

Risikostratifizierung durch Korrelation der pulmonal- arteriellen
Gefäßobstruktion mit klinischen Parametern bei Patient*innen mit akuter
Lungenarterienembolie

Pulmonary Vessel Obstruction Does Not Correlate with Severity of Pulmonary Embolism

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von Marianne Lerche, geboren am 08. August 1982 in Salzwedel

angefertigt an der Universität Leipzig,

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. Alexey Surov,

Ko- Betreuer: Prof. Dr. med. habil. Karl- Titus Hoffmann

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom 19.05.2020

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	2
EINFÜHRUNG	3
ÜBERBLICK	3
BEDEUTUNG DER LUNGENARTERIENEMBOLIE	4
DEFINITION UND PATHOPHYSIOLOGIE	5
THROMBUSLAST UND PULMONAL- ARTERIELLE OBSTRUKTION	7
KLINISCHE SYMPTOMATIK UND KLASSIFIKATION	
NACH AMERICAN HEART ASSOCIATION	9
ÄTIOLOGIE	10
PRÄDIKTIVE UND PROGNOTISCHE SCORES	10
ABLEITUNG DER RATIONALE	11
METHODIK	12
PUBLIKATIONSMANUSKRIFT	13
ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	22
ABSCHLIEßENDE BEWERTUNG	22
LIMITATIONEN	26
SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK	26
REFERENZEN	27
SUPPLEMENT	34
ERHOBENE KLINISCHE, PARAKLINISCHE UND BILDGEBENDE PARAMETER	34
WELLS SCORE	36
REVISED GENEVA SCORE	36
PESI, sPESI	37
DARSTELLUNG DES EIGENEN BEITRAGS	38
ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT	39
VERZEICHNIS DER WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN	400
DANKSAGUNG	411

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Sektionspräparat der A. pulmonalis mit Thrombusmaterial in situ bei Lungenarterienembolie

Abbildung 2: Sektionspräparat des rechten Ventrikels: links Normalbefund, rechts bei akutem Cor pulmonale

Abbildung 3: Computertomografie bei bilateraler zentraler Lungenarterienembolie ohne hämodynamische Relevanz

Abbildung 4: Prädisponierende Faktoren für die Lungenarterienembolie

EINFÜHRUNG

Überblick

Die Lungenarterienembolie zählt nach dem Myokardinfarkt und dem Apoplex zur dritthäufigsten kardiovaskulären Todesursache weltweit. Sowohl die Diagnose als auch die Behandlung erfordern eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von radiologisch und klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzten. Dem Anliegen der Interdisziplinarität soll in dieser Arbeit Rechnung getragen werden. Grundanliegen ist es klinisch und bildgebend relevante Parameter im Hinblick auf die Prognose nach akuter Lungenarterienembolie zu erheben und in Bezug zueinander zu setzen.

Dafür wurden in einer retrospektiven Auswertung Daten von 246 Patient*innen erhoben, die zwischen 2013 und 2017 mit der Diagnose einer LAE am Universitätsklinikum Leipzig behandelt wurden. Ein erstes Ergebnis dieser Untersuchung fand Ausdruck in der am 28.04.2019 im *Journal of Clinical Medicine* erschienenen Publikation „*Pulmonary Vessel Obstruction Does Not Correlate with Severity of Pulmonary Embolism*“, die das Grundgerüst für die vorgelegte Dissertationsschrift bildet.

Im Folgenden wird die Rationale für die Arbeit abgeleitet. Dafür wird zunächst die gesamtgesellschaftliche Bedeutung betrachtet, gefolgt von Ausführungen zu Definitionen, Pathophysiologie und Ätiologie mit dem Ziel für diese Arbeit relevante Parameter einzuführen. Nach einer Abschrift der Publikation schließt sich eine Zusammenfassung und die Formulierung möglicher zukünftiger Forschungsfragen an. Das Supplement beinhaltet eine Auflistung aller erhobenen Parameter dieser Untersuchung, sowie eine detaillierte Aufschlüsselung relevanter prädiktiver und prognostischer Scores.

Die Arbeit schließt mit der Darstellung des eigenen Beitrags, einer Selbstständigkeitserklärung, Lebenslauf, Publikationsliste und Danksagung.

Bedeutung der Lungenarterienembolie

Die Erstbeschreibung einer Lungenarterienembolie (LAE) geht auf Rudolf Virchow im Jahr 1859 zurück (1). Bis heute ist dieses Krankheitsbild trotz des medizinischen Fortschrittes mit einer anhaltend hohen Morbidität und Mortalität verknüpft (2, 3). Dass sie weiter Gegenstand intensiver Forschung ist, zeigen Arbeiten zur Grundlagenwissenschaft (4), laufende prospektive und retrospektive Studien (5) zahlreiche systematische Reviews und Metanalysen (6) und nicht zuletzt die Verankerung bisherigen Wissens in der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) in Zusammenarbeit mit der Europäischen Gesellschaft für Pneumologie (ERS) (7) sowie einer Empfehlung der *American Heart Association* (AHA) für den angloamerikanischen Raum (8). Ein Blick auf die Statistiken unterstreicht die gesamtgesellschaftliche Bedeutung der LAE. Thromboembolische Ereignisse zählen weltweit zu den häufigsten Todesursachen; Schätzungen zufolge sind sie ursächlich für einen von vier Todesfällen (9). Während die Inzidenzen zu arteriellen Embolien wie Myokardinfarkt und Apoplex sehr gut untersucht sind, variieren die Häufigkeitsmaße zu venösen Thromboembolien (VTE) wie LAE und tiefer Venenthrombose (TVT) (9). Dieser Umstand ist nicht nur einer heterogenen klinischen Symptomatik und der damit einhergehenden vermeintlichen Unterdiagnostik geschuldet, sondern auch der regional unterschiedlichen Registrierung dieser Ereignisse, die sich zumeist ausschließlich auf Krankenhausdaten bezieht (9). Auf Grund anhaltender technologischer Fortschritte in den bildgebenden Verfahren war in den letzten Jahren eine steigende Inzidenz für die LAE zu verzeichnen (10, 11). Die Inzidenzangaben variieren zwischen 39 Fällen pro 100.000 Einwohner in Hong- Kong und 100-200 Fällen pro 100.000 Einwohner in Europa und in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) (6, 9, 10). Schätzungen zufolge versterben in den USA jährlich etwa 60.000 bis 100.000 Menschen an den Folgen einer VTE (10). In einer epidemiologischen Modelluntersuchung von Cohen *et al.* für sechs europäische Länder war eine LAE für 59% der 370.012 Todesfälle verantwortlich (12). Für Deutschland wurden in der amtlichen Todesursachenstatistik im Jahr 2016 insgesamt 5938 Todesfälle durch LAE verzeichnet (13). In der Betrachtung der Mortalitätsraten ist insbesondere die Frühmortalität, definiert als das Versterben innerhalb von 30 Tagen nach der Embolie bedeutsam, die in Registerdaten 5 bis 30 % beträgt (14). Deren Bedeutung besteht in der Risikostratifizierung nach Diagnosestellung: einerseits für die Entscheidung zum Verbleib der Patient*innen

in ambulanter oder stationärer Behandlung, andererseits im Ermessen einer intensivmedizinischen Betreuung vor allem bereits hospitalisierter Patient*innen (15). Denn diese stellen in Bezug auf die Mortalität eine besondere Risikogruppe dar (16). In einer Autopsie Studie konnten Alikhan *et al.* zeigen, dass eine LAE in 5,2 % der Fälle von 6833 hospitalisierten Patient*innen über 18 Jahre todesursächlich war (17).

Definition und Pathophysiologie

Eine LAE kann gleichermaßen durch das Einschwemmen thrombotischer als auch nichtthrombotischer Elemente wie Fett, Fruchtwasser, Luft, Tumorzellen, Knochenzement oder andere Fremdkörper verursacht werden (18). Die dadurch bedingte Obstruktion kann sowohl zentral im Bereich des Truncus pulmonalis entstehen als auch bis in die peripheren segmentalen und subsegmentalen Verzweigungen der Pulmonalarterien reichen (6). Welches Ausmaß eine LAE annehmen kann, zeigt Abbildung 1. Dargestellt ist das Sektionspräparat einer Lunge mit darin eröffneter Arteria pulmonalis im Bereich der segmentalen Aufteilung, die langstreckig durch thrombotisches Material verlegt ist.



Abbildung 1: Sektionspräparat der A. pulmonalis mit Thrombusmaterial in situ bei Lungenarterienembolie. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. H. Bläker, Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Leipzig.

Der Embolus bewirkt durch die Obstruktion der Arterienstrombahn eine plötzliche Erhöhung des pulmonal- vaskulären Widerstandes (PVR) mit konsekutivem Anstieg des rechtsventrikulären Druckes und nachfolgend reduzierter

rechtsventrikulärer Füllung und Kontraktilität (6). Die verminderte Kontraktilität verbunden mit der myokardialen Ischämie kann der naturgegeben dünnwandige und muskelschwache rechte Ventrikel nur bedingt kompensieren, was in einer rechtsventrikulären Dilatation und Ödembildung resultieren kann (19). Die in Folge der akuten Rechtsherzbelastung reflektorisch verminderte linksventrikuläre Füllung kann zu einem Abfall des Herzzeitvolumens, systemischer Hypotonie und myokardialer Ischämie führen. Diese Nachlaststeigerung wird durch die Freisetzung vasokonstriktiv wirkender Mediatoren wie Serotonin, Thromboxan A2 und Histamin aus den Thrombozyten zusätzlich verstärkt (19, 20).

Die mit der LAE einhergehenden anatomischen Veränderungen zeigt Abbildung 2. Dargestellt sind Sektionspräparate rechter Ventrikel: das linke Bild zeigt einen Normalbefund, das rechte Bild eine ausgeprägte ödematöse Wandverdickung und Vergrößerung der rechtsseitigen Herzhöhlen bei akutem Cor pulmonale.

