Statistik

Die Daten der Studie sind prinzipiell als Mittelwert  $\pm$  eine Standardabweichung angegeben. Abweichungen hiervon sind gesondert kenntlich gemacht.

Es wurden zur statistischen Aufarbeitung der erhobenen Daten der einzelnen Studienabschnitte t-Tests verwendet.

Der t-Test ist ein parametrisches Verfahren welches eine Entscheidungshilfe dafür liefert, ob ein gefundener Unterschied eines Mittelwerts in einer Population rein zufällig entstanden ist, oder ob es wirklich bedeutsame Unterschiede zwischen den zwei untersuchten Gruppen gibt. Der t-Test ermittelt also die Wahrscheinlichkeit der gefundenen Mittelwertdifferenz unter allen möglichen Differenzen. Eine aufgestellte Hypothese soll hiermit überprüft

werden. Es wurden sowohl gepaarte als auch ungepaarte t-Tests verwendet. Der gepaarte t-Test vergleicht zwei Eigenschaften miteinander. (Bsp.: Haarausfall im 40 LJ. und Haarausfall im 60 LJ.) Der ungepaarte t-Test vergleicht 2 Populationen über ein Merkmal miteinander. (Bsp.: Haarausfall verglichen bei Männern vs. Frauen)

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Auswertung des Gesamtkollektivs**

#### *4.1.1 Klinische Daten*

Die allgemeinen Daten, die aus den klinischen Untersuchungen und den anamnestischen Gesprächen erhoben wurden, sind aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Studienteilen 1 (n=20) und 2 (n=32).

Die Kohorte von insgesamt 52 Patienten zeigte sich ohne signifikante Unterschiede bezüglich Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht bezogen auf die beiden Studienteile.

In Studienteil 2 (n=32) befand sich ein leicht erhöhter Anteil an Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II, vorbestehendem Vorhofflimmern, Hypertonie und einer Hyperlipoproteinämie, ebenfalls war der Anteil der Raucher erhöht. Diese Werte blieben allerdings ohne Signifikanz. (Tab. 4.1)

Die Erhebung der Patientenbezogenen NYHA Stadien stützte sich auf rein anamnestisch erhobene Daten. Hierbei zeigten sich ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Studienteilen. (Tab. 4.2)

Die Auswertung der Medikamente ergab im Vergleich der beiden Studienteile ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. (Tab. 4.3)

**Tab. 4.1** Allgemeine anamnestische Werte der Studienabschnitte I und II

	<b>Part I (n=20)</b>	<b>Part II (n= 32)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Geschlecht (w / m)</b>	3 / 17	6 / 26	1
<b>Alter (in Jahren)</b>	64 ± 12	64 ± 14	0,38
<b>Körpergröße (in cm)</b>	170 ± 10	172 ± 5	0,48
<b>Gewicht (in Kg)</b>	83 ± 18	78 ± 16	0,49
<b>RR systolisch (in mmHg)</b>	128 ± 20	133 ± 16	0,55
<b>RR diastolisch (in mmHg)</b>	76 ± 11	76 ± 7	0,94
<b>Herzfrequenz (in 1/min)</b>	78 ± 13	89 ± 19	0,02
<b>COPD (n)</b>	2 (10%)	5 (16%)	0,69
<b>Vorhofflimmern</b>	7 (35%)	4 (12,5%)	0,15
<b>Diabetes Typ I (n)</b>	0 (0%)	0 (0%)	1
<b>Diabetes Typ II (n)</b>	5 (25%)	11 (34%)	0,84
<b>Hyperlipidämie (n)</b>	13 (65%)	27 (84%)	0,64
<b>Hypertonus (n)</b>	11 (55%)	28 (88%)	0,02
<b>Niereninsuffizienz (n)</b>	5 (25%)	7 (22%)	0,3
<b>Alkoholabusus (n)</b>	2 (10%)	3 (9%)	0,72
<b>Nikotinabusus (n)</b>	7 (35%)	20 (63%)	0,66

**Tab. 4.2** NYHA Werte der Studienabschnitte I und II

	<b>Part I (n=20)</b>	<b>Part II (n= 32)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>NYHA I (n)</b>	7 (35 %)	12 ( 39,5%)	1
<b>NYHA II (n)</b>	9 (45%)	15 (28,5%)	0,84
<b>NYHA III (n)</b>	4 (20%)	5 (12%)	0,97
<b>NYHA IV (n)</b>	0 (0%)	0 (0%)	1

**Tab. 4.3** Erfasste Medikamente der Studienabschnitte I und II

	Part I (n=20)	Part II (n= 32)	Signifikanz
<b>ASS</b>	8 (40%)	13 (41%)	0,86
<b>Clopidogrel</b>	5 (25%)	9 (28%)	0,89
<b>Betablocker</b>	17 (85%)	26 (81%)	0,75
<b>ACE Hemmer</b>	17 (85%)	20 (63%)	0,51
<b>AT1-Rez. -Blocker</b>	1 (5%)	3 (9%)	0,94
<b>CSE Hemmer</b>	14 (70%)	24 (75%)	0,74
<b>Diuretika</b>	17 (85%)	21 (66%)	0,69
<b>Ca2+ Blocker</b>	0 (0%)	2 (6%)	0,52
<b>Ald.Antagonist</b>	6 (30%)	5 (16%)	0,3
<b>Digitalis</b>	6 (30%)	7 (22%)	0,75

## 4.2 Einteilung der Kohorte in Studienteile

Unter Anwendung der im Abschnitt 3.1 erläuterten Kriterien wurden die Patienten (n=52) in 2 Studienteile integriert. Im 1. Studienteil (n=20) wurden 10 Patienten mit sicher frischen Thromben und 10 mit sicher alten Thromben aufgenommen. In den 2. Studienteil wurden 32 Patienten integriert. Bei den Patienten dieses Teils der Studie (n=32) handelte es sich um konsekutive Patienten bei denen per Zufallsbefund ein Thrombus im linken Ventrikel detektiert wurde. Alle Patienten hatten im Vorfeld einen Myokardinfarkt erlitten.

## 4.3 Auswertung Studienteil I

Unter Vorkenntnis des Alters (siehe hierzu 3.1) der linksventrikulären Thromben und des anhand der Krankheitsgeschichte validierten, Befundes wurden die allgemeinen wie die echokardiographischen Daten der Patienten (n=20) dieses Studienteils ausgewertet.

#### 4.3.1 Klinische Daten

Die Auswertung der klinisch erhobenen Daten zeigten eine insgesamt sehr homogene Kohorte. Beide Patientengruppen (frische und alte Thromben) zeigten keine signifikanten Unterschiede in Alter, Vorerkrankungen, allgemeinen anamnestischen Daten, sowie der NYHA-Stadien. (Tab. 4.4, 4.5)

Die Auswertung der Medikamentenanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede. (Tab. 4.6) Es konnten keine Kriterien zur Klassifikation von Thromben, anhand ihres Alters, herangezogen werden.

**Tab. 4.4** Allgemeine anamnestische Werte Studienteil I

	<b>Thrombus frisch (n=10)</b>	<b>Thrombus alt (n= 10)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Geschlecht (w / m)</b>	2 / 8	1 / 9	
<b>Alter (in Jahren)</b>	59 ± 14	70 ± 12	0,06
<b>Körpergröße (in cm)</b>	172 ± 5	172 ± 6	1
<b>Gewicht (in Kg)</b>	81 ± 20	76 ± 11	0,67
<b>RR systolisch (in mmHg)</b>	135 ± 13	130 ± 20	0,65
<b>RR diastolisch (in mmHg)</b>	76 ± 4	77 ± 10	0,77
<b>Herzfrequenz (in 1/min)</b>	83 ± 15	96 ± 23	0,15
<b>COPD (n)</b>	0 (0%)	2 (20%)	0,47
<b>Vorhofflimmern</b>	7 (70%)	5 (50%)	0,56
<b>Diabetes Typ I (n)</b>	0 (0%)	0 (0%)	1
<b>Diabetes Typ II (n)</b>	2 (20%)	3 (30%)	0,84
<b>Hyperlipidämie (n)</b>	5 (50%)	8 (80%)	0,31
<b>Hypertonus (n)</b>	5 (50%)	6 (60%)	0,79
<b>Niereninsuffizienz (n)</b>	1 (10%)	4 (40%)	0,3
<b>Alkoholabusus (n)</b>	0 (0%)	2 (20%)	0,47
<b>Nikotinabusus (n)</b>	3 (30%)	4 (40%)	0,83
<b>Thrombenalter (Monate)</b>	1,2 ± 0,7	16 ± 5,5	< 0,05

**Tab. 4.5** NYHA Werte Studienteil I

	<b>Thrombus frisch (n=10)</b>	<b>Thrombus alt (n= 10)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>NYHA I (n)</b>	4 (30 %)	3 ( 30%)	1
<b>NYHA II (n)</b>	3 (30%)	6 (60%)	0,48
<b>NYHA III (n)</b>	3 (30%)	1 (10)	0,70
<b>NYHA IV (n)</b>	0 (0%)	0 (0%)	1

**Tab. 4.6** Medikamente Studienteil I

	<b>Thrombus frisch (n=10)</b>	<b>Thrombus alt (n= 10)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>ASS</b>	3 (30%)	5 (50%)	0,68
<b>Clopidogrel</b>	2 (20%)	3 (30%)	0,84
<b>Betablocker</b>	9 (90%)	8 (80%)	0,49
<b>ACE Hemmer</b>	9 (90%)	8 (80%)	0,49
<b>AT1-Rez. -Blocker</b>	1 (10%)	0 (0%)	0,85
<b>CSE Hemmer</b>	8 (80%)	6 (60%)	0,45
<b>Diuretika</b>	8 (80%)	9 (90%)	0,49
<b>Ca2+ Blocker</b>	0 (0%)	0 (0%)	1
<b>Ald.Antagonist</b>	3 (30%)	3 (30%)	1
<b>Digitalis</b>	1 (10%)	5 (50%)	0,19

#### 4.3.2 Standardechokardiographie

In der echokardiographischen Basisuntersuchung des 1. Studienteils zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen frischen und alten Thromben. Bei der Beurteilung von Wänden, Klappen und Herzhöhlen konnten keine aussagekräftigen Parameter für eine Differenzierung herausgearbeitet werden. Dies galt ebenso für den Bereich der Herzfunktion, gemessen

durch die Parameter EF und E'. Auch die Dimensionen der linksventrikulären Thromben waren nicht unterschiedlich. (Tab. 4.7, 4.8) .

