

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie  
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Der prädiktive Wert von Heart-type Fatty Acid-Binding-Protein bei  
normotensiven Patienten mit akuter Lungenembolie in  
Abhängigkeit von der Symptombdauer**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Viola Theresa Freifrau Roeder von Diersburg, geb. Benz  
aus Kiel

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer/in Priv. Doz. Dr. med. Mareike Lankeit

### **Prüfungskommission**

Referent/in: Priv. Doz. Dr. med. Mareike Lankeit

Ko-Referent/in: Priv. Doz. Dr. med. Alexander Freiherr v. Hammerstein-Equord

Promotor-Vertreterin: Prof. Dr. med. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 04.03.2020

Die Inhalte der vorliegenden Arbeit wurden teilweise publiziert:

Lankeit M, Dellas C, **Benz V**, Hasenfuss G, Konstantinides S (2013): The predictive value of Heart-type Fatty Acid-Binding-Protein is independent from the symptom duration in normotensive patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 132 (5), 543 - 547

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "**Der prädiktive Wert von Heart-type Fatty Acid-Binding-Protein bei normotensiven Patienten mit akuter Lungenembolie in Abhängigkeit von der Symptombdauer**" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 15.06.2019

.....

(Unterschrift)

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Akute Lungenembolie.....	1
1.1.1	Ätiologie und Inzidenz der akuten Lungenembolie .....	1
1.1.2	Pathophysiologie, Symptomatik und Prognose der akuten Lungenembolie .....	1
1.1.3	Initiale risikoadaptierte Einteilung und risikoadaptierte Diagnostik der akuten Lungenembolie.....	3
1.1.4	Weiterführende Risikostratifizierung bei normotensiven Patienten .....	5
1.1.5	Risikoadaptierte Akuttherapie der akuten Lungenembolie.....	7
1.2	Laborchemische Risikostratifizierungsmarker bei normotensiven Lungenembolie-Patienten .....	8
1.2.1	Etablierte Biomarker zur Risikostratifizierung.....	8
1.2.2	Heart-type Fatty Acid-Binding-Protein zur Risikostratifizierung.....	9
1.2.3	Die Bedeutung von H-FABP als Biomarker bei akuter Lungenembolie .....	13
1.3	Fragestellung und Ziele der Arbeit .....	15
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>17</b>
2.1	Patientenkollektiv und Studienaufbau.....	17
2.1.1	Patientenkollektiv.....	17
2.1.2	Einschluss-/Ausschlusskriterien.....	17
2.1.3	Endpunkte der Studie.....	18
2.1.4	Studienablauf.....	18
2.1.5	Computertomographie, Ventilations-/Perfusionsszintigraphie und transthorakale Echokardiographie.....	19
2.1.6	Probengewinnung.....	19
2.1.7	Ethik .....	19
2.1.8	Laborchemische Messmethoden .....	20
2.1.8.1	Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Troponin T und NT-proBNP .....	20
2.1.8.2	Bestimmung der Plasmakonzentrationen von H-FABP .....	21
2.1.9	Definition von Grenzwerten der gemessenen Biomarker .....	21
2.2	Datenauswertung / Statistik .....	22
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>

---

3.1	Patientenkollektiv und Diagnosesicherung.....	23
3.2	Klinische Präsentation und Symptome .....	24
3.3	Begleiterkrankungen und Risikofaktoren.....	26
3.4	H-FABP und andere etablierte Risikostratifizierungsmarker in Abhängigkeit von der Symptombdauer .....	26
3.5	Komplikationen in Abhängigkeit von der Symptombdauer .....	29
3.5.1	Der prognostische Aussagewert von H-FABP und weiteren prognostisch relevanten klinischen Parametern in Abhängigkeit von der Symptombdauer .....	29
3.5.2	Der prognostische Aussagewert von H-FABP und anderen etablierten Biomarkern in Abhängigkeit von der Symptombdauer.....	31
3.5.3	Therapie von normotensiven Patienten mit akuter Lungenembolie in Abhängigkeit von der Symptombdauer .....	35
3.5.4	Optimierung der Risikostratifizierung durch Kombinationsmodelle .....	36
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>38</b>
4.1	Bedeutung der Symptombdauer für Symptomatik, Begleiterkrankungen und für Risikofaktoren.....	38
4.2	Bedeutung der Symptombdauer für die prognostische Aussagekraft von H-FABP und den etablierten Biomarkern.....	39
4.2.1	Prognostische Aussagekraft von Troponin T in Abhängigkeit von der Symptombdauer .....	39
4.2.2	Prognostische Aussagekraft von NT-proBNP in Abhängigkeit von der Symptombdauer .....	40
4.2.3	Prognostische Aussagekraft von H-FABP in Abhängigkeit von der Symptombdauer .....	41
4.3	Weitere Prognoseparameter.....	42
4.3.1	Bedeutung der echokardiographisch nachgewiesenen rechtsventrikulären Dysfunktion für die Akutprognose .....	42
4.3.2	Prognostische Bedeutung einer Tachykardie oder einer Synkope für die Akutprognose .....	43
4.3.3	Prognostische Bedeutung von Kombinationsmodellen für die Akutprognose....	44
4.3.4	Behandlung normotensiver Patienten mit akuter Lungenembolie.....	45
4.4	Limitation der Studie .....	46
4.5	Ausblick und Erwartungen für die Zukunft.....	47

---

5	Zusammenfassung .....	48
6	Anhang: Datenerfassungsbogen Lungenembolie .....	51
7	Literaturverzeichnis .....	60

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikoadaptierte Einteilung für Patienten mit akuter Lungenembolie.....	4
Abbildung 2: Kinetiken der relevanten Biomarker in Bezug auf den Symptombeginn.....	13
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Symptome Synkope und Dyspnoe in Abhängigkeit von der Symptombdauer bei normotensiven Lungenembolie-Patienten.....	25
Abbildung 4: H-FABP-Plasmakonzentrationen bei Aufnahme in Abhängigkeit vom 30-Tages-Verlauf von normotensiven Lungenembolie-Patienten mit unterschiedlichem Symptombeginn. ....	31
Abbildung 5: Receiver operating characteristics (ROC)-Kurven für H-FABP, Troponin T und NT-proBNP in Bezug auf einen komplizierten 30-Tages-Verlauf bei normotensiven Lungenembolie-Patienten.....	32
Abbildung 6: Komplikationsrate in Bezug auf den H-FABP-Grenzwert in Abhängigkeit von der Symptombdauer bei normotensiven Patienten mit einer akuten Lungenembolie. ....	34



---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit von Symptomen und klinischen Zeichen bei einer akuten Lungenembolie.....	2
Tabelle 2: Klinische Scores zur Risikostratifizierung: .....	6
Tabelle 3: FABP-Gene und ihre Herkunftsgewebe.....	10
Tabelle 4: Geschlechts- und Altersverteilung im Gesamtkollektiv und in den Patientengruppen mit Symptomatik < 24 Stunden und ≥ 24 Stunden. ....	24
Tabelle 5: Häufigkeit von Symptomen im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen.....	25
Tabelle 6: Vorerkrankungen und Risikofaktoren bei Patienten mit akuter Lungenembolie.....	26
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Biomarker in Abhängigkeit von der Symptombdauer und im Gesamtkollektiv. ....	28
Tabelle 8: Abhängigkeit der prädiktiven Vorhersagewerte von der Symptombdauer. ....	30
Tabelle 9: Prognostischer Wert der Biomarker und einer rechtsventrikulären Dysfunktion in Bezug auf den 30-Tages-Verlauf von normotensiven Patienten mit akuter Lungenembolie in Abhängigkeit vom Symptombeginn. ....	33
Tabelle 10: Prädiktive Vorhersagewerte der Biomarker und der rechtsventrikulären Dysfunktion für das Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit vom Symptombeginn. ....	35
Tabelle 11: Prognostische Aussagekraft der Kombinationmodelle für einen ungünstigen 30-Tages-Verlauf. ....	37

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	<i>Area under the curve</i> , Fläche unter der (ROC) Kurve
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i> , brain-natriuretisches Peptid
CK-MB	Muscle-Brain Type Kreatinkinase
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> , chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTPA	computertomographische Pulmonalisangiographie
cTnT	<i>cardiac troponin T</i> , kardiales Troponin T
ECLIA	<i>Electrochemiluminescence immunoassay</i> , Elektrochemischer Lumineszenz-immunoassay
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ESC	European Society of Cardiology
FABP	Fatty Acid-Binding-Protein
H-FABP	Heart-type Fatty Acid-Binding-Protein
hsTnT	hochsensitives Troponin T
ICD	<i>implantable cardioverter-defibrillator</i> , implantierbarer Kardioverter-defibrillator
INR	International Normalized Ratio
NPW	negativ prädiktiver Wert
NT-proBNP	<i>N-terminal-pro brain natriuretic peptide</i> , N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid
OR	Odds Ratio
PAH	<i>pulmonary arterial hypertension</i> , pulmonal-arterielle Hypertonie
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
PPW	positiv prädiktiver Wert
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
ROC	<i>Receiver operating characteristics</i>
RV	rechtsventrikulär
sPESI	simplified Pulmonary Embolism Severity Index

TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorisch-ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiographie
TBVT	tiefe Beinvenenthrombose
WHO	World Health Organization

# 1 Einleitung

## 1.1 Akute Lungenembolie

### 1.1.1 Ätiologie und Inzidenz der akuten Lungenembolie

Schon 1856 postulierte Rudolf Virchow seine Trias zur Entstehung venöser Thromben bestehend aus venöser Stase, Gefäßwandverletzung und Erhöhung der Viskosität des Blutes. Bis in die heutige Zeit stellt diese Theorie die anerkannten pathogenetischen Grundlagen einer venösen Thromboembolie dar. Ereignisse wie Traumata und Frakturen, Operationen, Immobilisierung, maligne Neoplasien, zentralvenöse Katheter, Chemotherapie und neurologische Erkrankungen mit Paraplegien sowie eine Herzinsuffizienz stellen die häufigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer Thromboembolie dar (Anderson und Spencer 2003; Dellas et al. 2010; Heit et al. 2002; Heit et al. 2000). Im Rahmen einer Hospitalisierung ereignen sich 59 % der Fälle (Heit et al. 2002). Durch Einnahme von Kontrazeptiva, aber auch durch Schwangerschaften haben Frauen bereits im Alter von 15 bis 44 Jahren ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer venösen Thromboembolie. Männer zeigen einen Anstieg der Inzidenz ab dem 45. Lebensjahr. Das Alter bei Erstdiagnose beider Geschlechter befindet sich bei durchschnittlich 62 bis 68 Jahren (Lankeit et al. 2013; Lidegaard et al. 2002; Silverstein et al. 1998)).

Pro 100.000 Einwohner beträgt die Inzidenz der Lungenembolie zwischen 75 und 269. Sie steigt mit zunehmendem Alter überproportional an (Cohen et al. 2007; Heit 2006; Raskob et al. 2014) und ist in westlichen Ländern (beziehungsweise den Ländern Europas) höher als in Asien.

### 1.1.2 Pathophysiologie, Symptomatik und Prognose der akuten Lungenembolie

Die akute Lungenembolie ist geprägt durch Heterogenität hinsichtlich klinischer Präsentation, Symptomatik sowie Prognose der Patienten. Die klinischen Symptome einer Lungenembolie variieren von unspezifischen Allgemeinsymptomen (ohne starke Beeinträchtigung des Patienten, wie zum Beispiel Husten) bis hin zu einem fulminanten Ereignis mit plötzlich einsetzender schwerer Dyspnoe, Synkope oder kardiogenem Schock.

Aufgrund der Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes der akuten Lungenembolie besteht die Gefahr einer zeitverzögerten oder fehlerhaften Diagnosestellung mit der Folge einer inadäquaten oder fehlenden Therapie (Kearon 2003; Sevitt und Gallagher 1961).

Tabelle 1: Häufigkeit von Symptomen und klinischen Zeichen bei einer akuten Lungenembolie, modifiziert nach Miniati et al. (2012) und Stein et al. (2007).

Symptome	Häufigkeit in Prozent
Dyspnoe	78 %
Thoraxschmerzen	39 %
Einseitige Schwellung der unteren oder oberen Extremität	38 %
Tachykardie $\geq$ 100 Schläge pro Minute	26 %
Synkope	22 %
Hämoptysen	5 %

Die Symptomatik und Prognose einer akuten Lungenembolie ergibt sich aus der Kompensationsfähigkeit des rechten Ventrikels: Der abrupte Anstieg des Drucks im Lungenkreislauf und der rechtsventrikulären Nachlasterhöhung durch die Verlegung der Lungenstrombahn führt zu einem Circulus vitiosus aus rechtsventrikulärer Dilatation mit Anstieg der rechtsventrikulären Wandspannung und neurohumoralen Aktivierung. Hierbei steigt einerseits der myokardiale Sauerstoffbedarf an, und andererseits kommt es durch den Anstieg der Wandspannung zur Kompression der wandständigen Arteriolen mit der Folge einer Hypoperfusion. Beide Mechanismen führen zu einer Myokardischämie, welche vom Patienten in Form von Dyspnoe und Thoraxschmerzen wahrgenommen und durch Laborparameter wie Troponin oder Heart-type Fatty Acid-Binding-Protein (H-FABP) gemessen werden kann. Hieraus resultiert unter der Reduktion der linksventrikulären Vorlast die Verminderung des Herzzeitvolumens und damit eine Tachykardie und Hypotonie, die als Synkope imponieren können und in deren Folge es zu einem kardiogenen Schock kommen kann (Gerges et al. 2014; Konstantinides et al. 2014; McIntyre und Sasahara 1971) (siehe Tabelle 1). Die Symptomatik kann sich über einen längeren Zeitraum einschleichen oder ganz plötzlich beginnen.

Die Prognose ist abhängig vom Schweregrad der Lungenembolie. Eine akute Lungenembolie ist die dritthäufigste kardiovaskulär bedingte Todesursache nach Myokardinfarkt und Schlaganfall (Goldhaber und Bounameaux 2012). Insgesamt zeigen 10 % der Patienten mit einer symptomatischen Lungenembolie einen raschen fatalen Verlauf (Bell und Simon 1982; Kearon 2003; Stein und Henry 1995), der sich bei 5 bis 10 % der Patienten als kardiogener Schock präsentiert und in 25 bis 50 % der Fälle letal endet (Goldhaber et al. 1999). Bis zu 90 % der durch akute Lungenembolie begründeten Todesfälle ereignen sich in den ersten 2,5 Stunden nach Symptombeginn (Stein und Henry 1995). Aufgrund dieser prognostischen Spannweite für einen ungünstigen 30-Tages-Verlauf nach akuter Lungenembolie wurde im

Rahmen der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) 2008 eine risikoadaptierte Einteilung etabliert (Torbicki et al. 2008).

### **1.1.3 Initiale risikoadaptierte Einteilung und risikoadaptierte Diagnostik der akuten Lungenembolie**

Patienten mit dem Verdacht auf eine akute Lungenembolie werden anhand ihrer kardiopulmonalen Stabilität in der Aufnahmesituation zunächst in Hochrisikopatienten und Nicht-Hochrisikopatienten eingeteilt.

Hochrisikopatienten zeichnen sich durch Schock- oder Hypotoniesymptomatik aus (Konstantinides et al. 2014). Hypotonie ist definiert als systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg oder Abfall des systolischen Blutdrucks um  $\geq 40$  mmHg über einen Zeitraum von  $\leq 15$  Minuten, wenn die Hypotonie nicht durch neu aufgetretene Arrhythmien, Hypovolämie oder Sepsis verursacht ist (Kasper et al. 1997b). Schock ist definiert als manifeste Gewebeminderperfusion und Hypoxie mit Bewusstseinsstörungen, Oligurie oder Hypothermie der Extremitäten (Kasper et al. 1997b).

Bei hämodynamisch instabilen Patienten wird, falls der Zustand des Patienten es zulässt, unverzüglich eine computertomographische Pulmonalisangiographie (CTPA) zur Diagnosesicherung empfohlen. Sollte dies nicht möglich sein, erfolgt eine bettseitige Echokardiographie zur Verifizierung einer akuten rechtsventrikulären Dysfunktion (Konstantinides et al. 2014). Bei positivem Befund erfolgt ohne weitere Diagnostik umgehend eine risikoadaptierte Therapie, wie im weiteren Verlauf dieser Dissertationschrift geschildert.

Nicht-Hochrisikopatienten sind gekennzeichnet durch eine stabile Kreislaufsituation.

Der klinische Verdacht auf eine akute Lungenembolie wird anhand anamnestischer Daten, klinischer Symptome sowie Befunden grundlegender internistischer Basisdiagnostik erhoben. Zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie haben sich in den letzten Jahren der Wells-Score (Wells et al. 2000) oder der revidierte Genfer Score (Le Gal et al. 2006) etabliert. Bei Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer akuten Lungenembolie (z. B.  $> 4$  Punkte beim Wells-Score oder  $\geq 11$  Punkten beim revidierten Genfer Score) wird ohne die Bestimmung der D-Dimere im ersten Schritt eine CTPA empfohlen (Konstantinides et al. 2014; Righini et al. 2004). Bei Patienten mit einer mittleren oder einer geringen Wahrscheinlichkeit wird zum Ausschluss einer Lungenembolie die Messung der D-Dimere durchgeführt (Konstantinides et al. 2014). Finden sich D-Dimere im peripheren Blut, erfolgt die Bildgebung durch eine CTPA. Bei einer Kontraindikation hierfür, beispielsweise bei schwerer Niereninsuffizienz, manifester Hyperthyreose oder einer Allergie gegen Kontrastmittel, steht zur weiteren Diagnostik die Ventilations-/Perfusionszintigraphie zur Verfügung (Konstantinides et al. 2014). Bei negativen D-Dimeren gilt eine Lungenembolie als ausgeschlossen, und es kann auf die Durchführung bildgebender

Verfahren verzichtet werden (Wells et al. 2001). Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit oder gesicherter Lungenembolie muss unverzüglich mit einer therapeutischen Antikoagulation und einer adäquaten risikoadaptierten Therapie begonnen werden (Konstantinides et al. 2014; Torbicki et al. 2008).

Normotensive Patienten werden anhand weiterführender diagnostischer Methoden und klinischer Variablen, wie beispielsweise durch Verwendung von Prognosescores (Pulmonary Embolism Severity Index [PESI], simplifizierten Pulmonary Embolism Severity Index [sPESI]) sowie dem echokardiographischen Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion, in Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko für eine frühe Mortalität eingeteilt. Nach der aktuellen Leitlinie der ESC von 2014 erfolgt die weitere Einteilung der Patienten mit intermediärem Risiko in Patienten mit intermediär-niedrigem und intermediär-hohem Risiko (Konstantinides et al. 2014) (siehe Abbildung 1).

Mit Hilfe dieser Schweregradeinteilung in Niedrig-/Intermediärrisikopatienten sollte ein risikoadaptiertes therapeutisches Management ermöglicht werden, aus dem eine Verbesserung der Prognose für den Patienten resultieren kann.

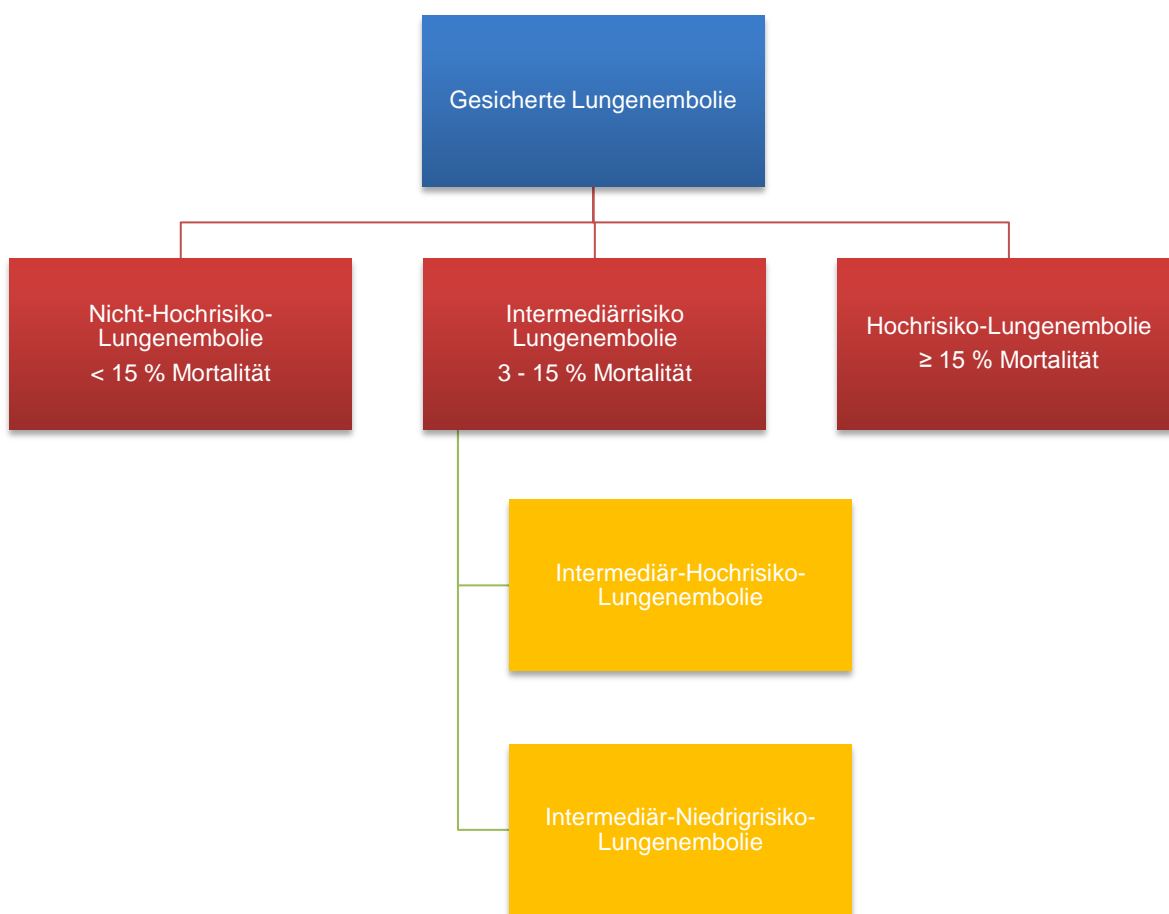


Abbildung 1: Risikoadaptierte Einteilung für Patienten mit akuter Lungenembolie, modifiziert nach der Leitlinie der European Society of Cardiology (Konstantinides et al. 2014).

### 1.1.4 Weiterführende Risikostratifizierung bei normotensiven Patienten

Die Risikostratifizierung normotensiver Patienten dient der Abschätzung des individuellen Risikos von Patienten, im Verlauf der Lungenembolie schwerwiegende Komplikationen zu entwickeln beziehungsweise an diesen zu versterben. Bezüglich der Risikostratifizierung ist die Betrachtung von normotensiven Patienten als eigenständige Risikogruppe Gegenstand der aktuellen ESC-Leitlinie. Zur Objektivierung des individuellen Risikos von hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolie stehen mit dem PESI und seit 2010 mit der simplifizierten Version (sPESI) geeignete Scores zur klinischen Risikostratifizierung zur Verfügung (siehe Tabelle 2) (Aujesky et al. 2005; Jimenez et al. 2010). Mit ihrer Hilfe kann das Mortalitätsrisiko in den ersten 30 Tagen nach Auftreten der Lungenembolie anhand anamnestischer Parameter und klinischer Befunde eingeschätzt werden (Aujesky et al. 2005; Jimenez et al. 2010). Der PESI teilt die Patienten anhand eines Punktesystems in fünf unterschiedliche Risikogruppen ein. Dies kann bei der Entscheidung für eine mögliche ambulante Behandlung hilfreich sein (Aujesky et al. 2005; Aujesky et al. 2011; Righini et al. 2011). Die vereinfachte Form des PESIs (sPESI) (siehe Tabelle 2) schließt nur sechs Variablen ein, anhand derer zunächst die Einteilung in eine Niedrigrisikogruppe und eine Hochrisikogruppe erfolgt. Vorteil dieses vereinfachten Scores ist - bei vergleichbarer prognostischer Aussagekraft - eine vereinfachte Praktikabilität im klinischen Alltag im Vergleich zu der Handhabung des originalen PESI (Righini et al. 2011). Bereits ab einem positiven Punkt erfolgt durch den sPESI die Klassifizierung als Hochrisikopatient (Jimenez et al. 2010) (siehe Tabelle 2). Für Patienten, bei denen durch die initiale Risikostratifizierung ein niedriges Risiko für Mortalität prognostiziert werden kann, könnte eine ambulante Behandlung diskutiert werden (Aujesky et al. 2011; Lankeit und Konstantinides 2012; Sanchez et al. 2012). Bei normotensiven Patienten kann die Bestimmung von laborchemischen Biomarkern und die Durchführung einer Echokardiographie zusätzlich zum PESI weitere prognostische Informationen liefern (Sanchez et al. 2012). Durch unsere Arbeitsgruppe konnte der sogenannte FAST-Score, ein neuer einfacher Risikostratifizierungsscore, generiert werden, dessen Anwendung zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch nicht durch die aktuelle Leitlinie der ESC empfohlen wird und im Kapitel 1.2.3 detailliert beschrieben wird.

