

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie.
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Herr Prof. Rolf Peter Spielmann)

**Die Lungenembolie in der Computertomographie: Häufigkeit,
Zufallsbefund, und prognostische Kriterien bei
onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen**

Habilitationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades
eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil.)
für das Fachgebiet Radiologie

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Andreas Gunter Bach
geboren am 05.03.1980 in Halle Dölau

Gutachter/Gutachterin:

1. Herr Professor Joachim Lotz (Göttingen)
2. Herr Professor Thomas Kahn (Leipzig)

Verteidigung am 14. Juli 2015 in Halle (Saale)

Referat

Zielsetzung: Die akuten Lungenarterienembolie (LAE) ist eine der Hauptursachen für die Sterblichkeit im Krankenhaus. Durch eine erneute Befundung von Computertomographie(CT)-Untersuchungen des Thorax sollte die Häufigkeit von symptomatischen, inzidentellen, sowie initial übersehenen LAE bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen erfasst werden. Weiterhin sollte ermittelt werden, warum LAE initial übersehen wurden. Schließlich sollte die prognostische Wertigkeit verschiedener CT-Messungen untersucht werden.

Methoden: Alle CT-Untersuchungen des Thorax in einem 5 ½ jährigen Studienzeitraum vom 01.06.2005 bis zum 01.01.2010 wurden einer erneuten Betrachtung unterzogen. Die Studiengruppe schloss 3270 onkologische Patienten (6780 CT-Untersuchungen), und 3968 nicht-onkologische Patienten (4812 CT-Untersuchungen) ein. Bei Patienten mit LAE wurde zusätzlich eine Aktenauswertung vorgenommen, um die 30-Tage Mortalität zu ermitteln. Bei 365 Patienten lagen erforderliche Akten vor.

Morphologische Parameter der Rechtsherzbelastung wurden mit mehreren, in der Literatur beschriebenen Methoden gemessen. Der Kontrastmittel-Reflux in die Vena cava inferior wurde mit verschiedenen, teils etablierten, teils neu entwickelten Messmethoden erhoben.

Wesentliche Ergebnisse: Die Häufigkeit von LAE war bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen deutlich unterschiedlich. Insgesamt waren LAE bei onkologischen Patienten mit 7,3 % nicht signifikant häufiger als bei nicht-onkologischen Patienten mit 7,5 %. 65 % aller LAE waren symptomatisch, 35 % aller LAE waren unerwartet, zusammengesetzt aus 16 % inzidentellen LAE und 19 % initial übersehenen LAE.

Bei onkologischen Patienten waren LAE besonders häufig unerwartet (54 % aller LAE). CT-Untersuchungen, bei denen besonders häufig unerwartete LAE auftraten waren: Abklärung von Gefäßpathologien, Abklärung akuter Lungenpathologien, und Follow-Up Stagings.

LAE wurden übersehen, wenn die Thromben klein waren, und der Bildbetrachter nicht mit einer LAE rechnete. Eine untergeordnete Rolle spielte hingegen die Kontrastierung der Pulmonalarterien.

11 % aller Patienten verstarben an der LAE. Die Thrombuslast und -verteilung, sowie CT-morphologische Parameter der rechtsventrikulären Dysfunktion hatten nur geringen oder keinen Einfluss auf die Prognose. Der Reflux von Kontrastmittel in Vena cava inferior war hingegen ein signifikanter Prädiktor für eine erhöhte Mortalität, unabhängig von bestehenden Komorbiditäten.

Folgerungen: Der Reflux von Kontrastmittel in die Vena cava inferior ist ein einfach zu erhebender und signifikanter CT-morphologischer Prädiktor für eine erhöhte Mortalität.

Bach, Andreas Gunter: Die Lungenembolie in der Computertomographie: Häufigkeit, Zufallsbefund, und prognostische Kriterien bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Habil., 56 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Häufigkeit von LAE bei onkologischen Erkrankungen	4
1.2 LAE als Zufallsbefund	5
1.3 Prognostische Kriterien	5
2. Zielstellung	6
2.1 Häufigkeit von LAE bei onkologischen Erkrankungen	6
2.2 LAE als Zufallsbefund	6
1.3 Prognostische Kriterien	6
3. Patienten und Methodik	7
3.1 Patientenkollektiv	7
3.2 Bildauswertung	9
3.2.1 CT-Parameter	9
3.2.2 Thrombusverteilung	10
3.2.3 Prognostische Kriterien: rechtsventrikuläre Dysfunktion	11
3.2.4 Prognostische Kriterien: Kontrastmitteldynamik	13
3.3 Statistische Analyse	16
4. Ergebnisse	17
4.1 Häufigkeit von LAE bei onkologischen Erkrankungen	17
4.1.1 Häufigkeit von Patienten mit LAE	17
4.1.2 Thrombusverteilung	21
4.2 LAE als Zufallsbefund	22
4.2.1 Häufigkeit von CT-Untersuchungen mit LAE	22
4.2.2 Thrombusverteilung bei unerwarteter Lungenembolie	25
4.2.3 Thrombusverteilung bei initial übersehener Lungenembolie	26
4.2.4 Bildkriterien bei initial übersehener Lungenembolie	27

4.3 Prognostische Kriterien	29
4.3.1 Messung der rechtsventrikulären Dysfunktion	29
4.3.2 Thrombusverteilung	30
4.3.3 Kontrastmitteldynamik	31
5. Diskussion	36
5.1 Häufigkeit von LAE bei onkologischen Erkrankungen	36
5.1.1 Häufigkeit von Patienten mit LAE	36
5.1.2 Thrombusverteilung	38
5.2 LAE als Zufallsbefund	39
5.2.1 Häufigkeit von CT-Untersuchungen mit LAE	39
5.2.2 Thrombusverteilung bei unerwarteter Lungenembolie	40
5.2.3 Thrombusverteilung bei initial übersehener Lungenembolie	40
5.2.4 Bildkriterien bei initial übersehener Lungenembolie	41
5.3 Prognostische Kriterien	43
5.3.1 Messung der rechtsventrikulären Dysfunktion	43
5.3.2 Thrombusverteilung	43
5.3.3 Kontrastmitteldynamik	44
6. Zusammenfassung	46
7. Literaturverzeichnis	49
8. Thesen	55

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
BNP	Brain Natriuretic Peptide (natriuretisches Peptid Typ B)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CT	Computertomographie
CUP	cancer of unknown primary (Karzinom bei unbekanntem Primärtumor)
GCS	Glasgow Coma Scale
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HE	Hounsfield Einheiten
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
LAE	Lungenarterienembolie
NYHA	New York Heart Association
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
RIS	Radiologen Informations System
ZVK	zentraler Venenverweilkatheter

1. Einleitung

Die akute Lungenarterienembolie (LAE) ist mit einer jährlichen Inzidenz von 60-70 / 100.000 eine häufige Erkrankung [1, 2]. Die Mortalität der LAE liegt bei 10,7 % [3]. Damit ist die LAE eine der Hauptursachen für Sterblichkeit im Krankenhaus.

Symptome bei einer LAE sind unter anderem Dyspnoe, Tachykardie und thorakale Schmerzen. Diese sind unspezifisch, können plötzlich und massiv auftreten, aber auch vollständig fehlen.

Während die kathetergestützte pulmonale Angiographie immer noch als Goldstandard zum Nachweis einer LAE gilt, so ist das in der klinischen Routine am häufigsten eingesetzte Verfahren die Kontrastmittel gestützte CT-Angiographie [4, 5]. Ein typischer Befund einer LAE mit hoher Thrombuslast ist in Abbildung 1 zu sehen.

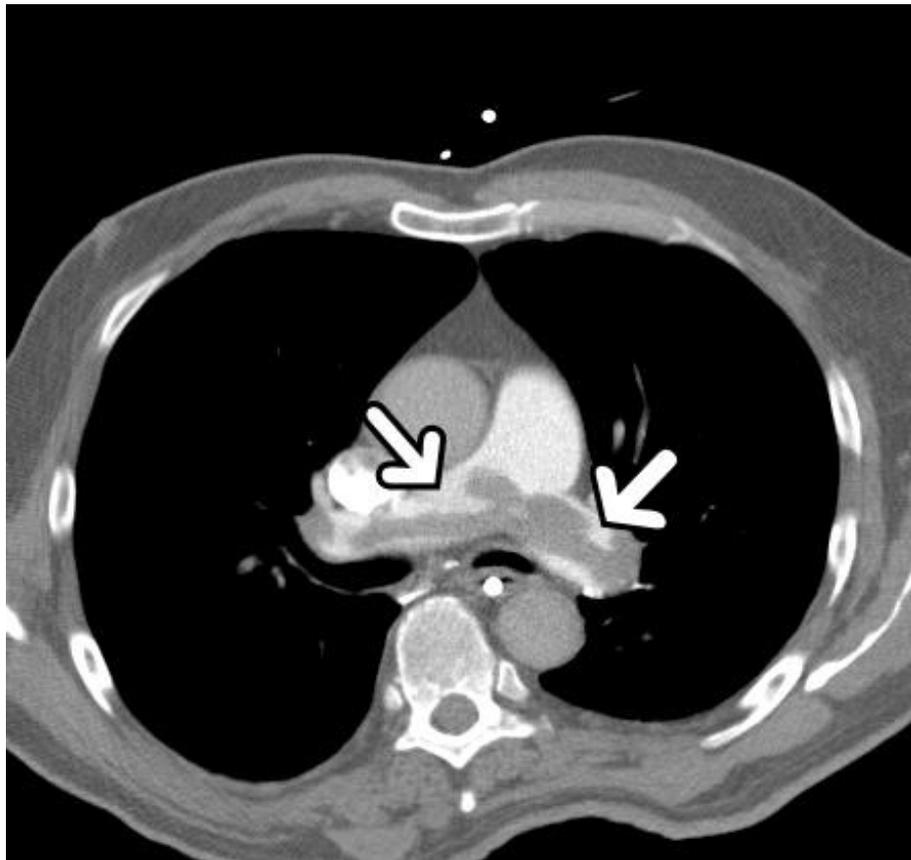


Abbildung 1: Axiale Schicht einer Kontrastmittel gestützte CT-Angiographie mit dem Nachweis eines großen, zentralen Sattelthrombus (Pfeile).

Wird bei einem Patienten ohne klinischen Verdacht auf eine LAE bei einer CT-Untersuchung zufällig eine LAE nachgewiesen, so spricht man von asymptomatischer, klinisch stummer, unerwarteter, oder inzidenteller LAE. In dieser Arbeit wird hierfür der Begriff unerwartet verwendet, denn ob die LAE tatsächlich asymptomatisch war, ist retrospektiv nicht zu ermitteln. Weiterhin wird der Begriff der inzidentellen LAE in der vorliegenden Arbeit für die Untergruppe der unerwarteten LAE verwendet, welche vom initial befundenden Radiologen beschrieben wurden. Dem gegenüber stehen unerwartete LAE, welche bei der initialen Befundung übersehen werden. Diese übersehenen LAE sind im Rahmen von Studien auffindbar, wenn eine erneute Betrachtung von CT-Bildern stattfindet. Die dabei erfassten LAE werden in der vorliegenden Arbeit als initial übersehene LAE bezeichnet.

Eine unbekannte Anzahl an LAE wird auch hierbei nicht erfasst werden. Diese nicht erfassten LAE werden als unentdeckte LAE bezeichnet. Schließlich ist davon auszugehen, dass ein großer Teil von asymptomatischen LAE überhaupt nicht dargestellt wird, weil es nicht zu einer Bildgebung kommt.

Studien werden immer nur einen Teil der LAE untersuchen können. In der vorliegenden Arbeit wurde eine erneute Betrachtung aller CT-Bilder vorgenommen, um auch initial übersehene LAE zu erfassen. Einen Überblick über die beschriebenen Arten der LAE und ihre Erfassbarkeit in Studien gibt Abbildung 2.

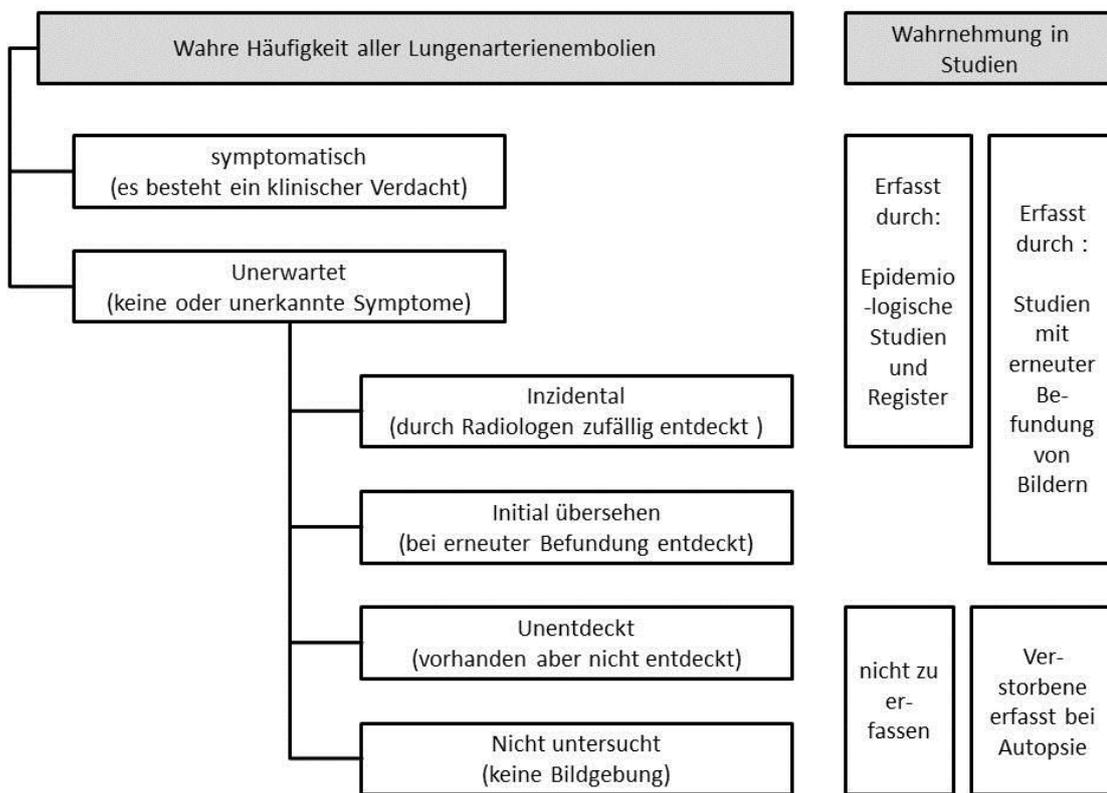


Abbildung 2: Wahre Häufigkeit von Lungenarterienembolien, und ihre Wahrnehmung in Studien.

1.1 Häufigkeit von LAE bei onkologischen Erkrankungen

Laut gegenwärtigem Kenntnisstand bilden Patienten mit onkologischen Erkrankungen eine besondere Risikogruppe für venöse Thromboembolien.

Als Ursachen dafür werden angeführt:

- (I) häufige Staging CT-Untersuchungen bei onkologische Patienten, so dass auch unerwarteter LAE erfasst werden [6, 7].
- (II) onkologische Patienten weisen häufig typische LAE-Risikofaktoren wie hohes Alter, Immobilität, Multimorbidität, Herzerkrankungen, und Lungenerkrankungen auf [8].
- (III) onkologische Therapieverfahren wie die Anlage von ZVK und Ports, örtliche Bestrahlung und Chemotherapie stellen Risikofaktoren für die Entstehung einer LAE dar [9-12].
- (IV) Onkologische Erkrankungen führen zu pathologischen Veränderungen des Gerinnungssystems mit Beförderung thrombophiler Gerinnungseigenschaften [8, 13]

Es ist beschrieben, dass bei onkologischen Patienten häufiger eine LAE nachgewiesen wird [7, 11, 14, 15], in den letzten Jahren sogar mit steigender Tendenz [11]. Hinzu kommt, dass die Prognose von LAE bei onkologischen Patienten besonders ungünstig ist [7, 9, 11, 15, 16].

