

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Anwendung der Dual-ROI-Technik zur Inzidenzminimierung
des "Transient Interruption of Contrast"-Phänomens in der
Computertomografie im Rahmen der LAE-Diagnostik

Use of dual-ROI technique to reduce the incidence of the
„Transient Interruption of Contrast“-phenomenon in computed
tomography in pulmonary embolism diagnosis

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor Medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Burdenski

aus Frankfurt am Main

Datum der Promotion: 30.11.2023

Vorwort

Um die Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Arbeit einem breiten Fachpublikum zusätzlich zur späteren digitalen Veröffentlichung dieser Schrift zugänglich zu machen, wurden erste Zwischenergebnisse der vorliegenden Arbeit im Rahmen eines wissenschaftlichen Kongressbeitrags mit dem Titel „Nutzung der Dual-ROI Technik zur Senkung der Inzidenz von „Transient Interruption of Contrast“ in Patienten mit CTPA-Untersuchungen des Thorax zur Diagnostik einer Lungenarterienembolie“ auf dem 102. Deutschen Röntgenkongress der deutschen Röntgengesellschaft am 15. April 2021 vorgestellt. Eine Kurzzusammenfassung des Vortrags findet sich in: *T Burdinski. Nutzung der Dual-ROI Technik zur Senkung der Inzidenz von „Transient Interruption of Contrast“ in Patienten mit CTPA-Untersuchungen des Thorax zur Diagnostik einer Lungenarterienembolie. RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren, 2021-04. Vol.193:01.*

Des Weiteren wurden Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit im August 2021 unter dem Titel „*CT diagnostics of pulmonary embolism: Does iodine delivery rate still affect image quality in iterative reconstruction?*“ zur Veröffentlichung im Journal „Clinical Hemorheology and Microcirculation“ angenommen.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit dieser Arbeit wurde zur Bezeichnung gemischtgeschlechtlicher Personengruppen ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich selbstverständlich jeweils auf Personen aller Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungsverzeichnis.....	1
2	Tabellenverzeichnis.....	2
3	Abkürzungsverzeichnis.....	3
4	Abstract (Deutsch).....	5
4.1	Einleitung.....	5
4.2	Material und Methoden.....	5
4.3	Ergebnisse	6
4.4	Schlussfolgerung.....	6
5	Abstract (Englisch)	7
5.1	Introduction.....	7
5.2	Material & methods.....	7
5.3	Results	8
5.4	Conclusions.....	8
6	Einleitung.....	9
6.1	Anatomie der Lunge	9
6.2	Epidemiologie der Lungenarterienembolie	10
6.2.1	Auslöser & Risikofaktoren der Lungenarterienembolie	11
6.2.2	Symptomatik der Lungenarterienembolie	11
6.2.3	Komplikationen der Lungenarterienembolie.....	12
6.2.4	Diagnostik der Lungenarterienembolie	12
6.2.5	Therapie der Lungenarterienembolie	16
6.3	CT-Angiografie	17
6.3.1	Nebenbefunde der LAE-CT-Diagnostik.....	19
6.3.2	Mögliche Risiken der CT-Angiografie.....	19
6.3.3	Probleme bei der LAE-CT-Diagnostik	20
6.4	Auftreten von Transient Interruption of Contrast.....	21

6.4.1	Maßnahmen zur Prävention nicht-diagnostischer Bilder.....	23
6.5	Zielsetzung	23
7	Material & Methoden	25
7.1	Datenerhebung.....	25
7.1.1	Ausschlusskriterien	27
7.2	Auswertungsprotokoll	28
7.2.1	Quantitative Auswertung.....	28
7.2.2	Qualitative Auswertung	31
7.2.3	Zweitbefundung	33
7.3	Bestimmung des aortopulmonalen Quotienten.....	33
7.4	Bestimmung residualen zentralvenösen Kontrastmittels	34
7.5	Definition eines vorliegenden TIC-Phänomens	34
7.6	Statistische Analyse	35
8	Ergebnisse	36
8.1	Patientenkollektiv.....	36
8.2	Aortopulmonaler Quotient.....	39
8.3	Residuales zentralvenöses Kontrastmittel.....	40
8.4	Auftreten von TIC	40
8.5	Röntgendichte der betrachteten Gefäße	42
8.6	Einfluss der Kontrastierung im Truncus pulmonalis auf periphere Lungenarterien und die Aorta.....	46
8.7	Atemartefakte	47
8.8	Artefakte durch Fremdmaterialien und Flussartefakte	48
8.9	Kontrastierung apikal und basal	48
8.10	Overall-Score	49
8.11	Strahlendosis	52
8.12	Zeitpunkte der Untersuchungen	52
8.13	Klinische Präsentation der Patienten.....	52

8.14	Auftreten einer Lungenarterienembolie	53
8.15	Auftreten von Differential- oder Nebendiagnosen	54
8.16	Zweitbefundung.....	54
9	Diskussion	56
9.1	Auftreten und Risikofaktoren von TIC.....	56
9.1.1	Vergleich mit anderen Atemmanövern.....	56
9.1.2	Geschlecht.....	60
9.1.3	Gewicht.....	61
9.1.4	Alter	61
9.2	Notwendigkeit einer einheitlichen Definition von TIC.....	63
9.3	Weitere Einflussfaktoren auf die diagnostische Stärke.....	65
9.3.1	Zeitpunkt der Bildakquisition	65
9.3.2	Röntgendichte.....	65
9.3.3	Jodkonzentration des Kontrastmittels	67
9.3.4	Rauschwert.....	68
9.3.5	Veratmung	68
9.4	Strahlendosis.....	70
9.5	Zunahme der Anzahl an CTPA-Untersuchungen zur LAE-Diagnostik.....	70
9.6	Limitationen	70
9.7	Schlussfolgerung.....	72
10	Literaturverzeichnis.....	74
11	Eidesstattliche Versicherung.....	82
12	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	84
13	Lebenslauf	85
14	Publikationsliste	87
15	Danksagung.....	88
16	Bescheinigung Statistik.....	89

1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei hämodynamisch instabilen Patienten mit Verdacht auf LAE. Modifiziert nach Konstantinides et al. 2020 (5)	14
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus beim diagnostisch stabilen Patienten mit Verdacht auf LAE. Modifiziert nach Konstantinides et al. 2020 (5)	15
Abbildung 3: Bildbeispiel Lungenarterienembolie (Markiert durch rote Pfeile).....	18
Abbildung 4: Bildbeispiel Flussartefakte (Markiert durch roten Pfeil)	20
Abbildung 5: Beispiel eines TIC-Phänomens.....	21
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Kontrastmittelanflutung während der CTPA-Untersuchungen.....	22
Abbildung 7: Anatomische Verhältnisse & Messung der Röntgendichte mittels ROI	29
Abbildung 8: Beispielbilder für nicht vorliegende Veratmung [A] und starke Veratmung [B].....	32
Abbildung 9: Bildbeispiele für optimalen Bildakquisitionszeitpunkt [A], zu späten Bildakquisitionszeitpunkt [B] und TIC-Phänomen [C]	35
Abbildung 10: Altersverteilung beider Kohorten.....	37
Abbildung 11: Einteilung in Altersgruppen	38
Abbildung 12: Aortopulmonaler Quotient beider Kohorten	39
Abbildung 13: TIC und Alter.....	41
Abbildung 14: ROC-Kurven TIC & Alter.....	41
Abbildung 15: Röntgendichte aufgeteilt nach Geschlechtern	43
Abbildung 16: Röntgendichte aufgeteilt nach Altersgruppen	44
Abbildung 17: Röntgendichte in TP, PD, PS, PP	45
Abbildung 18: Einfluss von TIC auf den Overall-Score	51
Abbildung 19: Einfluss der Veratmung auf den Overall-Score.....	51
Abbildung 20: Tageszeitliche Verteilung der CTPA-Untersuchungen.....	52

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Scanprotokolle	26
Tabelle 2: Deskriptive Beschreibung der Patienteneigenschaften (Alter und Geschlecht)	36
Tabelle 3: Kontrastmittelmenge und sichtbares axilläres Kontrastmittel.....	38
Tabelle 4: Anzahl Patienten mit $APQ \leq 1,00$, $APQ > 1$ und TIC	40
Tabelle 5: Auftreten von TIC je Altersgruppe.....	42
Tabelle 6: Röntgendichte in Truncus pulmonalis, A. pulmonalis dextra, A. pulmonalis sinistra, peripheren Pulmonalarterien und Aorta ascendens	46
Tabelle 7: Einfluss der Röntgendichte im TP auf AA und AD	47
Tabelle 8: Grad der Veratmung und Overall-Score	47
Tabelle 9: Artefakte, apikale und basale Kontrastierung	49
Tabelle 10: Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Overall-Score.....	50
Tabelle 11: Deskriptive Beschreibung der Patienteneigenschaften (Sauerstoffsättigung, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz)	53

3 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AA	Aorta ascendens
AD	Aorta descendens
APQ	Aortopulmonaler Quotient
Bpm	Schläge pro Minute
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomografie
CTDI	Computed tomography dose index
CTPA	computertomographische Pulmonalisangiografie
DLP	Dosislängenprodukt
HU	Hounsfield Einheit
KM	Kontrastmittel
KI ₉₅	95% Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie
Mean TP	Röntgendichte im Truncus pulmonalis
Mean PD	Röntgendichte in der A. pulmonalis dextra
Mean PS	Röntgendichte in der A. pulmonalis sinistra
Mean PP	Röntgendichte in den peripheren Lungenarterien
mGy	Milli-Gray

mGy*cm	Milli-Gray*Zentimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mSv	Millisievert
MTA	Medizinisch technischer Assistent
PD	Arteria pulmonalis dextra
PFO	persistierendes Foramen Ovale
PP	Periphere Lungenarterien
PS	Arteria pulmonalis sinistra
r	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
SD	Standardabweichung
SpO2	Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
TIC	Transient Interruption of Contrast
TP	Truncus pulmonalis
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
VCS	Vena cava superior
vs.	versus
ZVK	zentraler Venenkatheter

4 Abstract (Deutsch)

4.1 Einleitung

Die computertomografische Pulmonalisangiografie (CTPA) stellt die Goldstandarduntersuchung zur Darstellung einer Lungenarterienembolie (LAE) dar. Die diagnostische Aussagekraft der Untersuchung ist von einer starken Kontrastmittelanflutung in den Lungenarterien abhängig. Ein entscheidender Faktor beim Auftreten diagnostisch nicht ausreichend aussagekräftiger CTPA-Untersuchungen besteht im Artefakt „Transient Interruption of Contrast“ (TIC). Die Dual-ROI-Technik aktueller CT-Scanner erlaubt die Platzierung zweier Region of Interest (ROI) zur getrennten Bolustriggerung und ermöglicht eine Aufteilung von Atemkommando und dem Start des CT-Scans. Wir prüften, ob die Inzidenz von TIC durch eine Aufteilung von Atemkommando und dem Start des CT-Scans gesenkt wird. Zusätzlich untersuchten wir weitere Faktoren, welche zur Entstehung diagnostisch schwacher Untersuchungsaufnahmen beitragen.

4.2 Material und Methoden

Retrospektiv wurden 1421 CTPA-Untersuchungen von Patienten mit Verdacht auf LAE aus den Jahren 2014, 2015 (Kohorte A) und 2019 (Kohorte B) analysiert. Alle Patienten erhielten einen gewichtsadaptierten Kontrastmittelbolus mit folgendem NaCl-Bolus. Bei Kohorte A wurde im Rahmen des Bolus-Trackings eine ROI im Truncus pulmonalis (TP) platziert. Nach Erreichen eines Schwellenwerts von 80 HU erhielten die Patienten das Atemkommando („Bitte einatmen und die Luft anhalten“) und der Scan begann nach einer Scan-Delay-Time von sechs Sekunden. In Kohorte B wurden zur Bolustriggerung zwei ROIs im TP platziert (Dual-ROI-Technik). Bei Erreichen von 80 HU bekamen die Patienten das identische Atemkommando, bei 200 HU begann die festgelegte Scan-Delay-Time von sechs Sekunden und der Scan startete im Anschluss. Die Röntgendichtewerte wurden in TP, A. pulmonalis dextra, A. pulmonalis sinistra, peripheren Pulmonalarterien, Vena cava superior (VCS), Aorta descendens und Aorta ascendens (AA) gemessen. Wir bestimmten den aortopulmonalen Quotient (Röntgendichte der AA/Röntgendichte im TP) (APQ). Wenn der APQ > 1 betrug und die Röntgendichte der VCS \geq 50 HU über der des TP lag, lag ein TIC vor.

4.3 Ergebnisse

1310 Patienten (656 Kohorte A, 654 Kohorte B) wurden in die statistische Analyse aufgenommen. Die mittlere Röntgendichte im TP lag bei $484,5 \pm 163,7$ HU (Kohorte A) versus $392,3 \pm 131,7$ HU (Kohorte B). Die Röntgendichtewerte peripherer liegender Lungenarterien korrelierten positiv mit der Röntgendichte im TP. TIC trat in 6,1% (40/656) (Kohorte A) und 7,0% (46/654) (Kohorte B) der Untersuchungen auf. In der Auftrittswahrscheinlichkeit von TIC zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen altem und neuem Untersuchungsprotokoll ($p = 0,494$). Patienten mit TIC waren signifikant jünger als jene ohne TIC ($p < 0,001$).

4.4 Schlussfolgerung

Die Anwendung der Dual-ROI-Technik führte zu keiner Inzidenzsenkung des TIC-Phänomens; diese betrug in beiden Kohorten circa 7%. Jüngere Patienten konnten als Risikogruppe TIC identifiziert werden.

5 Abstract (Englisch)

5.1 Introduction

Computed tomographic pulmonary angiography (CTPA) is the gold standard examination for visualizing pulmonary embolism. The diagnostic value of the examination depends on optimal contrast enhancement in the pulmonary arteries at the time of imaging. A key role in the development of diagnostically inconclusive CTPA examinations appears to play the flow artifact „Transient Interruption of Contrast“ (TIC). The Dual-ROI-technique allows the placement of two region of interest (ROI) for bolus tracking, thus enabling the splitting of inspiratory breath command and the start of the CT-scan. In this study we examined whether the occurrence of TIC was reduced by splitting inspiratory breath command and the start of the CT-scan. Furthermore, we investigated other factors that contributed to the occurrence of diagnostically inconclusive examinations.

5.2 Material & methods

Retrospectively, 1421 CTPA examinations of patients with suspected pulmonary embolism from 2014, 2015 (Group A) and 2019 (Group B) were analyzed. All patients received a weight-adjusted iodinated contrast followed by a saline flush. For bolus tracking in group A a ROI was placed in the pulmonary trunk. After reaching a threshold of 80 HU, patients received the breathing command „Please breathe in and hold your breath“ and the scan started after a fixed six-second delay (scan delay time). For bolus tracking in group B, two ROIs were placed in the pulmonary trunk. When 80 HU was reached, patients were given the identical breathing command. At 200 HU, the fixed scan delay time of six seconds began and the scan started subsequently. Density values were measured in the pulmonary trunk (TP), A. pulmonaris dextra (PD), A. pulmonaris sinistra (PS), peripheral pulmonary arteries, Vena cava superior (VCS) and the descending and ascending aorta (AA). Apical and basal contrast and the degree of respiration artifacts were assessed subjectively. In addition, we calculated the aortopulmonary quotient (density of the AA/density of the TP) (APQ). A TIC was present if the APQ was > 1 and density value of the VCS was at least 50 HU higher than that of the TP.

5.3 Results

1310 patients (656 in group A, 654 in group B) were included in the statistical analysis. The mean density value in the truncus pulmonalis was 484.5 ± 163.7 HU (group A) versus 392.3 ± 131.7 HU (group B). Density values of peripherally located pulmonary arteries correlated positive with the opacification of the pulmonary trunk. TIC occurred in 6.1% (40/656) (Group A) and 7.0% (46/654) (Group B) of examinations. There was no significant difference in the incidence of TIC between group A and B ($p = 0.494$). Patients with TIC were younger than those without TIC ($p < 0.001$).

5.4 Conclusions

The use of the Dual-ROI-technique led to no significant reduction of the incidence of TIC, which was approximately 7% in both groups. Young patients could be identified as a risk group for the TIC-phenomenon.

6 Einleitung

6.1 Anatomie der Lunge

Der menschliche Körper besitzt zwei paarige Lungen (Lungenflügel): Die rechte und die linke Lunge (1-3).

Die linke Lunge besteht makroskopisch aus einem Ober- und einem Unterlappen, welche sich weiter in Lungensegmente unterteilen lassen. In der Regel besitzt die linke Lunge neun Segmente (1, 3).

Die rechte Lunge besteht aus drei Lappen: Einem Oberlappen, einem Mittellappen und einem Unterlappen. Diese lassen sich ebenfalls weiter in Lungensegmente unterteilen. In der Regel besitzt die rechte Lunge zehn Segmente (1, 3).

Da beide Lungen funktionell eine Einheit bilden (1), wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit von „Lunge“ gesprochen, womit beide Lungenflügel gemeint sind. Die Funktion der Lunge besteht im Gasaustausch: Kohlendioxid wird abgegeben, während parallel Sauerstoff aufgenommen wird. Sie ist damit essenziell für die Erhaltung aller Organfunktionen des Organismus (1, 4).

Funktionell betrachtet liegen in der Lunge zwei verschiedene arterielle Systeme vor: Die Vasa privata, bestehend aus den Bronchialarterien, dienen der Versorgung des Lungengewebes mit sauerstoffreichem Blut (1-4). Sie sind Teil des arteriellen Kreislaufs des Blutes.

Relevant für das Verständnis dieser Studie sind die Vasa publica, bestehend aus den Lungenarterien. Desoxygeniertes Blut fließt aus dem rechten Ventrikel des Herzes, welcher mit Blut aus der Vena cava inferior (VCI) und der Vena cava superior (VCS) gespeist wird, in den Truncus pulmonalis (TP). Dieser wiederum teilt sich auf in Arteria (A.) pulmonalis dextra (PD) und A. pulmonalis sinistra (PS). Beide Arteriae (Aa.) pulmonales zweigen sich weiter in Lobar- und anschließend in Segmentarterien auf. Damit folgen sie durch ihre fortlaufenden Verzweigungen dem Verlauf des Bronchialbaums. Im dichten Kapillarnetz der Lunge findet der Gasaustausch statt: Das Blut wird oxygeniert (1-4). Das sauerstoffreiche Blut fließt schließlich über die Venae pulmonales in den linken Vorhof und von dort weiter in die linke Herzkammer (1-4). Im Rahmen der physiologischen Herzaktion wird das Blut in die Pars ascendens aortae (Aorta ascendens) (AA) ausgeworfen, welche weitestgehend senkrecht nach oben steigt. Sie geht in den bogenförmigen Arcus aortae über, der in

die senkrecht nach unten verlaufende Pars descendens aortae (Aorta descendens) (AD) mündet (1, 3). Aus den drei Teilen der Aorta werden direkt und indirekt alle Arterien des Körperkreislaufes gespeist (2, 3).

6.2 Epidemiologie der Lungenarterienembolie

Eine Lungenarterienembolie (LAE) ist definiert als ein vollständiger oder teilweise vorliegender Verschluss der Lungenarterien durch das Einschwemmen eines Embolus aus der peripheren venösen Strombahn, wodurch eine akute Perfusionsstörung der Lunge resultiert. Die LAE ist somit eine lebensbedrohliche Erkrankung (5-7).

Weltweit ist die LAE die dritthäufigste akute kardiovaskuläre Erkrankung nach dem akuten Koronarsyndrom und dem Schlaganfall (5, 8). Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in der Literatur eine hohe Zahl an nicht-diagnostizierten Lungenarterienembolien vermutet wird (9, 10). Diese These stützt, dass post mortem bei etwa 10% aller Autopsien eine Lungenarterienembolie festgestellt wird (7). Die Mortalität einer unbehandelten LAE liegt bei etwa 30% (8). Besonders hämodynamisch instabile Patienten mit Schocksymptomatik, Rechtsherzinsuffizienz oder Hypotonie haben eine hohe Letalität (5, 11). Bei therapierten Patienten liegt die 30-Tage-Mortalität nur noch bei 10,7 - 15% (12, 13). Basierend auf epidemiologischen Modellen sterben in Europa jährlich circa (ca.) 300.000 – 370.000 Personen an den Folgen einer akuten Lungenarterienembolie, jedoch ist die Tendenz rückläufig (5, 6, 12, 14, 15). In Deutschland sinkt die Mortalität der LAE: Nach Angabe des statistischen Bundesamts starben im Jahre 2006 noch 7620 Patienten an einer akuten Lungenarterienembolie, während es 2018 nur noch 5123 Personen waren (16).

Die aktuelle jährliche Inzidenz der akuten Lungenarterienembolie in den westeuropäischen Staaten schwankt in der Literatur von 39 bis 115 pro 100.000 Einwohner (5, 7, 10, 12, 17). Sie steigt mit höherem Lebensalter an (5, 10, 12). Patienten mit stationärem Krankenhausaufenthalt erleiden besonders häufig Lungenarterienembolien (7, 17). Zur LAE kommt es hier abhängig vom Patientenkollektiv in 1-2% der Fälle (7), was durch eine lange Immobilisationszeit erklärbar ist (siehe unten). Häufig wird eine LAE auch als Zufallsbefund in CT-

Untersuchungen, welche aufgrund anderer Indikationen durchgeführt wurden, entdeckt (6, 18).

6.2.1 Auslöser & Risikofaktoren der Lungenarterienembolie

Am häufigsten (> 90% der Fälle) entsteht die Lungenarterienembolie aus dem Einzugsbereich der Vena cava inferior auf dem Boden einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) (7, 15, 19, 20). Die Risikofaktoren der LAE überschneiden sich folglich stark mit denen der TVT (5, 7, 15, 17). Insgesamt gibt es ein großes Spektrum an prädisponierenden Faktoren, welche unterschiedlichster Genese (hormonell, vaskulär, onkologisch, kardiologisch, altersbedingt und weitere) sein können (5, 7, 17, 21). Man geht davon aus, dass das Auftreten der Lungenarterienembolie eine Konsequenz aus patientenbezogenen, permanenten Risikofaktoren in Kombination mit kurzfristigen weiteren Faktoren ist (5). Neben einer Immobilisation (beispielsweise im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes oder einer langen Reise) und einer vorherigen Lungenarterienembolie sind orale Kontrazeption, Schwangerschaften, Tumorerkrankungen und steigendes Lebensalter als Risikofaktoren von besonderer Relevanz (5, 7, 17, 21).

Auslösende Faktoren der LAE sind plötzliche körperliche Belastung und pressorische Tätigkeiten (z.B. Defäkation) (7).

6.2.2 Symptomatik der Lungenarterienembolie

Die Symptomatik der Lungenarterienembolie setzt in der Regel akut bzw. schlagartig ein (6, 7); sie stellt sich jedoch sehr unspezifisch dar, da unten genannte Symptome auch bei anderen pulmonalen oder kardialen Erkrankungen vorkommen. Auch ist es möglich, dass eine LAE gänzlich asymptomatisch abläuft, beispielsweise wenn diese lediglich in einer kleinen Subsegmentarterie lokalisiert ist (5, 6, 12, 19, 20, 22). In 1 - 2% aller CT-Thorax-Untersuchungen wird zufällig, also ohne Bestehen eines klinischen Verdachts, eine LAE diagnostiziert (6). Die häufigsten Symptome der symptomatischen Patienten bestehen in akut einsetzender Dyspnoe (80%), Tachypnoe (70%), Thoraxschmerzen (60%), Tachykardie (30%), Husten (20%), Schock (15%), Hämoptysen (umgangssprachlich „Bluthusten“) (10%) und Synkopen (5, 7, 8, 19, 21, 23, 24). Nur etwa 5% der Patienten vereinen die klassische, wegweisende Symptomtrias aus akutem Thoraxschmerz, Hämoptysen und Dyspnoe (20).

Je nach auftretender Symptomatik kommen verschiedene Differentialdiagnosen in Betracht. Diese können kardialer, gastrointestinaler, vaskulärer und pulmonaler Genese sein (5, 7, 20, 25). In der Akutsituation sind das akute Koronarsyndrom, die Aortendissektion sowie die Pneumonie von besonderer Relevanz (5, 7, 25).

6.2.3 Komplikationen der Lungenarterienembolie

Sowohl der Gasaustausch als auch der Blutkreislauf werden durch eine akute Lungenarterienembolie beeinflusst; die Lungenfunktion ist gestört (Respiratorische Insuffizienz) (5, 7, 15, 24, 26). Infolge eines resultierenden Ventilations-Perfusions-Mismatches in der Lunge kommt es zu einer Hypoxämie, also zu einem Sauerstoffmangel im arteriellen Blut (5, 7, 15, 24, 26). Dieser ist bedingt durch eine Erhöhung des funktionellen Totraums in Kombination mit verkürzter Kontaktzeit des Blutes in unbetroffenen Lungenabschnitten (5, 7, 15). Der Kohlendioxidpartialdruck ist durch eine kompensatorische Hyperventilation des Patienten initial vermindert (5, 7, 21, 24, 26). Durch eine Ermüdung der Atemmuskulatur sinkt die Abgabe von Kohlendioxid jedoch im weiteren Verlauf. Es resultiert eine respiratorische Globalinsuffizienz, welche durch eine zusätzlich zur Hypoxämie vorliegende Hyperkapnie (erhöhter Kohlenstoffdioxidgehalt des Blutes) gekennzeichnet ist (21, 24). Zusätzlich ist sogar eine Infarzierung der betroffenen Lungenareale möglich, was allerdings nur bei ca. 10% der Lungenarterienembolien auftritt (4, 5, 7, 25). Durch Verminderung des Surfactant Faktors können sich darüber hinaus Lungenatelektasen (nicht vollständig entfaltete, luftleere Lungenareale) ausbilden (7). Durch die starke Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks entwickelt sich ein akutes Cor pulmonale (Dilatation des rechten Herzens als Folge einer Lungenerkrankung), welches zu schwerwiegender Rechtsherzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen und somit bis zum Tode führen kann (1, 5, 7, 15, 21). Die Größe des durch den Thrombus verschlossenen Bereichs korreliert mit einer stärkeren Rechtsherzbelastung, schwererer Symptomatik und einer schlechteren Prognose (5, 7, 27). Eine besonders hohe 30-Tages-Mortalität weisen Patienten mit einer LAE in den zentralen arteriellen Lungengefäßen (Truncus pulmonalis, A. pulmonalis dextra und A. pulmonalis sinistra) auf (5, 28).

6.2.4 Diagnostik der Lungenarterienembolie

Aufgrund der häufig unspezifischen Symptomatik ist eine rasche, zielführende Diagnostik dringend indiziert, um die Erkrankung von anderen kardiopulmonalen

Krankheiten abzugrenzen und eine suffiziente Therapie einzuleiten (5, 8, 13, 29). Kumamaru et al. zeigten auf, dass eine Verzögerung des Therapiebeginns zu einer erhöhten 30-Tage-Mortalität führt (13).

Nach aktueller Leitlinie der European Respiratory Society sowie der S2k-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Angiologie erhalten alle Patienten mit Verdacht auf eine Lungenarterienembolie initial eine Einschätzung in „hämodynamisch stabil“ oder „nicht hämodynamisch stabil“ (5-7). Diese entscheidet maßgeblich über das weitere Procedere. Der Verdacht auf eine Lungenarterienembolie ergibt sich aus Anamnese und klinischer Untersuchung (5-7, 14, 17, 30). Ergänzend zur Symptomatik ist die Kenntnis über prädisponierende Faktoren einer Beinvenenthrombose hilfreich, um die klinische Wahrscheinlichkeit einer LAE abzuschätzen (7, 17).

