

Aus der Abteilung Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Stellenwert des Biomarkers NT-proBNP,
alleine und in Kombination mit Echokardiographie,
in der Risikostratifizierung von Patienten mit Lungenembolie**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Beate Focke geb. Klostermann
aus
Düsseldorf

Göttingen 2009

Dekan : Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter : Prof. Dr. med. S. Konstantinides

II. Berichtersatter/in :

III. Berichterstatter/in :

Tag der mündlichen Prüfung:

1	<i>Einleitung</i>	1
1.1	Epidemiologie der Lungenembolie	1
1.2	Aktuelle Diagnose der Lungenembolie	2
1.2.1	Basisdiagnostik und Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit	2
1.2.2	Bildgebende Diagnostik und diagnostische Algorithmen	5
1.3	Risikostratifizierung von Lungenemboliepatienten	8
1.3.1	Notwendigkeit einer effektiven Risikostratifizierung	8
1.3.2	Rolle der Rechtsherzbelastung im Bezug auf die Prognose	8
1.4	Bisherige Methoden der Risikostratifizierung	11
1.4.1	Echokardiographie	11
1.4.2	Grenzen der Echokardiographie und alternative bildgebende Verfahren	13
1.5	Computertomographische Pulmonalisangiographie (CTPA)	14
1.6	Biomarker für Myokardnekrose als prognostisch wegweisende Parameter	15
1.6.1	Troponine als Verfahren zur Risikostratifizierung bei Lungenembolie	15
1.6.2	Heart-type fatty acid-binding proteins (H-FABP) zur Risikostratifizierung bei Lungenembolie	17
1.7	Natriuretische Peptide (BNP und NT-proBNP)	18
1.7.1	Ausblick auf das „brain natriuretic peptide“ als Alternative	18
1.7.2	Chemische und physiologische Grundlagen des „brain natriuretic peptides“	18
1.7.3	Einsatz von „brain natriuretic peptide“ und N-terminalem „pro-brain natriuretic peptide“ in der Risikostratifizierung der Lungenembolie	20
1.8	Zielsetzung der vorliegenden Studie	21
2	<i>Patienten und Methoden</i>	23
2.1	Patientenkollektiv	23
2.1.1	Einschlusskriterien	23
2.1.2	Ausschlusskriterien	24
2.2	Methoden zur Sicherung der Diagnose „Lungenembolie“	25

2.2.1	Diagnostischer Algorithmus _____	25
2.2.2	Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit _____	25
2.2.3	D-Dimere _____	27
2.2.4	Sonographie der Beinvenen _____	27
2.2.5	Phlebographie _____	28
2.2.6	Lungenperfusions- und Lungenventilationsszintigraphie _____	29
2.2.7	Mehrzeilen-Spiral-CT _____	31
2.3	Methoden zur Risikostratifizierung nach Bestätigung der Lungenembolie _____	32
2.3.1	Echokardiographie _____	32
2.3.2	Biomarker _____	33
2.4	Erfassung der Patientendaten _____	37
2.5	Statistische Analyse _____	39
3	<i>Ergebnisse</i> _____	41
3.1	Patientenkollektiv, prädisponierende Faktoren und Symptome bei Aufnahme ____	41
3.1.1	Symptome _____	41
3.1.2	EKG-Befunde _____	42
3.2	Diagnostik zur Sicherung der Lungenembolie _____	43
3.2.1	D-Dimere _____	43
3.2.2	Sonographie der Beinvenen _____	43
3.2.3	Lungenperfusions- und Lungenventilationsszintigraphie _____	43
3.2.4	Mehrzeilen-Spiral-CT _____	44
3.2.5	Notfall-Diagnostik bei kardiogenem Schock _____	44
3.3	Risikostratifizierung der Lungenembolie _____	44
3.3.1	Echokardiographie _____	44
3.3.2	Biomarker _____	45
3.4	Therapie der Lungenembolie _____	46
3.5	Aufgetretene Komplikationen _____	47

3.6	Einfluss ausgewählter Parameter bei Diagnose auf den klinischen Verlauf und die Krankenhausletalität	48
3.6.1	Einfluss klinischer Symptome und Komorbidität bei Aufnahme auf den 30-Tages-Verlauf	48
3.6.2	Einfluss echokardiographischer Befunde	50
3.6.3	Einfluss der Biomarker	51
3.7	Mögliche Kombinationen verschiedener Parameter zu einer Ergänzung der Risikostratifizierung von Lungenemboliepatienten	59
3.7.1	Kombination von Troponin I/T und NT-proBNP als Prädiktor eines komplizierten Verlaufs	59
3.7.2	Kombination Echokardiographie und Biomarker als Prädiktor eines komplizierten Verlaufs	60
4	Diskussion	66
4.1	Hintergrund der Studie	66
4.2	Aktueller Stand der Forschung	68
4.2.1	Herztroponine	68
4.2.2	N-terminales „pro-brain natriuretic peptide“/„brain natriuretic peptide“	69
4.3	Neue Risikostratifizierungsstrategien	74
4.3.1	BNP/NT- proBNP in Kombination mit Troponin T/I	74
4.3.2	BNP/NT- proBNP in Kombination mit Echokardiographie	75
4.3.3	Troponin T/I in Kombination mit Echokardiographie	78
4.3.4	Erweiterung und mögliche therapeutische Konsequenzen des neuen Risikostratifizierungskonzeptes	79
5	Zusammenfassung	80
6	Abkürzungsverzeichnis	83
7	Literaturverzeichnis	85

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der Lungenembolie

Trotz sämtlicher Fortschritte in Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Thromboembolien zählt die akute Lungenembolie in der Europäischen Union mit ca. 200.000 Todesfällen pro Jahr zu den Haupttodesursachen (Konstantinides 2008). Bei rechtzeitig diagnostizierter Lungenembolie und schneller Einleitung einer adäquaten Therapie liegt die Mortalität bei 2-8%, bei den unentdeckten Fällen hingegen im Vergleich bei 18-35% (Walther und Böttiger 2002).

Der bisherige Umgang mit Lungenembolie-Patienten zeichnet sich durch eine hohe Komplexität der Diagnostik verbunden mit einer schlechten Effektivität aus. Komplexe diagnostische Algorithmen zeigten sich in Studien als durchaus effektiv, erwiesen sich aber für den klinischen Alltag als zu komplex. Dadurch wurden viele Patienten entweder nicht einer adäquaten Therapie zugeführt und starben an den Folgen ihrer Krankheit, während andere auf Grund einer vagen Vermutung unnötig einer teuren und potenziell risikoreichen Therapie unterzogen wurden.

Seit nunmehr 30 Jahren wird an einer vereinfachten Managementstrategie geforscht, welche gleichzeitig zu mehr Therapieerfolg führen soll (Konstantinides 2008).

1.2 Aktuelle Diagnose der Lungenembolie

1.2.1 Basisdiagnostik und Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit

Lungenemboliepatienten präsentieren sich mit sehr vielgestaltigen und unspezifischen Symptomen. Häufig sind:

- Dyspnoe mit plötzlichem Beginn
- Thoraxschmerz
- Synkope
- Hämoptysen
- Tachypnoe
- Tachykardie

(Konstantinides 2006).

Bei der klinischen Untersuchung der Lunge sind in der Regel keine wegweisenden Befunde zu erwarten. Es sollte immer auf klinische Zeichen einer Beinvenenthrombose geachtet werden. Die klinische und apparative Basisdiagnostik sollte außerdem enthalten:

- die Erfassung der Vitalparameter (Bewusstsein, Atmung, Blutdruck und Herzfrequenz)
- die Röntgen-Thorax-Untersuchung
- das EKG (Hinweise auf Rechtsherzbelastung); s. Abbildung 1
- die arterielle Blutgasanalyse.

All diese Untersuchungen können den Verdacht auf eine Lungenembolie erhärten oder abschwächen. Um die klinische (Prä-Test-)Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie standardisiert und reproduzierbar einschätzen zu können, gibt es Modelle, wie der von Wells et al. (2000) entworfene Score (Tabelle 1).

Klinisches Symptom oder Befund	Score
Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose (Beinschwellung, Schmerzen bei der Palpitation entlang tiefer Beinvenen)	3,0
Lungenembolie erscheint „wahrscheinlicher“ als andere Diagnose (auf Grund Basisdiagnostik und klinischer Untersuchung)	3,0
Herzfrequenz > 100/min	1,5
Immobilisierung/Operation in den vergangenen 4 Wochen	1,5
Frühere tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie	1,5
Hämoptyse	1,0
Krebserkrankung (aktiv oder in den vergangenen 6 Monaten)	1,0
Score: <ul style="list-style-type: none"> • <2,0: niedrige (geringe) Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie • 2,0-6,0: mittlere Wahrscheinlichkeit • >6,0: hohe Wahrscheinlichkeit 	

Tabelle 1: Modell nach Wells et al. (2000) zur Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit (sog. Pretest-Probability) der Lungenembolie vor der Durchführung bildgebender Untersuchungen

Nun sollte ein D-Dimer-Test folgen. D-Dimere, als Spaltprodukte der endogenen Fibrinolyse, stellen einen sehr sensitiven Parameter (95%) für frische thromboembolische Ereignisse dar. Somit ist ein negativer D-Dimer-Test geeignet, eine frische Lungenembolie auszuschließen. Wegen seiner geringen Spezifität (z.B. beeinflusst durch Alter und Niereninsuffizienz) wird andererseits der D-Dimer-Test heute von vornherein mit der klinischen Wahrscheinlichkeit kombiniert:

- **niedrige Wahrscheinlichkeit** (hämodynamisch stabile, normotensive Patienten mit einer Lungenembolie): sowohl Schnelltests (Bedside-Tests) als auch quantitative Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)-Tests sind zuverlässig genug, um eine Lungenembolie auszuschließen.
- **mittlere Wahrscheinlichkeit**: nur die quantitative ELISA Testung ist zum Ausschluss einer Lungenembolie geeignet.
- **hohe Wahrscheinlichkeit**: kein D-Dimer Test nötig, da eine bildgebende Diagnostik sowieso nötig sein wird.

Bei instabilen Patienten spielt die D-Dimer-Bestimmung keine Rolle. Hier muss umgehend eine Echokardiographie mit der Frage nach einem rechtsventrikulären Versagen, durchgeführt werden (Konstantinides 2006).

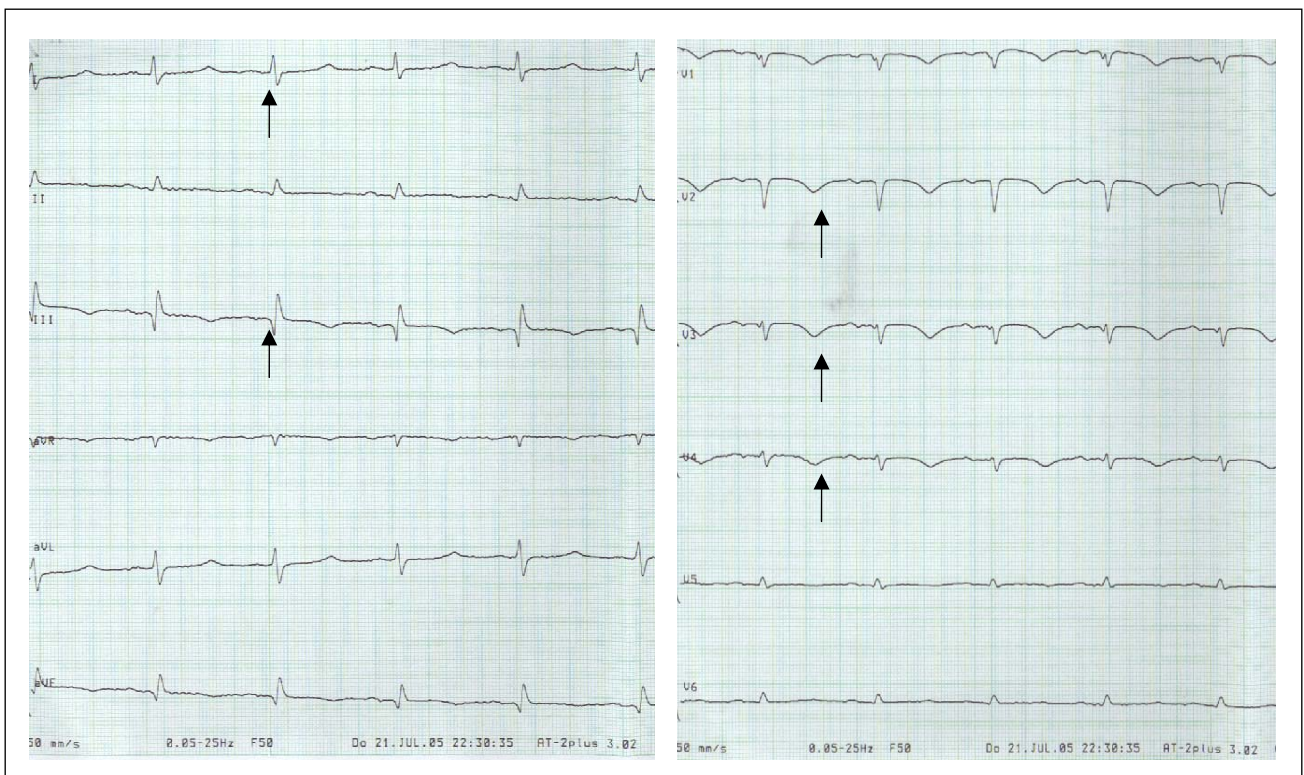


Abbildung 1: EKG mit Zeichen einer Rechtsherzbelastung infolge einer Lungenembolie (SIQIII-Typ, T-Negativierungen V2-V4)

1.2.2 Bildgebende Diagnostik und diagnostische Algorithmen

Einige aktuelle diagnostische Algorithmen empfehlen, die **Sonographie der Beinvenen** an den Anfang der bildgebenden Diagnostik zu stellen (Interdisziplinäre S2-Leitlinie). In 90% der Fälle ist die akute Lungenembolie die Folge einer tiefen Beinvenenthrombose. Somit gilt der sonographische Nachweis einer frischen Beinvenenthrombose bei Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie oder positivem D-Dimer Test als Nachweis für eine Lungenembolie. Auf weitere bildgebende Diagnostik kann, bei hämodynamisch stabilen Patienten, verzichtet werden. Voraussetzung ist allerdings die Verfügbarkeit der Methode und die Expertise der Untersuchenden in dem jeweiligen Krankenhaus. Die Untersuchung sollte zudem standardisierten Protokollen folgen, um die Treffsicherheit zu erhöhen, (Konstantinides 2006; Konstantinides und Hermann 2007). Auch die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (Torbicki et al. 2008) räumen der Sonographie der Beinvenen einen wichtigen Platz ein. Einmal dient sie der Bestätigung einer durch einen CT-Einzeiler ausgeschlossenen Diagnose einer Lungenembolie, des Weiteren kann die Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose vor der Durchführung eines CTs ausreichen, um eine Therapie mit Antikoagulanzen einzuleiten. Patienten mit Niereninsuffizienz oder Kontrastmittelunverträglichkeit kann so eine Belastung erspart werden. Die Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose ist außerdem zur Einschätzung des Rezidivrisikos von Bedeutung.

Wegen ihrer geringen Invasivität und der niedrigen Strahlenbelastung genießt die **Lungenszintigraphie** seit vielen Jahren einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der Lungenembolie. Eine nicht-pathologische Lungenperfusion im Szintigramm schließt das Vorhandensein einer Lungenembolie aus. Bei einer kombinierten Perfusions- und Ventilationsuntersuchung stellt ein isoliertes Perfusionsdefizit die Diagnose einer

Lungenembolie. Kombinierte Defizite sind allerdings unspezifisch und bedürfen weiterer bildgebender Diagnostik (Konstantinides 2006).

In den ESC-Leitlinien (Torbicki et al. 2008) wird auch für diese Untersuchung der Vorteil hervorgehoben, dass kein Kontrastmittel benötigt wird. Da aber nur in 30-50% eine klare Aussage getroffen werden kann, muss diese Untersuchung immer mit der klinischen Wahrscheinlichkeit, einem D-Dimer-Test und dem Nachweis einer Beinvenenthrombose, kombiniert werden.

Durch die rasche technische Entwicklung und die damit verbundene Erhöhung sowohl der Sensitivität als auch des Zeitaufwandes konnte die **computertomographische Pulmonalisangiographie (CTPA) oder Spiral-Computertomographie (Spiral-CT)** in den letzten Jahren die invasive Pulmonalisangiographie als Goldstandard ablösen. Entscheidende Vorteile der Spiral-CT sind:

- geringere Invasivität und eine kürzere Untersuchungsdauer als eine Pulmonalisangiographie
- bei Bedarf Darstellung der Beinvenen im selben Untersuchungsgang (Abbildung 2)
- Risikostratifizierung auf Grund der Beurteilung der Dimensionen des rechten Ventrikels im rekonstruierten 4-Kammer-Blick (Abbildung 7, S. 15)
- Diagnose bzw. Ausschluss anderer thorakaler Erkrankungen
- höhere Spezifität als bei der Szintigraphie.

Neuere Studien konnten zeigen, dass der Ausschluss einer Lungenembolie auf der Basis eines Multidetektor-Spiral-CTs kombiniert mit der klinischen Wahrscheinlichkeit und einem daraus resultierenden Verzicht auf eine Antikoagulation ein 3-Monats-Rezidivrisiko von nur 1,5 % zur Folge hatte (van Belle et al. 2006).

In der ESC-Leitlinie (Torbicki et al. 2008) wird die CT-Angiographie als neuer Goldstandard der Lungenemboliediagnostik angesehen, und es wird empfohlen, bei allen kreislaufstabilen Patienten mit dem Verdacht auf eine Lungenembolie möglichst als erste Maßnahme ein

Spiral-CT durchzuführen. Voraussetzung ist allerdings eine schnelle Zugangsmöglichkeit zu einem Multidetektor-Spiral-CT.

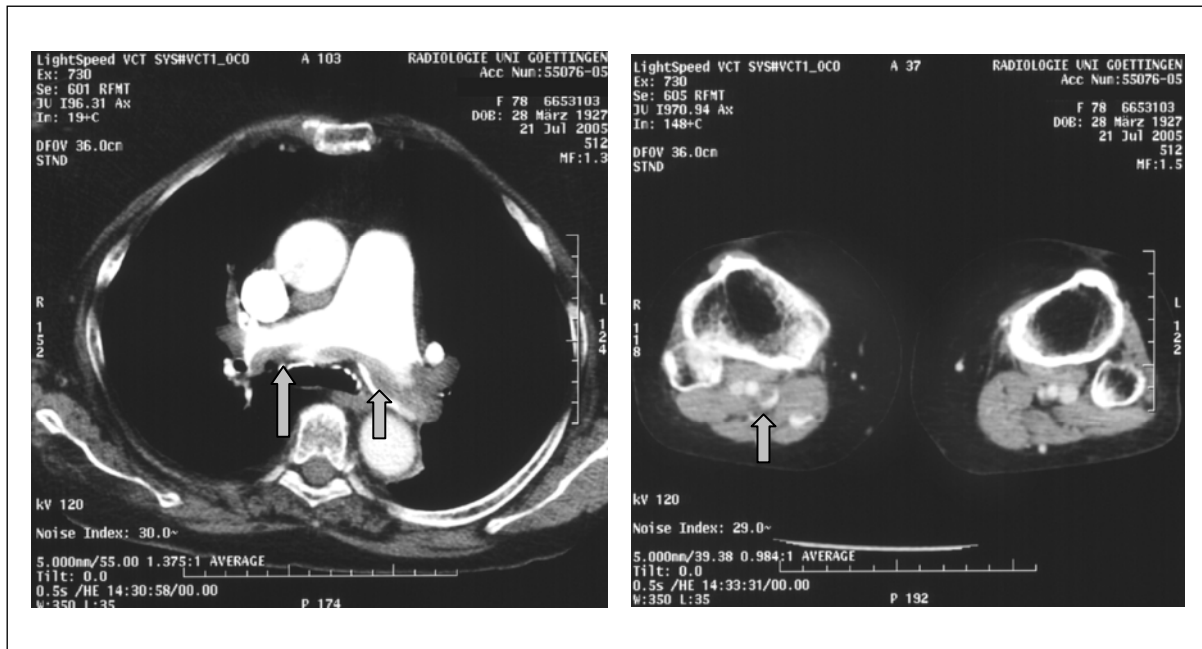


Abbildung 2: Beispiel der Kombinationsmöglichkeit von Spiral-CT der Lungengefäße und Beinvenen im selben Untersuchungsgang mit Vorliegen einer Lungenembolie und einer tiefen Beinvenenthrombose (s. Pfeile)

Wie bereits erwähnt, hat die klassische **Pulmonalisangiographie** an klinischer Bedeutung verloren, bleibt aber in ausgewählten Fällen, vor allem bei instabilen Patienten mit Kontraindikationen für eine Lysetherapie, auf Grund der invasiven Therapiemöglichkeiten eine sinnvolle Option (Konstantinides und Hermann 2007)

Die **Echokardiographie** spielt vor allem beim Umgang mit hämodynamisch instabilen Patienten und zum Teil auch zur Risikostratifizierung von hämodynamisch stabilen Patienten eine Rolle (s. 1.4.1, S. 11).

1.3 Risikostratifizierung von Lungenemboliepatienten

1.3.1 Notwendigkeit einer effektiven Risikostratifizierung

Bei den meisten Patienten liegt bei Aufnahme ein normaler systemischer Blutdruck vor, und unter einer Antikoagulation mit Heparin kommt es zu einem unkomplizierten Krankheitsverlauf. Daher würde bei den meisten Patienten mit leichter Lungenembolie (akute Letalität von nur 1%) das Risiko einer Thrombolysetherapie den Nutzen weit überschreiten. Unglücklicherweise erfahren aber einige dieser Patienten eine dramatische Verschlechterung ihres Zustandes bis hin zum Tode. Dieser komplizierte Verlauf entwickelt sich meist auf Grund eines akuten Rechtsherzversagens innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Erstereignis (Kucher und Goldhaber 2006). Aktuelle Strategien zur klinischen Risikostratifizierung berücksichtigen fast ausschließlich den Blutdruck des Patienten und die Zeichen einer verminderten Organperfusion zur Orientierung. Liegt ein systolischer Druck von weniger als 90 mmHg vor, wird mit Katecholaminen behandelt. Parallel dazu wird eine Thrombolyse oder chirurgische Embolektomie eingeleitet. Leider kommt es jedoch unter diesem Therapieschema oft zum Überschreiten eines kritischen Punktes und nachfolgend zum irreversiblen kardiogenen Schock mit Multiorganversagen. Bei einer modernen Risikostratifizierung muss daher die Risikoeinstufung zeitlich noch vor der Entwicklung eines kardiogenen Schocks erfolgen (Kucher und Goldhaber 2006).

1.3.2 Rolle der Rechtsherzbelastung im Bezug auf die Prognose

Das Vorliegen einer akuten Rechtsherzbelastung - unabhängig vom systemischen Blutdruck - ist ein entscheidender prognostischer Faktor in der Diagnostik der Lungenembolie und weist auf einen klinischen Verlauf mit erhöhter Letalitäts- und Komplikationsrate hin (Goldhaber 1998; Krüger et al. 2004; Kasper et al. 1997 a; Abbildung 3).