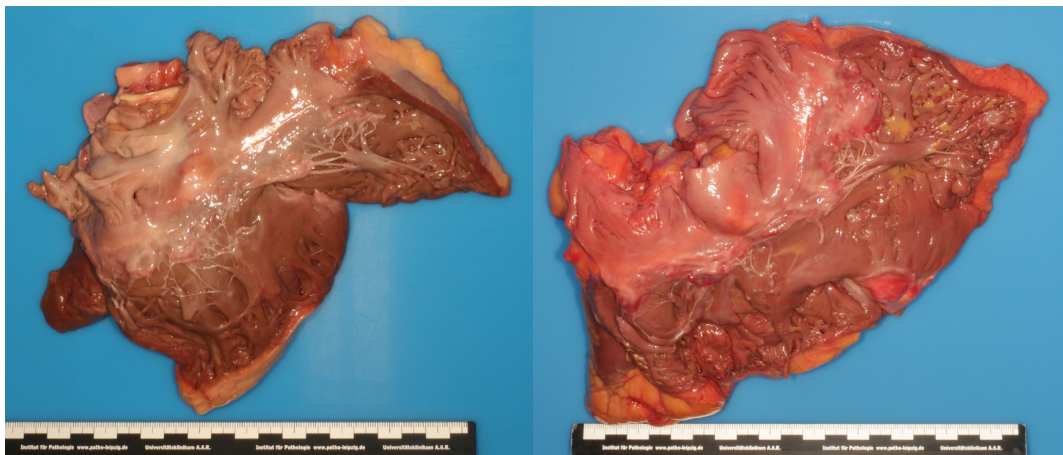


Abbildung 2: Sektionspräparat des rechten Ventrikels: links Normalbefund, rechts bei akutem Cor pulmonale. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. H. Bläker, Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Leipzig.

Die mit der LAE einhergehenden Änderungen auf Molekularebene werden als solche durch Bestimmung der Metabolite messbar. Infolge der kardialen Ischämie können die in den Herzmuskelzellen spezifisch exprimierte Untereinheiten T (Tropomyosin) und I (Inhibitory) des Proteinkomplexes Troponin freigesetzt werden und hochspezifisch eine Schädigung des Herzmuskels anzeigen (21). Als Ausdruck der Dehnung der kardialen Muskulatur wird das in den ventrikulären Myozyten exprimierte Peptidhormon Brain Natriuretic Peptide (BNP) in die biologisch inaktive Form NT- pro BNP gespalten und freigesetzt (21). Die Plasmakonzentration korreliert mit dem Schweregrad der akuten oder chronischen Herzinsuffizienz und hat damit in Bezug auf die LAE unter

Berücksichtigung von möglichen Störfaktoren wie Niereninsuffizienz, Alter, Geschlecht gleichermaßen prädiktive wie prognostische Bedeutung (21).

Im Rahmen der Thrombusbildung trennt Thrombin Fibrinogen zu quervernetzten Fibrinmonomeren, die wiederum durch Plasmin gespalten werden und in deren Abbauvorgang durch die Quervernetzung von zwei D- Fragmenten das D- Dimer resultiert (21). D- Dimere sind nicht spezifisch für eine LAE, sondern entstehen bei allen Vorgängen, bei denen Fibrin umgesetzt wird, wie zum Beispiel in der Schwangerschaft, bei Malignomen, Operationen, Infektionen, Gerinnungsstörungen oder Lebererkrankungen. In der Bewertung des Wertes müssen diese Faktoren berücksichtigt werden (6, 19, 21).

Die infolge der LAE verminderte Perfusion bedingt eine Sauerstoffmangelversorgung in den Zellen und dadurch ein Missverhältnis von Laktatproduktion und -utilisation (22). Die Höhe des Laktatanstiegs korreliert mit dem Schweregrad der Gewebshypoxie (22). Ebenso wie das D- Dimer ist Laktat kein spezifischer Parameter für die LAE, so dass es erforderlich ist weitere ätiologische Faktoren wie Sepsis, Schock oder Trauma in die Bewertung einzubeziehen (23).

Thrombuslast und pulmonal- arterielle Obstruktion

Der Zusammenhang von rechtsventrikulärer Dysfunktion (RVD) und Mortalität ist in zahlreichen Untersuchungen belegt (6, 24-26). In diesem Zusammenhang wird unter anderem der Einfluss der Thrombuslast und die dadurch bedingte Gefäßobstruktion der Pulmonalarterien diskutiert (6). Die Annahme eines mechanischen Effektes auf den PVR und die damit einhergehende Zunahme der RVD wird für die Mortalität konstatiert (6). Dennoch zeigen Beispiele aus der Praxis, dass eine morphologisch ausgedehnte LAE nicht zwingend eine relevante Beeinträchtigung der Hämodynamik nach sich zieht und dass umgekehrt auch bereits eine geringe Thrombuslast zu hämodynamischer Instabilität führen kann (19). Abbildung 3 zeigt die Computertomografie (CT) Aufnahmen einer Patientin mit akuter bilateraler zentraler LAE, die ohne hämodynamische Beeinträchtigung blieb.

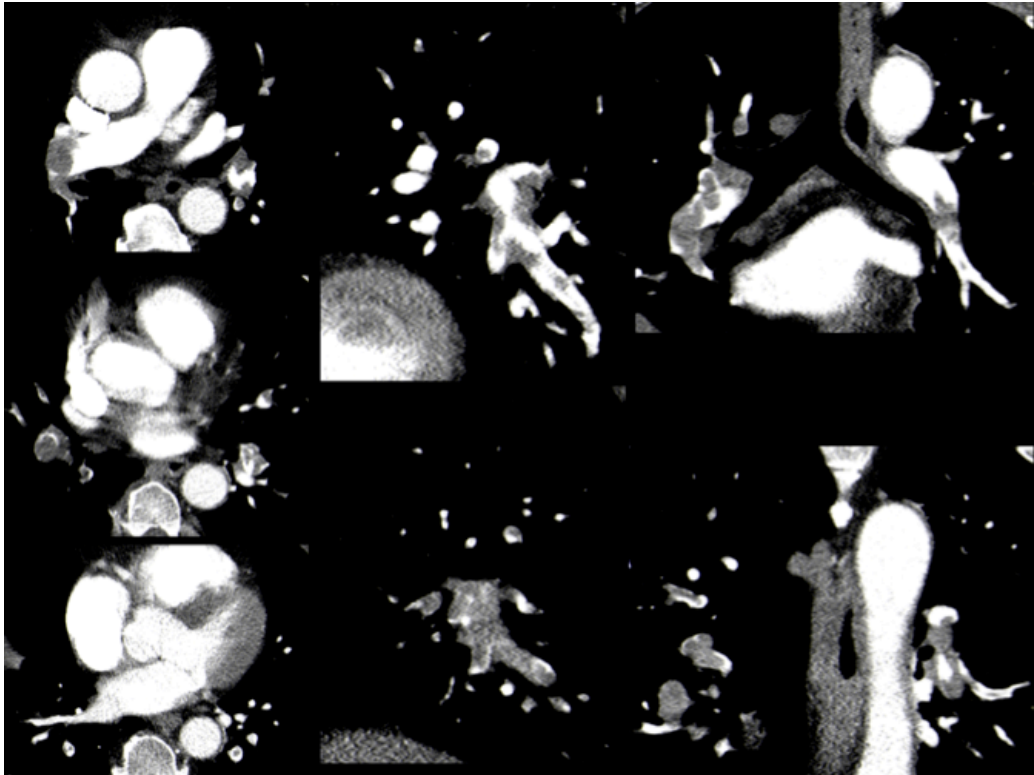


Abbildung 3: CT bei bilateraler zentraler LAE ohne hämodynamische Relevanz.

Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. K.-T. Hoffmann, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Leipzig.

Eine Möglichkeit zur bildgebenden Objektivierung der pulmonal-arteriellen Obstruktion (PVO) bietet der *Mastora Score*. Diese Methode wurde im Jahr 2001 von Mastora *et al.* mit dem Ziel der Objektivierung des bildgebenden Ausmaßes der LAE entwickelt. Dafür wird mittels kontrastmittelgestützter Spiral-CT Angiografie mit einer Schichtdicke von 2- 3 mm und nachfolgend 3-dimensionaler Rekonstruktion die prozentuale Obstruktion der mediastinalen, segmentalen und subsegmentalen Pulmonalarterien ermittelt (Thrombusgröße in mm geteilt durch den Durchmesser des Gefäßlumen in mm multipliziert mit 100) (27). Durch Addition der einzelnen prozentualen Anteile kann ein maximaler Gesamtscore von 300% erzielt werden (27).

Ein weiterer Score zur Ermittlung der Thrombuslast bzw. der PVO ist beispielsweise der *Qanadli Index*, dessen Methodik der Ermittlung des *Mastora Scores* ähnelt und bezüglich der prognostischen Aussagekraft gleichwertig ist (28, 29). Hinsichtlich der Sensitivität zur Diagnostik zentraler Embolien ist der *Mastora Score* jedoch überlegen (30).

Klinische Symptomatik und Klassifikation nach American Heart Association

Die klinische Symptomatik der akuten LAE ist heterogen und umfasst ein breites Spektrum beginnend bei unspezifischen Symptomen bis zum obstruktiven oder kardiogenen Schock (6, 16). Eine neu aufgetretene oder veränderte Ruhe- oder Belastungsdyspnoe, Hämoptysen, ein präsynkopales oder synkopales Ereignis, sowie pektanginöse oder pleuritische Thoraxschmerzen führen in der Mehrzahl der Fälle zur Diagnose einer LAE (31).

Prognostisch bedeutsam sind Symptome der akuten Rechtsherzinsuffizienz, wie eine persistierende Hypotonie oder ein kardiogener Schock, die mit einer erhöhten Frühmortalität einhergehen (7). Aber auch Synkopen und Tachykardien können auf eine schlechte Prognose hinweisend sein, insbesondere bei vorhandenen Komorbiditäten wie einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung oder einem Tumorleiden (14).