Beim hämodynamisch instabilen Patienten (mit persistierender Hypotonie oder Schock) sollte initial eine transthorakale Echokardiografie durchgeführt werden, um einerseits Differentialdiagnosen wie den Perikarderguss oder Herzklappenfehler als Ursache für die hämodynamische Instabilität auszuschließen und andererseits eine potenzielle Rechtsherzbelastung oder Rechtsherzinsuffizienz zu diagnostizieren. Ist diese gegeben, kann bereits vor einer weiteren Diagnostik eine sofortige Reperfusionstherapie / Rescuelyse (siehe unten) gerechtfertigt sein. In diesem Falle wird die Rechtsherzbelastung als Ursache der klinischen Instabilität gesehen. Sofern keine Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz vorliegen, kann eine verschlussstarke Lungenarterienembolie als Ursache der klinischen Instabilität ausgeschlossen werden; Differentialdiagnosen sollten nun im Fokus der Diagnostik stehen.

Bei positiven Rechtsherzbelastungszeichen sollte im Anschluss umgehend eine Bildgebung mittels computertomografischer Pulmonalisangiografie (CTPA) erfolgen, um die Diagnose Lungenarterienembolie zu bestätigen oder auszuschließen. Sofern kein CT-Gerät verfügbar ist, kann auch ohne Bestätigung der Diagnose durch CTPA eine Reperfusionstherapie initiiert werden, da besonders Patienten mit Rechtsherzbelastungszeichen von einer schnellen, aggressiven Therapie profitieren (5-7, 14). Der diagnostische Algorithmus bei hämodynamisch instabilen Patienten mit Verdacht auf LAE ist in Abbildung 1 (Seite 14) dargestellt.

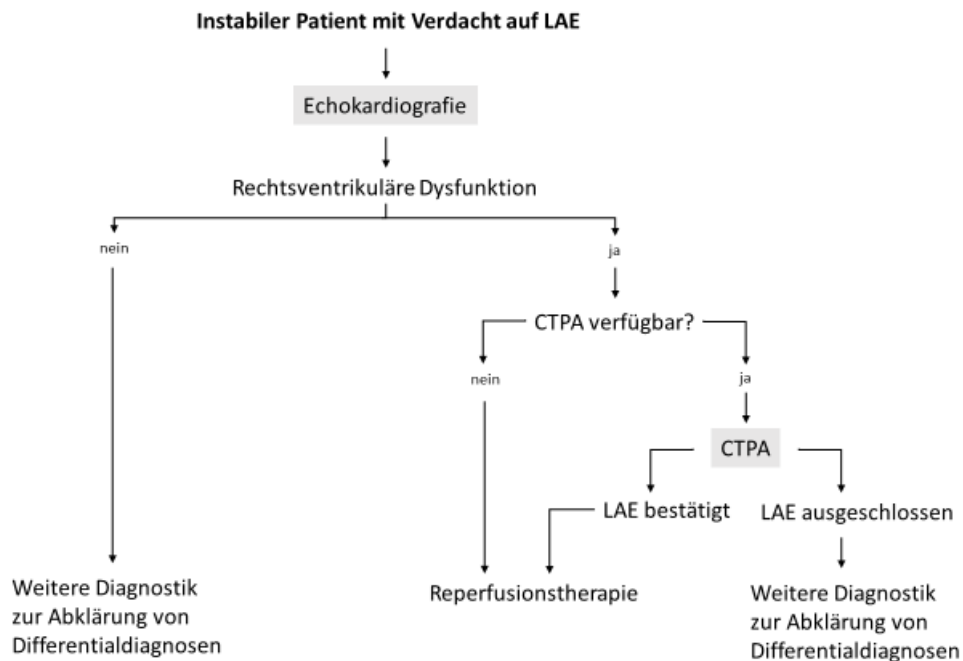


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei hämodynamisch instabilen Patienten mit Verdacht auf LAE. Modifiziert nach Konstantinides et al. 2020 (5)

Beim hämodynamisch stabilen Patienten sehen die Leitlinien einen alternativen diagnostischen Algorithmus vor. So soll besonders Patienten mit niedriger Wahrscheinlichkeit einer LAE eine Überdiagnostik erspart werden, während die Patienten mit vorliegender LAE sicher diagnostiziert werden sollen (5, 6). Erster diagnostischer Schritt ist die Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LAE. Zur Erfassung dieser klinischen Vorhersagewahrscheinlichkeit werden verschiedene, klinisch validierte Scoring-Systeme genutzt (5-7). In Deutschland handelt es sich hierbei häufig um den Wells Score oder den Genfer Score (6, 7). Für beide liegt auch eine jeweils vereinfachte Version vor (5, 6).

Der Wells Score als Punktesystem berücksichtigt klinische Befunde (Tachykardie, Symptomatik), Komorbiditäten (vorangegangene Operationen, Malignome und vorherige Thrombosen/Embolien) und die subjektive Beurteilung des Arztes. Durch die Erfassung wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lungenarterienembolie in geringgradig, mittelgradig und hochgradig eingeschätzt (6, 7). Der Genfer Score als Punktesystem berücksichtigt das Alter der Patienten, klinische Befunde (Herzfrequenz, Symptomatik) und Komorbiditäten (vorangegangene Operationen, Malignome und vorherige Thrombosen/Embolien). Durch die Erfassung wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer

Lungenarterienembolie in geringgradig, mittelgradig und hochgradig eingeschätzt (5, 6). Unabhängig vom genutzten Scoring-System bestätigt sich der Verdacht einer Lungenarterienembolie bei ca. 10% der Patienten mit errechnet geringer Wahrscheinlichkeit, bei ca. 30% mit errechnet mittlerer Wahrscheinlichkeit und bei ca. 65% mit errechnet hoher Wahrscheinlichkeit (5, 6, 31).

Patienten mit einer errechnet hohen Vorhersagewahrscheinlichkeit benötigen eine unmittelbare Bildgebung mittels CTPA (5-7). Patienten mit einer errechnet niedrigen oder intermediären Vorhersagewahrscheinlichkeit erhalten im Anschluss an die Ersteinschätzung eine labormedizinische Testung der D-Dimere. Diese sind ein unspezifischer Marker, da sie lediglich einen erhöhten Umsatz von Fibrin (einem Enzym der Blutgerinnung) darstellen. Ihre diagnostische Bedeutung liegt im starken negativ-prädiktiven Wert: Eine relevante, frische LAE kann bei unauffälligen D-Dimeren weitestgehend ausgeschlossen werden. Sollte die D-Dimer-Testung positiv ausfallen, so benötigen auch diese Patienten eine Bildgebung mittels CTPA (5-7, 17, 21). Sollte lokal eine Bildgebung mittels CTPA nicht verfügbar sein, so können ersatzweise andere bildgebende Verfahren angewendet werden, welche eine geringere Sensitivität aufweisen. Diese sind zum Beispiel Ventilations-Perfusionsszintigrafie der Lungen oder transthorakale Echokardiografie (6, 7). Der diagnostische Algorithmus bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Verdacht auf LAE ist in Abbildung 2 dargestellt.

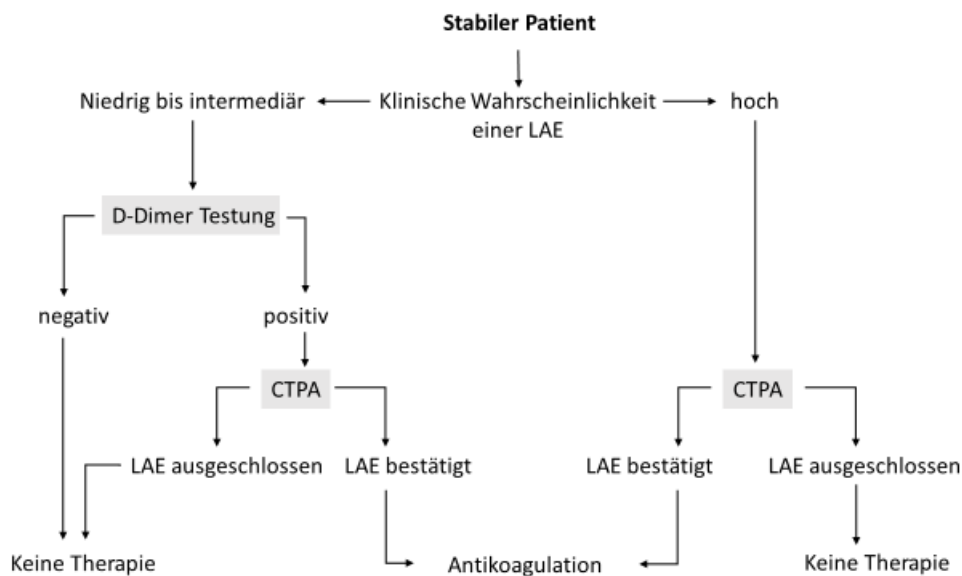


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus beim diagnostisch stabilen Patienten mit Verdacht auf LAE. Modifiziert nach Konstantinides et al. 2020 (5)

Zusätzlich kann bei hämodynamisch stabilen Patienten der Pulmonary Embolism Severity Index als Punktesystem zur Bestimmung der 30-Tages-Letalität der Lungenarterienembolie eingesetzt werden (5, 6). Dieser Score hilft also der prognostischen Beurteilung. Einbezogen in die Bewertung werden demografische Faktoren (Alter und Geschlecht), klinische Befunde (Tachykardie, Tachypnoe, Hypotonie, Sauerstoffsättigung, Orientierung und Körpertemperatur) und Komorbiditäten (Malignome, Herzinsuffizienz und pulmonale Vorerkrankungen). Anschließend erfolgt eine Einteilung in fünf Kategorien (I-V) mit jeweils steigender 30-Tages-Letalität (5, 6). Diese liegt in Kategorie I noch bei 0 - 1,6%, während sie in Kategorie V bereits bei 10,0 - 24,5% liegt (5, 6). Circa ein Drittel der Patienten mit LAE sind in den niedrigen Kategorien I & II anzusiedeln (5, 6). Diese Patienten haben bei adäquater Therapie folglich ein geringes Risiko eines schwerwiegenden Verlaufs (5, 6).

6.2.5 Therapie der Lungenarterienembolie

Bei der Behandlung der akuten LAE handelt es sich um einen risikostratifizierten Therapieansatz (6, 7). Je nach Schweregrad der Erkrankung stehen verschiedene medikamentöse oder interventionelle Ansätze zur Verfügung. Die Therapie ist damit wie der diagnostische Algorithmus abhängig von der hämodynamischen Stabilität des Patienten (5-7). Sie verfolgt hierbei zwei Ziele: Die Senkung der akuten Letalität und die Verhinderung einer erneuten Embolie, da 70% der letalen Lungenembolien in Schüben verlaufen (7).

In der Akutphase beruht die Therapie auf hämodynamischer und respiratorischer Unterstützung. Dies erfolgt durch die inhalative Gabe von Sauerstoff und der Einleitung einer Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin oder Fondaparinux in gewichtsadaptierter Vollwirkdosis. Da sie Morbidität und Mortalität senkt, sollte eine umgehende Antikoagulation bei hoher klinischer Vorhersagewahrscheinlichkeit schon während des diagnostischen Prozesses eingeleitet werden (5-7, 25).

Als weitere Reperfusionenmaßnahmen bei schweren Verläufen bzw. hämodynamischer Instabilität stehen die medikamentöse systemische Fibrinolyse (Thrombolyse) mit rekombinantem Gewebsplasminaktivator, Streptokinase oder Urokinase, die kathetergestützte Thrombektomie und die operative pulmonale Embolektomie zur Verfügung (5-7).

Langfristig sollten alle Patienten mit diagnostizierter LAE eine mindestens dreimonatige orale Antikoagulation einnehmen, um das Rezidivrisiko einer Venenthrombose und einer Lungenarterienembolie zu senken (5-7, 25).

6.3 CT-Angiografie

Die Computertomografie (CT) ist ein Schnittbildverfahren, durch welches sich Strukturen überlagerungsfrei in Schichten abbilden lassen. Diese Bildgebung beruht auf durch den menschlichen Körper tretende Röntgenstrahlung, deren Abschwächung bestimmt wird (32, 33). Kontraste in röntgenologischen Aufnahmen sind auf die unterschiedlich starke Strahlenabsorption der durchstrahlten Materie zurückzuführen (32-34). Durch Kombination einzelner Schichten entsteht so ein Bild, welches eine dreidimensionale Information der untersuchten Körperregion trägt (32, 33).

Seit dem Jahre 1998 steht die computertomografische Pulmonalisangiografie zur Diagnostik der LAE zur Verfügung (18). Aufgrund diverser Vorteile stellt die CTPA heutzutage die Goldstandarduntersuchung zur Bildgebung / Darstellung der LAE dar. Diese liegen in Folgenden: Gute lokale Verfügbarkeit, kurze Dauer der Untersuchung, hohe Sensitivität (~ 83%) und Spezifität (~ 96%) durch Darstellung der Lungenarterien und ggf. vorliegender Füllungsdefekte bis in den subsegmentalen Bereich sowie eine Möglichkeit der Mitbeurteilung der umliegenden Strukturen, um bei Bedarf Differentialdiagnosen auszuschließen (5-7, 17-20, 25, 35). Die Darstellung der nicht-zentralen Lungenarterien ist von besonderer Relevanz, da ein Großteil der LAEs auf der lobären (Ober-, Mittel- und Unterlappenarterien) und segmentalen Ebene (Segmentarterien und ihre Aufzweigungen) lokalisiert ist (27). Sie liegen häufiger in den basalen als in den apikalen Lungenabschnitten (6, 27).

Die CTPA ist ein nicht-invasives diagnostisches Mittel, um die Pulmonalarterien darzustellen. Hierbei werden jodhaltige Kontrastmittel (KM) benötigt. Diese bestehen aus chemischen Verbindungen mit hohen Ordnungszahlen, welche Röntgenstrahlen besonders stark absorbieren (32, 36). Die Jodkonzentration der Kontrastmittel wird in mg / ml angegeben und legt das Ausmaß der Röntgenstrahlabsorption (Dichte) fest (32, 34, 36, 37). Sie ist im Handelsnamen inkludiert (37). Ein Kontrastmittelpräparat mit der Bezeichnung „Präparatname 400“ beispielsweise hat einen Jodgehalt von 400 mg / ml. Aufgrund ihrer guten Wasserlöslichkeit können sie intravasal verabreicht

und zur Darstellung von Gefäßen (Angiografie) genutzt werden (20, 36). Jodhaltige Kontrastmittel sind röntgen-positiv (20, 34, 36). Durch die Verwendung von Kontrastmittel stellen sich kontrastmittelangereicherte Gefäße hell (hoher Dichtewert) dar. Vorliegende Embolien können indirekt als Aussparung visualisiert und somit eine LAE nachgewiesen werden (19-21, 38). Exemplarisch ist die Darstellung einer LAE in CTPA-Untersuchungen in Abbildung 3 dargestellt.

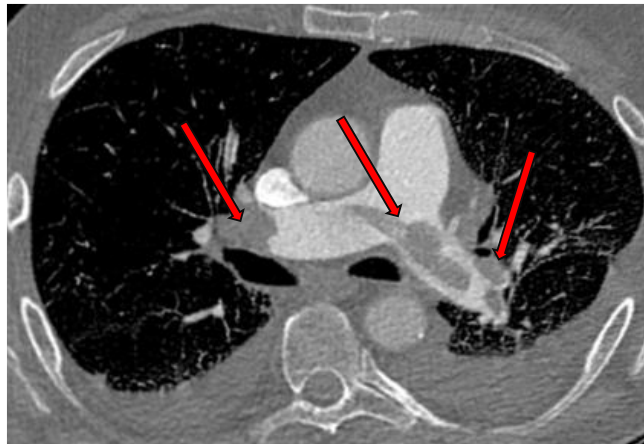


Abbildung 3: Bildbeispiel Lungenarterienembolie (Markiert durch rote Pfeile).

Die diagnostische Stärke der Untersuchung ist von einer starken Kontrastmittelanflutung in den Pulmonalarterien abhängig (19, 35, 36, 38-40), da diese den Dichteunterschied und damit den Kontrast zwischen frei fließendem kontrastiertem Blut und dem im Vergleich dazu hypodensen Embolus verstärkt. Um einen optimalen Zeitpunkt der Bildakquisition, an dem die Kontrastmittelanflutung in den Lungenarterien besonders stark ist, zu erreichen, wird das sogenannte Bolus-Tracking (Bolustriggerung) verwendet (33, 34). Hierfür wird in einem zuvor ausgewählten Blutgefäß (z.B. Truncus pulmonalis) kontinuierlich der Dichtewert mittels einer sogenannten Region of interest (ROI) gemessen (33, 34, 38, 41). Das CT-Gerät initiiert den CT-Scan dann, wenn ein gewünschter voreingestellter Dichtewert erreicht ist (33, 34, 38, 42). Zudem ist es möglich, nach erfolgtem Bolus-Tracking weitere Sekunden zu verzögern (Scan-Delay-Time) und erst dann den CT-Scan zu starten (9, 34, 40, 41). Es wird berichtet, dass circa 3 - 6% aller CTPA-Untersuchungen aufgrund mangelnder Kontrastmittelanflutung nicht-diagnostische Ergebnisse aufweisen bzw. uneindeutige Ergebnisse liefern (5, 42). In der Literatur findet sich derzeit keine Leitlinie betreffend der Mindestanforderung an die Kontrastmittelanflutung einer CTPA-Untersuchung zur Diagnostik einer LAE. Eingeführt von Jones et al. im Jahre 2005 wird jedoch häufig ein Cut-Off-Wert von

250 HU in den Lungenarterien als Grenzwert für eine diagnostisch zufriedenstellende CTPA-Untersuchung zur LAE-Diagnostik benannt (22, 43-45).

6.3.1 Nebenbefunde der LAE-CT-Diagnostik

Ein akutes Cor pulmonale als Folge einer Lungenarterienembolie zeigt sich in den Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (5, 7, 21). Bei einer Dekompensation sieht man eine Vergrößerung des rechten Herzens (20, 21) und einen Rückstrom von Kontrastmittel in die Vena cava inferior, in welche bei Applikation des KMs über das Einstromgebiet der Vena cava superior bei funktionierendem Lungenkreislauf kein Kontrastmittel fließen sollte.

6.3.2 Mögliche Risiken der CT-Angiografie

Angaben zur durchschnittlichen effektiven Strahlendosis finden sich in den aktuellen Guidelines zur Lungenarterienembolie der European Society of Cardiology aus dem Jahre 2019. Demnach beträgt die effektive Strahlendosis 3 - 10 Millisievert (mSv) pro CT-Untersuchung und ist somit bis zu hundertfach höher als bei einer konventionellen Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax, deren effektive Strahlendosis ca. 0,1 mSv beträgt (5, 32). Zusätzlich kann die intravenöse Gabe von Kontrastmittel zu unerwünschten Wirkungen führen, auch wenn dies selten der Fall ist (32, 36, 46). Die derzeit zur CTPA genutzten Kontrastmittel werden über Niere, Darm, Speicheldrüsen und die Leber ausgeschieden (32, 36). Besonders relevant ist hierbei, dass nierengängige Kontrastmittel potentiell tubulotoxisch sind und damit die Nierenfunktion beeinflussen können (32, 36, 46). Die Leitlinie der European Society of Urogenital Radiology zur Nutzung von Kontrastmitteln empfiehlt eine Prüfung der Nierenfunktion vor der Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (46). Deren Nutzung ist bei einigen Patienten (z.B. bei vorliegender Hyperthyreose oder starker Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min)) außer in Notfallsituationen kontraindiziert (5, 7, 32, 46). Nach Möglichkeit sollten bei diesen Risikopersonen alternative Bildgebungsmethoden wie die Magnetresonanztomografie oder die Ventilations- / Perfusionsszintigrafie genutzt werden, um eine LAE zu diagnostizieren bzw. nachzuweisen (5, 7, 20, 46). Auch allergische Reaktionen auf das Kontrastmittel sind möglich (32, 36, 46). Eine Indikation zur Verabreichung von Kontrastmittel muss daher patientenindividuell überprüft werden. Zudem sollte die Kontrastmitteldosis so gering wie möglich gehalten werden (32, 36, 46). Geringgradige Komplikationen treten bei ca. 5% der

CTPA-Untersuchungen auf (5). Eine Anforderung zur CT-Untersuchung ist vom behandelnden Arzt daher mit Bedacht zu stellen, um das Untersuchungsrisiko für den Patienten zu minimieren (32). Wiederholungsuntersuchungen aufgrund mangelnder diagnostischer Aussagekraft eines initialen CT-Scans sollten aufgrund erneut notwendiger intravenöser Kontrastmittelapplikation sowie der doppelten Strahlenexposition vermieden werden. Zusätzlich nimmt eine Verlängerung des diagnostischen Prozesses Zeit in Anspruch, welche die Einleitung einer adäquaten Therapie verzögert.

6.3.3 Probleme bei der LAE-CT-Diagnostik

Verschiedene Faktoren können zu niedriger Bildqualität einer CTPA-Untersuchung beitragen (41, 47, 48). Im Rahmen jeder computertomografischen Untersuchung kann es zum Auftreten von Artefakten kommen, welche die diagnostische Stärke der Bilder senken. Diese lassen sich in drei Kategorien einteilen: Physiologische Artefakte, technische Artefakte und anatomische Artefakte. Sie können also sowohl physikalisch-technisch bedingt sein als auch patientenbasiert (z.B. durch Bewegung / Atmung des Patienten) entstehen (33). In Abbildung 4 ist ein Auftreten von Flussartefakten (physikalisch-technisch bedingter Artefakt) beispielhaft dargestellt.

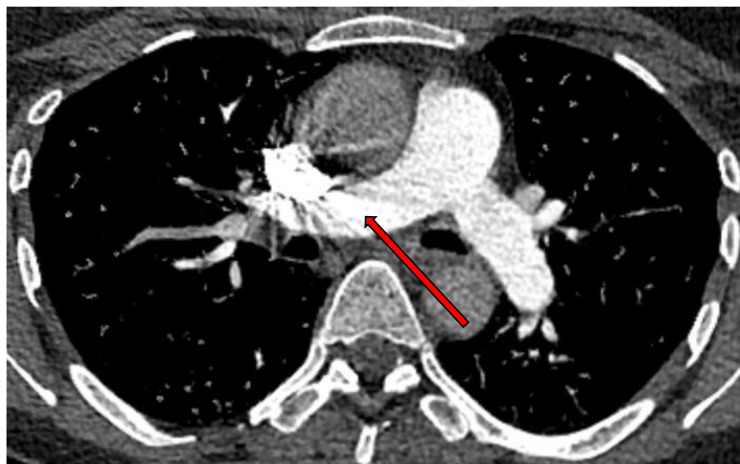


Abbildung 4: Bildbeispiel Flussartefakte
(Markiert durch roten Pfeil)

Durch die zum Zeitpunkt der Bildakquisition noch starke Kontrastmittelanflutung in der VCS führt deren Streustrahlung zu einer Überlagerung der A. pulmonalis dextra. Eine LAE ist in diesem Bereich nicht mehr zweifelsfrei auszuschließen. Auch Bewegungsartefakte durch Atemaktivität des Patienten während des CT-Scans senken die diagnostische Stärke der CTPA-Untersuchung. Diese führen ebenfalls

dazu, dass eine LAE in der artefaktreichen Region nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

6.4 Auftreten von Transient Interruption of Contrast

Erstmals 2004 beschrieben Gosselin et al. und seitdem weitere Autoren, dass bei CTPA-Untersuchungen zur LAE-Diagnostik trotz standardisierter Kontrastmittelgabe und funktionierendem Bolus-Tracking gelegentlich eine schlechte Kontrastmittelanflutung in den Vasa Publica der Lunge zu beobachten ist, während die Gefäße proximal (Aorta ascendens) und distal (Vena cava superior) stärker kontrastiert sind als die Lungenarterien (38-40, 49, 50). Dieses Phänomen nennt sich Transient Interruption of Contrast (TIC). Beispielhaft ist ein vorliegendes TIC-Phänomen in Abbildung 5 dargestellt.

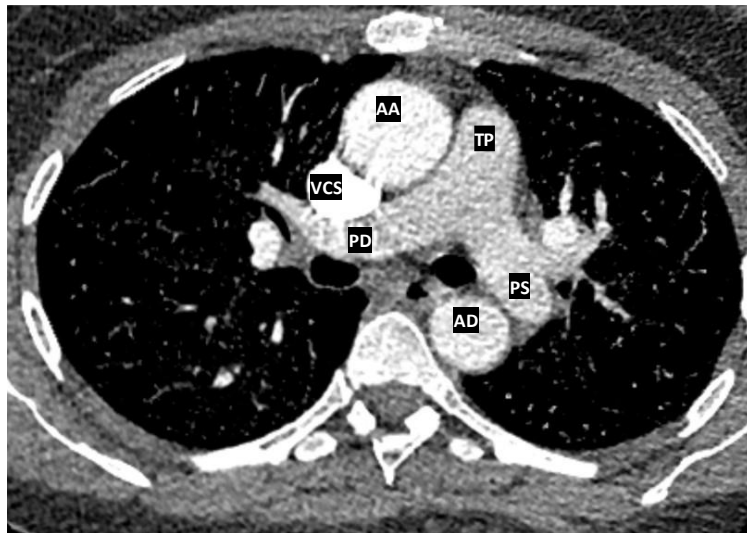


Abbildung 5: Beispiel eines TIC-Phänomens

Um eine optimale Kontrastmittelanflutung bzw. hohe Röntgendichte in den Lungengefäßen während der Bildakquisition zu erreichen, sollte möglichst viel kontrastmittelangereichertes Blut in die Lungenarterien fließen (9, 35). Bei einem venösen Zugang an der oberen Extremität oder am Hals fließt dieses über die Vena cava superior, in welche zusätzlich unkontrastiertes Blut der Gegenseite einströmt, ins rechte Herz und von dort weiter durch die Lunge. Gleichzeitig fließt allerdings auch nicht-kontrastiertes Blut aus der unteren Extremität und den Bauchorganen über die Vena cava inferior in den rechten Vorhof. Die Röntgendichte in den Lungenarterien zum Zeitpunkt des CT-Scans ist direkt abhängig von der im rechten Herzen (35, 44, 51, 52). Die relativen Anteile des Blutzuflusses aus Vena cava superior und Vena cava inferior sind nicht konstant, sondern variieren atemabhängig

(35, 44, 52). Starke Inspiration führt zu einem Herabsinken des Diaphragmas („Zwerchfell“), wodurch der abdominelle Druck auf die Vena cava inferior steigt, was zu einem starken Blutfluss unkontrastierten Blutes aus der VCI zum rechten Herzen führt (9, 52). Gleichzeitig fällt bei starker Inspiration der intrathorakale Druck, woraus ein geringerer Fluss kontrastmittelangereicherten Blutes aus der VCS ins rechte Herz resultiert (9, 52). Es entsteht folglich ein Verdünnungseffekt unkontrastierten Blutes aus der VCI mit dem kontrastmittelangereicherten Blut der VCS. In Abbildung 6 ist schematisch die Kontrastmittelanflutung im Truncus pulmonalis im Verlaufe einer CTPA-Untersuchung inklusive des hier beschriebenen Abfalls der Kontrastmittelanflutung dargestellt.