Es konnten ebenfalls keine Kriterien zur Klassifikation von Thromben, anhand ihres Alters, herangezogen werden.

**Tab. 4.7** allgemeine Echodaten Studienteil I

	<b>Thrombus frisch (n=10)</b>	<b>Thrombus alt (n=10)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>LVDd (mm)</b>	50,3 ± 5	54,7 ± 9	0,28
<b>LVDs (mm)</b>	38,1 ± 8	44,7 ± 12	0,14
<b>LVEF (%)</b>	34,1 ± 10	33,4 ± 14	0,85.
<b>IVSd (mm)</b>	9,9 ± 1	10,1 ± 3	0,83
<b>LVPWd (mm)</b>	10 ± 1	9,5 ± 2	0,48
<b>LA (mm)</b>	41,5 ± 3	44,1 ± 9	0,39
<b>MV-E (m/s)</b>	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,28
<b>MV-A (m/s)</b>	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,39
<b>MV E/A</b>	1,3 ± 0,9	1,3 ± 0,9	1
<b>DT (ms)</b>	147,7 ± 39	123,6 ± 83	0,41
<b>E`sept. (m/s)</b>	0,1 ± 0,15	3,8 ± 9	0,21
<b>E/E`sept</b>	18,5 ± 16	12,1 ± 2	0,22
<b>E`lat (m/s)</b>	0,1 ± 0,02	0,08 ± 0,03	0,09
<b>E/E`lat</b>	7,3 ± 2	10,4 ± 4	0,39

**Tab. 4.8** Dimensionen der Thromben Studienteil I

	<b>Thrombus frisch (n=10)</b>	<b>Thrombus alt (n=10)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Gr. Lateral (mm)</b>	18 ± 9	24,2 ± 10	0,18
<b>Gr. Axial (mm)</b>	18 ± 12	17 ± 12	0,85

### 4.3.3 Gewebedoppler

Beim Tracking der Region of interest und der Auswertung der verschiedenen Kurven konnte eine immer wiederkehrende, in dieser Form, nur über dem Thrombus ableitbare Konfiguration der Strain- Rate- Kurve festgestellt werden (Abb. 4.1). Des Weiteren zeigte diese Kurve klar, dass die maximale Deformation eines Thrombus im linken Ventrikel in den isovolumetrischen Phasen des Herzzyklus stattfindet. Die bestmögliche Ableitung der Kurve, weil nahezu frei von Artefakten, liefert eindeutig die Phase der isovolumetrischen Relaxation. Hier befand sich auch die höchste Signifikanz für die Messergebnisse. (Tab. 4.9) Analytierte man die Kurve der Strain- Rate genauer und maß hierbei die Amplitudenhöhe des SR- Peak in der Isovolumetrischen Relaxationsperiode, so zeigte sich, dass im Falle eines frischen Thrombus alle Werte dieser Messung über einem SR- Wert von  $s^{-1}$  lagen( Abb. 4.1). Lag ein alter Thrombus vor, so lagen alle SR- Werte unter einem Wert von  $s^{-1}$ . Es zeigte sich keine Überschneidung von frisch und alten Thromben in Studienteil 1. Ein Cut- Off- Wert von  $1 s^{-1}$  konnte anhand der Auswertungen und Analysen benannt werden (Tab. 4.9, Abb. 4.2).

Zur Differenzierung von frischen und alten Thromben sollte daher folgendermaßen verfahren werden:

<b>Optimaler Messpunkt</b>	Isovolumetrische Relaxationsperiode
<b>Zu messende Werte</b>	Amplitudenhöhe des max. Strain- Rate- Peak [Cut- Off- Wert von $1 s^{-1}$ ]

Bezüglich des gemessenen absoluten Strain ließ sich diese Regelmäßigkeit für diesen Abschnitt des Herzzyklus nicht durchgängig zeigen, weshalb wir nur die maximalen Strain-Rate- Werte als Kriterium für eine Differenzierung wählten.

**Diese Ergebnisse bildeten die Grundlage zur Einteilung der prospektiven Studienkohorte im 2. Studienteil.**

Tab. 4.9 Strain- Rate der Thromben Studienteil I

	Thrombus frisch (n=10)	Thrombus alt (n=10)	Signifikanz
Strain max. sys. (%)	8,1 ± 11,8	2,4 ± 1,4	0,15
Strain endsystolisch (%)	2,3±3,8	0,7±1,1	0,22
Strain postsys. (%)	8,5 ± 5,6	1,8 ± 1,6	0,0019
SR max. isovol. Kontr. (s <sup>-1</sup> )	1,3 ± 0,7	0,5 ± 0,2	0,0027
Strain- Rate max. Ejektion	0.20±0.18	0.12±0.11	0,24
SR max. isovol. Relax.	1,6 ± 0,5	0,4 ± 0,1	<0,0001

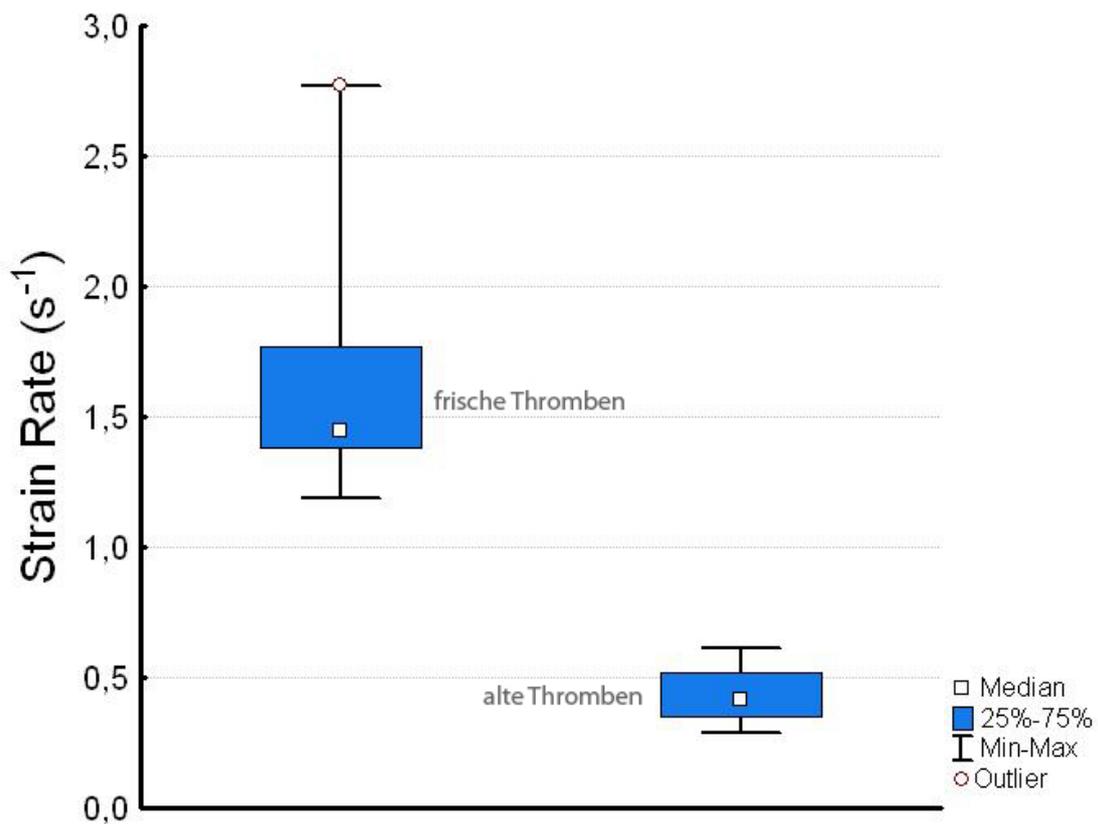


Abb. 4.2 Differenzierung von frischen und alten Thromben

Die Grafik zeigt die Strain- Rate- Werte von frischen (links) und alten Thromben (rechts). Dieses Diagramm zeigt, dass sich keine der gemessenen Werte für frisch und alt überschneiden. Die Daten sind hier anders als sonst üblich nicht nur mit einer Standardabweichung aufgetragen, sondern mit den reellen maximalen und minimalen Werten, inklusive Ausreißer.

## **4.4 Auswertung Studienteil II**

Für die Differenzierung der Thromben der Patienten in Studienteil 2 wurden die analytischen Kriterien angewandt die im Rahmen des 1. Studienteils entwickelt worden waren. Die Daten der Untersuchung wurden von einem erfahrenen Echokardiographen, unabhängig vom ursprünglichen Untersucher, analysiert. Dem Analytiker standen keinerlei anamnestiche Informationen über den Patienten zur Verfügung.

### **4.4.1 Klinische Daten**

Die Auswertung der klinisch erhobenen Daten im 2. Studienteil zeigten eine homogene Kohorte, ohne signifikante Unterschiede in den meisten erhobenen Parametern. Lediglich bei den Vorerkrankungen waren der Wert für den diastolischen Blutdruck, die Häufigkeit von Vorhofflimmern und einer Niereninsuffizienz unterschiedlich. Die Auswertung der Medikamentenanalyse ergab, außer für die Gabe von ACE- Hemmern, keine signifikanten Unterschiede. (Tab. 4.9, 4.10, 4.11)

#### 4.3.1 Klinische Daten

Die Auswertung der klinisch erhobenen Daten zeigten eine insgesamt sehr homogene Kohorte. Beide Patientengruppen (frische und alte Thromben) zeigten keine signifikanten Unterschiede in Alter, Vorerkrankungen, allgemeinen anamnestischen Daten, sowie der NYHA-Stadien. (Tab. 4.4, 4.5)

Die Auswertung der Medikamentenanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede. (Tab. 4.6) Es konnten keine Kriterien zur Klassifikation von Thromben, anhand ihres Alters, herangezogen werden.

