

Aus der Abteilung Diagnostische Radiologie
(Prof. Dr. med. J. Lotz)
im Zentrum Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Klinisch-radiologische Risikostratifizierung
von Patienten mit akuter Lungenembolie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Felicitas Spiecker genannt Döhmann

aus

Kiel

Göttingen 2012

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

I. Berichterstatter: Prof. Dr. Christoph Engelke

II. Berichterstatterin: PD Dr. Claudia Dellas

III. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: Dienstag, 13.01.2015

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
I.1 Allgemeines	1
I.2 Pathophysiologie der akuten Lungenembolie	1
I.3 Klinischer Verlauf der akuten Lungenembolie	3
I.4 Klinische Diagnose	5
I.5 Bildgebung bei akuter Lungenembolie	6
I.6 Therapie der akuten Lungenembolie	14
I.7 Einschätzung des Mortalitätsrisikos von Lungenemboliepatienten	16
I.8 Fragestellung	21
II. Material und Methoden	22
II.1 Erstellung des composite Scores anhand des Kollektivs I	22
II.2 Studie zur Überprüfung des erstellten Scores anhand des Kollektivs II	31
III. Ergebnisse	35
III.1 Topographische und klinische Daten bei Aufnahme	35
III.1.1 Studienkollektiv I	35
III.1.2 Studienkollektiv II	38
III.1.3 Vergleich der Studienkollektive I und II	40
III.2 Schweregrad der Lungenembolie, Therapie und Patientenoutcome	42
III.2.1 Studienkollektiv I	42
III.2.2 Studienkollektiv II	45
III.2.3 Vergleich der Studienkollektive I und II	51
III.3 Der composite Score	54
III.3.1 Prädiktoren für den 30-Tages-Patientenoutcome	54
III.3.2 Identifikation von Patienten mit hohem bzw. niedrigem Mortalitätsrisiko und diagnostische Performance	56
III.3.3 Validierung des composite Risikoscores	60
IV. Diskussion	61
V. Zusammenfassung	77
VI. Anhang	78
VI.1 Bilder	78
VI.2 Graphiken	85
VII. Literaturverzeichnis	91

Klinisch-radiologische Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Lungenembolie

I. Einleitung

I.1 Allgemeines

Die akute Lungenembolie ist eine schwerwiegende, insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten mit einer hohen Mortalität einhergehende Erkrankung (Cushman et al. 2004). Mit einer Inzidenz von etwa 1,5:1000 Personenjahren stellt sie eines der großen Probleme der öffentlichen Gesundheit dar (Cushman et al. 2004). Im International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER), einer groß angelegten multinationalen Studie mit dem Ziel der Identifizierung von Risikofaktoren für den tödlichen Ausgang einer Lungenembolie, wurde eine Gesamtsterblichkeit von 17,4 % innerhalb der ersten 3 Monate nach Lungenembolie verzeichnet. Für hämodynamisch instabile Patienten war die Mortalitätsrate jedoch bedeutend höher. Diese lag bei 58,3 % nach 3 Monaten (Goldhaber et al. 1999). Im Übrigen konnte gezeigt werden, dass bei 9 von 10 Patienten, die aufgrund ihrer Lungenembolie versterben, der Tod innerhalb von 2 Wochen nach Diagnose eintritt, zwei von drei Patienten versterben sogar schon innerhalb der ersten Stunden nach Vorstellung (Becattini und Agnelli 2001, Wood 2002, Carson et al. 1992). Als besondere Herausforderung beim Umgang mit der akuten Lungenembolie erscheint deshalb die Notwendigkeit, innerhalb eines möglichst kurzen Zeitraumes nicht nur die Diagnose zu stellen, sondern auch eine Einschätzung zum Mortalitätsrisiko zu treffen.

I.2 Pathophysiologie der akuten Lungenembolie

Bei der akuten Lungenembolie handelt es sich um den plötzlichen embolischen

Verschluss bzw. eine Einengung von Lungenarterien durch hämatogen verschlepptes („embolisierendes“) Material. In der diagnostischen Bildgebung ist die akute Lungenembolie anatomisch direkt sichtbar auf der Ebene des Truncus pulmonalis, der beiden Pulmonalishauptstämme, der Lobärarterien bzw. der Segment- oder Subsegmentarterien der jeweiligen Seite. Indirekte Zeichen sind häufig auch bei weiter distal lokalisierten Emboliebefunden in kleinen Gefäßen nachweisbar. In der Regel handelt es sich um venöse Thromben aus den Beinvenen, die sich gelöst haben, über den Weg des rechten Herzens in die Lungenarterien embolisieren und dort das Lumen einengen. Es kommen jedoch auch Thrombembolien vor, deren Ursprung in den Beckenvenen, der Vena cava, den Nierenvenen, dem rechten Herzen oder den Venen der oberen Extremität liegt. Zusätzlich gibt es neben den Thrombembolien weitere, seltenere Ätiologien wie z.B. die Fruchtwasser-, die Luft- oder die Tumorembolie (Seifried und Heinrich 2000, Fraser und Paré 1970). Die Auswirkungen der Embolie auf den Kreislauf hängen wesentlich von der Größe und Anzahl der Embolie beziehungsweise dem Ausmaß der Verlegung von Lungenarterien ab. Bei einer plötzlichen Obstruktion von mehr als 50 % des arteriellen Schenkels der Lungenstrombahn ergibt sich ein signifikanter Rückstau zum rechten Ventrikel, der pulmonalarterielle Druck steigt und zwingt den rechten Ventrikel zu einer Leistungssteigerung. Ist diese nicht mehr weiter ausbaufähig und dilatiert der rechte Ventrikel, droht Rechtsherzversagen. Da es sich um ein akutes Geschehen handelt, ist eine kompensatorische Hypertrophie des rechten Herzens nicht möglich (Riedel 2001).

Die Dilatation des rechten Ventrikels kann zu einer Trikuspidalinsuffizienz führen, zusätzlich werden der systemische arterielle Blutdruck und das Herzzeitvolumen durch die verminderte Lungenperfusion und die dadurch bedingte beeinträchtigte Füllung des linken Vorhofs und Ventrikels gesenkt (Seifried und Heinrich 2000, Riedel 2001).

Eine Hypoxie tritt bei hämodynamisch signifikanter Lungenembolie fast immer auf, und zwar durch die folgenden Mechanismen: Erstens findet in den Lungenanteilen, die von der Embolie betroffen sind, die Oxygenierung nicht oder in nur vermindertem

Ausmaß statt. Die hyperperfundierten Lungenanteile können diesen Ausfall durch gesteigerte Ventilation nur bedingt kompensieren. Zweitens können sich arteriovenöse Shunts in infarzierten (d.h. durch die fehlende Perfusion nekrotisch gewordenen) Lungenanteilen ausbilden oder der steigende Druck im rechten Vorhof führt zu einer Öffnung des Foramen ovale und damit zu einem kardialen Shunt, der die Lungenperfusion weiter vermindert. Drittens führt das verminderte Herzzeitvolumen zu einer stärkeren Ausnutzung der Sauerstoffvorräte im großen Kreislauf und damit zu einer sinkenden Oxygenierung des gemischt-venösen Blutes, das in die Lungenstrombahn gelangt. Die gesteigerte Ventilation muss also nicht nur den verstärkten Blutfluss in den perfundierten Lungenanteilen kompensieren, sondern auch noch eine verminderte Ausgangssättigung des ankommenden Blutes (Riedel 2001).

1.3 Klinischer Verlauf der akuten Lungenembolie

Der klinische Verlauf der akuten Lungenembolie unterscheidet sich maßgeblich anhand ihres Schweregrades, der in drei Gruppen eingeteilt wird:

1. Die nicht massive Lungenembolie: Nicht massive Lungenembolien können durchaus völlig symptomfrei auftreten, jedoch kommen auch hier vorübergehende Dyspnoe, Angstgefühl, Schwindel oder ein leichter Blutdruckabfall vor (Seifried und Heinrich 2000). Husten oder Pleuraschmerz sind weitere Symptome, die auch später in Zusammenhang mit kleinen pulmonalen Infarzierungen auftreten können.
2. Die submassive Lungenembolie: Der klinische Verlauf der submassiven Lungenembolie, d.h. einer Embolie, bei der der Patient systemarteriell hämodynamisch stabil ist, jedoch rechtsventrikuläre Veränderungen oder pulmonale Hypertonie zeigt (Hief et al. 2004) ist vielgestaltig und hängt in starkem Maße auch von eventuellen kardiopulmonalen Vorerkrankungen ab. Symptome wie Thoraxschmerz, Tachykardie, Dyspnoe, passagere

I. Einleitung: I.3 Klinischer Verlauf der akuten Lungenembolie

Rhythmusstörungen und leichter Blutdruckabfall sind häufig (Seifried und Heinrich 2000).

3. Die massive Lungenembolie: Bei der massiven, akuten Lungenembolie treten initial meist starke Dyspnoe, Thoraxschmerz, Zyanose und Tachyarrhythmie auf, häufig begleitet von einer kardialen Synkope. Die unter „Pathophysiologie“ beschriebenen Mechanismen führen zu einem Abfall des Blutdrucks bis zum Schockzustand mit arterieller Hypotonie unter 100 mmHg und einer Tachykardie über 100 Schläge pro Minute. Tod durch Herzversagen kann sofort oder mit Verzögerung eintreten (Riedel 2001).

I.4. Klinische Diagnose

Der Versuch einer klinischen Diagnose einer Lungenembolie stellt den untersuchenden Arzt vor ein Dilemma: jedes der möglichen Symptome ist unspezifisch und ebenfalls für eine Vielzahl anderer, insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen typisch (Dyspnoe, Thoraxschmerz, Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen, Tachykardie). Darüber hinaus treten diese Symptome im Zusammenhang mit einer Lungenembolie höchst inkonsistent und häufig auch in geringer Ausprägung auf (Goldhaber 2004).

Dennoch sind diese Symptome nützlich in der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit der Diagnose Lungenembolie. Viele von ihnen sind in etablierte klinische Prätest-Wahrscheinlichkeitsscores eingeflossen, wie den Pisa, den Wells oder den Geneva Score, so etwa klinische Zeichen der tiefen Beinvenenthrombose, Tachykardie, Hämoptysen, Thoraxschmerz oder Dyspnoe (Miniati et al. 2005). Weiterhin hilfreich sind anamnestische Angaben zu Komorbiditäten oder bereits stattgehabter thrombembolischer Erkrankung, auch diese Angaben fanden Eingang in die erwähnten Prätest-Scores.

An Laboruntersuchungen stehen in erster Linie die Bestimmung der D-Dimere und die Blutgasanalyse zur Verfügung. D-Dimere sind Fibrinfragmente, die beim Abbau von Fibrin durch Plasmin entstehen (Schellhaaß et al. 2010). Der Nachweis von D-Dimeren ist äußerst sensitiv, jedoch nur wenig spezifisch, sodass das Testergebnis nur im Falle eines D-Dimer-Spiegels im Normbereich und einer zusätzlich gering anzusiedelnden klinischen Prätest-Wahrscheinlichkeit wegweisend ist, in diesem Falle kann eine weiterführende Diagnostik mit der Fragestellung Lungenembolie unterlassen werden (Schellhaaß et al. 2010). Zur Zeit finden für die D-Dimer-Diagnostik verschiedene ELISA („Enzyme-linked immunosorbent essay“)-Testkits Verwendung (Schellhaaß et al. 2010).

Durch die arterielle Blutgasanalyse wird unter anderem der Sauerstoffpartialdruck (p_{aO_2}) im arteriellen Blut bestimmt, welcher als ein Gradmesser der funktionellen Beeinträchtigung der Lunge dienen kann (Metafratzi et al. 2006). Zwischen dem p_{aO_2} und der Schwere der Lungenembolie gibt es Zusammenhänge (Wood 2002).

So besteht beispielsweise eine signifikante Korrelation zwischen dem paO_2 und dem Grad der arteriellen Obstruktion (Metafratzi et al. 2006). Die Blutgasanalyse wird in Verbindung mit anderen diagnostischen Parametern z.B. in den Geneva Score einbezogen (Miniati et al. 2005). Der paO_2 kann jedoch nicht allein als diagnostisches Kriterium herangezogen werden, da ein signifikanter Anteil (zwischen 12 und 19 %) an Lungenemboliepatienten einen Sauerstoffpartialdruck (paO_2) von ≥ 80 mmHg aufweist (Wood 2002).

1.5. Bildgebung bei akuter Lungenembolie

Die kostengünstigste und einfachste bildgebende Methode zur Beurteilung der Lunge ist die konventionelle Projektionsradiographie. Es gibt einige für die Lungenembolie ausgesprochen spezifische Zeichen in der Thorax-Röntgenübersichtsaufnahme der Lunge: Der sogenannte „Hampton's hump“ ist eine dreiecksförmige Transparenzminderung in der Lungenperipherie, die mit der Basis der Pleura aufliegt und der Darstellung eines Lungeninfarktes entspricht. Sie lässt sich in ca. 25-30 % der Patienten mit Lungenembolie finden (Manganelli et al. 1995). Das sogenannte Westermark-Zeichen, eine segmentale oder lobäre Aufhellung mit Gefäßrarefizierung, entsteht durch eine umschriebene Abnahme der Vaskularisation eines oder mehrerer peripherer Lungenabschnitte distal der betroffenen Lungenarteriensegmente. Es findet sich in ca. 15% der Fälle (Manganelli et al. 1995). Bei dem sogenannten Fleischner-Zeichen handelt es sich um eine prominente hiläre Pulmonalarterie im Rahmen einer zentralen Gefäßdilatation, darüber hinaus ist auch die scheinbare „Amputation“ einer hilären Pulmonalarterie ein Hinweis auf das Vorliegen einer Lungenembolie (Miniati et al. 2005, Worsley et al. 1993). Konventionelle Thoraxübersichtsaufnahmen haben jedoch eine niedrige Sensitivität und ermöglichen in den meisten Fällen keine Diagnosestellung. Sie sind häufig vollkommen unauffällig oder zeigen unspezifische Streifenatelektasen oder beispielsweise Pleuraergüsse (Konstantinides 2007). Letztendlich können so vor allem andere, die Symptome erklärende Diagnosen gestellt werden, wie zum Beispiel die einer Pneumonie oder einer höhergradigen Herzinsuffizienz.

Andererseits lässt das Vorliegen dieser Pathologien eine Lungenembolie keinesfalls ausschließen (Konstantinides 2007).

Die sogenannte Kompressionssonographie der Beinvenen ist eine sichere Methode, bei Patienten mit entsprechender Symptomatik eine tiefe Beinvenenthrombose nachzuweisen oder auszuschließen (Konstantinides 2007). Da die tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und die Lungenembolie zwei Manifestationsformen ein und derselben Erkrankung darstellen, und sich die Therapieform mit Ausnahme der hämodynamisch instabilen Lungenemboliepatienten nicht unterscheidet, spielt die Kompressionssonographie in der bildgebenden Diagnostik der Lungenembolie eine wichtige Rolle (Girard et al. 2005). Hierbei wird die Vene zum Ausschluss eines intraluminalen Thrombus auf verschiedenen Höhen (popliteal, femoral, inguinal) komprimiert. In einem Kollektiv von 281 Lungenemboliepatienten von Girard et al. (Girard et al. 2005) lag die Prävalenz einer TVT insgesamt bei 60,1 %, für die Untergruppe der proximalen TVT bei 45,2 %. Bei einer derart hohen Prävalenz ist in bestimmten Fällen die Behandlung lediglich auf Basis der Kompressionssonographie indiziert, da sie die Diagnose einer thrombembolischen Erkrankung auch ohne Nachweis einer Lungenembolie ermöglicht. Im Fall von hämodynamisch instabilen Patienten sollte die Kompressionssonographie direkt auf der Intensivstation durchgeführt werden. In Verbindung mit positiven D-Dimeren und passenden klinischen Symptomen bzw. hoher Wahrscheinlichkeit in der Evaluation durch Prätest-Wahrscheinlichkeitsscores besteht eine Indikation zur Antikoagulationstherapie (Konstantinides 2007). Dem Patienten werden so der Zeitverlust und das Risiko des Transportes erspart.

Die pulmonalarterielle CT-Angiographie (PCTA) mittels Multidetektor-CT hat mittlerweile die frühere bildgebende Methode der Wahl, die Pulmonalisangiographie, als diagnostischen Referenzstandard abgelöst (Henzler et al. 2011, Konstantinides 2007). Zwar ist die Kathetertechnik in den letzten Jahren maßgeblich weiterentwickelt worden, jedoch stellt die Pulmonalisangiographie als invasive Methode noch immer besonders für den akut kardial dekompensierten Patienten ein

Mortalitätsrisiko dar und bietet zudem keinen hinreichenden Vorteil hinsichtlich der Detektion kleinerer, subsegmentaler Emboli (Baile et al. 2000). In der PIOPED-I-Studie wurden 1111 Patienten wegen Verdachts auf Lungenembolie angiographiert. 5 starben nach der konventionellen Angiographie, 4 mussten intubiert oder reanimiert werden, 3 wurden niereninsuffizient und 2 mussten wegen Blutungen transfundiert werden (Stein et al. 1992). In dieser Studie betrug die Interobserver-Übereinstimmung für die Diagnose eines Embolus in den Lobärarterien 98%, in den Segmentarterien 90%, in den Subsegmentarterien jedoch lediglich 66% (Stein et al. 1992).

Zudem ist nach wie vor nicht geklärt, ob Studienergebnisse der diagnostischen Performance der Blattfilmangiographie auf die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) zu übertragen sind. Als Goldstandard wurde lediglich die Blattfilmangiographie etabliert (AMWF-Leitlinienregister 2010). Mittlerweile werden jedoch angiographische Untersuchungen nur noch in DSA-Technik durchgeführt (Schild 2003). Studien, die die Blattfilmangiographie und die DSA nebeneinanderstellen, sind nur bedingt vergleichbar, da die DSA mit intravenöser oder mit pulmonalarterieller Kontrastmittelapplikation unterschiedlicher Selektivität durchführbar ist. Standardmäßig findet heute nur noch die arterielle DSA Verwendung. Die einzelnen Applikationsformen unterscheiden sich jeweils erheblich in ihrer Sicherheit für den Patienten, in der entstehenden Bildqualität und der Observer-Übereinstimmung (Schild 2003).

In einer Vergleichsstudie führten Musset et al. 1988 sowohl DSA (peripher-venöse Kontrastmittelgabe) als auch konventionelle Angiographie an 54 Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie aus (Musset et al. 1988). 37 dieser Patienten hatten eine Lungenembolie (definiert als mithilfe der Angiographie diagnostizierte Lungenembolie). Die Sensitivität der DSA hing in starkem Maße von der Schwere der Lungenembolie (LE) ab: bei einem Miller-Index über 11 (Miller et al. 1971) lag sie bei 94 %, unter 11 bei nur 66 %. Die Spezifität lag bei allen Patienten bei 64 % (Musset et al. 1988).

Die Ergebnisse von Johnson et al. unterscheiden sich hier deutlich: bei 80 Patienten fertigten sie sowohl DSA- als auch konventionelle Angiographie-Bilder derselben

angiographischen Untersuchung (keine Blattfilmangiographie) an (Johnson et al. 1998): Die Sensitivität (definiert als übereinstimmende Diagnose von Lungenembolie durch 3 unabhängige Leser) lag hier für die DSA-Bilder bei 92 %, für die konventionellen Bilder bei nur 69 %. Die Spezifität war nicht signifikant unterschiedlich.

Die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie (V/P-Szintigraphie) erreicht bei einer zufriedenstellenden Sensitivität wesentlich niedrigere Werte für Spezifität als die Computertomographie (PIOPED Investigators 1990, Hull et al. 1990). In einer Studie zum Vergleich der McNeil-, de-Biello- und PIOPED-Kriterien zur Stratifizierung von Patienten in die Kategorien „Hohe Wahrscheinlichkeit für LE“, „unklar“, „niedrige Wahrscheinlichkeit für LE“ und „normal“ zeigten die Kriterien nach de Biello insgesamt die beste Performance mit einer *area under the ROC curve* von $0,852 \pm 0,086$ (Webber et al. 1990). Auch klassifizierten die de-Biello-Kriterien insgesamt die meisten Patienten in die Kategorie „Hohe Wahrscheinlichkeit“ und die wenigsten Patienten in die Kategorie „unklar“ (Webber et al. 1990). Von den 4 Patienten, deren V/P-Szintigraphie nach de Biello (übrigens ebenfalls nach McNeil und PIOPED) als „normal“ eingestuft wurde, hatte kein Patient den Nachweis einer Lungenembolie in der folgenden konventionellen Angiographie. Jedoch hatten von 32 Patienten, die nach den de-Biello-Kriterien eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie hatten, immerhin 4 Patienten in der Angiographie keinen Nachweis einer LE, dagegen hatten 6 von 27 Patienten, deren Wahrscheinlichkeit nach de Biello als „niedrig“ eingestuft worden war, den angiographischen Nachweis einer Embolie (Webber et al. 1990).

Besonders bei Patienten, die bereits kardiopulmonal vorbelastet sind, ergibt die V/P-Szintigraphie fast immer einen unklaren Befund (Mayo et al. 1997). In der PIOPED-Studie wurde sie als Screeningmethode eingesetzt, um anhand des Ergebnisses die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lungenembolie zu bestimmen. Da für diesen Zweck nur die vollkommen unauffälligen Szintigraphien als „negativ“ eingestuft wurden, erreichte die Szintigraphie eine Sensitivität von 98%, allerdings bei einer Spezifität von nur 10% (PIOPED *Investigators* 1990). Eine Behandlung zu

unterlassen, ist nur für den Fall einer normalen Szintigraphie und eines zusätzlichen Ausschlusses einer tiefen Beinvenenthrombose evidenzbasiert (PIOPED Investigators 1990, Hull et al. 1990). In einer Studie von Hull et al. (1990) hatten von 1420 Patienten mit klinisch möglicher Lungenembolie nur 515 einen unauffälligen szintigraphischen Befund, das sind lediglich 36,27 %.

Die Strahlenbelastung der Szintigraphie liegt unter der der Computertomographie (3-6 mSv und eine absorbierte Dosis im Brustgewebe von ca. 21 mGy für die 4-Zeilen PCTA, Wiest et al. 2002). Allerdings ist bei einer hohen Anzahl von nicht aussagekräftigen Untersuchungen eine anschließende CT mit einer einhergehenden Doppelbelastung erforderlich. Außerdem konnten die Dosiswerte für die neueste CT-Gerätegeneration maßgeblich gesenkt werden. Ferner erfordert die Szintigraphie eine wesentlich längere Untersuchungszeit – und damit einen stabileren klinischen Zustand der Patienten – als die PTCA (Galanski und Prokop 2005).

Die pulmonale MultisliceCT-Angiographie (PCTA) kann mittlerweile bei Dünnschichtkollimation auch subsegmentale Emboli mit großer Genauigkeit nachweisen (Baile et al. 2000, Schoepf et al. 2002). Baile et al. prüften 2000 die Sensitivität der Computertomographie und der konventionellen Angiographie, indem sie beide Methoden gemessen an einem unabhängigen Goldstandard (der Darstellung der pulmonalarteriellen Verzweigung junger Schweine mithilfe von Methacrylat) miteinander verglichen. Zwar fiel die Sensitivität der Computertomographie bei 3-mm-Schichtung leicht gegenüber der der konventionellen Angiographie ab (82% versus 87%), bei 1-mm-Schichtkollimation jedoch zeigte die Computertomographie dieselbe Sensitivität wie die Angiographie (87%) (Baile et al. 2000). In einer weiteren vergleichenden Studie zu CT (Vierzeiler) und digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) von 2004 hatte die CT sogar eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 89% (Winer-Muram et al. 2004). Einerseits trat in dieser Studie ein deutlicher Unterschied der beiden Methoden in Bezug auf die Beurteilung der subsegmentalen Arterien auf, da eine subsegmentale Embolie mithilfe der DSA 3,8 mal wahrscheinlicher diagnostiziert wurde als mit der CTA, andererseits dürfte dieses auf die Verwendung einer 2,5-mm-Schichtkollimation

zurückzuführen sein. Den Fortschritt, den die Dünnschichtkollimation für die Detektion von Emboli besonders in Subsegmentarterien bedeutet, zeigten Schoepf et al. mit einer Studie von 2002. In ihrer Arbeitsgruppe wurden durch Nutzung der 1-mm-Schichtkollimation 40% mehr subsegmentale Emboli diagnostiziert als mithilfe der 3-mm-Schichtkollimation. Außerdem sank die Rate an nicht sicher beurteilbarem Bildmaterial um 70%, hier wieder im Vergleich 1 mm zu 3 mm. Von den 692 beurteilten Subsegmentarterien stimmten bei 1-mm-Schichtkollimation die drei unabhängigen Befunder bei 206 darin überein, dass eine Obstruktion vorlag, bei 2-mm-Schichtkollimation waren sie sich bei 174 Arterien einig, bei 3-mm-Schichtkollimation nur bei 100 (Schoepf et al. 2002).

Die PCTA ist eine sehr sichere Methode für den Ausschluss einer Lungenembolie. Dies wurde durch eine Vielzahl von Studien belegt. 2002 untersuchten Swensen et al. 993 Patienten, in deren CT keine Zeichen einer Lungenembolie zu finden waren und die keine anderen Hinweise auf eine tiefe Beinvenenthrombose aufwiesen, über drei Monate. Alle diese Patienten erhielten keine Antikoagulationstherapie. Das Patientenkollektiv wies ein kumulatives Risiko von 0,5% auf, innerhalb des 3-Monatszeitraums an einer Lungenembolie oder einer tiefen Beinvenenthrombose zu erkranken (Swensen et al. 2002). Ferretti et al. berichteten von einer kumulativen Inzidenz für tödlich verlaufende Lungenembolien von 0,9% bzw. 1,8% für nicht tödliche Lungenembolien über einen Zeitraum von drei Monaten (Ferretti et al. 1997). Hier wurden 109 nicht antikoagulierte Patienten mit negativem CT-Ergebnis beobachtet. Goodman et al. beobachteten eine 3-Monatsinzidenz von 1% Lungenembolien bei der von ihnen untersuchten Kohorte aus 198 CT-negativen, nicht antikoagulierten Patienten (Goodman et al. 2000). In einer Studie an 100 Patienten mit negativer CT ohne Antikoagulationstherapie traten keine Fälle einer Lungenembolie auf (Lomis et al. 1999).

Zusätzlich erlaubt die Computertomographie die Identifizierung weiterer kardiopulmonaler Pathologien, und vermag zudem die morphologischen Herzparameter darzustellen. Da die Symptomatik der akuten Lungenembolie in der Mehrzahl der Fälle unspezifisch ist, besteht eine Notwendigkeit zum Ausschluss

anderer Erkrankungen. Als Grund für eine Dyspnoe werden in der CT häufig eine Pneumonie oder eine Herzinsuffizienz mit dilatativer Linksherzdekompensation und pulmonal-venöser Stauung nachgewiesen. Jedoch besteht auch ein Zusammenhang zwischen der Größe des rechten Ventrikels und dem Ausmaß der Embolie (Van der Meer et al. 2005). Die Größenbeziehung zwischen rechtem und linkem Ventrikel (RV_D/LV_D), gemessen als kurze Achse anhand eines Vierkammerblicks (Bild 1), beträgt bei Patienten mit ungünstigem klinischen Verlauf wesentlich häufiger (80,3%) $>0,9$ als bei Patienten, die keine Komplikationen im Krankheitsverlauf zeigen (51,3%) (Quiroz et al. 2004).

Morphologisch ist die Diagnose der Lungenembolie wesentlich einfacher als in der Szintigraphie: In der CT sind bei einem positiven Befund Emboli direkt als hypodenses Material erkennbar (Bild 2). Morphologisch entsprechen sie reitenden Emboli an den pulmonalarteriellen Bifurkationen (Bild 3), flottierenden, wandadhärenten oder okkludierenden Befunden, die bildgebend differenziert werden können. Ein Embolus verschließt das betroffene Gefäß somit meist nicht komplett, sondern lässt noch eine verminderte Perfusion der abhängigen Region zu. Eine sogenannte Mosaikperfusion kann entstehen, indem im Residuallumen der Arterie eine sekundäre Thrombose oder eine Vasokonstriktion auftritt. Das betroffene Areal erscheint dann weniger dicht (Galanski und Prokop 2005).

Die Morphologie des thrombotischen Materials verändert sich nach dem Ereignis: Sieht man zu Beginn noch häufig einen randständig umflossenen Thrombus (Bild 4), so lagert sich dieser im Laufe der Tage mehr und mehr an die Gefäßwand an, seine endoluminale Konfiguration ändert sich damit von konvex zu stromlinienförmig konkav (Thelen et al. 2007). Bei Verschluss der Lungenarterie übernehmen Bronchialarterien einen Teil der Versorgung des betroffenen Gebiets, so dass ein Lungeninfarkt meist nicht auftritt. Dieser ereignet sich erst bei insuffizienter Bronchialarterienversorgung und wird in der Regel erst Stunden nach dem Ereignis in Form eines keilförmigen hämorrhagischen Infiltrates in der CT apparent.

Im chronischen Stadium der Lungenembolie kommt es bei Ausbleiben einer kompletten Rekanalisation des betroffenen Gefäßes zur Persistenz von

Embolusmaterial in Form randständiger oder okkludierender Befunde. Die Arterienäste distal dieser Befunde sind in der Regel Kaliber-reduziert. Die pulmonale Blutzirkulation erfolgt kompensatorisch durch die verbleibenden normalen Gefäßabschnitte in anderen Segmenten, und es entsteht ein charakteristisches mosaikartiges Dichtemuster mit schmalkalibrigen Gefäßen in den hypodensen Arealen, die sogenannte „Mosaikperfusion“ (Thelen et al. 2007).

Wenn Emboli re-intimalisiert werden, persistieren häufig sogenannte „webs“ oder „bands“ im Gefäßlumen, die mit einem arteriölen „Remodelling“ einhergehen können und für sich genommen eine starke Assoziation zu der Ausbildung einer sogenannten chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) besitzen (Ley et al. 2012).

Häufigste Fehlerquellen bei der Beurteilung einer CT-Angiographie sind Artefakte durch Atmung und Pulsation, Verwechslung von Hiluslymphknoten mit zentralen Thromben, Partialvolumeneffekte und schlechte Gefäßkontrastierung (Galanski und Prokop 2005). Der Anteil nicht-diagnostischer CTs schwankt je nach Gerätegeneration und Untersuchungstechnik zwischen 2 und 10% (Revel et al. 2005, Remy-Jardin et al. 1996, Kuzo und Goodman 1997), wobei Revel et al. von 20 nicht-diagnostischen CTs (bei 216 Patienten 9%) berichten, von denen nur 2 aufgrund schlechter Gefäßkontrastierung, die restlichen 18 durch Atmungsartefakte nicht zu interpretieren waren (Revel et al. 2005). Perrier et al. untersuchten 2001 299 Patienten mithilfe des Spiral-CTs auf Lungenembolie, in dieser Studie waren 12 CTs (4%) nicht eindeutig zu interpretieren, auch hier waren Atmungsartefakte und schlechte Kontrastierung die Gründe für unzureichende Qualität der Bildgebung (Perrier et al. 2001). Der Umstand, dass viele der Lungenemboliepatienten aufgrund ihrer Dyspnoe nur zu einer eingeschränkten Apnoe fähig sind, ist limitierend und erfordert extrem kurze Scanzeiten (< 5 Sekunden). Mittlerweile ist durch die neuesten 128 Zeilen Dual Source-CT Scanner die Scanzeit auf unter 2 Sekunden verkürzt (Goetti et al. 2010).

