

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums
Halle (Saale)

Direktor: Univ.-Professor Dr. med. Rolf Peter Spielmann

Einfluss verschiedener Faktoren auf die Diagnosegeschwindigkeit bei akuter Lungenembolie in einer modernen Notaufnahme

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Rebekka Elene Bandzauner

geboren am 01.11.1987 in Hamburg

Betreuer: OA PD Dr. med. habil. A. Surov
Dr. med. A. Bach

Gutachter:

1. Herr PD Dr. Lutz Peter Müller
2. Herr PD Dr. med. Christian Scheller
3. Frau PD Dr. med. Christina Ripol

01.12.2015

27.09.2016

Referat

Zielsetzung: Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, Symptome, Komorbiditäten, Vitalparameter demografische, organisatorische und weitere Faktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf die Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit Lungenembolie haben.

Materialien und Methoden: Alle symptomatischen Patienten mit einem positiven Befund einer Lungenembolie in der Computertomografie, die von 01/2005 bis 01/2010 im Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg diagnostiziert und behandelt wurden, schlossen wir in unsere Untersuchungen mit ein. Nach ausführlicher Datengewinnung aus Patientenakten und elektronischen Aufzeichnungen wurden die Patienten bezüglich der Zeitspanne zwischen Krankenhausaufnahme und Diagnosesicherung einer von insgesamt drei Gruppen zugeteilt und auf Unterschiede hinsichtlich klinischer Faktoren und bedeutender Einflussgrößen untersucht.

Ergebnisse: Insbesondere Patienten mit Lungenembolie, die hämodynamisch instabil sind, eine hohe Emboluslast und typische Symptome wie eine akut aufgetretene Dyspnoe oder Zeichen einer akuten tiefen Beinvenenthrombose aufweisen oder während der Tagesschicht aufgenommen werden, erhalten eine zeitnahe Diagnose. Patienten mit Diagnoseverzögerung (>12h) erweisen sich als älter, haben eine verlängerte linksventrikuläre kurze Achse, oder leiden häufiger an Komorbiditäten wie aktiver Malignomkrankung, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate, Herz- oder anderweitiger Organinsuffizienz und Leukozytose. Vor allem ein höheres Alter und eine geringe Thrombuslast repräsentieren signifikante und unabhängige Einflussgrößen bezüglich der Diagnosegeschwindigkeit.

Folgerungen: Das Vorliegen einer hämodynamischen Instabilität, einer hohen Thrombuslast sowie typischen Symptomen einer Lungenembolie und die Aufnahme während der Tagesschicht sind mit einer hohen Diagnosegeschwindigkeit assoziiert. Patienten höheren Alters und mit schwerwiegenden Nebenerkrankungen weisen häufiger eine niedrige Diagnosegeschwindigkeit auf, vermutlich weil aufgrund des breiten Spektrum an Differentialdiagnosen die Diagnostik der Lungenembolie verzögert wird.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
2 Zielstellung	6
3 Materialien und Methoden	7
3.1 Studienaufbau und -teilnehmer	7
3.2 Computertomografie - Durchführung und Auswertung	9
3.3 Datenaufnahme und -auswertung	9
3.3.1 Demografische Faktoren	10
3.3.2 Lungenembolie-Indikatoren	10
3.3.3 Indikatoren für hämodynamische Instabilität	10
3.3.4 Morbidität	11
3.3.5 Messungen der Computertomografischen Pulmonalisangiografie	13
3.3.6 Organisatorische Faktoren	13
3.3.7 Überleben	14
3.4 Statistische Analyse	14
4 Ergebnisse	16
4.1 Patienten und Faktoren	16
4.1.1 Demografische Faktoren	18
4.1.2 Lungenembolie-Indikatoren	19
4.1.3 Indikatoren für hämodynamische Instabilität	19
4.1.4 Morbidität	20
4.1.5 Messungen der Computertomografischen Pulmonalisangiografie	22
4.1.6 Organisatorische Faktoren	23
4.2 Multiple Regressionsanalysen	23
4.3 Überleben	25
5 Diskussion	27
5.1 Weitere Studien über die Diagnosegeschwindigkeit bei Lungenembolie	27
5.2 Datenauswertung	30
5.2.1 Demografische Faktoren	30
5.2.2 Lungenembolie-Indikatoren	32
5.2.3 Indikatoren für hämodynamische Instabilität	33
5.2.4 Morbidität	33
5.2.5 Messungen der Computertomografischen Pulmonalisangiografie	39

5.2.6	Organisatorische Faktoren	41
5.2.7	Überleben	42
5.3	Limitationen	44
6	Zusammenfassung	46
7	Literaturverzeichnis	48
8	Thesen	51

Abkürzungen

APACHE-Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CT	Computertomografie
CTA	Computertomografische Angiografie
CTPA	Computertomografische Pulmonalisangiografie
d	Tag(e)
DZ	Diagnosezeit
h	Stunde(n)
IQA	Interquartilabstand
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie
MDRD-Formel	Modification of Diet in Renal Disease - Formel
N/A	not available (Information nicht verfügbar)
NYHA	New York Heart Association
PA	Pulmonalisangiografie
V/P	Lungenperfusions- oder Lungenventilations-Perfusions-Angiografie

1 Einleitung

Die Lungenarterienembolie ist eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von 5/1000 Einwohnern (Naess et al., 2007) und einer hohen Mortalitätsrate von 31% innerhalb der ersten 30 Tage nach dem thromboembolischen Ereignis (Søgaard et al., 2014). Der überwiegende Anteil der Patienten, die die Lungenembolie nicht überleben, versterben innerhalb der ersten Stunden nach Symptombeginn (Stein et al., 1995). In einer Studie von Stein et al. wird in 15% der Autopsien eine fulminante Lungenembolie festgestellt, während sich die prämortale Diagnosestellung von 30% im Laufe der Zeit kaum verändert hat (Stein et al., 1995). In den meisten Fällen findet sich der Ursprung der Emboli in Thrombosen der tiefen Bein- oder Beckenvenen. Diese gelangen über die Vena cava und das rechte Herz in die Lungenstrombahn und führen zu einer Okklusion des pulmonalen arteriellen Gefäßsystems sowie im weiteren Verlauf zu sekundären pulmonalen und kardialen Veränderungen.

Etablierte Verfahren in der Diagnostik der Lungenembolie schließen klinische Assessmentverfahren, Bestimmung der D-Dimere, die Lungenperfusions- oder Lungenventilations-Perfusions-Angiografie und die Pulmonalisangiografie mit ein. Aufgrund des technischen Fortschritts der letzten Jahre vor allem bezüglich der apparativen Diagnostik, kam es jedoch zum zunehmenden Einsatz der kontrastmittelunterstützten Computertomografie. Infolgedessen verlieren die zuvor erwähnten Verfahren zunehmend an diagnostischem Wert oder finden ihre Anwendung teilweise nur noch ergänzend zur CT-Untersuchung.

In den Computertomografischen Aufnahmen können Emboli und Thromben als intraluminale Kontrastmittelaussparungen erkannt werden. Trotz der Zuverlässigkeit, schnellen Verfügbarkeit und Durchführbarkeit dieser zur Verfügung stehenden apparativen nichtinvasiven Diagnostik kommt es bei manchen Patienten zu einer Verzögerung bei der Diagnosestellung. Eine frühe Diagnose ist jedoch essentiell, um die hohe krankheitsassoziierte Morbidität und Mortalität der akuten Lungenembolie zu senken. (Ota et al., 2002; Pengo et al., 2004, Kline et al., 2007, Smith et al., 2010). Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, dass sich die behandelnden Ärzte neben den allgemein bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Lungenembolie auch den klinischen Faktoren bewusst sind, die zu einer Verzögerung der Diagnosefindung und Behandlung führen können.

Smith und Kollegen zeigen in ihrer Studie, dass die mittlere Zeitspanne zwischen der Ankunft eines Patienten in einer US-amerikanischen Notaufnahme bis zur Diagnosestellung 2,4h beträgt, wobei es bei 18,3% der Patienten zu einer verzögerten Diagnose kommt. Diese wird als eine

Zeitspanne von mehr als 12 Stunden zwischen Patientenaufnahme und Diagnosestellung definiert.

Patienten, die über 65 Jahre alt sind und unter einer koronaren Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder Adipositas per magna leiden, sind besonders von einer verspäteten Diagnosestellung betroffen (Smith et al., 2012). Darüber hinaus weisen ältere Patienten mit Lungenembolie häufig kardiopulmonale Begleiterkrankungen auf, die eine Lungenembolie nachahmen können (Le Gal et al., 2005). Gleichzeitig sind bestimmte Risikofaktoren, Symptome und Anzeichen der Lungenembolie mit zunehmendem Patientenalter weniger stark ausgeprägt (Le Gal et al., 2005). Dadurch wird die zeitnahe Diagnosestellung der Lungenembolie deutlich erschwert. In einer weiteren Studie von Smith et al. wird postuliert, dass ältere Patienten mit zunehmender Komorbidität eine diagnostische Herausforderung darstellen, da die kardiopulmonalen Symptome einer akuten Lungenembolie leicht mit den Symptomen einer Herzinsuffizienz, KHK oder COPD verwechselt werden können. Folglich kommt es zu einer Verzögerung der korrekten Diagnosestellung. Des Weiteren werden die COPD und ein erhöhtes Troponin ($>0,01$ ng/ml) als Faktoren betrachtet, die mit einem verzögerten Beginn einer antikoagulativen Therapie und erhöhten Mortalität assoziiert sind (Smith et al., 2010). Smith und Kollegen können darüber hinaus in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen dem frühen Beginn einer antikoagulativen Behandlung und einer reduzierten 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit einer akuten Lungenembolie feststellen (Smith et al., 2010). Eine Verzögerung der akkuraten Behandlung von Patienten mit Lungenembolie erhöht weiterhin die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer rezidivierenden Lungenembolie (Hull et al., 1997), eines bleibenden Organschadens, eines Schocks, der Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation oder des Todes des Patienten (Ota et al., 2002; Kline et al., 2007).

Patienten, die an einer Lungenembolie leiden, präsentieren sich darüber hinaus oft mit unspezifischen Symptomen wie beispielsweise Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Husten und Schwindel, welche die zeitnahe Diagnosefindung zusätzlich erschweren. So berichten Liu und Kollegen von einem Fall, bei dem ein Patient mit typischen Symptomen eines akuten Koronarsyndroms (Brustschmerzen, Kaltschweißigkeit) und fehlender Dyspnoe in Wirklichkeit an einer Lungenembolie leidet. Da aufgrund des Beschwerdebilds zunächst eine Herzkatheter-Untersuchung durchgeführt wurde, kam es zu einer deutlichen Verspätung der korrekten Diagnosestellung (Liu et al., 2009).

Des Weiteren zeigt eine prospektive Studie von Holst und Kollegen, dass ein relevanter Anteil von Patienten mit venösen Thromboembolien gleichzeitig kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen: Sie leiden häufiger unter arterieller Hypertension, haben einen höheren BMI, sowie höhere LDL-, Cholesterol- und Triglyzerid-Werte (Holst et al., 2010) im Vergleich zu Patienten

ohne Thromboembolien. Diese Voraussetzungen erschweren zusätzlich die Differentialdiagnostik zwischen der akuten Lungenembolie und kardiovaskulären Erkrankungen. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass Patienten mit internistischen Nebenerkrankungen wie beispielsweise einer Herzinsuffizienz ihre Beschwerden oft unterschätzen und fehlinterpretieren und somit ihre Vorstellung beim Arzt hinauszögern. Auf der anderen Seite sind die behandelnden Ärzte vermutlich dazu geneigt, die Symptome des Patienten auf seine bereits bekannte internistische Erkrankung zurück zu führen, anstatt andere Diagnosen in Betracht zu ziehen (Ozsu et al., 2011).

Es steht außer Frage, dass Patienten mit einer Lungenembolie von einer zeitnahen Diagnosestellung und Behandlung profitieren, da dadurch die Morbidität wie unter anderem das Risiko der Entwicklung einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertension (Pengo et al., 2004) reduziert wird. Es existiert bislang jedoch nur eine geringe Anzahl von zuvor veröffentlichten Studien, die sich mit dieser Thematik beschäftigen.

Der Ablauf bei Patienten mit Lungenembolie beinhaltet den Zeitpunkt des Symptombeginns, die Aufnahme ins Krankenhaus, den diagnostischen Prozess und letztendlich die Therapieeinleitung. Der diagnostische Prozess separat betrachtet beinhaltet die computertomografische Untersuchung, die Begutachtung und Beurteilung der CT-Aufnahmen durch den Radiologen sowie die Diagnosemitteilung des Radiologen an den behandelnden Arzt. An jeder Etappe dieses Ablaufs vom Zeitpunkt des Symptombeginns bis zum Beginn der Behandlung kann es zu Verzögerungen kommen.

In den meisten Akutkrankenhäusern sowie auch im Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg begleitet der Radiologe die CT-Untersuchung und beurteilt die gewonnenen CT-Aufnahmen sofort. Anschließend teilt er seine Einschätzung direkt an den behandelnden Arzt mit. Somit ist eine Verzögerung in diesem Teil des diagnostischen Vorgangs nahezu ausgeschlossen.

Frühere Studien schließen mehrere unterschiedliche apparative diagnostische Methoden wie beispielsweise die CT-Angiografie, Pulmonale Angiografie und Lungenventilations-Perfusionsszintigrafie zur Diagnosesicherung in ihre Untersuchungen mit ein. Da die CT-Angiografie heutzutage als Goldstandard in der Diagnostik der Lungenembolie betrachtet wird, schließen die innerhalb der letzten 7 Jahre veröffentlichten Studien sowie auch die vorliegende Arbeit ausschließlich Patienten in die Untersuchungen mit ein, deren Diagnose mit Hilfe dieser apparativen Methode gestellt wurde.

Zuvor veröffentlichte Studien (Elliott et al., 2005; Ageno et al., 2008; Bulbul et al., 2009; Alonso-Martinez et al., 2010; Ozsu et al., 2011) setzten den Fokus auf die Zeitspanne zwischen

Beschwerdebeginn und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. In nordamerikanischen und europäischen Krankenhäusern wurden vergleichbare Daten erhoben, die als Ergebnis eine durchschnittliche Zeit von Beginn der Beschwerden bis zur Bestätigung der Diagnose Lungenembolie von 6-10 Tagen aufweisen (Ageno et al., 2008; Bulbul et al., 2009; Alonso-Martinez et al., 2010; Ozu et al., 2011).

Relevante Kritikpunkte an diesen Untersuchungen beziehen sich zum einen auf die Problematik, dass der Zeitpunkt des Beschwerdebegins, insbesondere in retrospektiven Studien selten exakt bestimmt, sondern häufig nur vage erahnt werden kann. Zum Anderen können die zuständigen Ärzte keinen Einfluss auf die Zeit zwischen Beginn der Lungenembolie-assoziierten Symptomatik und der Inanspruchnahme medizinischer Versorgung nehmen. Es existieren bislang nur wenige Berichte aus Nordamerika (Kline, et al., 2007; Smith et al., 2012) und Japan (Ota et al., 2002), die den Zeitraum von der Krankenhausaufnahme bis zur Diagnosestellung untersuchen. In diesen Veröffentlichungen wird eine durchschnittliche Zeit von der Krankenhausaufnahme bis zur Diagnosestellung von 24-48 Stunden beschrieben. In Anbetracht der unterschiedlichen diagnostischen Methoden, die in diese Studien mit einbezogen werden (u.a. CT-Angiografie, Pulmonale Angiografie und Lungenventilations-Perfusionsszintigrafie), sind die Ergebnisse nicht mit den heutigen modernen Krankenhausszenarien und dem aktuellen diagnostischen Prozedere vergleichbar.

Vor kurzem veröffentlichte Studien, die Bezug auf die Zeit von Krankenhausaufnahme bis zur Diagnosestellung nehmen, und ausschließlich Patienten mit einschließen, die eine CT-Angiografie erhalten haben, stammen aus Nordamerika (Kline et al., 2007; Smith et al. 2010, 2012). In diesen Berichten werden 12 (Smith et al., 2012), 24 (Smith et al., 2010) bzw. 48 Stunden (Ota et al., 2002; Kline et al., 2007) als Grenzwerte festgelegt, um zwischen einer zeitgemäßen und einer verzögerten Diagnosestellung zu differenzieren.