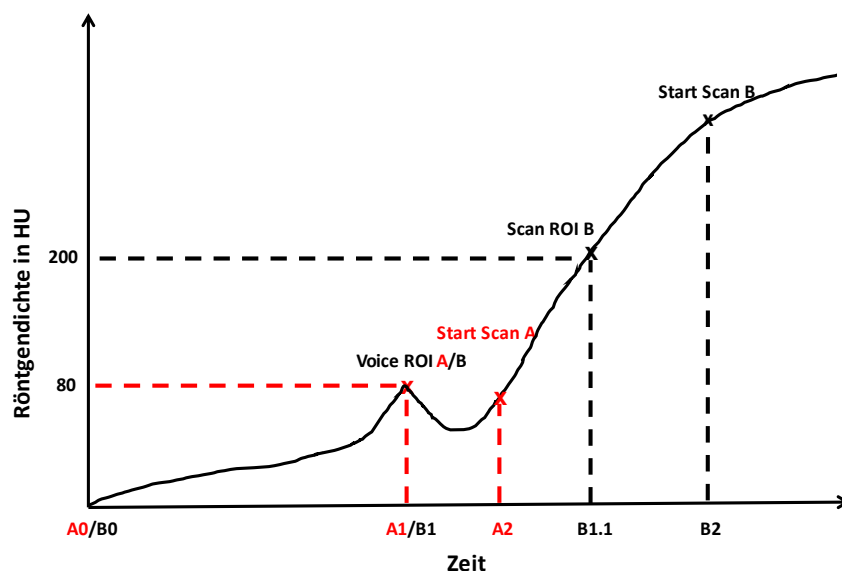


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Kontrastmittelanflutung während der CTPA-Untersuchungen

Wird der Anteil des Blutzustroms aus der Vena cava inferior im rechten Herzen zu groß, entsteht durch Vermischung von kontrastiertem und nicht-kontrastiertem Blut das sogenannte „Transient Interruption of Contrast“ (TIC)-Phänomen (40, 44, 50-52). Es ist charakterisiert durch eine kurzzeitige Unterbrechung der Kontrastmittelsäule. Hierbei strömt überproportional viel unkontrastiertes Blut über die VCI in den rechten Vorhof. Für einen kurzen Moment wird der Anteil des kontrastierten Blutes aus der VCS deutlich geringer, sodass eine deutlich verminderte Gesamtkontrastierung des Blutes entsteht (35, 40, 50-52). Findet die Bildakquisition des CT-Geräts jedoch genau dann statt, wenn sich dieses verdünnte, gering kontrastierte Blut in den Lungenarterien befindet, so erkennt man das TIC-Phänomen: Die Gefäße proximal

(Aorta ascendens) und distal (Vena cava superior) der Lungenarterien sind stärker kontrastiert als die Lungenarterien selbst.

Man geht davon aus, dass dieses Artefakt eine Schlüsselrolle bei schwacher Kontrastmittelanflutung während der Bildakquisition bzw. der Entstehung niedrig-diagnostischer CTPA-Untersuchungen spielt (9, 35, 38, 40, 51-53). Das TIC-Phänomen ist demzufolge druck- und strömungsassoziiert. Es gehört somit zu den physiologisch entstehenden Artefakten (38, 49-52). Die Inzidenz des TIC schwankt in der Literatur zwischen 3 und 37% (38, 40, 49, 50, 53).

6.4.1 Maßnahmen zur Prävention nicht-diagnostischer Bilder

Durch Transient Interruption of Contrast besteht das Risiko, dass eine Embolie aufgrund der geringen KM-Anflutung in den Lungenarterien nicht erkannt (falsch-negatives Ergebnis) oder eine Kontrastmittelaussparung fehlerhaft für einen Embolus gehalten wird (falsch-positives Ergebnis) (9, 38-40, 51). Bei Auftreten von TIC sinkt folglich die diagnostische Aussagekraft (diagnostische Stärke) der Untersuchung. Die Diskussion, wie man TIC verhindern und/oder die Kontrastmittelanflutung in den Lungenarterien zum Zeitpunkt der Bildakquisition verstärken kann, wird kontrovers geführt (9, 35, 38, 40, 41, 52, 54). Hauptaugenmerk bisher durchgeführter Studien lag hierbei auf verschiedenen Atemmanövern, um o.g. Pathomechanismus zu unterbinden (9, 35, 38-41, 54, 55). Sudarski et al. untersuchten ein end-inspiratorisches Atemmanöver bei seichter Einatmung, Gutzeit et al. untersuchten eine Inspiration gegen Widerstand (Müller-Manöver) als Atemkommando, Mortimer et al. untersuchten end-expiratorisches Atemanhalten und Martini et al. ließen die Patienten während der CTPA-Untersuchung frei atmen (9, 35, 38, 40, 55). Zusätzlich untersuchten Kim et al., ob eine Gabe des Kontrastmittels über einen venösen Zugang an der unteren Extremität zu einer stärkeren Kontrastmittelanflutung in den Lungenarterien führt (44). Keiner dieser Ansätze führte zu einer ausreichenden Lösung der Problematik.

6.5 Zielsetzung

Ein auftretendes TIC-Phänomen erschwert eine gute Visualisierung einer Lungenarterienembolie in CTPA-Untersuchungen. Unsere Hypothese lag darin, dass ein Start des CT-Scans innerhalb des Kontrastmittelanflutungsknicks (siehe Abbildung 6, Seite 22) zu einer Entstehung von TIC führt.

Die Dual-ROI Technik aktueller CT-Scanner erlaubt es, zwei ROIs zur getrennten Bolustriggerung zu platzieren und ermöglicht so eine Aufteilung von inspiratorischem Atemkommando und dem Start des CT-Scans.

Unsere Arbeitshypothese formulierten wir wie folgt: „Durch die neue Aufteilung von inspiratorischem Atemkommando und dem Start des CT-Scans wird die Auftrittswahrscheinlichkeit des TIC-Phänomens gesenkt“.

Wir erhofften uns so, den Beginn des CT-Scans patientenindividueller zu gestalten und einen Start nach Überwindung des Kontrastmittelanflutungsknicks zu gewährleisten. Dies sollte die Kontrastmittelanflutung in den Lungenarterien bei gleichzeitig artefaktfreier Darstellung thorakaler Strukturen optimieren.

Primärer Endpunkt dieser Studie lag folglich darin, Unterschiede der Auftrittswahrscheinlichkeit von TIC zwischen neuem und altem Untersuchungsprotokoll festzustellen. Zusätzlich untersuchten wir im Rahmen der Subgruppenanalyse den Einfluss weiterer Faktoren, welche zur Entstehung diagnostisch schwacher Untersuchungsaufnahmen beitrugen.

7 Material & Methoden

7.1 Datenerhebung

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden alle zur LAE-Diagnostik durchgeführten computertomografischen Angiografie-Untersuchungen der Pulmonalgefäße unserer Klinik der Zeiträume 2014, 2015 und 2019 im Rahmen einer retrospektiven, quantitativen Studie analysiert. Alle ausgewerteten Patienten erhielten ihre CT-Untersuchungen in der radiologischen Abteilung des Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin. Die Indikationen zur CTPA wurden aufgrund von Anamnese und klinischer Präsentation der Patienten gestellt.

Die Studie fand im Einklang mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes statt. Diese retrospektive Studie wurde von der lokalen Ethikkommission bewilligt (EA4/140/17).

Analysiert wurden die im klinikinternen PACS (Picture Archiving and Communication System; Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem) (Merlin Diagnostic Workcenter Version 5.8.1, Phoenix-PACS-GmbH, Freiburg) gespeicherten CTPA-Bildaufnahmen von insgesamt 1421 Patienten. Diese wurden in den Zeiträumen 2014, 2015 (Kohorte A) und 2019 (Kohorte B) aufgenommen.

Patienten der Kohorte A (Zeiträume 2014 und 2015) erhielten ihre CTPA-Untersuchungen des Thorax in folgendem 80-Detektor-Spiral-CT: Toshiba Aquilion Prime (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Präfektur Tochigi, Japan). Patienten der Kohorte B (Zeitraum 2019) erhielten ihre CTPA-Untersuchungen des Thorax in folgendem 80-Detektor-Spiral-CT: Canon Aquilion Prime (Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Präfektur Tochigi, Japan). Detaillierte Scan-Parameter sind in Tabelle 1 (Seite 26) abgebildet. Der genutzte SD-Wert (Rauschwert) lag bei Untersuchungen der Kohorte A bei 12,5 und in Kohorte B bei 11,0. Der Röhrenstrom wurde in Abhängigkeit vom festgelegten SD-Wert aktiv vom Gerät moduliert. Die Scan-Parameter wurden innerhalb des jeweiligen Protokolls nicht verändert. Alle Untersuchungen wurden auf dem Rücken liegend durchgeführt. Die Bildberechnung fand nach abgeschlossenem Scan mit iterativer Rekonstruktion statt.

Tabelle 1: Scanprotokolle

	Kohorte A	Kohorte B
Scanner	80-Detektor-Spiral CT	80-Detektor-Spiral-CT
Hersteller	Toshiba Medical Systems	Canon Medical Systems
Gerätebezeichnung	Aquilion Prime	Aquilion Prime
Röhrenspannung	100 kVp	100 kVp
Röhrenstrom	80-600 mA	80-600 mA
Rauschwert	12,5	11,0
Kollimation	80x0,5 mm	80x0,5 mm
Pitchfaktor	1,388	1,388
Rotationszeit	0,5 s	0,5 s

Vor jeder Untersuchung wies der diensthabende medizinisch-technische Assistent (MTA) die Patienten auf das erforderliche Atemmanöver hin. Vor der Ansage des Atemmanövers sollten die Patienten normal atmen. In beiden Untersuchungsprotokollen lautete das Atemkommando wie folgt: „Bitte einatmen und die Luft anhalten“. Dieses konnte in verschiedenen Sprachen angesagt werden, um ein sprachliches Verständnis des Atemmanövers zu gewährleisten.

In Abbildung 6 (Seite 22) ist schematisch der Untersuchungsablauf in den Kohorten A und B aufgezeigt.

Bei Patienten der Kohorte A wurde im Rahmen eines Prescans zur Boluserfassung eine einzelne manuelle Region of Interest („Voice ROI“) (Single ROI-Prinzip) im Truncus pulmonalis platziert. Zum Zeitpunkt A0 bekamen die Patienten einen gewichtsadaptierten Kontrastmittelbolus Imeron 400® (Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz) mit 40 g Jod pro 100ml (Wirkstoff: Iomeprol) oder alternativ Ultravist 370® (Bayer Vital GmbH, Leverkusen) (n = 35) mit 37 g Jod pro 100 ml (Wirkstoff: Iopromid) gefolgt von einem 40 ml NaCl-0,9%-Bolus. Beides erfolgte automatisch durch ein Injektionsgerät mit einer Flussgeschwindigkeit von 4 ml/s über einen cubitalen Zugang am Arm oder seltener über einen zentralen Venenkatheter (ZVK). Das Gerät begann nun zum Zeitpunkt A0 seine Boluserfassung bis zum Zeitpunkt A1, zu welchem der Schwellenwert 80 Hounsfield Einheiten (HU) der Scan ROI erreicht wurde. Zu diesem Zeitpunkt A1 bekamen die Patienten nun automatisiert vom CT-Gerät das Atemkommando „Bitte einatmen und die Luft anhalten“. Nun verzögerte das CT-Gerät feste sechs Sekunden (Scan-Delay-Time) und begann zum Zeitpunkt A2 den Scan des Patienten.

Bei Patienten der Kohorte B wurde im Rahmen eines Prescans zur Boluserfassung zwei manuelle ROIs („Voice ROI“ und „Scan ROI“) (Dual ROI-Prinzip) exakt übereinander im Truncus pulmonalis gesetzt. Zum Zeitpunkt B0 bekamen die Patienten einen gewichtsadaptierten Kontrastmittelbolus Xenetix 350® (Guerbet GmbH, Sulzbach/Taunus) mit 35 g Jod pro 100 ml (Wirkstoff: Iobitridol) oder alternativ Imeron 400® (n = 20) gefolgt von einem 40 ml NaCl-0,9%-Bolus. Beides erfolgte automatisch durch ein Injektionsgerät mit einer Flussgeschwindigkeit von 4 ml/s über einen cubitalen Zugang am Arm oder seltener über einen ZVK. Das CT-Gerät begann nun zum Zeitpunkt B0 seine Boluserfassung. Diese erfolgte bis zum Zeitpunkt B1, zu welchem der Schwellenwert 80 HU der Voice ROI erreicht wurde. Zu diesem Zeitpunkt B1 bekamen die Patienten nun automatisiert vom CT-Gerät das Atemkommando „Bitte einatmen und die Luft anhalten“. Zeitgleich begann das CT-Gerät die Dichtewerte in der Scan-ROI kontinuierlich zu messen. Sobald der Schwellenwert von 200 HU erreicht wurde (Zeitpunkt B1.1), verzögerte das CT-Gerät weitere feste sechs Sekunden (Scan-Delay-Time) und begann zum Zeitpunkt B2 den Scan des Patienten.

Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass in beiden Untersuchungsprotokollen die Patienten gescannt wurden, während sie nach Inspiration den Atem anhielten (End-inspiratorische Apnoephase). Lediglich der Zeitpunkt der Bildakquisition wurde zwischen den beiden Protokollen verschoben. Durch die Einführung der zweiten ROI unter Nutzung der Dual-ROI-Technologie im neuen Untersuchungsprotokoll ist dieser patientenindividueller gestaltet.

7.1.1 Ausschlusskriterien

Folgende Patienten wurden von der Datenerhebung ausgeschlossen:

1. Patienten, die eine Kombinationsuntersuchung, welche lediglich differentialdiagnostisch eine Frage nach LAE beinhaltete, erhielten, da hier nicht die standardmäßigen oben genannten Untersuchungsprotokolle zur Anwendung kamen.
2. Patienten, bei denen eine technisch bedingt fehlerhafte Bolustriggerung im radiologischen Protokoll vermerkt worden ist.
3. Patienten, bei denen die Untersuchung vor Abschluss des CT-Scans abgebrochen werden musste.

4. Patienten mit speziellen anatomischen Anomalien wie etwa einer obliterierten Vena cava superior oder einer Thrombose der Vena cava superior.
5. Patienten, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben.

Unten genannte Patienten waren zwar Teil der Datenerhebung, wurden aber von der folgenden statistischen Analyse ausgeschlossen:

1. Patienten, welche das Kontrastmittel über einen inguinalen Zugang oder einen Zugang an der unteren Extremität erhielten, wodurch das KM nicht über die Vena cava superior zum Herzen floss.
2. Patienten, welche zum Zeitpunkt der CTPA-Untersuchung intubiert oder tracheostomiert waren.
3. Patienten, bei welchen es während der Untersuchung zu einem Kontrastmittel-Paravasat kam.

7.2 Auswertungsprotokoll

Die im PACS der Klinik abgelegten Bilder wurden im Zeitraum Oktober 2019 bis November 2020 an einer radiologischen PACS-Workstation beurteilt:

Alle Messungen der quantitativen Parameter wurden in axialer Schichtung durchgeführt, während zur Beurteilung der unten genannten subjektiven, qualitativen Parameter sowohl die Transversal- als auch die Frontalebene betrachtet wurden.

Zwecks Evaluierung und Vergleichbarkeit der CT-Untersuchungen wurde ein standardisierter Auswertungsbogen im Programm IBM SPSS Statistics for Windows Version 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY) erstellt, in welchem alle unten genannten Kenngrößen mit ihren jeweiligen Ausprägungen eingetragen wurden.

Das Studiendesign wurde bei der Planung dieser Studie mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie abgesprochen.

7.2.1 Quantitative Auswertung

Zur Bestimmung der Dichtewerte der thorakalen Blutgefäße (Truncus pulmonalis, Aa. Pulmonales, Aa. Segmentales, Aorta ascendens, Aorta descendens, Vena cava superior) wurden in den jeweiligen Gefäßen manuelle ROIs jeweils einheitlichen Durchmessers in den iterativ rekonstruierten CT-Bildern platziert. Die Größen der

ROIs wurden exakt so gewählt, dass sie unter Beachtung einer ausreichenden Mindestgröße ausschließlich im Gefäßlumen lagen. Bei der manuellen Platzierung der ROIs wurde zusätzlich darauf geachtet, dass diese nicht auf Lokalisationen mit Artefakten oder thromboembolischem Material gesetzt wurden. Aus den gesetzten ROIs konnten nun Mittelwert und Standardabweichung der Röntgendichte im Truncus pulmonalis (Mean TP), in der A. pulmonalis dextra (Mean PD), in der A. pulmonalis sinistra (Mean PS) und in den peripheren Lungenarterien (Mean PP) in Hounsfield-Einheiten (HU) abgelesen und in den standardisierten Auswertungsbogen übertragen werden. In Abbildung 7 ist exemplarisch eine Messung der mittleren Röntgendichte sowie deren Standardabweichung mittels einer im Truncus pulmonalis platzierten ROI dargestellt. Zusätzlich sind in dieser Abbildung die anatomischen Verhältnisse in einer diagnostisch relevanten axialen CTPA Schichtaufnahme dargestellt (AA, AD, VCS, TP, PD, PS).

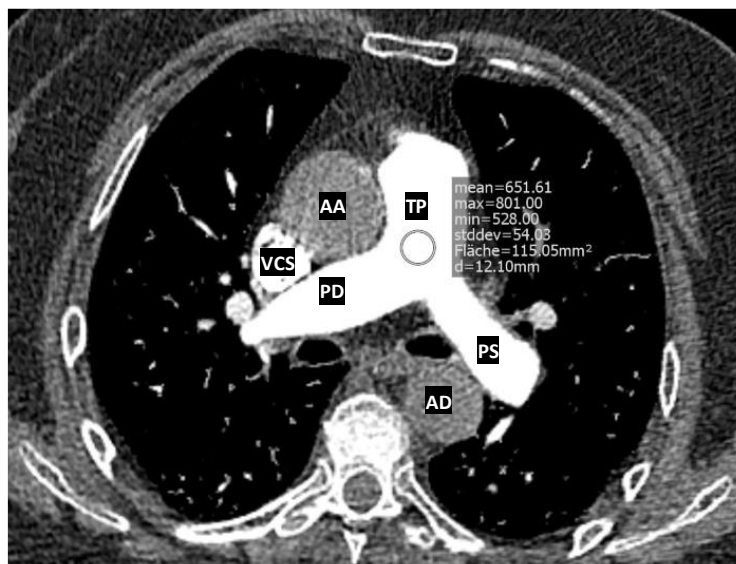


Abbildung 7: Anatomische Verhältnisse & Messung der Röntgendichte mittels ROI

Um die Kontrastmittelanflutung in den großen, zentralen Lungenarterien zu quantifizieren, platzierten wir eine ROI der Größe 100 - 125 mm² im Truncus pulmonalis. In Aorta ascendens und Aorta descendens wurde jeweils auf Höhe des Truncus pulmonalis ebenfalls eine 100 - 125 mm² große ROI platziert. In der Vena cava superior platzierten wir auf Höhe des Truncus pulmonalis eine 75 - 100 mm² große ROI. In Arteria pulmonalis dextra und Arteria pulmonalis sinistra wurde jeweils eine 75 - 100 mm² große ROI platziert. Zur Bestimmung der Kontrastmittelanflutung in den kleinen, peripheren Lungenarterien (PP) platzierten wir in einer der

zahlreichen basalen Segmentarterien eine 10 - 15 mm² große ROI. Zumeist handelte es sich hierbei um die Segmentarterien der Lungensegmente 8, 9 oder 10.

Die Röntgendichte ist ein Maß für die Stärke der Kontrastmittelanflutung zum Zeitpunkt der Bildakquisition. Ihre Einheit sind die Hounsfield-Einheiten (HU). Die Standardabweichung wurde zur Bestimmung der Messungenauigkeit innerhalb der ROI stellvertretend für alle Röntgendichtemessungen lediglich für den Truncus pulmonalis übernommen.

Die potenzielle Sichtbarkeit eines axillären Kontrastmitteleinflusses wurde mittels 4-Punkt-Skala mit folgenden Ausprägungen aufgezeichnet: 0 = „Nein“, 1 = „Ja, rechts“, 2 = „Ja, links“. Sofern die Patienten das Kontrastmittel über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) in der Vena jugularis interna oder der Vena subclavia verabreicht bekamen, war eine Aussage zur axillären Kontrastmittelanflutung anatomisch nicht möglich, da das Kontrastmittel die Axilla auf dem Weg zum Herzen nicht passierte. In solch einem Fall konnte der Auswerter diesen Parameter mit 3 = „nicht feststellbar“ ranken.

Zur Beurteilung der Strahlendosis im Rahmen der durchgeführten CTPA wurden dem abgelegten Anschlussbild der Untersuchung folgende Kenngrößen entnommen:

1. Dosislängenprodukt (DLP) in Milli-Gray*Zentimeter (mGy*cm).
2. Computed Tomography Dose Index (CTDI) in Milli-Gray (mGy).

Zusätzlich analysierten wir das Vorliegen folgender Differential- oder Nebendiagnosen im Untersuchungsbild: Vorliegen einer Pneumonie, Vorliegen eines Lungenemphysems, Vorliegen eines Pneumothorax, Vorliegen einer Lungenarterienembolie, Zeichen einer Rechtsherzbelastung.

Das Vorliegen eines Lungentumors konnte mit den Ausprägungen 0 = „Nein“, 1 = „Ja“ oder 2 = „Rundherd unklarer Dignität“, sofern anhand der radiologischen Bilder keine eindeutige Aussage über die Dignität des Rundherds getroffen werden konnte, bewertet werden.

Sofern vorhanden, wurden zudem die Rettungsstellenscheine der Patienten analysiert. Sofern diese maximal 24 Stunden vor der CT-Untersuchung angelegt wurden, wurden aus diesen folgende Patientendaten übernommen:

Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung (SpO₂) in Prozent, Systolischer Blutdruckwert

in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg), Herzfrequenz (Puls) in Schlägen pro Minute (bpm).

Sofern mehrere gemessene Werte vorlagen, wurde jeweils der jüngst vor der CTPA gemessene Wert übernommen. Falls diese Vitalwerte nicht im Rettungsscheinein erfasst worden sind oder dieser älter als 24 Stunden war, wurden die Spalten unausgefüllt belassen.

Zusätzlich vermerkte der Befunder, aufgrund welcher Symptomkonstellation die CTPA angefordert wurde. Dies war entweder im radiologischen Endbefund oder im Rettungsscheinein der Patienten vermerkt. Betrachtet wurden die Hauptindikationen Dyspnoe (belastungsabhängig oder belastungsunabhängig), positiver D-Dimer-Test und Hämoptysen. Sofern vermerkt, wurde die vorliegende Indikation mit 1 = „Ja“ in den Auswertungsbogen übernommen; falls nicht vorliegend mit 0 = „Nein“.

Darüber hinaus konnte dem PACS entnommen werden, ob die Patienten vor der computertomografischen Untersuchung eine konventionell radiologische Aufnahme des Thorax bekamen. Sofern dies maximal 24 Stunden vor der CTPA-Untersuchung erfolgte, wurde dies mit 1 = „Ja“ in den Auswertungsbogen übernommen; falls nicht vorliegend mit 0 = „Nein“.

Ebenfalls wurden Datum der Untersuchung, Uhrzeit der Untersuchung, Geburtsdatum und Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung in den Auswertungsbogen übernommen. Für Patienten der Kohorte B konnte retrospektiv zusätzlich das Gewicht erfasst werden. Für Patienten der Kohorte A war dieses leider nicht im radiologischen Bericht dokumentiert worden und konnte dementsprechend retrospektiv nicht mehr ermittelt werden.

7.2.2 Qualitative Auswertung

Für die Beurteilungen der Parameter „Artefakte durch Fremdmaterialien oder Flussartefakte“, „Apikale Kontrastierung“ und „Basale Kontrastierung“ wurde auf der radiologischen Workstation einheitlich das Fenster mit folgenden Steuergrößen genutzt: Window = 650, Center = 150. Zur Einschätzung des Veratmungsgrades wurde ein Weichteilfenster mit folgenden Steuergrößen genutzt: Window = 1300, Center = -500.

Der Grad der Veratmung des Bildes durch den Patienten wurde mittels 4-Punkt-Skala beurteilt. Folgende Ausprägungen konnten angenommen werden: 0 = „Bild wegen Veratmung nicht verwertbar“, 1 = „Starke Veratmung mit diagnostischer Einschränkung“, 2 = „Leichte Veratmung ohne diagnostische Einschränkung“, 3 = „Keine Veratmung“. In Abbildung 8 finden sich Bildbeispiele für o.g. Ausprägungen.

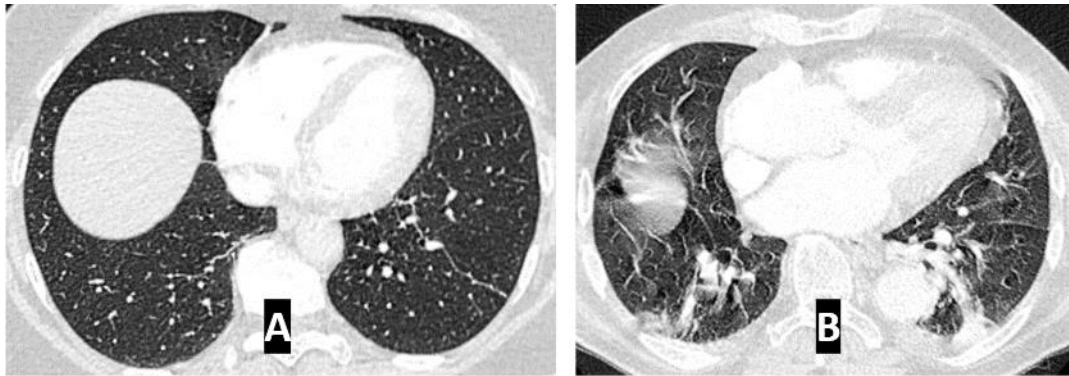


Abbildung 8: Beispielbilder für nicht vorliegende Veratmung [A] und starke Veratmung [B]

Artefakte, welche durch Fremdmaterialien oder falsche Kontrastmittelanflutung (Flussartefakte) entstanden, wurden ebenfalls mittels einer 4-Punkt-Skala beurteilt: 0 = „Bild aufgrund von Artefakten nicht verwertbar“, 1 = „Starke Artefakte mit diagnostischer Einschränkung“, 2 = „Leichte Artefakte ohne diagnostische Einschränkung“, 3 = „Keine Artefakte“.

Die Kontrastierung der apikalen Lungenarterien wurde mittels einer 4-Punkt-Skala beurteilt. Hierfür wurden diese auf Höhe des Arcus aortae betrachtet. Die Skala wies folgende Ausprägungen auf: 0 = „Nicht verwertbar“, 1 = „Ausreichend“, 2 = „Gut“, 3 = „Optimal“.

Die Kontrastierung der basal liegenden Lungenarterien wurde mittels einer 4-Punkt-Skala mit folgenden Ausprägungen beurteilt: 0 = „Nicht verwertbar“, 1 = „Ausreichend“, 2 = „Gut“, 3 = „Optimal“.

Nach Erfassung all dieser oben genannten subjektiven (Grad der Veratmung, Artefakte, apikale Kontrastierung und basale Kontrastierung) und objektiven (Werte der Röntgendichte in den Blutgefäßen) Parameter, konnte der Auswerter nun seinen Grad der Bildkonfidenz mit dem CT-Bild (Overall-Score) auf einer 4-Punkt-Skala benennen: 0 = „Bild nicht verwertbar“, 1 = „Ausreichend“, 2 = „Gut“, 3 = „Optimal“. Eine Bildkonfidenz ≥ 1 kann als „diagnostisch verwertbar“ betrachtet werden. Der

Overall-Score ist also das subjektive Maß der diagnostischen Bildstärke. Im Anschluss wurde diese Einteilung dichotomisiert, wobei die Gruppen folgendermaßen zusammengefasst wurden: „Niedrigerer Overall-Score / Niedrige diagnostische Bildstärke“ aus den Gruppen „Ausreichend“ und „Bild nicht verwertbar“ sowie „Hoher Overall-Score / Hohe diagnostische Bildstärke“ aus den Gruppen „Gut“ und „Optimal“.

