

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

**Der Stellenwert von Heart-type Fatty-Acid Binding Protein  
bei der Risikostratifizierung normotensiver Patienten mit  
einer akuten Lungenarterienembolie**

INAUGURAL – DISSERTATION

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

vorgelegt von

**Maik Berner**

aus

Hildesheim

Göttingen 2010

**Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel**

**I. Berichterstatterin: PD Dr. med. C. Dellas**

**II. Berichterstatter/in: PD Dr. med. T. Kriebel**

**III. Berichterstatter/in:**

**Tag der mündlichen Prüfung: 8.6.2011**

Die Inhalte dieser Arbeit wurden publiziert:

Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schäfer K, Cuny M, **Berner M**, Hasenfuss G, Konstantinides S (2010): Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Journal of the American College of Cardiology* 55, 2150-7

# Inhaltsverzeichnis

## 1. Einleitung

<b>1.1</b>	<b>Klinische Bedeutung der Lungenarterienembolie</b>	<b>1</b>
1.1.1	Epidemiologie der Lungenarterienembolie	1
1.1.2	Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine Lungenarterienembolie	2
1.1.3	Risikostratifizierung bei akuter Lungenarterienembolie	4
1.1.4	Therapie der Lungenarterienembolie	5
<b>1.2</b>	<b>Risikomarker in der Stratifizierung von Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie</b>	<b>7</b>
1.2.1	Durchführung der Risikostratifizierung	7
1.2.2	Anwendung bildgebender Verfahren in der Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Lungenarterienembolie	7
1.2.3	Kardiale Troponine als Risikomarker bei Lungenarterienembolie	7
1.2.4	Natriuretische Peptide als Risikomarker bei Patienten mit einer Lungenarterienembolie	9
<b>1.3</b>	<b>Heart-type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP)</b>	<b>10</b>
1.3.1	Bedeutung von H-FABP für den Myokardstoffwechsel	10
1.3.2	H-FABP als Risikomarker im akuten Koronarsyndrom	11
1.3.3	H-FABP als Risikomarker bei Lungenarterienembolie	11
<b>1.4</b>	<b>Fragestellung und Ziel der vorliegenden Arbeit</b>	<b>12</b>

## 2. Methodik

<b>2.1</b>	<b>Studienaufbau</b>	<b>13</b>
2.1.1	Studienaufbau, Einschluss- und Ausschlusskriterien	13
2.1.2	Rekrutierung der Patienten	13
2.1.3	Endpunkte	14
<b>2.2</b>	<b>Patientenkollektiv</b>	<b>15</b>
<b>2.3</b>	<b>Apparative Diagnostik</b>	<b>16</b>
2.3.1	Computertomographie	16
2.3.2	Perfusionsszintigraphie	16

2.3.3	Pulmonalis-Angiographie	16
2.3.4	Durchgeführte Diagnostik	17
2.3.5	Transthorakale Echokardiographie	17
<b>2.4</b>	<b>Biomarker</b>	<b>18</b>
2.4.1	Troponin T	18
2.4.2	NT-proBNP	18
2.4.3	H-FABP	19
<b>2.5</b>	<b>Statistik</b>	<b>19</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	
<b>3.1</b>	<b>Darstellung des Patientenkollektivs</b>	<b>21</b>
<b>3.2</b>	<b>Biomarker in der Studienpopulation</b>	<b>22</b>
3.2.1	Ermittelter optimaler cut-off-Wert für den Risikomarker Tachykardie	22
3.2.2	Ermittelter optimaler cut-off-Wert für den Risikomarker H-FABP	23
3.2.3	Biomarkerspiegel bei Aufnahme und im Verlauf	24
<b>3.3</b>	<b>Risikomarker als Prädiktoren für 30-Tages-Komplikationen</b>	<b>26</b>
3.3.1	30-Tages-Komplikationen	26
3.3.2	Nutzen der untersuchten Parameter als Risikomarker für das Auftreten von 30-Tages-Komplikationen	27
3.3.3	Kombination verschiedener Risikomarker	30
3.3.4	H-FABP in Kombination mit Tachykardie als Prognosemarker	30
3.3.5	H-FABP in Kombination mit synkopalen Ereignissen als Prognosemarker	31
3.3.6	H-FABP in Kombination mit einer echokardiographisch gesicherten Rechtsherzbelastung als Prognosemarker	32
3.3.7	Multivariable Modelle zur Risikostratifizierung	34
<b>3.4</b>	<b>Risikomarker als Prädiktoren für ein verkürztes Langzeitüberleben</b>	<b>36</b>
3.4.1	Ergebnisse des Langzeitüberlebens	36
3.4.2	H-FABP als Prognosemarker für das Langzeitüberleben	36
3.4.3	Troponin T als Prognosemarker für das Langzeitüberleben	37

3.4.4	NT-proBNP als Prognosemarker für Langzeitüberleben	38
3.4.5	Vergleich der untersuchten Parameter als Prognosemarker für ein verkürztes Langzeitüberleben	39
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	
4.1	Biomarker in der Risikostratifizierung der akuten Lungenarterienembolie	41
4.2	H-FABP besitzt eine hohe prognostische Aussagekraft bei hämodynamisch stabilen Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie	43
4.3	H-FABP ist ein Prädiktor für ein verkürztes Langzeitüberleben nach einer Lungenarterienembolie	45
4.4	Konsequenzen der erhobenen Ergebnisse für die Therapieplanung in der klinischen Praxis	47
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>50</b>
<b>6.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>Liste der verwendeten Abbildungen</b>	<b>52</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang</b>	<b>54</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>61</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1 Klinische Bedeutung der Lungenarterienembolie**

### **1.1.1 Epidemiologie der Lungenarterienembolie**

Die Lungenarterienembolie beschreibt den embolischen Verschluss der Arteria pulmonalis oder eines ihrer Äste. Ursächlich findet sich bei über 70% der Patienten mit einer diagnostizierten Lungenarterienembolie eine tiefe Venenthrombose (Kearon 2003). Die venöse Thromboembolie stellt mit 1,17 Fällen pro 1000 Einwohnern einen häufigen Notfall dar (Silverstein et al. 1998), wobei die Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt (Stein et al. 2004). Hierbei stellt die akute Lungenarterienembolie in etwa einem Drittel die Hauptdiagnose dar. Die Letalität der venösen Thromboembolie ist hoch. Innerhalb von zwei Wochen nach der Diagnosestellung versterben etwa 11% der Patienten an den Folgen einer Lungenarterienembolie (Goldhaber et al. 1999). Die Letalität ist hierbei abhängig vom Maß der rechtsventrikulären Dysfunktion. Liegen instabile Kreislaufverhältnisse vor, so liegt die Letalität bei über 52% (Kucher et al. 2006). Besteht innerhalb der ersten 24 Stunden nach stationärer Aufnahme die Notwendigkeit für eine kardiopulmonale Reanimation, so versterben über 77% der Patienten (Janata et al. 2002). In einer Untersuchung von Autopsiebefunden fanden sich bei 18,3% der Untersuchten Lungenarterienembolien, wobei in 13,1% der Fälle die Lungenarterienembolie als todesursächlich angenommen wurde (Stein et al. 2004). Die Letalität der Lungenarterienembolie kann durch frühzeitige Diagnostik und Therapie gesenkt werden.

Die Rezidivrate nach einer Thromboembolie ist hoch. Etwa 30% der Patienten erleiden innerhalb von 10 Jahren ein Rezidiv (Heit et al. 2000), wobei das Rezidivrisiko innerhalb der ersten 6-12 Monate nach einer primär überlebten venösen Thromboembolie am höchsten ist. Ein thromboembolisches Ereignis ist mit einer Reihe weiterer Spätfolgen vergesellschaftet. So liegt beispielsweise ein um das 17-fache erhöhtes Risiko für ein Postthrombotisches Syndrom vor (Heit et al. 2001a). Selten kann sich nach einer überlebten Lungenarterienembolie eine chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie entwickeln (Fedullo et al. 2001). Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie sind unter anderem ein erhöhtes Lebensalter, eine Thrombophilie, eine maligne Grunderkrankung, ein Trauma oder

eine Immobilisation. Ein unabhängiger Risikofaktor für eine venöse Thromboembolie stellt eine Hospitalisierung dar (Heit et al. 2001b). Etwa 15 Prozent der Todesfälle, welche im Rahmen einer stationären Behandlung auftreten, sind auf eine akute Thromboembolie zurückzuführen (Konstantinides 2008).

### 1.1.2 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine Lungenarterienembolie

Besteht bei der Aufnahme eines Patienten der Verdacht auf eine Lungenarterienembolie, soll entsprechend den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer Lungenarterienembolie durch die Anwendung klinischer Scores abgeschätzt werden (Torbicki et al. 2008). Ein einfacher und etablierter Score ist der in der Tabelle 1 dargestellte Wells-Score (Wells et al. 2000). Dieser wird bei kreislaufstabilen Patienten angewandt. Liegen hingegen instabile Kreislaufverhältnisse vor, so erfolgt primär eine Bildgebung zur Diagnosesicherung.

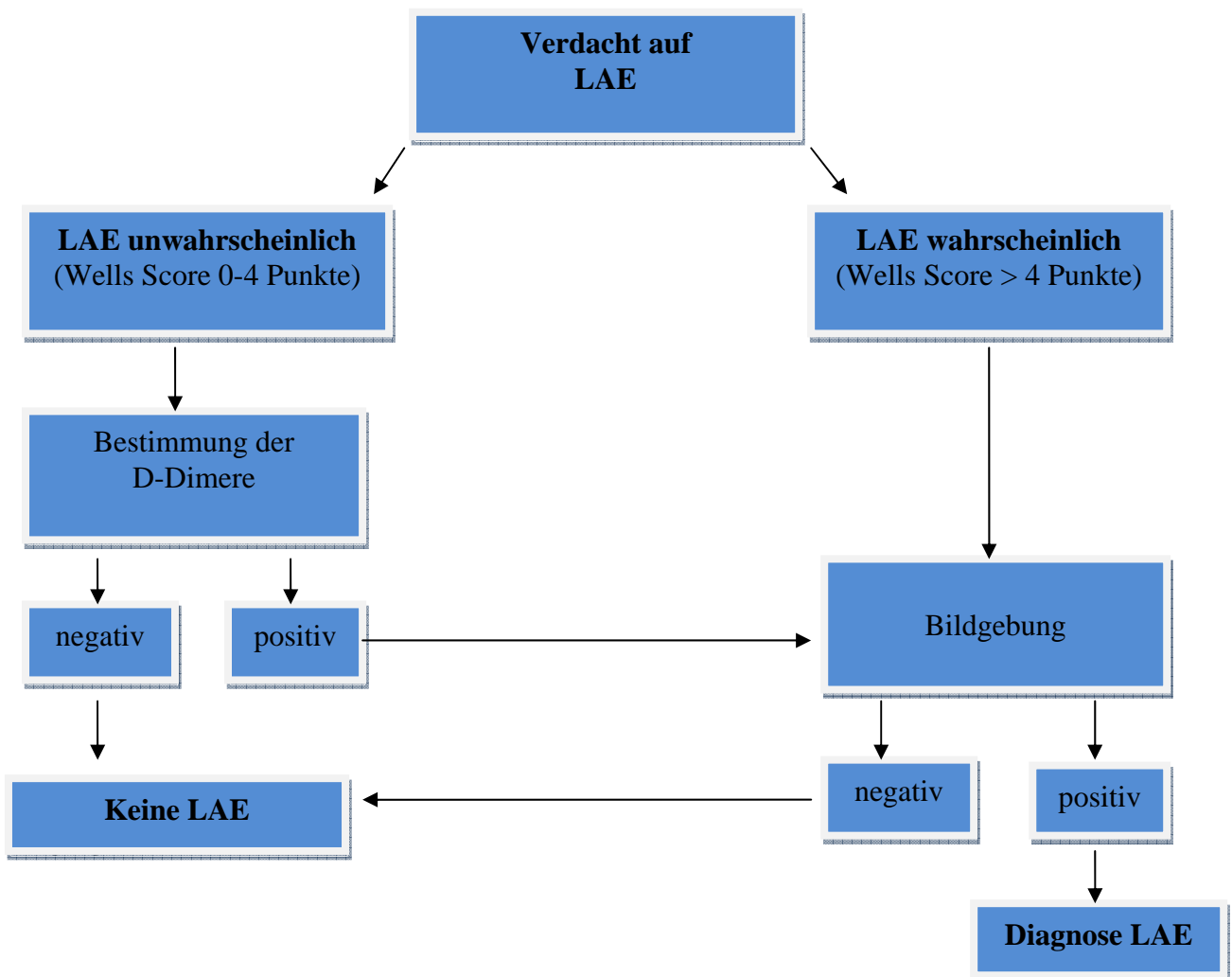
Parameter	Punkte
Klinische Zeichen einer tiefen Venenthrombose	3,0 Punkte
Herzfrequenz > 100/min	1,5 Punkte
Immobilisation oder Operation in den letzten 4 Wochen	1,5 Punkte
Frühere Thrombose oder Lungenarterienembolie	1,5 Punkte
Hämoptysen	1,0 Punkte
Maligne Grunderkrankung	1,0 Punkte
Lungenarterienembolie wahrscheinlicher als andere Diagnose	3,0 Punkte

**Tabelle 1.** Wells Score zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenarterienembolie (Wells et al. 2000).

Spricht ein hoher Wells-Score (> 4 Punkte) für das Vorhandensein einer Lungenarterienembolie, wird als nächster Schritt zur Diagnosesicherung eine Bildgebung durchgeführt. Ergeben sich entsprechend einer Wahrscheinlichkeitsabstimmung mittels des Wells Score  $\leq$  4 Punkte, so erfolgt zunächst eine laborchemische Bestimmung der D-Dimere. Bei normwertigen D-Dimeren (im ELISA  $\leq$  500 mg/l) gilt ein thromboembolisches Geschehen als



ausgeschlossen. Liegen dagegen erhöhte D-Dimere vor, erfolgt der Einsatz eines diagnostischen Verfahrens zum Nachweis einer Lungenarterienembolie (siehe Abbildung 1). Das derzeitige Standard-Verfahren zur Lungenarterienembolie-Diagnostik ist die Mehrzeiler-Computertomographie mit Kontrastmittel. Ist eine CT-Untersuchung nicht möglich, kommen die Perfusions-Szintigraphie oder die Pulmonalisangiographie zum Einsatz.



**Abbildung 1.** Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Lungenarterienembolie (LAE) in der Nicht-Hochrisiko-Gruppe.

### **1.1.3 Risikostratifizierung bei akuter Lungenarterienembolie**

Die Aktuellen Leitlinien für die Versorgung von Patienten mit einer Lungenarterienembolie sehen eine Klassifizierung der Patienten anhand der jeweiligen hämodynamischen Verhältnisse vor (Konstantinides et al. 2009). Es wird hierbei unterschieden zwischen:

- Hochrisiko-Patienten und
- Nicht-Hochrisiko-Patienten.

Ausschlaggebend für die jeweilige Einteilung ist die hämodynamische Situation des Patienten. Liegen instabile Kreislaufverhältnisse vor, definiert als systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg oder als Blutdruckabfall  $> 40$  mmHg in einem Zeitraum von 15 Minuten, so handelt es sich um einen Hochrisiko-Patienten. Bei stabiler Hämodynamik wird der Patient der Gruppe der Nicht-Hochrisiko-Patienten zugeordnet.

Innerhalb der Gruppe der Nicht-Hochrisiko-Patienten wird weitergehend zwischen zwei Patientengruppen differenziert. Man unterscheidet hierbei Patienten mit einem

- intermediären Risiko und
- niedrigen Risiko.

Kriterien für eine Unterscheidung sind hierbei das Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion oder einer Myokardischämie. Liegen Zeichen einer akuten Rechtsherzbelastung vor (z.B. in der Echokardiographie, im CT oder durch Erhöhung der natriuretischen Peptide) oder finden sich erhöhte Biomarker für eine Myokardischämie, so handelt es sich um Patienten mit einem intermediären Risiko für einen komplizierten Verlauf. Nach den derzeit gültigen Leitlinien finden die kardialen Troponine als Ischämie marker Verwendung (Torbicki et al. 2008).

Mortalitätsrisiko		Pat. im Schock	RV-Dysfunktion	Myokardschaden
Hoch > 15%		<b>+</b>	<b>(+)</b>	<b>(+)</b>
Nicht-Hoch	Intermediär 3-15%	-	+	+
			-	+
			+	-
Niedrig < 1%	-	-	-	

**Tabelle 2.** Risikoeinteilung der akuten Lungenarterienembolie gemäß den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (Torbicki et al. 2008). Rechtsventrikuläre Dysfunktion ist hierbei definiert als Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie, im CT oder als erhöhte natriuretische Peptide. Ein Myokardschaden wird definiert als ein erhöhter Troponinspiegel im Patientenblut. Für eine Klassifikation als Hochrisiko-Patient werden weder die Ergebnisse der Echokardiographie noch Biomarker benötigt, daher werden diese in der Tabelle in Klammern gesetzt.

Wie in der Tabelle 2 dargestellt, ist die jeweilige Einstufung in eine der Risikogruppen vergesellschaftet mit einem unterschiedlichen Mortalitätsrisiko (Torbicki et al. 2008, Konstantinides et al. 2009). In der Gruppe der Hochrisiko-Patienten wird von einer Lungenarterienembolie-assoziierten Mortalität von über 15% ausgegangen (Kasper et al. 1997). Patienten mit einem intermediären Risiko haben ein Mortalitätsrisiko von 3-15%, während bei Patienten mit niedrigem Risiko ein Mortalitätsrisiko von unter einem Prozent besteht.

#### 1.1.4 Therapie der Lungenarterienembolie

Das Therapieregime hämodynamisch instabiler Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie sieht neben einer Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin die Durchführung einer Thrombolyse vor. Bei Lyseversagen oder dem Vorliegen von Kontraindikationen für eine Thrombolyse-Therapie kann eine operative Embolektomie oder die kathetergesteuerte Thrombusfragmentation erwogen werden (Meneveau et al. 2006). Das Risiko einer ernsthaften Komplikation im Sinne einer

letalen oder intrakraniellen Blutung im Rahmen einer systemischen Thrombolyse liegt hierbei bei 1,8% (Konstantinides und Marder 2006). Darüber hinaus wird die Rate an großen relevanten Blutungen mit bis zu 13% angegeben.

Aufgrund dieses Blutungsrisikos wird bei hämodynamisch stabilen Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie von einer systemischen Thrombolyse abgesehen. So besteht die initiale Therapie dieser Patienten zunächst aus einer therapeutischen Antikoagulation (Konstantinides 2008).

In einer prospektiven Untersuchung mit 256 Patienten über den Einsatz einer Thrombolyse-Therapie bei hämodynamisch stabilen Patienten zeigte sich kein Überlebensvorteil bei vorsorglicher Lyse (Konstantinides et al. 2002a). In der Interventionsgruppe zeigte sich allerdings eine signifikant ( $p=0,001$ ) verringerte Notwendigkeit für eine Therapieeskalation im Sinne einer Thrombolyse.