1.6. Therapie der akuten Lungenembolie

Die Therapie der akuten Lungenembolie betreffend sind in den letzten Jahren viele Fortschritte erzielt worden. Grundsätzlich unterscheidet man die Therapie hämodynamisch stabiler und instabiler Patienten, das heißt Patienten mit entweder persistierender Hypotonie oder Schocksymptomatik bei Aufnahme. Letztere Gruppe sollte mit einer thrombolytischen Therapie versorgt werden (British Thoracic Society 2003), hier eignet sich besonders Alteplase, da sie schneller als Urokinase oder Streptokinase agiert und für Lungenemboliepatienten am besten untersucht ist (Konstantinides 2007). Für die Untergruppe der Patienten mit klinisch submassiver Lungenembolie, bei denen trotz Normotonie Zeichen der Rechtsherzbelastung feststellbar sind, kann von Fall zu Fall über eine Lysetherapie entschieden werden (Konstantinides 2007). Zwar existieren Hinweise darauf, dass für diese Patientengruppe eine systemische Lysetherapie mortalitätssenkend wirken würde, die existierenden Analysen reichen jedoch nicht aus, um eine Indikation für die Lysetherapie bei diesen Patienten zu untermauern (Konstantinides 2007, British Thoracic Society 2003, Schellhaaß et al. 2010).

Ist der Patient hämodynamisch stabil und wird therapeutisch antikoaguliert, so wird zunächst ein Bolus intravenösen Heparins von 5000 IE appliziert, auf den eine kontinuierliche Infusion von mindestens 32.000 IE/Tag folgt. Alternativ kann ein gewichtsadaptiertes Protokoll angewandt werden, bei dem initial ein Bolus von 80 IE/kg verabreicht wird und die Infusion in der Folge auf 18 U/kg/Stunde eingestellt wird (Hirsh et al. 2008). Im Folgenden wird dann die kontinuierliche Heparininfusion je nach Thromboplastinzeit adjustiert bzw. zusätzliche Boli verabreicht (Hirsh et al. 2008). Statt intravenösen Heparins kann auch low molecular weight heparin (LMWH) subkutan gespritzt werden, diese Therapieform ist auch ambulant durchführbar, hat jedoch ein ähnliches Risiko sowohl für Blutungskomplikationen als auch für Lungenembolierезidive wie die Therapie mit unfraktioniertem Heparin (Konstantinides 2007). Auch bei der subkutanen LMWH-Therapie sollte ein initialer Bolus intravenösen Heparins in Betracht gezogen werden (British Thoracic Society

2003). Auf die Heparintherapie folgt dann die Therapie mit oralen Vitamin-K-Antagonisten, wobei in der Überlappungsperiode, in der das orale Antikoagulantium noch keine hinreichende INR (International Normalized Ratio, Zielwert in der Regel zwischen 2 und 3) zur Folge hat, weiter zusätzlich mit Heparin behandelt wird (Goldhaber 2004).

Für schwangere Patientinnen geht man davon aus, dass sowohl unfraktioniertes Heparin als auch LMWH während der Schwangerschaft sicher sind (British Thoracic Society 2003). Da unfraktioniertes Heparin mit einer höheren Gefahr von heparininduzierter Thrombopenie (HIT) und Osteoporose einhergeht, gibt es meist eine Präferenz zugunsten LMWH, das aufgrund der während der Schwangerschaft erhöhten Clearance des Medikaments zweimal pro Tag gegeben wird (Bates et al. 2004, Casele et al. 1999), auch wenn es für nicht schwangere Patienten einmal tägliche Schemata gibt. Kumarinderivate sind während der Schwangerschaft aufgrund ihrer plazentagängigen und teratogenen Eigenschaften kontraindiziert (British Thoracic Society 2003). Weder Heparine noch Kumarine werden jedoch in die Milch sekretiert, so dass eine Anwendung beider Medikamentengruppen während der Stillzeit unproblematisch erscheint (British Thoracic Society 2003). Thrombolytische Therapien wurden bei Schwangeren nur in Einzelfällen beschrieben und sind nicht empirisch untersucht (British Thoracic Society 2003).

Die systemische Thrombolyse geht mit einem relevanten Risiko für hämorrhagische Zwischenfälle einher, das deutlich über dem Niveau des Risikos bei therapeutischer Heparinisierung liegt. Hief et al. fassten 2004 die Ergebnisse mehrerer Studien zu einer Blutungskomplikationsrate zusammen, die 6,3 % für die Thrombolysegruppe versus 1,8 % für die HeparinGruppe betrug (Hief et al. 2004). Die Definition für eine schwere Blutungskomplikation umfasste in diesem Fall eine Blutung mit fatalem Ausgang, eine intrazerebrale Blutung und eine Blutung, die eine Operation oder Bluttransfusion zur Folge hatte.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine Lungenemboliepatientengruppe mit

geringem Mortalitätsrisiko und/oder zu Blutungskomplikationen prädisponierender Komorbidität eventuell von einem Verzicht auf die Lysetherapie oder einer Dosisreduktion der Antikoagulationstherapie profitieren würde. Bisher jedoch gibt es keine modifizierten Therapieschemata für Patienten mit einer besonders guten Prognose, sie werden wie die übrigen Patienten mit hämodynamisch nicht relevanter Lungenembolie behandelt (British Thoracic Society 2003, Schellhaaß et al. 2010).

1.7. Einschätzung des Mortalitätsrisikos von Lungenemboliepatienten

Bevor jedoch an eine risikoadaptierte Therapie gedacht werden kann, steht die Erfordernis einer sicheren Einteilung von Patienten in Risikogruppen. Zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos von Lungenemboliepatienten sind bisher folgende Ansätze verfolgt worden:

Einschätzung des Mortalitätsrisikos aufgrund klinischer Kriterien, aufgrund des Ausmaßes der morphologischen Emboluslast sowie durch Abschätzung der Funktionsbeeinträchtigung des rechten Herzens.

Ein Versuch der Abschätzung des Risikos aufgrund von EKG-Veränderungen ist von Geibel et al. unternommen worden: 29% der noch im Krankenhaus verstorbenen Lungenemboliepatienten zeigten Vorhoffarrhythmien, komplette Rechtsschenkelblöcke, periphere Niederspannung, Q-Wellen in den Ableitungen III und aVF oder ST-Streckenveränderungen, während nur 11% der überlebenden Patienten eine oder mehrere dieser EKG-Veränderungen aufwiesen (Geibel et al. 2005).

Kucher et al. untersuchten 2005 eine Gruppe von 1035 Patienten aus der ICOPER-Studie und konnten eine Hypokinese des rechten Ventrikels in der Echokardiographie als einen unabhängigen Prädiktor für Tod innerhalb von 30 Tagen ausmachen (Kucher et al. 2005). Die Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden, hatten einen arteriellen systolischen Blutdruck von mindestens 90 mmHg, so dass die Echokardiographie als aussagekräftig für die Gruppe hämodynamisch

stabiler Patienten gelten kann (Konstantinides 2007). Zusätzlich wurden die Daten nach zum Zeitpunkt der Echokardiographie bereits applizierter Antikoagulationstherapie gewichtet. Problematisch an der Stratifizierung von Patienten aufgrund echokardiographischer Kriterien ist allerdings die wenig standardisierte Befundung. Mit zunehmendem Einsatz der CT in der Diagnostik hämodynamisch stabiler Patienten stellt sich außerdem die Frage, inwiefern dieselben prognostisch relevanten Informationen über die Herzzinnenräume aus dem CT-Datensatz abgeleitet werden können (Konstantinides 2007).

Für die digitale Substraktionsangiographie entwickelten Miller et al. 1971 einen Score zur Einschätzung des Schweregrades (Miller et al. 1971). Von den in diesem Score möglichen 34 Punkten werden 16 für Füllungsdefekte einzelner Segmentarterien (9 rechts und 7 links) vergeben, und zusätzliche 18 für Flussreduktionen im Bereich einzelner peripherer Lungenparenchymzonen (obere, mittlere und untere Zone). In jeder Zone wird der arterielle Fluss entweder als nicht vorhanden (3 Punkte), stark herabgesetzt (2 Punkte), leicht herabgesetzt (1 Punkt) oder normal (0 Punkte) beurteilt. Der Score wurde entwickelt, um den Grad der Obstruktion vor und nach Heparin- bzw. Lysetherapie zu untersuchen. Eine Korrelation zwischen Obstruktionsgrad und Mortalität war aufgrund der geringen Patientenzahl (n=23) nicht zu ermitteln, keiner der 23 Patienten in der Studie verstarb.

Zur Beurteilung der Schwere einer Lungenembolie mithilfe der Lungenszintigraphie benutzten Miniati et al. 2005 ein Bewertungssystem, nach dem jedem Lungenlappen und der Lingula ein Perfusionsgrad (0, 0,25, 0,5, 0,75 oder 1) zugeordnet wurde (Miniati et al. 2005). Der Grad pulmonalarterieller Obstruktion wurde dann berechnet, indem jedem Lungenlappen eine Wichtungskonstante zugeteilt, diese mit dem zugehörigen Perfusionsgrad multipliziert wurde und dann dieser Gesamtperfusionsscore in Prozent angegeben wurde (Miniati et al. 2005).

Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit der Frage der Schweregradeinteilung in der CT. Reid und Murchison beschrieben 1998 als erste den Zusammenhang

zwischen dem Schweregrad einer Lungenembolie und einer Rechtsherzbelastung, definiert als Verlängerung der kurzen Achse des rechten Ventrikels gegenüber dem linken Ventrikel im axialen Schnittbild der CT (Reid und Murchison 1998).

Qanadli et al. griffen 2001 den Miller Score für ihre Studie zum Verhältnis zwischen dem Grad der Dilatation des rechten Vorhofs (echokardiographisch) und dem Grad der arteriellen Obstruktion (angiographisch und CT-angiographisch) auf (Qanadli et al. 2001). Hier zeigte sich, dass bei einem Kollektiv von 20 Patienten nur ein Patient mit einer Dilatation des rechten Ventrikels einen Index unter 50% aufwies (der Grad der Obstruktion entspricht dem Verhältnis aus individuellem Indexwert und maximal erreichbarem Indexwert; Dilatation des rechten Ventrikels war definiert als $RV/LV > 0,6$).

Van der Meer et al. beschrieben 2005 einen im Vergleich zum linken Ventrikel vergrößerten rechten Ventrikel (gemessen anhand eines Spiral-CTs) sowie den CT-Obstruktionsindex nach Qanadli (Qanadli et al. 2001) als Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität innerhalb von Monaten (Van der Meer et al. 2005). Keine dieser Studien konnte jedoch einen positiv-prädiktiven Wert über 29% für den Todeseintritt nachweisen.

Der Score nach Mastora differenziert für jeden zentralen und peripheren Lungengefäßabschnitt den prozentualen Anteil der obstruierten Oberfläche. Dieser prozentuale Anteil wird dann in eine semiquantitative 5-Punkte-Skala überführt, und die einzelnen Werte werden addiert (Mastora et al. 2003). Durch diese abgestufte Beurteilung der Stenosierung wird eine Alternative zum funktionellen Anteil des Miller-Scores geschaffen, die dem, wie weiter anfangs beschrieben, die Perfusion der verschiedenen Lungenabschnitte anhand des angiographischen Bildmaterials beurteilt werden kann (siehe Material und Methoden).

2006 verglich unsere Arbeitsgruppe (Engelke et al. 2006 a) den Qanadli-Obstruktionsindex mit denjenigen nach Bankier et al. (Bankier et al. 1997) und

Mastora et al. (Mastora et al. 2003) in ihrer Aussagefähigkeit zur Entwicklung eines Cor pulmonale und dem frühen Tod innerhalb von 30 Tagen. Der Mastora-Score zeigte den größten unabhängigen prädiktiven Wert für das Outcome der Patienten. Für den Mastora-Score war in dieser Studie der negativ-prädiktive Wert für Tod innerhalb von 30 Tagen hoch (96%), der positiv-prädiktive Wert jedoch relativ niedrig (24%). Andererseits lag für die Weite des rechten Ventrikels bei hohem negativ-prädiktiven Wert für Tod (86%) der positiv-prädiktive Wert höher als bei dem Mastora-Score (34 %). Könnte somit ein komplementärer Effekt durch Kombination beider Parameter in einem gemeinsamen Vorhersagemodell des Patienten-Outcomes Vorteile erzielen?

Zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Lungenembolie gibt es mehrere etablierte klinische Scores. In einer Arbeit zum Vergleich des Wells-, Pisa- und Geneva-Scores stellten Miniati et al. ferner einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Schwere der Lungenembolie, gemessen anhand von Lungenszintigraphien nach der eingangs beschriebenen Methode, sowie der klinischen Prätest-Wahrscheinlichkeit nach dem Pisa-Score fest. Für den Wells-Score war dieser Zusammenhang weniger ausgeprägt; beim Geneva-Score war er nicht feststellbar (Miniati et al. 2005).

Dies spricht dafür, den Pisa- und den Wells-Score eingehender auf ihre Aussagekraft bezüglich der Schweregradeinschätzung der akuten Lungenembolie zu untersuchen, da beide Scores in relativ unkomplizierter Weise in einen Algorithmus zum Umgang mit Lungenemboliepatienten einzubinden sind.

2005 entwickelten Aujesky et al. einen klinischen Score zur Einschätzung der 30-Tages-Mortalität von Lungenembolien, den sogenannten *pulmonary embolism severity index* (PESI) (Aujesky et al. 2005). Grundlage sind klinische und epidemiologische Kriterien, die im Wesentlichen bereits in die oben erwähnten Scores zur klinischen Prätest-Wahrscheinlichkeit integriert sind. Für jedes Kriterium wird eine bestimmte Menge an Punkten vergeben, anhand der Anzahl der Punkte

wird dann der Patient in eine von 5 Risikoklassen eingeordnet (Aujesky et al. 2005).

Der PESI wurde entwickelt anhand der Daten von 15.531 Patienten aus den Vereinigten Staaten und anhand mehrerer Studien validiert (Aujesky et al. 2007, Aujesky et al. 2005, Aujesky et al. 2006, Donzé et al. 2008). Diese Arbeiten zur Validierung wiesen eine Gesamtperformance (Az-Wert oder *area under the ROC curve*) von 0,77–0,87 auf, je nach Patientengruppe. Sensitivität und negativer Vorhersagewert waren hoch (90-96% bzw. 95-99%), allerdings wurde der Score vor allem designt, um Niedrigrisikopatienten sicher zu identifizieren, und so sind die Spezifität mit 44-47% und der positive Vorhersagewert mit 11-14% sehr niedrig.

Schließlich gibt es noch mehrere Modelle zum Risikoassessment anhand laborchemischer Daten, so anhand erhöhter Spiegel von Troponin T oder I, *heart-type fatty acid-binding protein* (H-FABP) oder *brain natriuretic peptide* (BNP). Auch hier zeigen sich relativ hohe negative Vorhersagewerte für die Mortalität bzw. Komplikationen, so für Troponin T von 93-99% (Konstantinides et al. 2002, Janata et al. 2003), für Troponin I von 92-97,4% (Singanayagam et al. 2011, Konstantinides et al. 2002), für H-FABP von 100% und für N-terminal proBNP von ebenfalls 100%. Die positiven Vorhersagewerte sind teilweise nicht angegeben (Pruszczyk et al. 2003, Giannitsis et al. 2000), oder sind, wenn angegeben, für komplizierte Verläufe deutlich höher (41% für Troponin T und H-FABP, Konstantinides et al. 2002 bzw. Puls et al. 2007) als für die Vorhersage der Mortalität (34% für Troponin T, 18,2% für Troponin I und 10% für N-terminal proBNP, Janata et al. 2003, Singanayagam et al. 2011, Binder et al. 2005).

Zusammenfassend gibt es in der Radiologie trotz vielversprechender Ansätze bislang keine validierten prognostischen Einschätzungsmöglichkeiten der Schwere einer Lungenembolie, die eine sichere Identifizierung von Patientengruppen mit sowohl besonders hohen als auch besonders niedrigem Risiko erlauben. Es existieren zwar Möglichkeiten, hohe Risiken auszuschließen, da die negativ prädiktiven Werte zum Teil recht hoch sind (Mastora et al. 2003, Aujesky et al. 2005), umgekehrt gibt es

aber keine sicheren Unterscheidungskriterien für Patienten, deren Lungenembolie mit einem hohen Mortalitätsrisiko behaftet ist. Ferner gibt es bislang keine Ansätze zur Integration der verfügbaren klinischen Informationen in ein radiologisches Bewertungssystem. Diese besitzen jedoch zum Teil erhebliche prognostische Relevanz.

I.8 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Entwicklung eines gemischt klinisch-radiologischen Scores zur Beurteilung des Schweregrades und der klinisch-prognostischen Relevanz der akuten Lungenembolie. Dieser sollte eine hohe Aussagefähigkeit in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität und eventuelle Komplikationen aufweisen und die Diagnosestellung nicht zusätzlich retardieren oder erschweren. Hier sollen neben den Parametern der pulmonalarteriellen Obstruktion nach Mastora und der Rechtsherzdilatation in der PCTA verschiedene klinische Prätest-Scores herangezogen werden, da sie am ehesten umfänglich die in einer Akutsituation verfügbare klinische Information repräsentieren.
2. Validierung der Aussagekraft dieses Scores anhand einer zweiten Patientengruppe.

II. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit umfasst zwei Teile: die Erstellung eines gemischt klinisch-radiologischen Scores (im Folgenden „composite score“) zur Abschätzung des Komplikations- und Mortalitätsrisikos anhand eines Kollektivs von 115 Patienten mit Lungenembolie (im Folgenden „Kollektiv I“), und die Validierung des Scores anhand eines unabhängigen Patientenkollektivs, bestehend aus 225 Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie, von denen 132 mit Lungenembolie diagnostiziert wurden (im Folgenden „Kollektiv II“).

II.1 Erstellung des composite Scores anhand des Kollektivs I

Diese Studie schloss eine Kohorte von 115 Patienten mit der Diagnose „Lungenembolie“ ein, die alle eine Mehrschicht-Computertomographie in einem onkologischen Zentrum der Tertiärversorgung (TU München) durchlief. Das Setting eines Tumorzentrums wurde bewusst gewählt, weil in einem solchen Zentrum viele inzidentelle Lungenembolien zu erwarten sind. Alle CTs wurden von drei erfahrenen Radiologen auf Zeichen der Lungenembolie erneut nachuntersucht. Die erforderlichen Daten für die klinischen Prätest-Wahrscheinlichkeitsscores nach Wells und Miniati (Miniati et al. 2003, Wells et al. 1998), die Ergebnisse der Echokardiographiebefunde, die Informationen über Antikoagulationstherapie und deren Komplikationen sowie der 30-Tage-Outcome der Patienten wurden aus den Patientenakten exzerpiert. Zusätzlich wurden gegebenenfalls externe behandelnde Ärzte und die Patienten selbst telefonisch befragt. Alle CT-Bilddatensätze wurden auf den Grad der rechtsventrikulären Dilatation sowie den Grad der arteriellen Embolusobstruktion hin untersucht, wobei als Bewertungsgrundlage der Obstruktionsindex nach Mastora et al. (Mastora et al. 2003) diente. Diese beiden Parameter haben schon in früheren Untersuchungen eine gute Korrelation mit dem Vorliegen von hämodynamischen Auswirkungen der Lungenembolie in der Echokardiographie gezeigt (Engelke et al. 2006 a, Schoepf et al. 2004, Engelke et al. 2006 b). Nach den Richtlinien der örtlichen Ethikkommission war eine Prüfung ihrerseits nicht erforderlich.

Der Wells-Score

Das 1998 von Wells et al. publizierte Modell verwendet klinische Informationen, EKG und Thoraxröntgenbilder zur Einschätzung der klinischen Prätestwahrscheinlichkeit für Lungenembolie (Wells et al. 1998). Dieses Modell wurde später durch dieselbe Forschungsgruppe mithilfe logistischer Regressionsanalysen in einen vereinfachten klinischen Score überführt (Wells et al. 2001) (Tabelle 1). Den Autoren ging es darum, ein einfaches klinisches Modell zu entwickeln, das durch seine objektivierbaren Kriterien eine niedrige Interobservervariabilität aufweist ($\kappa = 0,60$) (Konstantinides 2007). Zuvor hatte es lediglich Versuche gegeben, anhand des klinischen Gesamteindrucks die Patienten verschiedenen Risikogruppen zuzuordnen (PIOPED *Investigators* 1990, Perrier et al. 1999). Dieser klinische Gesamteindruck fällt jedoch, je nach Arzt, sehr unterschiedlich aus (Jackson et al. 1999), und die Genauigkeit der Einschätzung variiert stark mit dem Grad der Erfahrung des Arztes (Rosen et al. 2000).

Der Wells-Score ist in seiner niedrigen Interobservervariabilität und hohen Reproduzierbarkeit von Autoren anderer Forschergruppen bestätigt worden (Wolf et al. 2004, Bosson et al. 2005) und aktuell das am weitesten verbreitete klinische Prädiktionsmodell der akuten Lungenembolie.

Der Miniati-Score

Miniati et al. entwickelten 1999 einen diagnostischen Algorithmus für Patienten mit Lungenembolieverdacht, der sich aus Anamnese, klinischer Untersuchung, EKG, Thoraxröntgenbild und Lungenszintigraphie zusammensetzt (Miniati et al. 1999). Dieser Algorithmus kann, bei Nichteinbeziehung der Szintigraphie, auch als Tool zur Ermittlung der Prätestwahrscheinlichkeit herangezogen werden. Eines oder mehrere von drei klinischen Symptomen (plötzliche Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Ohnmacht) in Kombination mit dem Vorliegen von entweder EKG-Zeichen für Rechtsherzbelastung oder radiologischen Zeichen für Oligämie, den Abbruch einer hilären Arterie oder infarkttypische Konsolidierungen lagen bei 164 (81%) von 202 Patienten mit Lungenembolie vor, während dies nur bei 22 (7%) von 298 Patienten der Fall war, die keine Lungenembolie hatten (Miniati et al. 1999).

Tabelle 1 (Wells et al. 2001)	
Variablen zur Feststellung der klinischen Prätestwahrscheinlichkeit für Lungenembolie (LE)	Punkte
• Klinische Zeichen und Symptome der tiefen Beinvenenthrombose (TVT)	3,0 Punkte
• Lungenembolie ist so wahrscheinlich wie oder wahrscheinlicher als eine andere Diagnose	3,0 Punkte
• Herzfrequenz ist höher als 100/min.	1,5 Punkte
• Immobilisation \geq 3 Tage oder OP in den vorangegangenen 4 Wochen	1,5 Punkte
• Bereits durchgemachte LE oder TVT	1,5 Punkte
• Hämoptysen	1,0 Punkte
• Krebserkrankung, in den letzten 6 Monaten therapiert oder palliativ	1,5 Punkte
Geringe Wahrscheinlichkeit <2,0 Punkte gesamt	
Mittlere Wahrscheinlichkeit 2,0-6,0 Punkte gesamt	
Hohe Wahrscheinlichkeit > 6,0 Punkte	
Die Autoren benutzten in der Folge den Score mit der Modifikation, nur noch zwei Patientengruppen zu unterscheiden; eine, für die die Diagnose „Lungenembolie“ wahrscheinlich ist (Score > 4 Punkte) und eine, für die diese Diagnose unwahrscheinlich ist (Score = 4 oder weniger Punkte) (Konstantinides 2007).	

2003 wurde dieser Ansatz von derselben Forschergruppe weiterverfolgt und unter Anwendung logistischer Regressionsanalysen in ein strukturiertes klinisches Modell zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit der Diagnose „akute Lungenembolie“ überführt. Insgesamt wurden zehn Charakteristiken einbezogen, die die Wahrscheinlichkeit der Diagnose erhöhen, sowie fünf klinische und radiologische Charakteristiken, die die Wahrscheinlichkeit der Diagnose erniedrigen, und für diese jeweils positive oder negative Koeffizienten vergeben, zusätzlich wird eine Konstante hinzugezählt (Miniati et al. 2003) (Tabelle 2).

In einer vergleichenden Arbeit (Miniati et al. 2005) zu verschiedenen klinischen Scores in Bezug auf deren Aussagekraft zur Schwere der Lungenembolie waren sowohl der Miniati als auch der Wells-Score signifikant.

Mehrschicht-Spiral-CT: Akquisition und Befundung im Rahmen verschiedener zusätzlicher klinischer Fragestellungen

Alle Patienten unterzogen sich nach Einverständniserklärung einer Mehrschicht-Spiral-CT des Thorax (Volume Zoom and Sensation 16, Siemens Medical Solutions, Erlangen). Für die Durchführung wurden vier Standardprotokolle verwendet, unter anderem die pulmonale CT-Angiographie bei Patienten mit vermuteter Lungenembolie und CT-Angiographie der thorakalen Aorta bei Patienten mit vermuteter Aortenerkrankung. Die Aufnahmespannung lag bei 120 kV, der mAs-Wert zwischen 90 und 200. Die Schichtkollimation betrug 4x1,0 mm und 4x2,5 mm für die Vierzeilen-Spiral-CTs, und 16x0,75 mm für die Sechzehnzeilen-Spiral-CTs, der Tischvorschub 5-15 mm pro Rotation. Die Schichtdicke der Rekonstruktionen der Dünnschicht-CTs lag bei 1,25 mm für die Vierzeilen-CTs und 0,7 mm für die Sechzehnzeilen-CTs. Für die Bolusinjektion des Kontrastmittels wurden 120 ml einer 300 mg/ml-Lösung (Imeron 300, Bracco – Altana, Konstanz) verwendet, die mit einer Fließgeschwindigkeit von 4-5 ml/Sek. (CT-Angiographie) beziehungsweise 3 ml/Sek. (übrige CTs) über einen antecubitalen periphervenösen oder zentralvenösen Zugang appliziert wurden. Anschließend wurde mit 30 ml Kochsalzlösung nachgespült, hier betrug die Fließgeschwindigkeit 3-4 ml/Sek. Für die Aufnahmen wurde eine automatische Bolustriggerung benutzt. Die Befundung fand an einer separaten Workstation statt. Es wurden interaktiver Cinemode und multiplanare Reformatierungen mit individuellen Fenstereinstellungen verwendet, wie von Remy-Jardin et al. als Standard publiziert wurden (Remy-Jardin et al. 1995, Remy-Jardin et al. 2003). Jeder CT-Scan wurde auf die Analysierbarkeit der Pulmonalarterienäste untersucht. Das Kriterium für die Diagnose einer Lungenembolie war das Vorliegen

Tabelle 2 (Miniati et al. 2003)	
Charakteristiken zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit der Diagnose „Lungenembolie“	
Charakteristikum	Koeffizient
• Männliches Geschlecht	0,81
• Alter 63-72 Jahre	0,59
• Alter > 72 Jahre	0,92
• präexistierende kardiovaskuläre Erkrankung	-0,56
• präexistierende pulmonale Erkrankung	0,97
• durchgemachte Thrombophlebitis	0,69
• plötzlich einsetzende Dyspnoe	1,29
• Thoraxschmerzen	0,64
• Hämoptysen	0,89
• Fieber > 38°C	-1,17
• EKG-Zeichen für akute Rechtsherzbelastung	1,53
• Oligämie (Thoraxröntgenbild)	3,86
• Abbruch einer hilären Arterie (Thoraxröntgenbild)	3,92
• infarkttypische Konsolidierung (Thoraxröntgenbild)	3,55
• nicht infarkttypische Konsolidierung (Thoraxröntgenbild)	-1,23
• Lungenödem (Thoraxröntgenbild)	-2,83
• Konstante	-3,26
Alle vergebenen Koeffizienten werden mit zur Konstante addiert, der daraus resultierende Regressionskoeffizient wird zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie in folgende Gleichung eingesetzt: Wahrscheinlichkeit für Lungenembolie = $1/[1+\exp(-\text{Regressionskoeffizient})]$	

von Material geringer Dichte (zwischen ca. 10 und 50 Hounsfield-Einheiten) im pulmonalarteriellen System.

Der Mastora-Score

Mastora et al. entwickelten 2003 (Mastora et al. 2003) einen Score speziell für die CT-Angiographie, der eine Aussage zur globalen, bilateralen, pulmonalarteriellen Obstruktion treffen kann. Hierfür wird für jeden zentralen und peripheren Gefäßabschnitt der prozentuale Anteil des obstruierten Querschnitts auf einer graduierenden 5-Punkte-Skala abgeschätzt (Tabelle 3, Bild 5). Diese Einteilung

II. Material und Methoden: II.1 Erstellung des composite Scores anhand des Kollektivs I

basiert auf der vaskulär-radiologisch üblichen Stenosegraduierung der DSA, anhand derer eine Beurteilung der hämodynamischen Wirksamkeit des Gefäßverschlusses ermöglicht wird:

0: 0%

1: <25%

2: 25-49%

3: 50-74%

4: 75-99%

5: 100%.

Insgesamt werden nach diesem System die fünf mediastinalen (Truncus pulmonalis, rechte und linke Pulmonalarterie, rechte und linke Interlobärrterie), die sechs Lobär- und die 20 Segmentarterien bewertet (Bild 6).

Subsegmentale Befunde werden im Fall fehlender vorgeschalteter Segmentarterienembolie mit einem Punktwert von 1 zu dem Score addiert (Bild 7). Die Summe aus allen 31 Punktwerten für die verschiedenen Gefäßabschnitte ergibt dann einen Score-Wert zwischen 0 und 155 Punkten. Der erreichte Score-Wert kann dann auch als prozentuale Gefäßobstruktion angegeben werden.

Der Mastora-Score wichtet nicht zwischen der Bedeutung der Haupt-, Lobär- oder Segmentarterien. Nur tatsächlich betroffene Gefäßabschnitte werden als obstruiert gezählt. Im Gegensatz zu anderen CT-Scoringssystemen, die sich an konventionell angiographischen Scores orientieren (Qanadli et al. 2001, Bankier et al. 1997), wird im Mastora System ein proximal lokalisierter Befund nicht auf untergeordnete Gefäßabschnitte extrapoliert. Damit wird dem Umstand Rechnung getragen, dass sich der Blutfluss distal eines stenosierten Hauptastes wieder normalisieren kann (Engelke und Marten 2007). Somit ist hier eine Überschätzung des Obstruktionsgrades in hämodynamischer Hinsicht unwahrscheinlich.