Ein weiterer Risikostratifizierungsmarker ist die rechtsventrikuläre Dysfunktion, welche echokardiographisch beispielsweise als rechtsventrikuläre Dilatation und Hypokinesie sowie einer paradoxen Bewegungsstörung des interventrikulären Septums sowie als Verlust des inspiratorischen Kollaps der Vena cava inferior dargestellt werden kann (Puls et al. 2007). Es weisen mindestens 25 % der Patienten mit akuter Lungenembolie echokardiographische Zeichen einer Rechtsherzbelastung auf (Konstantinides et al. 2014), welche auch bei hämodynamisch stabilen Patienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (Coutance et al. 2011; Konstantinides und Goldhaber 2012; Sanchez et al. 2008). Allerdings ist eine alleinige rechtsventrikuläre Dysfunktion in der Echokardiographie nur in Kombination mit anderen



Parametern als Risikostratifizierungsmarker bei akuter Lungenembolie geeignet (Hofmann et al. 2016; Kucher et al. 2005).

Neben der Echokardiographie lässt sich eine rechtsventrikuläre Dysfunktion auch computertomographisch nachweisen. Hier stellt der sogenannte RV/LV-Quotient (enddiastolischer Durchmesser des rechten Ventrikel gegenüber dem des linken Ventrikel) einen mit der Echokardiographie vergleichbaren Parameter für das Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion dar (Meinel et al. 2015).

Die Bestimmung der myokardialen Ischämiemarker und der natriuretischen Peptide haben in der Risikostratifizierung einen hohen prognostischen Stellenwert und sind Thema des Kapitels 1.2.

Tabelle 2: Klinische Scores zur Risikostratifizierung: Pulmonary Embolism Severity Index, simplifizierter PESI und (modifizierter) FAST-Score (Dellas et al. 2014; Lankeit et al. 2013).

	PESI	sPESI	(modifizierter) FAST-Score
<b>Alter</b>	Alter in Jahren	≥ 80 Jahre (1 Punkt)	entfällt
<b>Männliches Geschlecht</b>	+ 10	entfällt	entfällt
<b>Krebs</b>	+ 30	1 Punkt	entfällt
<b>Herzinsuffizienz</b>	+ 10	Chronische kardiopulmonale Erkrankung (1 Punkt)	entfällt
<b>Chronische Lungenerkrankung</b>	+ 10		entfällt
<b>Systolischer Blutdruck &lt; 100 mmHg</b>	+ 30	1 Punkt	entfällt
<b>Atemfrequenz ≥ 30/Minute</b>	+ 20	entfällt	entfällt
<b>Temperatur &lt; 36 °C</b>	+ 20	entfällt	entfällt
<b>Neuaufgetretene psychische Auffälligkeit*<sup>1</sup></b>	+ 60	entfällt	entfällt
<b>Arterielle Sauerstoffsättigung &lt; 90 %*<sup>2</sup></b>	+ 20	1 Punkt	entfällt
<b>Tachykardie ≥ 110/Minute</b>	+ 20	1 Punkt	2 Punkte* <sup>3</sup>
<b>Synkope</b>	entfällt	entfällt	1,5 Punkte
<b>H-FABP-Plasmaspiegel ≥ 6 ng/ml</b>	entfällt	entfällt	1,5 Punkte
Klasse I: ≤ 65 (30-Tages-Mortalität 0 bis 1,6 %); Klasse II: 66 bis 85 (30-Tages-Mortalität 1,7 bis 3,5 %); Klasse III: 86 bis 105 (30-Tages-Mortalität 3,2 bis 7,1 %); Klasse IV: 106 bis 125 (30-Tages-Mortalität 4,0 bis 11,4 %); Klasse V: ≥ 125 Punkte (30-Tages-Mortalität 10,0 bis 24,5 %)		0 Punkte: niedriges Risiko (30-Tages-Mortalität 1,0 %); ≥ 1 Punkt: hohes Risiko (30-Tages-Mortalität von 10,9 %)	< 3 Punkte: niedriges Risiko ≥ 3 Punkte: 30-Tages-Mortalität 11,3-fach erhöht

\*<sup>1</sup>definiert als Verwirrtheit, Lethargie, Stupor, Koma; \*<sup>2</sup> mit oder ohne Sauerstoff; \*<sup>3</sup> Grenzwert für den FAST-Score ≥ 100/Minute.

### 1.1.5 Risikoadaptierte Akuttherapie der akuten Lungenembolie

Unabhängig von der risikoadaptierten Einteilung benötigt jeder Patient mit einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit für eine akute Lungenembolie eine unverzügliche, adäquate, antithrombotische Therapie in Form von unfraktioniertem Heparin, niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux (Hach-Wunderle 2010; Kearon et al. 2012; Kearon et al. 2008).

Hochrisikopatienten benötigen aufgrund ihres hohen Mortalitätsrisikos bei Auftreten eines Rechtsherzversagens neben der initialen antithrombotischen Therapie mit Heparin eine unverzügliche rekanalisierende Therapie in Form einer Thrombolyse. Bei bis zu einem Drittel der Hochrisikopatienten liegen Kontraindikationen gegen eine Fibrinolyse vor (Wan et al. 2004), in diesen Fällen stellen die chirurgische Thrombektomie, die Katheterembolektomie oder die Thrombusfragmentation therapeutische Alternativen dar (Konstantinides und Goldhaber 2012; Kucher und Goldhaber 2005; Meneveau et al. 2006). Bei hämodynamisch instabilen Patienten gibt es keine absoluten Kontraindikationen, da die Entscheidung zur Thrombolyse eine Nutzen-Risiko-Abwägung ist.

Hämodynamisch stabile Patienten weisen ein geringeres Risiko für einen ungünstigen Verlauf auf, weswegen eine Thrombolysetherapie bei dieser Patientengruppe nicht routinemäßig empfohlen wird (Kearon et al. 2012; Konstantinides et al. 2014). Im Rahmen der Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) Studie konnte außerdem nachgewiesen werden, dass hämodynamisch stabile Patienten mit erhöhten Troponin T-Werten im peripheren Blut und einer echokardiographisch oder mittels Computertomographie nachgewiesenen rechtsventrikulären Dysfunktion zwar von einer thrombolytischen Therapie (Tenecteplase versus Placebo) profitieren, jedoch ein erhöhtes Risiko für schwere und insbesondere intrakranielle Blutungen aufweisen (Meyer et al. 2014). In der aktuellen ESC-Leitlinie wird für Patienten mit einem intermediär-hohen Risiko eine Thrombolyse empfohlen, wenn sich im klinischen Verlauf eine hämodynamische Dekompensation entwickelt (Konstantinides et al. 2014). In jedem Fall sollten Patienten dieser Risikogruppe aufgrund ihres erhöhten Mortalitätsrisikos innerhalb der ersten 48 Stunden überwacht werden (Konstantinides et al. 2014; Meyer et al. 2014).

Absolute Kontraindikationen für eine Thrombolyse bestehen beim Vorliegen von einem hämorrhagischen oder einem ischämischen Schlaganfall in den vergangenen sechs Monaten, bei Vorliegen von Metastasen oder Neoplasien des zentralen Nervensystems, bei größeren Verletzungen beziehungsweise Operationen in den vergangenen drei Wochen sowie bei gastrointestinalen Blutungen im vergangenen Monat oder einer aktiven inneren Blutung (Torbicki et al. 2008). Fehlen diese Kontraindikationen, kann durch eine Thrombolyse sowohl eine schnelle Reperfusion der verschlossenen Gefäße mit Reduktion der Letalität erreicht (Wan et al. 2004) als auch die Neubildung von Embolien verhindert werden (Hach-Wunderle 2010).

Allgemein zeigen Patienten mit akuter Lungenembolie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Lungenembolie-Rezidiven, weswegen eine weiterführende Sekundärprophylaxe mit Antikoagulanzen erforderlich ist (Heit 2006). Neben den präventiven Eigenschaften einer oralen Antikoagulationstherapie werden hierdurch auch bereits bestehende venöse Thromben aufgelöst. Die Umstellung der Heparintherapie auf die Gabe von Vitamin K-Antagonisten sollte überbrückend erfolgen bis ein therapeutischer International Normalized Ratio (INR) von 2 bis 3 erreicht wird. Neben den bekannten Vitamin K-Antagonisten sind in den letzten Jahren vier neue Präparate in Deutschland zugelassen worden. Es handelt sich um spezifische Inhibitoren der Gerinnungskaskade. Die Faktor Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Endoxaban sowie der Faktor IIa-Inhibitor Dabigatran weisen in vorliegenden Studien eine vergleichbare gerinnungshemmende Wirkung in der Therapie von Beinvenenthrombosen und Lungenembolien auf verglichen mit Vitamin K-Antagonisten. Vorteile der neueren parenteralen Gerinnungshemmer sind vor allem ein geringeres Risiko für klinisch relevante Blutungen und die Überflüssigkeit eines Drugmonitorings (Agnelli et al. 2013b; Agnelli et al. 2013a; Bauersachs et al. 2010; Buller et al. 2012; Lankeit und Konstantinides 2013; Schulman et al. 2009; Schulman et al. 2013).

## **1.2 Laborchemische Risikostratifizierungsmarker bei normotensiven Lungenembolie-Patienten**

### **1.2.1 Etablierte Biomarker zur Risikostratifizierung**

Einer der bereits etablierten laborchemischen Marker ist das kardiale Troponin T (cTnT), ein kardiospezifisches Protein, welches sich im kontraktilen Apparat der quergestreiften Muskulatur des Herzens befindet (Zot und Potter 1987) und bei Nekrose oder Schädigung aus dieser freigesetzt wird. Zu einer solchen Schädigung des Myokards kommt es unter anderem auch bei einer Lungenembolie im Rahmen einer sich entwickelnden rechtsventrikulären Dysfunktion durch den plötzlichen Anstieg des Lungengefäßwiderstands (Goldhaber et al. 1999), wie bereits im Kapitel 1.1.2. beschrieben. Erhöhte Troponin T-Plasmaspiegel bei akuter Lungenembolie sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko oder einem ungünstigen Verlauf in der Akutphase assoziiert (Becattini et al. 2007). Troponin T ist daher als prognostischer Biomarker auch zur Risikostratifizierung geeignet, um Patienten der intermediären Hochrisikogruppe zu identifizieren (Konstantinides et al. 2002). Der Plasmaspiegel von Troponin T steigt drei Stunden nach Myokardschädigung im Plasma an und bleibt für etwa zwei Wochen nachweisbar (Katus et al. 1989).

Inzwischen ist ein hochsensitives Testverfahren zur Messung des Troponin T (hsTnT) in der Routine etabliert, welches die prognostische Sensitivität von Troponin T verbessern konnte (Lankeit et al. 2010). Das neue Testverfahren hat eine niedrigere Nachweisgrenze und eine bessere Messgenauigkeit, jedoch eine weniger gute Spezifität. Ebenso wie Troponin T hat

auch hochsensitives Troponin T eine Schlüsselrolle bei der Risikostratifizierung sowie bei der Prognose von Patienten mit akuter Lungenembolie (Lankeit et al. 2010; Tsounis et al. 2013).

Weitere etablierte Risikomarker bei akuter Lungenembolie sind natriuretische Peptide, hierzu zählen unter anderem das brain-natriuretische Peptid (BNP) und das N-terminale-pro brain-natriuretische Peptid (NT-proBNP). Beide werden bei Volumen- und Druckbelastung aus den Kardiomyozyten ausgeschüttet (Dickstein et al. 2008) und können ebenso wie die Troponine Lungenembolie-Patienten identifizieren, die einen ungünstigen klinischen Verlauf haben und eine erhöhte Mortalität aufweisen (Klok et al. 2008; Kostrubiec et al. 2007). Dies gilt insbesondere bei hämodynamisch stabilen Patienten (Maziere et al. 2007). Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten bei Aufnahme zeigen in einer Studie von Klok ein 6,8-fach erhöhtes Risiko (Odds Ratio [OR] 6,8; 95 % Konfidenzintervall [KI]: 4,4 - 10) im 30-Tages-Verlauf Komplikationen zu entwickeln oder zu versterben (OR: 7,6; 95 % KI: 3,4 - 17), als solche mit normwertigem NT-proBNP-Plasmaspiegel (Klok et al. 2008). Eine gemeinsame Messung von Troponin T und NT-proBNP erlaubt für normotensive Patienten eine präzisere prognostische Aussage über Risiko und Mortalität. Patienten mit Troponin T-Werten  $\geq 0,07 \mu\text{g/l}$  und NT-proBNP-Werten  $\geq 600 \text{ pg/ml}$  hatten bei Aufnahme ein Mortalitätsrisiko von 33 %. Patienten, bei denen zwar erhöhte NT-proBNP-Werte jedoch normwertige Troponin T-Werte gemessen wurden, wiesen dagegen nur ein Mortalitätsrisiko von 3,7 % auf (Kostrubiec et al. 2005). NT-proBNP kann aufgrund der verzögerten Freisetzungskinetik bei Druckbelastung des rechten Ventrikels erst nach einigen Stunden im Blut gemessen werden (Hama et al. 1995). Klok untersuchte aufgrund dieser Tatsache, ob der prognostische Aussagewert von NT-proBNP auch bei kurzer Symptombdauer zuverlässig ist und konnte zeigen, dass NT-proBNP-Werte von  $\geq 600 \text{ pg/ml}$  auch bei kurzer Symptombdauer der Lungenembolie zur Risikostratifizierung verwendet werden können, ohne an Aussagekraft zu verlieren. Hieraus konnte gefolgert werden, dass sich die Zeitspanne vom Auftreten der Symptome bis zur klinischen Präsentation nicht auf die Höhe der Blutwerte von NT-proBNP auswirkt. Außerdem wiesen Patienten mit Werten  $\geq 600 \text{ pg/ml}$  ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen im 30-Tages-Verlauf auf (Klok et al. 2010).

### 1.2.2 Heart-type Fatty Acid-Binding-Protein zur Risikostratifizierung

Heart-type Fatty Acid-Binding-Protein (H-FABP), erstmals von Ockner im Jahr 1972 beschrieben, ist ein zytoplasmatisches Protein, welches im Rahmen von Forschungen über die Fettsäureresorption im Darm von Ratten aus intestinaler Mukosa isoliert wurde (Ockner et al. 1972). Es gehört zu den lipid-bindenden Proteinen und findet sich auch in anderen Geweben, die am Fettsäuremetabolismus beteiligt sind (Ockner und Manning 1974). Insgesamt werden neun unterschiedliche FABP-Typen unterschieden. Sie werden nach den Geweben benannt, aus denen sie erstmals isoliert wurden oder aus denen sie hauptsächlich exprimiert werden;

viele der FABPs stammen jedoch aus mehreren Gewebearten (Glatz und van der Vusse 1990; Liu et al. 2003; Storch und Thumser 2010), siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: FABP-Gene und ihre Herkunftsgewebe, modifiziert nach Chmurzynska (Chmurzynska 2006).

Name FABP	Genname	Vorkommen
L-FABP	FABP 1	Leber, Intestinum
I-FABP	FABP 2	Intestinum
H-FABP	FABP 3	Herz, Skelettmuskel, Gehirn, Niere, Nebenniere, Brustdrüse
A-FABP	FABP 4	Fettgewebe
E-FABP	FABP 5	Epidermis, Zunge, Nebenniere, Brustdrüse, Gehirn, Intestinum, Niere, Leber
II-FABP	FABP 6	Ileum, Ovarien
B-FABP	FABP 7	Gehirn
MP2-FABP	FABP 8	Peripheres Nervensystem
T-FABP	FABP 9	Hoden

FABPs haben unterschiedliche Funktionen (Storch und Thumser 2010); ihre Hauptaufgabe besteht in der Regulation des Fettsäuremetabolismus und des intrazellulären Transportes langkettiger Fettsäuren (Chmurzynska 2006). Diese werden in hoher Anzahl von unterschiedlichen Geweben, unter anderem von Kardiomyozyten und Hepatozyten, metabolisiert und besitzen weitreichende Eigenschaften: Zum einen sind Fettsäuren Bestandteil von Zellmembranen und üben Transport-, Rezeptor- oder Kanalfunktionen aus, zum anderen können sie als Signalmolekül regulierenden Einfluss auf die Genexpression haben oder als Mediatoren wie Prostaglandine, Leukotriene und Thromboxane wirken (Duplus et al. 2000; Neely et al. 1972). Die Fettlöslichkeit langkettiger Fettsäuren spielt eine regulatorische Rolle bei der Bindungsaffinität. Diese steigt, je höher die hydrophoben Eigenschaften der Fettsäure sind (Richieri et al. 2000). FABPs erhöhen die Wasserlöslichkeit von langkettigen Fettsäuren auf das 700-fache und verbessern damit die Transportgeschwindigkeit der Fettsäuren von der Zellmembran des Kardiomyozyten in die Mitochondrien um das 17-fache (Vork et al. 1993). Bevor langkettige Fettsäuren intrazellulär ihre Funktion aufnehmen können, müssen sie reversibel an FABPs gebunden werden und das hydrophile Zytoplasma durchqueren. Sie werden dann an der äußeren Mitochondrienmembran durch Acyl-Co A aktiviert und dienen durch  $\beta$ -Oxidation der Energiegewinnung der Zelle (Azzazy et al. 2006).

Herz- und Muskelzellen enthalten denselben FABP-Typ, das Heart-type Fatty Acid-Binding-Protein (FABP 3, H-FABP). Es liegt jedoch im Herzmuskel in zwei- bis zehnfach höherer Konzentrationen als im Skelettmuskel vor (Glatz et al. 1995; Van Nieuwenhoven et al. 1995). H-FABP ist auf dem Chromosom 1p32-p33 (Troxler et al. 1993) lokalisiert, besitzt vier Exons sowie drei Introns (Sweetser et al. 1987) und besteht aus 132 Aminosäuren (Sacchettini et al. 1988). Sein molekulares Gewicht beträgt 12 bis 15 kDa (Borchers et al. 1990). Die Aminosäuresequenz der verschiedenen FABPs zeigt nur in 20 bis 70 % Übereinstimmungen (Alhadi und Fox 2004; Glatz und van der Vusse 1989; Storch und Thumser 2010), besitzt jedoch eine identische Tertiärstruktur in Form einer sogenannten verdrehten  $\beta$ -Barrel, die einen hydrophoben Kern umgibt. Diese  $\beta$ -Struktur besteht aus 10 antiparallel verlaufenden, orthogonal angeordneten  $\beta$ -Strängen, die in zwei  $\beta$ -Faltblattstrukturen organisiert werden und ein N-terminales Helix-Turn-Helix-Motiv (bestehend aus zwei kleinen  $\alpha$ -Helices) besitzen. Innerhalb der Faltblattstruktur befindet sich eine Kavität, die mit polaren und hydrophoben Aminosäuren gefüllt ist und in der die Fettsäuren gebunden und transportiert werden (Azzazy et al. 2006; Sacchettini et al. 1988; Zimmerman und Veerkamp 2002).

Innerhalb des kardialen Energiestoffwechsels obliegt dem H-FABP die Aufgabe, den Transport von Acyl-L Carnitin in das mitochondriale  $\beta$ -Oxidationssystem zu kontrollieren und das Herz gegen die toxischen und oxidativen Effekte von Fettsäureabbauprodukten, die bei Ischämie in erhöhtem Maße vorkommen, zu schützen (Glatz und van der Vusse 1989). Da 50 bis 80 % der Energieproduktion des Herzens durch Fettsäuremetabolismus abgedeckt werden und dieser damit die Hauptenergiequelle des Herzens darstellt, ist H-FABP für den myokardialen Stoffwechsel äußerst wichtig (Alhadi und Fox 2004; Azzazy et al. 2006; van der Vusse et al. 1989). Nach einer Gewebeschädigung des Herzens kann H-FABP aufgrund seines leichten Gewichts und der geringen Größe (Borchers et al. 1990; Sacchettini et al. 1988) bereits nach 20 bis 90 Minuten im Blut nachgewiesen werden, erreicht nach sechs bis acht Stunden seinen höchsten Wert und kehrt nach 20 bis 24 Stunden zu Normalwerten zurück (Alhadi und Fox 2004; Colli et al. 2007; Kleine et al. 1992). Ohne eine Schädigung an der H-FABP-enhaltenden Zellen ist der Nachweis von H-FABP im peripheren Blut unwahrscheinlich (Alhadi und Fox 2004). Die Referenzwerte von H-FABP sind von der verwendeten Nachweismethode abhängig und liegen bei normalen Bedingungen unter 1,6 ng/ml (Alhadi und Fox 2004). Ein klinischer Referenzwert von 6 ng/ml für H-FABP wurde von verschiedenen Autoren als optimaler prognostischer Grenzwert identifiziert (Azzazy et al. 2006; Dellas et al. 2010; Pagani et al. 2002; Pelters et al. 2005; Puls et al. 2007) und dient auch in dieser Arbeit als Grenzwert.

Die Elimination von H-FABP erfolgt wie bei fast allen niedermolekularen Proteinen durch Filtration über die glomeruläre Basalmembran der Niere und der Ausscheidung durch den Urin (Hall und Hardwicke 1979; Tanaka et al. 1991). Bei Nierenfunktionsstörung können daher erhöhte Plasmakonzentration gemessen werden (Gorski et al. 1997). Außerdem zeigen

H-FABP-Messungen eine altersabhängige Erhöhung der Plasmakonzentration, die jedoch am ehesten in Zusammenhang mit einer altersentsprechenden Nierenfunktionseinschränkung älterer Menschen steht.

Im Jahre 1988 wurde erstmals durch Glatz et al. bewiesen, dass aus verletztem Myokard H-FABP freigesetzt wird (Glatz et al. 1988). In weiteren Studien wurde seine Verwendungsmöglichkeit als myokardialer Biomarker erforscht. Bereits 1991 zeigte sich, dass H-FABP schneller nach Myokardverletzung in Plasma- und Urinproben nachzuweisen ist als das myokardspezifische Isoenzym der Creatinkinase (CK-MB) und die Alpha-Hydroxybuttersäure ( $\alpha$ -HBDH) und damit ein hilfreiches Werkzeug für die frühzeitige Diagnose eines Myokardinfarktes sein kann (Kleine et al. 1992; Tanaka et al. 1991). Die Bedeutung von H-FABP als sensitiver und spezifischer Marker myokardialer Gewebeschädigung bei akutem Koronarsyndrom, seine Überlegenheit gegenüber Troponin T und Myoglobin sowie seine prognostische Vorhersagekraft für einen Re-Infarkt war Gegenstand zahlreicher Studien (Azzazy et al. 2006; Pelters et al. 2005).