Die Subkategorisierung der akuten LAE an Hand klinischer Kriterien fand 2011 auch Eingang in eine wissenschaftliche Stellungnahme der *American Heart Association* (AHA) mit dem Ziel, eine Handreiche für die Behandlung von VTE basierend auf einer prognostischen Abschätzung zu geben (8). Folgende Einteilung wird darin berücksichtigt:

<i>Nonmassive pulmonary embolism</i>	ohne hämodynamische Instabilität und Zeichen der RVD
<i>Submassive pulmonary embolism</i>	ohne hämodynamische Instabilität, aber mit bildgebenden oder laborchemischen Zeichen der RVD (CT bzw. Echokardiografie, NT- pro BNP bzw. Troponin T).
<i>Massive pulmonary embolism</i>	persistierende Hypotonie unter 90 mmHg systolisch für mehr als 15 Minuten oder Katecholaminbedarf; pulslose elektrische Aktivität oder anhaltende Bradykardie < 40 Schläge pro Minute.

Ätiologie

Entscheidend für das diagnostische und therapeutische Vorgehen im Falle einer vermuteten Embolie ist neben der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit auch die Schweregradbeurteilung, um den schmalen Grad zwischen Unter- und Überdiagnostik bzw. Therapie zu vermeiden (7, 16). Daher ist eine Risikostratifizierung erforderlich. Dafür sind in der Vergangenheit zahlreiche prädisponierende Faktoren identifiziert worden, die vor allem für die Prädiktion bedeutsam sind und Eingang in verschiedene Scores gefunden haben (7) Diese Faktoren sind aber auch von prognostischer Relevanz (7). Einen Überblick dazu gibt Abbildung 4 (6, 10, 16).



Abbildung 4: Prädisponierende Faktoren für die LAE

Prädiktive und Prognostische Scores

Der *Wells Score* ist ein von Wells *et al.* geschaffenes Punktesystem für die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit einer TVT bzw. LAE, das im europäischen Raum am häufigsten Verwendung findet (7, 32-34). Mittels eines Drei- Punkte Systems erfolgt eine Einteilung in die Kategorien *geringe*, *moderate* oder *hohe klinische Wahrscheinlichkeit* für eine LAE (7). In der vereinfachten Zwei- Punkte

Version wird eine Unterteilung in *wahrscheinlich* oder *unwahrscheinlich* vorgenommen (7). Die Güte des Wells Scores ist in zahlreichen Untersuchungen validiert worden (7). Hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft gibt es jedoch nur wenige Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen (35-37).

Ein weiterer gebräuchlicher prädiktiv verwendeter Score ist der *Revised Geneva Score*, der ebenfalls eine hohe externe Validität besitzt (7, 34, 38). Er umfasst acht Kategorien, die in der Mehrzahl auch im *Wells Score* inkludiert sind und um das Alter sowie eine detailliertere Betrachtung klinischer Zeichen der TVT ergänzt werden. Die subjektive Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit der Diagnose dagegen entfällt. Für die prognostische Abschätzung kann er als *Geneva Prognostic Score* zur Anwendung kommen, ist jedoch weniger gebräuchlich (39-41).

Der zur Zeit am besten validierte prognostische Score für die Frühmortalität ist der *Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)* bzw. dessen vereinfachte Form des *simplified Pulmonary Severity Index (sPESI)* (40). Er umfasst in seiner Originalversion insgesamt elf Variablen. In der Summenzählung der Punkte ergibt sich eine dreistufige Risikoklassifikation, die für Klasse III und IV (high risk) und $sPESI \geq 1$ mit einer hohen 30- Tage Mortalität assoziiert ist (40, 41).

Neben wesentlichen prädiktiven Parametern beinhaltet der PESI zusätzlich Parameter, die sich in zahlreichen Untersuchungen einzeln oder in Kombination als prognoserelevant herausgestellt haben (40). In der Literatur finden sich diverse Arbeiten, die die Validität von PESI und sPESI für die Risikostratifizierung und Frühmortalität belegen (40, 41)

Ableitung der Rationale

Die LAE ist auch im 21. Jahrhundert eine Erkrankung von gesamtgesellschaftlicher Bedeutung. Zunehmende Sensitivität bildgebender Verfahren lassen eine weitere Steigerung der Inzidenz erwarten, die uns vor neue Herausforderungen in der Diagnostik und Therapie stellt. Über- und Underdiagnostik sollen vermieden werden und die Behandlung den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. In der Vergangenheit sind zahlreiche Faktoren identifiziert worden, die mit einem erhöhten Risiko an einer LAE zu erkranken und auch zu versterben einhergehen. Allein die Identifikation dieser Einflussgrößen konnte bisher jedoch nicht zu einer befriedigenden Senkung von Morbiditäts- und Mortalitätsraten führen. In Zeiten von evidenzbasierter Entscheidungsfindung einerseits und dem Ruf nach personalisierter

Präzisionsmedizin andererseits bleibt die Untersuchung geeigneter Parameter für eine adäquate Risikostratifizierung und zur Evaluierung eines optimalen Behandlungspfades weiter Gegenstand der Forschung. Mit dieser Arbeit möchten wir dem Anliegen einer verbesserten Risikostratifizierung weiter Schubkraft verleihen.

Methodik

Nach einer eingehenden Literaturrecherche wurde ein Studienprotokoll gefertigt. Ein Antrag auf Begutachtung durch die Ethikkommission am Universitätsklinikum Leipzig wurde gestellt und im Verlauf durch ein positives Votum autorisiert (Aktenzeichen 118-19 ek). Mittels ICD- 10 Code Suche im klinikinternen Krankenhausinformationssystem wurden retrospektiv Patient*innen identifiziert, die mit dem Diagnosecode I26.0 und I 26.9 verschlüsselt wurden. Im Anschluss wurden die festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Für die Patient*innen wurden zunächst die klinischen und paraklinischen Parameter erhoben und validiert (Übersicht siehe Supplement). Daran schloss sich die Auswertung der CT- Bildgebung und die Ermittlung des *Mastora Scores* und abschließend die statistische Auswertung an. Für die statistische Analyse wurde neben der deskriptiven Statistik der Spearman Korrelationskoeffizient für jeden erhobenen Parameter und den ermittelten *Mastora Score* unter Verwendung von *GraphPadPrism* (GraphPad Software, La Jolla; CA, USA) berechnet. Es wurde vorab ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5 \%$, sowie ein 95% Konfidenzintervall festgelegt.

*Article*

Pulmonary vessel obstruction does not correlate with severity of pulmonary embolism

Running title: Vessel obstruction and PE severity

Marianne Lerche¹, Nikolaos Bailis², Mideia Akritidou², Hans Jonas Meyer² and Alexey Surov^{2,*}

¹ Department of Respiratory Medicine, University of Leipzig, Liebigstr. 20, 04103 Leipzig, Germany

² Department of Radiology, University of Leipzig, Liebigstr. 20, 04103 Leipzig, Germany

* Correspondence: Alexey.Surov@medizin.uni-leipzig.de; Tel.: +49-341-97-16-999

Received: 9 March 2019; Accepted: 23 April 2019; Published: 28 April 2019

Abstract: The aim of the present study was to analyze possible relationships between pulmonary vessel obstruction and clinically relevant parameters and scores in patients with PE. Overall, 246 patients (48.8% women and 51.2% men), mean age, 64.0±17.1 were involved into the retrospective study. The following clinical scores were calculated in the patients: Wells score, Geneva score, and PESI score. D dimer level (µg/ml), lactate, pH, troponin, and N- terminal natriuretic peptid (BNP, pg/ml) were acquired. Thrombotic obstruction of the pulmonary arteries was quantified according to Mastora score. Collected data were evaluated by means of descriptive statistics. Spearman's correlation coefficient was used to analyze associations between investigated parameters. P values < 0.05 were taken to indicate statistical significance. Mastora score correlated weakly with lactate level and tended to correlate with D dimer level and BNP. No other clinical or serological parameters correlated significantly with clot burden. Thrombotic obstruction of pulmonary vessels did not correlate with clinical severity of PE.

Keywords: pulmonary embolism; Mastora score; CT

1. Introduction

Acute pulmonary embolism (PE) is a common disease with a high mortality. According to the literature, the short-term mortality after an episode of acute PE can reach up to 65% [1, 2]. Therefore, an immediate risk stratification of patients with acute PE at the time of presentation is very important. Use of pulmonary vessel obstruction quantified by several scores as a possible clinical predictor in PE has been widely discussed in the literature. However, the role of obstruction grade in PE for prediction of possible complications is still unknown. The reported data regarding associations between pulmonary vessel obstruction and morbidity/mortality in PE are very contradictory. For example, Wu et al. [3] found that clot burden quantified on CT pulmonary angiography was an important predictor of death in patients with PE. Similar

results were reported also by Van der Meer et al. [4] However, other authors did not find any associations between clot burden and mortality in PE [5, 6].

According to the literature, several clinical and serological parameters, which have been established as predictors for morbidity and mortality in PE. There are pulmonary embolism severity index (PESI) [7, 8], and different serological parameters, such as lactate [9], troponin [10, 11] and N- terminal natriuretic peptide (BNP) [12]. Presumably, pulmonary vessel obstruction may correlate strongly with severity of PE. Therefore, the aim of the present study was to analyze possible relationships between pulmonary vessel obstruction and clinically relevant parameters and scores in patients with PE.

2. Materials and methods

This retrospective study was approved by the institutional review board (Nr.: 118/19-ck, Ethic commission, university of Leipzig).

Overall, 246 cases with PE were acquired for this retrospective study. There were 120 (48.8%) female and 126 (51.2%) male patients with a mean age of 64.0 ± 17.1 years, median age, 65 years, range, 15-97 years.

The following clinical scores were calculated in the patients: Wells score, Geneva score, and PESI score. Furthermore, D dimer level ($\mu\text{g/ml}$), lactate (venous blood, mmol/l), pH (venous blood), troponin (pg/ml), and N- terminal natriuretic peptide (BNP, pg/ml) were acquired for the study.

Additionally, risk stratification of PE was performed according to the American heart associations as follows: low risk PE, submassive PE and massive PE [13].

Thrombotic obstruction of the pulmonary arteries was calculated according to Mastora et al. [14] (Mastora score) as reported previously. For this score, the obstruction of the mediastinal, lobar, and segmental arteries was quantified by a percentage i.e. (thrombus divided by the vessel lumen) $\times 100\%$. The analysis of thrombotic obstruction was performed in three dimensional images (Figure 1). Thereafter, the sum of the percentages of all arteries was calculated as the global obstruction score with a maximum of 300%.