Bis zu diesem Zeitpunkt existieren keine vergleichbaren Daten aus Europa. Diese Tatsache veranlasste uns zu der Durchführung der gegenwärtigen Arbeit, in der wir ebenfalls eine Zeitschwelle von 12 Stunden bestimmten, um eine zeitgemäße von einer verzögerten Diagnostik abgrenzen zu können und gleichzeitig einen Vergleich zu vorherigen Studien zu ermöglichen. Darüber hinaus wollten wir herausfinden, welche Faktoren dazu führen, dass bei einigen Patienten die richtige Diagnose schnell gestellt wurde und bei anderen wiederum nicht.

Unser Studiendesign unterscheidet sich von den vorherigen Berichten zum Teil dadurch, dass wir uns ausschließlich auf den Aufnahmezeitpunkt der Patienten in der Notaufnahme beziehen, anstatt auf den Zeitpunkt des Beginns von Beschwerden, die mit einer Lungenembolie vereinbar sind. Der Zeitpunkt der Aufnahme und Anmeldung in der Notaufnahme ist besser zugänglich, besser vergleichbar und präziser, da das Erinnerungsvermögen der Patienten bezüglich des

zeitlichen Einsetzens von Symptomen sowie nur langsam progrediente oder unspezifische Symptome das Ergebnis verzerren können. Darüber hinaus lässt die von uns festgelegte Zeitspanne Rückschlüsse auf klinische Faktoren zu, welche einen potenziellen Einfluss auf die Evaluation und Diagnostik in der Notaufnahme und auf die frühe stationäre Vorgehensweise nehmen. Diese Faktoren spielen jedoch erst ab dem Zeitpunkt der Aufnahme und ärztlichen Begutachtung des Patienten eine Rolle (Smith et al., 2012).

2 Zielstellung

Das Ziel unserer Arbeit besteht darin, demografische Faktoren, Lungenembolie-Indikatoren, Komorbiditäten, Vitalparameter, Labordaten und organisatorische Faktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf den Zeitpunkt der CT-Diagnose einer Lungenarterienembolie in einer modernen europäischen Notaufnahme haben.

Die Darstellung derjenigen Faktoren, die mit einer niedrigen Diagnosegeschwindigkeit assoziiert sind, soll Ärzte zukünftig bei der Diagnostik von LAE-Patienten mit unspezifischen Symptomen und mehreren potenziellen Differentialdiagnosen unterstützen. Mit der vorliegenden Arbeit soll weiterhin auf bestimmte Kriterien aufmerksam gemacht werden, die zu einer Ablenkung von der LAE-Diagnose führen können, dementsprechend diagnoseverzögernd wirksam sind und folglich die Prognose der Patienten negativ beeinflussen können. Unspezifische Befunde und Symptome bei Patienten mit Lungenembolie erschweren die Diagnosestellung erheblich. Daher erhoffen wir uns durch das Bewusstwerden diagnoseverzögernder Faktoren eine Beschleunigung der Diagnosegeschwindigkeit bei den betroffenen Patienten zu bewirken, um die LAE-assoziierte Morbidität und Mortalität zu senken.

3 Materialien und Methoden

3.1 Studienaufbau und -teilnehmer

Alle Computertomografischen Angiografien, die von 01/2005 bis 01/2010 im Universitätsklinikum Halle bei Patienten mit Verdacht auf eine Lungenarterienembolie durchgeführt wurden, schlossen wir in unsere Arbeit mit ein. Patienten, bei denen eine Lungenembolie als Zufallsbefund diagnostiziert wurde oder bei denen die Zeit von ihrer Aufnahme bis zur Computertomografischen Untersuchung über 100 Stunden betrug, schlossen wir aus unseren Untersuchungen aus. Das zuletzt genannte Ausschlusskriterium begründen wir mit der Annahme, dass bei diesen Patienten zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme mit gewisser Wahrscheinlichkeit noch keine Lungenembolie vorlag. Des Weiteren wurden diejenigen Patienten nicht in unsere Analyse mit einbezogen, die mit bereits diagnostizierter Lungenembolie aus einem anderen Krankenhaus ins Uniklinikum Halle verlegt wurden, sowie Patienten, die eine Lungenembolie im Anschluss an einen chirurgischen Eingriff innerhalb desselben Krankenhausaufenthalts entwickelten. Da wir die Diagnosezeit als Zeitspanne zwischen dem Einlesen der Krankenversicherungskarte in der Notaufnahme und der Durchführung der CT-Untersuchung definieren, hätte der Einschluss postoperativ entstandener Lungenembolien diese Zeitspanne deutlich verfälscht. Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme lag bei diesen Patienten keine Lungenembolie vor, da diese sich erst als Konsequenz des chirurgischen Eingriffs entwickelte. Somit führte nicht die Lungenembolie zur Aufnahme des Patienten, sondern die Indikation zur Operation. Darüber hinaus schlossen wir diejenigen Patienten aus unseren Untersuchungen aus, deren Patientenakten und elektronischen Aufzeichnungen nicht verfügbar waren. Unsere Studienkohorte umfasst letztendlich 241 Patienten, darunter 109 männliche und 132 weibliche Patienten.

Die Akten und elektronischen Aufzeichnungen derjenigen Patienten, die die zuvor genannten Einschlusskriterien erfüllen, wurden anschließend von uns eingesehen, um relevante klinische Informationen zu erhalten. Hierfür wurden folgende 18 Kliniken einzeln angeschrieben, um die Erlaubnis zur Akteneinsicht zu erhalten: Gastroenterologie/Pneumologie (Innere Medizin 1), Nephrologie/Rheumatologie/Endokrinologie/Diabetologie (Innere Medizin 2), Kardiologie/Angiologie (Innere Medizin 3), Hämatologie/Onkologie (Innere Medizin 4), Anästhesie, Dermatologie, Gynäkologie, Urologie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Kardiologie, Neurologie, Neurochirurgie, Mund-Kiefer-

Gesichtschirurgie, Herz-Thorax-Chirurgie, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Unfallchirurgie, Orthopädie.

Sobald die Genehmigung zur Akteneinsicht vorlag, wurden die Patientenakten einzeln im Aktenarchiv bestellt und vor Ort auf relevante Daten hin durchsucht. Bei Patienten, die nach 2008 eine CT-Untersuchung im Uniklinikum Halle erhielten, wurden zusätzlich die elektronischen Aufzeichnungen des Softwaresystems ORBIS® aufgerufen und geprüft.

Den Zeitpunkt der Computertomografischen Diagnosesicherung definieren wir als den Zeitpunkt, an dem die CT-Untersuchung durchgeführt wurde. Den Zeitpunkt der Patientenaufnahme wiederum definieren wir als den Zeitpunkt, an dem die Krankenversicherungskarte des Patienten eingelesen wurde. Die Wartezeit der Patienten in der Notaufnahme bis zur ersten ärztlichen Begutachtung hängt unter anderem von der personellen Kapazität, dem Patientenaufkommen, und dem Grad der Dringlichkeit, nach dem die Behandlung des individuellen Patienten eingestuft wird, ab. Die unterschiedlich lange Wartezeit der LAE-Patienten konnte in dieser Definition nicht mit berücksichtigt werden. Die Diagnosezeit oder Diagnosegeschwindigkeit leitet sich folglich von der Zeitspanne zwischen Patientenaufnahme und Durchführung der CT-Untersuchung ab.

Die Patienten wurden bezüglich ihrer Diagnosegeschwindigkeit einer von insgesamt drei Gruppen zugeteilt:

hohe Diagnosegeschwindigkeit (≤ 2 Stunden), intermediäre Diagnosegeschwindigkeit (>2 und ≤ 12 Stunden) und niedrige Diagnosegeschwindigkeit (>12 Stunden).

12 Stunden legten wir letztendlich als Grenzwert fest, um zwischen einer schnellen und einer verzögerten Diagnosesicherung zu differenzieren. Die Grenzwerte der einzelnen Gruppen wurden von uns frei festgelegt, um die Patientengruppen voneinander unterscheiden zu können und eine Vergleichbarkeit zu vorherigen Studien herzustellen (Smith et al., 2012). Die Einteilung ist somit als rein deskriptiv zu verstehen und soll keineswegs als Bewertung der ärztlichen diagnostischen Leistung aufgefasst werden.

3.2 Computertomografie - Durchführung und Auswertung

Die CT-Geräte, die zur Untersuchung der Patienten im Zeitraum von 01/2005-01/2010 verwendet wurden, waren zwei 64-Multidetektor CT-Systeme (Somatom Sensation 64, Siemens, Erlangen, Deutschland; Aquillon 64, Toshiba, Neuss, Deutschland). Alle Patienten, die in die Arbeit mit eingeschlossen wurden, wurden dem gleichen CT-Protokoll für Pulmonalisangiografien unterzogen.

In Abhängigkeit von Körpergewicht, Alter, Allgemeinzustand, Herz- und Nierenfunktion wurde den Patienten 60 ml des jodhaltigen Kontrastmittels Solustrast® 370 (370 mg Iod/ml; Bracco Imaging Germany GmbH, Konstanz, Deutschland) mit einer Geschwindigkeit von 2,0 ml/s injiziert. Typische Bildgebungsparameter waren eine Röhrenspannung von 120 kV und ein Röhrenstrom von 150-300 mAs mit einem Pitch von 0,6-1,2 abhängig von der Körpergröße. Automatisch getriggerte Bolusinjektionen erfolgten mit einer Verzögerung von 12-25 Sekunden. Die CT-Bilder wurden mit einer Schichtdicke von 2 mm berechnet. Die gespeicherten Aufnahmen aller in die Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden von 2 verschiedenen Radiologen (Dr. A.G. Bach, PD Dr. A. Surov) und einem medizinischen Doktoranden (N. Schurig) begutachtet, die die Thrombuslast mit Hilfe des Mastora-Scores quantifiziert und die kurze Ventrikelachse ausgemessen haben. Die Radiologen konnten bei der Begutachtung der Aufnahmen das Fenster frei wählen. Es wurden Standard- und Lungen-Kernel für die Rekonstruktionen verwendet. Multiplanare Rekonstruktionen standen an einem separaten Arbeitsplatz zur Verfügung (Vitrea; Vital Images, Minnetonka, Minnesota, USA).

3.3 Datenaufnahme und -auswertung

Im Allgemeinen wurden ausschließlich Labordaten, messbare klinische Faktoren und Parameter berücksichtigt, die innerhalb von 24 Stunden nach Einlesen der Krankenversicherungskarte der Patienten bestimmt wurden. In dem Fall, dass mehrere Daten zu einem spezifischen Faktor (zum Beispiel Temperatur oder Atemfrequenz) dokumentiert sind, wurde der zeitlich nächste Wert zur CT-Untersuchung erfasst.

3.3.1 Demografische Faktoren

Alter, Geschlecht, Body Mass Index

Informationen über Alter, Geschlecht oder Body Mass Index (BMI) wurden entweder direkt den Patientenakten und elektronischen Aufzeichnungen entnommen, oder das Alter bzw. der BMI mit Hilfe der vorhandenen Daten (Geburtsdatum, Körpergröße, Körpergewicht) berechnet. Diese Daten standen bei allen Patienten zur Verfügung, der in die Untersuchungen mit eingeschlossenen wurden.

3.3.2 Lungenembolie-Indikatoren

Akute Dyspnoe

Plötzlich einsetzende respiratorische Symptome, klassifizierten wir als akute Dyspnoe. Beim Vorliegen einer langsam progredienten Luftnot sowie bei völligem Fehlen dieses Symptoms, verzeichneten wir den Faktor Dyspnoe als negativ. Bei insgesamt 13 Patienten waren keine Informationen über Präsenz und Art der Dyspnoe aufzufinden.

Zeichen einer akuten tiefen Beinvenenthrombose

Zeichen einer akuten tiefen Beinvenenthrombose beinhalteten einseitige Ruheschmerzen im Bein, Auslösbarkeit eines Wadendruckschmerzes, pathologische oberflächliche Venenzeichnung, Umfangsdifferenz der Unterschenkel >3cm, Erwärmung und unilaterales Ödem des betroffenen Beins. Je nach Vorliegen dieser Zeichen wurde dieser Faktor als positiv oder negativ gewertet, wobei mindestens zwei der zuvor genannten Symptome vorgelegen haben müssen, damit dieser Faktor als positiv eingestuft wurde. Bei 114 Patienten waren keine Informationen bezüglich dieses Faktors erhältlich.

3.3.3 Indikatoren für hämodynamische Instabilität

Tachykardie, Hypotension

Tachykardie wird als eine Pulsfrequenz von ≥ 100 /min definiert. Dieser Faktor konnte bei allen Patienten erhoben werden. Hypotension wurde als ein arterieller systolischer Blutdruck von ≤ 100 mmHg definiert. Die Daten von 21 Patienten waren diesbezüglich unvollständig.

3.3.4 Morbidität

Aktive Malignomkrankung

Alle malignen soliden Tumorerkrankungen sowie malignen hämatologischen Erkrankungen oder Karzinome unbekanntes Ursprungs, die innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme therapiert und/oder neu diagnostiziert wurden und bei denen keine vollständige Remission zu vermerken war, klassifizierten wir als aktive Malignomkrankungen. Lag keine aktive Malignomkrankung vor, wurde dieser Faktor als negativ beurteilt.

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

Der Faktor Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wurde als positiv eingestuft, sofern diese Erkrankung zum Zeitpunkt der Aufnahme oder zuvor nach den Kriterien der globalen Initiative für chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen diagnostiziert wurde. Lag keine COPD vor, wurde dieser Faktor als negativ bewertet.

Körpertemperatur

Die Temperatur wurde überwiegend axillär, sublingual und aurikulär mit einem Standardthermometer gemessen. Bei vereinzelt Patienten, insbesondere bei endotracheal intubierten Intensivpatienten kamen auch andere Temperaturmessverfahren zum Einsatz (zum Beispiel mittels endotracheal eingeführter Temperatursonde). Bei insgesamt 36 Patienten fanden sich keine Daten über die Temperatur.

Leukozytose

Eine Leukozytose wurde definiert als eine Leukozytenzahl von >15.000 Zellen/ μl . Die Werte entnahmen wir den vorhandenen Labordaten. Bei 16 Patienten fehlten Informationen über die Leukozytenzahl.

Diabetes mellitus

Sofern ein insulinabhängiger Diabetes mellitus in den Patientenunterlagen erwähnt wurde oder anhand von aktuellen Medikamentenlisten von einer Insulindauertherapie ausgegangen werden konnte, werteten wir den Faktor Diabetes mellitus als positiv. Waren keine Informationen diesbezüglich auffindbar, betrachteten wir ihn als negativ.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate wurde anhand von Kreatinin-Messwerten mit Hilfe der Modification of Diet in Renal Disease - Formel (MDRD-Formel) bestimmt. Die Messung wurde am UniCel-DXC800, Beckman Coulter, Deutschland durchgeführt, ein System für Krankenhauslabore zur schnellen Bestimmung von Laborwerten. Die MDRD-Formel benötigt zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate keine Angabe des Körpergewichts, da sie von einer standardisierten Körperoberfläche von 1,73 m² ausgeht. Der Kreatinin-Wert war in sämtlichen Patientenunterlagen mit aufgeführt und somit konnte die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate bei allen Patienten berechnet werden.

New-York-Heart-Association-Score

Die Einteilung einer bestehenden Herzinsuffizienz erfolgte nach der Definition der New York Heart Association (NYHA) von Grad I-IV. Bei 19 Patienten konnte aufgrund fehlender Daten keine Zuordnung erfolgen.

Organinsuffizienz

Eine Organinsuffizienz wurde nach der Vorlage des Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE-II) - Scores definiert (Knaus et al., 1985) und schließt demzufolge eine schwere Leber-, Herz-, Lungen-, und Nierenerkrankung sowie eine Immunschwäche mit ein. Bei 10 Patienten standen diesbezüglich keine Daten zur Verfügung.

Erhöhtes Troponin-I

Ein kardiales Troponin >0,5 ng/ml als Hinweis auf eine myokardiale Schädigung betrachteten wir als erhöht. Dabei berücksichtigten wir ausschließlich die Troponin-I-Messwerte (Beckman Coulter, Deutschland), die wir den Labordaten entnehmen konnten. Bei 30 Patienten konnten aufgrund fehlender Daten keine Troponin-I-Werte notiert werden.

Brain Natriuretic Peptide

Das BNP, ein bedeutender Parameter der Herzinsuffizienz, wurde durch Anwendung des Biosite Triage® Systems (Beckman Coulter, Deutschland) bestimmt und den Labordaten entnommen. Der BNP-Wert war bei 103 Patienten nicht verfügbar.

3.3.5 Messungen der Computertomografischen Pulmonalisangiografie

Thrombuslast nach Mastora

Die Thrombuslast wurde nach der Methode von Mastora quantifiziert (Mastora, et al. 2003). Das Ausmaß der embolusbedingten Obstruktion der mediastinalen, lobären und Segmentarterien wurde mit Hilfe eines prozentualen Scores berechnet. Die Summe der prozentualen Gefäßverschlüsse kann maximal 300% betragen, da auf jedem der drei genannten Level eine maximale Obstruktion von 100% vorliegen kann. Die Thrombuslast konnte bei allen Patienten kalkuliert werden.

Links- und rechtsventrikuläre kurze Achse

Die kurze Achse des linken und rechten Ventrikels wurde an axialen CT-Schichtaufnahmen ausgemessen, die eine Blickperspektive ähnlich der des 4-Kammer-Blicks der Echokardiografie ermöglichen. Die Messung erfolgte an der mit Kontrastmittel gefüllten Herzkammer von einer Myokardwand bis zur anderen, und wurde so durchgeführt, dass die maximale Ausdehnung der kurzen Ventrikelachse erfasst wurde. Die Messung erfolgte bei allen in die Arbeit mit eingeschlossenen Patienten.

3.3.6 Organisatorische Faktoren

Einsatz des CT-Geräts in der Notaufnahme

Die Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale) verfügt über ein CT-Gerät, das täglich von 0-24 Uhr den Ärzten zur Verfügung steht. Patienten, die bereits stationär aufgenommen wurden, erhielten dagegen ihre Untersuchung meist an einem anderen CT-Gerät der radiologischen Fachabteilung. Sofern die CT-Untersuchung in der Notaufnahme stattgefunden hat, ist davon auszugehen, dass bereits während des Aufenthalts des Patienten in der Notaufnahme eine Lungenarterienembolie vermutet wurde. Bei denjenigen Patienten, die ihre CT-Diagnostik in der radiologischen Fachabteilung erhielten, ist davon auszugehen, dass die LAE-Diagnose erst im späteren stationären Verlauf in Erwägung gezogen wurde.

Bei allen Patienten fanden wir Informationen darüber, an welchem CT-Gerät ihre Untersuchung stattgefunden hat.

Aufnahme während der Tagesschicht

Vorausgesetzt die Versichertenkarte des Patienten wurde zwischen 8 und 16 Uhr eingelesen, wurde er zu denjenigen gerechnet, die während der Tagesschicht aufgenommen wurden. Eine Zuteilung zu Tages- oder Nachtschicht konnte bei jedem Patienten erfolgen.

3.3.7 Überleben

Das Überleben wurde als Überstehen der folgenden 30 Tage nach dem embolischen Ereignis definiert. Patienten, die an einer respiratorischen Insuffizienz, einem plötzlichen Herzstillstand oder kardiopulmonalen Schock bei ansonsten fehlenden kardiopulmonalen Erkrankungen zum Todeszeitpunkt verstarben, wurden als nicht-Überlebende klassifiziert.

Insgesamt 6 Patienten wurden aus den Untersuchungen des Überlebens ausgeschlossen, da sie aus anderen Gründen als dem thrombembolischen Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach der LAE-Diagnose verstarben. Vier dieser Patienten starben aufgrund eines septischen Schocks, einer erlitt eine Hirnblutung mit letalem Ausgang und wiederum einer verstarb an einem akuten Nierenversagen.

Wir untersuchten die Auswirkungen verschiedener Faktoren auf die Zeitspanne zwischen Patientenaufnahme und Diagnosestellung sowie den Einfluss der Diagnosegeschwindigkeit auf das Überleben.

3.4 Statistische Analyse

In unserer Analyse verglichen wir zwei sich gegenseitig ausschließende Gruppen: schnelle, zeitgemäße Diagnosestellung (<12 Stunden nach Aufnahme) und verzögerte Diagnosestellung der Lungenarterienembolie (>12 Stunden nach Aufnahme). Der Mann-Whitney-U-Test wurde angewandt, um einen Vergleich der Medianwerte der metrischen Variablen zwischen den Gruppen zu ermöglichen. Binäre Merkmale wurden mit Hilfe des χ^2 -Tests untersucht. Alle p-Werte werden als explorativ eingestuft. Darüber hinaus führten wir einfache und multiple Regressionsanalysen durch, um den Einfluss verschiedener Variablen auf die Zeit von der Aufnahme des Patienten bis zur Diagnosesicherung zu analysieren.

Zunächst wurden alle Faktoren, die in der einfachen linearen Regression einen p-Wert >0,3 aufwiesen von jeder weiteren Analyse ausgeschlossen. Die verbliebenen Faktoren wurden

anschließend unter Verwendung eines Rückwärts-Algorithmus in einem multiplen linearen Regressionsmodell evaluiert und wiederum alle Faktoren mit einem p-Wert $>0,3$ aus dem weiteren Prozedere ausgeschlossen. Letztendlich entstand nach Ausschluss aller Faktoren mit einem p-Wert $>0,3$ das finale multiple Regressionsmodell.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten und Faktoren

Anhand der aus dem Radiologie-Informationssystem gewonnenen Daten lässt sich feststellen, dass im Universitätsklinikum Halle (Saale) zwischen 01/2005 und 01/2010 2767 computertomografische Pulmonalisangiografien bei 2543 Patienten durchgeführt wurden, um den Verdacht einer Lungenarterienembolie zu bestätigen. Die Überprüfung der Daten ergab, dass bei 512 dieser CT-Untersuchungen von insgesamt 496 Patienten eine Lungenembolie vorlag.

Nach Ausschluss derjenigen Patienten aus der Arbeit, die die zuvor erwähnten Einschlusskriterien nicht erfüllen, umfasst die Studienkohorte 241 Patienten. Das mediane Alter der Kohorte beträgt 64 Jahre (IQA 53-75). 109 der 241 Patienten (45%) sind männlichen Geschlechts. Die mediane Zeit von der Krankenhausaufnahme bis zur CT-Untersuchung beläuft sich auf 3,5 Stunden (IQA 1,8-12,5). 152 Patienten (63%) weisen eine oder mehrere Begleiterkrankungen einschließlich Diabetes mellitus, COPD, aktiver Malignomkrankung und Organinsuffizienz auf.

70 Patienten (29%) können der Gruppe mit hoher Diagnosegeschwindigkeit (≤ 2 Stunden = schnelle Diagnosegruppe) zugeordnet werden und 110 Patienten (46%) werden der Gruppe mit intermediärer Diagnosegeschwindigkeit (>2 und ≤ 12 Stunden = intermediäre Diagnosegruppe) zugewiesen. Die restlichen 61 Patienten (25%) gehören demnach der Gruppe mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit (>12 Stunden = langsame Diagnosegruppe) an.

Die Verteilung der Zeit von der Ankunft in der Notaufnahme bis zur computertomografischen Diagnosesicherung ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Verteilung und Ausprägung aller untersuchten Faktoren in jeder der drei verschiedenen Diagnosegruppen wird in Tabelle 1 veranschaulicht.

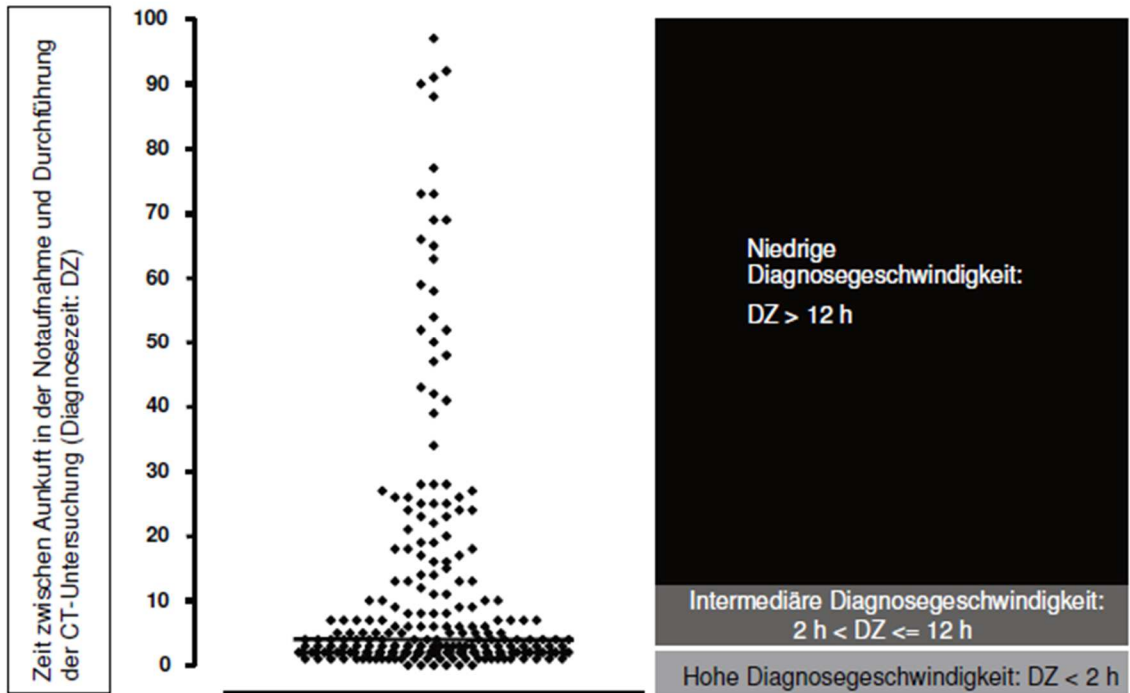


Abbildung 1:

Streudiagramm von der Zeit zwischen Ankunft in der Notaufnahme und Durchführung der CT-Untersuchung bei 241 Patienten mit Lungenembolie. Die Linie markiert den Median. Die Definitionen von niedriger, intermediärer und hoher Diagnosegeschwindigkeit werden in der Abbildung mit dargestellt.

Abkürzungen:
DZ: Diagnosezeit

Tabelle 1:			
Einfluss verschiedener Faktoren auf die Zeit zwischen Ankunft in der Notaufnahme und Durchführung der CT-Untersuchung bei symptomatischen Patienten mit Lungenembolie: Einteilung der Patienten in Gruppen bezüglich ihrer Diagnosegeschwindigkeit.			
Faktor	Hohe Diagnosegeschwindigkeit DZ ≤ 2 h (n=70)*	Intermediäre Diagnosegeschwindigkeit 2h < DZ ≤ 12 h (n=110)*	Niedrige Diagnosegeschwindigkeit DZ > 12 h (n=61)*
Demografische Faktoren			
Alter [Jahre]	62 (55-73)	65 (50-75)	67 (54-79)
Männliches Geschlecht	37,1 % (16)	47,7 % (52)	50,0 % (31)
Body Mass Index [kg/m ²]	28,2 (24,2-31,8)	27,1 (23,4-32,0)	27,1 (24,2-30,1)
LAE-Indikatoren			
Akut aufgetretene Dyspnoe	60,0 % (42)	60,6 % (66)	45,2 % (28)
Zeichen einer akuten tiefen Beinvenenthrombose	35,7 % (25)	22,0 % (24)	27,4 % (17)
Indikatoren für hämodynamische Instabilität			
Arterielle Hypotension	31,4 % (22)	23,9 % (26)	21,0 % (13)
Tachykardie	75,7 % (53)	55,0 % (60)	53,2 % (33)
Morbidität			
Aktive Malignomkrankung	18,6 % (13)	24,8 % (27)	27,4 % (17)
COPD	12,9 % (9)	14,7 % (16)	25,8 % (16)
Körpertemperatur [°C]	37,0 (37,0-37,6)	37,0 (36,8-37,5)	37,0 (37,0-37,9)
Leukozytose	18,6 % (13)	16,5 % (18)	19,4 % (12)
Diabetes mellitus	24,3 % (17)	22,9 % (25)	30,6 % (19)
Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [ml/min]	78 (51-105)	71 (54-103)	65 (39-93)
NYHA 0	44 %	39 %	31 %
NYHA I	10 %	12 %	11 %
NYHA II	17 %	18 %	15 %
NYHA III	10 %	14 %	18 %
NYHA IV	11 %	10 %	16 %
Organinsuffizienz	44,3 % (31)	51,4 % (56)	61,3 % (38)
Erhöhtes Troponin-I	18,6 % (13)	11,0 % (12)	12,9 % (8)
Brain Natriuretic Peptide [pg/ml]	188 (62-442)	209 (41-523)	259 (72-639)
CTPA Messungen			
Thrombuslast Mastora [%]	57 (17-85)	37 (11-66)	23 (6-50)
Linksventrikuläre kurze Achse [mm]	39 (34-43)	43 (37-48)	44 (39-51)
Rechtsventrikuläre kurze Achse [mm]	48 (42-54)	50 (44-56)	46 (41-53)
Organisation			
Einsatz des CT-Geräts in der Notaufnahme	78,6 % (55)	61,5 % (67)	22,6 % (14)
Aufnahme während der Tagesschicht	54,3 % (38)	61,5 % (67)	38,7 % (24)
*Median (25% - 75% Interquartil-Bereich) der Variablen			
Abkürzungen: DZ: Diagnosezeit			

4.1.1 Demografische Faktoren

Alter

Unsere Ergebnisse lassen erkennen, dass das Patientenalter in der Gruppe mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit am höchsten ist, gefolgt von der Gruppe mit intermediärer Diagnosegeschwindigkeit. Patienten mit hoher Diagnosegeschwindigkeit sind am jüngsten verglichen mit den Patienten der anderen Gruppen. Dementsprechend beträgt das mediane Alter der Patienten mit akuter Lungenarterienembolie 67 Jahre (54-79) in der langsamen, 65 Jahre (50-75) in der intermediären und 62 Jahre (55-73) in der schnellen Diagnosegruppe.

Geschlecht

Die Patientengruppe mit langsamer Diagnosegeschwindigkeit weist mit 50,0% den höchsten Prozentsatz an Patienten männlichen Geschlechts auf verglichen mit der intermediären und schnellen Diagnosegruppe. Diese zeigen einen Anteil von 47,7% bzw. 37,1% an männlichen Patienten.

Body Mass Index

In der Patientengruppe mit intermediärer und niedriger Diagnosegeschwindigkeit beträgt der mediane BMI 27,1 (23,4-32,0 bzw. 24,2-30,1). In der schnellen Diagnosegruppe ist der Wert mit 28,2 (24,2-31,8) im Vergleich mit den anderen Gruppen nur geringfügig höher.

4.1.2 Lungenembolie-Indikatoren

Akute Dyspnoe

Der Faktor akut aufgetretene Dyspnoe weist eine nahezu vergleichbare Häufigkeit in den Gruppen mit hoher (60%) und intermediärer (60,6%) Diagnosegeschwindigkeit auf, wohingegen dieser Faktor in der Gruppe mit verzögerter Diagnosestellung mit 45,2% seltener vorhanden ist.

Zeichen einer akuten tiefen Beinvenenthrombose

In der intermediären Diagnosegruppe sind bei 22,0% der Patienten Zeichen einer akuten tiefen Beinvenenthrombose dokumentiert. Im Gegensatz dazu zeigen 27,4% der Patienten mit hoher Diagnosegeschwindigkeit und 35,7% der Patienten mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit Zeichen einer akuten tiefen Beinvenenthrombose. Folglich ist dieser Faktor am seltensten in der Gruppe mit intermediärer und am häufigsten in der Gruppe mit hoher Diagnosegeschwindigkeit präsent.

4.1.3 Indikatoren für hämodynamische Instabilität

Arterielle Hypotension

Der Anteil an Patienten mit arterieller Hypotension ist in der schnellen Diagnosegruppe mit 31,4% größer als in den Gruppen mit intermediärer (23,9%) und niedriger (21,0%) Diagnosegeschwindigkeit.

Tachykardie

Ähnlich wie der Faktor arterielle Hypotension ist auch die Tachykardie häufiger bei Patienten mit hoher Diagnosegeschwindigkeit anzutreffen. Dementsprechend weisen 75,7% der Patienten der schnellen Diagnosegruppe und nur 55,0% der Patienten der intermediären Diagnosegruppe eine Herzfrequenz ≥ 100 /min auf. Im Vergleich hierzu enthält die langsame Diagnosegruppe mit 53,2% den geringsten Anteil an Patienten mit Tachykardie.