Es existieren sehr umfangreiche Autopsie-Studien und Auswertungen epidemiologischer Register [8, 10, 11, 17-19] zur Häufigkeit von LAE bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen. Autopsie-Studien erfassen jedoch nur verstorbene Patienten, und epidemiologische Register enthalten keine übersehenen LAE.

1.2 LAE als Zufallsbefund

Publikationen aus den letzten Jahren [6, 7, 20-26] dokumentieren eine gestiegene Häufigkeit klinisch nicht erwarteter LAE. Ursächlich wird dies auf eine zunehmende Verbreitung leistungsfähiger CT-Detektoren [7, 20-24], sowie einem zunehmenden Bewusstsein für Zufallsbefunde bei Radiologen und Klinikern [7] zurückgeführt.

Die Identifikation übersehener LAE erfordert ein erneutes Befunden von CT-Datensätzen. Aufgrund des damit verbundenen großen Aufwandes existieren bisher nur wenige, kleine Studien, welche initial übersehene LAE berücksichtigen [22, 24, 27]. Die Mehrzahl der Studien [20-23] beschreibt unter dem Begriff der unerwarteten LAE lediglich inzidentelle LAE.

1.3 Prognostische Kriterien

Die initiale Risikostratifikation spielt bei Patienten mit LAE eine große Rolle, um eine adäquate Therapie (Antikoagulation, ggf. Thrombolyse, ggf. Embolektomie, ggf. Vena-Cava Filter) einzuleiten [5, 28]. Durch eine adäquate Behandlung lässt sich die LAE-Mortalität von unbehandelt 30% auf bis zu 8% senken [29, 30].

Zur Risikostratifikation können klinische Scores und anamnestische Parameter [5, 31, 32], aber auch morphologisch abgeleitete Parameter aus der CT-Untersuchung [33-35] herangezogen werden. Dies unterstreicht die zentrale Stellung der CT-Angiographie im Diagnose- und Therapiekonzept der LAE [4, 5], denn neben Nachweis oder Ausschluss einer LAE kann gleichzeitig eine Risikostratifikation erfolgen.

Zu den CT-Parameter welche mit der Prognose in Verbindung gebracht wurden zählen klassischerweise die Thrombuslast und -verteilung, sowie morphologische Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion [35-38]. Dabei ist bis zum heutigen Tag umstritten, welche Messungen jeweils die höchste Aussagekraft besitzen [35-37]. Hinzu kommt, dass einzelne Autoren die Möglichkeit aufgezeigt haben, mittels Analyse der Kontrastmitteldynamik während der CT-Untersuchung funktionelle Informationen zu erhalten [39-41].

2. Zielstellung

2.1 Häufigkeit von LAE bei onkologischen Erkrankungen

Es existieren zur Häufigkeit von LAE bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen bisher Autopsie-Studien und epidemiologische Registerauswertungen. Autopsie-Studien erfassen nur verstorbene Patienten. Subletale, initial übersehene LAE sind bisher nicht in größeren Studien erfasst. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit bestand daher darin, diese Lücke zu schließen. Durch eine erneute Befundung von CT-Untersuchungen des Thorax soll die Häufigkeit von symptomatischen, aber auch von zufällig entdeckten und initial übersehenen LAE erfasst werden.

Da Thrombuslast und -verteilung die Symptome und Prognose der LAE bestimmen [38, 42, 43], sollen diese ebenso ermittelt werden.

2.2 LAE als Zufallsbefund

Es ist wichtig, auch unerwartete LAE zu identifizieren. Daher ist ein Ziel der vorliegenden Arbeit zu ermitteln, bei welchen CT-Untersuchungen besonders häufig mit unerwarteten LAE zu rechnen ist. Weiterhin sind die Ursachen für das Übersehen von LAE zu identifizieren. Schließlich soll die Thrombuslast und -verteilung bei erwarteten und bei unerwarteten LAE miteinander verglichen werden.

1.3 Prognostische Kriterien

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, CT-Messungen auf ihre prognostische Wertigkeit hin zu untersuchen. Untersucht werden Thrombuslast und -verteilung, morphologische Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion und die Kontrastmitteldynamik.

3. Patienten und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Arbeit wurden alle CT-Untersuchungen des Thorax mit intravenöser Kontrastmittelgabe welche in einem 5 ½ jährigen Studienzeitraum vom 01.06.2005 bis zum 01.01.2010 am Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt wurden einer erneuten Betrachtung unterzogen. Die Abfrage der CT-Untersuchungen erfolgte über das RIS. Der Aufbau des Studienkollektivs ist in Abbildung 3 zusammengefasst.

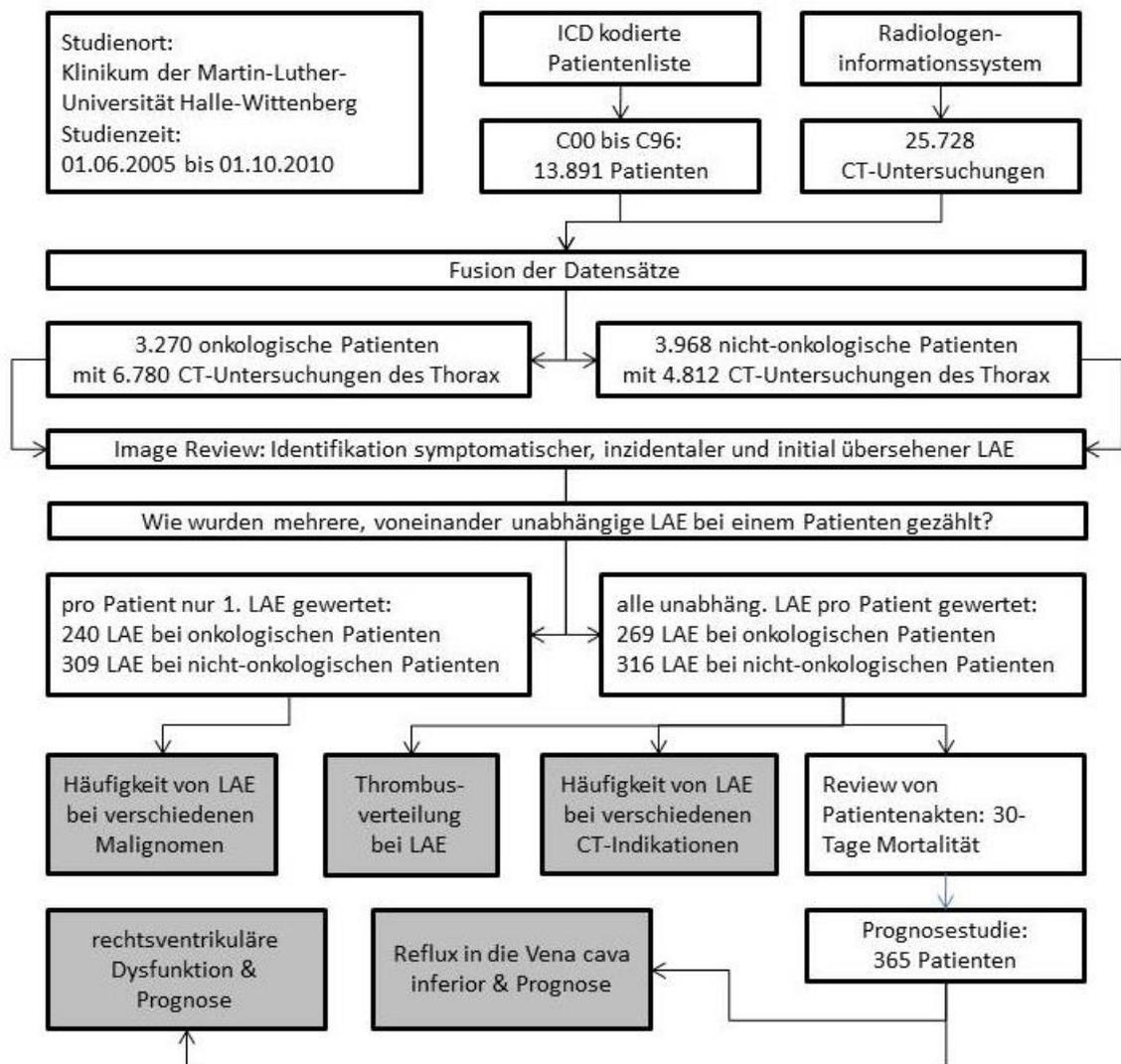


Abbildung 3: Aufbau des Patientenkollektivs: die zur Auswertung gelangten Gruppen sind grau markiert.

Weiterhin stand ein elektronisches Register des Krankenhauses zur Verfügung, in dem für alle im Studienzeitraum behandelten onkologischen Patienten die Art des Malignoms nach ICD-10 kodiert war. Als onkologische Erkrankung wurden alle soliden Tumoren, maligne hämatologische Erkrankungen und Karzinome unbekanntes Ursprungs gewertet (ICD-10 Code C00 bis C96).

Das Studienkollektiv wurde durch einen Abgleich der Liste der CT-Untersuchungen mit der Liste der onkologischen Patienten gebildet. Im Ergebnis wurden 3270 onkologischen Patienten (6780 CT-Untersuchungen), und 3968 nicht-onkologischen Patienten (4812 CT-Untersuchungen) identifiziert. Dies entspricht einer medianen Untersuchungsanzahl von 2,1 CT Untersuchungen pro onkologischem Patienten und 1,2 CT-Untersuchungen pro nicht-onkologischem Patienten.

Die onkologischen Patienten wurden in Untergruppen entsprechend ICD-10 Code eingeteilt. Eine vollständige Liste der gebildeten Untergruppen ist in Tabelle 3 und in Tabelle 4 einzusehen. Patienten mit mehr als einer onkologischen Erkrankung wurden der Gruppe „multiple Malignome“ zugeordnet.

Die LAE-Häufigkeit bei onkologischen Erkrankungen und das Auftreten von Zufallsbefunden wurden aus den Ergebnissen der erneuten Betrachtung der CT-Datensätze abgeleitet. Neben symptomatischen LAE wurden auch inzidentelle und initial übersehene LAE gewertet. CT-Untersuchungen zur Verlaufsbeurteilung bei bekannter LAE wurden ignoriert, um die Berechnung der Häufigkeit der LAE nicht zu verzerren.

Aus demselben Grund wurde beim Auftreten multipler, voneinander unabhängiger LAE pro Patient jeweils nur die erste LAE gewertet. Bei der Auswertung der Thrombusverteilung und bei der Analyse der Häufigkeit von LAE bei verschiedenen CT-Indikationen wurden multiple, voneinander unabhängige LAE hingegen berücksichtigt.

LAE galten als voneinander unabhängig, wenn bei zwei aufeinander folgenden CT-Untersuchungen mit Nachweis einer LAE die Lokalisation der Thromben unterschiedlich war, oder wenn zwischenzeitlich eine Untersuchung ohne Thrombusnachweis erfolgte. Wenn zwischen beiden Untersuchungen mehr als 3 Monate vergangen waren, und der Patient erneut Symptome einer LAE aufwies, so galt die zweite LAE ebenfalls als unabhängig von der ersten.

Ferner wurde eine Obstruktion von Pulmonalarterien durch einen Tumorzapfen oder durch einen lokal infiltrierenden Tumor nicht als LAE gewertet.

Die Untersuchung von CT-Messungen auf ihre prognostische Wertigkeit wurde für alle Patienten mit im CT nachgewiesener LAE durchgeführt. Dazu erfolgte bei diesen Patienten eine retrospektive Aktenauswertung. Bei 371 Patienten lagen erforderliche Akten vor. Eingeschlossen waren sowohl symptomatische, als auch inzidentelle und initial übersehene LAE. Wie in anderen Studien üblich [5] wurde die 30-Tage Mortalität in Folge der LAE als primärer Endpunkt gewählt. Dabei wurde ausschließlich ein Versterben in der Folge von akutem Herz-Kreislaufversagen oder kardiogenem Schock bei Ausschluss einer rein kardialen Ursache gewertet. Patienten, die aus anderen Ursachen im Studienzeitraum verstarben, wurden ausgeschlossen. Dies betraf 6 Patienten mit folgenden Todesursachen: einmal intrakranielle Blutung, einmal akutes Nierenversagen, viermal septischer Schock.

Unter Anwendung der beschriebenen Kriterien wurde für die Analyse der prognostischen Kriterien eine Studiengruppe von 365 Patienten mit LAE aufgestellt.

3.2 Bildauswertung

3.2.1 CT-Parameter

Im Studienzeitraum fanden je nach Fragestellung der jeweiligen Untersuchung standardisierte CT-Protokolle Anwendung. Bei Patienten mit dem Verdacht auf LAE wurde eine CT-Pulmonalarterien-Angiographie durchgeführt. Dazu wurden 60 ml iodhaltiges Kontrastmittel (Solutrast© 370; 370 mg Iod / ml, Bracco Imaging Germany GmbH, Konstanz, Deutschland) mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml / Sekunde intravenös verabreicht. Der venöse Zugang erfolgt via ZVK, oder via periphere Vene in der Ellenbeuge oder am Handrücken. Die dabei erreichte mediane Dichte im Truncus pulmonalis betrug 311 HE mit einem 95 % Konfidenzintervall von 299 HE bis 323 HE.

Typische Bildparameter waren 120 kV, 150-300 mAs, Schichtdicke 1 mm, Pitch-Faktor 0,6-1,2. Der Start der Untersuchung wurde mittels automatischem Bolus-Timing bei Erreichen einer Dichte von 120 HE im Truncus pulmonalis getriggert.

Bei Patienten, bei denen die Fragestellung auf eine Gefäßdarstellung außerhalb der Lungenarterien abzielte, wurde das obige Protokoll an das jeweils geforderte Gefäß angepasst. Bei anderen Untersuchungsindikationen wurden je nach Gewicht 60-140 ml Kontrastmittel mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml / Sekunde und einer festen Verzögerung von 90 Sekunden appliziert. Die typischen Bildparameter waren 120 kV, 150-300 mAs, Schichtdicke 1-3 mm, Pitch-Faktor 0,6-1,2.

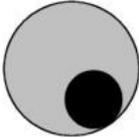
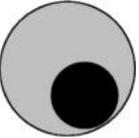
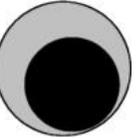
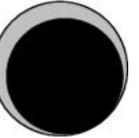
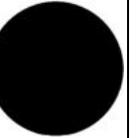
3.2.2 Thrombusverteilung

Thrombuslast und Thrombusverteilung in den Lungenarterien wurden in zurück liegenden Studien [38] lediglich grob beschrieben, oder mit dem Qanadli-Score [44] abgeschätzt. Der Qanadli-Score ist schnell und einfach zu erheben, jedoch von eingeschränkter Genauigkeit. So differenziert der Score nicht zwischen einem Verschluss der Segmentarterien, und einem Verschluss größerer Arterien. Außerdem unterscheidet er nur 2 Obstruktionsgrade von Gefäßen.

Daher wurde in der vorliegenden Arbeit der sehr viel detailliertere Mastora-Score [42] erhoben. Jede zentrale, lobäre und segmentale Lungenarterie wurde entsprechend ihres Verschlussgrades auf einer 5-stufigen Skala eingeordnet, entsprechend eines Verschlusses von 20 %, 40 %, 60 %, 80 % bzw. 100 % (Tabelle 1). Als zentrale Arterien zählten der Truncus pulmonalis, sowie beide Pulmonalhauptarterien und beide Interlobärarterien. Als lobäre Arterien wurden die Gefäße des Ober-, Mittel/Lingula- und Unterlappens gewertet. Als Segmentarterien schließlich wurden pro Lunge 10 Gefäße unterschieden. Auf jeder Gefäßebene (zentral, lobär, segmental) wurde der Mittelwert des Verschlusses berechnet. Der Mastora-Score betrug laut Definition die Summe dieser Mittelwert. Der theoretische Maximalwert des Score betrug daher 300 %, entsprechend einem vollständigen Verschluss aller zentralen, lobären und segmentalen Gefäße.

Darüber hinaus erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Aufschlüsselung der Thrombusverteilung. Berechnet wurde die Anzahl der von einem Verschluss betroffenen Gefäße. Dabei wurden alle Gefäße gewertet, unabhängig vom Verschlussgrad. Weiterhin wurde der Verschlussgrad je Ebene (zentraler, lobärer, segmental); sowie der Verschlussgrad je Lungenlappen (Oberlappen, Mittellappen, Unterlappen) berechnet.

Tabelle 1: Verschlussgrad nach dem Mastora Score

Mastora Grad	I	II	III	IV	V
Gefäß im Querschnitt: Thrombus = schwarzes Feld					
aus den CT Bildern ermittelte Thrombusfläche	< 25 %	25-49 %	50-74 %	75-99 %	100 %
Verschlussgrad des Gefäßes, wie er in den Score eingeht	20 %	40 %	60 %	80 %	100 %

3.2.3 Prognostische Kriterien: rechtsventrikuläre Dysfunktion

Für die Analyse prognostischer Kriterien wurden bei dem entsprechenden Patientenkollektiv im CT-Datensatz morphologische Kriterien der Rechtsherzbelastung ermittelt.

Bei Rechtsherzbelastung wirken pathologische Druckverhältnisse in den Herzkammern und den großen Gefäßen des Thorax, welche in messbaren Lumenänderungen dieser Strukturen resultieren [39]. Hierbei hat sich das Verhältnis der kurzen Achsen von rechtem und linken Ventrikel als besonders aussagekräftig erwiesen [35-37]. Daher wurde diese Messung in der vorliegenden Arbeit so durchgeführt, wie von anderen Autoren beschrieben [39]. Die kurzen Ventrikelachsen wurden auf axialen CT-Schichten ausgemessen.

Der Truncus pulmonalis und die großen thorakalen Gefäße (Aorta ascendens, Aorta descendes, Vena cava superior) wurden auf einer axialen CT-Schicht ausgemessen, auf welcher der Truncus pulmonalis seinen maximalen

Durchmesser zeigte (Abbildung 4). Als Gefäßdurchmesser galt das Lumen des Gefäßes von Innenwand zu Innenwand. Weiterhin wurde der Durchmesser der rechten Pulmonalarterie auf der axialen CT-Schicht gemessen, auf welcher das Gefäß maximal groß war (Abbildung 5). In Fällen in denen Thromben das kontrastierte Gefäßlumen einengten, wurde dennoch der gesamte Gefäßdurchmesser gemessen.

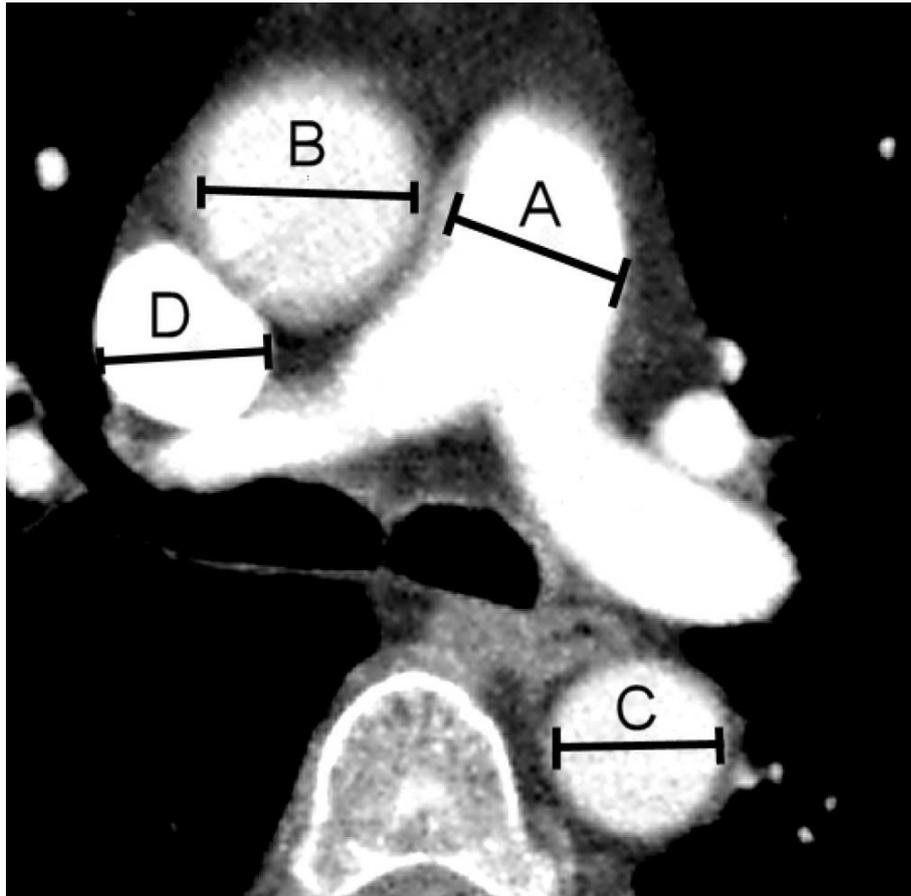


Abbildung 4: Kontrastmittel-gestützte CT-Angiographie: axiale Schicht auf Höhe des Truncus pulmonalis. Die für die Messung verwendeten typischen Messpunkte sind eingetragen: Durchmesser des Truncus pulmonalis (A), Durchmesser der Aorta ascendens (B), Durchmesser der Aorta descendens (C), und Durchmesser der Vena cava superior (D).



Abbildung 5: Kontrastmittel-gestützte CT-Angiographie: axiale Schicht auf Höhe des rechten Pulmonalarterienhauptstammes. Die für die Messung verwendeten typischen Messpunkte des Durchmessers der rechten Pulmonalarterie (A) sind eingetragen.

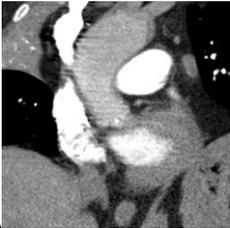
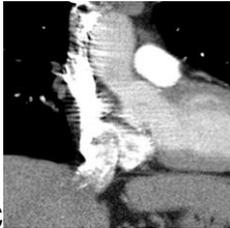
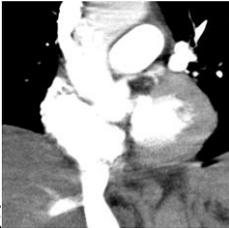
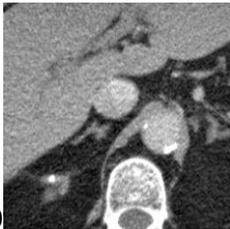
3.2.4 Prognostische Kriterien: Kontrastmitteldynamik

Für die Analyse prognostischer Kriterien wurde bei dem entsprechenden Patientenkollektiv im CT-Datensatz die Kontrastmitteldynamik ausgewertet. Es ist bekannt, dass die Dynamik des Kontrastmitteleinstroms während einer CT-Untersuchung herangezogen werden kann, um funktionelle Kreislaufinformationen zu erhalten [40, 41, 45].

Ein sensitiver und gut messbarer Parameter der Kontrastmitteldynamik ist der Reflux von Kontrastmittel in die Vena cava inferior [40, 45, 46]. In der vorliegenden Arbeit wurde der Reflux bei jeder Untersuchung auf einer 3-stufigen Skala bewertet: kein Reflux, subkardialer Reflux, und Reflux in die

Leber (Tabelle 2). Die verwendete Einteilung beruht auf einer ursprünglich von Groves [46] vorgeschlagenen 6-stufigen Skala. Dieser stellte fest, dass der Reflux ein Indikator einer Trikuspidalinsuffizienz ist. Die Skala wurde später von Aviram zu der in dieser Arbeit ebenfalls verwendeten 3-stufigen Form vereinfacht. Aviram betrachtete den Reflux als einen Indikator der rechtsventrikulären Dysfunktion.

Tabelle 2: Kontrastmittel-Reflux in die V. cava inferior.

Skala	Kein Reflux	Subkardialer Reflux	Intrahepat. Reflux
Typisches koronares Bild			
Typisches axiales Bild auf Höhe der Leber			
Die Bilder zeigen CT-Angiographie Untersuchungen bei verschiedenen Patienten.			

Darüber hinaus wurde der Reflux in dieser Arbeit auf koronaren CT-Schichten ausgemessen (Abbildung 6). Die Messung wurde von der Basis des rechten Vorhofes bis zur unteren Begrenzung des Refluxes im Gefäß vollzogen. Bei diskontinuierlichem Reflux (so wie auch in der Abbildung zu sehen) wurde dennoch die untere Begrenzung des kontrastierten Gefäßes verwendet.



Abbildung 6: Kontrastmittel-gestützte CT-Angiographie: koronare Schicht auf Höhe des Verlaufs der V. cava inferior. Die Messung der kraniokaudalen Ausdehnung des Kontrastmittel-Refluxes in die Vena cava inferior ist demonstriert. Der kraniale Messpunkt ist die Grenze zum rechten Vorhof. Der kaudale Messpunkt ist die kaudale Begrenzung der Kontrastmittelsäule in der Vene.

Weiterhin wurde die Dichte in der Vena cava inferior subkardial und auf Höhe der Leber ausgemessen. Die Messfläche betrug jeweils mindestens 100 mm². Bei allen Patienten wurde der Ort der Kontrastmittelinjektion erfasst. Da bei Patienten mit femoralem ZVK das Kontrastmittel über die Vena cava inferior das Herz erreicht, ist die Beurteilung des Refluxes in die Vena cava inferior bei diesen Patienten nicht aussagekräftig. Entsprechend wurden 17 Patienten aus der Reflux-Analyse ausgeschlossen.

Bestimmte Komorbiditäten sind unabhängig von einer LAE mit einem Reflux assoziiert und daher potentiell verzerrend wirksam, wenn es um die Beurteilung der prognostischen Aussagekraft des Refluxes bei LAE geht. Informationen

über das Vorhandensein dieser Komorbiditäten wurden den Patientenunterlagen entnommen. Dazu zählten: Herzinsuffizienz NYHA IV, eine pulmonale Hypertonie > 55 mm Hg, eine chronische Lungenerkrankung und eine Organinsuffizienz. Dabei wurde Organinsuffizienz so definiert, wie im Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) [47].

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem kommerziell erhältlichen Statistikprogramm SPSS Version 18 (IBM, New York).

Die Verteilung metrischer Messwerte wurde durch den Median mit 25 % und 75 % Perzentil angegeben.

Der Vergleich von zwei Gruppen erfolgte bei metrischen Variablen mittels des Mann-Whitney-U Tests. Bei binären Variablen wurde der Chi-Quadrat Test angewandt. Kategoriale Variablen wurden dichotomisiert. Falls nicht anders angegeben, galt ein p-Wert von $p < 0,05$ als signifikant.

Die empfohlenen Grenzwerte für die prognostischen Faktoren wurden so gewählt, dass der Youden Index (Sensitivität + Spezifität – 1) maximal war. Zusätzlich wurden für diesen Grenzwert die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert, sowie der negative prädiktive Wert berechnet.

Das relative Risiko (Odds ratio) wurde für die Häufigkeit von LAE bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen mittels logistischer Regression berechnet. Als Referenzgruppe dienten nicht-onkologische Patienten.

Der Einfluss (Odds ratio) von Komorbiditäten und die Ausprägung von Kontrastmittel-Reflux als Prädiktor für die 30-Tage Mortalität wurden mittels multipler logistischer Regression analysiert.

4. Ergebnisse

4.1 Häufigkeit von LAE bei onkologischen Erkrankungen

Die Patientengruppe mit onkologischen Erkrankungen umfasste 3270 Patienten (Median des Alters: 64 Jahre; 61 % Männer) mit 6780 CT-Untersuchungen. Die Patientengruppe ohne onkologische Erkrankungen umfasste 3968 Patienten (Median des Alters: 66 Jahre; 57 % Männer) mit 4812 CT-Untersuchungen.

4.1.1 Häufigkeit von Patienten mit LAE

Es wurden symptomatische, inzidentelle sowie initial übersehene LAE betrachtet. Eine LAE wurde bei 240 von 3270 onkologischen Patienten gefunden, entsprechend einer Häufigkeit von 7,3 %. Bei 309 von 3968 nicht-onkologischen Patienten wurde eine LAE gefunden, entsprechend einer Häufigkeit von 7,5 %. Der Unterschied der Häufigkeiten beider Gruppen ist nicht signifikant.

Innerhalb der Gruppe onkologisch Erkrankter bestand bei 1021 Patienten (31 %) ein metastasiertes Leiden. Bei 94 Patienten mit Metastasen wurde eine LAE nachgewiesen (9,2 %). Hingegen wurden bei 146 Patienten ohne Metastasen eine LAE nachgewiesen (6,6 %). Damit war die Häufigkeit von LAE bei Patienten mit Metastasen signifikant höher als bei Patienten ohne Metastasen ($p = 0,011$)

Als Referenzgruppe für die Berechnung der Odds ratios einzelner Malignome diente die Gruppe nicht-onkologischer Patienten. Nach absteigender Häufigkeit sortiert finden sich in Tabelle 3 onkologischen Erkrankungen, welche mit einem gegenüber der nicht-onkologischen Patientengruppe erhöhten LAE-Aufkommen assoziiert waren. In Tabelle 4 finden sich die onkologischen Erkrankungen, welche mit einem geringeren LAE-Aufkommen assoziiert waren.

Am häufigsten (25,5 %) wurden LAE bei Patienten mit Ovarialkarzinom nachgewiesen. Verglichen mit der Gruppe nicht onkologischer Patienten (LAE 7,8 %) entspricht dies einer signifikant höheren Häufigkeit ($p < 0,001$). Weitere

Malignome bei denen LAE besonders häufig auftraten waren Tumoren des Pankreas, des Gehirns, des Uterus, der Lunge, sowie das Multiple Myelom. Die großen Gruppen der kolorektalen Karzinome, der Urothelkarzinome, sowie der Prostatakarzinome, zeigte eine nur gering erhöhte Häufigkeit von LAE gegenüber nicht onkologischen Patienten. Patienten mit Neoplasien des Dünndarms, mit Mammakarzinom, sowie mit CUP wiesen mit 7,7 % bis 7,8 % die gleiche LAE-Häufigkeit wie Patienten ohne Malignomerkrankung auf.

Tabelle 3: Onkologische Erkrankungen bei denen häufig eine LAE auftritt

Malignom*	Patienten	LAE†	LAE [%]	Odds ratio	p-Wert ‡
Ovar und Plazenta (C56-C58)	55	14	25,5	4,06	< 0,001
Pankreas (C25, C26)	39	7	17,9	2,60	0,020
Hirn und Meningen (C70-C72)	34	6	17,6	2,55	0,041
Korpus uteri (C54, C55)	25	4	16,0	2,26	0,142
Multiples Myelom (C88,C90)	46	6	13,0	1,78	0,190
Lunge, Trachea (C33-C34)	244	27	11,1	1,48	0,071
Zervix uteri (C53)	38	4	10,5	1,4	0,531
Kolorektal, Anus (C18-C21)	126	12	9,5	1,25	0,473
Niere und Harnleiter (C64-C66)	170	16	9,4	1,23	0,432
Mediastinum, Pleura (C37-C39)	11	1	9,1	1,19	0,871
Prostata (C61)	102	9	8,8	1,15	0,692
Dünndarm (C15-C17)	141	11	7,8	1,01	0,990
CUP (C77-C79)	154	12	7,8	1,00	0,991
keine onkologische Erkrankung	3968	309	7,8	Referenzgruppe	

Abkürzungen: LAE Lungenarterienembolie
*sortiert in absteigender Häufigkeit von gefundenen LAE
†bei jedem Patienten wurden nur die erste gefundene LAE gewertet
‡ bezogen auf den Unterschied zur Referenzgruppe

Tabelle 4: Onkologische Erkrankungen bei denen selten eine LAE auftritt

Malignom*	Patienten	LAE†	LAE [%]	Odds ratio	p-Wert ‡
keine onkologische Erkrankung	3968	309	7,8	Referenzgruppe	
Brust (C50)	196	15	7,7	0,98	0,961
Multiple onkologische Erkrank.	685	51	7,4	0,96	0,771
Knochen, Knorpel (C40, C41)	30	2	6,7	0,85	0,821
Non-Hodgkin Lymphom (C82-C85)	147	10	6,8	0,87	0,672
Leber und Gallenwege (C22-C24)	68	4	5,9	0,74	0,573
Harnblase (C67, C68)	96	5	5,2	0,65	0,362
Melanom (C43)	173	8	4,6	0,58	0,131
Mesothel (C45-C49)	49	2	4,1	0,51	0,350
unspez. Lokalisation (C76,C80)	55	2	3,6	0,45	0,270
Mittelohr, NNH, Larynx (C30-C32)	67	2	3,0	0,37	0,161
Haut außer Melanom (C44)	74	2	2,7	0,33	0,122
Leukämie (C91-C95)	75	2	2,7	0,33	0,122
Hodgkin's Lymphom (C81)	38	1	2,6	0,32	0,261
Lippe, Mundh., Larynx (C00-C14)	136	3	2,2	0,27	0,032
(Neben)Schilddrüse (C73-C75)	55	1	1,8	0,22	0,132
Hoden (C62)	118	1	0,8	0,10	0,020
Vulva, Vagina (C51, C52)	8	0	0,0	N/A	N/A
Penis (C60,C63)	10	0	0,0	N/A	N/A
Auge (C69)	5	0	0,0	N/A	N/A

Abkürzungen: LAE Lungenarterienembolie, NNH Nasennebenhöhlen, N/A nicht berechenbar
*sortiert in absteigender Häufigkeit von gefundenen LAE
†bei jedem Patienten wurden nur die erste gefundene LAE gewertet
‡ bezogen auf den Unterschied zur Referenzgruppe

Patienten mit multiplen onkologischen Erkrankungen wurden einer Gruppe zugeordnet. In dieser großen Gruppe traten LAE mit 7,4 % nahezu ebenso häufig auf wie bei nicht-onkologischen Patienten.

Bei Neoplasien der Leber und der Gallenwege, der Harnblase, bei Melanom, bei Leukämien, bei Lymphomen sowie bei Malignomem am Kopf und Gesichtsbereich wurden seltener LAE nachgewiesen als bei nicht-onkologischen Patienten. Eine große Erkrankungsgruppe mit signifikant geringerer LAE-Häufigkeit bildeten Patienten mit Hodentumoren.

Eine grafische Darstellung der Häufigkeiten von LAE ist in Abbildung 7 gezeigt.

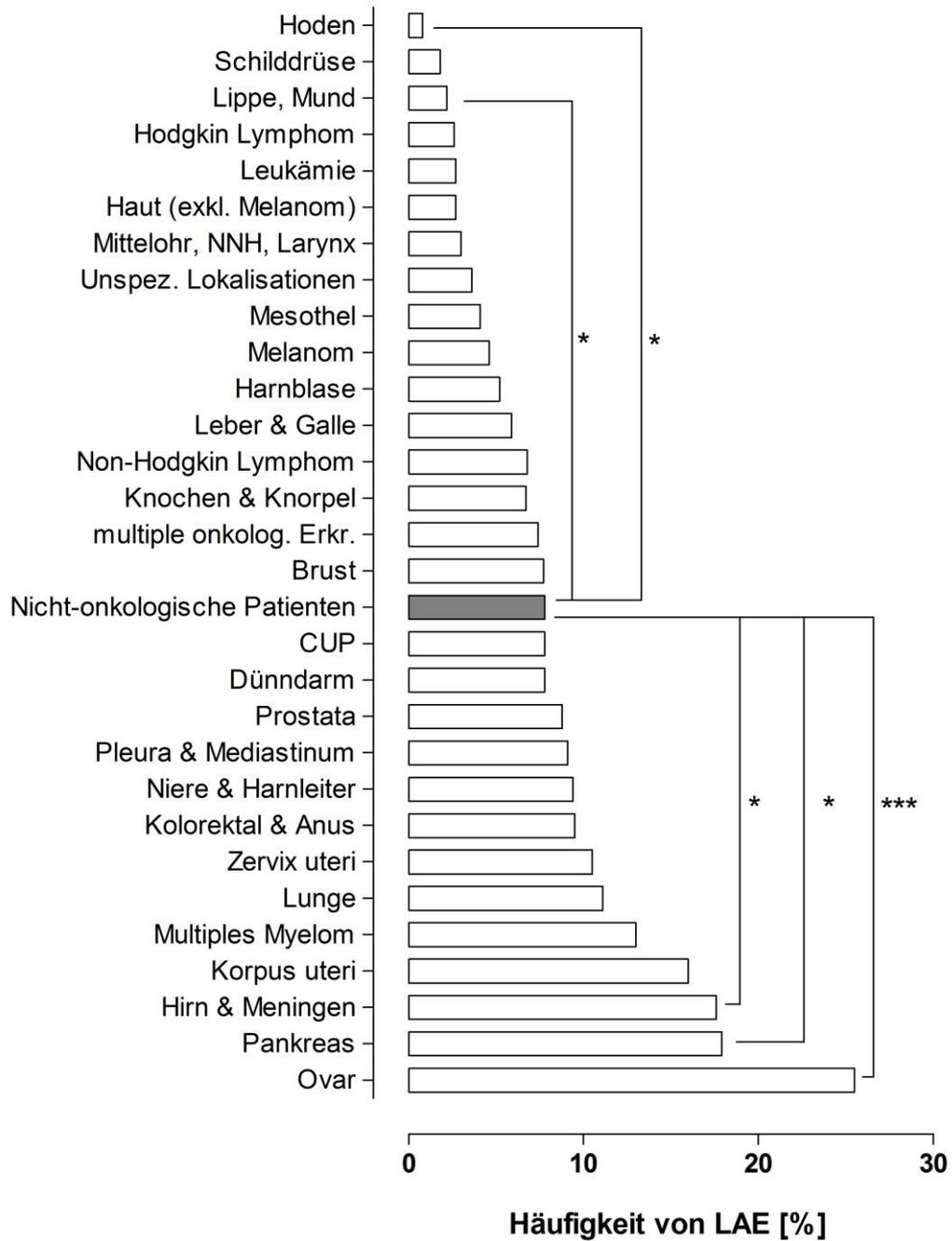


Abbildung 7: Häufigkeit von LAE bei onkologischen Erkrankungen. (***) $p < 0,001$; * $p < 0,05$).

4.1.2 Thrombusverteilung

In Tabelle 5 ist ein Vergleich der Thrombusverteilung bei onkologischen und bei nicht-onkologischen Patienten dargestellt. Es wurden symptomatische, inzidentelle, sowie initial übersehene LAE berücksichtigt.

Tabelle 5: Thrombuslast bei onkologischen und nicht-onkologischen Patienten

	Onkologische Patienten * n = 269	Nicht-onkologische Patienten* n = 317	p-Wert
Thrombuslast			
Globale Obstruktion (Mastora Score) [%]	11 (4-36)	18 (6-56)	< 0,001
Anzahl betroffener Gefäße []	4 (2-10)	6 (3-17)	< 0,001
Thrombusverteilung nach Ebene			
Zentrale Obstruktion [%]	0 (0-0)	0 (0-8)	0,007
Lobäre Obstruktion [%]	7 (0-17)	10 (3-30)	< 0,001
Segmentale Obstruktion [%]	5 (2-12)	8 (3-22)	< 0,001
Thrombusverteilung nach Lungenlappen			
Obstruktion im Oberlappen [%]	2 (0-12)	5 (0-23)	< 0,001
Obstruktion im Mittellappen [%]	0 (0-12)	3 (0-25)	< 0,001
Obstruktion im Unterlappen [%]	8 (2-19)	12 (4-26)	0,006
*Angabe des Median (25 % - 75 % Perzentil)			

Bei onkologischen Patienten war die Thrombuslast signifikant niedriger als bei nicht-onkologischen Patienten. Dies betraf sowohl die zentrale, die lobäre, und die segmentale Gefäßebene. Gleichmaßen war die Thrombuslast bei onkologischen Patienten in jedem Lungenlappen geringer als bei nicht-onkologischen Patienten und bei onkologischen Patienten mit LAE waren signifikant weniger Gefäße verschlossen als bei nicht-onkologischen Patienten.

In einer Teilauswertung wurden ausschließlich symptomatische LAE bei onkologischen und nicht-onkologischen Patienten verglichen. Der Median der globalen Obstruktion lag bei onkologischen Patienten bei 19 % (5% bis 58 %). Bei nicht-onkologischen Patienten lag der Wert bei 27 % (6 % bis 68 %). Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,137$).

4.2 LAE als Zufallsbefund

4.2.1 Häufigkeit von CT-Untersuchungen mit LAE

Die im Folgenden angegebenen Häufigkeiten beziehen sich auf Untersuchungen, und nicht auf Patienten. Ausserden wurden multiple, voneinander unabhängige LAE bei demselben Patienten berücksichtigt. Daher gingen in diese Auswertung zusätzlich 29 LAE bei onkologischen Patienten und 7 LAE bei nicht-onkologischen Patienten ein.

Die Häufigkeit von symptomatischen, inzidentellen und initial übersehenen LAE bei verschiedenen CT-Indikationen ist in Tabelle 6 aufgelistet. Es wurden alle vorgefundenen CT-Indikationen einer Kategorie zugeordnet, wobei die Differenzierung von onkologischen und nicht-onkologischen Patienten aufrechterhalten wurde. Eine Detaillierung der Kategorien findet sich unter Tabelle 6.

Insgesamt war bei 5,0 % aller Untersuchungen eine LAE nachweisbar. Bei 269 von 6935 Untersuchungen onkologischer Patienten wurde eine LAE nachgewiesen, entsprechend einer Häufigkeit von 3,9 %. Bei 316 von 4812 Untersuchungen nicht-onkologischer Patienten wurde eine LAE nachgewiesen, entsprechend einer Häufigkeit von 6,6 %. Die Häufigkeit von LAE bei Untersuchungen onkologischer Patienten war signifikant ($p < 0,001$) niedriger als in der Gruppe der Untersuchungen nicht-onkologischer Patienten.

Bei Untersuchungen onkologischer Patienten waren 54 % aller LAE unerwartet (147 von 269). Im Vergleich dazu waren bei Untersuchungen nicht-onkologischer Patienten 18 % aller LAE unerwartet (60 von 316). Damit war die Häufigkeit unerwarteter LAE bei onkologischen Patienten signifikant höher ($p < 0,001$). 93 von 207 unerwarteten LAE (45 %) wurden durch den erstbefundenden Radiologen beschrieben, gelten demnach als inzidentelle Befunde. 114 von 207 unerwarteten LAE (55 %) waren initial übersehen und wurden erst im Rahmen der Studie nachgewiesen. Bezogen auf die Gesamtzahl der LAE (114 von 585 LAE) bedeutet dies, 19 % aller LAE waren initial übersehen.

Am häufigsten wurden LAE nachgewiesen, wenn die Untersuchung auf den Nachweis oder Ausschluss einer LAE abzielte. Hierbei lag die Häufigkeit von

LAE bei 15 % bis 22 %. Alle derart nachgewiesenen LAE waren definitionsgemäß symptomatisch.

Unerwartete LAE wurden besonders häufig gefunden, wenn bei onkologischen Patienten nach Gefäßpathologien gesucht wurde, bei akuten Lungenerkrankungen bei nicht-onkologischen Patienten, sowie bei Follow-Up Staginguntersuchungen.

Bei Follow-Up Stagings (2,7 %) waren häufiger LAE zu finden als bei initialen Stagings (1,9 %). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,067$).

Tabelle 6: Häufigkeit von LAE bei verschiedenen CT-Indikationen

CT-Indikation				Symptomatische LAE	inzidentelle LAE	initial übersehene LAE	NNS
	Keine LAE	LAE	LAE [%] *				
LAE Suche (onkol. Patient)	431	122	22,1	122	0	0	5
LAE Suche (nicht-onkol. Patient)	1396	256	15,5	256	0	0	6
Gefäßerkkrankung† (onkol. Patient)	131	8	5,8	0	6	2	17
Akute Lungenerkr.‡ (nicht-onkol. Patient)	836	31	3,6	0	14	17	28
Follow-Up Staging (onkol. Patient)	3230	91	2,7	0	31	60	36
Inital Staging (onkol. Patient)	1791	35	1,9	0	18	17	52
Akute Lungenerkr. ‡ (onkol. Patient)	691	13	1,8	0	11	2	54
Trauma (nicht-onkol. Patient)	276	5	1,8	0	3	2	56
Gefäßerkkr.† (nicht-onkol. Patient)	499	7	1,4	0	3	4	72
Chron. Lungenerkr § (nicht-onkol. Patient)	321	4	1,2	0	2	2	81
Tumorsuche (nicht-onkol. Patient)	1009	9	0,9	0	5	4	113
Sonstige ¶	603	4	0,7	0	0	4	152
Chron. Lungenerkr § (onkol. Patient)	237	0	0,0	0	0	0	N/A
Trauma (onkol. Patient)	112	0	0,0	0	0	0	N/A
Alle Indikationen (nicht-onkol. Patient)	4496		6,6	256	27	33	15
Alle Indikationen (onkol. Patient)	6666		3,9	122	66	81	26
Alle Indikationen	11162		5,0	378	93	114	20
<p>Abkürzungen: LAE Lungenarterienembolie; NNS number needed to scan (wie viele Patienten müssen untersucht werden, um eine LAE zu finden)</p> <p>*Sortierung in absteigender Häufigkeit; multiple, voneinander unabhängige LAE bei demselben Patienten wurden berücksichtigt</p> <p>† Abklärung von Aneurysma, Dissektion, Thrombose (außer LAE)</p> <p>‡ Abklärung von Atelektase, Pleuraerguss, Pneumonie, Abszess, Perforation, postoperativen Komplikationen</p> <p>§ Abklärung von Emphysem, Fibrose, Pneumokoniosen</p> <p>¶ Abklärung von anatomischen Gegebenheiten präoperativ, Kardio-CT, Sonstige</p>							

4.2.2 Thrombusverteilung bei unerwarteter Lungenembolie

In Tabelle 7 ist ein Vergleich der Thrombusverteilung bei erwarteten und bei unerwarteten (=inzidentelle und initial übersehene) LAE dargestellt.

Tabelle 7: Thrombuslast bei erwarteten und unerwarteten LAE

	Erwartete LAE*	Unerwartete LAE*	p-Wert
	n = 378	n = 207	
Thrombuslast			
Globale Obstruktion (Mastora Score) [%]	25 (6-63)	8 (4-20)	< 0,001
Anzahl betroffener Gefäße []	7 (3-18)	3 (2-6)	< 0,001
Thrombusverteilung nach Ebene			
Zentrale Obstruktion [%]	0 (0-8)	0 (0-0)	< 0,001
Lobäre Obstruktion [%]	13 (3-33)	3 (0-10)	< 0,001
Segmentale Obstruktion [%]	10 (3-25)	4 (2-8)	< 0,001
Thrombusverteilung nach Lungenlappen			
Obstruktion im Oberlappen [%]	7 (0-27)	0 (0-3)	< 0,001
Obstruktion im Mittellappen [%]	7 (0-27)	0 (0-5)	< 0,001
Obstruktion im Unterlappen [%]	14 (3-30)	8 (4-15)	< 0,001
*Angabe des Median (25 % - 75 % Perzentil)			

Bei unerwarteten LAE war die Thrombuslast signifikant niedriger als bei erwarteten LAE. Dies betraf sowohl die zentrale, die lobäre, und die segmentale Gefäßebene. In gleichem Sinne war die Thrombuslast bei unerwarteten LAE in jedem Lungenlappen geringer als bei erwarteten LAE. Weiterhin waren bei unerwarteten LAE signifikant weniger Gefäße verschlossen als bei erwarteten LAE.

4.2.3 Thrombusverteilung bei initial übersehener Lungenembolie

In Tabelle 8 ist ein Vergleich der Thrombusverteilung bei inzidentellen und bei initial übersehenen LAE dargestellt.

Tabelle 8: Thrombuslast bei inzidentellen und initial übersehenen LAE

	inzidentelle LAE* n = 93	unbeschrieb. LAE* n = 114	p-Wert
Thrombuslast			
Globale Obstruktion (Mastora Score) [%]	17 (6-33)	6 (3-12)	< 0,001
Anzahl betroffener Gefäße []	6 (3-10)	2 (1-4)	< 0,001
Thrombusverteilung nach Gefäßebene			
Zentrale Obstruktion [%]	0 (0-4)	0 (0-0)	< 0,001
Lobäre Obstruktion [%]	10 (3-17)	3 (0-7)	< 0,001
Segmentale Obstruktion [%]	5 (3-12)	3 (2-6)	< 0,001
Thrombusverteilung nach Lungenlappen			
Obstruktion im Oberlappen [%]	2 (0-12)	0 (0-0)	< 0,001
Obstruktion im Mittellappen [%]	2 (0-8)	0 (0-0)	< 0,001
Obstruktion im Unterlappen [%]	10 (5-19)	6 (2-12)	< 0,001
*Angabe des Median (25 % - 75 % Perzentil)			

Bei initial übersehenen LAE war die Thrombuslast signifikant niedriger als bei inzidentellen LAE. Dies betraf sowohl die zentrale, die lobäre, und die segmentale Gefäßebene. Außerdem war die Thrombuslast bei initial übersehenen LAE in jedem Lungenlappen geringer als bei inzidentellen LAE. Zusätzlich waren bei initial übersehenen LAE signifikant weniger Gefäße verschlossen als bei inzidentellen LAE.

4.2.4 Bildkriterien bei initial übersehener Lungenembolie

Die Verteilung der Dichte im Truncus pulmonalis bei symptomatischen, inzidentellen, und initial übersehenen LAE ist in Abbildung 8 dargestellt.

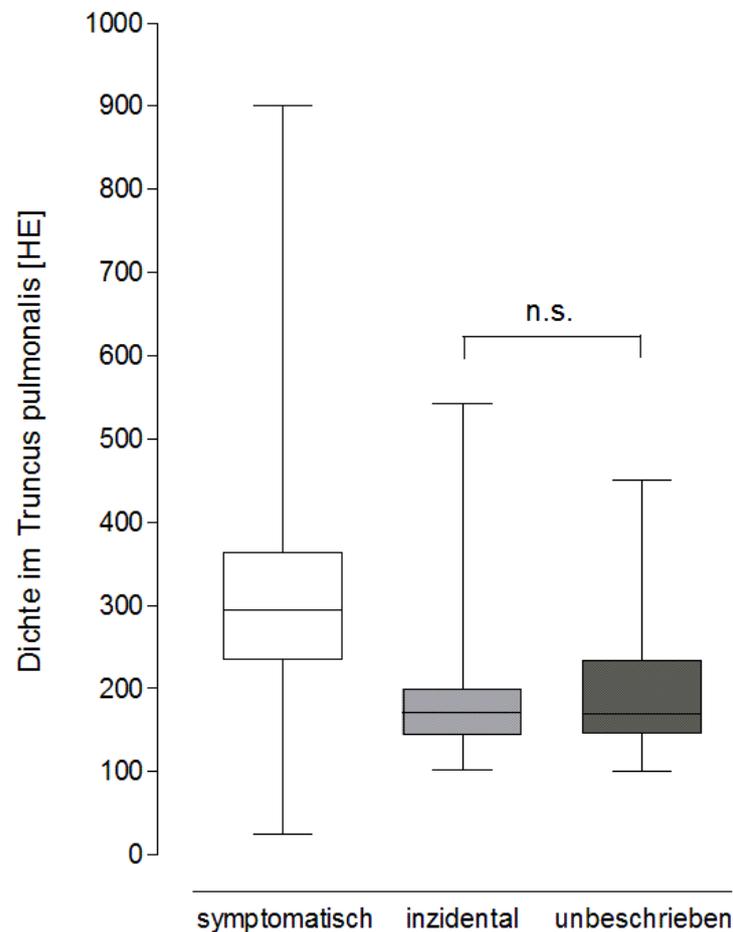


Abbildung 8: Boxplots für die Dichte im Truncus pulmonalis bei symptomatischen, inzidentellen, und initial übersehenen LAE.

Definitionsgemäß wurden alle symptomatischen LAE mittels CT-Pulmonalarterien-Angiographie nachgewiesen. Da diese Untersuchung durch Bolus-Timing auf eine hohe Kontrastierung der Pulmonalarterien abzielt, war in dieser Gruppe der Median der Dichte im Truncus pulmonalis mit 295 HE deutlich höher, als in den Gruppen der inzidentellen (172 HE) und initial übersehenen (170 HE) LAE. Diese wurden in einer venösen Kontrastmittelpphase detektiert. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der inzidentellen und der initial übersehenen LAE.

Tabelle 9: Bildeindruck von verschiedenen Kontrastmitteldichten

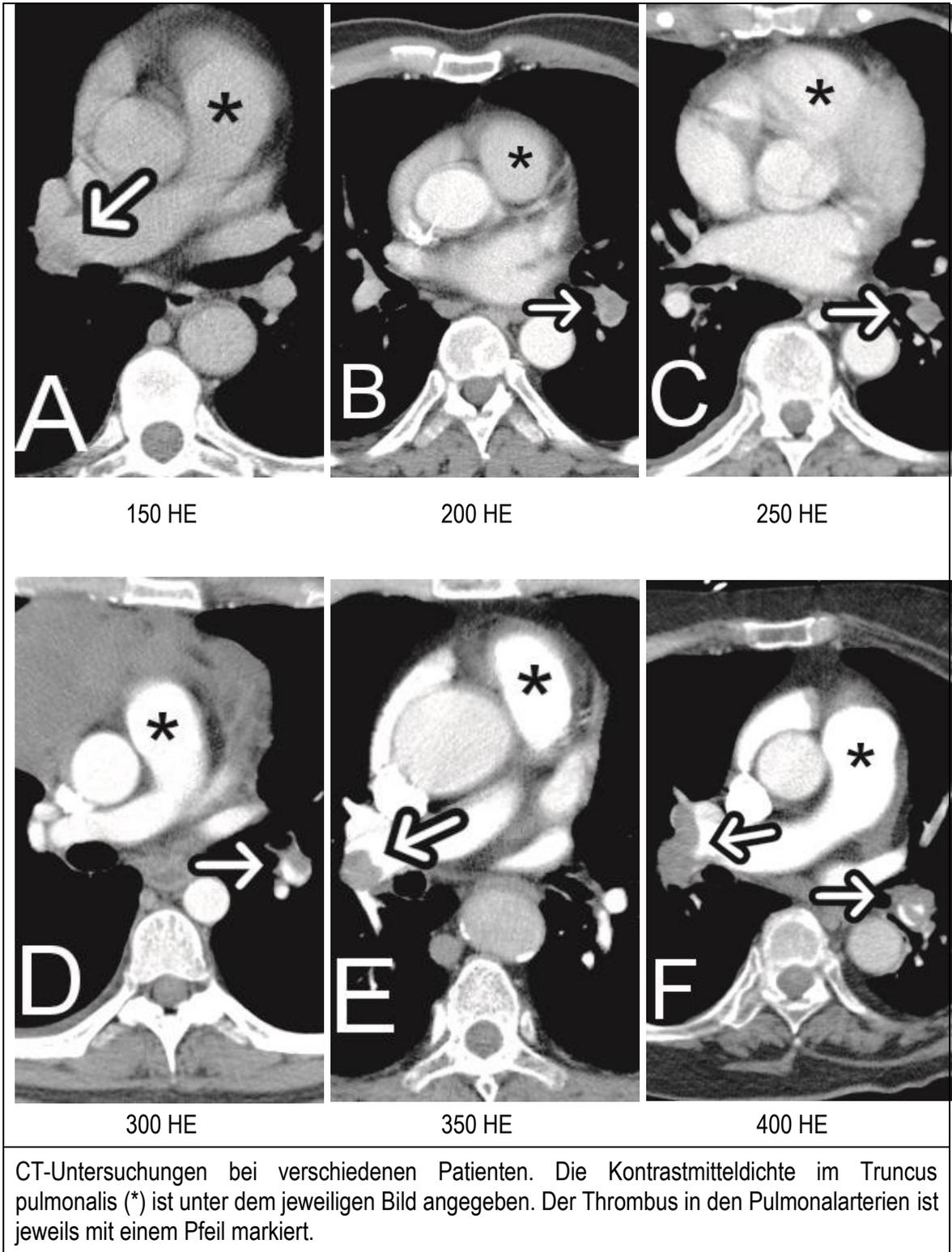


Tabelle 9 gibt einen Bildeindruck von Kontrastmitteldichten im Truncus pulmonalis zwischen 150 HE und 400 HE.

4.3 Prognostische Kriterien

In der Studiengruppe zur Untersuchung prognostischer Kriterien verstarben 39 von 365 Patienten, entsprechend einer Häufigkeit von 10,7 %. Die Todesursache war respiratorische Insuffizienz bei 14 Patienten, und kardiopulmonales Versagen bei 25 Patienten.

Der Median des Alters der Studiengruppe betrug 65 Jahre (Spannweite 18 bis 91 Jahre). 178 von 365 Patienten waren männlich, entsprechend einem Anteil von 48 %.

4.3.1 Messung der rechtsventrikulären Dysfunktion

Bei jedem Patienten wurden CT-morphologische Messungen durchgeführt. Die Ergebnisse für die Gruppe der Überlebenden und der Verstorbenen sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Prognostischer Wert der rechtsventrikulären Dysfunktion

Messung*	Überlebende† n = 326	Verstorbene† n = 39	p-Wert
Durchmesser des Truncus pulmonalis [mm]	29 (26-32)	31 (28-32)	0,016
Verhältnis der kurzen Ventrikelachsen RV/LV	1,1 (0,9-1,4)	1,1 (1,0-1,7)	0,077
Kurze Achse des LV [mm]	42 (37-48)	39 (32-48)	0,083
Kurze Achse des RV [mm]	48 (42-54)	50 (43-56)	0,203
Durchmesser der Vena cava superior [mm]	23 (21-26)	22 (19-25)	0,248
Durchmesser der Aorta ascendens [mm]	33 (30-36)	33 (30-36)	0,747
Durchmesser der Aorta descendens [mm]	25 (23-27)	24 (22-26)	0,750
Durchmesser der rechten Pulmonalarterie [mm]	24 (21-27)	24 (22-27)	0,922

Abkürzungen: RV Rechter Ventrikel, LV Linker Ventrikel
*Sortierung nach aufsteigendem p-Wert
†Angabe des Median (25 % - 75 % Perzentil)

Der Durchmesser des Truncus pulmonalis betrug bei Überlebenden im Schnitt 29 mm, und bei Verstorbenen 31 mm. Der Unterschied war signifikant ($p = 0,016$). Das Verhältnis der kurzen Ventrikelachsen war zwar bei den Verstorbenen stärker pathologisch als bei den Überlebenden. Der Unterschied verfehlt jedoch die Signifikanzschränke von 5 %. Alle anderen Messungen waren nicht signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen.

4.3.2 Thrombusverteilung

In Tabelle 11 ist ein Vergleich der Thrombusverteilung bei Überlebenden und Verstorbenen dargestellt.

Tabelle 11: Prognostischer Wert der Thrombuslast

	Überlebende* n = 326	Verstorbene* n = 39	p-Wert
Thrombuslast			
Globale Obstruktion (Mastora Score) [%]	30 (7 - 67)	19 (5 - 89)	0,810
Anzahl betroffener Gefäße []	10 (3 - 18)	7 (3 - 18)	0,447
Thrombusverteilung nach Gefäßebene			
Zentrale Obstruktion [%]	0 (0 - 8)	0 (0 - 16)	0,238
Lobäre Obstruktion [%]	13 (3 - 33)	10 (0 - 35)	0,846
Segmentale Obstruktion [%]	13 (4 - 25)	7 (4 - 31)	0,954
Thrombusverteilung nach Lungenlappen			
Obstruktion im Oberlappen [%]	10 (0 - 28)	7 (2 - 31)	0,962
Obstruktion im Mittellappen [%]	7 (0 - 27)	7 (0 - 29)	0,668
Obstruktion im Unterlappen [%]	17 (5 - 32)	11 (2 - 28)	0,676
*Angabe des Median (25 % - 75 % Perzentil)			

Die mediane Thrombuslast betrug bei Überlebenden 30 % und bei Verstorbenen 19 %. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Bei der Anzahl der betroffenen Gefäße, sowie der Thrombusverteilung nach Gefäßebene und Lungenlappen war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen nachweisbar.

4.3.3 Kontrastmitteldynamik

Die Ergebnisse der eingesetzten Messungen zur Erfassung des Kontrastmittel-Refluxes in die VCI bei Überlebenden und Verstorbenen sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Prognostischer Wert des Kontrastmittel-Refluxes in die VCI

Messung*	Überlebende† n = 310	Verstorbene† n = 38	p-Wert
Kraniokaudale Länge des VCI Reflexes [mm]	7 (0-23)	33 (12-57)	< 0,001
Dichte der VCI intrahepatisch [HE]	44 (40-99)	95 (55-192)	< 0,001
VCI Reflux III (Intrahepatisch) [ja]	30 % (93)	58 % (22)	< 0,001
Dichte der VCI subkardial [HE]	106 (45-187)	170 (108-240)	< 0,001
VCI Reflux II-III (subkardial bis intrahep.) [ja]	59 % (183)	82 % (31)	0,005
VCI Reflux I (kein Reflux) [ja]	41 % (127)	18 % (7)	0,010
Abkürzungen: VCI Vena cava inferior; HE Hounsfield Einheit			
*Sortierung nach aufsteigendem p-Wert			
†Angabe des Median (25 % - 75 % Perzentil) bei metrischen Variablen bzw. des Prozentwertes (absoluter Wert) bei kategorialen Variablen			

Die Messung mit dem stärksten Unterschied in beiden Gruppen war die kraniokaudale Länge des VCI Reflexes. Die Länge des Reflexes betrug im Median 7 mm bei Überlebenden und 33 mm bei Verstorbenen ($p < 0,001$). Die Dichteunterschiede in der VCI waren ebenfalls signifikant unterschiedlich. Die Erfassung des Reflexes nach der 3-Punkte-Skala ergab den stärksten Unterschied für den intrahepatischen Reflux. Dieser war in 30 % der Fälle bei Überlebenden zu finden und in 58 % der Fälle bei Verstorbenen ($p = 0,0004$).

Für die Messung der kraniokaudalen Länge sowie für die Dichte der VCI intrahepatisch wurden Grenzwerte ermittelt, bei denen der Youden Index maximal war. Dies bedeutet eine gleichgewichtet maximale Sensitivität und Spezifität. Ebenso wurde der Youden Index für einen bestehenden intrahepatischen Reflux ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Beste prädiktive Reflux Messungen

	Limit	Sensi- tivität	Spezi- fität	PPV	NPV	Youden Index
Kraniokaudale Länge des VCI Refluxes [mm]	≥ 31	54 %	83 %	28 %	94 %	37 %
Dichte der VCI intrahepatisch [HE]	≥ 132	44 %	80 %	21 %	92 %	24 %
VCI Reflux III (Intrahepatisch) [ja / nein]	ja	56 %	71 %	19 %	93 %	28 %
Abkürzungen: VCI Vena cava inferior; HE Hounsfield Einheit; PPV positiver prädiktiver Wert; NPV negativer prädiktiver Wert						

Bei einer kraniokaudalen Refluxlänge von ≥ 31 mm verstarben 28 % der Patienten mit akuter LAE. Hingegen überlebten 94 % der Patienten mit einem geringeren Reflux. Analog verstarben 19 % der Patienten bei bestehendem intrahepatischem Kontrastmittel-Reflux, wohingegen 93 % der Patienten überlebten, wenn kein intrahepatischer Reflux nachweisbar war.

In Tabelle 14 ist ausgeführt, bei wie vielen Patienten das Kontrastmittel über einen ZVK bzw. über eine Flexüle appliziert wurde, und wie hoch der Kontrastmittel-Reflux war.

Tabelle 14: Kontrastmittelapplikation via ZVK versus via Flexüle

	via ZVK*	via Flexüle*
Überlebende (n = 310)		
Anzahl Patienten	14 % (45)	86 % (265)
Kraniokaudale Länge des VCI Refluxes [mm]	12 (0-32) †	7 (0-21) †
Verstorbene (n = 38)		
Anzahl Patienten	44 % (17)	56 % (21)
Kraniokaudale Länge des VCI Refluxes [mm]	33 (15-60) †	33 (12-61) †
Abkürzungen: VCI Vena cava inferior; HE Hounsfield Einheit; *Angabe des Median (25 % - 75 % Perzentil) bei metrischen Variablen bzw. des Prozentwertes (absoluter Wert) bei kategorialen Variablen † kein signifikanter Unterschied zwischen ZVK und Flexüle		

Bei 44 % der Verstorbenen wurde Kontrastmittel über einen ZVK appliziert. Hingegen erfolgte dies nur bei 14 % der Überlebenden. Die Refluxlänge zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen ZVK-Nutzung und Flexülen-Nutzung.

Organinsuffizienz, chronische Lungenerkrankung, pulmonale Hypertonie, Herzinsuffizienz, sowie die kraniokaudalen Länge des Refluxes wurden als Prädiktoren der 30-Tage Mortalität mittels multipler Regressionsanalyse ausgewertet. Ziel war es zu ermitteln, ob der Reflux unabhängig von Komorbiditäten ein Prädiktor der Mortalität ist. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Komorbiditäten als Konfounder der Reflux-Messung

	Verteilung			Multiple Regression	
	Überlebende* n = 326	Verstorbene* n = 39	p-Wert	Odds ratio	p-Wert †
Kraniokaudale Länge des VCI Refluxes [mm]	7 (0-23)	33 (12-57)	<0,001	3,29	0,001
Organinsuffizienz [ja]	54 % (175)	77 % (30)	0,006	2,36	0,038
Chronische Lungenerkrankung [ja]	17 % (54)	31 % (12)	0,029	1,97	0,092
Pulmonale Hypertonie [ja]	14 % (47)	13 % (5)	0,787	0,56	0,281
Herzinsuffizienz NYHA IV	11 % (35)	13 % (5)	0,694	0,82	0,713

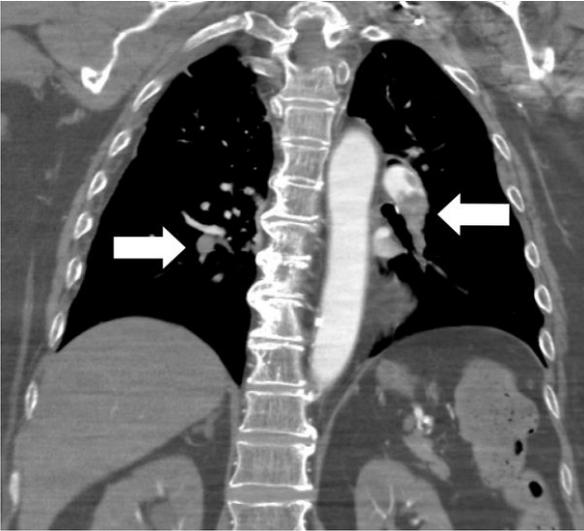
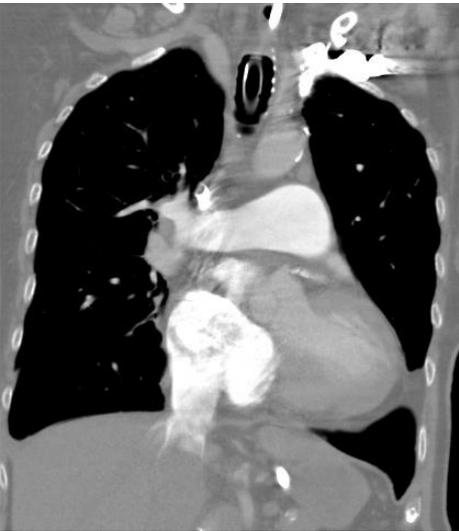
Abkürzungen: VCI Vena cava inferior
 *Angabe des Median (25 % - 75 % Perzentil) bei metrischen Variablen bzw. des Prozentwertes (absoluter Wert) bei kategorialen Variablen
 † sortiert nach ansteigendem p-Wert

Eine schwere Herzinsuffizienz, sowie eine schwere pulmonale Hypertonie traten mit Häufigkeiten von 11 % bis 14 % in etwa gleich häufig bei Überlebenden und Verstorbenen auf. Eine chronische Lungenerkrankung war bei 17 % der Überlebenden und 31 % der Verstorbenen bekannt (p = 0,029). Eine Organinsuffizienz trat signifikant häufiger bei Verstorbenen auf (77 % versus 54 %; p = 0,006).

Die multiple Regressionsanalyse belegte dass die kraniokaudale Länge des Refluxes unabhängig von den untersuchten Komorbiditäten ein signifikanter Prädiktor der 30-Tage Mortalität war (Odds ratio 3,29; p < 0,001).

Abschließend liefert Tabelle 16 eine kausalistische Demonstration der prognostischen Aussagekraft des Kontrastmittel-Reflux in die VCI.

Tabelle 16: Kasuistische Darstellung der Reflux Aussagekraft

84-jährige Patientin mit Dyspnoe	88-jährige Patientin mit Dyspnoe
	
<p>Lungenembolie in den beiden Unterlappenarterien (Pfeile) Thrombuslast 85 %</p>	<p>Lungenembolie in der rechten Unterlappenarterie (Pfeil) Thrombuslast 33 %</p>
	
<p>VCI Reflux I (kein Reflux)</p>	<p>VCI Reflux III (intrahepatisch)</p>
<p>Überlebt (30-Tage Mortalität)</p>	<p>Verstorben (30-Tage Mortalität)</p>
<p>Ein Reflux von Kontrastmittel in die VCI ist mit einer erhöhten 30-Tage Mortalität assoziiert. Die Patientin mit Reflux verstirbt trotz geringerer Thrombuslast.</p>	
<p>Abkürzungen: VCI Vena cava inferior</p>	

5. Diskussion

5.1 Häufigkeit von LAE bei onkologischen Erkrankungen

5.1.1 Häufigkeit von Patienten mit LAE

Von einem gehäuften Auftreten von LAE bei onkologischen Patienten wird bereits seit dem 19. Jahrhundert bis zum jetzigen Zeitpunkt immer wieder berichtet [7, 9, 11, 15, 16]. Dieser pauschalen Wahrnehmung muss angesichts der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit widersprochen werden [48]. Wenn auch einige onkologische Erkrankungen eine deutlich höhere Häufigkeit von LAE zeigten, so waren LAE in der gesamten Gruppe onkologischer Patienten nicht häufiger als bei nicht onkologischen Patienten. Hinzu kommt, dass onkologische Patienten im Schnitt mehr CT-Untersuchungen erhielten als nicht-onkologische Patienten. Daher war eine LAE sogar signifikant seltener bei Untersuchungen onkologischer Patienten zu finden.

Eine differenzierte Betrachtung ist notwendig, um die Befunde einzuordnen. Es werden vier Argumente für das vermeintlich häufigere Auftreten von LAE bei onkologischen Patienten angeführt:

(I)

Onkologische Patienten erhalten häufig im Rahmen von Staging-Untersuchungen eine Bildgebung des Thorax, welche die Detektion auch unerwarteter LAE ermöglicht [6, 7].

Das Argument wird durch die vorgelegten Daten gestützt. Tatsächlich war der Anteil an inzidentellen und initial übersehenen LAE bei onkologischen Patienten signifikant höher als bei nicht onkologischen Patienten.

(II)

Viele Risikofaktoren einer LAE wie hohes Alter, Immobilität, Herzerkrankungen, und Lungenerkrankungen sind bei onkologischen Patienten häufig [8].

Die Gruppe der onkologischen, und der nicht-onkologischen Patienten wiesen bezüglich Alter- und Geschlechtsverteilung keine signifikanten Unterschiede

auf. Die Verteilung weiterer LAE-Risikofaktoren in der Gruppe onkologischer und nicht-onkologischer Patienten ist nicht bekannt. Es ist anzunehmen, dass im Vergleich mit gesunden Menschen ein erhöhter Anteil von LAE-Risikofaktoren vorlag.

(III)

Therapeutische Maßnahmen wie die Anlage von ZVK und Ports, örtliche Bestrahlung und Chemotherapie stellen Risikofaktoren für die Entstehung einer LAE dar [9-12].

Follow-Up Stagings werden oft nach abgeschlossenen Chemotherapie-Zyklen durchgeführt, so dass die Entdeckung auch klinisch stummer LAE wahrscheinlich ist. Allerdings existieren auch viele therapeutische Maßnahmen bei nicht-onkologischen Patienten mit thrombogenem Potential.

(IV)

Onkologische Erkrankungen befördern thrombophile Gerinnungseigenschaften [8, 13].

Dem hämostatischen System wird eine große Bedeutung bei der Angiogenese und Metastasierung zugesprochen [8, 15]. Tumorzellen interagieren über verschiedene Mediatoren mit dem Gefäßendothel und Plättchen [15]. Eine erhöhte Gerinnung soll das Tumorwachstum und Metastasierung begünstigen [8, 13, 49]. Bei etwa 50 % aller onkologischen Patienten werden pathologische Gerinnungsparameter beschrieben [8]. In fortgeschrittenem Tumorstadium soll der Anteil von Patienten mit pathologischen Gerinnungsparametern sogar auf 90 % steigen [11, 12, 50].

Belege für eine Häufung von LAE mit fortschreitendem Tumorstadium sind durch die vorliegende Arbeit gegeben. So wurden in Follow-Up Staging Untersuchungen häufiger LAE gefunden als in Initial Stagings. Wenn man annimmt, dass in Follow-Up Stagings im Durchschnitt ein fortgeschritteneres Stadium vorliegt als im Initial Staging, so ist dieser Befund als Beleg für die obige These zu sehen. Weiterhin wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Metastasen signifikant häufiger eine LAE nachgewiesen wurde als bei Patienten ohne Metastasen.

Frühere Arbeiten zur Häufigkeit von LAE bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen [8, 10, 11, 17-19] führten selten eine konsequente Stratifikation nach ICD-Nomenklatur durch. Daher ist ein Vergleich nicht uneingeschränkt möglich. Eine Beschränkung der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass durch die Aufteilung zum Teil relativ kleine Untergruppen für spezifischer Malignome entstanden, welche die Aussagekraft zur Häufigkeit von LAE in diesen Untergruppen begrenzt. Zusätzlich ist einschränkend zu beachten, dass nur Patienten erfasst sind, welche eine Bildgebung des Thorax erhielten.

Trotz dieser Einschränkungen ergab sich ein hoher Grad der Übereinstimmung der vorliegenden Arbeit mit früheren Studien. Besonders häufig traten LAE bei Malignomen des Ovar, des Pankreas, sowie des Hirns und der Meningen auf.

Die deutlich unterschiedliche Häufigkeit von LAE bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen zeigt, dass die oben genannten vier Argumente für das vermeintlich häufigere Auftreten von LAE bei onkologischen Patienten nicht Allgemeingültigkeit für alle onkologischen Erkrankungen besitzen.

Vielmehr gab es eine ganze Reihe von onkologischen Erkrankungen, bei denen LAE signifikant seltener auftraten als bei nicht-onkologischen Patienten. Es ist anzunehmen, dass dabei andere LAE Risikofaktoren den Einfluss der onkologischen Erkrankung überlagerten. Als Beispiel seien das Hodgkin-Lymphom und Hodentumoren angeführt: Erkrankungen die häufig jüngere Patienten betreffen. Bei beiden Erkrankungen traten LAE seltener auf als in der Gruppe der deutlich älteren, nicht-onkologischen Patienten.

5.1.2 Thrombusverteilung

Bei onkologischen Patienten war die Thrombuslast auf jeder Gefäßebene und in jedem Lungenlappen signifikant niedriger als bei nicht-onkologischen Patienten. Dies ist zum Teil auf den höheren Anteil an unerwarteten LAE bei onkologischen Patienten zurückzuführen. Unerwartete LAE zeichnen sich durch eine geringere Thrombuslast aus. Wurden ausschließlich symptomatische LAE betrachtet, so war der Median der Thrombuslast bei onkologischen Patienten zwar immer noch geringer. Der Unterschied war jedoch nicht mehr signifikant.

Ferner besteht die Möglichkeit, dass in einigen Fällen eine Tumorembolie vorlag. Der Begriff beschreibt im engeren Sinne das Auffinden von obstruierenden, zellulärem Material aus einem Tumor in Lungengefäßen. Der

Befund ist ausschließlich histopathologisch zu verifizieren. Radiologisch ist eine Tumorembolie von einer gewöhnlichen Thromboembolie nicht zu differenzieren [51].

5.2 LAE als Zufallsbefund

5.2.1 Häufigkeit von CT-Untersuchungen mit LAE

Bei den symptomatischen LAE zeigt sich, dass bei bis zu 22 % aller CT-Untersuchungen mit der Frage nach LAE tatsächlich eine LAE nachgewiesen werden konnte. Dieser Häufigkeit entspricht dem in der Literatur angegebenen Erwartungswert [12, 52].

Bei den unerwarteten LAE war es so, dass diese am häufigsten in Untersuchungen mit der Frage nach Gefäßpathologien auftraten. Dabei wurde die Mehrzahl der LAE bei der initialen Befundung beschrieben. Es ist zu vermuten, dass bei der Frage nach Gefäßpathologien die Aufmerksamkeit des Radiologen auf Gefäße gelenkt wird und deshalb wenig LAE übersehen werden.

Am zweithäufigsten traten unerwartete LAE bei Patienten auf, bei denen akute Lungenveränderungen bei nicht-onkologischen Patienten abgeklärt werden sollten. Dazu zählten Atelektase, Erguss, Pneumonie, Abszess, Perforation oder Komplikationen nach operativen Eingriffen. Hierbei wurden etwa die Hälfte aller LAE beschrieben. Es ist davon auszugehen, dass zumindest in einem Teil der Fälle die klinisch nicht erwartete LAE für die Symptomatik von Bedeutung war [7].

Am dritthäufigsten wurden unerwartete LAE bei onkologischen Patienten im Follow-Up Staging gefunden. Diese Untersuchungen finden häufig kurz nach therapeutischen Maßnahmen statt, so dass ein hoher Anteil an LAE plausibel ist. Bemerkenswert ist der hohe Anteil an übersehenen LAE, möglicherweise weil die Aufmerksamkeit des Radiologen auf die Suche nach pulmonalen und mediastinalen Herdbefunden gelenkt ist. Darüber hinaus kann das "Satisfaction of search" Phänomen eine Rolle gespielt haben [53]. Darunter ist der Abbruch der kritischen Bildbetrachtung nach dem Auffinden eines offensichtlichen, pathologischen Befundes zu verstehen (beispielsweise einer Metastase), wobei weitere, weniger offensichtliche Befunde übersehen werden.

Betrachtet man die Gruppe der onkologischen Patienten insgesamt, so fällt auf dass im Vergleich mit nicht-onkologischen Patienten seltener eine LAE auftrat. Jedoch war bei onkologischen Patienten der Anteil unerwarteter LAE deutlich höher. Dabei war die ermittelte Häufigkeit unerwarteter und initial übersehener LAE mit Angaben aus der Literatur vergleichbar [22, 24, 26, 27, 54].

Unerwartete LAE sind durch eine tatsächlich oder vermeintlich fehlende klinische Symptomatik gekennzeichnet. Aufgrund der vielfach unspezifischen Symptomatik einer LAE ist es jedoch auch gut möglich, dass in einem Teil der Fälle eine bestehende Symptomatik nicht erkannt wurde [7]. So ist beispielsweise ein gehäuftes Auftreten von Abgeschlagenheit und Kurzatmigkeit bei Patienten beschrieben, bei denen später eine unerwartete LAE nachgewiesen wurde [25].

5.2.2 Thrombusverteilung bei unerwarteter Lungenembolie

Bei unerwarteten LAE war die Thrombuslast auf jeder Gefäßebene und in jedem Lungenlappen signifikant niedriger als bei erwarteten LAE. Da eine erhöhte Thrombuslast mit erhöhtem pulmonalen arteriellen Druck und einer stärkeren klinischen Symptomatik korreliert ist [43, 55, 56], so ist dieser Befund plausibel.

5.2.3 Thrombusverteilung bei initial übersehener Lungenembolie

Bei initial übersehenen LAE war die Thrombuslast auf jeder Gefäßebene und in jedem Lungenlappen signifikant niedriger als bei inzidentellen LAE.

Die vorliegenden Daten legen den Schluss nahe, dass unerwartete LAE am ehesten aufgrund ihrer Größe wahrgenommen oder übersehen werden. Weiterhin ergibt sich kein Anhalt für eine spezifische diagnostische Lücke für bestimmte Gefäßebenen oder Lungenlappen. Der auf axialen Schichten schlechter beurteilbare Mittellappen war nicht häufiger Ort von initial übersehenen LAE.

5.2.4 Bildkriterien bei initial übersehener Lungenembolie

Technische Bildparameter spielen eine entscheidende Rolle bei der Wahrnehmung und Auswertung medizinischer Bilder [57]. Eine schlechte Bildqualität kann die Detektion kleiner Emboli verhindern. Bewegungsartefakte entstehen durch die Atemexkursionen des Patienten oder durch Gefäßpulsationen. Sternalzerklagen oder ein Kunstherz können Bildbereiche überstrahlen. Kleine arteriosklerotische Plaques in kleinen Gefäßen oder Gefäßgabeln können Emboli vortäuschen. Es ist anzunehmen, dass eine Reihe von kleinen LAE auch in der zweiten Befundung im Rahmen der Studie aufgrund von Artefakten übersehen wurden. Hinzu kommt, dass die nicht zur Detektion von LAE optimierten Protokolle den Nachweis von Thromben in sehr kleinen segmentalen und subsegmentalen Ästen deutlich erschwerten. Die tatsächliche Anzahl übersehener LAE dürfte daher noch höher sein, als die vorliegenden Daten zeigen.

Die beschriebenen Artefakte sind allerdings schlecht zu objektivieren und einer systematischen Auswertung kaum zugänglich. Daher wurde der Kontrast in den Pulmonalarterien als objektiv messbarer Qualitätsparameter herangezogen. Ein ausreichender Kontrast in den Pulmonalarterien wird als Voraussetzung für die Wahrnehmung von Thromben angesehen, und die gegenwärtig routinemäßig eingesetzten CT-Angiographie Protokolle mit Bolus Timing sind auf eine Optimierung des Kontrastes in den Pulmonalarterien ausgelegt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen, dass bereits ein sehr geringer Kontrast zur Detektion von LAE ausreichend war. Eine Zunahme des Kontrastes in der Pulmonalarterie war nicht mit einer zunehmenden Detektion von LAE assoziiert. Vergleicht man die erneute Bildauswertung im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit der initialen Bildbefundung in der klinischen Routinesituation so ist festzustellen, dass identische Hardware und Software zur Verfügung standen. Die Bildbetrachtungs- und Reformatierungsmöglichkeiten waren ebenfalls identisch. Die Erfahrung der betrachtenden Radiologen war in beiden Situationen vergleichbar. Ein großer Unterschied bestand darin, dass die Bildauswertung im Rahmen der Studie unter der spezifischen Maßgabe erfolgte, LAE zu suchen. Weiterhin bestand keinerlei Zeitdruck bei der Studiauswertung.

Bei einer übersehenen LAE handelt es sich um einen falsch negativen Befund. Entsprechend der Lehre von der Bildwahrnehmung können falsch negative Befunde einer von drei Kategorien zugeordnet werden [57, 58]:

- Suchfehler: dabei wird der Befund nicht vom Untersucher wahrgenommen
- Erkennungsfehler: Der Befund wird gesehen, jedoch ohne längeres Überlegen fälschlicherweise als normal eingestuft
- Entscheidungsfehler: Der Befund wird gesehen, und nach längerem Überlegen fälschlicherweise als normal eingestuft

Eine Zuordnung zu diesen Kategorien erfolgt, wenn die Augen des Betrachters während der Bildanalyse mit einer Kamera verfolgt werden. Dies ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht geschehen.

Dennoch gibt es eine Reihe von Argumenten, welche dafür sprechen dass es sich bei initial übersehenen LAE um Suchfehler handelt:

- Im Studienzeitraum wurden keine symptomatischen LAE übersehen. Initial übersehene LAE existieren nur unter den unerwarteten LAE.
- Die Häufigkeit initial übersehener LAE ist negativ mit der Thrombuslast korreliert
- Die Erfahrung der Betrachter war nicht systematisch verschieden in klinischer Routine und Studie
- Die Betrachtung der CT im Rahmen der Studie erfolgte unter der expliziten Maßgabe, nach LAE zu suchen
- Die Befundung im Rahmen der klinischen Routine erfolgt unter stärkerem Zeitdruck als die Befundung im Rahmen der Studie.
- Die Kontrastierung des Truncus pulmonalis hatte keinen systematischen Einfluss auf die Häufigkeit initial übersehener LAE.
- Ein Thrombus bietet einen relativ eindeutigen Bildeindruck

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Aufmerksamkeit des befundenden Radiologen und die Thrombusgröße bestimmten, ob eine unerwartete LAE beschrieben wurde oder nicht [59].

Daher ist es ratsam, bei der Bildbefundung einem strukturierten Analyseablauf zu folgen. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit leitet sich die Empfehlung ab, bei Fragestellungen zu akuten Lungenerkrankungen, zu

Gefäßanomalien sowie bei Follow-Up Stagings eine erhöhte Aufmerksamkeit auf die Betrachtung der Pulmonalarterien zu verwenden.

5.3 Prognostische Kriterien

Die Mortalität der Studiengruppe von 365 LAE Patienten mit verfügbaren Patientenakten betrug 10,7 %. Damit lag die Mortalität exakt im Durchschnitt der im Schrifttum angegebenen Mortalität [3, 5].

5.3.1 Messung der rechtsventrikulären Dysfunktion

Eine pathologische Drucksituation im kardiopulmonalen System des Thorax führt zu morphologischen Veränderungen des Herzens und der großen Gefäße. Daher ist es durch das Ausmessen von Herz- und Gefäßdurchmessern möglich, auf eine rechtsventrikuläre Dysfunktion zu schließen. Dabei hat sich gezeigt, dass insbesondere das Verhältnis der kurzen Achsen von rechtem und linken Ventrikel mit anderen Nachweisverfahren (Biomarker, Echokardiographie) der rechtsventrikulären Dysfunktion bei Patienten mit LAE korreliert [35, 36, 38]. Auch wenn es eine Gegenstimme gibt [37], so konnte eine Korrelation dieses morphometrischen Parameters mit der 30-Tage Mortalität nicht sicher nachgewiesen werden [35, 36, 38].

Das Verhältnis der kurzen Ventrikelachsen zeigte im untersuchten Patientenkollektiv ebenfalls eher pathologische Werte bei den Verstorbenen. Dieser Trend war jedoch nicht signifikant. Im Grunde wird damit die im Schrifttum geführte Diskussion nachvollzogen. Beachtenswert ist, dass laut der vorliegenden Ergebnisse der Durchmesser des Truncus pulmonalis eine deutlich geeignetere morphometrische Messung zur Prognose bei Patienten mit LAE darstellt. Diese Messung wurde bisher vor allem zum Nachweis einer pulmonalen Hypertonie eingesetzt [60]. Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie korreliert die Messung mit der Mortalität [61].

5.3.2 Thrombusverteilung

Auch wenn vieles dafür spricht, dass die Schwere der LAE-Symptome mit der Thrombuslast korreliert, und dass eine erhöhte Thrombuslast mit einem

erhöhten Pulmonalarteriendruck einhergeht [42, 43], so konnte in der vorliegenden Arbeit eine Korrelation von Mortalität und Thrombuslast nicht gezeigt werden.

Auch frühere Arbeiten hatten keine Korrelation von Thrombuslast und Mortalität gefunden [39]. Es wurde postuliert, dass eine zentrale Thrombusformation bestimmend für eine schlechte Prognose sein könnte [38], jedoch fand sich auch dafür kein Beleg.

5.3.3 Kontrastmitteldynamik

Ein Rückstrom von Kontrastmittel in die Vena cava inferior ist als Indikator einer rechtsventrikulären Dysfunktion bekannt [45]. Groves zeigte, dass eine Trikuspidalklappen-Insuffizienz ebenfalls mit einem Reflux assoziiert ist [46]. Der prognostische Wert des Refluxes für die LAE ist bisher kaum untersucht. Eine Arbeit [39] analysierte ein Kollektiv von 82 Patienten mit LAE. Dabei konnte eine schlechtere Prognose beim Bestehen eines nicht weiter quantifizierten Kontrastmittel-Refluxes in die Vena cava inferior nachgewiesen werden. Eine weitere Studie [40] assoziierte das Vorhandensein von Reflux mit dem Vorhandensein einer LAE, wobei prognostische Überlegungen keine Rolle spielten.

Die vorliegenden Daten belegen, dass der Kontrastmittelreflux in die Vena cava inferior sehr stark und unabhängig von den untersuchten Komorbiditäten mit der 30-Tage Mortalität assoziiert ist [62]. Die stärkste prognostische Aussagekraft kam dabei der Messung der kraniokaudalen Ausdehnung des Refluxes zu. Aus praktischen Erwägungen lautet die Empfehlung jedoch, auf die Präsenz von intrahepatischem Reflux zu achten. Dieser ist auch von ungeschulten Betrachtern leicht zu erkennen ohne dass Reformatierungen der normalen CT-Bilder nötig wären, und ohne dass eine Messung auszuführen wäre. Besteht ein intrahepatischer Reflux, so ist von einer schlechten Prognose auszugehen.

Wird das Kriterium Reflux als prognostischer Indikator verwendet, so ist zu beachten, dass die Injektionsstelle an der das Kontrastmittel appliziert wird, Einfluss haben könnte. Die vorliegenden Daten belegen, dass bei später verstorbenen Patienten bei der LAE Untersuchung häufiger Kontrastmittel über einen ZVK appliziert wurde, als bei den Überlebenden. Dieser Unterschied spiegelt den schlechteren Gesundheitszustand der Patienten in der Gruppe der

Verstorbenen wieder. Die kraniokaudale Länge des Refluxes, also die sensitivste Messung für Reflux, war bei verschiedenen Injektionsstellen nicht signifikant unterschiedlich. Daher ist davon auszugehen, dass die Injektionsstelle keinen signifikanten Einfluss auf den Reflux hat, zumindest so lange ein Bolus-Timing und ein CT-Pulmonalarterien-Angiographie-Protokoll mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml / Sekunde zum Einsatz kommen.

Es ist bekannt und pathophysiologisch plausibel, dass höhere Injektionsgeschwindigkeiten zu einem stärkeren Reflux führen [45]. Insofern wird bei höheren Injektionsgeschwindigkeiten das prognostische Zeichen des Refluxes sensitiver aber weniger spezifisch.

Wie eingangs erwähnt, ist eine Reihe von Komorbiditäten mit Reflux assoziiert. Dazu zählen pulmonale Hypertonie, Herzinsuffizienz, und Trikuspidalinsuffizienz [40, 45, 46]. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass pulmonale Hypertonie und Herzinsuffizienz in etwa gleich häufig in der Gruppe der Überlebenden und der Verstorbenen auftraten. Organinsuffizienz und chronische Lungenerkrankung waren signifikant häufiger in der Gruppe der Verstorbenen zu finden. Die multiple Regressionsanalyse belegt, dass Organinsuffizienz, eine chronische Lungenerkrankung, aber vor allem ein Reflux von Kontrastmittel in die Vena cava inferior unabhängige Prädiktoren der 30-Tage Mortalität waren.

6. Zusammenfassung

Einleitung:

Die akuten Lungenarterienembolie (LAE) ist eine der Hauptursachen für die Sterblichkeit im Krankenhaus. Es werden symptomatische LAE von klinisch unerwarteten LAE differenziert. Unerwartete LAE werden zufällig bei CT-Untersuchungen des Thorax nachgewiesen (=inzidentelle LAE), bzw. im Rahmen von Studien durch erneute Bildbetrachtung identifiziert (=initial übersehene LAE). Bisherige Studien zur Häufigkeit von LAE haben initial übersehene LAE weitgehend ignoriert, so dass dazu kaum belastbare Zahlen vorliegen. Bei onkologischen Patienten kommen laut Literatur besonders häufig LAE vor.

Weiterhin spielt die CT-Bildgebung die zentrale Rolle in der Diagnose und Therapieplanung der LAE, da eine Risikostratifikation möglich ist.

Ziele:

Durch eine erneute Befundung von CT-Untersuchungen des Thorax sollte die Häufigkeit von symptomatischen, inzidentellen, sowie initial übersehenen LAE einschließlich der Thrombusverteilung bei onkologischen Patienten und nicht-onkologischen Patienten erfasst werden.

Weiterhin sollte ermittelt werden, bei welchen CT-Untersuchungen besonders häufig mit unerwarteten LAE zu rechnen ist, und warum LAE initial übersehen wurden.

Schließlich sollte die prognostische Wertigkeit verschiedener CT-Messungen auf die 30-Tage Mortalität aufgrund einer LAE (primärer Endpunkt) untersucht werden. Dies schloss ein: Thrombusverteilung, morphologische Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion, und Kontrastmittelreflux in die Vena cava inferior.

Patienten und Methoden:

Alle CT-Untersuchungen des Thorax in einem 5 ½ jährigen Studienzeitraum vom 01.06.2005 bis zum 01.01.2010 wurden einer erneuten Betrachtung unterzogen. Onkologische Patienten wurden nach ICD-10 Kodierung

identifiziert (C00 bis C96). Die Studiengruppe schloss 3270 onkologische Patienten (6780 CT-Untersuchungen), und 3968 nicht-onkologische Patienten (4812 CT-Untersuchungen) ein. Bei Patienten mit LAE wurde zusätzlich eine Aktenauswertung vorgenommen, um die 30-Tage Mortalität zu ermitteln. Bei 365 Patienten lagen erforderliche Akten vor.

Die Thrombusverteilung wurde auf der Basis des sehr detaillierten Mastora-Score quantifiziert. Morphologische Parameter der Rechtsherzbelastung wurden mit mehreren, in der Literatur beschriebenen Methoden gemessen. Der Kontrastmittel-Reflux in die Vena cava inferior wurde mit verschiedenen, teils etablierten, teils neu entwickelten Messmethoden erhoben.

Ergebnisse:

Die Häufigkeit von LAE war bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen deutlich unterschiedlich. Besonders häufig waren LAE bei Tumoren des Ovar (25 %) und des Pankreas (18 %), sowie bei metastasierten Malignomen (9,2 %) zu finden. Besonders selten traten LAE bei Hodentumoren auf (0,8 %).

Insgesamt waren LAE bei onkologischen Patienten mit 7,3 % nicht signifikant häufiger als bei nicht-onkologischen Patienten mit 7,5 %. LAE bei onkologischen Patienten wiesen mit 11 % eine signifikant niedrigere Thrombuslast auf als LAE bei nicht-onkologischen Patienten (18 % Thrombuslast).

Der klinische Verdacht auf eine LAE wurde in bis zu 22 % der Fälle durch die CT-Untersuchung bestätigt. 65 % aller LAE waren symptomatisch, 35 % aller LAE waren unerwartet, zusammengesetzt aus 16 % inzidentellen LAE und 19 % initial übersehenen LAE.

Bei onkologischen Patienten waren LAE besonders häufig unerwartet (54 % aller LAE). CT-Untersuchungen, bei denen besonders häufig unerwartete LAE auftraten waren: Abklärung von Gefäßpathologien, Abklärung akuter Lungenpathologien, und Follow-Up Stagings.

Die mediane Thrombuslast war bei erwarteten LAE (25 %) signifikant höher als bei inzidentellen LAE (17 %). Letztere war wiederum signifikant höher als bei initial übersehenen LAE (6 %).

LAE wurden übersehen, wenn die Thromben klein waren, und der Bildbetrachter nicht mit einer LAE rechnete. Eine untergeordnete Rolle spielte hingegen die Kontrastierung der Pulmonalarterien.

11 % aller Patienten verstarben an der LAE. Die Thrombuslast und -verteilung, sowie CT-morphologische Parameter der rechtsventrikulären Dysfunktion hatten nur geringen oder keinen Einfluss auf die Prognose. Der Reflux von Kontrastmittel in Vena cava inferior war hingegen ein signifikanter Prädiktor für eine erhöhte Mortalität, unabhängig von bestehenden Komorbiditäten.

Schlussfolgerungen:

Die LAE-Häufigkeit ist sehr tumorspezifisch. Gemittelt über alle Tumoren treten bei onkologischen Patienten nicht häufiger LAE auf, als bei nicht-onkologischen Patienten.

Bei CT-Untersuchungen mit der Fragestellung nach Gefäßpathologien, zur Abklärung akuter Lungenpathologien sowie bei Follow-Up Stagings ist die Wahrscheinlichkeit, auf eine unerwartete LAE zu stoßen, am größten.

Der Reflux von Kontrastmittel in die Vena cava inferior ist ein einfacher und signifikanter CT-morphologischer Prädiktor für eine erhöhte Mortalität, unabhängig von bestehenden Komorbiditäten.

7. Literaturverzeichnis

1. Oger, E., Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*, 2000. 83(5): p. 657-60.
2. Torbicki, A., Pulmonary thromboembolic disease. Clinical management of acute and chronic disease. *Rev Esp Cardiol*, 2010. 63(7): p. 832-49.
3. Gong, X.W. and Y.D. Yuan, [Meta-analysis of risk factors for all-cause mortality of pulmonary thromboembolism]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013. 93(32): p. 2534-40.
4. Piazza, G. and S.Z. Goldhaber, Fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Vasc Med*, 2010. 15(5): p. 419-28.
5. Masotti, L., et al., Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: focus on clinical aspects, imaging, and biomarkers. *Vasc Health Risk Manag*, 2009. 5(4): p. 567-75.
6. Abdel-Razeq, H.N., A.H. Mansour, and Y.M. Ismael, Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome--a comprehensive cancer center experience. *Vasc Health Risk Manag*, 2011. 7: p. 153-8.
7. Dentali, F., et al., Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res*, 2010. 125(6): p. 518-22.
8. Falanga, A. and L. Russo, Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie*, 2012. 32(2): p. 115-25.
9. Heit, J.A., et al., Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 2000. 160(6): p. 809-15.
10. Lee, A.Y. and M.N. Levine, Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*, 2003. 107(23 Suppl 1): p. I17-21.
11. Khorana, A.A., et al., Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*, 2007. 110(10): p. 2339-46.

12. Hui, G.C., A. Legasto, and C. Wittram, The prevalence of symptomatic and coincidental pulmonary embolism on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 2008. 32(5): p. 783-7.
13. Zwicker, J.I., et al., Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(22): p. 6830-40.
14. O'Connell, C., et al., Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost*, 2010. 9(2): p. 305-11.
15. Noble, S. and J. Pasi, Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*, 2010. 102 Suppl 1: p. S2-9.
16. O'Connell, C., et al., Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost*, 2011. 9(2): p. 305-11.
17. Levitan, N., et al., Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*, 1999. 78(5): p. 285-91.
18. Thodiyil, P.A. and A.K. Kakkar, Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost*, 2002. 87(6): p. 1076-7.
19. Chew, H.K., et al., Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*, 2006. 166(4): p. 458-64.
20. Raptopoulos, V. and P.M. Boiselle, Multi-detector row spiral CT pulmonary angiography: comparison with single-detector row spiral CT. *Radiology*, 2001. 221(3): p. 606-13.
21. Lewis, M.A., Multislice CT: opportunities and challenges. *Br J Radiol*, 2001. 74(885): p. 779-81.
22. Storto, M.L., et al., Incidental detection of pulmonary emboli on routine MDCT of the chest. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. 184(1): p. 264-7.
23. Desai, S.R., Unsuspected pulmonary embolism on CT scanning: yet another headache for clinicians? *Thorax*, 2007. 62(6): p. 470-2.

24. Gladish, G.W., et al., Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology*, 2006. 240(1): p. 246-55.
25. O'Connell, C.L., et al., Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol*, 2006. 24(30): p. 4928-32.
26. den Exter, P.L., et al., Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol*, 2011. 29(17): p. 2405-9.
27. Browne, A.M., et al., Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography imaging. *J Thorac Oncol*, 2010. 5(6): p. 798-803.
28. Sanchez, O., et al., Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*, 2008. 29(12): p. 1569-77.
29. Belohlavek, J., V. Dytrych, and A. Linhart, Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*, 2013. 18(2): p. 129-38.
30. Belohlavek, J., V. Dytrych, and A. Linhart, Pulmonary embolism, part II: Management. *Exp Clin Cardiol*, 2013. 18(2): p. 139-47.
31. Aujesky, D., et al., Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 172(8): p. 1041-6.
32. Authors/Task Force, M., et al., 2014 ESC 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) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2014.
33. Elliott, C.G., S.Z. Goldhaber, and R.L. Jensen, Delays in diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Chest*, 2005. 128(5): p. 3372-6.
34. Ota, M., et al., Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure. *Heart Vessels*, 2002. 17(1): p. 7-11.

35. Jimenez, D., et al., Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: results of the protect study. *Thorax*, 2014. 69(2): p. 109-15.
36. Trujillo-Santos, J., et al., Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2013. 11(10): p. 1823-32.
37. Becattini, C., et al., Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*, 2014. 43(6): p. 1678-90.
38. Vedovati, M.C., et al., Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2013. 11(12): p. 2092-102.
39. Ghuyssen, A., et al., Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax*, 2005. 60(11): p. 956-61.
40. Aviram, G., et al., Significance of reflux of contrast medium into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiogram. *Am J Cardiol*, 2012. 109(3): p. 432-7.
41. Bach, A.G., et al., Estimation of pulmonary transit time as a by-product in standard CT pulmonary angiography. *Acta Radiol*, 2013. 54(1): p. 22-3.
42. Mastora, I., et al., Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *Eur Radiol*, 2003. 13(1): p. 29-35.
43. Engelke, C., E.J. Rummeny, and K. Marten, Acute pulmonary embolism on MDCT of the chest: prediction of cor pulmonale and short-term patient survival from morphologic embolus burden. *AJR Am J Roentgenol*, 2006. 186(5): p. 1265-71.
44. Qanadli, S.D., et al., New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol*, 2001. 176(6): p. 1415-20.

45. Yeh, B.M., et al., Clinical relevance of retrograde inferior vena cava or hepatic vein opacification during contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol*, 2004. 183(5): p. 1227-32.
46. Groves, A.M., et al., Semi-quantitative assessment of tricuspid regurgitation on contrast-enhanced multidetector CT. *Clin Radiol*, 2004. 59(8): p. 715-9.
47. Knaus, W.A., et al., APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985. 13(10): p. 818-29.
48. Bach, A.G., et al., Pulmonary embolism in oncologic patients: frequency and embolus burden of symptomatic and unsuspected events. *Acta Radiol*, 2014. 55(1): p. 45-53.
49. Palumbo, J.S., et al., Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and-independent mechanisms. *Blood*, 2007. 110(1): p. 133-41.
50. Cronin, C.G., et al., Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 189(1): p. 162-70.
51. Bach, A.G., et al., Imaging of nonthrombotic pulmonary embolism: biological materials, nonbiological materials, and foreign bodies. *Eur J Radiol*, 2013. 82(3): p. e120-41.
52. Chandra, S., et al., Finding an alternative diagnosis does not justify increased use of CT-pulmonary angiography. *BMC Pulm Med*, 2013. 13: p. 9.
53. Berbaum, K.S. and E.A. Franken, Jr., Satisfaction of search in radiographic modalities. *Radiology*, 2011. 261(3): p. 1000-1; author reply 1001-2.
54. Gosselin, M.V., et al., Unsuspected pulmonary embolism: prospective detection on routine helical CT scans. *Radiology*, 1998. 208(1): p. 209-15.
55. Goldhaber, S.Z. and C.G. Elliott, Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*, 2003. 108(22): p. 2726-9.
56. Remy-Jardin, M., I. Mastora, and J. Remy, Pulmonary embolus imaging with multislice CT. *Radiol Clin North Am*, 2003. 41(3): p. 507-19.
57. Krupinski, E.A., Current perspectives in medical image perception. *Atten Percept Psychophys*, 2010. 72(5): p. 1205-17.

58. Kundel, H.L., C.F. Nodine, and D. Carmody, Visual scanning, pattern recognition and decision-making in pulmonary nodule detection. *Invest Radiol*, 1978. 13(3): p. 175-81.
59. Bach, A.G., et al., Imaging characteristics and embolus burden of unreported pulmonary embolism in oncologic patients. *Clin Imaging*, 2014.
60. Devaraj, A. and D.M. Hansell, Computed tomography signs of pulmonary hypertension: old and new observations. *Clin Radiol*, 2009. 64(8): p. 751-60.
61. Zylkowska, J., et al., Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2012. 142(6): p. 1406-16.
62. Bach, A.G., et al., CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol*, 2014.

8. Thesen

1. Eine LAE tritt bei 7,3 % der onkologischen Patienten und bei 7,5 % der nicht-onkologischen Patienten auf. Der Unterschied ist nicht signifikant. Argumente für eine vermeintlich höhere LAE-Häufigkeit bei onkologischen Patienten sind in der Mehrheit spezifisch für einzelne Malignome aber nicht für die Gesamtheit aller Malignome gültig.
2. Die Häufigkeit von LAE ist bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen deutlich unterschiedlich. Bezogen auf nicht onkologische Patienten ist bei Malignomen des Ovars, des Pankreas, und des Gehirns mit einer deutlich erhöhten LAE-Häufigkeit zu rechnen. Bei Malignomen des Hodens, der Schilddrüse, und der Mundhöhle ist mit einer deutlich verringerten LAE-Häufigkeit zu rechnen.
3. LAE treten mit fortschreitendem Tumorstadium häufiger auf. So war die Häufigkeit von LAE bei Patienten mit Metastasen (9,2 %) signifikant höher als bei onkologischen Patienten ohne Metastasen (6,6 %; $p = 0,011$). Ferner wurden in Follow-Up Staging Untersuchungen häufiger LAE gefunden als in Initial Stagings.
4. Der klinische Verdacht auf eine LAE wurde in bis zu 22 % der Fälle durch die CT-Untersuchung bestätigt. 65 % aller LAE waren vom Kliniker vermutet wurden (=symptomatisch), 35 % aller LAE waren unerwartet, davon waren 16 % inzidentellen Befunde und 19 % initial übersehenen LAE.
5. Bei onkologischen Patienten ist der Anteil an unerwarteten LAE mit 54 % signifikant höher als bei nicht-onkologischen Patienten mit 18 % ($p < 0,001$)

6. Die Fragestellung von CT-Untersuchungen, bei denen besonders häufig unerwartete LAE auftreten sind: Abklärung von Gefäßpathologien, Abklärung akuter Lungenpathologien, und Follow-Up Stagings.
7. Die mediane Thrombuslast ist bei erwarteten LAE (25 %) signifikant höher als bei inzidentellen LAE (17 %). Bei Letzterer ist die Thrombuslast wiederum signifikant höher als bei initial übersehenen LAE (6 %).
8. LAE werden eher übersehen, wenn die Thromben klein sind und der Bildbetrachter nicht mit einer LAE rechnet. Eine untergeordnete Rolle spielt hingegen die Kontrastierung der Pulmonalarterien.
9. Die 30-Tage Mortalität bei Patienten mit LAE beträgt 10,7 %.
10. Ein Reflux von Kontrastmittel in die Leber ist unabhängig von bestehenden Komorbiditäten ein deutliches Zeichen einer schlechten Prognose bei Patienten mit LAE. Kriterien mit keiner oder nur geringer prognostischer Aussagekraft sind die Thrombuslast, Thrombusverteilung und CT-morphologische Parameter der rechtsventrikulären Dysfunktion.

Anhang

Tabellarischer Lebenslauf

PERSON	Andreas Gunter Bach 05.03.1980 geboren in Halle verheiratet, zwei Kinder
GRUNDBILDUNG	1986 – 1991 Grundschule, Halle 1991 – 1998 Gymnasium-am-Reileck, Halle
HÖHERE BILDUNG	1999 - 2005 Medizinstudium Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes 2005 Approbation zum Arzt 2001 - 2006 Promotionsarbeit bei Herrn Prof. Dr. Elmar Peschke, Institut für Anatomie und Zellbiologie der Martin-Luther- Universität, Halle Thema: „Der Einfluss von Melatonin auf das IP ₃ -System der pankreatischen β -Zelle“ 2006 Abschluss Promotion: „summa cum laude“, Promotionspreis
BERUF	12/05 - 7/06 Wissenschaftlicher Mitarbeiter Institut für Anatomie der Universität Leipzig, AG Prof. Jürgen Engele 8/06 - 3/09 Wissenschaftlicher Mitarbeiter Institut für Anatomie und Zellbiologie der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg, AG Prof. Elmar Peschke 4/09 – 06/14 Arzt in Weiterbildung Klinik für Diagnostische Radiologie der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg, Prof. Rolf Peter Spielmann 07/14 Facharzt für Radiologie

Halle, den ...

Dr. med. Andreas Gunter Bach

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die Habilitationsschrift selbst verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt wurden.

Halle, den ...

Dr. med. Andreas Gunter Bach

Erklärung über frühere Habilitationsversuche

Ich erkläre, dass ich keine früheren Habilitationsverfahren angestrengt habe, weder an der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg, noch an anderen Universitäten.

Halle, den ...

Dr. med. Andreas Gunter Bach

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. habil. Rolf Peter Spielmann, dem Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, danke ich für seine Befürwortung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen Projekte, die ich im Rahmen meiner klinischen Tätigkeit durchführen konnte.

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt meinem wissenschaftlichen Mentor, Herrn Dr. med. habil. Alexey Surov für die Unterstützung und die vielen anregenden Gespräche.

Ebenso möchte ich den am Projekt Lungenembolie beteiligten Doktorand(inn)en Christoph Beckel, Rebecka Bandzauner, Nansaalma Baasai, und Johanna Kranz für ihre wissenschaftliche Mitarbeit danken.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Direktoren der Kliniken für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, für Urologie, für Neurologie, für Neurochirurgie, für Innere Medizin (I bis IV), für Gynäkologie, für Orthopädie, und für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie für die wissenschaftliche Kooperation bei der Aktenauswertung.

Abschließend, bedanke ich mich bei Frau Prof. Bettina-Maria Taute von der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für wissenschaftliche Ratschläge und Unterstützung. Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Andreas Wienke vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für Beratung in statistischen Fragen.