Tabelle 3 (Mastora et al. 2003)	
Lungenarterie/-arterienast	Punkte
• Truncus pulmonalis	1 bis 5
• Rechte Pulmonalarterie	1 bis 5
• Rechte Interlobärarterie	1 bis 5
• Rechte Oberlappenarterie	1 bis 5
• Rechte Mittellappenarterie	1 bis 5
• Rechte Unterlappenarterie	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 1 rechts	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 2 rechts	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 3 rechts	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 4 rechts	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 5 rechts	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 6 rechts	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 7 rechts	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 8 rechts	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 9 rechts	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 10 rechts	1 bis 5
• Linke Pulmonalarterie	1 bis 5
• Linke Interlobärarterie	1 bis 5
• Linke Oberlappenarterie	1 bis 5
• Lingulaarterie	1 bis 5
• Linke Unterlappenarterie	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 1 links	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 2 links	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 3 links	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 4 links	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 5 links	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 6 links	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 7 links	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 8 links	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 9 links	1 bis 5
• Segmentarterie Segment 10 links	1 bis 5

Erhebung der CT-morphologischen Parameter der Schwere der Lungenembolie

Im Vergleich mit anderen CT-basierten Scoring-Systemen besitzt der Mastora-Score den größten unabhängigen prädiktiven Wert für das Outcome der Patienten (Engelke et al. 2006 a).

Zur Einschätzung der Schwere der pulmonalarteriellen Obstruktion wurde deshalb für diese Studie der Mastora-Score herangezogen. Stimmt die durch die beiden Leser (erfahrene Thoraxradiologen) ermittelten Scorewerte nicht überein, so wurde der Mittelwert gebildet. Außerdem wurde die Länge der kurzen Achsen des rechten und linken Ventrikels bestimmt, indem der größte transversale Durchmesser der Ventrikel in Orientierung an der Atrioventrikularebene gemessen wurde, und zwar jeweils von der inneren Begrenzung des Myokards der Ventrikelwand zur inneren Begrenzung des Ventrikelseptums. Für die Messung wurden axiale Schichten verwendet (Bild 1). Sie wurde von zwei unabhängigen Lesern ausgeführt, auch hier wurde jeweils der Mittelwert gebildet.

Die Länge der kurzen Achsen der Ventrikel war bereits von verschiedenen Autoren als signifikanter Faktor für das Patientenoutcome beschrieben worden (Van der Meer et al. 2005, Engelke et al. 2006 b, Quiroz et al. 2004), wobei die Gruppe um Quiroz auch den Vergleich zwischen der Messung im rekonstruiertem Vierkammerblick und in der axialen Schichtung anstellte. Die *area under the curve* (AUC) der RV_D/LV_D für die Voraussage unerwünschter Ereignisse betrug für den Vierkammerblick 0,753 und für die axiale Schichtung 0,667. Bei einem cutoff-Wert von 0,9 lag die Sensitivität für den Vierkammerblick höher als für die axiale Schichtung, in Bezug auf die Spezifität kehrte sich dieses Verhältnis jedoch zugunsten der axialen Schichtung um (Quiroz et al. 2004).

Bewertung der klinischen Daten und Follow-up der Patienten

Die klinischen Daten rekrutierten sich aus ambulanten und stationären Patientenakten sowie lokalen Datenbanken der Kliniken und der Pathologie. Die erhobenen Daten umfassten Geschlecht, Alter und Risikofaktoren für venöse thrombembolische Erkrankungen wie Übergewicht, zurückliegende thrombembolische Ereignisse, in den letzten 6 Monaten behandelte Malignome, innerhalb der letzten 4 Wochen vor CT stattgehabte Operationen, länger als 2 Tage andauernde Immobilisation vor CT oder Thrombophilie.

II. Material und Methoden: II.1 Erstellung des composite Scores anhand des Kollektivs I

Andere Risikofaktoren waren eine signifikante kardiale oder respiratorische Komorbidität, systemische Hypertension, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Niereninsuffizienz mit einem Kreatininwert von 1,3 mg/dl oder höher.

Kardiorespiratorische Komorbidität war definiert als Herzinsuffizienz Grad III oder höher nach der New York Heart Association oder als Kohlendioxid-Partialdruck von mindestens 42 mmHg. Die Kriterien für das Vorliegen eines akuten Cor pulmonale waren die von Currie et al. ausgearbeiteten und schlossen paradoxe Septumbewegung, Hypokinese der freien Wand des rechten Ventrikels und systolische pulmonale Hypertonie, als errechnet aus der Geschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets, Anzeige eines Druckgradienten über 30 mmHg, korrigiert für den zentralen Venendruck, mit ein (Currie et al. 1985).

Auch Symptome zum Zeitpunkt des Verdachts auf Lungenembolie wurden erfasst: Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose, Husten, Thoraxschmerzen, plötzlich einsetzende Dyspnoe, Tachykardie (mindestens 100 Schläge pro Minute), Bewusstlosigkeit, Hämoptysen, EKG-Zeichen für akute Rechtsherzbelastung (Miniati et al. 1999), positive D-Dimere und eine hohe klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer akuten Lungenembolie, die mindestens der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer anderen Erkrankung entsprach (Tabelle 4).

Die Bewertung der Thoraxröntgenbilder (angefertigt bis 24 h um den Zeitpunkt der CT) umfasste die Untersuchung auf Zeichen von Oligämie, den Abbruch einer hilären Arterie, infarkttypische Konsolidierungszonen, andere Konsolidierungszonen und Lungenödem. Das Vorhandensein von Zeichen akuter rechtsventrikulärer Dysfunktion in der transthorakalen Echokardiographie sowie tiefer Beinvenenthrombosen in der Dopplersonographie der Beinvenen wurde erfasst (Tabelle 4). Der Wells- und der Miniati-Score wurden errechnet.

Die Erfassung der klinischen Daten nach der Lungenemboliediagnose umfasste die Phase der Hospitalisierung sowie ggf. die ambulante Nachsorge bis 30 Tage nach Emboliegeschehen. Dies geschah anhand von Fragebögen und Telefoninterviews der behandelnden Ärzte. War auf diese Weise die gewünschte Information nicht erhältlich, so wurde der Patient selbst telefonisch befragt. Prophylaktische Antikoagulation war definiert als körperrgewichtadaptierte subkutane Heparintherapie mit unterschiedlichen Heparinen bei normalen partiellen Thromboplastinzeiten.

II. Material und Methoden: II.1 Erstellung des composite Scores anhand des Kollektivs I

Therapeutische Antikoagulation war definiert als Heparintherapie mit einer partiellen Thromboplastinzeit ≤ 60 Sekunden, später ersetzt durch orale Cumarintherapie mit einer International Normalized Ratio (INR) von wenigstens 2,0. Systemische Thrombolyse entsprach den Kriterien von Goldhaber et al. (Goldhaber et al. 1992). Der primäre klinische Endpunkt war Tod innerhalb von 30 Tagen. Sekundäre Endpunkte waren Komplikationen der Antikoagulationstherapie wie lebensbedrohliche Hämorrhagien, Lungenembolierезидиве oder Komplikationen der Lungenembolie, wie kardiopulmonale Wiederbelebung, systemische Lysetherapie oder interventionelle bzw. chirurgische Embolektomie. Der primäre klinische Endpunkt (Tod) und die sekundären klinischen Endpunkte wurden innerhalb der 30-Tage-Periode nach Lungenembolie dokumentiert.

II.2 Studie zur Überprüfung des erstellten Scores anhand des Kollektivs II

Eine Kohorte von 132 Patienten, die im Rahmen einer Mehrzeilen-CT-Angiographie in einem von zwei Zentren der Tertiärversorgung (Universitätsklinikum Würzburg und Universitätsklinikum Göttingen) mit einer Lungenembolie diagnostiziert wurden, wurde in die Studie eingeschlossen. Bei beiden Zentren handelt es sich um Einrichtungen der Akutversorgung, so dass ein hoher Anteil an Patienten zu erwarten ist, die sich der CT mit Verdacht auf Lungenembolie unterziehen. Dieses Setting wurde bewusst gewählt, um im Kollektiv II viele Patienten mit Symptomen einer Lungenembolie und schwereren Formen der Lungenembolie zu versammeln. Bei diesen Patienten wurden verschiedene klinische und labordiagnostische Daten erhoben, die einerseits zur Ermittlung des Wells-Scores verwendet wurden (Tabelle 1), andererseits als separate Faktoren in die Ermittlung der signifikanten Prädiktoren des Patientenoutcomes einfließen, wie zum Beispiel der Kreatininwert oder der Umstand, dass der Patient vor Aufnahme einen Kollaps erlitten hatte.

Alle CT-Bilddatensätze wurden analog zum vorhergehenden Kollektiv auf den Grad der rechtsventrikulären Dilatation sowie den Grad der arteriellen Embolusobstruktion hin untersucht, wobei als Bewertungsgrundlage der Obstruktionsindex nach Mastora et al. (Mastora et al. 2003) diente.

Der primäre Endpunkt war gleichfalls Tod innerhalb von 30 Tagen. Sekundäre Endpunkte waren Komplikationen der Antikoagulationstherapie, wie

II. Material und Methoden: II.2 Überprüfung des erstellten Scores anhand des Kollektivs II

lebensbedrohliche Hämorrhagien, Lungenembolierrezidive oder Komplikationen der Lungenembolie, wie kardiopulmonale Wiederbelebung, systemische Lysetherapie, Intensivierung der antikoagulatorischen Therapie oder interventionelle bzw. chirurgische Embolektomie.

Der Datensatz der hier eingeschlossenen Patienten wurde dazu verwendet, den entwickelten composite Risikoscore zu evaluieren und das Ergebnis durch ROC-Analysen auf statistische Signifikanz zu überprüfen.

Mehrschicht-Spiral-CT: Akquisition und Befundung

Akquisition und Befundung der CT Aufnahmen des prospektiven Patientenkollektivs entsprachen dem Vorgehen bei der 16-Zeilen-PCTA im Kollektiv I.

Erhebung der CT-morphologischen Parameter der Schwere der Lungenembolie

Wie für das Kollektiv I standen auch für das Kollektiv II zwei erfahrene Thoraxradiologen zur Verfügung, die die CT-Bilder unabhängig voneinander an einer separaten Workstation befundeten. Für die Einschätzung des Obstruktionsgrades der Pulmonalarterien wurde der Mastora-Score herangezogen. Stimmt beide Radiologen in ihrer Bewertung des Obstruktionsgrades nicht überein, so wurde der Mittelwert gebildet.

Die Länge der kurzen Achsen des rechten und linken Ventrikels wurde bestimmt, indem der größte transversale Durchmesser der Ventrikel in Orientierung an der Atrioventrikularebene gemessen wurde, und zwar jeweils von der inneren Begrenzung des Myokards der Ventrikelwand zur inneren Begrenzung des Ventrikelseptums. Für die Messung wurden axiale Schichten verwendet. Sie wurde von zwei Lesern ausgeführt, auch hier wurde bei nicht übereinstimmenden Werten der Mittelwert gebildet.

Wells- und Mastora-Score

Der Wells- und der Mastora-Score wurden entsprechend Kollektiv I erfasst.

Bewertung der klinischen Daten und Follow-up der Patienten

Für die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden Alter und Geschlecht erhoben. Aus den Laborbefunden bei Aufnahme wurden der Kreatininwert und der

II. Material und Methoden: II.2 Überprüfung des erstellten Scores anhand des Kollektivs II

Wert für die D-Dimere festgehalten. Ein EKG wurde auf Zeichen der Rechtsherzbelastung untersucht, dabei kamen die Kriterien von Miniati zur Anwendung (Miniati et al. 1999). Patientenkollaps und Reanimation des Patienten vor beziehungsweise bei Aufnahme wurden notiert. Zudem wurden alle erforderlichen Daten zur Errechnung des Wells-Scores zum Zeitpunkt der Aufnahme erhoben: Der Patient wurde auf klinische Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose hin untersucht. Die Wahrscheinlichkeit der Diagnose „Lungenembolie“ im Gegensatz zu anderen Diagnosen wurde abgeschätzt, und die Herzfrequenz gemessen. Anamnestisch wurden Hämoptysen, vorausgegangene chirurgische Eingriffe, eine Immobilisation in den letzten 4 Wochen, vorangegangene Lungenembolien, tiefe Beinvenenthrombosen oder eine maligne Erkrankung erfasst.

Die primären und sekundären Endpunkte unterschieden sich nicht von denen im Kollektiv I, auch die klinischen Definitionen waren identisch.

Statistische Methoden

Für die Datenanalyse wurde ein auf Tabellenkalkulation beruhendes Softwareprogramm verwendet (StatsDirect, Herts, England, Version 2.6.2). Zunächst wurde anhand der Daten aus dem Kollektiv I für jeden potentiellen Prädiktor des Patientenoutcomes eine univariate Analyse in Form einer logistischen Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei wurde nach dem Umfang der Antikoagulationstherapie und dem Vorliegen relevanter kardiorespiratorischer Vorerkrankungen eine Wichtung vorgenommen. Die hierbei sich signifikant zeigenden Prädiktoren wurden mithilfe einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse (gewichtete, retrograde, schrittweise Regression) untersucht. Diese Analyse eliminiert alle nicht-signifikanten Faktoren stufenweise, bis alle im Modell verbliebenen Prädiktoren signifikant werden. Diese Faktoren wurden in einen einzigen klinisch-radiologischen zusammengesetzten Risikoscore überführt. Hierzu wurden die Produkte der einzelnen gewichteten Prädiktoren und ihrer logistischen Regressionskoeffizienten addiert.

Die Beziehungen zwischen dem klinischen Risikoscore, den multivariaten Prädiktoren des Patientenoutcomes und den Befunden der Echokardiographie wurden durch einfache und multiple lineare Regressionsanalysen überprüft. Auf diese Weise wurde insbesondere die Korrelation zwischen dem composite Score,

II. Material und Methoden: II.2 Überprüfung des erstellten Scores anhand des Kollektivs II dem Wells und dem Mastora-Score sowie dem RV_D untersucht. Weiterhin wurde der Risikoscore zu den multivariaten Prädiktoren durch ROC-Analysen in Beziehung gesetzt, um die Gesamtleistung, die Sensitivität, die Spezifität sowie die positiven und negativen Vorhersagewerte zu vergleichen. StatsDirect errechnet die Fläche unter der ROC-Kurve direkt mittels einer nicht-parametrischen Methode analog zum Wilcoxon/Mann-Whitney-Test (Hanley und McNeil 1982), wobei die Konfidenzintervalle nach DeLongs Varianzabschätzung (DeLong et al. 1988) konstruiert werden. Dies wurde mit gleicher Wichtung von Sensitivität und Spezifität durchgeführt. Im Folgenden wurden dann Werte für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen Vorhersagewert anhand multipler Schwellenwertbestimmungen für die jeweiligen ROC-Kurven ermittelt und graphisch für die Vorhersage von günstigem bzw. ungünstigem Outcome analysiert. Die Cut-off-Bereiche dieser Graphen wurden nach den stärksten positiven und negativen Vorhersagewerten für Todeseintritt stratifiziert und miteinander verglichen. P-Werte unter 0,05 wurden dabei als statistisch signifikant akzeptiert.

Im Folgenden wurden die Kollektive I und II in Hinblick auf die vorhandenen Komorbiditäten und die klinische Präsentation bei Diagnosestellung durch Chi-Square-Tests bzw. ungepaarte T-Tests miteinander verglichen.

Durch logistische Regressionsanalyse wurde anhand des Kollektivs II die statistische Signifikanz des entwickelten Scores geprüft und Odds Ratios für die Aussagekraft in Bezug auf primäre und sekundäre Endpunkte bestimmt. Die Fläche unter der ROC-Kurve sowie die Konfidenzintervalle für primäre und sekundäre Endpunkte wurden mithilfe des Programms errechnet, dabei wurden Sensitivität und Spezifität gleich gewichtet.

Die Patienten im Kollektiv I und II mit primärem und sekundärem Outcome wurden hinsichtlich ihrer Vorerkrankungen, ihrer klinischen Präsentation und der notwendigen nichtinvasiven und invasiven Therapien mittels Chi-Square-Test bzw. ungepaartem T-Test miteinander verglichen.

III. Ergebnisse

III.1 Topographische und klinische Daten bei Aufnahme

III.1.1 Studienkollektiv I

Allgemeine Daten

Die Studie schloss 96 konsekutive Patienten mit nachgewiesener Lungenembolie ein (38 Frauen, 58 Männer, mittleres Alter 63,5 Jahre, Altersspanne 23-83 Jahre). Die Patientendaten wurden innerhalb eines Jahres im Routinebetrieb eines universitären Tumorzentrums akquiriert und stellen ein Querschnittskollektiv lungenembolie-positiver Patienten der Radiologie über diesen Zeitraum dar. Von den 96 eingeschlossenen Patienten hatten 60 eine klinisch nicht vermutete Lungenembolie, die anderen 36 einen klinischen Verdacht auf LE. Die Anzahl der mit Tumordiagnosen überwiesenen Patienten war mit 64,6% sehr hoch.

Vorerkrankungen

Eine Vorbelastung durch kardiale Grunderkrankungen lag in 31 Fällen vor, durch pulmonale Grunderkrankungen in 15 Fällen. 62 Patienten waren an einem Malignom erkrankt. 18 hatten bereits mindestens einmal eine Lungenembolie, 24 mindestens einmal eine tiefe Beinvenenthrombose. 15 Patienten wiesen eine Niereninsuffizienz auf (Serumkreatinin $>1,3\text{mg/l}$). Als Komorbiditäten wurden ferner systemischer arterieller Hypertonus (43 Patienten), Schlaganfall (9 Patienten), Übergewicht (31 Patienten mit einem body mass index von 27 oder höher) und Thrombophilie (2 Patienten) nachgewiesen. Bei 21 Patienten war in den Wochen zuvor ein chirurgischer Eingriff erfolgt. 37 Patienten hatten eine Immobilisation erfahren, die länger als 2 Tage dauerte.

Klinische Symptome bei Aufnahme

12 Patienten waren vor der stationären Aufnahme kollabiert. Bei Aufnahme litten 39 Patienten an plötzlich einsetzender Dyspnoe, 22 an Thoraxschmerzen. 14 hatten Fieber, 21 Husten. Eine Herzfrequenz über 100/min. wiesen 25 Patienten auf. 37 Patienten hatten klinische Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose.

Elektrokardiogramm, Röntgen Thorax und Duplexsonographie

Bei 15 Patienten war im Elektrokardiogramm eine durch den Miniati Score definierte Rechtsherzbelastung erkennbar, mit als typischem Zeichen einem S1/Q3-Typ (9 Patienten), oder einem Rechtsschenkelblock (7 Patienten). Im Thorax-Röntgenbild waren die im Miniati Score enthaltenen Kriterien (pulmonale Oligämie, den Abbruch einer hilären Arterie, infarkttypische Konsolidierung, nicht infarkttypische Konsolidierung und Lungenödem) bei 28 Patienten präsent, wobei 6 dieser Patienten gleichzeitig zwei verschiedene Veränderungen aufwiesen. Eine Minderheit von 32 Patienten unterzog sich innerhalb 24 Stunden vor oder nach CT-Aufnahme einer Duplexsonographie der Beinvenen, bei der in 53,1% der Fälle (17 Patienten) eine tiefe Beinvenenthrombose diagnostiziert wurde (weder in dieser Subgruppe noch in der Analyse der gesamten Daten war jedoch die tiefe Beinvenenthrombose ein signifikanter ($p < 0,05$) Prädiktor eines frühen Todeseintritts).

Tabelle 4		
Klinisches Datenprofil im Patientenkollektiv I		
Faktor	n	%
Männliches Geschlecht	58	60,04
Alter 63-72 Jahre	27	28,12
Alter über 72 Jahre	23	23,96
Kardiovaskuläre Erkrankung [^]	31	32,29
Myokardinfarkt	7	7,29
Hirninfarkt	9	9,38
Systemischer arterieller Hypertonus	43	44,79
Übergewicht (BMI über 26)	31	32,29
Respiratorische Erkrankung	15	15,62
Chirurgischer Eingriff	21	21,87
Immobilisation	37	38,54
Maligne Grunderkrankung	62	64,58
Bereits durchgemachte LE oder TVT	34	35,42
Thrombophilie	2	2,08
Nierenversagen	15	15,62
Klinische Zeichen von TVT	37	38,54
Patientenkollaps	12	12,5
Tachykardie	25	26,04
Hämoptysen	1	1,04
Fieber	14	14,58
Husten	21	21,87
Thoraxschmerz	22	22,92
Plötzlich einsetzende Dyspnoe	39	40,62
LE ist die klinisch favorisierte Diagnose	35	36,45
EKG: Rechtsherzbelastungszeichen	15	15,62
Rechtsventrikuläre Dysfunktion im Echo	15	36,59
[^] = Kardiovaskuläre Erkrankung: NYHA > Klasse II oder Fontaine > Klasse IIa		

III.1.2 Studienkollektiv II

Allgemeine Daten

In diesen Teil der Arbeit wurden 132 Patienten mit nachgewiesener Lungenembolie eingeschlossen, für die auch alle für den composite Risikoscore erforderlichen klinischen und radiologischen Datensätze erhoben wurden. 74 Patienten waren männlich, 58 weiblich. Das Alter der Patienten reichte von 18 bis 93 Jahre (Median: 66). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der CT-Aufnahme hämodynamisch stabil (RR systolisch >99mmHg). Alle CT Aufnahmen waren analysierbar bis auf Segmentarterienniveau und konnten zur Bestimmung des Mastora-Scores und der Länge der kurzen Achsen herangezogen werden.

Vorerkrankungen

Von den Studienpatienten wiesen 13 einen erhöhten Kreatininwert (>1,3 mg/dl) auf. 27 waren in den letzten 6 Monaten vor dem Zeitpunkt der CT-Aufnahme in Behandlung aufgrund eines Malignoms. 35 hatten bereits schon einmal entweder eine Lungenembolie oder aber eine tiefe Beinvenenthrombose erlitten. Kürzlich operiert oder immobilisiert waren 43 der Patienten.

Klinische Symptome bei Aufnahme

28 Patienten waren vor der Aufnahme kollabiert. 5 Patienten bedurften der kardiorespiratorischen Reanimation vor Aufnahme. 56 Patienten gaben Thoraxschmerzen, 83 Dyspnoe an. Bei 45 Patienten wurden bei Aufnahme Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose dokumentiert. Bei 90 Patienten erschien die Diagnose Lungenembolie den aufnehmenden Ärzten am wahrscheinlichsten. 69 Patienten zeigten mit einer Herzfrequenz über 100/min. eine Tachykardie. Nur 5 zeigten Hämoptysen.

D-Dimere

Bei fast allen Patienten war der D-Dimer-Wert erhöht (nur zwei Patienten hatten einen normalen D-Dimerwert von 0,12 µg/ml, bei 11 Patienten war dieser Laborparameter nicht untersucht worden).

Klinisches Datenprofil im Patientenkollektiv II		
Faktor	n	%
Männliches Geschlecht	74	56,06
Alter 63-72 Jahre	35	26,52
Alter über 72 Jahre	39	29,55
Kardiovaskuläre Erkrankung [^]	55	41,67
Myokardinfarkt	20	15,15
Hirnfarkt	5	3,79
Systemischer arterieller Hypertonus	55	41,67
Übergewicht (BMI über 26)	46	52,87
Respiratorische Erkrankung	27	20,46
Chirurgischer Eingriff oder Immobilisation	43	32,58
Maligne Grunderkrankung	27	20,45
Bereits durchgemachte LE oder TVT	35	26,52
Nierenversagen	13	9,85
Klinische Zeichen von TVT	45	34,09
Patientenkollaps	28	21,21
Tachykardie	69	52,27
Hämoptysen	5	3,79
Fieber	12	9,10
Husten	17	12,90
Thoraxschmerz	56	53,85
Plötzlich einsetzende Dyspnoe	83	79,05
LE ist die klinisch favorisierte Diagnose	90	68,18
EKG: Rechtsherzbelastungszeichen	27	20,46
Rechtsverbindliche Dysfunktion im Echo	33	40,74
[^] = Kardiovaskuläre Erkrankung: NYHA > Klasse II oder Fontaine > Klasse II		

III.1.3 Vergleich der Studienkollektive I und II

Im Vergleich der beiden Kollektive untereinander zeigen sich die Unterschiede, die sich aus dem unterschiedlichen Setting der Akquirierung ergeben (Kollektiv I: Tumorzentrum, Kollektiv II: Zentrum der Akutversorgung). Während das Kollektiv I zum größten Teil aus Tumorpatienten besteht (64,58%), finden sich im Kollektiv II lediglich 20,46% Tumorpatienten. Da die Diagnose Lungenembolie bei den Patienten aus Kollektiv I zumeist inzidentell gestellt wurde, finden sich hier weniger häufig typische Symptome der Lungenembolie zum Zeitpunkt der Durchführung der CT-Untersuchung. So präsentierten sich die Patienten im Kollektiv II deutlich häufiger mit Dyspnoe (79,05% gegenüber 40,62% im Kollektiv I), Thoraxschmerz (53,85% gegenüber 22,92% im Kollektiv I) und Tachykardie (52,27% gegenüber 26,04% im Kollektiv I). Hieraus wird auch verständlich, warum die Diagnose der Lungenembolie im Kollektiv II deutlich häufiger vom aufnehmenden Arzt als die wahrscheinlichste angesehen wurde (68,18% gegenüber 36,45% im Kollektiv I).

Dass sich die Kollektive auch in Hinblick auf den BMI (BMI > 26: Kollektiv I 32,29%, Kollektiv II 52,87%) voneinander unterscheiden, lässt sich ebenfalls über das unterschiedliche Setting erklären. Die Prävalenz der Kachexie bei Tumorpatienten unterscheidet sich je nach Entität der malignen Erkrankung und liegt zwischen 28 und 57%, bei malignen Erkrankungen im Endstadium sogar bis 60 bis 80% (Von Haehling und Anker 2010). In einem größtenteils aus Tumorpatienten bestehenden Kollektiv ist so auch ein überproportional häufiges Vorkommen von Kachexie und damit von einem niedrigeren BMI zu erwarten.

Über diese durch das Setting der Patientenakquirierung erklärbaren Unterschiede hinaus gibt es jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede der beiden Kollektive, insbesondere was die Altersstruktur, das Geschlechterverhältnis und die sonstigen Vorerkrankungen betrifft. Auch sonstige Symptome, die nicht unmittelbar auf das Vorliegen einer Lungenembolie hindeuten, wie z.B. Husten oder Fieber, sind in beiden Kollektiven von der Häufigkeit des Auftretens her vergleichbar. Ebenfalls gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Vorliegens von Rechtsherzbelastungszeichen im EKG in beiden Kollektiven.

III. Ergebnisse: III.1 Topographische und klinische Daten: III.1.3 Vergleich der Kollektive

Tabelle 6									
Vergleich der Kollektive I und II									
	Kollektiv I				Kollektiv II				p
	n	Median	%	Spanne	n	Median	%	Spanne	
Männlich	58		60,41		74		56,06		ns
Alter		64		23-83		66		18-93	ns
Kardiovaskuläre Erkrankung	31		32,29		55		41,67		ns
Myokardinfarkt	7		7,29		20		15,15		ns
Hirninfarkt	9		9,37		5		3,79		ns
Systemischer arterieller Hypertonus	43		44,79		55		41,67		ns
BMI > 26	31		32,29		46		52,87		0.0068
Respiratorische Erkrankung	15		15,62		27		20,46		ns
Chirurgischer Eingriff oder Immobilisation	37		38,54		43		32,58		ns
Malignom	62		64,58		27		20,46		<0.0001
Durchgemachte LE oder TVT	34		35,42		35		26,52		ns
Nierenversagen	15		15,62		13		9,85		ns
Klinische Zeichen von TVT	37		38,54		45		34,09		ns
Kollaps	12		12,5		28		21,21		ns
Tachykardie	25		26,04		69		52,27		<0.0001
Hämoptysen	1		1,04		5		3,79		ns
Fieber	14		14,58		12		9,10		ns
Husten	21		21,87		17		12,90		ns
Thoraxschmerz	22		22,92		56		53,85		<0.0001
Dyspnoe	39		40,62		83		79,05		<0.0001
LE favorisierte Diagnose	35		36,45		90		68,18		<0.0001
EKG: Rechts-herzbelastung	15		15,62		27		20,46		ns
RV-Dysfunktion im Echo	15		36,59		33		40,74		ns

III.2 Schweregrad der Lungenembolie, Therapie und Patientenoutcome

III.2.1 Studienkollektiv I

Pulmonalarterieller Obstruktionsgrad und Rechtsherzinsuffizienz

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der CT-Aufnahme hämodynamisch stabil. Alle CT-Aufnahmen waren analysierbar bis auf Segmentarterienniveau und konnten zur Bestimmung des Mastora-Scores und der Länge der kurzen Achsen herangezogen werden.

Der Grad der pulmonalarteriellen Obstruktion mit embolischem Material (durchschnittlicher Mastora-Score = $14,83\% \pm 16,54\%$) reichte von einer milden Obstruktion (Mastora-Score $\leq 20\%$: $n=72$, Durchschnitt = $6,42\% \pm 5,37\%$ über eine mittlere (Mastora-Score $> 20\%$ und $< 50\%$: $n=16$, Durchschnitt = $32,66 \pm 7,44\%$) bis hin zu einer schweren Obstruktion (Mastora-Score $\geq 50\%$: $n=8$, Durchschnitt = $54,76 \pm 5,15\%$).

Die gemessenen Werte für die kurzen Achsen der rechten Ventrikel waren deutlich erhöht (mittlerer $RV_D = 4,59 \pm 0,91$ cm). 27 Patienten hatten eine rechtsventrikuläre kurze Achse, die 5,0 cm oder mehr maß (Durchschnitt = $5,7 \pm 0,71$ cm), während 62 Patienten darunter lagen (Durchschnitt = $4,11 \pm 0,45$ cm). Bei 7 Patienten waren die kurzen Achsen der Ventrikel nicht bestimmt worden. Das Verhältnis zwischen der Länge der kurzen Achsen der beiden Ventrikel (rechts zu links, Durchschnitt $1,04 \pm 0,30$) war erhöht. Bei 41 Patienten betrug dieses Verhältnis 1 oder mehr (Durchschnitt = $1,26 \pm 0,32$), bei 49 Patienten unter 1 (Durchschnitt = $0,86 \pm 0,09$). Beide Parameter waren signifikant für die Vorhersage eines frühen Todeseintritts ($p < 0,05$).

Qualitativ hochwertige echokardiographische Untersuchungen mit Messung der trikuspidalen Druckgradienten (unter Einbezug des zentralen Venendrucks korrigiert) waren an 41 Patienten durchgeführt worden. Von diesen Patienten fielen 15 (36,6%) durch eine akute rechtsventrikuläre Dysfunktion auf (durchschnittlicher rechtsventrikulärer Druck = $35,93 \pm 6,10$ mmHg für Patienten mit RV-Dysfunktion und $22,12 \pm 3,86$ mmHg für Patienten ohne Nachweis einer RV-Dysfunktion). Es bestand einerseits ein enger Zusammenhang zwischen dem trikuspidalen Druckgradienten und der Länge der rechtsventrikulären kurzen Achse sowie dem Verhältnis der Länge

III. Ergebnisse: III.2 Schweregrad, Therapie und Outcome: III.2.1 Kollektiv I

der beiden kurzen Achsen ($r = 0,659$, $r^2 = 0,435$ für RV_D und $r = 0,611$, $r^2 = 0,374$ für RV_D/LV_D ; $p < 0,0001$), andererseits war der Parameter ein signifikanter Prädiktor eines Todeseintritts innerhalb von 30 Tagen ($p = 0,003$).