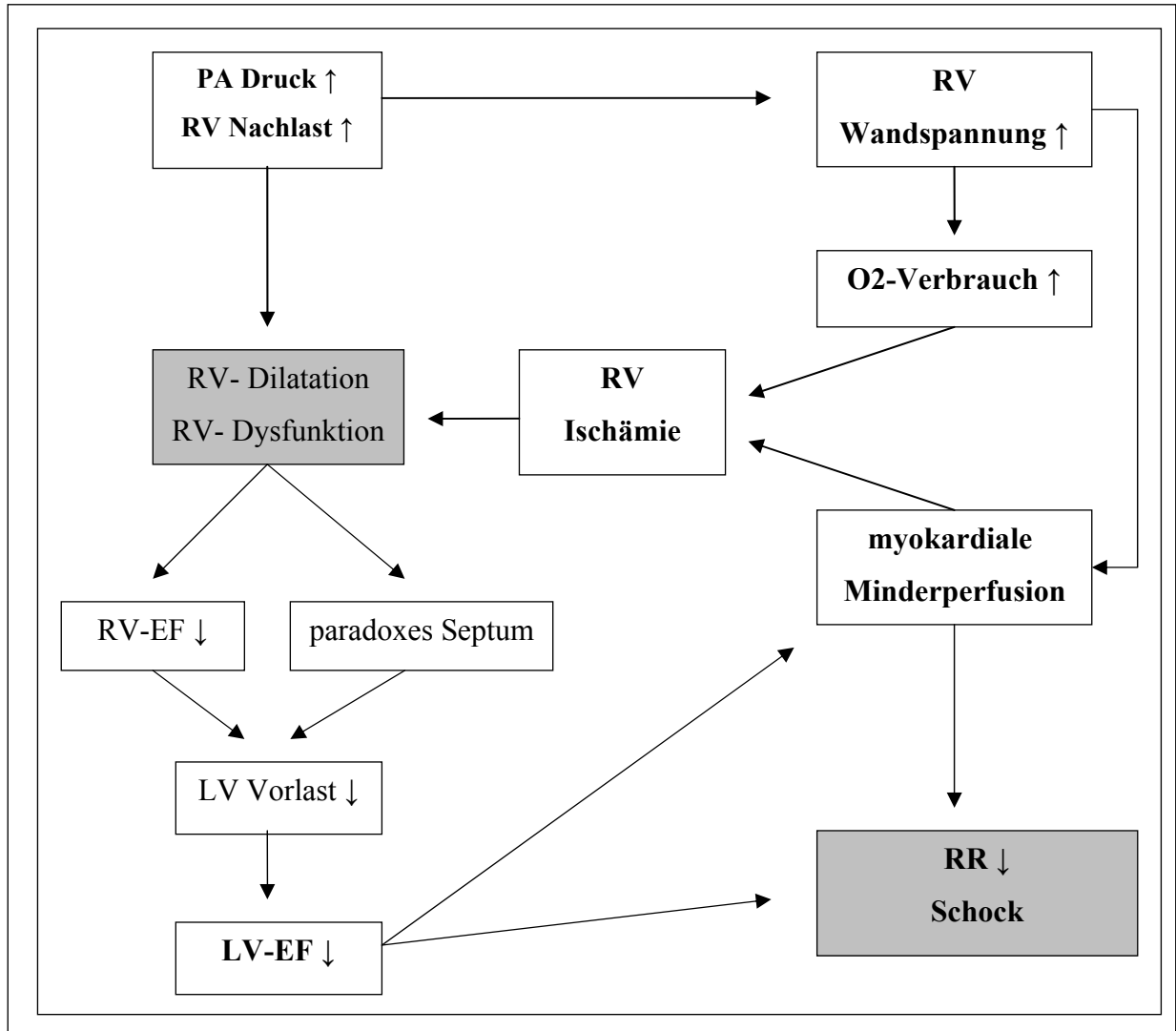


Abbildung 3: Pathophysiologie der myokardialen Schädigung bei Lungenembolie

Rechtsherzversagen, offenbart durch klinische Zeichen wie den kardiogenen Schock und die Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation, leitet einen offensichtlich komplizierten Verlauf ein (Abbildung 4).

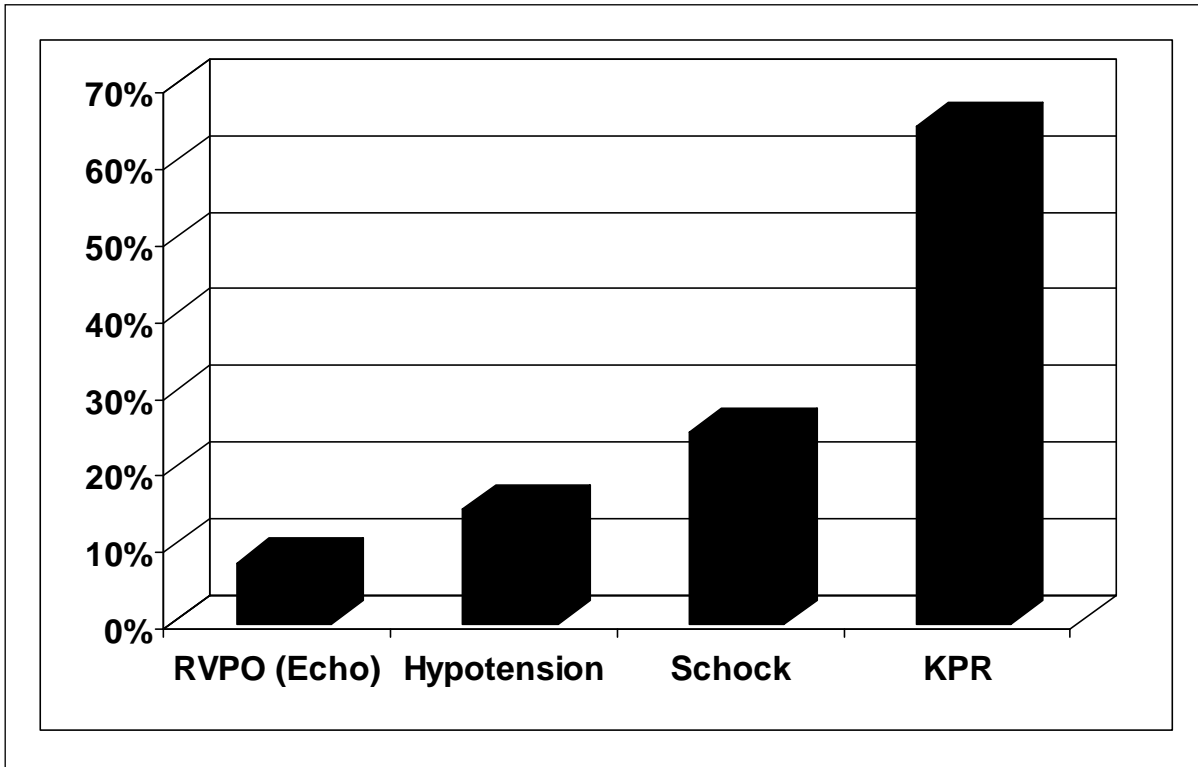


Abbildung 4: Abhängigkeit der Letalität in der Akutphase vom Schweregrad der klinischen Instabilität in Folge einer rechtsventrikulären Belastung. Daten aus dem MAPPET-Register (Kasper et al. 1997 b)

Wichtig ist aber, dass sich auch Patienten mit echokardiographisch nachweisbarer rechtsventrikulärer Dilatation ohne eingeschränkten Blutdruck in einer potenziell kritischen Situation befinden. Kucher et al. (2005) konnten ein 2-fach erhöhtes Risiko für eine Letalität in den ersten 30 Tagen nach Lungenembolie bei Vorhandensein einer echokardiographisch nachweisbaren rechtsventrikulären Hypokinesie, aber normotensiven Blutdruckwerten zeigen. Auch Logeart et al. (2007) konnten zeigen, dass es vor allem in der Gruppe der „submassiven“ Lungenembolien (1.4.1) zu einem Rechtsherzversagen mit kompliziertem Verlauf kommen kann. Einige Autoren vermuten daher, dass auch diese Patienten mit „mittlerem“ Risiko von einer frühen Lysetherapie profitieren könnten (Goldhaber et al. 1993,

Konstantinides et al. 2000; Konstantinides et al. 2002 b, Kostrubiec et al. 2005, Torbicki et al. 2008).

Die rechtzeitige Diagnose einer akuten Rechtsherzbelastung ist also derzeit eine der wichtigsten Voraussetzungen für das optimale Management der akuten Lungenembolie. (Konstantinides et al. 2002 a).

1.4 Bisherige Methoden der Risikostratifizierung

1.4.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist bisher das Verfahren der Wahl zur Risikostratifizierung. Kucher und Goldhaber (2003) schlagen eine Unterteilung in 3 Risikogruppen vor, welche sich gut mit den Risikogruppen der neuen ESC-Leitlinien vergleichen lassen (Torbicki et al. 2008):

1. **low-risk** Lungenembolie (keine rechtsventrikuläre Dilatation) mit einem Letalitäts- und Komplikationsrisiko der Patienten während der Hospitalphase von < 4%,
2. **moderate-risk** (submassive) Lungenembolie (RV-Dysfunktion mit erhaltenem Vorhof Druck) Letalitätsrisiko: 5-10%; auch „stille RV- Dilatation“ (Logeart et al. 2007)
3. **high-risk** (massive) Lungenembolie (RV-Dysfunktion und kardiogener Schock) mit ca. 30% Letalitätsrisiko.

Die Methode der Echokardiographie erlaubt nicht-invasiv und verlässlich den Nachweis einer akuten Rechtsherzbelastung in Folge einer Lungenembolie (2.3.1, S. 32 und Abbildung 5). Veränderungen, die durch die erhöhte Nachlast verursacht werden (z.B. Dilatation und Hypokinesie des rechten Ventrikels mit nachfolgender paradoxer Septumbewegung), können echokardiographisch mit einer Sensitivität von 80-90% erfasst werden (Konstantinides 1999). Ein weiterer Vorteil dieser Methode besteht darin, dass sie in jedem Krankenhaus und unter Umständen auch am Krankenbett durchgeführt werden kann. Außerdem können eventuell direkt Thromben in der Herzkammer und/oder in den Pulmonalarterien nachgewiesen werden

(bei bis zu 11% der Patienten). Durch einen solchen Nachweis ergibt sich eine zusätzliche Möglichkeit, Hochrisiko-Patienten zu identifizieren (Konstantinides et al. 1996; Konstantinides 1999). Insgesamt hat eine durch die Echokardiographie festgestellte rechtsventrikuläre Dysfunktion einen starken, unabhängigen prognostischen Wert für einen komplizierten Verlauf (Kucher und Goldhaber 2003; Konstantinides 1999).

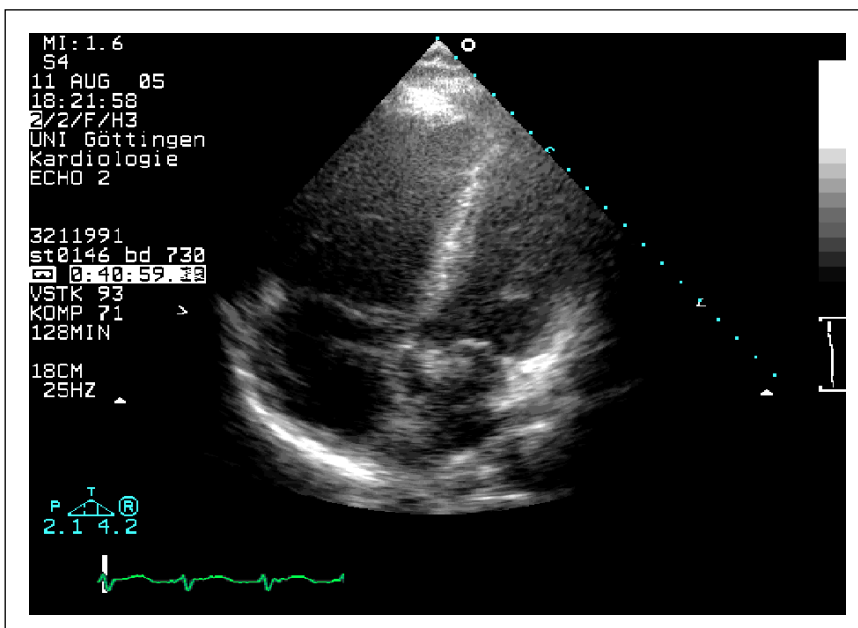


Abbildung 5: Rechtsherzdilatation in der Echokardiographie (4-Kammerblick) bei Lungenembolie

Die interdisziplinäre S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie aus dem Jahr 2005 sieht auf Grund der Aussagekraft der Echokardiographie einen Management-Algorithmus für instabile Patienten vor, welcher bei vorliegender Rechts-herzbelastung keiner zusätzlichen Diagnostik bedarf (s. Abbildung 6). Dieser Weg wird auch in den 2008 erschienen ESC-Leitlinien (Torbicki et. al 2008) für instabile Patienten empfohlen.

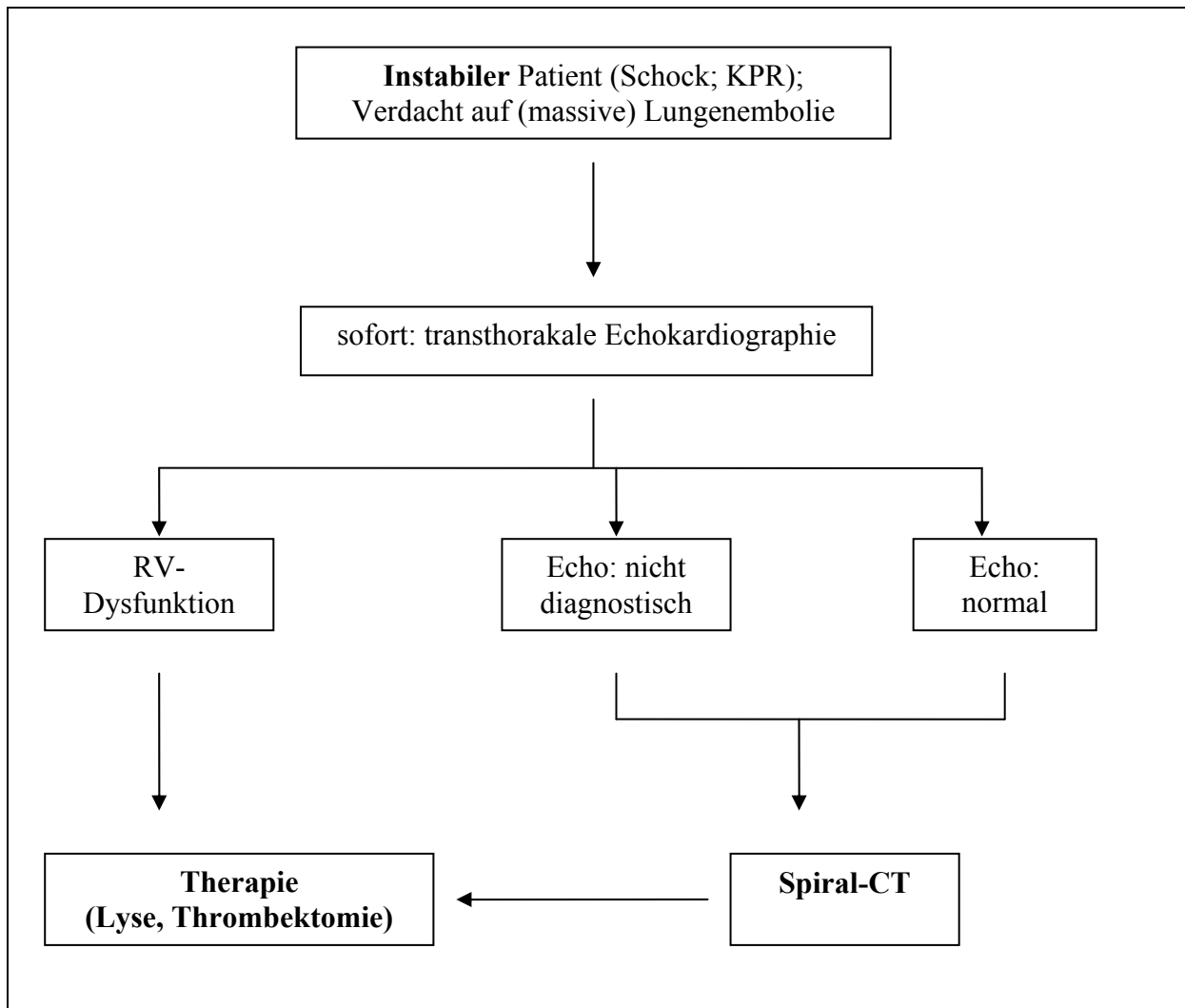


Abbildung 6: Management-Algorithmus bei instabilen Patienten mit Lungenembolie, auf der Basis der Echokardiographie

1.4.2 Grenzen der Echokardiographie und alternative bildgebende Verfahren

Eine Einschränkung der Echokardiographie als Methode der Risikoeinschätzung besteht in ihrer begrenzten Verfügbarkeit rund um die Uhr und dem relativ hohen Kosten- und insbesondere Personalaufwand. Des Weiteren ist die Methode stark vom Untersuchenden abhängig, zumal für die Dimensionen des rechten Ventrikels bislang keine festen Kriterien

etabliert sind (Logeart et al. 2007). Im klinischen Alltag kann die Beurteilung der Herzultraschalldiagnostik außerdem eingeschränkt sein. Dies ist unter anderem der Fall bei Adipositas, maschineller Beatmung, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und vorbestehender linksventrikulärer- oder Mitralklappen-Dysfunktion. Deshalb müssen neue bildgebende und nicht-bildgebende Verfahren gefunden werden, welche entweder die Echokardiographie ersetzen oder aber an ihren Schwachstellen ergänzen können (Konstantinides 2005).

1.5 Computertomographische Pulmonalisangiographie (CTPA)

Zur Diagnose einer Lungenembolie hat in den letzten Jahren das Spiral-CT zunehmend die Methode der Pulmonalisangiographie als Standard abgelöst (Konstantinides 2006).

In letzter Zeit wurden mehrere Studien durchgeführt, welche den Vierkammerblick (Abbildung 7) mit Spiral-CT auf seine Aussagekraft bezüglich einer vorliegenden Rechtsherzbelastung untersuchten (Konstantinides 2005). Schoepf et al. konnten 2004 zeigen, dass eine rechtsventrikuläre Vergrößerung (Verhältnis rechter Ventrikel/linker Ventrikel (RV/LV) $> 0,9$) einen unabhängigen Prädiktor für die Krankenhausletalität innerhalb der ersten 30 Tage darstellt. Eine andere Gruppe um van der Meer konnte einen hohen negativ prädiktiven Wert für einen RV/LV Diameter < 1.0 zeigen.

Des Weiteren wurden Untersuchungen durchgeführt, welche zeigten, dass eine Evaluation der Thrombuslast und der damit verbundenen Obstruktion der Pulmonalarterien im Spiral-CT Rückschlüsse auf das Vorhandensein eines Cor pulmonale erlauben. Somit ist möglicherweise auch mit Hilfe dieser Technik eine Einschätzung des Risikos von Lungenemboliepatienten möglich (Engelke et al. 2006).

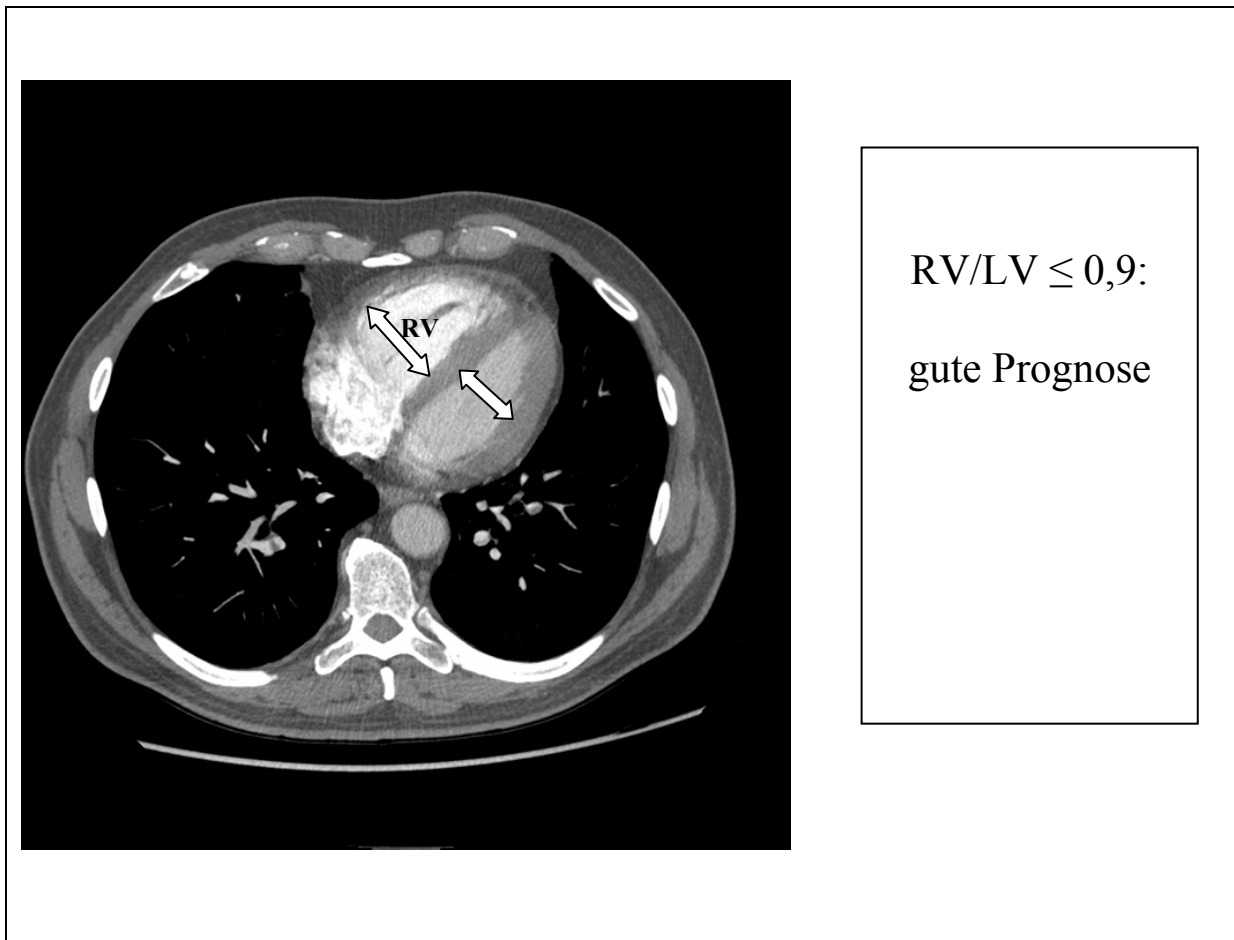


Abbildung 7: Computertomographische Pulmonalisangiographie bei beidseitiger Lungenembolie. Axiale Schicht mit Darstellung des Vierkammerblicks und Nachweis der Dilatation des rechten Ventrikels (RV/LV > 0,9) (Konstantinides und Hermann 2007, S. 46)

1.6 Biomarker für Myokardnekrose als prognostisch wegweisende Parameter

1.6.1 Troponine als Verfahren zur Risikostratifizierung bei Lungenembolie

Zur Detektion einer Myokardnekrose haben sich die Troponine (T und I) als spezifische Marker etabliert. Sie können nach 6-12 Stunden im Anschluss an eine Myokardischämie im

Blut nachgewiesen werden. Troponin-Tests gehören heute zur Basisdiagnostik des Herzinfarktes.