Fasst man zusammen, so ist H-FABP aufgrund seiner Eigenschaften ein idealer myokardialer Ischämie- und Nekrosemarker, der sich durch seine hohe myokardiale Konzentration, seine zytoplasmatische Lokalisierung, seine geringe molekulare Größe, seine relativ hohe Gewebespezifität sowie seine rasche Freisetzungskinetik auszeichnet (Azzazy et al. 2006; Colli et al. 2007). Im Unterschied zu Troponin T wird H-FABP nicht erst bei Nekrose des Herzmuskels, sondern bereits bei Ischämie desselben freigesetzt (Kilcullen et al. 2007), sodass Troponin T trotz seiner besseren Kardiospezifität aufgrund seiner Freisetzungskinetik, im Gegensatz zu H-FABP, erst nach einer zeitlichen Verzögerung als Risikostratifizierungsmarker genutzt werden kann (siehe Abbildung 2) (Puls et al. 2007).

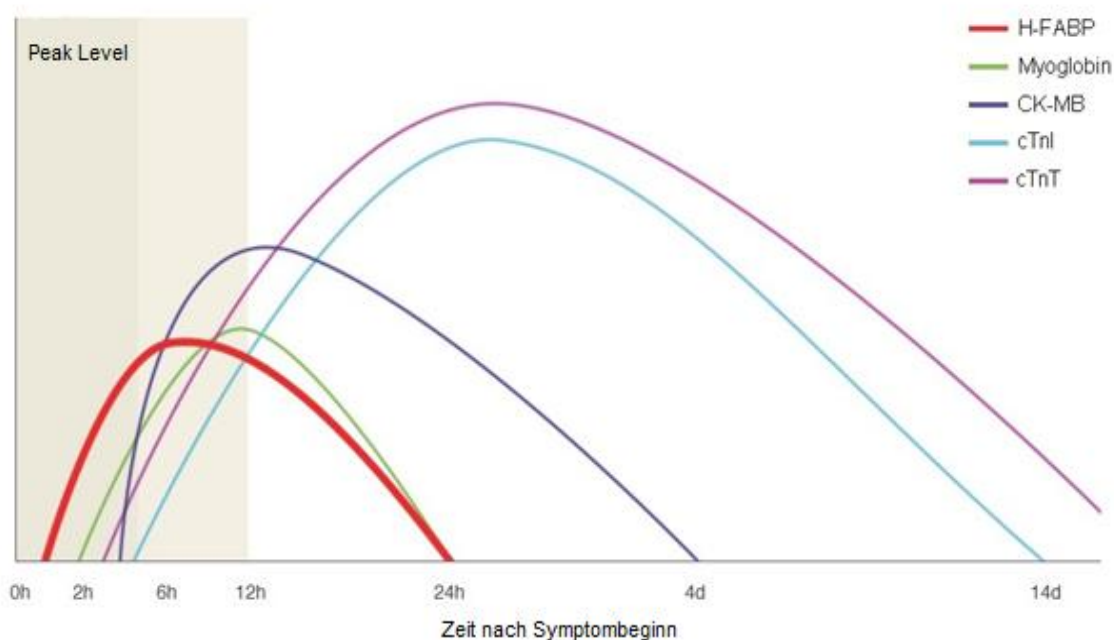


Abbildung 2: Kinetiken der relevanten Biomarker in Bezug auf den Symptombeginn. Grafik modifiziert nach Randox. <http://www.h-fabp.com>.

Abkürzungen: Heart-type Fatty Acid-Binding-Protein (H-FABP), Muscle-Brain Type Kreatinkinase (CK-MB), kardiales Troponin I (cTnI), kardiales Troponin T (cTnT).

### 1.2.3 Die Bedeutung von H-FABP als Biomarker bei akuter Lungenembolie

Die Bedeutung von H-FABP als Biomarker bei Patienten mit akuter Lungenembolie wurde erstmalig in zwei unterschiedlichen prospektiven Kohortenstudien untersucht. In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass H-FABP als Indikator für eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und Gewebeschädigung bei Patienten mit akuter Lungenembolie dienen kann und ein nützlicher Risikostratifizierungsmarker ist, der kardialen Troponin T, NT-proBNP und Myoglobin in ihrer prognostischen Aussagekraft überlegen ist (Kaczynska et al. 2006; Puls et al. 2007). In dem von Puls et al. untersuchten Patientenkollektiv von 107 unselektionierten Patienten mit akuter Lungenembolie erwies sich H-FABP als zuverlässiger prognostischer Parameter für das Auftreten von Lungenembolie-assoziierten Komplikationen: Im Gegensatz zu 41 % der Patienten mit erhöhten H-FABP-Plasmakonzentrationen oberhalb des etablierten Grenzwertes von 6 ng/ml zum Zeitpunkt der Aufnahme entwickelte keiner der Patienten mit normalen H-FABP-Plasmaspiegeln Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes ( $p < 0,001$ ). Erhöhte Troponin T-Plasmaspiegel  $\geq 0,04 \mu\text{g/l}$  (Odds Ratio [OR] 8,9;  $p = 0,003$ ) und erhöhte NT-proBNP-Plasmaspiegel  $\geq 1000 \text{ pg/ml}$  (OR: 11,8;  $p = 0,007$ ) konnten ebenso wie erhöhte H-FABP-Plasmaspiegel (OR: 71,5;  $p < 0,001$ ) als prognostische Prädiktoren für einen komplizierten 30-Tages-Verlauf identifiziert werden, wohingegen nur H-FABP (OR:



36,7;  $p < 0,001$ ) und nicht Troponin T ( $p = 0,13$ ) oder NT-proBNP ( $p = 0,36$ ) in der multivariablen Analyse unabhängige prognostische Informationen lieferte (Puls et al. 2007). Darüber hinaus verfügt H-FABP über den Vorteil, dass eine einmalige Bestimmung bei Aufnahme zur Risikostratifizierung ausreichend ist. Die Komplikationsrate bei Patienten mit echokardiographischem Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion in Kombination mit einer Erhöhung von H-FABP betrug 57 %, während bei Patienten mit normalen H-FABP-Plasmaspiegeln das Echokardiogramm keine prognostische Aussagekraft besaß und die alleinige Bestimmung von H-FABP für den Ausschluss eines komplizierten Verlaufes ausreichend war (Lankeit 2009; Puls et al. 2007).

Basierend auf diesen Studienergebnissen wurde in einer Folgestudie der Fragestellung nachgegangen, ob die Ergebnisse auf normotensive Patienten übertragbar sind. In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden 126 normotensive Patienten mit akuter Lungenembolie eingeschlossen (Dellas et al. 2010). Bei 29 (23 %) dieser Patienten konnten zum Zeitpunkt der Aufnahme erhöhte H-FABP-Plasmakonzentrationen oberhalb des Grenzwertes von 6 ng/ml festgestellt werden. Von ihnen entwickelten acht (28 %) Patienten im weiteren Verlauf Komplikationen (definiert als Reanimation, endotracheale Intubation, Bedarf von Katecholaminen, Tod während der ersten 30 Tage). Im Gegensatz dazu hatte nur ein Patient von den 97 Patienten mit einer normwertigen ( $< 6$  ng/ml) H-FABP-Plasmakonzentration Komplikationen im 30-Tages-Verlauf (negativ prädiktiver Wert [NPW] 99 %;  $p < 0,001$ ). Bei einem Grenzwert von 6 ng/ml zeigte H-FABP eine Sensitivität von 89 % (95 % KI: 0,52 - 0,99), eine Spezifität von 82 % (95 % KI: 0,74 - 0,89) und einen positiv prädiktiven Wert (PPW) von 28 % (95 % KI: 0,13 - 0,47) in Bezug auf das Auftreten von Komplikationen in den ersten 30 Tagen nach Diagnosestellung bei Patienten mit akuter Lungenembolie. Die Plasmakonzentrationen von kardialem Troponin T und NT-proBNP unterschieden sich hingegen nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne kompliziertem klinischen Verlauf (Troponin T:  $p = 0,072$  und NT-proBNP:  $p = 0,10$ ). H-FABP-Plasmakonzentrationen  $\geq 6$  ng/ml waren somit mit einem 36,6-fach erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage ( $p < 0,001$ ) sowie einem 4,5-fach ( $p < 0,001$ ) erhöhten Mortalitätsrisiko im Langzeitverlauf (mediane Beobachtungszeit: 499 Tage) assoziiert. Der einzige weitere prognostisch relevante Parameter war eine Tachykardie von  $\geq 94$  Schlägen pro Minute (OR: 7,9; 95 % KI: 0,9 - 73,9;  $p = 0,068$ ). Die Kombination von H-FABP-Erhöpfung mit einer Tachykardie von  $\geq 94$  Schlägen pro Minute konnte den prognostischen Aussagewert weiter verbessern und zeigte ein 33,4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen an ( $p < 0,001$ ). Von besonderer Relevanz ist, dass H-FABP-Plasmakonzentrationen bei erneuter Messung nach 24 Stunden konstant blieben. Daraus kann gefolgert werden, dass normale H-FABP-Plasmawerte bei Aufnahme einen ungünstigen Verlauf innerhalb der ersten 30 Tage bei normotensiven Patienten mit akuter Lungenembolie unwahrscheinlich machen und keine erneute Messung nach 24 Stunden notwendig ist (Berner 2010; Dellas et al. 2010).

Durch unsere Arbeitsgruppe konnte weiterhin gezeigt werden, dass normotensive Lungenembolie-Patienten mit einem positiven H-FABP Bedside-Test ein 7-fach erhöhtes Risiko für einen komplizierten klinischen Verlauf aufwiesen. Die Kombination mit Symptomen wie Synkope oder Tachykardie konnte den prognostischen Aussagewert des Bedside-Tests weiter verbessern. In Zukunft könnte ein solcher Test in Kombination mit Scores im klinischen Alltag nützlich zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem (intermediären) Risiko sein (Lankeit et al. 2013). Weiterhin konnte durch unsere Arbeitsgruppe der sogenannte FAST-Score entwickelt werden, ein vielversprechender Score zur Risikostratifizierung normotensiver Patienten mit akuter Lungenembolie. FAST steht für H-FABP, Synkope und Tachykardie (Dellas et al. 2014). Beim Vorliegen von zwei der drei oben genannten Parameter ist der Score positiv und das Risiko für Komplikationen im 30-Tages-Verlauf erhöht sich um das 12-fache (Dellas et al. 2014) (siehe hierzu Tabelle 2). Im Vergleich zur alleinigen Betrachtung von H-FABP, Synkope oder Tachykardie liefert der Score bessere prognostische Informationen als jeder Parameter für sich genommen und hat eine vergleichbare prognostische Aussagekraft wie der echokardiographische Nachweis einer Rechtsherzbelastung (Dellas et al. 2014). Außerdem erscheint er zur Identifizierung von intermediär-Hochrisikopatienten besser geeignet als der sPESI (Dellas et al. 2014).

### 1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Durch vorangegangene Arbeiten unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass H-FABP ein früher myokardialer Ischämie marker mit prädiktivem Wert für die Risikostratifizierung hämodynamisch stabiler Patienten mit akuter Lungenembolie ist (Dellas et al. 2010; Lankeit 2009, 2015; Puls et al. 2007). Aufgrund seiner raschen Freisetzungskinetik ist die zu untersuchende Fragestellung in dieser Arbeit daher, ob die Dauer der Symptomatik die prognostische Aussagekraft von H-FABP beeinflusst (Goldhaber 2010) oder ob H-FABP auch bei unterschiedlicher Symptombdauer von  $< 24$  Stunden und  $\geq 24$  Stunden als Risikostratifizierungsmarker verlässliche und identische Informationen liefert. Weiterhin wird in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob der prognostische Aussagewert von H-FABP durch Kombination mit anderen klinischen Parametern verbessert werden kann. Daher besteht das Ziel der vorliegenden Arbeit darin, die folgenden wissenschaftlichen Fragen zu beantworten:

- 1) Unterscheidet sich die klinische Symptomatik und initiale Präsentation von Patienten mit einem Symptombeginn von  $\geq 24$  Stunden von Patienten mit einem akuten Symptombeginn von  $< 24$  Stunden?
- 2) Wird die prognostische Aussagekraft von H-FABP und anderer Risikostratifizierungsmarker, wie den etablierten Biomarkern Troponin T und NT-proBNP oder dem echokardiographischen Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion, durch die Dauer der Symptomatik vor der Diagnosestellung beeinflusst?

- 3) Kann durch ein Kombinationsmodell mit anderen klinischen Risikomarkern die prognostische Aussagekraft von H-FABP verbessert werden und bleibt die prognostische Aussagekraft auch bei unterschiedlichem Symptombeginn erhalten?
- 4) Zeigen Patienten mit plötzlich einsetzender Symptomatik im Gegensatz zu Patienten mit einer länger andauernden Symptomatik ein höheres Risiko für Komplikationen im klinischen Verlauf?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv und Studienaufbau

#### 2.1.1 Patientenkollektiv

Bei den Patienten dieser prospektiven nicht-interventionellen Kohorten-Studie handelt es sich ausschließlich um normotensive Patienten, die in der Zeit zwischen Februar 2003 bis Oktober 2010 aufgrund einer symptomatischen und objektiv bestätigten akuten Lungenembolie in der Universitätsmedizin Göttingen behandelt wurden. Das Patientenkollektiv wurde anhand des unterschiedlichen Symptombeginns in zwei Gruppen aufgeteilt: Ein akuter Symptombeginn wurde definiert als Beginn der Lungenembolie-assoziierten Symptome innerhalb von 24 Stunden vor Diagnosestellung, ein langandauernder Symptombeginn wurde definiert als Beginn der Lungenembolie-assoziierten Symptome  $\geq 24$  Stunden vor Diagnosestellung.

#### 2.1.2 Einschluss-/Ausschlusskriterien

Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllt waren:

1. Volljährigkeit ( $\geq 18$  Jahre)
2. schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie durch den Patienten oder durch dessen gesetzlichen Vertreter
3. gesicherte Diagnose der Lungenembolie

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

1. hämodynamische Instabilität mit Schock oder Hypotonie nach folgender Definition: Persistierender arterieller Hypotonus mit systolischen Blutdruckwerten unter 90 mmHg, Abfall des systolischen Blutdrucks um  $\geq 40$  mmHg innerhalb von 15 Minuten, wenn dieser nicht durch eine neu aufgetretene Arrhythmie, eine Sepsis oder eine Hypovolämie herbeigeführt wurde (Torbicki et al. 2008)
2. asymptomatische Lungenembolie als Zufallsbefund im Rahmen anderer Diagnostik (beispielsweise während einer computertomographischen Staginguntersuchung bei einer Tumorerkrankung)
3. Ausschluss aufgrund fehlender essentieller Daten
4. Ablehnung oder Rücknahme der Einwilligungserklärung

### 2.1.3 Endpunkte der Studie

Der primäre Endpunkt der Studie (komplizierter 30-Tages-Verlauf) wurde definiert als Tod aufgrund der Lungenembolie oder einer hämodynamischen Instabilität, die die Applikation von Katecholaminen, eine endotracheale Intubation oder eine kardiopulmonale Reanimation innerhalb der ersten 30 Tage der Erkrankung notwendig machte (Dellas et al. 2010; Lankeit et al. 2010; Puls et al. 2007).

Der sekundäre Endpunkt der Studie wurde definiert als ein im Langzeitverlauf (6 Monate) eintretender Exitus letalis jeglicher Ursache.

### 2.1.4 Studienablauf

Die Rekrutierung von Patienten erfolgte auf der interdisziplinären Tag-/Nachtaufnahme sowie auf den Normalstationen und den Intensivstationen aller Fachbereiche der Universitätsmedizin Göttingen. Bei sämtlichen Patienten, bei denen sich basierend auf dem klinischen Bild sowie den laborchemischen, elektro- und echokardiographischen Befunden der Verdacht auf eine akute Lungenembolie ergab, wurde eine vorläufige mündliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Die Sicherung der Diagnose erfolgte durch den/die verantwortlichen/e Arzt/Ärztin gemäß aktueller Leitlinie, unbeeinflusst von der Studie. Patienten, bei denen sich die Diagnose einer akuten Lungenembolie durch eine computertomographische Bildgebung oder eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie bestätigen ließ, erhielten im weiteren Verlauf eine schriftliche Aufklärung über Risiko und Nutzen der Studie. Ferner wurde eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme eingeholt.

Durch das Studienprotokoll wurde für alle Patienten mit einer gesicherten Lungenembolie die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie innerhalb der ersten 48 Stunden empfohlen. Des Weiteren erfolgten im Rahmen der klinischen Routine bei der Mehrzahl der Patienten weiterführende Untersuchungen wie beispielsweise eine farbkodierte Dopplersonographie oder eine Phlebographie bei Verdacht auf das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose. Detaillierte Informationen über Symptombeginn und -verlauf, Vorerkrankungen und Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie sowie diagnostische (beispielsweise Wells und Genfer) und prognostischer (beispielsweise sPESI) Scores wurden anamnestisch erfragt, anhand eines standardisierten Fragebogens dokumentiert (siehe Anhang) und unter Zuhilfenahme der Patientenakten vervollständigt. Befunde von Untersuchungsergebnissen wurden kopiert und zusammen mit dem pseudonymisierten Fragebogen archiviert. Daten über den Krankheitsverlauf und die Therapie der Patienten wurden über einen Zeitraum von 30 Tagen nach Aufnahme mit Hilfe der Patienten, der behandelnden Ärzte und der Patientenakten evaluiert. Die Todesursache wurde durch ein Telefongespräch mit dem verantwortlichen (Haus-)Arzt oder durch Einsicht in die Patientenakte und/oder den Obduktionsbefund ermittelt. Lag kein Obduktionsbefund vor,

wurden Komplikationen, die innerhalb der ersten 30 Tage zum Tod des Patienten führten, als Lungenembolie-assoziiertes Tod gewertet.

### **2.1.5 Computertomographie, Ventilations-/Perfusionsszintigraphie und transthorakale Echokardiographie**

In Übereinstimmung mit der aktuellen Leitlinie der ESC erfolgte die Bestätigung der Diagnose bei hämodynamisch stabilen Patienten hauptsächlich mit der computertomographischen Pulmonalisangiographie als Goldstandard und alternativ, beispielsweise bei Vorliegen von Kontraindikationen, mittels Ventilations-/Perfusionsszintigraphie.

In der vorliegenden Studie lautet die Definition einer mittels transthorakaler Echokardiographie diagnostizierten rechtsventrikulären Dysfunktion wie folgt (Puls et al. 2007):

- rechtsventrikuläre Dilatation (rechtsventrikulär > linksventrikulär enddiastolischer Durchmesser im apikalen oder subkostalen Vierkammerblick oder rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser  $\geq 30$  mm im parasternalen Blick),
- paradoxe Septumbewegungen und
- Verlust des inspiratorischen Kollaps der Vena cava inferior bei
- Ausschluss von relevanten linksventrikulären oder Mitralklappen-Erkrankungen.

### **2.1.6 Probengewinnung**

Zur späteren Analyse laborchemischer Parameter, die nicht innerhalb der Routinediagnostik bestimmt worden waren, wurden jedem Patienten Vollblutproben bei Aufnahme und nach  $24 \pm 4$  Stunden nach der Aufnahme entnommen. Bei Übereinstimmung der benötigten Zeitpunkte der Blutentnahmen mit den Zeitpunkten der Routineblutabnahmen wurden die verbliebenen archivierten Rest-Blutproben nach Abschluss der Routinediagnostik und nach Einverständnis des Patienten verwendet. Zur weiteren Verwertung wurden die Vollblutproben sieben Minuten bei 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, das Plasma aliquotiert und bei  $-80$  °C tiefgefroren. Zur Bestimmung weiterer Parameter (zum Beispiel von H-FABP) wurden die Proben einmal aufgetaut.

### **2.1.7 Ethik**

Die Studie hatte zu keinem Zeitpunkt Einfluss auf die Diagnostik und Behandlung der Patienten durch die/den verantwortliche/n behandelnde/n Ärztin/Arzt. Die im Rahmen der Studie zusätzlich bestimmten Parameter wurden der zuständigen Ärztin/dem zuständigen Arzt nicht mitgeteilt und hatten keine therapeutische oder diagnostische Konsequenz für den Patienten. Die elektronische Speicherung und Verarbeitung der Patientendaten erfolgte pseudonymisiert. Eine mündliche und schriftliche Aufklärung aller Studienpatienten durch die Prüfarzte wurde durchgeführt, und die unterschriebene Einverständniserklärung sowie die

ausgefüllten Fragebögen wurden gemeinsam mit Kopien der Befunde (Echokardiographie, EKG, Labor, bildgebende Diagnostik) archiviert und in einem verschlossenen Raum gelagert.

Das Studienprotokoll (Antragsnummer: 14/6/10) wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen geprüft und genehmigt.

### **2.1.8 Laborchemische Messmethoden**

Die laborchemische Bestimmung von relevanten Parametern erfolgte im Rahmen der Routinediagnostik durch die Abteilung Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen. Die Biomarker H-FABP, NT-proBNP und kardiales Troponin T wurden, sofern nicht im Rahmen der Routinediagnostik erfolgt, aus dem aufgetauten Probenmaterial der Patienten mittels kommerziell erhältlicher Messverfahren gemäß den Herstellerempfehlungen bestimmt, sodass für alle Patienten Biomarkerkonzentrationen vom Aufnahmezeitpunkt vorhanden sind.

#### **2.1.8.1 Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Troponin T und NT-proBNP**

Die Messung der Plasmakonzentrationen von Troponin T und NT-proBNP wurde in der Abteilung Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen mittels eines quantitativen Elektrochemilumineszenz Immunoassay (ECLIA; Elecsys2010 Analyzer) mit Hilfe des Modular® Analytics E170 auf dem vollautomatischen Analysegerät Cobas e 601 Immunoanalyzers nach Herstellerangaben der Firma Roche Diagnostics GmbH (Mannheim) durchgeführt. Bei beiden Tests handelt es sich um immunologische in-vitro-Tests zur quantitativen Bestimmung von kardialem Troponin T und NT-proBNP in Humanserum und -plasma. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ausschließlich Heparinat-Plasma untersucht. Der angegebene Messbereich für Troponin T liegt zwischen 0,010 und 25 µg/l und der angegebene Messbereich für NT-proBNP zwischen 5 und 35000 pg/ml.

#### **Testprinzip und Durchführung für Troponin T und NT-proBNP (ECLIA):**

Die zu bestimmende Probe wird mit einem biotinylierten monoklonalen Troponin T - beziehungsweise NT-proBNP-spezifischen Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex markierten monoklonalen Troponin T beziehungsweise NT-proBNP-spezifischen Antikörper neun Minuten inkubiert. Nach der Inkubationszeit entsteht ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex: der sogenannte Sandwich-Komplex. Im nachfolgenden Schritt werden mit Streptavidin beschichtete Mikropartikel dem Reaktionsgemisch hinzugegeben, sodass sich während einer zweiten Inkubationsphase von neun Minuten über eine Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung ein Komplex an die Festplatte bindet. Nach Überführung in die Messzelle werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert. Danach werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell/ProCell M® Waschlösung entfernt. Nach Zugabe eines Detektionspuffers werden durch Anlegen einer Spannung die Chemilumineszenzemissionen induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Plasmakonzentrationen werden mittels einer Kalibrationskurve ermittelt.

### 2.1.8.2 Bestimmung der Plasmakonzentrationen von H-FABP

Die Bestimmung der Plasmakonzentration von H-FABP wurde mittels eines handelsüblichen ready-to-use solid-phase enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) der Firma HyCult® Biotechnology b. v. (Uden, Niederlande) nach Herstellerangaben durchgeführt. Der Test wurde zur quantitativen Messung von humanem H-FABP in Serum, Plasma und Urin entwickelt und basiert auf dem oben bereits erwähnten Sandwich-Prinzip. Das gemessene Material der vorliegenden Studie beschränkte sich auf Heparinatplasma. Das ELISA-Kit beinhaltet eine 96-Well-Mikrotiterplatte mit einem Fassungsvermögen von 100 µl pro Kavität. Der angegebene Messbereich liegt zwischen 102 und 25000 pg/ml.