**Tab. 4.4** Allgemeine anamnestische Werte Studienteil I

	<b>Thrombus frisch (n=10)</b>	<b>Thrombus alt (n= 10)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Geschlecht (w / m)</b>	2 / 8	1 / 9	
<b>Alter (in Jahren)</b>	59 ± 14	70 ± 12	0,06
<b>Körpergröße (in cm)</b>	172 ± 5	172 ± 6	1
<b>Gewicht (in Kg)</b>	81 ± 20	76 ± 11	0,67
<b>RR systolisch (in mmHg)</b>	135 ± 13	130 ± 20	0,65
<b>RR diastolisch (in mmHg)</b>	76 ± 4	77 ± 10	0,77
<b>Herzfrequenz (in 1/min)</b>	83 ± 15	96 ± 23	0,15
<b>COPD (n)</b>	0 (0%)	2 (20%)	0,47
<b>Vorhofflimmern</b>	7 (70%)	5 (50%)	0,56
<b>Diabetes Typ I (n)</b>	0 (0%)	0 (0%)	1
<b>Diabetes Typ II (n)</b>	2 (20%)	3 (30%)	0,84
<b>Hyperlipidämie (n)</b>	5 (50%)	8 (80%)	0,31
<b>Hypertonus (n)</b>	5 (50%)	6 (60%)	0,79
<b>Niereninsuffizienz (n)</b>	1 (10%)	4 (40%)	0,3
<b>Alkoholabusus (n)</b>	0 (0%)	2 (20%)	0,47
<b>Nikotinabusus (n)</b>	3 (30%)	4 (40%)	0,83
<b>Thrombenalter (Monate)</b>	1,2 ± 0,7	16 ± 5,5	< 0,05

Tab. 4.12 Medikamente Studienteil II

	Thrombus frisch (n=17)	Thrombus alt (n= 15)	Signifikanz
<b>ASS</b>	6 (38%)	7 (47%)	0,62
<b>Clopidogrel</b>	4 (25%)	5 (33%)	0,63
<b>Betablocker</b>	13 (76%)	13 (87%)	0,7
<b>ACE Hemmer</b>	13 (76%)	7 (47%)	0,04
<b>AT1-Rez. -Blocker</b>	1 (6%)	3 (20%)	0,06
<b>CSE Hemmer</b>	13 (76%)	11 (73%)	0,62
<b>Diuretika</b>	11 (65%)	10 (67%)	0,9
<b>Ca2+ Blocker</b>	1 (6%)	1 (7%)	0,96
<b>Ald.Antagonist</b>	3 (18%)	2 (13%)	0,7
<b>Digitalis</b>	5 (29%)	2 (13%)	0,25

#### 4.4.2 Standardechokardiographie

Auch im 2. Studienteil konnten im Rahmen der echokardiographischen Basisuntersuchung keine Unterschiede zwischen frischen und alten Thromben herausgearbeitet werden. Bei der Beurteilung von Wänden, Klappen und Herzhöhlen konnten keine für eine Differenzierung aussagekräftigen Parameter gemessen werden. Dies galt gleichermaßen, wie im 1. Studienteil, auch für den Bereich der Herzfunktion, gemessen über die Parameter EF und E`.

Die Dimensionsunterschiede der linksventrikulären Thromben waren ebenfalls nicht hilfreich für eine Differenzierung. (Tab 4.12, 4.13)

**Tab. 4.13** Allgemeine Echodaten Studienteil II

	<b>Thrombus frisch (n=17)</b>	<b>Thrombus alt (n=15)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Anzahl</b>	17	15	
<b>LVDd (mm)</b>	54,5 ± 7	52 ± 13	0,51
<b>LVDs (mm)</b>	40,8 ± 7	41,9 ± 9	0,8
<b>LVEF (%)</b>	38,5 ± 12	41,6 ± 12	0,5
<b>IVSd (mm)</b>	12,5 ± 6	9 ± 3	0,05
<b>LVPWd (mm)</b>	10 ± 1	10 ± 1	0,53
<b>LA (mm)</b>	41 ± 5	43,5 ± 8	0,33
<b>MV-E (m/s)</b>	0,74 ± 0,2	0,67 ± 0,2	0,39
<b>MV-A (m/s)</b>	0,68 ± 0,2	0,71 ± 0,2	0,67
<b>MV E/A</b>	1,3 ± 0,9	0,9 ± 0,5	0,14
<b>DT (ms)</b>	216 ± 69	254 ± 67	0,12
<b>E`sept. (m/s)</b>	0,5 ± 1,1	0,12 ± 0,2	0,19
<b>E/E`sept</b>	15,9 ± 8	12,4 ± 8	0,22
<b>E`lat (m/s)</b>	0,2 ± 0,3	0,1 ± 0,06	0,21
<b>E/E`lat</b>	8,8 ± 6	7,8 ± 1	0,52

**Abb. 4.14** Dimensionen der Thromben Studienteil II

	<b>Thrombus frisch (n=17)</b>	<b>Thrombus alt (n=15)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Gr. Lateral (mm)</b>	17 ± 9	18 ± 10	0,88
<b>Gr. Axial (mm)</b>	14 ± 5	16 ± 7	0,36

#### 4.4.3 Gewebedoppler

Analog zu den Patienten im 1. Studienteil wurden die Strain- und Strain- Rate- Kurven analysiert. Zur Klassifikation der Thromben wurden die im 1. Studienteil erarbeiteten Kriterien angewandt.

Ein linksventrikulärer intrakavitärer Thrombus konnte als frisch klassifiziert werden wenn der maximale Strain- Rate- Peak in der isovolumetrischen Relaxationszeit über einem Wert von  $1 \text{ s}^{-1}$  lag. Als alt wurde ein solcher Thrombus klassifiziert bei dem ein Strain- Rate- Peak unter  $1 \text{ s}^{-1}$  zu messen war. In diesem 2. Teil der Studie konnte während der Aufarbeitung und Analysen der Strain- Rate- Datensätze ebenfalls die bereits im 1. Studienteil gefundene, für Thromben typische Kurvenkonfiguration festgestellt werden. (Abb. 3.3). Diese Kurvenform zeigte ganz eindeutig, dass die Hauptdeformation der Thromben in den isovolumetrischen Phasen des Herzzyklus stattfindet. Bei allen Patienten wurde unabhängig von der Klassifizierung in frische und alte Thromben eine Therapie mit Phenprocoumon begonnen. (Tab. 4.15)

**Tab. 4.15** Strain- Rate Studienteil II

	<b>Thrombus frisch (n=17)</b>	<b>Thrombus alt (n=15)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Strain max. sys. (%)</b>	9,3 ± 9,7	3,4 ± 2	0,028
<b>Strain postsys. (%)</b>	8,6 ± 8	5 ± 3,6	0,12
<b>SR max. isovol. Kontr.</b>	1,8 ± 1	0,45 ± 0,13	<0,05
<b>SR max. isovol. Relax.</b>	2 ± 0,8	0,54 ± 0,1	< 0,05

## 4.5 Das Follow- Up

Es wurde bei den Patienten des 2. Studienteils ein Follow- Up, nach 6 Monaten unter Therapie mit Phenprocoumon, durchgeführt. Bei diesem prospektiven Teil der Gesamtstudie konnten alle 32 Patienten nach 6 Monaten erneut gesehen werden. Eine klinische Untersuchung und Anamnese wurden ebenso durchgeführt wie Standardechokardiographie und Gewebedoppleruntersuchung. Es konnte im Rahmen des Follow- Up gezeigt werden, dass sich die getroffenen Vorhersagen bezüglich des Verhaltens von Thromben unterschiedlichen Alters erfüllten.

Die getroffene Einteilung anhand der im 1. Studienteil festgelegten Kriterien zur Altersklassifikation von linksventrikulären Thromben konnte als sehr nützlich und klinisch praktikabel bestätigt werden.

Entsprechend der Annahme, dass alte Thromben unverändert in ihrer Lokalisation und Dimension sowie gleichbleibend in ihrer individuellen Morphologie und Funktion [Strain- Rate- Wert  $< 1 \text{ s}^{-1}$ ] zu detektieren sein müssten, wurde bei 14 von 15 Patienten der Thrombus unverändert an gleicher Stelle wie zur Baselineuntersuchung vorgefunden; einzig bei einem Patienten war kein Thrombus mehr nachweisbar.

Die frischen Thromben hingegen lösten sich, der ursprünglichen Annahme nach, in 16 von 17 Fällen ganz auf. In einem Fall fand eine Größenreduktion um  $>50 \%$  statt (Baseline: 12mm x 13mm // Follow-Up: 4mm x 4mm). Hierbei zeigte das Residuum des Thrombus Strain- Rate- Werte, die einem nunmehr alten Thrombus entsprachen ( $0,63 \text{ s}^{-1}$ ). (Abb.4.3)