Eine endgültige Klärung, ob Patienten mit einem intermediären Risiko von einer initialen Thrombolyse im weiteren Verlauf profitieren, steht bis dato aus. Mit dieser Fragestellung wurde im Jahre 2008 mit der Pulmonary Embolism Thrombolysis Study (PEITHO-Studie) eine internationale, multizentrische Untersuchung initiiert (Studiennummer: NCT00639743). Ob eine generelle Empfehlung für eine Thrombolyse-Therapie für Patienten mit einem intermediärem Risiko gegeben werden kann bleibt abzuwarten. Unabhängig hiervon erscheint es sinnvoll in der Gruppe der hämodynamisch stabilen Patienten mit einer Lungenarterienembolie diejenigen zu erfassen, welche ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf aufweisen. Diese Patienten könnten bei frühzeitiger Identifizierung von einer intensiven Überwachung und gegebenenfalls einer frühzeitigen Therapieeskalation profitieren. Eine Vielzahl von Untersuchungen widmete sich der Suche nach validen Risikomarkern.

## **1.2 Risikomarker in der Stratifizierung von Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie**

### **1.2.1 Durchführung der Risikostratifizierung**

Wie oben beschrieben (siehe Tabelle 2) beruht die primäre Einteilung der Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie in Hochrisiko- und Nicht-Hochrisiko-Patienten auf der hämodynamischen Situation des Patienten. Liegen stabile Kreislaufverhältnisse vor, so wird das Risiko für eine rechtsventrikuläre Dysfunktion anhand der Ergebnisse der Echokardiographie oder der Computertomographie beurteilt. Ebenfalls kommt die laborchemische Bestimmung von kardialen Troponinen oder natriuretischen Peptiden für eine weitergehende Stratifizierung zum Einsatz (Torbicki et al. 2008). Nachfolgend werden die genannten Marker nun näher betrachtet.

### **1.2.2 Anwendung bildgebender Verfahren in der Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Lungenarterienembolie**

Die aktuellen Leitlinien sehen bei stabiler Hämodynamik und gesicherter Lungenarterienembolie die Durchführung einer Echokardiographie zur weitergehenden Risikostratifizierung vor. In einer 2008 durchgeführten Metaanalyse zeigte sich ein 2,5-fach höheres relatives Mortalitätsrisiko (95% KI 1,2-5,5), wenn bei Aufnahme eines hämodynamisch stabilen Patienten eine akute Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie vorlag (Sanchez et al. 2008). Mittels Computertomographie lassen sich ebenfalls Rückschlüsse auf das Ausmaß einer rechtsventrikulären Dysfunktion ziehen (Engelke und Marten 2007).

### **1.2.3 Kardiale Troponine als Risikomarker bei Lungenarterienembolie**

Kardiale Troponine sind biochemische Marker zur Diagnostik einer Myokardischämie. Sie werden bei Schädigung des Myokards ins Blut freigesetzt und sind somit laborchemisch im Blut nachweisbar. In der Muskulatur sind die Troponine an der Regulation des Kontraktionsvorganges beteiligt. Der Troponin-Komplex besteht hierbei aus 3 Isoformen, dem Troponin T, Troponin I und Troponin C. Seit den

1970er Jahren ist bekannt, dass muskulatur-spezifische Isoformen des Troponins existieren (Cummins und Perry 1978). Für kardiales Troponin C konnte kein Unterschied im Vergleich zum muskuloskelettalen Troponin C gezeigt werden. Daher werden in der Praxis lediglich Troponin T und Troponin I als kardialer Biomarker verwendet (Adams et al. 1993).

In der Labordiagnostik des akuten Koronarsyndromes gelten kardiale Troponine seit längerem als Goldstandard und sind fester Bestandteil der Leitlinien der European Society of Cardiology für die Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndromes (Bassand et al. 2007). Für die Risikostratifizierung des akuten Koronarsyndromes konnte gezeigt werden, dass Troponin-Spiegel von  $> 0,4$  ng/ml mit einem 3,8-fach erhöhten Mortalitätsrisiko innerhalb von 42 Tagen nach Aufnahme assoziiert waren. Ebenfalls konnte eine generelle Korrelation zwischen höherem Troponin und einer erhöhten Mortalität gezeigt werden (Antman et al. 1996).

Im Rahmen einer Lungenarterienembolie kommt es durch den akut angestiegenen Widerstand in den Pulmonalgefäßen zu einer erhöhten rechtsventrikulären Wandspannung und damit einem steigenden Sauerstoffbedarf im Myokard. Ein überfüllter rechter Ventrikel kann zu einer Verlagerung des Septums nach links führen und somit die linksventrikuläre Füllung beeinträchtigen. Gleichzeitig ist die Auswurfleistung des rechten Herzens reduziert, so dass es zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens kommt. Dies führt zu einer verminderten Koronarperfusion und bedingt damit eine myokardiale Ischämie (Lualdi und Goldhaber 1995).

Kommt es im Rahmen einer Lungenarterienembolie zu einer Myokardischämie, so bedarf es 6-12 Stunden, bis es zu einem Troponin-Anstieg im Blut des Patienten kommt und ein sicherer laborchemischer Nachweis geführt werden kann (Müller-Bardorff et al. 2002). Aufgrund dieser Kinetik von Troponin können wiederholte Bestimmungen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn notwendig werden (Konstantinides et al. 2002b).

Eine im Jahr 2007 durchgeführte Metaanalyse von 20 Studien, welche insgesamt 1985 Patienten mit einer Lungenarterienembolie erfassten, zeigte bei erhöhten Aufnahme-Spiegeln von Troponin eine 5,2-fach erhöhte Mortalitätswahrscheinlichkeit (95% KI 3,28-8,38) (Becattini et al. 2007). Wurden innerhalb der Metaanalyse lediglich Studien berücksichtigt, deren Patienten stabile Kreislaufverhältnisse aufwiesen, so zeigte sich in dieser Gruppe von 252 Patienten ein um das 4,12-fache

erhöhtes Risiko (95% KI 0,71-23,86) für Komplikationen, wenn erhöhte Aufnahmespiegel von Troponin vorlagen.

Aufgrund dieser Ergebnisse werden die kardialen Troponine nach den aktuellen ESC-Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der Lungenarterienembolie innerhalb der Gruppe der Nicht-Hochrisiko-Patienten für eine weitergehende Risikostratifizierung verwendet (Torbicki et al. 2008).

#### **1.2.4 Natriuretische Peptide als Risikomarker bei Patienten mit einer Lungenarterienembolie**

Natriuretische Peptide werden bei Druck- oder Volumenbelastung ventrikulärer Myozyten sezerniert. Sie führen am Herzen zu einer Senkung von Vor- und Nachlast und an den Nieren zu einer erhöhten Natriurese (de Lemos et al. 2003).

Bei Brain Natriuretic Peptid, kurz BNP, handelt es sich um ein Prohormon, welches enzymatisch in das aktive Hormon BNP (C-terminal) und das inaktive N-terminale Fragment (NT-proBNP) gespalten wird. Die Halbwertszeit des aktiven Hormons beträgt etwa 22 Minuten, die Halbwertszeit von NT-proBNP liegt bei 60-120 Minuten. Natriuretische Peptide sind derzeit der Goldstandard in der laborchemischen Diagnostik der akuten und chronischen Herzinsuffizienz (Dickstein et al. 2008). Kommt es im Rahmen einer akuten Lungenarterienembolie zu einer Druckbelastung des rechten Ventrikels, so bewirkt diese ebenfalls eine Freisetzung natriuretischer Peptide.

In einer Metaanalyse von 13 Studien mit insgesamt 1132 Patienten zeigte sich bei 51% der Patienten ein erhöhtes BNP oder NT-proBNP bei Aufnahme (Klok et al. 2008). Hierbei wurden sowohl hämodynamisch stabile Patienten erfasst, als auch solche, die sich bei Aufnahme im kardiogenen Schock befanden. In der Gruppe mit erhöhten Aufnahmespiegeln der natriuretischen Peptide lag signifikant häufiger eine rechtsventrikuläre Dysfunktion vor ( $p=0,001$ ). Die 30-Tages-Mortalität war um das 7,6-fache erhöht (95% KI 3,4-17), das Risiko für einen komplizierten Intrahospitalverlauf lag um das 6,8-fache höher (95% KI 4,4-10), als in der Patientengruppe, welche keine erhöhten Blutspiegel der gemessenen natriuretischen Peptide bei Aufnahme zeigte. Insgesamt zeigten sich die natriuretischen Peptide als valide Risikomarker für eine komplizierte Hospitalphase. Daher werden nach den aktuellen ESC-Leitlinien für die Diagnose und Therapie der akuten

Lungenarterienembolie natriuretische Peptide als Marker für eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und damit in der Risikostratifizierung der Nicht-Hochrisiko-Patienten verwendet (Torbicki et al. 2008).

### **1.3 Heart-type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP)**

#### **1.3.1 Bedeutung von H-FABP für den Myokardstoffwechsel**

Fatty Acid-Binding Protein (FABP) wurde erstmals 1972 beschrieben (Ockner et al. 1972). Es handelt sich um eine Proteingruppe, welche in verschiedenen Organen des Menschen nachgewiesen werden kann und mit ihrer hoch-konservierten Struktur beispielsweise auch in Vögeln oder Insekten für den intrazellulären Fettstoffwechsel benötigt wird. Fatty Acid-Binding Proteine gehören mit einer Masse von 12-15 kDa zu den niedermolekularen Proteinen. Im menschlichen Körper findet sich die höchste Konzentration in Herz und Leber.

Das menschliche Herz deckt 50 bis 80 Prozent seines Energiebedarfs über die Verstoffwechslung von Fettsäuren (van der Vusse et al. 1989). Fettsäuren spielen darüber hinaus eine elementare Rolle in der Synthese der zellulären Membran sowie von Prostaglandinen, Leukotrienen und Thromboxanen. Das Herz benötigt etwa 10% der Gesamtmenge aller im Körper zur Verfügung stehenden freien Fettsäuren zur Deckung seines Energiebedarfes, trägt allerdings lediglich mit 0,1% zur Gesamtsynthese bei (Potter et al. 1989). Fatty Acid-Binding Proteine sind in ihrer Funktion als Transportproteine daher unverzichtbarer Bestandteil des myokardialen Stoffwechsels. Der herzspezifische Subtyp von FABP, das Heart-type FABP (H-FABP) ist ein Protein mit einer Molekülmasse von 15 kDa und besteht aus 132 Aminosäuren. Das Gen, welches für H-FABP kodiert, ist auf Chromosom 1 lokalisiert (Fournier und Richard 1990). Die Funktion von H-FABP im Fettstoffwechsel des Myokards liegt in der Bindung von jeweils zwei Fettsäuren sowie innerhalb des Coenzym-A-Stoffwechsels. Unter physiologischen Bedingungen können je nach Nachweismethode H-FABP Werte zwischen 0-5 ng/ml im menschlichen Blut nachgewiesen werden (Alhadi und Fox 2004). Diese Varianz ist vermutlich mit einer physiologischen Freisetzung von H-FABP aus der Skelettmuskulatur zu erklären, da H-FABP auch hier in geringer Konzentration vorkommt.



### **1.3.2 H-FABP als Risikomarker im akuten Koronarsyndrom**

Im Rahmen einer Myokardischämie kommt es durch eine Störung der zellulären Membran zur Freisetzung von H-FABP ins Blutplasma. Bedingt durch die kleine Molekülgröße diffundiert H-FABP sehr schnell aus der Zelle ins Blutplasma, so dass pathologisch erhöhte Plasma-Werte von H-FABP bereits 20 Minuten nach Ereigniseintritt nachweisbar sind (Kleine et al. 1992). Im Gegensatz zu H-FABP sind die kardialen Troponine erst verzögert (2–4 Stunden) frei nachweisbar (Bassand et al. 2007). In der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes gilt H-FABP daher als vielversprechender Frühmarker für eine Myokardschädigung (Colli et al. 2007). Ebenso erwies sich H-FABP beim akuten Koronarsyndrom als ein valider Frühmarker für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko sowie für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen (O'Donoghue et al. 2006). Es lag ein 4,1-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (95% KI 2,1-6,5) und ein um das 2,6-fache erhöhtes Komplikationsrisiko vor (95% KI 1,9-3,5), wenn bei Aufnahme erhöhte H-FABP-Werte gemessen wurden.

### **1.3.3 H-FABP als Risikomarker bei Lungenarterienembolie**

Wie oben beschrieben kommt es im Rahmen einer Lungenarterienembolie zu einem Anstieg des Widerstandes im Pulmonalarterienkreislauf und damit zu einer Erhöhung der rechtsventrikulären Wandspannung und einer Abnahme der Koronardurchblutung. Die hieraus resultierende Ischämie könnte somit nicht nur eine Freisetzung von Troponin verursachen (siehe Kapitel 1.2.3), sondern auch einen Anstieg der H-FABP-Konzentration im Blutplasma bewirken.

In der Tat zeigten sich erhöhte H-FABP-Werte in der Risikostratifizierung der akuten Lungenarterienembolie als ein vielversprechender Prognosemarker, der den etablierten Risikomarkern Troponin T und NT-proBNP überlegen war (Puls et al. 2007). Bei einer Untersuchung von insgesamt 107 Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie ergab sich in der Gruppe der Patienten, die bei Aufnahme einen H-FABP-Spiegel > 6 ng/ml aufwiesen, ein 71,5-fach erhöhtes Risiko für Komplikationen (95% KI 11,0->999,9) in den ersten 30 Tagen im Vergleich zu der Patientengruppe, die keine erhöhten initialen H-FABP-Spiegel hatte ( $p < 0,001$ ). Für erhöhte Troponinwerte ergab sich ein 8,9-fach ( $p = 0,003$ ; 95% KI 1,9-56,9) und für erhöhte NT-proBNP-Spiegel ein 11,8-fach ( $p = 0,007$ ; 95% KI 1,6-527,0) erhöhtes

Risiko für Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme. In der multivariablen Analyse der untersuchten Biomarker war H-FABP der einzige signifikante Prädiktor für 30-Tages-Komplikationen. Wurde zusätzlich zu erhöhten H-FABP-Werten in der Echokardiographie eine akute Rechtsherzbelastung diagnostiziert, so ergab sich ein um das 106,2-fache erhöhtes relatives Risiko ( $p < 0,001$ ; 95% KI 14,5- $\rightarrow$ 999,9) für Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme. H-FABP war insbesondere ein valider negativer prädiktiver Marker. In der Patientengruppe, welche H-FABP-Werte  $< 6$  ng/ml aufwiesen, traten keine Komplikationen auf. Die Überlegenheit von H-FABP gegenüber den etablierten Laborparametern Troponin T und NT-proBNP wurde unabhängig von den obigen Untersuchungen in einer weiteren Studie bestätigt (Kaczyńska et al. 2006). Die beiden aufgeführten Untersuchungen verwendeten allerdings für ihre Berechnungen ein undifferenziertes Patientenkollektiv. Es wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die bei Aufnahme hämodynamisch stabil waren, als auch Patienten, die sich bei Aufnahme im Schock befanden. Wie oben beschrieben ist das Komplikationsrisiko bei Patienten, welche sich im Schock befinden, per se hoch und eine Risikostratifizierung erfolgt anhand der klinischen Parameter (siehe Kapitel 1.2.1). Eine auf Biomarker gestützte Risikostratifizierung von Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie erscheint also nur für hämodynamisch stabile Patienten der Nicht-Hochrisiko-Gruppe sinnvoll, um Patienten mit einem intermediären Risiko für Komplikationen zu identifizieren. Der Nutzen von H-FABP in der Risikostratifizierung der Nicht-Hochrisiko-Patienten ist bislang nicht untersucht.

#### **1.4 Fragestellung und Ziel der vorliegenden Arbeit**

Die Fragestellung der vorliegenden Dissertationsarbeit war daher die Bedeutung von H-FABP bei der Risikostratifizierung hämodynamisch stabiler Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie. Insbesondere sollte der Stellenwert von H-FABP als Prognosemarker für 30-Tages-Komplikationen und das Langzeitüberleben untersucht werden und zwar im Vergleich zu:

- klinischer Symptomatik
- einer in der Echokardiographie nachgewiesenen Rechtsherzbelastung
- sowie den etablierten Markern Troponin T und NT-proBNP

## **2. Methodik**

### **2.1 Studienaufbau**

#### **2.1.1 Studienaufbau, Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Für die vorliegende Studie wurden Patienten in den Jahren 2003 bis 2007 an der Universitätsklinik Göttingen rekrutiert. Es handelt sich um eine prospektive Studie, welche durch die Ethikkommission der Universität Göttingen genehmigt wurde.

Einschlusskriterien für die vorliegende Untersuchung waren:

- akute symptomatische Lungenarterienembolie
- hämodynamische Stabilität bei Aufnahme (siehe unten)
- schriftliche Einwilligung des Patienten.

Ausschlusskriterien waren:

- hämodynamische Instabilität, definiert als systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg oder ein Blutdruckabfall  $> 40$  mmHg für mehr als 15 min, sofern dieser nicht aus einer neu aufgetretenen Arrhythmie, Hypovolämie oder Sepsis resultierte.
- Diagnose der Lungenarterienembolie als Zufallsbefund, beispielsweise im Rahmen einer Tumorstaging-Untersuchung.
- Fehlende Einwilligung des Patienten oder Rücknahme der Einwilligung.

#### **2.1.2 Rekrutierung der Patienten**

Die Patienten wurden entweder über die internistische Notaufnahme der Universitätsklinik Göttingen aufgenommen oder aber bei Lungenarterienembolien im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes auf den jeweiligen Stationen rekrutiert. Die Diagnosesicherung und Therapie erfolgte anhand der gültigen ESC-Leitlinien durch die jeweils behandelnden Ärzte und unabhängig von der durchgeführten Studie.

Nach Diagnosestellung wurden die Patienten schriftlich und mündlich über Ablauf, Risiko, Nutzen und Zielsetzung der klinischen Studie aufgeklärt. Voraussetzung für eine Aufnahme in die Studie war eine schriftliche Einwilligung des Patienten bzw. eines gesetzlichen Vertreters (Einverständniserklärung siehe Anhang). Nach

Einwilligung des Patienten erfolgte nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten eine Einsicht in die Patientenakte. Zum Aufnahmezeitpunkt und 24 Stunden nach Aufnahme erfolgte eine Probenentnahme von Patientenblut. Die gewonnenen Proben wurden zunächst bei -80 Grad Celsius tiefgefroren und für eine spätere Untersuchung aufbewahrt.

Die in der Anamnese sowie aus den Patientenakten gewonnenen Erkenntnisse wurden codiert und anonymisiert in eine Datenbank übertragen. In dieser wurden biometrische Parameter (z.B. Größe, Geschlecht, Gewicht), Vorerkrankungen, Vormedikation, klinische Symptomatik, durchgeführte Diagnostik, Laborparameter sowie der klinische Verlauf und das Langzeitüberleben erfasst (Datenerfassungsbogen siehe Anhang).

Für die Langzeitbeobachtung erfolgten mit der Fragestellung nach Überleben im Abstand von jeweils 6 Monaten Telefongespräche mit den Patienten bzw. Angehörigen oder den behandelnden Hausärzten. Ebenfalls wurde Daten verwendet, welche im Rahmen von durchgeführten Nachuntersuchungen erhoben wurden.

### **2.1.3 Endpunkte**

Für die vorliegende Untersuchung wurden als Endpunkte bestimmt:

1.) Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage, welche definiert wurden als:

- Tod
- Kardiopulmonale Reanimation
- Katecholamingabe zur hämodynamischen Stabilisierung
- Notwendigkeit einer Intubation und/oder Beatmung

2.) Langzeitüberleben.