Tabelle 7			
Pulmonalarterieller Obstruktionsgrad und Rechtsherzinsuffizienz im Kollektiv I			
Faktor	n	%	Standardabweichung
EKG (S1Q3-Typ)	15	15,62	
Mastora-Score (Mittelwert)	14,83		16,54
Mastora-Score >20	24	25	
Mastora-Score >50	8	8,33	
Mittlere RV-ka	4,59		0,91
RV-ka > 5,0cm	27	28,12	
RV-Dysfunktion in der Echokardiographie	15	36,59	

Antikoagulationstherapie und invasive Therapieformen

Von den 96 Patienten wurden 47 mit therapeutischen Dosen heparinisiert. 5 erhielten eine systemische Thrombolyse mit rtPA (Alteplase) wegen massiver Lungenembolie mit rechtsventrikulärer Dysfunktion. Aufgrund von Kontraindikationen oder einer nicht stattgehabten Diagnose in unvermuteten Fällen erhielten 22 Patienten nur prophylaktische Dosen an Heparin, während 26 keine Antikoagulationstherapie erhielten. Kein Patient im Kollektiv I erfuhr eine chirurgische Thrombektomie oder eine Thrombusdefragmentation, es wurde keinem Patienten ein Cavafilter eingesetzt.

Tabelle 8		
Therapieformen im Kollektiv I		
Therapie	n	%
Therapeutische Antikoagulation	47	48,96
Prophylaktische Antikoagulation	22	22,92
Keine Antikoagulation	26	27,08
Systemische Thrombolyse	5	5,21
Chirurgische Thrombektomie	0	0
Thrombusdefragmentation	0	0
Cavafilter	0	0

Patientenoutcome

Schwere Blutungskomplikationen gab es in 8 Fällen (7 davon aus der Gruppe der 49 Patienten mit therapeutischer Dosis oder Lysetherapie, 2 Todesfälle). Es gab insgesamt 8 Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach CT-Diagnose der Lungenembolie. Alle verstorbenen Patienten hatten mindestens drei zur Lungenembolie prädestinierende Komorbiditäten (Tabelle 9):

Verstorbene Patienten im Kollektiv I - Komorbiditäten und Symptome bei Aufnahme		
	Anzahl Pat.	In %
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	5	62,5
Pulmonale Vorerkrankung	3	37,5
Maligne Grunderkrankung	3	37,5
Operation oder Immobilisation	8	100
Kreatininwert >1,3mg/dl	5	62,5
Vorhergehende TVT oder Lungenembolie	3	37,5
Tiefe Beinvenenthrombose (TVT)	6	75
Hämoptysen	0	0
Herzfrequenz >100/min.	5	62,5
Kollaps	5	62,5
Lungenembolie als die klinisch favorisierte Diagnose	4	50
Wells-Score > 4 Punkte	7	87,5

Alle Patienten waren durch kardiovaskuläre Risikofaktoren, 3 durch respiratorische Risikofaktoren belastet. 5 Patienten waren chronisch niereninsuffizient, 3 hatten zum Zeitpunkt der Lungenembolie eine maligne Erkrankung, 2 davon mit zerebralen Metastasen. Alle Patienten waren immobilisiert oder hatten sich bis eine Woche zuvor einem chirurgischen Eingriff unterzogen. 5 Patienten hatten bei schwerer Embolie einen Kollaps erlitten und bei 7 konnte in der Echokardiographie eine rechtsventrikuläre Dysfunktion festgestellt werden. 3 dieser 7 Patienten wurden mit systemischer Thrombolyse behandelt. Todesursache war bei 3 Patienten akutes Herzversagen bei schwerer Lungenembolie, bei weiteren 3 Patienten Arrhythmie aufgrund rezidivierender Lungenembolie, und bei 2 Patienten eine schwere

Blutungskomplikation aufgrund der Antikoagulationstherapie. 7 dieser Patienten hatten Antikoagulantien in therapeutischer Dosis erhalten, 3 systemische Lysetherapie. Bei einem Patienten in palliativer Behandlung aufgrund eines kleinzelligen Lungenkarzinoms Stadium IV, zerebralen Metastasen, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Nierenversagen, Septikämie, bekannter tiefer Beinvenenthrombose und inzidenteller, isolierter, subsegmentaler Lungenembolie, wurde die Therapie abgebrochen. Er verstarb an Herzversagen aufgrund rezidivierender Lungenembolie am 6. Tag nach der CT.

Der Wells-Score, die Länge der rechtsventrikulären kurzen Achse und der Mastora-Score waren signifikant höher bei Patienten, die innerhalb von 30 Tagen verstarben, als bei den überlebenden Patienten (verstorbene Patienten: Wells-Score: Median = 7,25 (2,5 – 10,5), RV_D : Median = 5,37cm (3,99-6,76 cm), Mastora-Score: Median = 24,51% (2,85 – 52,25%); überlebende Patienten: Wells-Score: Median = 4,0 (0 – 11,5), RV_D : Median = 4,36 cm (2,83 – 8,03 cm), Mastora-Score: Median = 6,77% (0,64 – 65,81%), $p < 0,05$).

Nicht tödliche Komplikationen, definiert als sekundäre Endpunkte, traten insgesamt bei 27 Patienten innerhalb von 30 Tagen auf. Zwei Patienten hatten eine Rezidivembolie, 8 Patienten Blutungskomplikationen (5 davon schwer), 7 Patienten erlitten ein Nierenversagen und zwei einen Hirninfarkt.

III.2.2 Studienkollektiv II

Pulmonalarterieller Obstruktionsgrad und Rechtsherzinsuffizienz

Der durchschnittliche Mastora-Score betrug in dieser Patientengruppe $27,81 \pm 20,05\%$, das Kollektiv II war also insgesamt schwerer betroffen als das Kollektiv I. Auch hier reichte das Spektrum von einer milden (Mastora-Score $\leq 20\%$, $n = 55$, Durchschnitt = $8,73 \pm 4,84\%$) über eine mittlere (Mastora-Score > 20 und $< 50\%$, $n = 59$, Durchschnitt = $34,76 \pm 7,00\%$) bis zur schweren Obstruktion (Mastora-Score $\geq 50\%$, $n = 18$, Durchschnitt = $63,77 \pm 11,01$).

Auch beim Vermessen der Herzzinnenräume zeigte sich die insgesamt schwerere Erkrankung der Patienten des Kollektivs II. Der rechte Ventrikel maß in seiner kurzen

III. Ergebnisse: III.2 Schweregrad, Therapie und Outcome: III.2.2 Kollektiv II

Achse durchschnittlich $4,76 \pm 0,8$ cm. Bei 49 Patienten lag dieser Wert bei 5 cm oder mehr (Mittelwert $5,6 \pm 0,5$ cm), bei 83 Patienten unter 5 cm (Mittelwert $4,2 \pm 0,5$ cm). Im Vergleich des rechten Ventrikels zum linken Ventrikel (RV_D / LV_D) war dementsprechend ein ähnlicher Unterschied der beiden Patientenkollektive nachweisbar (Mittelwert für RV_D / LV_D : $1,11 \pm 0,37$). 78 der 132 Patienten (59,09%) hatten ein Verhältnis der Längen der beiden kurzen Achsen, das 1 oder mehr betrug (Mittelwert $1,34 \pm 0,32$). Lediglich für 54 (40,91%) Patienten lag dieser Wert unter 1 (Mittelwert $0,79 \pm 0,13$). Im Kollektiv I hatte dagegen die Mehrheit der Patienten (54,44 %) einen Wert unter 1.

Tabelle 10			
Pulmonalarterieller Obstruktionsgrad und Rechtsherzinsuffizienz im Kollektiv II			
Faktor	n	%	Standardabweichung
EKG (S1Q3-Typ)	26/62	41,94	
Mastora-Score (Mittelwert)	27,81		20,05
Mastora-Score >20	77	58,33	
Mastora-Score >50	18	13,63	
Mittlere RV-ka	4,76		0,8
RV-ka > 5,0cm	49	37,12	
RV-Dysfunktion in der Echokardiographie	33/81	40,74	

Antikoagulationstherapie und invasive Therapieformen

Alle Patienten im Kollektiv II wurden therapeutisch antikoaguliert, entweder mit subkutan appliziertem niedermolekularem Heparin oder intravenös appliziertem unfraktionierten Heparin. Zwei der Patienten hatten eine invasive oder chirurgische Therapie ihrer Lungenembolie, im einen Fall handelte es sich hierbei um eine systemische Thrombolyse, im anderen Fall um eine chirurgische Thrombektomie. Im ersten Fall bekam der Patient im Verlauf zusätzlich in therapeutischer Absicht einen Cavaschirm eingesetzt.

Therapieformen im Kollektiv II		
Therapie	n	%
Therapeutische Antikoagulation	132	100
Prophylaktische Antikoagulation	0	0
Keine Antikoagulation	0	0
Systemische Thrombolyse	13	9,85
Chirurgische Thrombektomie	5	3,79
Thrombusdefragmentation	1	0,76
Cavafilter	1	0,76

Patientenoutcome: Primärer Endpunkt

Von den 132 Patienten des Patientenkollektivs II starben 8 Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Diagnose der Lungenembolie. Diese Patienten waren zwischen 40 und 84 Jahren alt. 5 von ihnen hatten bei Aufnahme einen Kreatininwert von über 1,3 mg/dl. 6 waren vor der Aufnahme kollabiert, zwei von ihnen waren bei Aufnahme reanimiert worden. Nur einer der 8 Patienten hatte eine maligne Grunderkrankung, jedoch alle eine kardiovaskuläre Vorerkrankung (Tabelle 12).

Bei diesen Patienten war das Auftreten von Komplikationen der Lungenembolie bzw. der Antikoagulationstherapie häufiger als beim Gesamtkollektiv (Tabelle 13). 6 der 8 Patienten mussten im Verlauf ihres Aufenthaltes reanimiert, 7 künstlich beatmet werden. 4 erhielten Katecholamine bei Schocksymptomatik. 3 der Patienten hatten im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes ein Lungenembolierезidiv, bei zwei von ihnen trat eine Blutungskomplikation auf.

Der Wells-Score der verstorbenen Patienten lag zwischen 3 und 9 (Mittelwert 5,41 gegenüber einem Gesamtmittelwert für das gesamte Kollektiv von 4,98). Die kurze Achse des rechten Ventrikels maß im Mittel 5,22 cm (4,59 - 5,7 cm), 0,42 cm mehr als der Gesamtmittelwert. Entsprechend war in dieser Patientengruppe auch das Verhältnis der beiden kurzen Herzachsen nach oben verschoben (RVD / LVD für das gesamte Kollektiv 1,11 +/- 0,37, Untergruppe der verstorbenen Patienten 1,31 +/-

III. Ergebnisse: III.2 Schweregrad, Therapie und Outcome: III.2.2 Kollektiv II

0,39). Besonders eklatant zeigt sich ein Unterschied jedoch für den Mastora-Score (Gesamtgruppe 27,81 +/- 20,05, Verstorbene 65,53 +/- 19,81). Der Obstruktionsgrad war also hier im Mittel um mehr als das Doppelte erhöht.

Tabelle 12

Verstorbene Patienten im Kollektiv II – Komorbiditäten und Symptome bei Aufnahme

	Zahl der Patienten	In %
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	8	100
Pulmonale Vorerkrankung	4	50
Maligne Grunderkrankung	1	12,5
Operation oder Immobilisation	6	75
Kreatininwert > 1,3mg/dl	5	62,5
Vorhergehende TVT oder Lungenembolie	0	0
TVT	3	37,5
Hämoptysen	0	0
Herzfrequenz > 100/min.	3	37,5
Kollaps	6	75
Reanimation vor Aufnahme	2	25
Lungenembolie ist die klinisch favorisierte Diagnose	7	87,5
Wells-Score > 4 Punkte	7	87,5

Tabelle 13

Patienten mit primärem Endpunkt im Kollektiv II – Therapie und Komplikationen

	Zahl der Patienten	In %
Therapeutische Antikoagulation	8	100
Prophylaktische Antikoagulation	0	0
Keine Antikoagulation	0	0
Systemische Thrombolyse	1	12,5
Chirurgische Thrombektomie	1	12,5
Thrombusdefragmentation	0	0
Cavafilter	1	12,5
Lungenembolierezidiv	3	37,5
Blutungskomplikationen	2	25
Reanimation	6	75
Künstliche Beatmung	7	87,5
Katecholamingabe bei Schocksymptomatik	4	50

Sekundäre Endpunkte

Aus dem zweiten Kollektiv zeigten 33 Patienten einen sekundären Outcome, das heißt sie entwickelten Komplikationen der Antikoagulationstherapie wie lebensbedrohliche Hämorrhagien, Lungenembolierezidive oder es wurden Therapien aufgrund Komplikationen der Lungenembolie notwendig, wie kardiopulmonale Wiederbelebung, systemische Lysetherapie oder interventionelle bzw. chirurgische Embolektomie.

Von diesen 33 Patienten hatten 8 einen erhöhten Kreatininwert von über 1,3 mg/dl. 13 erlitten vor Aufnahme einen Kollaps. In 5 Fällen war eine Reanimation notwendig. 20 der Patienten hatten eine Herzfrequenz von mehr als 100/min. Bei 6 der Patienten lag eine maligne Grunderkrankung vor, wie eingangs für den Wells-Score definiert. 15 Patienten hatten eine kardiovaskuläre, 7 eine pulmonale Vorerkrankung (Tabelle 14).

Es erfolgte in 9 Fällen eine Reanimation nach Aufnahme. Maschinell beatmet werden mussten insgesamt 17 Patienten. Im Schockzustand mit Katecholaminen behandelt wurden 12, eine systemische Thrombolyse wurde bei 13 der Patienten appliziert. Bei

III. Ergebnisse: III.2 Schweregrad, Therapie und Outcome: III.2.2 Kollektiv II

einem Patienten wurde eine Thrombusdefragmentation durchgeführt, bei 5 eine chirurgische Thrombektomie. Rezidive erlitten 5 Patienten, eine Blutungskomplikation infolge der Antikoagulationstherapie 7. Ein Patient wurde therapeutisch mit einem Cavafilter versorgt (Tabelle 15).

Für die betreffenden Patienten wurden Wells-Scores zwischen 0 und 9 berechnet (5,48 +/- 1,89 gegenüber 4,98 +/- 2,59 für das Gesamtkollektiv). Der rechte Ventrikel maß in seiner kurzen Achse zwischen 2,9 und 7,3 cm für die Untergruppe, im Mittel 5,0 cm +/- 0,95 (gegenüber 4,76 +/- 0,8 für das gesamte Kollektiv). Das Verhältnis der kurzen Achse des rechten gegenüber der kurzen Achse des linken Ventrikels lag zwischen 0,5 und 2,4 für die Untergruppe, im Mittel bei 1,2 +/- 0,44 (gegenüber 1,11 +/- 0,37 für die Gesamtheit der Patienten und 1,31 +/- 0,39 für diejenigen mit primärem Endpunkt). Für den Mastora-Score errechneten sich Werte zwischen 0,65 und 89,9, im Mittel lag der Mastora-Score bei 39,5 +/- 22,51% Obstruktion (gegenüber 27,81 +/- 20,05% für die gesamte Gruppe und 65,53 +/- 19,81% für die Gruppe der Patienten mit primärem Endpunkt).

Tabelle 14		
Patienten mit sekundärem Endpunkt im Kollektiv II – Komorbiditäten und Symptome bei Aufnahme		
	Zahl der Patienten	In %
Kardiovaskuläre Vorerkrankung	15	45,45
Pulmonale Vorerkrankung	7	21,21
Maligne Grunderkrankung	6	18,18
Operation oder Immobilisation	16	48,48
Kreatininwert > 1,3mg/dl	8	24,24
Vorhergehende TVT oder Lungenembolie	8	24,24
TVT	10	30,3
Hämoptysen	1	3,03
Herzfrequenz > 100/min.	20	60,61
Kollaps	13	39,39
Reanimation vor Aufnahme	5	15,15
Lungenembolie ist die klinisch favorisierte Diagnose	26	78,79
Wells-Score > 4 Punkte	28	84,85

Für die 33 Patienten betrug der letztendliche Wert des composite Scores zwischen 0 und 3,4, im Mittel 1,3 +/- 1,44, gegenüber einem Gesamtmittelwert von 0,77 +/- 1,14 für die 132 Patienten aus dem Gesamtkollektiv 2, und einem Mittelwert von 2,31 +/- 1,34 für die 8 innerhalb von 30 Tagen verstorbenen Patienten.

Tabelle 15		
Patienten mit sekundärem Endpunkt im Kollektiv II – Therapie und Komplikationen		
	Zahl der Patienten	In %
Therapeutische Antikoagulation	33	100
Prophylaktische Antikoagulation	0	0
Keine Antikoagulation	0	0
Systemische Thrombolyse	13	39,39
Chirurgische Thrombektomie	5	15,15
Thrombusdefragmentation	1	3,03
Cavafilter	1	3,03
Lungenembolierезidiv	5	15,15
Blutungskomplikationen	7	21,21
Reanimation	9	27,27
Künstliche Beatmung	17	51,52
Katecholamingabe bei Schocksymptomatik	12	36,36

III.2.3 Vergleich der Studienkollektive I und II

Die Anzahl der Patienten mit einem Mastora-Score über 20 ist im Kollektiv II signifikant höher als im Kollektiv I. Die Werte der Mastora-Scores unterscheiden sich im ungepaarten T-Test hochsignifikant voneinander ($p < 0,0001$). Die Zahl der Patienten mit einem Mastora-Score über 50 unterscheidet sich in den beiden Kollektiven jedoch nicht signifikant. In beiden Gruppen traten somit in vergleichbarer Anzahl Fälle von Lungenembolie mit besonders schwerer pulmonalarterieller Obstruktion auf (Tabelle 16).

Die vorhandenen Unterschiede führten in beiden Kollektiven jedoch nicht zu

III. Ergebnisse: III.2 Schweregrad, Therapie und Outcome: III.2.3 Vergleich der Kollektive
feststellbar verschiedenen Outcomes (primärer Endpunkt, Lungenembolierrezidive und Blutungskomplikationen) (Tabelle 17). Dies mag einerseits damit zusammenhängen, dass im Kollektiv I die Belastung durch Vorerkrankungen höher war, insbesondere durch maligne Grunderkrankungen (64,58% versus 20,45% im Kollektiv II), andererseits damit, dass eine besonders schwere pulmonalarterielle Obstruktion (Mastora-Score > 50) in beiden Kollektiven vergleichbar häufig vorlag (Tabelle 16).

Ganz eindeutig unterscheiden sich die Kollektive in der Dosis der gewählten Antikoagulation: Während im Kollektiv I eine nicht unbeträchtliche Anzahl an Patienten keine Antikoagulation oder lediglich eine prophylaktische Dosis erhielt, so wurden im Kollektiv II alle Patienten therapeutisch antikoaguliert. Die betroffenen Patienten im Kollektiv I erhielten entweder aufgrund von Kontraindikationen nicht die therapeutische Dosis, oder aufgrund von einer nicht stattgehabten Diagnose bei fehlendem Lungenembolieverdacht. Das Vorkommen beider Umstände im Kollektiv I ist am ehesten auf das Setting in einem Tumorzentrum zurückzuführen.

In Bezug auf die invasiven therapeutischen Verfahren (systemische Thrombolyse, Thrombektomie, Thrombusdefragmentation und Einbau eines Cavafilters) gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven, wenn auch ein Trend zur häufigeren Anwendung invasiver Verfahren im Kollektiv II erkennbar ist.

Tabelle 16							
Pulmonalarterieller Obstruktionsgrad im Vergleich – Kollektive I und II							
	Kollektiv I			Kollektiv II			
Faktor	n	%	Standard-ab- weichung	n	%	Standard-ab- weichung	p
EKG (S1Q3-Typ)	15	15,62		26/62	41,94		0.0004
Mastora-Score (Mittelwert)	14,83		16,54	27,81		20,05	<0.0001
Mastora-Score >20	24	25		77	58,33		<0.0001
Mastora-Score >50	8	8,33		18	13,63		ns
Mittlere RV-ka	4,59		0,91	4,76		0,8	ns
RV-ka > 5,0cm	27	28,12		49	37,12		ns
RV-Dysfunktion (Echokardiographie)	15/41	36,59		33/81	40,74		ns

Tabelle 17					
Therapie und Outcome der beiden Kollektive im Vergleich					
	Kollektiv I		Kollektiv II		
	n	%	n	%	p
Therapeutische Antikoagulation	47	48,96	132	100	<0.0001
Prophylaktische Antikoagulation	22	22,92	0	0	<0.0001
Keine Antikoagulation	26	27,08	0	0	<0.0001
Systemische Thrombolyse	5	5,21	13	9,85	ns
Chirurgische Thrombektomie	0	0	5	3,79	ns
Thrombusdefragmentation	0	0	1	0,76	ns
Cavafilter	0	0	1	0,76	ns
Todesfälle	8	8,33	8	6,06	ns
Lungenembolierезidiv	2	2,08	5	3,79	ns
Blutungskomplikation	8	8,33	7	5,3	ns

III.3 Der composite Score

III.3.1 Prädiktoren für den 30-Tages-Patientenoutcome

Zunächst wurden die für den 30-Tages-Patientenoutcome signifikanten Prädiktoren im Kollektiv I identifiziert (Tabelle 18). Dabei fallen vor allem die Niereninsuffizienz, der Patientenkollaps und die Dosis der Antikoagulation bzw. die Lyse als Prädiktoren mit einer besonders hohen Odds Ratio auf. Aufgrund dieser Datenlage wurden die folgenden Regressionsanalysen nach der Dosis der Antikoagulationstherapie gewichtet.

In der univariaten Regressionsanalyse (gewichtet nach der Dosis der Antikoagulationstherapie) waren der Wells-Score, der Miniati-Score und der Mastora-Score jeweils signifikante Prädiktoren für Tod innerhalb von 30 Tagen (Tabelle 19).

Allerdings betrug die Odds Ratio für den Miniati-Score 1,0/%, so dass diesem Prädiktor eine Relevanz abzusprechen ist. Die Länge der rechtsventrikulären kurzen Achse (Odds Ratio 8,27), das Verhältnis zwischen den Längen der rechts- und linksventrikulären kurzen Achsen (Odds Ratio 8,15) und der Mastora-Score (Odds Ratio 1,11/%) waren sowohl signifikante Prädiktoren für Tod innerhalb von 30 Tagen als auch für sekundäre Endpunkte ($p < 0,05$). In der Untersuchung dieser Faktoren durch eine schrittweise multivariate retrograde logistische Regressionsanalyse verblieben der Wells-Score, die Länge der rechtsventrikulären kurzen Achse und der Mastora-Score in der Reihe der signifikanten Prädiktoren. Der Miniati-Score und das Verhältnis der kurzen Achsen wurden in diesem Schritt aus dem Modell eliminiert. Andere klinische Prädiktoren des Patientenoutcomes waren chronische Niereninsuffizienz und Kollaps des Patienten (Tabelle 18). Diese wurden in Form fakultativer Kofaktoren in den composite Risikoscore aufgenommen.

III. Ergebnisse: III.3 Der composite Score: III.3.1 Prädiktoren für den 30-Tages-Outcome

Tabelle 18				
Klinisches Datenprofil und Vorhersage frühen Outcomes im Kollektiv I				
Faktor	n	P	Odds Ratio	95% KI
Männliches Geschlecht	58	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
Alter 63-72 Jahre	27	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
Alter über 72 Jahre	23	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
Übergewicht (BMI über 26)	31	ns		
Bereits durchgemachte LE oder TVT	34	0,011*	1,03'	1,01 bis 1,06
Maligne Grunderkrankung	62	0,011*	1,03'	1,01 bis 1,06
Chirurgischer Eingriff	21	ns		
Immobilisation	37	0,011*	1,03'	1,01 bis 1,06
Thrombophilie	2	ns		
Kardiovaskuläre Erkrankung [^]	31	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
Myokardinfarkt	7	ns		
Respiratorische Erkrankung	15	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
Systemischer arterieller Hypertonus	43	ns		
Hirnfarkt	9	ns		
Nierenversagen	15	0,03	6,63	1,39 bis 29,23
Fieber	14	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
Klinische Zeichen von TVT	37	0,011*	1,03'	1,01 bis 1,06
Husten	21	ns		
Thoraxschmerz	22	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
Plötzlich einsetzende Dyspnoe	39	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
Tachykardie	25	0,011*	1,03'	1,01 bis 1,06
Patientenkollaps	12	0,002.	9,31	1,91 bis 43,7
Hämoptysen	1	0,011*	1,03'	1,01 bis 1,06
EKG: Rechtsherzbelastungszeichen	15	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
LE ist die klinisch favorisierte Diagnose	35	0,011*	1,03'	1,01 bis 1,06
Rx Th: Oligemie	7	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
Rx Th: Amputation einer hilären Arterie	6	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
Rx Th: infarkttypische Konsolidierung	3	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
Rx Th: nicht infarkttyp. Konsolidierung	16	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
Rx Th: Ödem	2	0,049°	1,0'	0,98 bis 1,02
TTE: akute rechtsventrikuläre Dysfunktion	15/41	0,003.	1,17 (pro mmHg)	1,05 bis 1,3
Duplex-Sonographie: TVT	17/32	ns		
Therapeut./Systemische Antikoagulation	46	0,04	7,54	1,08 bis 174,9
* = Kofaktor des Wells-Scores ° = Kofaktor des Miniati-Scores				
' = Odds Ratio pro Prozent Zunahme des Miniati- oder Wells-Scores				
[^] = Kardiovaskuläre Erkrankung: NYHA > Klasse II oder Fontaine > Klasse IIa				
NYHA = New York Heart Association, LE = Lungenembolie, TVT = Tiefe Venenthrombose				
Rx Th = Thorax-Röntgenaufnahme, TTE = Transthorakale Echokardiographie, KI = Konfidenzintervall				
Signifikante Todesprädiktoren, die nicht vom Wells- oder Miniati-Score erfasst werden, sind in Grau unterlegt				

Tabelle 19					
Retrograde stufenweise logistische Regression					
Stufe	Parameter	Koeffizient*	P	Odds Ratio	95% KI
erste	Miniati-Score	-1.03	0.041	0.35	0.14 bis 0.89
erste	Wells-Score	0.71	0.015	2.08	1.19 bis 3.65
erste	RV_D /LV_D	3.30	0.454	8.15	0.004 bis 17451.54
erste	RV_D	1.71	309	8.27	0.40 bis 170.50
erste	Mastora-Score	0.10	0.047	1.11/%	1.01 bis 1.23
Ende	Wells-Score	0.58	0.006	1.79	1.18 bis 2.72
Ende	RV_D	2.62	<0.001	13.71	3.21 bis 58.57
Ende	Mastora-Score	0.05	0.029	1.06/%	1.01 bis 1.10
<p>*= Koeffizient für composite Risikoscore RV_D /LV_D = Quotient aus der Länge der kurzen Achse des rechten/linken Ventrikels</p>					
<p>RV_D = Länge der kurzen Achse des rechten Ventrikels</p>					

III.3.2 Identifikation von Patienten mit hohem bzw. niedrigem Mortalitätsrisiko und diagnostische Performance

Auf den ROC Kurven für Wells-Score, RV_D und Mastora-Score wurden cutoff-Werte aufgetragen, die dann der Ableitung von Wertekombinationen für Sensitivität und Spezifität, beziehungsweise für den positiven und negativen Vorhersagewert dienen. Diese Wertekombinationen wurden dann gegen den jeweiligen cutoff-Wert graphisch aufgetragen (Graphik 2). Der composite Score wurde erstellt, indem die Produkte der Scorewerte mit ihren Regressionskoeffizienten summiert wurden. Niereninsuffizienz und Kollaps wurden als Cofaktoren mit aufgenommen (Tabelle 20). Der Zusammenhang zwischen dem composite Score und dem Wells-Score, der RV_D und dem Mastora-Score war signifikant, wobei die stärkste Korrelation zwischen dem composite Score und der RV_D bestand (lineare Korrelation zwischen composite Score und Wells-Score: $r = 0,6$, $r^2 = 0,36$, zwischen composite Score und RV_D: $r = 0,647$, $r^2 = 0,419$, und zwischen composite Score und Mastora-Score: $r = 0,529$, $r^2 = 0,280$; $p < 0,0001$). Wie erwartet zeigte der composite Score in der multiplen linearen

III. Ergebnisse: III.3 Der composite Score: III.3.2 Mortalitätsrisiko und Performance

Regressionsanalyse Kollinearität mit dem Wells-Score, der RV_D und dem Mastora-Score ($p < 0,025$). Der composite Score korrelierte ebenfalls signifikant mit dem echokardiographisch errechneten trikuspidalen Druckgradienten ($r = 0,705$, $r^2 = 0,496$, $p < 0,0001$). Demgemäß war der composite Score ein signifikanter Prädiktor für akutes Cor pulmonale ($p = 0,002$; Odds Ratio (OR) = 8,11, 95% Konfidenzintervall (KI) = 2,14 bis 30,71, Az = 0,872, Sensitivität = 96,2%, Spezifität = 83,3%, Positiver Vorhersagewert (PPV) = 90,9%, Negativer Vorhersagewert (NPV) = 83,3%, ($p = 0,003$; OR = 6,30, 95% KI = 1,90 bis 20,87, Az = 0,871 Sensitivität = 66,7%, Spezifität = 96,2%, PPV = 90,9%, NPV = 83,3%, nach Einschluss von Patientenkollaps)).