#### Testprinzip und Durchführung für H-FABP (ELISA):

Die verwendeten Mikrotiterplatten sind mit H-FABP-spezifischen monoklonalen Antikörpern beschichtet. Die löslichen Peroxidase-konjugierten H-FABP-Detektions-Antikörper werden zusammen mit den fünffach verdünnten Plasmaproben und den hergestellten Standards mit Konzentrationen zwischen 102 bis 25000 pg/ml in die Kavitäten pipettiert. Während der einstündigen Inkubation bei Raumtemperatur bindet das in den Proben befindliche H-FABP an die festphasengebundenen Antikörper der Mikrotiterplatte. An diesen Komplex binden nun Detektions-Antikörper und bilden gemeinsam die oben beschriebenen Sandwich-Komplexe aus. Nach vier Waschschritten mit verdünntem Waschpuffer werden 100 µl des Substrates Tetramethylbenzidine (TMB) den Sandwich-Komplexen hinzugegeben. Es erfolgt eine enzymatische Farbreaktion, die nach 15 Minuten durch die Zugabe von Zitronensäure beendet wird. Der Substratumsatz des gebundenen Markerenzym kann im weiteren Verlauf anhand der Absorption bei einer Wellenlänge von 450 nm spektrometrisch gemessen werden. Das Auftragen der Absorption, linear gegen die korrespondierende Konzentration des H-FABP-Standards, ergibt die Standardkurve. Anhand dieser Standardkurve kann die H-FABP-Konzentration der verdünnten Plasmaproben bestimmt werden. Der Nachweis im Plasma kann innerhalb von 45 Minuten mittels Sandwich-ELISA erfolgen. Der hochaffine monoklonale Antikörper hat eine Nachweisgrenze von < 0,25 ng/ml.

### 2.1.9 Definition von Grenzwerten der gemessenen Biomarker

Für Troponin T wurde eine Konzentration von 0,03 ng/ml und für NT-proBNP eine Konzentration von 1000 pg/ml als optimaler Grenzwerte definiert (Binder et al. 2005; Lankeit et al. 2010; Puls et al. 2007). Für H-FABP wurde ein optimaler Grenzwert von 6 ng/ml definiert (Azzazy et al. 2006; Dellas et al. 2010; Kaczynska et al. 2006; Pagani et al. 2002; Pelsers et al. 1999; Puls et al. 2007).



## 2.2 Datenauswertung / Statistik

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests (Lilliefors Test) konnte gezeigt werden, dass die kontinuierlichen Variablen nicht normalverteilt waren. Sie wurden daher als Median mit Angabe der 25. und 75. Perzentile dargestellt und mittels dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test verglichen. Ein Vergleich der kategorischen Variablen erfolgte mit dem Fisher's Exakt Test. Die Patientenkohorten-spezifischen optimalen Biomarker-Grenzwerte für die Prädiktion des primären Studienendpunktes wurden mittels *receiver operating characteristic*-Kurven Analyse (ROC) berechnet und die entsprechenden Fläche unter der Kurve (AUCs) graphisch dargestellt. Sensitivität, Spezifität sowie der positive und der negative prädiktive Wert der dichotomisierten Parameter wurden in Bezug auf den 30-Tages-Verlauf in Abhängigkeit vom Symptombeginn errechnet. Eine Tachykardie wurde definiert als eine Herzfrequenz  $\geq 100$  Schlägen pro Minute. Die prognostische Relevanz der gemessenen Biomarker-Konzentrationen unter Verwendung ihrer jeweiligen prädefinierten Grenzwerte sowie dichotomer Basisparameter wurde mittels univariabler logistischer Regressionsanalyse untersucht. Zur Darstellung der prognostischen Unabhängigkeit des FAST-Scores wurden alle Variablen, die mit einem ungünstigen klinischen Verlauf assoziiert waren (ausgenommen der im Score enthaltenen Parameter und der rechtsventrikulären Dysfunktion), gemeinsam in ein multivariablen logistisches Regressionsmodell eingeschlossen. Es wurden die jeweiligen Odds Ratios und das 95-prozentige Konfidenzintervall berechnet. Alle durchgeführten Tests waren zweiseitig und verwendeten ein Signifikanz-Level von 0,05.

Die statistischen Analysen und graphischen Darstellungen wurden mit der Software SPSS (Version 14.0, IBM) sowie der Software R (Version 2.15.1, The R Foundation for Statistical Computing, Institut für Statistik und Mathematik, Wirtschaftsuniversität Wien, Österreich) durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv und Diagnosesicherung

Im Zeitraum von Februar 2003 bis Oktober 2010 konnten insgesamt 283 normotensive Patienten mit einer akuten Lungenembolie in die Studie eingeschlossen werden, von denen 257 Patienten in dieser Arbeit analysiert wurden.

Insgesamt wurden 26 Patienten von der Studie ausgeschlossen: 19 Patienten aufgrund des Vorliegens einer hämodynamischen Instabilität mit Schock oder Hypotonie, drei Patienten aufgrund einer asymptomatischen Lungenembolie als Zufallsbefund im Rahmen der Diagnostik für eine andere Erkrankung und zwei Patienten erlitten ein Lungenembolie-Rezidiv, waren jedoch bereits in die Studie aufgenommen worden. Weitere zwei Patienten wurden aufgrund fehlender Daten von der Studie ausgeschlossen.

Da ein wissenschaftlicher Schwerpunkt unserer Arbeitsgruppe in der systematischen Untersuchung des prognostischen Stellenwertes von H-FABP bei Patienten mit akuter Lungenembolie mit mehreren aufeinander aufbauenden Studien (Lankeit 2015) liegt, wurden anteilig Patienten eingeschlossen, die bereits in vorherigen Studien untersucht worden waren: So wurden 30 (11,7 %) normotensive Patienten bereits in einer Studie unserer Arbeitsgruppe und in der Dissertation von Priv.-Doz. Dr. med. Mareike Lankeit untersucht (Lankeit 2009; Puls et al. 2007). Außerdem wurden 120 (46,7 %) Patienten in einer Studie unserer Arbeitsgruppe sowie der Dissertation von Dr. med. Maik Berner (Berner 2010; Dellas et al. 2010) eingeschlossen.

Das aktuell untersuchte Kollektiv besteht aus 113 (44 %) männlichen und 144 (56 %) weiblichen Patienten. Die Patienten wiesen ein medianes Alter von 68 Jahren (25. bis 75. Perzentil 53 bis 76 Jahren) auf (siehe Tabelle 4).

Die Diagnosesicherung erfolgte gemäß der aktuellen ESC-Leitlinie wie im Methodenteil beschrieben. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde bei 200 (77,8 %) Patienten die Diagnose mittels einer kontrastmittelunterstützten computertomographischen Pulmonalisangiographie, bei 57 (22,2 %) Patienten mittels Ventilations-/Perfusionszintigraphie und bei vier (1,6 %) Patienten mittels Pulmonalisangiographie gesichert. Mehrere bildgebende Verfahren waren bei acht (3,1 %) Patienten notwendig.

### 3.2 Klinische Präsentation und Symptome

Um zu untersuchen, ob sich die klinische Präsentation und die Symptome bei Patienten mit akutem Symptombeginn und bei Patienten mit einem langandauernden Symptombeginn unterscheiden, wurde das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie in zwei Gruppen unterteilt: Dabei wurde ein akuter Symptombeginn (definiert als Beginn der Symptomatik innerhalb der letzten 24 Stunden vor Diagnosestellung) bei 150 (58,4 %) Patienten beobachtet und ein langandauernder Symptombeginn (definiert als Beginn der Symptome 24 Stunden bis mehrere Tage vor der Diagnosestellung) bei 107 (41,6 %) Patienten beobachtet. Die Geschlechterverteilung der Patienten mit akuter Lungenembolie ist innerhalb der Gruppen mit Symptombeginn < 24 Stunden und  $\geq$  24 Stunden nahezu identisch (siehe Tabelle 4). Bezüglich der erhobenen Vitalparameter (systolischer Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) konnten bei Aufnahme keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Tabelle 4: Geschlechts- und Altersverteilung im Gesamtkollektiv und in den Patientengruppen mit Symptomatik < 24 Stunden und  $\geq$  24 Stunden.

	Studienpatienten gesamt (n = 257)	Symptome < 24 Stunden (n = 150)	Symptome $\geq$ 24 Stunden (n = 107)	p-Wert
<b>Geschlecht (m/w)</b>	113 (44,0 %)/144 (56,0 %)	66 (44,0 %)/84 (56,0 %)	47 (43,9 %)/60 (56,1 %)	1,000
<b>Alter (Jahre)</b>	68 (53 - 76)	68 (55 - 77)	68 (51 - 75)	0,416
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,0 (24,4 - 30,8) n = 244	26,8 (24,0 - 30,4) n = 141	27,2 (24,9 - 32,0) n = 107	0,271

Wie in Tabelle 5 dargestellt, stellten sich 85,2 % des Gesamtkollektivs mit Dyspnoe vor. Bei Aufnahme klagten 51,6 % der Patienten über thorakale Schmerzen und 37,7 % der Patienten zeigten eine Tachykardie. Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose, wie beispielsweise eine schmerzhafte Schwellung, eine Umfangsvermehrung oder eine Rötung der Beine, waren bei 36,7 % der untersuchten Patienten auffällig. Eine farbkodierte Duplexsonographie wurde bei 48 Patienten (18,7 %) durchgeführt und konnte in 44 Fällen (91,6 %) das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose bestätigen. Von 26 Patienten, die eine Phlebographie erhielten, konnte bei 24 (92,3 %) eine tiefe Beinvenenthrombose (TBVT) nachgewiesen werden. In 19,5 % der Fälle präsentierten sich die Lungenembolie-Patienten mit einer Synkope.

Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die Häufigkeit von Thrombosezeichen zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Der einzige signifikante Unterschied bei Patienten mit akutem und langandauerndem Symptombeginn ergab sich bei der Betrachtung der beiden Symptome Dyspnoe und Synkope.

Tabelle 5: Häufigkeit von Symptomen im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen.

	Studienpatienten gesamt (n = 257)	Symptome < 24 Stunden (n = 150)	Symptome ≥ 24 Stunden (n = 107)	p-Wert
Dyspnoe	219 (85,2 %)	121 (80,7 %)	98 (91,6 %)	0,020
Synkope	50 (19,5 %)	43 (28,7 %)	7 (6,5 %)	< 0,001
Thoraxschmerzen	131 (51,6 %) n = 254	79 (53,8 %) n = 147	52 (48,6 %)	0,447
TBVT-Zeichen	92 (36,7 %) n = 251	56 (38,1 %) n = 147	36 (34,6 %) n = 104	0,597
Tachykardie	97 (37,3 %)	54 (36,0 %)	43 (40,2 %)	0,516
RV-Dysfunktion	89 (44,3 %) n = 201	54 (43,5 %) n = 124	35 (45,5 %) n = 77	0,884

Abkürzungen: Tiefe Beinvenenthrombose (TBVT), rechtsventrikulär (RV).

Patienten mit akutem Symptombeginn präsentierten sich häufiger mit einer Synkope (28,7 % versus 6,5 %;  $p < 0,001$ ) als Patienten mit einer Symptomatik von  $\geq 24$  Stunden, während letztere im Vergleich signifikant häufiger unter Dyspnoe litten (80,7 % versus 91,6 %;  $p = 0,020$ ) (siehe Abbildung 3).

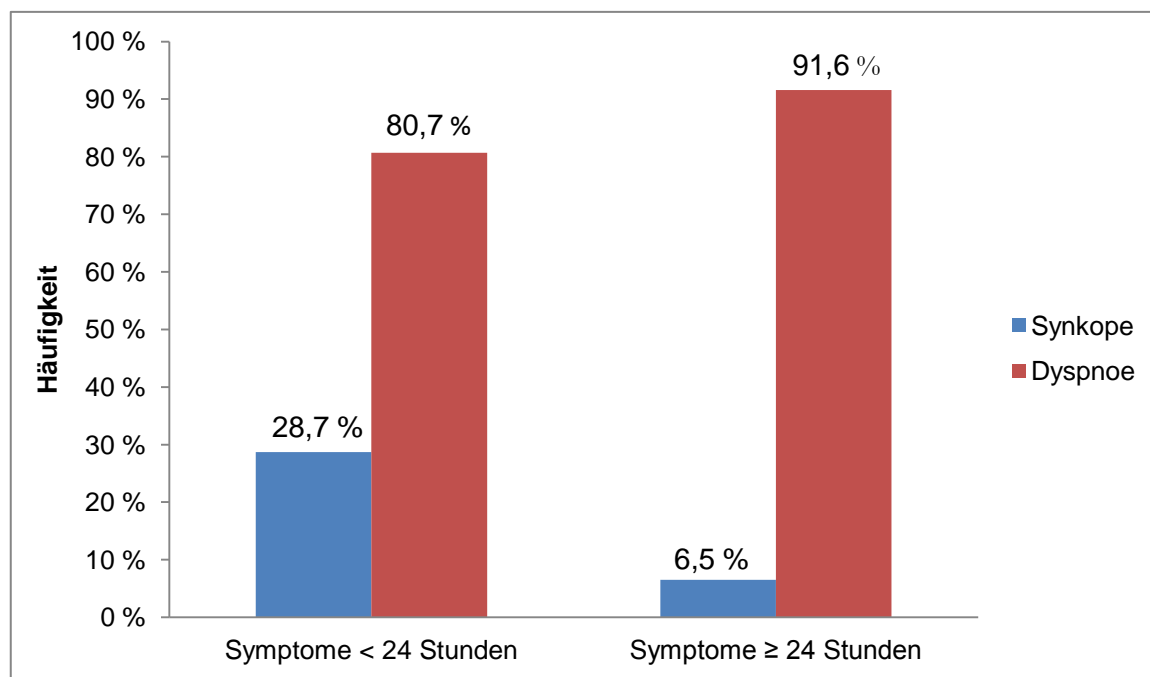


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Symptome Synkope und Dyspnoe in Abhängigkeit von der Symptombdauer bei normotensiven Lungenembolie-Patienten.

### 3.3 Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

Im untersuchten Studienkollektiv hatten 79 (30,9 %) Patienten bereits eine tiefe Beinvenenthrombose oder eine Lungenembolie in ihrer Krankengeschichte. An einer aktiven Krebserkrankung litten 47 (18,3 %) Patienten und weitere 47 (18,3 %) Patienten berichteten von einem Trauma oder einer Operation innerhalb der vier Wochen vor Aufnahme. Wie in Tabelle 6 dargestellt, zeigten sich nahezu keine Unterschiede hinsichtlich Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie bei Patienten mit akutem Symptombeginn im Vergleich zu Patienten mit Symptombeginn  $\geq 24$  Stunden. Lediglich eine Immobilisierung wurde häufiger (44,4 %) von Patienten mit Symptomen  $< 24$  Stunden berichtet im Vergleich zu Patienten mit Symptomen  $\geq 24$  Stunden.

Tabelle 6: Vorerkrankungen und Risikofaktoren bei Patienten mit akuter Lungenembolie im Gesamtkollektiv und in den Subgruppen.

	Studienpatienten gesamt (n = 257)	Symptome $< 24$ Stunden (n = 150)	Symptome $\geq 24$ Stunden (n = 107)	p-Wert
Frühere TBVT/LE	79 (30,9 %) n = 256	45 (30,2 %) n = 149	34 (31,8 %) n = 107	0,786
Krebserkrankung	47 (18,3 %)	29 (19,3 %)	18 (16,8 %)	0,628
Herzinsuffizienz	30 (11,8 %) n = 254	19 (12,8 %) n = 148	11 (10,4 %) n = 106	0,694
KHK	43 (16,7 %)	28 (18,6 %)	15 (14,6 %)	0,397
Arterielle Hypertonie	145 (56,9 %) n = 255	81 (54,7 %) n = 148	64 (59,8 %)	0,444
Chronische Lungenerkrankungen	33 (12,8 %)	17 (11,3 %)	16 (15,0 %)	0,451
Immobilisierung	86 (34,4 %) n = 251	<b>64 (44,4 %) n = 144</b>	22 (20,6 %) n = 107	<b>&lt; 0.001</b>
Trauma/Operationen	47 (18,3 %)	30 (20,0 %)	17 (15,9 %)	0,419

Abkürzungen: Tiefe Beinvenenthrombose (TBVT), Lungenembolie (LE), koronare Herzerkrankung (KHK).

### 3.4 H-FABP und andere etablierte Risikostratifizierungsmarker in Abhängigkeit von der Symptombdauer

Wie in Tabelle 5 dargestellt, konnten weder für Thoraxschmerzen noch für das Vorhandensein von Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion, wie beispielsweise einer Tachykardie oder einer rechtsventrikulären Dilatation in der transthorakalen Echokardiographie, signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit akuter Symptomatik und Patienten mit langandauernder Symptomatik aufgezeigt werden.

Die gemessenen Plasmaspiegel für Troponin T im Kollektiv lagen zwischen 0,01 ng/ml und 0,59 ng/ml mit einem Median von 0,01 ng/ml (25. - 75. Perzentil: 0,01 - 0,05 ng/ml). Die bei Aufnahme gemessenen Troponin T-Plasmaspiegel waren bei 85 Patienten (34,4 %, n = 247) erhöht (Grenzwert 0,03 ng/ml). Die NT-proBNP-Plasmaspiegel betragen zwischen 10 pg/ml und 34912 pg/ml mit einem Median von 892 pg/ml (25. - 75. Perzentil: 177 - 2546 pg/ml). Der NT-proBNP-Plasmaspiegel lag bei 122 Patienten (48,2 %, n = 253) oberhalb des Grenzwertes von 1000 pg/ml.

Die gemessenen Werte für H-FABP bei dem vorliegenden Patientenkollektiv lagen zwischen 0,39 ng/ml und 217,46 ng/ml mit einem Median von 3,56 ng/ml (25. - 75. Perzentil: 1,97 - 5,65 ng/ml). Bei Aufnahme zeigten 62 (24,1 %) Patienten H-FABP-Plasmakonzentrationen über dem definierten Grenzwert von 6 ng/ml.

Besonders auffällig war, dass Patienten der beiden Gruppen mit akutem und langandauerndem Symptombeginn fast identische Plasmakonzentrationen von H-FABP (3,81 [2,19 - 6,31] ng/ml versus 3,37 [1,77 - 4,93] ng/ml;  $p = 0,128$ ) und NT-proBNP (681 [166 - 2066] pg/ml versus 1132 [186 - 2861] pg/ml;  $p = 0,132$ ) aufwiesen. Im Gegensatz dazu zeigten sich hinsichtlich Troponin T signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit akutem und langandauerndem Symptombeginn: Bei 60 (40,8 %, n = 147) Patienten mit akutem Symptombeginn sowie bei 25 (25,0 %, n = 100) Patienten mit langandauerndem Symptombeginn konnten Troponin T-Werte  $\geq 0,03$  ng/ml bei Aufnahme gemessen werden ( $p = 0,014$ ). Patienten mit raschem Symptombeginn hatten höhere Troponin T-Plasmakonzentrationen als Patienten mit langandauerndem Symptombeginn (0,01 [0,01 - 0,06] ng/ml [n = 147] versus 0,01 [0,01 - 0,03] ng/ml [n = 100];  $p = 0,003$ ) (siehe Tabelle 7).

H-FABP-Plasmaspiegel  $\geq 6$  ng/ml wurden hingegen bei fast ebenso vielen Patienten mit raschem Symptombeginn wie bei Patienten mit langandauerndem Symptombeginn gemessen: 42 (28,0 %) Patienten mit einem Symptombeginn unter 24 Stunden und 20 (18,7 %) Patienten mit langandauerndem Symptombeginn wiesen H-FABP-Plasmaspiegel über dem Grenzwert auf.

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Biomarker in Abhängigkeit von der Symptombdauer und im Gesamtkollektiv.

	Studienpatienten gesamt (n = 257)	Symptome < 24 Stunden (n = 150)	Symptome ≥ 24 Stunden (n = 107)	p-Wert
<b>RV-Dysfunktion</b>	89 (44,3 %) n = 201	54 (43,5 %) n = 124	35 (45,5 %) n = 77	0,884
<b>Tachykardie</b>	97 (37,7 %) n = 257	54 (36,0 %) n = 150	43 (40,2 %) n = 107	0,513
<b>Troponin T (ng/ml)</b>	0,01 (0,01 - 0,05) n = 247	0,01 (0,01 - 0,06) n = 147	0,01 (0,01- 0,03) n = 100	<b>0,003</b>
<b>Troponin T ≥ 0,03 ng/ml</b>	85 (34,4 %) n = 247	60 (40,8 %) n = 147	25 (25,0 %) n = 100	<b>0,014</b>
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	892 (1747 - 2546) n = 253	681 (166 - 2066) n = 146	1132 (186 - 2861) n = 107	0,132
<b>NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml</b>	122 (48,2 %) n = 253	66 (45,2 %) n = 146	56 (52,3 %) n = 107	0,308

Abkürzungen: Rechtsventrikulär (RV), N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid (NT-proBNP).

Neben der Bestimmung von Biomarkern dient auch die transthorakale Echokardiographie zur Risikostratifizierung hämodynamisch stabiler Patienten mit einer akuten Lungenembolie. Im vorliegenden Gesamtkollektiv erhielten 201 (78,2 %) Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden eine transthorakale Echokardiographie. Bei vier (1,6 %) Patienten konnten hierdurch flottierende Thromben im rechten Atrium oder im rechten Ventrikel entdeckt werden. Bei 89 (44,3 %) Patienten konnte echokardiographisch eine rechtsventrikuläre Dysfunktion diagnostiziert werden. Es waren jedoch innerhalb der beiden untersuchten Gruppen mit akutem und langandauerndem Symptombeginn keine signifikanten Unterschiede festzustellen: 43,5 % (n = 124) der Patienten mit akutem Symptombeginn sowie 45,5 % (n = 77) der Patienten mit langandauernder Symptomatik (p = 0,884) zeigten einen echokardiographisch auffälligen Befund. Zwischen dem Vorliegen einer Rechtsherzbelastung und einer Biomarkererhöhung im peripheren Blut konnte, wie erwartet, eine Korrelation festgestellt werden: Patienten mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion zeigten erhöhte Plasmakonzentrationen aller Risiko-assoziiertes Biomarker im Gegensatz zu echokardiographisch unauffälligen Patienten (H-FABP: 4,52 [3,11 - 8,31] ng/ml versus 3,29 [1,55 - 5,17] ng/ml; p < 0,001; Troponin T: 0,04 [0,01 - 0,10] ng/ml versus 0,01 [0,01 - 0,02] ng/ml; p < 0,001; NT-proBNP: 2546 [993 - 6797] pg/ml versus 327 [125 - 1597] pg/ml; p < 0,001).

### **3.5 Komplikationen in Abhängigkeit von der Symptombdauer**

Eine weitere Frage der vorliegenden Dissertation bestand darin, ob Patienten mit akutem Symptombeginn im Vergleich zu Patienten mit langandauerndem Symptombeginn häufiger Komplikationen entwickeln. Innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnosestellung hatten 17 der untersuchten Patienten (6,6 %) schwerwiegende Komplikationen, definiert als Reanimation, Intubation, Katecholaminbedürftigkeit oder Tod als direkte Folge einer Lungenembolie. Von diesen 17 Patienten verstarben elf (4,3 %) Patienten. Vier Patienten starben an den Folgen maligner Grunderkrankungen und bei sieben (2,7 %) Patienten des Gesamtkollektivs konnte der Tod als eine direkte Folge der Lungenembolie identifiziert werden. Ein weiterer Patient verstarb 14 Tage nach der Diagnosestellung ohne bekannte Ursache im häuslichen Umfeld. Im Vergleich der beiden untersuchten Patientengruppen ergaben sich - anders als erwartet - bezüglich des Auftretens von Komplikationen keine Häufigkeitsunterschiede zwischen Patienten mit akutem Symptombeginn und langandauerndem Symptombeginn (9 [6,0 %] versus 8 [7,5 %] Patienten;  $p = 0,800$ ).