## 2.2 Patientenkollektiv

In einem Zeitraum von 42 Monaten (zwischen 2003 und 2007) wurden 187 Patienten mit einer bestätigten Lungenarterienembolie erfasst. Die Diagnosestellung erfolgte anhand der gültigen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der akuten Lungenarterienembolie durch die jeweils behandelnden Ärzte der Universitätsklinik Göttingen. Nach Diagnosesicherung erfolgte die stationäre Aufnahme und leitliniengerechte Therapie. Von den oben genannten 187 Patienten wurden schließlich 126 Patienten in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. 61 Patienten wurden aufgrund von Ausschlusskriterien nicht in die vorliegende Untersuchung aufgenommen (siehe Tabelle 3).

<b>Patientengruppe</b>	<b>Anzahl</b>
Patienten mit nachgewiesener Lungenarterienembolie	187
Ausschluss wegen hämodynamischer Instabilität	24
Ausschluss bei Zufallsbefund	19
Ausschluss wegen unvollständigem Follow up	14
Ausschluss wegen Zurückziehens der Einwilligung	4
<b>Gesamtkollektiv der vorliegenden Untersuchung</b>	<b>126</b>

**Tabelle 3.** Im Untersuchungszeitraum erfasste Patienten sowie Darstellung der ausgeschlossenen Patienten nach den jeweiligen Ausschlussgründen. Als Zufallsbefund wurden asymptomatische Patienten definiert, wenn die Diagnosestellung beispielsweise im Rahmen einer Tumorstaging-Untersuchung erfolgte.

## **2.3 Apparative Diagnostik**

### **2.3.1 Computertomographie**

Die computertomographische Darstellung des Gefäßsystems mittels Kontrastmittel stellt den aktuellen Goldstandard in der Diagnose der Lungenarterienembolie dar. Zusätzlich zur Sicherung der Diagnose kann mittels der Computertomographie eine Beurteilung der rechtsventrikulären Dysfunktion erfolgen (Engelke und Marten 2007). Bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung wurde, sofern möglich, eine Darstellung des Gefäßsystems mittels eines 64-Zeilen-CT durchgeführt (siehe Tabelle 4). Die Befundung erfolgte durch erfahrene Radiologen der Universitätsklinik Göttingen.

### **2.3.2 Perfusionsszintigraphie**

Die Perfusionsszintigraphie ist der Gefäßdarstellung mittels CT in Hinblick auf Sensibilität und Spezifität unterlegen (Wang et al. 2009). Allerdings kommt das Verfahren der Perfusionsszintigraphie dann zum Einsatz, wenn eine Computertomographie aufgrund von bestehenden Kontraindikationen nicht durchgeführt werden kann. Mögliche Kontraindikationen für eine Computertomographie stellen beispielweise eine eingeschränkte Nierenfunktion oder eine Kontrastmittelallergie dar. Bei den durchgeführten Perfusionsszintigraphien wurde als radioaktiver Marker das Technetium-Isotop  $^{99m}\text{Tc}$  verwendet. Die Untersuchungen erfolgten in der Abteilung Nuklearmedizin der Universitätsklinik Göttingen.

### **2.3.3 Pulmonalis-Angiographie**

Die Darstellung der Pulmonalisgefäße wird mittels eines Rechtsherzkatheters und Kontrastmittel durchgeführt. In den 1960er Jahren stellte die Pulmonalisangiographie das diagnostische Mittel der Wahl dar (Miller et al. 1971). Mit einer verbesserten Technik der Computertomographie wird die Pulmonalisangiographie heutzutage nur noch selten eingesetzt.

### 2.3.4 Durchgeführte Diagnostik

Eingesetztes Bildgebungsverfahren	Anzahl n=126
Mehrzeiler-CT mit Kontrastmittel	88 (70%)
Perfusionsszintigraphie	31 (25%)
Pulmonalisangiographie	2 (2%)
Diagnostik anhand klinischer Situation	5 (4%)

**Tabelle 4.** Durchgeführte bildgebende diagnostische Verfahren.

Bei 70% der eingeschlossenen Patienten erfolgte die Diagnosesicherung mittels einer Mehrzeiler-Spiral-Computertomographie. Bei 25% wurde eine Perfusionsszintigraphie durchgeführt, bei 2% eine Pulmonalisangiographie. Insgesamt 5 Patienten (4%) durchliefen keines der oben genannten bildgebenden Verfahren. Die Diagnosestellung erfolgte hier bei einer vorliegenden Lungenarterienembolie-typischen klinischen Symptomatik und zeitgleich gesicherter tiefer Venenthrombose.

### 2.3.5 Transthorakale Echokardiographie

Die Durchführung der transthorakalen Echokardiographie erfolgte durch erfahrene Untersucher nach einem standardisierten Schema von apikal, parasternal und subkostal. Als Kriterien für eine akute Rechtsherzbelastung wurden definiert (siehe Puls et al. 2008):

- Rechtsventrikulärer Durchmesser > 30 mm in der parasternalen Sicht oder
- Rechter Ventrikel > linker Ventrikel in der apikalen oder parasternalen Sicht
- kombiniert mit fehlendem inspiratorischen Kollaps der Vena Cava (bei Abwesenheit einer ursächlichen Mitralklappen- oder linksventrikulären Dysfunktion)

## **2.4 Biomarker**

### **2.4.1 Troponin T**

Als Troponin-Subtyp wurde in der vorliegenden Studie Troponin T verwendet. Die Bestimmung des Troponin-T-Spiegels erfolgte durch das Zentrallabor der Universitätsklinik Göttingen. Der Troponin-T-Spiegel wurde durch die behandelnden Ärzte im Rahmen des Aufnahmelabors bestimmt. Hier ist Troponin T ein obligater Bestandteil der sogenannten CPU (chest pain unit) Laborparameter, welche bei allen Patienten mit Dyspnoe und thorakalen Schmerzen bestimmt werden. Der Troponin-T-Spiegel wurde mittels des vollautomatischen Analysegerätes Elecsys® 1010/2010 der Firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim mittels eines elektrochemischen Lumineszenz-Immunoassay nach dem Sandwichprinzip bestimmt.

Als cut-off für einen erhöhten Troponin-Spiegel wurde ein Wert von  $\geq 0,04$  ng/ml festgelegt. Dieser Wert entspricht den Ergebnissen früherer Untersuchung zum Stellenwert des Troponins in der Risikostratifizierung der akuten Lungenarterienembolie (Konstantinides et al. 2002b, Puls et al. 2008).

### **2.4.2 NT-proBNP**

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die Bestimmung des NT-proBNP-Spiegels durch die Abteilung Klinische Chemie der Universitätsklinik Göttingen. Hierbei wurde wie oben beschrieben ebenfalls das Analysegerät Elecsys® 1010/2010 der Firma Roche Diagnostics GmbH mit einem elektrochemischen Lumineszenz-Immunoassay verwendet.

Als cut-off für einen erhöhten NT-proBNP-Spiegel wurde ein Wert  $\geq 1000$  pg/ml definiert. Dieser cut-off orientierte sich an den Ergebnissen früherer Untersuchungen zum Einsatz von NT-proBNP in der Risikostratifizierung der akuten Lungenarterienembolie (Lankeit et al. 2008a, Binder et al. 2005).



### **2.4.3 H-FABP**

Die Bestimmung von H-FABP erfolgte aus Heparinat-Plasma in einer 1:5 Verdünnung mittels eines ELISA nach dem Sandwich-Prinzip (HyCult Biotechnology, Uden Niederlande). Die untere Nachweisgrenze in diesem verwendeten Test lag bei 250 pg/ml, die obere Nachweisgrenze bei 25.000 pg/ml.

Der cut-off für erhöhte H-FABP-Werte wurde mittels einer ROC-Kurven-Analytik errechnet (siehe Ergebnisse). Dieser entsprach dem Grenzwert früherer Studien (Puls et al. 2008). Als cut-off wurde daher ein Wert von  $\geq 6$  ng/ml festgelegt.

## **2.5 Statistik**

Die erhobenen Daten wurden als Median-Werte dargestellt mit Angabe der 25. und 75. Perzentile. Die Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests ergab, dass die kontinuierlichen Variablen nicht normal-verteilt waren. Es erfolgte daher ein Vergleich der Gruppen mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-Test. Ein Vergleich der kategorischen Variablen erfolgte mittels exakten Fisher-Test. Grenzwerte für prognostische Variablen wie Herzfrequenz bei Aufnahme und bestimmte Laborparameter wurden abgeleitet von einer ROC-(receiver operating characteristic) Kurven-Analyse, welche ebenfalls zur Bestimmung der AUC (area under curve) genutzt wurde. Der optimale cut-off-Wert wurde als derjenige Wert gewählt, für den  $0,5 \times (\text{Sensitivität} + \text{Spezifität})$  maximal war. Die ROC-Kurven der untersuchten Biomarker wurden nach der Methode von De Long (DeLong et al. 1988) erstellt.

Die Beurteilung der prognostischen Relevanz verschiedener Parameter wurde mittels univariabler und multivariabler logistischer Regression untersucht. Die Analyse erfolgte mit dichotomisierten Variablen entsprechend der angegebenen cut-off-Werte. Die Darstellung erfolgte als Odds Ratio (OR) mit Angabe des korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervalles (KI).

Die Analyse des Langzeitüberlebens erfolgte mittels einer Cox-Regressionsanalyse. Die Ergebnisse wurden als Hazard Ratio (HR) mit dem korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Auch hierfür wurden die Variablen dichotomisiert entsprechend ihrer cut-off-Werte. Die Überlebensrate wurden mittels Kaplan-Meier-

Analysen ermittelt und statistisch verglichen mit dem Log-rank-Test. Alle durchgeführten Tests waren zweiseitig. Das verwendete Signifikanzlevel betrug 0,05. Als Statistikprogramme wurden die Software SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und GraphPad Prism 4 (Graph Pad Software, San Diego, California, USA) sowie Analyse-it Version 2.21 (Analyse-it Software Ltd.) verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Darstellung der Studienpopulation

Insgesamt wurden in einem Zeitraum von 42 Monaten (zwischen 2003 und 2007) 126 Patienten in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Die Patienten wurden an der Universitätsklinik Göttingen rekrutiert. Die folgende Tabelle zeigt eine Beschreibung der Studienpopulation in Hinblick auf bestehende Vorerkrankungen, Symptomatik bei Aufnahme, Aufnahmebefund sowie die gemessenen Biomarker.

Parameter	Gesamt- population	H-FABP ≥ 6 ng/ml	H-FABP < 6 ng/ml	P-Wert
n (männlich / weiblich)	126 (48/78)	29 (10/19)	97 (38/59)	0,829
Alter (in Jahren)	62 ± 17	67 ± 16	60 ± 17	<b>0,02</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,9 ± 5,4	27,8 ± 5,3	27,9 ± 5,5	0,74
<b>Risikofaktoren für eine LAE</b>				
Tumorerkrankung	n=21 (17%)	n=6 (21%)	n=15 (15%)	0,572
Operation 14 Tage v.A.	n=20 (16%)	n=5 (17%)	n=15 (15%)	0,789
Trauma 14 Tage v.A.	n=7 (6%)	n=2 (7%)	n=5 (5%)	0,661
Z.n. früherer TVT	n=42 (33%)	n=7 (24%)	n=35 (36%)	0,268
Z.n. früherer LAE	n=20 (16%)	n=0 (0%)	n=20 (21%)	<b>0,007</b>
<b>Symptome bei Aufnahme</b>				
Dyspnoe	n=117 (93%)	n=25 (86%)	n=92 (95%)	0,209
Stattgehabte Synkope	n=20 (16%)	n=9 (31%)	n=11 (11%)	<b>0,019</b>
<b>RHB in der Echokardiographie</b>	n=44/112 (39%)	n=17/28 (61%)	n=27/84 (32%)	<b>0,013</b>

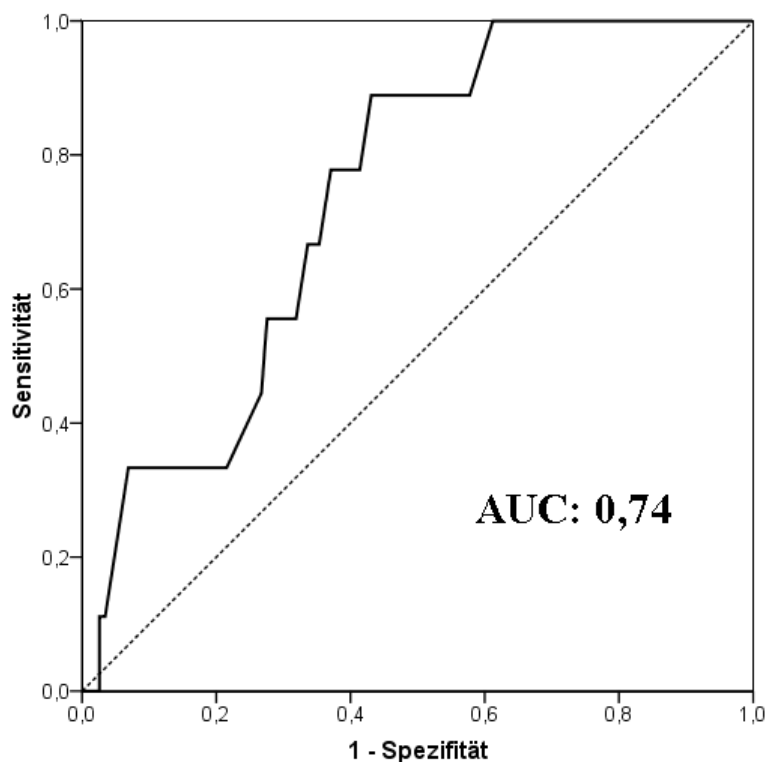
**Tabelle 5.** Darstellung der Studienpopulation. Aufgeführt sind der klinische Status bei Aufnahme, die erhobenen Laborparameter sowie relevante Vorerkrankungen jeweils in der Gesamtpopulation sowie in den Subgruppen mit erhöhtem und normwertigem H-FABP (siehe Kapitel 2.4.3). Das durchschnittliche Patientenalter sowie der BMI (Body-Mass-Index) sind als Mittelwert dargestellt.

Leitsymptom für eine Lungenarterienembolie stellt die Dyspnoe dar (Miniati et al. 1999). Dies konnte auch in diesem Patientenkollektiv nachgewiesen werden, denn 93% der Patienten gaben Luftnot bei Aufnahme an (siehe Tabelle 5). Synkopen, als Zeichen einer zerebralen Minderperfusion, wurden bei 16% der Patienten beschrieben. Anamnestisch fand sich bei 33% Prozent der Patienten eine frühere tiefe Venenthrombose und bei 16% eine durchgemachte Lungenarterienembolie. 17% der Patienten litten bei Aufnahme unter einer aktiven malignen Grunderkrankung. Dies unterstreicht die Bedeutung der Anamnese in der Diagnosestellung. Der durchschnittliche systolische Blutdruck lag bei 130 mmHg. Hämodynamisch instabile Patienten waren aus dem Kollektiv ausgeschlossen worden. Die mittlere Herzfrequenz lag bei Aufnahme bei 92/min. Bei 112 Patienten konnte eine Echokardiographie bei Aufnahme durchgeführt werden. Bei 39% dieser Patienten lag eine akute Rechtsherzbelastung, gemäß der unter 2.3.5 aufgeführten Kriterien, vor.

## **3.2 Biomarker in der Studienpopulation**

### **3.2.1 Ermittelter optimaler cut-off-Wert für den Risikomarker Tachykardie**

Die Bestimmung des optimalen cut-off-Wertes für den klinischen Marker Herzfrequenz erfolgte mittels einer Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve. Aus der ROC-Analyse ergab sich ein optimaler cut-off-Wert bei einer Herzfrequenz von 94/min. Die AUC (area under curve) betrug 0,74 (95% KI 0,65-0,89) Für die Berechnungen wurde daher eine Tachykardie als eine Herzfrequenz von  $\geq 94$ /min definiert. Bei 125 Patienten wurde die Aufnahme-Herzfrequenz bestimmt. Bei 58 Patienten lag eine Herzfrequenz  $\geq 94$ /min vor. Bei 8 Patienten dieser Gruppe kam es zu Komplikationen. 67 Patienten zeigten eine Aufnahme-Herzfrequenz  $< 94$ /min. In dieser Patientengruppe entwickelte ein Patient Komplikationen. Die Spezifität des ermittelten cut-off-Wertes lag bei 0,57; die Sensitivität bei 0,89. Der positive prädiktive Wert lag bei 0,14 und der negative prädiktive Wert wurde mit 0,99 errechnet.



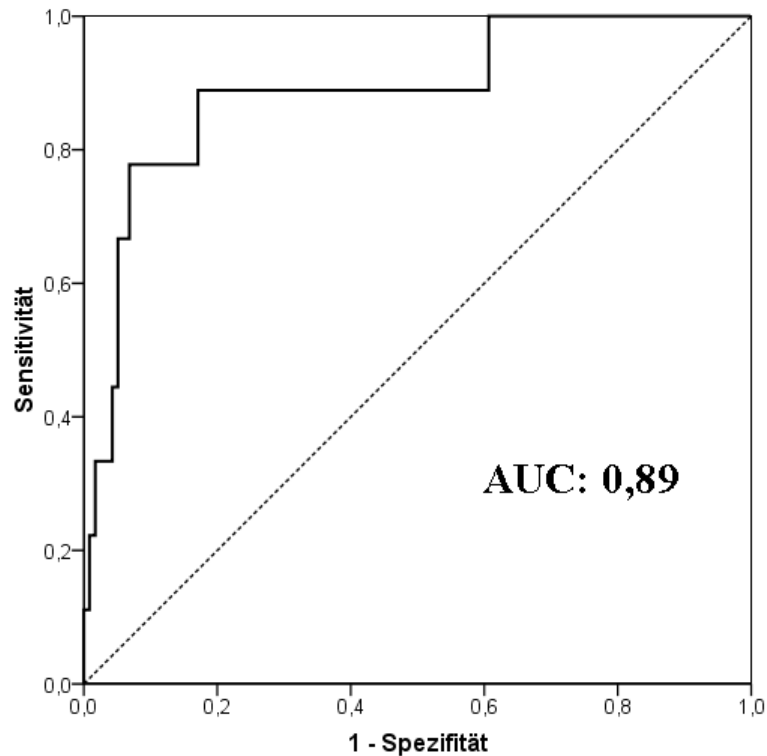
**Abbildung 2.** ROC-Kurve für die Errechnung des optimalen cut-off-Wertes des Risikomarkers Tachykardie mit Angabe der area under curve (AUC).

### 3.2.2 Ermittelter optimaler cut-off-Wert für den Risikomarker H-FABP

Die Ermittlung des cut-off-Wertes für einen erhöhten H-FABP-Spiegel erfolgte ebenfalls mittels einer ROC-Analyse. In der, im Rahmen dieser Untersuchung durchgeführten, ROC-Analyse ergab sich ein H-FABP-Spiegel von 6,09 ng/ml als idealer cut-off-Wert. Die AUC betrug 0,89 (95% KI 0,77-1,01). Dieser errechnete Wert ist nahezu identisch mit den für H-FABP verwendeten Grenzwerten aus früheren Studien über den Einsatz von H-FABP als Risikomarker im akuten Koronarsyndrom von 6 ng/ml (Pelser et al. 1999, Pagani et al. 2002) sowie in der Risikostratifizierung von Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie (Kaczyńska et al. 2006, Puls et al. 2007). In der vorliegenden Untersuchung wurde daher ein cut-off-Wert von 6 ng/ml verwendet.