4.1.4 Morbidität

Aktive Malignomkrankung

Der höchste Prozentsatz an Patienten mit einer aktiven malignen Erkrankung findet sich in der langsamen Diagnosegruppe mit 27,4%. Daran anschließend erweist sich bei 24,8% der Patienten mit intermediärer Diagnosegeschwindigkeit dieser Faktor als positiv. Die schnelle Diagnosegruppe weist mit 18,6% den kleinsten Anteil an Patienten mit aktiver Malignomkrankung auf.

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

Mit dem Faktor COPD verhält es sich ähnlich wie mit der aktiven Malignomkrankung. Der Prozentsatz an Patienten, die unter einer COPD leiden ist mit 25,8% am höchsten in der langsamen Diagnosegruppe, mit 14,7% niedriger in der intermediären Diagnosegruppe und mit 12,9% am niedrigsten in der Gruppe mit hoher Diagnosegeschwindigkeit.

Körpertemperatur

Die Körpertemperatur erweist sich als Faktor, der keinen Unterschied zwischen den Diagnosegruppen erkennen lässt, sofern man die Medianwerte betrachtet. Die durchschnittlichen Temperaturwerte (IQA 25-75%) zeigen jedoch eine geringfügig höhere Körpertemperatur in der Patientengruppen mit langsamer Diagnosegeschwindigkeit mit 37,45 °C im Vergleich zu 37,3 °C in der schnellen und 37,15 °C in der intermediären Diagnosegruppe.

Leukozytose

Eine Leukozytose zeigt sich prozentual gesehen am häufigsten bei Patienten mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit und am zweithäufigsten in der schnellen Diagnosegruppe. Somit lag zum Zeitpunkt der akuten Lungenembolie bei 19,4% der Patienten mit Diagnoseverzögerung

eine Leukozytose vor, während bei 18,6% der Patienten mit niedriger und 16,5% der Patienten mit intermediärer Diagnosegeschwindigkeit eine Leukozytenanzahl >15.000 Zellen/ μ l dokumentiert wurde.

Diabetes mellitus

Vergleichbar mit dem Faktor Leukozytose findet sich auch der Faktor Diabetes mellitus mit 30,6% der Patienten am häufigsten in der langsamen Diagnosegruppe und mit 24,3% am zweithäufigsten in der schnellen Diagnosegruppe. Die Gruppe mit intermediärer Diagnosegeschwindigkeit weist mit 22,9% den kleinsten prozentualen Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus auf.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Die Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate ist am stärksten in der Patientengruppe mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit ausgeprägt. Dementsprechend beträgt die mediane glomeruläre Filtrationsrate in der langsamen Diagnosegruppe 65 ml/min im Vergleich zu 71 ml/min in der intermediären Diagnosegruppe. Patienten mit hoher Diagnosegeschwindigkeit weisen mit einer glomerulären Filtrationsrate von 78 ml/min die geringste Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf.

New-York-Heart-Association-Score

Bei Patienten mit hoher Diagnosegeschwindigkeit sind mit 44% im Vergleich zu den anderen Patienten (intermediäre Gruppe: 39%; langsame Gruppe: 31%) am häufigsten keine klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nachzuweisen (NYHA 0).

Der größte Anteil an Patienten mit NYHA Grad 1 und 2 befindet sich in der intermediären Diagnosegruppe. 12% der Patienten mit intermediärer Diagnosegeschwindigkeit weisen einen NYHA-Grad von 1 auf, verglichen mit 11% bzw. 10% der Patienten mit niedriger bzw. hoher Diagnosegeschwindigkeit. Ein NYHA-Grad von 2 ist bei 18% der Patienten mit intermediärer Diagnosegeschwindigkeit vertreten, während 17% bzw. 15% der Patienten mit hoher bzw. niedriger Diagnosegeschwindigkeit ein NYHA-Stadium von 2 aufweisen.

Die langsame Diagnosegruppe enthält den höchsten Prozentsatz an Patienten im NYHA-Stadium 3 und 4. Bei 18% der Patienten mit verzögerter Diagnosstellung ist ein NYHA-Grad von 3 dokumentiert, verglichen mit 14% bzw. 10% der Patienten mit intermediärer bzw. hoher Diagnosegeschwindigkeit. Die langsame Diagnosegruppe enthält mit 18% den größten Anteil von Patienten im NYHA-Stadium 4. Im Vergleich dazu weisen nur 11% der Patienten mit hoher und 10% der Patienten mit intermediärer Diagnosegeschwindigkeit einen NYHA-Grad von 4 auf.

Organinsuffizienz

Der Anteil an Patienten, die unter einer Organinsuffizienz leiden, ist mit 61,3% am höchsten in der langsamen Diagnosegruppe. Daran anschließend weisen 51,4% der Patienten mit intermediärer und 44,3% der Patienten mit hoher Diagnosegeschwindigkeit eine Organinsuffizienz auf.

Erhöhtes Troponin-I

Ein erhöhtes kardiales Troponin-I zeigt sich am häufigsten in der Gruppe mit hoher Diagnosegeschwindigkeit. Dementsprechend ist bei 18,6% der Patienten mit hoher Diagnosegeschwindigkeit ein erhöhter Troponin-I-Wert dokumentiert, während nur 12,9% der Patienten mit niedriger und 11,0% der Patienten mit intermediärer Diagnosegeschwindigkeit ein Troponin-I >0,5 ng/ml aufweisen.

Brain Natriuretic Peptide

Patienten mit verzögerter Diagnosestellung weisen einen medianen BNP-Wert von 259 pg/ml auf, welcher deutlich über den Medianwerten der Patienten mit intermediärer (209 pg/ml) und hoher (188 pg/ml) Diagnosegeschwindigkeit liegt.

4.1.5 Messungen der Computertomografischen Pulmonalisangiografie

Thrombuslast nach Mastora

Patienten mit hoher Diagnosegeschwindigkeit weisen mit Abstand die höchste Thrombuslast nach Mastora auf. Gleichzeitig ist diese am geringsten bei Patienten mit verzögerter Diagnosestellung. Die mediane Thrombuslast, die nach der Methode von Mastora quantifiziert wurde, beträgt in der schnellen Diagnosegruppe 57%, in der intermediären 37% und in der langsamen Diagnosegruppe 23%.

Linksventrikuläre kurze Achse

Die Messungen der linksventrikulären kurzen Achse ergeben, dass Patienten mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit im Vergleich zu den anderen Gruppen die längste mediane Achse von 44 mm aufweisen. Dicht hierauf folgt die Länge der linksventrikulären kurzen Achse der intermediären Diagnosegruppe mit 43 mm. Die niedrigsten medianen Messwerte von 39 mm zeigen sich bei Patienten mit hoher Diagnosegeschwindigkeit.

Rechtsventrikuläre kurze Achse

Die kurze Achse des rechten Ventrikels besitzt das größte Ausmaß in der intermediären Diagnosegruppe mit 50 mm, dicht gefolgt von der schnellen Diagnosegruppe mit 48 mm und der langsamen Diagnosegruppe mit 46 mm.

4.1.6 Organisatorische Faktoren

Einsatz des CT-Geräts in der Notaufnahme

Patienten mit hoher und intermediärer Diagnosegeschwindigkeit erhielten ihre Computertomografische Untersuchung deutlich häufiger an einem Gerät der Notaufnahme als Patienten mit verzögerter Diagnosestellung. Dementsprechend wurden 78,6% der Patienten, die der schnellen Diagnosegruppe angehören, am CT-Gerät der Notaufnahme untersucht. Im Vergleich dazu erhielten 61,5% der Patienten mit intermediärer und nur 22,6% der Patienten mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit die CT-Untersuchung in der Notaufnahme.

Aufnahme während der Tagesschicht

Am häufigsten wurden Patienten mit intermediärer Diagnosegeschwindigkeit (61,5%) während der Tagesschicht aufgenommen und am zweithäufigsten diejenigen mit hoher Diagnosegeschwindigkeit (54,3%). Die langsame Diagnosegruppe weist nur einen Anteil von 38,7% an Patienten auf, die innerhalb der Tagesschicht zwischen 8.00 und 16.00 Uhr in der Notaufnahme des Uniklinikums eintrafen.

4.2 Multiple Regressionsanalysen

Die Abhängigkeit der Diagnosezeit von unterschiedlichen Faktoren wurde mit einer multivariaten Regressionsanalyse untersucht. Zunächst wurden einfache lineare Regressionsanalysen für jeden einzelnen Faktor angewandt, um deren Einfluss auf die Zeit bis zur Diagnosesicherung zu bestimmen. Faktoren, die einen p-Wert von $\geq 0,3$ in der einfachen Regressionsanalyse aufweisen, sind männliches Geschlecht, aktive Malignomkrankung, Body Mass Index, Zeichen einer akuten tiefen Beinvenenthrombose, rechtsventrikuläre kurze Achse, Körpertemperatur, Leukozytose, Diabetes mellitus, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, NYHA-Score und BNP.

Diese Faktoren wurden von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. Zudem wurde der Faktor „Einsatz des CT-Geräts in der Notaufnahme“ nicht in die Analyse mit eingeschlossen, da keine kausale Beziehung zwischen der Diagnosegeschwindigkeit und diesem Faktor vorliegt, der nicht in dem Zustand des Patienten begründet ist.

Mit den restlichen Faktoren wurde anschließend eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Faktoren, die einen p-Wert $\geq 0,3$ in der multiplen Regressionsanalyse aufweisen, sind arterielle Hypotension und Organinsuffizienz. Die übrigen Faktoren mit einem p-Wert $<0,3$ wurden erneut einer multiplen Regressionsanalyse unterzogen. Die Resultate werden in Tabelle 2 verdeutlicht.

Kategoriale Faktoren	
Faktor	Vorhandensein des Faktors führt zu
Akut aufgetretene Dyspnoe	-3,52 h DZ
Tachykardie	-4,03 h DZ
Aufnahme während der Tagesschicht	-2,40 h DZ
COPD	+3,61 h DZ
Metrische Faktoren	
Faktor	Effekt
Alter [Jahre]	+1 Jahr resultiert in +8,6 Minuten DZ
Thrombuslast Mastora [%]	+1 % Thrombuslast resultiert in -3,6 Minuten DZ
Linksventrikuläre kurze Achse [mm]	+1 mm kurze Achse resultiert in +9,5 Minuten DZ
Abkürzungen: DZ: Diagnosezeit	

Die Untersuchung des Einflusses verschiedener Variablen auf die Diagnosezeit bei Patienten mit akuter Lungenembolie ergibt, dass die Präsenz des Faktors akute Dyspnoe in einer Beschleunigung der medianen Diagnosegeschwindigkeit um 3,52 h resultiert. Das Vorliegen einer Tachykardie führt zu einer Verkürzung der medianen Diagnosezeit um 4,03 h, während der Faktor Aufnahme während der Tagesschicht die mediane Diagnosegeschwindigkeit um 2,4 h beschleunigt. Des Weiteren zeigt die multivariate Analyse, dass der Faktor COPD die mediane Diagnosezeit um 3,61 h verlängert.

Die Analyse der metrischen Faktoren ergibt, dass sich mit jedem zusätzlichen Jahr des Patientenalters die mediane Diagnosezeit um 5,6 Minuten verlängert. Darüber hinaus hat jeder zusätzliche Prozent im Mastora-Score eine Verkürzung der medianen Diagnosezeit um 3,6 Minuten zur Folge. Zuletzt zeigt sich, dass eine Verlängerung der linksventrikulären kurzen Achse um 1 mm die mediane Diagnosezeit um 9,5 Minuten verlängert.

Zusammengefasst zeigen die Analysen, dass die Faktoren akut aufgetretene Dyspnoe, Tachykardie, Thrombuslast (nach Mastora) und Aufnahme innerhalb der Tagesschicht mit einer Erhöhung der Diagnosegeschwindigkeit assoziiert sind. Im Gegensatz dazu stehen die Faktoren höheres Alter, COPD und verlängerte linksventrikuläre kurze Achse im Zusammenhang mit einer Reduktion der Diagnosegeschwindigkeit.

4.3 Überleben

16 der 241 untersuchten Patienten sind innerhalb von 30 Tagen an den Folgen der Lungenarterienembolie verstorben. Die meisten dieser Patienten, gehören den Gruppen mit hoher und niedriger Diagnosegeschwindigkeit an. Demnach sind 7 der insgesamt 70 LAE-Patienten mit hoher Diagnosegeschwindigkeit sowie 6 der 61 Patienten mit langsamer Diagnosegeschwindigkeit verstorben. Die mit der Lungenembolie assoziierte 30-Tages-Mortalität ist am niedrigsten in der Gruppe mit intermediärer Diagnosegeschwindigkeit (3 von 110 Patienten). Dieses Ergebnis wird in der nachfolgenden Abbildung 2 in Form von Kaplan-Meyer-Überlebenskurven dargestellt.

Kaplan-Meyer-Überlebenskurven

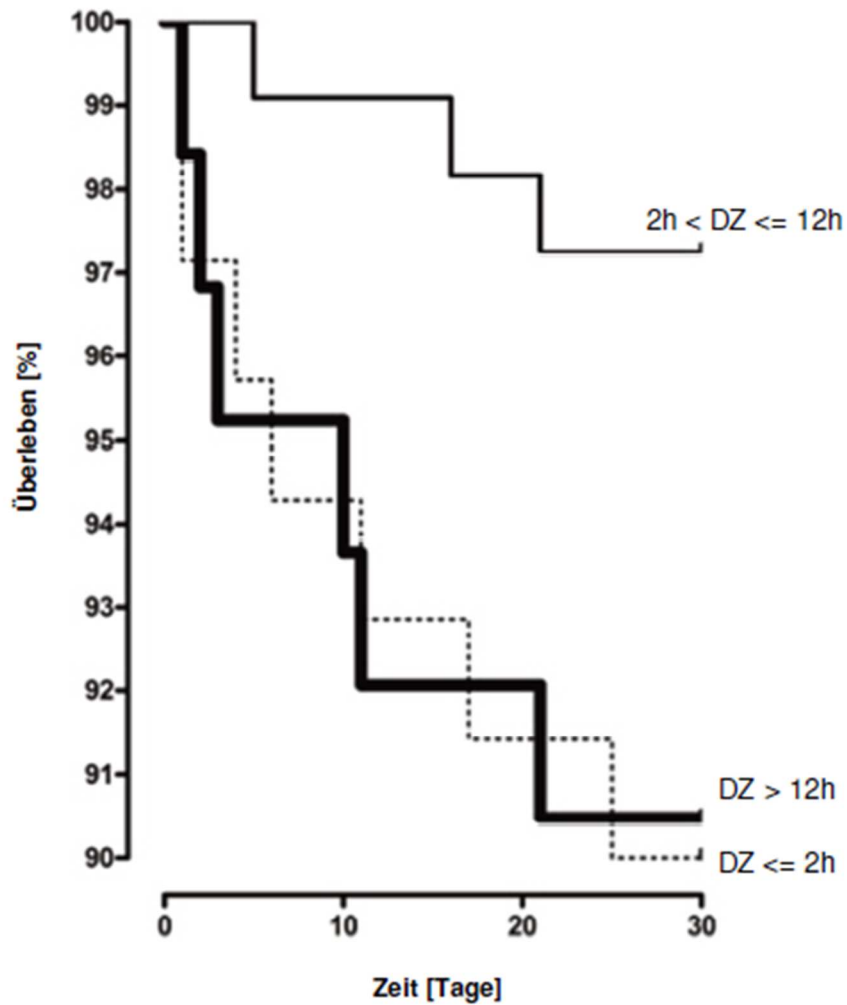


Abbildung 2

Kaplan-Meyer-Überlebenskurven der Patienten mit hoher ($DZ \leq 2h$), intermediärer ($DZ > 2h$ und $\leq 12h$) und niedriger ($DZ > 12h$) Diagnosegeschwindigkeit (gemessen anhand der Zeitspanne zwischen Ankunft in der Notaufnahme und CT-Untersuchung)

Abkürzungen:
DZ: Diagnosezeit

5 Diskussion

5.1 Weitere Studien über die Diagnosegeschwindigkeit bei Lungenembolie

Tabelle 3 verleiht einen Überblick über zuvor veröffentlichte Studien, die sich mit der Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit akuter Lungenembolie beschäftigen:

Tabelle 3: Studien über die Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit Lungenembolie					
Autoren	DZ	Untersuchte Zeitspanne	Studienort	Patienten- kohorte	Diagnostische Mittel
Elliott et al., 2005	3 d + 2 d	Symptombeginn bis Aufnahme + Aufnahme bis Diagnosestellung	USA	344	CTA, PA, V/P
Ageno et al., 2008	10 d	Symptombeginn bis Diagnosestellung	Italien	542	CTA, PA, V/P
Bulbul et al., 2009	7 d	Symptombeginn bis Aufnahme	Türkei	178	Nur CTA
Alonso-Martinez et al., 2010	6 d	Symptombeginn bis Diagnosestellung mit Ausschluss von fulminanten Lungenembolien	Spanien	375	N/A
Ozsu et al., 2011	7 d	Symptombeginn bis Diagnosestellung	Türkei	408	CTA, V/P, klinisch
Ota et al., 2002	24h	Aufnahme bis Diagnosestellung	Japan	222	CTA, PA, V/P, Autopsie
Kline et al., 2007	48 h	Aufnahme bis CT-Untersuchung	USA	161	CTA
Smith et al., 2010	24 h	Aufnahme bis Behandlungsbeginn	USA	400	Nur CTA
Smith et al., 2012	12 h	Aufnahme bis CT-Untersuchung	USA	400	Nur CTA
Diese Arbeit	2 h 12 h	Aufnahme bis CT-Untersuchung	Deutschland	241	Nur CTA

Abkürzungen:
 DZ: Diagnosezeit
 CTA: Computertomografische Angiografie
 PA: Pulmonalisangiografie
 V/P: Lungenperfusions- oder Lungenventilations-Perfusions-Angiografie

In einer zuvor veröffentlichten Studie von Elliot und Kollegen werden Zeitverzögerungen in der Diagnostik zum einen vom Zeitpunkt des Symptombeginns bis zur Inanspruchnahme medizinischer Versorgung (durchschnittliche Zeit: 3 Tage; oberes 95% Konfidenzintervall (KI): 12 Tage) und zum anderen von der ersten ärztlichen Begutachtung bis zur Diagnosestellung (durchschnittliche Zeit: 2 Tage; oberes 95% Konfidenzintervall: 9 Tage) untersucht. In dieser

Studie, in der 30 US-amerikanische Kliniken mit einbezogen werden, beträgt die Zeitspanne zwischen Beschwerdebeginn und Diagnosestellung bei 17% der Patienten mit Lungenembolie länger als eine Woche und bei 5% länger als 3 Wochen (Elliot et al., 2005).

In der Studie von Ageno et al. wird, vom Zeitpunkt des Symptombeginns an gerechnet, bei 46% der Patienten mit Lungenembolie die Diagnose erst nach 5 Tagen und bei 16,2% erst nach 10 Tagen gestellt (Ageno et al., 2008).

Bulbul et al. beschreiben in ihrer Studie, dass sich 30,4% der Patienten mit Lungenembolie erst 1 Woche nach Beschwerdebeginn in einer medizinischen Einrichtung vorstellten (Median: 4 Tage, Zeitintervall 0-75). Die Zeitspanne von der ersten ärztlichen Konsultation bis zur Diagnosesicherung beträgt 0,9 +/- 1,9 Tage (Bulbul et al., 2009).

Alonso-Martinez und Kollegen setzen den Zeitpunkt des Symptombeginns oder der Änderung bzw. Exazerbation zuvor bestehender Beschwerden mit dem Zeitpunkt des Ereignisses Lungenembolie gleich. In dieser Studie beträgt die mediane Zeit bis zur Diagnosestellung 6 Tage. Bei 50% der untersuchten Patienten mit Lungenembolie wird die Lungenarterienembolie initial nicht erkannt (95% KI 44-55). Höheres Alter, langsame Diagnosegeschwindigkeit sowie das Fehlen von Synkope oder plötzlich beginnender Dyspnoe sind mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose assoziiert (Alonso-Martinez et al., 2010).

Ozsu et al. stellen in ihrer Studie eine Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung von 6,95 +/- 8,5 Tagen (Median: 3 Tage, Zeitintervall 0-45 Tage) sowie eine durchschnittliche Zeitspanne zwischen erster ärztlicher Begutachtung und Diagnosestellung von 2,4 +/- 5,2 Tagen fest. Jedoch können die Autoren einen Einfluss der zeitlichen Diagnoseverzögerung auf die Mortalitätsrate bei Patienten mit Lungenembolie nicht bestätigen (Ozsu et al., 2011).

Ota und Kollegen teilen in ihrer Studie die Patienten in 2 Gruppen ein. In der einen Gruppe beträgt die Zeit von Aufnahme des Patienten mit Lungenembolie bis zur Diagnosestellung <24h und in der anderen >24h, mit dem Ergebnis, dass Patienten, die innerhalb von 24h diagnostiziert werden, eine signifikant geringere Mortalität aufweisen als Patienten mit >24h bis zur Diagnosestellung (21,6% vs. 67,6%). Insbesondere hämodynamisch instabile Patienten mit akuter Lungenembolie profitieren von einer zeitnahen Diagnose (Ota et al., 2002).

In einer Studie von Kline et al. stellt sich heraus, dass die behandelnden Ärzte von Patienten, die hinsichtlich einer Lungenembolie eine untypische Symptomatik aufweisen, dazu tendieren, die Diagnose Lungenembolie außer Acht lassen und auf die hierfür notwendige Diagnostik zu verzichten. Viele Patienten, bei denen die Diagnose Lungenembolie mit einer größeren zeitlichen Verzögerung gestellt wird, präsentieren sich im Vergleich zu den Patienten, die bereits in der Notaufnahme diagnostiziert werden, mit einem komplizierteren und unspezifischen

Beschwerdebild. Dennoch zeigen alle untersuchten Patienten, auch diejenigen mit verzögerter Diagnosestellung, ein klinisches Bild, das, zumindest im Nachhinein betrachtet, mit dem Krankheitsbild einer Lungenembolie vereinbar ist. Allerdings führen verschiedene klinische Merkmale und Begleiterkrankungen zu einer Ablenkung von der richtigen Diagnose. Beispielsweise leiden 25% der Patienten mit verzögerter Diagnosesicherung unter kardiopulmonalen Nebenerkrankungen. Diese verleiten Ärzte dazu die bereits bekannten kardiopulmonalen Erkrankungen oder stattgehabten Ereignisse als Erklärung (für zum Beispiel Beschwerden im Bereich der Brust) heranzuführen, anstatt nach alternativen Diagnosen zu fahnden (Kline et al., 2007).

Smith et al. untersuchen in ihrer Studie die Auswirkungen einer frühen (<24h) therapeutischen Antikoagulation und eines zeitnahen Erreichens einer therapeutischen PTT auf die stationäre und 30-Tages-Mortalität. Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem frühen Beginn einer therapeutischen Antikoagulation innerhalb von 24h nach Aufnahme und einer reduzierten stationären und 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit akuter Lungenembolie (Smith et al., 2010).

In einer weiteren Studie von Smith und Kollegen stellt sich heraus, dass 18,3% der Patienten mit Lungenembolie erst nach über 12h nach ihrer Ankunft in der Notaufnahme diagnostiziert werden. Patienten, die älter als 65 Jahre sind, an einer Adipositas per magna, KHK oder Herzinsuffizienz leiden, weisen im Vergleich zu Patienten ohne Begleiterkrankungen eine niedrigere Diagnosegeschwindigkeit auf (Smith et al., 2012).

Wie zuvor erwähnt beinhaltet das Ziel unserer Arbeit die Identifikation derjenigen Faktoren (demografische Faktoren, Symptome, Begleiterkrankungen, Vitalparameter, Labordaten und organisatorische Faktoren), die den Zeitpunkt der Computertomografischen Diagnostik beeinflussen.

Im folgenden Abschnitt wird jeder untersuchte Faktor einzeln betrachtet und, in der gleichen Reihenfolge wie in Tabelle 1 aufgelistet, besprochen.

5.2 Datenauswertung

5.2.1 Demografische Faktoren

Alter

Zuvor veröffentlichte Studien beschreiben einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer verzögerten Diagnosestellung und einem erhöhten Alter der Patienten mit Lungenarterienembolie (Pineda et al., 2001; Kline et al., 2007; Smith et al., 2010; Smith et al., 2012). Alonso-Martinez und Kollegen stellen darüber hinaus fest, dass die Lungenembolie bei älteren Patienten initial häufiger nicht erkannt wird (Alonso-Martinez et al., 2010). Aktuelle Daten unterstützen diese Hypothesen. Auch die vorliegende Arbeit zeigt eine deutliche Assoziation zwischen einem erhöhten Patientenalter und einer niedrigen Diagnosegeschwindigkeit. Des Weiteren ist bekannt, dass ein erhöhtes Alter mit einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit einer Lungenembolie assoziiert ist und somit als relevanter Risikofaktor zu werten ist (Anderson et al., 2003).

In dieser Promotionsarbeit weist der Faktor erhöhtes Alter in der multiplen Regressionsanalyse eine Assoziation mit einer niedrigeren Diagnosegeschwindigkeit auf. Die Feststellung, dass Patienten höheren Alters häufiger an einer Lungenarterienembolie erkranken, führt zu der Annahme, dass Ärzte insbesondere bei diesen Patienten eben diese Diagnose in Betracht ziehen sollten. Genau das Gegenteil ist jedoch der Fall. Bereits andere Autoren stellten die Hypothese auf, dass ältere Patienten meist ein kompliziertes und unspezifisches Beschwerdebild aufweisen (Kline et al., 2007) und häufiger unter Begleiterkrankungen leiden, die von der korrekten Diagnose Lungenembolie ablenken und behandelnde Ärzte dazu verleiten zunächst andere Diagnosen zu erwägen (Smith et al., 2012). Es ist anzunehmen, dass eben diese Voraussetzungen zu einer Diagnoseverzögerung bei älteren Patienten beitragen.

Männliches Geschlecht

Da in der vorliegenden Arbeit die langsame Diagnosegruppe den größten Anteil an männlichen Patienten aufweist, deuten unsere Daten darauf hin, dass männliche im Vergleich zu weiblichen Patienten mit Lungenembolie häufiger eine Diagnoseverzögerung erfahren. Eine Erklärung dafür wäre, dass Ärzte eher bei weiblichen Patienten eine Lungenembolie vermuten und im Gegensatz dazu bei männlichen Patienten zunächst andere Diagnosen in Betracht ziehen. Eine zuvor veröffentlichte Studie identifiziert jedoch das männliche Geschlecht als Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse (Holst et al., 2010).

Im Gegensatz dazu stellen Anderson und Kollegen in ihrer Studie fest, dass eine aktuelle Schwangerschaft und die Einnahme oraler Kontrazeptiva Risikofaktoren für die Entstehung einer Lungenembolie bei Frauen darstellen. Jedoch wird kein unabhängiger Einfluss des Geschlechts auf das Risiko der Entwicklung einer LAE beschrieben (Anderson et al., 2003).

Laut einer Studie von Aydogdu und Kollegen weisen insbesondere weibliche LAE-Patienten, die Brustschmerzen und Husten als Symptome zeigen, eine niedrige Diagnosegeschwindigkeit auf (Aydogdu et al., 2013). Andere Studien wiederum stellen keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die Diagnosegeschwindigkeit fest (Ageno et al., 2008; Kline et al., 2007; Smith et al., 2012).

Body Mass Index

Die Adipositas (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²) stellte sich in früheren Studien als schwacher Risikofaktor für die Entwicklung einer Lungenarterienembolie heraus (Goldhaber et al., 1997; Anderson et al., 2003; Holst et al., 2010). Darüber hinaus beschreiben Stein und Kollegen in ihrer Studie die Adipositas insbesondere bei Frauen und Personen unter 40 Jahren als unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer Lungenembolie (Stein et al., 2005).

In unseren Untersuchungen zeigt sich kein relevanter Einfluss des BMI auf die Diagnosegeschwindigkeit. Diese Untersuchungsergebnisse widersprechen denen einer nordamerikanischen Studie, in der eine verzögerte Diagnosestellung häufiger bei adipösen als bei normalgewichtigen Patienten festgestellt wird (Smith et al., 2012). Im Gegensatz zu der nordamerikanischen Patientenkohorte befinden sich im Patientenkollektiv der vorliegenden Promotionsarbeit nur sehr wenige Personen mit einer Adipositas per magna (BMI ≥ 40 kg/m²). Diese schwere Form der Adipositas stellt eine große Herausforderung hinsichtlich der klinischen und computertomografischen Untersuchung dar und kann aufgrund dieser Voraussetzungen zu einer Verzögerung des diagnostischen Prozedere führen (Smith et al., 2012).

Der vergleichsweise geringere Prozentsatz an Patienten mit einer Adipositas per magna in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zur Studie von Smith und Kollegen erklärt womöglich die unterschiedlichen Resultate.

5.2.2 Lungenembolie-Indikatoren

Akute Dyspnoe

Das häufigste Symptom der Lungenarterienembolie, mit denen die betroffenen Patienten vorstellig werden, ist die Dyspnoe (Ozsu et al., 2011). Allerdings kann diese in ihrer Ausprägung stark variieren und entweder akut einsetzen, durch einen langsam progredienten Verlauf geprägt sein oder auch gänzlich fehlen. Eine langsam progrediente Dyspnoe wirkt weniger stark imponierend und wird seltener mit dem Krankheitsbild einer Lungenembolie in Verbindung gebracht als eine plötzlich einsetzende und akut verlaufende Dyspnoe. Aufgrund des hieraus resultierenden hohen Stellenwerts der Dyspnoe für die Diagnostik, kann ihre Abwesenheit oder milde Ausprägungsform leicht eine verzögerte Diagnosestellung (Kline et al., 2007; Alonso-Martinez et al., 2010) zur Folge haben bzw. dazu führen, dass die Lungenembolie initial nicht erkannt wird (Alonso-Martinez et al., 2010).

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen diese Hypothesen. Eine Zeitspanne zwischen Aufnahme und korrekter Diagnose von >12 Stunden gibt uns Anlass zu der Interpretation, dass zum Aufnahmezeitpunkt eine LAE nicht in Erwägung gezogen wurde. Es stellt sich heraus, dass bei eben dieser Patientengruppe mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit (>12 Stunden) eine akute Dyspnoe deutlich seltener vorliegt als bei Patienten mit intermediärer und hoher Diagnosegeschwindigkeit (<12 Stunden). Diese Assoziation kann in der multiplen Regressionsanalyse bestätigt werden.

Zeichen einer akuten tiefen Beinvenenthrombose

Zeichen einer akuten tiefen Beinvenenthrombose sind als bedeutender anamnestischer und klinischer Indikator für das Vorliegen einer Lungenarterienembolie zu werten. Sofern diese Zeichen vorhanden sind, wäre demzufolge von einer höheren Diagnosegeschwindigkeit auszugehen. Tatsächlich konnte dieser Zusammenhang auch in dieser Arbeit bestätigt werden. Zeichen einer akuten tiefen Beinvenenthrombose finden sich demnach häufiger in der Patientengruppe mit hoher Diagnosegeschwindigkeit als in der intermediären und langsamen Diagnosegruppe.

Im Gegensatz zu dieser Arbeit werden in einer vorherigen Studie Zeichen einer akuten tiefen Beinvenenthrombose geringfügig häufiger bei Patienten mit verzögerter Diagnostik gefunden (Smith et al., 2012).

5.2.3 Indikatoren für hämodynamische Instabilität

Arterielle Hypotension und Tachykardie

Sofern Zeichen einer hämodynamischen Instabilität vorliegen, verlangt die Leitlinie die zügige Durchführung einer CTPA Diagnostik (Torbicki, A., 2010). In der vorliegenden Promotionsarbeit sind eine arterielle Hypotension und eine Tachykardie häufiger bei Patienten mit hoher Diagnosegeschwindigkeit präsent. Diese Feststellung kann für die Tachykardie in der multiplen Regressionsanalyse belegt werden. Darüber hinaus ist kein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von arterieller Hypotension und Tachykardie zwischen den Patientengruppen mit intermediärer und niedriger Diagnosegeschwindigkeit ersichtlich.