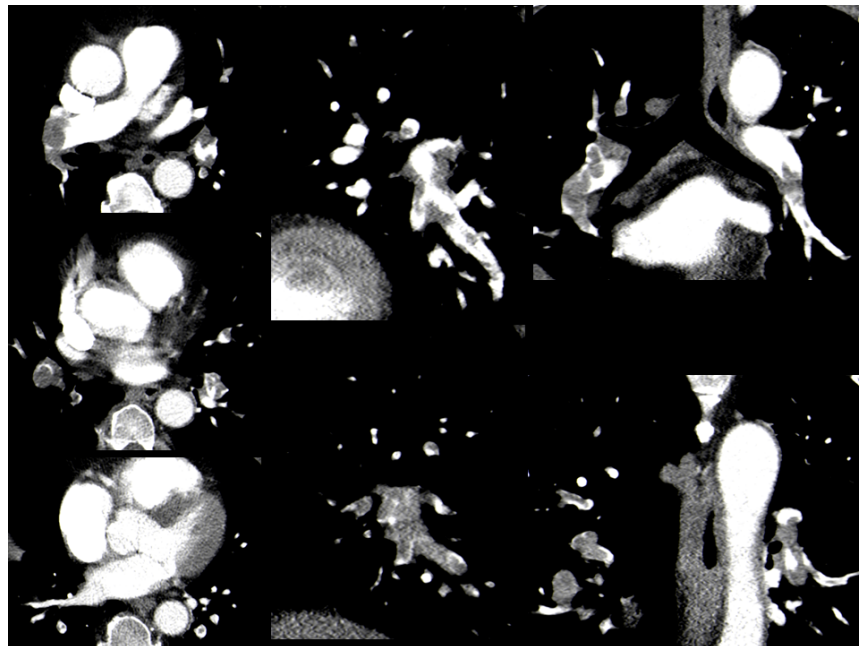


Figure 1. Case with bilateral pulmonary embolism. Total Mastora score is 65%.

Statistical analysis and graphics creation was performed using GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Collected data were evaluated by means of descriptive statistics (absolute and relative frequencies). Spearman's correlation coefficient (ρ) was used to analyze associations between investigated parameters. In all instances, P values < 0.05 were taken to indicate statistical significance.

3. Results

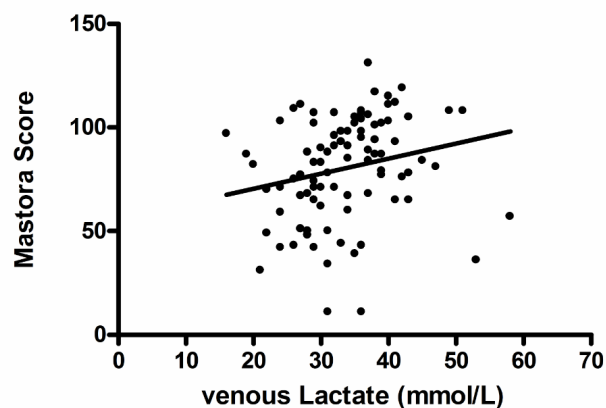
A complete overview of the results including mean values, standard deviation and ranges is shown in table 1. Results of correlation analysis are given in table 2. Mastora score correlated weakly with lactate level ($\rho=0.17$, $P=0.01$) and tended to correlate weakly with D dimer level and BNP ($\rho=0.15$, $P=0.09$ and $\rho=0.29$, $P=0.063$, respectively) (Figures 2a-c). No other clinical or serological parameters correlated statistically significant with clot burden.

Table 1. Analyzed clinical and radiological parameters.

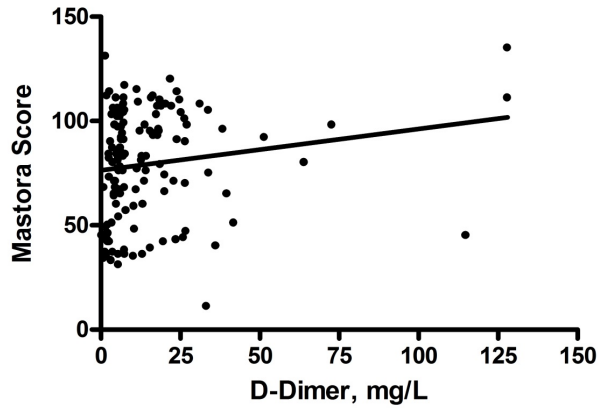
Parameters	Mean± standard deviation	Median	Range
Wells score	6.06 ± 1.79	6	3-10.5
Geneva score	13.61 ± 3.57	7	0-17
D dimer	13.10 ± 14.84	7.21	0.26-128
PESI score	2 ± 1	2	0-6
Troponin,	90.69 ± 141.98	55.18	3-128
BNP,	2112.25 ± 2622.85	776.7	0-10445
Lactate	3.48 ± 3.56	2.3	0.6-23
pH	7.34 ± 0.15	7.39	6.59-7.53
Mastora score	77.49 ± 26.04	82	11-137

Table 2. Correlations between Mastora score and clinical/serological parameters in patients with pulmonary embolism.

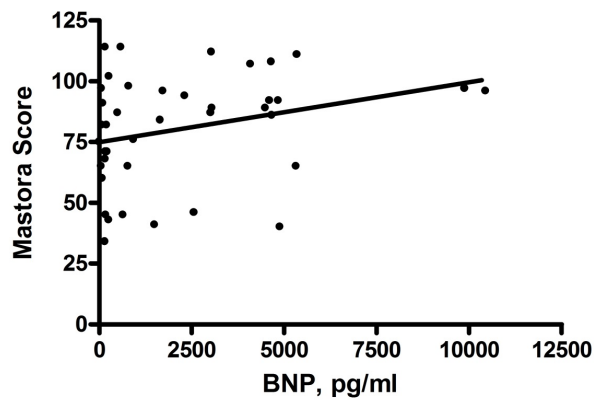
	Wells score	Geneva score	D dimer	PESI score	BNP	Troponin	Lactate	pH
Mastora score	$\rho=0.07$	$\rho=0.06$	$\rho=0.15$	$\rho=-0.03$	$\rho=0.29$	$\rho=0.08$	$\rho=0.17$	$\rho=0.02$
	$P=0.27$	$P=0.40$	$P=0.09$	$P=0.39$	$P=0.063$	$P=0.29$	$P=0.01$	$P=0.77$



(a)



(b)



(c)

Figure 2. Associations between Mastora score and lactate level (a), D dimer (b) and BNP (c).

Furthermore, clot burden between the subgroups of PE according to the AHA was compared (Table 3). Low risk PE was found in 42 patients, submassive PE in 160 cases, and massive PE in 29 patients. Mastora score values overlapped between the three groups (Figure 3). Patients with massive PE had higher clot burden in comparison to the patients with low risk PE ($P=0.0064$). Additionally, in patients with submassive PE Mastora score values were also higher than in the patients with low risk PE ($P=0.034$).

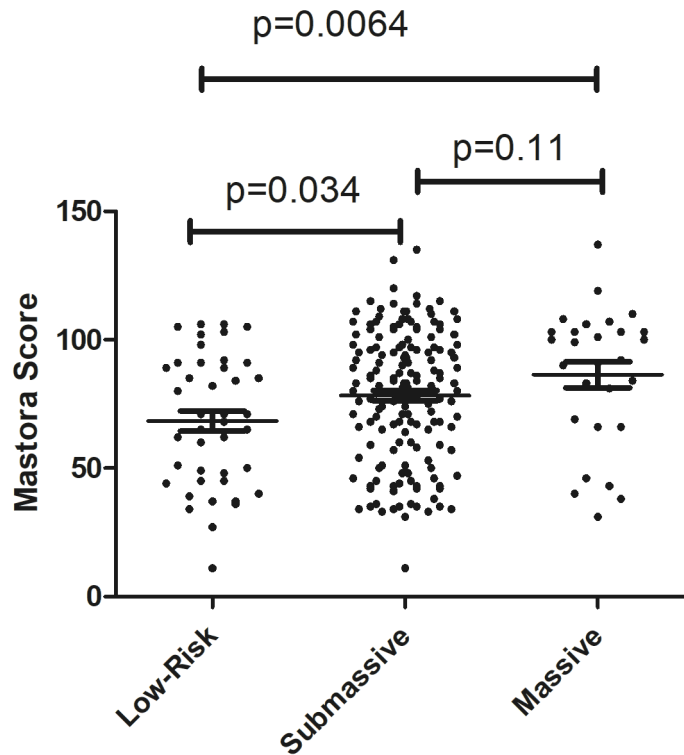


Figure 3. Comparison of Mastora score values between patients with low risk PE, submassive and massive PE.

4. Discussion

This is the first study analyzed direct associations between quantified thrombotic vessel obstruction and clinically relevant parameters in PE. Our results showed that clot burden did not correlate with important clinical and/or serological parameters in PE. This finding is very unusual. In fact, presumably, the severity of pulmonary vessel obstruction may be associated with the severity of clinical manifestation of PE. Interestingly, vessel obstruction did also not correlate with scores predicting probability of PE like Wells and Geneva scores. Previous studies analyzed only values of the scores with presence/absence of PE but not their associations with the severity of pulmonary vessel obstruction. Furthermore, our study showed that also D-dimer level only tended to correlate weakly with Mastora score. Although, this finding is also surprisingly, similar results were reported by other authors [15].

Our study also showed that thrombotic vessel obstruction did not correlate with clinically established scores for prediction of PE severity like PESI score. This finding is very important. According to the literature, PESI can accurately stratify risks in PE [16, 17]. Furthermore, PESI can also predict mortality rate in patients with PE [16]. Our results suggest that thrombotic vessel obstruction may not significantly influence severity and mortality in PE. This is in agreement with some previous reports, which also not found any associations between clot burden and outcome in PE. So far, Ghuyssen et al. [18] showed that neither the pulmonary obstruction index nor the pulmonary artery pressure in PE could predict patient outcome. According to Apfaltrer et al. [19], clot burden did not correlate with clinical outcome in PE. Similar results were also observed by Furlan et al. [20] Overall, the data indicated that thrombus burden cannot be used as a clinical marker in PE. However, Attina et al. [21] found that vessel obstruction can be used for a

risk stratification of pulmonary heart disease or death in patients with acute PE. Also, in the study of Martinez et al. [22] survivors had lower thrombotic burden in comparison to the dead patients.