Bei Aufnahme wiesen 29 Patienten einen H-FABP-Wert  $\geq 6$  ng/ml auf. In dieser Gruppe kam es bei 8 Patienten zu Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme. 97 Patienten wiesen keine erhöhten H-FABP-Werte auf. Hier kam es bei

einem Patienten zu Komplikationen. Hieraus ergab sich eine Sensitivität von 0,89 und eine Spezifität von 0,82 für die Vorhersage von Komplikationen. Der positive prädiktive Wert lag bei 0,28; der negative prädiktive Wert lag bei 0,99.



**Abbildung 3.** ROC-Kurve zur Errechnung des optimalen cut-off-Wertes für den Risikomarker einer H-FABP-Erhöhung. Die AUC wurde mit 0,89 errechnet.

### 3.2.3 Biomarkerspiegel bei Aufnahme und im Verlauf

Wie in Kapitel 2.1.2 beschrieben, erfolgte bei Aufnahme eines Patienten mit einer Lungenarterienembolie eine Bestimmung der Biomarkerspiegel aus dem Patientenblut. Bei einem Teil der Patienten erfolgte eine erneute Bestimmung des Biomarkerspiegels nach 24 Stunden. Tabelle 6 zeigt die durchschnittlichen Spiegel von H-FABP, NT-proBNP und Troponin T bei Aufnahme und nach 24 Stunden.

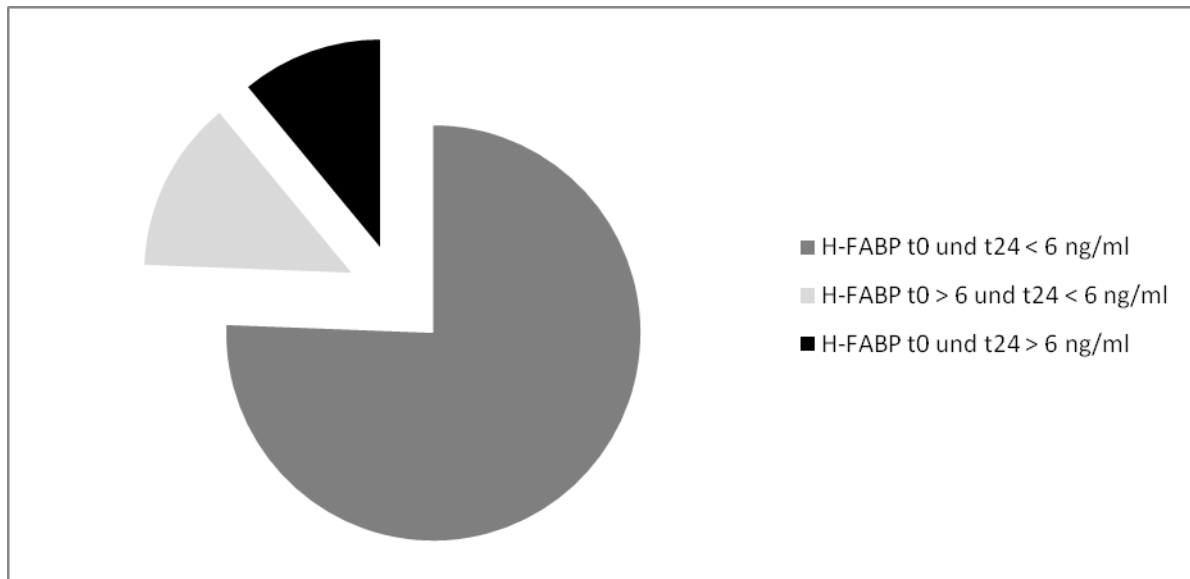
<b>Parameter</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>Median</b>	<b>25.-75. Perzentile</b>
H-FABP (ng/ml) t0	126	3,4	2,17-5,38
H-FABP (ng/ml) t24	82	2,9	1,42-4,87
Troponin (ng/ml) t0	126	0,009	0,009-0,048
Troponin (ng/ml) t24	111	0,009	0,009-0,01
NT-proBNP (pg/ml) t0	126	1046	188-2666
NT-proBNP (pg/ml) t24	113	1119	210-3605

**Tabelle 6.** Gemessene Biomarker-Spiegel bei Aufnahme (t0) und nach 24 Stunden (t24). Dargestellt sind jeweils die Patientenzahl, der bestimmte Median-Wert sowie die 25.-75. Perzentile.

Bei allen 126 eingeschlossenen Patienten wurde der H-FABP-Spiegel bei Aufnahme bestimmt. Von diesen wiesen bei Aufnahme 29 Patienten (23%) erhöhte H-FABP-Spiegel auf. Zusätzlich erfolgte bei 82 Patienten eine weitere Messung des H-FABP-Spiegels nach 24 Stunden (siehe Tabelle 6).

Von diesen 82 Patienten wiesen 62 (76%) sowohl bei Aufnahme als auch nach 24 Stunden normwertige H-FABP-Spiegel auf. Bei 9 (11%) Patienten wurden sowohl bei Aufnahme, als auch nach 24 Stunden H-FABP-Spiegel  $\geq 6$  ng/ml gemessen. 11 (13%) Patienten fielen bei Aufnahme mit erhöhten H-FABP-Werten auf, zeigten allerdings nach 24 Stunden ein Absinken des H-FABP-Spiegels auf Werte  $< 6$  ng/ml (siehe Abbildung 4).

Bei keinem Patienten, welcher bei Aufnahme normwertige H-FABP-Spiegel aufwies, kam es im Verlauf zu einem H-FABP-Anstieg auf Werte oberhalb von 6 ng/ml.



**Abbildung 4.** H-FABP-Spiegel bei Aufnahme (t0) und nach 24 Stunden (t24). 62 Patienten zeigten sowohl bei Aufnahme als auch nach 24 Stunden normwertiges H-FABP (dunkelgrau), 11 Patienten zeigten bei Aufnahme H-FABP-Werte  $\geq 6$  ng/ml und nach 24 Stunden einen H-FABP-Spiegel  $< 6$  ng/ml (hellgrau). Bei 9 Patienten wurde sowohl bei Aufnahme, als auch nach 24 Stunden ein H-FABP-Wert  $\geq 6$  ng/ml gemessen (schwarz).

### 3.3 Risikomarker als Prädiktoren für 30-Tages-Komplikationen

#### 3.3.1 30-Tages-Komplikationen

Komplikationen wurden, wie in Kapitel 2.1.3 beschrieben, definiert als Tod, Reanimation sowie Notwendigkeit einer Katecholamintherapie oder Beatmung innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme. Aus dem für diese Untersuchung verwendeten Kollektiv von 126 Patienten entwickelten 9 (7%) im klinischen Verlauf Komplikationen.



Parameter	Gesamt- population	H-FABP ≥ 6 ng/ml	H-FABP < 6 ng/ml	p-Wert
<b>30-Tages-Komplikationen</b>	n=9 (7%)	n=8 (28%)	n=1 (1%)	<b>&lt;0,001</b>
Tod	n=6 (5%)	n=5 (17%)	n=1 (1%)	<b>0,002</b>
Reanimation	n=5 (4%)	n=5 (17%)	n=0 (0%)	<b>0,001</b>
Beatmung / Katecholamintherapie	n=7 (6%)	n=7 (24%)	n=0 (0%)	<b>&lt;0,001</b>

**Tabelle 7.** 30-Tages-Komplikationen. Dargestellt ist sowohl das Gesamtkollektiv als auch im Vergleich die Subpopulationen mit normwertigem und erhöhtem H-FABP.

Von den 29 Patienten, die bei Aufnahme erhöhte H-FABP-Spiegel aufwiesen, entwickelten 8 Patienten (28%) im Verlauf Komplikationen. Von 97 Patienten mit einem Aufnahme-H-FABP-Wert < 6 ng/ml entwickelte ein Patient (1%) im Verlauf Komplikationen. Eine Erhöhung des H-FABP-Spiegels bei Aufnahme ging mit einer signifikant ( $p < 0,001$ ) erhöhten Komplikationsrate einher.

### 3.3.2 Nutzen der untersuchten Parameter als Risikomarker für das Auftreten von 30-Tages-Komplikationen

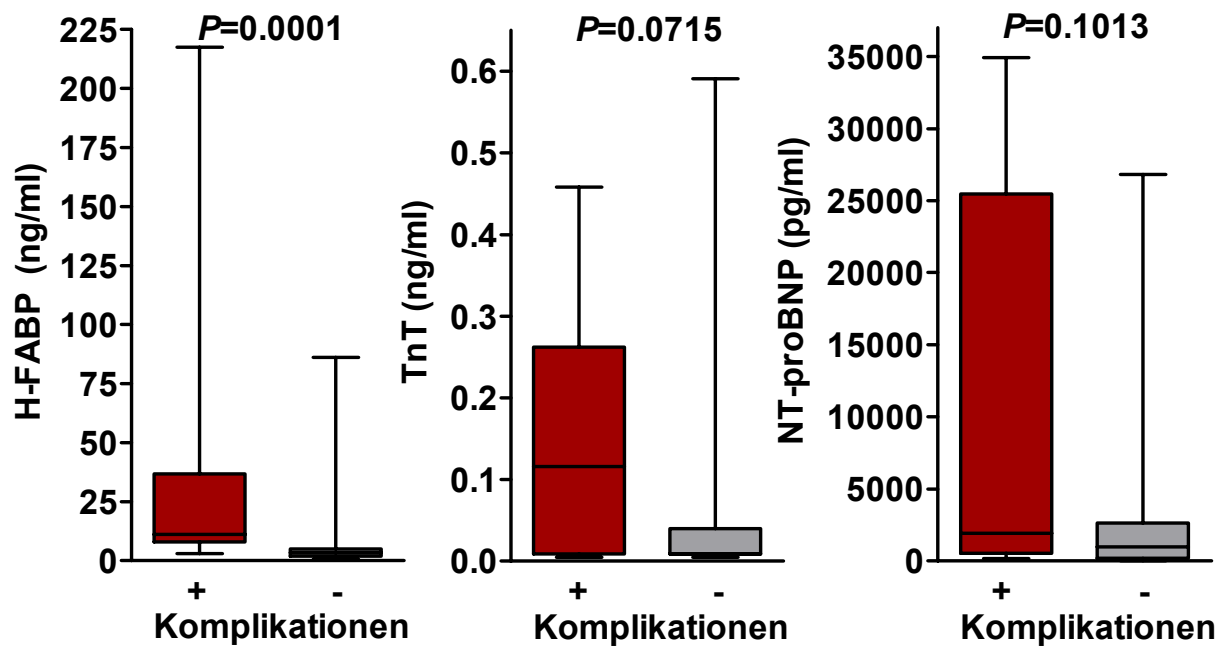
In der univariablen logistischen Regression ergab sich für Patienten mit einem erhöhten H-FABP-Wert bei Aufnahme ein 36,6-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikation innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme. In der folgenden Tabelle sind die gemessenen Biomarker sowie die erhobenen klinischen und anamnestischen Parameter im Hinblick auf ihr Risiko für 30-Tages-Komplikationen dargestellt, welches sich aus der univariablen logistischen Regression ergab.

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
H-FABP $\geq$ 6ng/ml	36,6	4,3-308	<b>&lt;0,001</b>
Troponin $\geq$ 0,04 ng/ml	3,3	0,4-13,1	0,087
NT-proBNP $\geq$ 1000 pg/ml	2,0	0,5-8,7	0,492
Herzfrequenz $\geq$ 94/min	10,6	1,3-87,2	<b>0,012</b>
RHB in der Echokardiographie	2,8	0,6-12,3	0,178
Synkope	5,1	1,2-20,8	<b>0,025</b>
Maligne Grunderkrankung	2,8	0,6-12,0	0,179
GFR < 60 ml/min	3,2	0,8-12,7	0,097

**Tabelle 8.** Biomarker und klinische Parameter in Hinblick auf ihr Risiko für 30-Tages-Komplikationen.

Wie bereits erwähnt war H-FABP ein aussagekräftiger Prädiktor für auftretende Komplikationen. Ebenfalls mit einer signifikant erhöhten Komplikationswahrscheinlichkeit gingen eine Herzfrequenz  $\geq$  94/min sowie eine stattgehabte Synkope bei Aufnahme einher. Wurde bei Aufnahme eine Tachykardie mit einer Herzfrequenz  $\geq$  94/min diagnostiziert, so war mit einem 10,6-fach höheren Risiko für Komplikationen zu rechnen. Kam es im Vorfeld der stationären Aufnahme zu einer Synkope, so ergab sich ein 5,1-fach erhöhtes Risiko für 30-Tages-Komplikationen. Wurde das Vorliegen einer akuten Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie bei Aufnahme betrachtet, so zeigte sich bei Vorhandensein einer RHB kein signifikant erhöhtes Komplikationsrisiko. Lagen bei Aufnahme erhöhte Werte von Troponin T oder NT-proBNP vor, so zeigte sich ebenfalls kein signifikant erhöhtes Risiko für Komplikationen innerhalb von 30 Tagen. Auch eine Niereninsuffizienz mit einer GFR < 60 ml/min war ohne prädiktiven Wert für 30-Tages-Komplikationen (siehe Tabelle 8).

Abbildung 5 zeigt die gemessenen Spiegel der untersuchten Laborparameter H-FABP, Troponin T und NT-proBNP jeweils in der Patientengruppe in der Komplikationen auftraten als auch in der Patientengruppe mit einem unauffälligen stationären Verlauf.



**Abbildung 5.** Vergleich der gemessenen Laborparameter H-FABP, Troponin T und NT-proBNP in der Patientengruppe mit 30-Tages-Komplikationen (+) und unauffälligem stationären Verlauf (-). Dargestellt ist sowohl das 95%-Konfidenzintervall, als auch die 25.-75. Perzentile.

Höhere H-FABP-Spiegel bei Aufnahme waren mit einer signifikant erhöhten Rate an Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme vergesellschaftet (siehe Abbildung 5). Im Gegensatz hierzu gab es keine signifikanten Unterschiede bei einer Erhöhung von NT-proBNP oder Troponin T. Damit zeigte H-FABP als einziger der untersuchen Laborparameter eine signifikante prädiktive Aussagekraft für das Auftreten von Komplikationen.

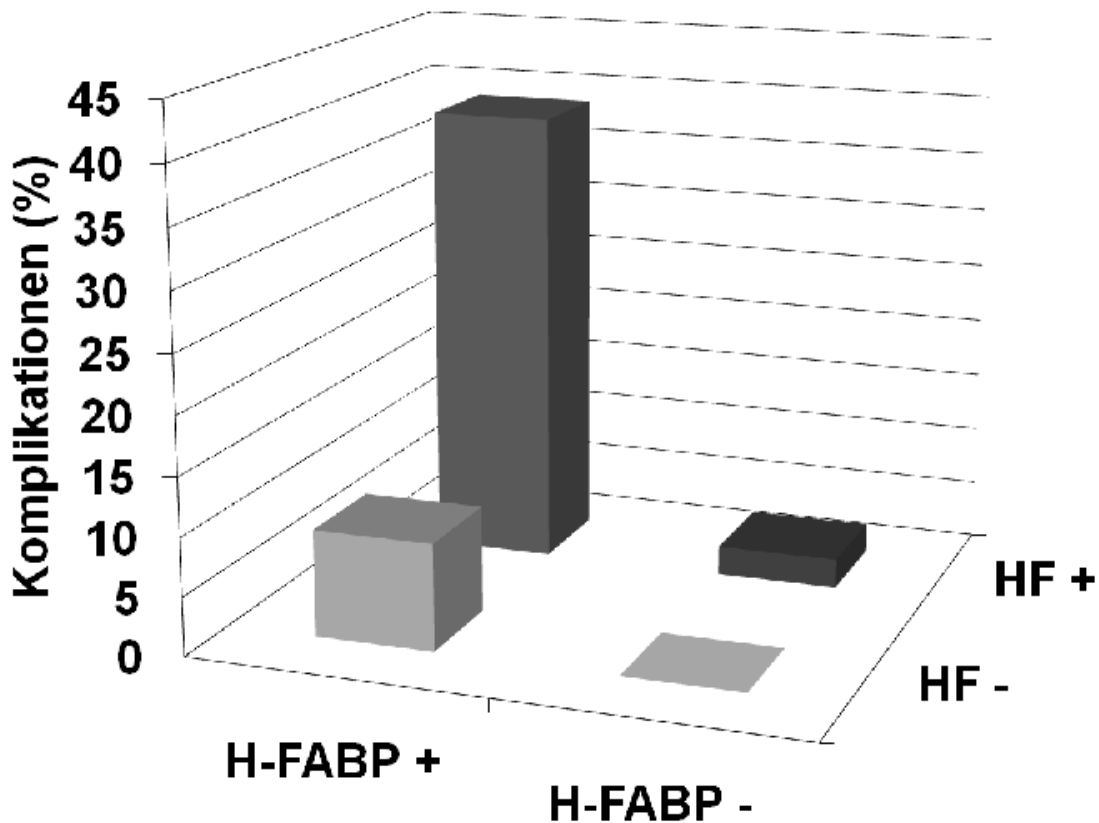
### **3.3.3 Kombination verschiedener Biomarker**

Betrachtete man die untersuchten klinischen und laborchemischen Parameter isoliert im Hinblick auf ihre Vorhersagekraft für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme, so zeigte sich ein erhöhter H-FABP-Spiegel bei Aufnahme als Marker mit der höchsten prädiktiven Aussagekraft (siehe Kapitel 3.3.2). Für Troponin T und NT-proBNP ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Hierauf aufbauend wurde eine weiterführende Betrachtung der Patientengruppe mit erhöhtem H-FABP durchgeführt. Zusätzlich zu einer H-FABP-Erhöhung musste ein weiteres klinisches oder bildgebendes Kriterium vorliegen. Diese jeweilige Subgruppe wurde mit dem restlichen Patientenkollektiv verglichen, in welchem die Kombination der beiden jeweiligen Parameter nicht vorlag.

Fragestellung war hierbei, ob die Kombination verschiedener objektiv messbarer Parameter eine dezidiertere Risikostratifizierung hämodynamisch stabiler Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie ermöglicht, als die alleinige Verwendung von H-FABP.