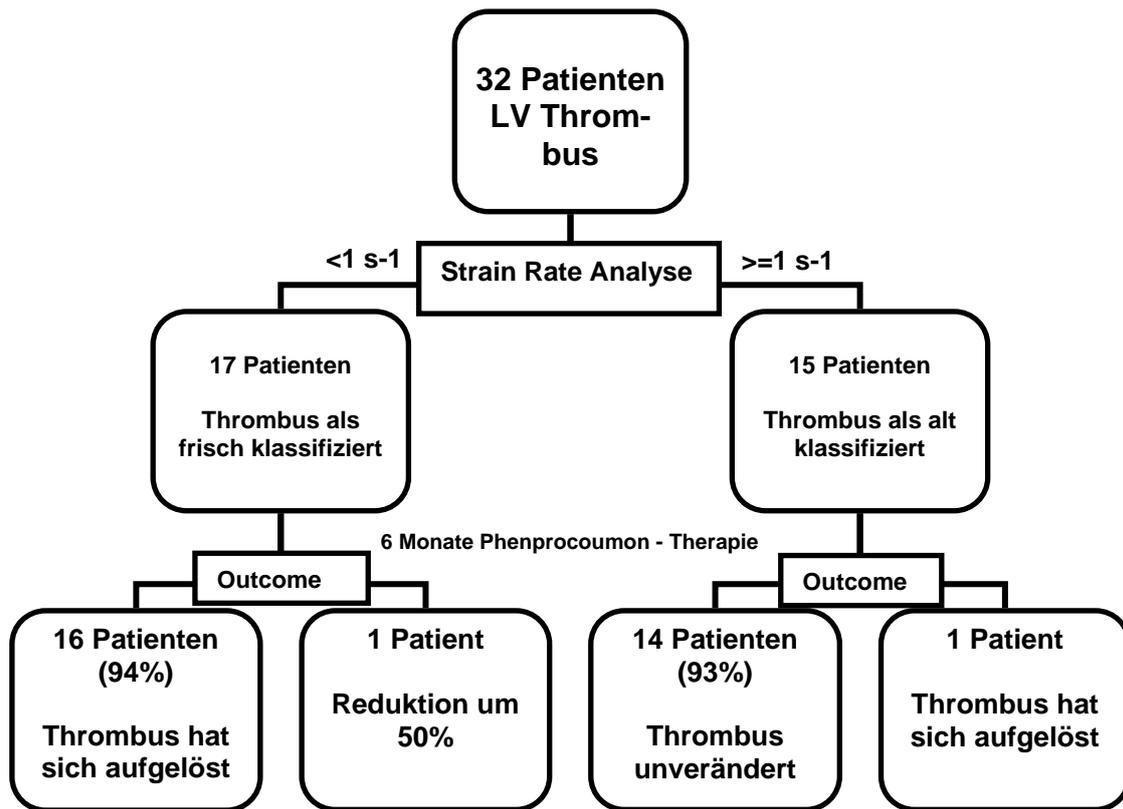


Abb. 4.3 Diagramm zur Auflösung von Thromben unter Phenprocoumontherapie

Dieses Diagramm zeigt den die Patienten im 2. Studienteil nach der mittels Strain- Rate- Imaging getroffenen Einteilung der detektierten Thromben in frisch und alt. Alle Patienten erhielten eine Therapie mit Phenprocoumon und wurden nach 6 Monaten erneut untersucht. in der untersten Ebene ist das Ergebnis dieses Follow- Up erkennbar.

## 4.6 Die Steifheit eines Thrombus

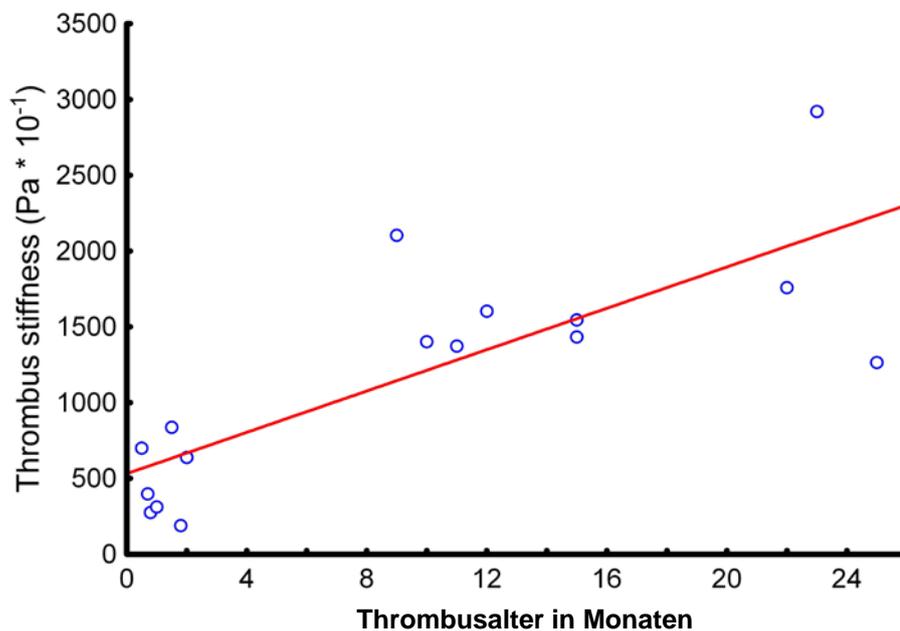
Aus den in Kapitel 3.4 erörterten Überlegungen und Berechnungen stammt die von uns verwendete Definition der Steifness eines linksatrialen Thrombus. Die Steifness wurde bei insgesamt 7 Patienten aus dem Studienteil 1 und 9 Patienten aus dem Studienteil 2 berechnet. Die Fallzahl ist hierbei durch die bei den meisten Patienten nicht vorhandene oder nicht messbare Mitralinsuffizienz limitiert.

Der Wert der Steifness steht für die absolute Steifigkeit, die ein Thrombus dem Druck des Ventrikels entgegen setzt. Es gilt, je älter der Thrombus desto höher die Steifness. Im Rahmen der Auswertung und statistischen Beurteilung konnten wir die Werte in Tab 4.16 erfassen. Bei der Auftragung der Steifness- Werte

gegen das Thrombenalter mittels eines Scatter-Plots zeigte sich, dass auch für diese gemessene Größe ein cut- off Wert definiert werden konnte, welcher zur Altersklassifikation nutzbar war. Der Grenzwert zur Differenzierung von frischen und alten Thromben mittels Stiffness lag bei  $1000 \text{ Pa} \cdot 10^{-1}$ . Zur Bestimmung der Stiffness wurden die gemessenen Werte von Strain- Rate und die  $dP/dt(\text{min})$  verwandt. (Tab 4.16, Abb 4.4)

**Tab. 4.16** Stiffness von Thromben

	frische Thromben	alte Thromben	Signifikanz
<b><u>Studienteil I</u></b>			
Stiffness ( $\text{Pa} \cdot 10^{-1}$ )	$456 \pm 258$	$1838 \pm 585$	<0,05
<b><u>Studienteil II</u></b>			
Stiffness ( $\text{Pa} \cdot 10^{-1}$ )	$487 \pm 271$	$1492 \pm 211$	<0,05



**Abb. 4.4** Stiffness von frischen und alten Thromben

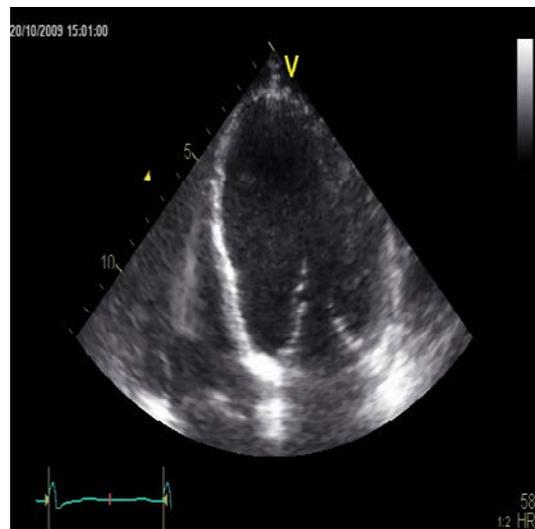
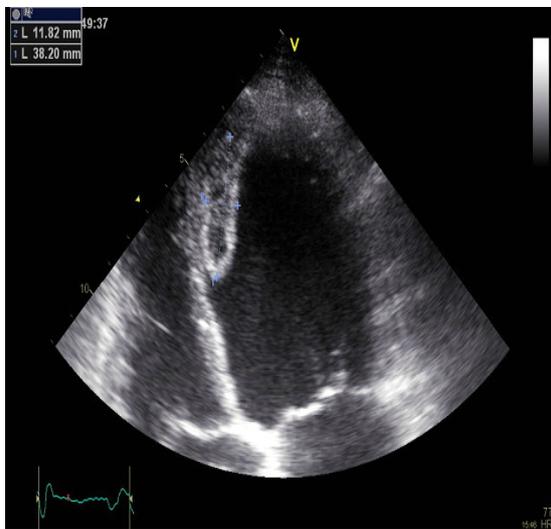
Dieser Scatterplot zeigt die Stiffness der Thromben gegen ihr Alter Aufgetragen. Frische Thromben, links im Diagramm, zeigen eine niedrige Stiffness, alte Thromben, rechts im Diagramm, zeigen eine hohe Stiffness. Bei  $1000 \text{ Pa} \cdot 10^{-1}$  konnte hier ein Cut- Off- Wert ermittelt werden.-

## 4.7 Die Auflösung von Thromben

Neben der Entwicklung einer Methode zur Klassifikation von Thromben, anhand des individuellen Alters, konnte im Rahmen dieser Studie noch ein weiterer wichtiger Punkt herausgearbeitet werden:

Vergleicht man das Verhalten alter und frischer linksventrikulärer Thromben unter Therapie mit Phenprocoumon direkt miteinander so kann man hier eine Regelmäßigkeit feststellen. Frische Thromben lösen sich unter Vollantikoagulation auf, alte Thromben bleiben in Ihrer Dimension, Morphologie und Lokalisation gleich. Diese Ergebnisse lassen die Aussage zu, dass eine Therapie mit Phenprocoumon bei detektiertem frischem Thrombus nicht bloß einen protektiven Charakter vor systemischen Embolien besitzt.

Phenprocoumon besitzt, sofern man das Alter des Thrombus kennt, offensichtlich auch die Fähigkeit frische Thromben in einem sehr hohen Prozentsatz komplett aufzulösen. (Abb. 4.4, 6.1, 6.2 )



**Abb 6.1 a Pat. mit frischem Thrombus Baseline**

**Abb 6.1 b Pat. nach 6 Mon. unter Phenprocoumon**

6.1 a/b zeigen das Verhalten eines frischen LV- Thrombus unter 6 Monatiger Therapie mit Phenprocoumon.

Eine komplette Lyse ist zu erkennen

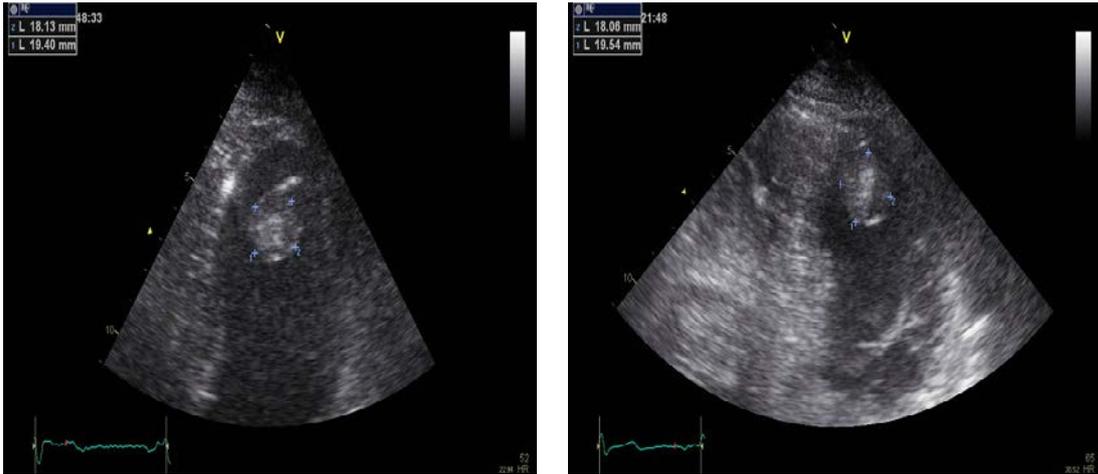


Abb 6.2 a Pat. mit altem Thrombus Baseline

Abb 6.2 b Pat. nach 6 Mon. unter Phenprocoumon

6.2 a/b zeigen einen alten LV- Thrombus. Auch hier nach 6 Monaten und unter Therapie mit Phenprocoumon. Eine Auflösung hat nicht stattgefunden, keine Veränderung ist erkennbar

## 5. Diskussion

Bei einem transmuralen Myokardinfarkt kommt es durch verminderte Kontraktilität und durch aneurysmatische Aussackungen der betroffenen Wände des linken Ventrikels zu einer Veränderung des laminaren Blutstroms im Herzen. Es bilden sich turbulente Strömungen, die für die Bildung von Thromben prädestinieren. Zur Protektion vor systemischen Embolien, bei positivem Thrombus Befund, wird aktuell eine systemische Vollantikoagulation des Patienten durchgeführt. Diese Therapie hat zwar protektiven Charakter bezüglich einer Embolisation, birgt aber auch Risiken und Belastungen für den Patienten. In vielen Fällen werden bei Patienten Thromben detektiert, die morphologisch gefestigt, also alt sind, und von denen keine echte Gefahr für eine systemische Embolisation mehr ausgeht und auch keine Therapie mit Phenprocoumon nötig machen<sup>44</sup>. Ziel dieser Arbeit ist es daher, eine Methode zu etablieren, die eine eindeutige Altersidentifikation von linksventrikulären Thromben möglich macht. Welche echokardiographische Methode dies liefern kann und welche Konsequenzen daraus für den Patienten erwachsen sind Gegenstand dieser Arbeit.

## 5.1 Gesamtkollektiv

### 5.1.1 Standardechokardiographie

Es konnte schon in früheren Studien gezeigt werden, dass die Verwendung der standardechokardiographischen Untersuchung zur Detektion von Thromben nach Myokardinfarkt auf Grund der Einfachheit der Untersuchung und ihrer großen Verfügbarkeit sinnvoll ist.<sup>45,46</sup> Die Standarduntersuchung mittels transthorakalem Echo wurde bei allen Patienten (n=52) dieser Studie konsekutiv angewandt. Mittels dieser Untersuchungen wurden die Thromben im linken Ventrikel identifiziert und quantifiziert. Eine Aussage über deren Alter oder strukturelle Morphologie konnte mittels der Routineuntersuchung nicht gemacht werden. Es konnten auch keine durch den Thrombus hervorgerufenen Veränderungen der Funktionsparameter des linken Herzens festgestellt werden. Somit konnten wir zeigen, dass sich diese einfachen Untersuchungsparameter zur genaueren Altersdifferenzierung von linksventrikulären Thromben nicht verwenden lassen.

### 5.1.2 Gewebedoppler

Es existiert bisher keine Studie, die sich im Rahmen der Diagnostik von Thromben mit der Wertigkeit und Aussagekraft des Gewebedopplers beschäftigt. Das Verfahren des Strain- Rate- Imaging wurde in diesem Bereich noch nicht angewandt. In dieser aktuellen Studie konnte die Wertigkeit des Gewebedopplers zur näheren Beschreibung linksventrikulärer Thromben herausgearbeitet werden. Während die Messung der absoluten Strain- Werte zwar Hinweise auf das Alter von Thromben im linken Ventrikel gaben, ermöglichten diese Daten keine sichere Beurteilung von Thromben. Erst durch die Messung und Bestimmung der Strain Rate, welche die Deformationsrate über die Zeit wiedergibt, konnten eindeutige Aussagen über das Alter der detektierten Thromben getroffen werden. Dieses spezielle Gewebedopplerverfahren eignet sich zur indirekten strukturell-morphologischen Beschreibung und altersgerechten Klassifikation von linksventrikulären Thromben.

### 5.1.3 Isovolumetrischer SR- Peak

Der Kern dieser Studie befasst sich mit dem Gedanken, durch Echokardiographie eine Altersbestimmung von linksventrikulären Thromben durchführen zu können. Dies scheint mit Hilfe der Methode des Strain- Rate- Imaging nun möglich zu sein. Im Laufe der Analysen von Patienten im 1. Studienteil zeigte sich die Strain- Rate und im Speziellen die Messung von Strain- Rate- Peaks am besten geeignet um Thromben zu analysieren und zu klassifizieren.

Es konnte festgestellt werden, dass eine absolute Korrelation zwischen der Messung von Strain- Rate- Werten  $>1$  (1/s) und einem frischen Thrombus bzw. der Messung von SR- Werten  $<1$  (1/s) und alten Thromben besteht. Die Klassifikation, die anhand der Auswertung von isovolumetrischen SR- Peaks, bei Patienten des 1. Studienteils getroffen wurde, konnte durch die Untersuchungen im Rahmen des 2. Studienteils bestätigt werden. Es konnte gezeigt werden, dass Thromben die mittels der Messung der Strain- Rate- Peaks klassifiziert wurden, sich entsprechend der getroffenen Vorhersage verhielten. Frische Thromben ( $>1 \text{ s}^{-1}$ ) lösten sich unter Vollantikoagulation bei 17 von 18 Patienten auf und alte Thromben ( $<1 \text{ s}^{-1}$ ) persistierten, trotz Therapie mit Phenprocoumon, unverändert in 14 von 15 Fällen. Auf Grundlage dieser Arbeit könnte ein adäquateres therapeutisches Vorgehen bezüglich der Vollantikoagulation von Patienten erwirkt werden.

### 5.1.4 Magnetresonanztomographie

In Veröffentlichungen wird die höhere Wertigkeit der kardialen MRT bezüglich einer höheren allgemeinen Detektionsrate von Thromben im Vergleich zur Echokardiographie propagiert<sup>1,12</sup>. Für die reine Detektion von Thromben trifft dies sicherlich zu, aber dann auch nur für ein Zentrum, welches Zugang zu dieser Untersuchungstechnik hat – von den Kosten abgesehen. Zur flächen-deckenden Diagnostik von Thromben hat sich dagegen das Echo und im Speziellen das transoesophageale Echo etabliert. Deshalb kann hier in Bezug auf das MRT nicht endgültig von einem Goldstandard gesprochen werden.<sup>1,12</sup>

Deformations- und Steifigkeitsparameter die, wie in dieser Studie gezeigt, eine Altersklassifikation von Thromben ermöglichen, sind nur mittels Echokardiographie zu erheben. Dies kann bisher mit der kardialen MRT nicht erreicht werden.

## 5.2 Einordnung in die bisherige Literatur

Die bislang gewonnenen Erkenntnisse über linksventrikuläre Thromben, aus der aktuellen Fachliteratur, beschränken sich im weitesten Sinne auf die reine Detektion von Thromben, und die Beschreibung anhand von Größe und Lokalisation. Sie befassen sich außerdem schwerpunktmäßig mit der Etablierung eines Goldstandards zur Detektion, wobei hier bisher nur die Standardéchountersuchungen (TTE / TEE) und kardiale MRT eine Rolle spielen.<sup>1,11,12</sup> Auch zeigen Studien zu Thromben durchweg die Wichtigkeit der sofortigen Therapie mittels gerinnungshemmenden Medikamenten, zur Risikominimierung einer systemischen Embolie auf.

In einer Studie zur klinischen Bildgebung von linksventrikulären Thromben, nach Srichai<sup>12</sup>, wird die effektive Detektionsrate von linksventrikulären Thromben für die Verschiedenen Methoden aufgezeigt. Hierbei werden transthorakales Echo, transoesophagales Echo und kardiale MRT verglichen. Es gilt jeweils zu berücksichtigen, dass die Detektionsrate bei allen drei Verfahren abhängig von der Größe des jeweiligen Thrombus ist. Für die echokardiographische Standarduntersuchung mittels TTE liegt die Detektionsrate bei durchschnittlich 26 % [ klein 10%, mittel 24%, groß 46 % ], bei der TEE bei 40% [ klein 19%, mittel 42%, groß 58 % ]. Für die kardiale MRT liegt die mittlere Detektion bei 86 % [klein 68 %, mittel 95 %, groß 96 %]. Die Dimensionsbeschreibung von linksventrikulären Thromben erfolgte bisher zumeist nur in Form von Case- Reports und nur bei augenscheinlich fulminanten Befunden<sup>45,46</sup>.