We found that Mastora score values were different in patients with low risk, submassive and massive PEs according to the AHA risk stratification. However, the values of clot burden overlapped significantly between the subgroups. Therefore, clot burden cannot be used as a certain factor for risk stratification in PE.

Another important question is possible relationship between thrombotic vessel obstruction and right ventricular dysfunction (RVD) in PE. Previously, numerous reports found significant associations between RVD and mortality in PE [4, 18, 19, 23]. PE results in a rapid increase in pulmonary vascular resistance that may lead to RVD and eventually to heart failure and death [19]. Presumably, thrombotic vessel obstruction provokes pulmonary arterial hypertension and dilation and/or failure of the right ventricle. The last one yields release of troponin and BNP. According to the literature, serum troponin is one of the significant predictors in PE [10, 24]. Previous investigations showed that elevated troponin level was associated with right ventricular dysfunction in PE [24, 25]. Furthermore, also numerous reports suggested that troponin level was an independent predictor of short-term outcome in patients with PE [10, 24, 25]. In addition, troponin can predict also long-term outcome in PE [10, 24, 25]. These results were confirmed by a meta-analysis, which found that elevated troponin levels were associated with a fivefold increased risk for all cause short term mortality and about fourfold increased risk for serious adverse events [10]. Previously, only three studies with relatively small numbers of patients analyzed associations between troponin level and pulmonary obstruction in pulmonary embolism patients [26-28]. Furthermore, the reported correlation coefficients were weak. So Thieme et al. [26] in their study with 63 patients found a statistically significant correlation between Mastora score and troponin ($r=0.37$, $p=0.016$). Furthermore, in the study of Gül et al. [27] investigated 28 patients with PE, vessel obstruction index (Qanadli score) correlated slightly with troponin level ($r=0.32$, $P=0.01$). Similarly, Jeebun et al. [28] showed a higher statistically significant correlation between clot burden and troponin in patients ($r=0.41$, $P=0.048$). In the present study, no significant correlation between troponin level and Mastora score was observed. Therefore, it may be postulated that thrombotic vessel obstruction cannot be applied as a main cause of cardiac damage in PE.

Also, BNP was reported as a significant predictor of clinical outcome in patients with PE [29]. Surprisingly, there were no studies investigated associations between clot burden and BNP. As shown, clot burden tended to correlate with BNP level. However, the correlation coefficient was weak. This finding suggests that vessel obstruction does also not be a major factor of cardiac dilatation in PE.

According to the literature, also other parameters can predict severity and prognosis of PE. For instance, serum lactate has been reported as a powerful predictor of short-term PE-related complications [30]. Moreover, patients with high lactate values had a higher mortality rate [8, 30]. No previous investigations analyzed associations between lactate and clot burden in PE. As shown in the present study, Mastora score correlated only weakly with serum lactate value, i.e. the relationship between the parameters is not linear. Therefore, it can be postulated that, paradoxically, vessel obstruction does not play a central role in tissue hypoxia.

Overall, the present study showed that the mechanisms of heart dysfunction and/or failure in PE are more complex than it was assumed and cannot be explained by only mechanical vessel obstruction.

The present study is limited to its retrospective design. Due reduce possible bias, the CTs were evaluated in a blinded manner to the clinical features. However, as mentioned above, this is the first study investigated direct associations between thrombus burden

and established clinically relevant parameters in PE. Furthermore, it investigated a large number of patients. Clearly, further prospective studies are needed to confirm our results.

In conclusion, our study showed that thrombotic obstruction of pulmonary vessels did not correlate with clinical severity of PE.

Author contribution

- ML, NB, MA, HJM, AS made substantial contributions to conception and design, acquisition of data, and analysis and interpretation of data;
- ML, NB, MA, HJM, AS been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content;
- ML, NB, MA, HJM, AS given final approval of the version to be published. Each author have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content; and
- ML, NB, AS agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgement: none

Funding statement: There was no funding support

Conflict of Interest: There is no conflict of interest

References

1. Goldhaber, SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386–9.
2. Ng AC, Chung T, Yong AS, et al. Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(1):122-8.
3. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome-initial experience. *Radiology*. 2004;230(3):831–5.
4. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005;235(3):798-803.
5. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2006;26(1):23-39.
6. Collomb D, Paramelle PJ, Calaque O, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *Eur Radiol*. 2003;13(7):1508-14.
7. Dentali F, Riva N, Turato S, et al. Pulmonary embolism severity index accurately predicts long-term mortality rate in patients hospitalized for acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2013;11(12):2103-10.
8. Barra SN, Paiva L, Providência R, Fernandes A, Marques AL. A review on state-of-the-art data regarding safe early discharge following admission for pulmonary embolism: what do we know? *Clin Cardiol*. 2013;36(9):507-15.
9. Urbina T, Bigé N, Nguyen Y, et al. Tissue perfusion alterations correlate with mortality in patients admitted to the intensive care unit for acute pulmonary embolism: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e11993.
10. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart Lung*. 2015;44(4):327-34.

11. Lee Chuy K, Hakemi EU, Alyousef T, Dang G, Doukky R. The long-term prognostic value of highly sensitive cardiac troponin I in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Cardiol.* 2017;40(12):1271-8.
12. Henzler T, Roeger S, Meyer M, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2012 ;39(4):919-26.
13. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(16):1788-830.
14. Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, et al. Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *Eur Radiol.* 2003;13(1):29-35.
15. Ji Y, Sun B, Juggessur-Mungur KS, Li Z, Zhang Z. Correlation of D-dimer level with the radiological severity indexes of pulmonary embolism on computed tomography pulmonary angiography. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(11):2025-9.
16. Tamizifar B, Fereyduni F, Esfahani MA, Kheyri S. Comparing three clinical prediction rules for primarily predicting the 30-day mortality of patients with pulmonary embolism: The "Simplified Revised Geneva Score," the "Original PESI," and the "Simplified PESI". *Adv Biomed Res.* 2016;5:137.
17. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(4):e010324.
18. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax.* 2005;60(11):956-61.
19. Apfaltrer P, Henzler T, Meyer M, et al. Correlation of CT angiographic pulmonary artery obstruction scores with right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol.* 2012;81(10):2867-71.
20. Furlan A, Aghayev A, Chang CC, et al. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. *Radiology.* 2012;265(1):283-93.
21. Attinà D, Valentino M, Galiè N, et al. Application of a new pulmonary artery obstruction score in the prognostic evaluation of acute pulmonary embolism: comparison with clinical and haemodynamic parameters. *Radiol Med.* 2011;116(2):230-45.
22. Alonso Martinez JL, Annicchero Sánchez FJ, Urbieta Echezarreta MA, García IV, Álvaro JR. Central Versus Peripheral Pulmonary Embolism: Analysis of the Impact on the Physiological Parameters and Long-term Survival. *N Am J Med Sci.* 2016;8(3):134-42.
23. Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, Taute BM, Wienke A, Schramm D, Surov A. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol.* 2015;84(2):332-7.
24. Keller K, Beule J, Schulz A, Coldewey M, Dippold W, Balzer JO. Cardiac troponin I for predicting right ventricular dysfunction and intermediate risk in patients with normotensive pulmonary embolism. *Neth Heart J.* 2015;23(1):55-61.
25. Keller K, Beule J, Schulz A, Coldewey M, Dippold W, Balzer JO. Right ventricular dysfunction in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2014;133(4):555-9.
26. Thieme SF, Ashoori N, Bamberg F, et al. Severity assessment of pulmonary embolism using dual energy CT - correlation of a pulmonary perfusion defect score with clinical and morphological parameters of blood oxygenation and right ventricular failure. *Eur Radiol.* 2012;22(2):269-78.

27. Gul EE, Can I, Guler I, et al. Association of pulmonary artery obstruction index with elevated heart-type fatty acid binding protein and short-term mortality in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18(6):531-6.
28. Jeebun V, Doe SJ, Singh L, Worthy SA, Forrest IA. Are clinical parameters and biomarkers predictive of severity of acute pulmonary emboli on CTPA? *QJM*. 2010;103(2):91-7.
29. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):425–30.
30. Vanni S, Nazerian P, Bova C, et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med*. 2017;12(5):657-65.



© 2019 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

Risikostratifizierung durch Korrelation der pulmonal-arteriellen
Gefäßobstruktion mit klinischen Parametern bei Patient*innen mit akuter
Lungenarterienembolie

eingereicht von	Marianne Lerche
angefertigt an der	Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
betreut von	Professor Dr. med. habil. Alexey Surov und Professor Dr. med. habil. Karl- Titus Hoffmann
Zeitpunkt der Einreichung	September 2019

Abschließende Bewertung

Das zentrale Anliegen dieser Arbeit besteht darin, den Zusammenhang zwischen klinisch relevanten Parametern bzw. Scores und dem bildgebenden Grad der PVO - objektiviert durch den *Mastora Score* - bei Patient*innen mit einer akuten LAE retrospektiv zu untersuchen. Die Bedeutung des Ausmaßes der PVO für die Prognose nach LAE wurde in der Literatur bisher verschieden diskutiert und die Datenlage ist dahingehend uneinheitlich: während wenige Arbeiten eine gleichsinnige Korrelation zwischen der Höhe der Thrombuslast bzw. der PVO und dem Schweregrad der LAE belegen (42-45), konnte in anderen Arbeiten kein Zusammenhang hergestellt werden (24, 26, 29, 46-48).

Ein Teilaspekt dieser Arbeit war die Korrelation der PVO mit der klinischen Einteilung entsprechend der AHA- Klassifikation. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer *massive* LAE die Thrombuslast im Vergleich zur Gruppe der *nonmassive* LAE höher war. Außerdem war der *Mastora Score* bei *submassive* LAE höher gegenüber der *nonmassive* LAE. Dennoch gab es Überlappungen in den einzelnen Subgruppen, so dass ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Thrombuslast bzw. PVO und dem klinischen Schweregrad nicht sicher hergestellt werden kann. In der Literatur findet sich aktuell keine Untersuchung, die eine solche systematische Korrelation des klinischen Schweregrades entsprechend der AHA- Klassifikation und der PVO vornimmt. Bisherige Arbeiten beschränken sich auf klinische Zeichen einer TVT und RVD. So konnte in einer prospektiven Untersuchung von Stoeva *et al.* gezeigt werden, dass Patient*innen mit LAE und TVT höhere Punktwerte im *Mastora Score* erzielen und sich mit einer schwerwiegenderen klinischen Symptomatik gegenüber Patient*innen mit isolierter LAE präsentieren. In Bezug auf die Mortalität waren jedoch beide Gruppen identisch (49).

Von den in dieser Arbeit untersuchten prädiktiven bzw. prognostischen Scores und paraklinischen Parametern haben sich folgende als bedeutsam erwiesen: *Wells Score*, *Revised Geneva Score*, *PESI* bzw. *sPESI*, sowie D- Dimer, Troponin T, NT- pro BNP und Laktat.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Korrelation zwischen der Höhe des *Wells Scores* und dem *Mastora- Score* durchgeführt: ein Zusammenhang konnte nicht hergestellt werden. In lediglich einer retrospektiven Arbeit von Mi *et al.* wurde diese Korrelation bei 104 Patienten untersucht, jedoch im Hinblick auf die Entwicklung einer CTEPH: ein Zusammenhang ergab sich darin nicht. (50). In vorhergehenden Arbeiten anderer Autoren wurden der *Qanadli Score* bzw. der pulmonal- arterielle Obstruktions- Index für Patienten mit hoher Thrombuslast gemeinsam mit dem *Wells Score* untersucht und eine positive Korrelation gefunden (51, 52).

Gleiches gilt für den *Revised Geneva Score*: eine Wechselbeziehung mit dem *Mastora Score* lässt sich in dieser Arbeit nicht herstellen. Dieses Ergebnis gleicht der Untersuchung von Mi *et al.* (50). Weitere systematische Betrachtungen dazu fehlen in der Literatur dazu bisher. Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass in Zusammenschau mit der Bildgebung aktuell weder der *Wells Score* noch der *Revised Geneva Score* geeignete prognostische Parameter sind.

Sowohl PESI als auch sPESI sind hinsichtlich ihrer prädiktiven und prognostischen Aussagekraft sehr gut untersucht und haben für die Risikostratifizierung der LAE Eingang in die Empfehlungen der europäischen und US-amerikanischen Leitlinie gefunden (7, 8, 41).

Der sPESI und PESI korrelieren in dieser Arbeit nicht mit dem *Mastora Score*, so dass ausgehend von einer gemeinsamen Betrachtung keine Aussage im Hinblick auf die Prognose nach LAE gemacht werden kann. Eine direkte gemeinsame Untersuchung zu PESI bzw. sPESI und *Mastora Score* fehlt aktuell in der Literatur. Zu lediglich einem ähnlichen Ergebnis kommen Soares *et al.*, die in einer monozentrischen Untersuchung von 126 Patienten keinen Zusammenhang zwischen PESI, dem Ausmaß der Gefäßobstruktion und dem Verhältnis von linksventrikulärer zu rechtsventrikulärer Dilatation herstellen konnten (48). In einer weiteren retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2014 konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer zentralen Embolie gemeinsam mit dem PESI zusätzlich von prognostischer Bedeutung sein könnte (53). Dieses Ergebnis unterstreicht die Annahme, dass das Ausmaß der PVO nicht mit dem klinischen Schweregrad in Zusammenhang steht und dass es weitere Faktoren geben muss, die über den klinischen Verlauf nach LAE entscheiden.

Der besondere Stellenwert des D-Dimers im Rahmen der LAE liegt in der Prädiktion. Ein normwertiger Parameter besitzt in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik einen negativen prädiktiven Wert von 100% bei einer Sensitivität von 80 bis 100% und schließt damit eine LAE nahezu aus (8). Die prognostische Bedeutung steht dem nur unwesentlich nach und ist in zahlreichen Studien gut untersucht (54). Darin konnte gezeigt werden, dass erhöhte Werte mit einer erhöhten Mortalität, definiert als Versterben innerhalb von 30 Tagen bzw. drei Monaten, assoziiert ist (54). Die Betrachtung des D-Dimers im Zusammenhang mit dem bildgebenden Schweregrad der LAE inklusive dem *Mastora Score* wurde in dieser Arbeit ebenfalls vollzogen: das D-Dimer korrelierte schwach mit dem *Mastora Score*. Dieses Ergebnis reiht sich ein in eine prospektive Untersuchung, die ferner eine schwach positive Korrelation finden konnte (55). Ein ähnliches Ergebnis ergab auch eine retrospektive Analyse, in der das D-Dimer Level mit dem Ausmaß des Perfusionsdefektes positiv korrelierte (56). In einer ebenfalls retrospektiven Auswertung von 38 Patient*innen mit zentraler beidseitiger LAE konnte hingegen keine Korrelation gefunden werden (30). Eine gemeinsame Betrachtung von D-Dimer und *Mastora Score* im Hinblick auf die Prognose ist somit nach dem aktuellen Stand der Literatur und vor dem Hintergrund dieser Arbeit nicht empfehlenswert.

Troponine wurden insbesondere im Hinblick auf die Prognose bei LAE in der Vergangenheit weitreichend untersucht und haben sich als sensitiver Marker in der Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Kurz- und Langzeitüberleben erwiesen (57). Im Zusammenhang mit der PVO bei LAE gab es bisher drei Untersuchungen die einen positiven Zusammenhang belegen (58-60). Einschränkend zu erwähnen ist jedoch die geringe Fallzahl und die geringe statistische Signifikanz in diesen Arbeiten. In der vorliegenden Untersuchung konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der PVO und der Höhe des Troponin- Anstiegs gezeigt werden. Die durch LAE bedingte kardiale Schädigung lässt sich damit nicht allein durch die Thrombuslast erklären und eine prognostische Abschätzung für die LAE ist auf dieser Datenbasis nicht möglich.

Gleiches gilt für proBNP und NT- pro BNP, die äquivalent in der Prädiktion der Mortalität nach LAE als verlässlicher Parameter verwendet werden können (61, 62). Als Cut- off für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko hat sich in einer prospektiven Studie an 699 normotensiven Patienten*innen ein NT- pro BNP Wert von 600 pg/ml erwiesen (63). Der negativ prädiktive Wert und die Sensitivität für die RVD und damit verbunden die Prognose bei normwertigem NT- pro BNP beträgt annähernd 100% (6). Bezüglich der Korrelation von PVO und proBNP bzw. NT- pro BNP ist die Datenlage dagegen bisher unzureichend. Eine retrospektive Auswertung von 38 Patient*innen konnte einen schwach positiven Zusammenhang darlegen (30). In dieses Ergebnis reiht sich auch die hier vorliegende Arbeit ein, die ebenfalls eine schwach positive Korrelation zwischen Serumlevelkonzentration von NT- proBNP und *Mastora Score* zeigen konnte. Der Bedeutung der PVO bzw. Thrombuslast auf die rechtsventrikuläre Dilatation gemessen am pro BNP bzw. NT- pro BNP kann damit jedoch nicht ausreichend erklärt werden.

In den Betrachtungen der Mortalität nach LAE hat sich darüberhinaus Laktat als ein Indikator für LAE bedingte Komplikationen und eine erhöhte Frühmortalität herausgestellt (22, 64, 65). Dabei ist die Erhöhung der Serumlaktatkonzentration unabhängig von den Symptomen der RVD mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (66). In einer gemeinsamen Bewertung mit echokardiografischen Parametern und Troponin sind prognostische Aussagen möglich (22). Untersuchungen zu Laktat und PVO fehlen in der Literatur zuweilen. Diese Arbeit unternimmt eine erste gemeinsame Bewertung dessen. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine schwache, jedoch nicht- lineare Korrelation mit dem *Mastora Score* besteht. Damit ist zu konstatieren, dass der

Einfluss der PVO auf die LAE bedingte Gewebeischämie gering bzw. nicht vorhanden ist und die Pathogenese dessen dadurch unzureichend erklärt wird. Es bedarf weiterer Untersuchungen, die diesen Zusammenhang näher beleuchten.

Limitationen

Die Limitationen dieser Arbeit ergeben sich vorwiegend aus dem Studiendesign. Die Untersuchung erfolgte retrospektiv. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer*innen wurde an Hand der ICD- 10 Codierung vorgenommen, deren primäres Ziel die Abrechnung der Krankenhausbehandlung ist. Es bleibt anzunehmen, dass dadurch nicht alle Patienten mit der klinischen Diagnose einer LAE für den untersuchten Zeitraum eingeschlossen werden konnten. Dadurch bedingt sich auch die Größe der Kohorte, die nach Ausschluss von Teilnehmer*innen mit unvollständigen klinischen Parametern, unzureichender Qualität der CT- Aufnahmen oder fehlender Bildgebung z.B. bei hämodynamischer Instabilität oder nach Reanimation, auf insgesamt 246 Teilnehmer*innen konzentriert wurde. Es bleibt anzunehmen, dass Patient*innen mit schweren Verläufen nicht vollständig berücksichtigt wurden (Selektionsbias). Die Genauigkeit der Erhebung des *Mastora Scores* ist untersucherabhängig. Diesem Umstand wurde durch die unabhängige Erhebung durch einen zweiten Untersucher Rechnung getragen um eine höhere interne Validität zu erzielen. Die Abweichungen zwischen beiden Untersuchern blieben lediglich gering. Weitere Untersucherabhängigkeit bestand in der Erhebung der Scores, die ebenfalls einer subjektiven Einschätzung unterlegen ist und durch Ärzt*innen mit unterschiedlichem klinischen Ausbildungsgrad und zum Teil in Notfallsituationen vorgenommen und dokumentiert wurde.