#### **3.5.1 Der prognostische Aussagewert von H-FABP und weiteren prognostisch relevanten klinischen Parametern in Abhängigkeit von der Symptombdauer**

Weitere, mittels logistischer Regressionsanalyse untersuchte Parameter (Geschlecht, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, frühere venöse Thrombosen, Krebserkrankungen, Immobilisierung, chronische Lungenerkrankungen, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus), hatten keine prognostische Aussagekraft bezüglich des 30-Tages-Verlaufs bei normotensiven Patienten in Abhängigkeit von der Symptombdauer.

Neben der Erhöhung der Plasmakonzentrationen von H-FABP, Troponin T und NT-proBNP konnten in der vorliegenden Arbeit im gesamten Patientenkollektiv weitere klinische Parameter als prognostisch relevant identifiziert werden: Hierzu zählen eine rechtsventrikuläre Dysfunktion in der transthorakalen Echokardiographie, eine Tachykardie, eine Synkope, eine chronische Herzinsuffizienz und eine Niereninsuffizienz (siehe Tabelle 8). Allerdings zeigten nur H-FABP-Plasmakonzentrationen von  $\geq 6$  ng/ml und eine Tachykardie prognostische Vorhersagewerte sowohl bei Patienten mit akutem Symptombeginn als auch bei Patienten mit langandauerndem Symptombeginn. Sie waren damit die einzigen von der Dauer der Symptomatik unabhängigen Parameter.

Da eine rechtsventrikuläre Dysfunktion bei Patienten mit akutem Symptombeginn mit einer Sensitivität von 100 % assoziiert war (siehe Tabelle 9), also kein Patient mit einer fehlenden rechtsventrikulären Dysfunktion Komplikationen entwickelt hat, konnte das Odds Ratio mittels logistischer Regressionsanalyse nicht berechnet werden. Bei Fehlen einer rechtsventrikulären Dysfunktion kann somit ein schwerwiegender Verlauf ausgeschlossen werden (Tabelle 8 und Tabelle 9).



Von den untersuchten Patienten der Studie wiesen bei Aufnahme insgesamt 97 (37,7 %) eine Tachykardie auf. Es zeigten sich bezüglich der Häufigkeit einer Tachykardie zwischen Patienten mit akuter und langandauernder Symptomatik keine signifikanten Unterschiede. Bei Aufnahme hatten 36 % der Patienten mit akuter Symptomatik sowie 40,2 % der Patienten mit Symptomen  $\geq 24$  Stunden eine Herzfrequenz von  $>100$  Schlägen pro Minute. Weiterhin zeigte sich, dass eine Tachykardie bei Aufnahme mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen assoziiert war. Der prognostische Aussagewert für das Auftreten von Komplikationen bei Patienten, die in der Aufnahmesituation unter einer Tachykardie litten, zeigte sich unabhängig von der Dauer der Symptomatik (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Abhängigkeit der prädiktiven Vorhersagewerte von der Symptombdauer.

	Alle Patienten			Symptome < 24 Stunden			Symptome $\geq 24$ Stunden		
	OR	95 % KI	P-Wert	OR	95 % KI	p-Wert	OR	95 % KI	P-Wert
<b>Synkope</b>	4,19	1,53 - 11,49	<b>0,005</b>	5,62	1,34 - 23,63	<b>0,018</b>	6,27	1,00 - 39,29	<b>0,050</b>
<b>Tachykardie</b>	8,83	2,47 - 31,59	<b>0,001</b>	7,00	1,40 - 36,02	<b>0,018</b>	12,25	1,45 - 103,59	<b>0,021</b>
<b>RV-Dysfunktion</b>	6,22	1,71 - 22,56	<b>0,005</b>	> 999	-	<b>&lt; 0,001</b>	2,17	0,48 - 9,79	0,315
<b>Herzinsuffizienz</b>	4,84	1,64 - 14,26	<b>0,004</b>	3,48	0,87 - 16,90	0,075	6,75	1,36 - 33,56	<b>0,020</b>
<b>Niereninsuffizienz</b>	3,19	1,18 - 8,64	<b>0,022</b>	3,86	0,98 - 15,20	0,053	2,54	0,59 - 10,85	0,210

Abkürzungen: Rechtsventrikulär (RV).

Mittels logistischer Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass eine Synkope ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen assoziiert war. Zwar erlitten Patienten mit akut auftretender Symptomatik häufiger eine Synkope (28,7 % versus 6,5 %;  $p < 0,001$ ) als Patienten mit langandauernder Symptomatik, ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen war jedoch in beiden Patientengruppen zu beobachten (siehe Tabelle 8).

### 3.5.2 Der prognostische Aussagewert von H-FABP und anderen etablierten Biomarkern in Abhängigkeit von der Symptombdauer

Patienten mit einem komplikationsreichen 30-Tages-Verlauf hatten höhere H-FABP-Plasmakonzentrationen bei Aufnahme (11,84 [3,57 - 19,62] ng/ml) verglichen mit Patienten ohne Komplikationen (3,42 [1,92 - 5,42] ng/ml;  $p < 0,001$ ). Dies war unabhängig von der Symptombdauer, wie in Abbildung 4 dargestellt: Patienten, die Komplikationen entwickelten, hatten sowohl bei akuter als auch bei langandauernder Symptomatik häufiger H-FABP-Plasmakonzentrationen von  $\geq 6$  ng/ml bei Aufnahme (12,16 [5,72 - 14,69] ng/ml; und 10,41 [2,34 - 26,38] ng/ml) verglichen mit Patienten, die einen unkomplizierten Verlauf zeigten (3,67 [2,17 - 6,10] ng/ml;  $p < 0,001$  und 3,24 [1,82 - 4,79] ng/ml;  $p = 0,055$ ).

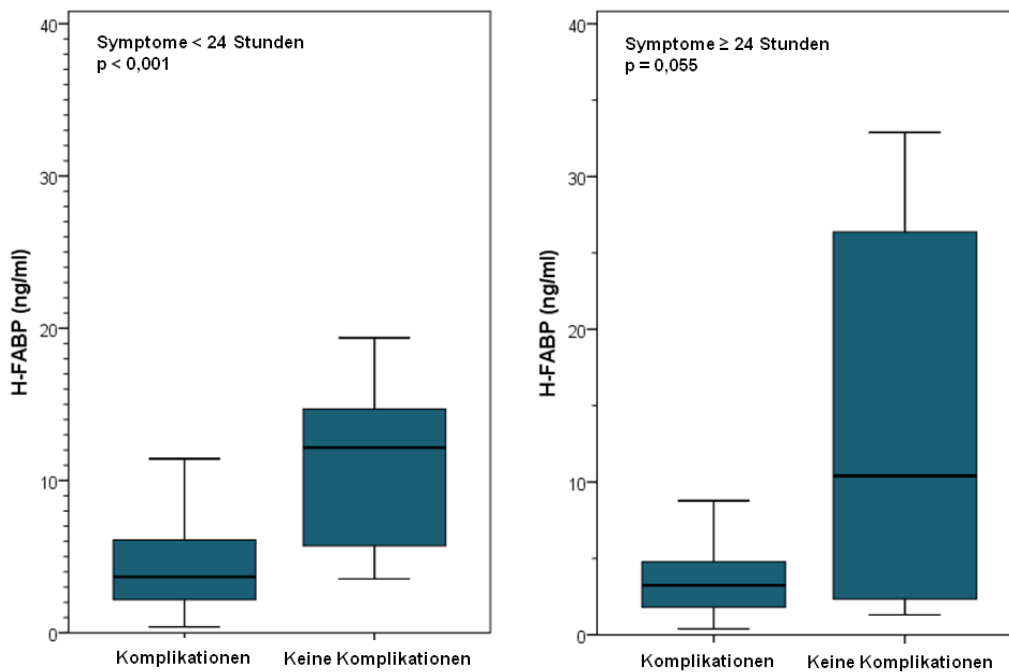


Abbildung 4: H-FABP-Plasmakonzentrationen bei Aufnahme in Abhängigkeit vom 30-Tages-Verlauf von normotensiven Lungenembolie-Patienten mit unterschiedlichem Symptombeginn.

In der Receiver operating characteristics (ROC) Analyse für Troponin T, NT-proBNP und H-FABP ließ sich zeigen, dass erhöhte Plasmakonzentrationen mit dem Auftreten von Komplikationen assoziiert waren: Für H-FABP konnte im Vergleich zu den anderen gemessenen Biomarkern (Troponin T: 0,73; 95 % KI: 0,62 - 0,84; NT-proBNP: 0,73; 95 % KI: 0,61 - 0,84) mit 0,78 (95 % KI: 0,64 - 0,91) eine numerisch größere Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) berechnet werden, die jedoch im direkten Vergleich keine statistische Signifikanz erreichte (Abbildung 5).

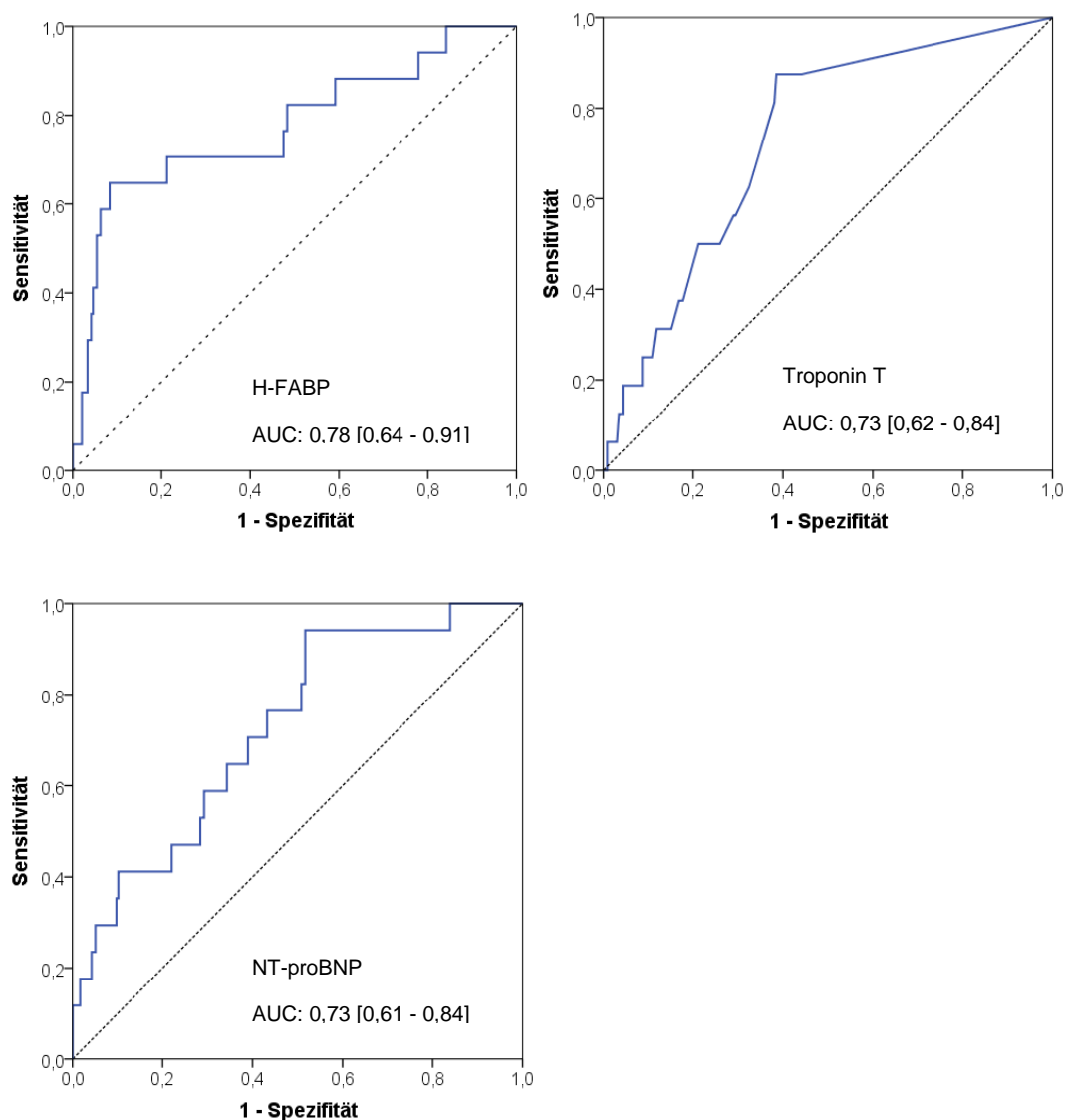


Abbildung 5: Receiver operating characteristics (ROC)-Kurven für H-FABP, Troponin T und NT-proBNP in Bezug auf einen komplizierten 30-Tages-Verlauf bei normotensiven Lungenembolie-Patienten.

H-FABP-Plasmaspiegel  $\geq 6$  ng/ml waren mit einer prognostischen Spezifität von 0,79 und einem positiv prädiktiven Wert von 0,18 für die Vorhersage von Komplikationen assoziiert. Wie in Tabelle 9 dargestellt, lagen im Gegensatz hierzu Spezifität und positiv prädiktiver Wert sowohl bei Troponin T als auch für NT-proBNP niedriger. Zur Vorhersage von Komplikationen scheint H-FABP daher besser geeignet zu sein als Troponin T und NT-proBNP und das Vorhandensein einer rechtsventrikulären Dysfunktion in der transthorakalen Echokardiographie. Während 17,7 % der Patienten mit erhöhten H-FABP-Plasmakonzentrationen bei Aufnahme im 30-Tages-Verlauf lebensbedrohliche Komplikationen entwickelten, traten lediglich bei 3,1 % der Patienten mit unauffälligen H-FABP-Plasmaspiegeln Komplikationen auf. Patienten mit FABP-Plasmaspiegeln  $\geq 6$  ng/ml und einem langandauernden Symptombeginn über 24 Stunden entwickelten zu 25 % Komplikationen während der ersten 30 Tage (siehe Abbildung 6).

Tabelle 9: Prognostischer Wert der Biomarker und einer rechtsventrikulären Dysfunktion in Bezug auf den 30-Tages-Verlauf von normotensiven Patienten mit akuter Lungenembolie in Abhängigkeit vom Symptombeginn.

	Alle Patienten				Symptome < 24 Stunden				Symptome $\geq$ 24 Stunden			
	Sens.	Spez.	PPV	NPV	Sens.	Spez.	PPV	NPV	Sens.	Spez.	PPV	NPV
<b>H-FABP <math>\geq 6</math> ng/ml</b>	0,65	0,79	0,18	<b>0,97</b>	0,67	0,74	0,14	<b>0,97</b>	0,63	0,85	0,25	<b>0,97</b>
<b>Troponin T <math>\geq 0,03</math> ng/ml</b>	0,63	0,68	0,12	0,96	0,56	0,60	0,08	0,95	0,71	0,78	0,20	<b>0,97</b>
<b>NT-proBNP <math>\geq 1000</math> pg/ml</b>	0,76	0,54	0,11	0,97	0,78	0,57	0,11	0,98	0,75	0,49	0,11	0,96
<b>RV-Dysfunktion</b>	0,81	0,59	0,15	0,97	<b>1,00</b>	0,60	0,15	<b>1,00</b>	0,63	0,57	0,14	0,93

Abkürzungen: Sensitivität (Sens.), Spezifität (Spez.), positiv prädiktiver Wert (PPV), negativ prädiktiver Wert (NPV); Heart-type Fatty Acid-Binding-Protein (H-FABP), kardiales Troponin T (cTnT) und N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid (NT-proBNP); rechtsventrikulär (RV).

Zur Beurteilung des prognostischen Stellenwertes erhöhter Biomarker-Plasmakonzentrationen wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Eine Erhöhung des H-FABP-Plasmaspiegels war bei hämodynamisch stabilen Patienten mit akuter Lungenembolie mit einem 6,8-fach erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen im 30-Tages-Verlauf assoziiert (OR: 6,8; 95 % KI: 2,40 - 19,26;  $p < 0,001$ ). Weiterhin konnte herausgestellt werden, dass Patienten mit erhöhten H-FABP-Plasmaspiegeln über dem Grenzwert von 6 ng/ml mit einem raschen Symptombeginn ein 5,8-fach erhöhtes Risiko und Patienten mit einer langandauernden Symptomatik ein 9,3-fach erhöhtes Risiko aufwiesen, im Akutverlauf schwerwiegende Komplikationen zu entwickeln (siehe Tabelle 10). Unter den in dieser Studie untersuchten laborchemischen Markern besitzt damit einzig eine H-FABP-Plasmakonzentration  $\geq 6$  ng/ml einen prädiktiven Vorhersagewert, der gänzlich unabhängig von der Dauer der Symptomatik ist.

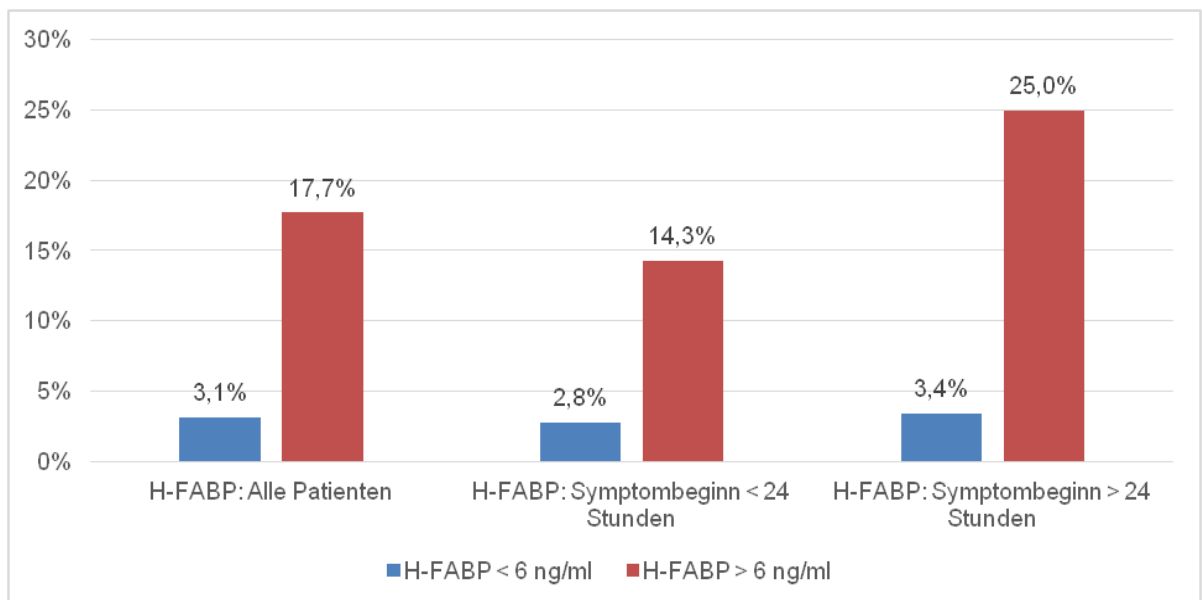


Abbildung 6: Komplikationsrate in Bezug auf den H-FABP-Grenzwert in Abhängigkeit von der Symptombdauer bei normotensiven Patienten mit einer akuten Lungenembolie.

Tabelle 10: Prädiktive Vorhersagewerte der Biomarker und einer rechtsventrikulären Dysfunktion für das Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit vom Symptombeginn.

	Alle Patienten			Symptome < 24 Stunden			Symptome ≥ 24 Stunden		
	OR	95 % KI	p-Wert	OR	95 % KI	p-Wert	OR	95 % KI	p-Wert
<b>H-FABP</b> ≥ 6 ng/ml	6,79	2,40 - 19,26	<b>&lt; 0,001</b>	5,83	1,39 - 24,54	<b>0,016</b>	9,33	2,02 - 43,24	<b>0,004</b>
<b>Troponin T</b> ≥ 0,03 ng/ml	3,47	1,21 - 9,90	<b>0,020</b>	1,89	0,49 - 7,34	0,360	9,13	1,65 - 50,60	<b>0,011</b>
<b>NT-proBNP</b> ≥ 1000 pg/ml	3,79	1,20 - 11,95	<b>0,023</b>	4,63	0,93 - 23,09	0,062	2,94	0,57 - 15,28	0,200
<b>RV-Dysfunktion</b>	6,22	1,71 - 22,56	<b>0,005</b>	> 999	-	<b>&lt; 0,001</b>	2,17	0,48-9,79	0,315

Abkürzungen: Heart-type Fatty Acid-Binding-Protein (H-FABP), kardiales Troponin T (cTnT) und N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid (NT-proBNP).

Wie bereits im Kapitel 3.4 beschrieben, hatten Patienten mit akuter Symptomatik häufiger erhöhte Troponin T-Plasmakonzentrationen als Patienten mit einer langandauernden Symptomatik. Überraschenderweise und in Kontrast zu dieser Beobachtung, konnte mittels der univariablen logistischen Regressionsanalyse gezeigt werden, dass erhöhte Troponin T-Plasmakonzentrationen nur bei Patienten mit langandauerndem Symptombeginn mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen im 30-Tages-Verlauf assoziiert waren (OR: 9,13; 95 % KI: 1,65 - 50,60; p = 0,011). Wie in Tabelle 10 dargestellt, zeigten Patienten, bei denen eine Erhöhung der NT-proBNP Plasmaspiegel über 1000 pg/ml bei Aufnahme gemessen werden konnte, ein 3,8-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen im 30-Tages-Verlauf. Es konnte hier jedoch kein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit von der Symptombeginndauer gefunden werden.

### 3.5.3 Therapie von normotensiven Patienten mit akuter Lungenembolie in Abhängigkeit von der Symptombeginndauer

Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs erhielten 36 (14 %) Patienten eine rekanalisierende Therapie (definiert als Thrombolyse, Einschluss in die Pulmonary Embolism Thrombolysis [PEITHO] Studie oder chirurgische Embolektomie). Während der ersten 24 Stunden wurden 22 (8,6 %) Patienten lysiert, davon erhielt ein Patient bereits prästationär eine

Thrombolyse. Zwar konnten zwischen Patienten mit akutem und langandauerndem Symptombeginn keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer Thrombolyse dokumentiert werden, jedoch hatten von den thrombolysierten Patienten numerisch doppelt so viele einen akuten Symptombeginn wie Patienten, bei denen keine Notwendigkeit einer Thrombolyse bestand (17 [11,3 %] versus 5 [4,7 %]). Weitere elf (3,4 %) Patienten wurden in die PEITHO-Studie eingeschlossen und doppelblind zu Thrombolyse mit Tenecteplase versus Placebo randomisiert. Fünf (2 %) Patienten wurden einer chirurgischen Thrombektomie zugeführt, von diesen Patienten erhielt ein Patient zuvor eine erfolglose Thrombolyse.

Eine initiale Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin erhielten 239 (93 %) Patienten und mit niedermolekularen Heparinen 136 (54 %) Patienten. Von den Patienten mit akutem Symptombeginn erhielten 143 (55,6 %) unfraktioniertes Heparin und 78 (30 %) Patienten niedermolekulares Heparin. Eine Entlassungsmedikation mit Vitamin K-Antagonisten erhielten 196 (76,3 %) der untersuchten Patienten.