Case Reports, wie die nach Robles<sup>47</sup> und Hirano<sup>48</sup>, betrachten Thromben anhand der Auflösung unter systemischer Vollantikoagulation mit Phenprocoumon. Dieser Ansatz ist prinzipiell natürlich ein Schritt in Richtung

einer Aufschlüsselung und Klassifikation von linksventrikulären Thromben, allerdings nur, wenn man annimmt, dass alte Thromben sich in der Regel unter Vollantikoagulation im weiteren Verlauf nicht auflösen. Dies konnte jedoch erst in unserer aktuellen Studie prospektiv gezeigt werden konnte. Weiterhin fanden sich ausschließlich retrospektive Betrachtungen nach durchgeführter Therapie mit Phenprocoumon, hieraus war kein Klassifikationssystem für zukünftig zu detektierende Thromben ableitbar. Die Belastung für den Patienten durch die Antikoagulation erfolgt bei Detektion eines Thrombus, in jedem Fall. Ein Ansatz zur Evaluation des Alters eines Thrombus vor Therapie besteht in der aktuellen Literatur einzig in der Studie von Barkhausen <sup>11</sup> aus dem Jahre 2002, der diese Möglichkeit jedoch nur auf die MRT bezieht und auch nur am Rande erwähnt. Hier wird ansatzweise vorgeschlagen Thromben mittels ihres im MRT gemessenen Enhancement zu klassifizieren. Dieser Ansatz wurde allerdings augenscheinlich nicht weiter verfolgt. Es ließ sich keine Studie finden, die sich zusätzlich zu den echokardiographischen Standarduntersuchungen, mit der Technik des Gewebedopplers befasst. Im Laufe unserer Studie konnten wir mit Hilfe von Strain- und Strain- Rate- Imaging neue Erkenntnisse über intrakavitäre Thromben gewinnen, die eine Indikationsstellung für die Vollantikoagulation von Patienten mit linksventrikulären Thromben ermöglichen. Die Verwendung des Gewebedopplers zur Klassifikation von Thromben anhand ihrer „Funktion“ und somit ihres Alters liefert neue diagnostische Aspekte zur Risikobeurteilung von intrakardialen Thromben. Es befähigt den behandelnden Arzt die Indikationsstellung für eine Vollantikoagulation eines Patienten viel differenzierter zu stellen als dies der aktuellen Literatur zufolge bis heute möglich war. Dieses analytische Verfahren könnte bei der Etablierung zukünftiger Leitlinien zur Thrombusdiagnostik eine wichtige Rolle spielen.

### **5.3 Unterschiede zwischen frischen und alten Thromben**

In den allgemeinen echokardiographischen Werten ließen sich weder im 1. noch im 2. Studienteil signifikante Unterschiede zwischen frischen und alten Thromben finden. (Tab. 5.1, 5.2) Durch die erst gezielte und dann verblindete Auswertung der Echodatensätze von konsekutiven Patienten mit Thromben nach Myokardinfarkt, gelang es mit Hilfe Gewebedoppler gestützter Untersuchungstechnik signifikante funktionelle Unterschiede von frischen und alten Thromben aufzuzeigen. Frische Thromben zeigten wesentlich höhere Deformationseigenschaften als alte Thromben. Mit den hier angewandten Untersuchungstechniken konnte dieser Unterschied erfasst werden. Die Strain- Rate in der Isovolumetrischen Relaxationsphase zeigte diese Differenz der gemessenen Amplituden am besten. Den Beweis für die Praktikabilität dieses Verfahrens zur Klassifikation von linksventrikulären Thromben lieferten die gemessenen Unterschiede zwischen frischen und alten Thromben in der Follow- Up Untersuchung (= Studienteil II). Frische Thromben unter Therapie mit Phenprocoumon lösten sich auf (17/18) und alte Thromben entsprachen praktisch dem Ausgangsbefund (14/15).

### **5.4 Bedeutung abgeleiteter Parameter**

Die Ergebnisse aus den Berechnungen mittels der entwickelten theoretischen Modelle sind eindeutig. Auf physikalischen Grundlagen basierend kann das entwickelte Modell die klinisch, unter Verwendung des Gewebedopplers, erarbeiteten Klassifikationen verifizieren. Dies unterstreicht die Aussage dieser Studie, dass die Einteilung von linksventrikulären Thromben nach Alter mittels der Echokardiographie möglich ist. Somit ist die Berechnung der Stiffness und vor allem die mit der klinischen Klassifikation übereinstimmenden Ergebnisse als wichtiger Schritt in der Etablierung dieses Verfahrens zu werten. Gerade aufgrund der klinischen Relevanz war es wichtig ein mathematisch-physikalisches Korrelat zu der maschinellen, untersucher-abhängigen Messung zu schaffen.

## 5.5 Die Auflösung von Thromben

Die Ergebnisse dieser Studie die sich auf die Auflösungswahrscheinlichkeit von linksventrikulären Thromben beziehen sind von allgemein-internistisch kardiologischem Interesse. Sie scheinen in der Lage, eine seit 1984 gültige, in der aktuellen Literatur immer wieder zitierte, Aussage widerlegen zu können. Die Arbeit von Weinreich D.J<sup>7</sup>. geht davon aus, dass Phenprocoumon zwar eine protektive Wirkung vor systemischer Embolisation bietet, aber keinen Einfluss auf die Auflösung von Thromben hat.

Mit der prospektiven Studie des 2. Studienteils konnte eindeutig gezeigt werden, dass sich frische Thromben im Vergleich zu alten Thromben unter Therapie mit Phenprocoumon auflösen.

Dieses Ergebnis ließ die Annahme zu, dass die Daten in den bisher durchgeführten Studien zur Auflösewahrscheinlichkeit von linksventrikulären Thromben unter Phenprocoumon- Therapie falsch negativ sind. Diese falsch negativen Ergebnisse beruhten wahrscheinlich auf der Unkenntnis des Untersuchers über das spezifische Alter der in die Studien eingeschlossenen Thromben.

Im Umkehrschluss kann man, diese aktuelle Studie zu Grunde gelegt, sagen, dass unter Kenntnis des Alters eines Thrombus eine direkte Auflösungswahrscheinlichkeit angegeben werden kann. Diese liegt für frische Thromben bei 95 %. Hier zeigt sich ein eindeutiger Benefit der Therapie mit Phenprocoumon bezogen auf die Auflösung der Thromben. Alte Thromben zeigen im Gegensatz dazu keine Tendenz sich unter der Therapie mit Phenprocoumon aufzulösen.

## 5.6 Klinische Konsequenzen

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen dass es möglich ist frische von alten Thromben mittels angewandter Echokardiographie sicher zu unterscheiden. Dies hat Implikationen für den klinischen Alltag. Mit unserem Verfahren ist auch ein kleineres kardiologisches Zentrum und sogar der niedergelassene Kardiologe in der Lage ohne die Notwendigkeit einer kardialen MRT Untersuchung bei linksventrikulär detektiertem Thrombus eine Altersklassifikation vorzunehmen und eine Entscheidung über Antikoagulation oder nicht-Antikoagulation des Patienten zu treffen. Des Weiteren muss der Patient im Gegensatz zur MRT- Untersuchung nicht vollständig in stabilem klinischem Zustand sein. Eine Echokardiographische Untersuchung kann auch bedside auf der Intensivstation erfolgen. Mittels der Klassifikation nach frisch und alt lässt sich eine Risikobewertung für systemische Embolien linkskardialer Genese vornehmen. In der Konsequenz für den Patienten bedeutet dies, Vollantikoagulation bei erkanntem hohem Risiko, also sicher frischem Thrombus und keine antikoagulative Therapie bei sicher altem Thrombus. Diese Analyse von linksventrikulären Thromben hat Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten, welche nun nicht automatisch nach Detektion eines Thrombus Phenprocoumon erhalten und somit eine erwartete höhere Lebensqualität haben. Um die Ergebnisse dieser Studie, und die Auswirkung der klinischen Entscheidungen für den individuellen Patienten, validieren zu können, bedarf es einer großen, multizentrisch organisierten Studie mit drastisch höheren Fallzahlen.

Weiterhin hat diese vergleichsweise einfach durchzuführende diagnostische Methode eine relevante ökonomische Komponente. Es können auf der einen Seite Medikamente und auf der anderen Seite Kosten für teure MRT Untersuchungen gespart werden.

Eine weitere wichtige klinische Konsequenz ergibt sich aus der Möglichkeit einer eindeutigen altersabhängigen Klassifikation von linksventrikulären Thromben. Es besteht nun erstmals ein Indikator, der eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer Auflösung eines Thrombus unter Phenprocoumon zulässt. Die Therapie hat ihre Berechtigung nun nicht mehr alleine im Sinne der

Protektion von systemischen Embolien, sondern sie hat bei frischen Thromben einen nunmehr bewiesenen unmittelbaren therapeutischen Nutzen. Die Therapie mit Phenprocoumon scheint unserer Studie nach frische Thromben mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% auflösen. Bezogen auf alte Thromben kann hingegen kein Benefit der Therapie mit Phenprocoumon ausgemacht werden. Es scheint hier weder protektiv wirksam noch hat es irgendeinen Einfluss auf die Auflösung eines alten Thrombus.

## **5.7 Ausblicke für die Zukunft**

Mit Hilfe des Gewebedopplers ist also eine Klassifikation von Thromben nach ihrem individuellen Alter möglich. Dies untermauert deutlich den hohen Stellenwert der Echokardiographie zur Detektion und im speziellen den des Gewebedopplers in Bezug auf linksventrikuläre Thromben. Im weiteren Verlauf bleibt abzuwarten welche zusätzlichen Möglichkeiten die Realtime 3D Echokardiographie mittels TEE-Sonden bei der Detektion und Klassifikation von Thromben liefert.

## **5.8 Limitationen**

Eine spezielle Limitation des entwickelten Verfahrens zur Differenzierung von frischen und alten Thromben ist nicht bekannt. Es bestehen, wie in der Echokardiographie generell vertreten, Limitationsfaktoren durch die untersucherabhängige Aufzeichnung und Bearbeitung der Echos sowie die körperliche Konstitution des jeweiligen Patienten. Bei schlechten Schallbedingungen ist eine Detektion, sowie eine Analyse erschwert durchführbar.