Schlussfolgerung und Ausblick

Aus der vorliegenden Arbeit kann zusammenfassend geschlussfolgert werden, dass in der untersuchten Kohorte keine Korrelation zwischen *Mastora Score*, relevanten klinischen Parametern und dem Schweregrad der LAE besteht. Lediglich für Laktat konnte ein schwacher Zusammenhang gezeigt werden. Dieses Ergebnis muss in zukünftigen Untersuchungen möglichst prospektiv an

einer größeren Kohorte und im Vergleich zu einer Kontrollgruppe weiter validiert werden.

Darüber hinaus wäre eine Korrelation zu perspektivisch bedeutsamen Biomarkern wie dem *Heart type fatty acid-binding protein* (H-FABP) interessant, für das gezeigt werden konnte, dass es in Bezug auf die Prognose eine höhere Sensitivität besitzt als Troponin T und BNP (67). Eine direkte Korrelation zur Thrombuslast fehlt in der Literatur bisher. Ebenso prognostisch beachtenswerte Biomarker könnten *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) und *Copeptin* sein, die sich als bedeutsam für die Risikostratifizierung gezeigt haben und bisher noch nicht in Korrelation PVO gesetzt wurden (68, 69).

REFERENZEN

1. Virchow R. Cellular pathology. 1858 special ed London, UK: John Churchill. 1978:204-7.
2. Doherty S. Pulmonary embolism An update. Australian family physician. 2017;46(11):816-20.
3. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. Thrombosis research. 2016;137:3-10.
4. Lu G, Jia Z, Zu Q, Zhang J, Zhao L, Shi H. Inhibition of the cyclophilin A-CD147 interaction attenuates right ventricular injury and dysfunction after acute pulmonary embolism in rats. The Journal of biological chemistry. 2018;293(31):12199-208.
5. Trials C. [cited 2019 September 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=pulmonary+embolism&term=&country=&state=&city=&dist=>.
6. Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. The Medical clinics of North America. 2019;103(3):549-64.
7. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35(45):3145-6.
8. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(16):1788-830.
9. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. Circulation research. 2016;118(9):1340-7.

10. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2017;20(3):135-40.
11. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Archives of internal medicine*. 2011;171(9):831-7.
12. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and haemostasis*. 2007;98(4):756-64.
13. Bundesamt S. [cited 2019 July 15]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#sprg234342.
14. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet (London, England)*. 1999;353(9162):1386-9.
15. Becattini C, Agnelli G. Risk stratification and management of acute pulmonary embolism. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2016;2016(1):404-12.
16. Di Nisio M, van Es N, Buller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10063):3060-73.
17. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(12):1254-7.
18. Bach AG, Schramm D, Surov A. [Nonthrombotic pulmonary embolisms]. *Der Radiologe*. 2017;57(3):217-30.
19. Belohlavek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Experimental and clinical cardiology*. 2013;18(2):129-38.
20. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003;108(22):2726-9.
21. Kupp S, Poss J. [Importance of biomarkers in pulmonary embolism]. *Der Internist*. 2019;60(6):571-7.
22. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015;70(4):333-8.
23. Vincent JL, Quintairos ESA, Couto L, Jr., Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):257.

24. Ghuyssen A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerard P, Dondelinger RF, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2005;60(11):956-61.
25. Apfaltrer P, Bachmann V, Meyer M, Henzler T, Barraza JM, Gruettner J, et al. Prognostic value of perfusion defect volume at dual energy CTA in patients with pulmonary embolism: correlation with CTA obstruction scores, CT parameters of right ventricular dysfunction and adverse clinical outcome. *European journal of radiology*. 2012;81(11):3592-7.
26. Furlan A, Aghayev A, Chang CC, Patil A, Jeon KN, Park B, et al. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. *Radiology*. 2012;265(1):283-93.
27. Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, Galland E, Delannoy V, Bauchart JJ, et al. Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *European radiology*. 2003;13(1):29-35.
28. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;176(6):1415-20.
29. Apfaltrer P, Henzler T, Meyer M, Roeger S, Haghi D, Gruettner J, et al. Correlation of CT angiographic pulmonary artery obstruction scores with right ventricular dysfunction and clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism. *European journal of radiology*. 2012;81(10):2867-71.
30. Chen S, Cheng R, Zhang G. [Comparison of value of Qanadli versus Mastora pulmonary embolism index in evaluating straddle-type pulmonary embolism]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2014;94(46):3629-32.
31. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. 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.
32. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83(3):416-20.
33. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9094):1795-8.
34. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2011;155(7):448-60.

35. Angriman F, Ferreyro BL, Posadas-Martinez ML, Giunta D, Vazquez FJ, Vollmer WM. Wells Score and Poor Outcomes Among Adult Patients With Subsegmental Pulmonary Embolism: A Cohort Study. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015;21(6):539-45.
36. Ishimaru N, Ohnishi H, Yoshimura S, Kinami S. The sensitivities and prognostic values of the Wells and revised Geneva scores in diagnosis of pulmonary embolism in the Japanese population. *Respiratory investigation*. 2018;56(5):399-404.
37. Kiluk IE, Krajewska A, Kosacka U, Tycinska A, Milewski R, Musial W, et al. Different manifestations of pulmonary embolism in younger compared to older patients: Clinical presentation, prediction rules and long-term outcomes. *Advances in medical sciences*. 2017;62(2):254-8.
38. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of internal medicine*. 2006;144(3):165-71.
39. Subramaniam RM, Mandrekar J, Blair D, Peller PJ, Karalus N. The Geneva prognostic score and mortality in patients diagnosed with pulmonary embolism by CT pulmonary angiogram. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2009;53(4):361-5.
40. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6(4):e010324.
41. Tamizifar B, Fereyduni F, Esfahani MA, Kheyri S. Comparing three clinical prediction rules for primarily predicting the 30-day mortality of patients with pulmonary embolism: The "Simplified Revised Geneva Score," the "Original PESI," and the "Simplified PESI". *Advanced biomedical research*. 2016;5:137.
42. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome--initial experience. *Radiology*. 2004;230(3):831-5.
43. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005;235(3):798-803.
44. Vamsidhar A, Rajasekhar D, Vanajakshamma V, Lakshmi AY, Latheef K, Siva Sankara C, et al. Comparison of PESI, echocardiogram, CTPA, and NT-proBNP as risk stratification tools in patients with acute pulmonary embolism. *Indian heart journal*. 2017;69(1):68-74.
45. Alonso Martinez JL, Annicchero Sanchez FJ, Urbieto Echezarreta MA, Garcia IV, Alvaro JR. Central Versus Peripheral Pulmonary Embolism: Analysis of the Impact on the Physiological Parameters and Long-term Survival. *North American journal of medical sciences*. 2016;8(3):134-42.

46. Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2006;26(1):23-39; discussion -40.
47. Collomb D, Paramelle PJ, Calaque O, Bosson JL, Vanzetto G, Barnoud D, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *European radiology.* 2003;13(7):1508-14.
48. Soares TH, de Bastos M, de Carvalho BV, Moreira W, Cabral CP, de Paula LF, et al. Prognostic value of computed tomographic pulmonary angiography and the pulmonary embolism severity index in patients with acute pulmonary embolism. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis.* 2013;24(1):64-70.
49. Stoeva N, Staneva M, Kirova G, Bakalova R. Deep venous thrombosis in the clinical course of pulmonary embolism. *Phlebology.* 2018;268355518819510.
50. Mi J, Sun ZH, Zhong MH, Yang YH, Chen T, Xiong GJ, et al. [Predictive factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with acute pulmonary thromboembolism]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi.* 2012;40(6):497-501.
51. Inonu H, Acu B, Pazarli AC, Doruk S, Erkorkmaz U, Altunkas A. The value of the computed tomographic obstruction index in the identification of massive pulmonary thromboembolism. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey).* 2012;18(3):255-60.
52. Rodrigues B, Correia H, Figueiredo A, Delgado A, Moreira D, Ferreira Dos Santos L, et al. [Clot burden score in the evaluation of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: quantifying the cause and clarifying the consequences]. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology.* 2012;31(11):687-95.
53. Choi KJ, Cha SI, Shin KM, Lim JK, Yoo SS, Lee J, et al. Central emboli rather than saddle emboli predict adverse outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Thrombosis research.* 2014;134(5):991-6.
54. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis.* 2012;33(1):48-57.
55. Ji Y, Sun B, Juggessur-Mungur KS, Li Z, Zhang Z. Correlation of D-dimer level with the radiological severity indexes of pulmonary embolism on computed tomography pulmonary angiography. *Chinese medical journal.* 2014;127(11):2025-9.
56. Bauer RW, Frellesen C, Renker M, Schell B, Lehnert T, Ackermann H, et al. Dual energy CT pulmonary blood volume assessment in acute pulmonary embolism - correlation with D-dimer level, right heart strain and clinical outcome. *European radiology.* 2011;21(9):1914-21.

57. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart & lung : the journal of critical care.* 2015;44(4):327-34.
58. Jeebun V, Doe SJ, Singh L, Worthy SA, Forrest IA. Are clinical parameters and biomarkers predictive of severity of acute pulmonary emboli on CTPA? *QJM : monthly journal of the Association of Physicians.* 2010;103(2):91-7.
59. Gul EE, Can I, Guler I, Yesildag A, Abdulhalikov T, Kayrak M, et al. Association of pulmonary artery obstruction index with elevated heart-type fatty acid binding protein and short-term mortality in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey).* 2012;18(6):531-6.
60. Thieme SF, Ashoori N, Bamberg F, Sommer WH, Johnson TR, Leuchte H, et al. Severity assessment of pulmonary embolism using dual energy CT - correlation of a pulmonary perfusion defect score with clinical and morphological parameters of blood oxygenation and right ventricular failure. *European radiology.* 2012;22(2):269-78.
61. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2008;178(4):425-30.
62. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW, Jr., Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2012;39(4):919-26.
63. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1669-77.
64. Vanni S, Socci F, Pepe G, Nazerian P, Viviani G, Baioni M, et al. High plasma lactate levels are associated with increased risk of in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine.* 2011;18(8):830-5.
65. Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Internal and emergency medicine.* 2017;12(5):657-65.
66. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Annals of emergency medicine.* 2013;61(3):330-8.
67. Otaki Y, Watanabe T, Kubota I. Heart-type fatty acid-binding protein in cardiovascular disease: A systemic review. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2017;474:44-53.

68. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlinska M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98(16):1221-8.
69. Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jimenez D, Wyzgal A, Barrios D, Ciurzynski M, et al. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. *Eur Respir J*. 2018;51(4).

SUPPLEMENT

Erhobene klinische, paraklinische und bildgebende Parameter

Klinische Angaben	Klinische Parameter	Klinische Chemie	Scores	Echo-kardiografische Parameter	CT-Parameter
Geschlecht (männlich/weiblich)	Glasgow Coma Scale	Troponin T (µg/l)	Simplified Pulmonary embolism severity index, sPESI	Systolischer pulmonal-arterieller Druck, sPAP (mmHg)	Kontrastmittel-reflux V. cava inf. (Grad 1-6)
Alter z. Z. der LAE (Jahre)	Body Mass Index (kg/m ²)	N- terminales Natriuretisches Peptid (pg/ml)	Pulmonary embolism severity index, PESI	Trikuspidal-insuffizienz (ja/ nein)	RV/ LV Diameter, Kurzachse (mm)
Synkope (ja/ nein)	Körperoberfläche nach Mosteller (m ²)	D- Dimer (mg/l)	Wells Score	Linksventrikulärer Durchmesser, diastolisch (mm)	Septum-deviation (ja/nein)
Hämoptyse (ja/ nein)	Herzfrequenz (Schläge/ min)	Kreatinine (µmol/l)	Chronical Health Score	Linksventrikulärer Durchmesser, systolisch (mm)	Mastora zentral (%)
Reanimation (ja/ nein)	Systolischer Blutdruck (mmHg)	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73 m ²)	Sequential Organ Failure Assessment Score, SOFA	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF (%)	Mastora peripher (%)
Klinische Zeichen einer TVT (ja/ nein)	Diastolischer Blutdruck (mmHg)	pH- Wert, venös	Simplified Acute Physiology Score, SAPS	Linksatrialer Durchmesser, systolisch (mm)	Mastora gesamt (%)
LAE und/ oder TVT in der Anamnese (ja/ nein)	Körpertemperatur (°C)	Standard-bicarbonat, venös (mmol/l)	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score, APACHE II	Aortenwurzel-diameter (mm)	
Aktive Tumorerkrankung (ja/ nein)	Sauerstoffsättigung unter Raumluft (%)	Base excess, venös (mmol/l)		Rechtsventrikulärer/ rechtsatrialer Gradient, RV/RA Gradient	
Operation innerhalb der letzten 4 Wochen (ja/ nein)	Sauerstoffsättigung unter Supplementationsinklusive Beatmung (%)	Blutglucose (mmol/l)		Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, RVOT (mm)	
Immobilisation (ja/ nein)	Atemfrequenz (Atemzüge /min)	Lactat, venös (mmol/l)		E/A Ratio	
Immunsuppression (ja/ nein)	Sauerstoffflussrate, Nasenbrille (l/min)	Thrombozyten (exp9/l)		E/E' Ratio	

Akute oder chronische Herzinsuffizienz (ja/ nein)	Inspiratorische Sauerstofffraktion bei invasiver Beatmung, FiO2 (%)	Hämoglobin (mmol/l)	Perikarderguss (ja/ nein)
Chronische Lungenerkrankung (ja/ nein)		Hämatokrit (l/l)	
Etablierte therapeutische Antikoagulation (ja/ nein)		Leukozyten (exp9/l)	
Exitus letalis infolge der LAE (ja/ nein)		C- reaktives Protein (mg/l)	
Mortalität (Stunden bzw. Tage)		Interleukin 6 (pg/ml)	
Intensivstatis-behandlung (ja/ nein)		Procalcitonin (µg/l)	
Lysetherapie (ja/ nein)		Partielle Thromboplastinzeit (sek)	
Katecholaminbedarf (ja/ nein)		Thromboplastin / Quick- Wert (%)	
Invasive Beatmung (ja/ nein)		International normalized ratio, INR	
Nichtinvasive Beatmung (ja/ nein)		Fibrinogen (mg/dl)	
		Osmolarität (kgH ₂ O)	
		Bilirubin, gesamt (µmol/l)	

Wells Score

Parameter	Punktzahl
vorherige, dokumentierte TVT oder LAE	1,5
Herzfrequenz > 100 Schläge pro Minute	1,5
Immobilisation > 3 Tage oder operativer Eingriff innerhalb der letzten 4 Wochen	1,5
Hämoptyse	1
aktive Tumorerkrankung	1
klinische Zeichen einer TVT	3
andere Diagnosen sind unwahrscheinlicher als eine LAE	3

Wahrscheinlichkeit einer VTE

< 2 Punkte: gering

2-6 Punkte: mittel

≥ 7 Punkte: hoch

Revised Geneva Score

Parameter	Punktzahl
Alter ≥ 65 Jahre	1
vorherige, dokumentierte TVT oder LAE	1
Operativer Eingriff innerhalb der letzten 4 Wochen	1
Aktive Tumorerkrankung	1
einseitig Schmerzen in der unteren Extremität	1
Schmerzen bei einseitiger Palpation der tiefen Venen der unteren Extremität und einseitiges Ödem	1
Hämoptyse	1
Herzfrequenz	
75- 94 Schläge pro Minute	1
≥ 95 Schläge pro Minute	2

Fortsetzung Seite 37

Wahrscheinlichkeit für LAE:

0-1 Punkte: gering

2-6 Punkte: mittel

≥ 7 Punkte: hoch

PESI, sPESI

Parameter	PESI Punktwert	sPESI Punktwert
Alter*	Alter in Jahren	1 (> 80 Jahre)
männliches Geschlecht	10	-
aktive Tumorerkrankung	30	1
chronische Herzerkrankung	10	1
chronische Lungenerkrankung	10	1
Herzfrequenz > 110 Schläge pro Minute*	20	1
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	30	1
Atemfrequenz > 30 pro Minute	20	-
Körpertemperatur < 36°C	20	-
Bewusstseinstörung	60	-
Sauerstoffsättigung < 90%*	20	-
30- Tage Mortalitätsrisiko	< 65 Punkte: sehr niedrig 66-85 Punkte: niedrig 86- 105 Punkte: moderat 106- 125 Punkte: hoch > 126 Punkte: sehr hoch	0 Punkte: 1% > 1 Punkt: 11 %

DARSTELLUNG DES EIGENEN BEITRAGS

Beleg des wissenschaftlichen Beitrags der Promovierenden für die Publikation

Promovierende: Marianne Lerche, geboren am 08.08.1982

Titel der Publikation: *Pulmonary Vessel Obstruction Does Not Correlate with Severity of Pulmonary Embolism*

Frau Marianne Lerche ist in der oben aufgeführten Publikation die Erstautorin. Sie war an der grundlegenden Konzeptualisierung der Studie beteiligt und hat das Studienprotokoll sowie den Antrag auf Begutachtung bei der Ethikkommission der Universität Leipzig gestellt. Sie hat außerdem die Daten mit erhoben, analysiert und ausgewertet. Sie war beteiligt an der Erstellung, der Revision und abschließenden Freigabe des Manuskriptes für die Publikation im *Journal of Clinical Medicine*.

Leipzig, 30.09.2019

Nikolaos Bailis

Leipzig, 30.09.2019

Mideia Akritidou

Leipzig, 30.09.2019

Dr. med. Hans- Jonas Meyer

Leipzig, 30.09.2019

Prof. Dr. med. Alexey Surov
- korrespondierender Autor-

ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Leipzig, den 30.09.2019

Marianne Lerche

VERZEICHNIS DER WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN

Frille A, Tegelkamp S, **Lerche M**, Linder N, Rumpf J, Hesse S, Wirtz, H.
Paraneoplastische neurologische Syndrome beim Lungenkarzinom.
Kompodium Pneumologie. 2019; 13: 42-48

Lerche M, Eichstaedt CA, Hinderhofer K, Grünig E, Tausche K, Ziemssen T,
Halank M, Wirtz H, Seyfarth HJ. Mutually reinforcing effects of genetic variants
and interferon- β 1a therapy for pulmonary arterial hypertension development in
multiple sclerosis patients. Pulmonary Circulation. 2019; 9(0) 1–6

Lerche M, Bailis N, Akritidou M, Meyer HJ, Surov A. Pulmonary Vessel
Obstruction Does Not Correlate with Severity of Pulmonary Embolism. J Clin
Med. 2019 Apr 28;8(5)

Lerche M, Moeser A, Wirtz H, Stallmach A. Aspects of pulmonary involvement in
inflammatory bowel disease. Internist (Berl). 2018 Sep;59(9):876-885

Lerche M, Seyfarth HJ, Wirtz H. Ventilimplantation nach einseitiger
Lungentransplantation. Pneumologie. 2016 Dec;70(12):826-830

DANKSAGUNG

Ich möchte mich herzlich bei Prof. Dr. Alexey Surov und bedanken, der mir ein spannendes, umfangreiches und interdisziplinäres Projekt anvertraute, woraus die vorliegende Publikation und Dissertation entstanden sind. Seine engagierte, kompetente und kollegiale Betreuung erlaubte mir einen essentiellen Zugewinn an wissenschaftlichem Verständnis und strukturierter Arbeitsweise.

Ich danke Prof. Dr. Karl- Titus Hoffmann, durch dessen Mitwirken eine engagierte und gewinnbringende Kooperation und Diskussion zustande gekommen ist. Außerdem für die Freigabe der CT- Aufnahmen und die konstruktive Berichtigung der Dissertationsschrift.

Ein weiterer Dank ist zu richten an die Ko- Autoren dieser Arbeit: Herrn N. Bailis, Frau M. Akritidou und Herrn H.J. Meyer. Der stetige themenbezogene Gedankenaustausch hat die Arbeit qualitativ bereichert.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Hendrik Bläker für die Freigabe der Sektionsbilder und Frau Dr. Katrin Schierle für die Unterstützung bei der Recherche.

Ein besonderer Dank gilt außerdem meinen Eltern, meiner Familie sowie Freundinnen und Freunden für die zeitlebens bedingungslose und unermüdliche Unterstützung, das Vertrauen und Verständnis.