Diese Erkenntnis führt zu der Annahme, dass Anzeichen einer hämodynamischen Instabilität, sofern vorhanden, die Diagnosegeschwindigkeit im Uniklinikum Halle beschleunigen und folglich die Leitlinie umgesetzt wird. Eine Erklärung hierfür wäre, dass hämodynamisch instabile Patienten meist eine ausgeprägte und schwerwiegende Symptomatik aufweisen, die vermutlich eine diagnosebeschleunigende Wirkung zur Folge hat.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigt eine nordamerikanische Studie, dass die Indikatoren arterielle Hypotension und Tachykardie mit einem beschleunigten Diagnoseprozess assoziiert sind (Smith et al., 2012). In einer weiteren Studie von Bulbul und Kollegen wird beschrieben, dass Patienten mit einer arteriellen Hypotension (<90/60 mmHg) und/oder Tachykardie früher im Krankenhaus vorstellig werden und folglich einer zeitnahen Diagnostik zugeführt werden (Bulbul et al., 2009).

5.2.4 Morbidität

In dieser Arbeit sowie in vorherigen Studien stellt sich heraus, dass Patienten mit einer Lungenembolie in bis zu 60% unter einer oder mehreren Begleiterkrankungen leiden wie beispielsweise einem Karzinom, Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertension, Herzerkrankung, Kollagenose, Tuberkulose, Pneumonie, COPD oder neurologischen Erkrankung (Ozsu et al., 2011). Eine erhöhte Komorbidität, kann leicht eine Ablenkung von der eigentlichen vorrangigen LAE-Diagnose zur Folge haben. So stellen auch Kline et al. in ihrer Studie fest, dass bei Patienten mit einer kardiopulmonalen Krankheitsvorgeschichte, die aufgrund einer Lungenarterienembolie vorstellig werden, Ärzte dazu tendieren die Symptome auf die bereits bekannten Begleiterkrankungen zurück zu führen, anstatt eine Lungenembolie in Betracht zu ziehen (Kline et al., 2007). Diese Umstände erklären warum zu den typischen

Differentialdiagnosen der Lungenembolie die Bronchitis, Herzinsuffizienz, Pneumonie, exazerbierte COPD und das akute Herzversagen zählen (Alonso-Martinez et al., 2010). Darüber hinaus stellen bestimmte Begleiterkrankungen wie COPD (Sidney et al., 2005; Rizkallah et al., 2010) und Malignomerkrankungen (Goldhaber et al., 1997; Anderson et al., 2003; Bach et al., 2013) bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer Lungenembolie dar, können jedoch gleichzeitig zu einer Ablenkung von der LAE-Diagnose führen (Ozsu et al., 2011).

Mehrere Studien haben bereits den Zusammenhang zwischen Komorbidität und Diagnosegeschwindigkeit bei vorliegender Lungenarterienembolie untersucht. Obwohl der Begriff Komorbidität von den Autoren unterschiedlich definiert wird, zeigt sich jedoch eine vergleichbare Tendenz: Das Vorhandensein von Begleiterkrankungen führt zu einer Reduktion der Diagnosegeschwindigkeit (Alonso-Martinez et al., 2010; Ozsu et al., 2011; Smith et al., 2012). So identifizieren beispielsweise Smith et al. die Koronare Herzkrankheit und die Herzinsuffizienz als Faktoren, die mit einer verzögerten Diagnostik assoziiert sind. In der Studie von Alonso-Martinez et al. stellte sich heraus, dass ein vorangegangenes Herzversagen die Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit Lungenembolie herabsetzt (Alonso-Martinez et al., 2010). Im Gegensatz dazu kann in anderen Studien wiederum kein Einfluss der Komorbidität auf die Diagnosegeschwindigkeit festgestellt werden (Kline et al., 2007; Bulbul et al., 2008).

Aktive Malignomerkrankung

Es ist bekannt, dass bestimmte Malignome mit einem erhöhten Risiko hinsichtlich der Entwicklung einer Lungenarterienembolie assoziiert sind (Anderson et al., 2003; Elliot et al., 2005; Bach et al., 2013). Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass dieser Faktor am häufigsten in der Patientengruppe mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit auftritt, dicht gefolgt von der intermediären Diagnosegruppe. Dieses Resultat führt zu der Annahme, dass das Vorliegen eines aktiven Malignoms eine Ablenkung von der Diagnose Lungenembolie zur Folge haben kann und zugleich als Risikofaktor für eine Lungenembolie unterschätzt wird.

In einer nordamerikanischen Studie weisen im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit Patienten mit verzögerter Diagnosestellung seltener aktive Malignomerkrankungen auf. Diese Ergebnis ist jedoch nicht signifikant (Smith et al., 2012).

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

Es existiert ein enger Zusammenhang zwischen dem Faktor COPD und der Lungenembolie. Auf der einen Seite haben Patienten mit einer COPD aufgrund verschiedener Faktoren wie zum Beispiel eingeschränkte Mobilität, inflammatorische Prozesse und weitere Begleiterkrankungen, ein schätzungsweise zweifach erhöhtes Risiko eine Lungenembolie zu entwickeln. Auf der

anderen Seite präsentiert sich eine Lungenembolie häufig mit Dyspnoe, Brustschmerzen und weiteren respiratorischen Symptomen, die den Beschwerden einer exazerbierten COPD stark ähneln können. (Sidney et al., 2005; Rizkallah et al., 2009). Hieraus erklärt sich das Ergebnis einer Metaanalyse von 550 Patienten, in der sich herausstellte, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Lungenembolie während einer COPD-Exazerbation 19,9% beträgt und 24,7% aller Patienten, die aufgrund einer exazerbierten COPD stationär aufgenommen werden, tatsächlich an einer Lungenembolie leiden. (Rizkallah et al., 2009). In dieser Studie von Rizkallah et al. stellt sich heraus, dass COPD-Patienten mit und ohne Lungenembolie eine vergleichbare Symptomatik aufweisen, wodurch die LAE-Diagnostik bei COPD-Patienten deutlich erschwert und verzögert wird. Eine weitere Studie geht ebenso davon aus, dass COPD Patienten ein zweifach erhöhtes Risiko besitzen, an einer Lungenembolie zu erkranken oder andere thrombembolische Ereignisse zu erleiden (Sidney et al., 2005).

In der Patientenkohorte der vorliegenden Promotionsarbeit ist der Faktor COPD am häufigsten in der Gruppe mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit vertreten. Deutlich seltener findet er sich in der intermediären und am seltensten in der schnellen Diagnosegruppe. Diese Feststellung wird in der multiplen Regressionsanalyse untermauert und unterstützt die Ergebnisse und Hypothesen der Studien von Rizkallah und Sydney et al.

Im Einklang mit dieser Arbeit stellen auch Smith et al. sowie Torres-Macho und Kollegen in ihren Studien fest, dass Patienten mit COPD häufiger eine verzögerte LAE-Diagnostik aufweisen (Smith et al., 2010; Smith et al., 2012; Torres-Macho et al., 2013). Eine weitere Studie kann den Zusammenhang zwischen einer COPD und einer verzögerten Diagnostik jedoch nicht belegen (Kline et al., 2007).

Körper temperatur

Eine erhöhte Körpertemperatur kann auf das Vorliegen einer Infektion hindeuten wie beispielsweise einer Pneumonie oder Sepsis. Somit ist anzunehmen, dass dieser Faktor als Komorbidität gewertet werden kann und folglich diagnoseverzögernd wirksam ist. Er ist jedoch nicht als eigenständiger und aussagekräftiger Risikofaktor für eine Diagnoseverzögerung bei Lungenembolie zu werten.

In unserer Studie zeigt sich dieser Parameter bei Patienten mit verzögerter Diagnosestellung erwartungsgemäß leicht erhöht, sofern man die durchschnittlichen Temperaturwerte (IQA 25%-75%) betrachtet. In einer Studie von Torres-Macho und Kollegen werden ähnliche Ergebnisse erzielt. Die Autoren beschreiben, dass Patienten mit Fieber häufiger fehldiagnostiziert und erst bei der zweiten ärztlichen Konsultation mit deutlicher zeitlicher Verzögerung auf eine Lungenembolie hin untersucht werden (Torres-Macho et al., 2013). Im Gegensatz dazu können

zuvor veröffentlichte Studien keinen signifikanten Einfluss der Körpertemperatur auf die Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit akuter Lungenembolie feststellen (Kline et al., 2007; Smith et al., 2010; Smith et al., 2012). In einer Studie von Alonso-Martinez und Kollegen weist der Faktor Fieber ebenfalls keine statistische Signifikanz bezüglich der Diagnosegeschwindigkeit auf (Alonso-Martinez et al., 2010).

Leukozytose

Eine erhöhte Leukozytenzahl kann ähnlich wie eine erhöhte Körpertemperatur einen Hinweis auf das Vorliegen einer generalisierten oder lokalen Infektion darstellen. Somit ist auch die Leukozytose als Komorbidität zu werten. Der Parameter ist erwartungsgemäß geringfügig häufiger in der Patientengruppe mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit positiv. Eine nordamerikanische Studie von Smith und Kollegen erzielt vergleichbare Ergebnisse. Auch laut dieser Studie ist eine Leukozytose mit einer Diagnoseverzögerung assoziiert (Smith et al., 2012). Darüber hinaus stellen Afzal und Kollegen in ihrer Studie fest, dass 20% der Patienten mit akuter Lungenembolie gleichzeitig eine moderate Leukozytose aufweisen. Aufgrund dessen bestünde laut der Autoren die Gefahr, dass sich die behandelnden Ärzte durch die erhöhte Leukozytenanzahl irritieren und von der LAE-Diagnose ablenken lassen (Afzal et al., 1999).

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus zählt zu den heutigen Volkserkrankungen, wird jedoch nicht als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Lungenembolie betrachtet (Holst et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit weisen die intermediäre und schnelle Diagnosegruppe eine ähnliche Häufigkeit hinsichtlich des Vorliegens eines Diabetes mellitus auf. Jedoch sind die Patienten mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit deutlich häufiger an einem Diabetes mellitus erkrankt. Dies führt zu der Annahme, dass dieser Faktor wiederum im Sinne einer Komorbidität verzögernd auf den diagnostischen Prozess wirkt. Ähnliche Resultate erzielte eine zuvor veröffentlichte Studie von Smith und Kollegen, in der Patienten mit verzögerter Diagnosestellung häufiger an einem Diabetes mellitus leiden (Smith et al., 2012).

Glomeruläre Filtrationsrate

Zuvor veröffentlichte Studien untersuchen den Einfluss einer terminalen Niereninsuffizienz auf die Diagnosegeschwindigkeit bei Lungenembolie. Kline und Kollegen können in ihrer Studie keinen Unterschied in der Diagnosegeschwindigkeit zwischen Patienten mit und ohne terminaler Niereninsuffizienz feststellen (Kline et al., 2007). In einer nordamerikanischen Studie hingegen zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer terminalen Niereninsuffizienz und

einer verzögerten Diagnosestellung (Smith et al., 2012). Die vorliegende Arbeit weist ähnliche Ergebnisse auf. Allerdings ist der Anteil an Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz in unsere Kohorte so gering, dass wir, um eine differenziertere Aussage zu erhalten, an Stelle dessen die glomeruläre Filtrationsrate untersuchten. In Übereinstimmung mit den Resultaten vorheriger Berichte ist eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate auch in unserer Arbeit mit einer langsamen und im geringeren Maße auch mit einer intermediären Diagnosegeschwindigkeit assoziiert. Eine nicht altersgemäße Reduktion der glomerulären Filtrationsrate stellt wiederum eine Komorbidität dar, welche eine diagnoseverzögernde Wirkung aufweist. Außerdem wird bei CTPA-Untersuchungen eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate als Risikofaktor für die Entwicklung einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie betrachtet (Sidney et al., 2005). Folglich verzögert sich bei CTPA-Untersuchungen ohne Notfallindikation der apparative diagnostische Prozess, bis für die Untersuchung erforderliche Laborergebnisse vorliegen oder eine prophylaktische Therapie eingeleitet wird. Dieser Tatbestand liefert eine plausible Erklärung für die diagnoseverzögernde Wirkung einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate.

New York Heart Association-Score

Ein erhöhter NYHA-Grad deutet auf das Vorliegen einer schweren Herzinsuffizienz hin und ist in unserer Arbeit schwach mit einer verzögerten Diagnosestellung assoziiert. Ein erhöhter Grad der Herzinsuffizienz ist wiederum als Komorbidität zu werten, obwohl die diagnoseverzögernde Wirkung geringer ausfällt als bei den zuvor erwähnten Faktoren.

Vergleichbare Daten aus anderen Arbeiten bezüglich des Einflusses des NYHA-Grads auf die Diagnosegeschwindigkeit fehlen. In den nordamerikanischen Studien von Smith und Kollegen stellte sich jedoch heraus, dass eine kongestive Herzinsuffizienz und eine koronare Herzkrankheit (Smith et al., 2010; Smith et al., 2012) mit einer niedrigen LAE-Diagnosegeschwindigkeit assoziiert sind. In der Studie von Torres-Macho et al. weisen Patienten deren Lungenarterienembolie initial nicht erkannt wurde häufiger kardiopulmonale Erkrankungen wie eine koronare Herzkrankheit oder ein Herzversagen auf (Torres-Macho et al., 2013). Alonso-Martinez und Kollegen sind darüber hinaus der Ansicht, dass LAE-Patienten mit bekannter Herzerkrankung eine niedrigere Diagnosegeschwindigkeit aufweisen im Vergleich zu LAE-Patienten ohne kardiale Vorerkrankung (Alonso-Martinez et al., 2010). Kline et al. können in ihrer Studie hingegen keinen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer kongestiven Herzinsuffizienz oder KHK und einer verzögerten Diagnosestellung aufzeigen (Kline et al., 2007).

Organinsuffizienz

Jede von uns untersuchte Komorbidität dient als eigenständiger Faktor, der eine verzögernde Wirkung auf den Zeitpunkt der LAE-Diagnose aufweist. Aus diesem Grunde ist es nicht verwunderlich, dass auch eine Assoziation zwischen einer Organinsuffizienz und einer niedrigen Diagnosegeschwindigkeit und im geringeren Maße auch einer intermediären Diagnosegeschwindigkeit vorliegt.

Erhöhtes Troponin-I

Ein erhöhtes kardiales Troponin weist in der Regel auf eine myokardiale Schädigung oder Überlastung hin, welche insbesondere bei Patienten mit Herzinfarkt aber auch bei anderen Erkrankungen auftritt. Eine massive rechtsventrikuläre Druckbelastung als Folge einer fulminanten Lungenembolie kann ebenfalls durch einen erhöhten Troponin-Wert in Erscheinung treten. Unsere Ergebnisse zeigen, dass LAE-Patienten mit einem erhöhten Troponin-I-Wert häufiger den Vorteil einer schnellen Diagnosestellung haben. In der intermediären und langsamen Diagnosegruppe ist eine nahezu gleiche Anzahl an Patienten mit erhöhtem Troponin-I vertreten. Möglicherweise wird das Ergebnis dadurch verzerrt, dass Patienten mit Troponin-Erhöpfung aufgrund einer Rechtsherzbelastung bei fulminanter Lungenembolie häufiger hämodynamisch instabil sind und eine ausgeprägte Symptomatik aufweisen und infolgedessen schneller einer Diagnostik unterzogen werden. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen sind in zuvor veröffentlichten Studien erhöhte Troponin-Konzentrationen vermutlich aufgrund des breiten Spektrums an Alternativdiagnosen mit einer Diagnoseverzögerung assoziiert (Kline et al., 2007; Smith et al., 2010; Smith et al., 2012).

Brain Natriuretic Peptide

Das BNP ist ein unspezifischer diagnostischer Marker der Herzinsuffizienz, der bei übermäßiger ventrikulärer Volumen- und Druckbelastung von den Kardiomyozyten des linken Ventrikels produziert und sezerniert wird. Dieser Parameter ist demzufolge bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion erhöht. In einer Studie von Morrison und Kollegen weisen Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz signifikant höhere BNP-Werte auf im Vergleich zu Patienten mit pulmonaler Erkrankung (COPD, Asthma bronchiale, akute Bronchitis, Pneumonie, Tuberkulose, Bronchialkarzinom, akute Lungenembolie). Demzufolge ermöglicht die Bestimmung des BNP die Differenzierung zwischen einer kardialen und pulmonalen Genese einer Dyspnoe (Morrison et al., 2002). Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass in dieser Studie Patienten mit schwerer Lungenarterienembolie nur in geringer Anzahl (3 Patienten) vertreten sind. Bei diesen Patienten wird ein Anstieg des BNP-Werts auf 200-300

pg/ml als Folge der akuten Rechtsherzbelastung vermerkt. Eine andere Studie zeigt ebenfalls eine mäßige Erhöhung des BNP-Werts bei Patienten mit Lungenembolie, und stellt fest, dass dieser Anstieg mit einer erhöhten Kurzzeit-Mortalität assoziiert ist (Coutance et al., 2012).