7.2.3 Zweitbefundung

Um eine Interrater-Variabilität der subjektiven Bildparameter erheben zu können, erstellte der Befundende nach abgeschlossener Datenerhebung seinerseits eine Liste von zufällig ausgesuchten 100 Patienten bestehend aus beiden Kohorten in folgender Aufteilung: 50 Patienten aus Kohorte A und 50 Patienten aus der Kohorte B. Diese Liste erhielt eine radiologische Fachärztin mit zwölfjähriger Berufserfahrung. Sie wertete folgende vorgegebene Parameter aus: Grad der Veratmung, Artefakte durch Fremdmaterial oder falsche Kontrastmittelanflutung (Flussartefakte), Kontrastierung apikal, Kontrastierung basal, Overall-Score und axilläre Kontrastmittelanflutung. Die Skalierung blieb für alle untersuchten Parameter der Zweitbefundung identisch zur Erstbefundung.

Zur Errechnung der Interrater-Reliabilität wurden für die ordinal skalierten Parameter (Grad der Veratmung, Artefakte, Kontrastierung apikal, Kontrastierung basal und Overall-Score) der Kendall'sche Rangkorrelationskoeffizient (Kendall'sches Tau) (τ) sowie der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient (r) bestimmt. Zur Interpretation wurden die Richtlinien von Cohen von 1988 genutzt (56). Für den nominal skalierten Parameter „Axilläre Kontrastmittelanflutung“ wurde neben dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten der Kappa-Koeffizient nach Cohen (κ) berechnet; zur Bestimmung des Grads der Übereinstimmung wurde die Systematisierung nach Landis und Koch von 1977 genutzt (57).

7.3 Bestimmung des aortopulmonalen Quotienten

Der aortopulmonale Quotient (APQ) wurde berechnet. Er errechnet sich aus der Division der Röntgendichte der Aorta ascendens durch die Röntgendichte im Truncus pulmonalis. Die Formel seiner Errechnung sieht demgemäß folgendermaßen aus:

$$APQ = \frac{\text{Röntgendichte der Aorta ascendens}}{\text{Röntgendichte Truncus pulmonalis}}$$

Ein $APQ \leq 1,00$ bedeutet, dass der Truncus pulmonalis stärker kontrastiert ist als die Aorta ascendens. Dies sollte bei einem funktionierenden CTPA-Untersuchungsprotokoll mit optimalem Zeitpunkt der Bildakquisition der Fall sein. Umgekehrt bedeutet ein $APQ > 1,00$, dass die Aorta stärker kontrastiert ist als der Truncus pulmonalis, was auf eine Unterbrechung der KM-Anreicherung in den Lungenarterien hinweist. Entweder ist der KM-Bolus wegen zu später Bildakquisition verpasst oder durch ein auftretendes TIC-Phänomen unterbrochen. In beiden Fällen ist die Sichtbarmachung einer Lungenarterienembolie erschwert.

7.4 Bestimmung residualen zentralvenösen Kontrastmittels

Ein noch vorliegender Kontrastmitteleinstrom durch die Vena cava superior lag definitionsgemäß dann vor, wenn die Röntgendichte in der VCS die des Truncus pulmonalis um mindestens 50 HU überstieg.

7.5 Definition eines vorliegenden TIC-Phänomens

TIC lag in unserer Studie definitionsgemäß dann vor, wenn folgende zwei Kriterien gleichzeitig erfüllt wurden:

- 1) Der aortopulmonale Quotient liegt über 1.
- 2) In der Vena cava superior ist zum Zeitpunkt des Scans noch Kontrastmitteleinstrom nachweisbar.

Unterschiedliche Einflussfaktoren auf das TIC-Phänomen wurden in einer multivariaten Analyse untersucht.

Prinzipiell waren mittels Betrachtung von aortopulmonalem Quotienten und residualem Kontrastmittel in der VCS drei potenzielle Zeitpunkte der Bildakquisition bestimmbar. Diese sind exemplarisch in Abbildung 9 (Seite 35) dargestellt:

- 1) $APQ \leq 1$: Optimaler Zeitpunkt der Bildakquisition. Die Lungenarterien sind stärker kontrastiert als die Aorta.
- 2) $APQ > 1$ ohne sichtbares residuales Kontrastmittel in der VCS: Zu später Zeitpunkt der Bildakquisition. Das Kontrastmittel hat die Lungenarterien bereits passiert.
- 3) $APQ > 1$ mit sichtbarem residualem Kontrastmittel in der VCS: Vorliegen des TIC-Phänomens.



Abbildung 9: Bildbeispiele für optimalen Bildakquisitionszeitpunkt [A], zu spätem Bildakquisitionszeitpunkt [B] und TIC-Phänomen [C]

7.6 Statistische Analyse

Alle erfassten Daten wurden vor der Sichtung durch die Statistikerin anonymisiert. Zur statistischen Datenanalyse wurde das Programm SPSS, Version 25 (IBM Corporation, Armonk, NY) genutzt. Tabellen wurden im Programm Microsoft Excel Version 2104 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) erstellt. Bei den numerischen Variablen wurde stets auf die erste Nachkommastelle gerundet. Metrische Variablen werden in folgendem Format angegeben: Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) (Median: . 95% Konfidenzintervall (KI₉₅)). Häufigkeiten wurden als Anzahl und als relative Häufigkeit in Prozent beschrieben.

Für Gruppenvergleiche wurden je nach Eigenschaften der Variablen der Chi-Quadrat-Test, der Linear-by-Linear-Test, der Kruskal-Wallis-Test sowie der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für Gruppenvergleiche metrischer Variablen kam der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Für Gruppenvergleiche quantitativer Variablen zwischen mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Beim Vorliegen statistischer Signifikanz dessen wurden paarweise Mann-Whitney-U-Tests als Post-hoc-Tests durchgeführt. Für Korrelationen wurde aufgrund nicht hinreichend symmetrischer Verteilung der Spearman´sche Rangkorrelationskoeffizient genutzt. Der Spearman´sche Rangkorrelationskoeffizient wurde zusammen mit seinem Signifikanzniveau angegeben. Zur Interpretation wurden die Richtlinien von Cohen von 1988 verwendet: $r \geq 0,5$ = „Starke Korrelation“, $0,5 > r \geq 0,3$ = „Moderate Korrelation“, $0,3 > r \geq 0,1$ = „Schwache Korrelation“ (56). Wir definierten statistische Signifikanz ab einem Signifikanzwert von $p \leq 0,05$. Aufgrund des retrospektiven, explorativen Charakters dieser Studie wurde keine Bonferroni-Korrektur der Signifikanzwerte angewendet. Den p-Wert gaben wir folgendermaßen für Kohorte A (p_A), Kohorte B (p_B) und kohortenübergreifend (p_{Gesamt}) an.

8 Ergebnisse

8.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 1421 CTPA-Untersuchungen (Kohorte A: 702 Patienten; Kohorte B: 719 Patienten) retrospektiv analysiert. Von der folgenden statistischen Auswertung exkludiert wurden 92 intubierte Patienten bzw. Patienten mit Tracheostoma (Kohorte A: 40 Patienten (5,7%); Kohorte B: 52 Patienten (7,2%)), 13 Patienten, bei denen während der Kontrastmittelapplikation ein Paravasat auftrat (Kohorte A: Vier Patienten (0,6%); Kohorte B: Neun Patienten (1,3%)) und sechs Patienten, welche das Kontrastmittel über einen Zugang an der unteren Extremität erhielten (Kohorte A: Zwei Patienten (0,3%); Kohorte B: Vier Patienten (0,6%)).

In der weiteren statistischen Analyse wurden folglich insgesamt 1310 CTPA-Untersuchungen verwendet. Davon erhielten 656 Patienten das ursprüngliche Untersuchungsprotokoll (Kohorte A) und 654 Patienten das neue Untersuchungsprotokoll (Kohorte B).

Die deskriptive Beschreibung von Alter und Geschlecht der Studienpopulation ist in Tabelle 2 abgebildet.

Tabelle 2: Deskriptive Beschreibung der Patienteneigenschaften (Alter und Geschlecht)

	Kohorte A (n = 656)	Kohorte B (n = 654)	p-Wert
Alter in Jahren			0,003
Mittelwert	65,5	67,7	
Standardabweichung	16,2	15,7	
Median	69,0	72,0	
95% Konfidenzintervall	64,3-66,7	66,5-68,9	
Jüngster Patient	19	18	
Ältester Patient	100	99	
Geschlecht			0,377
Weiblich	338 (51,5%)	321 (49,1%)	
Männlich	318 (48,5%)	333 (50,9%)	

Beide Kohorten wiesen jeweils eine ausgeglichene Geschlechterverteilung auf. Von den 656 betrachteten Patienten der Kohorte A waren 51,6% (338 Patienten) weiblich. In Kohorte B waren 321 Patienten (49,1%) weiblich. Der Chi-Quadrat-Test zeigte auf,

dass kein relevanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Kohorten vorlag ($p = 0,377$).

Die Altersverteilung beider Kohorten ist in Abbildung 10 grafisch als Boxplot abgebildet. Das durchschnittliche Alter lag in Kohorte A bei $65,5 \pm 16,2$ Jahren (Median: 69 Jahre. KI_{95} : 64,3-66,7 Jahre). Der älteste Patient war 100 und der jüngste 19 Jahre alt. Frauen waren im Schnitt $66,1 \pm 16,9$ und Männer $64,8 \pm 15,4$ Jahre alt. In Kohorte B lag das durchschnittliche Alter bei $67,7 \pm 15,7$ Jahren (Median: 72 Jahre. KI_{95} = 66,5-68,9 Jahre). Der älteste Patient war 99 und der jüngste Patient 18 Jahre alt. Frauen waren im Schnitt $68,5 \pm 16,6$ Jahre und Männer $67,0 \pm 14,7$ Jahre alt. Patienten der Kohorte A lagen im Medianalter drei Jahre über jenen der Kohorte B ($p = 0,003$). Die Effektstärke dieses statistisch signifikanten Ergebnisses betrug $r_E = 0,08$.

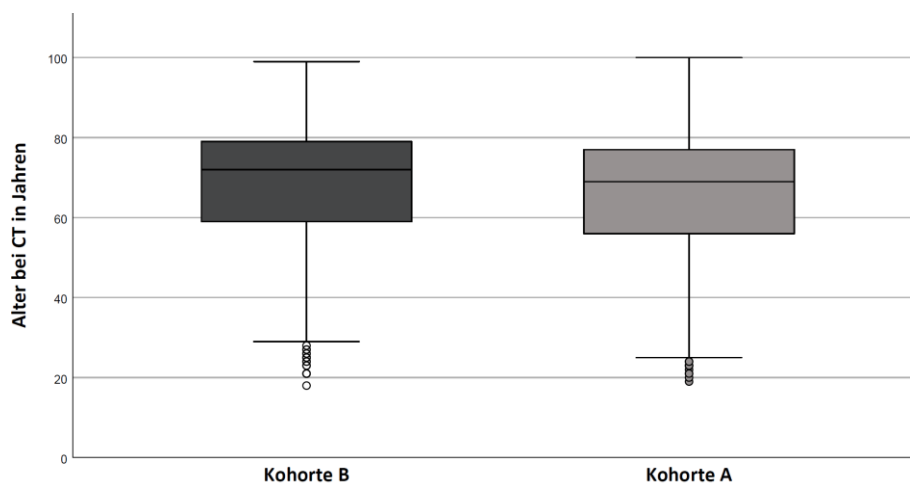


Abbildung 10: Altersverteilung beider Kohorten

Betrachtet man die Einteilung in Altersgruppen in Abbildung 11 (Seite 38), so zeigt sich, dass in beiden Kohorten mehr als 80 % der Patienten über 50 Jahre alt waren. 4,0% (25/656) (Kohorte A) bzw. 3,1% (20/654) (Kohorte B) der Patienten waren jünger als 30 Jahre alt. 14,3% (94/656) (Kohorte A) bzw. 11,6% (76/654) (Kohorte B) der Patienten lagen zwischen 30 und 50 Jahren. Bei ordinaler Einteilung bestand kein signifikanter Altersunterschied zwischen beiden Kohorten ($p = 0,110$).

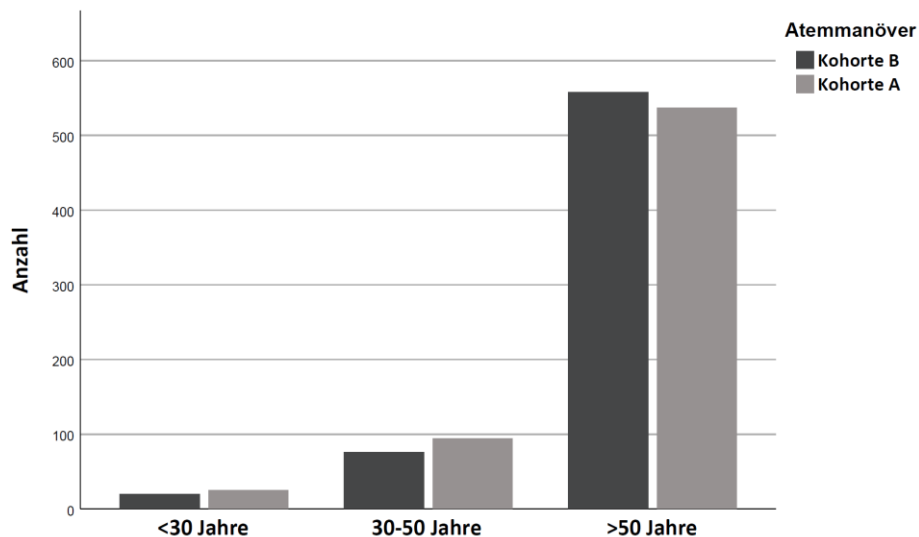


Abbildung 11: Einteilung in Altersgruppen

Für 653 von 654 Patienten der Kohorte B konnte retrospektiv das Gewicht zum Zeitpunkt der CTPA-Untersuchung ermittelt werden. Das durchschnittliche Gewicht lag bei $79,7 \pm 19,0$ kg (Median: 78,0 kg. KI₉₅: 78,3-81,2 kg).

In Tabelle 3 sind die Kontrastmittelmenge in Milliliter sowie die Anzahl der Patienten mit sichtbarem axillärem Kontrastmittel dargestellt. Die Kontrastmittelmenge konnte für 517 Patienten der Kohorte A und 593 Patienten der Kohorte B retrospektiv erfasst werden. Die Kontrastmittelmenge unterschied sich nicht zwischen beiden Kohorten ($p = 0,729$).

Tabelle 3: Kontrastmittelmenge und sichtbares axilläres Kontrastmittel

	Kohorte A	Kohorte B
KM-Menge in ml	n = 517	n = 593
Mittelwert	54,7	55,1
Standardabweichung	11,6	13,3
Median	50,0	50,0
Minimum	40,0	30,0
Maximum	140,0	190,0
Sichtbares axilläres KM	n = 656	n = 654
Ja, links	301 (45,9%)	307 (46,9%)
Ja, rechts	330 (50,3%)	304 (46,5%)
Kein axilläres KM	11 (1,7%)	10 (1,5%)
Nicht beurteilbar	14 (2,1%)	33 (5,0%)

8.2 Aortopulmonaler Quotient

Der durchschnittliche aortopulmonale Quotient lag in Kohorte A bei $0,54 \pm 0,38$ (Median: 0,46. $KI_{95} = 0,51-0,56$). 92,4% (606/656) der Patienten hatten einen aortopulmonalen Quotienten ≤ 1 . Bei diesen Patienten wurde ein optimaler Bildakquisitionszeitpunkt genutzt.

In Kohorte B betrug der durchschnittliche aortopulmonale Quotient $0,56 \pm 0,34$ (Median: 0,49. $KI_{95} = 0,53-0,58$). 90,8% (594/654) der Patienten hatten einen aortopulmonalen Quotienten $\leq 1,00$. Der aortopulmonale Quotient war in Kohorte A signifikant niedriger als in Kohorte B ($p = 0,045$). In Abbildung 12 sind deskriptiv die aortopulmonalen Quotienten beider Kohorten als Boxplot dargestellt.

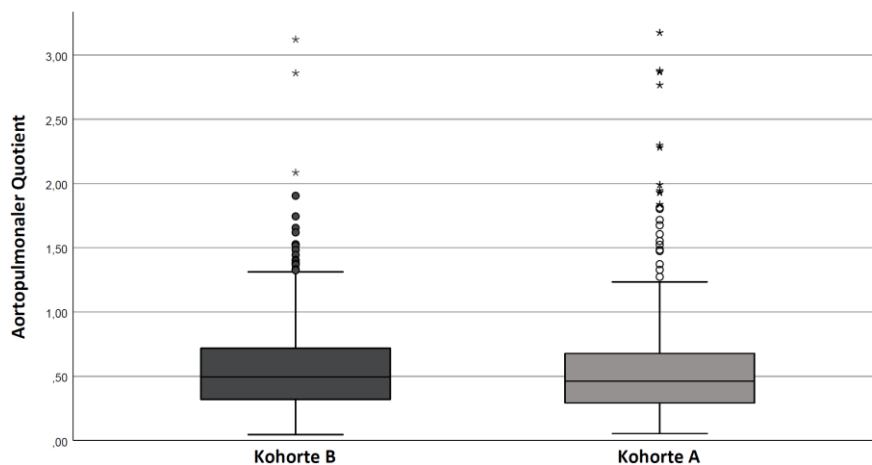


Abbildung 12: Aortopulmonaler Quotient beider Kohorten

60,0% (30/50) der Patienten mit hohem aortopulmonalen Quotienten waren männlich (Kohorte A). In Kohorte B lag der Anteil der Männer bei 56,7% (34/60). Der Einfluss des Geschlechts auf einen APQ > 1 zeigte keine statistische Signifikanz ($p_A = 0,090$; $p_B = 0,350$; $p_{\text{Gesamt}} = 0,063$).

Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelation zwischen Alter und aortopulmonalem Quotienten ergab moderate negative Korrelationen von $-0,306$ ($p_A < 0,001$) (Kohorte A) bzw. $-0,364$ ($p_B < 0,001$) (Kohorte B). In beiden Kohorten sind die Patienten mit einem hohen APQ > 1 signifikant jünger als Patienten mit einem Quotienten $\leq 1,00$ ($p_A = 0,025$ bzw. $p_B < 0,001$). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei $61,4 \pm 15,6$ versus (vs.) $65,8 \pm 16,2$ (Kohorte A) bzw. $56,8 \pm 17,5$ vs. $68,8 \pm 15,1$ Jahren (Kohorte B). Dennoch zeigte

sich in beiden Kohorten, dass auch Patienten hohen Alters (> 80 Jahre) einen aortopulmonalen Quotienten >1 aufweisen können.

8.3 Residuales zentralvenöses Kontrastmittel

Bei 586 Patienten (89,3%) in Kohorte A und 595 Patienten (91,0%) in Kohorte B war ein Kontrastmitteleinstrom in der Vena cava superior nachweisbar. Zwischen den beiden Kohorten lag für diesen Parameter kein signifikanter Unterschied vor ($p = 0,316$).

8.4 Auftreten von TIC

Von den 50 (Kohorte A) bzw. 60 (Kohorte B) Patienten mit einem aortopulmonalen Quotienten > 1 hatten 80,0% bzw. 76,7% einen messbaren Kontrastmitteleinstrom in der Vena cava superior. 40/656 Patienten (6,1%) in Kohorte A und in 46/654 (7,0%) in Kohorte B erfüllten folglich unsere Definition von Transient Interruption of Contrast. Zehn (2,0%) (Kohorte A) bzw. 14 Patienten (2,3%) (Kohorte B) zeigten einen APQ > 1 ohne gleichzeitigen Kontrastmitteleinstrom (siehe Tabelle 4). Bei diesen Patienten war die Scan-Delay-Time zu lang und die Bildakquisition fand zu spät statt; das Kontrastmittel hatte die Lungenarterien bereits passiert. Bildlich sind diese drei Ausprägungen in Abbildung 9 (Seite 35) dargestellt.

Tabelle 4: Anzahl Patienten mit APQ $\leq 1,00$, APQ > 1 und TIC

	Kohorte A (n = 656)	Kohorte B (n = 654)
APQ ≤ 1	606 (92,4%)	594 (90,8%)
APQ > 1	50 (7,6%)	60 (9,2%)
TIC	40 (6,1%)	46 (7,0%)

Für die Auftrittswahrscheinlichkeit von TIC bestand zwischen altem und neuem Untersuchungsprotokoll kein signifikanter Unterschied ($p = 0,494$).

Wie in Abbildung 13 (Seite 41) erkennbar, lag das durchschnittliche Alter der Patienten mit TIC mit $60,3 \pm 15,8$ Jahren (Kohorte A) bzw. $56,9 \pm 17,5$ Jahren (Kohorte B) deutlich unter dem durchschnittlichen Alter der jeweiligen Kohorte. Patienten ohne TIC wiesen ein durchschnittliches Alter von $65,8 \pm 16,1$ Jahren (Kohorte A) und $68,5 \pm 15,2$ Jahren (Kohorte B) auf. Eine statistische Signifikanz weist dieser Altersunterschied in beiden Kohorten auf ($p_A = 0,014$; $p_B < 0,001$; $p_{\text{Gesamt}} < 0,001$).

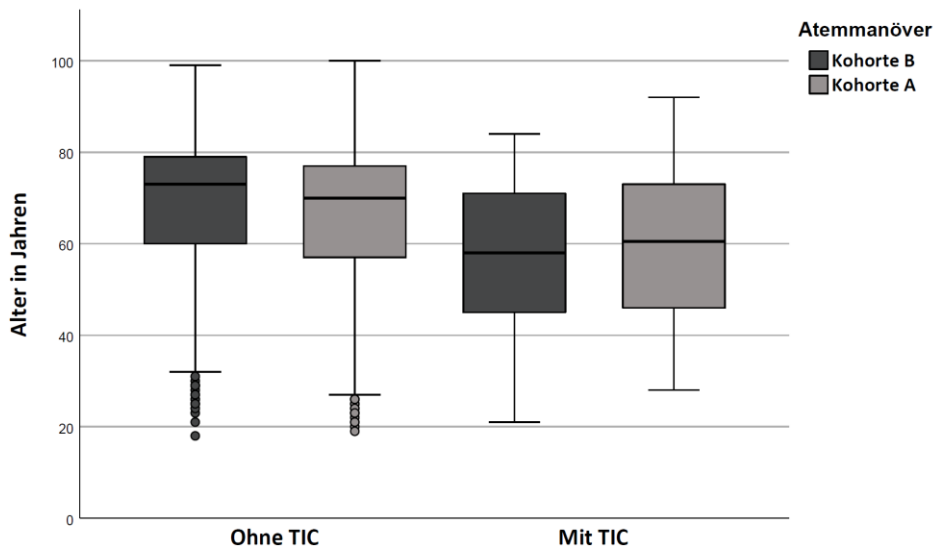


Abbildung 13: TIC und Alter

Die Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Kurve) zwischen Alter und dem Auftreten von TIC beider Kohorten sind in Abbildung 14 abgebildet. Die Fläche unter der Kurve in Kohorte A beträgt 0,616 (KI₉₅ = 0,529-0,703) und die der Kohorte B 0,702 (KI₉₅ = 0,628-0,777). Es ist zu erkennen, dass die Kurve der Kohorte A flacher verläuft als jene der Kohorte B.

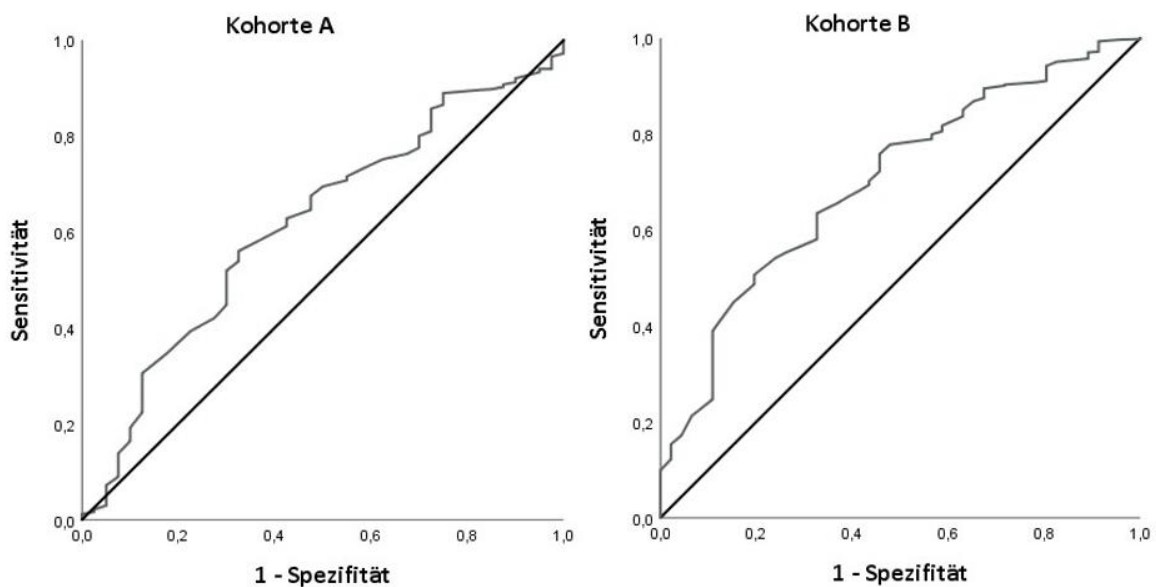


Abbildung 14: ROC-Kurven TIC & Alter

Wie Tabelle 5 (Seite 42) kohortenübergreifend zeigt, lag TIC verhältnismäßig am seltensten innerhalb der Altersgruppe über 50 vor ($p_{\text{Gesamt}} = 0,001$). Während in den

beiden anderen Altersklassen (< 30 Jahre und 30 - 50 Jahre) über 10 % der Patienten TIC aufwiesen, waren es in der ältesten Altersgruppe 5,5%.

Tabelle 5: Auftreten von TIC je Altersgruppe

	Altersgruppe (n = 1310)		
	< 30 Jahre n = 45	30-50 Jahre n = 170	> 50 Jahre n = 1095
TIC	5 (11,1%)	22 (12,9%)	59 (5,4%)
Kein TIC	40 (88,9%)	148 (87,1%)	1036 (94,6%)

Kohortenübergreifend lag bei Patienten mit TIC kein Altersunterschied zwischen Männern und Frauen vor ($p = 0,862$). Wie oben beschrieben, sind Patienten mit TIC in beiden Geschlechtern jünger als jene ohne TIC.

In beiden Kohorten lag der Anteil der Männer an Patienten mit TIC höher (62,5% (25/40 Patienten) (Kohorte A) vs. 63,0% (29/46 Patienten) (Kohorte B)) als der der Frauen. Innerhalb der einzelnen Gruppen bestand hierfür keine statistische Signifikanz ($p_A = 0,067$ und $p_B = 0,088$). Kohortenübergreifend ergab sich eine Signifikanz ($p_{\text{Gesamt}} = 0,012$).

In Kohorte B konnte retrospektiv das Gewicht der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung bestimmt werden. Hier zeigte sich, dass Patienten mit TIC im Durchschnitt ein höheres Gewicht aufwiesen als jene ohne TIC ($p_B = 0,001$). Patienten mit TIC hatten ein mittleres Gewicht von $88,5 \pm 20,2$ kg (Median: 85,0 kg. $KI_{95} = 82,4-94,6$ kg) und Patienten ohne TIC $79,1 \pm 18,8$ kg (Median: 78,0 kg. $KI_{95} = 77,6-80,6$ kg).

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von TIC und der Tageszeit (02-08 Uhr; 08-16 Uhr, 16-22 Uhr, 22-02 Uhr) zeigte sich in keiner der beiden Kohorten ($p_A = 0,149$; $p_B = 0,791$; $p_{\text{Gesamt}} = 0,242$).