Der composite Score diskriminierte überlebende und verstorbene Patienten besser als der Wells-Score, die Länge der rechtsventrikulären kurzen Achse oder der Mastora-Score (Graphik 1). Er zeigte eine beträchtlich bessere Gesamtpformance (=diagnostischer Wert, angegeben in Az = 0,85), eine signifikant höhere Spezifität (0,96) und einen deutlich höheren positiv-prädiktiven Wert (57,2%) als der Wells Score (Az = 0,75, Spezifität = 0,59, positiver Vorhersagewert = 17,5%), die RV_D (Az = 0,79, Spezifität = 0,70, positiver Vorhersagewert = 22,6%) und der Mastora-Score (Az = 0,70, Spezifität = 0,80, positiver Vorhersagewert = 23,8%) (Graphik 3, $p < 0,05$). Der negative Vorhersagewert des neuen Scores lag leicht, jedoch nicht signifikant, unter denen der Vergleichsparameter (negativer Vorhersagewert = 95,1%, negativer Vorhersagewert des Wells-Scores = 98%, des RV_D = 98,3% und des Mastora-Scores = 95,6%, $p > 0,05$). Auch die Sensitivität des composite Scores lag minimal unter der der einzelnen Scorekomponenten. Dieser Unterschied erreichte jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$). Der Einschluss des Faktors Niereninsuffizienz verschlechterte die Gesamtpformance des composite Scores minimal und wurde deshalb aus dem Endscore eliminiert (Tabelle 7). Die Mitverwendung des Faktors Kollaps änderte die Gesamtpformance nicht signifikant, führte aber zu einer etwas erhöhten Spezifität ($p > 0,05$, Graphik 3). Auch der Einschluss von Patienten mit sekundären Endpunkten in die ROC-Analyse änderte an der diagnostischen Performance des Scores nichts Wesentliches (cutoff = 1,89, Az = 0,84, Sensitivität = 0,75, Spezifität = 0,90, positiv prädiktiver Wert = 56,25%, negativer Vorhersagewert = 95,89%; $p > 0,05$). Bei der Einteilung in vier Patientengruppen, die mit hohem (Gruppe IV: Score $> 1,96$), mittlerem (Gruppe III:

III. Ergebnisse: III.3 Der composite Score: III.3.2 Mortalitätsrisiko und Performance

Score 0,33 bis 1,96), geringem (Gruppe II: Score 0,01 bis 0,32) und sehr geringem Risiko (Gruppe I: Score < 0,01), zeigten die Odds Ratios eine exzellente Unterscheidungskapazität zwischen den Patientengruppen an (Odds Ratio = 32,14 (95% Konfidenzintervall = 5,27 – 247,69), 0,44 (95% KI = 0,05 bis 3,82) und 0,08 (95% KI = 0,01 – 0,67) jeweils für die Gruppen IV, III und II). Besonders hervorzuheben ist, dass der negativ-prädiktive Wert für Tod innerhalb von 30 Tagen für die Risikogruppe I 1,0 betrug. Kein Patient in dieser Risikogruppe entwickelte ferner thrombembolische Rezidive oder eine relevante Blutungskomplikation. Nur ein Patient aus der Risikogruppe II hatte ein Lungenembolierezidiv, und dies unter palliativen Umständen und nach abgebrochener medizinischer Therapie. Die Gesamt-Odds-Ratio des composite Scores lag signifikant über der des Wells- und Mastora-Scores und deutlich über der der Länge der rechtsventrikulären kurzen Achse (Odds Ratio = 35,0 (95% KI = 4,39 bis 819,10), 1,98 (95% KI = 1,26 bis 3,10), 14,1 (95% KI = 3,32 bis 59,18) und 1,05/zusätzlichem Prozentpunkt (95% KI = 1,01 bis 1,10) jeweils für den composite Score, den Wells-Score, die RV_D und den Mastora-Score) .

Aufgrund dessen war der composite Score der stärkste und einzige unabhängige Prädiktor für einen frühen Todeseintritt in der wiederholten multivariaten logistischen Regressionsanalyse ($p < 0,0001$).

Klinisch-radiologischer composite Score					
Score-Komponente	Risiko klasse	Details der Stratifizierung	Bereich der Scorekomponente	Wert des composite Scores	Koeffizient
Wells	I	NPV = 1	< 2,5	Gesamtscore = 0	.0,583
	II	Todesrate < 0,1	2,5 bis 4	0,25	.0,583
	III	Todesrate 0,1 bis 0,29	4,5 bis 8,5	0,5	.0,583
	IV	Todesrate 0,3 bis 0,39	9 bis 10	1	.0,583
	V	Todesrate > 0,39	> 10	1,5	.0,583
RV-ka	I	NPV = 1	< 4,0 cm	Gesamtscore = 0	.2,617
	II	Todesrate < 0,1	4 bis 4,9 cm	0	.2,617
	III	Todesrate 0,1 bis 0,29	5 bis 6 cm	0,5	.2,617
	IV	Todesrate > 0,29	> 6 cm	1,5	.2,617
Mastora	I	NPV = 1	< 2,5 %	Gesamtscore = 0	.0,051
	II	Todesrate < 0,1	2,5 bis 20%	0	.0,051
	III	Todesrate 0,1 bis 0,29	21 bis 50%	0,5	.0,051
	IV	Todesrate > 0,29	> 50%	1	.0,051
Kollaps*	-	-	ereignet	0,25	.2,339
Nierenversagen^{n*}	-	-	ereignet	0	.2,539
* = ROC-Analysen mit und ohne Kofaktoren ausgeführt ° = Kofaktor vom composite Score ausgeschlossen NPV = Negativ prädiktiver Wert RV-ka = kurze Achse des rechten Ventrikels					

III.3.3 Validierung des composite Risikoscores

Der composite Score umschließt Wells- und Mastora-Score, RV_D und Patientenkollaps. Für das Patientenkollektiv II ist er ebenso ein signifikanter Prädiktor für primäre und sekundäre Endpunkte ($p \leq 0,0004$), mit einer Gesamt-Odds-Ratio von 3,0 für Todeseintritt und 2,05 für sekundäre Endpunkte.

Die Gesamtperformance des Scores in Bezug auf den Tod der Patienten lag in der Untersuchung des Kollektivs II noch über der des Kollektivs I ($Az = 0,88$ (95% Konfidenzintervall = $0,77 - 0,99$) gegenüber $0,85$). Positiver Vorhersagewert, Sensitivität und Spezifität konnten bestätigt werden (positiver Vorhersagewert = $42,86\%$, Sensitivität = $0,75$, Spezifität = $0,935$) (Graphik 4, Tabelle 13).

Aussagekraft des composite Scores im Vergleich der zwei Kollektive		
	Score Kollektiv I	Score Kollektiv II
Sensitivität primärer Endpunkt	0,52	0,75
Spezifität primärer Endpunkt	0,96	0,94
Positiver Vorhersagewert primärer Endpunkt	57,20%	42,86%
Negativer Vorhersagewert primärer Endpunkt	95,10%	98,31%
Az-Wert primärer Endpunkt	0,85	0,88
Sensitivität sekundäre Endpunkte	0,75	0,52
Spezifität sekundäre Endpunkte	0,9	0,83
Positiver Vorhersagewert sekundäre Endpunkte	56,25%	50,00%
Negativer Vorhersagewert sekundäre Endpunkte	95,89%	83,67%
Az-Wert sekundäre Endpunkte	0,84	0,71

Die sekundären Endpunkte betreffend vermochte der Score ebenfalls zwischen gefährdeten und weniger gefährdeten Patienten zu unterscheiden, die Gesamtperformance lag bei einem Wert von $Az = 0,71$ (95% KI = $0,60 - 0,82$), die Spezifität bei $0,83$ (Graphik 5).

IV. Diskussion

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen einen klaren Vorteil des neu entwickelten composite Scores gegenüber seinen einzelnen klinischen und radiologischen Komponenten. Er führt die Stärken sämtlicher Einzelprädiktoren zusammen und erlaubt somit eine verbesserte Detektion von Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko, einen frühen Tod bzw. eine relevante Komplikation aufgrund einer akuten Lungenembolie zu erleiden. Dies wird durch folgende Eigenschaften ermöglicht: Erstens besteht eine besonders hohe Spezifität im Bereich niedriger Cut-off-Werte (Patientengruppe mit niedrigem Komplikationsrisiko) mit einem negativen Vorhersagewert über 0,98, also für Patienten mit niedrigem Risiko für primäres und sekundäres Outcome. Diese Voraussetzung erlaubt eine relativ sichere Stratifizierung von Patienten mit niedrigem Risiko. Der positiv-prädiktive Wert konnte signifikant gesteigert werden (0,55 für die Hochrisikogruppe, im Vergleich zu den einzelnen Komponenten Steigerung um ca. 100 – 200%), und dies bei exzellenten negativen Vorhersagewerten über 0,95. In Kombination mit der sehr hohen Spezifität von über 0,96 ermöglichte dies eine relativ sichere Zuordnung zur Hochrisikogruppe (hohes Risiko für primäre und sekundäre Endpunkte, Odds Ratio = 32,14), effektiver als durch jede der Einzelkomponenten des Scores.

Ein weiterer Vorteil des composite Scores liegt darin, dass ein sehr breites Spektrum von Lungenembolieschweregraden erfasst und beurteilt werden kann, und der Score sowohl bei schwer komorbiditätsbelasteten Patienten, als auch bei Patienten ohne jegliche Vorerkrankungen anwendbar ist. Dies zeigt sich daran, dass unsere Ergebnisse zu Gesamtperformance (AUC), positiven und negativen Vorhersagewerten in den zwei untersuchten Kollektiven vergleichbar gut sind, obwohl sich das Kollektiv I aus Patienten eines Tumorzentrums, das Kollektiv II jedoch aus Patienten der Akutversorgung mit tendenziell schwereren Formen der Lungenembolie zusammensetzte.

Unsere Daten bauen auf einschlägigen Literaturdaten auf (siehe Tabellen 22, 23 und 24): Der Vergleich mit den Daten anderer wissenschaftlicher Gruppen zeigt, dass CT-Scoring-Systeme unter Studienbedingungen einen relativ sicheren Ausschluss von

IV. Diskussion

Sekundärkomplikationen ermöglichen können. Hier stehen einerseits Arbeiten mit Erfassung der rechtsventrikulären Dimensionen und andererseits Studien mit Erfassung der pulmonalarteriellen Obstruktion im Vordergrund (Tabelle 22). So wiesen in einer retrospektiven Studie an 120 Patienten von Van der Meer et al. sämtliche Patienten mit einem Verhältnis von rechts- zu linksventrikulärer kurzer Achse unter 1,0 einen unkomplizierten klinischen Verlauf auf. Andererseits war der positive Vorhersagewert für Todeseintritt infolge der Lungenembolie mit 10,1% relativ niedrig und schien als Prädiktor weniger tauglich als ein arterieller Obstruktionsindex von 40% oder mehr (Van der Meer et al. 2005). Dieser wies immerhin einen positiven Vorhersagewert von 16,2% auf. Bei Kombination der beiden Faktoren (Verhältnis der kurzen Achsen ≥ 1 und gleichzeitig Obstruktionsindex $\geq 40\%$) ließ er sich auf 18,8% steigern. Sekundärer Outcome wurde in dieser Studie nicht untersucht, und das ausgewertete Bildmaterial stammte von einem Einzeilen-CT-Scanner, was eine verminderte Aussagekraft bei der Einschätzung des Obstruktionsgrades auf Segment- und Subsegmentebene bedingt.

Zu einem ähnlichen Ergebnis wie Van der Meer kamen Schoepf et al., die für das Verhältnis der kurzen Achsen von über 0,9 in einer Studie mit rekonstruiertem Vierkammerblick von 431 Patienten eine Hazard Ratio für frühen Tod von 3,36 errechneten (Schoepf et al. 2004), ein Wert, der jedoch hinter der Aussagekraft unseres klinisch-radiologischen composite Scores zurückbleibt. Quiroz et al. untersuchten 2004 eine kleinere Patientengruppe (n=63) auf die Bedeutung des Verhältnisses von rechts- zu linksventrikulärer kurzer Achse für den 30-Tage-Outcome hin (Mortalität und schwerwiegende Komplikationen wurden nicht separat betrachtet, Quiroz et al. 2004). Die Forschergruppe verwendete statt der axialen Schichten den reformatierten Vierkammerblick, um die Ventrikelmessungen durchzuführen. Auch auf diese Weise ergab sich jedoch lediglich eine Sensitivität von 83,3% und eine Spezifität von 48,7% für einen $RVD/LVD > 0,9$. Ein positiver oder negativer Vorhersagewert wurde nicht angegeben. Die Gesamtperformance betrug 0,753. Schoepf et al. führten eine weitere Studie an einer größeren Patientengruppe durch (n=431), wobei hier der Endpunkt die 30-Tages-Mortalität, nicht die 30-Tage-Komplikationsrate war.

IV. Diskussion

Tabelle 22				
Studien zur Einschätzung der Mortalität und/oder Morbidität von Lungenemboliepatienten aufgrund von radiologischen Kriterien				
Studie	Design	Ergebnisse	Vorteile	Nachteile
Miniati et al. 2006	Pulmonalarterielle Obstruktion $\geq 50\%$ in der Perfusionsszintigraphie als Prädiktor für Mortalität	OR 8,45 für 24-Stunden-Mortalität, OR 4,04 für 7-Tages-Mortalität, OR 2,08 für 30-Tages-Mortalität	n=320, multiple Endpunkte bezogen auf die Überlebensdauer	Keine Angabe von NPV, PPV, Sensitivität, Spezifität und Az-Wert
Kucher et al. 2005	Hypokinese des rechten Ventrikels in der Echokardiographie ≤ 24 h nach Diagnosestellung bei Patienten mit einem systolischen arteriellen Druck von ≥ 90 mmHg als Prädiktor für 30-Tages-Mortalität	NPV 90,6%, PPV 16,1%, Sensitivität 52,4%, Spezifität 62,7%, Hazard Ratio 1,94 (korrigiert um signifikante univariate Prädiktoren)	n=1035, internationale Multicenter-Studie (ICOPER)	Keine Angabe eines Az-Werts, Auswahl der Patienten beeinflusst über das Vorhandensein echokardiographischer Daten (wahrscheinlich Assoziation mit schwereren Formen von Lungenembolie), PPV niedrig
Frémont et al. 2008	Echokardiographischer RV_D/LV_D Quotient $\geq 0,9$ als Prädiktor von Tod während Hospitalisierung	Sensitivität 72%, Spezifität 58%, OR 2,66 in der multivariaten Analyse, Mortalitätsrate niedrigste und höchste Risikogruppe ($< 0,6$ bzw. $\geq 0,9$): 1,1% bzw. 6,6%	n=950	PPV, NPV und Az nicht angegeben, retrospektive Studie, niedrige Mortalität in der Studienpopulation (3,3%)
Araoz et al. 2003	CT-Zeichen (Wölbung des Ventrikelseptums, RV_D/LV_D , Qanadli Score, Pulmonalarterieller/Aortaler Durchmesser, Oligemie) als Prädiktoren für Tod während Hospitalisierung	Keines der CT-Zeichen war ein signifikanter Prädiktor für Mortalität, Wölbung des Ventrikelseptums und RV_D/LV_D waren assoziiert mit intensivmedizinischer Betreuung	Doppelcenter-Studie	Kein Az-Wert, kein PPV, NPV, keine Sensitivität oder Spezifität angegeben
Araoz et al. 2007	Vorwölbung des Ventrikelseptums in den linken Ventrikel als Prädiktor für 30-Tages-Mortalität oder Tod während Hospitalisierung	NPV 96%, PPV 7-9%, Sensitivität 16-21%, Spezifität 87-92%, OR 1,59-2,18 in der multivariaten Analyse	n=1193, 3 verschiedene Untersucher, keine zusätzlichen Kosten	Az-Wert nicht angegeben, für einen der Untersucher war die Assoziation der Vorwölbung mit frühem Todeseintritt nicht signifikant
Quiroz et al. 2004	$RV_D/LV_D > 0,9$ im CT-4-Kammerblick als Prädiktor für 30-Tages-Outcome (Mortalität und sekundärer Outcome)	Az-Wert 0,753, Sensitivität 83,3%, Spezifität 48,7%, OR 4,02	Der 4-Kammerblick ermöglicht eine bessere Voraussage als axiale Schnitt	PPV und NPV nicht angegeben, keine separate Statistik zu 30-Tages-Mortalität, n=63
Schoepf et al. 2004	$RV_D/LV_D > 0,9$ im CT-4-Kammerblick als Prädiktor für 30-Tages-Mortalität	Mortalität 15,6% bei $RV_D/LV_D > 0,9$, für die übrigen Patienten 7,7%, Hazard Ratio 3,36, Sensitivität 78,2%, Spezifität 38,0%, NPV 92,3%, PPV 15,6%	n=431, keine Mehrkosten bei Diagnosestellung durch CT	Niedrigere Sensitivität als die meisten klinischen Scores, PPV niedrig, Spezifität niedrig
Wu et al. 2004	Qanadli-Obstruktionsindex $\geq 60\%$ als Prädiktor für Mortalität	Mortalität 1,9% für Obstruktion $< 60\%$, 83% für Obstruktion $\geq 60\%$, OR 2,3 je 10% Obstruktionszunahme, Sensitivität 83%, Spezifität 98%	Hohe Spezifität, hohe Mortalitätsrate in der Gruppe mit hohem Obstruktionsindex	n=59, keine Angabe von Az-Wert, PPV, NPV, Follow-up der überlebenden Patienten betrug 0-77 Tage und war nicht standardisiert
Van der Meer et al. 2005	RV_D/LV_D und Qanadli-Obstruktionsindex als Prädiktoren für 90-Tages-Mortalität	Mortalitätsrate bei $RV_D/LV_D \leq 1,0$: 0%, bei $RV_D/LV_D > 1,5$: 17%, für $RV_D/LV_D \geq 1,0$: PPV 10,1%, NPP 100%, Obstruktion $\geq 40\%$: PPV 16,2%, NPV 98,8%, Mortalitätsrate 16,2% vs. 1,2% bei Obstruktion $< 40\%$, PPV 18,8% bei Kombination beider Prädiktoren	Gute NPV	Einzeiler-CT, schwache PPV, keine Angabe von Az-Wert, Sensitivität oder Spezifität
Engelke et al. 2006 a	Mastora-Score $\geq 21\%$ als Prädiktor für Cor pulmonale und 30-Tages-Mortalität	Cor pulmonale: PPV 100%, NPV 87% 30-Tages-Mortalität: PPV 24%, NPV 96%, OR 6,77	Sehr guter PPV und NPV für Cor pulmonale, NPV für 30-Tages-Mortalität	n=89 für 30-Tages-Mortalität und n=41 für Cor pulmonale, keine Angabe von Sensitivität, Spezifität und Az-Wert, schwacher PPV für 30-Tages-Mortalität
Engelke et al. 2006b	Kurze Achse des rechten Ventrikels (axiale Schichten im CT) als Prädiktor für Cor pulmonale ($\geq 4,49$ cm) und 30-Tages-Mortalität ($\geq 4,75$ cm)	Cor pulmonale: PPV 68%, NPV 100%, OR 9,16 30-Tages-Mortalität: PPV 23%, NPV 98%, OR 2,82	Sehr guter PPV und NPV für Cor pulmonale, NPV für 30-Tages-Mortalität	Keine Angabe für Sensitivität, Spezifität und Az-Wert, schwacher PPV für 30-Tages-Mortalität

IV. Diskussion

Die Sensitivität und Spezifität war jedoch schlechter als bei Quiroz et al. (78,2% bzw. 38,0%), der negative Vorhersagewert betrug 92,3% und der positive lediglich 15,6% (Schoepf et al. 2004).

2006 berichtete unsere Gruppe einen positiven Vorhersagewert eines vergrößerten rechten Ventrikels von 68% für akute rechtsventrikuläre Dysfunktion, während dieser Wert für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität lediglich knapp 25% betrug (Engelke et al. 2006 b). Eine Gesamtperformance, die Sensitivität oder die Spezifität wurden nicht angegeben.

Insofern scheint die Messung der Herzinnenräume allein nicht befriedigend als Prädiktor eines kurzfristigen Patientenoutcomes herangezogen werden zu können, wenn sie auch ähnlich valide wie die Echokardiographie die rechtsventrikuläre Dysfunktion erfassen kann. Inwiefern die rechtsventrikuläre Dimension tatsächlich einen starken unabhängigen Prädiktor für Mortalität und/oder sonstige Komplikationen bei akuter Lungenembolie darstellt, bleibt fraglich, zumal Araoz et al. 2003 in ihrer Studie zu den verschiedensten CT-Parametern bei Lungenemboliepatienten keinen einzigen unabhängigen Prädiktor für Mortalität während der Hospitalisierungsphase unter den untersuchten CT-Zeichen fanden (Wölbung des Ventrikelseptums, RV_D/LV_D , Qanadli-Score, Pulmonalarterieller/Aortaler Durchmesser, Oligämie). Lediglich für den Outcome einer intensivmedizinischen Versorgung, die Notwendigkeit einer Intubation und den Gebrauch inotroper Substanzen gab es unabhängige Prädiktoren unter den genannten CT-Parametern (Wölbung des Ventrikelseptums, RV_D/LV_D , Oligämie).

Arbeiten mit dem Ansatz einer isolierten Betrachtung der emboli-bedingten pulmonalarteriellen Obstruktion haben gleichfalls Limitationen: Andere Forschergruppen fanden in Konkordanz mit unseren eigenen Ergebnissen eine gute Übereinstimmung mit der rechtsventrikulären Dysfunktion. So bestand in einer Subgruppe (41 von n=89 Patienten) unseres Kollektives für die Vorhersage eines Cor pulmonale durch einen Mastora-Score von $\geq 21\%$ ein positiv-prädiktiver Wert von 100%, auch der negativ-prädiktive Wert war mit 87% recht hoch. In Bezug auf die 30-Tages-Mortalität betrug der negativ-prädiktive Wert 96%, der positiv-prädiktive Wert

IV. Diskussion

jedoch nur 24% (Engelke et al. 2006 a).

Wu et al. verwendeten 2004 den Qanadli-Obstruktionsindex zur Untersuchung an 59 Patienten auf einen Index $\geq 60\%$. In der kleinen Gruppe mit dieser sehr hohen Emboluslast starben 5 von 6 Patienten innerhalb von 20 Tagen (83%). In der Gruppe mit einer Emboluslast von unter 60% starb nur ein Patient (Wu et al. 2004). Eine Limitation der Studie besteht allerdings darin, dass der Follow-up der überlebenden Patienten nicht standardisiert war und zwischen 0 und 77 Tagen betrug. So lässt sich eine Aussage zur Mortalität in der Niedrigrisikogruppe nicht mit Sicherheit treffen. Ferner tendiert der Qanadli-Score durch eine Extrapolierung des zentralen Obstruktionsgrades in die pulmonalarterielle Peripherie zu einer Überschätzung des tatsächlichen bzw. hämodynamisch wirksamen Obstruktionsgrades.

Insgesamt sind deshalb Komplikationen oder Todesfälle anhand der pulmonalarteriellen Obstruktion allein nicht befriedigend vorhersagbar (Positiver Vorhersagewert 16,2% - 24% (Van der Meer et al. 2005, Engelke et al. 2006 a).

Anhand dieser Daten erschien die CT bislang vor allem zur Stratifizierung von Niedrigrisikopatienten (Van der Meer et al. 2005, Engelke et al. 2006 a und b, Schoepf et al. 2004, Quiroz et al. 2004, Wu et al. 2004), nicht jedoch von Hochrisikopatienten mit submassiver Lungenembolie, der therapierlevantesten Gruppe, geeignet. Dieser Umstand spiegelte sich auch in einer relativ geringen klinischen Akzeptanz der CT-Schweregraddiagnostik wieder.

Neben den Möglichkeiten der Risikostratifizierung durch radiologische Einschätzungskriterien gibt es zu diesem Zweck auch klinische und laborchemische Modelle (Tabellen 23 und 24). Als klinische Modelle sind zu nennen das Risikoassessment aufgrund von EKG-Veränderungen, die Scores nach Wells und Miniati (die ursprünglich jedoch zur Einschätzung der Prätestwahrscheinlichkeit entwickelt wurden), sowie der *pulmonary embolism severity index* (PESI) (Tabelle 23). Laborchemisch fanden Biomarker wie Troponin T oder I, *brain natriuretic peptide* (BNP) und *heart-type fatty acid-binding protein* (H-FABP) Anwendung (Tabelle 24). Auch diese klinischen und laborchemischen Modelle weisen jedoch gewisse intrinsische Nachteile auf, wie im Folgenden dargelegt wird.

IV. Diskussion

EKG-Veränderungen als Prädiktor für eine erhöhte 30-Tages-Mortalität beschrieben Geibel et al. 2005, wobei folgende Veränderungen Rechtsherzbelastungszeichen waren, die sich in der Gruppe der überlebenden und nicht überlebenden Patienten signifikant unterschieden: Atriale Arrhythmie, kompletter Rechtsschenkelblock, periphere Niedervoltage, Q-Wellen in den Ableitungen III und aVF, ST-Hebung und ST-Senkung in den Ableitungen I, II, V4-V6. 29% der noch im Krankenhaus verstorbenen Lungenemboliepatienten zeigten eine oder mehrere dieser Veränderungen, während dies nur 11% der überlebenden Patienten taten (Geibel et al. 2005). Der negative Vorhersagewert betrug 84%, der positive Vorhersagewert jedoch nur 29%. Allerdings war keines der genannten Einzelzeichen in der multivariaten Analyse individuell mit einer höheren Mortalität assoziiert, nachdem eine Anpassung der Ergebnisse um klinische Symptome bei Aufnahme und vorbestehende kardiale oder pulmonale Erkrankungen erfolgt war. Somit ist davon auszugehen, dass das EKG nicht als Surrogatparameter für die Vorhersage der Patientenprognose der akuten Lungenembolie ausreicht.

Der Wells-Score und der Miniati-Score wurden ursprünglich zur Einschätzung der klinischen Prätestwahrscheinlichkeit einer Lungenembolie entwickelt (Wells et al. 2001, Miniati et al. 2003). Dennoch reflektieren diese klinischen Daten in einem gewissen Umfang den Schweregrad einer Lungenembolie (Miniati et al. 1999, Miniati et al. 2005, Stein et al. 2006 a). Folglich können klinische Evaluationscores nicht nur zum Prätest von Patienten, sondern möglicherweise auch zur Risikoevaluation herangezogen werden, indem sie die diagnostische und prognostische Relevanz von CT-Daten untermauern. Dies wurde bereits durch die PIOPED-II-Studie (Stein et al. 2006 a, Stein et al. 2006 b) und die Gruppe um Aujesky (Aujesky et al. 2007) demonstriert.

IV. Diskussion

Tabelle 23				
Studien zur Einschätzung der Mortalität und/oder Morbidität von Lungenemboliepatienten aufgrund von klinischen Kriterien				
Studie	Design (Mortalitätsvorhersage aufgrund von ...)	Ergebnisse	Vorteile	Nachteile
Geibel et al. 2005	EKG-Veränderungen als Prädiktor für 30-Tages-Mortalität	PPV 29%, NPV 84% für die Präsenz einer der beschriebenen EKG-Veränderungen, diese ist ein unabhängiger, signifikanter Prädiktor für 30-Tages-Mortalität	n=508, prospektive Multicenter-Studie, sehr unaufwendige, kostensparende Methode	Spezifität, Sensitivität und Az-Wert werden nicht angegeben, die einzelnen EKG-Veränderungen sind keine unabhängigen Prädiktoren nach Korrelation mit klinischen Symptomen und Vorerkrankungen
Aujesky et al. 2005	PESI als Prädiktor für 30-Tages-Mortalität, Aufspaltung in Niedrigrisikogruppe (Gruppe I und II) und Hochrisikogruppe (Gruppen III-V)	Az-Wert 0,78, 0,77 und 0,79 für drei verschiedene Kollektive, Mortalitätsrate niedrigste und höchste Risikogruppe: 0,0 -1,6% bzw. 10,0 - 24,5% je nach Kollektiv	n=221-10.354 je nach Kollektiv, Multicenter-Studie	Spezifität, Sensitivität, PPV und NPV nicht angegeben, retrospektive Studie, Auswahl der Patienten aufgrund Diagnoseschlüssel, teils sehr unterschiedliche Mortalitätsraten in derselben Risikogruppe in den drei Kollektiven
Aujesky et al. 2006	PESI als Prädiktor für 90-Tages-Mortalität, Aufspaltung in Niedrigrisikogruppe (Gruppe I und II) und Hochrisikogruppe (Gruppen III-V)	Az-Wert 0,87, NPV 99%, PPV 11%, Sensitivität 96%, Spezifität 47%, negative Likelihood Ratio 0,09, positive Likelihood Ratio 1,8, Mortalitätsrate niedrigste und höchste Risikogruppe: 0,0% und 24,4%	n=367, Multicenter-Studie, hoher Az-Wert	Niedriger PPV und niedrige Spezifität, Behandlung (z.B. Antikoagulation) der Patienten wurde nicht berücksichtigt oder dokumentiert
Jiménez et al. 2007	PESI und Geneva Risiko Score > 2 (Wicki et al. 2000) als Prädiktoren für 30-Tages-Mortalität und sek. Outcome (nicht tödliche Rezidive bzw. Blutungskomplikationen)	PESI Gruppen III-V: NPV 99,1%, PPV 10,7%, Sensitivität 95,3%, Spezifität 38,5%, Az-Wert 0,76 für 30-Tages-Mortalität und NPV 97,2%, PPV 6,8%, Sensitivität 81,2% und Spezifität 37,0% für sek. Outcome Geneva Risiko Score: NPV 94,4%, PPV 15,5%, Sensitivität 34,9%, Spezifität 85,2%, Az-Wert 0,61 für 30-Tages-Mortalität und NPV 95,8%, PPV 11,3%, Sensitivität 34,4% für sek. Outcome	n=599, gute Ergebnisse des PESI zur Einschätzung von Niedrigrisikopatienten (NPV hoch)	Niedrigrisikopatienten nach Geneva Risiko Score haben immer noch eine Mortalitätsrate von 5,6%, auch die Selektion der Hochrisikogruppe (V) nach PESI steigert den PPV nur auf 19,7% und die Spezifität nur auf 88,3% (30-Tages-Mortalität) bzw. 6,2% und 86,6% (sek. Outcome)
Donzé et al. 2008	PESI als Prädiktor für 90-Tages-Mortalität, Aufspaltung in Niedrigrisikogruppe (Gruppe I und II) und Hochrisikogruppe (Gruppen III-V)	NPV 99%, PPV 11%, Sensitivität 91%, Az-Wert 0,78, Mortalitätsrate niedrigste und höchste Risikogruppe: 0,0% bzw. 17,9%	Prospektiv	Spezifität nicht angegeben, PPV niedrig, Studie nicht von vornherein zur Validierung des PESI designt, Ausschluss von Patienten mit Nierenversagen oder infauster Prognose aus dem Kollektiv
Choi et al. 2009	PESI als Prädiktor für 30-Tages-Mortalität in einer koreanischen Kohorte	Mortalitätsrate niedrigste und höchste Risikogruppe: 0,0% bzw. 50%		Mortalitätsrate 0% in Risikogruppe IV, Keine Angabe von NPV, PPV, Sensitivität, Spezifität und Az-Wert
Chan et al. 2010	PESI (Risikogruppen III-V) als Prädiktor für 30- und 90-Tages-Mortalität	NPV 99%, OR 11,1, Az-Wert 0,84 (0,86 ohne Bildung von 2 Risikoklassen) für die 30-Tages-Mortalität, NPV 99%, OR 14,9, Az-Wert 0,81 (0,84 ohne Bildung von 2 Risikoklassen), Interreadervariabilität: kappa 0,69	Hohe NPV und gute Az-Werte	Keine Angabe von PPV, Sensitivität und Spezifität, der Interreaderteil zeigte Schwierigkeiten bei der Anwendung des PESI aufgrund fehlender Definitionen für die einzelnen Scorekomponenten
Nordenholz et al. 2011	PESI (Risikogruppe III-V) und Pulsoxymetrie (Sauerstoffsättigung \leq 92,5%) als Prädiktoren für Tod oder sek. Outcome während Hospitalisierung	PESI: NPV 98%, Sensitivität 83%, Spezifität 57% Pulsoxymetrie bei Raumluft: NPV 99%, Sensitivität 83%, Spezifität 68%	Pulsoxymetrie bei Raumluft zeigte ähnliche Ergebnisse wie der PESI bei geringem Aufwand	Keine Angabe von Az-Wert oder PPV, kein Follow-up nach Hospitalisierung, deutlicher Unterschied sichtbar in der Verwendung von Pulsoxymetrie mit oder ohne zusätzlicher Sauerstoffgabe
Sam et al. 2011	Vereinfachter PESI ("sPESI") (Jiménez et al. 2010) \geq 1 und Schock Index (SI \geq 1) als Prädiktoren von 30-Tages-Mortalität und nicht tödlichen Rezidiven bzw. Blutungskomplikationen (sekundärer Outcome)	sPESI: NPV 98,4%, PPV 13,5%, Sensitivität 95%, Spezifität 33,4%, Az-Wert 0,71 für 30-Tages-Mortalität, NPV 97,8%, PPV 4,1%, Sensitivität 80,9%, Spezifität 31% für sek. Outcome SI: NPV 91,7%, PPV 18,7%, Sensitivität 28,6%, Spezifität 86,4%, Az-Wert 0,63 für 30-Tages-Mortalität, NPV 96,7%, PPV 4,4%, Sensitivität 19%, Spezifität 85% für sek. Outcome	Relativ gute Spezifität des Schock Index für 30-Tages-Mortalität und sek. Outcome, n= 1206, sehr einfaches Modell	Niedriger PPV des sPESI, aber auch des Schock Index, die Daten der meisten Patienten der Kohorte wurden auch schon zur Entwicklung des sPESI verwendet
Singanayagam et al. 2011	PESI und Troponin I \geq 0,2 μ g/l als Prädiktoren für 30-Tages-Mortalität in normotensiven Lungenemboliepatienten	NPV 99,5%, PPV 10,2%, Sensitivität 95,2%, Spezifität 54,6% für PESI Risikoklasse III-V, NPV 97,4%, PPV 18,2%, Sensitivität 57,1%, Spezifität 86,2% für erhöhtes Troponin I. Az-Wert PESI 0,80, Troponin I 0,72, beide kombiniert 0,85	n=411, guter Az-Wert für die Kombination aus PESI und Troponin	PPV niedrig, wenn auch besser für Troponin I als für den PESI, insgesamt niedrige Mortalität der Kohorte (5,1%) aufgrund des Ausschlusses von nicht normotensiven Patienten

Tabelle 24

Studien zur Einschätzung der Mortalität und/oder Morbidität von Lungenemboliepatienten aufgrund von Laborparametern

Studie	Design (Mortalitätsvorhersage aufgrund von ...)	Ergebnisse	Vorteile	Nachteile
Singana-yagam et al. 2011	PESI und Troponin I $\geq 0,2$ $\mu\text{g/l}$ als Prädiktoren für 30-Tages-Mortalität in normotensiven Lungenemboliepatienten	NPV 99,5%, PPV 10,2%, Sensitivität 95,2%, Spezifität 54,6% für PESI Risikoklasse III-V, NPV 97,4%, PPV 18,2%, Sensitivität 57,1%, Spezifität 86,2% für erhöhtes Troponin I. Az-Wert PESI 0,80, Troponin I 0,72, beide kombiniert 0,85	n=411, guter Az-Wert für die Kombination aus PESI und Troponin	PPV niedrig, wenn auch besser für Troponin I als für den PESI, insgesamt niedrige Mortalität der Kohorte (5,1%) aufgrund des Ausschlusses von nicht normotensiven Patienten
Konstantinides et al. 2003	Troponin T und I als Prädiktoren für Tod oder Komplikationen während der Hospitalisierung	Mortalität Troponin T $< 0,04$ ng/ml und I $< 0,07$ ng/ml: 0%, Troponin T $> 0,1$ ng/ml OR 6,5, Troponin I $> 1,5$ ng/ml OR 16,91. Komplizierter Verlauf: für Troponin T NPV 93%, PPV 41%, für Troponin I NPV 92%, PPV 37%	Im Vergleich zu anderen Methoden relativ gute PPV für komplizierten Verlauf	Keine Angabe von PPV und NPV für Mortalität, keine Az-Werte, keine Sensitivität oder Spezifität angegeben
Giannitsis et al. 2000	Troponin T $\geq 0,1$ ng/ml als Prädiktor für Tod während Hospitalisierung	Mortalität 44% bei Troponin T-pos. Patienten vs. 3% bei Troponin T-neg. Patienten, OR 29,6		n=56, keine Angabe von PPV, NPV, Sensitivität, Spezifität oder Az-Wert
Janata et al. 2003	Troponin T $\geq 0,09$ ng/ml als Prädiktor für Tod während der Hospitalisierung	Az-Wert 0,92, NPV 99%, PPV 34%, Sensitivität 80%, Spezifität 92%	Gute Gesamtperformance, relativ hohe Spezifität	Mäßiger PPV
Pruszczyk et al. 2003	Troponin T $> 0,01$ ng/ml als Prädiktor für Tod während Hospitalisierung für normotensive Patienten mit Lungenembolie	Mortalitätsrate 25% für Troponin T-pos. Patienten, 0% für Troponin-T-neg. Patienten, OR 6,5.	Mortalitätsrate 0% für die Gruppe mit nicht nachweisbarem Troponin T	n=64, keine Angabe von PPV, NPV, Sensitivität, Spezifität und Az-Wert
Binder et al. 2005	NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml (und Echokardiographie) als Prädiktor für Tod oder Komplikationen während der Hospitalisierung	Mortalität: 10% bei NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml, 0% bei NT-proBNP < 1000 pg/ml, NPV 100%, PPV 10%, Mortalität noch höher bei erhöhtem NT-proBNP und echokardiographischem Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion: 16,7%	Doppelcenter-Studie, höchster möglicher NPV	Sehr niedriger PPV für Mortalität, NT-proBNP ist kein unabhängiger Prädiktor für Tod in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse
Puls et al. 2007	H-FABP als Prädiktor für 30-Tage-Komplikation (Tod, Katecholaminbedarf, Intubation, Wiederbelebung) und 30-Tages-Mortalität	34,5% 30-Tages-Mortalität bei H-FABP > 6 ng/ml, für 30-Tage-Komplikation: NPV 100%, PPV 41%, Sensitivität 100%, Spezifität 82%, Az-Wert 0,987	Relativ hoher PPV, hohe Spezifität bei 100% Sensitivität, hoher Az-Wert	NPV, PPV, Sensitivität, Spezifität, Az-Wert nicht für 30-Tages-Mortalität angegeben

IV. Diskussion

Aujesky und seine Mitarbeiter validierten ein klinisches Modell zur Prognose des kurzfristigen Outcomes bei Lungenembolie ohne Verwendung radiologischer oder echokardiographischer Daten an einer Gruppe von 899 Patienten mit akuter Lungenembolie, den *pulmonary embolism severity index* (PESI, Aujesky et al. 2005). Dieser Index vergibt Punkte für das Vorliegen der folgenden klinischen Symptome bzw. Vorerkrankungen: Alter, männliches Geschlecht, Krebserkrankung, Herzversagen, chronische Lungenerkrankung, einen Puls von mindestens 110/min., einen systolischen arteriellen Druck von unter 100 mmHg, eine Atemfrequenz von mindestens 30/min., eine Körpertemperatur von unter 36°C, einen veränderten Geisteszustand (Verwirrtheit, Lethargie, Stupor oder Koma) und eine arterielle Sauerstoffsättigung von unter 90%, wobei sowohl eine niedrige Sättigung ohne, wie auch mit Sauerstoffsupplementation als eine solche gilt. In der Niedrigrisikogruppe betrug die Gesamtmortalität 1,2%, die lungenembolieassoziierte Mortalität sogar nur 0,7%. Dieser Index lieferte einen sehr hohen negativen Vorhersagewert (99%), aber nur einen geringen positiv-prädiktiven Wert von 11% für einen ungünstigen Krankheitsverlauf (Tod, Rezidiv, schwere Blutung).

Der PESI wurde von einigen Forschungsgruppen aufgenommen und in den verschiedensten Kollektiven validiert, mit relativ konstanten Ergebnissen. So ergaben sich eine Gesamtperformance (AUC) von zwischen 0,76 und 0,87, negative Vorhersagewerte zwischen 98% und 99,5%, jedoch positive Vorhersagewerte von lediglich 6,8% bis 11% (Aujesky et al. 2005 und 2006, Jiménez et al. 2007, Donzé et al. 2008, Choi et al. 2009, Chan et al. 2010, Nordenholz et al. 2011, Singanayagam et al. 2011). Einschränkend muss hier jedoch angeführt werden, dass die zitierten Studien zum Teil unterschiedliche Endpunkte hatten, von einer 30-Tages-Mortalität (Aujesky et al. 2005, Choi et al. 2009, Chan et al. 2010, Singanayagam et al. 2011) über eine 90-Tages-Mortalität (Aujesky et al. 2006, Donzé et al. 2008, Chan et al. 2010) zu einem kombinierten Endpunkt aus Mortalität und wichtigen Komplikationen der Lungenembolie (Jiménez et al. 2007, Nordenholz et al. 2011). Eine ähnliche Studie untersuchte einen vereinfachten PESI („sPESI“, enthält statt 11 nur 7 Parameter) auf seine Aussagekraft in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität, die Gesamtperformance war etwas niedriger als für die genannten Studien zum PESI (0,71), der negative Vorhersagewert betrug jedoch 98,4%, der positive

IV. Diskussion

Vorhersagewert lag leicht über dem der genannten Studien zum vollständigen PESI (13,5%) (Sam et al. 2011). Insofern liegt die Stärke des vereinfachten PESI wie auch des klassischen PESI in der sicheren Zuordnung von Niedrigrisikopatienten, nicht aber Hochrisikopatienten bei konstant niedrigen positiven Vorhersagewerten.

Eine weitere Möglichkeit der Prädiktion des Outcomes ergibt sich mithilfe der Bestimmung bestimmter Laborparameter. Sowohl Troponin T als auch Troponin I fanden hier bereits Verwendung. Singanayagam et al. untersuchten außer dem PESI auch Troponin I auf seine Aussagekraft hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität von Lungenemboliepatienten hin (Singanayagam et al. 2011). Es ergab sich ein negativer Vorhersagewert von 97,4%, ein positiver Vorhersagewert von 18,2%, eine Sensitivität 57,1%, eine Spezifität 86,2% und eine Gesamtperformance von 0,72 für erhöhtes Troponin I ($> 0,2 \mu\text{g/l}$). In Kombination mit dem PESI ergab sich eine höhere Gesamtperformance von 0,85.

Konstantinides et al. untersuchten 2003 eine Kohorte von 106 Lungenemboliepatienten auf Troponin I und T bzw. deren Voraussage von Mortalität und Komplikationen innerhalb der Hospitalisierungsphase hin (Konstantinides et al. 2003). Die Mortalität bei einem Troponin-T-Spiegel $< 0,04 \text{ ng/ml}$ und Troponin-I-Spiegel $< 0,07 \text{ ng/ml}$ betrug 0%. Ein Troponin-T-Spiegel $> 0,1 \text{ ng/ml}$ erreichte eine Odds Ratio von 6,5, ein Troponin-I-Spiegel $> 1,5 \text{ ng/ml}$ eine Odds Ratio von 16,91. Für einen komplizierten Verlauf betrug der negative Vorhersagewert für Troponin T 93%, für Troponin I 92%. Die positiven Vorhersagewerte waren 41% und 37% für Troponin T und I. Für die Mortalität wurden keine Vorhersagewerte angegeben. Auch war die Gesamtperformance nicht angegeben.

Troponin T wurde von weiteren Forschungsgruppen untersucht, und zwar jeweils auf die Aussagekraft eines erhöhten Spiegels in Bezug auf die Mortalität während der Hospitalisierung der Lungenemboliepatienten. Giannitsis et al. fanden in ihrer relativ kleinen Kohorte ($n=56$) eine Mortalitätsrate von 44% bei Troponin-T-positiven Patienten versus 3% bei Troponin-T-negativen Patienten, und eine Odds Ratio von 29,6 (Giannitsis et al. 2000), Pruszczyk et al. eine Mortalitätsrate 25% für Troponin-T-positive Patienten, 0% für Troponin-T-negative Patienten und eine Odds Ratio von 6,5 (Pruszczyk et al. 2003). Janata et al. erhielten in ihrer Kohorte eine gute Gesamtperformance (0,92) und einen hohen negativen Vorhersagewert (99%), bei

IV. Diskussion

einem moderaten positiven Vorhersagewert (34%), einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 92% (Janata et al. 2003). Allerdings sind diese 3 Studien nur bedingt vergleichbar, weil in jeder einzelnen ein sehr unterschiedlicher cutoff-Wert für die Positivität des Troponin T Verwendung fand: Während Giannitsis et al. und Janata et al. diesen eher hoch wählten ($\geq 0,1$ ng/ml bzw. $\geq 0,09$ ng/ml), war er bei Pruszczyk et al. deutlich niedriger ($> 0,01$ ng/ml). Dies mag erklären, warum die Mortalitätsrate und die Odds Ratio bei Giannitsis et al. höher war als bei Pruszczyk et al. Da beide Veröffentlichungen jedoch keine Angabe der Sensitivität machen, kann nur spekuliert werden, dass sicherlich ein hoher cutoff-Wert für Troponin T zulasten der Sensitivität geht. Einen Anhaltspunkt kann möglicherweise die bei Janata et al. angegebene Sensitivität von 80% bieten.

Binder et al. untersuchten die Aussagekraft von *N-terminal pro brain natriuretic peptide* (NT proBNP) in Bezug auf die Mortalitäts- und Komplikationsrate während der Hospitalisierung (Binder et al. 2005). Die Mortalität lag bei 10% bei einem NT-proBNP Spiegel ≥ 1000 pg/ml und bei 0% bei einem NT-proBNP Spiegel < 1000 pg/ml. Der negative Vorhersagewert betrug 100%, der positive Vorhersagewert 10%. Die Mortalität lag bei erhöhtem NT-proBNP und gleichzeitigem echokardiographischem Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion etwas höher (16,7%). In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse war NT-proBNP allerdings kein signifikanter Prädiktor für problematischen Outcome (Tod oder Komplikationen).

Puls et al. kombinierten echokardiographische Daten mit den H-FABP (*heart-type fatty acid-binding protein*)-Spiegeln von 107 Patienten, um ebenfalls Voraussagen über den kurzfristigen Outcome zu treffen (Puls et al. 2007). Diese Gruppe berichtete von einer Komplikationsrate von 23,1% für die Untergruppe mit erhöhtem H-FABP und für eine Gruppe von 38 Patienten mit sowohl erhöhtem H-FABP als auch echokardiographischem Nachweis rechtsventrikulärer Dysfunktion sogar von 57,1%, wobei Komplikationen als Tod, Katecholaminapplikation, Intubation oder Reanimation innerhalb von 30 Tagen definiert waren. Der positiv-prädiktive Wert für das Auftreten von Komplikationen innerhalb von 30 Tagen betrug 41%, in Bezug auf die Mortalität wurde dieser nicht angegeben. H-FABP ist jedoch als Biomarker noch nicht universell erhältlich und erfuhr bisher keine generelle Verwendung in einschlägig publizierten klinischen Algorithmen zur Risikostratifizierung (Konstantinides 2005).

IV. Diskussion

Somit ist die Zuverlässigkeit auch komplexer klinischer Vorhersagemodelle zur Erfassung von Hochrisikopatienten bislang unbefriedigend. Für Komplikationen insgesamt gibt es zwei Studien, die immerhin einen positiven Vorhersagewert von 41% aufwiesen (Konstantinides et al. 2003, Puls et al. 2007), für die Vorhersage der Mortalität der akuten Lungenembolie liegen die positiven Vorhersagewerte jedoch niedriger. In diesem Kontext ist die Verbindung von klinischen und radiologischen Daten mit ihren methodisch inherenten Vorteilen zu einem composite Score wie in dieser Studie logische Konsequenz. Ein kombiniertes Scoringsystem zielt somit auf eine relevante Verbesserung gegenüber einem rein klinischen bzw. rein CT-gestützten Bewertungssystem ab, da nicht nur ein günstiger, sondern gerade auch ein ungünstiger Krankheitsverlauf sicher vorausgesagt werden soll.

2005 verglichen Miniati et al. in einer Studie den Wells-Score, den Miniati-Score und den Geneva-Score zur Einschätzung der Prätestwahrscheinlichkeit (Miniati et al. 2005). 215 Patienten wurden nach den drei klinischen Scores evaluiert, anschließend wurde anhand einer konventionellen pulmonalen Angiographie (DSA) die Diagnose gestellt. Von den 215 Patienten wurde bei 93 (43,3%) eine Lungenembolie diagnostiziert, bei diesen Patienten wurde zusätzlich per Szintigraphie die Schwere der Lungenembolie eingeschätzt. In dieser Studie war die Vorhersage der Diagnose „Lungenembolie“ durch den Miniati-Score am besten (AUC 0,94, positiv-prädiktiver Wert 0,98). Die Vorhersagegenauigkeit mithilfe des Wells-Scores fiel dagegen leicht ab (AUC bzw. PPV 0,75 bzw. 0,64), deutlich allerdings mithilfe des Geneva-Scores (AUC bzw. PPV 0,54 bzw. 0,49) (Miniati et al. 2005).

Im für die vorliegende Arbeit besonders relevanten Vergleich der verschiedenen klinischen Scores in Bezug auf deren Aussagekraft zur Schwere der Lungenembolie schnitt auch hier der Miniati-Score besonders gut ab ($p < 0,0001$), der Wells-Score war grenzwertig ($p = 0,05$), der Geneva-Score nicht signifikant ($p = 0,42$) (Miniati et al. 2005).

In unserer Studie waren zwar beide der in die Signifikanztestung einbezogenen klinischen Scores (Wells und Miniati) unabhängige Prädiktoren des Outcomes im Kollektiv I, der Miniati-Score schied jedoch wegen einer zu geringen Odds Ratio aus dem Endscore aus und letztendlich wurde der Wells-Score Teil des Modells. Die

IV. Diskussion

Wells-Scores der verstorbenen Patienten waren signifikant höher als die der überlebenden Patienten (verstorbene Patienten, Wells-Score: Median = 7,25 (2,5 – 10,5); überlebende Patienten, Wells-Score: Median = 4,0 (0 – 11,5)).

Ein Grund hierfür könnte sein, dass beim Wells-Score die größte Rolle für den Score-Wert die beiden Faktoren „Klinische Zeichen und Symptome der tiefen Beinvenenthrombose (TVT)“ und „Lungenembolie ist so wahrscheinlich wie oder wahrscheinlicher als eine andere Diagnose“ spielen, zwei Kriterien, die in hohem Maße subjektiv und von einem Anfangsverdacht abhängig sind. Für letzteres Kriterium ist explizit keine Definition seiner Erfüllung gegeben ist (Wells et al. 2001). Anhand solcher Kriterien werden möglicherweise häufiger Patienten selektiert, deren Krankheitsbild besonders augenfällig ist und damit auch häufig schwerwiegender. Auch im Miniati-Score kommen solche Kriterien vor (Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Hämoptysen), jedoch nehmen sie innerhalb des Scores viel weniger Raum ein (Miniati et al. 2003).

Darüber hinaus erniedrigt im Miniati-Score eine kardiovaskuläre Vorerkrankung die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lungenembolie – dies macht für die klinische Prätest-Wahrscheinlichkeit Sinn, da bei kardiovaskulären Vorerkrankungen bei klinischen Symptomen wie Thoraxschmerz und Dyspnoe alternative Diagnosen wie Herzinfarkt oder Läsionen der Gefäßwände im Vordergrund stehen. Zur Einschätzung der Schwere der Lungenembolie sollte dieses Kriterium den Scorewert allerdings nicht senken, sondern erhöhen, da eine vorbestehende Herzinsuffizienz die Mortalität der Lungenembolie erhöht (Monreal et al. 2006).

Ein weiteres interessantes Ergebnis der Analyse ist die Verwendung des Wertes für die kurzen Achsen des rechten Ventrikels anstelle des Quotienten RV_D/LV_D im finalen Risikoscore. Der Quotient ist in Bezug auf seine prognostischen Eigenschaften bereits in mehreren Studien untersucht worden (Van der Meer et al. 2005, Schoepf et al. 2004, Araoz et al. 2007), wobei hier die Ergebnisse nicht eindeutig waren. Während bei van der Meer und Schoepf (Van der Meer et al. 2005, Schoepf et al. 2004) der Quotient in der Lage war, eine 30-Tages-Mortalität (Schoepf) beziehungsweise Tod aufgrund der Lungenembolie (van der Meer) vorherzusagen,

IV. Diskussion

so war er in der Studie von Araoz et al. (Araoz et al. 2007) kein signifikanter Prädiktor für Tod.

Ein möglicher Vorteil des absoluten Wertes der rechtsventrikulären kurzen Achse über den Quotienten besteht darin, dass erhöhte Werte für den RV_D sowohl bei jungen, kardial nicht vorbelasteten Patienten als auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Zustand nach Myokardinfarkt, hypertensiver Herzerkrankung oder dilatativer Kardiomyopathie eine besondere Rechtsherzbelastung anzeigen können, während bei letzteren Patienten der Quotient RV_D/LV_D bei schon vor der Lungenembolie bestehender linksventrikulärer Dilatation normal erscheinen könnte.

Die folgenden Limitationen unserer Studie sind zu diskutieren: Die Studie wurde retrospektiv durchgeführt und beide Studienkollektive umschlossen relativ kleine Patientengruppen. Das Ziel der Studie war jedoch die Generierung und Validierung eines neuen Scoringsystems an zwei verschiedenen Patientengruppen, zum einen mit einem hohen Anteil inzidenteller Lungenembolien und einem hohen Anteil von Patienten mit schweren Komorbiditäten und zum anderen in einer Gruppe akut erkrankter Patienten, für die eine akute Lungenembolie die primäre Verdachtsdiagnose, zumindest aber eine der vordringlichen Verdachtsdiagnosen darstellte. Die vorliegenden Ergebnisse werden durch eine prospektiv angelegte multizentrische Studie untermauert werden. Eine weitere Einschränkung ist der fehlende pathologische Goldstandard einer autoptischen Aufarbeitung der in der Kohorte verstorbenen Patienten. Aussagen in Bezug auf die Todesursache wurden aufgrund der Einschätzung des betreuenden bzw. den Tod feststellenden Arztes getroffen. Die lungenembolieassoziierte Mortalität ist innerhalb der ersten Tage nach Diagnosestellung am höchsten (Becattini und Agnelli 2001, Wood 2002, Carson et al. 1992) und die Ergebnisse in Bezug auf die 30- und 90-Tages-Mortalität sind vergleichbar (Aujesky et al. 2005 und 2006, Donzé et al. 2008, Chan et al. 2010). Der primäre klinische Endpunkt war als 30-Tages-Mortalität definiert. Es ist gängige klinische Praxis, innerhalb dieses Zeitraums von einer Assoziation der Todesfälle mit dem Vorliegen der Lungenembolie auszugehen. Desweiteren wurden in den neuen Score echokardiographische Daten nicht mit einbezogen, die möglicherweise zu einer zusätzlichen Verbesserung der Qualität des Algorithmus hätten beitragen

IV. Diskussion

können. Diese waren nur für eine Subgruppe (n=41 in der Kohorte I) verfügbar. An den genannten Zentren gehört die Echokardiographie aus Gründen der Verfügbarkeit nicht zum festen diagnostischen Algorithmus innerhalb der ersten 24 Stunden.

Nicht alle Patienten erhielten ihre CT zur Diagnostik aufgrund Verdachts auf Lungenembolie. Bei einer beträchtlichen Anzahl wurde die Lungenembolie inzidentell festgestellt, was im Setting eines Tumorzentrums der Tertiärversorgung wie in dieser Studie als typisch anzusehen ist. Da die inzidentell festgestellte Lungenembolie bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen wahrscheinlich in erheblichem Maße zur Lungenembolie-assoziierten Morbidität und Mortalität beiträgt, sollten in besonderem Maße diese Patienten einem Risikoassessment zugeführt werden, das klinische wie CT-Parameter umschließt. Der mithilfe dieser Arbeit erstellte Score hat den Vorteil, dass er sowohl für Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie, als auch für solche, die aufgrund anderer Umstände eine CT erhalten, anwendbar ist.

Die Radiologie beschäftigt sich seit einiger Zeit mit automatischen Detektionstools zur Quantifizierung von Lungenperfusionsdefekten in der „dual-energy-CT“ sowie zur automatisierten Erfassung des pulmonalarteriellen Obstruktionsgrades, deren Validierung jedoch noch aussteht. Den in unserer Studie verwendeten Mastora-Score mithilfe solcher Programme zu ersetzen, könnte zu einer weiteren Verbesserung der Aussagekraft eines klinisch-radiologischen composite Scores führen. In diesem Zusammenhang erscheint für zukünftige Studien eine genauere Evaluation der radiologischen CT-Information, aber auch der klinischen Parameter für die prognostische Einschätzung erforderlich. Dieses könnte zu einer verbesserten Abgrenzbarkeit von Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppen bei akuter Lungenembolie führen und die individuelle Therapieanpassung im Sinne der personalisierten Medizin (z.B. mit Dosisreduktion in den Niedrigrisikogruppen) ermöglichen.

Andererseits könnte eine Therapieoptimierung für das individuelle Risiko in der Hochrisikogruppe erfolgen, die durch die vorliegende Arbeit eine erstmalig relativ gute Identifizierbarkeit erfahren hat, mit einem positiv prädiktiven Wert von über 57%. Dieses gilt besonders in Hinblick auf die Richtlinien zur Behandlung von Patienten mit submassiver Lungenembolie (Rechtsherzbelastung bei Normotonie) der British

IV. Diskussion

Thoracic Society 2003 (Konstantinides 2007, British Thoracic Society 2003), die für diese Patientengruppe keine eindeutige Therapieempfehlung geben.

Zusammenfassend scheint die hohe Spezifität des mit der vorliegenden Studie erstellten klinisch-radiologischen Risikoscores im Bereich der definierten Niedrigrisikogruppe (Gruppe I und II: Score < 0,01 bis 0,32) nach Ausschluss einer tiefen Venenthrombose eine relativ sichere Therapiestratifizierung für eine nicht PTT-wirksame low-dose-Antikoagulationstherapie auf Basis fraktionierten Heparins zu ermöglichen. Die hohe Sensitivität für sekundäres Outcome in der mittleren Risikogruppe (Gruppe III: Score > 0,32 bis 1,96) zeigt eine Notwendigkeit für eine therapeutische Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin an.

Die hohe Sensitivität und Spezifität in der Hochrisikogruppe (Gruppe IV: Score > 1,96) wiederum könnte eine wirksame Therapiestratifizierung mit neben einer PTT-wirksamen Antikoagulationstherapie auf Basis unfraktionierten Heparins erforderlicher Zusatztherapie wie systemischer oder lokaler Thrombolyse, mechanischer Fragmentation oder operativen Maßnahmen gewährleisten.

Neben diesen interessanten Ansätzen ist aber die vordringlichste Konsequenz unserer Studie die erneute Validierung des composite Scores anhand eines größeren, prospektiven Patientenkollektivs im Rahmen einer Multicenterstudie und die Datensammlung im Rahmen eines klinischen Registers, um die vielversprechenden Daten der vorliegenden Studie auf der Basis großer Patientenzahlen zu prüfen.

V. Zusammenfassung

Uns steht mit dem composite Score ein an den verschiedensten (hämodynamisch stabilen) Patienten mit akuter Lungenembolie einsetzbares, sehr vielversprechendes Tool zur Verfügung, um ohne diagnostischen Mehraufwand eine belastbare Zuordnung zu vier verschiedenen Risikogruppen durchzuführen, für die sich der Outcome jeweils signifikant unterscheidet. Im Vergleich zu anderen Modellen des Risikoassessments ist mit dem composite Score erstmals nicht nur die sichere Zuordnung von Niedrigrisikopatienten möglich, wie sich an hohen negativen Vorhersagewerten zeigt, sondern mit exzellenten positiven Vorhersagewerten für negatives primäres und sekundäres Outcome auch die Zuordnung von Hochrisikopatienten.

Diese Eigenschaften sollten in großen prospektiven multizentrischen Kollektiven überprüft werden.