## 5.9 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen den Nutzen einer Echokardiographischen Untersuchung nach Myokardinfarkt mit zusätzlicher Durchführung einer Gewebedoppler-Analyse für die Unterscheidung von frischen und alten linksventrikulären Thromben. Es sollte zur Klassifikation des Thrombusalters der maximale systolische Strain-Rate-Wert in der isovolumetrischen Relaxationsphase gemessen werden. Bei einem Wert  $SR > 1 \text{ s}^{-1}$  ist von einem frischen Thrombus auszugehen, Strain-Rate-Werte  $< 1 \text{ s}^{-1}$  sprechen für einen alten Thrombus. Die Stiffness des Thrombus sollte bei vorhandenem Mitralinsuffizienzprofil berechnet werden. Weiterhin empfehlen wir auf Grundlage der Daten dieser Studie das Verfahren zur Thrombenklassifikation mittels Strain-Rate-Imaging für die Zukunft in die Standarduntersuchung zur Thrombendiagnostik nach Myokardinfarkt zu integrieren. Die Anwendung der gezeigten Messungen und Berechnungen ermöglicht eine zielgerichtete Therapie von Patienten mit linksventrikulären Thromben.

## **6. Zusammenfassung**

Nach einem fulminanten Myokardinfarkt können sich, basierend auf Veränderungen der Blutströmungseigenschaften im Bereich von dys- /akinetischen Bereichen und Aneurysmen des linken Ventrikels, Thromben bilden. Da ein frischer Thrombus mit einem hohen Risiko für eine systemische Embolie einhergeht (13%) und eine umgehende Vollantikoagulation des betroffenen Patienten erfordert, wäre es von klinischer Bedeutung eine Untersuchungsmethode zur Verfügung zu haben, mit der man frische von alten Thromben eindeutig unterscheiden kann. Diese Methode sollte möglichst minimalinvasiv und flächendeckend verfügbar sein. Im Rahmen dieser Studie wurden innerhalb von 2 Jahren 52 Patienten mit linksventrikulären Thromben nach Myokardinfarkt untersucht. Es wurden eine echokardiographische Standarduntersuchung und zusätzlich Gewebedoppleraufnahmen angefertigt. Die Dimension der Thromben und allgemeine patientenbezogene Parameter wurden ermittelt. Alle Studienteilnehmer wurden auf 2 verschiedene Studienteile aufgeteilt. In Studienteil 1 (n= 20) wurden die detektierten Thromben anhand der bekannten Altersanamnese des Thrombus als frisch (<3 Monate) oder alt (>3 Monate) klassifiziert.

Auf Basis dieser Information wurden die echokardiographischen Datensätze ausgewertet und gezielt nach Übereinstimmungen und Unterschieden zwischen Frisch und Alt gesucht. Es wurde darüber hinaus nach speziellen Markern für eine altersabhängige Klassifikation der Thromben gefahndet. In Studienteil 2 (n=32) wurden die echokardiographischen Datensätze der Patienten ohne Kenntnis der individuellen Krankheitsgeschichte, von einer untersucherunabhängigen Person analysiert und ausgewertet.

Die Thromben wurden anhand der in Studienteil 1 gewonnen Erkenntnisse als frisch (n=17) oder alt (n=15) klassifiziert. Alle Patienten erhielten unabhängig vom Alter des Thrombus eine Therapie mittels Phenprocoumon zur systemischen Vollantikoagulation.

Die Patienten des 2. Studienteils wurden nach 6 Monaten zu einem Follow-Up eingeladen, bei dem erneut eine echokardiographische Standard- und eine

Gewebedoppler- Untersuchung durchgeführt wurden. Im Rahmen eigener Vorarbeiten im 1. Studienteil konnte gezeigt werden, dass der signifikanteste Unterscheidungsparameter zwischen Thromben verschiedenen Alters in der Messung der Strain- Rate (SR 1/s), also der absoluten Deformation eines Thrombus über die Zeit, zu finden war. Hierzu wurde der maximale SR- Peak in der isovolumetrischen Relaxationsperiode gemessen. Es ließ sich bei einem Cut-off Wert von  $1\text{s}^{-1}$  eine eindeutige Klassifikation nach Frisch und Alt durchführen. Thromben mit einem in der isovolumetrischen Relaxationsphase gemessenen SR- Peak  $\geq 1\text{s}^{-1}$  sind als frisch einzuordnen, alle mit einem SR- Peak  $< 1\text{s}^{-1}$  als alt. ( $p < 0,05$ ). Anhand diesen Kriteriums wurden im 2. Studienteil 17 Thromben als frisch (SR- Peak  $\geq 1\text{s}^{-1}$ ) und 15 als alt (SR- Peak  $< 1\text{s}^{-1}$ ) klassifiziert.

Im Rahmen der Follow-Up Untersuchungen nach 6 Monaten sahen wir alle 32 Patienten erneut. Es konnte gezeigt werden, dass die Thromben die anhand der geschilderten Kriterien als frisch (SR- Peak  $\geq 1\text{s}^{-1}$ ) klassifiziert worden waren, sich in 16 von 17 Fällen unter antikoagulativer Therapie aufgelöst hatten. In 1 von 17 Fällen fand eine Größenreduktion um mehr als 50% statt und das Residuum entsprach den Kriterien für einen alten Thrombus. Die als alt (SR- Peak  $< 1\text{s}^{-1}$ ) klassifizierten Thromben konnten, ebenfalls unter Therapie mit Phenprocoumon, in 14 von 15 Fällen unverändert in Ihrer Position, Größe, Morphologie und Verformungseigenschaft ausgemacht werden. In 1 von 15 Fällen konnte kein Thrombus mehr nachgewiesen werden. Über die Messung der altersabhängigen Morphologie mittels Strain- Rate hinaus wurden Berechnungen basierend auf dem Hookschen Gesetz durchgeführt die unter Verwendung der  $dp/dt$  (min) die gemessenen Ergebnisse untermauern. Diese prospektive Studie bestätigt, dass frische von alten Thromben mittels gewebedopplerbasierter Echokardiographie eindeutig differenziert werden können. Hierzu sollte die Geschwindigkeit der Verformung (Strain- Rate) während der isovolumetrischen Relaxationsperiode gemessen werden. Die Stiffness sollte bei vorhandener Mitralinsuffizienz berechnet werden. In Konsequenz der Ergebnisse dieser Studie ist es dringend notwendig die Durchführung und Analyse von Gewebedoppleraufnahmen, zur

Beurteilung von Thromben, in die aktuelle Standarddiagnostik nach Myokardinfarkt zu integrieren. Weiterhin konnte diese Studie zeigen, dass nach Durchführung der beschriebenen Messmethoden und somit unter Kenntnis des Alters eines Thrombus, eine Wahrscheinlichkeit zur Auflösung von Thromben angegeben werden kann. Für einen frischen Thrombus unter Therapie mit Phenprocoumon liegt diese Wahrscheinlichkeit bei 95 %. Patienten mit alten Thromben profitieren bezogen auf die Auflösung von Thromben nicht von einer Therapie mit Phenprocoumon. Eine Protektion vor systemischen Embolien ist in beiden Fällen gegeben, obgleich die Protektion bei Patienten mit isoliertem und sicher altem Thrombus nicht notwendiger Weise durchgeführt werden muss. Mit diesen Ergebnissen scheint die bisherige Meinung, dass zwischen Phenprocoumontherapie und Wahrscheinlichkeit der Auflösung eines Thrombus kein Zusammenhang besteht widerlegt zu sein. Die im oberen Absatz beschriebenen Maßnahmen sollten also auch im Hinblick auf diesen therapeutischen Bereich etabliert und durchgeführt werden.

## 7. Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

AVC	Aortic Valve Closure
CW	Continuous-Wave
DT	Dezelerationszeit
dp/dt	
E'	frühdiaastolische Geschwindigkeit
Echo	Echokardiographie
EF	Ejektionsfraktion
GHz	Giga Hertz
HDD	Hard Disk Drive
HF	Herzfrequenz
Isovol	isovolumetrisch
IVSd	interventrikuläre Septumdicke diastolisch
kHz	Kilohertz
LADd	frühdiaastolischer Vorhofdurchmesser
lat	lateral
LE	Late Enhancement
LV	linker Ventrikel
LVdD	linksventrikuläre diastolische Durchmesser
LVPWd	linksventrikuläre Hinterwanddicke diastolisch
LVsD	linksventrikulärer systolischer Durchmesser
max	maximal
Mhz	Megahertz
MRT/ MRI	Magnetresonanztomograph(ie)
MOD	Magneto- Optical- Device
MV- a	Dauer des Blutflusses in den linken Ventrikel nach der Vorhofkontraktion

n.s.	nicht signifikant
n.b.	nicht bestimmt
NYHA	New York Heart Association
postsys.	post systolisch
Relax	Relaxationszeit
RR	Blutdruck
RV	rechter Ventrikel
rv	rechtsventrikulär
PW	Pulsed-Wave
ROI	Region of Interest
s.	siehe
sept	septal
S <sub>ps</sub>	maximaler (peak) systolischer Strain Wert
SR	Strain- Rate
SR <sub>ps</sub>	maximaler (peak) systolischer Strain- Rate Wert
SRI	Strain- Rate- Imaging
TSW	
TSI	Tissue Synchronization Imaging
TT	Tissue Tracking
TTE	Transthorakales Echo
z.T.	zum Teil

## 7.2 Literaturangaben

1. Bruder O, Waltering KU, Hunold P, et al. [Detection and characterization of left ventricular thrombi by MRI compared to transthoracic echocardiography]. *Rofo* 2005;177:344-9.
2. Osherov AB, Borovik-Raz M, Aronson D, et al. Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J* 2009;157:1074-80.
3. Keeley EC, Hillis LD. Left ventricular mural thrombus after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1996;19:83-6.
4. M. T. Bildgebende Kardiagnostik. In. Stuttgart/New York:: Georg Thieme Verlag;; 2007.
5. Vaitkus PT. Left ventricular mural thrombus and the risk of embolic stroke after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 1995;2:103-6.
6. Rehan A, Kanwar M, Rosman H, et al. Incidence of post myocardial infarction left ventricular thrombus formation in the era of primary percutaneous intervention and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. A prospective observational study. *Cardiovasc Ultrasound* 2006;4:20.
7. Weinreich DJ, Burke JF, Pauletto FJ. Left ventricular mural thrombi complicating acute myocardial infarction. Long-term follow-up with serial echocardiography. *Ann Intern Med* 1984;100:789-94.
8. Lambertz H, ed. Transösophageale Echokardiographie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007.
9. F.Flachskampf. Kursbuch Echokardiographie. In. Stuttgart/New York:: Georg Thieme Verlag; ; 2006.
10. Flachskampf F. Praxis der Echokardiographie - Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik. In. Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag; 2002.
11. Barkhausen J, Hunold P, Eggebrecht H, et al. Detection and characterization of intracardiac thrombi on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1539-44.
12. Srichai MB, Junor C, Rodriguez LL, et al. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation. *Am Heart J* 2006;152:75-84.
13. Kunert M. Echokardiographie : Lehrbuch. In. Köln: Deutscher Ärzteverlag GmbH; 2006.
14. Braun J. Klinikleitfaden Innere Medizin. In. 80335 München: Elsevier,Urban&FischerVerlag; 2006.
15. Diener H-C. Schlaganfall. In. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004:281.
16. Erdmann. Klinische Kardiologie. In. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2009:67.
17. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society