8.5 Röntgendichte der betrachteten Gefäße

Die Röntgendichte in der Aorta ascendens lag bei $223,9 \pm 102,5$ HU (Median: 220,6 HU. $KI_{95} = 216,0-231,7$ HU) (Kohorte A) bzw. $188,1 \pm 76,7$ HU (Median: 184,4 HU. $KI_{95} = 182,3-194,0$ HU) (Kohorte B). In der Aorta descendens lag sie bei $174,9 \text{ HU} \pm 100,5$ HU (Median: 155,7 HU. $KI_{95} = 167,2-182,6$ HU) (Kohorte A) und $148,2 \pm 75,3$ HU (Median: 139,8 HU. $KI_{95} = 142,4-154,0$ HU) (Kohorte B). In der Vena cava

superior betrug die Röntgendichte $1167,8 \pm 704,4$ HU (Median: 1033,8 HU. $KI_{95} = 1113,8-1221,9$ HU) (Kohorte A) bzw. $899,2 \pm 456,3$ (Median: 840,0 HU. $KI_{95} = 864,7-934,4$ HU) (Kohorte B).

Im Truncus pulmonalis lag die Röntgendichte bei $484,5 \pm 163,7$ HU (Median: 477,7 HU. $KI_{95} = 471,9-497,0$ HU) (Kohorte A) und $392,3 \pm 131,7$ HU (Median: 386,2 HU. $KI_{95} = 382,2-402,4$ HU) (Kohorte B). Patienten der Kohorte A wiesen eine signifikant höhere Röntgendichte im Truncus pulmonalis auf als jene der Kohorte B ($p < 0,001$).

Wie Abbildung 15 aufzeigt, wiesen Frauen in beiden Kohorten eine höhere Röntgendichte im Truncus pulmonalis auf als Männer ($p_A < 0,001$, $p_B < 0,001$, $p_{\text{Gesamt}} < 0,001$). Der durchschnittliche Unterschied lag bei 87 HU (Kohorte A) bzw. 79 HU (Kohorte B).

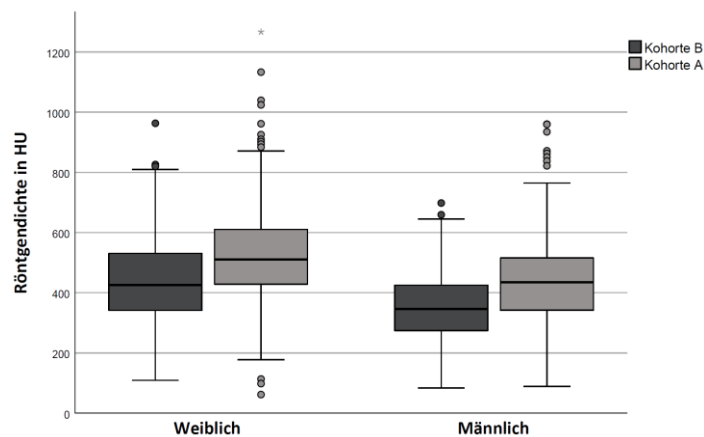


Abbildung 15: Röntgendichte aufgeteilt nach Geschlechtern

Zwischen den Altersgruppen lagen in beiden Kohorten signifikante Unterschiede in der Röntgendichte im Truncus pulmonalis vor ($p_A < 0,001$; $p_B < 0,001$; $p_{\text{Gesamt}} < 0,001$) (Abbildung 16, Seite 44). Die darauffolgend paarweise durchgeführten Post-Hoc-Tests ergaben, dass zwischen den Altersgruppen unter 30 Jahre und 30 bis 50 Jahre keine signifikanten Unterschiede vorlagen ($p_A = 0,917$, $p_B = 0,144$, $p_{\text{Gesamt}} = 0,539$). Patienten unter 30 hatten kohortenübergreifend sowie in Kohorte B signifikant niedrigere Röntgendichten als jene über 50 Jahre ($p_A = 0,006$, $p_B = 0,001$, $p_{\text{Gesamt}} < 0,001$). Für den Vergleich der Patienten zwischen 30 - 50 Jahren mit jenen über 50 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in beiden Kohorten sowie kohortenübergreifend ($p_A < 0,001$, $p_B < 0,001$, $p_{\text{Gesamt}} < 0,001$). Damit einhergehend zeigte sich eine positive Korrelation ($r_A = 0,296$, $r_B = 0,314$, $r_{\text{Gesamt}} =$

0,250) zwischen steigendem Lebensalter und der Röntgendichte im Truncus pulmonalis ($p_A < 0,001$, $p_B < 0,001$, $p_{\text{Gesamt}} < 0,001$).

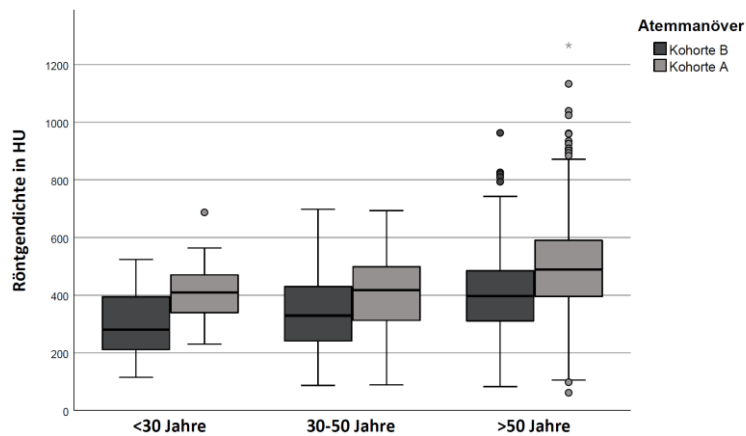


Abbildung 16: Röntgendichte aufgeteilt nach Altersgruppen

Die bestimmte Messungsgenauigkeit innerhalb der gelegten ROI im Truncus pulmonalis betrug $36,2 \pm 10,4$ HU (Median: 35,2 HU. KI_{95} : 35,4-37,0 HU) (Kohorte A) bzw. $48,6 \pm 7,8$ HU (Median: 47,8 HU. KI_{95} = 48,0-49,2 HU) (Kohorte B).

Die Röntgendichte bzw. Kontrastmittelanflutung im Truncus pulmonalis wurde zusätzlich für einige Berechnungen in die Gruppen „Gute Kontrastmittelanflutung“ (> 250 HU) und „Schlechte Kontrastmittelanflutung“ (< 250 HU) eingeteilt. Dieser Schwellenwert wurde gewählt, da er in der Literatur häufig als Minimalanforderung zur Gefäßbeurteilung beschrieben wird (22, 43, 44). 42 Patienten der Kohorte A (6,4%) und 96 Patienten der Kohorte B (14,7%) wiesen eine schlechte Kontrastmittelanflutung unter 250 HU auf. Patienten der Kohorte B hatten häufiger Bilder mit niedriger Kontrastmittelanflutung ($p < 0,001$). In beiden Kohorten zeigte sich, dass Patienten mit niedriger Röntgendichte (< 250 HU) im Truncus pulmonalis jünger waren als jene mit höherer (> 250 HU) ($p_A = 0,220$; $p_B < 0,001$; $p_{\text{Gesamt}} < 0,001$).

Die Röntgendichte in der A. pulmonalis dextra lag bei $454,1 \pm 153,7$ HU (Median: 436,7 HU. KI_{95} : 442,3-465,9 HU) (Kohorte A) und $371,5 \pm 123,9$ HU (Median: 362,6 HU. KI_{95} : 362,0-381,0 HU) (Kohorte B). In der A. pulmonalis sinistra lag sie bei $449,8 \pm 150,2$ HU (Median: 441,7 HU. KI_{95} = 438,3-461,3 HU) (Kohorte A) und bei $373,3 \pm 124,7$ HU (Median: 366,4 HU. KI_{95} : 363,8-382,9 HU) (Kohorte B). In den peripher gelegenen Pulmonalarterien bestimmten wir eine Röntgendichte von $446,3 \pm 150,4$

HU (Median: 432,0 HU. KI₉₅: 434,8-457,9 HU) (Kohorte A) und von 373,4 ± 130,4 HU (Median: 366,4 HU. KI₉₅: 363,4-383,4 HU) (Kohorte B).

Die Röntgendichte von Truncus pulmonalis, A. pulmonalis dextra, A. pulmonalis sinistra, den peripheren Pulmonalarterien sowie der Aorta ascendens beider Kohorten sind in Abbildung 17 grafisch und in Tabelle 6 (Seite 46) tabellarisch dargestellt.

Im Truncus pulmonalis, A. pulmonalis dextra ($p < 0,001$), A. pulmonalis sinistra ($p < 0,001$), den peripher gelegenen Pulmonalarterien ($p < 0,001$) sowie in der Aorta ascendens ($p < 0,001$) und Aorta descendens ($p < 0,001$) wiesen Patienten der Kohorte A signifikant höhere Röntgendichtewerte auf als jene der Kohorte B.

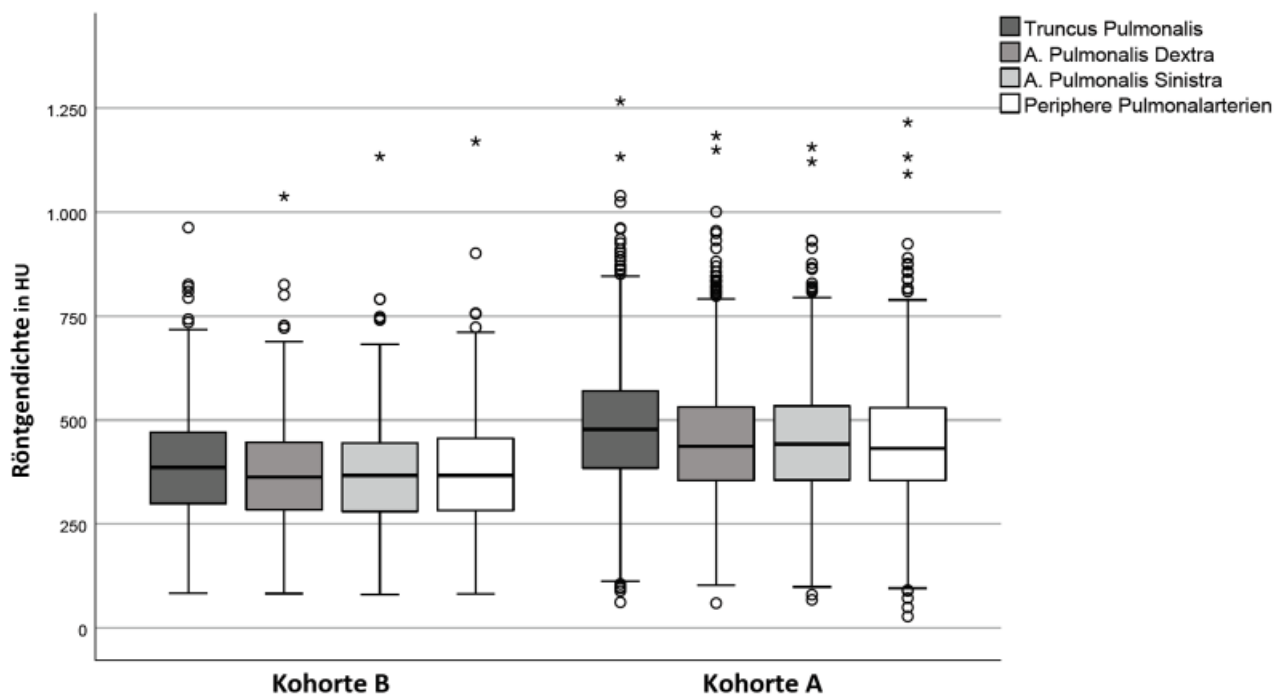


Abbildung 17: Röntgendichte in TP, PD, PS, PP

Tabelle 6: Röntgendichte in Truncus pulmonalis, A. pulmonalis dextra, A. pulmonalis sinistra, peripheren Pulmonalarterien und Aorta ascendens

Röntgendichte in HU	TP	PD	PS	PP	AA
Kohorte A (n = 656)					
Mittelwert ± SD	484,5 ± 163,7	454,1 ± 153,7	449,8 ± 150,2	446,3 ± 150,4	223,9 ± 102,5
Median	477,7	436,7	441,7	432,0	220,6
Minimum	61,6	59,4	67,4	27,4	37,9
Maximum	1266,8	1183,8	1156,6	1216,0	587,2
KI95	471,9-497,0	442,3-465,9	438,3-461,3	434,8-457,9	216,0-231,8
Kohorte B (n = 654)					
Mittelwert ± SD	392,3 ± 163,7	371,5 ± 123,9	373,3 ± 124,7	373,4 ± 130,4	188,1 ± 76,7
Median	386,2	362,6	366,4	366,4	184,4
Minimum	83,2	82,7	80,4	81,4	24,9
Maximum	963,0	1037,5	1133,7	1170,0	526,8
KI95	382,2-402,4	362,0-381,0	363,8-382,9	363,4-383,4	182,3-194,0
p-Wert	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

8.6 Einfluss der Kontrastierung im Truncus pulmonalis auf periphere Lungenarterien und die Aorta

Die Röntgendichte im Truncus pulmonalis zeigte in beiden Kohorten statistisch signifikante starke positive Korrelationen auf die Kontrastmittelanflutung weiter peripher liegender Lungenarterien. Die Rangkorrelation nach Spearman ergab für die Kohorten A und B folgende Werte: Mean TP zu Mean PD $r_A = 0,938$ ($p_A < 0,001$) ; $r_B = 0,955$ ($p_B < 0,001$) , Mean TP zu Mean PS $r_A = 0,920$ ($p_A < 0,001$) ; $r_B = 0,949$ ($p_B < 0,001$), Mean TP zu Mean PP $r_A = 0,850$ ($p_A < 0,001$) ; $r_B = 0,880$ ($p_B < 0,001$).

Patienten mit einer hohen Gesamtkontrastierung im Truncus pulmonalis wiesen folglich häufig eine ebenfalls hohe Kontrastierung in A. pulmonalis dextra, A. pulmonalis sinistra und den peripher liegenden Lungenarterien auf.

Damit einhergehend zeigte sich in beiden Kohorten eine starke positive Korrelation der objektiv ermittelten Röntgendichte im Truncus pulmonalis auf die subjektiv bestimmte Kontrastierung in den peripheren Lungenabschnitten (apikal und basal).

Es ergaben sich folgende Korrelationswerte: Mean TP auf apikale Kontrastierung $r_A = 0,725$ ($p_A < 0,001$); $r_B = 0,828$ ($p_B < 0,001$), Mean TP auf basale Kontrastierung $r_A = 0,684$ ($p_A < 0,001$); $r_B = 0,754$ ($p_B < 0,001$). Patienten mit hoher

Kontrastmittelanflutung im Truncus pulmonalis hatten subjektiv eine stärkere Kontrastierung von apikalen und basalen Lungenabschnitten (starke positive Korrelation). Daraufhin untersuchten wir den Einfluss von hoher und niedriger Kontrastmittelanflutung (< 250 HU / > 250 HU) im Truncus pulmonalis auf die

Röntgendichte von Aorta ascendens und Aorta descendens. Wie Tabelle 7 zeigt, war die Röntgendichte in Aorta ascendens und Aorta descendens niedriger bei hoher Kontrastmittelanflutung im Truncus pulmonalis.

Tabelle 7: Einfluss der Röntgendichte im TP auf AA und AD

TP	Röntgendichte in HU	
	AA	AD
Kohorte A (n=656)		
Gut (>250 HU)	223,2 ± 100,9	173,5 ± 98,3
Schlecht (<250 HU)	233,9 ± 124,5	198,0 ± 127,0
p-Wert	0,837	0,398
Kohorte B (n=654)		
Gut (>250 HU)	184,9 ± 78,1	142,3 ± 74,9
Schlecht (<250 HU)	206,8 ± 65,3	182,5 ± 68,4
p-Wert	0,006	<0,001

8.7 Atemartefakte

Die Verteilung der Stärke der Atemartefakte ist in Tabelle 8 abgebildet. Zwischen den Kohorten lag kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Atemartefakten vor ($p = 0,618$). In Kohorte A hatten 18,4% der Patienten lediglich eine leichte Veratmung ohne diagnostische Einschränkung und 63,0% gar keine sichtbare Veratmung. In Kohorte B wiesen 21,9% eine leichte Veratmung ohne diagnostische Einschränkung und 60,1% gar keine Veratmung auf. Im Umkehrschluss führte Veratmung in beiden Kohorten jedoch fast bei jedem fünften Patienten zu starker diagnostischer Einschränkung oder zu Nichtverwertbarkeit der Untersuchung.

Tabelle 8: Grad der Veratmung und Overall-Score

	Kohorte A (n=656)	Kohorte B (n=654)	p-Wert
Grad der Veratmung			0,618
Nicht verwertbar	1 (0,2%)	0 (0%)	
Starke Veratmung	121 (18,4%)	118 (18,0%)	
Leichte Veratmung	121 (18,4%)	143 (21,9%)	
Keine Veratmung	413 (63,0%)	393 (60,1%)	
Overall-Score			0,191
Nicht verwertbar	13 (2,0%)	6 (0,9%)	
Ausreichend	83 (12,7%)	95 (14,5%)	
Gut	286 (43,6%)	316 (48,3%)	
Optimal	274 (41,7%)	237 (36,2%)	

Im Folgenden bildeten wir die die Gruppen „Starke Veratmung“ aus den Ausprägungen „Wegen Veratmung nicht verwertbar“ und „Starke Veratmung mit diagnostischer Einschränkung“ sowie „Schwache Veratmung“ aus den Ausprägungen „Leichte Veratmung ohne diagnostische Einschränkung“ und „Keine Veratmung“.

Es zeigte sich, dass in beiden Kohorten Männer einen größeren Anteil der stärker veratmeten Bilder ausmachen ($p_A = 0,001$; $p_B = 0,107$; $p_{\text{Gesamt}} < 0,001$).

In beiden Kohorten waren Patienten mit starker Veratmung älter als jene mit schwacher Veratmung ($p_A = 0,040$; $p_B = 0,093$). Kohortenübergreifend ergibt sich ein Signifikanzwert $p_{\text{Gesamt}} = 0,010$. In Kohorte A lag das durchschnittliche Alter bei 68,5 vs. 64,8 Jahren und in Kohorte B bei 69,9 vs. 67,2 Jahren.

Ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von TIC und dem Grad der Veratmung konnte weder in einer der beiden Kohorten ($p_A = 0,168$; $p_B = 0,645$) noch kohortenübergreifend ($p_{\text{Gesamt}} = 0,196$) festgestellt werden.

In Kohorte A zeigten die Patienten mit LAE häufiger eine starke Veratmung als jene ohne ($p_A = 0,004$). In Kohorte B ($p_B = 0,406$) sowie kohortenübergreifend ($p_{\text{Gesamt}} = 0,124$) zeigte sich dieses Phänomen nicht.

8.8 Artefakte durch Fremdmaterialien und Flussartefakte

Die Verteilung der Artefakte durch Fremdmaterialien und Flussartefakte ist in Tabelle 9 (Seite 49) dargestellt. In beiden Kohorten wiesen circa 30% der Patienten keinerlei Artefakte auf. In den meisten Fällen lag jedoch eine geringe diagnostische Einschränkung vor. In einem Fall (kohortenübergreifend) führten diese zu einer Nicht-Verwertbarkeit der Untersuchung. Die Patienten der Kohorte B wiesen insgesamt weniger starke Artefakte auf ($p = 0,024$).

8.9 Kontrastierung apikal und basal

Die Verteilung der subjektiv bestimmten apikalen und basalen Kontrastierung der peripheren Lungenabschnitte findet sich tabellarisch in Tabelle 9 (Seite 49). Während hinsichtlich der basalen Kontrastierung kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens der einzelnen Ausprägungen zwischen beiden Kohorten vorlag ($p = 0,142$), schnitten Patienten der Kohorte A in der apikalen Kontrastierung signifikant

besser ab ($p = 0,015$). Es ist zu erkennen, dass in beiden Kohorten die Anzahl der besonders schlechten / nicht diagnostisch verwertbaren Kontrastierungen nahezu identisch war (21 vs. 23 bzw. 18 vs. 20).

Tabelle 9: Artefakte, apikale und basale Kontrastierung

	Kohorte A (n=656)	Kohorte B (n=654)
Flussartefakte und Artefakte durch Fremdmaterialien		
Wegen Artefakten nicht auswertbar	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Starke diagnostische Einschränkung	102 (15,5%)	76 (11,6%)
Leichte diagnostische Einschränkung	372 (56,7%)	373 (57,0%)
Keine Artefakte	181 (27,6%)	205 (31,4%)
Kontrastierung apikal		
Nicht verwertbar	21 (3,2%)	23 (3,5%)
Ausreichend	72 (11,0%)	90 (13,8%)
Gut	137 (20,9%)	167 (25,5%)
Optimal	426 (64,9%)	374 (57,2%)
Kontrastierung basal		
Nicht verwertbar	18 (2,7%)	20 (3,1%)
Ausreichend	66 (10,1%)	80 (12,2%)
Gut	203 (31,0%)	210 (31,2%)
Optimal	369 (56,2%)	344 (52,6%)

8.10 Overall-Score

In Tabelle 8 (Seite 47) sind die bestimmten Overall-Scores, welche das Maß der subjektiven diagnostischen Bildstärke repräsentieren, dargestellt. Zwischen den beiden Gruppen lag kein signifikanter Unterschied vor ($p = 0,191$). Bei den untersuchten 1310 Patienten wurde in insgesamt 19 Fällen (1,5%) eine nicht ausreichende diagnostische Bildstärke attestiert.

Im Folgenden dichotomisierten wir den Overall-Score so, dass die Ausprägungen „Gut“ und „Optimal“ einen hohen, die Ausprägungen „Nicht diagnostisch verwertbar“ und „Ausreichend“ einen niedrigen Overall Score ergaben.

Die folgende Kreuztabelle (Tabelle 10, Seite 50) zeigt die Alters- und Geschlechterabhängigkeit des Overall-Scores. Patienten mit niedrigem Overall-Score waren in beiden Kohorten signifikant jünger als jene mit hohem Overall-Score ($p_A = 0,004$; $p_B < 0,001$; $p_{\text{Gesamt}} < 0,001$). In beiden Kohorten hatten insbesondere Männer eine niedrigere diagnostische Bildstärke als Frauen ($p_A < 0,001$; $p_B < 0,001$; $p_{\text{Gesamt}} < 0,001$).

Tabelle 10: Einfluss von Alter und Geschlecht auf den Overall-Score

	Kohorte A	Kohorte B
Niedriger Overall-Score	n = 96	n = 101
Alter in Jahren	61,5 ± 16,1	60,1 ± 17,8
Weiblich	31 (32,3%)	30 (29,7%)
Männlich	65 (67,7%)	71 (70,3%)
Hoher Overall-Score	n = 560	n = 553
Alter	66,2 ± 16,1	69,1 ± 14,9
Weiblich	307 (54,8%)	291 (52,6%)
Männlich	253 (45,2%)	262 (47,4%)

Wie in Abbildung 18 (Seite 51) gezeigt, hatte das TIC-Phänomen einen signifikanten Einfluss auf den Overall-Score. In beiden Kohorten führte das Vorhandensein von TIC zu einem niedrigeren Overall-Score ($p_A < 0,001$; $p_B < 0,001$). TIC führte in 6/40 Fällen (15,0%) (Kohorte A) und 1/46 Fällen (2,2%) (Kohorte B) zu einem nicht-diagnostischen Bild. Ein auftretendes TIC-Phänomen senkte die diagnostische Stärke der Untersuchung. Das Vorhandensein von TIC schloss eine hohe diagnostische Bildstärke jedoch nicht aus. Während bei Patienten ohne TIC 43,8% (270/616 Patienten der Kohorte A) bzw. 37,8% (235/608 Patienten der Kohorte B) einen optimalen Overall Score erzielten, so waren es bei den Patienten mit TIC 10,0% (4/40 Patienten der Kohorte A) bzw. 4,4% (2/46 Patienten der Kohorte B).

Die Abhängigkeit des Overall-Scores von der Röntgendichte im Truncus pulmonalis wies in beiden Kohorten starke positive Korrelationen auf: $r_A = 0,662$ ($p_A < 0,001$); $r_B = 0,675$ ($p_B < 0,001$).

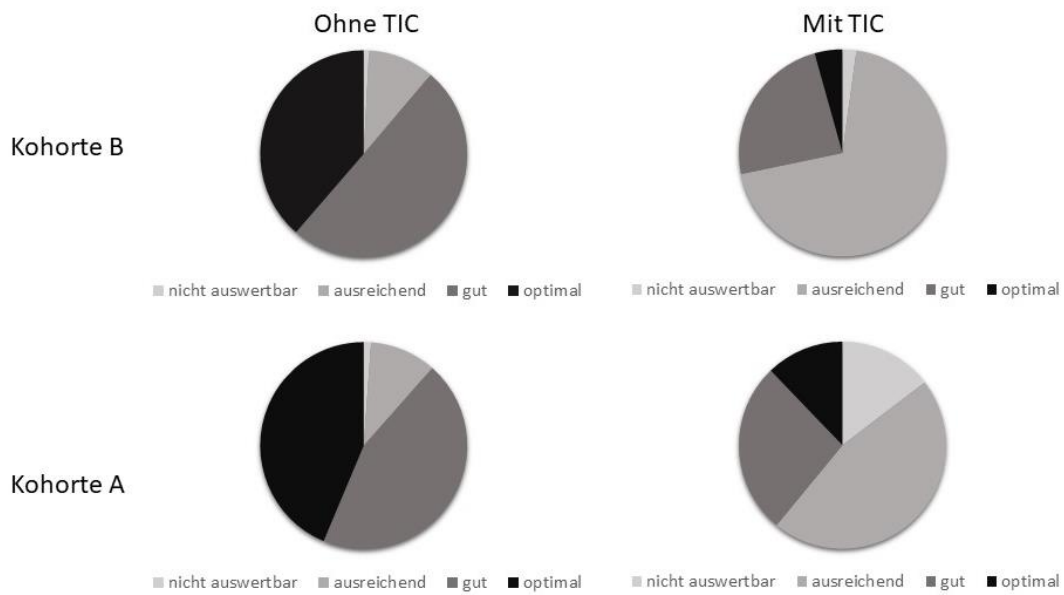


Abbildung 18: Einfluss von TIC auf den Overall-Score

Zusätzlich zeigte sich in beiden Kohorten ein signifikanter Einfluss des Grads der Veratmung auf den Overall-Score ($p_A < 0,001$; $p_B < 0,001$). Patienten mit geringer Veratmung wiesen einen höheren Overall-Score auf. In Abbildung 19 ist der Einfluss des Grads der Veratmung auf den Overall-Score dargestellt. Es ist zu erkennen, dass eine starke Veratmung zu einem niedrigeren Overall-Score führte.