In der vorliegenden Promotionsarbeit weisen Patienten mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit eine deutlich höhere BNP-Konzentration auf verglichen mit den Patienten der anderen Diagnosegruppen. Auch der BNP-Spiegel der intermediären liegt klar über dem der schnellen Diagnosegruppe. Demzufolge ist anzunehmen, dass aufgrund der zahlreichen als Differentialdiagnosen infrage kommenden kardialen und pulmonalen Erkrankungen eine Erhöhung des BNP-Werts die LAE-Diagnostik erschwert. Obwohl Morrison et al. in ihrer Studie verdeutlichen, dass man anhand des Ausmaßes des BNP-Anstiegs zwischen einer kardialen und pulmonalen Genese der Dyspnoe differenzieren kann (Morrison et al., 2002), scheint auch ein moderater BNP-Anstieg eine diagnostische Herausforderung darzustellen.

Unser Ergebnis in Bezug auf den Einfluss des BNP-Werts auf die Diagnosegeschwindigkeit ist vergleichbar mit dem des NYHA-Scores, da eine Erhöhung des BNP-Werts wiederum als diagnoseverzögernde Komorbidität zu werten ist. Auch die Ausmessung der kurzen linksventrikuläre Achse (siehe unten) zeigt ein ähnliches Resultat, da es sich auch hierbei um einen repräsentativen Indikator der Herzinsuffizienz und folglich um eine Komorbidität handelt.

5.2.5 Messungen der computertomografischen Pulmonalisangiografie

Thrombuslast

Abgesehen von einem einzigen Bericht (Kline et al., 2007) existieren bislang keine Studien, in der das Verhältnis der Thrombuslast zur Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit Lungenembolie untersucht wird. Vorherige Studien schließen Patienten in ihre Untersuchungen mit ein, die mit Hilfe von unterschiedlichen apparativen Methoden, Autopsie und klinischen Merkmalen diagnostiziert wurden (Ota et al., 2002; Elliot et al., 2005; Ageno et al., 2008; Ozsü et al., 2011). Somit ist keine Möglichkeit zur einheitlichen Bestimmung der Thrombuslast gegeben. In einer weiteren Studie erfolgt die Schweregradeinteilung der Lungenembolie nur nach dem Kriterium, ob Zeichen einer hämodynamischen Instabilität (Tachykardie, arterielle Hypotension) vorliegen oder nicht (Smith et al., 2012).

In der vorliegenden Arbeit sowie in der Studie von Kline und Kollegen wurde die Thrombuslast durch Anwendung des Mastora-Scores quantifiziert. In ihrer Studie ermitteln Kline et al. keinen relevanten Unterschied bezüglich der prozentualen Thrombuslast bei Patienten, die innerhalb

von 48 h nach Aufnahme diagnostiziert werden im Vergleich zu denjenigen, die nach 48 h ihre Diagnose erhalten (Kline et al., 2007).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit jedoch deuten darauf hin, dass eine hohe Thrombuslast mit einer hohen Diagnosegeschwindigkeit assoziiert ist. Dieses Resultat entspricht den Erwartungen. Der Zusammenhang erklärt sich vermutlich dadurch, dass eine hohe Thrombuslast und somit eine hochgradige Okklusion des pulmonalen arteriellen Gefäßsystems häufig mit einer schweren und ausgeprägten Symptomatik einhergeht und demzufolge den Diagnoseprozess beschleunigt.

Linksventrikuläre kurze Achse

Anhand unserer Ergebnisse ist erkennbar, dass die kurze Achse des linken Ventrikels in den Patientengruppen mit intermediärer und niedriger Diagnosegeschwindigkeit verglichen mit der schnellen Diagnosegruppe deutlich verlängert ist. Dieses Resultat wird auch in der multiplen Regressionsanalyse nachgewiesen. Eine Erklärung hierfür wäre, dass ein erweiterter linker Ventrikel auf eine bereits zuvor bestehende Herzerkrankung hinweist, die im Sinne einer Komorbidität zu einer Verschleierung der LAE-Diagnose und infolgedessen zu einer Diagnoseverzögerung führt (siehe BNP und NYHA-Score).

Rechtsventrikuläre kurze Achse

Eine Verlängerung der kurzen Achse des rechten Ventrikels deutet auf eine rechtsventrikuläre Überlastung hin und ist aufgrund der Gefahr einer daraus resultierenden Rechtsherzinsuffizienz mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität assoziiert (Engelke et al., 2006). Es wäre zu erwarten, dass Patienten mit hoher Thrombuslast ein größeres rechtsventrikuläres Füllungsvolumen und folglich durch die Ventrikelerweiterung eine längere rechtsventrikuläre Achse aufweisen. Die erhöhte Rechtsherzbelastung hätte erwartungsgemäß die Ausprägung eines akuten Beschwerdebilds zur Folge, das nach unseren Erwartungen den Diagnoseprozess beschleunigen würde. Im Gegensatz zu dieser Vermutung zeigen sich jedoch ähnliche Messwerte der rechtsventrikulären kurzen Achse in allen drei Diagnosegruppen.

5.2.6 Organisatorische Faktoren

Einsatz des CT-Geräts in der Notaufnahme

In einer Studie von Bulbul und Kollegen wird beschrieben, dass die Möglichkeit der ganztägigen Durchführung einer Spiral-CT-Untersuchung in der Notaufnahme die Diagnosegeschwindigkeit deutlich beschleunigt (Bulbul et al., 2009).

Im Universitätsklinikum Halle stand den Ärzten während der gesamten Untersuchungsperiode das CT-Gerät der Notaufnahme täglich von 0-24 Uhr zur Verfügung. Jedoch wurden bei weitem nicht alle Patienten mit Lungenembolie mit diesem Gerät untersucht. Es zeigt sich, dass Patienten der intermediären und insbesondere die der langsamen Diagnosegruppe häufiger ihre Untersuchung und folglich ihre Diagnose außerhalb der Notaufnahme an einem CT-Gerät der radiologischen Fachabteilung erhielten. Dieser Tatbestand führt zu der Annahme, dass in den meisten dieser Fälle die Lungenembolie initial nicht erkannt wurde, da ansonsten die CT-Untersuchung noch vor der stationären Aufnahme in der Notaufnahme durchgeführt worden wäre. Ähnliche Ergebnisse liefert auch eine zuvor veröffentlichte Studie, welche jedoch 48 Stunden als Schwellenwert festlegte, um zwischen einer zeitgerechten und verzögerten Diagnosestellung zu differenzieren. In dieser Studie stellt sich heraus, dass Patienten, deren LAE-Diagnose durch ein Gerät in der Zentralen Notaufnahme bestätigt wird im Vergleich zu den andernorts diagnostizierten Patienten, eine deutlich höhere Diagnosegeschwindigkeit aufweisen (Kline et al., 2007).

Aufnahme während der Tagesschicht

Im Universitätsklinikum Halle stehen während der Tagesschicht von 8.00 bis 16.00 Uhr sämtliche Ober- und Fachärzte des gesamten Krankenhauses zur Verfügung. Außerhalb der Dienstzeiten können erfahrene Ärzte über eine Rufbereitschaft kontaktiert werden. Die Notaufnahme ist durch ein 3-Schichten-System täglich rund um die Uhr von Ärzten besetzt.

Unseren Ergebnissen zur Folge ist der Anteil an Patienten, die nicht während der Tagesschicht in der Zentralen Notaufnahme aufgenommen wurden in der langsamen Diagnosegruppe deutlich größer als in den anderen Diagnosegruppen. Demnach erfahren Patienten, die außerhalb der Zeitspanne von 8.00 bis 16.00 Uhr in der Notaufnahme eintreffen häufiger eine Diagnoseverzögerung. Die multiple Regressionsanalyse untermauert dieses Ergebnis.

In der intermediären und schnellen Diagnosegruppe unterscheidet sich die Anzahl von Patienten, die innerhalb der Tagesschicht in der Notaufnahme eintrafen, nicht wesentlich. Nach unserem Wissensstand existieren bislang keine weiteren Arbeiten, die den Einfluss des

Aufnahmezeitpunkts auf die Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit Lungenembolie untersuchen.

5.2.7 Überleben

Der diagnostische Prozess beinhaltet die computertomografische Untersuchung, die Begutachtung und Beurteilung der CT-Aufnahmen durch den Radiologen sowie die Befundübermittlung des Radiologen an den behandelnden Arzt. In zuvor veröffentlichten Studien wird beschrieben, dass eine zeitliche Verzögerung von 1,5-2 Stunden zwischen CTPA-Untersuchung und Diagnosebericht des Radiologen mit einer signifikant längeren Zeit bis zur Therapieeinleitung und in Folge dessen mit einer höheren 30-Tages-Mortalität assoziiert ist (Kline et al., 2007; Kumamaru et al., 2013). Im Universitätsklinikums Halle (Saale) werden die CT-Aufnahmen unmittelbar durch einen Radiologen beurteilt und die festgestellte Diagnose direkt im Anschluss an die Untersuchung an den zuständigen Arzt übermittelt. Aufgrund dessen ist anzunehmen, dass im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit zwischen der Durchführung der CT-Untersuchung und der Diagnosemitteilung durch den Radiologen keine relevante Zeitverzögerung auftritt.

Es existieren mehrere Studien, die den Einfluss der Diagnosegeschwindigkeit auf das Überleben der an einer Lungenembolie erkrankten Patienten untersuchen. In einer japanischen Studie von 2002 stellt sich heraus, dass die Sterblichkeit bei Patienten mit Lungenembolie, die innerhalb von 24 Stunden diagnostiziert werden, signifikant niedriger ist im Vergleich zu der Patientengruppe mit verzögerter Diagnosestellung (>24h) (21,6% vs. 67,6%). Anhand von multiplen Regressionsanalysen wird in diesem Bericht demonstriert, dass eine frühe Diagnosestellung mit einer Reduktion der stationären Mortalität assoziiert ist und dass dieser Zusammenhang unabhängig vom Einfluss verschiedener relevanter klinischer Faktoren (u.a. Malignomerkrankung, Adipositas, Kardiopulmonale Erkrankung) nachzuweisen ist. Insbesondere Patienten mit massiver Lungenembolie und Kreislaufversagen profitieren laut dieser Studie deutlich von einer zeitnahen Therapieeinleitung, sofern sie die Zeit bis zur Diagnosestellung überleben (Ota et al., 2002). Zuvor veröffentlichte nordamerikanische Studien liefern vergleichbare Ergebnisse, die auf eine geringere Mortalität in der frühen Diagnosegruppe (<24h bzw. <48h) hindeuten (Kline et al., 2007; Smith et al., 2010; Smith et al., 2012).

Im Widerspruch zu den oben genannten Berichten stellen Alonso-Martinez und Kollegen in ihrer europäischen Studie keinen Zusammenhang zwischen Diagnosegeschwindigkeit und

Sterblichkeitsrate fest. Ihr Bericht deutet lediglich auf einen nachweisbaren Einfluss verschiedener anderer Faktoren (erhöhtes Alter, Fehldiagnose, Malignomerkrankung) auf die Mortalität hin. (Alonso-Martinez et al., 2010).

Eine denkbare Begründung für eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit Diagnoseverzögerung wäre, dass die Betroffenen erst spät eine adäquate Therapie erhalten. Es wird davon ausgegangen, dass eine zeitnahe Therapieeinleitung mit Antikoagulanzen unter anderem das Risiko rezidivierender venöser Thromboembolien senkt und folglich auch die Mortalität reduziert (Kline et al., 2007; Smith et al., 2010). Aufgrund dessen empfiehlt die Leitlinie bereits bei hochgradigem Verdacht auf eine Lungenembolie die Einleitung einer antikoagulativen Therapie auch wenn die Diagnose noch nicht bestätigt ist (Torbicki et al., 2008). Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Patientengruppen mit hoher und niedriger Diagnosegeschwindigkeit die höchsten Sterblichkeitsraten aufweisen. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die langsame Diagnosegruppe überwiegend Patienten mit hoher Komorbidität enthält. Tachykardie, arterielle Hypotonie, COPD, Leukozytose, erhöhtes Alter, Malignomerkrankungen sowie weitere Faktoren werden von Goldhaber und Huang et al als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität beschrieben (Goldhaber et al., 1999; Huang et al., 2011). Somit kann die erhöhte Sterblichkeit der Patientengruppe mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit vermutlich ebenso auf eine erhöhte Komorbidität und gehäuftes Vorliegen der zuvor genannten Faktoren in dieser Gruppe zurückgeführt werden.

Die Mortalität der schnellen Diagnosegruppe ist geringfügig höher als in der langsamen Diagnosegruppe. Gleichzeitig weist die schnelle Diagnosegruppe jedoch eine deutlich höhere Mortalität auf als die Patientengruppe mit intermediärer Diagnosegeschwindigkeit. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass die Patienten mit hoher Diagnosegeschwindigkeit häufiger an einer fulminanten Lungenembolie leiden und hämodynamisch instabil sind und infolgedessen ein erhöhtes Sterberisiko aufweisen (Kline et al., 2007). Da die vorliegende Arbeit erstmals ein Diagnose-Zeitintervall von ≤ 2 Stunden untersucht, sind diesbezüglich keine vergleichbaren Daten aus anderen Studien vorhanden.

5.3 Limitationen

Wie auch andere Studien, die die Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit Lungenembolie untersuchen (Kline et al., 2007; Smith et al., 2012) ist die Aussagekraft der vorliegenden Promotionsarbeit limitiert, da sie sich auf eine monozentrische Analyse stützt. Insbesondere der Ablauf in der Notaufnahme der Universitätsklinik Halle hat vermutlich einen bedeutenden Einfluss auf die Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit Lungenembolie. Daher haben wir die vorliegenden Untersuchungskonditionen zuvor beschreiben.

Da es sich zudem um eine retrospektive Arbeit handelt, können die untersuchten Faktoren nur anhand der zur Verfügung stehenden Akten und elektronischen Aufzeichnungen den Patienten zugeordnet werden. Daher besteht keine Möglichkeit einer unabhängigen und direkten Überprüfung und Bewertung dieser Kriterien am Patienten.

Aufgrund fehlender oder unvollständiger Patientendaten und Akten, die nicht eingesehen werden konnten, mussten einige Patienten von den Untersuchungen ausgeschlossen werden. Hierbei handelt es sich jedoch um einen Zufallsfehler. Auf der anderen Seite garantiert die retrospektive Herangehensweise, dass keine Verzerrung der Behandlungsabläufe und Ergebnisse durch den Beobachtungseffekt (z.B. Hawthorne-Effekt) vorliegt.

Eine leitliniengerechte Vorgehensweise bei Patienten mit hochgradigem klinischen Verdacht auf eine Lungenembolie beinhaltet den Beginn einer therapeutischen Antikoagulation bereits vor Diagnosesicherung (Torbicki et al., 2010). Infolgedessen ist davon auszugehen, dass in einigen Fällen die Therapie vor Durchführung der diagnosesichernden CTPA eingeleitet wurde. Bei diesen Patienten ist eine Verzerrung der Mortalität anzunehmen.

Patienten, bei denen keine CTPA-Diagnostik durchgeführt wurde also jene bei denen die Lungenembolie entweder nicht erkannt oder ausschließlich anhand klinischer Faktoren diagnostiziert wurde, wurden aus der Arbeit ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden LAE-Patienten, deren Diagnose mittels CTPA nicht bestätigt werden konnte sowie Patienten mit asymptomatischer Lungenembolie, nicht in die Analyse mit einbezogen. Dies kann möglicherweise zu einer relevanten systematischen Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Eine zukünftige Arbeit sollte diesen Aspekt wieder aufgreifen und genauer untersuchen. Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthalts eine postoperative Lungenembolie entwickelten wurden ebenso von den Untersuchungen ausgeschlossen.

Einige Faktoren (z.B. Diabetes mellitus) wurden als abwesend gewertet, sofern keine Informationen diesbezüglich den Patientenakten und elektronischen Aufzeichnungen entnommen werden konnten. Demzufolge konnten fehlende Angaben aufgrund lückenhafter

Dokumentation in der Datenanalyse nicht berücksichtigt werden. Es ist anzunehmen, dass diese Tatsache zu einer Ergebnisverzerrung geführt haben könnte.

Die D-Dimere wurden nicht in unsere Auswertung mit einbezogen, da aufgrund einer Änderung der Labortestmethode während der Studienperiode die Vergleichbarkeit und Analyse der einzelnen Werte stark eingeschränkt ist. Assessmentverfahren zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Lungenembolie (Wells Score, Original Geneva Score, Revised Geneva Score) wurden ebenso nicht als Faktoren in der Analyse berücksichtigt. Der Grund dafür liegt darin, dass bei vielen Patienten ein oder mehrere Kriterien zur Berechnung der Vortestwahrscheinlichkeit einer retrospektiven Datenaufnahme nicht zur Verfügung stehen. Insbesondere das Kriterium, ob eine andere Diagnose wahrscheinlicher ist als eine Lungenembolie, ist im Nachhinein kaum beurteilbar. Aufgrund dessen ist die genaue Berechnung der Risiko-Scores nicht möglich.

Der Zeitpunkt der Therapieeinleitung wurde nicht als Faktor in die Studie mit aufgenommen, da wir eine effektive Kommunikation zwischen Radiologen und behandelnden Ärzten des Uniklinikum Halle voraussetzen. Somit sind wir von keiner relevanten zeitlichen Verzögerung zwischen CT-Untersuchung, Befundmitteilung an den behandelnden Arzt und Therapieeinleitung ausgegangen.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Promotionsarbeit präsentiert erstmalig Daten über den Einfluss bestimmter Faktoren auf die Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit akuter Lungenarterienembolie in einem modernen europäischen Krankenhaus der Maximalversorgung. Die Diagnosegeschwindigkeit ist definiert als Zeitspanne zwischen Patientenaufnahme und Diagnosestellung mittels CT-Bildgebung. Zu den von uns untersuchten Faktoren zählen Symptome, Vitalparameter, Komorbidität, demografische und organisatorische Faktoren sowie Messdaten, die aus den computertomografischen Aufnahmen gewonnen wurden.

Unser Patientenkollektiv umfasst alle Patienten mit symptomatischer und CT-gesicherter akuter Lungenembolie, die im Zeitraum von 01/2005-01/2010 am Universitätsklinikum Halle (Saale) diagnostiziert und behandelt wurden sowie die zuvor erwähnten Einschlusskriterien erfüllen. Im Anschluss an die Datengewinnung aus archivierten Patientenakten und elektronischen Aufzeichnungen erfolgte die Einteilung der Patienten hinsichtlich ihrer Diagnosegeschwindigkeit in drei verschiedene Gruppen. Die „schnelle“ Diagnosegruppe beinhaltet all diejenigen Patienten, deren Lungenembolie innerhalb von 2 Stunden diagnostiziert wurde. In der „intermediären“ und „langsamen“ Diagnosegruppe finden sich diejenigen Patienten wieder, deren Diagnose innerhalb von 2-12 Stunden beziehungsweise erst nach 12 Stunden gestellt wurde. Die Einteilung nach der Diagnosezeit ermöglicht uns den Vergleich zwischen den drei Gruppen in Hinblick auf die oben genannten Faktoren und Einflussgrößen.

Zuvor veröffentlichte Arbeiten, die sich mit dem Einfluss verschiedener Faktoren auf die Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit akuter Lungenembolie befassen, differenzieren nur zwischen einer Diagnosezeit von 12, 24 beziehungsweise 48 Stunden oder mehr. Folglich wird in der vorliegenden Arbeit erstmalig eine Diagnosezeit von 2 Stunden untersucht.

Unsere Resultate zeigen, dass die Diagnosegeschwindigkeit bei akuter Lungenembolie am höchsten bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität, hoher Thrombuslast, typischer LAE-Symptomatik wie akuter Dyspnoe und Zeichen einer akuten tiefen Beinvenenthrombose ist. Demzufolge ist anzunehmen, dass diese Faktoren zu einer Beschleunigung der Diagnosegeschwindigkeit beitragen. Zudem zeigt sich, dass eine Aufnahme während der Tagesschicht das Risiko verringert, dass die Lungenembolie initial nicht erkannt wird. Patienten mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit (>12h) sind älter, weisen häufiger schwerwiegende Komorbiditäten wie aktive Malignomerkkrankung, COPD, Infektionszeichen, Diabetes mellitus, reduzierte glomeruläre Filtrationsrate, Organinsuffizienz und Zeichen einer Herzinsuffizienz

(erhöhter NYHA-Grad, erhöhtes BNP, verlängerte linksventrikuläre kurze Achse) auf. Vermutlich führt eine erhöhte Komorbidität zu einem komplexeren klinischen Krankheitsbild sowie zahlreichen Differentialdiagnosen, die den Diagnoseprozess erschweren und verzögern können. Wir vermuten, dass bei Patienten mit niedriger Diagnosegeschwindigkeit die Diagnoseverzögerung vor allem dadurch zustande kommt, dass zunächst andere Diagnosen in Betracht gezogen werden und folglich die diagnosesichernde CTPA-Untersuchung erst nach Ausschluss der Alternativdiagnosen und somit verspätet durchgeführt wird.

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht noch einmal wie wichtig es ist, dass praktizierende Ärzte insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten und bei Patienten mit nur gering ausgeprägter Symptomatik, die auf eine Lungenembolie zurückgeführt werden kann, eben diese Diagnose nicht außer Acht lassen.

7 Literaturverzeichnis

- Afzal, A. et al. (1999), Leukocytosis in acute pulmonary embolism. *Chest*. 115(5): p. 1329-1332.
- Ageno, W., et al. (2008), Factors associated with the timing of diagnosis of venous thromboembolism: results from the MASTER registry. *Thromb Res*. 121(6): p. 751-756.
- Alonso-Martinez, J.L., F.J. Sanchez, and M.A. Echezarreta (2010) Delay and misdiagnosis in sub-massive and non-massive acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med*. 21(4): p. 278-782.
- Anderson, F.A., Jr. and F.A. Spencer (2003), Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 107(23 Suppl 1): p. 9-16.
- Aydogdu, M. et al. (2013), Delay in diagnosis of pulmonary thromboembolism in emergency department: is still a problem?. 19(4): p. 402-409.
- Bach, A.G., et al. (2013), Pulmonary embolism in oncologic patients: frequency and embolus burden of symptomatic and unsuspected events. *Acta Radiol*.
- Bulbul, Y., et al. (2009), Time delay between onset of symptoms and diagnosis in pulmonary thromboembolism. *Respiration*. 78(1): p. 36-41.
- Coutance, G., et al. (2011), The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 15(2): p. R103.
- Elliott, C.G., S.Z. Goldhaber, and R.L. Jensen (2005), Delays in diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Chest*. 128(5): p. 3372-3376.
- Engelke, C., E. Rummeny, and K. Marten (2006), Acute pulmonary embolism: prediction of cor pulmonale and short-term patient survival from assessment of cardiac dimensions in routine multidetector-row CT. *Rofo*. 178(10): p. 999-1006.
- Goldhaber, S.Z., et al. (1997), A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 277(8): p. 642-645.
- Goldhaber, S.Z., et al. (1999), Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 353(9162): p. 1386-1389.
- Holst, A.G., G. Jensen, and E. Prescott (2010), Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 121(17): p. 1896-1903.
- Huang, C.M., et al. (2011), Risk stratification and clinical outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Biochem*. 44(13): p. 1110-1115.
- Hull, Raskob et al. (1997), The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy. The emerging theme of delayed recurrence 157(20): p. 2317-2321.
- Kline, J.A., et al. (2007), Prospective study of the clinical features and outcomes of emergency department patients with delayed diagnosis of pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 14(7): p. 592-598.
- Knaus, W.A., et al. (1985), APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 13(10): p. 818-829.

- Kumamaru, K.K., et al. (2013), Correlation between Early Direct Communication of Positive CT Pulmonary Angiography Findings and Improved Clinical Outcomes. *Chest*, 2013. 144(5): p. 1546-1554.
- Le Gal, G., et al. (2005), Differential value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age. *J Thromb Haemost*. 3(11): p. 2457-2464.
- Liu, Chun-Chieh, et al. (2009), Acute pulmonary embolism mimics acute coronary syndrome in older patient. 3(4): p. 251-255.
- Mastora, I., et al. (2003), Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *Eur Radiol*. 13(1): p. 29-35.
- Morrison, L.K. et al. (2002), Utility of a rapid b-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 39(2): p. 202-209.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. (2007) Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 5(4): p. 692-699.
- Ota, M., et al. (2002), Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure. *Heart Vessels*. 17(1): p. 7-11.
- Ozsu, S., et al. (2011), The role of risk factors in delayed diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 29(1): p. 26-32.
- Pengo, V. et al. (2004), Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 350(22): p. 2257-2264.
- Pineda, L.A., V.S. Hathwar, and B.J. Grant (2001), Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest*. 120(3): p. 791-795.
- Rizkallah, J., S.F. Man, and D.D. Sin (2009), Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 135(3): p. 786-793.
- Smith, S.B., J.G. Geske, J.M. Maguire, N.A. Zane, R.E. Carter, T.I. Morgenthaler (2010) Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest* 137(6): p. 1382-1390.
- Smith, S.B., J.B. Geske, and T.I. Morgenthaler (2012) Risk factors associated with delayed diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Emerg Med*. 42(1): p. 1-6.
- Søgaard, Schmidt, Pedersen, Horváth-Puhó, Toft Sørensen (2014) 30-Year Mortality Following Venous Thromboembolism. A population-based cohort study. *Circulation*. 130(10): p. 829-836.
- Stein Pd, Henry JW. (1995) Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. 108(4): p. 978-981.
- Stein, P.D., et al. (2005), Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J. Med*. 118(9): p. 978-980.
- Sidney, S., et al. (2005), COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 128(4): p. 2068-2075.
- Torbicki, A., et al. (2008), Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 29(18): p. 2276-2315.

Torbicki, A., et al. (2010), Pulmonary thromboembolic disease. Clinical management of acute and chronic disease. *Rev Esp Cardiol.* 63(7): p. 832-849.

Torres-Macho, J., et al. (2013), Clinical features of patients inappropriately undiagnosed of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 31(12): p. 1646-1650.

8 Thesen

1. Eine akut aufgetretene Dyspnoe resultiert in einer Verkürzung der medianen Diagnosezeit um 3,52 Stunden bei Patienten mit akuter Lungenembolie.
2. Das Vorliegen einer Tachykardie (Herzfrequenz $\geq 100/\text{min}$) hat eine Beschleunigung der Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit akuter Lungenembolie zur Folge. Die mediane Diagnosezeit verkürzt sich um 4,03 Stunden.
3. Patienten mit akuter Lungenembolie, die während der Tagesschicht (8.00-16.00 Uhr) aufgenommen werden, weisen im Vergleich zu Patienten, die nicht innerhalb dieser Zeitspanne in der Notaufnahme eintreffen eine Verkürzung der medianen Diagnosezeit um 2,4 Stunden auf.
4. Eine erhöhte Komorbidität und insbesondere das Vorliegen einer COPD hat eine Verzögerung der Diagnosestellung bei Patienten mit akuter Lungenembolie als Konsequenz. Die mediane Diagnosezeit verlängert sich um 3.61 Stunden.
5. Ältere Patienten weisen im Vergleich zu jüngeren eine niedrigere Diagnosegeschwindigkeit auf. Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr verlängert sich die mediane Diagnosezeit um 5,6 Minuten.
6. Ein hoher Prozentsatz der Thrombuslast nach Mastora resultiert in einer Beschleunigung der Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit akuter Lungenembolie. Jedes zusätzliche Prozent hat eine Verkürzung der medianen Diagnosezeit um 3,6 Minuten zur Folge.
7. Eine Verlängerung der linksventrikulären kurzen Achse führt zu einer Reduktion der Diagnosegeschwindigkeit bei Patienten mit akuter Lungenembolie. Jeder zusätzliche Millimeter verlängert die mediane Diagnosezeit um 9,5 Minuten.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Rebekka Elene Bandzauner
Geburtsdatum und -ort: 01.11.1987, Hamburg
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Beruflicher Werdegang

seit 1.12.2015 Sana Kliniken Leipziger Land, Klinikum Zwenkau - CA Dr. Jörg Fritzsch
Assistenzärztin für Innere Medizin

Studium

10/2007- 05/2014 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
05/2014 2. Staatsexamen: Note 2,0; Gesamtnote 2,33
09/2009 1. Staatsexamen: Note 3,0

Famulaturen

09/2012 Psychosomatik und Psychotherapie, Diakonie, Halle (Saale)
08/2011 Anästhesiologie und Intensivmedizin, Zentrale Notaufnahme, St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhaus, Halle (Saale)
03/2011 Anästhesiologie und Intensivmedizin, Kantonspital Münsterlingen
09/2010 Praxis für Allgemeinmedizin, Frau Dr. Wegener, Halle (Saale)
08/2010 Allgemeinpädiatrie, Universitätsklinik Halle (Saale)

Praktisches Jahr

10/2013 Innere Medizin, Universitätsklinik Halle (Saale)
08/2013 Allgemein Chirurgie, Christian Medical College, Vellore, Indien
06/2013 Allgemein- und Viszeralchirurgie, Südharz Klinikum Nordhausen
02/2013 Psychiatrie und Psychosomatik, Universitätsklinik Halle (Saale)

Dissertation

Seit 11/2011

Fragestellung: Welche Faktoren beeinflussen die Diagnosegeschwindigkeit bei akuter Lungenembolie in einer modernen europäischen Notaufnahme

Doktorvater: Professor Dr. med. R. P. Spielmann, Direktor der Diagnostischen Radiologie der Universitätsklinik Halle (Saale)

Schulbildung

08/2005-07/2007 Walddörfer Gymnasium, Hamburg, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife mit Numerus Clausus 1,2

08/1998-07/2005 Katholisches Sophie-Barat-Gymnasium, Hamburg

08/1994-07/1998 Katholische Grundschule Farmsen, Hamburg

Sonstige fachspezifische Tätigkeiten

04/2011-04/2012 Wissenschaftliche Hilfskraft, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Simulationszentrum, Tutor für Q8 – Notfallmedizin und Anästhesie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

10/2011-03/2012 Wahlfach EKG-Auswertung Universitätsklinikum Halle (Saale)

09/2010-03/2011 Studentische Hilfskraft, Praxis für Allgemein- und Sportmedizin, Fr. Dr. C. Wegener, Halle (Saale)

09/2009-02/2010 Hilfswissenschaftliche Tätigkeit, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Sonstiges

Auslandsaufenthalte: 08/2004-04/2005: Achtmonatiger Auslandsaufenthalt, Auckland, Neuseeland, Besuch des englischsprachigen Rosehill College

08/- 10/2013: Zweimonatiger Auslandsaufenthalt während des chirurgischen Tertials im Praktischen Jahr in Vellore, Indien

Sprachkenntnisse: Englisch: sehr gut in Wort und Schrift, Französisch: Grundkenntnisse

EDV-Kenntnisse: gute Kenntnisse in Power Point und Word, Grundkenntnisse in Excel

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Ort, Datum

Rebekka Bandzauner

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Die Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Dies ist mein erstes Promotionsverfahren und ich habe auch vorher noch keine Promotionsversuche unternommen.

Ort, Datum

Rebekka Bandzauner

Danksagungen

Am Ende dieser Arbeit möchte ich die Gelegenheit nutzen und mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herzlich danken möchte ich Herrn Univ.- Professor Dr. med. Spielmann, Herrn OA PD Dr. med. habil. Surov, und insbesondere Herrn Dr. med. Bach für die Möglichkeit zur Promotion, für die freundliche und fachliche Unterstützung und die wertvollen Anregungen und Hilfestellungen bei der Erstellung der Dissertation.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Professor Dr. Wienke für die Beratung in statistischen Fragen meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Allen Mitarbeitern des Aktenarchivs des Universitätsklinikums Halle (Saale) möchte ich für die freundliche Atmosphäre während meiner Auswertung der Patientendaten danken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei all meinen Freunden und meinem Lebenspartner bedanken, die mir während der Ausarbeitung meiner Arbeit stets mit seelischen und fachlichen Rat zur Seite standen.