VI. Anhang

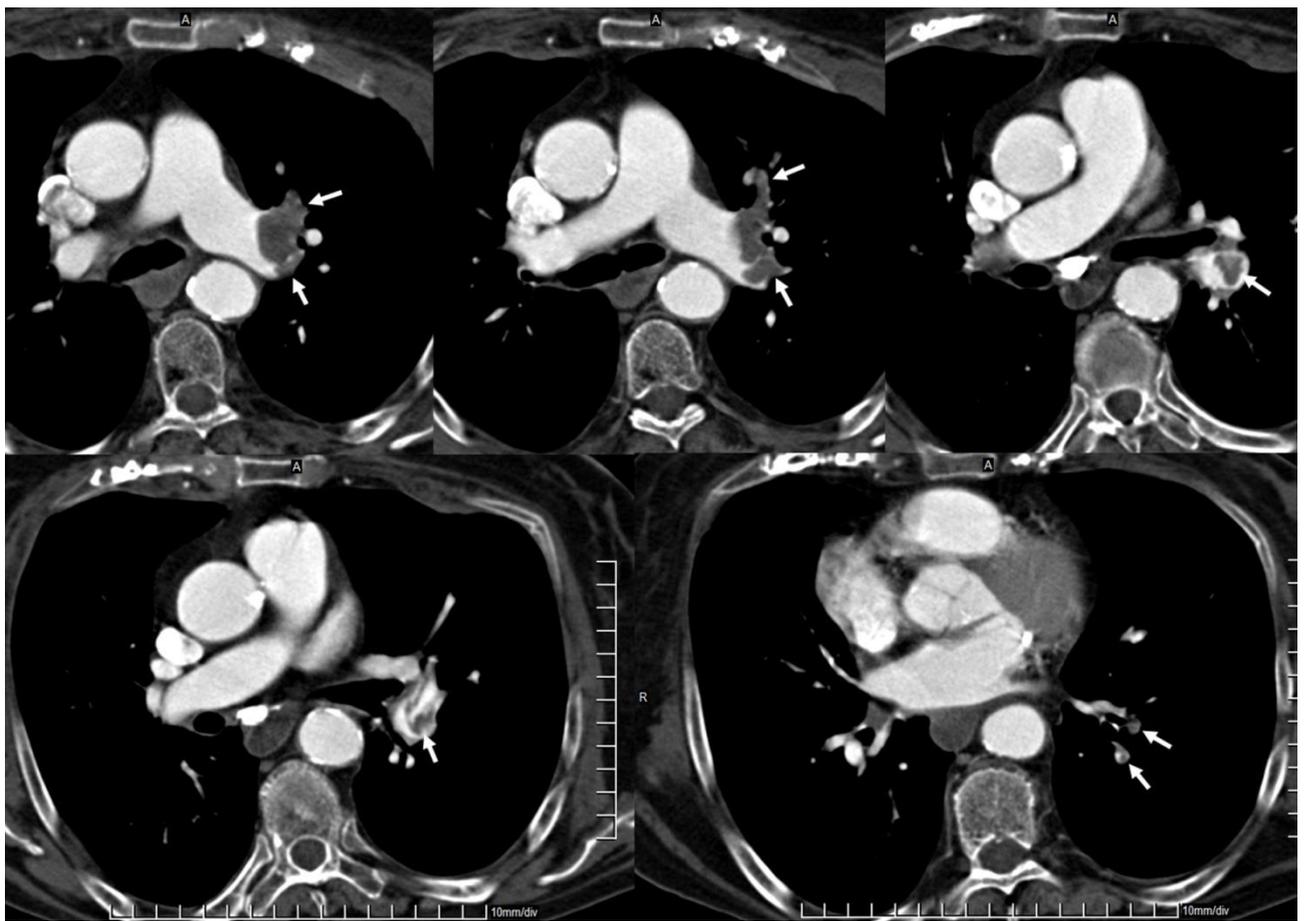
VI.1 Bilder

Bild 1



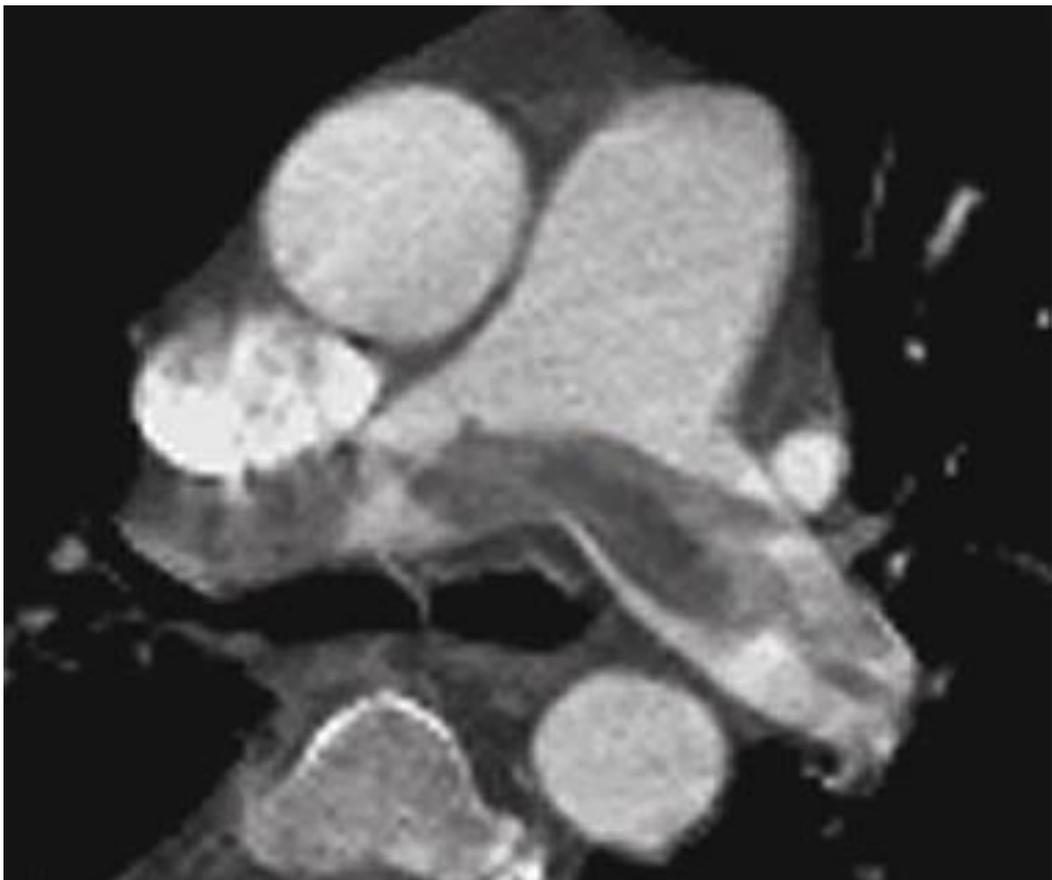
Messung der kurzen Achsen des linken und rechten Ventrikels
(Engelke et al. 2006 b)

Bild 2



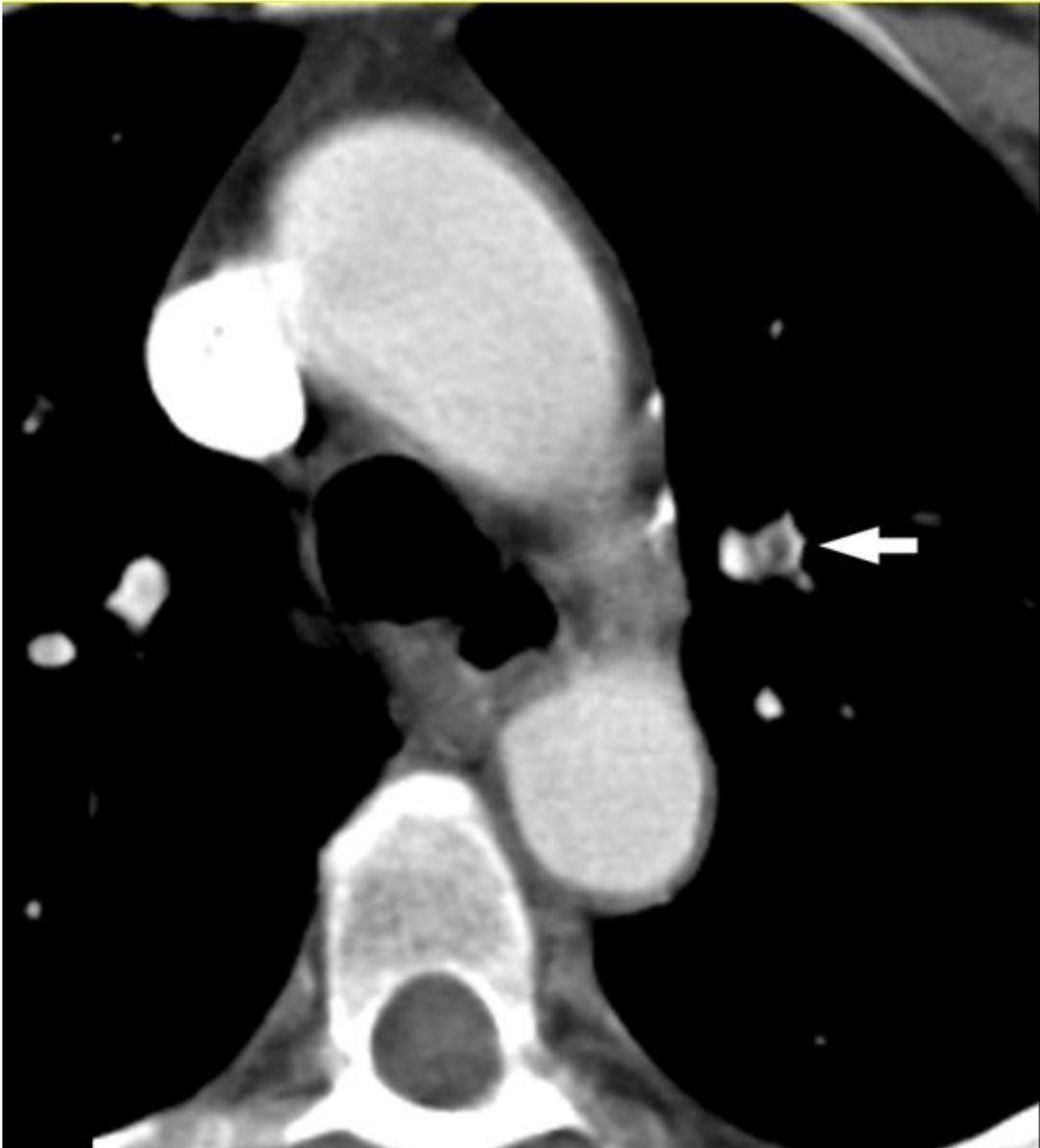
Emboli stellen sich als hypodenses Material im Gefäßlumen dar
(Engelke et al. 2006 a)

Bild 3



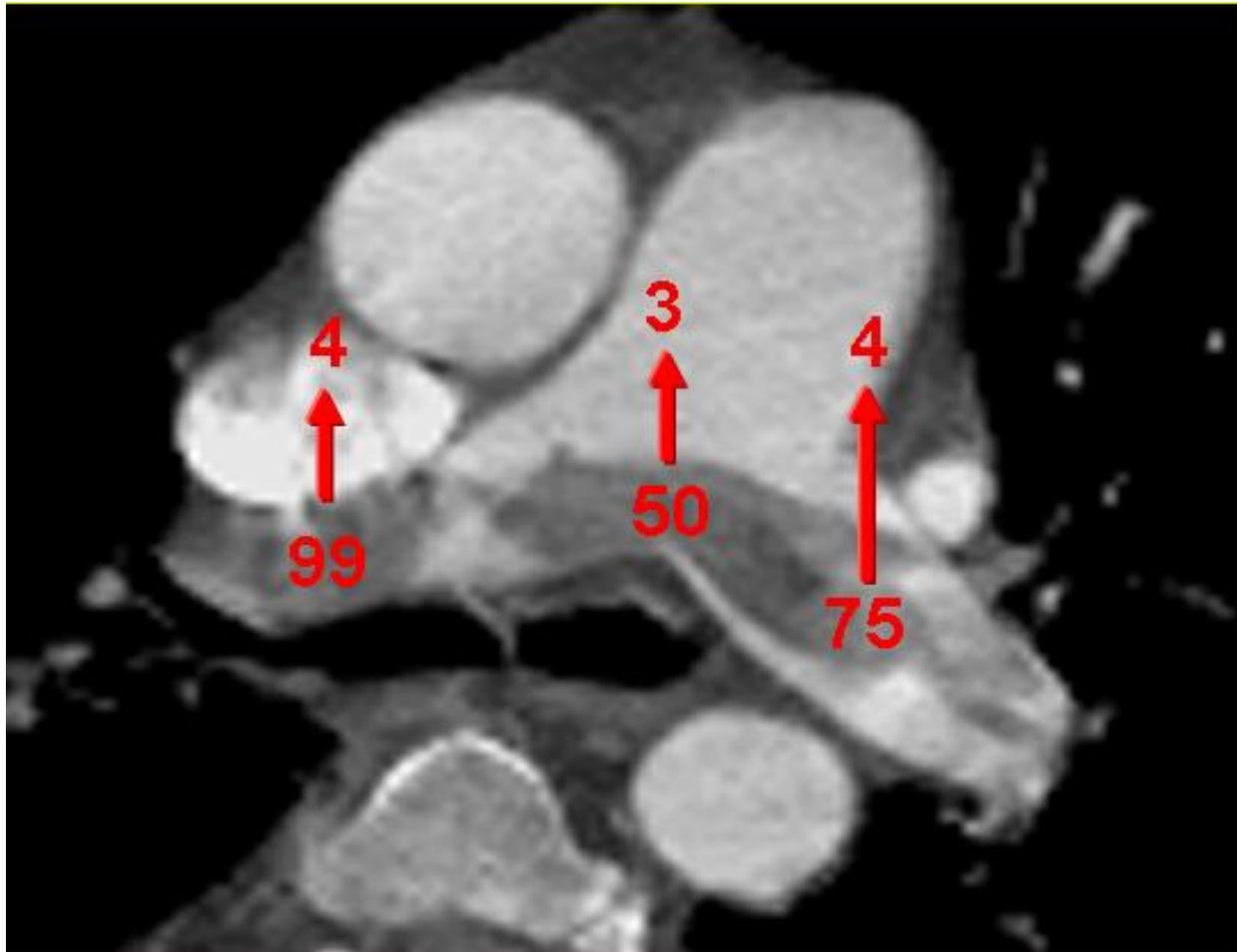
Reitender Embolus
(Engelke und Marten 2007)

Bild 4



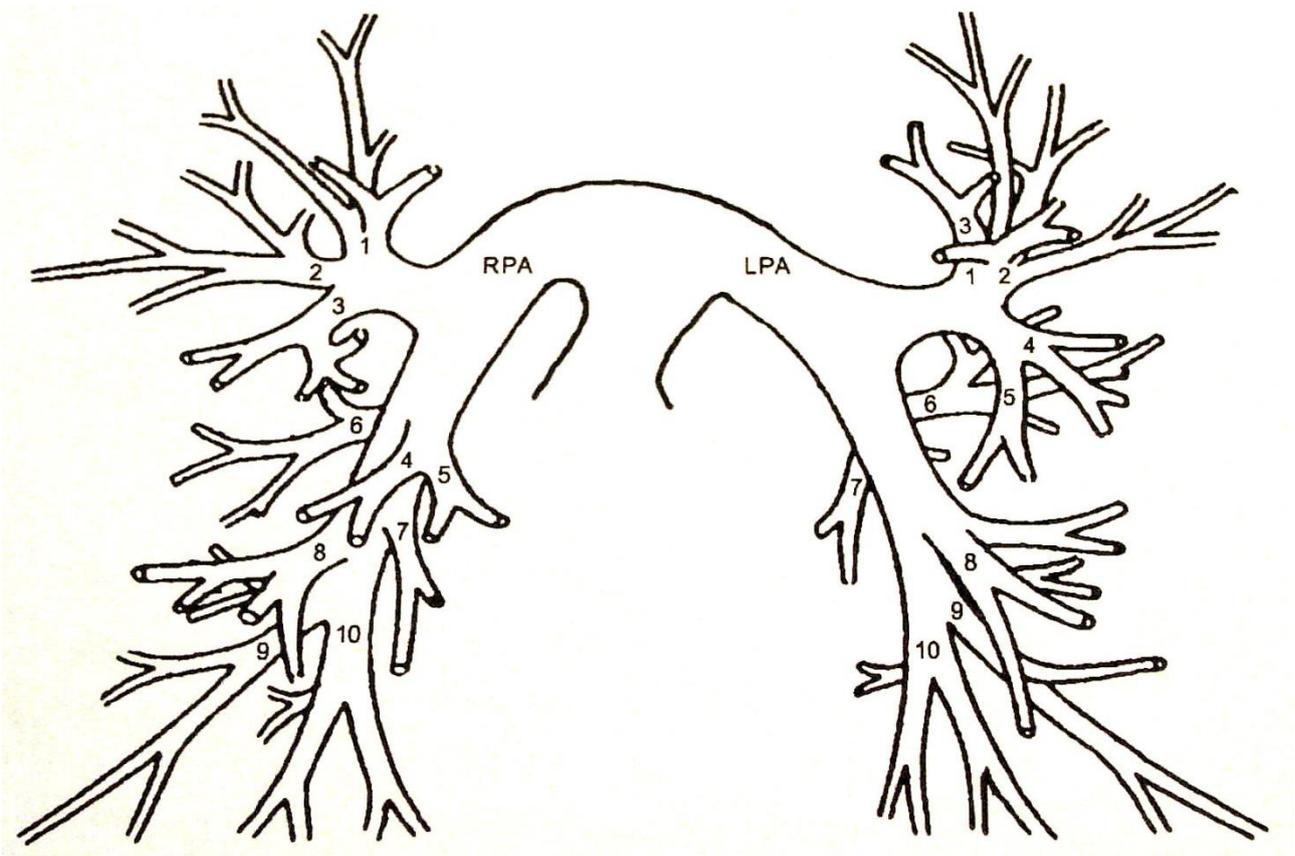
Randständig umflossener Thrombus
(Engelke et al. 2006 c)

Bild 5



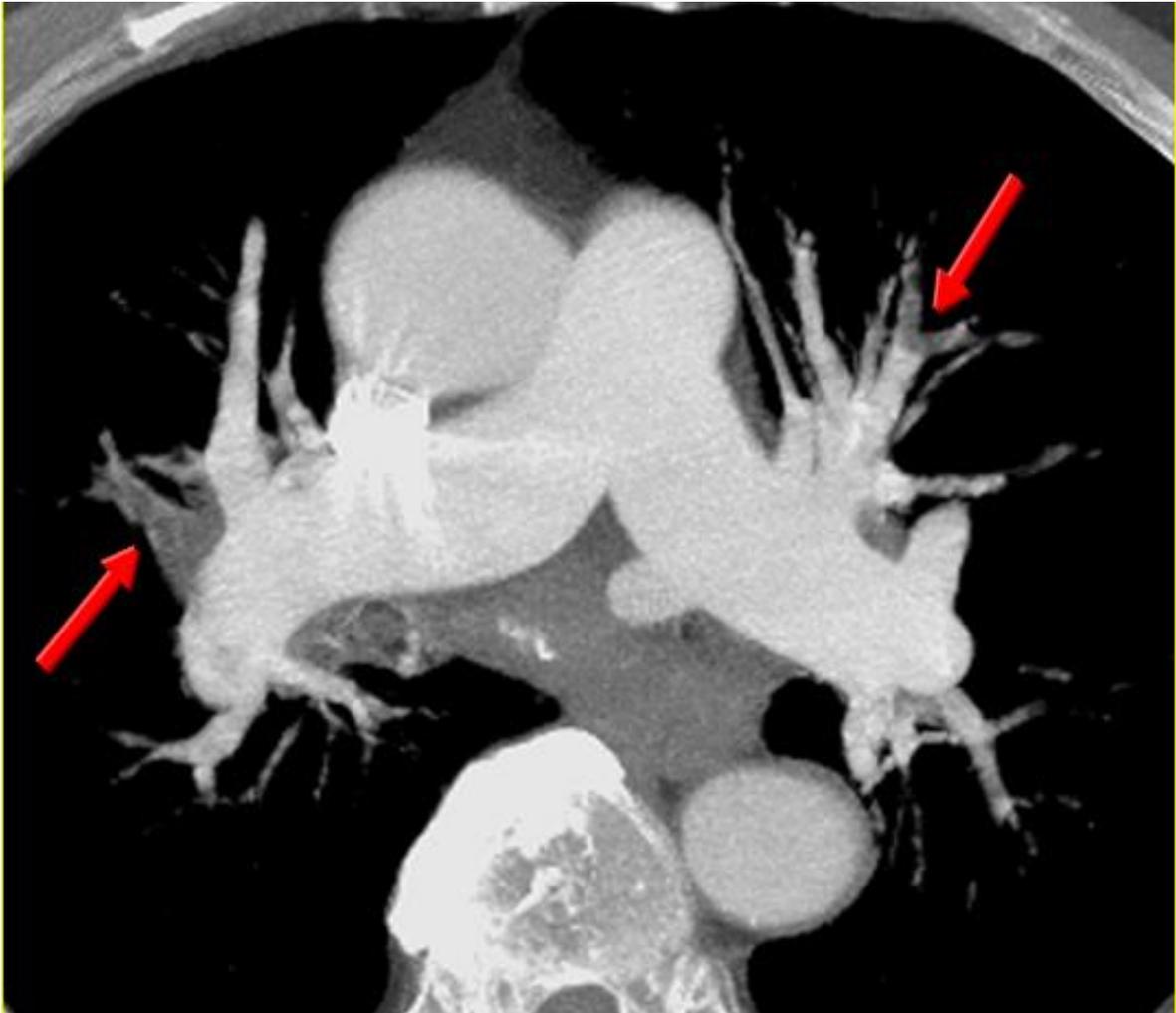
Beispiel für die Abschätzung des prozentualen Anteils des obstruierten Querschnitts auf einer graduierenden 5-Punkte-Skala (99%- und 75%-Obstruktion ergeben je 4 Punkte, 50%-Obstruktion entspricht 3 Punkten auf der Punkteskala)
(Engelke und Marten 2007)

Bild 6



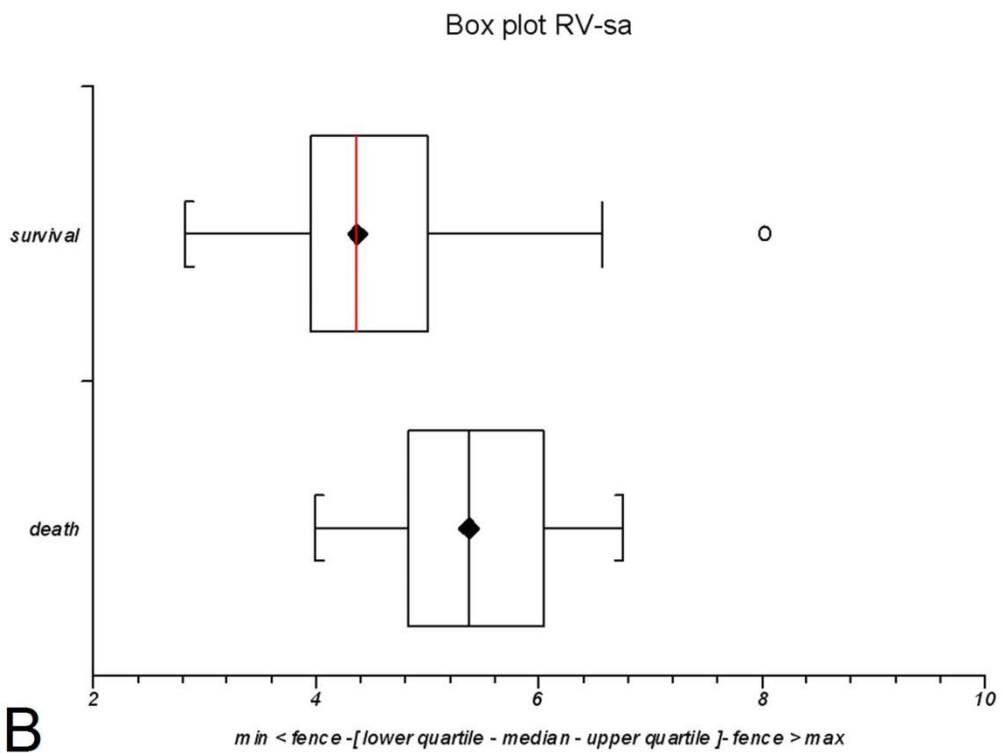
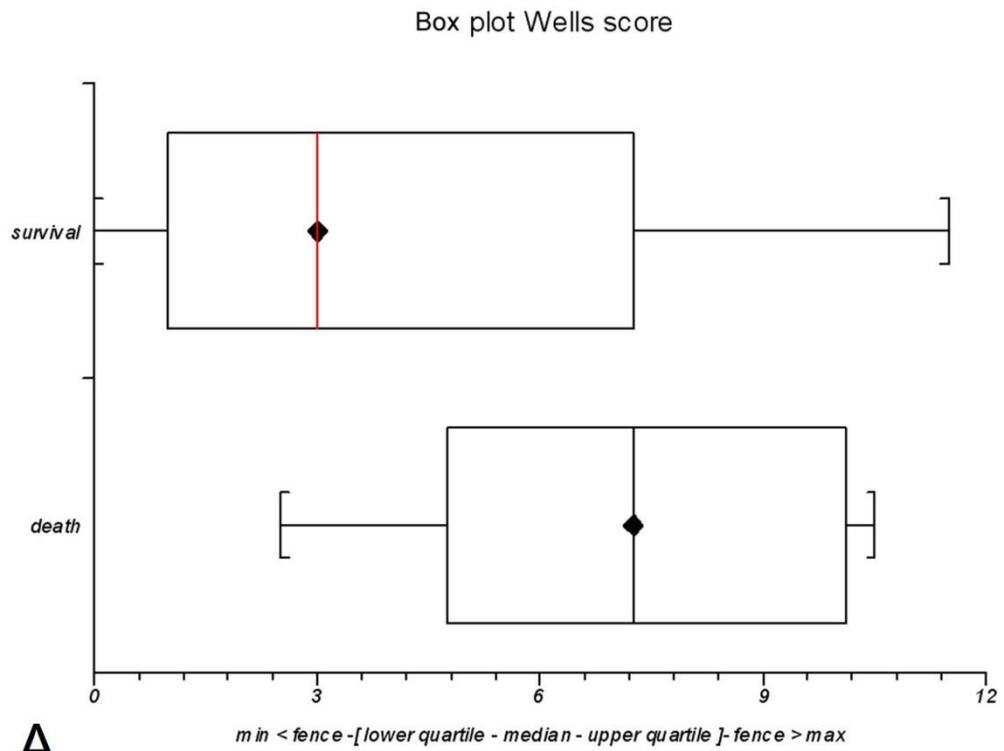
Schematische Darstellung der Aufzweigung der Lungenarterien in 20 Segmentarterien
(Wu et al. 2004)

Bild 7

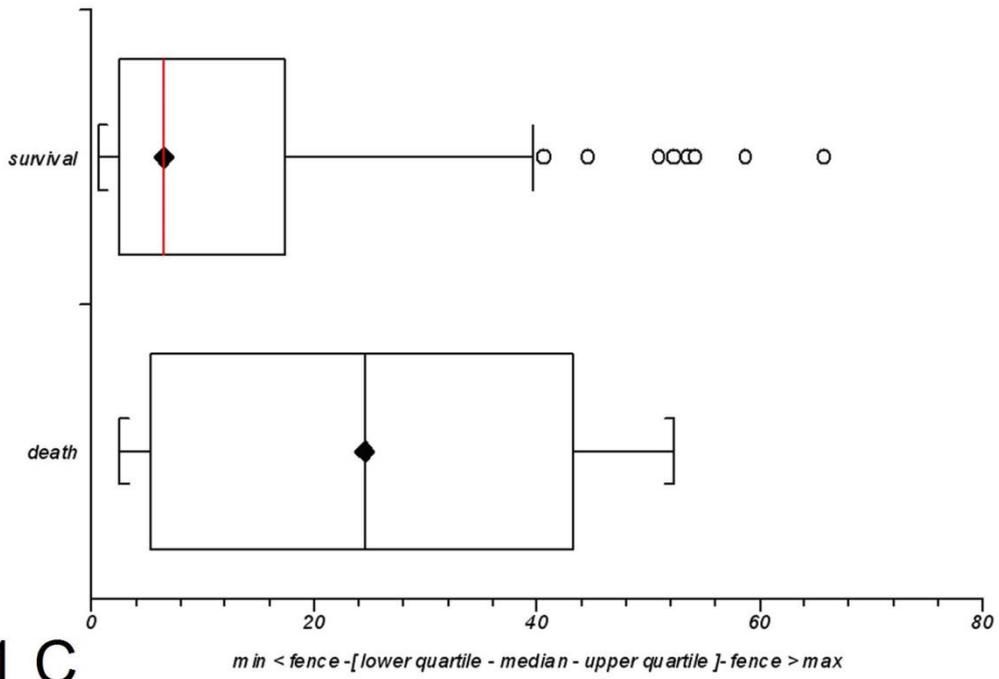


Segmentaler Befund im Segment 4 links und subsegmentaler Befund im Segment 3 rechts
(Engelke und Marten 2007)

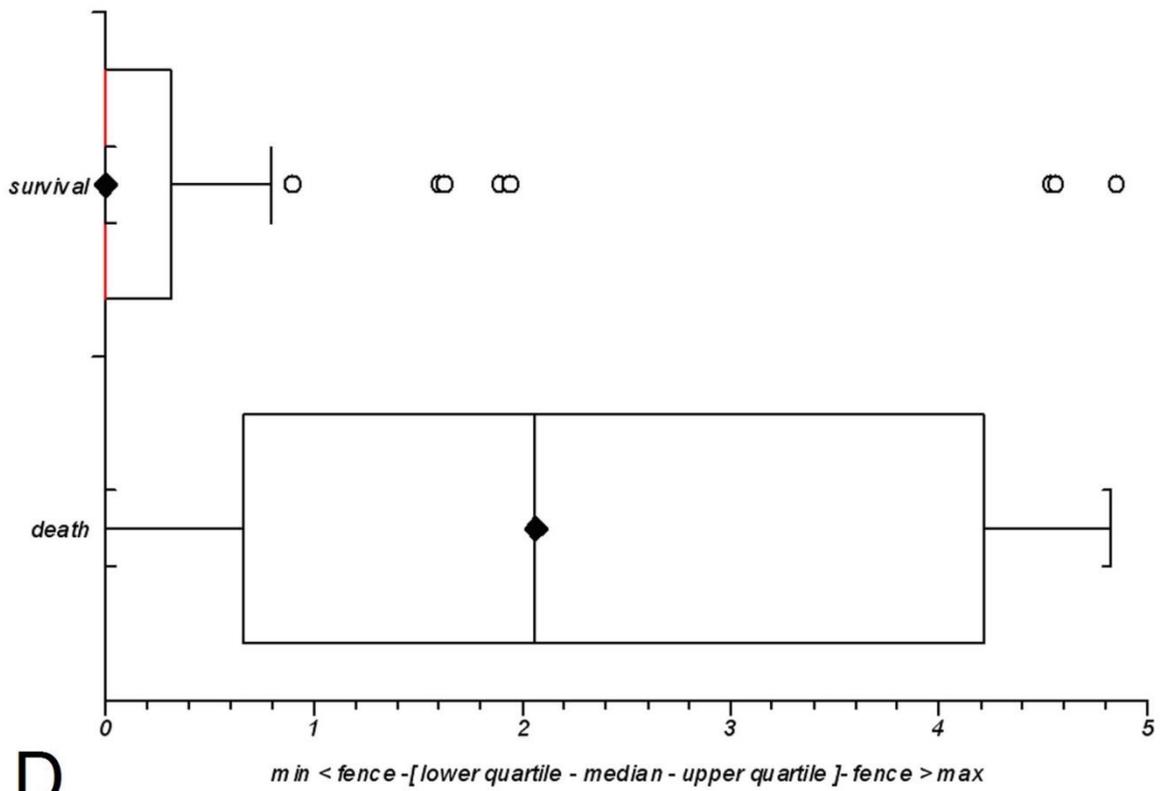
VI.2 Graphiken



Box plot Mastora score

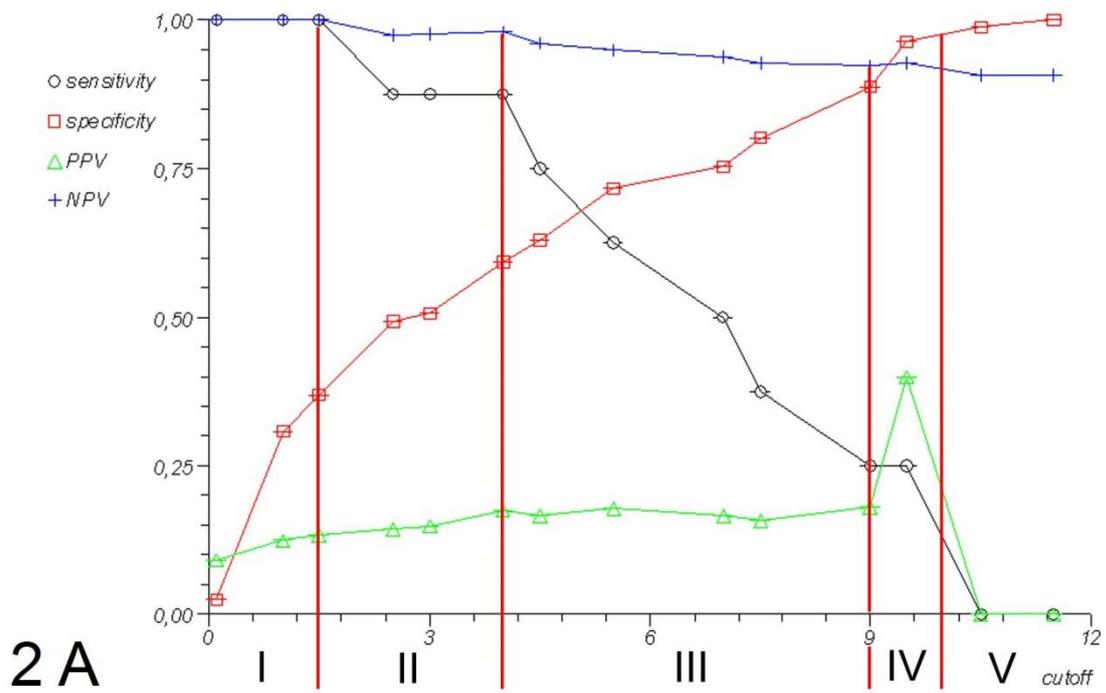


Box plot Composite score

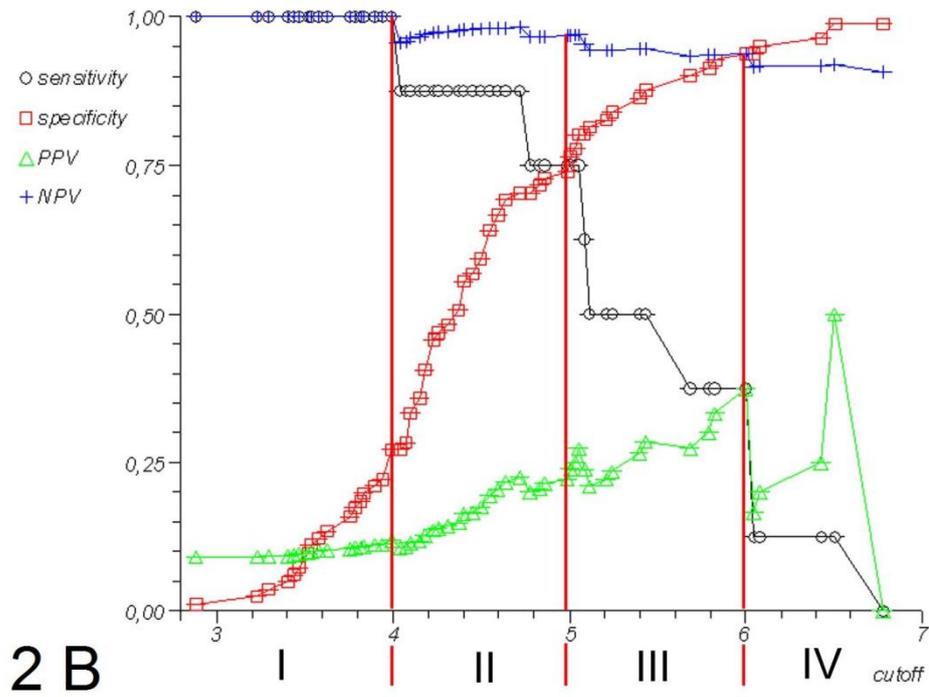


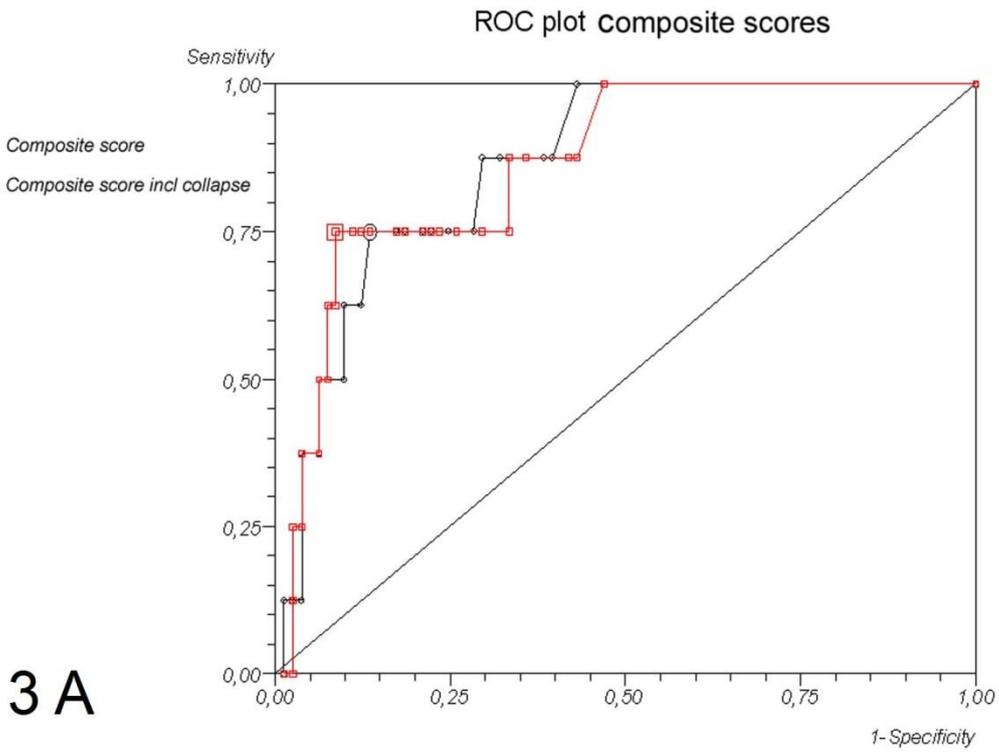
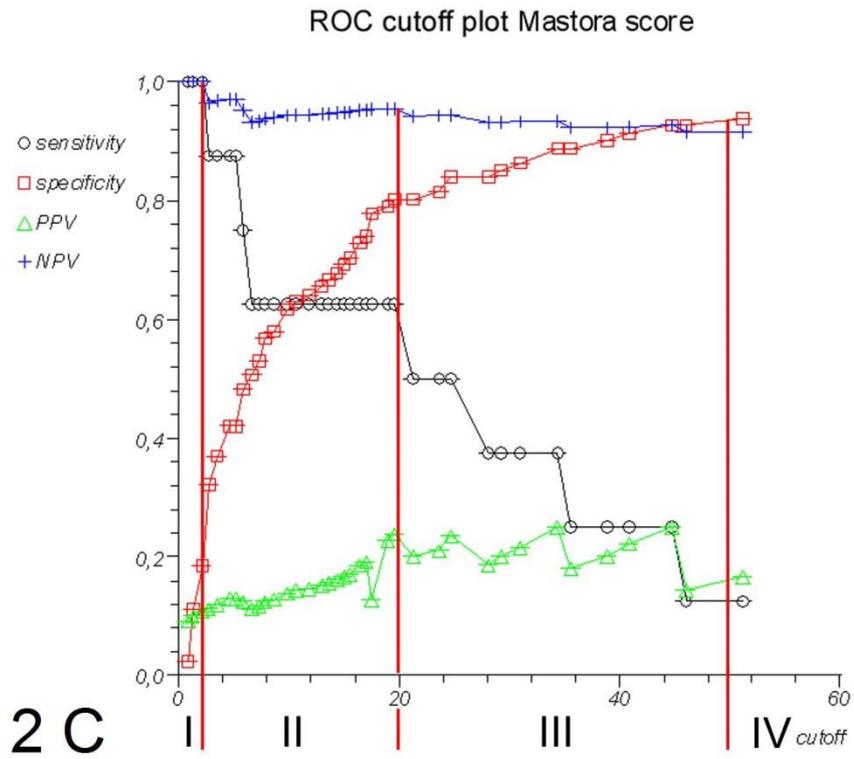
VI. Anhang: VI.2 Graphiken

ROC cutoff plot Wells score

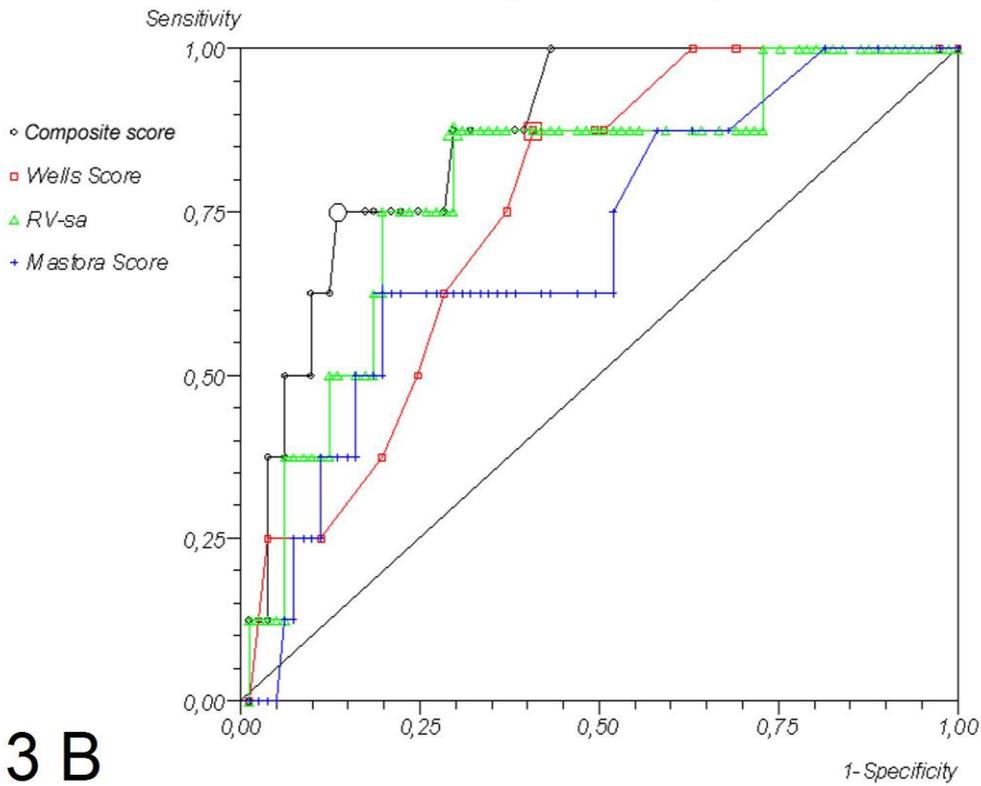


ROC cutoff plot RV-sa



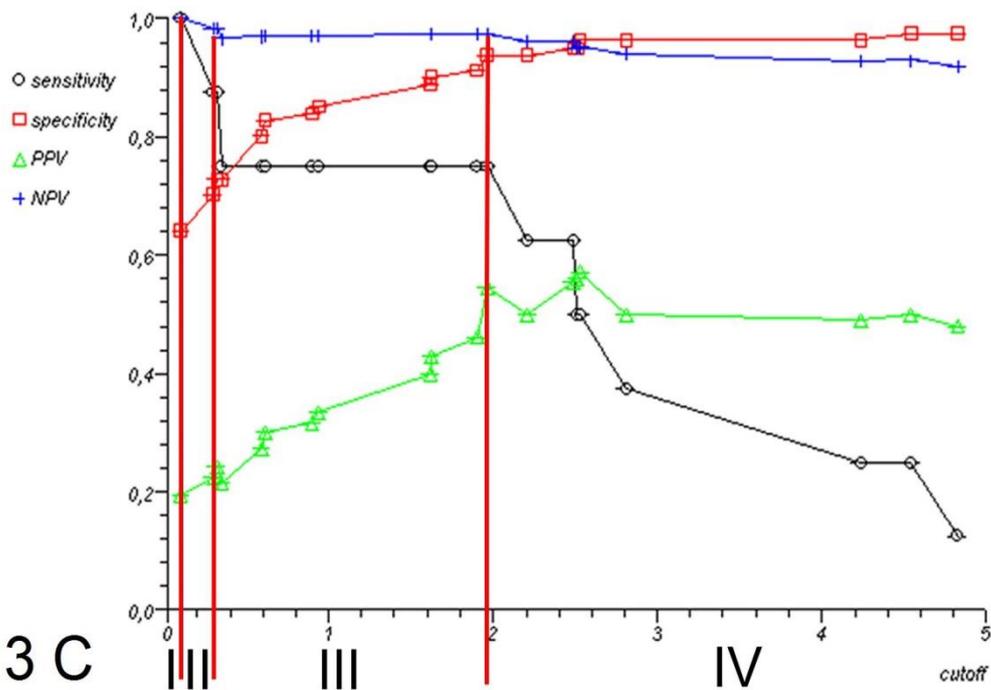


ROC plot score comparison



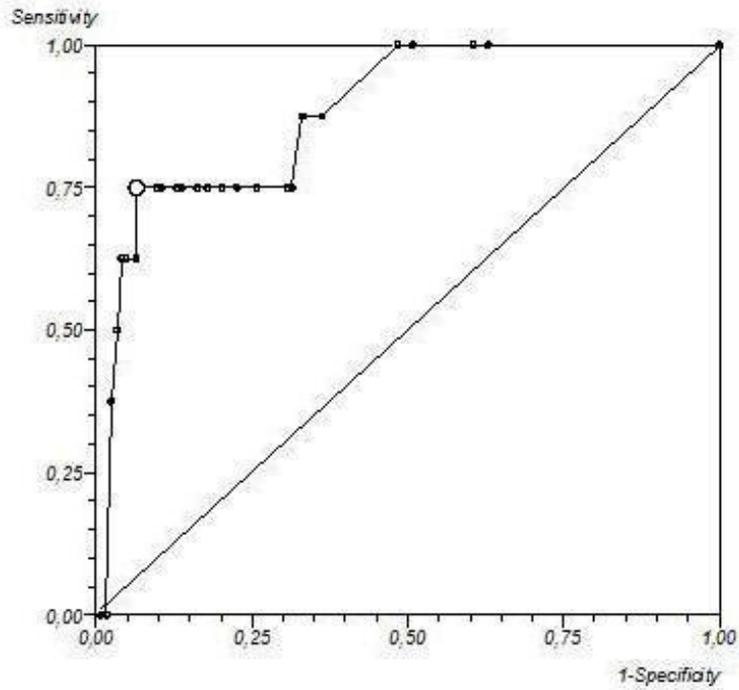
3 B

ROC cutoff plot composite score



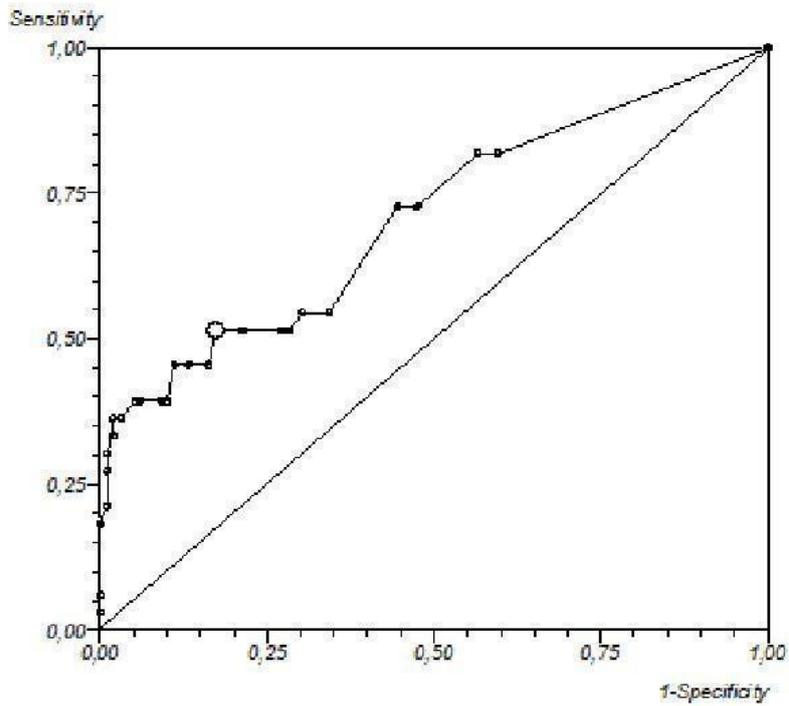
3 C

Performance composite score - primärer Endpunkt



4

Performance composite score - Sekundäre Endpunkte



5

VII. Literaturverzeichnis

- AMWF-Leitlinienregister Nr. 065/002 (2010): Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. „<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html>“
- Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, Harmsen WS, Mandrekar JN (2007): Pulmonary embolism: Prognostic CT findings. *Radiology*, 242, 889-897
- Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP, Dawn SK, Webb WR, Higgins CB (2003): Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging*, 18, 207-216
- 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, 1041-1046
- Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS, Stone RA, Cornuz J, Fine MJ (2006): Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *European Heart Journal*, 27, 476-481
- Aujesky D, Perrier A, Roy PM (2007): Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med*, 261, 597-604
- Baile EM, King GG, Müller NL, D'Yachkova Y, Coche EE, Paré PD, Mayo JR (2000): Spiral computed tomography is comparable to angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 161, 1010–1015
- Bankier AA, Janata K, Fleischmann D, Kreuzer S, Mallek R, Frossard M, Domanovits H, Herold CJ (1997): Severity assessment of acute pulmonary embolism with spiral CT: evaluation of two modified angiographic scores and comparison with clinical data. *J Thorac Imaging*, 12, 150-158
- Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS (2004): Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126, 627S-644S
- Becattini C, Agnelli G (2001): Risk factors for adverse short-term outcome in patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*, 103(6), V239-44
- 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), 1573-9
- Bosson JL, Barro C, Satger B, Carpentier PH, Polack B, Pernod G (2005): Quantitative high D-dimer value is predictive of pulmonary embolism occurrence independently of clinical score in a well-defined low risk factor population. *J Thromb Haemost*, 3, 93-99
- British Thoracic Society standards of care committee pulmonary embolism guideline development group (2003): British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*, 58, 470-484
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz JS, Thompson BT, Popovich J Jr, Hobbins TE et al (1992): The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 326(19), 1240-5

VII. Literaturverzeichnis

- Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R (1999): Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 181, 1113-1117
- Chan CM, Woods C, Shorr AF (2010): The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost*, 8, 1509-14
- Choi WH, Kwon SU, Jwa YJ, Kim JA, Choi YH, Chang JH, Jung H, Doh JH, Namgung J, Lee SY, Lee WR (2009): The pulmonary embolism severity index in predicting the prognosis of patients with pulmonary embolism. *Korean J Intern Med*, 24, 123-127
- Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, Reeder GS, Nishimura RA, Tajik AJ (1985): Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*, 6, 750-56
- Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR (2004): Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*, 117, 19-25
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988): Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics*, 44, 837-845
- Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D (2008): Prospective Validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. *Thromb Haemost*, 100, 943-948
- Engelke C, Marten K (2007): Multislice-CT bei akuter Lungenembolie – Beitrag des Radiologen zur Prognoseabschätzung. *Radiologe*, 47, 725-736
- Engelke C, Rummeny EJ, Marten K (2006 a): Acute pulmonary embolism on multidetector-row CT of the chest: prediction of cor pulmonale and short-term patient survival from morphological embolus burden. *Am J Roentgenol*, 186, 1265-1271
- Engelke C, Rummeny EJ, Marten K (2006 b): Mehrschicht-Spiral-CT bei vermuteter und inzidenteller akuter Lungenembolie: prognostischer Wert morphologischer Herzparameter. *Fortschr Röntgenstr*, 178, 999-1006
- Engelke C, Rummeny EJ, Marten K (2006 c): Pulmonary embolism at multi-detector row CT of chest: one-year survival of treated and untreated patients. *Radiology*, 239(2), 563-75
- Ferretti GR, Bosson JL, Buffaz PD, Ayanian D, Pison C, Blanc F, Carpentier F, Carpentier P, Coulomb M (1997): Acute pulmonary embolism: Role of helical CT in 164 patients with indeterminate probability at ventilation-perfusion scintigraphy and normal results at duplex US of the legs. *Radiology*, 205, 453-458
- Fraser RG, Paré JAP. *Diagnosis of diseases of the chest*. 9. Auflage, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania 1970
- Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A (2008): Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*, 133, 358-362
- Galanski M, Prokop, M: *Ganzkörper-Computertomographie*. 1. Auflage, Thieme, Stuttgart 2005

VII. Literaturverzeichnis

- Geibel A, Zehender M, Kasper W (2005): Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 25(5), 843-8
- Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA (2000): Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*, 102(2), 211-7
- Girard P, Sanchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stern JB, Parent F, Evaluation du Scanner Spirale dans l'embolie pulmonaire study group (2005): Deep venous thrombosis in patients with pulmonary embolism: prevalence, risk factors and clinical significance. *Chest*, 128, 1593-1600
- Goetti R, Leschka S, Baumüller S, Plass A, Wieser M, Desbiolles L, Stolzmann P, Falk V, Marincek B, Alkadhi H, Feuchtner G (2010): Low dose high-pitch spiral acquisition 128-slice dual-source computed tomography for the evaluation of coronary artery bypass graft patency. *Invest Radiol*, 45(6), 324-30
- Goldhaber SZ (2004): Pulmonary Embolism. *Lancet*, 363, 1295-305
- Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, Elliott CG, Friedenberg WR, Heiselman DE, Wilson DB, Parker JA, Bennett D, Feldstein ML, et al (1992): Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regime of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*, 20, 24-30
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M (1999): Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*, 353(9162), 1386-9
- Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, Liu Y, McAuliffe TL, O'Brien DJ (2000): Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram - prospective comparison with scintigraphy. *Radiology*, 215, 535-542
- Hanley JA, McNeil BJ (1982): The meaning and use of area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143, 29-36
- Henzler T, Barraza JM Jr, Nance JW Jr, Costello P, Krissak R, Fink C, Schoepf UJ (2011): CT imaging of acute pulmonary embolism. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 5(1), 3-11
- Hief C, Geppert A, Haoula D, Koch J, Huber K (2004): Thrombolyse bei Lungenembolie – Status 2004. *J Kardiologie*, 11, 497-502
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI, American College of Chest Physicians (2008): Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physician's Evidence-Based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*, 133, 141S-159S
- Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA (1990): Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest*, 97, 23-26
- Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, Panju AA, Brill-Edwards P, Coates G, Pineo GF (1994): Noninvasive Strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 154, 289-297
- Jackson RE, Rudoni RR, Pascual R (1999): Emergency physician assessment of the pretest probability of pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*, 4, 891-897

VII. Literaturverzeichnis

- Janata K, Holzer M, Laggner AN, Müllner M (2003): Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: a cohort study. *BMJ*, 326(7384), 312-3
- Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Cabezudo MA, Díaz G (2007): Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest*, 132, 24-30
- Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD, RIETE Investigators (2010): Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 170, 1383-1389
- Johnson MS, Stine SB, Shah H, Harris VJ, Ambrosius WT, Trerotola SO (1998): Possible pulmonary embolus: Evaluation with digital subtraction versus cut-film angiography: Prospective study in 80 patients. *Radiology*, 207, 131-138
- Konstantinides S (2005): Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol*, 20, 496-501
- Konstantinides S. Management of acute pulmonary embolism. Humana Press, Totowa, New Jersey 2007
- Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, Binder L (2002): Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with pulmonary embolism. *Circulation*, 106(10), 1263-8
- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ (2005): Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med*, 165(15), 1777-81
- Kuzo RS, Goodman LR (1997): CT evaluation of pulmonary embolism: technique and interpretation *AJR Am J Roentgenol*, 169, 959-965
- Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Düber C, Kreitner KF (2012): Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*, 22(3), 607-16
- Lomis NN, Yoon HC, Moran AG, Miller FJ (1999): Clinical outcomes of patients after a negative spiral CT pulmonary arteriogram in the evaluation of acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol*, 10, 707-712
- Manganelli D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C (1995): Clinical features of pulmonary embolism. Doubts and certainties. *Chest*, 107, 25S- 32S
- Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, Galland E, Delannoy V, Bauchart JJ, Remy J (2003): Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *Eur Radiol*, 13, 29-35
- Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, Kwong JS, Brown MJ (1997): Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology*, 205, 447-452
- Metafratzi ZM, Vassiliou MP, Maglaras GC, Katzioti FG, Constantopoulos SH, Katsaraki A, Efremidis SC (2006): Acute pulmonary embolism: Correlation of CT pulmonary artery obstruction index with blood gas values. *AJR*, 186, 213-219

VII. Literaturverzeichnis

- Miller GAH, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M (1971): Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J*, 2(5763), 681-684
- Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M (1999): Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 159, 864-871
- Miniati M, Monti S, Bottai M (2003): A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med*, 114, 173-179
- Miniati M, Bottai M, Monti S (2005): Comparison of 3 clinical models for predicting the probability of pulmonary embolism. *Medicine*, 84, 107-114
- Monreal M, Muñoz-Torrero JF, Naraine VS, Jiménez D, Soler S, Rabuñal R, Gallego P, RIETE Investigators (2006): Pulmonary Embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *The Am J Med*, 119, 851-858
- Musset D, Rosso J, Petitpretz P, Girard P, Hauuy MP, Simonneau G, Labrune M, Duroux P (1988): Acute Pulmonary Embolism: Diagnostic Value auf Digital Substraction Angiography. *Radiology*, 166, 455-59
- Nordenholz K, Ryan J, Atwood B, Heard K (2011): Pulmonary embolism risk stratification: pulse oximetry and pulmonary embolism severity index. *J Emerg Med*, 40(1), 95-102
- Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H (1999): Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet*, 353, 190-195
- Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P, Slosman D, Junod A, Bounameaux H (2001): Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 135, 88-97
- PIOPED Investigators (1990): Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*, 263, 2753-2759
- Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, Kuch-Wocial A (2003): Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*, 123(6), 1947-52
- Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schäfer K, Hasenfuss G, Konstantinides S (2007): Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 28, 146-47
- Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurole B, Oliva VL, Barré O, Bruckert F, Dubourg O, Lacombe P (2001): New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *Am J Roentgenol*, 176, 1415-1420
- Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmüller F, Solomon SD, Costello P, Goldhaber SZ (2004): Right ventricular enlargement on chest computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation*, 109, 2401-2404
- Reid JH, Murchison JT (1998): Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol*, 53(9), 694-8

VII. Literaturverzeichnis

- Remy-Jardin M, Remy J, Cauvain O, Petyt L, Wannbroucq J, Beregi JP (1995): Diagnosis of central pulmonary embolism with helical CT: role of two-dimensional multiplanar reformations. *Am J Roentgenol*, 165, 1131-1138
- Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, Artaud D, Beregi JP, Hossein-Foucher C, Marchandise X, Duhamel A (1996): Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology*, 200, 699-706
- Remy-Jardin M, Mastora I, Remy J (2003): Pulmonary embolus imaging with multislice CT. *Radiol Clin North Am*, 41, 507-519
- Revel MP, Petrover D, Hernigou A, Lefort C, Meyer G, Frija G (2005): Diagnosing pulmonary embolism with four-detector row helical CT: Prospective evaluation of 216 outpatients and inpatients. *Radiology*, 234, 265-273
- Riedel M (2001): Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart*, 85, 229-240
- Rosen MP, Sands DZ, Morris J, Drake W, Davis RB (2000): Does a physician's ability to accurately assess the likelihood of pulmonary embolism increase with training? *Acad Med*, 75, 1199-1205
- Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopecna D, Zamarro C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jiménez Castro D (2011): The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 37, 762-766
- Schellhaaß A, Walther A, Konstantinides S, Böttiger BW (2010): Diagnostik und Therapie bei akuter Lungenembolie. *Dtsch Arztebl Int*, 107(34-35), 589-95
- Schild H: Angiographie. 1. Auflage, Thieme, Stuttgart 2003
- Schoepf UJ, Costello P (2004): CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: State of the art. *Radiology*, 230, 329-337
- Schoepf UJ, Holzknrecht N, Helmberger TK, Crispin A, Hong C, Becker CR, Reiser MF (2002): Subsegmental pulmonary emboli: Improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology*, 222, 483-490
- Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ (2004): Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation*, 110, 3276-3280
- Seifried E, Heinrich F: Lungenembolie. 1. Auflage, Thieme, Stuttgart 2000
- Singanayagam A, Scally C, Al-Khairalla MZ, Leitch L, Hill LE, Chalmers JD, Hill AT (2011): Are biomarkers additive to pulmonary embolism severity index for severity assessment in normotensive patients with acute pulmonary embolism? *Q J Med*, 104, 125-131
- Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG (1992): Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*, 85(2), 462-468
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK; PIOPED II Investigators (2006 a): Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 354, 2317-27
- Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, Sos TA, Quinn DA, Leeper KV Jr, Hull RD, Hales CA, Gottschalk A, Goodman LR, Fowler SE, Buckley JD; PIOPED II investigators (2006 b): Diagnostic

VII. Literaturverzeichnis

- pathways in acute pulmonary embolism: Recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med*, 119, 1048-1055
- Swensen SJ, Sheedy PF 2nd, Ryu JH, Pickett DD, Schleck CD, Ilstrup DM, Heit JA (2002): Outcomes after withholding anticoagulation from patients with suspected acute pulmonary embolism and negative computed tomographic findings: A cohort study. *Mayo Clin Proc*, 77, 130-138
 - Thelen M, Erbel R, Kreitner KF, Barkhausen J: *Bildgebende Kardiagnostik: Cardiac Imaging mit MRT, CT und anderen Verfahren*. 1. Auflage, Thieme, Stuttgart 2007
 - Van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H, de Roos A, Huisman MV (2005): Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*, 235(3), 798-803
 - Von Haehling S, Anker SD (2010): Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachex Sarcopenia Muscle*, 1(1), 1-5
 - Webber MM, Gomes AS, Roe D, La Fontaine RL, Hawkins RA (1990): Comparison of Biello, McNeil, and PIOPED Criteria for the diagnosis of pulmonary emboli on lung scans. *AJR*, 154, 975-81
 - Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J (1998): Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 129, 995-1005
 - 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, 98-107
 - Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF (2000): Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost*, 48, 548-552
 - Wiest PW, Locken JA, Heintz PH, Mettler FA jr. (2002): CT scanning: A major source of radiation exposure. *Semin Ultrasound CT MR*, 23, 402-410
 - Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, Tarver RD, Williams MD, Shah H, Namyslowski J, Conces D, Jennings SG, Ying J, Trerotola SO, Kopecky KK (2004): Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary arteriography. *Radiology*, 233(3), 806-815
 - Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM (2004): Prospective validation of the Wells criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*, 44, 503-510
 - Wood KE (2002): Major pulmonary embolism: Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*, 121, 877-905
 - Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE (1993): Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED study. *Radiology*, 189(1), 133-36

VII. Literaturverzeichnis

- Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW (2004): CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome – initial experience. *Radiology*, 230, 831-835

Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an Herrn Prof. Dr. Christoph Engelke, der mich nicht nur in besonderer Weise zum Unternehmen dieser Dissertationsschrift motiviert hat und die ersten wie die letzten Schritte dicht an meiner Seite begleitet hat, sondern dessen Expertise und Unterstützung auch direkt ihr Abbild in der vorliegenden Arbeit finden.

Des Weiteren möchte ich Frau Prof. Dr. Katharina Marten danken, die durch ihre Mentorenschaft in fachlicher wie persönlicher Hinsicht dieses Projekt zum Gelingen gebracht hat.

Herr PD Dr. Hans-Eckhard Langer schließlich hat den Fortgang dieser Arbeit in selbstloser Weise durch ermutigende und strukturierende Gespräche begleitet. Auch ihm gilt mein besonderer Dank.