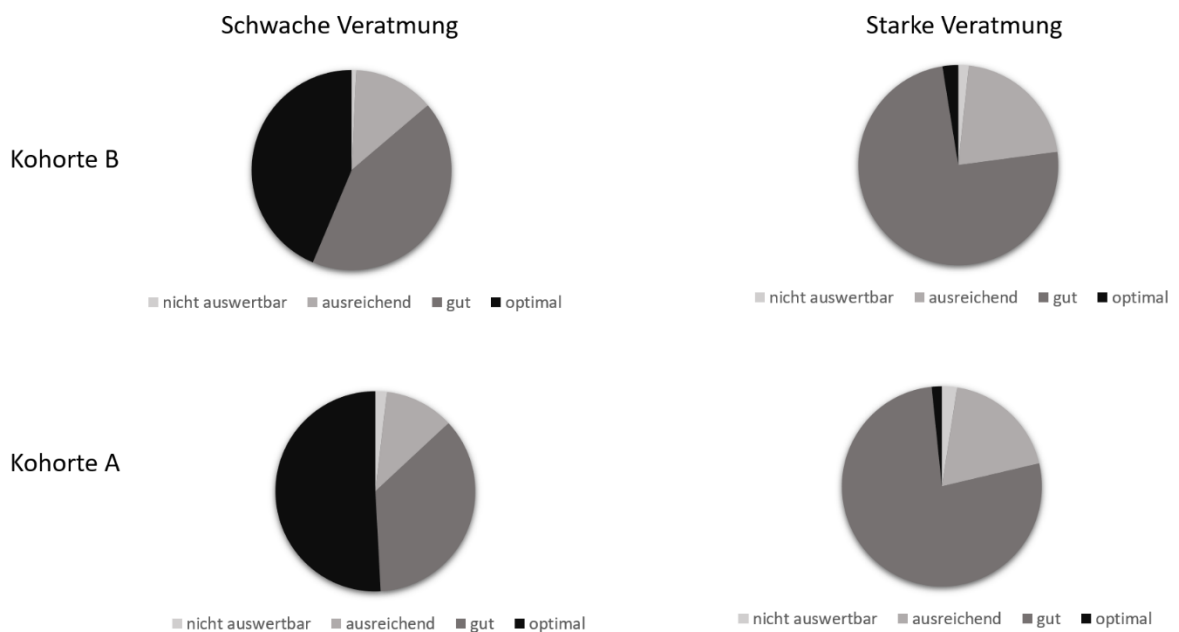


Abbildung 19: Einfluss der Veratmung auf den Overall-Score

8.11 Strahlendosis

In Kohorte A (n = 654) lag die CTDI bei $4,8 \pm 2,4$ mGy (Median: 4,2 mGy. KI₉₅ = 4,6-4,9 mGy) und das DLP bei $170,1 \pm 85,8$ mGy*cm (Median: 149,3 mGy*cm. KI₉₅ = 163,5-176,7 mGy*cm). In Kohorte B (n = 654) lag die CTDI bei $5,6 \pm 3,5$ mGy (Median: 4,8 mGy. KI₉₅ = 5,4-5,9 mGy) und das DLP bei $206,5 \pm 129,3$ mGy*cm (Median: 176,7 mGy*cm. KI₉₅ = 196,6-216,5 mGy*cm). Patienten der Kohorte A hatten eine geringe CTDI ($p < 0,001$) und ein geringeres DLP ($p < 0,001$).

8.12 Zeitpunkte der Untersuchungen

In Abbildung 20 ist zu erkennen, dass es in beiden Kohorten zu einer Häufung der Untersuchungen am späten Nachmittag kam.

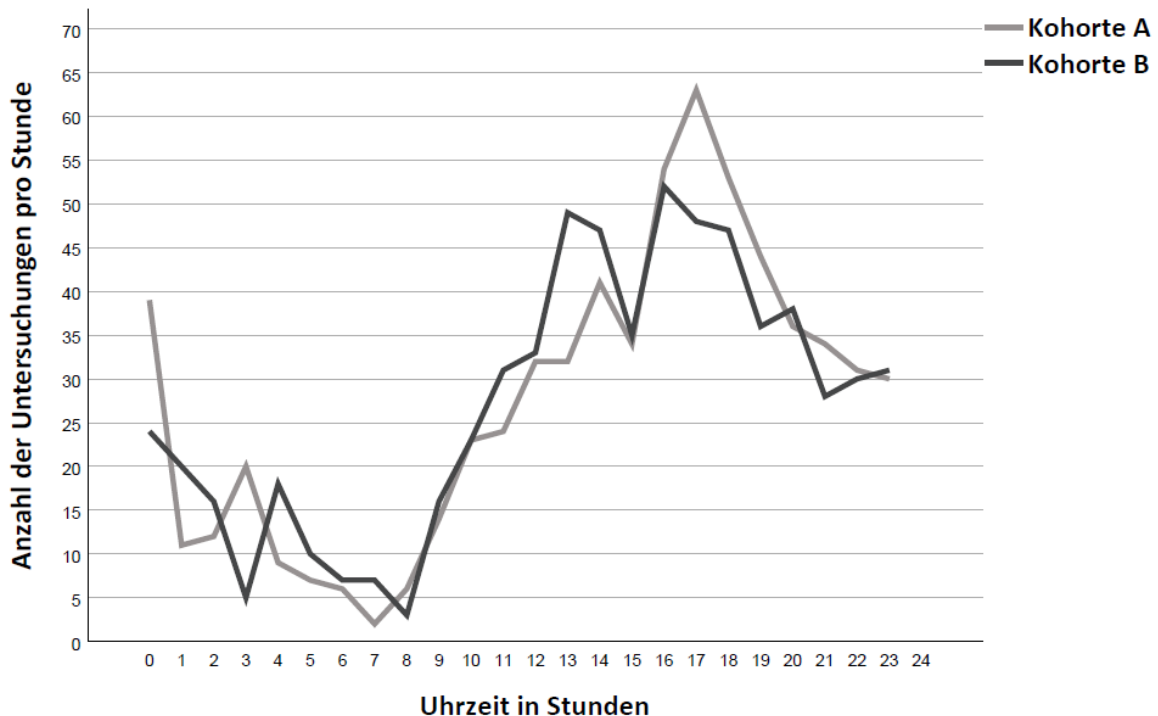


Abbildung 20: Tageszeitliche Verteilung der CTPA-Untersuchungen

8.13 Klinische Präsentation der Patienten

In Kohorte A lag eine Dyspnoe-Symptomatik bei 481 Patienten (73,3%) vor. In Kohorte B hatten 491 Patienten (75,1%) Dyspnoe-Symptomatik. Einen positiven D-Dimer Test hatten in Kohorte A 325 (49,5%) und Kohorte B 389 (59,5%) Patienten. Unter Hämoptysen litten 36 Patienten (5,5%) in Kohorte A und 31 Patienten (4,7%) in Kohorte B.

Kohortenübergreifend präsentierten sich alle drei Indikationen gemeinsam lediglich bei 20/1310 Patienten (1,5%). Ein zeitgleiches Vorliegen von Dyspnoe und positiven D-Dimeren konnte kohortenübergreifend bei 550/1310 Patienten (42,0%) festgestellt werden.

Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Sauerstoffsättigung der Patienten sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Deskriptive Beschreibung der Patienteneigenschaften (Sauerstoffsättigung, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz)

	Kohorte A	Kohorte B
Herzfrequenz in bpm		
Anzahl Patienten	466	488
Mittelwert	92,3	89,9
Median	90,0	86,0
KI95	90,3-94,3	87,9-91,9
Blutdruck in mmHg		
Anzahl Patienten	449	487
Mittelwert	136,6	135,6
Median	135,0	134,0
KI95	134,3-138,8	133,4-137,8
Sauerstoffsättigung in %		
Anzahl Patienten	460	488
Mittelwert	95,8	96,4
Median	97,0	98,0
KI95	95,4-96,2	96,1-96,8

Die mittlere Sauerstoffsättigung der Patienten lag bei $95,8 \pm 4,5\%$ (Kohorte A) bzw. $96,4 \pm 4,2\%$ (Kohorte B) ($p = 0,014$). Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug $136,6 \pm 24,1$ mmHg (Kohorte A) versus $135,6 \pm 24,8$ mmHg (Kohorte B) ($p = 0,494$). Die mittlere Herzfrequenz lag bei $92,3 \pm 21,6$ Schlägen pro Minute in Kohorte A und $89,9 \pm 22,5$ Schlägen pro Minute in Kohorte B ($p = 0,023$).

Vor der Durchführung der CTPA erhielten 289 Patienten der Kohorte A (44,1%) und 216 Patienten der Kohorte B (33,0%) eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax ($p < 0,001$).

8.14 Auftreten einer Lungenarterienembolie

Eine LAE wurde in 141/656 Patienten (21,5%) der CTPA-Untersuchungen der Kohorte A diagnostiziert. In den CTPA-Untersuchungen der Kohorte B wiesen

123/654 Patienten (18,8%) eine LAE auf. Kohortenübergreifend wurde folglich bei ungefähr jeder fünften aller durchgeführten CTPA-Untersuchungen eine LAE diagnostiziert. Der Vergleich beider Kohorten ergibt keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer Lungenarterienembolie ($p = 0,226$).

In Kohorte A wiesen 44/141 (31,2%) der Patienten mit LAE computertomografische Zeichen der vermehrten Arbeitslast des rechten Herzens auf. In Kohorte B traten bei 37/123 (30,1%) der Patienten mit LAE bereits computertomografische Zeichen der Rechtsherzbelastung auf.

8.15 Auftreten von Differential- oder Nebendiagnosen

Betrachtet man alle 1310 untersuchten Patienten, so wurde bei der Mehrheit (54,0%) (707/1310 Patienten) mindestens eine der folgenden Differentialdiagnosen zur Lungenarterienembolie festgestellt: Pneumonie, Tumor, Pneumothorax, Lungenemphysem oder Pleuraerguss.

Eine Pneumonie wurde in 140/656 Patienten (21,3%) der CTPA-Untersuchungen der Kohorte A diagnostiziert. In den CTPA-Untersuchungen der Kohorte B wiesen 147/654 (22,5%) Patienten eine Pneumonie auf.

Mit Lungenemphysem präsentierten sich in Kohorte A 106/656 (16,2%) und in Kohorte B 58/654 (8,9%) Patienten.

Ein Lungentumor zeigte sich in 43/656 (6,6%) der Patienten der Kohorte A und in 61/654 (9,3%) der Patienten der Kohorte B. Rundherde unklarer Dignität fand man in 23 (3,5%) (Kohorte A) bzw. 15 (2,3%) (Kohorte B) Patienten.

Ein Pneumothorax zeigte sich in 7/656 (1,1%) Patienten der Kohorte A und in 7/654 (1,1%) Patienten der Kohorte B.

Ein Pleuraerguss wurde in 180/656 Patienten (27,4%) der CTPA-Untersuchungen der Kohorte A diagnostiziert. In den CTPA-Untersuchungen der Kohorte B wurde ein Pleuraerguss bei 221/654 (33,8%) Patienten festgestellt.

8.16 Zweitbefundung

Die ermittelte Interrater-Reliabilität für den Parameter „Veratmung“ liegt bei $\tau = 0,602$ ($p < 0,001$) und $r = 0,63$ ($p < 0,001$) (starke Korrelation), für den Parameter „Artefakte“ bei $\tau = 0,516$ ($p < 0,001$), $r = 0,545$ ($p < 0,001$) (starke Korrelation), für den Parameter „Kontrastierung Apikal“ bei $\tau = 0,699$ ($p < 0,001$), $r = 0,737$

($p < 0,001$) (starke Korrelation), für den Parameter „Kontrastierung Basal“ bei $\tau = 0,589$ ($p < 0,001$), $r = 0,632$ ($p < 0,001$) (starke Korrelation) und für den Parameter „Overall-Score“ bei $\tau = 0,577$ ($p < 0,001$) und $r = 0,607$ ($p < 0,001$) (starke Korrelation). Für die „axilläre Kontrastmittelanflutung“ beträgt $r = 0,871$ ($p < 0,001$) (starke Korrelation) und $\kappa = 0,892$ ($p < 0,001$), was nach der Interpretation nach Landis und Koch einer „fast perfekten“ Übereinstimmung entspricht.

9 Diskussion

Die hier vorgestellten Daten zeigen, dass die Aufteilung von inspiratorischem Atemkommando und dem Start des CT-Scans unter Dual-ROI-Technik nicht zu einer signifikanten Reduktion der Auftrittswahrscheinlichkeit des TIC-Phänomens geführt hat.

Im Rahmen dieser Studie konnte bewiesen werden, dass ein Auftreten von TIC die diagnostische Stärke der Untersuchung (Overall-Score) senkt. Zur Erstellung eines Risikoprofils dieses Strömungsartefakts untersuchten wir im Folgenden, welche patienteneigenen Faktoren zu einer hohen TIC-Inzidenz führten.

Darüberhinausgehend versuchten wir, im Rahmen der Subgruppenanalyse weitere Faktoren, welche zur Entstehung einer geringen diagnostischen Bildstärke von CTPA-Untersuchungsaufnahmen beitrugen, zu identifizieren und mögliche Lösungsansätze zu ermitteln.

9.1 Auftreten und Risikofaktoren von TIC

9.1.1 Vergleich mit anderen Atemmanövern

In der Literatur finden sich einige Studien, in welchen versucht wurde, durch eine Veränderung des Atemmanövers ein Auftreten von TIC zu verhindern und/oder die Röntgendichte in den Lungenarterien zu erhöhen. Insbesondere expiratorische Atemmanöver wurden hierbei untersucht. Deren Ansätze konnten das Problem jedoch leider (noch) nicht ausreichend lösen.

Wir stellten fest, dass Sudarski et al. mit ihrem Atemkommando „Bitte leicht einatmen und die Luft anhalten“ einen bedeutend höheren durchschnittlichen aortopulmonalen Quotienten als wir berechneten ($0,81 \pm 0,29$ versus $0,54 \pm 0,38$ bzw. $0,56 \pm 0,34$), obwohl sie im Gegensatz zu unserer Studie die Messwerte der Aorta descendens (statt Aorta ascendens) zur Berechnung des aortopulmonalen Quotienten heranzogen. Weil die Röntgendichte in unserer Studie in der Aorta descendens geringer als die der Aorta ascendens ausfiel, müsste der aortopulmonale Quotient bei einer Berechnung mit der Röntgendichte der Aorta descendens sinken. Da es sich um einen Quotienten handelt, sollten auch verschiedene Untersuchungsbedingungen bzw. Protokolle (Röhrenspannung, Röhrenstrom, Pitchfaktor, Rotationszeit) keinen Einfluss auf dessen Berechnung haben. Dies ließ

uns zu dem Schluss kommen, dass bei Untersuchungen mit geringer Inspirationstiefe zum Zeitpunkt des CT-Scans viel Kontrastmittel die Lungenarterien bereits passiert haben muss. Das Atemkommando „Bitte einatmen und die Luft anhalten“ führt folglich zu einem besseren (bzw. niedrigeren) aortopulmonalen Quotienten als ein inspiratorisches Atemkommando mit seichter Einatmung.

Mortimer et al. setzten ein end-expiratorisches Atemmanöver („Ausatmen und die Luft anhalten“) ein und verglichen es (retrospektiv) mit einem end-inspiratorischen („Einatmen und die Luft anhalten“). Die Bildakquisition fand in beiden Gruppen in der Apnoephase statt. Die Patienten der end-expiratorischen Gruppe zeigten eine deutlich geringere Auftretswahrscheinlichkeit von TIC auf (14% statt 29%). Das end-expiratorische Atemmanöver wies zusätzlich höhere Röntgendichten aller Lungenarterien (zentral und peripher) auf (40). Allerdings ist anzumerken, dass TIC auch bei diesem Atemmanöver häufig auftrat bzw. nicht verhindert werden konnte. Zusätzlich zeigte sich, dass das end-expiratorische Atemmanöver eine signifikant schlechtere Beurteilbarkeit des Lungenparenchyms aufwies. Ähnliches stellten Chen et al. sowie Manava et al. in prospektiven Studien fest (40, 58). In unserer Studie zeigten 53% der Patienten relevante Nebendiagnosen bzw. Differentialdiagnosen; insbesondere Pneumonien, raumfordernde Prozesse und Ergüsse. Gerade in einem akutmedizinischen Setting, in welchem Differentialdiagnosen gegeneinander abgewogen werden, ist eine solide Beurteilbarkeit des Lungenparenchyms entscheidend, um schnell eine adäquate Therapie einleiten zu können und den Patienten Mehrfachuntersuchungen zu ersparen.

Die Arbeiten von Sudarski et al. und Mortimer et al. zeigten auf, dass nicht nur die Aufnahmen von Patienten mit einem tief inspiratorischen Atemmanöver Transient Interruption of Contrast aufweisen, sondern auch die Aufnahmen derjenigen mit einem end-expiratorischen Manöver oder von Patienten mit seichter Einatmung (38, 40). Sofern die Patienten dieser Studien nicht an der Ausführung des Atemmanövers scheiterten, kann TIC also nicht ausschließlich durch zu starke Inspiration ausgelöst werden, sondern muss vielmehr multifaktorieller Genese sein.

Raczeck et al. führten den Ansatz von Mortimer et al. und Chen et al. fort und untersuchten prospektiv Patienten mit einem end-expiratorischen Atemmanöver nach einer seichteren Ausatmung. Auch sie stellten eine stärkere

Kontrastmittelanflutung im Vergleich zum inspiratorischen Atemmanöver fest, während die Beurteilbarkeit des Lungenparenchyms nicht nachgelassen haben soll. Aufgrund der geringeren Probandenzahl (28 Patienten) zeigte sich hierfür jedoch keine statistische Signifikanz (39). Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation dieser Studie lag mit circa 42 Jahren weit unter dem in anderen Studien beobachteten (9, 38-41, 49-51, 54). In unserer Studie, bestehend aus 1310 Patienten, lag das durchschnittliche Alter bei 65 bzw. 67 Jahren. Nur 18,1 % (Kohorte A) bzw. 14,7 % (Kohorte B) waren jünger als 50 Jahre. Die Gesundheitsberichtserstattung des Bundes der Jahre 2000-2019 zeigt eine besonders hohe Fallzahl der LAE in Patienten über 65 Jahren in Deutschland auf (59). Passend dazu stellten Andersson et al. 2017 bei einer Stichprobenzahl von 5793 ein durchschnittliches Alter von 70,4 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer LAE fest (10).

Gutzeit et al. beschäftigten sich zwar nicht mit der Auftrittswahrscheinlichkeit von TIC, sondern legten den Fokus ausschließlich auf die Röntgendichte in den Lungenarterien, jedoch waren sie die Ersten, welche mehr als zwei Atemmanöver direkt miteinander verglichen. Zeitgleich führten sie ein neues Atemmanöver, das sogenannte „Müller-Manöver“, ein. Bei diesem inspirieren die Patienten gegen einen Widerstand durch ein Manometer (9, 35). Es stellt somit das Gegenteil des Valsalva-Manövers dar, bei welchem die Patienten versuchen, gegen einen Widerstand, die geschlossene Glottis, auszuatmen. Die höchsten Röntgendichtewerte erzielten in dieser Studie jene Patienten, welche das Müller-Manöver durchführten. Indes konnte kein signifikanter Unterschied zu Patienten, welche normale Inspiration mit folgender Apnoephase durchführten, festgestellt werden. Gegenüber Patienten, welche das Valsalva-Manöver durchführten, zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Diese erzielten an allen Messpunkten die geringste Kontrastmittelanflutung. Die starke Kontrastmittelanflutung bei Nutzung des Müller-Manövers erklärten sie damit, dass die Vena cava inferior während seiner Ausführung vom Diaphragma abgeklemmt wird. Dadurch könne weniger unkontrastiertes Blut aus der Vena cava inferior ins rechte Herz fließen, was zu einer besseren Kontrastierung der Lungenarterien führt. Dies bestätigte sich auch in einer zweiten von ihnen durchgeführten Studie mittels Magnetresonanztomografie (9, 35). Allerdings sollte beachtet werden, dass Gutzeit et al. in beiden Studien gesunde Probanden statt Patienten mit Verdacht auf

Lungenembolie untersuchten. Diese leiden i.d.R. unter Dyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie und Thoraxschmerzen (5, 7, 21). Hier stellt sich die Frage nach der Umsatzbarkeit dieses Atemmanövers bei Patienten mit LAE-Symptomatik.

Manava et al. führten einen ähnlichen Vergleich dreier Atemmanöver (Müller-Manöver, Inspiration mit anschließender Apnoephase und Expiration mit anschließender Apnoephase) in einem klinischen Setting und mit höherer Stichprobenzahl durch. In diesem stellten sie im Gegensatz zu Gutzeit et al. signifikant höhere Röntgendichtewerte im Truncus pulmonalis, der A. pulmonalis dextra und der A. pulmonalis sinistra beim end-inspiratorischen Atemkommando als beim Müller-Manöver fest. Auch die Beurteilbarkeit des Lungenparenchyms, welche für die Feststellung von Differentialdiagnosen benötigt wird, war signifikant besser. Nebenbefundlich stellten sie fest, dass einige Patienten, wie oben vermutet, Probleme mit der Nutzung des Manometers, welches zur Durchführung des Müller-Manövers benötigt wird, hatten. Dies führte dazu, dass das Hilfsmittel Artefakte im CT-Bild kreierte. Besonderes Augenmerk legte diese Studie darauf, dass die Patienten mit inspiratorischem Atemkommando darauf geschult wurden, kein versehentliches Valsalva-Manöver in der Apnoephase durchzuführen (41). Hierin liegt möglicherweise der Schlüssel, um eine hohe diagnostische Bildstärke mittels eines end-inspiratorischen Atemmanövers mit anschließender Apnoephase zu erzielen. In der Studie wurden quantitative Messungen jedoch nur bis auf Höhe von A. pulmonalis dextra und A. pulmonalis sinistra durchgeführt. Lobar- und Segmentarterien wurden nicht gemessen; deren Kontrastierung wurde lediglich subjektiv beurteilt.

Bernabé-García et al. untersuchten, ob eine eingehende Schulung in das Atemmanöver die Auftrittswahrscheinlichkeit des TIC-Phänomens senkt. Sie kamen zu dem Schluss, dass auch eine ausführliche Erklärung des Atemkommandos vor der Bildakquisition keine geringere TIC-Inzidenz bewirkt (49). Diese Studie nutzte jedoch eine für uns nicht praktikable Definition von TIC (siehe unten). Zusätzlich liegt ein potenzieller Selektionsbias dieser Studie darin, dass die Patienten, welche eine Schulung erhielten, signifikant jünger als jene der Vergleichsgruppe waren. Des Weiteren erhielten die Patienten nicht nur eine Schulung darin, wie das Atemmanöver auszuführen war, sondern führten auch zwei verschiedene Atemmanöver durch. Diejenigen, die eine Schulung erhielten, bekamen die

Anweisung, einige tiefe Atemzüge vor dem finalen Luftanhalten durchzuführen. Die der Vergleichsgruppe bekamen lediglich die Anweisung, einmalig tief einzuatmen.

Damm et al. untersuchten retrospektiv, ob ein anatomisch bedingt späteres Bolus-Tracking in der Aorta descendens (statt wie sonst ubiquitär üblich im Truncus pulmonalis) zu besserer KM-Anflutung in den Lungenarterien führt und konnten vielversprechende Ergebnisse aufweisen. Die Kontrastierung des Truncus pulmonalis lag signifikant höher bei Patienten mit einer Platzierung der ROI in der Aorta descendens (42). Dies halten wir für einen interessanten Ansatz. Insbesondere wäre hierbei allerdings noch zu erforschen, wie sich die periphere Kontrastierung (apikal und basal) der Lungenarterien und die Stärke der Veratmung der Bilder verhalten.

Alle uns bekannten bisherigen Studien zur Verbesserung der Kontrastmittelanflutung in der Lungenarterien mit Ausnahme von Renne et al. (n = 2786) aus dem Jahre 2014 sind mit deutlich geringeren Fallzahlen (n = 28-231) als in unserer Studie untersucht worden (9, 38-40, 42, 49-51, 54). Unsere Studie ist in der statistischen Vorbereitung mit einer Fallzahl von mindestens 800 Patienten aufgesetzt worden, um eine ausreichende statistische Power zu erlangen. Zur Gewährleistung eines heterogenen Patientenkollektivs, wie es auch in Akutkliniken vorzufinden ist, und zur Möglichkeit des Vergleichs zweier gleich großer Kohorten, entschieden wir uns für die Analyse von insgesamt 1421 CTPA-Untersuchungen. Eingeschlossen wurden Patienten unterschiedlichsten Alters in differenten körperlichen Verfassungen. Alle Patienten erhielten ihre CTPA-Untersuchungen auf Grundlage von Anamnese, Laborbefunden und körperlicher Untersuchung; die Untersuchungsprotokolle wurden folglich nicht bei gesunden Probanden ohne Verdacht auf LAE durchgeführt. Wird berücksichtigt, dass Patienten, bei welchen ein Verdacht auf LAE besteht, i.d.R. respiratorische Symptome aufweisen, halten wir dies für essenziell.

9.1.2 Geschlecht

Wir konnten feststellen, dass Männer eine höhere Auftrittswahrscheinlichkeit für das TIC-Phänomen besaßen. Der Anteil von Männern innerhalb der Gruppe von TIC lag in beiden Kohorten bei über 60%. Statistische Signifikanz zeigte sich hier allerdings erst bei kohortenübergreifender Betrachtung mit hoher Stichprobenzahl. Passend dazu fiel die subjektive diagnostische Bildstärke (Overall-Score) bei Frauen

signifikant besser aus als bei Männern. Der Einfluss des eigenständigen Risikofaktors „Geschlecht“ sollte im Rahmen weiterer, prospektiver Studien mit hohen Stichprobenzahlen untersucht werden. Möglicherweise kann eine generell tiefere Inspiration von Männern zur Entstehung von TIC beitragen.

9.1.3 Gewicht

Bei Patienten der Kohorte B lag das durchschnittliche Gewicht bei Patienten mit TIC signifikant höher als bei Patienten ohne TIC. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass während Untersuchungen im Liegen bei schwereren Patienten ein höherer Druck auf der Vena cava inferior lastet. Zusätzlich weisen schwere Menschen in der Regel ein höherliegendes Zwerchfell und ein größeres Blutvolumen auf. Beides führt bei Inspiration zu mehr Einstrom unkontrastierten Blutes über die Vena cava inferior ins rechte Herz. Möglicherweise waren die schweren Personen mit TIC jedoch auch schlicht muskulöser und konnten stärker inspirieren. Angesichts der geringen Stichprobenzahl (Nur 45 Patienten mit TIC in Kohorte B) wäre auf diesem Gebiet weitere Forschung angebracht. Beispielsweise könnten dabei andere Parameter wie der Bauchumfang statt des absoluten Körpergewichts genutzt werden.

9.1.4 Alter

Im Rahmen der Subgruppenanalyse stellten wir einen signifikanten Altersunterschied zwischen Patienten mit und ohne TIC fest. Besonders jüngere Menschen neigten zu TIC. Damit einhergehend zeigte sich eine statistisch signifikante moderate negative Korrelation zwischen aortopulmonalem Quotienten und steigendem Lebensalter. In beiden Kohorten waren die Patienten mit einem hohen APQ > 1 signifikant jünger als Patienten mit einem Quotienten ≤ 1 . Ähnliche Korrelationswerte zeigten sich bei Sudarski et al. (38). Auch Mortimer et. al und weitere Studien konnten feststellen, dass eine geringe Kontrastmittelanflutung in den Lungenarterien und/oder TIC insbesondere bei jüngeren Menschen auftrat (38, 40, 42, 54). Die Begründung liegt höchstwahrscheinlich darin, dass jüngere Patienten i.d.R. kraftvoller und tiefer einatmen können als ihre älteren Mitmenschen. Resultierend sind größere intrathorakale Druckänderungen, woraus sich im rechten Herzen eine relative Zunahme des Anteils an unkontrastiertem Blut aus der Vena cava inferior im Vergleich zum Kontrastmittelangereicherten Blut aus der Vena cava superior ergibt (9, 35, 38, 40, 42, 44, 52, 54).