### 3.5.4 Optimierung der Risikostratifizierung durch Kombinationsmodelle

Um weitere prognostische Informationen zu erhalten, wurden die prognostisch relevanten Parameter miteinander kombiniert. Wie in Tabelle 11 dargestellt, lieferte die Kombination aus erhöhten H-FABP-Werten  $\geq 6$  ng/ml mit dem echokardiographischen Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion mehr prognostische Informationen bei Betrachtung des Gesamtkollektives (OR: 9,53; 95 % KI: 3,22 - 28,15;  $p < 0,001$ ), sowie bei Patienten mit akuter Symptomatik (OR: 12,14, 95 % KI: 2,61 - 56,44;  $p < 0,001$ ), als die einzelnen Parameter (H-FABP-Erhöhung und Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion) für sich genommen. Zwar konnte in der Patientengruppe mit akuter Symptomatik der Vorhersagewert für einen ungünstigen 30-Tages-Verlauf verbessert werden, jedoch zeigten sich bei den Patienten mit einer langandauernden Symptombdauer keine additiven prognostischen Informationen im Vergleich zu den einzelnen Parametern (siehe auch Tabelle 10).

Bei Patienten mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion und erhöhten NT-proBNP-Plasmaspiegeln über dem Grenzwert von 1000 pg/ml zeigte sich im Kombinationsmodell der beiden Parameter eine Verbesserung der prognostischen Aussagekraft im Gegensatz zu der prognostischen Aussagekraft der einzelnen Parameter. Allerdings war eine Verbesserung des Odds Ratio vor allem bei Patienten mit einem raschen Symptombeginn zu vermerken (Tabelle 11). Bei Patienten, die sowohl eine rechtsventrikuläre Dysfunktion als auch erhöhte Troponin T-Plasmaspiegel aufwiesen, konnte der prognostische Aussagewert im Kombinationsmodell (erhöhte Troponin T-Plasmaspiegel mit einer echokardiographisch nachgewiesenen rechtsventrikulären Dysfunktion) in der Patientengruppe mit Symptomen  $\geq 24$  Stunden im Vergleich zu den einzelnen Parametern verbessert werden (Tabelle 11).

Fasst man zusammen, so konnten lediglich zwei Parameter identifiziert werden, die von der Dauer der Symptomatik unabhängig waren: eine Tachykardie (Herzfrequenz  $\geq 100$  Schläge pro Minute) und eine Erhöhung des H-FABP-Plasmaspiegel  $\geq 6$  ng/ml. Von besonderem Interesse war daher, ob sich durch die Kombination dieser beiden aussagekräftigen Parameter weitere prognostische Informationen für einen komplizierten 30-Tages-Verlauf ergeben würden. Es konnte gezeigt werden, dass sich durch die Kombination der beiden Parameter der prognostische Aussagewert nicht nur im Gesamtkollektiv, sondern ebenso in beiden Vergleichsgruppen verbessern ließ ([Symptombeginn  $< 24$  Stunden: OR: 10,50; 95 % KI: 2,54 - 43,42;  $p < 0,001$ ] und [Symptombeginn  $\geq 24$  Stunden: OR: 13,14; 95 % KI: 2,69 - 64,11;  $p < 0,001$ ]) (siehe Tabelle 11).

Der prognostische Aussagewert des FAST-Scores war - ebenso wie die einzelnen Parameter des Scores - unabhängig von der Dauer der Symptomatik vor Diagnosestellung (Symptombeginn  $< 24$  Stunden: OR: 11,46; 95 % KI: 2,27 - 57,83;  $p = 0,003$  und Symptombeginn  $\geq 24$  Stunden: OR: 16,67; 95 % KI: 3,41 - 81,48;  $p < 0,001$ ).

Tabelle 11: Prognostische Aussagekraft der Kombinationmodelle für ein ungünstigen 30-Tages-Verlauf.

	Alle Patienten			Symptome $< 24$ Stunden			Symptome $\geq 24$ Stunden		
	OR	95 % KI	p-Wert	OR	95 % KI	p-Wert	OR	95 % KI	p-Wert
H-FABP $\geq 6$ ng/ml + RV-Dysfunktion	9,53	3,22 - 28,15	<b><math>&lt; 0,001</math></b>	12,14	2,61 - 56,44	<b>0,001</b>	7,63	1,59 - 36,64	<b>0,011</b>
H-FABP $\geq 6$ ng/ml + Tachykardie	11,15	3,91 - 31,81	<b><math>&lt; 0,001</math></b>	10,50	2,54 - 43,42	<b>0,001</b>	13,14	2,69 - 64,11	<b>0,001</b>
RV-Dysfunktion + Troponin T $\geq 0,03$ ng/ml	4,57	1,54 - 13,54	<b>0,006</b>	4,32	0,98 - 19,15	0,054	5,54	1,10 - 27,84	<b>0,038</b>
RV-Dysfunktion + NT-proBNP $\geq 1000$ pg/ml	7,11	2,20 - 23,04	<b>0,001</b>	20,28	2,39 - 171,88	<b>0,006</b>	2,93	0,65 - 13,32	0,163

Abkürzungen: Rechtsventrikulär (RV), Heart-type Fatty Acid-Binding-Protein (H-FABP), kardiales Troponin T (cTnT) und N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid (NT-proBNP).



## 4 Diskussion

H-FABP stellte sich bereits in der Vergangenheit im Rahmen mehrerer Studien als prognostischer Risikomarker bei akuter Lungenembolie heraus (Kaczynska et al. 2006; Puls et al. 2007). Basierend auf der raschen Kinetik von H-FABP einerseits und der variablen Zeit vom Beginn der ersten Symptome bis zur Vorstellung der Lungenembolie-Patienten im Krankenhaus andererseits, wurde in der vorliegenden Arbeit der prognostische Stellenwert von H-FABP in Abhängigkeit von der Symptombdauer betrachtet.

### 4.1 Bedeutung der Symptombdauer für Symptomatik, Begleiterkrankungen und für Risikofaktoren

Die von den untersuchten Patienten beschriebenen Beschwerden zeigten sich oft unspezifisch und in unterschiedlicher Intensität und Ausprägung, sodass sie in einigen Fällen schwer als Symptome einer akuten Lungenembolie zu erkennen waren. Zu den häufigsten dieser Beschwerden gehören, wie sich bereits in Studien anderer Arbeitsgruppen gezeigt hat, Dyspnoe (78 %), Thoraxschmerzen (39 %) und Synkopen (22 %) (Calwin Davidsingh et al. 2014; Miniati et al. 2012), ebenso wie das Auftreten einer Tachykardie (26 %) (Stein et al. 2007). Ein ähnliches Verteilungsmuster (Dyspnoe 85,2 %, Thoraxschmerzen 51,6 %, Tachykardie 37,7 %, Synkopen 19,5 %) konnte auch in der vorliegenden Studie dokumentiert werden. Weiterhin zeigte sich im Vergleich der beiden Patientengruppen mit unterschiedlichem Symptombeginn, dass sich signifikant mehr Patienten mit einer Synkope (28,7 % versus 6,5 %;  $p < 0,001$ ) bei akut auftretender Symptomatik präsentierten als Patienten der Vergleichsgruppe mit einer langandauernden Symptomatik. Wird berücksichtigt, dass eine Synkope im Regelfall zu einer Konsultation eines Arztes führt und dieser meist eine Vorstellung in einem Krankenhaus empfiehlt, ist diese Tatsache zu erwarten gewesen. Im Gegensatz hierzu steht das Symptom Dyspnoe (80,7 % versus 91,6 %;  $p = 0,020$ ) bei den Patienten mit langandauerndem Verlauf im Vordergrund. Dyspnoe als Leitsymptom einer Lungenembolie imponiert sowohl in unterschiedlichen Facetten als auch in unterschiedlicher Dauer. Bereits Susec beschrieb 1997, dass insbesondere jüngere Patienten mit einer Lungenembolie signifikant länger abwarteten, bis sie bei Auftreten von Dyspnoe einen Arzt aufsuchten (Susec et al. 1997). Außerdem kann auch durch das Vorhandensein von kardiologischen und pneumologischen Vorerkrankungen, welche die Symptomatik einer Lungenembolie verschleiern beziehungsweise überlagern, eine adäquate Einordnung der Beschwerden für den Patienten erschwert werden. Stein beschrieb 2007 diese langsam einsetzende Dyspnoe-Symptomatik bei 3 % der Patienten gegenüber 81 % bei Patienten mit plötzlich einsetzender Symptomatik (Stein et al. 2007).

Entgegen unseren Erwartungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Symptombdauer bei der Analyse anderer demographischer Parameter wie beispielsweise Alter und Geschlecht. Auch bei der Betrachtung unterschiedlicher Vorerkrankungen und Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie, wie zum Beispiel eine Thrombose oder Lungenembolie in der Anamnese, eine Tumorerkrankung oder die Diagnose eines Diabetes mellitus, ergaben sich keine unterschiedlichen Verteilungsmuster (siehe Tabelle 6).

## **4.2 Bedeutung der Symptombdauer für die prognostische Aussagekraft von H-FABP und den etablierten Biomarkern**

### **4.2.1 Prognostische Aussagekraft von Troponin T in Abhängigkeit von der Symptombdauer**

Die prognostische Aussagekraft von Troponin T bei normotensiven Patienten mit einer akuten Lungenembolie in Bezug auf seine Freisetzungskinetik wurde bisher wenig untersucht. Punukollu analysierte normotensive Patienten mit einer akuten Lungenembolie hinsichtlich ihrer Troponin I-Werte und begleitender rechtsventrikulärer Dysfunktion unter Berücksichtigung des Symptombeginns (Punukollu et al. 2005). Er unterteilte die Patienten in zwei Gruppen (Symptombeginn < 72 Stunden [58 %] versus Symptombeginn  $\geq$  72 Stunden [40 %]). In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen lag auch bei Punukollu ein ausgeglichenes Verhältnis von Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion zwischen den betrachteten Gruppen vor. Seine Analysen ergaben eine Assoziation zwischen erhöhten Troponin I-Konzentrationen und dem Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion ( $p = 0,015$ ), wobei alle 16 Patienten mit erhöhten Troponin I-Konzentrationen eine Symptombdauer < 72 Stunden aufwiesen ( $p < 0,001$ ). Innerhalb der ersten 24 Stunden zeigten 81 % der betroffenen Patienten Symptome (Punukollu et al. 2005), sodass von Punukollu der Schluss gezogen wurde, dass Troponin I als Risikomarker aufgrund seiner Freisetzungskinetik vermutlich für Patienten limitiert ist, die sich innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome einer akuten Lungenembolie im Krankenhaus vorstellen. Die Freisetzungskinetik von Troponin I und Troponin T wurde ebenfalls von Peivandi 2004 bei Patienten mit und ohne Myokardinfarkt nach koronarer Bypassoperation untersucht (Peivandi et al. 2004). Auch hier zeigte sich, dass Troponin I seinen medianen Gipfel zwar rascher erreicht als Troponin T (24 Stunden versus 48 bis 120 Stunden), aber die Plasmakonzentration früher wieder abfällt. Es konnten jedoch in beiden Gruppen noch 5 Tage - also deutlich über 72 Stunden - nach der Bypassoperation erhöhte Werte beider Biomarker gemessen werden (Peivandi et al. 2004).

Patienten des untersuchten Kollektivs, die sich mit einem langandauernden Symptombeginn von  $\geq$  24 Stunden präsentierten, wiesen Beschwerden bereits seit 24 Stunden bis zu 14 Tagen auf. In der vorliegenden Studie konnte dargestellt werden, dass Patienten mit einem

Symptombeginn  $\geq 24$  Stunden und erhöhten Troponin T-Plasmakonzentrationen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten frühzeitiger Komplikationen aufwiesen, wohingegen Patienten mit kurzem Symptombeginn und erhöhtem Troponin T-Plasmaspiegel keinem erhöhten Risiko für einen komplikationsreichen 30-Tages-Verlauf ausgesetzt waren (Symptombeginn  $< 24$  Stunden: OR: 1,89; 95 % KI: 0,49 - 7,34;  $p = 0,360$ ; Symptombeginn  $\geq 24$  Stunden: OR: 9,13 95 % KI: 1,65 - 50,60;  $p = 0,011$ ). Aus diesem Grund und in Anbetracht der von Peivandi erhobenen Daten muss die Schlussfolgerung von Punukollu, dass die prognostische Aussagekraft von Troponinen auf einen zeitlichen Rahmen von maximal 72 Stunden beschränkt ist, angezweifelt werden. Anhand unserer Ergebnisse zeigt sich Troponin T als zuverlässiger prognostischer Biomarker - auch bei Patienten mit einer langandauernden Symptomatik von mehr als 24 beziehungsweise 72 Stunden.

#### **4.2.2 Prognostische Aussagekraft von NT-proBNP in Abhängigkeit von der Symptombdauer**

Erhöhte NT-proBNP-Plasmakonzentrationen konnten bereits in früheren Studien mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei Patienten mit akuter Lungenembolie assoziiert werden (Klok et al. 2008; Kostrubiec et al. 2007). Klok zeigte 2008, dass Patienten mit erhöhtem NT-proBNP-Plasmaspiegel signifikant häufiger eine rechtsventrikuläre Dysfunktion in der Echokardiographie hatten (Klok et al. 2008) als Patienten mit normalen Werten. Außerdem schloss er aufgrund der erhobenen Daten, dass NT-proBNP bei zu früher Bestimmung der Blutwerte ( $< 24$  Stunden) nach Symptombeginn unkorrekt niedrige Ergebnisse liefern könnte (Klok et al. 2008; Klok et al. 2010) und erklärte dies mit der langsamen Freisetzung des Biomarkers aus dem rechten Herzmuskel (Hama et al. 1995). In der vorliegenden Studie sind die NT-proBNP-Plasmaspiegel  $\geq 1000$  pg/ml bei Patienten mit Symptombdauer  $< 24$  Stunden und  $\geq 24$  Stunden nahezu gleich verteilt, was die These von Klok nicht unterstützt. Weiterhin wurde, in Kontrast zu dieser Arbeit, in einer nachfolgenden ebenfalls von Klok durchgeführten Analyse dargestellt, dass NT-proBNP-Erhöhungen (mit einem Grenzwert von 600 pg/ml) von der Dauer der Symptomatik unbeeinflusst bleiben (Klok et al. 2010). Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass im Gesamtkollektiv eine Erhöhung des NT-proBNP-Plasmaspiegels  $\geq 1000$  pg/ml mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen einhergeht (OR: 3,79; 95 % KI: 1,20 - 11,95;  $p = 0,023$ ), der prognostische Aussagewert zeigt sich jedoch abhängig von der Dauer der Symptomatik. Weiterhin ließen frühere Studien, wie in der Einleitung bereits erwähnt, den Schluss zu, dass eine anhaltende Erhöhung von NT-proBNP-Plasmakonzentrationen nach 24 Stunden auf eine progrediente rechtsventrikuläre Dysfunktion sowie eine ungünstige Prognose hindeuten (Kostrubiec et al. 2007; Morrow et al. 2005). In der vorliegenden Studie konnte dies nicht widerlegt werden, jedoch wiesen Patienten mit einer Symptombdauer von  $\geq 24$  Stunden keine erhöhte Mortalität im 30-Tages-Verlauf auf.

### 4.2.3 Prognostische Aussagekraft von H-FABP in Abhängigkeit von der Symptombdauer

In früheren Studien wurde gezeigt, dass H-FABP aufgrund seiner kleinen molekularen Größe von 15 kDa (Borchers et al. 1990) im Unterschied zu kardialem Troponin T (37 kDa) (Puls et al. 2007) nicht erst bei Nekrose des Herzmuskels freigesetzt wird, sondern bereits bei Ischämie (Azzazy et al. 2006; Goldhaber 2010). So kann bereits 20 bis 90 Minuten nach Auftreten der ersten Symptome H-FABP im peripheren Blut nachgewiesen werden (Alhadi und Fox 2004; Colli et al. 2007; Kleine et al. 1992). Weiterhin konnte bereits belegt werden, dass der beschriebene Biomarker trotz seiner Kinetik im 24-Stunden-Verlauf stabil bleibt, sodass nur eine einmalige Messung im Gegensatz zu Troponin T und NT-proBNP nötig ist (Dellas et al. 2010). Aufgrund dessen ergibt sich die Frage, ob die H-FABP-Plasmakonzentration wegen ihrer kurzen Halbwertszeit im peripheren Blut bei Patienten mit langandauernder Symptomatik bereits wieder auf Normalwerte abfällt, oder ob der prognostische Aussagewert von H-FABP trotz der raschen Kinetik unabhängig von der Symptombdauer stabil bleibt.

In der ROC-Analyse zeigte H-FABP im Vergleich zu den etablierten Biomarkern Troponin T und NT-proBNP die größte, jedoch nicht signifikante, Fläche unter der Kurve (Troponin T: 0,73; 95 % KI: 0,62 - 0,84; NT-proBNP: 0,73; 95 % KI: 0,61 - 0,84; H-FABP: 0,78; 95 % KI: 0,64 - 0,91). Außerdem erlangte H-FABP in dieser Studie eine höhere Spezifität von 0,79 und einen höheren positiv prädiktiven Wert von 0,18 im Vergleich zu den anderen gemessenen Biomarkern. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass H-FABP besser als Troponin T und NT-proBNP zur Vorhersage von Komplikationen im 30-Tages-Verlauf geeignet ist. Anhand der univariablen logistischen Regressionsanalyse konnte in Übereinstimmung zu anderen in der Vergangenheit durchgeführten Studien unserer Arbeitsgruppe (Dellas et al. 2010; Puls et al. 2007) die Überlegenheit des prognostischen Aussagewertes von H-FABP im Vergleich zu Troponin T und NT-proBNP hervorgehoben werden: Für H-FABP konnte ein 6,8-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen gemessen werden - ein fast doppelt so hohes Risiko im Vergleich zu den beiden anderen Biomarkern Troponin T und NT-proBNP. Auch bei Betrachtung der Symptombdauer zeigte sich H-FABP prognostisch aussagekräftiger als beide anderen Biomarker und besitzt bei einer Plasmakonzentration über 6 ng/ml als einziger in dieser Studie untersuchter Biomarker einen prädiktiven Vorhersagewert, der unabhängig von der Symptombdauer ist.

Trotz der heterogenen klinischen Präsentation und Symptomatik wurde der prädiktive Wert von H-FABP bei normotensiven Patienten bisher in keiner anderen Studie bezüglich der Dauer der bestehenden Symptome untersucht. In früheren Studien (Alhadi und Fox 2004; Azzazy et al. 2006; Colli et al. 2007; Kleine et al. 1992) wurde eine Normalisierung von H-FABP-Plasmawerten 20 bis 24 Stunden nach Symptombeginn beschrieben. Innerhalb der vorliegenden Studie zeigten jedoch 18,7 % der Patienten mit einem langandauernden

Symptombeginn von  $\geq 24$  Stunden vor Diagnosestellung erhöhte H-FABP-Plasmakonzentrationen im peripheren Blut, die über dem Grenzwert von 6 ng/ml lagen. Dies lässt den Schluss zu, dass das Zeitintervall vom Auftreten der Symptomatik bis zur Diagnosestellung - anders als erwartet - keinen Einfluss auf die H-FABP-Plasmaspiegel bei normotensiven Patienten und ebenso wenig auf den prognostischen Aussagewert des Biomarkers hat. Diese Hypothese konnte im Rahmen der Studie durch die gleichmäßige Verteilung der H-FABP-Plasmakonzentrationen zwischen den beiden untersuchten Gruppen mit unterschiedlich lang andauerndem Symptombeginn unterstrichen werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der prognostische Aussagewert von H-FABP unabhängig vom Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion zu sein scheint. So kann angenommen werden, dass H-FABP aufgrund seiner geringen molekularen Größe als sensitiver Marker auch für myokardiale Schädigungen genutzt werden kann, die sich echokardiographisch noch nicht darstellen lassen. Ferner könnte eine Erhöhung der H-FABP-Plasmaspiegel über 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik ein Indikator für eine anhaltende Zellschädigung sein.

### **4.3 Weitere Prognoseparameter**

#### **4.3.1 Bedeutung der echokardiographisch nachgewiesenen rechtsventrikulären Dysfunktion für die Akutprognose**

Die echokardiographische Darstellung einer rechtsventrikulären Dysfunktion ist Teil der Risikostratifizierung und deren Durchführung nach aktueller Leitlinie bei Patienten mit einer akuten Lungenembolie innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme empfohlen (Konstantinides et al. 2014). Eine rechtsventrikuläre Dysfunktion ist bei ca. 40 % der Lungenembolie-Patienten echokardiographisch nachweisbar (Cho et al. 2014; Dellas et al. 2010). Auch im vorliegenden Patientenkollektiv zeigten 44,3 % der Patienten rechtsventrikuläre Belastungszeichen. Die Verteilung innerhalb der beiden Gruppen (Symptombeginn  $< 24$  Stunden 43,5 % [n = 124] versus Symptombeginn  $\geq 24$  Stunden 45,5 % [n = 77]) war ausgeglichen. Wie bereits in anderen Studien (Boscheri et al. 2010; Klok et al. 2008) konnten auch in dieser Arbeit höhere Plasmaspiegel aller kardialer Biomarker mit dem Vorliegen einer echokardiographisch gesicherten rechtsventrikulären Dysfunktion assoziiert werden. Der prognostische Stellenwert einer bestehenden rechtsventrikulären Dysfunktion bei hämodynamisch stabilen Patienten konnte, wie bereits im Rahmen mehrerer Studien (Kasper et al. 1997a; Kucher et al. 2005; Sanchez et al. 2008; Sanchez et al. 2012; Tapson 2012), auch hier bestätigt werden: Das Vorliegen einer echokardiographischen rechtsventrikulären Dysfunktion war im Gesamtkollektiv mit einem 6,2-fach erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen assoziiert. Überraschenderweise war einzig bei Patienten mit einem akuten Symptombeginn eine rechtsventrikuläre Dysfunktion mit einem signifikant erhöhten Risiko für einen komplikationsreichen 30-Tages-Verlauf assoziiert (OR:  $> 999$ ;  $p < 0,001$ ).

Passend zu diesen Ergebnissen konnte von Pasha 2014 dargestellt werden, dass eine zeitlich verzögerte Diagnostik nicht mit höheren Raten von rechtsventrikulären Dysfunktionen einhergeht (Pasha et al. 2014). Hieraus kann die Hypothese aufgestellt werden, dass bei Fehlen einer Rechtsherzbelastung in der Aufnahmesituation ein komplikationsreicher 30-Tages-Verlauf ausgeschlossen werden kann. Diese These konnte auch im Rahmen der vorliegenden Studie bestätigt werden. So ergaben die Analysen einen negativen prädiktiven Wert für das Ausbleiben von Komplikationen beim Fehlen einer rechtsventrikulären Dysfunktion von 100 %.

#### **4.3.2 Prognostische Bedeutung einer Tachykardie oder einer Synkope für die Akutprognose**

Bereits in der Vergangenheit konnte das Vorliegen einer Tachykardie bei Aufnahme bei normotensiven Patienten als Prädiktor für Komplikationen im 30-Tages-Verlauf identifiziert werden (Dellas et al. 2010; Dellas et al. 2014), auch im untersuchten Kollektiv wiesen 37,7 % der Patienten bei Aufnahme eine Herzfrequenz von über 100 Schlägen pro Minute auf. Es konnte im Hinblick auf die unterschiedliche Dauer der bestehenden Symptomatik gezeigt werden, dass sich das Vorliegen einer Tachykardie neben der Erhöhung der H-FABP-Plasmakonzentration und dem Vorliegen einer Synkope als ein starker, von der Dauer der Symptomatik unabhängiger Risikomarker eignet. Bei Patienten mit einem raschen Symptombeginn zeigte sich eine Tachykardie mit einem 7,0-fach erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen assoziiert, bei Patienten mit Symptomen  $\geq 24$  Stunden konnte ein 12,3-fach erhöhtes Risiko für einen ungünstigen 30-Tages-Verlauf errechnet werden (Symptombeginn  $< 24$  Stunden: OR: 7,0; 95 % KI: 1,4 - 36,0;  $p = 0,018$  und Symptombeginn  $\geq 24$  Stunden: OR: 12,3; 95 % KI: 1,5-103,6;  $p = 0,021$ ).

Eine Synkope als erstes Symptom einer akuten Lungenembolie wiesen in anderen Studien 9 bis 35 % der Patienten auf (Duplyakov et al. 2014). Dies gilt auch für 16 % der in dieser Studie untersuchten Patienten. Eine Synkope besitzt, ebenso wie eine Tachykardie oder eine Biomarkererhöhung im peripheren Blut, einen hohen prognostischen Aussagewert (Dellas et al. 2010; Duplyakov et al. 2014). Auch im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten die eine Synkope erlitten, insgesamt ein 4,2-fach erhöhtes Risiko für Komplikationen aufwiesen. Eine von Duplyakov durchgeführte Studie ergab, dass Patienten mit einer Synkope computertomographisch signifikant häufiger eine massive Lungenembolie aufwiesen als Patienten ohne Synkope und sich bei diesen Patienten im Verlauf doppelt so häufig Komplikationen entwickelten (Duplyakov et al. 2014). In der aktuellen Arbeit konnte im Gruppenvergleich bei akut auftretender Symptomatik signifikant häufiger eine Synkope beobachtet werden als bei Patienten mit langandauernder Symptomatik. Die Wahrscheinlichkeit für einen ungünstigen 30-Tages-Verlauf stellt sich jedoch bei Patienten mit länger andauernder Symptomatik im Gegensatz zu akuter Symptomatik geringfügig höher dar

(Symptombeginn  $\geq$  24 Stunden OR: 6,3;  $p = 0,050$ ) als in der Vergleichsgruppe (Symptombeginn  $<$  24 Stunden OR: 5,6;  $p = 0,018$ ). Da die Gruppe von Patienten, die sich trotz eines langandauernden Symptombeginns mit einer Synkope präsentierten, sehr klein war, ergibt sich hieraus jedoch kein repräsentatives Ergebnis. Um diese Hypothese zu bestätigen, sollte ein größeres Kollektiv untersucht werden.

### 4.3.3 Prognostische Bedeutung von Kombinationsmodellen für die Akutprognose

Um weiterführende, prognostisch relevante Informationen zu erhalten, wurden mehrere Parameter miteinander kombiniert, die bereits für sich genommen eine hohe prognostische Aussagekraft besitzen. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Erhöhung der H-FABP-Plasmakonzentration zusammen mit dem Vorliegen einer echokardiographisch darstellbaren rechtsventrikulären Dysfunktion zunächst im Gesamtkollektiv sowie auch bei Patienten mit einem akuten Symptombeginn den prognostischen Aussagewert verbessern. So hatten Patienten mit einem akuten Symptombeginn mit erhöhten H-FABP-Plasmakonzentrationen in Kombination mit einer echokardiographisch darstellbaren rechtsventrikulären Dysfunktion ein 12,1-fach erhöhtes Risiko, Komplikationen im 30-Tages-Verlauf zu entwickeln im Vergleich zu Patienten mit isolierter H-FABP-Plasmaerhöhung bei denen das Risiko, Komplikationen zu entwickeln, nur halb so groß war. Dies konnte bereits in der Vergangenheit durch unsere Arbeitsgruppe bewiesen werden (Lankeit et al. 2013). Im Hinblick auf die unterschiedliche Symptombauer konnte jedoch keine Verbesserung der prognostischen Aussagewerte erreicht werden. Bezüglich der anderen kardialen Biomarker Troponin T und NT-proBNP ergab hier die Kombination mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion bei Patienten mit erhöhtem NT-proBNP-Plasmaspiegel und einem Symptombeginn  $<$  24 Stunden ein 20,3-fach erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Verlauf, jedoch zeigte sich der prognostische Aussagewert des Biomarkers, ebenso wie der des Troponin T, von der Dauer der Symptomatik beeinflussbar.

H-FABP-Plasmakonzentrationen über 6 ng/ml und das Auftreten einer Tachykardie präsentierten sich im Rahmen der vorliegenden Studie als stabile und von der Symptombauer unabhängige prognostische Parameter. Dies untermauert auch Ergebnisse zuvor veröffentlichter Studien (Chen et al. 2013; Dellas et al. 2010; Goldhaber 2010). Bereits mehrere Studien konnten darstellen, dass eine Kombination dieser Parameter weitere prognostische Informationen liefern (Dellas et al. 2014; Lankeit et al. 2013) und so zur besseren Risikostratifizierung normotensiver Patienten mit akuter Lungenembolie genutzt werden kann. Langfristig könnte aus dieser neu gewonnenen Schlussfolgerung eine angepasste risikoadaptierte Therapie resultieren. Das Kombinationsmodell - H-FABP-Erhöhung und Vorliegen einer Tachykardie - behält auch unter Betrachtung des unterschiedlichen Symptombeginns seine starke prognostische Aussagekraft. Patienten mit akutem Symptombeginn zeigten ein 10,5-fach erhöhtes Risiko und Patienten mit einer Symptomatik

von mehr als 24 Stunden hatten ein 13,1-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen. Basierend auf den vorliegenden Erkenntnissen, konnte die Anwendung eines neuen klinischen Prognose-Scores (Dellas et al. 2014) validiert werden, der zusätzliche und von der Symptombdauer unabhängige prognostische Informationen liefert. Dieser Score, der auf den Parametern H-FABP-Erhöhung, Synkope und Tachykardie (FAST-Score) basiert, stellt auch für die klinische Routine eine anwendbare Möglichkeit für einer rasche Risikostratifizierung dar und ist weitgehend unabhängig von den technischen Möglichkeiten am Behandlungsort. In einer weiteren Studie von Lankeit et. al konnte gezeigt werden, dass ein FAST-Score von über drei Punkten sowohl mit einem 11,3-fach erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen assoziiert war (OR: 11,31; 95 % KI: 3,79 - 33,82;  $p < 0,001$ ) (Lankeit et al. 2013), als auch eine höhere prognostische Relevanz besaß als die drei Parameter für sich genommen.

#### **4.3.4 Behandlung normotensiver Patienten mit akuter Lungenembolie**

Die Behandlung von Patienten mit einer akuten Lungenembolie richtet sich nach der risikoadaptierten Einordnung in Niedrigrisikopatienten oder Hochrisikopatienten sowie Intermediärniedrig- und Intermediärhoch-Risikopatienten. Im Rahmen der veröffentlichten PEITHO-Studie (Konstantinides et al. 2012; Meyer et al. 2014) zu diesem Thema wurden 1006 normotensive Patienten mit einer Lungenembolie doppelblind untersucht und erhielten eine einmalige Gabe von Tenecteplase beziehungsweise einem Placebo, um herauszufinden, ob normotensive Patienten mit erhöhten kardialen Biomarkern und einer echokardiographisch darstellbaren rechtsventrikulären Dysfunktion von einer Thrombolysetherapie profitieren könnten. Eine Fibrinolyse konnte das Risiko einer hämodynamischen Dekompensation senken, dies jedoch auf Kosten eines signifikant erhöhten Risikos von Blutungskomplikationen, insbesondere bei Patienten über dem 75. Lebensjahr (Meyer et al. 2014). Auch 11 (3,4 %) Patienten des in dieser Studie untersuchten Kollektivs nahmen an der PEITHO-Studie teil und erhielten Tenecteplase beziehungsweise Placebo. Von den 22 Patienten, die eine frühe Thrombolysetherapie innerhalb der ersten 24 Stunden der Diagnosestellung erhielten, gehörten 11,3 % in die Gruppe mit plötzlich einsetzender Symptomatik und 4,7 % zu der Gruppe mit einer langandauernden Symptomatik. Doppelt so viele Patienten, bei denen eine Thrombolyse durchgeführt wurde, hatten einen raschen Symptombeginn bei etwa gleichmäßiger Verteilung der Komplikationsrate. Außerdem liegt der Altersdurchschnitt beider untersuchten Gruppen in dieser Arbeit bei 68 Jahren und damit deutlich unter dem mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziierten Alter (Meyer et al. 2014). Eine gründliche Nutzen-/Risikoabwägung unter Berücksichtigung von Alter und weiteren Risikofaktoren sollte immer, insbesondere bei hämodynamisch stabilen Lungenembolie-Patienten, vor Indikationsstellung für eine Thrombolyse erfolgen.



#### 4.4 Limitation der Studie

Eine Einschränkung der vorliegenden Studie besteht darin, dass die Plasmakonzentration von H-FABP mit Hilfe eines ELISA-Test-Kit bestimmt wurde, der keine Zulassung für die Routinebestimmung des Biomarkers hat. Allerdings konnte bereits demonstriert werden, dass der neue, vollautomatische CE-Immunturbidimetrie Assay im Vergleich zu dem ELISA-Test-Kit gute und vergleichbare Messergebnisse zeigte (Dellas et al. 2014).

Bezüglich des Biomarkers Troponin T muss im Rahmen der vorliegenden Studie berücksichtigt werden, dass aufgrund des vorgegebenen Messbereiches alle Werte  $< 0,01$  ng/ml nicht messbar waren und aus statistischen Zwecken mit  $0,009$  ng/ml angegeben wurden. Diese Tatsache führt dazu, dass der angegebene Median für diesen Parameter verfälscht wird. Außerdem wurde die Messung von Troponin T mit einem älteren Assay der vierten Generation durchgeführt. So zeigte die Messung von hochsensitivem Troponin T bessere prognostische Informationen als Troponin T, besonders für die Identifizierung von Niedrigrisikopatienten (Lankeit et al. 2010). In der vorliegenden Studie wurde lediglich bei 194 Patienten der Parameter hochsensitives Troponin T gemessen und eine Nachmessung war aufgrund fehlenden Materials nicht möglich; daher wurde hier ausschließlich kardiales Troponin T verwendet.

Der prognostische Aussagewert von NT-proBNP wird durch die Beeinflussung des Plasmaspiegels durch unterschiedliche Begleiterkrankungen wie beispielsweise dem Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz (27,8 % der untersuchten Patientin hatten eine GFR  $< 60$  ml/min./ $1,73\text{m}^2$ ) oder eines Diabetes mellitus (14,4 % der Patienten) limitiert. Bei Vorliegen dieser Grunderkrankungen können die Werte des Biomarkers zu hoch gemessen werden (de Lemos et al. 2003; Maries und Manitiu 2013; Silver et al. 2004).

Wie bereits in der Dissertationsarbeit von Dr. med. M. Berner 2010 beschrieben, besteht eine weitere Schwachstelle in der Untersucherabhängigkeit der Echokardiographie (Berner 2010). Auch in den bereits zu diesem Thema veröffentlichten Studien zeigte sich die Definition einer rechtsventrikulären Dysfunktion uneinheitlich (Goldhaber et al. 1999; Kasper et al. 1997a; Sanchez et al. 2008; Sukhija et al. 2005), sodass sich hieraus differente Befunde ergeben können und deren Vergleichbarkeit erschwert wird. Die in dieser Studie verwendete Definition einer rechtsventrikulären Dysfunktion in der transthorakalen Echokardiographie ist im Kapitel 2.1.5 dargestellt. Weiterhin ist insbesondere in der nächtlichen Patientenversorgung die Durchführung einer Echokardiographie nicht immer zeitnah möglich. Ebenso können anatomische Verhältnisse sowie die Non-Compliance des zu untersuchenden Patienten die Aussagekraft der Untersuchung einschränken.

## 4.5 Ausblick und Erwartungen für die Zukunft

Durch die Feststellung, dass H-FABP unabhängig vom Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion im Blutplasma erhöht gemessen werden kann und der Tatsache, dass der Biomarker bereits bei Ischämie des Herzmuskels aus diesem in das periphere Blut ausgeschwemmt wird, stellt sich die Frage, ob H-FABP in Zukunft bereits eine sich entwickelnde rechtsventrikuläre Dysfunktion identifizieren kann - noch bevor diese mit Hilfe der Echokardiographie darstellbar ist. Zurzeit ist die Bestimmung von H-FABP in der klinischen Routine noch nicht verfügbar. Jedoch konnten durch Dellas et al. bereits vergleichbare und gute Messergebnisse mit einem neuen vollautomatischen CE-Immunoturbidimetrie Assay für die Lungenemboliediagnostik dokumentiert werden (Dellas et al. 2014). Es bleibt daher abzuwarten, ob die Bestimmung von H-FABP in Zukunft in die Routinediagnostik Einzug erhalten kann. Hiermit könnte sich gerade in Notfallsituationen eine im Gegensatz zu herkömmlichen Biomarkern raschere Alternative zur Früherkennung einer rechtsventrikulären Dysfunktion bei Lungenembolie-Patienten entwickeln. Weiterhin bedarf es gerade nach der PEITHO-Studie weiterer Studien, um herauszufinden, ob insbesondere junge Patienten mit noch unauffälliger Echokardiographie, aber bereits erhöhter H-FABP-Plasmakonzentration, von frühen aggressiveren Therapien (beispielsweise einer Thrombolyse) profitieren würden.

Die Einführung des FAST-Scores in die klinische Routine stellt eine weitere Möglichkeit zur Optimierung der Risikostratifizierung dar, die sich unabhängig von der Dauer der bestehenden Symptomatik zeigt und eine adaptierte Therapieeinleitung zur Folge haben kann. Nach den derzeitigen Berichten verspricht der Score auch im klinischen Alltag leicht und rasch anwendbar zu sein und bedarf keiner nennenswerten Hilfsmittel, insbesondere entfällt die Notwendigkeit der Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie. Bezüglich des Parameters Synkope könnte mit Hilfe weiterführender Studien analysiert werden, ob seine prognostische Aussagekraft durch die Betrachtung eines ausreichend großen Kollektives von Patienten mit langandauernder Symptomatik verbessert werden kann.

## 5 Zusammenfassung

H-FABP ist ein nützlicher Biomarker zur Risikostratifizierung normotensiver Patienten mit akuter Lungenembolie, der bei einmaliger Messung innerhalb der ersten 30 bis 60 Minuten nach Beginn der Symptome eine zuverlässige Unterteilung von Nicht-Hochrisikopatienten in Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko zulässt. In Voruntersuchungen konnte bereits gezeigt werden, dass H-FABP aufgrund seiner schnellen Freisetzungskinetik diagnostische Vorteile gegenüber Troponin T und NT-proBNP bei normotensiven Patienten mit akuter Lungenembolie zeigt. In der vorliegenden Studie ist daher untersucht worden, ob eine Varianz in der Dauer der Symptomatik den prognostischen Aussagewert des H-FABPs beeinflusst und ob dieser in Kombination mit anderen klinischen Parametern verbessert werden kann.

Es wurden im Rahmen dieser Studie zwischen Februar 2003 und Oktober 2010 insgesamt 257 (113 Männer, 144 Frauen; medianes Alter 68 Jahre) normotensive Patienten mit gesicherter akuter Lungenembolie eingeschlossen, die sich an der Universitätsmedizin Göttingen vorstellten und nach der Dauer ihrer Symptomatik in zwei Gruppen (Symptombeginn < 24 Stunden; n = 150 versus Symptombeginn  $\geq$  24 Stunden; n = 107) unterteilt wurden. Bei allen Patienten wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme die Plasmakonzentration von H-FABP (HyCult Biotechnology, Uden, Niederlande) gemessen und bei 201 (78 %) der Patienten eine Echokardiographie durchgeführt, in der bei 89 Patienten (44 %) eine rechtsventrikuläre Dysfunktion diagnostiziert wurde. Patienten mit einem akuten Symptombeginn stellten sich signifikant häufiger mit einer Synkope vor (Symptombeginn < 24 Stunden: 28,7 % versus Symptombeginn  $\geq$  24 Stunden: 6,5 %;  $p < 0,001$ ), wohingegen Patienten mit langandauernder Symptomatik signifikant häufiger an Dyspnoe litten (Symptombeginn < 24 Stunden: 80,7 % versus Symptombeginn  $\geq$  24 Stunden: 91,6 %;  $p = 0,020$ ). Im Vergleich anderer Parameter wie Vorerkrankungen, klinischer Verlauf oder Risikofaktoren zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der Häufigkeit.

Innerhalb der ersten 30 Tage entwickelten 17 Patienten (6,6 %) schwerwiegende Komplikationen (definiert als Reanimation, endotracheale Intubation, Bedarf von Katecholaminen, Tod während der ersten 30 Tage). Wie bereits in anderen Studien unserer Arbeitsgruppe, konnten auch in dieser Studie bei diesen Patienten signifikant höhere H-FABP-Plasmakonzentrationen gemessen werden. Patienten mit erhöhten H-FABP-Spiegeln zeigten ein 6,8-fach höheres Risiko für das Auftreten von Komplikationen im Gegensatz zu Patienten mit H-FABP-Werten unter dem Grenzwert von 6 ng/ml (OR: 6,8; 95 % KI: 2,4 - 19,3;  $p < 0,001$ ). Unsere Ergebnisse zeigen, dass einzig H-FABP unter den hier getesteten Biomarkern (Troponin T, NT-proBNP und H-FABP) eine stabile, vom zeitlichen Verlauf der Symptomatik unabhängige prognostische Aussagekraft hat (Symptombeginn < 24 Stunden:

OR: 5,8; 95 % KI: 1,4 - 24,5;  $p = 0,016$ ; Symptombeginn  $\geq 24$  Stunden: OR: 9,3; 95 % KI: 2,0 - 43,2;  $p = 0,004$ ), die trotz der raschen Freisetzungskinetik von H-FABP auch im 24-Stunden-Verlauf stabil bleibt, sodass eine einmalige Messung der Plasmakonzentration im Gegensatz zu den bereits etablierten Biomarkern Troponin T und NT-proBNP ausreichend ist. Das Zeitintervall vom Auftreten der Symptomatik bis zur Diagnosestellung überschritt bei 18,7 % der untersuchten Patienten den Zeitraum von 24 Stunden, sodass angenommen werden kann, dass das Zeitintervall ebenso wenig Einfluss auf die H-FABP-Plasmaspiegel wie auf den prognostischen Aussagewert hat. Außerdem ist der Parameter, obwohl er bei einer vorliegenden rechtsventrikulären Dysfunktion ins periphere Blut ausgeschwemmt wird, nicht vom Vorliegen einer echokardiographisch gesicherten Rechtsherzbelastung abhängig, sondern steigt - vermutlich aufgrund seiner kleinen Molekülgröße - auch ohne echokardiographisch sichtbare Zeichen einer Rechtsherzbelastung im Blut als früher Marker an. Troponin T hingegen stellte sich als sicherer Prognosemarker ausschließlich bei Patienten mit langandauernder Symptomatik heraus (Symptombeginn  $< 24$  Stunden: OR: 1,9; 95 % KI: 0,5 - 7,3;  $p = 0,360$ ; Symptombeginn  $\geq 24$  Stunden: OR: 9,1; 95 % KI: 1,7 - 50,6;  $p = 0,011$ ). Erhöhte Plasmakonzentrationen von NT-proBNP  $\geq 1000$  pg/ml waren im Gesamtkollektiv mit einem 3,8-fach erhöhten Risiko für das Auftreten von Komplikationen assoziiert (OR: 3,8; 95 % KI: 1,2 - 12,0;  $p = 0,023$ ), der prognostische Aussagewert zeigte sich jedoch von der Dauer der Symptomatik beeinflussbar.

Echokardiographischen Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion hatten nur bei Patienten mit akutem Symptombeginn prognostischen Stellenwert (OR:  $> 999$ ;  $p < 0,001$ ). Außerdem ergaben die Untersuchungen für einen positiven Echokardiographiebefund eine prognostische Sensitivität sowie einen negativ prädiktiven Wert von 100 %, sodass bei Fehlen einer rechtsventrikulären Dysfunktion ein schwerwiegender Verlauf ausgeschlossen werden kann. Weiterhin konnten wir zeigen, dass neben einer Erhöhung der H-FABP-Plasmakonzentration auch das Vorliegen einer Tachykardie (Symptombeginn  $< 24$  Stunden: OR: 7,0; 95 % KI: 1,4 - 36,1;  $p = 0,018$  und Symptombeginn  $\geq 24$  Stunden: OR: 12,3; 95 % KI: 1,5 - 103,6;  $p = 0,021$ ) und einer Synkope (Symptombeginn  $< 24$  Stunden: OR: 5,6 ; 95 % KI: 1,3 - 23,6;  $p = 0,018$  und Symptombeginn  $\geq 24$  Stunden: OR: 6,3; 95 % KI: 1,0 - 39,3;  $p = 0,050$ ) von der Symptombdauer unabhängige zuverlässige Prognosemarker für eine erhöhte Komplikationsrate darstellen. Ferner verspricht eine Kombination dieser - für sich genommenen bereits starken und stabilen Parameter - im sogenannten FAST-Score eine verbesserte und sicherere Risikoeinschätzung bei normotensiven Patienten mit einer akuten Lungenembolie, die sich unabhängig von der Dauer der Symptomatik zeigt und im klinischen Alltag leicht anwendbar ist.

Fasst man zusammen, so konnte durch die vorliegende Studie gezeigt werden, dass der prognostische Aussagewert von H-FABP trotz seiner raschen Freisetzungskinetik unabhängig von der Dauer der Symptomatik und dem Vorhandensein einer rechtsventrikulären

Dysfunktion in der Echokardiographie ist und den anderen gemessenen Biomarkern Troponin T und NT-proBNP überlegen ist. Dies könnte in Zukunft dazu beitragen, H-FABP als prognostischen Biomarker auch in der klinischen Routine zu nutzen, um eine zügige risikoadaptierte Einleitung der Therapie, vor allem für normotensive Lungenembolie-Patienten, zu ermöglichen.

## 6 Anhang: Datenerfassungsbogen Lungenembolie

### Patientendaten

Studiennummer:
----------------

Geburtsdatum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 19 \_\_\_\_ Geschlecht: m  w Aufnahmedatum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 20 \_\_\_\_ Entlassungs-/Todesdatum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 20 \_\_\_\_  
(entlassen von Station \_\_\_\_\_)

Größe: \_\_\_\_ cm Gewicht: \_\_\_\_ kg BMI: \_\_\_\_

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

Aufklärung über Nachfolgeuntersuchungen: ja  nein  einverstanden: ja  nein 

Telefonnummer privat: \_\_\_\_\_

### Teilnahme an klinischen Studien

Der Patient wurde außerdem in eine andere klinische Studie eingeschlossen ja  nein ;  
wenn ja, welche Studie: \_\_\_\_\_

### Initiale Risikostratifizierung

<b>Einteilung*:</b> Hochrisiko <input type="checkbox"/> Nicht-Hochrisiko <input type="checkbox"/>
---

\*Definition:

- Die Risikostratifizierung erfolgt anhand des Blutdrucks bei Aufnahme beziehungsweise vor Beginn einer Therapie.
- Als Hochrisiko-Patienten werden Patienten definiert, die einen systolischen Blutdruck < 90 mmHg beziehungsweise einen Blutdruckabfall um  $\geq 40$  mmHg in  $< 15$  Minuten erleiden, falls dieser nicht durch eine neu-aufgetretene Arrhythmie, Hypovolämie oder Sepsis erklärbar ist. Dazu zählen auch alle Patienten, die vor Beginn einer Therapie reanimiert wurden beziehungsweise eine prähospitalen Fibrinolyse erhalten haben.
- Nicht-Hochrisiko-Patienten sind alle Patienten mit einem systolischen Blutdruck  $\geq 90$  mmHg.

**Weiterführende Risikostratifizierung**

<b>Einteilung*:</b> Niedrigrisiko <input type="checkbox"/> Intermediärrisiko <input type="checkbox"/>
---

\*Definition:

- Als Intermediärrisiko-Patienten werden Patienten definiert, bei denen Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion in der Echokardiographie oder in der Computertomographie und/oder erhöhte Biomarker Plasmakonzentrationen (Troponin T, NT-proBNP) zum Zeitpunkt der Aufnahme nachgewiesen werden können.
- Als Niedrigrisiko-Patienten werden Patienten definiert, die weder eine mit bildgebenden Verfahren nachgewiesene rechtsventrikuläre Dysfunktion noch erhöhte Biomarkerkonzentrationen aufwiesen.

**Rechtsherzbelastung:**Echokardiographie: ja       nein Computertomographie: ja       nein **Biomarker:** (gemessen im Aufnahmelabor)

Troponin T: \_\_\_\_\_ ng/ml

NT-proBNP: \_\_\_\_\_ pg/ml

**Klinische Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie: Wells Score**

Klinische Charakteristik	ja	nein	Score
1. Klinische Charakteristik einer tiefen Beinvenenthrombose			3,0
2. Lungenembolie wahrscheinlicher als andere Diagnose			3,0
3. Herzfrequenz $\geq 100$ Schläge pro Minute			1,5
4. Immobilisierung oder Operation (in den vergangenen vier Wochen)			1,5
5. Frühere tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie			1,5
6. Hämoptysen			1,0
7. Krebserkrankung (aktiv oder in den vergangenen sechs Monaten)			1,0
<b>Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie</b>	<b>Score</b>		
gering (< 2,0) = 1; mittel (2,0 - 6,0) = 2; hoch ( $\geq 6,0$ ) = 3			

**Klinische Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie: Revidierter Genfer Score**

Klinische Charakteristik	ja	nein	Score
1. Alter $\geq$ 65 Jahre			+ 1
2. Frühere tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie			+ 3
3. Operation oder Knochenfraktur innerhalb des letzten Monats			+ 2
4. aktive Krebserkrankung			+ 2
5. Symptom: Einseitiger Beinschmerz			+ 3
6. Symptom: Hämoptyse			+ 2
7. Herzfrequenz (bei Aufnahme/Diagnosestellung) 75 - 94 Schläge pro Minute			+ 3
8. Herzfrequenz (bei Aufnahme/Diagnosestellung) $\geq$ 95 Schläge pro Minute			+ 5
9. Schmerzen entlang tiefer Beinvene, einseitiges Ödem			+ 4
<b>Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie</b>	<b>Score</b>		
gering (0 - 3) = 1; mittel (4 - 10) = 2; hoch ( $\geq$ 11) = 3			

**Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)**

Parameter	ja	nein	Score
Alter			Alter in Jahren
Männliches Geschlecht			+ 10
aktive Krebserkrankung			+ 30
Herzinsuffizienz			+ 10
Chronische Lungenerkrankung			+ 10
Puls $\geq$ 110 Schläge pro Minute			+ 20
Systolischer RR < 100 mmHg			+ 30
Atemfrequenz $\geq$ 30 pro Minute			+ 20
Temperatur < 36 °C			+ 20
Neuaufgetretene Psychische Auffälligkeit*			+ 60
Arterielle Sauerstoffsättigung < 90 % <sup>§</sup>			+ 20
<b>Summe: _____; Klasse: _____</b>			
*definiert als Verwirrtheit, Lethargie, Stupor, Koma; <sup>§</sup> mit oder ohne Sauerstoffgabe			
Klasse I: $\leq$ 65, Klasse II: 66 - 85, Klasse III: 86 - 105, Klasse IV: 106 - 125, Klasse V: $\geq$ 125 Punkte			



**Anamnese****Risikofaktoren für eine Lungenembolie**

Z. n. tiefer Beinvenenthrombose	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; wann _____
Z. n. Lungenembolie	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; wann _____
Nikotin	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; pack years ____ bis wann _____
Z. n. Operation (innerhalb der letzten vier Wochen)	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Z. n. Trauma (innerhalb der letzten vier Wochen)	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Gravidität/postpartum (sechs Wochen)	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Schwangerschaftswoche: _____	
Reise	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
bekannte Hyperkoagulabilität	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
Krebserkrankung	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
-Metastasen	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
-aktuelle Chemotherapie	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>

**Vorerkrankungen**

Herzinsuffizienz	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Koronare Herzkrankheit	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Z. n. Akutem Koronarsyndrom	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; wann _____
Port/ZVK/SM/ICD	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
COPD/Asthma/PAH	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
Arterielle Hypertonie	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Z. n. Apoplex/PRIND/TIA	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; wann _____
Hyperlipoproteinämie	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Diabetes mellitus	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; Typ _____

Niereninsuffizienz ja  nein ; akut  chronisch

Chronisch inflammatorische Darmerkrankung ja  nein ; welche \_\_\_\_\_

Rheumatoide Erkrankung ja  nein ; welche \_\_\_\_\_

Lebererkrankung (Fibrose, Hepatitis) ja  nein ; welche \_\_\_\_\_

### Vormedikation

Kontrazeptiva/Hormonpräparate ja  nein ; welche \_\_\_\_\_

Vitamin-K Antagonisten ja  nein

niedermolekulares Heparin ja  nein ;  
prophylaktisch  therapeutisch

Acetylsalicylsäure (ASS) ja  nein

Clopidogrel ja  nein

Cortison/Immunsuppression ja  nein ; Sonstige: \_\_\_\_\_

### Symptomatik

Beginn der Symptomatik:  keine  innerhalb von 24 Stunden (~\_\_\_Stunden vor Aufnahme)

1 - 4 Tage

4 - 14 Tage

> 14 Tage

Beinschwellung/-schmerzen ja  nein

thorakale Schmerzen ja  nein

Dyspnoe ja  nein

Hämoptysen ja  nein

Synkope ja  nein

Herzrhythmusstörungen ja  nein ;  
supraventrikulär  ventrikulär

kardiogener Schock ja  nein

Herzstillstand/Reanimation ja  nein

reduzierter mentaler Zustand	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
(Desorientierung, Lethargie, Koma, Somnolenz, Stupor)		
Apoplex/PRIND/TIA	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
paradoxe arterielle Embolie	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Pneumonie	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>

### **Klinischer Status bei Diagnose**

Puls \_\_\_/Minute ( Notfallambulanz); Blutdruck \_\_\_/\_\_\_mmHg ( Notfallambulanz);  
 Atemfrequenz \_\_\_/Minute ( Notfallambulanz; Sauerstoffsättigung \_\_\_ % ohne  
 Sauerstoffgabe ( NA); Sauerstoffsättigung \_\_\_ % unter \_\_\_l Sauerstoff ( NA); PO<sub>2 (art.)</sub>  
 \_\_\_mmHg ohne Sauerstoffgabe; PO<sub>2</sub> \_\_\_mmHg unter \_\_\_l Sauerstoff; PCO<sub>2 (art.)</sub> \_\_\_mmHg;  
 Temperatur \_\_\_°C.

### **Diagnostik**

#### **Echokardiographie:**

durchgeführt ja  nein ; Datum, Uhrzeit: \_\_\_\_\_

rechtsventrikuläre Dilatation (RV > LV) ja  nein

rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck (RVEDD): \_\_\_\_\_ mm (bis 30 mm normal)

linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDD): \_\_\_\_\_ mm

paradoxe Septumbewegung ja  nein

Vena cava inferior gestaut ja  nein

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

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

geschätzter systolischer pulmonalarterieller Druck (PAPsys): \_\_\_\_\_ mmHg

linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion): normal  eingeschränkt ; Ejektionsfraktion \_\_\_%

alternativ: leichtgradig  / mittelgradig  / hochgradig  eingeschränkt

rechtsventrikuläre Dysfunktion (nach Definition) ja  nein

intrakardiale Thromben ja  nein ; wenn ja, TTE  TEE  CT

Persistierendes foramen ovale ja  nein

**Elektrokardiogramm (EKG):**

S<sub>1</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 (Linksschenkelblock, Schrittmacher): ja  nein

**Lungenembolie oder tiefe Beinvenenthrombose gesichert durch:**

Pulmonalisangiographie ja  nein

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

Phlebographie ja  nein ;  
- TBVT ja  nein ; wo \_\_\_\_\_

Lungenszintigramm ja  nein ; Segmente \_\_\_\_\_

**Spiral-Computertomographie**

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

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

Computertomographie der Venen ja  nein

TBVT ja  nein ; wo \_\_\_\_\_

RV-Dilatation (RV > LV) ja  nein

Thrombophiliediagnostik	Durchgeführt am: _____ ; nicht durchgeführt: <input type="checkbox"/>
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-Antikoagulanz (Antiprothrombin-Antikörper)	
Antikardiolipin-Antikörper IgG < 10 U/ml	
Antikardiolipin-Antikörper IgM < 7 U/ml	
Antithrombin (80 - 130 %)	

### **Komplikationen** (innerhalb der ersten 30 Tage)

Rezidiv-Lungenembolie/tiefe Beinvenenthrombose ja  nein

wenn ja: Lungenembolie , tiefe Beinvenenthrombose

wann: \_\_\_\_\_

Sepsis/Infarktpneumonie ja  nein

Akutes Nierenversagen/Multiorganversagen ja  nein

Apoplex/PRIND/TIA ja  nein

paradoxe arterielle Embolie ja  nein

Blutungen ja  nein

1a starke Blutung (tödlich, lebensbedrohlich, mit hämodynamischer Instabilität und Notfalltransfusion/-OP, Katecholamine, jede intrakranielle Blutung)

1b moderate Blutung (Notwendigkeit von Erythrozytenkonzentraten, jedoch keine Lebensgefahr oder hämodynamische Instabilität)

2 leichte Blutung (Hämoglobin-relevant (2 g/dl) Einblutung/Blutverluste ohne Substitution von Erythrozytenkonzentraten)

Auftreten (Datum, Uhrzeit: \_\_\_\_\_); ggf. Stunden nach Lyse \_\_\_\_\_

Anzahl der substituierten Erythrozytenkonzentrate: \_\_\_\_\_

Katecholamingabe ja  nein

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

Reanimation ja  nein ; neuroprotektive Kühlung: ja  nein

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

Obduktion ja  nein ; Todesursache: \_\_\_\_\_

### Therapie

unfraktioniertes Heparin ja  nein

niedermolekulares Heparin ja  nein

Thrombolyse ja  nein

Datum, Uhrzeit: \_\_\_\_\_; prähospital ; initial (< 24 Stunden) ; spät (≥ 24 Stunden)

Thrombusdefragmentation ja  nein ; Datum, Uhrzeit: \_\_\_\_\_

operative Thrombektomie ja  nein ; Datum, Uhrzeit: \_\_\_\_\_

Cava Schirm ja  nein

Vitamin K-Antagonisten ja  nein

Rivaroxaban ja  nein

wenn ja: Studie ja  nein

Dabigatran ja  nein

wenn ja: Studie ja  nein

Apixaban ja  nein

wenn ja: Studie ja  nein

## 7 Literaturverzeichnis

- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI (2013a): Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 368(8), 699-708
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, et al. (2013b): Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 369(9), 799-808
- Alhadi HA, Fox KA (2004): Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein. *QJM* 97(4), 187-198
- Anderson FA, Jr. Spencer FA (2003): Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 107(23 Suppl 1), I9-16
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ (2005): Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 172(8), 1041-1046
- Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, et al. (2011): Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 378(9785), 41-48
- Azzazy HM, Pelsers MM, Christenson RH (2006): Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. *Clin Chem* 52(1), 19-29
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, et al. (2010): Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 363(26), 2499-2510
- Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G (2007): Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 116(4), 427-433
- Bell WR, Simon TL (1982): Current status of pulmonary thromboembolic disease: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Am Heart J* 103(2), 239-262
- Berner M: Der Stellenwert von Heart-type Fatty-Acid binding Protein bei der Risikostratifizierung normotensiver Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie. Med. Diss. Göttingen 2010
- 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(11), 1573-1579
- Borchers T, Hojrup P, Nielsen SU, Roepstorff P, Spener F, Knudsen J (1990): Revision of the amino acid sequence of human heart fatty acid-binding protein. *Mol Cell Biochem* 98(1-2), 127-133
- Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D, Elmer G, Barthel P, Strasser RH (2010): Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality

- and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J* 160(2), 294-300
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, et al. (2012): Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 366(14), 1287-1297
- Calwin Davidsingh S, Srinivasan N, Balaji P, Kalaichelvan U, Mullasari AS (2014): Study of clinical profile and management of patients with pulmonary embolism - single center study. *Indian Heart J* 66(2), 197-202
- Chen Y, Liu S, Guo W, Wang ZZ (2013): [Heart-type fatty acid binding protein for the assessment of the short-term prognosis in acute pulmonary embolism patients with hemodynamic stability on admission]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 36(7), 516-521
- Chmurzynska A (2006): The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 47(1), 39-48
- Cho JH, Kutti Sridharan G, Kim SH, Kaw R, Abburi T, Irfan A, Kocheril AG (2014): Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 14, 64
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, et al. (2007): Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 98(4), 756-764
- Colli A, Josa M, Pomar JL, Mestres CA, Gherli T (2007): Heart fatty acid binding protein in the diagnosis of myocardial infarction: where do we stand today? *Cardiology* 108(1), 4-10
- Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M (2011): The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 15(2), R103
- de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH (2003): B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 362(9380), 316-322
- Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer 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. *J Am Coll Cardiol* 55(19), 2150-2157
- Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M (2014): A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 111(5), 996-1003
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, et al. (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(19), 2388-2442



- Duplus E, Glorian M, Forest C (2000): Fatty acid regulation of gene transcription. *J Biol Chem* 275(40), 30749-30752
- Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E (2014): Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 4 (4), 353-358
- Gerges C, Skoro-Sajer N, Lang IM (2014): Right ventricle in acute and chronic pulmonary embolism (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 4(3), 378-386
- Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp JH, van der Vusse GJ, Reneman RS (1988): Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 961(1), 148-152
- Glatz JF, van der Vusse GJ (1989): Intracellular transport of lipids. *Mol Cell Biochem* 88(1-2), 37-44
- Glatz JF, van der Vusse GJ (1990): Nomenclature of fatty acid-binding proteins. *Mol Cell Biochem* 98(1-2), 231-235
- Glatz JF, Borchers T, Spener F, van der Vusse GJ (1995): Fatty acids in cell signalling: modulation by lipid binding proteins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 52(2-3), 121-127
- Goldhaber SZ (2010): Fine-tuning risk stratification for acute pulmonary embolism with cardiac biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 55(19), 2158-2159
- Goldhaber SZ, Bounameaux H (2012): Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 379(9828), 1835-1846
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M (1999): Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 353(9162), 1386-1389
- Gorski J, Hermens WT, Borawski J, Mysliwiec M, Glatz JF (1997): Increased fatty acid-binding protein concentration in plasma of patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 43(1), 193-195
- Hach-Wunderle V (2010): Interdisziplinäre S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und der Lungenembolie. *Vasa* 39, 1-39
- Hall CL, Hardwicke J (1979): Low molecular weight proteinuria. *Annu Rev Med* 30, 199-211
- Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, Masuda I, Nakanishi K, Yoshimasa T, Hashimoto Y, et al. (1995): Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 92(6), 1558-1564
- Heit JA (2006): The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 21(1), 23-29
- 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(6), 809-815
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DM, Melton LJ, 3rd (2002): Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 162(11), 1245-1248

- 
- Hofmann E, Limacher A, Mean M, Kucher N, Righini M, Frauchiger B, Beer JH, Osterwalder J, Aschwanden M, Matter CM, et al. (2016): Echocardiography does not predict mortality in hemodynamically stable elderly patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 145, 67-71
- Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD (2010): Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 170(15), 1383-1389
- Kaczynska 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(1-2), 117-123
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H (1997a): Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 77(4), 346-349
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J (1997b): Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 30(5), 1165-1171
- Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W (1989): Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 21(12), 1349-1353
- Kearon C (2003): Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 107(23 Suppl 1), I22-30
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ (2008): Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133(6 Suppl), 454S-545S
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, et al. (2012): Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl), e419S-494S
- Kilcullen N, Viswanathan K, Das R, Morrell C, Farrin A, Barth JH, Hall AS (2007): Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. *J Am Coll Cardiol* 50(21), 2061-2067
- 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(1-2), 155-162
- 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(4), 425-430
- Klok FA, van der Bijl N, Mos IC, de Roos A, Kroft LJ, Huisman MV (2010): Timing of NT-pro-BNP sampling for predicting adverse outcome after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 104(1), 189-190

- 
- Konstantinides S, Goldhaber SZ (2012): Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J* 33(24), 3014-3022
- Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, Binder L (2002). Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 106, 1263-1268
- Konstantinides S, Meyer G, Lang I, Verschuren F, Meyer G, Meneveau N, Charbonnier B, Bouvaist H, Geibel A, Beyer-Westendorf J (2012): Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J* 163(1), 33-38 e31
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, et al. (2014): ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 35(43), 3033-3069, 3069a-3069k
- Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N (2007): Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta* 382(1-2), 124-128
- Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, Styczynski G, Kuch-Wocial A, Abramczyk P, Bartoszewicz Z, et al. (2005): Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 26(20), 2166-2172
- Kucher N, Goldhaber SZ (2005): Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 112(2), e28-32
- 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(15), 1777-1781
- Lankeit M: Neue Biomarker und Multimarkerstrategien für eine optimierte Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Lungenembolie. Med. Diss. Göttingen 2009
- Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E (2010): Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 31(15), 1836-1844
- Lankeit M, Konstantinides S (2012): Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J* 40(3), 742-749
- Lankeit M, Konstantinides SV (2013): [Lungenembolie: Update 2013]. *Dtsch Med Wochenschr* 138(31-32), 1557-1560
- Lankeit M, Friesen D, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Dellas C (2013): A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 102(1), 73-80
- Lankeit M: Bedeutung von heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) für die Risikostratifizierung von normotensiven Patienten mit akuter Lungenembolie. Med. Habil.-Schr. Göttingen 2015
- Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A (2006): Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 144(3), 165-171

- Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S (2002): Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 65(3), 187-196
- Liu RZ, Denovan-Wright EM, Wright JM (2003): Structure, linkage mapping and expression of the heart-type fatty acid-binding protein gene (*fabp3*) from zebrafish (*Danio rerio*). *Eur J Biochem* 270(15), 3223-3234
- Maries L, Manitiu I (2013): Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr* 24(7), 286-289
- Maziere F, Birolleau S, Medimagh S, Arthaud M, Bennaceur M, Riou B, Ray P (2007): Comparison of troponin I and N-terminal-pro B-type natriuretic peptide for risk stratification in patients with pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med* 14(4), 207-211
- McIntyre KM, Sasahara AA (1971): The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 28(3), 288-294
- Meinel FG, Nance JW, Jr., Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, Goldhaber SZ, Bamberg F (2015): Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med* 128(7), 747-759 e742
- Meneveau N, Seronde 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(4), 1043-1050
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, et al. (2014): Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 370(15), 1402-1411
- Miniati M, Cenci C, Monti S, Poli D (2012): Clinical presentation of acute pulmonary embolism: survey of 800 cases. *PLoS One* 7(2), e30891
- Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA, Sabatine MS, Murphy SA, Jarolim P, White HD, Fox KA, Califf RM, Braunwald E (2005): Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *JAMA* 294(22), 2866-2871
- Neely JR, Rovetto MJ, Oram JF (1972): Myocardial utilization of carbohydrate and lipids. *Prog Cardiovasc Dis* 15(3), 289-329
- Ockner RK, Manning JA (1974): Fatty acid-binding protein in small intestine. Identification, isolation, and evidence for its role in cellular fatty acid transport. *J Clin Invest* 54(2), 326-338
- 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(4043), 56-58
- 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(Pt 4), 404-405
- Pasha SM, Klok FA, van der Bijl N, de Roos A, Kroft LJ, Huisman MV (2014): Right ventricular function and thrombus load in patients with pulmonary embolism and diagnostic delay. *J Thromb Haemost* 12(2), 172-176

- Peivandi AA, Dahm M, Opfermann UT, Peetz D, Doerr F, Loos A, Oelert H (2004): Comparison of cardiac troponin I versus T and creatine kinase MB after coronary artery bypass grafting in patients with and without perioperative myocardial infarction. *Herz* 29(7), 658-664
- 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(3), 441-443
- Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF (2005): Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta* 352(1-2), 15-35
- Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S (2007): Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 28(2), 224-229
- Punukollu G, Khan IA, Gowda RM, Lakhanpal G, Vasavada BC, Sacchi TJ (2005): Cardiac troponin I release in acute pulmonary embolism in relation to the duration of symptoms. *Int J Cardiol* 99(2), 207-211
- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar TL, Konstantinides SV, McCumber M, et al. (2014): Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Semin Thromb Hemost* 40(7), 724-735
- Richieri GV, Ogata RT, Zimmerman AW, Veerkamp JH, Kleinfeld AM (2000): Fatty acid binding proteins from different tissues show distinct patterns of fatty acid interactions. *Biochemistry* 39(24), 7197-7204
- Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A (2004): Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 164(22), 2483-2487
- Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G (2011): The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 9(10), 2115-2117
- Sacchetti JC, Gordon JI, Banaszak LJ (1988): The structure of crystalline *Escherichia coli*-derived rat intestinal fatty acid-binding protein at 2.5-Å resolution. *J Biol Chem* 263(12), 5815-5819
- 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(12), 1569-1577
- Sanchez O, Trinquart L, Planquette B, Couturaud F, Verschuren F, Caille V, Meneveau N, Pacouret G, Roy PM, Righini M, et al. (2012): Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur Respir J* 42(3), 681-688
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ (2009): Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 361(24), 2342-2352
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvanme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ (2013): Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 368(8), 709-718

- Sevitt S, Gallagher N (1961): Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 48, 475-489
- Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr., Francis GS, Mehra MR, Peacock WF, Fonarow G, Gibler WB, et al. (2004): BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 10(5 Suppl 3), 1-30
- 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(6), 585-593
- Stein PD, Henry JW (1995): Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 108(4), 978-981
- Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, Hull RD, Leeper KV, Jr., Sostman HD, Tapson VF, et al. (2007): Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med* 120(10), 871-879
- Storch J, Thumser AE (2010): Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *J Biol Chem* 285(43), 32679-32683
- Sukhija R, Aronow WS, Lee J, Kakar P, McClung JA, Levy JA, Belkin RN (2005): Association of right ventricular dysfunction with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism and reduction in mortality in patients with right ventricular dysfunction by pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 95(5), 695-696
- Susec O, Boudrow D, Kline JA (1997): The clinical features of acute pulmonary embolism in ambulatory patients. *Acad Emerg Med*. 4(9), 891-897
- Sweetser DA, Birkenmeier EH, Klisak IJ, Zollman S, Sparkes RS, Mohandas T, Lusk AJ, Gordon JI (1987): The human and rodent intestinal fatty acid binding protein genes. A comparative analysis of their structure, expression, and linkage relationships. *J Biol Chem* 262(33), 16060-16071
- Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K (1991): Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 24(2), 195-201
- Tapson VF (2012): Advances in the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *F1000 Med Rep* 4, 9
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, et al. (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(18), 2276-2315
- Troxler RF, Offner GD, Jiang JW, Wu BL, Skare JC, Milunsky A, Wyandt HE (1993): Localization of the gene for human heart fatty acid binding protein to chromosome 1p32-1p33. *Hum Genet* 92(6), 563-566
- Tsounis D, Deftereos S, Bouras G, Giannopoulos G, Anatoliotakis N, Raisakis K, Kossyvakis C, Cleman MW (2013): High sensitivity troponin in cardiovascular disease. Is there more than a marker of myocardial death? *Curr Top Med Chem* 13(2), 201-215

- 
- van der Vusse GJ, Glatz JF, Stam HC (1989): Myocardial fatty acid homeostasis. *Mol Cell Biochem* 88(1-2), 1-6
- Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, Hermens WT, Kragten HA, Maessen JG, Punt CD, Van Dieijen MP, Van der Vusse GJ, Glatz JF (1995): Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation* 92(10), 2848-2854
- Vork MM, Glatz JF, Van Der Vusse GJ (1993): On the mechanism of long chain fatty acid transport in cardiomyocytes as facilitated by cytoplasmic fatty acid-binding protein. *J Theor Biol* 160(2), 207-222
- Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW (2004): Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 110(6), 744-749
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, et al. (2000): Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 83(3), 416-420
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ (2001): Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 135(2), 98-107
- Zimmerman AW, Veerkamp JH (2002): New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cell Mol Life Sci* 59(7), 1096-1116
- Zot AS, Potter JD (1987): Structural aspects of troponin-tropomyosin regulation of skeletal muscle contraction. *Annu Rev Biophys Biophys Chem* 16, 535-559