- of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e385-484.
18. Otto CM. Textbook of clinical echocardiography. 4th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009.
  19. Kossoff G. Diagnostic applications of ultrasound in cardiology. *Australas Radiol* 1966;10:101-6.
  20. Gregg EC, Palagallo GL. Acoustic impedance of tissue. *Invest Radiol* 1969;4:357-63.
  21. Wells PN. Ultrasonics: a window into biomedical science. *Ultrasonics* 1992;30:3-7.
  22. Roelandt J. Cardiac ultrasound. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone; 1993.
  23. Sutherland GR HL, Rademakers FE, Claus P, D'Hooge J, Bijnens BH. Doppler Myocardial Imaging - A Textbook. In. Leuven, Belgien: Leuven University Press; 2002.
  24. Fry WJ. Mechanism of acoustic absorption in tissue. *J Acoust Soc Am* 1952;24(412).
  25. Mason WP. Piezoelectric crystals and their application to ultrasonics. Vol. 1. In. New York; 1950.
  26. Wells PN. Review: absorption and dispersion of ultrasound in biological tissue. *Ultrasound Med Biol* 1975;1:369-76.
  27. Flachskampf FA. Praxis der Echokardiographie : das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik. 2., komplett überarbeitete und erw. Aufl. ed. Stuttgart ; New York: Thieme; 2007.
  28. Böhmeke T. Checkliste Echokardiographie. 3., überarbeitete und erw. Aufl. ed. Stuttgart ; New York: G. Thieme; 2001.
  29. Köhler E. Klinische Echokardiographie : Lehrbuch und Video-Atlas (CD-ROM). 5., neu bearbeitete und erw. Aufl. ed. Stuttgart ; New York: ENKE im Georg Thieme Verlag; 2001.
  30. Chambers J. Clinical echocardiography. London: BMJ Pub. Group; 1995.
  31. Derkacz A, Szelemej R, Ciszowska-Wiatr J, et al. [Left ventricular thrombus--variability of causes and clinical presentation--four case reports]. *Kardiol Pol* 2008;66:555-7, discussion 8.
  32. Bartel T. Echokardiographie : Lehrbuch und Atlas. 1. Aufl. ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2007.
  33. Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, et al. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:717-24.
  34. Eine Internet Einführung in Strain und Strain Rate. Asbjørn Støylen, 2009. (Accessed at <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/> )
  35. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000;102:1158-64.

36. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijmens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:788-802.
37. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H792-9.
38. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1013-9.
39. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:50-6.
40. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:154-70.
41. Weidemann F, Jamal F, Kowalski M, et al. Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing--implications for quantitative stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:416-24.
42. Strotmann JM, Janerot-Sjoberg B, Kimme P, et al. The effect of pacing-induced heart rate variation on longitudinal and circumferential regional myocardial function after acute beta-blockade--a cardiac ultrasound study. *Eur J Echocardiogr* 2000;1:184-95.
43. Copyright by GE Healthcare Vivid 7
44. Fuster V, Stein B, Halperin JL, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in cardiac disease: an approach based on pathogenesis and risk stratification. *Am J Cardiol* 1990;65:38C-44C.
45. Arkhipov SN, Romanova LV. [Ultrasonic diagnosis of post-infarct aneurysms of the left ventricle]. *Kardiologija* 1987;27:69-73.
46. Chen C, Koschyk D, Hamm C, Sievers B, Kupper W, Bleifeld W. Usefulness of transesophageal echocardiography in identifying small left ventricular apical thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:208-15.
47. Robles P, Jimenez JJ, Huelmos AI. Complete lysis of left ventricular giant thrombus with anticoagulation therapy alone. *Clin Cardiol* 2009;32:E38-9.
48. Hirano H, Takao M, Nomoto J, et al. A giant left ventricular thrombus in a patient with acute myocardial infarction--a case report. *Angiology* 2001;52:429-32.

## **Danksagung**

### **Mein Dank gilt**

Herrn Prof. Frank Weidemann, für die freundliche Überlassung des Themas, die sehr gute Unterstützung während der Arbeit, für die kreativen Brainstormings und die schnelle Korrektur.

Herrn Dr. Markus Niemann für seine stete und geduldige Betreuung, seinen unschlagbaren Optimismus der mir stets Motivation war und für all die Kleinigkeiten welche Ihn zu einem unvergleichlichen Begleiter während dieser Arbeit machten.

Vielen Dank auch für die Möglichkeiten zur Teilnahme an Kongressen.

Meiner Lebensgefährtin Sarah für ihre Liebe, ihre nicht ersetzbare seelische und moralische Unterstützung, Rat und Tat und ihr Verständnis für lange Wochenenden im Echolabor.

Meiner Familie, ohne deren finanzielle Unterstützung dies hier nur erschwert möglich gewesen wäre, weiterhin für Rat und Tat, ihren Rückhalt und ihre bedingungslose Liebe

Dem Personal und den Kollegen der Echoambulanz für ein tolles Arbeitsumfeld

Allen meinen Korrekturlesern /innen

**Zur Person**

Name	Philipp Gaudron
Geburtsdatum	19. Januar 1983
Geburtsort	Mainz
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch
Konfession	evangelisch
Anschrift	Petrini-Str. 23 97080 Würzburg

---

**Schulbildung**

1989 - 1993	Goethe Grundschule in Würzburg (Bayern)
1993 - 1994	Wirsberg Gymnasiums in Würzburg (Bayern)
1994 - 2002	Theodor-Heuss Gymnasiums in Ludwigshafen am Rhein (Pfalz)
03/2002	Allgemeine Hochschulreife

---

**Berufsausbildung**

7/2002 - 11/2002	Lehrgang zum Rettungssanitäter
10/2003 - 03/2004	Ausbildung zum Rettungsassistent
03/2004	Staatsexamen zum Rettungsassistent

**Hochschulausbildung**

10/2004 - 09/2005	Georg-August- Universität Göttingen Fachrichtung: Humanmedizin
10/2005 - 10/2011	Julius-Maximilians-Universität Würzburg Fachrichtung: Humanmedizin
7/2007	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2011	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

---

**Famulaturen**

02/2008 - 03/2008	Dr. med. Jürgen Kuhnert Facharzt für Allgemeinmedizin Praxis Eutin
07/2008 - 08/2008	Prof. Dr. Ertl, Kardiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg
03/2009 - 04/2009	Dr. med Thomas Hammann Facharzt Innere Medizin, Gastroenterologie Praxis Neu- Ulm
08/2009 - 10/2009	Prof. Dr. Ertl, Kardiologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg

---

**Praktisches Jahr**

08/2010 - 12/2010	Prof. Dr. Schippers, Prof. Dr. Beck, Chirurgie, Juliusspital Würzburg
12/2010 - 3/2011	Dr.med. Schäfer Anästhesiologie, Juliusspital Würzburg
03/2011 - 07/2011	Prof. Dr. Scheppach, Prof. Dr. Meesmann, Innere Medizin, Juliusspital Würzburg

**Doktorarbeit**

04/2008 - 01/2011

Arbeitsgruppe Prof. Dr. F. Weidemann  
Universitäts-Klinik Würzburg  
I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
- Abteilung für Kardiologie -

*„Differenzierung von frischen und alten  
linksventrikulären Thromben mittels  
Gewebedoppler- Echokardiographie“*

---

**Ehrenamtliche Tätigkeit**

05/2003 - 09/2004

Ehrenamtliche Tätigkeit beim DRK  
Ludwigshafen

04/2006 - 12/2011

Ehrenamtliche Tätigkeit beim BRK  
Würzburg als Rettungsassistent

---

**Anstellungen**

06/2003 - 09/2003

DRK Ludwigshafen als Rettungsassistent

04/2004 - 09/2004

DRK Ludwigshafen als Rettungsassistent

10/2004 - 10/2005

ASB Göttingen Land, Hannoversch Münden  
als Rettungsassistent

04/2007 - 09/2009

BRK Würzburg als Rettungsassistent

01/2007 - 03/2011

Wissenschaftliche Hilfskraft in der  
Anästhesie der Uniklinik Würzburg  
Arbeitsgruppe Notfallmedizin

Seit 02/2012

Assistenzarzt in der I. Medizinischen Klinik  
der Universitätsklinik Würzburg  
Abteilung für Kardiologie

**Persönliches**

01/2000 - 02/2000	Praktikum bei der Firma Siemens Mannheim
04/2000	Gründung von PTA Media GbR EDV- Beratung
03/2002	Gründung von Gladiac- Promotion GbR Messebau und Eventmanagement.
04/2003 - 06/2003	Praktikum in der BASF Ludwigshafen Energie Leitzentrale
04/2011	Best Abstract-Preis der Gertrud-Spitz-Stiftung im Rahmen des DGK 2011 Mannheim

---

**Kenntnisse**

Fremdsprachen	Latein Englisch Altgriechisch
PC-Kenntnisse	aktuelle Office- Anwendungen Bildbearbeitung Webdesign Administration im Netzwerk Hardware

---

**Sonstige Aktivitäten**

1996 - 2002	Akteur der Theater AG des Theodor- Heuss- Gymnasiums
2000 - 2001	Schülersprecher des Theodor- Heuss- Gymnasiums
2000 - 2002	Delegierter der Landes- Schülerkonferenz
Würzburg, 25.Mai 2012	