Ein weiterer Erklärungsansatz für die Entstehung des Altersunterschieds könnte sein,

dass einige Patienten nach stattgefundener Inspiration in der Apnoe-Phase unbewusst Druck gegen die geschlossene Glottis ausübten, um die Luft anzuhalten. Dies entspricht einem Valsalva-Manöver, welches durch den Anstieg des intrathorakalen Drucks zu einer Unterbrechung des Blutstroms der Vena cava superior führt (40, 41). Die Folge ist eine erneut abfallende Kontrastmittelanflutung in den Lungenarterien zum Zeitpunkt der Bildakquisition sowie die Entstehung von TIC. Gutzeit et al. zeigten folgerichtig auf, dass das Valsalva-Manöver zu einer geringeren Röntgendichte in den Lungenarterien führte als eine normale Inspiration mit anschließender Apnoe-Phase. Zusätzlich konnten sie nachweisen, dass der Anteil unkontrastierten Blutes aus der Vena cava inferior im rechten Herzen bei diesem Manöver zunahm (9, 35). Die Unterbrechung der Kontrastmittelanflutung, auf der das TIC-Phänomen beruht, kann also auch durch das Valsalva-Manöver entstehen (9, 38, 40). Aufgrund ihres körperlichen Zustands und ihrer Muskelkraft könnten junge Menschen dieses häufiger ausführen als ältere (40, 54).

Ein potenziell ausgeführtes Valsalva-Manöver nach Auslösung der Scan ROI ist durch die Einführung unseres neuen Untersuchungsprotokolls mit Nutzung der Dual-ROI-Technik nicht verhindert worden, was die fehlende Abnahme der TIC-Inzidenz bei deren Nutzung erklären könnte.

Renne et al. und weitere postulierten, dass eine ausführliche vorangehende Schulung der Patienten erforderlich sei, um ein Valsalva-Manöver in der Apnoephase des inspiratorischen Atemkommandos zu verhindern (41, 54). Dies schlagen wir unserer Klinik als Ansatz, die TIC-Inzidenz auf unter 5% zu senken, vor. Der Fokus sollte speziell auf einer Verhinderung des Valsalva-Manövers statt auf einer ausführlichen Erklärung des Einatmens liegen. Ob dies einen messbaren Effekt zeigen wird, muss untersucht werden. Möglicherweise scheitern die Patienten nicht am Verständnis des Atemkommandos „Bitte einatmen und die Luft anhalten“ sondern an dessen Ausführung, wie die in unseren Ergebnissen aufgezeigt große Zahl an Atemartefakten vermuten lässt.

Zu beachten ist, dass in unserer Studie auch einige Untersuchungen älterer Patienten das TIC-Phänomen aufwiesen; ein hohes Alter schließt die Fähigkeit, durch das Atmen diesen Strömungsartefakt erzeugen zu können, folglich nicht aus.

9.2 Notwendigkeit einer einheitlichen Definition von TIC

Mit einer Inzidenz von 6,1% bzw. 7,0% lagen wir am unteren Spektrum der bisher in der Literatur beschriebenen TIC-Inzidenzen. Diese liegen zwischen 3% und 37% (38, 40, 50, 51), was ein Auftreten von TIC bei mehr als jedem dritten Patienten bedeuten würde. Diese starke Schwankung zwischen den diversen Studien war vermutlich durch verschiedene Definitionen von TIC begründet, obwohl alle das gleiche Phänomen (höhere Röntgendichte proximal und distal der Lungenarterien) beschrieben. Mortimer et al. sowie Wittram et al. nutzten eine rein subjektive Blickdiagnose von TIC. Es fand keine quantitative Messung mittels ROIs an fest definierten Lokalisationen statt. TIC lag in ihren Studien definitionsgemäß dann vor, wenn eine (kleine) Region der Lungenarterien (bilateral) geringer kontrastiert erschien als die Bereiche proximal und distal dieser Stelle (40, 51). Diese Definition halten wir für äußerst fehleranfällig, da eine Kontrastmittelaussparung auch andere Gründe haben kann, wie etwa eine Embolie selbst, Fluss- oder Bewegungsartefakte. Kohortenübergreifend stellten wir in 38,5% unserer Patienten Atemartefakte und in 70,5% der Patienten Artefakte durch Fremdmaterialien oder Flussartefakte fest. Resultierend müssten sich bei der Nutzung der TIC-Definition von Wittram et al. und Mortimer et al. viele falsch-positive Ergebnisse für TIC ergeben. Hinzu kommt, dass ein kleiner, peripher liegender Bereich ohne Kontrastmittel nur einen geringen Einfluss auf die diagnostische Stärke der Untersuchung hat; es zählt die Kontrastierung des gesamten arteriellen Lungenkreislaufs (zentral und peripher).

Bernabé-García et al. kombinierten einen objektiven mit einem subjektiven Ansatz. Für sie lag TIC vor, wenn an festen Lokalisationen des Bronchialbaums (Truncus pulmonalis, A. pulmonalis dextra, A. pulmonalis sinistra) eine mittels ROI gemessene mindestens 10 HU geringere Röntgendichte vorlag als in proximal und distal gelegeneren Anteilen der Lungenarterien und/oder der Aorta. Bei positivem Ergebnis wurde das vorliegende TIC-Phänomen subjektiv auf einer Fünf-Punkt-Skala nach dem Einfluss dessen auf die diagnostische Bildstärke eingeordnet (49). In unserer Studie mit hoher Fallzahl lagen die in den ROIs des Truncus pulmonalis gemessenen Standardabweichungen der Röntgendichte in beiden Kohorten bei > 30 HU. Ein Unterschied von 10 HU lässt sich also allein schon durch eine minimal versetzte Platzierung der ROI erzielen und ist folglich zu sensitiv. Dennoch sehen wir einen Vorteil dieser Herangehensweise an TIC in der ergänzenden Einteilung des

Schweregrades. In unserer Studie führte das Vorliegen des TIC-Phänomens zwar häufig zu einer nur ausreichenden diagnostischen Stärke, eine optimale diagnostische Bildstärke wurde dadurch jedoch nicht ausgeschlossen. Nur in wenigen Fällen (2,2% (Kohorte B) bzw. 15,0% (Kohorte A)) hatte TIC ein nicht diagnostisch verwertbares Bild zur Folge.

Wir orientierten uns an der TIC-Definition von Sudarski et al. Diese definierten TIC als einen gemessenen aortopulmonalen Quotienten > 1 bei gleichzeitig sichtbarem Kontrastmitteleinstrom in der Vena cava superior (38). Diesen Ansatz halten wir durch eindeutig vorgegebene Messlokalisationen für objektiv. Zur Bestimmung von TIC wird dann zwar ausschließlich der Röntgendichtewert des Truncus pulmonalis betrachtet, jedoch konnten wir in dieser Studie aufzeigen, dass eine starke Kontrastmittelanflutung im Truncus pulmonalis als Indikator für eine ebenfalls starke Kontrastmittelanflutung in den peripherer liegenden Lungenarterien (apikal und basal) herangezogen werden kann.

Den Ansatz von Sudarski et al. modifizierten wir leicht, indem wir den stattfindenden Kontrastmitteleinstrom in der Vena cava superior mittels einer Messung und nicht subjektiv bestimmten. Dieser lag definitionsgemäß dann vor, wenn die Röntgendichte in der Vena cava superior die des Truncus pulmonalis um mindestens 50 HU überstieg, was oberhalb der Messungenauigkeit der ROI liegen sollte.

Wir geben den Anstoß, eine klare Definition des TIC-Phänomens in der Literatur festzuschreiben. Als solche regen wir an:

Das TIC-Phänomen liegt vor, wenn folgende Kriterien gleichzeitig erfüllt sind:

- 1) Der aortopulmonale Quotient liegt größer 1.
- 2) Die Röntgendichte in der Vena cava superior liegt mindestens 50 HU über der des Truncus pulmonalis.

Kriterium 1 wäre hierbei die notwendige und Kriterium 2 die hinreichende Bedingung. Durch das Messen der Röntgendichte in Aorta ascendens, Truncus pulmonalis und Vena cava superior mittels ROIs sind beide Bedingungen vollständig objektivierbar. Durch die Berechnung des aortopulmonalen Quotienten besitzt diese Definition von TIC den Vorteil, unabhängig von den verwendeten Scan-Parametern (Kollimation, Röhrenspannung, etc.) zu sein.

Auffällig ist, dass TIC in unserer Studie zwar nur bei 6,1% bzw. 7,0% der untersuchten Patienten auftrat, jedoch 14,6% (Kohorte A) bzw. 15,4% (Kohorten B) der Untersuchungen einen nur ausreichenden oder mangelhaften/nicht auswertbaren Overall-Score aufwiesen. In Kombination mit der Feststellung, dass das Auftreten von TIC eine hohe diagnostische Stärke nicht ausschloss, war TIC also nur für weniger als die Hälfte der diagnostisch schwachen Bilder verantwortlich, was im Umkehrschluss bedeutet, dass außer TIC auch weitere Faktoren die Diagnostik der Lungenarterienembolie mittels CTPA erschweren.

9.3 Weitere Einflussfaktoren auf die diagnostische Stärke

9.3.1 Zeitpunkt der Bildakquisition

14 (Kohorte A) bzw. zehn (Kohorte B) Patienten wiesen bei hohem aortopulmonalem Quotienten (> 1) keinen Kontrastmitteleinstrom in der Vena cava superior mehr auf. Bei diesen Patienten gehen wir von einem zu späten Start des CT-Scans aus; das Kontrastmittel hatte die Lungenarterien bereits passiert und floss durch die Aorta (siehe Abbildung 9, Seite 35). Die Scan-Delay-Time ab dem Zeitpunkt des Erreichens der Scan ROI bis zum Beginn des CT-Scans war folglich zu lang. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten (in beiden Kohorten unter 2,2%), welche dieses Phänomen aufwiesen, halten wir unsere festgelegte Scan-Delay-Time von sechs Sekunden für sinnvoll. Ihre Verkürzung würde zeitbedingt weniger Kontrastmitteleinstrom in die Lungenarterien, eine Verlängerung eine höhere Anzahl Patienten, bei welchen das Kontrastmittel die Lungenarterien zum Zeitpunkt des CT-Scans schon passiert hat, zur Folge haben. Beides würde die diagnostische Bildstärke senken. Unsere Ergebnisse untermauern diese These: Eine hohe Röntgendichte im Truncus pulmonalis (> 250 HU) führte in beiden Kohorten zu niedrigeren Werten in Aorta ascendens und Aorta descendens.

9.3.2 Röntgendichte

Wir konnten feststellen, dass die Röntgendichte positiv mit steigendem Lebensalter korreliert. Ursächlich dürfte der gleiche Verdünnungseffekt wie beim TIC-Phänomen sein (siehe oben).

Zusätzlich zeigten Frauen im Mittel eine um ca. 80 HU höhere Röntgendichte im Truncus pulmonalis als Männer. Eine mögliche Begründung liegt darin, dass Frauen durchschnittlich leichter sind als Männer (60, 61). Aufgrund des höheren Fettanteils

des weiblichen Körpers besitzen Frauen im Mittel ein geringeres Blutvolumen (62). Möglicherweise haben Frauen also mehr Kontrastmittel pro Liter Blut erhalten als Männer. Das würde den gleichbleibenden aortopulmonalen Quotienten bei gleichzeitig höherer Röntgendichte im Truncus pulmonalis bei Frauen erklären. Auf diesem Gebiet halten wir weitere Forschung für erforderlich. Da eine statistisch signifikant bessere Kontrastmittelanflutung sowie ein geringeres Auftreten des TIC-Phänomens bei weiblichen Patienten in beiden Kohorten festgestellt werden konnte, überlegten wir uns, ob ggf. eine Stichprobenverzerrung (Selection Bias) bezüglich des Alters in beiden Geschlechtern vorliegen könnte. Kohortenübergreifend zeigte sich jedoch kein signifikanter Altersunterschied zwischen Männern und Frauen mit TIC. Diese Annahme konnten wir daher verwerfen.

Wird berücksichtigt, dass LAEs am häufigsten auf lobärer und segmentaler Ebene auftreten (27), so zeigt sich die Relevanz einer starken peripheren Kontrastmittelanflutung in den apikalen und basalen Lungenabschnitten. Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich die Röntgendichtewerte von zentralen, Lobar- und Segmentarterien eines Patienten bezüglich Mittelwertes, Standardabweichung und Median nur geringfügig unterscheiden. Die Berechnungen des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ergaben eine statistisch signifikante positive Korrelation der Röntgendichte im Truncus pulmonalis auf die Kontrastierung der weiter peripher liegenden Lungenarterien. Dies bestätigt die Ergebnisse von Mortimer et al., welche in ihrer Studie ähnliche Resultate erhielten (40). Durch die in unserer Studie zusätzlich durchgeführte subjektive Analyse der Kontrastierungen in apikalen und basalen Lungenabschnitten können wir ergänzend hinzufügen, dass die Kontrastmittelanflutung im Truncus pulmonalis auch positiv mit der der subjektiven Betrachtung der Kontrastierung in apikalen und basalen Lungenabschnitten korreliert. Eine starke Kontrastmittelanflutung im Truncus pulmonalis kann als Indikator für eine ebenfalls starke Kontrastmittelanflutung in den peripherer liegenden Lungenarterien (apikal und basal) herangezogen werden. Aus diesem Grunde nutzten wir für statistische Analysen des TIC-Phänomens jeweils die Röntgendichte im Truncus pulmonalis als Referenzwert für die Kontrastierung aller Lungenarterien des Bronchialbaums. Wir konnten zudem nachweisen, dass eine positive Korrelation zwischen steigender Röntgendichte im Truncus pulmonalis und dem Overall-Score der Untersuchung vorlag.

9.3.3 Jodkonzentration des Kontrastmittels

Vergleicht man die Absolutwerte der Röntgendichte/Kontrastmittelanflutung beider analysierter Kohorten in Truncus pulmonalis, A. pulmonalis dextra, A. pulmonalis sinistra und weiter peripher gelegener Lungenarterien, so ist festzustellen, dass die Patienten der Kohorte A (Single-ROI) in allen gemessenen Lungenarterien signifikant höhere Röntgendichtewerte aufwiesen. Auch bei den subjektiv bestimmten Parametern „Kontrastierung apikal“ und „Kontrastierung basal“ schnitten Patienten der Kohorte A besser ab, wobei nur Ersterer einen statistisch signifikanten Unterschied aufwies. Dies erklärt sich über die Gabe verschiedener Kontrastmittelpräparate mit differenten Jodkonzentrationen. Das Kontrastmittel Imeron 400®, welches Patienten der Kohorte A erhielten, enthält 40 g Jod pro 100 ml (37). Xenetix 350®, welches Patienten der Kohorte B erhielten, enthält 35 g Jod pro 100 ml. Die Jod-Dosis lag bei Patienten der Kohorte A also 12,5% höher als bei denen der Kohorte B. Dies deckt sich mit den beobachteten Unterschieden der absolut gemessenen Werte in den Lungengefäßen.

Entscheidend ist hierbei nicht die Gesamtmenge Jod, sondern der Jodfluss pro Sekunde (Einflussrate). Mühlenbruch et al. sowie weitere Studien, welche die Nutzung verschiedener Jod-Konzentrationen bei gleicher Jod-Gesamtmenge und identischer Einflussrate des Jods pro Sekunde untersuchten, kamen zu dem Schluss, dass eine höhere Jodkonzentration bei diesen Einstellungen zu keiner stärkeren Kontrastierung der Lungenarterien und/oder höheren diagnostischen Bildstärke der CTPA-Untersuchung führte (63, 64). Die Studien, die sich mit unterschiedlichen Einflussraten des Jods beschäftigten, stellten fest, dass eine positive Korrelation zwischen Einflussrate des Jods und erhöhter Kontrastierung der Pulmonalarterien und einer höheren diagnostischen Bildstärke der CTPA-Untersuchung vorlag (65-70). Dies zeigten unsere Ergebnisse trotz iterativer Bildrekonstruktion ebenfalls auf (70). Die Pulmonalarterien sowie die Aorta ascendens waren bei der Nutzung eines Kontrastmittels mit höherem Jodgehalt sowohl zentral als auch peripher stärker kontrastiert. Keine Auswirkungen zeigte die Jodkonzentration auf den aortopulmonalen Quotienten und die Entstehung des TIC-Phänomens, welches ebenfalls einen großen Einfluss auf die diagnostische Bildstärke hat.

Das Spurenelement Jod wird vom menschlichen Körper vorwiegend renal ausgeschieden (7, 20, 65). Im Rahmen dieses Prozesses kann es tubulotoxisch

wirken und somit die Niere schädigen. Dies kommt insbesondere bei Patienten mit vorgeschädigten Nieren vor (7, 20, 65). Zusätzlich kann jodhaltiges Kontrastmittel zu kurzfristigen (allergischen) Überempfindlichkeitsreaktionen wie Übelkeit, Erbrechen oder Hautrötung führen und die Schilddrüsenfunktion beeinflussen (7, 20). Laut des Bundesinstituts für Risikobewertung sind bei Gesunden einmalige Joddosen bis 1000 µg ohne Nebenwirkungen verträglich (71). Die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit hält eine tägliche Jodzufuhr von maximal 600 µg für tolerabel; für Deutschland gilt jedoch ein Referenzwert von maximal 500 µg (7, 71, 72). Die empfohlene Tagesdosis liegt für Erwachsene in Deutschland bei 150-200 µg (71, 72). Wir verabreichten in beiden Kohorten durchschnittlich circa 55 ml Kontrastmittel. Dieses enthält bei der Nutzung von Imeron 400® 22,0 g Jod. Diese Menge Jod entspricht einer 110-fachen Übersteigerung der empfohlenen Tagesdosis. Bei der Nutzung von Xenetix 350® liegt eine 96-fache Übersteigerung vor (Jodgehalt 19,25 g pro 55 ml). In beiden Fällen ist die Nebenwirkungsschwelle weit überschritten, weshalb wir davon ausgehen, dass diese Erhöhung der Joddosis um 12,5% keinen additiv relevanten Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil haben sollte. Auf diesem Gebiet (Einfluss der Jodflussrate auf die Bildqualität von CTPA-Untersuchungen und deren Nebenwirkungen) halten wir weitere Forschung für sinnvoll. Unserer Klinik schlagen wir zur LAE-Diagnostik zukünftig die ausschließliche Nutzung von Kontrastmittel mit 40 g Jod pro 100 ml vor.

9.3.4 Rauschwert

Trotz einer Verringerung des Rauschwertes von 12,5 (Kohorte A) auf 11,0 (Kohorte B) zeigten unsere Ergebnisse interessanterweise keinen signifikanten Unterschied im Overall-Score auf. Eine Erhöhung des voreingestellten Rauschwertes führt folglich nicht zu einer schlechteren Bewertung der Aufnahmen.

9.3.5 Veratmung

Wir konnten feststellen, dass der Grad der Veratmung einen signifikanten Einfluss auf den Overall-Score hatte, weshalb wir die Veratmungsgrade beider Kohorten genauer betrachteten. Hier konnten wir feststellen, dass beinahe jede fünfte Untersuchung eine starke Veratmung mit diagnostischer Einschränkung aufwies. Zu diesen Atemartefakten dürfte es bei einer strikten Einhaltung des Atemkommandos („Bitte einatmen und die Luft anhalten“) nicht kommen, da die Bildakquisition in der Apnoephase stattfindet, in der sich die Lunge in einer statischen Phase befinden

sollte. In unserer Studie mussten die Patienten das Atemmanöver über eine Dauer von knapp zehn Sekunden durchführen (Scan-Delay-Time + Dauer des Scans). In Kohorte A zeigte sich, dass Patienten mit vorliegender LAE signifikant häufiger veratmeten als die Patienten, die keine LAE diagnostiziert bekamen. Wir vermuten daher, dass ein Teil der Patienten entweder nicht in der Lage war, das Atemmanöver über die volle Dauer der Untersuchung durchzuhalten oder das Manöver verzögert umsetzten. Ursachen hierfür könnten Schmerzen, Dyspnoe, mangelnde körperliche Belastbarkeit und Stressbelastung gewesen sein. Diese These stützt, dass insbesondere Patienten höheren Alters starke Atemartefakte aufwiesen. Unsere Beobachtungen während der Datenerhebung zeigten, dass Atmungsartefakte in der Regel in den basalen Lungenabschnitten auftraten. Atemartefakte führten also insbesondere zu einer mangelnden Beurteilbarkeit der nicht-zentralen Lungenarterien, während die zentralen Anteile in der Regel ausreichend beurteilbar waren. Lediglich eine Untersuchung wies dermaßen starke Atemartefakte auf, dass auch die zentralen Lungenarterien nicht mehr beurteilt werden konnten. Eine Verminderung der Atemartefakte würde also vor allem die Sichtbarmachung kleinerer Segmentembolien erleichtern.

In der Literatur zeigt sich nur eine geringe Studienlage dazu, wie Atemartefakte vermindert werden können. Martini et al. konnten nachweisen, dass eine Erhöhung des Pitchfaktors und eine Senkung der Rotationszeit zu weniger Atemartefakten führten (55). Auch die vorherige Gabe von Sauerstoff und ein kranio-kaudaler CT-Scan sollen diese reduzieren können (47).

Studien darüber, welches Atemmanöver (end-expiratorische Apnoephase, end-inspiratorische Apnoephase, frei atmend, Müller-Manöver) die stärkste Kontrastierung in den Lungenarterien erzielt, zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Insbesondere die Nutzung end-expiratorischer Atemmanöver schien jedoch zu starken Atemartefakten zu führen (40, 41, 47, 54, 55, 73).

Abdellatif et al., Liu et al. und Bunch et al. stellten fest, dass eine Verringerung der Scan-Zeit das Auftreten von Atemartefakten verminderte (48, 73, 74). Dies unterstützt unsere These, dass einige Patienten schlicht nicht in der Lage sind, dieses trotz Verständnisses des Atemmanövers über die Dauer des Scans durchhalten zu können. Dennoch ist zu beachten, dass eine Verringerung der Scan-

Zeit insbesondere durch die Verwendung neuerer CT-Geräte der dritten Generation möglich wird, welche nicht in jeder Klinik vorzufinden sind. Auf Dauer dürfte der Fortschritt in der CT-Technologie (insbesondere eine Verringerung der Scan-Time) das Problem des Auftretens von Atemartefakten verringern und so die Zahl nicht-diagnostischer Bilder vermindern.

9.4 Strahlendosis

Zwischen unseren beiden Kohorten stellten wir für beide Parameter der Strahlendosis (CTDI und DLP) statistisch signifikante Unterschiede fest. Kohorte A wies geringere Strahlendosen auf als Kohorte B. Dies erklärt sich durch die Verringerung des voreingestellten SD-Werts (Rauschwerts) von 12,5 in Kohorte A auf 11,0 in Kohorte B. Beim genutzten CT-Gerät der Kohorte B handelt es sich um das Notaufnahmegerät unserer Klinik. Dessen Untersuchungsprotokolle sind auf Geschwindigkeit und diagnostische Bildstärke ohne maximale Dosisersparung programmiert. In Rücksprache mit dem Gerätehersteller (Canon) kann bei einer Erhöhung des Rauschwerts von 11,0 auf 12,5 eine Dosisersparung von circa 22% angenommen werden.

9.5 Zunahme der Anzahl an CTPA-Untersuchungen zur LAE-Diagnostik

Wir konnten in unserer Studie feststellen, dass in den Jahren 2014 und 2015 bedeutend weniger CTPA-Untersuchungen zur LAE-Diagnostik als 2019 in unserer Klinik durchgeführt wurden (Die Gesamtanzahl der jeweiligen Kohorten war mit 656 bzw. 654 Patienten nahezu identisch, obwohl in Kohorte A Patienten aus zwei Jahren betrachtet wurden). Auch für unsere Klinik können wir also bestätigen, dass die Indikationsstellung zur CTPA zugenommen hat; ein Phänomen, welches in der Literatur ausgiebig diskutiert wird (18, 40, 65, 75-77). Die steigenden jährlichen Untersuchungszahlen unterstreichen die Relevanz des Themas dieser Arbeit. Eine Lungenembolie diagnostizierten wir in beiden Kohorten bei circa jedem fünften Patienten. Ähnliches zeigte sich in anderen Studien (41, 55, 77, 78).

9.6 Limitationen

Durch den retrospektiven Charakter dieser Studie war eine vollständige Erfassung möglicher Vorerkrankungen mit Einfluss auf die Diagnostik nicht möglich. Überwiegend ältere Menschen betreffende Vorerkrankungen wie zum Beispiel pulmonal-arterielle Hypertonie, Klappenvitien (Herzklappenfehler) oder

Herzinsuffizienz führten nicht zum Ausschluss aus der Studie. Da sowohl ein häufigeres Auftreten von TIC als auch eine geringe Kontrastmittelanflutung in den Lungenarterien vor allem bei jüngeren Patienten beobachtet werden konnte, gehen wir nicht davon aus, dass dies zu einer relevanten Verfälschung der Ergebnisse geführt haben könnte. Zusätzlich ist zu beachten, dass ärztliche Kollegen in Akutsituationen auf eine verlässliche Bildgebung zur Bestätigung der Diagnose „Lungenarterienembolie“ unabhängig von potenziellen Vorerkrankungen des Patienten angewiesen sind. Die Festlegung eines klinikinternen Atemmanövers bzw. Untersuchungsprotokolls sollte folglich davon unabhängig sein.

Darüber hinaus untersuchten wir die Patienten nicht auf ein persistierendes Foramen ovale (PFO). Die Prävalenz dieser anatomischen Normvariante in der Bevölkerung soll je nach Untersuchungsmethode bei bis zu 30% liegen (7). In der Regel stellt es einen asymptomatischen Links-Rechts-Shunt zwischen den Herzvorhöfen dar. Somit hätte es keinen Einfluss auf die Ergebnisse unsere Studie. Ausgelöst durch eine Erhöhung des rechtsatrialen Drucks (z.B. Valsalva-Manöver bei Inspiration) kann es jedoch auch zu einer Shuntumkehr kommen. Theoretisch wäre so ein Fluss des Kontrastmittels an den Lungenarterien vorbei möglich, wodurch TIC entstehen könnte (79). Abgesehen von Henk et al. herrscht in der Literatur Einigkeit darüber, dass ein persistierendes Foramen ovale aus zwei Gründen keinen relevanten Einfluss auf TIC hat: Erstens ist der Blutfluss durch das PFO vom rechten in den linken Herzvorhof zu gering, als dass zum Zeitpunkt der Bildakquisition ein relevanter Anteil des Kontrastmittels am Lungenkreislauf vorbeifließt (38, 40, 51). Zweitens wurde nachgewiesen, dass das TIC-Phänomen durch einen zu großen Anteil an unkontrastiertem Blut aus der Vena cava inferior entstehen muss (51-53). Da dieser Prozess (anatomisch) schon vor dem rechten Vorhof des Herzes stattfindet, halten wir eine Beteiligung eines persistierenden Foramen ovals an der Entstehung von TIC ebenfalls für vernachlässigbar. Alle uns bekannten vorherigen Studien, welche sich mit dem Vergleich verschiedener Untersuchungsprotokolle zur Verbesserung der radiologischen LAE-Diagnostik beschäftigten, sahen ebenfalls von einer Berücksichtigung dieser anatomischen Normvariante ab. Zur Bestimmung einer solchen müssten alle Patienten vor der Durchführung einer CTPA zur LAE-Diagnostik eine Echokardiografie erhalten, was angesichts der Akutsituation zu einer inakzeptablen Zeitverzögerung in der Diagnostik führen würde.

Aufgrund der Retrospektive dieser Studie war nicht erfassbar, ob alle Patienten das Atemmanöver („Bitte einatmen und die Luft anhalten“) korrekt verstanden und über die gesamte Dauer des Scans ausgeführt haben. Wir vermuten, dass gerade in der Akutsituation, in der die Patienten typischerweise aufgeregt oder schmerzgeplagt waren und ihnen dementsprechend eine korrekte Ausführung des Atemkommandos nicht möglich war, dies zur Entstehung schlechter Bildqualität (unabhängig von TIC) beigetragen hat.