Bei Lungenemboliepatienten sind Troponine erst dann nachweisbar, wenn die Rechtsherzbelastung so ausgeprägt ist, dass der Herzmuskel geschädigt ist. Der zugehörige pathophysiologische Hintergrund gestaltet sich folgendermaßen (Abbildung 3, S. 9): bei einer Lungenembolie kommt es auf Grund des erhöhten Gefäßwiderstandes im pulmonalen Kreislauf zu einem plötzlichen Anstieg des rechtsventrikulären Afterloads mit daraus resultierender erhöhter Wandspannung. Folgend kommt es zur Kompression der rechten Koronararterie (RCA). Der durch den erhöhten Widerstand entstandene erhöhte Sauerstoffbedarf des rechten Ventrikels kann nun durch die RCA nicht mehr gewährleistet werden. Zusätzlich führt eine, durch die verminderte linksventrikuläre Füllung bedingte, verminderte Ejektionsfraktion zu einer an sich erniedrigten Koronarperfusion. Auf diesen Wegen kommt es zur Ischämie des Myokards, also zur myokardialen Zellschädigung, welche durch erhöhte Troponin-Werte für uns laborchemisch belegbar ist (Kucher und Goldhaber 2003; Walther und Böttiger 2002).

Mehrere Autoren konnten für die Troponine nachweisen, dass sie sich zur Risikostratifizierung von Lungenembolie-Patienten eignen (Konstantinides et al. 2002 a Pruszyk et al. 2003 b; Kucher und Goldhaber 2003; Giannitsis et al. 2000; Meyer et al. 2000). In den verschiedenen Studien wurden allerdings jeweils unterschiedliche Troponine (T/I) und cuttoff-Werte verwendet (s. Tabelle 2) (Konstantinides et al. 2002 a, Giannitsis et al. 2000, Kucher und Goldhaber 2003). Sowohl Troponin T als auch I waren bei der akuten Lungenembolie, im Vergleich zum akuten Koronarsyndrom, in meist geringeren Konzentrationen im Blut nachweisbar. Bei allen Autoren aber korrelierten die Spiegel gut mit dem Ausmaß der Schädigung des rechten Ventrikels (Meyer et al. 2000, Becattini et al. 2007).

Autor	Ptn (n)	Marker	Ref.- Wert (µg/l)	Positiv (%)	NPW (%)	PPW (%)
Giannitsis et al., 2000	56	TropT	0,10	32	97	44
Konstantinides et al., 2002	106	TropI	0,07	41	98	14
Konstantinides et al., 2002	106	TropT	0,04	37	97	12
Janata et al., 2003	106	TropT	0,09	11	99	34
Pruszczyk et al., 2003 b	64	TropT	0,01	50	100	25
Kostrubiec et al., 2005	100	TropT	0,07	18	98	33

Tabelle 2: Troponine als prognostischer Marker bei Lungenembolie-Patienten.

1.6.2 Heart-type fatty acid-binding proteins (H-FABP) zur Risikostratifizierung bei Lungenembolie

Neuere Studien zeigen, dass auch H-FABP als spezifische Marker für Myokardnekrose verwendbar sind. Diese haben gegenüber den Troponinen den Vorteil, bereits 90 min nach Symptombeginn im Blut des Patienten nachweisbar zu sein. Aktuelle Studien zeigen, dass H-FABP einen viel versprechenden Biomarker zur Risikostratifizierung von Lungenembolien darstellen (Puls et al. 2007).

1.7 Natriuretische Peptide (BNP und NT-proBNP)

1.7.1 Ausblick auf das „brain natriuretic peptide“ als Alternative

Das BNP („brain natriuretic peptide“), welches physiologischerweise bei Dehnung von Ventrikelmyokard in den Kreislauf sezerniert wird, bietet eine mögliche Alternative bzw. Ergänzung zur Risikostratifizierung von Lungenemboliepatienten, da die Dehnung zeitlich vor der für die Troponin-Freisetzung nötigen myokardialen Schädigung steht (Krüger et al. 2004; ten Wolde et al. 2003; Tulevski et al. 2001).

1.7.2 Chemische und physiologische Grundlagen des „brain natriuretic peptides“

Wie bei Phua et al. (2005) zusammengefasst, wurde das BNP erstmalig aus dem Gehirn eines Schweins isoliert. Beim Menschen entstammt es hauptsächlich den ventrikulären Kardiomyozyten. Das zugehörige Gen befindet sich auf Chromosom 1. Bei entsprechendem Stimulus, einer erhöhten ventrikulären Wanddehnung durch Volumenbelastung, kommt es zu einer schnellen BNP Gen-Up-Regulation und Enkription des Prohormons „pro-brain natriuretic peptide“ (proBNP).

Die aktive C-terminale Form 77-108 (BNP) des Hormons entsteht durch die Abspaltung des N-terminalen Teils (1-76), des so genannten NT-proBNPs (N-terminal „pro-brain natriuretic peptide“) (s. Abbildung 8).

Nach der Bindung des BNPs an den NPR-A Rezeptor, welcher sich hauptsächlich an Blutgefäßen in den Nebennieren und in den Nieren befindet, wird vermehrt c-GMP gebildet.

An den Gefäßen kommt es daher durch direkt induzierte Vasodilatation zur Blutdrucksenkung. In den Nieren sorgt das BNP für eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate (GFR), hervorgerufen durch Dilatation der Vasa afferentia und Konstriktion der Vasa efferentia. Außerdem kommt es zu einer erhöhten Salzausscheidung und einer verminderten

Aldosteronsekretion. Am Nervensystem wird die Sympatikusaktivität durch das „brain natriuretic peptide“ herunter reguliert.

Abgebaut wird das BNP durch Bindung an den NPR-C Rezeptor und in kleinerem Ausmaß durch neutrale Endopeptidasen. Die physiologische Halbwertszeit des BNP's beträgt 22 Minuten, die des NT-proBNP's 120 Minuten.

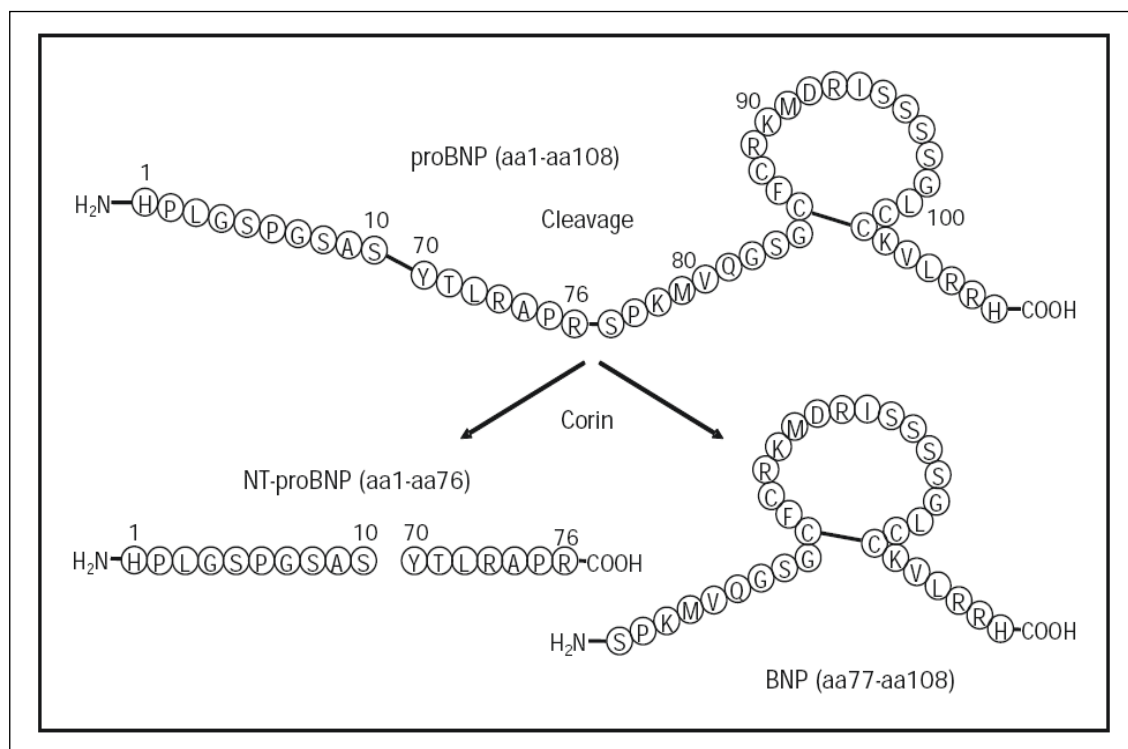


Abbildung 8: Spaltung des Prohormons in das aktive „brain natriuretic peptide“ und das Spaltprodukt „N-terminal pro-brain natriuretic peptide“ (McKie and Burnett 2005, S. 1030)

1.7.3 Einsatz von „brain natriuretic peptide“ und N-terminalem „pro-brain natriuretic peptide“ in der Risikostratifizierung der Lungenembolie

Verschiedene Studien, die sich mit der Rolle des BNPs in der Risikostratifizierung der Lungenembolie beschäftigt haben, sind zu folgenden Ergebnissen gekommen (Tabelle 3):

Von allen Autoren konnte nachgewiesen werden, dass der Plasma-BNP-Spiegel mit einer rechtsventrikulären Volumenbelastung bei akuter Lungenembolie korreliert. So errechneten Pruszczyk et al. (2003 a) in ihrer Studie einen negativ-prädikativen Wert (NPW) für einen komplizierten klinischen Verlauf für NT-proBNP von 100%. M. ten Wolde et al. (2003) kamen auf 99% und Kucher et al. (2003 b), in Abhängigkeit von der cutoff-Konzentration, auf 97%. Bei Krüger et al. (2004) betrug der NPW 96%.

Der positiv-prädikative Wert (PPW) erreicht in der Studie von Pruszczyk et al. (2003 a) sein Maximum mit 23%. Natriuretische Peptide sind also nicht geeignet, um einen komplizierten Verlauf vorherzusagen, wohl aber selbigen auszuschließen.

Autoren	Pat (n)	Marker	cutoff-Spiegel	NPW (%)	PPW (%)
Kucher et al. 2003 a	73	BNP	50 pg/ml	100	12
ten Wolde et al. 2003	110	BNP	21,7 pmol/l	99	17
Pruszczyk et al. 2003 a	79	NT-proBNP	153-334	100	23
Kucher et al. 2003 b	73	NT-proBNP	500 pg/ml	100	12
Krüger et al. 2004	42	BNP	90 pg/ml	96	6
Logeart et al. 2007	67	BNP	100 pg/ml	100	...

Tabelle 3: Zusammenfassung bisheriger Forschungsergebnisse zum prognostischen Stellenwert natriuretischer Peptide bei Lungenembolie.

1.8 Zielsetzung der vorliegenden Studie

Da es bei Lungenembolie, auch bei klinisch stabilen Patienten, innerhalb der ersten 30 Tage (Kucher und Goldhaber 2006) häufig zu einem komplizierten Verlauf, vor allem in Form eines Rechtsherzversagens, kommen kann, ist es wichtig, eine frühzeitige und zuverlässige Risikostratifizierung zu erarbeiten, um die Therapie der Patienten optimieren zu können. Auf Grund der Einschränkungen der Echokardiographie (vgl. 1.4.2, S. 13) wurden in der letzten Zeit Biomarker bzgl. ihres Potentials, einen risikoreichen Krankheitsverlauf zu prognostizieren, untersucht. Ein negativ ausfallender Troponin-Test kann auf Grund seines hohen NPWs einen komplizierten Krankheitsverlauf nahezu ausschließen. Als Nachteil bleiben ein niedriger PPW der Troponine und die zeitliche Latenz, mit welcher Troponine freigesetzt werden (1.6.1, S. 15). Natriuretische Peptide verfügen über eine noch höhere Sensitivität und einen nahezu 100%igen NPW, deren Spezifität und PPW präsentierten sich aber in Studien noch schwächer als die der Troponine (Tabelle 3, S. 20). Zusammenfassend kann bisher also mittels Biomarker-Tests ein ungünstiger Verlauf mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden, aber die Gruppe der Patienten mit hohem Risiko für einen komplizierten Verlauf bleibt noch häufig unerkannt. Dabei ist es gerade diese Gruppe, die von weiterführenden Maßnahmen wie einer Thrombolysetherapie profitieren könnte (Konstantinides et al 2002 b).

Ziel der vorgelegten Arbeit war daher zu klären:

- inwiefern die natriuretischen Peptide und/oder Herztroponine in Kombination mit der Echokardiographie einen komplizierten Verlauf vorhersagen und somit eine bessere Risikostratifizierung gewährleisten können,
- ob eine Kombination von Biomarkern und Echokardiographie die Aussagekraft der Echokardiographie alleine übersteigen kann,

- ob sich Troponin T oder das NT-proBNP besser für eine Kombination mit der Echokardiographie eignen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Einschlusskriterien

In unsere prospektive Studie wurden in 2 Universitätskrankenhäusern (Göttingen und Freiburg) Patienten mit akuter Lungenembolie über einen Zeitraum von 45 Monaten eingeschlossen. Die Diagnose erfolgte mit Hilfe eines standardisierten und validierten diagnostischen Algorithmus (s. Abbildung 9, S. 26). Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie wurden in der Notaufnahme, auf der Intensivstation oder den Normalstationen beider Kliniken erfasst. Die Patienten wurden zunächst über die Studie aufgeklärt. Anschließend wurde Heparinplasma entnommen, welches eingefroren und später zur Bestimmung der Biomarker verwendet wurde. Für die Blutentnahmen wurden zwei Zeitpunkte eingehalten:

1. Zeitpunkt der Verdachtsdiagnose
2. vierundzwanzig Stunden später.

Der erste Verdacht, basierend auf klinischer Wahrscheinlichkeit und einem D-Dimer-Test, wurde mittels Sonographie der tiefen Beinvenen, Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, Spiral-CT oder, in seltenen Fällen, Pulmonalisangiographie überprüft. Im Falle der Bestätigung der Diagnose wurden die Patienten endgültig in die Studie eingeschlossen.

Bei hämodynamisch instabilen Patienten wurde der echokardiographische Nachweis einer Rechtsherzbelastung für den Einschluss in die Studie als ausreichend betrachtet (echokardiographische Kriterien: s. 2.3.1, S. 32).

Beim Ausschluss einer Lungenembolie wurden die Patientendaten für die Studie nicht weiter verwendet.

Alle Informationen über Klinik und Behandlung der Patienten wurden nach einem standardisierten Protokoll aufgenommen (Abbildung 11, S. 38). Die Studie hatte keinen Einfluss auf die Behandlung der Patienten und war so von observativem Charakter. Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission der Universität Göttingen genehmigt.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten, bei denen die Diagnose „akute Lungenembolie“ zufällig gestellt wurde, d.h. als Nebendiagnose im Rahmen anderer Diagnostik, wurden nicht eingeschlossen. Dies geschah z.B., wenn aus anderem Grund ein Thorax-CT, oder eine Lungenszintigraphie durchgeführt wurde, ohne dass vorher die Diagnose „akute Lungenembolie“ in Erwägung gezogen wurde.

Des Weiteren wurden Patienten nicht berücksichtigt, wenn sich die Verdachtsdiagnose der Lungenembolie im Verlauf nicht bestätigte.

Patienten, die nicht einwilligungsfähig waren, oder nach erfolgter Aufklärung nicht an der Studie teilnehmen wollten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

2.2 Methoden zur Sicherung der Diagnose „Lungenembolie“

2.2.1 Diagnostischer Algorithmus

Zur Sicherung der Diagnose einer Lungenembolie wurde der in Abbildung 9 dargestellte Algorithmus befolgt.

2.2.2 Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit

Die klinische Wahrscheinlichkeit wurde bei jedem Patienten individuell an Hand der vorliegenden Symptome (Tabelle 1, S. 3) ermittelt.

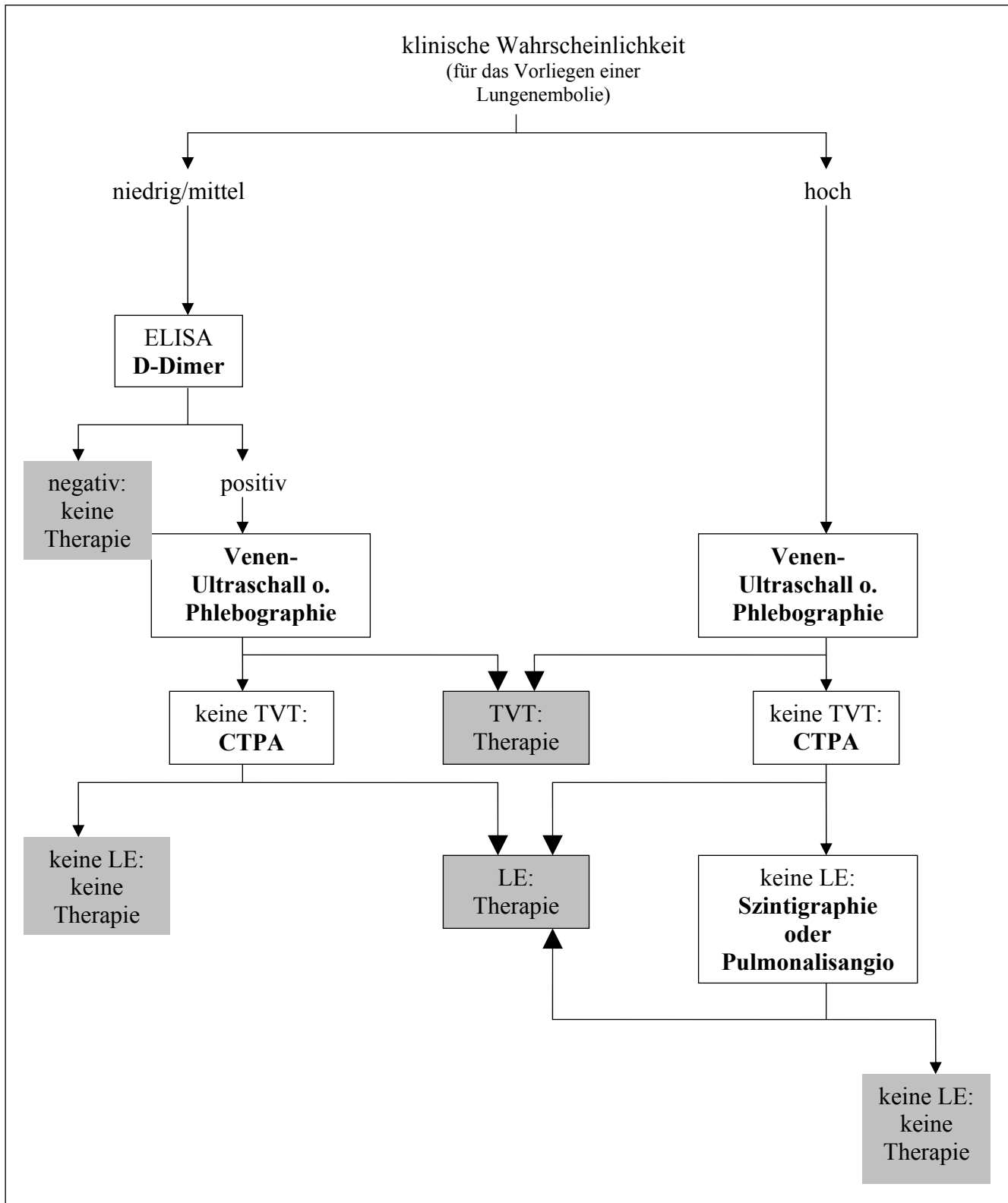


Abbildung 9: diagnostischer Algorithmus für Lungenembolie (LE), auf der Basis der computertomographischen Pulmonalisangiographie (CTPA). TVT: tiefe Venenthrombose; Szintigraphie: Ventilations-Perfusions-Szintigraphie.

2.2.3 D-Dimere

Bei allen Patienten mit niedriger oder mittlerer Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie wurde eine D-Dimer-Testung vorgenommen. Diese eignet sich, auf Grund ihres hohen NPWs, besonders zum frühzeitigen Ausschluss einer Lungenembolie.

Zur D-Dimer-Bestimmung wurde Tina-quant®, ein immunologischer Trübungstest zur quantitativen In-vitro-Bestimmung von Fibrinspaltprodukten, benutzt. Dieser Test detektiert auch X-Oligomere, da es nur unter In-vitro-Bedingungen und Lysetherapie zu einem vollständigen Abbau von Fibrin zu tatsächlichen D-Dimer-Molekülen kommt.

Als Probe wurde Li-Heparinatplasma oder Citratplasma verwendet. Bei der Verwendung von Li-Heparinatplasma ist auf die durchschnittliche Erhöhung der D-Dimer-Werte um 19%, im Vergleich zu denen aus dem Citratröhrchen, zu achten und die Kalibrationskurve dementsprechend anzupassen.

Das Testprinzip basiert auf Latexpartikeln einheitlicher Größe, welche mit monoklonalen Antikörpern (F(ab')₂- Fragmente) gegen das D-Dimer-Epitop beschichtet sind. Bei Zugabe von D-Dimer-haltigen Proben kommt es zur Trübung der Testlösung durch Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen. Die Extinktionsänderung pro Zeit ist abhängig von der Konzentration an D-Dimer-Epitopen in der Probe.

2.2.4 Sonographie der Beinvenen

Die Sonographie des tiefen Beinvenensystems wird als nicht-strahlenbelastende, nicht-invasive und schnell durchführbare Diagnostik für eine Beinvenenthrombose genutzt.

In dieser Studie wurde sie bei 65 Patienten mit einem Philips Sonos 5500® durchgeführt. Im Bereich der Beckenetape wurde eine 4 MHz-Stiftsonde verwendet, für die sonstigen Abschnitte des tiefen Beinvenensystems ein 5 MHz-Schallkopf.

Der Beginn der Untersuchung wurde im Liegen durchgeführt. Bei einer freien Becken-, Oberschenkel- und Knieetage wurde die Untersuchung bei herabhängendem Bein, im Sitzen, fortgesetzt. In dieser Position kommt es zu einer besseren Füllung und Darstellbarkeit der tiefen Unterschenkelvenen. Die Untersuchung der Vena poplitea erfolgte in Rückenlage des Patienten bei leicht angewinkeltem Knie.

Mit Ausnahme der Beckenetage wurden die tiefen Beinvenen mittels B-Bild-Technik an Hand des Sondenkompressionstest untersucht. Die Prüfung der Komprimierbarkeit eines Gefäßes erfolgte im Querschnitt und wurde im Abstand von 5cm wiederholt. Mit der Sonde wurde der Druck auf den jeweiligen Gefäßabschnitt kontinuierlich erhöht. Der Schallkopf wurde so langsam nach distal verschoben. Unvollständige oder fehlende Komprimierbarkeit des Venenlumens, das Vorliegen von Binnenechos, sowie eine Zunahme des Venendurchmessers bis auf das 2-fache der Begleitarterie wurden als Hinweis auf das Vorliegen einer Thrombose gedeutet.

Bei der erschwerten Durchführbarkeit des oben beschriebenen Verfahrens wurde ein Thromboseausschluss über den Strömungsnachweis mit dem PW-Doppler des konventionellen Duplex durchgeführt. Die Beckenetage wurde mittels Farbduplex untersucht, da dieser Bereich einem Kompressionstest nicht zugänglich ist.

2.2.5 Phlebographie

Alternativ zur Beinvenensonographie wurde bei einigen Patienten eine Phlebographie durchgeführt.

Während dieser Untersuchung wurde der Patient auf einer Kippliege gelagert. Dies geschah in einem Winkel von 45 Grad. Das zu untersuchende Bein baumelte zunächst locker herunter. Auf dem Fußrücken wurde eine Vene punktiert. Über die liegende Kanüle wurde anschließend das Kontrastmittel injiziert. Damit das Kontrastmittel über die tiefen Beinvenen

abfließen konnte, wurde über dem Knöchel gestaut. Im Anschluss wurden am nun liegenden Bein aus unterschiedlichen Perspektiven Unterschenkel- und Knievenen geröntgt. Danach folgten Aufnahmen der Oberschenkel-, Becken- und unteren Hohlvene. Eine Thrombose zeichnete sich im Röntgenbild als scharf begrenzter Füllungsdefekt ab.

2.2.6 Lungenperfusions- und Lungenventilationsszintigraphie

Zur Sicherung der Diagnose „Lungenembolie“ wurde bei 118 Patienten eine **Lungenperfusionsszintigraphie** durchgeführt.

Hierzu wurden dem Patienten makroaggregierte Tc-99m-markierte Albumin-Partikel mit einem Durchmesser von 25-44 µm und einer Aktivität von 185-200 MBq injiziert. Es handelte sich bei dem Radiopharmakon um DRN 4378 TechneScan® LyoMAA von der Firma Mallinkrodt Medical B. V. aus Petten (Niederlande), welches in einem Kit mit 5 einzelnen Fläschchen geliefert wurde.

Der Patient musste bei dieser Untersuchung zunächst mehrere tiefe Atemzüge machen um den Euler-Liljestrand-Mechanismus (von Euler und Liljestrand 1946) zu aktivieren. Anschließend wurde nach Schwenken der Spritze die intravenöse Injektion am liegenden Patienten vorgenommen. Der Patient wurde in Rückenlage mit den Armen über dem Kopf gelagert. Dabei muss darauf geachtet werden, dass Kopf und Oberkörper nicht zu hoch gelagert werden.

Die technische Ausstattung in der Nuklearmedizin des Göttinger Universitätsklinikums bestand aus einer SPECT-fähigen Doppelkopfkamera PRISM 2000S (Picker, Espelkamp, Deutschland), einem LEHR-Kollimator und einer Dokumentationseinheit.

Die Aufnahmen wurden in SPECT-Technik vorgenommen, wobei 8 Sichten berücksichtigt werden: RVL, LDR, LPO, LL, LAO, RPO, RL, RAO (R: rechts, L: links, V: ventral, D: dorsal, A: anterior, P: posterior, L: lateral, O: oblique).

Mit der **Lungenventilationsszintigraphie** konnte durch Ein- und Ausatmen von 740 MBq des Edelgases Xe-139 über ein geschlossenes Spirometersystem die Ventilation der Lunge dargestellt werden. Hierzu stand ein Spirometer-Ventilationsgerät mit integrierter Gasfalle zur Verfügung. Das Xe-139 hat eine Halbwertszeit von 5,3 Tagen und wurde einmal die Woche geliefert.

Der sonstige Ablauf entsprach dem der Lungenperfusionsszintigraphie.

Das Auswertungsprotokoll des Perfusionszintigramms in Verbindung mit der Ventilationsstudie wurde im Odysse Titan/VP (Picker, Espelkamp, Deutschland) verarbeitet.

Die Perfusionsbilder aus 8 Ansichten wurden dann zur Dokumentation zusammen mit den Ventilationsbildern auf einem Blatt abgebildet. Gegebenenfalls erfolgte anschließend noch eine Quantifizierung der Lappenanteile. Die Archivierung erfolgte auf Magneto-optischen Disks (MOD).

Insgesamt betrug der Zeitaufwand der Untersuchung ca. 30 min.

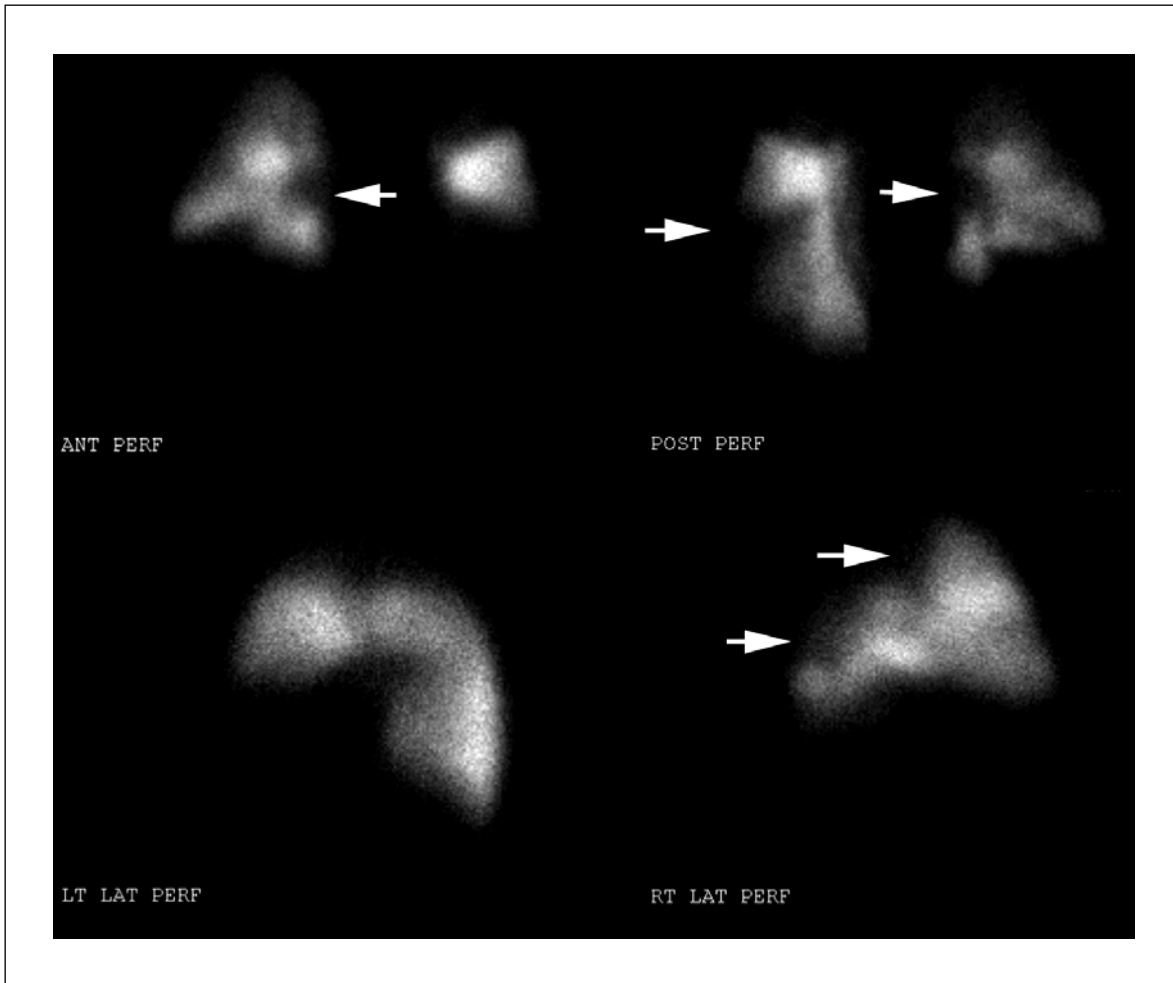


Abbildung 10: Perfusionsszintigraphie mit multiplen Perfusionsdefekten (normale Ventilation bzw. unauffälliger Röntgen-Thorax) (Ravenel und Schoepf 2007, S. 23)

2.2.7 Mehrzeilen-Spiral-CT

Zur Sicherung der Diagnose „Lungenembolie“ wurde bei insgesamt 27 Patienten ein Mehrzeilen-Spiral-CT durchgeführt (16 Zeilen). Hierzu wurde ein LightSpeed QX/i® von General Electrics, USA, der Abteilung „Diagnostische Radiologie“ verwendet.

Die Pulmonalarterien wurden in krano-kaudaler Richtung dargestellt. 18 Sekunden nach Gabe eines Kontrastmittelbolus in eine periphere Vene der oberen Extremität wurde mit der Untersuchung der Pulmonalarterien begonnen. Das „Field of view“ wurde dabei so positioniert, dass es kranial des Aortenbogens begann und vor allem die zentralen Hilusgefäße

der Lunge und das Herz mit dem rechten Vorhof (als mögliche Emboliequelle) umfasste. Die laterale und apikale Lungenperipherie sind im Regelfall verzichtbar.

Die Diagnose einer arteriellen Embolie wurde von einem radiologischen Facharzt gestellt. Das wesentliche Kriterium ist eine Kontrastmittelaussparung innerhalb der Pulmonalgefäßlumina. Solche Füllungsdefekte können tubulär oder nodulär und innerhalb des Lumens umspült oder wandständig sein. Auch der Abbruch eines Gefäßes wird üblicherweise als Thrombus bzw. Embolie gewertet (Abbildung 2, S. 7).

2.3 Methoden zur Risikostratifizierung nach Bestätigung der Lungenembolie

2.3.1 Echokardiographie

Für die echokardiographischen Untersuchungen wurde ein Philips Sonos 5500® mit einem Schallkopf von 4 MHz verwendet.

In Linksseitenlage des Patienten wurde bei der Echokardiographie von parasternal, apikal und ggf. auch von subkostal (Lungenemphysem, beatmete Patienten, Adipositas) untersucht. Bei apikaler Anlotung wurde im Vierkammerblick die Klappenfunktion beurteilt. Von parasternal wurden die Dimensionen der Kammern und die Wanddicke gemessen.

Der substernale Blick erlaubte die Beurteilung einer Stauung der Vena cava inferior und eine grobe Einschätzung aller Strukturen bei sonst schlechten Schallbedingungen. Diese Anlotung wurde in Rückenlage des Patienten durchgeführt.

Für die Diagnose einer rechtsventrikulären Dysfunktion in Folge einer Lungenembolie wurden in den teilnehmenden Zentren folgende Parameter verwendet:

- Rechtsventrikuläre Dilatation (enddiastolischer Durchmesser (RVEDD)) > 30 mm im parasternalen Blick; oder im subkostalen, bzw. apikalen Blick RV Durchmesser > LV

Durchmesser. Diese ist das häufigste echokardiographisch zu diagnostizierende Phänomen bei akuter Lungenembolie

- Hypertonie im rechten Vorhof, z.B. gemessen am fehlenden inspiratorischen Kollaps der Vena cava inferior in der substernalen Anlotung.
- Paradoxe Septumbewegung: Bei ausgeprägter pulmonal-arterieller Hypertonie bewegt sich in der Diastole das interventrikuläre Septum wegen des hohen enddiastolischen Drucks im rechten Ventrikel ruckartig in Richtung des linken Ventrikels und verkleinert diesen. Dadurch kommt es zur Behinderung der linksventrikulären Füllung.
- Pulmonale Hypertonie (ab einem PAPsys von 35 mmHg). Der PAPsys wurde nicht-invasiv ermittelt an Hand der maximalen systolischen Geschwindigkeit der Trikuspidalregurgitation in Addition zum rechtsatrialen Druck mittels der vereinfachten Bernoulli-Gleichung: $\Delta P_{\text{maxRV/RA}}$ (in mmHg) = $4 \times v^2$.

2.3.2 Biomarker

2.3.2.1 Troponin T

Troponin T wurde in Humanserum und -plasma mit Hilfe des Troponin T Elecsys®, eines immunologischen In-vitro-Tests, quantitativ bestimmt. Als Probenmaterial eignet sich Serum, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen oder Trenngel enthaltende Röhrchen (K2 EDTA, K3 EDTA und Na- Citratplasma).

Troponin T Elecsys® verwendet 2 monoklonale Antikörper, die spezifisch gegen humanes kardiales Troponin T gerichtet sind. Die Antikörper erkennen 2 Epitope, welche sich im zentralen Teil des aus 288 Aminosäuren bestehenden cTnT-Proteins (kardiales Troponin T)

befinden (Positionen 125-131 und 136-147). Es können sowohl freies Troponin, als auch binäre und tertiäre Komplexe des Troponins detektiert werden.

Der Test basiert auf dem Sandwichprinzip. Die Gesamtdauer des Tests beträgt 18 min. Zur Inkubation werden 15 µl Probe, ein biotinylierter monoklonaler cTnT-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler cTnT-spezifischer Antikörper zusammengegeben, um einen Sandwichkomplex zu bilden. Anschließend werden mit Streptavidin beschichtete Mikropartikel hinzugegeben und der Komplex über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkungen an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird dann in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Anschließend werden mit ProCell® die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenz-Emission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.

Die Ergebnisse werden an Hand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve (5-Punkt-Kalibration) gerätespezifisch generiert.

Die Troponin T Elecsys® Kalibratoren (Troponin T CalSet Elecsys) enthalten rekombinantes kardiales cTnT, welches aus E.coli BL21 Zellkulturen isoliert wird. Diese enthalten einen pET Vektor mit humanem kardialen Troponin T Isoform 3 Gen.

2.3.2.2 Troponin I

Es wurde ein In-vitro-Diagnostikum für die quantitative Bestimmung von Troponin I in Serum oder heparinisiertem Plasma mit dem ADVIA Centaur® (Bayer Vital GmbH) System benutzt.

Es handelt sich um einen Zweistufen-Sandwich-Immunoassay, welcher mit konstanten Mengen poly- und monoklonaler Antikörper und Chemilumineszenz arbeitet. Der erste

Antikörper im Reagenz ist ein mit Acridiniumester besetzter polyklonaler Ziege-Anti-Troponin-I-Antikörper, der zweite, in der Festphase lokalisierte, eine Kombination monoklonaler Maus-Anti-Troponin-I-Antikörper. Das System führt automatisch die notwendigen Schritte durch und druckt die Ergebnisse der Chemilumineszenz-Reaktion aus. Zwischen der in der Patientenprobe enthaltenen Troponin-I-Menge und der Menge der relativen Lichteinheiten, die vom System erfasst werden, besteht ein direktes Verhältnis.

2.3.2.3 N-terminales „pro-brain natriuretic peptide“ (NT-proBNP)

Zur quantitativen Bestimmung des NT-proBNPs wurde ein immunologischer In-vitro-Test verwendet. Der ElektroChemiLumineszenzImmuno Assay (ECLIA) ist zur Durchführung an den Roche Immunoassay Analyseautomaten Elecsys® 1010/ 2010 und am MODULAR ANALYTICS E170 (Elecsys® Modul) vorgesehen.

Als Probe eignet sich Serum, Li- und NH₄⁺-Heparinplasma.

Der Test basiert auf dem Sandwichprinzip. Die Gesamtdauer des Tests beträgt 18 min. Zur Inkubation werden eine 20 µl Probe, ein biotinylierter polyklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter polyklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper zusammengegeben, um einen Sandwichkomplex zu bilden. Anschließend werden mit Streptavidin beschichtete Mikropartikel hinzugegeben und der Komplex über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkungen an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Anschließend werden mit ProCell® die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.

Die Ergebnisse werden an Hand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve (5-Punkt-Kalibration) gerätespezifisch generiert.

Der proBNP Elecsys® Test enthält polyklonale Antikörper, welche Epitope im N-terminalen Teil des proBNPs erkennen.

2.4 Erfassung der Patientendaten

Risikostratifizierung bei akuter Lungenembolie: Datenerfassungsbogen				
Patientendaten			Klinik: Anamnese/Prädisponierende Faktoren	
1. Geburtsdatum	___/___/___		ja	nein
2. Patientennummer	_____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Geschlecht	<input type="checkbox"/> m	<input type="checkbox"/> W	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Aufnahme datum	___/___/___		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Entlassungs-/Todesdatum	___/___/___		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptome / Klinische Befunde bei Diagnose				
Beginn der Symptomatik			ja	Nein
6. innerh. 24 Stunden			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. zwischen 1-4 Tagen			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. zwischen 4 Tagen - 2 Wochen			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Art der Beschwerden				
9. Dyspnoe			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Synkope			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Kardiogener Schock			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Herzstillstand/Reanimation			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Schlaganfall/TIA			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Periphere Gefäßokklusion			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klinischer Status bei Diagnose				
15. Puls	_____/min		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Arterieller Druck	_____ mmHg		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Atemfrequenz	_____/min		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. PO ₂ _____ mmHg unter _____ l O ₂ / _____ F _I O ₂			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. PCO ₂ _____ mmHg			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnostik II: Echokardiographie				
36. Unters.-Nr.: _____ Band-Nr.: _____				
37. RV-Dilat. (RV>LV)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. RVEDD: _____ (mm) LVEDD: _____ (mm)				
39. Paradoxes Septum			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Fehlender VCI Kollaps			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Intrakard. Thromben			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. PFO (Kontrast-Echo)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43. TR-Jet-Geschwindigkeit _____ m/s			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. Geschätzter PAPsys _____ mmHg			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnostik III: Laborchemie				
Diagnostik I: Elektrokardiogramm				
30. Vorbeschr. RH-Belastung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. S _I Q _{III} -Typ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. T-Negativierung V ₁ -V ₃	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Kompletter/inkompl. RSB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Atriale Arrhythmien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Nicht verwertbar (LSB,SM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. CK (U/L)	t_{0h}	t_{4h}	t_{8h}	t_{24h}
46. CK-MB (U/L)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. Troponin-T	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. NT-proBNP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. D-Dimer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Diagnostik IV: Pulmonalisangiographie			Therapie		
	ja	Nein		ja	nein
50. Durchgeführt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	65. Heparin (PTT > 60s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51. Gefäßokklusion: 25-50%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	66. Thrombolyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51-75%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	initial (≤ 24 Stunden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
> 75%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	spät (ab 24 Stunden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52. Miller Score (Punkte) _____			67. Thrombusfragment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnostik V: Tiefe Venenthrombose			68. Operative Embolekt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53. Sonographie durchgeführt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	69. Cava-Schirm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54. Phlebographie durchgeführt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	70. Orale Antikoagulation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55. Unterschenkelthrombose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Klinischer Verlauf in den ersten 30 Tagen		
56. Oberschenkelthrombose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	71. LE-Rezidiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57. Beckenvenenthrombose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	72. Cerebrale Embolie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58. Obere Körperhälfte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	73. Periphere art. Embolie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnostik VI: Lungenzintigramm			74. Cerebrale Blutung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59. Durchgeführt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	75. Andere Blutung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60. LE hochwahrscheinlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lokalisation: _____		
Segment: _____			76. EK-Transfusion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61. Befund unsicher	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	77. Katecholaminbedürft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62. LE unwahrscheinlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	78. Intubation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnostik VII: Spiral-CT			79. Reanimation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63. Durchgeführt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	80. Tod des Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
64. Gefäßokklusion: 25-50%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	an der LE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51-75%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	an Komplik. von D/T	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
> 75%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	an Grunderkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			andere Ursache (welche): _____		

Abbildung 11: Aufnahmebogen

Zur Erfassung der jeweiligen Patientendaten wurde ein standardisierter Bogen verwendet (Abbildung 11).

2.5 Statistische Analyse

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine prospektive, epidemiologisch geplante Kohortenstudie.

Als primärer Endpunkt war ein **komplizierter Krankheitsverlauf** definiert als:

- Tod oder
- Notwendigkeit einer thrombolytischen Therapie oder
- Katecholaminpflichtigkeit (ausgenommen: Dopamin zur „Nierenperfusion“, Infusionsrate $<5 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht) oder
- Intubationspflichtigkeit oder
- Reanimationspflichtigkeit.

Als sekundärer Endpunkt wurde alleine die Letalität definiert.

Zunächst wurde die Inzidenz von durchgeführten Therapien und aufgetretenen Komplikationen in der Studienpopulation erfasst (Abbildung 11).

Ausgangsparameter wurden zunächst mit Hilfe einer univariablen Regressionsanalyse auf ihre Assoziation mit einem komplizierten Krankenhausaufenthalt, wie oben definiert, getestet. Als potenzielle Einflussfaktoren wurden sowohl Symptome, und relevante Nebendiagnosen als auch Geschlecht und Biomarker-cutoff-Werte erfasst.

Wurde in diesem Schritt ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Krankheitsverlauf erkannt, wurde anschließend eine multivariable Regressionsanalyse - bezogen auf den primären Endpunkt - durchgeführt. Diese beinhaltete alle Symptome (Abbildung 11), echokardiographischen Befunde und Laborwerte, welche in der univariablen Analyse einen p-Wert von mindestens $< 0,20$ erreicht hatten. Die Ergebnisse aller logistischen Regressionsanalysen sind als Odds Ratio (OR) angegeben, kombiniert mit dem jeweiligen 95%-Konfidenz-Intervall.

Da für Normalverteilung getestet wurde, wurde für die Biomarkerwerte der Median angegeben.

Unterschiede zwischen Patienten mit bzw. ohne Komplikationen wurden bei dichotomisierten Daten an Hand des χ^2 -Tests errechnet.

Die für die Prognose relevanten cutoff-Werte wurden mit Hilfe einer Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC) hergeleitet und für NT-proBNP in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf festgelegt (s. Tabelle 10, S. 56).

Zum Schluss wurden Kombinationsstrategien evaluiert, bestehend 1) aus Biomarker-Kombinationen oder 2) einer Kombination aus echokardiographischen Befunden und Biomarkern. Es wurde auch hier eine multivariable Regressionsanalyse durchgeführt, um das Komplikationsrisiko der jeweiligen Gruppe zu ermitteln. In unserem Fall handelte es sich im Falle der Kombination von Echo und NT-proBNP um 3 Gruppen und im Fall der Kombination von Echo und Troponin um 4 Gruppen (s. Tabelle 14, S. 61).

Für alle statistischen Analysen gilt jeweils ein beidseitiges Signifikanzniveau von 5%. Zur statistischen Analyse und graphischen Darstellung wurde GraphPad Prism 4.01 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv, prädisponierende Faktoren und Symptome bei Aufnahme

In die Studie wurden 124 Patienten eingeschlossen. Davon waren 74 Frauen und 50 Männer. Das mittlere Alter im Gesamtkollektiv lag bei Diagnose der Lungenembolie bei 60 Jahren mit einer Standardabweichung von ± 18 Jahren.

Bei Aufnahme der Patienten wurden Symptome und prädisponierende Faktoren der Patienten erfasst (Abbildung 11, S. 38).

3.1.1 Symptome

Insgesamt berichteten 64 Patienten (52%) über einen Beginn der Symptomatik innerhalb der letzten 24 Stunden. Als Symptome traten Dyspnoe in 108 (87%) Fällen auf, 33 (27,05%) Patienten hatten eine Synkope erlitten. Nur 9 Patienten (7%) wurden mit arterieller Hypotension (RR-systolisch < 90 mmHg, oder Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 40 mmHg über mindestens 15 min.), in kardiogenem Schock oder in reanimationspflichtigem Zustand eingewiesen. Gemittelt lag der systolische Blutdruck bei Aufnahme bei 133 ± 26 mmHg, die Herzfrequenz bei 96 ± 22 /min.

Neurologische Auffälligkeiten in Form einer cerebralen Ischämie fanden sich lediglich bei einem in die Studie eingeschlossenen Patienten (0,8%). Zusätzliche periphere Embolien waren bei 4 Patienten (3,3%) auffällig.

Es wurden außerdem prädisponierende Faktoren erhoben. Bei 31 (25,2%) Patienten war innerhalb der letzten 14 Tage eine Operation erfolgt. Ein Trauma innerhalb der letzten 14 Tage hatten 7 (5,69%) Personen erlitten. Bei 31 (25,62%) Patienten war in der Vorgeschichte

eine tiefe Beinvenenthrombose und bei 20 (16,53%) eine Lungenembolie zu eruieren. Eine KHK als Nebenerkrankung war bei 45 Patienten (36,89%) bekannt. An einer COPD litten 19 (15,7%) Patienten. Ein malignes Grundleiden war bei 25 Studienpatienten (20,49%) in der Anamnese zu finden. Bei lediglich einer Person (0,8%) bestand ein Zustand nach cerebralem Insult mit fokal-neurologischen Ausfällen. Keine der eingeschlossenen Patientinnen war schwanger. Eine vorbekannte (chronische) Rechtsherzbelastung war bei 3 Patienten (2,52%) vorhanden.

Die Häufigkeit prädisponierender Krankheiten und relevanter Symptome in unserem Patientenkollektiv ist in Tabelle 5 zusammengefasst. Es ist zu bemerken, dass bei keinem der Patienten eine vorher bestehende Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion $< 30\%$ zu verzeichnen war, welche potenziell die NT-proBNP-Werte hätte verfälschen können.

3.1.2 EKG-Befunde

Bei Aufnahme der Patienten wurde im Elektrokardiogramm auf lungenembolietypische und rechtsherzbelastungsbedingte Zeichen geachtet. Ein SIQIII-Typ war bei 26 Patienten (22,22%) nachzuweisen, T-Negativierungen bei 31 (26,5%). Das Bild eines Rechtsschenkelblocks zeigte sich bei 21 Personen (18,26%). Eine absolute Arrhythmie war in 17 Fällen (14,29%) zu verzeichnen. In nur 4 Fällen (3,39%) waren die EKGs, auf Grund eines Linksschenkelblocks oder eines vorhandenen Schrittmachers, nicht verwertbar.

3.2 Diagnostik zur Sicherung der Lungenembolie

3.2.1 D-Dimere

Ein D-Dimer-Test wurde bei 121 (94%) Patienten durchgeführt. Bei insgesamt 13 (5%) Patienten war der Test negativ.

3.2.2 Sonographie der Beinvenen

Eine Sonographie der Venen zwecks Diagnose einer peripheren Thrombose wurde bei insgesamt 51 Personen (43,68%) durchgeführt.

- Unterschenkelthrombose: 16 Patienten (16,84%)
- Oberschenkelthrombose: 21 Patienten (22,22%)
- Mehretagenthrombose (Unter- und Oberschenkel): 3 Patienten (3,1 %)
- Beckenvenenthrombose und/oder der Vena cava inferior: 6 Patienten (6,32%)
- Thrombosen der oberen Körperhälfte: 5 Patienten (5,26%).

In 38 Fällen (44,86%) wurde die Phlebographie zur Diagnostik einer Thrombose gewählt.

- Unterschenkelvenenthrombose: 16 Fälle (14,68%)
- Oberschenkelvenenthrombose: 15 (13,76%)
- Unter- und Oberschenkelvenenthrombose: 2 Patienten (1,83%)
- zusätzliche Beckenvenenthrombose: 1 Patient (0,92%).

3.2.3 Lungenperfusions- und Lungenventilationsszintigraphie

Eine Perfusions/Ventilationsszintigraphie wurde bei 96 Patienten (80%) durchgeführt. In 77,5% (93 Patienten) der Fälle konnte die Diagnose „Lungenembolie“ mit hoher Sicherheit bestätigt werden, bei 2,5 % (3 Patienten) war der Befund unsicher.

3.2.4 Mehrzeilen-Spiral-CT

Bei 27 eingeschlossenen Patienten (22,78%) wurde ein Spiral-CT durchgeführt.

- 25-50% Verlegung der Lungenstrombahn: 15 Fälle (12,7%)
- 51-75% Verlegung der Lungenstrombahn: 6 Fälle (5,08%)
- > 75% Verlegung der Lungenstrombahn: 6 Fälle (85,08%).

3.2.5 Notfall-Diagnostik bei kardiogenem Schock

Bei 5 Patienten wurde, auf Grund klinischer Instabilität zum Zeitpunkt der Einweisung, keine der oben genannten Maßnahmen durchgeführt. Die Diagnose beruhte in diesen Fällen auf klinischen- und den echokardiographischen Befunden, wie im diagnostischen Algorithmus der Abbildung 6 (S. 13) dargestellt.

3.3 Risikostratifizierung der Lungenembolie

3.3.1 Echokardiographie

Bei allen Patienten wurde innerhalb der ersten 2 Stunden nach Aufnahme eine Echokardiographie zum Nachweis einer Rechtsherzbelastung durchgeführt. Es wurden folgende Befunde erhoben:

- rechtsventrikuläre Dilatation (Bedingungen s. 2.3.1): 29 Patienten (26,61%)
- paradoxe Septumbewegung: 30 Patienten (27,03%)
- fehlender Kollaps der Vena cava inferior: 39 Patienten (35,14%)
- intrakardiale Thromben: 1 Patient (0,91%)
- persistierendes Foramen ovale (PFO): 1 Patient (1,03%).

3.3.2 Biomarker

Die Maximalwerte des **NT-proBNP** während der ersten 24 Stunden des Krankenhausaufenthaltes, mindestens an 2 Zeitpunkten gemessen, variierten in der Studienpopulation stark. Es zeigten sich Werte zwischen 10 pg/ml und 64.120 pg/ml.

Übereinstimmend mit vorherigen Studien fanden wir im Mittel höhere NT-proBNP-Werte bei den weiblichen Studienteilnehmern als bei den männlichen ($p=0,05$). Bei den Frauen lag der empirische Median bei 1797 pg/ml bei den Männern bei 702 pg/ml (Abbildung 12).

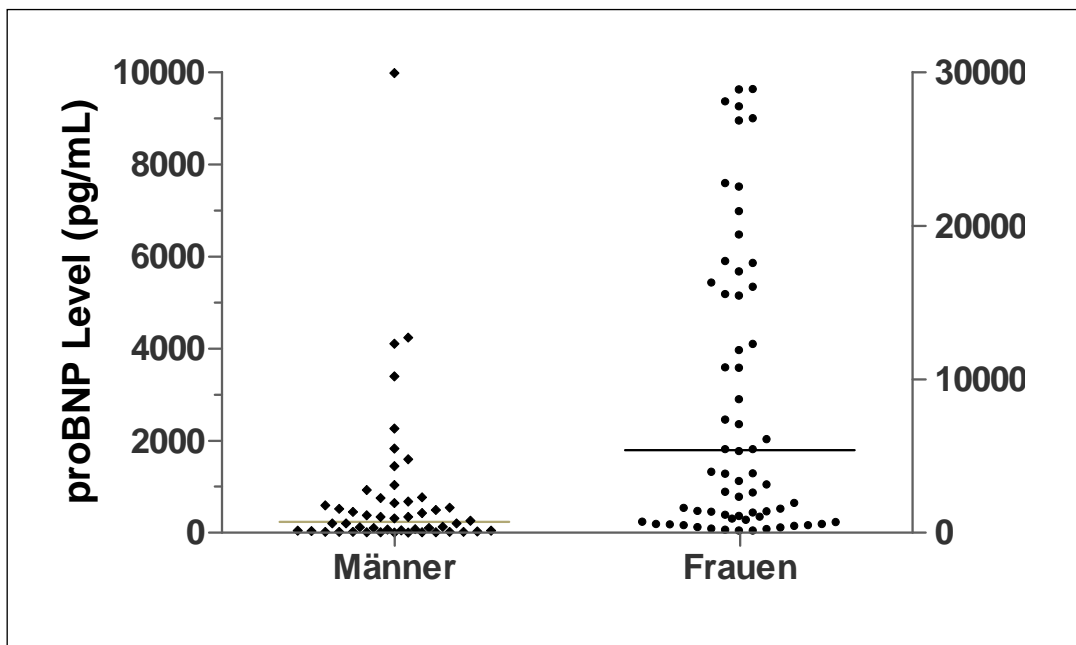


Abbildung 12: NT-proBNP-Level bei Männern und Frauen ($p=0,05$) (Binder et al. 2005, S. 1575)

Beim **Troponin T (TropT)** lagen die Werte in einem Bereich zwischen 0,05 und 7,68 ng/ml. Ein relevanter geschlechtsspezifischer Unterschied fand sich hier nicht ($p=0,213$) (Abbildung 13).

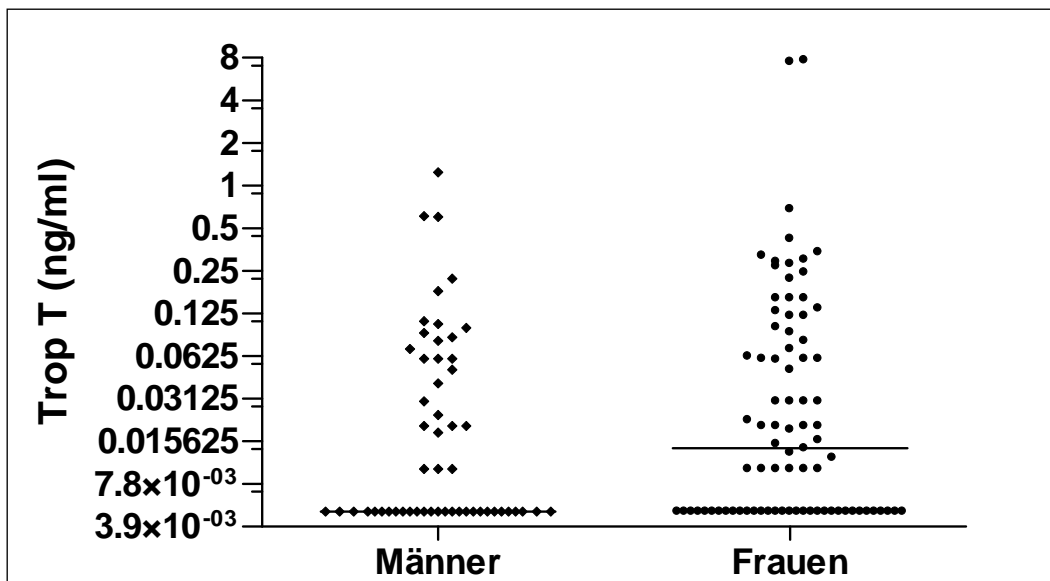


Abbildung 13: Troponin T-Level bei Männern und Frauen (p=0,213)

Eine **Troponin I (TropI)** Bestimmung wurde bei 80 Patienten vorgenommen. Der minimale Wert lag bei < 0,07 ng/ml der maximale bei 110,9 ng/ml mit einem Mittelwert bei 3,17 ng/ml.

3.4 Therapie der Lungenembolie

Nach der Diagnose „Lungenembolie“ wurden alle Patienten (100%) vollheparinisiert.

Eine Thrombolyse wurde bei 12 Patienten (9,75%) durchgeführt. Nur ein Patient (0,81%) aus dieser Gruppe wurde erst 24 Stunden nach Beginn der Symptome lysiert. Eine Katheterfragmentation wurde in diesem Kollektiv nicht durchgeführt. Bei einem Patienten (0,81%) wurde eine operative Embolektomie veranlasst. Ein Cava-Schirm wurde bei 4 Patienten (3,25%) eingesetzt.

3.5 Aufgetretene Komplikationen

Insgesamt hatten 20 Patienten (16%) einen komplizierten Verlauf während des Krankenhausaufenthaltes, von diesen starben 7 Patienten (5,6%). Eine notfallmäßige Lysetherapie erfolgte bei 12 Patienten (9,75%), katecholaminpflichtig wurden 14 Patienten (11%). Eine Intubation wurde bei 11 Probanden (8,9 %) notwendig. In 5 Fällen (4%) wurde eine kardiopulmonale Reanimation (KPR) durchgeführt.

In nur einem Fall kam es zu cerebralen oder peripheren embolischen Verschlüssen (0,8%). Eine massive Blutung trat bei 6 Patienten (4,8 % der Fälle) auf. Nur in 2 Fällen (33%) waren die Blutungen mit einer vorherigen Lysetherapie assoziiert. Lediglich eine dieser Blutungen fand sich cerebral.

Bei 6 Patienten (6,5%) kam es zu einem Rezidiv der Lungenembolie (Tabelle 4).

Zur Entlassung waren 99 Patienten (82,5%) mit einer oralen Antikoagulation wie Phenprocumon oder Warfarin versorgt.

Ereignis	Patienten, n (%)
Komplizierter Verlauf	20 (16)
Tod (alle Ursachen)	7 (5,6)
Notwendigkeit einer notfallmäßigen Thrombolyse	12 (9,7)
Katecholaminpflichtigkeit	14 (11)
Intubationspflichtigkeit	11 (8,9)
Reanimationspflichtigkeit	5 (4,0)
Cerebrale Ischämie oder periphere Embolie	1 (0,8)
Blutung	6 (4,8)
Rezidiv einer Lungenembolie	8 (6,5)

Tabelle 4: Inzidenz schwerwiegender Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes im Gesamtkollektiv.

3.6 Einfluss ausgewählter Parameter bei Diagnose auf den klinischen Verlauf und die Krankenhausletalität

3.6.1 Einfluss klinischer Symptome und Komorbidität bei Aufnahme auf den 30-Tages-Verlauf

Die in Tabelle 5 erwähnten Symptome und Nebenerkrankungen wurden alle einzeln univariabel bezüglich ihres Zusammenhangs mit einem komplizierten Verlauf getestet. Ein komplizierter Verlauf lag vor, wenn der Patient während der Beobachtungszeit verstorben ist, Katecholamine benötigte, intubiert bzw. reanimiert werden musste oder mit einer Lysetherapie behandelt wurde (primärer Endpunkt). Bei Signifikanz wurde des Weiteren der Einfluss auf die Krankenhausletalität alleine berechnet (sekundärer Endpunkt).

Bei der univariablen Analyse zeigte als einziger klinischer Parameter der Schock bzw. die hämodynamische Instabilität (RR-systolisch < 90mmHg oder Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 40 mmHg innerhalb von 15 min) einen signifikanten Zusammenhang.

Bei initial instabilen Patienten kam es in 89% der Fälle zu einem komplizierten Verlauf, bei stabilen Patienten dagegen nur in 11% der Fälle ($p=0,001$). Es errechneten sich ein NPW von 89% und ein PPW von 88%. Im Verlauf starben 5 von 9 hämodynamisch instabilen Patienten. Im χ^2 -Test errechnet sich für diese Korrelation ein p-Wert von 0,01 (NPW: 98%; PPW: 55%). Die multivariable Regressionsanalyse zeigte eine Odds Ratio von 33,6 und ein 95%-Konfidenzintervall von 3,05-370,2; $p=0,004$ (Tabelle 5; Tabelle 12, S. 58; Tabelle 13, S. 59).

Symptome und Nebenerkrankungen	Häufigkeit Insgesamt n (%)	Patienten mit kompliziertem Verlauf n (%)	Patienten ohne komplizierten Verlauf n (%)	p-Wert
Beginn der Symptomatik - innerhalb 24 h - 1-4 Tage - 4 Tage bis 2 Wochen	64 (52)	11 (17,19) 5 (15,63) 4 (22,22)	53 (82,8) 27 (84,3) 14 (77,7)	0,65
Dyspnoe - ja - nein	108 (87)	17 (15,74) 2 (15,74)	91 (84,2) 12 (84,2)	0,88
Synkope - ja - nein	33 (27)	8 (24,24) 11 (12,35)	25 (85,7) 78 (87,6)	0,1
hämodynamische Instabilität ‡	9 (7,3)	8 (88,89)	1 (11,11)	0,001
Schlaganfall/ TIA	1 (0,8)	0 (0)	1 (100)	0,675
periphere Embolie §	4 (3,31)	1 (25)	3 (75)	0,6
Operation innerhalb der letzten 14 Tage	32 (25)	3 (9,68)	28 (90,3)	0,3
Trauma innerhalb der letzten 14 Tage	7 (5,7)	2 (28,57)	5 (71,4)	0,32
frühere venöse Thrombose	31 (25)	6 (19,35)	25 (80,65)	0,52
frühere Lungenembolie	20 (16)	4 (20)	16 (80)	0,56
bekannte koronare Herzkrank- heit (KHK)**	45 (36,89)	8 (17,78)	37 (82,2)	0,47
COPD	19 (15)	2 (10,53)	17 (89,4)	0,56
malignes Grundleiden	25 (20)	6 (24)	19 (86)	0,144
EKG -Rechtsherzbelastungs- zeichen - SIQIII-Typ - T-Negativierungen - Rechtsschenkelblock - Linksschenkelblock - Arrhythmien	3 (2,52) 26 (22,22) 31 (26,5) 21 (18,26) 4 (3,39) 17 (14,29)	2 (66,67) 7 (26,92) 6 (19,35) 3 (14,29) 0 (0) 5 (29,41)	1 (33,33) 19 (73,08) 25 (80,65) 18 (85,71) 4 (100) 12(70,59)	0,015 0,094 0,583 0,943 0,373 0,102
§ renale, intestinale oder Extremitäten-Ischämie ** KHK nicht als prädisponierender Faktor, aber Nebenerkrankung mit möglichem Einfluss auf Plasmaspiegel der Biomarker ‡ Systolisch dauerhaft < 90mmHg ohne Zeichen eines kardiogenen Schocks				

Tabelle 5: Häufigkeit der Symptome, prädisponierender Erkrankungen und initialer EKG-Befunde bei Patienten mit und ohne komplizierten Krankheitsverlauf

3.6.2 Einfluss echokardiographischer Befunde

Neben oben genannten Parametern wurden echokardiographische Befunde univariabel mit einem komplizierten Krankheitsverlauf korreliert (Tabelle 6).

Echokardiographische Diagnose	Patienten mit kompliziertem Verlauf n (Frequenz in %)	Patienten ohne komplizierten Verlauf n (Frequenz in %)	p-Wert
Rechtsventrikuläre Dilatation	42(22,22)	12 (77,78)	0,001
Fehlender Kollaps der Vena cava inferior	13 (33,33)	26 (66,67)	0,001
Paradoxe Septumbewegung	10 (33,33)	20 (66,67)	0,003
Thromben	1 (100)	0 (0)	0,019
Persistierendes Foramen ovale (PFO)	0 (0)	1 (100)	0,655

Tabelle 6: Einfluss und Signifikanz echokardiographischer Befunde in Bezug auf einen komplizierten Krankheitsverlauf

Eine echokardiographisch erfasste rechtsventrikuläre Dilatation zeigte sich mit einem p-Wert von 0,001 als ein prognostischer Indikator für spätere Komplikationen: einen komplizierten Verlauf wiesen 12 von 54 Patienten mit rechtsventrikulärer Dilatation auf. Es errechnen sich bei einem Kollektiv von 90 Patienten ein negativ prädiktiver Wert (NPW) von 92% und ein positiv prädiktiver Wert (PPW) von 22%. Auch damit verbundene Befunde wie ein fehlender Kollaps der Vena cava inferior ($p=0,001$) und eine paradoxe Septumbewegung ($p=0,003$) erwiesen sich als nutzbare prognostische Indikatoren.

Auf die Letalität bezogen wies die echokardiographisch ermittelte rechtsventrikuläre Dysfunktion einen NPW von 100% auf und einen PPW von 17% (5 von 29 Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion bei einem Gesamtkollektiv von 90 Patienten starben; $p=0,001$). Die echokardiographisch ermittelte enddiastolische rechtsventrikuläre Dilatation

korreliert mit der Krankenhausletalität ergab bei einem p von 0,06 einen NPW von 100% und einen PPW von 9% (Tabelle 12, S. 58).

In der anschließenden multivariblen Regressionsanalyse zeigte sich für eine vorhandene rechtsventrikuläre Dysfunktion ein Odds Ratio von 1,5 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,36-6,21 bei einem p-Wert von 0,58 (Tabelle 13, S. 59).

Echokardiographische Phänomene	Letalität n (Frequenz in %)	Überleben n (Frequenz in %)	p-Wert
Rechtsventrikuläre Dysfunktion	5 (17,24)	24 (82,75)	0,001

Tabelle 7: Einfluss und Signifikanz echokardiographischer Phänomene in Bezug auf die Krankenhausletalität (Rechtsventrikuläre Dysfunktion prospektiv definiert als RVEDD > 30 mm s. 2.3.1, S. 32)

3.6.3 Einfluss der Biomarker

3.6.3.1 Troponin T und I

War das TropT über 0,04 ng/ml erhöht (38 Patienten), kam es in 10 von 115 Fällen (8,7%) zu einem komplizierten Verlauf. Der PPW für diese Korrelation lag bei 26%, der NPW bei 89%. Der p-Wert hierfür ergab 0,027.

Für das TropI wurde ein cutoff-Level von 0,007 ng/ ml verwandt. Waren die TropI-Werte erhöht kam es in 11 Fällen von 33 (12,22%) zu einem komplizierten Verlauf. Der NPW war in diesem Fall 92% und der PPW 33% bei einer Gesamtpopulation von 90 Patienten. In dieser Korrelation ergab sich ein p-Wert von 0,001.

	Patienten mit Komplikationen n (Frequenz in %)	Patienten ohne Komplikationen n (Frequenz in %)	p-Wert
Troponin T (>0,04 ng/ml)	10 (26,31)	28 (73,68)	0,027
Troponin I (>0,007 ng/ml)	11 (33,33)	22 (66,66)	0,001

Tabelle 8: Einfluss und Signifikanz erhöhter Troponinwerte auf einen komplizierten Krankheitsverlauf von Lungenemboliepatienten

Bezüglich der Krankenhausletalität kam es bei 3 Patienten mit erhöhten TropT-Werten (2,61%) zum Eintreffen des Ereignisses. Es errechnete sich ein PPW von 7% und ein NPW von 96%. Der zugehörige p-Wert im χ^2 -Test ist 0,36 (Tabelle 12, S. 58).

Korreliert man mit der Krankenhausletalität endeten 4 von 33 TropI-positiven Verläufen tödlich (4,44%). Nur einer von 57 Troponin-negativen Fällen verlief dem entgegengestellt tödlich. Der NPW betrug hier 98%, der PPW 12% bei einem p-Wert von 0,39 (Tabelle 12, S. 58).

	Letalität n (Frequenz in %)	Überleben n (Frequenz in %)	p-Wert
Troponin T (>0,04 ng/ml)	3 (7,89)	35 (92,11)	0,36
Troponin I (>0,007 ng/ml)	4 (12,12)	29 (87,88)	0,039

Tabelle 9: Einfluss und Signifikanz erhöhter Troponinwerte auf die Krankenhausletalität

In Abbildung 14 zeigt sich, dass der empirische Median der TropT-Werte bei einem komplizierten Verlauf deutlich über dem eines unkomplizierten Verlaufs liegt ($p=0,0001$).

In der anschließenden multivariablen Regressionsanalyse allerdings zeigte sich für ein erhöhtes TropT lediglich ein Odds Ratio von 3,23 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,79 - 13,22 bei einem p-Wert von 0,1 (Tabelle 1Tabelle 13, S. 59).

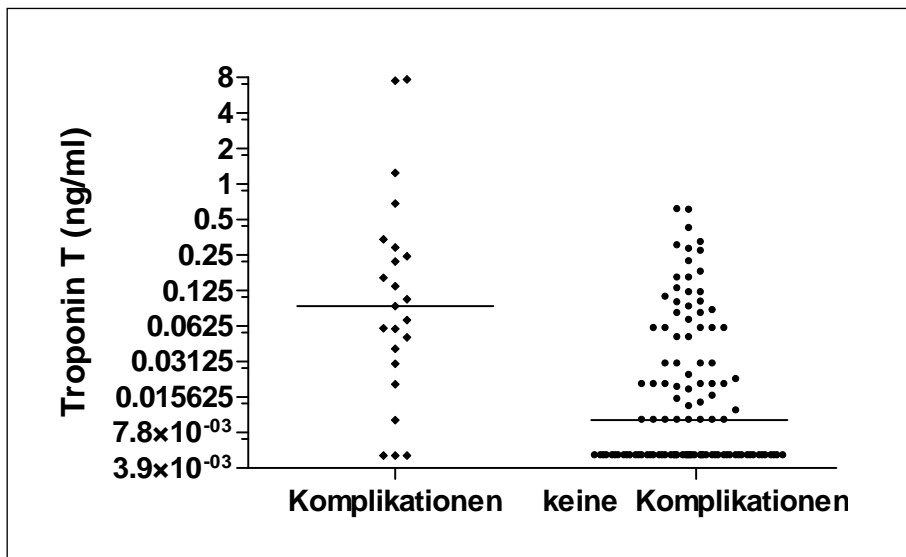


Abbildung 14: Troponin T-Level bei Patienten mit und ohne Komplikationen (p=0,0001)

3.6.3.2 NT-proBNP

Der Median des NT-proBNP-Spiegels bei Patienten mit kompliziertem Verlauf lag bei 7.176 pg/ml (10 - 34.959 pg/ml), bei nicht vorhandenen Komplikationen bei 864 pg/ml (309,2 - 64.123 pg/ml).

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede können der Abbildung 15 entnommen werden.

Um einen passenden cutoff-Spiegel zu ermitteln, wurden zunächst verschiedene, aus klinischer Sicht potenziell relevante, cutoff-Konzentrationen für NT-proBNP getestet und mit den klinischen Endpunkten der Studie korreliert.

Bei einem cutoff-Spiegel von **500 pg/ml** ergab sich in der univariablen Analyse, mit einem komplizierten Verlauf, ein p-Wert von 0,025 (NPW=93%; PPW=22%). Bezüglich der Krankenhausletalität errechneten sich ein NPW von 100% und ein PPW von 8%.

Bei **1000 pg/ ml** wurde ein p-Wert von 0,002 im χ^2 -Test erreicht. Hier ließen sich ein NPW von 95% und ein PPW von 25% errechnen. Auf die Letalität bezogen errechneten sich ein NPW von 100% und ein PPW von 10%.

2000 pg/ ml als cutoff-Spiegel ergaben ebenfalls einen p-Wert von 0,002 (NPW=92%; PPW=28%). Hier galten bzgl. der Letalität ein NPW von 97% und ein PPW von 10% (Tabelle 10).

Weitere Untersuchungen wurden auf Grund einer Receiver-Operating-Charateristics-Analyse (ROC) (Abbildung 16) mit einer cutoff-Konzentration von **1000 pg/ ml** durchgeführt.

	Sensitivität	Spezifität	negativ prädiktiver Wert in %	positiv prädiktiver Wert in %
NT-proBNP 500 pg/ml	0,85	0,41	93	22
NT-proBNP 1000 pg/ml	0,85	0,52	95	25
NT-proBNP 2000 pg/ml	0,7	0,66	92	28

A: komplizierter Verlauf

	Sensitivität	Spezifität	negativ prädiktiver Wert in %	positiv prädiktiver Wert in %
NT-proBNP 500 pg/ml	1	0,39	100	8
NT-proBNP 1000 pg/ml	1	0,49	100	10
NT-proBNP 2000 pg/ml	0,7	0,62	97	10

B: Krankenhausletalität

Tabelle 10: prognostische Wertigkeit unterschiedlicher cutoff-Werte des NT-proBNPs bezogen auf Krankenhausletalität (B) und komplizierten Verlauf (A) mit Hilfe von Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktivem und positiv prädiktivem Wert

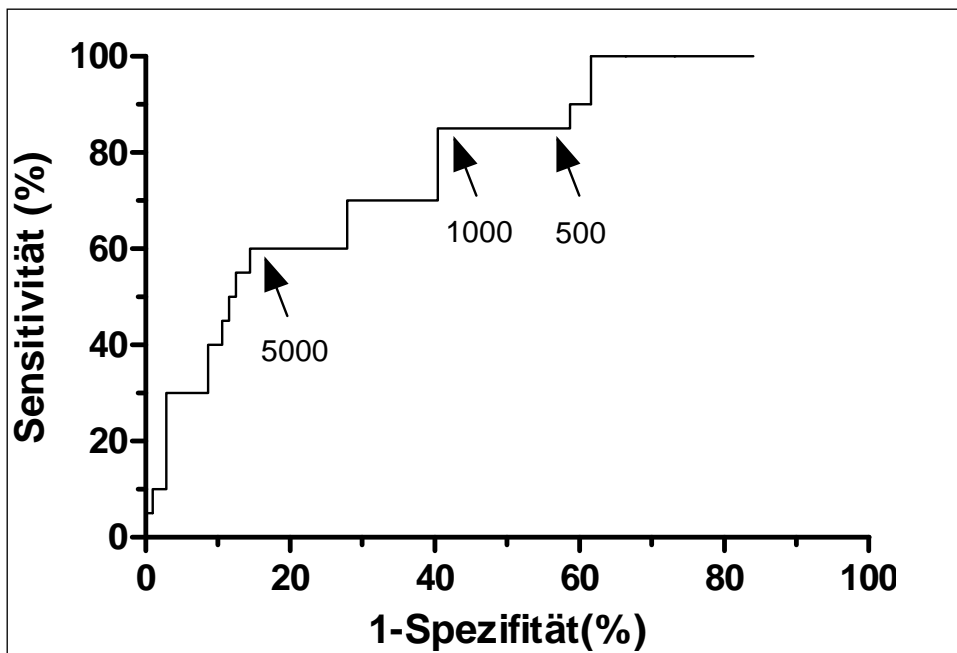


Abbildung 16: Ermittlung des cutoff-Spiegels für NT-proBNP (ROC-Analyse) bezogen auf einen komplizierten Verlauf (Binder et al. 2005, S. 1575)

Bei 54% der Studienpopulation konnte ein Serumspiegel von mehr als 1000 pg/ml NT-proBNP festgestellt werden. Verglichen mit einer echokardiographisch ermittelten rechtsventrikulären Dysfunktion wiesen 89,6% der Patienten mit rechtsventrikulärer Belastung einen Serumspiegel von mehr als 1000 pg/ml auf ($p=0,001$). Es wurde außerdem eine höhere Inzidenz von Kreislaufinstabilität bei Patienten mit NT-proBNP > 1000 pg/ml beobachtet ($p=0,004$). Die Krankenhausletalität war bei einem cutoff-Spiegel von 1000 pg/ml mit einem p-Wert von 0,012 signifikant korreliert (10%) (Tabelle 11).

Zusammenfassend lag der NPW für einen cutoff-Spiegel von 1000 pg/ml bei 95% für einen komplizierten Verlauf und bei 100% für Tod. Der PPW für einen komplizierten Verlauf lag allerdings nur bei 25% und bei 10% für den Tod (Tabelle 10, Tabelle 12).

In der anschließenden multivariablen Regressionsanalyse zeigte sich für ein erhöhter NT-proBNP lediglich ein Odds Ratio von 1,82 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,29 - 11,29 bei einem p-Wert von 0,5 (Tabelle 13).

	Patienten mit A: Komplikationen B: Letalität n (Frequenz in %)	Patienten ohne A: Komplikationen B: Überleben n (Frequenz in %)	p-Wert
NT-proBNP > 1000 pg/ml	A: 17 (25,37) B: 7 (10,45)	A: 50 (74,63) B: 60 (89,55)	0,002 0,012

Tabelle 11: Einfluss und Signifikanz erhöhter NT-proBNP-Werte auf einen komplizierten Krankheitsverlauf und die Letalität von Lungenembolie-Patienten

	negativ prädiktiver Wert in %	positiv prädiktiver Wert in %	p-Wert
hämodynamische Instabilität	98%	55%	0,01
rechtsventrikuläre Dysfunktion	100%	17%	0,001
enddiastolische rechtsventrikuläre Dilatation	100%	9%	0,06
TropT erhöht	96%	7%	0,36
TropI erhöht	98%	12%	0,39
NT-proBNP erhöht	100%	10%	0,012

Tabelle 12: Zusammenfassung NPW, PPW und dazu gehöriger p-Wert signifikanter klinischer, echokardiographischer und Biomarker-Befunde im Bezug auf die Letalität

	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
hämodynamische Instabilität	33,6	3,05-370,2	0,004
rechtsventrikuläre Dysfunktion	1,5	0,36-6,21	0,58
TropT	3,23	0,79-13,22	0,1
NT-proBNP	1,82	0,29-11,29	0,5

Tabelle 13: Zusammenfassung OR, 95%-KI und dazu gehöriger p-Wert signifikanter klinischer, echokardiographischer und Biomarker-Befunde im Bezug auf die Letalität

3.7 Mögliche Kombinationen verschiedener Parameter zu einer Ergänzung der Risikostratifizierung von Lungenemboliepatienten

3.7.1 Kombination von Troponin I/T und NT-proBNP als Prädiktor eines komplizierten Verlaufs

Es wurden folgende cutoff-Spiegel für die Troponine verwendet: TropT \geq 0,04 ng/ml und TropI \geq 0,007 ng/ml.

Für das NT-proBNP wurde ein cutoff-Spiegel von 1000 pg/ml verwandt (vgl. 3.6.3.2).

Der Vergleich der NT-proBNP-Werte mit den TropT-Werten (s. Abbildung 19) erbrachte folgende Befundkombinationen:

- TropT und NT-proBNP erhöht : 34 Fälle (29%)
- nur TropT erhöht: 4 Fälle (3,5 %)
- nur NT-proBNP erhöht: 30 Fälle (26,09%)

- weder TropT noch NT-proBNP erhöht: 47 Fälle (40,87%).

Bei der Kombination von NT-proBNP mit TropI zeigte sich:

- TropI und NT-proBNP erhöht: 30 Fälle (33,33%)
- nur TropI erhöht: 3 Fälle (3,33%)
- nur NT-proBNP: 21 Fälle (23,33%)
- weder TropI noch NT-proBNP erhöht: 36 Fälle (40%).

3.7.2 Kombination Echokardiographie und Biomarker als Prädiktor eines komplizierten Verlaufs

Zur genaueren Risikostratifizierung wurden echokardiographisch ermittelte Ergebnisse und die verschiedenen Biomarker zusammen genommen und mit dem klinischen Outcome, bzw. der Krankenhausletalität der Patienten korreliert (Abbildung 19, S. 65).

3.7.2.1 NT-proBNP in Kombination mit Echokardiographie als Prädiktor eines komplizierten Verlaufs

Erhöhte NT-proBNP Spiegel (> 1000 pg/ml) ohne eine zusätzliche rechtsventrikuläre Dilatation in der Echokardiographie waren ein häufiger Befund (32 von 90 Patienten, 35,56%), aber nur 3 Patienten wiesen in Anwesenheit einer Dilatation keine erhöhten Plasmaspiegel für NT-proBNP auf (3,33%).

Auf der Basis dieser Feststellungen wurde das Patientenkollektiv in 3 Gruppen aufgeteilt:

1. kein erhöhter NT-proBNP-Spiegel: 44 Patienten
2. NT-proBNP-Spiegel > 1000 pg/ml ohne rechtsventrikuläre Dilatation in der Echokardiographie: 37 Patienten
3. echokardiographisch nachweisbare rechtsventrikuläre Dilatation: 30 Patienten.

Bezogen auf einen komplizierten Verlauf und Krankenhausletalität ergeben sich in den Gruppen folgende Werte.

- Gruppe I : Komplikationen in 4,6 % und Tod in 0% der Fälle
- Gruppe II: Komplikationen in 13,5 % und Tod in 0% der Fälle
- Gruppe III: Komplikationen in 36,7 % und Tod in 16,7 % der Fälle

(s. Abbildung 17).

Die unvariable Regressionsanalyse ergab für ein positives Echokardiogramm ein 12-fach erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Verlauf bei akuter Lungenembolie (s. Tabelle 14).

Kombination	Komplizierter Verlauf OR (95% KI)	p
NT- proBNP und Echokardiographie		
Gruppe I: NT-proBNP < 1000 pg/ml	...	
Gruppe II: NT-proBNP> 1000 pg/ml und Echo negativ	3,28 (0,6- 18,02)	0,172
Gruppe III: Echo positiv §‡	12,16 (2,45- 60,29)	0,002
Troponin T und Echokardiographie		
Gruppe I: TropT negativ ** und Echo negativ	...	
Gruppe II: TropT positiv, Echo Negativ	3,70 (0,76- 18,18)	0,107
Gruppe III: TropT negativ, Echo Positiv	5,56 (0,97- 31, 99)	0,055
Gruppe IV: TropT positiv, Echo Positiv	10,00 (2,14- 46,80)	0,004
** negativ: TropT < 0,04 ; positiv: TropT > 0,04 ng/ml § in beinahe allen Fällen (außer 3) war ein positives Echo mit einem NT-proBNP- Spiegel > 1000 pg/ml assoziiert ‡ abhängig davon, ob eine rechtsventrikuläre Dysfunktion vorliegt oder nicht		

Tabelle 14: Kombination von echokardiographischen Ergebnissen und Biomarker-Spiegeln zur Risikostratifizierung (Binder et al. 2005, S. 1577)

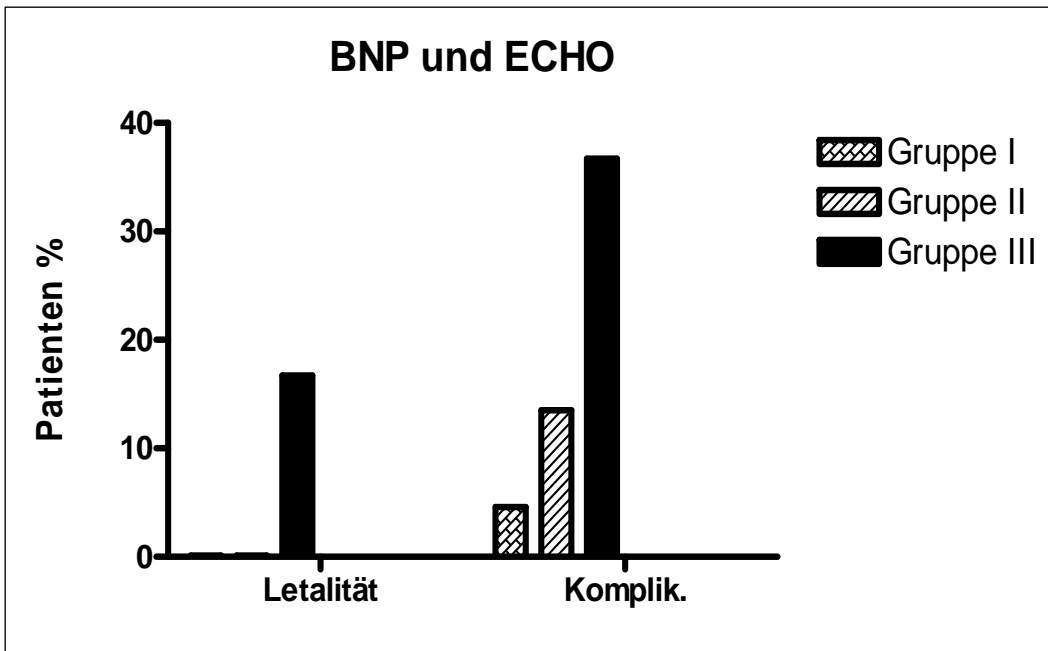


Abbildung 17: Krankenhausletalität und Komplikationen abhängig von NT-proBNP und Echokardiographie (Binder et al. 2005, S. 1576)

Gruppe I: NT-proBNP < 1000 pg/ml

Gruppe II: NT-proBNP > 1000 pg/ml, negatives Echo (keine RV Dilatation)

Gruppe III: echokardiographisch nachweisbare rechtsventrikuläre Dilatation

3.7.2.2 Troponine in Kombination mit Echokardiographie als Prädiktor eines komplizierten Verlaufs

Im Vergleich wurde geprüft, ob die Kombination von TropT mit der Echokardiographie einen Vorteil gegenüber der des vorher besprochenen NT-proBNPs aufweisen kann (s. Tabelle 14).

Da sich in dieser Kombination eine größere Gruppe von Patienten fand, welche trotz echokardiographisch nachgewiesener rechtsventrikulärer Dilatation keine Troponin Erhöhung aufwies (TropT > 0,04 ng/ml), wurden hier 4 Patientengruppen gebildet:

1. keine TropT Erhöhung und keine echokardiographisch nachweisbare rechtsventrikuläre Dilatation: 53 Patienten
2. Troponinerhöhung, aber keine rechtsventrikuläre Dilatation: 22 Patienten
3. keine Troponinerhöhung, aber rechtsventrikuläre Dilatation im Echo: 12 Patienten
4. erhöhtes TropT und rechtsventrikuläre Dilatation im Echo: 16 Patienten.

Wie in Abbildung 18 dargestellt, zeigen sich im Vergleich zu Abbildung 17 bzgl. der Komplikationen und Letalität in den Gruppen mit geringem Risiko ähnliche Werte. Auch in der vierten Gruppe ist das Risiko vergleichbar mit dem der dritten NT-proBNP-Gruppe. Ebenfalls erhöht sich hier das Risiko um das 10- bis 12-fache (s. Tabelle 14). Es lässt sich also, bei einer Notwendigkeit zusätzlicher Gruppen, kein Vorteil gegenüber der Kombination von NT-proBNP mit Echokardiographie hinsichtlich der Risikostratifizierung der Lungenembolie feststellen (p-Werte, s. Tabelle 14).

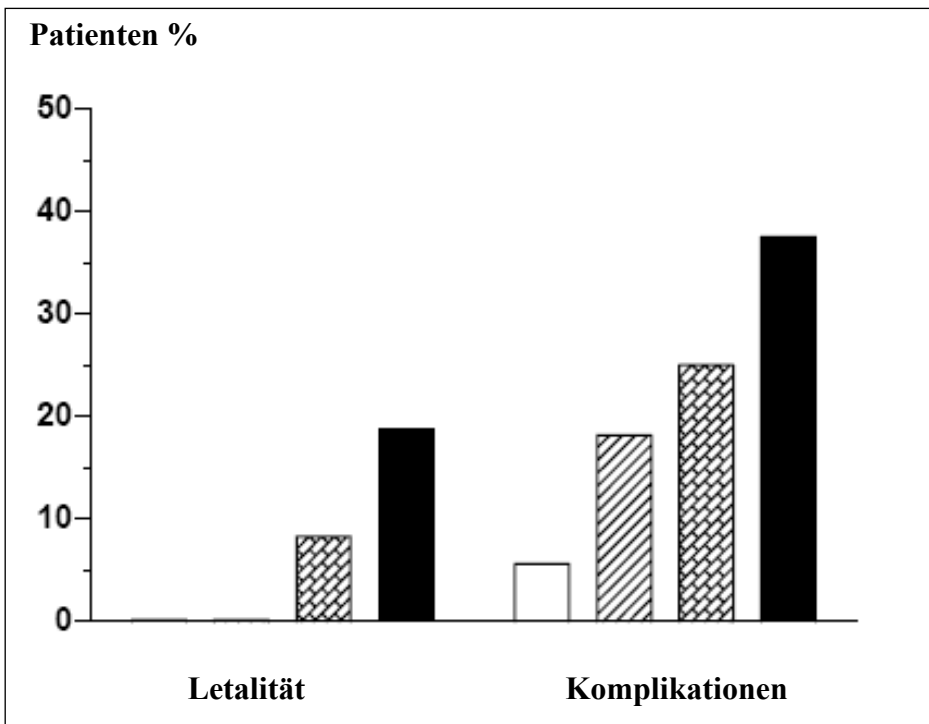


Abbildung 18: Krankenhausletalität und Komplikationen abhängig von Troponin-Werten und Echokardiographie (Binder et al. 2005, S. 1576)

Gruppe I: Patienten weisen weder eine Troponinerhöhung noch eine rechtsventrikuläre Dilatation auf (weißer Balken)

Gruppe II: Troponin erhöht, keine rechtsventrikuläre Dilatation (gestreifter Balken)

Gruppe III: keine Troponinerhöhung, aber RV Dilatation (gekreuzter Balken)

Gruppe IV: Troponinerhöhung und RV Dilatation (schwarzer Balken)

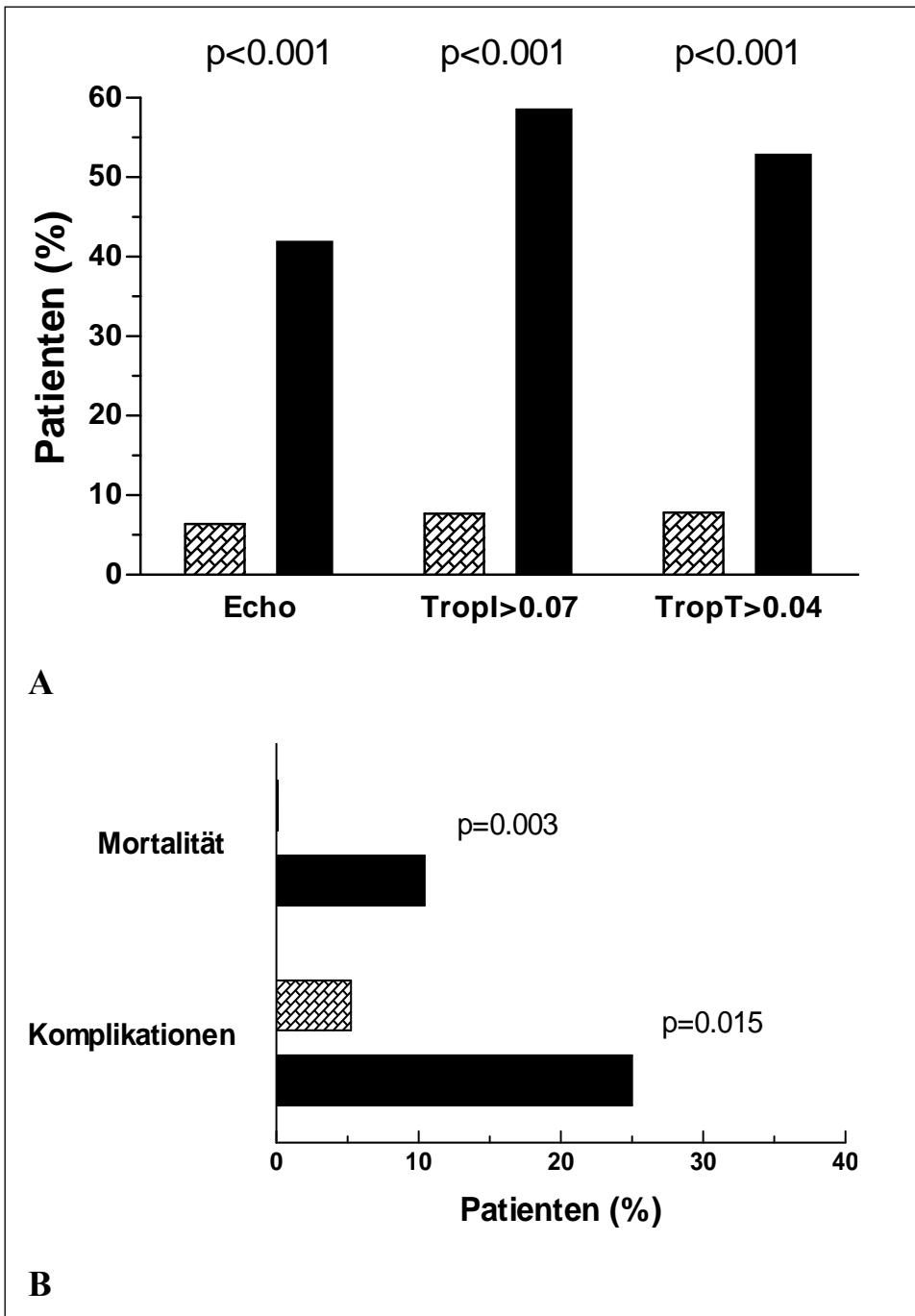


Abbildung 19: Korrelation der NT-proBNP Spiegel mit

A: echokardiographischen Parametern (rechtsventrikuläre Dysfunktion) und Troponin Erhöhung, und

B: mit den klinischen Endpunkten (komplizierter Verlauf und Krankenhausletalität); gestreifte Säulen bedeuten einen NT-proBNP-Spiegel ≤ 1000 pg/ml, ausgefüllte einen Spiegel ≥ 1000 pg/ml (Binder et al. 2005, S. 1576)

4 Diskussion

4.1 Hintergrund der Studie

Ziel der vorliegenden Studie war es, eine klinisch sinnvoll anwendbare Möglichkeit zu erarbeiten, um das Risiko einer klinischen Verschlechterung von Lungenemboliepatienten während des Krankenhausaufenthaltes zu ermitteln. Die Gesamtsterblichkeitsrate nach Lungenembolie innerhalb der ersten 3 Monate beträgt bis zu 15%. Besonders innerhalb der ersten 30 Tage ist die Letalität, im Regelfall verursacht durch ein akutes Rechtsherzversagen, erhöht. Später im Krankheitsverlauf sind es eher andere Ursachen, die auf den vorhandenen Grunderkrankungen beruhen, die zum Tod der Patienten führen (Kucher und Goldhaber 2006).

Seit längerer Zeit wird das Risiko eines Lungenemboliepatienten und damit auch das therapeutische Vorgehen an Hand des systolischen Blutdrucks eingeschätzt. Ist dieser bei Aufnahme niedriger als 90 mmHg, wird ggf. mit Katecholaminen behandelt und im Falle einer Verschlechterung mit einer Lysetherapie begonnen. Bei diesem Verfahren wird jedoch häufig ein „point of no Return“ überschritten. Es kommt dann zum irreversiblen kardiogenen Schock und Multiorganversagen. Auch in unserer Studie war die hämodynamische Instabilität bei Aufnahme das einzige klinische Zeichen, welches als unabhängiger Prädiktor für einen ungünstigen Verlauf (89%; $p=0,001$) und Krankenhausletalität (5 von 9 Patienten verstarben; $p=0,01$) dienen konnte (3.6.1, S. 48).

Bisher besteht Uneinigkeit darüber, welche Gruppe von -initial normotensiven- Lungenemboliepatienten von einer früheren Thrombolysetherapie oder anderen invasiven Verfahren profitieren könnte. Momentan ist die Echokardiographie das Mittel der Wahl, um Patienten mit rechtsventrikulärer Dilatation zu identifizieren, diese intensiviert zu überwachen und sie evtl. einer Thrombolysetherapie zu unterziehen (Söhne et al. 2006). In unserer Arbeit zeigten sich sowohl die echokardiographisch diagnostizierte rechtsventrikuläre Dilatation als

auch eine paradoxe Septumbewegung und ein mangelnder inspiratorischer Kollaps der Vena cava inferior als unabhängige Prädiktoren für Komplikationen und Krankenhausletalität (3.6.2, S. 50).

Deutliche Nachteile des Verfahrens der Echokardiographie liegen aber in:

1. der Abhängigkeit von den Schallbedingungen (beispielsweise bei Adipositas oder Emphysem)
2. der mangelnden Verfügbarkeit rund um die Uhr in manchen Krankenhäusern
3. der Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchenden
4. mangelnder Standardisierung bei der Beurteilung des rechten Ventrikels (Logeart et al. 2007).

Als Alternative bzw. Ergänzung zur Echokardiographie bieten sich Biomarker an. In den letzten Jahren hat sich immer wieder eine Korrelation von Herzinsuffizienz und verschiedenen neuroendokrinen Hormonen im Plasma, sowie myokardialen Nekrosemarkern gezeigt (Richards et al. 1998). Es besteht also die Möglichkeit, mit Hilfe der passenden endokrinen Parameter eine nicht-invasive Risikostratifizierung zu finden, welche evtl. eine genauere Identifizierung der Risikopatienten erlaubt.

In letzter Zeit wurde zunehmend die prognostische Aussagekraft von Troponinen und dem BNP bzw. dem NT-proBNP untersucht. Hier schlossen unsere Untersuchungen an.

Letalitätsrisiko (Lungenembolie- abhängig)	Marker zur Risikostratifizierung			mögliche therapeutische Konsequenzen	
	Symptome (Schock, Blutdruckinstabilität)	RV- Dysfunktion	Myokard- nekrose		
High-Risk > 15%		+	(+)*	(+)*	Thrombolyse oder Embolektomie
Non-High-Risk	Intermediate-Risk	-	+	+	stationäre Behandlung
			+	-	
			-	+	
	Low-Risk < 1%	-	-	-	frühe Entlassung oder ambulante Behandlung

* bei Vorhandensein von Schock und/oder Blutdruckinstabilität nicht notwendiges Kriterium, um ein hohes Risiko zu definieren

Tabelle 15: in aktuellen ESC-Leitlinien empfohlene Risikostratifizierung bei Lungenemboliepatienten bezogen auf das Letalitätsrisiko (Torbicki et al. 2008, S. 2281)

4.2 Aktueller Stand der Forschung

4.2.1 Herztroponine

Biomarker sind in den letzten Jahren zunehmend zu viel versprechenden prognostischen Indikatoren avanciert. Bei Lungenemboliepatienten konnte man zuerst zeigen, dass Troponine, als hochspezifische Marker für myokardiale Zellschädigung, in diesem Fall verursacht durch rechtsventrikuläre Druckbelastung (Abbildung 3, S. 9), prognostisch verwendbar sind. Zusammenfassend zeigte sich, dass eine Abwesenheit von TropT oder I auf einen unkomplizierten Verlauf hindeutet. Von Konstantinides et al. wurden 2002 (a) zwei Risikogruppen aufgestellt, mit einem mittleren und einem hohen Risiko. Diese wurden durch unterschiedliche Plasmakonzentrationen des Troponins definiert. Die Stärke des Troponins lag aber bei allen Forschungsgruppen ausschließlich in einem hohen negativ prädiktiven Wert. Das bedeutet, dass Troponin alleine keine Identifikation einer Hochrisiko-Gruppe

erlaubt, welche eventuell von einer intensivierten Therapie profitieren könnte. Ein signifikanter Unterschied zwischen TropT und I konnte bislang nicht gezeigt werden.

4.2.2 N-terminales „pro-brain natriuretic peptide“/„brain natriuretic peptide“

4.2.2.1 Biochemie

Anschließend an das Troponin wurde das BNP zu Risikopräventionszwecken in die nähere Betrachtung gezogen. Hierbei handelt es sich um ein biologisch aktives C-terminales-Peptid (77-108), welches durch Abspaltung von seinem Prohormon gebildet wird (s. Abbildung 8). Als N-terminales, inaktives Peptid wird NT-proBNP (1-76) abgespalten. Die Prohormonsynthese wird bei myokardialer Dehnung in den Ventrikeln des menschlichen Herzens initiiert. Das Hormon hat vasodilatatorische und diuretische Eigenschaften (s. 1.7.2, S. 18) (Kucher und Goldhaber 2003).

4.2.2.2 Testauswahl

Zur Frage, welches der beiden Peptide (NT-proBNP oder BNP) sich besser zur Risikoeinschätzung eignet, gibt es unterschiedliche Meinungen. Ein möglicher Vorteil des NT-proBNPs liegt darin, dass sich ein höherer absoluter Anstieg im Vergleich zum BNP beobachten lässt. Dies wurde von Richards et al. 1998 bei Patienten nach Myokardinfarkt getestet und verglichen. Von der Gruppe Phua et al. (2005) wird auf Grund des unterschiedlich schnellen Abbaus der Peptide (Halbwertszeit von BNP 22 min., von NT-proBNP 120 min.) vorgeschlagen, BNP sei für akute hämodynamische Veränderungen, NT-proBNP für chronische besser zu verwerten. Ein Kritikpunkt ist jedoch, dass die verfügbaren Tests (unterschiedlicher Hersteller) für NT-proBNP zu bislang untereinander nicht vergleichbaren Ergebnissen führen. Von Redfield et al. (2002) wird allerdings selbiges

Problem für zwei BNP-Tests unterschiedlicher Hersteller berichtet. Auch hier waren die Ergebnisse untereinander nicht vergleichbar. Omland et al. (2002) sehen weder einen Vorteil in der Bestimmung des einen, noch des anderen Peptids.

Auf Grund des stärkeren Anstiegs im Vergleich zum BNP und der daraus resultierenden theoretischen Möglichkeit, der besseren Einschätzung des Schweregrades der rechtsventrikulären Belastung, wurde in dieser Studie das NT-proBNP als Biomarker verwandt (Binder et al. 2005).

4.2.2.3 Cutoff-Spiegel (Norm- und Grenzwertbestimmung)

Die Einschränkung bei der Aussagefähigkeit des BNP's und des NT-proBNP's liegt vor allem darin, dass beide Marker unspezifisch sind und ihre Werte von zahlreichen Faktoren (außer einer links- oder rechtsventrikulären Insuffizienz) beeinflusst werden. In unserer Studie zeigten sich bei Aufnahme Werte von einem Minimum von 10 pg/ml bis zu einem Maximalwert von 64.120 pg/ml. Der mittlere NT-proBNP-Wert lag bei 7.176 pg/ml.

Auffällig war, wie bereits zuvor in der Literatur beschrieben, ein deutlich höherer Wert der Plasma-NT-proBNP-Werte bei Frauen im Vergleich zu Männern. Die Frauen wiesen im Mittel einen Wert von 1.797 pg/ml auf, die Männer einen von 702 pg/ml (Abbildung 12, S. 45). Dies ergab aber keine Unterschiede bezüglich des Krankheitsverlaufs der Patienten.

Selbiges Phänomen wird auch von Redfield et al. (2002) beschrieben. Hier wurden BNP-Werte in einer Normalpopulation verglichen. Es zeigten sich um 32% höhere Werte bei Frauen als bei Männern. Auffällig war auch, dass Frauen, welche Hormonersatzpräparate zu sich nahmen, im Mittel noch weiter erhöhte Werte aufwiesen, so dass das hier beschriebene Phänomen möglicherweise durch einen Östrogeneinfluss zu erklären ist. In derselben Studie wird von einer Altersabhängigkeit der BNP-Werte berichtet. Je älter der Patient, desto höher die BNP-Konzentrationen.

Redfield schlägt alters-, geschlechts- und testspezifische Norm- und Grenzwerte vor.

Die geringe Spezifität des BNP und des NT-proBNPs ist des Weiteren darauf zurückzuführen, dass viele Krankheiten einen Einfluss auf die Plasma-BNP-Konzentration haben. Einige dieser Erkrankungen und die dazugehörig erwartete Erhöhung der Plasma-BNP- und -NT-proBNP-Werte werden bei Phua et al. (2005) in folgender Tabelle zusammengefasst (Tabelle 16, S. 72).

BNP gilt bereits bei anderen Erkrankungen als Verlaufsparemeter (u.a. bei pulmonalem Hypertonus; Nagaya et al. 2000), bzw. als diagnostisches Kriterium für z.B. eine dekompensierte Herzinsuffizienz (Mueller et al. 2006). Dies zeigt, dass BNP-Werte auch bei diesen Erkrankungen im Plasma erhöht sind. 2005 hatte die Gruppe um Mueller et al. bereits angepasste cutoff-Werte bei Niereninsuffizienz gefordert. Bei niereninsuffizienten Patienten mit einer GFR von $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ lag der mittlere BNP-Wert bei Patienten ohne kardiale Dekompensation bei 300 pg/ml , und damit 3-fach erhöht gegenüber dem Grenzwert zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz. Phua et al. fassen 2005 zusammen, dass bei Niereninsuffizienz der erhöhte BNP Wert am ehesten auf eine assoziierte linksventrikuläre Hypertrophie zurückzuführen ist, da BNP zumeist nicht über die Niere ausgeschieden wird. Daher bleibe BNP bei nicht dialysepflichtigen Patienten ein guter Prädiktor, allerdings mit einem angepassten Grenzwert.

All diese Erkrankungen machen sowohl das BNP, als auch das NT-proBNP zu einem relativ unspezifischen Laborparameter. Allerdings kann gerade der Einfluss bestehender Vorerkrankungen das BNP zu einem Parameter mit starker „allgemeiner“ prognostischer Aussagekraft machen. Auf diese Weise reflektieren BNP und NT-proBNP die Summe bzw. das Integral verschiedener Risikoeinflüsse (Omland et al. 2002).

hohe Plasmakonzentrationen (BNP > 500 pg/ml; NT-proBNP > 1000 pg/ml)	dekompensierte Herzinsuffizienz septischer Schock pulmonaler Hypertonus (NT- proBNP) akute Lungenembolie (NT- proBNP)
„Grauzone“ (BNP 100-500 pg/ml; NT-proBNP 250-1000 pg/ml)	ventrikuläre Dysfunktion koronare Herzerkrankung septischer Schock pulmonaler Hypertonus ARDS akute Lungenembolie COPD mit Cor pulmonale Nierenversagen Leberzirrhose Subarachnoidalblutung Hyperthyreose

Tabelle 16: Ursachen erhöhter Plasma BNP- und NT-proBNP-Werte (Phua et al. 2005, S. 2095)

Autoren	Verwendete Testsysteme
Kucher et al 2003 a	Triage (Biosite Technologies) BNP
Kucher et al. 2003 b	Elecsys (Roche Pharmaceuticals) NT-proBNP
ten Wolde et al. 2003	Shinoria (CIS Bio International) BNP
Krüger et al. 2004	Triage (Biosite Technologies) BNP
Pruszyk et al. 2003 a	Elecsys (Roche Pharmaceuticals)
Logeart et al. 2007	Triage (Biosite Technologies) BNP

Tabelle 17: verwendete Testsysteme bei verschiedenen Autoren

Wie in Tabelle 3 (S. 20) zusammengefasst, kamen die verschiedenen Forschungsgruppen bisher auf sehr unterschiedliche Grenzwerte zur Risikoeinschätzung bei Lungenembolie-Patienten. Dies mag einmal mit der Wahl unterschiedlicher Tests (s. Tabelle 17) zusammenhängen, zum Zweiten mag die Größe der untersuchten Population hierfür eine Rolle spielen.

In unserer Studie wurde retrospektiv mit Hinblick auf die prognostische Aussagekraft ein Grenzwert mit Hilfe einer ROC-Analyse bestimmt (s. Abbildung 16, S. 57).

Keiner der eingeschlossenen Patienten wies eine vorher bestehende linksventrikuläre Dysfunktion mit einer Ejektionsfraktion $< 30\%$ auf. Bei Patienten mit einem komplizierten Verlauf wurde ein NT-proBNP-Mittelwert von 7.176pg/ml errechnet. Die Population ohne Komplikationen wies im Mittel 864 pg/ml auf. Als Grenzwert wurde eine Plasmakonzentration von 1000 pg/ml errechnet (Abbildung 15, S. 55). Für diesen ließen sich

ein negativ prädiktiver Wert von 95% und ein positiv prädiktiver Wert von 25% errechnen. Über diesem Grenzwert lagen 54% der Patienten.

Mit einem Grenzwert von 1000 pg/ml liegt unser Grenzwert deutlich über den bisher verwendeten (Tabelle 3, S. 20). Das mag zum einen daran liegen, dass unsere Studienpopulation größer als die bisherigen war, und zum anderen mag es demographische Hintergründe haben. Offensichtlich ist, dass hier noch Studien mit prospektiv festgelegten Grenzwerten ausstehen.

4.3 Neue Risikostratifizierungsstrategien

Dass ein komplizierter Verlauf sowohl mit Hilfe der natriuretischen Peptide, als auch mit den Troponinen ausgeschlossen werden kann, konnte bereits gezeigt werden. Es fehlt aber bei beiden Markern an verlässlichen positiv prädiktiven Werten. Es wurden nun in letzter Zeit verschiedene Kombinationsmöglichkeiten evaluiert, um eine möglichst sichere Aussage über einen zu erwartenden komplizierten Verlauf machen zu können.

4.3.1 BNP/NT- proBNP in Kombination mit Troponin T/I

2005 wurde von der Gruppe um Kostrubiec an einer Population von 100 Patienten ein Vorgehen getestet, in dem sowohl NT-proBNP, als auch Troponin T bestimmt wurden. Retrospektiv wurde für das NT-proBNP ein Grenzwert von 600 ng/l und für das Troponin T ein Grenzwert von 0,07 µg/l errechnet. Bei einem NT-proBNP Spiegel < 600 ng/l lag der NPW für Tod und komplizierten Verlauf bei 100%. In der Gruppe mit einem Spiegel über diesem Grenzwert, wurde dann das Troponin T betrachtet. Bei einem Troponin T < 0,07 µg/l errechnete sich ein mittleres Risiko eines komplizierten Verlaufs mit einer Gesamtmortalität von 11%. Bei einem zusätzlich erhöhten Troponin T starben 50% der Gruppe. Für diese letzte

Gruppe wird ein intensivmedizinisches Vorgehen mit der Überlegung einer Lysetherapie vorgeschlagen.

Angelehnt an diese Idee wurden 2007 von Logeart et al. und Tulevski et al. ähnliche Vorgehensweisen getestet. Die Gruppe um Logeart errechnete für BNP einen Grenzwert von 100 pg/ml und für Troponin I 0,1 µg/ml. Bei Tulevski war der BNP-Grenzwert 10 pmol/l und der für Troponin T 0,010 ng/ml. Bei beiden Gruppen wurde folgendes Vorgehen vorgeschlagen: Zuerst Bestimmung von Troponin T und BNP bei normotensiven Lungenembolie-Patienten. Liegen beide unter dem errechneten Grenzwert kann von einem unkomplizierten Verlauf ausgegangen werden und eine Antikoagulation eingeleitet werden. Liegen beide oder nur ein Biomarker über dem festgelegten Grenzwert, soll eine Echokardiographie durchgeführt werden und das Vorhandensein einer rechtsventrikulären Dilatation klären. Dann gleicht das Vorgehen den bisherigen Empfehlungen. Bei Logeart et al. fand sich zwar allein für die Kombination der Biomarker, bei Erhöhung beider, ein PPW von 85% für einen komplizierten Verlauf, aber eine Echokardiographie wird trotz allem angeraten. Es wird darauf aufmerksam gemacht, dass beide Marker auf Grund ihrer mangelnden Spezifität auch aus verschiedenen anderen Gründen erhöht sein können (linksventrikuläre Dysfunktion, akutes Koronarsyndrom...). Eine Echokardiographie kann zusätzliche Hinweise auf die Genese geben und gleichzeitig die Risikoeinschätzung unterstützen.

4.3.2 BNP/NT- proBNP in Kombination mit Echokardiographie

Die Kombination von BNP bzw. NT-proBNP mit der Echokardiographie zur Risikoeinschätzung initial stabiler Patienten ist bereits häufiger vorgeschlagen, aber bisher nie systematisch getestet worden.

In vielen Studien konnte ein hoher NPW für einen komplizierten Krankheitsverlauf und eine erhöhte Krankenhausletalität gezeigt werden. Niemand konnte bisher einen verlässlichen PPW errechnen (Tabelle 3, S. 20). Es scheint deshalb nötig, bei erhöhten BNP/NT-proBNP-Werten auf die echokardiographische Methode zurückzugreifen. In dieser Studie haben wir eine Vorgehensweise dieser Art getestet und konnten zeigen, dass Patienten mit einer rechtsventrikulären Dilatation in der Echokardiographie (in Kombination mit einem erhöhten NT-proBNP) ein 12-fach erhöhtes Risiko (OR) für einen komplizierten Krankheitsverlauf haben, im Vergleich zu denjenigen ohne NT-proBNP-Erhöhung. Diese Patienten wiesen eine Komplikationsrate von 37% und eine Todesrate von 17% auf.

Da nur 3 Patienten in Anwesenheit einer Dilatation keine erhöhten Plasmaspiegel für NT-proBNP aufwiesen (3,33%), konnten wir unsere Population in 3 Gruppen teilen (s. Tabelle 14, S. 61).

Aus unseren Ergebnissen schlagen wir einen Algorithmus zur Risikostratifizierung vor, welcher an seinen Anfang die Bestimmung von NT-proBNP stellt. Bei unauffälligen Werten kann eine weitere Risikoevaluation unterbleiben und gleich eine Antikoagulation eingeleitet werden. Liegen die Werte über dem Grenzwert, empfiehlt sich die Durchführung einer Echokardiographie. Bei vorhandener rechtsventrikulärer Dilatation sollte der Patient intensiviert überwacht werden und eine Lysetherapie oder eine Embolektomie erwogen werden (s. Abbildung 20).

Eine Kombination von BNP-Messung und Echokardiographie wurde ebenfalls 2006 von Pieralli et al. getestet. Hier wurde eine Teilung der BNP-Werte in 3 Gruppen vorgenommen. Die Aussage: Je höher der BNP-Wert, desto höher die Chance der Dekompensation bei vorhandener Rechtsherzbelastung. Die erste Gruppe ohne BNP-Erhöhung (1,1 bis 85 pg/ml) bedarf keiner weiteren Diagnostik. Eine zweite Gruppe enthält Patienten mit echokardiographischer Rechtsherzbelastung und mittleren BNP-Werten (88,7 bis 487 pg/ml) aber ohne erhöhtes Komplikationsrisiko. Nur in einer dritten Gruppe kam es zu erhöhten

Komplikationen und einer erhöhten Krankenhausletalität. Diese Gruppe definiert sich durch eine echokardiographisch nachweisbare rechtsventrikuläre Dilatation und einen BNP-Wert > 487 pg/ml.

Problematisch ist hier die sichere Festlegung gleich mehrerer genauer Grenzwerte zur Einteilung der Gruppen, welche auf alle Tests und Populationen zutreffen. Zur Bestätigung des Grenzwertes unserer Studie stehen aber ebenfalls prospektive Studien aus, welche verschiedene Testsysteme in Betracht ziehen, um genormte Grenzwerte zu erhalten.

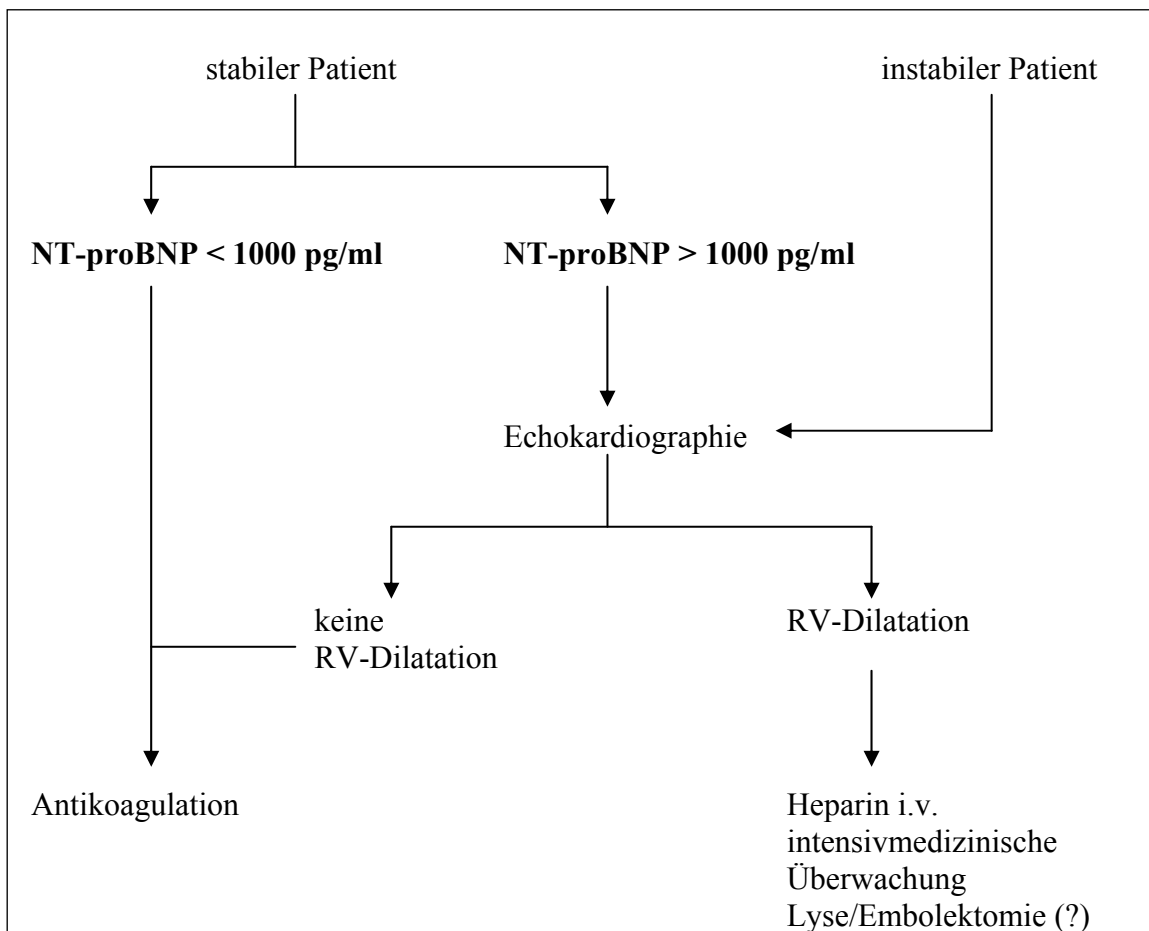


Abbildung 20: Vorschlag eines neuen Weges der Risikostratifizierung mit Hilfe von NT-proBNP

4.3.3 Troponin T/I in Kombination mit Echokardiographie

Unsere Ergebnisse zeigen, dass auch eine Kombination von TropT und Echokardiographie zur Risikoeinschätzung bei Lungenemboliepatienten geeignet ist. Diese Kombination wurde zuvor bereits von Kucher et al. 2003 (c) untersucht. Schon von dieser Gruppe konnte gezeigt werden, dass besonders die Patienten mit negativen TropI-Werten und unauffälliger Echokardiographie insgesamt wenige Komplikationen entwickeln.

Wir wollten deshalb überprüfen, ob die Kombination von Troponinen und Echokardiographie der vorher beschriebenen, von BNP und Echokardiographie, überlegen ist. Da sich allerdings bei dieser Kombination eine größere Gruppe von Patienten fand, welche trotz echokardiographisch nachgewiesener rechtsventrikulärer Dilatation keine Troponin Erhöhung aufwies (TropT > 0,04 ng/ml), mussten hier 4 Patientengruppen gebildet werden (s. auch Tabelle 14). Abbildung 18 zeigt, dass in der Gruppe des niedrigen Risikos (NT-proBNP I und TropI) vergleichbare Komplikations- und Letalitätsrisiken errechnet wurden. Auch in den Gruppen des höchsten Risikos (Troponin IV und NT- proBNP III) errechnet sich ein mit 10 bis 12-fach erhöhtes Risiko für beide. Es existiert eine zusätzlich Gruppe mit unauffälligem Troponin, aber echokardiographisch vorhandener Rechtsherzbelastung, welche dementsprechend eventuell auch eine intensivierete Überwachung benötigt.

Zusammenfassend benötigt die Kombination aus Troponinen und Echokardiographie also eine Patienten-Gruppe mehr, erkennt die Hochrisikopatienten aber nicht besser. Es kann also diskutiert werden, ob diese Kombination durch die zusätzliche Risikogruppe komplizierter in der Anwendung ist. Andererseits bestehen hier bereits gut evaluierte Grenzwerte für die Troponine, ganz im Gegensatz zu den natriuretischen Peptiden. Man kann daher überlegen, ob es nicht zunächst sinnvoller ist, einen an die Troponine angelegten Algorithmus dem in Abbildung 20 vorgeschlagenen vorzuziehen, bis entsprechende Standards auch für BNP und NT-proBNP vorliegen. Bei diesem Vorgehen wäre aber immer eine Echokardiographie nötig,

da wie bereits erwähnt eine Gruppe mit positiver Echokardiographie, aber negativem Troponin existiert (5,5-fach erhöhtes Risiko).

4.3.4 Erweiterung und mögliche therapeutische Konsequenzen des neuen Risikostratifizierungskonzeptes

Kürzlich konnte von Lankeit et al. (2008) der von uns vorgeschlagene Weg einer Kombination von Biomarkern und der Echokardiographie bestätigt und gestärkt werden. Zusätzlich scheint ein neuer Biomarker (Growth Differentiation Factor-15: GDF-15) in Kombination mit NT-proBNP oder Troponinen und zusätzlichen echokardiographischen Befunden in der Lage zu sein, additive prognostische Informationen zu liefern.

Da die derzeitige Datenlage aber keine eindeutige Aussage bezüglich der Durchführung einer Thrombolyse bei Patienten mit „non-high-risk“-Lungenembolie (Einteilung in Tabelle 15, S.68 ersichtlich) erlaubt, wird derzeit eine große, europaweite, randomisierte Studie durchgeführt. Diese soll zeigen, inwieweit normotensive Patienten, welche eine rechtsventrikuläre Dilatation (echokardiographisch oder im Spiral-CT nachgewiesen) und zusätzlich einen erhöhten Biomarker für myokardiale Schädigung aufweisen, von einer Thrombolyse profitieren können (Torbicki et al. 2008).

5 Zusammenfassung

Eines der fundamentalen Probleme der Behandlung von Lungenemboliepatienten liegt in der prospektiven Abschätzung des individuellen Risikos. Daher war es Ziel der vorliegenden Arbeit, eine klinisch anwendbare Möglichkeit zu entwickeln, um das Risiko einer Verschlechterung von Lungenemboliepatienten möglichst früh im Krankheitsverlauf zu erfassen.

In unserer Studienpopulation stellte ein erhöhter NT-proBNP-Wert alleine kein signifikant erhöhtes Risiko für einen komplizierten Krankheitsverlauf dar (OR 1,82). Nach unseren Ergebnissen kann das NT-proBNP aber auf Grund seines sehr hohen negativ prädiktiven Wertes sicher einen risikoarmen Krankheitsverlauf prognostizieren (Tabelle 10, S. 56). Auch für einen erhöhten Troponin-T-Wert fand sich ein negativ prädiktiver Wert von 98%, der positiv prädiktive Wert für einen komplizierten Verlauf betrug aber nur 12%. Daher war von Interesse, ob mit Hilfe des NT-proBNPs und/oder der Troponine, in Kombination mit der Echokardiographie ein komplizierter Verlauf vorhersehbar sein könnte. Außerdem sollte die Frage beantwortet werden, ob diese neue Methode der klassischen Risikostratifizierung durch die Echokardiographie alleine überlegen ist und welcher der beiden Biomarker dabei relevanter ist.

Nach Ermittlung des Grenzwertes (cutoff-Wertes) für NT-proBNP mittels ROC-Analyse konnten wir zeigen, dass Patienten mit einer rechtsventrikulären Dilatation in der Echokardiographie in Kombination mit einem erhöhten NT-proBNP ein 12-fach erhöhtes Risiko für einen komplizierten Krankheitsverlauf hatten im Vergleich zu denjenigen ohne NT-proBNP Erhöhung. Diese Patienten wiesen eine Komplikationsrate von 37% und eine Todesrate von 17% auf.

Angelehnt an diese Ergebnisse erarbeiteten wir einen Algorithmus zur Risikostratifizierung, welcher an seinen Anfang die Bestimmung von NT-proBNP stellt. Bei unauffälligen Werten

kann eine weitere Risikoevaluation unterbleiben und direkt eine Antikoagulation eingeleitet werden. Liegen die Werte über dem Grenzwert, empfiehlt sich die Durchführung einer Echokardiographie. Bei vorhandener rechtsventrikulärer Dilatation sollte der Patient intensiviert überwacht und eine Lysetherapie oder eine Embolektomie erwogen werden (s. Abbildung 20, S. 77).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass auch eine Kombination von Troponin T mit der Echokardiographie zur Risikoeinschätzung bei Lungenemboliepatienten geeignet ist. Allerdings ist bei dieser Kombination eine Einteilung der Patienten in 4 Gruppen notwendig, da in manchen Fällen trotz echokardiographisch nachgewiesener rechtsventrikulärer Dilatation keine Troponin-Erhöhung vorliegt (Tabelle 14, S. 61). Hochrisikopatienten (Gruppe IV) werden aber nicht sicherer erkannt als bei der Kombination von Echokardiographie mit NT-proBNP. Der Hauptvorteil bei der Verwendung der Troponine liegt aktuell in den etablierten und prospektiv untersuchten Norm- bzw. cutoff-Werten, da diese Biomarker längst in der Routine-Diagnostik kardialer Ischämien angewendet werden.

In jedem Fall ist für eine verlässliche Risikostratifizierung eine Kombination aus der Bestimmung von entweder NT-proBNP oder Troponin T/Troponin I mit der Echokardiographie der bisher praktizierten Risikostratifizierung nur an Hand der Echokardiographie vorzuziehen. Gerade bezüglich der Grenzwerte von sowohl BNP als auch NT-proBNP bedarf es allerdings noch prospektiver Studien. Auch muss in Zukunft genauer untersucht werden, welche Patienten von einer frühzeitigen Lysetherapie profitieren können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden kürzlich in den neuen, internationalen ESC-Leitlinien zum Vorgehen bei akuter Lungenembolie (Torbicki et al. 2008) berücksichtigt. Biomarker liefern hiernach zusätzliche prognostische Informationen zur Echokardiographie hinsichtlich eines erhöhten klinischen Risikos in der Akutphase (sog. „intermediate-risk“-Gruppe) und können außerdem dank ihrem sehr hohen negativ prädiktiven Wert Patienten mit einer guten Prognose identifizieren, die möglicherweise ambulant behandelt werden können.

Aktuell wird eine randomisierte, europaweite multizentrische Studie durchgeführt, welche untersucht, ob normotensive Lungenemboliepatienten von einer Thrombolyse profitieren können, wenn sie erhöhte Troponinwerte und eine rechtsventrikuläre Dysfunktion im Echo vorweisen.

6 Abkürzungsverzeichnis

BNP - brain natriuretic peptide

Bpm - beats per minute

c-GMP - cyclic Guanosinmonophosphate

COPD - chronisch obstruktive Lungenerkrankung

cTnT - kardiales Troponin T

CTPA - computertomographische Pulmonalisangiographie

CUS - Echtzeit-Kompressions-Sonographie

cw-Doppler - continuous wave Doppler

ELISA - Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ESC - European Society of Cardiology

GFR - glomeruläre Filtrationsrate

H-FABP - Heart-type fatty acid-binding proteins

KHK - koronare Herzerkrankung

KPR - kardiopulmonale Reanimation

LE - Lungenembolie

LEHR - low energy high resolution

LV - linker Ventrikel

MAPPET - Management Strategies and Prognosis in Pulmonary Embolism

NPW - negativ prädiktiver Wert

NT-proBNP - N-terminal pro-brain natriuretic peptide

OR - Odds Ratio

PAPsys - pulmonal arterieller Druck (Pressure) in der Systole

PFO - persistierendes Foramen ovale

PPW - positiv prädiktiver Wert

pro-BNP - pro-brain natriuretic peptide

RCA - rechte Kranzarterie

ROC - Receiver-Operating-Characteristics

RR - Blutdruck gemessen mit der indirekten Methode nach Riva-Rocci in mmHg

RV - rechter Ventrikel

RVEDD - right ventricular end diastolic Diameter

RVPO - right ventricular pressure overload

SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography

Spiral-CT - Spiral-Computertomographie

TropI - Troponin I

TropT - Troponin T

TVT - tiefe Beinvenenthrombose

7 Literaturverzeichnis

Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G (2007): Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 116(4), 427-433

Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S (2005): N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 112, 1573-1579 (s. Anlage)

Engelke C, Rummeny EJ, Marten K (2006): Acute pulmonary embolism on MDCT of the Chest: Prediction of Cor pulmonale and short-term patient survival from morphologic embolus burden. *AJR* 186, 1265-1271

Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA (2000): Independent Prognostic Value of Cardiac Troponin T in Patients With Confirmed Pulmonary Embolism. *Circulation* 102, 211-217

Goldhaber SZ (1998): Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 339, 93-104

Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA (1993): Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right – ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 341, 507-511

Interdisziplinäre S2-Leitlinie. Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und der Lungenembolie (2005). *Vasa* 34:15-24.

Janata K, Holzer M, Laggner AN, Müllner M (2003): Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ* 326, 312-313

Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H (1997 a): Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 77, 346-349

Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J (1997 b): Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 30(5), 1165-71

Konstantinides S (1999): Aktuelle Diagnostik und Therapie der akuten Lungenembolie. *Herz* 24, 411-420

Konstantinides S (2005): Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 20, 496-501

Konstantinides S (2006): Venöse Thromboembolie. *DMW* 24, 1389-1404

Konstantinides S (2008): Acute pulmonary embolism revisited: Thromboembolic venous disease. *Heart* 94, 795-802

Konstantinides S, Hermann HP: *akute Lungenembolie-Prophylaxe, Diagnose und Therapie*, 1. Auflage; UNI.MED Verlag AG, Bremen 2007

Konstantinides S, Geibel A, Kasper W (1996): Role of Cardiac Ultrasound in the Detection of Pulmonary Embolism. *Seminars in Am J Respir Crit Care Med* 17, 39-49

Konstantinides S, Geibel A, Kasper W (2000): Clinical course and prognosis of acute pulmonary embolism. *Intensivmed* 37, I/39- I/44

Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, Binder L (2002 a): Importance of Cardiac Troponins I and T in Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 106(10), 1263-1268

Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W (2002 b): Heparin plus Alteplase compared with Heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 347, 1143-1150

Kostrubiec M, Pruszyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, Styczynski G, Kuch-Wocial A, Abramczyk P, Bartoszewicz Z, Berent H, Kuczynska K (2005): Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 26, 2166-2172

Kucher N, Goldhaber SZ (2003): Cardiac Biomarkers for Risk Stratification of Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 108, 2191-2194

Kucher N, Goldhaber SZ (2006): Risk stratification of acute pulmonary embolism. *Sem Thromb Haemost* 32(8), 838-847

Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ (2003 a): Prognostic Role of Brain Natriuretic Peptide in Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 107, 2545-2547

Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM (2003 b): Low Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels Predict Benign Clinical Outcome in Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 107, 1576-1578

Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier OM (2003 c): Incremental prognostic value of Troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 24, 1652- 1656

Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ (2005): Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 165(15), 1777-81

Krüger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, Janssens U (2004): Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 147, 60-65.

Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC (2008): Growth Differentiation Factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 177, 1018-1025

Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, Tabet J-Y, Tartière J-M, Chavelas C, Bonnin F, Stievenart J-L, Solal A-C (2007): Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 33, 286-292

McKie PM, Burnett JC (2005): B-Natriuretic Peptide as a Biomarker Beyond Heart Failure: Speculation and Opportunities. *Mayo Clin Proc* 80(8), 1029-1036

Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB (2000): Cardiac TroponinI Elevation in Acute Pulmonary Embolism Is Associated With Right Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 36, 1632-1636

Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Nusbaumer C, Zeller T, Staub D, Perruchoud AP (2005): B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: Insights from a randomized comparison. *Kidney Int* 67, 278-284

Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, Rodriguez D, Scholer A., Schindler C, Perruchoud AP (2006): Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. *Am Heart J* 151, 471- 477

Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K (2000): Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 102(8), 865-870

Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K (2002): N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 106, 2913-2918

Phua J, Lim TK, Lee KH (2005): B-type natriuretic peptide: Issues for the intensivist and pulmonologist. *Crit Care Med* 33(9), 2094-13

Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, Kuch- Wocial A, Chlewicka I, Torbicki A (2003 a): N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 22, 649-653

Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska, A, Kuch- Wocial A (2003 b): Cardiac Troponin T Monitoring Identifies High-Risk group of Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Chest* 123, 1947-1952

Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schäfer K, Hasenfuss G, Konstantinides S (2007): Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 28(2): 224-9

Ravenel JG, Schoepf UJ. In: Konstantinides S (Editor): Management of Pulmonary Embolism. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey 2007: 19-41

Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC (2002): Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of Age and Gender. *J Am Coll Cardiol* 40; 976-982

Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttmore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW (1998): Plasma N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Adrenomedullin: New neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 97, 1921-1929

Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmueller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ (2004): Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 106, 1263-1268

Söhne M, ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma JB, Douketis JD, Büller HR (2006): Brain natriuretic peptide in haemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 4, 552-556

ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Söhne M, Boomsma F, Mulder BJM, Büller HR(2003): Brain Natriuretic Peptide as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Pulmonary Embolism. *Circulation* 107, 2082-2084.

Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJB, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP (2008): Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 29, 2276-2315

Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, van Veldhuisen DJ, Büller HR, Mulder BJM (2001): Increased Brain Natriuretic Peptide as a Marker for Right Ventricular Dysfunction in Acute Pulmonary Embolism. *Thromb Haemost* 86, 1193-6.

Tulevski II, ten Wolde M, van Veldhuisen DJ, Mulder JW, van der Wall EE, Büller HR, Mulder BJ (2007): Combined utility of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T may improve rapid triage and risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 116(2) 161-166

van Belle A, Büller, HR, Huisman MV, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp LM, Leebeek FW, Mijkeiter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW (2006): Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-Dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 295, 172-179

van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H, de Roos A, Huisman MV (2005): Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 235(3), 789-803

von Euler US, Liljestrand G (1946): Observations on the Pulmonary Arterial Blood Pressure in the Cat. *Acta Physiol Scand* 12(4), 301-320

Walther A, Böttiger BW (2002): Die akute Lungenarterienembolie. *Anaesthesist* 51, 427-445

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J (2000): Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 83(3), 416-420

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Konstantinides möchte ich für die interessante Themenstellung danken. Ohne seine Anregungen, Unterstützung und Geduld wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Außerdem danke ich Dr. med. Lutz Binder, Frau S. Laurenzano und den Mitarbeitern der Abteilung Klinische Chemie für die Unterstützung in der Labordiagnostik.

Herrn Dipl.-Math. Olschewski danke ich für die statistische Auswertung und besonders Frau Mareike Lankeit für ihre Beratung und Erklärungen.

Ich danke auch den Mitarbeitern der Notaufnahme und Intensivstationen für ihre Aufmerksamkeit und Mitarbeit.

Nadine Hruska und Sebastian Jäckle danke ich für ihre Vorarbeit.

Lebenslauf: Beate Focke geb. Klostermann

Am 26.10.1978 wurde ich als Tochter von Barbara Klostermann-Stelkens (Richterin) und Antonius Klostermann (Apotheker) geboren. Ich habe eine jüngere Schwester Anna (27 Jahre).

Ich besuchte von 1985 bis 1989 den Montessori Zweig der Gemeinschafts-Grundschule Kaiserswerth. Von 1989 bis 1998 besuchte ich das Theodor-Fliedner-Gymnasium in Düsseldorf, das ich mit dem Abitur erfolgreich abschloss. Das erste Halbjahr des 11. Schuljahres, also die Zeit von August 1995 bis Januar 1996, verbrachte ich in den USA auf einer Highschool in der Nähe von Pittsburgh.

Im Wintersemester 1998/1999 begann ich dann das Studium der Humanmedizin in Göttingen.

Im September 2000 legte ich das Physikum, im September 2001 das 1. Staatsexamen, im September 2003 mein 2. Staatsexamen und im April 2005 mein 3. Staatsexamen ab.

Mein praktisches Jahr leistete ich ab 2004 in der Leinebergland-Klinik in Alfeld und im Universitätsklinikum Göttingen (Wahlfach: Psychiatrie) ab.

Von 2002 an führte ich meine Doktorarbeit bei Prof. Dr. S. Konstantinides in der Abteilung Kardiologie und Pneumologie durch. Den praktischen Teil konnte ich 2004 abschließen.

Von Mai 2005 bis Januar 2006 war ich als Assistenzärztin der Inneren Medizin im Eichsfeldklinikum in Heiligenstadt tätig.

Ab Februar 2006 setzte ich meine Tätigkeit als Assistenzärztin der Inneren Medizin in der kardiologischen Abteilung des Krankenhauses Neu Bethlehem in Göttingen fort.

Im Oktober 2005 heiratete ich Niels Focke. Als Familiennamen führen wir den Namen Focke.

Am 28.12.2008 brachte ich meinen Sohn Henning zur Welt, bis Ende 2009 befinde ich mich voraussichtlich in Elternzeit.