### **3.3.4 H-FABP in Kombination mit Tachykardie als Prognosemarker**

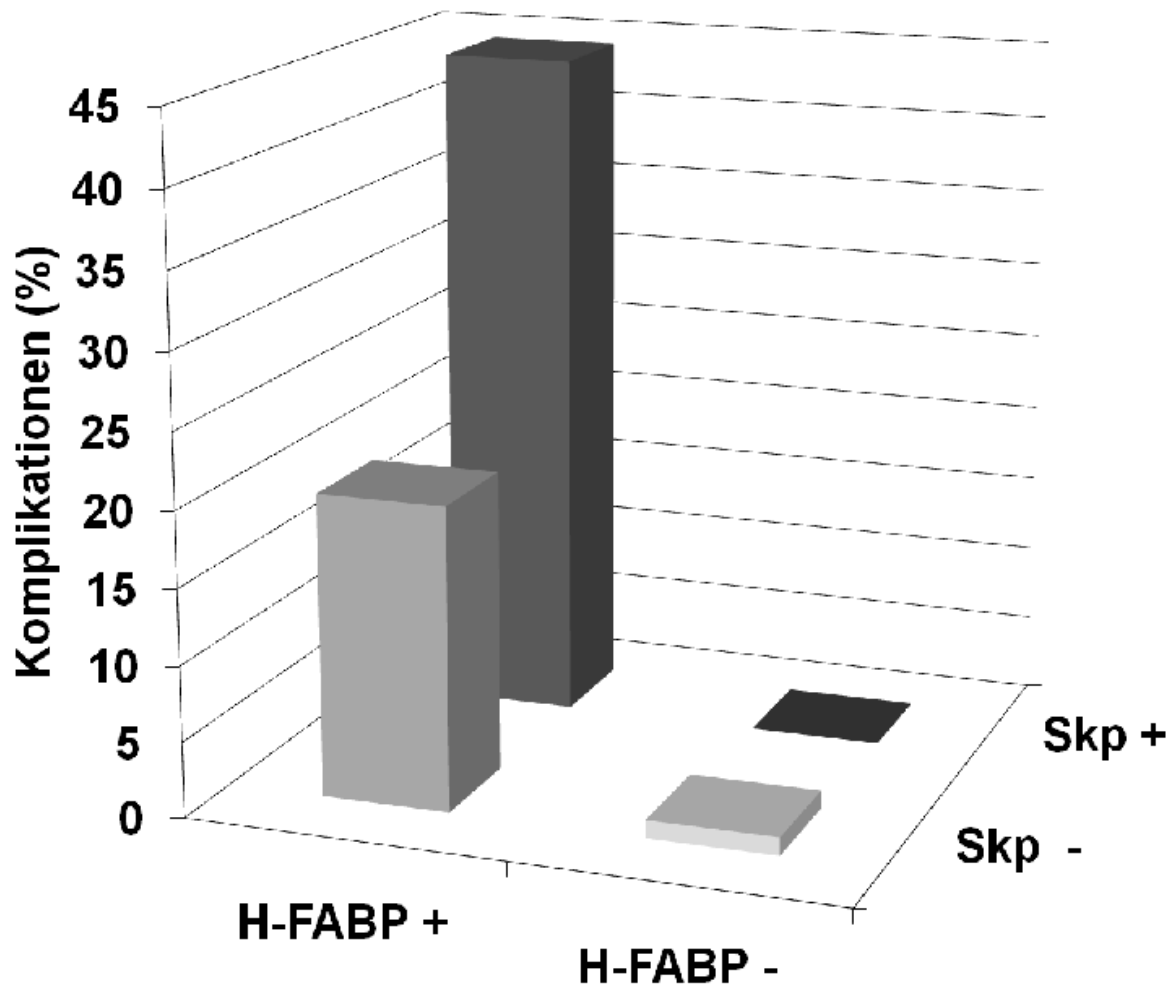
Bei allen untersuchten 126 Patienten wurde der H-FABP-Spiegel bei Aufnahme bestimmt. Bei 125 Patienten wurde eine Herzfrequenz bei Aufnahme dokumentiert. Insgesamt wiesen 25 Patienten neben H-FABP-Werten  $\geq 6$  ng/ml eine Tachykardie mit einer Herzfrequenz  $\geq 94$ /min auf. Hiervon entwickelten 7 Patienten (39%) Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme (siehe Abbildung 6). 18 (61%) Patienten zeigten einen komplikationslosen klinischen Verlauf. 100 der insgesamt untersuchten Patienten zeigten bei Aufnahme keine Kombination aus erhöhtem H-FABP und einer Tachykardie. Hier kam es in 2 (2%) Fällen zu Komplikationen. Damit lag in der Patientengruppe, welche erhöhte H-FABP-Werte und eine Tachykardie aufwies, ein um das 33,4-fache erhöhtes Risiko für Komplikationen vor ( $p < 0,001$ ). Die Sensitivität lag bei 0,78 (95% KI 0,39-0,97), die Spezifität bei 0,91 (95% KI 0,84-0,95).



**Abbildung 6.** Prozentualer Anteil von Patienten mit Komplikationen innerhalb von 30 Tagen gegliedert in Patientengruppen mit normwertigem H-FABP (H-FABP -) oder einem H-FABP-Spiegel  $\geq 6$  ng/ml (H-FABP +) in Kombination mit einer Aufnahme-Herzfrequenz  $< 94$ /min (HF -) bzw.  $\geq 94$ /min (HF +).

### 3.3.5 H-FABP in Kombination mit synkopalen Ereignissen als Prognosemarker

Bei 20 Patienten kam es im Vorfeld der stationären Aufnahme zu synkopalen Ereignissen. Neun Patienten mit einer stattgehabten Synkope wiesen bei Aufnahme zusätzlich erhöhte H-FABP-Spiegel auf. Hiervon entwickelten 4 (44%) im Verlauf Komplikationen. In der Patientengruppe (n=117), welche die Kombination aus Synkope und H-FABP-Erhöhung nicht aufwies, kam es in 5 (4%) der Fälle zu Komplikationen. Das Risiko für Komplikationen war damit um das 17,9-fache erhöht, wenn es zusätzlich zu einem erhöhten H-FABP zu einer Synkope gekommen war ( $p=0,001$ ). Die Sensitivität lag bei 0,44 (95% KI 0,13-0,78), die Spezifität bei 0,96 (95% KI 0,90-0,99).

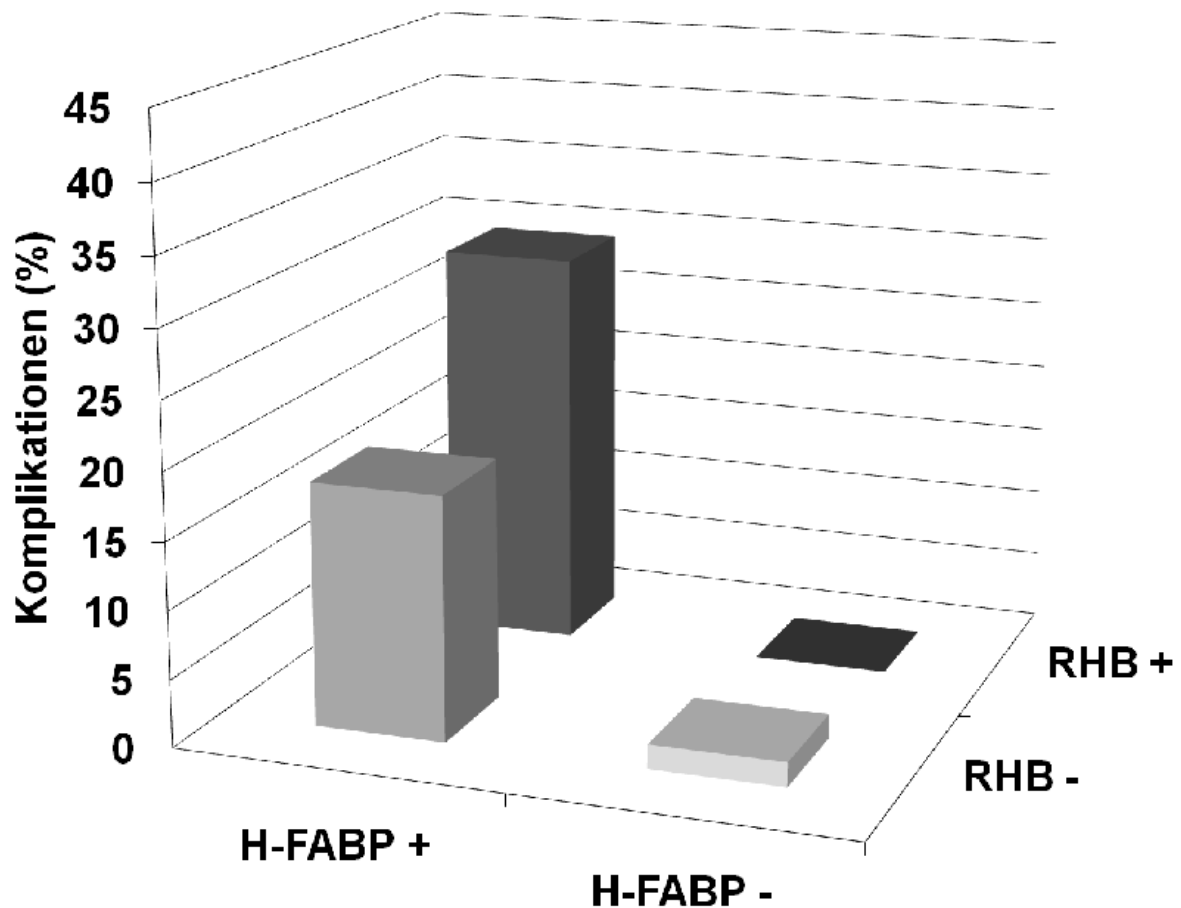


**Abbildung 7.** Komplikationsrate in der Patientengruppe mit einem H-FABP-Spiegel < 6 ng/ml (H-FABP -) bzw.  $\geq$  6 ng/ml (H-FABP +), wenn sich zusätzlich eine Synkope in der Anamnese fand (Skp+) bzw. keine Synkope aufgetreten war (Skp-).

### 3.3.6 H-FABP in Kombination mit einer echokardiografisch gesicherten Rechtsherzbelastung als Prognosemarker

Bei insgesamt 112 Patienten wurde bei Aufnahme eine Echokardiographie zur Sicherung einer akuten Rechtsherzbelastung (siehe Kapitel 2.3.5) durchgeführt. 44 (39%) Patienten wiesen bei Aufnahme eine akute Rechtsherzbelastung auf. Bei 17 Patienten fand sich zusätzlich ein H-FABP-Spiegel  $\geq$  6 ng/ml. In dieser Patientengruppe traten in 5 (29%) Fällen Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme auf. 95 Patienten wiesen keine Kombination aus einer Rechtsherzbelastung und einer H-FABP-Erhöhung auf. Hier kam es bei 3 (3%)

Patienten zu kardiovaskulären Komplikationen (siehe Abbildung 8). Lag eine Rechtsherzbelastung in Kombination mit einem erhöhten H-FABP-Wert vor, so zeigte sich ein um das 12,8-fach erhöhtes Risiko für Komplikationen ( $p=0,002$ ). Die Sensitivität für die Vorhersage von 30-Tages-Komplikationen lag bei 0,63 (95% KI 0,24-0,91), die Spezifität bei 0,88 (95% KI 0,81-0,94).



**Abbildung 8.** Patienten mit Komplikationen innerhalb von 30 Tagen differenziert nach Subpopulationen mit normwertigem H-FABP (H-FABP -) oder erhöhtem H-FABP (H-FABP +) jeweils in Kombination mit einer echokardiographisch gesicherten Rechtsherzbelastung (RHB +) bzw. einer unauffälligen Echokardiographie (RHB -).

### 3.3.7 Multivariable Modelle zur Risikostratifizierung

Betrachtete man die untersuchten Risikomarker in Hinblick auf ihre Vorhersagekraft für das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen, so zeigte sich ein erhöhter H-FABP-Spiegel bei Aufnahme als Biomarker mit der höchsten prädiktiven Aussagekraft (siehe Kapitel 3.3.2). Für die ebenfalls untersuchten Laborparameter Troponin T und NT-proBNP zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

Bei insgesamt 126 untersuchten Patienten kam es innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme in 9 Fällen zu Komplikationen. Aufgrund dieser geringen Ereignisrate wurden die Parameter für die multivariable Analyse verwendet, die in der isolierten Betrachtung signifikante Ergebnisse aufwiesen. Hierbei wurden die signifikanten Parameter zunächst jeweils gegeneinander verglichen. Hieran anschließend erfolgte ein Vergleich der 3 signifikanten Parameter H-FABP-Erhöhung, Tachykardie und stattgehabter Synkope in einem gemeinsamen Modell. Die hieraus resultierenden Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Parameter	OR (95% KI)	p-Wert
H-FABP $\geq$ 6 ng/ml	30,5 (3,5-264,4)	<b>0,002</b>
HF $\geq$ 94/min	7,9 (0,9-71,6)	0,066
H-FABP $\geq$ 6 ng/ml	30,7 (3,6-264,4)	<b>0,002</b>
Synkope	2,6 (0,5-13,1)	0,232
HF $\geq$ 94/min	10,1 (1,2-85,1)	<b>0,033</b>
Synkope	4,7 (1,1-20,6)	0,042
H-FABP $\geq$ 6 ng/ml	25,9 (2,9-229,2)	<b>0,003</b>
HF $\geq$ 94/min	7,9 (0,9-73,9)	0,068
Synkope	2,7 (0,5-14,6)	0,259

**Tabelle 9.** Ergebnisse der multivariablen Analyse.



Bei der multivariablen Analyse der Parameter H-FABP, Tachykardie und Synkope zeigte sich H-FABP als ein unabhängiger signifikanter Risikomarker für das Auftreten von 30-Tages-Komplikationen. Lagen erhöhte H-FABP-Spiegel bei Aufnahme vor, so bestand ein 25,9-fach erhöhtes Komplikationsrisiko. H-FABP war dabei der einzige signifikante Prädiktor; sowohl in den Modellen mit 2 Parametern (H-FAPB kombiniert mit Herzfrequenz und H-FABP kombiniert mit einer Synkope) als auch im Modell mit den 3 oben genannten Prädiktoren.

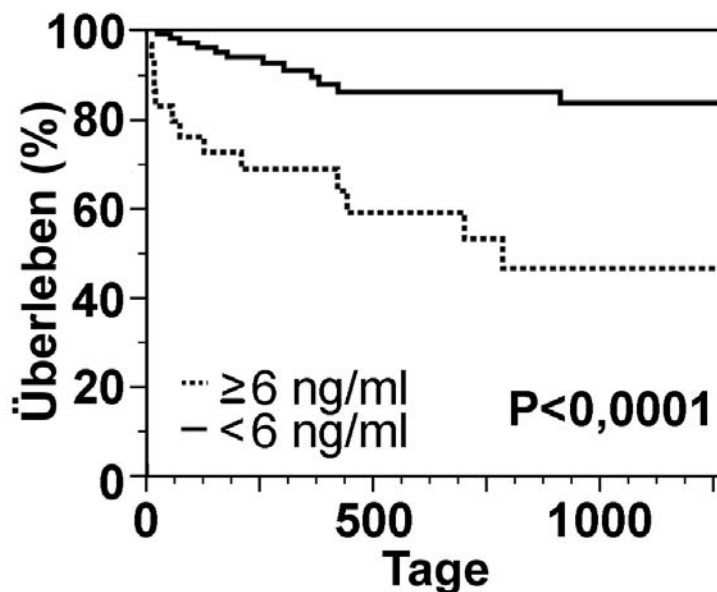
## **3.4 Risikomarker als Prädiktoren für das Langzeitüberleben**

### **3.4.1 Ergebnisse des Langzeitüberlebens**

Die 126 untersuchten Patienten wurden wie in Kapitel 2.1.2 beschriebenen mittels regelmäßiger Follow-ups weiterbetreut. Die mediane Weiterbetreuungszeit der Studienteilnehmer betrug hierbei 499 Tage (IQR 204-1166 Tage). Innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben 26 Patienten (21% des beobachteten Kollektivs). Die einzelnen Biomarker wurden mittels Fisher's Exact-Test, Cox-Regression und Kaplan-Meier-Analyse untersucht (siehe Kapitel 2.4). Im Nachfolgenden nun eine Betrachtung des Patientenkollektives in Hinblick auf einen Nutzen der untersuchten Biomarker als Prädiktoren für ein verkürztes Langzeitüberleben nach einer Lungenarterienembolie.

### **3.4.2 H-FABP als Prognosemarker für das Langzeitüberleben**

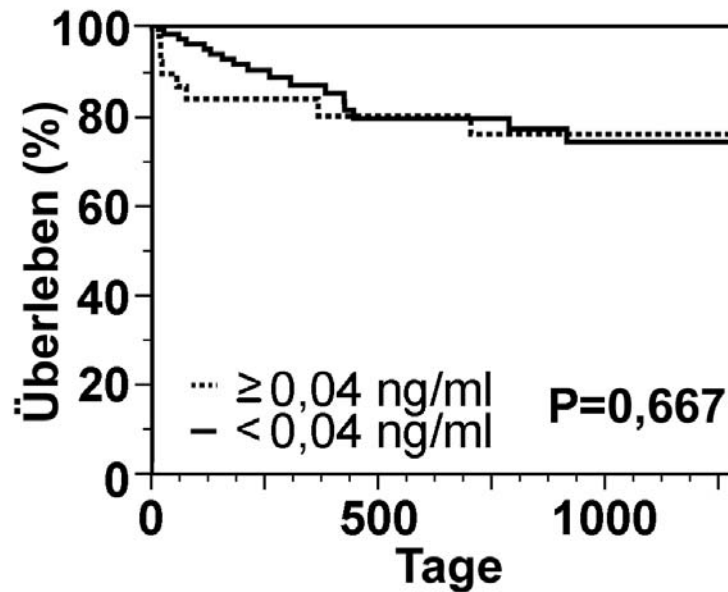
Als cut-off-Wert wurde eine H-FABP Konzentration  $\geq 6$  ng/ml, so wie in der Betrachtung der 30-Tages-Komplikationen definiert. Insgesamt wiesen 29 Patienten bei Aufnahme erhöhte H-FABP-Werte auf. Von diesen verstarben 13 (45%) im Beobachtungszeitraum. Im Kollektiv der Patienten mit normwertigen H-FABP bei Aufnahme verstarben 13 (13%) Patienten während des Beobachtungszeitraumes. Hieraus resultiert ein um das 4,5-fache signifikant verkürztes Langzeitüberleben in der Patientengruppe welche bei ihrer stationären Aufnahme erhöhte Spiegel von H-FABP zeigte ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 9.** Kaplan-Meier-Kurve für das Langzeitüberleben nach Lungenarterienembolie. Dargestellt sind die Subpopulationen mit einem normwertigen (durchgezogene Linie) und einem erhöhten H-FABP-Spiegel (gestrichelte Linie) bei Aufnahme.

### 3.4.3 Troponin T als Prognosemarker für Langzeitüberleben

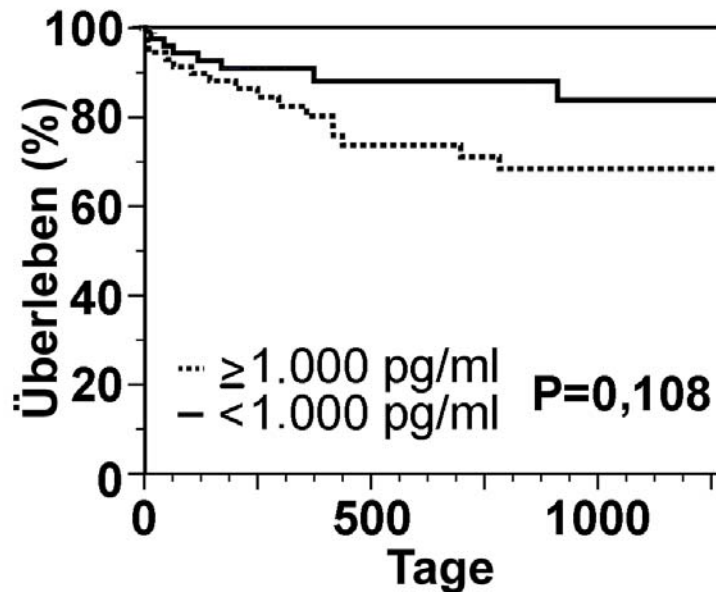
Für die Betrachtung von Troponin T als Prädiktor für das Langzeitüberleben wurde der gleiche cut-off-Wert verwendet, wie in der Untersuchung der 30-Tages-Komplikationen. Insgesamt zeigten 36 Patienten bei Aufnahme Troponin-T-Spiegel  $\geq 0,04$  ng/ml. Aus dieser Gruppe verstarben 9 Patienten (25%) im Beobachtungszeitraum. In der Patientengruppe mit Troponin-T-Werten  $< 0,04$  ng/ml bei Aufnahme verstarben 16 Patienten (19%). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen einer Troponin T-Erhöhung und einem verkürzten Langzeitüberleben.



**Abbildung 10.** Kaplan-Meier-Kurve für den Prognosemarker Troponin T. Verglichen wurden Patienten mit normwertigem Troponin (durchgezogene Linie) und erhöhtem Troponin (gestrichelte Linie) bei Aufnahme. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

#### 3.4.4 NT-proBNP als Prognosemarker für das Langzeitüberleben

Es wurde der gleiche cut-off-Wert wie in der Untersuchung der 30-Tages-Komplikationen gewählt. 64 Patienten wiesen bei Aufnahme NT-proBNP-Spiegel  $\geq 1000$  pg/ml auf. Hiervon verstarben bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes 18%. Lagen bei Aufnahme NT-proBNP-Spiegel  $< 1000$  pg/ml vor, so verstarben 13% der Patienten. Es ergab sich kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den beiden Gruppen.



**Abbildung 11.** Langzeitüberleben nach Lungenarterienembolie in den Patientengruppen mit erhöhten (gestrichelte Linie) und normwertigen (durchgezogene Linie) NT-proBNP-Werten bei Aufnahme. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

### 3.4.5 Vergleich der untersuchten Parameter als Prognosemarker für ein verkürztes Langzeitüberleben

Bei der Betrachtung der 3 untersuchten Biomarker zeigte sich ein verkürztes Langzeitüberleben bei erhöhten H-FABP-Werten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Wie oben beschrieben ergaben sich für erhöhte Spiegel von Troponin T und NT-proBNP keine signifikanten Überlebensunterschiede.

Es folgt eine tabellarische Darstellung der bereits erwähnten Laborparameter in Hinblick auf ihren Einfluss auf ein verkürztes Langzeitüberleben nach Lungenarterienembolie. Zusätzlich wurden diesbezüglich die Parameter der Aufnahme-Herzfrequenz, Synkope und einer echokardiographisch gesicherter Rechtsherzbelastung hin betrachtet. Außerdem wurden verschiedene Komorbiditäten im Hinblick auf ihren Nutzen als Prognosemarker untersucht (siehe Tabelle10).

<b>Parameter</b>	<b>HR</b>	<b>KI (95%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Laborparameter</b>			
H-FABP $\geq$ 6 ng/ml	<b>4,5</b>	<b>2,03-9,77</b>	<b>&lt;0,001</b>
NT-proBNP $\geq$ 1000 pg/ml	2,1	0,89-4,75	0,089
Troponin $\geq$ 0,04 ng/ml	1,3	9,57-2,87	0,554
<b>Klinische Parameter</b>			
HF $\geq$ 94/min	<b>2,9</b>	<b>1,23-6,58</b>	<b>0,014</b>
akute RHB	1,2	0,49-3,15	0,645
Synkope	2,2	0,91-5,13	0,083
<b>Komorbiditäten</b>			
Lebensalter	2,6	0,66-13,16	0,156
Tumorerkrankung	<b>5,6</b>	<b>2,58-12,21</b>	<b>&lt;0,001</b>
GFR < 60 ml/min	1,9	0,85-4,25	0,116

**Tabelle 10.** Untersuchte Laborwerte, klinische Parameter und Komorbiditäten in Hinblick auf ihren Nutzen als Prognosemarker für ein verkürztes Langzeitüberleben.

Wie bereits oben beschrieben ergaben sich bei den untersuchten Laborparametern ausschließlich für H-FABP signifikante Ergebnisse im Hinblick auf ein verkürztes Langzeitüberleben. Troponin T und NT-proBNP waren keine signifikanten Prädiktoren für das Langzeitüberleben. Lag bei Aufnahme eine Tachykardie vor, so war in dieser Patientengruppe ebenfalls ein signifikant verkürztes Langzeitüberleben zu beobachten. Eine echokardiographisch gesicherte Rechtsherzbelastung oder eine stattgehabte Synkope waren nicht mit einer verkürzten Lebensdauer assoziiert. Es zeigte sich eine signifikant verringerte Lebenserwartung bei bestehender maligner Grunderkrankung. Keinen signifikanten Einfluss auf die Langzeitprognose hingegen hatte eine bestehende Niereninsuffizienz oder ein erhöhtes Lebensalter.

## 4. Diskussion

### 4.1 Biomarker in der Risikostratifizierung der akuten Lungenarterienembolie

Die akute Lungenarterienembolie stellt eine häufige Erkrankung dar, welche mit einer hohen Letalität einhergeht (Goldhaber et al. 1999). Die aktuellen Leitlinien unterscheiden hierbei auf der Grundlage der hämodynamischen Situation zwischen Hochrisiko-Patienten und Nicht-Hochrisiko-Patienten. In der Gruppe der Nicht-Hochrisiko-Patienten erfolgt anhand einer bestehenden Rechtsherzbelastung oder aufgrund einer Myokardschädigung eine Unterscheidung von Patienten mit intermediärem und mit niedrigem Risiko (Torbicki et al. 2008). Das Mortalitätsrisiko für kreislaufinstabile Patienten der Hochrisiko-Gruppe wird in der Literatur mit über 50% angegeben (Kucher et al. 2006). Die Therapie der Wahl stellt, bei Fehlen von Kontraindikationen, die Thrombolyse dar. Als Alternative zur Thrombolyse können eine operative Thrombektomie oder kathetergestützte Verfahren erwogen werden (Meneveau et al. 2006). Die Zuweisung eines Patienten zur Gruppe der Hochrisiko-Patienten orientiert sich ausschließlich an den vorliegenden instabilen Kreislaufverhältnissen und ist in der klinischen Praxis dadurch leicht durchführbar.

Schwieriger ist die Risikostratifizierung der Nicht-Hochrisiko-Patienten, welche bei Aufnahme kreislaufstabil sind. Die Leitlinien geben hierbei das Mortalitätsrisiko in der intermediären Risikogruppe mit 3-15% an. Das Mortalitätsrisiko in der Patientengruppe mit niedrigem Risiko wird mit unter 1% angegeben (Grifoni et al. 2000). In der vorliegenden Untersuchung betrug die Komplikationsrate unter den bei Aufnahme hämodynamisch stabilen Patienten 7% und liegt damit im Rahmen des in den aktuellen Leitlinien beschriebenen Risikos (Torbicki et al. 2008). In vergleichbaren Studien sind darüber hinaus vergleichbare Mortalitätsraten beschrieben (Kucher et al. 2005, Becattini et al. 2007, Klok et al. 2008).

Die derzeitige leitliniengerechte Stratifizierung beruht primär auf dem Vorliegen einer Biomarkererhöhung oder dem Vorhandensein einer akuten Rechtsherzbelastung, welche durch die Echokardiographie oder das CT diagnostiziert wird (Torbicki et al. 2008). Die echokardiographische Untersuchung unterliegt hierbei allerdings in der Praxis Einschränkungen. Je nach Studie weisen bis zu 40% der Patienten mit einer Lungenarterienembolie einen positiven Befund auf (Kucher et al. 2005, Grifoni et al. 2000). Auch in der vorliegenden Studie fand sich bei 39% der Patienten eine akute Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie. Die positive prädiktive Aussagekraft

ist niedrig und der Nutzen als ein unabhängiger Marker für eine erhöhte Mortalität und damit einer Indikation für eine etwaige Therapieeskalation ist bislang nicht belegt (Konstantinides et al. 2002a). Die Echokardiographie ist untersucherabhängig und gerade in kleineren Krankenhäusern nicht kontinuierlich verfügbar. Eine Echokardiographie ist außerdem unter Umständen nur eingeschränkt durchführbar; beispielsweise bei sehr adipösen oder unkooperativen Patienten.

In den aktuell gültigen Leitlinien von 2008 werden kardiale Troponine als Laborparameter in der Risikostratifizierung verwendet. Troponine werden bei einer Myokardischämie im Rahmen einer Lungenarterienembolie (siehe Kapitel 1.2.3) ins Blut freigesetzt und sind damit laborchemisch nachweisbar. Troponin ist ein etablierter sensitiver Marker in der Ischämiediagnostik und damit unentbehrlich in der Diagnostik des akuten Koronarsyndromes (Bassand et al. 2007). Die Bestimmung von Troponin ist in jedem Akutkrankenhaus möglich und, im Gegensatz zu Echokardiographie, jederzeit reproduzierbar und unabhängig vom Untersucher durchführbar. Liegt bei einem Patienten mit einer Lungenarterienembolie ein erhöhtes Troponin vor, so besteht ein intermediäres Komplikationsrisiko (Becattini et al. 2007, Konstantinides et al. 2002b).

Ein Nachteil bei der Troponin-basierten Risikostratifizierung ist ebenso wie in der Diagnostik des Myokardinfarktes die Tatsache, dass die Serum-Troponin-Werte bis zu 6-12 Stunden nach Ereignis unauffällig sein können, obwohl eine Myokardischämie besteht (Muller-Bardorff et al. 2002). Darüber hinaus besitzt Troponin eine geringe positive prädiktive Aussagekraft für das Auftreten von Komplikationen (Jiménez et al. 2009).

Natriuretische Peptide erfüllen anhand der aktuell gültigen Leitlinien eine Markerfunktion für eine rechtsventrikuläre Dysfunktion. Sie zeigten in vergangenen Studien eine hohe negative prädiktive Aussagekraft für auftretende Komplikationen (Coutance et al. 2008). NT-proBNP besitzt hingegen lediglich eine eingeschränkte positive prädiktive Vorhersagekraft. Grund hierfür sind chronisch erhöhte NT-proBNP-Spiegel bei bestehenden Komorbiditäten wie Linksherzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, COPD oder ein erhöhtes Lebensalter (de Lemos et al. 2003). Ein weiterer Nachteil liegt darin, dass bislang kein einheitlich etablierter cut-off-Wert für eine Erhöhung des NT-proBNP-Spiegels Verwendung findet (Klok et al. 2008).

Für alle derzeit etablierten Biomarker und auch für die Echokardiographie gilt jedoch, dass diese Parameter zwar ein höheres Komplikationsrisiko vorhersagen können,



jedoch eine Therapieeskalation bei hämodynamisch stabilen Patienten derzeit nicht gerechtfertigt ist. Aufgrund der aufgeführten Nachteile der beiden etablierten Biomarker sind neue Marker zur Risikostratifizierung notwendig.

Mit H-FABP steht ein Ischämie marker zur Verfügung, der eine schnelle Kinetik (Nachweis nach 20 min) besitzt (Colli et al. 2007). In der Diagnostik des akuten Koronarsyndromes erwies sich H-FABP als sensitiver Marker für eine Myokardischämie und als Prognosemarker für eine erhöhte Mortalität (O'Donoghue et al. 2006). In Untersuchungen bezüglich des Nutzens als Risikomarker bei einer Lungenarterienembolie zeigte sich H-FABP gegenüber Troponin T und NT-proBNP als überlegener Prognosemarker (Puls et al. 2007, Kaczyńska et al. 2006). Im Rahmen der genannten Studie wurden allerdings auch initial hämodynamisch instabile Patienten eingeschlossen, welche per se mit einem hohen Komplikationsrisiko belastet sind und keine Biomarkerbestimmung für die Risikostratifizierung benötigen.

In der hier vorliegenden Studie wurde deshalb die prognostische Aussagekraft von H-FABP bei hämodynamisch stabilen Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie untersucht und diese mit den anderen Biomarkern Troponin T und NT-proBNP verglichen.

#### **4.2 H-FABP besitzt eine hohe prognostische Aussagekraft bei hämodynamisch stabilen Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie**

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 126 Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie untersucht. Alle Patienten erfüllten das Kriterium der hämodynamischen Stabilität bei Aufnahme, die Patienten gehörten daher der Nicht-Hochrisiko-Gruppe an. In 9 Fällen kam es zu kardiovaskulären Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme. 29 Patienten wiesen bei Aufnahme einen H-FABP-Spiegel  $\geq 6$  ng/ml auf. Acht dieser Patienten entwickelten Komplikationen. Damit zeigten die Patienten mit einem erhöhten H-FABP-Wert ein um das 36,6-fache gesteigertes Komplikationsrisiko gegenüber Patienten mit normwertigem H-FABP. H-FABP besaß darüber hinaus mit 0,89 eine hohe Sensitivität für auftretende Komplikationen. Die ebenfalls untersuchten Laborparameter Troponin T und NT-proBNP zeigten in der vorliegenden Studie kein signifikant erhöhtes

Komplikationsrisiko an. Eine bestehende Rechtsherzbelastung war ebenfalls kein signifikanter Prädiktor. Frühere Untersuchungen kamen zum Teil zu abweichenden Ergebnissen bezüglich der prognostischen Wertigkeit einer durchgeführten Echokardiographie. So zeigte eine durchgeführte Metaanalyse eine 2,5-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen, wenn bei Aufnahme eine Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie zu diagnostizieren war (Sanchez et al. 2008). Eine Ursache für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten unter anderem die bereits angesprochene untersuchungsabhängige Diversität und die geringe Anzahl an Ereignissen im Rahmen der vorliegenden durchgeführten Studie sein.

H-FABP besaß eine hohe negative prädiktive Aussagekraft. Lagen keine erhöhten H-FABP-Spiegel bei Aufnahme vor, so zeigte sich in über 99% der Fälle ein unkomplizierter stationärer Verlauf. Ebenso zeigte sich, dass eine erneute H-FABP-Bestimmung im stationären Aufenthalt nicht notwendig war, da es im Verlauf in der Patientengruppe mit einem initialen H-FABP-Wert  $< 6$  ng/ml zu keinem weiteren H-FABP-Anstieg kam. Hier liegt in der klinischen Praxis ein deutlicher Vorteil gegenüber den Troponinen, welche eine im Vergleich zu H-FABP verzögerte Kinetik aufweisen. Es können im stationären Verlauf erneute Troponin-Bestimmungen notwendig werden (Konstantinides et al. 2002b). Wiederholte H-FABP-Messungen waren in der durchgeführten Untersuchung dagegen im Verlauf nicht notwendig.

Weitere signifikante Prognosemarker stellten in der vorliegenden Studie eine Tachykardie bei Aufnahme und eine stattgehabte Synkope dar. Lag bei Aufnahme eine Tachykardie mit einer Herzfrequenz  $\geq 94$ /min vor, so bestand ein 10,1-fach erhöhtes Risiko für Komplikationen. Lag eine Herzfrequenz von  $< 94$ /min bei Aufnahme vor, so lag die Komplikationsrate bei 1%. Kam es im Vorfeld des stationären Aufenthaltes zu einer Synkope, so bestand ein um das 5,1-fache erhöhtes Komplikationsrisiko. Hierauf aufbauend wurden die 3 signifikanten Risikoparameter H-FABP, Tachykardie und Synkope einer multivariablen Analyse unterzogen. Hierbei zeigte die Kombination aus erhöhtem H-FABP und bestehender Tachykardie die beste Eignung zur Identifikation von Patienten mit auftretenden kardiovaskulären Komplikationen im stationären Verlauf. In Anbetracht der Verfügbarkeit eines Bedside-Tests für H-FABP sowie des einfach zu bestimmenden Vitalparameters der Herzfrequenz bietet sich hierbei eine kostengünstige und untersucherunabhängige Möglichkeit zur Identifikation von Patienten mit einem

erhöhten Komplikationsrisiko. Allerdings sind die Ergebnisse der multivariablen Analyse bei der insgesamt geringen Anzahl von Ereignissen im Studienverlauf nur eingeschränkt zu verwerten.

#### **4.3 H-FABP ist ein Prädiktor für ein verkürztes Langzeitüberleben nach einer Lungenarterienembolie**

Neben der Eignung von H-FABP als Risikomarker für 30-Tages-Komplikationen wurde ebenfalls untersucht, ob H-FABP und die anderen untersuchten Biomarker als Risikomarker für ein verkürztes Langzeitüberleben geeignet waren. Bislang lagen keine Untersuchungen vor, welche sich mit dem Stellenwert von H-FABP als Prognosemarker für das Langzeitüberleben nach einer Lungenarterienembolie beschäftigten. Insgesamt gibt es wenige Studien, die die Rolle von Biomarkern für die Langzeitprognose untersuchen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich für einen bei der Aufnahme erhöhten H-FABP-Wert, eine initiale Tachykardie sowie eine bestehende Tumorerkrankung eine signifikant verringerte Überlebenszeit. Das Ergebnis einer Tumor-assoziierten verkürzten Lebenserwartung erscheint hierbei nicht überraschend. Im Gegensatz dazu korrelierte eine akute Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie, eine Synkope in der Anamnese oder auch eine erhöhte Serumkonzentration von Troponin T oder NTpro-BNP bei Aufnahme nicht signifikant mit der Langzeitüberlebensrate. Die Ursache für die Korrelation zwischen erhöhtem H-FABP bei Aufnahme und einem verkürzten Langzeitüberleben ist bislang unklar. Möglicherweise besitzt H-FABP eine Funktion als „globaler“ Risikomarker für eine verkürzte Langzeitprognose. Diese These wird in der Literatur für andere Biomarker diskutiert (Lankeit et al. 2008a). Es gibt außerdem wenige Publikationen über eine H-FABP Expression bei malignen Erkrankungen, z.B. dem Magenkarzinom, in denen die H-FABP-Expression mit einer Tumorprogression und verkürzten Überleben assoziiert war (Hashimoto et al. 2004). Es ist allerdings unklar, ob dies auch für andere Tumorarten zutrifft und ob dieser Aspekt in der vorliegenden Population eine Rolle gespielt hat. Viel wahrscheinlicher liegt der verkürzten Überlebensdauer die häufigere Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie zugrunde. Eine schlechtere Prognose bei erhöhtem H-FABP im Rahmen einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie wurde ebenfalls beschrieben (Lankeit et al. 2008b).

In der vorliegenden Untersuchung wurde nicht zwischen der letztendlichen Todesursache unterschieden, so dass nicht differenziert werden kann, ob die Todesfälle am ehesten im Rahmen einer malignen Grunderkrankung auftraten, welche bei 17% des Kollektives vorlag oder die Spätfolge der Lungenarterienembolie waren. Bei 14 Patienten war es nicht möglich vollständige Follow-up-Daten zu erheben. Hierdurch wurde die Anzahl der untersuchten Patienten verringert und eine valide Aussage aufgrund der Kollektivgröße insgesamt eingeschränkt.

Die vorliegenden Ergebnisse erscheinen trotz dieser Einschränkungen vielversprechend. Es erscheint sinnvoll, in einer weitergehenden Studie mit einem größeren Patientenkollektiv den Nutzen von H-FABP als Prädiktor für ein verkürztes Langzeitüberleben zu untersuchen. Hiermit könnte beispielsweise die Nachbetreuung von Patienten nach einer primär überlebten Lungenarterienembolie optimiert werden.

#### **4.4 Konsequenzen der erhobenen Ergebnisse für die Therapieplanung in der klinischen Praxis**

Die aktuellen Leitlinien und die klinische Praxis orientieren sich derzeit bei der Therapiewahl in erster Linie am hämodynamischen Zustand des Patienten. Bei hämodynamischer Instabilität ist zusätzlich zu einer Antikoagulation die Thrombolyse die Therapie der Wahl. Hämodynamisch stabile Patienten werden zunächst antikoaguliert und einer stationären Beobachtung zugeführt (Torbicki et al. 2008). Aufgrund der potentiell schwerwiegenden Komplikationen einer Thrombolyse-Therapie erfolgt diese daher erst bei Vorhandensein eines kritischen klinischen Zustandes. Eine optimale Risikostratifizierung muss daher also die Bedingungen der validen Vorhersage einer eintretenden Komplikation erfüllen, um das Risiko einer präventiven Therapieeskalation zu rechtfertigen. Der Nutzen für den Patienten muss hierbei darin liegen, dass das Risiko einer schweren Thrombolyse-Komplikation, welches mit 1,8% angegeben wird (Konstantinides 2008), deutlich unterhalb des Risikos für eine eventuell eintretende schwerwiegende lungenarterienemboliebedingte Komplikation liegt.

Betrachtet man die obigen Ergebnisse der vorliegenden Studie in Hinblick auf ihre prädiktive Aussagekraft für auftretende Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme, so erwies sich H-FABP als ein valider Prognosemarker. Eine Risikostratifizierung normotensiver Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie auf der Basis einer H-FABP Bestimmung und klinischer Parameter könnte hierbei wie folgt aussehen:

Bei Vorliegen einer klinischen Verdachtsdiagnose erfolgt zunächst die Durchführung eines bildgebenden Verfahrens zur Sicherung einer Lungenarterienembolie. Nach Sicherung der Diagnose wird, wie in den aktuellen Leitlinien beschrieben, eine Stratifizierung anhand der hämodynamischen Situation des Patienten durchgeführt (Torbicki et al. 2008).

Befindet sich der Patient im Schock, erfolgt bei Fehlen von Kontraindikationen eine Thrombolyse-Therapie. Liegen hingegen stabile Kreislaufverhältnisse vor, so erfolgt eine laborchemische Bestimmung von H-FABP bzw. die Durchführung eines zeitsparenden bedside-Tests.

Finden sich normwertige H-FABP-Werte, so liegt nach den Ergebnissen dieser Studie ein Komplikationsrisiko von lediglich 1% vor. Es erfolgt eine Aufnahme des

Patienten auf eine periphere Station zur Antikoagulation. Eine etwaige primäre ambulante Weiterbetreuung ist ggf. im Einzelfall zu diskutieren.

Ergibt die durchgeführte laborchemische Bestimmung bzw. der durchgeführte Bedside-Test hingegen einen H-FABP-Spiegel von  $\geq 6$  ng/ml, so besteht nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung ein um das 36,6-fache erhöhtes Komplikationsrisiko. Hier empfiehlt sich generell die Aufnahme des Patienten auf eine Station mit der Möglichkeit des permanenten Monitorings um etwaige im Verlauf auftretende Komplikationen frühzeitig erkennen zu können.

Liegt zusätzlich zu einem erhöhten H-FABP-Wert eine Tachykardie mit einer Herzfrequenz  $\geq 94$ /min vor, so erfolgt ebenfalls eine stationäre Aufnahme auf eine Überwachungsstation. Die vorliegende Studie zeigte für die Kombination aus H-FABP-Erhöhung und Tachykardie die höchste prädiktive Vorhersagekraft für tatsächlich eintretende Komplikationen. Daher könnte eine Thrombolyse trotz bestehender hämodynamischer Stabilität erwogen werden, um etwaigen Komplikationen und einer damit verbundenen schlechten Prognose vorzubeugen.

Diese Hypothese wäre zunächst in einer prospektiven Studie zu untersuchen. Der Nutzen einer Thrombolyse-Therapie bei Patienten, welche initial mit hämodynamischer Instabilität aufgenommen werden, ist durch diverse Publikationen belegt worden (Kasper et al. 1997) und daher fester Bestandteil der aktuellen Leitlinien (Torbicki et al. 2008). Die oben beschriebene Therapieempfehlung setzt also voraus, dass auch hämodynamisch stabile Patienten mit einem intermediären Risiko auch tatsächlich von einer „präventiven“ thrombolytischen Therapie profitieren. Diese Fragestellung wird derzeit in der PEITHO-Studie, der größten multizentrischen Lungenarterienemboliestudie untersucht (siehe Kapitel 1.1.4). Gegenstand der Untersuchung ist hierbei, ob Patienten der intermediären Risikogruppe von einer Thrombolyse profitieren. Diese Ergebnisse bleiben abzuwarten. Für den Fall, dass der Nutzen einer Thrombolyse das Risiko überwiegt, erscheint es sinnvoll, das obige Therapieschema auf seine Praktikabilität hin zu überprüfen.

Der Vorteil einer auf H-FABP basierten Risikostratifizierung im Vergleich zu beispielsweise einer auf echokardiographischen Befunden basierten Risikoanalyse läge unter anderem in der Möglichkeit einer Standardisierung und Unabhängigkeit vom Untersucher. Hierdurch wird ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit gewährleistet. Eine laborchemische Bestimmung von H-FABP ist außerdem sehr viel einfacher und schneller durchzuführen als eine

Echokardiographie. H-FABP erwies sich in der vorliegenden Untersuchung als valider Marker für das Auftreten von Komplikationen.

Einschränkend muss jedoch die geringe Anzahl an Ereignissen gewertet werden, was unter anderem seine Ursache darin hat, dass hämodynamisch instabile Patienten (als Hochrisiko-Patienten) prinzipiell ausgeschlossen wurden. In der Literatur gibt es sehr wenige Studien, die den Nutzen von Prognoseparametern direkt in der Nicht-Hochrisiko-Gruppe untersucht haben. Damit liefert diese Studie einen wichtigen Beitrag zu Identifizierung der Patienten mit einem intermediären bzw. niedrigen Risiko.

In der durchgeführten Studie zeigte sich H-FABP als ein valider Prognosemarker für 30-Tages-Komplikationen sowie ein verkürztes Langzeitüberleben.

Die Kombination einer H-FABP-Erhöhung mit dem klinischen Marker Tachykardie bietet eine kostengünstige und in der klinischen Praxis leicht durchzuführende Möglichkeit zur Identifizierung von Risikopatienten, welche von einer etwaigen frühzeitigen Therapieeskalation profitieren könnten.

Eine weitergehende klinische Überprüfung der vorliegenden Ergebnisse im Sinne einer Managementstudie erscheint sinnvoll. Hierdurch könnte eine deutliche Therapie-Verbesserung normotensiver Patienten mit einer Lungenarterienembolie erreicht werden.

## 5. Zusammenfassung

Die akute Lungenarterienembolie stellt eine häufige Erkrankung dar, welche mit einer hohen Letalität einhergeht. Die Risikostratifizierung und Therapieplanung beruht derzeit primär auf klinischen Parametern, Biomarkerbestimmungen und den Ergebnissen der Echokardiographie. Frühere Untersuchungen zeigten einen möglichen Nutzen von Heart-type Fatty-Acid Binding Protein (H-FABP) als Prognosemarker. Hierbei wurden allerdings unselektierte Patientenkollektive verwendet. Der Nutzen von H-FABP in der Risikostratifizierung normotensiver Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie ist bislang nicht untersucht. H-FABP ist ein Enzym des Myokards, welches eine tragende Bedeutung im Fettstoffwechsel der Myozyten spielt. Es wird bei einer Schädigung des Herzmuskels ins Blutplasma freigesetzt und ist dort innerhalb kurzer Zeit als Marker einer Myokardischämie nachweisbar.

Insgesamt wurde in dieser Studie die prognostische Aussagekraft von H-FABP bei 126 normotensiven Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie im Hinblick auf 30-Tages-Komplikationen sowie ihr Langzeitüberleben untersucht. Innerhalb von 30 Tagen kam es bei 9 (7%) Patienten zu Komplikationen. In dieser Subpopulation zeigten sich signifikant ( $p < 0,001$ ) erhöhte H-FABP-Spiegel (median 11,2 ng/ml; IQR 8,0-36,8) im Vergleich zu der Patientengruppe, in der keine Komplikationen auftraten (median 3,4 ng/ml; IQR 82,1-4,9). 29 Patienten zeigten bei Aufnahme einen H-FABP-Wert oberhalb des mittels ROC-Analyse ermittelten cut-offs von 6 ng/ml. Hiervon entwickelten 8 (28%) Patienten Komplikationen. Von 97 Patienten mit einem normwertigen H-FABP-Wert kam es in einem Fall zu Komplikationen (negativer prädiktiver Wert 0,99;  $p < 0,001$ ). Damit lag bei einem erhöhten H-FABP-Spiegel ein 36,6-fach erhöhtes Komplikationsrisiko vor. Die etablierten Marker Troponin T und NT-proBNP waren hingegen nicht mit dem vermehrten Auftreten von Komplikationen assoziiert. Die Kombination von H-FABP mit einer Tachykardie erscheint ein äußerst nützlicher und praktikabler Prognosemarker für Komplikationen zu sein (OR 33,4;  $p < 0,001$ ). H-FABP zeigte sich außerdem als ein signifikanter Parameter für ein verkürztes Langzeitüberleben (HR 4,5;  $p < 0,001$ ).

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass H-FABP ein nützlicher Biomarker in der Risikostratifizierung hämodynamisch stabiler Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie ist.



## 6. Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AUC	Area under curve
BNP	Brain-type natriuretic peptide
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPU	Chest pain unit
CT	Computertomographie
ESC	European Society of Cardiology
FABP	Fatty Acid-Binding Protein
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
H-FABP	heart-type fatty acid-binding protein
HR	Hazard Ratio
IQR	interquartile range
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie
n.A.	nach Aufnahme
NPW	Negativ prädiktiver Wert
NT-proBNP	N-terminales brain-type natriuretic peptide
OR	Odds Ratio
PEITHO	Pulmonary Embolism Thrombolysis (Studie)
PPW	Positiv prädiktiver Wert
RHB	Rechtsherzbelastung
ROC	Receiver operating characteristic
RV	rechtsventrikulär
TnT	Troponin T
TVT	Tiefe Venenthrombose
V.a.	Verdacht auf
v.A.	vor Aufnahme

## 7. Liste der verwendeten Abbildungen

	Seite
<b>Abbildung 1.</b> Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Lungenarterien-embolie (LAE) in der Nicht-Hochrisiko-Gruppe	3
<b>Abbildung 2.</b> ROC-Kurve für die Errechnung des optimalen cut-off-Wertes des Risikomarkers Tachykardie mit Angabe der area under curve (AUC)	23
<b>Abbildung 3.</b> ROC-Kurve zur Errechnung des optimalen cut-off-Wertes für den Risikomarker einer H-FABP-Erhöhung. Die AUC wurde mit 0,89 errechnet.	24
<b>Abbildung 4.</b> H-FABP-Spiegel bei Aufnahme (t0) und nach 24 Stunden (t24). 62 Patienten zeigten sowohl bei Aufnahme als auch nach 24 Stunden normwertiges H-FABP (dunkelgrau), 11 Patienten zeigten bei Aufnahme H-FABP-Werte $\geq 6$ ng/ml und nach 24 Stunden einen H-FABP-Spiegel $< 6$ ng/ml (hellgrau). Bei 9 Patienten wurde sowohl bei Aufnahme, als auch nach 24 Stunden ein H-FABP-Wert $\geq 6$ ng/ml gemessen (schwarz).	26
<b>Abbildung 5.</b> Vergleich der gemessenen Laborparameter H-FABP, Troponin T und NT-proBNP in der Patientengruppe mit 30-Tages-Komplikationen (+) und unauffälligem stationären Verlauf (-). Dargestellt ist sowohl das 95%-Konfidenzintervall, als auch die 25.-75. Perzentile.	29
<b>Abbildung 6.</b> Prozentualer Anteil von Patienten mit Komplikationen innerhalb von 30 Tagen gegliedert in Patientengruppen mit normwertigem H-FABP (H-FABP -) oder einem H-FABP-Spiegel $\geq 6$ ng/ml (H-FABP +) in Kombination mit einer Aufnahme-Herzfrequenz $< 94$ /min (HF -) bzw. $\geq 94$ /min (HF +).	31
<b>Abbildung 7.</b> Komplikationsrate in der Patientengruppe mit einem H-FABP-Spiegel $< 6$ ng/ml (H-FABP -) bzw. $\geq 6$ ng/ml (H-FABP +), wenn sich zusätzlich eine Synkope in der Anamnese fand (Skp+) bzw. keine Synkope aufgetreten war (Skp-).	32

**Abbildung 8.** Patienten mit Komplikationen innerhalb von 30 Tagen differenziert nach Subpopulationen mit normwertigem H-FABP (H-FABP -) oder erhöhtem H-FABP (H-FABP +) jeweils in Kombination mit einer echokardiographisch gesicherten Rechtsherzbelastung (RHB+) bzw. einer unauffälligen Echokardiographie (RHB-). 33

**Abbildung 9.** Kaplan-Meier-Kurve für das Langzeitüberleben nach Lungenarterienembolie. Dargestellt sind die Subpopulationen mit einem normwertigen (durchgezogene Linie) und einem erhöhtem H-FABP-Spiegel (gestrichelte Linie) bei Aufnahme. 37

**Abbildung 10.** Kaplan-Meier-Kurve für den Prognosemarker Troponin T. Verglichen wurden Patienten mit normwertigem Troponin (durchgezogene Linie) und erhöhtem Troponin (gestrichelte Linie) bei Aufnahme. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied. 38

**Abbildung 11.** Langzeitüberleben nach Lungenarterienembolie in den Patientengruppen mit erhöhten (gestrichelte Linie) und normwertigen (durchgezogene Linie) NT-proBNP-Werten bei Aufnahme. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. 39

## 8. Anhang

Klinikum der Georg-August-Universität, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen  
Prof. Dr. S. Konstantinides, leitender Oberarzt der Abteilung Kardiologie und Pneumologie

### Aufklärung für die Studie

#### **„Identifizierung neuer laborchemischer Marker bei Patienten mit der Diagnose akute Lungenembolie“**

Liebe Patientin,  
lieber Patient,

an der Universitätsklinik Göttingen, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, wird zur Zeit eine klinische Studie an Patienten mit Lungenembolie durchgeführt.

Durch eine zusätzliche Blutentnahme sollen neue diagnostische und prognostische Marker bei akuter Lungenembolie im Blut identifiziert werden. Die an der Studie beteiligten Ärzte erhoffen sich damit, in Zukunft eine Verbesserung der medizinischen Versorgung von Patienten mit Lungenembolie erreichen zu können.

Die Diagnose und die Behandlung Ihrer Erkrankung werden durch die Teilnahme an dieser Studie **nicht** beeinflusst. Für die an der Studie teilnehmenden Patienten besteht kein Risiko und auch kein unmittelbarer Nutzen.

Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne weitere Nachteile von der Teilnahme an der Studie zurücktreten.

Göttingen, im September 2005

Prof. Dr. med. S. Konstantinides, Studienleiter (Tel.: 39-8927)

## **Einverständniserklärung zur Studie**

### **„Identifizierung neuer laborchemischer Marker bei Patienten mit der Diagnose akute Lungenembolie“**

Patientenaufkleber

Ich, ....., wurde von meinem Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Mein Arzt hat mich informiert, dass meine Teilnahme an der Studie weder mit einem zusätzlichen Risiko noch mit einem direkten Nutzen verbunden ist.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden.

Mit meinem Einverständnis zur Teilnahme erkläre ich gleichzeitig, dass ich mit der im Rahmen dieser klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständigen Überwachungsbehörden oder die zuständige Bundesoberbehörde einverstanden bin.

Ich gestatte hiermit, dass offizielle Vertreter zuständiger Behörden unter Wahrung der ihnen auferlegten Schweigepflicht Einblick in meine personenbezogenen Krankenakten nehmen, soweit ihnen die Einsicht in die Krankenakten zusteht.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Patienten

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des aufklärenden Arztes

# Datenerfassungsbogen Lungenembolie

## Patientendaten

Patientennr.: \_\_\_\_\_ Fallnr.: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. 19\_\_\_\_\_ Geschlecht: m  w  Initialen \_\_\_\_\_

Aufnahmedatum: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. 200\_\_\_\_\_ Entlassungs-/Todesdatum: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_. 200\_\_\_\_\_

(entlassen von Station \_\_\_\_\_)

Größe: \_\_\_\_\_cm Gewicht: \_\_\_\_\_kg BMI: \_\_\_\_\_

Bauchumfang: \_\_\_\_\_cm ; im Liegen  im Stehen  (\_\_\_d n.A.) (patho.: > 102cm bei ♂; > 88cm bei ♀)

Aufklärung über Follow-up: ja  nein  Pat.Tel.: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Hausarzt: \_\_\_\_\_

## Klinische Wahrscheinlichkeit einer LE: Wells Score

Klinische Charakteristik	ja	nein	Score
1. Klinische Charakteristik einer TVT			3,0
2. LE wahrscheinlicher als andere Diagnose			3,0
3. Herzfrequenz > 100/ min.			1,5
4. Immobilisation oder OP (in den vergangenen 4 Wochen)			1,5
5. Frühere TVT oder LE			1,5
6. Hämoptysen			1,0
7. Krebserkrankung (aktiv oder in den vergangenen 6 Monaten)			1,0
<b>Wahrscheinlichkeit einer LE</b>	<b>Score</b>		
<i>gering (&lt;2,0) = 1 / mittel (2,0-6,0) = 2 / hoch (&gt;6,0) = 3</i>			

## Anamnese

### Risikofaktoren für LE

- Z.n. tiefer Beinvenenthrombose ja  nein  ; wann \_\_\_\_\_
- Z.n. Lungenembolie ja  nein  ; wann \_\_\_\_\_
- N i k o t i n ja  nein  ; py: \_\_\_\_\_ bis wann \_\_\_\_\_
- Z.n. OP (innerhalb der letzten 14 Tage) ja  nein
- Z.n. Trauma (innerhalb der letzten 14 Tage) ja  nein
- Gravidität ja  nein  ; SSW: \_\_\_\_\_
- Flugreise ja  nein
- bekannte Hyperkoagulabilität ja  nein  ; welche \_\_\_\_\_
- Krebserkrankung ja  nein  ; welche \_\_\_\_\_
- Metastasen ja  nein
- aktuelle Chemotherapie ja  nein
- Port ja  nein

### Vorerkrankungen

- Herzinsuffizienz ja  nein
- Koronare Herzkrankheit ja  nein  ; \_\_\_\_\_ Gefäße
- Z.n. MI ja  nein  ; wann \_\_\_\_\_
- SM / ICD ja  nein
- COPD / Asthma / PH ja  nein
- Arterieller Hypertonus ja  nein
- Z.n. Insult ja  nein  ; wann \_\_\_\_\_
- Hyperlipoproteinämie ja  nein
- Diabetes mellitus ja  nein  ; Typ \_\_\_\_\_
- Insulinpflichtig ja  nein  ;
- sonstige Medis: \_\_\_\_\_
- Niereninsuffizienz ja  nein  ; akut  chron
- Chron. inflamm. Darmerkrankung ja  nein  ; welche: \_\_\_\_\_
- Rheumatoide Erkrankung ja  nein  ; welche: \_\_\_\_\_
- Lebererkrankung (Fibrose, Hepatitis) ja  nein  ; welche: \_\_\_\_\_

### Vormedikation

- Kontrazeptiva / Hormonpräp. ja  nein  ; welche \_\_\_\_\_
- Marcumar ja  nein
- niedermolekulares Heparin ja  nein
- ASS ja  nein
- Clopidogrel ja  nein
- Cortison ja  nein
- Statine ja  nein
- Sonstige: \_\_\_\_\_

### Symptomatik

- Beginn der Symptomatik:  keine  24h (~ \_\_\_\_\_ h.v.A.)  zw. 1-4d  zw. 4-14d
- Beinschwellung/-schmerzen ja  nein
- thorakale Schmerzen ja  nein
- Dyspnoe ja  nein
- Hämoptysen ja  nein
- E x i k k o s e ja  nein
- Synkope ja  nein
- Herzrhythmusstörungen ja  nein
- kardiogener Schock (nach Definition) ja  nein
- Herzstillstand / Reanimation ja  nein
- Schlaganfall / TIA (Transitorische ischämische Attacke) ja  nein

## Klinischer Status bei Diagnose

Puls \_\_\_\_/min (  NA) RR \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg (  NA) Atemfrequenz \_\_\_\_/min (  NA)  
SaO<sub>2</sub> \_\_\_\_% ohne O<sub>2</sub>-Gabe (  NA) SaO<sub>2</sub> \_\_\_\_% unter \_\_\_\_ l O<sub>2</sub> (  NA)  
PO<sub>2</sub> (art.) \_\_\_\_ mmHg ohne O<sub>2</sub>-Gabe (  NA) PO<sub>2</sub> \_\_\_\_ mmHg unter \_\_\_\_ l O<sub>2</sub> (  NA)  
PCO<sub>2</sub> (art.) \_\_\_\_ mmHg (  NA)

## Diagnostik

Thrombophiliediagnostik	Datum . . . .200
Faktor II (Prothrombin) (< 115%)	
Faktor V (57-176%)	
Faktor VIII (87-170%)	
Protein C (68-119%)	
Protein S (49-118%)	
APC-Resistenz (2,00-3,20)	
Lupus-Antikoagulanzen (Antiprothrombin-AK)	
Antikardiolipin-AK IgG <10 U/ml	
Antikardiolipin-AK IgM <7 U/ml	
Antithrombin (80-130%)	

### FABP- Bedside-Test:

durchgeführt ja  nein  Datum, Uhrzeit: \_\_\_\_\_  
positives Ergebnis ja  nein

verwendetes Blut: **Heparinat**  Citrat  Vollblut

Zeitpunkt der Blutabnahme: Datum, Uhrzeit: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ h n.A.

Zeitpunkt des Bedside-Tests Datum, Uhrzeit: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ h n.  
Blutabn.

Kommentar:



**Echokardiographie** (Befund kopieren und archivieren)

durchgeführt ja  nein  ; Datum, Uhrzeit: \_\_\_\_\_  
 Untersuchungs-/Tape-Nr.: \_\_\_\_\_

RV-Dilatation (RV>LV) ja  nein

RVEDD: \_\_\_\_\_ mm (bis 30mm normal)

LVEDD: \_\_\_\_\_ mm

paradoxe Septumbewegung ja  nein

VCI gestaut ja  nein

TR-Jet Geschwindigkeit: \_\_\_\_\_ m/s

TI ja  nein  ; Grad \_\_\_\_\_ ° ( MI \_\_\_\_\_ ° , AI \_\_\_\_\_ °)

geschätzter PAPsys: \_\_\_\_\_ mmHg

LV-Funktion normal  eingeschränkt

EF \_\_\_\_\_ %  
 alternativ: leichtgradig  / mittelgradig  / hochgradig  eingeschränkt

Schlechte Schallbedingungen ja  nein

**RHB** (nach Definition) ja  nein

wenn TEE: intrakardiale Thromben ja  nein  ; PFO ja  nein

**Elektrokardiogramm (EKG)** (bei Aufnahme. Befund kopieren und archivieren)

S<sub>I</sub>Q<sub>III</sub>-Typ ja  nein

T-Negativierung V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> ja  nein

Rechtsschenkelblock ja  nein  wenn ja:  komplett  inkomplett

atriale Arrhythmien ja  nein

nicht verwertbar (LSB, SM) ja  nein

**LE bzw. TVT gesichert durch:** (Befund kopieren und archivieren)

Pulmonalisangiographie ja  nein

Kompressions-Sonographie ja  nein  ; TVT ja  nein  ; wo \_\_\_\_\_

Phlebographie ja  nein  ; TVT ja  nein  ; wo \_\_\_\_\_

Lungenzintigramm ja  nein  ; Segmente \_\_\_\_\_

**Spiral-CT** ja  nein  ; Datum, Uhrzeit: \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_

RA: \_\_\_\_\_ mm ; RVEDD: \_\_\_\_\_ mm ; LVEDD: \_\_\_\_\_ mm → **RHB** ja  nein

Thrombusgröße: \_\_\_\_\_ (mm<sup>3</sup>)

CT Venen ja  nein  ; TVT ja  nein  ; wo \_\_\_\_\_

**Komplikationen** (während des stationären Aufenthaltes)

Rezidiv-LE ja  nein

Sepsis/Infarktpneumonie ja  nein

paradoxe Embolie ja  nein  wenn ja: cerebral  peripher

Blutungen ja  nein  wenn ja: Anzahl der substituierten EKs: \_\_\_\_\_

Katecholamingabe ja  nein  (außer Dopamin ≤ 5 Gamma)

Intubation ja  nein  Anzahl der Tage: \_\_\_\_\_

Reanimation ja  nein

Tod ja  nein  wenn ja: Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

-Obduktion ja  nein  Todesursache: \_\_\_\_\_

**Therapie**

Heparin (PTT > 60s) ja  nein

niedermolekulare Heparine ja  nein  (als Therapie, nicht zur Marcumareinstellung)

Thrombolyse ja  nein  wenn ja: initial (< 24h)  spät (> 24h)

operative Thrombektomie ja  nein

Marcumarisierung ja  nein

**Probenmaterial:**

**Zeitpunkt 1 (Aufnahme):** Datum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ .200\_\_ Uhrzeit \_\_\_\_\_

	<b>EDTA-Plasma</b> (Endziffer 01)	<b>Serum</b> (Endziffer 02)	<b>Heparinat-Plasma</b> (Endziffer 03)	<b>Citrat-Plasma</b> (Endziffer 04)
Anzahl Aliquots				
µl pro Aliquot				
Box-Nr.				

**Zeitpunkt 2 (8 ± 4h n.A.):** Datum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ .200\_\_ Uhrzeit \_\_\_\_\_ /  
h.n.A.

	<b>EDTA-Plasma</b> (Endziffer 01)	<b>Serum</b> (Endziffer 02)	<b>Heparinat-Plasma</b> (Endziffer 03)	<b>Citrat-Plasma</b> (Endziffer 04)
Anzahl Aliquots				
µl pro Aliquot				
Box-Nr.				

**Zeitpunkt 3 (24 ± 4 h n.A.):** Datum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ .200\_\_ Uhrzeit \_\_\_\_\_ /  
h.n.A.

	<b>EDTA-Plasma</b> (Endziffer 01)	<b>Serum</b> (Endziffer 02)	<b>Heparinat-Plasma</b> (Endziffer 03)	<b>Citrat-Plasma</b> (Endziffer 04)
Anzahl Aliquots				
µl pro Aliquot				
Box-Nr.				

Follow-Up:

**Zeitpunkt 4 (6 Monate später):** Datum \_\_\_\_ . \_\_\_\_ .200\_\_ Uhrzeit \_\_\_\_\_

	<b>EDTA-Plasma</b> (Endziffer 01)	<b>Serum</b> (Endziffer 02)	<b>Heparinat-Plasma</b> (Endziffer 03)	<b>Citrat-Plasma</b> (Endziffer 04)
Anzahl Aliquots				
µl pro Aliquot				
Box-Nr.				

## 9. Literaturverzeichnis

**Adams JE**, Bodor GS, Dávila-Román VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS (1993): Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 88, 101-6

**Alhadi HA**, Fox KA (2004): Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein. *QJM* 97 187-98

**Antman EM**, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E (1996): Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 335, 1342-9

**Bassand JP**, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W (2007): Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 28, 1598-660

**Becattini C**, Vedovati MC, Agnelli G (2007): Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 116, 427-33

**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, 1573-9

**Colli A**, Josa M, Pomar JL, Mestres CA, Gherli (2007): Heart fatty acid binding protein in the diagnosis of myocardial infarction: where do we stand today? *Cardiology* 108, 4-10

**Coutance G**, Le Page O, Lo T, Hamon M (2008): Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Crit Care* 12, 109

**Cummins P**, Perry SV (1978): Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. *Biochem J* 171, 251-9

**de Lemos JA**, McGuire DK, Drazner MH (2003): B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 362, 316-22

**DeLong ER**, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988): Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44, 837-45

**Dickstein K**, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL (2008): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 29, 2388-442

**Engelke C**, Marten K (2007): Multidetector-row CT in severe pulmonary embolism: radiologists' help in risk stratification. *Radiologe* 47, 725-34

**Fedullo PF**, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ (2001): Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 345, 1465-72

**Fournier NC**, Richard MA (1990): Role of fatty acid-binding protein in cardiac fatty acid oxidation. *Mol Cell Biochem* 98, 149-59

**Goldhaber SZ**, Visani L, De Rosa M (1999): Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 353, 1386-9

**Grifoni S**, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G (2000): Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 101, 2817-22

**Hashimoto T**, Kusakabe T, Sugino T, Fukuda T, Watanabe K, Sato Y, Nashimoto A, Honma K, Kimura H, Fujii H, Suzuki T (2004): Expression of heart-type fatty acid-binding protein in human gastric carcinoma and its association with tumor aggressiveness, metastasis and poor prognosis. *Pathobiology* 71, 267-73

**Heit JA**, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd (2000): Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 160, 809-15

**Heit JA**, Rooke TW, Silverstein MD, Mohr DN, Lohse CM, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd (2001a): Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: a 25-year population-based study. *J Vasc Surg* 33, 1022-7

**Heit JA**, Melton LJ 3rd, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, O'Fallon WM (2001b): Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 76, 1102-10

**Janata K**, Holzer M, Domanovits H, Müllner M, Bankier A, Kurtaran A, Bankl HC, Laggner AN (2002): Mortality of patients with pulmonary embolism. *Wien Klin Wochenschr* 114, 766-72

**Jiménez D**, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, Zamora J, Muriel A, Aujesky D, Yusen RD (2009): Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 136, 974-82

**Kaczyńska A**, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P (2006): Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and

myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. Clin Chim Acta 371, 117-23

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

**Kearon C** (2003): Natural history of venous thromboembolism. Circulation 107, 22-30

**Kleine AH**, Glatz JF, Van Nieuwenhoven FA, Van der Vusse GJ (1992): Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. Mol Cell Biochem 116, 155-62

**Klok FA**, Mos IC, Huisman MV (2008): Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 178, 425-30

**Konstantinides S** (2008): Clinical practice. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 359, 2804-13

**Konstantinides S**, Marder VJ. Thrombolysis in venous thromboembolism. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, (2006): Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 5<sup>th</sup> edition ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1317-1329

**Konstantinides S**, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators (2002a): Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N Engl J Med 347, 1143-50

**Konstantinides S**, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, Binder L (2002b): Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. Circulation 106, 1263-8

**Konstantinides S**, Janssens U, Mayer U, Hasenfuß G (2009): Kommentar zu den ESC-Leitlinien „Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism“. *Kardiologie* 3, 272–282

**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 mm Hg or higher. *Arch Intern Med.* 165, 1777-81

**Kucher N**, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ (2006): Massive pulmonary embolism. *Circulation* 113, 577-82

**Lankeit M**, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC (2008a): Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care* 177, 1018-25

**Lankeit M**, Dellas C, Panzenböck A, Skoro-Sajer N, Bonderman D, Olschewski M, Schäfer K, Puls M, Konstantinides S, Lang IM (2008b): Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 31, 1024-9

**Lualdi JC**, Goldhaber SZ (1995): Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 130, 1276-82

**Meneveau N**, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP (2006): Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 129, 1043-50

**Miller GA**, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M (1971): Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J* 19, 681-4

**Miniati M**, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M (1999): Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 159, 864-71

**Müller-Bardorff M**, Weidtmann B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA (2002): Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem* 48, 673-5

**Ockner RK**, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK (1972): A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science* 177, 56-8

**O'Donoghue M**, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buross JL, Cannon CP, Sabatine MS (2006): Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 114, 550-7

**Pagani F**, Bonora R, Bonetti G, Panteghini M (2002): Evaluation of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of serum heart fatty acid-binding protein. *Ann Clin Biochem.* 39, 404-5

**Pelsers MM**, Chapelle JP, Knapen M, Vermeer C, Muijtjens AM, Hermens WT, Glatz JF (1999): Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. *Clin Chem.* 45, 441-3

**Potter BJ**, Sorrentino D, Berk PD (1989): Mechanisms of cellular uptake of free fatty acids. *Annu Rev Nutr* 9, 253-70

**Puls M**, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schäfer K, Hasenfuss G, Konstantinides S (2008): Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 28, 224-9

**Sanchez O**, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G (2008): Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with



haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 29, 1569-77

**Silverstein MD**, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd (1998): Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 158, 585-93

**Stein PD**, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE (2004): Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 164, 2260-5

**Torbicki A**, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Zamorano JL, Andreotti F, Ascherman M, Athanassopoulos G, De Sutter J, Fitzmaurice D, Forster T, Heras M, Jondeau G, Kjeldsen K, Knuuti J, Lang I, Lenzen M, Lopez-Sendon J, Nihoyannopoulos P, Perez Isla L, Schwehr U, Torraca L, Vachiery JL (2008): Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 29, 2276-315

**van der Vusse GJ**, Glatz JF, Stam HC (1989): Myocardial fatty acid homeostasis. *Mol Cell Biochem* 24, 1-6

**Wang F**, Fang W, Lv B, Lu JG, Xiong CM, Ni XH, He ZX (2009): Comparison of lung scintigraphy with multi-slice spiral computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Nucl Med* 34, 424-7

**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, 416-20

## Danksagung

Mein größter Dank gilt meiner Doktormutter **Frau PD Dr. med. Claudia Dellas** für ihre Förderung und Unterstützung, welche weit über das normale Maß einer Doktorandenbetreuung hinaus ging. Durch das mir entgegengebrachte Vertrauen und die Übertragung von Verantwortung war es mir möglich, über die Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens hinweg auch tiefgreifende Einblicke in die klinische Tätigkeit zu gewinnen, von denen ich bis heute profitiere.

Weiterhin danke ich meinem ehemaligen Mentor **Herrn Prof. Dr. med. Stavros Konstantinides**. Durch seine persönliche Unterstützung sowie die Bereitstellung von Ressourcen war es mir möglich, von der enormen vorhandenen Expertise in der Erforschung der Lungenarterienembolie zu profitieren.

Meine tiefe Dankbarkeit gilt dem ärztlichen und pflegerischen Personal der Abteilung Diagnostische Radiologie sowie der interdisziplinären Notaufnahme der Universitätsklinik Göttingen. Durch die engagierte Unterstützung und stets vertrauensvolle Zusammenarbeit in der Datenerhebung und Patientenrekrutierung wurde der Grundstein für die vorliegende Studie sowie zukünftige Arbeiten gelegt. Stellvertretend für alle Mitarbeiter danke ich **Herrn Prof. Dr. med. Christoph Engelke** aus der Abteilung Diagnostische Radiologie und **Herrn Dr. med. Daniel Patschan** als Stationsarzt der interdisziplinären Notaufnahme.

Ebenfalls danke ich meinem Mitdoktoranden **Herrn cand. med. Dietrich Friesen** für seine Hilfe in der Patientenrekrutierung, Datenerhebung und Auswertung sowie seine Unterstützung in der Anfertigung dieser Dissertationsarbeit.

## **Lebenslauf**

Am 3. April 1985 wurde ich, Maik Berner, als zweiter Sohn der EDV-Kauffrau Gertrud Berner, geb. Bock, und des gelernten Fernsehtechnikermeisters Sigfried Berner in Hildesheim geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule und Orientierungsstufe in Bockenem wechselte ich 1997 auf das Jacobson Gymnasium in Seesen, wo ich 2004 die Allgemeine Hochschulreife erlangte.

Während der Schulzeit erfolgte von 2002 bis 2003 meine Ausbildung zum Rettungssanitäter, so dass ich während meiner gymnasialen Oberstufe erste praktische Erfahrungen als Aushilfe im Rettungsdienst sammeln konnte. Nach dem Abitur absolvierte ich meine Weiterbildung zum Rettungsassistenten an der niedersächsischen Landesrettungsschule in Goslar. Nach meiner Weiterbildung arbeitete ich zunächst hauptberuflich im Rettungsdienstbereich Hildesheim und nahm mit Studienbeginn eine Tätigkeit als Honorarkraft auf, welche ich bis heute ausübe.

Zum Sommersemester 2006 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Im März 2008 legte ich den ersten Teil meiner ärztlichen Prüfung ab. Im klinischen Teil des Studiums lagen meine Schwerpunkte in den Famulaturen und Wahlfächern in den Bereichen Anästhesiologie und Intensivmedizin.

Im April 2008 nahm ich eine Tätigkeit als klinischer Doktorand in der Forschungsgruppe Vaskuläre Biologie in der Abteilung Kardiologie und Pneumologie mit dem Schwerpunkt der Lungenarterienembolieforschung auf. Neben der Datenerfassung für die vorliegende Dissertationsarbeit gehörte ab 2009 die Etablierung der PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis)-Studie an der Universitätsklinik Göttingen zu meinem Aufgabengebiet. Zusammen mit den betreuenden Studienkollegen oblag mir die Etablierung und Optimierung von Patientenrekrutierung und Nachbetreuung.

Neben meinem Studium übernahm ich 2008 eine Tutorentätigkeit im Harvey-Simulationszentrum des Herzzentrums Göttingen. Seit Februar 2009 obliegt mir die Leitung des Harvey-Simulationszentrums mit der Verantwortlichkeit für die Durchführung der studentischen Tutorien sowie externer Fortbildung und Veranstaltungen der Öffentlichkeitsarbeit. Zusätzlich zu meiner Funktion im Harvey übe ich seit 2008 bis zum heutigen Tag die Tätigkeit als Dozent im Rettungsdienstbereich Hildesheim und Göttingen aus; unter anderem in der Organisation mehrerer Tagesveranstaltungen im Klinikum Göttingen.

Im Frühjahr 2011 werde ich das Praktische Jahr meines Studiums beginnen.