Alle uns bekannten Leitlinien zeigen detailliert den diagnostischen und/oder therapeutischen Algorithmus bei Patienten mit Verdacht auf LAE auf (5, 6, 17, 80). Technische Grundparameter und die genaue Durchführung der CTPA-Untersuchung sind darin jedoch nicht festgelegt. Durch die Nutzung verschiedenster CT-Geräte inklusive verschiedener Einstellungen bzw. technischer Grundparameter (Kollimation, Röhrenspannung etc.) besteht keine Vergleichbarkeit der Absolutwerte der Röntgendichte zwischen den einzelnen Studien; lediglich ein Rückschluss auf Tendenzen ist möglich. Ein Vergleich wäre dagegen in der Auftrittswahrscheinlichkeit von TIC möglich; in der Praxis gestaltet sich auch dies aufgrund unterschiedlicher Definitionen schwierig. Noch herrscht in der Fachliteratur Uneinigkeit hierüber, was Vergleiche stark erschwert.

Eine weitere Limitation dieser Studie liegt darin, dass Patienten der Kohorte A einen voreingestellten SD-Wert von 12,5 und jene der Kohorte B einen SD-Wert von 11,0 hatten. Auf den primären Endpunkt dieser Studie (Vergleich der Auftrittswahrscheinlichkeiten von TIC) sollte dies jedoch keinen Einfluss gehabt haben, da zur Feststellung von TIC mit einem Quotienten (APQ) gearbeitet wurde. Relevant ist dieser potenzielle Einflussfaktor primär für den Vergleich der Röntgendichtewerte beider Kohorten.

9.7 Schlussfolgerung

Die hier präsentierten Daten zeigen, dass das TIC-Phänomen unabhängig von der Nutzung der Dual-ROI-Technologie auftritt. Die Setzung zweier ROIs zur Bolustriggerung senkte die Auftrittswahrscheinlichkeit von TIC nicht.

Das Auftreten des TIC-Phänomens führte nachweislich zu einer niedrigeren diagnostischen Bildstärke (Overall-Score) der CTPA-Aufnahmen.

Als eigenständige Risikofaktoren für TIC wurden ein niedriges Lebensalter und das männliche Geschlecht identifiziert.

Eine wichtige Erkenntnis lag darin, dass TIC nur für circa 50% der niedrig-diagnostischen Bilder verantwortlich war. Oftmals waren Atemartefakte, die entstehen, weil Patienten nicht in der Lage sind, das Atemmanöver suffizient durchzuführen, der Grund für qualitativ schlechte Aufnahmen.

Die Nutzung des end-inspiratorischen Atemmanövers „Bitte einatmen und die Luft anhalten“ führte in beiden Kohorten bei über 90% der Fälle zu einem aortopulmonalen Quotienten ≤ 1 , was einem optimalen Bildakquisitionszeitpunkt entspricht.

Es wurde aufgezeigt, dass eine Verminderung des Rauschwertes von 12,5 auf 11,0 zu keiner niedrigeren diagnostischen Bildstärke der Aufnahmen (Overall-Score) führt.

Zudem konnten wir in dieser Studie feststellen, dass die Erhöhung der Jodkonzentration des Kontrastmittels von 35 g pro 100 ml auf 40 g pro 100 ml zu einer signifikant stärkeren Kontrastierung der Lungenperipherie geführt hat. Dies erleichtert die diagnostische Sicherung subsegmentaler Lungenarterienembolien. Unsere Ergebnisse zeigten zusätzlich auf, dass eine starke Kontrastmittelanflutung in den zentralen Lungenarterien als Marker für die Kontrastmittelanflutung in den peripherer liegenden Lungenarterien (apikal und basal) betrachtet werden kann.

Um zukünftig die Vergleichbarkeit verschiedener Studien zu vereinfachen, schlagen wir folgende Definition von TIC vor:

Das TIC-Phänomen liegt vor, wenn folgende Kriterien gleichzeitig erfüllt sind:

- 1) Der aortopulmonale Quotient liegt größer 1.
- 2) Die Röntgendichte in der Vena cava superior liegt mindestens 50 HU über der des Truncus pulmonalis.

Um die Auftrittswahrscheinlichkeit von TIC in unserer Klinik auf unter fünf Prozent zu senken, schlagen wir eine ausführliche Schulung des benötigten Atemmanövers vor der CTPA Untersuchung vor. Hauptaugenmerk sollte hierbei auf der Verhinderung eines vom Patienten versehentlich ausgeführten Valsalva-Manövers während des end-inspiratorischen Atemmanövers liegen.

10 Literaturverzeichnis

1. Schmitz F. Atmungsorgane und Pleura. Leitungsbahnen und topografische Beziehungen im Mediastinum. Herz und Herzbeutel. In: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Hrsg. Duale Reihe Anatomie. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. S. 547-53, 58-61, 82-85, 94, 627-31.
2. Waldeyer A, Mayet A. Anatomie des Menschen 2. 14. Auflage. Berlin: de Gruyter; 1979. S. 565-572, 574-576.
3. Fritsch H. Herz-Kreislauf-System. Atmungssystem. In: Fritsch H, Kühnel W, Hrsg. Taschenatlas Anatomie Innere Organe. 11. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. S. 10-6, 44-6, 122-9.
4. Kugelmann D, Wascke J. Brusteingeweide. In: Waschke J, Böckers T, Paulsen F, Hrsg. Anatomie. 1. Auflage. München: Elsevier; 2015. S. 259-60,78-86.
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 2020;41(4):543-603.
6. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie [Internet] [zuletzt aktualisiert 10/2015; zitiert am 11.09.2020]. Abrufbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf.
7. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, Gerd; 2020. S. 186,187, 604, 751, 840-844.
8. Rusandu A, Ødegård A, Engh GC, Olerud HM. The use of 80 kV versus 100 kV in pulmonary CT angiography: An evaluation of the impact on radiation dose and image quality on two CT scanners. Radiography. 2019;25(1):58-64.
9. Gutzeit A, Froehlich JM, Walti S, Roos JE, Meissnitzer M, Hergan K, von Weymarn C, Czell D, Goyen M, Reischauer C. Suction/Inspiration against resistance or standardized Mueller maneuver : a new breathing technique to improve contrast density within the pulmonary artery: a pilot CT study. European Radiology. 2015;25(11):3133-42.
10. Andersson T, Söderberg S. Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival; analysis of a Swedish national cohort. BMC Cardiovascular Disorders. 2017;17(1):155.
11. Meyer M, Haubenreisser H, Sudarski S, Doesch C, Ong MM, Borggreffe M, Schoenberg SO, Henzler T. Where do we stand? Functional imaging in acute

- and chronic pulmonary embolism with state-of-the-art CT. *European Journal of Radiology*. 2015;84(12):2432-7.
12. Kempny A, McCabe C, Dimopoulos K, Price LC, Wilde M, Limbrey R, Gatzoulis MA, Wort SJ. Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015. *International Journal of Cardiology*. 2019;277:229-34.
 13. Kumamaru KK, Hunsaker AR, Kumamaru H, George E, Bedayat A, Rybicki FJ. Correlation between early direct communication of positive CT pulmonary angiography findings and improved clinical outcomes. *Chest*. 2013;144(5):1546-54.
 14. Palm V, Rengier F, Rajiah P, Heussel CP, Partovi S. Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. *Rofo*. 2020;192(1):38-49.
 15. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JSR, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol Ç, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Erol Ç, Jimenez D, Ageno W, Agewall S, Asteggiano R, Bauersachs R, Becattini C, Bounameaux H, Büller HR, Davos CH, Deaton C, Geersing G-J, Sanchez MAG, Hendriks J, Hoes A, Kilickap M, Mareev V, Monreal M, Morais J, Nihoyannopoulos P, Popescu BA, Sanchez O, Spyropoulos AC. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2014;35(43):3033-80.
 16. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung [Internet] [zuletzt aktualisiert 19.05.2020; zitiert am 24.10.2020]. Abrufbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_st art_neu/&p_aid=3&p_aid=83124114&nummer=6&p_sprache=D&p_indsp=999999&p_aid=15208607#SOURCES.
 17. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development G. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58(6):470-83.
 18. Dobler CC. Overdiagnosis of pulmonary embolism: definition, causes and implications. *Breathe (Sheff)*. 2019;15(1):46-53.
 19. Kahl-Scholz M, Vockelmann C, Blum U. Respiratorisches System. In: Kahl-Scholz M, Vockelmann C, Hrsg. *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie*. Berlin: Springer; 2017. S. 194,5.

20. Fritzsche S. Thorax. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, Hrsg. Duale Reihe Radiologie. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. S. 166-8, 239-41.
21. Huber RM, Tufman A. Pneumologie. In: Endres S, Hrsg. Facharztprüfung Innere Medizin. 5. Auflage. Munich: Urban & Fischer; 2016. S. 455-61.
22. Cornea AM, McCullough BJ, Mitsumori LM, Gunn ML. Enhancement of the pulmonary arteries and thoracic aorta: comparison of a biphasic contrast injection and fixed delay protocol with a monophasic injection and a timing bolus protocol. *Emergency Radiology*. 2015;22(3):231-7.
23. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(6):700-6.
24. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E. Physiologie 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.
25. Kröger K. Tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2016. S. 1993-8.
26. Ehmke H. Atmung. Säure-Basen-Haushalt. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E, Hrsg. *Physiologie*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. S. 272,84.
27. Neumann J. Häufigkeit und Thrombusverteilung von Lungenarterienembolien nicht-onkologischer Patienten im Spiral-CT [Dissertation]. Halle-Wittenberg: Martin-Luther-Universität; 2016.
28. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(12):2092-102.
29. Schaefer-Prokop C, Prokop M. MDCT for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *European Radiology Supplements*. 2005;15(4):d37-d41.
30. Wilkens H, Held M. Lungenarterienembolie: Status 2018 [Internet]: *Deutsches Ärzteblatt*; 2018 [zuletzt aktualisiert 2018; zitiert am 15.07.2021]. Abrufbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/198621/Lungenarterienembolie-Status-2018>.

31. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):957-70.
32. Hünerbein R. Radiologische Verfahren. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, Hrsg. *Duale Reihe Radiologie.* 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. S. 85-92, 102-4.
33. Wenker M. Computertomographie (CT). In: Kahl-Scholz M, Vockelmann C, Hrsg. *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie.* Berlin: Springer; 2017. S. 43-52.
34. Becht S, Bittner R, Ohmstede A, Pfeiffer A, Roßdeutscher R. *Lehrbuch der röntgendiagnostischen Einstelltechnik* 6. Auflage. Heidelberg: Springer; 2008. S. 508,509,542,546.
35. Gutzeit A, Roos JE, Hergan K, von Weymarn C, Walti S, Reischauer C, Froehlich JM. Suction against resistance: a new breathing technique to significantly improve the blood flow ratio of the superior and inferior vena cava. *European Radiology.* 2014;24(12):3034-41.
36. Kahl-Scholz M. Kontrastmittel. In: Kahl-Scholz M, Vockelmann C, Hrsg. *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie.* Berlin: Springer; 2017. S. 80-4,7,8.
37. Rote Liste Service GmbH. *Rote Liste 2015: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte)* 55. Auflage. Frankfurt/Main: Autor; 2015. S. 1984.
38. Sudarski S, Haubenreisser H, Henzler T, Reischauer C, Kolokythas O, Matorri S, Herzog BA, Schonberg SO, Gutzeit A. Incidence of transient interruption of contrast (TIC) - A retrospective single-centre analysis in CT pulmonary angiography exams acquired during inspiratory breath-hold with the breathing command: "Please inspire gently!". *PLoS One.* 2019;14(1):e0210473.
39. Raczeck P, Minko P, Graeber S, Fries P, Seidel R, Buecker A, Stroeder J. Influence of Respiratory Position on Contrast Attenuation in Pulmonary CT Angiography: A Prospective Randomized Clinical Trial. *American journal of roentgenology.* 2016;206(3):481-6.
40. Mortimer AM, Singh RK, Hughes J, Greenwood R, Hamilton MC. Use of expiratory CT pulmonary angiography to reduce inspiration and breath-hold associated artefact: contrast dynamics and implications for scan protocol. *Clinical Radiology.* 2011;66(12):1159-66.
41. Manava P, Galster M, Schoen M, Ficker J, Lell MM, Adamus R, Bruch M. Improving Contrast Enhancement in Pulmonary CTA: The value of breathing maneuvers. *European journal of radiology Open.* 2020;7:100280.
42. Damm R, Mohnike K, Gazis A, Rogits B, Seidensticker M, Ricke J, Pech M. Improvement of Contrast Media Enhancement in CTA Evaluating Pulmonary

- Embolism by Utilizing 'Delayed' Bolus Tracking in the Descending Aorta. Polish Journal of Radiology. 2016;81:422-7.
43. Wang M, Li W, Lun-Hou D, Li J, Zhai R. Optimizing computed tomography pulmonary angiography using right atrium bolus monitoring combined with spontaneous respiration. European Radiology. 2015;25(9):2541-6.
 44. Kim C, Lee CW, Hong GS, Kim G, Lee KY, Kim SS. Assessment of pulmonary arterial enhancement on CT pulmonary angiography using a leg vein for contrast media administration. Medicine (Baltimore). 2017;96:1-6.
 45. Jones SE, Wittram C. The indeterminate CT pulmonary angiogram: imaging characteristics and patient clinical outcome. Radiology. 2005;237(1):329-37.
 46. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Agents [Internet] [zuletzt aktualisiert 03/2018; zitiert am 07.04.2021]. Abrufbar unter:
http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf.
 47. Wittram C. How I Do It: CT Pulmonary Angiography. American journal of roentgenology. 2007;188(5):1255-61.
 48. Bunch PM, Fulwadhva UP, Wortman JR, Primak AN, Madan R, Steigner ML, Sodickson AD. Motion Artifact Reduction From High-Pitch Dual-Source Computed Tomography Pulmonary Angiography. Journal of Computer Assisted Tomography. 2018;42(4):623-9.
 49. Bernabé-García JM, García-Espasa C, Arenas-Jiménez J, Sánchez-Payá J, de la Hoz-Rosa J, Carreres-Polo JO. Has "respiratory coaching" before deep inspiration an impact on the incidence of transient contrast interruption during pulmonary CT angiography? Insights Imaging. 2012;3(5):505-11.
 50. Gosselin MV, Rassner UA, Thieszen SL, Phillips J, Oki A. Contrast Dynamics During CT Pulmonary Angiogram: Analysis of an Inspiration Associated Artifact. Journal of Thoracic Imaging. 2004;19(1):1-7.
 51. Wittram C, Yoo AJ. Transient interruption of contrast on CT pulmonary angiography: proof of mechanism. Journal of Thoracic Imaging. 2007;22(2):125-9.
 52. Kuzo RS, Pooley RA, Crook JE, Heckman MG, Gerber TC. Measurement of caval blood flow with MRI during respiratory maneuvers: implications for vascular contrast opacification on pulmonary CT angiographic studies. American Journal of Roentgenology. 2007;188(3):839-42.
 53. Wittram C, Yoo AJ. Transient interruption of contrast on CT pulmonary angiography: proof of mechanism. J Thorac Imaging. 2007;22(2):125-9.
 54. Renne J, Falck C, Ringe KI, Raatschen HJ, Wacker F, Shin HO. CT angiography for pulmonary embolism detection: the effect of breathing on

- pulmonary artery enhancement using a 64-row detector system. *Acta Radiologica*. 2014;55(8):932-7.
55. Martini K, Meier A, Higashigaito K, Saltybaeva N, Alkadhi H, Frauenfelder T. Prospective Randomized Comparison of High-pitch CT at 80 kVp Under Free Breathing with Standard-pitch CT at 100 kVp Under Breath-Hold for Detection of Pulmonary Embolism. *Academic Radiology*. 2016;23(11):1335-41.
 56. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* 2. Auflage. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988. S. 79-81.
 57. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
 58. Chen YH, Velayudhan V, Weltman DI, Balsam D, Patel N, Draves KA, Robinson KA, Vu TH. Waiting to exhale: salvaging the nondiagnostic CT pulmonary angiogram by using expiratory imaging to improve contrast dynamics. *Emergency Radiology*. 2008;15(3):161-9.
 59. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10 [Internet]: Autor; [zuletzt aktualisiert 03.03.2021; zitiert am 30.04.2021]. Abrufbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gasts&p_aid=85736750&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=550&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=#SVG.
 60. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße nach Altersgruppen: Männer [Internet]: Autor; [zuletzt aktualisiert 21.03.2019; zitiert am 21.01.2021]. Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-frauen.html>.
 61. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen [Internet]: Autor; [zuletzt aktualisiert 21.03.2019; zitiert am 20.01.2021]. Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-frauen.html>.
 62. Schmidt RF. *Physiologie des Menschen*. 23. Auflage. Berlin: Springer; 1987. S. 55.
 63. Mühlenbruch G, Behrendt FF, Eddahabi MA, Knackstedt C, Stanzel S, Das M, Seidensticker P, Günther RW, Wildberger JE, Mahnken AH. Which Iodine concentration in chest CT? A prospective study in 300 patients. *European Radiology*. 2008;18(12):2826-32.
 64. Behrendt FF, Plumhans C, Keil S, Mühlenbruch G, Das M, Seidensticker P, Mutscher C, Günther RW, Mahnken AH. Contrast enhancement in chest multidetector computed tomography: intraindividual comparison of 300 mg/ml versus 400 mg/ml iodinated contrast medium. *Academic Radiology*. 2009;16(2):144-9.

65. Kosmala A, Gruschwitz P, Veldhoen S, Weng AM, Krauss B, Bley TA, Petritsch B. Dual-energy CT angiography in suspected pulmonary embolism: influence of injection protocols on image quality and perfused blood volume. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2020;36(10):2051-9.
66. Nance JW, Jr., Henzler T, Meyer M, Apfaltrer P, Braunagel M, Krissak R, Schoepf UJ, Schoenberg SO, Fink C. Optimization of contrast material delivery for dual-energy computed tomography pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Investigative Radiology*. 2012;47(1):78-84.
67. Hansmann J, Fink C, Jost G, Pietsch H, Meyer M, Nance JW, Schoepf UJ, Attenberger UI, Schoenberg SO, Henzler T. Impact of iodine delivery rate with varying flow rates on image quality in dual-energy CT of patients with suspected pulmonary embolism. *Academic Radiology*. 2013;20(8):962-71.
68. Heusch P, Lanzman RS, Aissa J, Schimmöller L, Antoch G, Krix M, Kröpil P. Evaluation of a High Iodine Delivery Rate in Combination With Low Tube Current for Dose Reduction in Pulmonary Computed Tomography Angiography. *Journal of thoracic imaging*. 2014;29(5):293-7.
69. Langenberger H, Friedrich K, Plank C, Matzek W, Wolf F, Storto ML, Schaefer-Prokop C, Herold C. MDCT angiography for detection of pulmonary emboli: Comparison between equi-iodine doses of iomeprol 400mg/ml and iodixanol 320mg/ml. *European Journal of Radiology*. 2009;70(3):579-88.
70. Burdenski T, Bressemer KK, Adams LC, Grauhan NF, Niehues SM. CT diagnostics of pulmonary embolism: Does iodine delivery rate still affect image quality in iterative reconstruction? *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021. Epub ahead of print.
71. Bundesinstitut für Risikobewertung. Jodversorgung in Deutschland wieder rückläufig - Tipps für eine gute Jodversorgung [Internet]: Autor; 2021 [zuletzt aktualisiert 09.02.2021; zitiert am 02.05.2021]. Abrufbar unter: https://www.bfr.bund.de/de/jodversorgung_in_deutschland_wieder_rueckklaeufig___tipps_fuer_eine_gute_jodversorgung-128626.html.
72. EFSA Panel on Dietetic Products NaA. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. *EFSA Journal*. 2014;12(5):1-57.
73. Liu D, Cai X, Che X, Ma Y, Fu Y, Li L. Visibility and image quality of peripheral pulmonary arteries in pulmonary embolism patients using free-breathing combined with a high-threshold bolus-triggering technique in CT pulmonary angiography. *The Journal of International Medical Research*. 2020;48(8):1-9.
74. Abdellatif W, Esslinger E, Kobes K, Wong A, Powell J, Ali IT, Andrews G, Nicolaou S. Acquisition time, radiation dose, subjective and objective image quality of dual-source CT scanners in acute pulmonary embolism: a comparative study. *European Radiology*. 2020;30(5):2712-21.

75. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *British Medical Journal*. 2013;347:3368.
76. Schissler AJ, Rozenshtein A, Kulon ME, Pearson GD, Green RA, Stetson PD, Brenner DJ, D'Souza B, Tsai WY, Schluger NW, Einstein AJ. CT pulmonary angiography: increasingly diagnosing less severe pulmonary emboli. *PLoS One*. 2013;8(6):e65669.
77. Mountain D, Keijzers G, Chu K, Joseph A, Read C, Blecher G, Furyk J, Bharat C, Velusamy K, Munro A, Baker K, Kinnear F, Mukherjee A, Watkins G, Buntine P, Livesay G, Fatovich D. RESPECT-ED: Rates of Pulmonary Emboli (PE) and Sub-Segmental PE with Modern Computed Tomographic Pulmonary Angiograms in Emergency Departments: A Multi-Center Observational Study Finds Significant Yield Variation, Uncorrelated with Use or Small PE Rates. *PloS one*. 2016;11(12):e0166483.
78. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis of Pulmonary Embolism by Pulmonary CT Angiography. *American journal of roentgenology*. 2015;205(2):271-7.
79. Henk CB, Grampp S, Linnau KF, Thurnher MM, Czerny C, Herold CJ, Mostbeck GH. Suspected pulmonary embolism: enhancement of pulmonary arteries at deep-inspiration CT angiography--influence of patent foramen ovale and atrial-septal defect. *Radiology*. 2003;226(3):749-55.
80. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, Hutten BA, Jaff MR, Manja V, Schulman S, Thurston C, Vedantham S, Verhamme P, Witt DM, I DF, Izcovich A, Nieuwlaat R, Ross S, H JS, Wiercioch W, Zhang Y, Zhang Y. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Advances*. 2020;4(19):4693-738.

11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thomas Burdenski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Anwendung der Dual-ROI-Technik zur Inzidenzminimierung des "Transient Interruption of Contrast"-Phänomens in der Computertomografie im Rahmen der LAE-Diagnostik“ / „Use of dual-ROI technique to reduce the incidence of the „Transient Interruption of Contrast“-phenomenon in computed tomography in pulmonary embolism diagnosis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum:

Unterschrift:

12 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Thomas Burdenski hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Burdenski T**, Bressemer K, Adams C, Grauhan N, Niehues S. CT diagnostics of pulmonary embolism: Does iodine delivery rate still affect image quality in iterative reconstruction? *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2021. Epub ahead of print.

Beitrag im Einzelnen: Das Studiendesign wurde von Thomas Burdenski und seinem betreuenden Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. rer. medic Stefan Niehues gemeinsam erarbeitet. Herr Burdenski identifizierte mittels einer Literaturrecherche die für die Auswertung erforderlichen Parameter, erstellte den Datensatz, legte die Ein- & Ausschlusskriterien fest und wählte geeignete Patienten für die Studie aus. Im Anschluss erhob er in Rücksprache mit den Koautoren die benötigten Daten aller Patienten mittels Durchsicht der Untersuchungsprotokolle, durch manuelle Messungen an zuvor festgelegten Messlokalisationen in computertomografischen Aufnahmen sowie durch subjektives Einstufen der Bildqualität auf einer Skala. Die statistische Auswertung der Daten führte Herr Burdenski nach einer Beratung durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin durch. Aus den Ergebnissen seiner statistischen Analyse erstellte er die Tabellen 1 und 2 sowie die Grafik 3. Um das Verständnis des Themas zu vereinfachen und die Relevanz dessen bildlich zu unterlegen, identifizierte er im Rahmen der Datenanalyse passende Bildbeispiele, woraus er die Grafiken 1 und 2 designte. Die erste Version des Manuskripts der Publikation inklusive aller Grafiken und Tabellen wurde von Herr Burdenski verfasst. Eine kontinuierliche Weiterentwicklung sowie die Korrekturlesung des Manuskripts fanden durch oben genannte Koautoren statt. Anschließend wurde es durch Thomas Burdenski und Prof. Dr. med. Dr. rer. medic. Stefan Niehues finalisiert.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

13 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

14 Publikationsliste

Wissenschaftliche Konferenzbeiträge:

Burdenski T, Niehues S. Nutzung der Dual-ROI Technik zur Senkung von „Transient Interruption of Contrast“ in Patienten mit Verdacht auf Lungenarterienembolie. Vortrag. 102. Deutscher Röntgenkongress. 15. April 2021, Online.

Wissenschaftliche Fachartikel:

Burdenski T, Bressemer K, Adams C, Grauhan N, Niehues S. CT diagnostics of pulmonary embolism: Does iodine delivery rate still affect image quality in iterative reconstruction? *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2021. Epub ahead of print.

15 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. rer. medic. Stefan Nihues aus der Klinik für Radiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin für die Überlassung dieses interessanten und relevanten Themas sowie für seine außerordentlich gute Betreuung und Unterstützung. Die ihn auszeichnende Kombination aus fachlicher Kompetenz, wissenschaftlichem Interesse und der Motivation, seine Doktoranden in der Welt des wissenschaftlichen Arbeitens voranzubringen, war mir im Verlaufe dieser Arbeit eine große Hilfestellung. Bei Problemen und sonstigen Fragestellungen stand er mir jederzeit mit einem guten Rat zur Seite.

Ebenfalls möchte ich mich bei meiner Ansprechpartnerin aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité, Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux, bedanken. Ihre Unterstützung war für die Durchführung meiner Arbeit überaus wertvoll.

Außerdem gilt mein Dank Frau Dr. med. Julia Kamp aus der Klinik für Radiologie der Charité. Ihr Aufwand ermöglichte das Interrater-Agreement dieser Studie.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Partnerin Alina Panten für ihr Interesse an meiner Arbeit, die daraus resultierenden fachlichen Diskussionen sowie die wertvollen Anregungen bei Fragen zu Layout, Gestaltungsstandards und Grafikerstellungen bedanken.

Abschließend möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mir im gesamten Verlauf meiner schulischen und universitären Laufbahn eine bedeutende Unterstützung gewesen sind.

16 Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Burdenski, Thomas

Emailadresse: [REDACTED]@charite.de

Matrikelnummer: [REDACTED]

Promotionsbetreuer: Prof. Dr. Dr. Stefan Niehues

Promotionsinstitution/ Klinik: Klinik für Radiologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Thomas Burdenski innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu seinem Promotionsvorhaben „Anwendung der Dual-ROI-Technik zur Inzidenzminimierung des *“Transient Interruption of Contrast“-Phänomens in der Computertomografie im Rahmen der LAE-Diagnostik*“ wahrgenommen hat.

Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 19.11.2019
- Termin 2: 27.11.2020
- Termin 3: 09.12.2020
- Termin 4: 19.01.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvolle Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Empfehlung zur adäquaten Deskription der zwei Patientengruppen je nach Art und Verteilung der Variablen
- Empfehlungen zur korrekten Anwendung geeigneter statistischer Tests in Abhängigkeit von den Fragestellungen (Chi-Quadrat-Test, Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test)
- Empfehlungen zur korrekten Anwendung des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten
- Empfehlungen zur Beurteilung der Interrater-Übereinstimmung mittels Kendall'schen Rangkorrelationskoeffizienten
- Hinweis zur Modellierung einer ROC-Kurve
- Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse

- Hinweise zur Begründung des Verzichts auf eine Adjustierung bzgl. multiplen Testens (z.B. Bonferroni-Korrektur) aufgrund des retrospektiven und explorativen Charakters der Studie

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 15.08.2021

Name des Beraters/ der Beraterin:

A. Stroux



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin