

Der Kontrastmittelrückfluss in die Vena cava inferior in der computertomographischen
pulmonalen Angiographie
als Prädiktor für die 24-Stunden- und 30-Tage-Mortalität bei Patienten
mit akuter Lungenarterienembolie

Contrast reflux into the inferior vena cava on computer tomographic
pulmonary angiography is a predictor of 24-hour and 30-day mortality in patients with acute
pulmonary embolism

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von Nikolaos Bailis, M. Sc.
geboren am 14. Juli 1978 in Kranea-Prevezis

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 Doktorgrades vom: 28.03.2023

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Einführung | 3 |
| 2. Bedeutung der LAE | 4 |
| 3. Inzidenz der LAE bei Patienten mit Covid-19 | 5 |
| 4. Klinische Präsentation, Pathomechanismus, Mortalität | 6 |
| 5. Diagnostik | 8 |
| 5.1 Bildgebende Diagnostik | 9 |
| 6. Risikostratifizierung | 11 |
| 6.1 Thrombuslast und klinische Schwere der LAE | 13 |
| 7. Ableitung der Rationale | 13 |
| 8. Methodik | 15 |
| 9. Publikation | 17 |
| 10. Zusammenfassung der Arbeit | 25 |
| 10.1 Zusammenfassung | 25 |
| 10.2 Diskussion | 26 |
| 10.3 Limitationen | 29 |
| 11. Referenzen | 30 |
| 12. Darstellung des eigenen Beitrags | 34 |
| 13. Selbständigkeitserklärung | 35 |
| 14. Publikationsliste | 36 |
| 15. Danksagung | 38 |

1. Einführung

Die Lungenarterienembolie (LAE) ist die dritthäufigste kardiovaskuläre Todesursache weltweit und eine schwerwiegende Komplikation mit hoher Letalität bei bettlägerigen und hospitalisierten Patienten. Nicht zuletzt ist die LAE eine wesentliche Komplikation auch bei Patienten mit Coronavirus-Erkrankung (COVID-19). Dabei gibt es eine große Varianz in der klinischen Präsentation der akuten LAE, von klinisch sehr milden Verläufen bis zum akuten Herzversagen und Tod innerhalb von Stunden nach der LAE. Es ist daher essentiell, einerseits die Diagnose schnell zu stellen, andererseits die Patienten zu erkennen, die lebensbedroht sind und unmittelbare intensivmedizinische Betreuung oder interventionelle Behandlung benötigen.

Goldstandard der Diagnosestellung ist nach wie vor die computertomographische pulmonale Angiographie (CTPA), da sie schnell, sensitiv/spezifisch und gut verfügbar ist. Darüber hinaus erlaubt die CTPA die Visualisierung des Grades der Okklusion und möglicherweise die Einschätzung der klinischen Relevanz der vorliegenden LAE.

Für die Risikostratifizierung der Patienten mit akuter LAE gibt es eine Reihe von Scores, die verschiedene klinische, laborchemische und bildmorphologische Parameter berücksichtigen und eine risikoadaptierte Behandlung erlauben. Trotz dieser Hilfsmittel bleibt die Sterblichkeit der akuten LAE relativ hoch.

Es existieren in der Literatur ebenfalls Scoring-Systeme, die versuchen, den Grad der Okklusion in der CTPA zu quantifizieren und mit dem Grad der Rechtsherz-Funktionsstörung zu korrelieren, wie z. B. der Mastora-Score. Das Score ist relativ zeitaufwändig zu berechnen, was die Anwendung im radiologischen Alltag unpraktisch macht. Dazu kommt, dass die Aussage dieser Scoring-Systeme bezüglich des klinischen Outcomes begrenzt ist: wie kürzlich gezeigt wurde, korreliert die Thrombuslast bzw. der Grad der Obstruktion nicht signifikant mit der klinischen Schwere der LAE.

Unser Anspruch war daher, einfache und schnell zu messende bildmorphologische Merkmale in der CTPA zu identifizieren, die ohne Verzögerung erkennbar sind und die helfen könnten, die unmittelbar lebensbedrohten Patienten ohne komplizierte Scoreberechnung zu selektionieren.

Mit diesem Ziel erfolgte die retrospektive Auswertung der CTPA von 224 Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 2012 bis 2017 wegen einer akuten LAE im Universitätsklinikum Leipzig behandelt wurden, bezüglich einfacher bildmorphologischer Kriterien und deren Korrelation zur 24-Stunden- bzw. 30-Tage-Mortalität. Der Mastora-Score wurde ebenfalls berechnet und seine Korrelation zum Outcome untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden am 02.04.2020 in Acta Radiologica mit dem Titel: "Contrast reflux into the inferior vena cava on computer tomographic pulmonary angiography is a predictor of 24-hour and 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism" veröffentlicht. Die Publikation ist die Basis der vorliegenden Dissertation.

Im folgenden Text wird der Begriff „Patient“ gleichermaßen für Patientinnen und Patienten verwendet.

2. Bedeutung der LAE

Die akute LAE gehört zum Erkrankungskomplex der venösen Thromboembolie (VTE) und stellt die klinische Manifestation der Erkrankung mit den schwerwiegendsten Folgen bzw. akuter Lebensgefahr dar.

Erstmals von Virchow 1859 beschrieben (1), galt lange die LAE als ein Endereignis. In einer frühen Studie von 1960 über die Wirksamkeit von Heparin bei der Behandlung von LAE zeigte sich eine Mortalität von 17 %. Die LAE wurde zudem nur selten richtig diagnostiziert (2).

Epidemiologische Studien belegen, dass in Europa die derzeitige jährliche Inzidenzrate von LAE bis zu 115 pro 100.000 Einwohner und die Inzidenzrate von tiefer Venenthrombose (TVT) bis zu 162 für 100.000 Einwohner beträgt. Insgesamt betrachtet ist die VTE die dritthäufigste Ursache für kardiovaskuläre Todesfälle in westlichen Ländern (3, 4).

Longitudinalstudien zeigen, dass die LAE-Inzidenz im Laufe der Zeit ebenfalls ansteigt. Es ist zu erwarten, dass ihre Prävalenz stetig wachsen wird, einerseits durch die Verlängerung der Lebenserwartung und die zunehmende Komorbidität von Erkrankungen, die VTE-Risikofaktoren sind (z. B. Fettleibigkeit, Krebs, Herzinsuffizienz), andererseits durch eine zunehmende Verfügbarkeit und Sensitivität der bildgebenden Verfahren (5-8).

Auch zeigt eine Analyse der Daten des Statistischen Bundesamtes in Deutschland einen Anstieg der jährlich diagnostizierten LAE von 85 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2005 auf 109 pro 100.000 im Jahr 2015 (9). Ein ähnlicher Trend wurde in anderen Ländern beobachtet (7, 8).

Querschnittsdaten zeigen zudem, dass die Inzidenz von VTE bei Personen im Alter > 80 Jahre fast achtmal höher ist als im fünften Lebensjahrzehnt (10).

Mit steigendem Alter nimmt sowohl das Risiko für das Auftreten einer LAE als auch das Mortalitätsrisiko in der Akutphase der Erkrankung zu [9, 11].

Zusammen mit den umfangreichen direkten, Krankenhaus- bezogenen und indirekten jährlichen Ausgaben für VTE (geschätzter Gesamtbetrag von bis zu 8,5 Mrd. Euro in der Europäischen Union) (12) zeigen diese Daten die Bedeutung von LAE und TVT angesichts der alternden Bevölkerung in Europa und anderen Teilen der Welt. Sie deuten ebenfalls darauf hin, dass die VTE in den kommenden Jahren die Gesundheitssysteme weltweit zunehmend belasten wird.

3. Inzidenz der LAE bei Patienten mit COVID-19

Studien haben gezeigt, dass hospitalisierte Patienten mit COVID-19 ein höheres Risiko haben, an TVT/LAE zu erkranken als Patienten ohne COVID-19. Das Auftreten von TVT/LAE bei Patienten mit COVID-19 ist zudem mit einer höheren Sterblichkeit verbunden und verlängert die Aufenthalte auf der Intensivstation und im Krankenhaus (13, 14).

In einer aktuellen Metaanalyse beobachteten die Autoren eine hohe Risikodifferenz zwischen COVID-19- und Nicht-COVID-19-Patienten für VTE und LAE (6 % höheres Risiko), insbesondere bei Patienten auf der Intensivstation (15).

In Post-Mortem-Studien zeigte die LAE eine Inzidenz von 22,1 % unter den Patienten mit SARS-CoV-2-assoziiertem Tod (16).

4. Klinische Präsentation, Pathomechanismus, Mortalität

Die LAE kann zu einem breiten Spektrum klinischer Manifestationen führen, von fast asymptomatischem Verlauf mit lediglich leichter Belastungsdyspnoe bis hin zum kardiogenen Schock oder sogar zum plötzlichen Herztod (17-19).

Es wurde festgestellt, dass im Verlauf der LAE hämodynamische Instabilität und rechtsventrikuläre Dysfunktion (RVD) aufgrund der schnellen Drucküberlastung des rechten Herzens die Hauptdeterminanten für das Risiko des Patienten für einen schweren, lebensbedrohlichen Verlauf sind (3).

Diesem Pathomechanismus liegt der plötzliche Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks durch die partielle oder vollständige Verlegung der Pulmonalarterien durch die eingeschwemmten Thromben zugrunde. Dadurch kommt es zum Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast, die eine Abwärtsspirale aus erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf, ischämischer myokardialer Funktionsstörung und Reduktion der linksventrikulären Vorlast nach sich zieht. Das Herzzeitvolumen sinkt und es kommt schließlich zum systemischen Blutdruckabfall und zum kardiogenen Schock aufgrund des Rechtsherzversagens (20).

Alter und Komorbiditäten spielen bei diesem Mechanismus eine wichtige Rolle. Bei Patienten mit geringer kardiopulmonaler Reserve kann schon eine relativ geringe embolische Belastung zur akuten rechtsventrikulären Dysfunktion mit systemischer Hypotonie oder Schock führen, während es bei Patienten ohne vorbestehende kardiopulmonale Störungen möglich ist, dass auch der Kompletverschluss einer Lungenarterie nicht die RV-Funktion ändert (21).

Für die Behandlung der Patienten ist der Schweregrad der LAE ausschlaggebend. Einige benötigen dringend primäre Reperfusion; bei den meisten Patienten ist Antikoagulation allein ausreichend. Patienten mit niedrigem Risiko sind potenzielle Kandidaten für vorzeitige Entlassung und ambulante Behandlung (22).

Nach den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC), beruht eine angemessene Managementstrategie bei Patienten mit akuter LAE auf der Einschätzung des Risikos der frühen Sterblichkeit (3).

Basierend auf der klinischen Präsentation, den Labor- und Bildgebungsparametern klassifizieren die Leitlinien der ESC zur Diagnose und Behandlung akuter Lungenembolien die LAE-Patienten in eine von vier Kategorien: hoch, intermediär-hoch, intermediär-niedrig und niedrig (3).

Eine Hochrisiko-LAE wird durch das Vorliegen einer hämodynamischen Instabilität definiert mit LAE-bezogener früher Sterblichkeit von über 15 % (3). Etwa 5 % der Patienten mit LAE sind bei Präsentation hämodynamisch instabil und zeigen einen Herzstillstand oder obstruktiven Schock.

Das Risiko des Todes während des Krankenhausaufenthaltes ist besonders hoch in den ersten Stunden nach der Aufnahme; deshalb sollte die primäre Reperfusionstherapie sofort gestartet werden. Systemische Thrombolyse ist bei den meisten Patienten mit Hochrisiko-LAE die Therapie der Wahl, während eine invasive Behandlung, einschließlich kathetergerichteter Therapie oder Embolektomie, durchgeführt werden sollte, wenn eine Thrombolyse kontraindiziert ist oder versagt hat (3, 23).

Hämodynamisch instabile Patienten benötigen zudem möglicherweise eine intensive hämodynamische Unterstützung mit intravenöser Gabe von Vasopressoren und in manchen Fällen auch mechanischer Beatmung. Daher sollten Patienten mit Hochrisiko-LAE auf einer Intensivstation behandelt werden.

Am anderen Ende des Schweregradspektrums zeichnet sich die LAE mit niedrigem Risiko durch eine erhaltene RV-Funktion sowohl in der Bildgebung als auch auf der Grundlage von Laborparametern aus. Dies betrifft etwa 25-35 % der LAE-Patienten mit einer sehr geringen Sterblichkeitsrate von 1 % oder weniger.

Die letzte, größte und heterogenste Untergruppe der LAE ist jene mit mittlerem Risiko. Sie macht bis zu 60 % aller LAE-Fälle aus und weist eine frühe Sterblichkeitsrate mit einer breiten Spanne von 2 % bis 10 % auf. Zu dieser Population gehören normotone Patienten mit Anzeichen einer RV-Kompromittierung (in Bildgebung und/oder Laborparametern oder beiden) und Patienten, die durch klinische Risikovorhersageinstrumente als nicht risikoarm eingestuft werden.

5. Diagnostik

Die unmittelbare Einleitung der Diagnostik und gegebenenfalls Therapie steht bei Vorstellung von Patienten mit Verdacht auf LAE und hämodynamischer Instabilität im Vordergrund.

Bei initial kardiopulmonal stabilen, normotensiven Patienten und Verdacht auf LAE wird eine weiterführende Diagnostik benötigt. Ziel ist es dabei, Überdiagnostik zu vermeiden und trotzdem so akkurat und schnell wie möglich die Verdachtsdiagnose auszuschließen oder zu bestätigen.

Zunächst ist bei diesen Patienten die Anwendung etablierter klinischer Entscheidungsregeln empfohlen, um die klinische Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer akuten LAE abzuschätzen.

Es existieren zahlreiche solcher klinische Entscheidungsregeln, u.a. Wells-Score, modifizierter Wells-Score, vereinfachter Wells-Score, revidierter Genfer Score, Charlotte-Regel und Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (PERC). Der Wells-Score gehört zu den besten validierten Werkzeugen (24), ist einfach anzuwenden und weit verbreitet in der Beurteilung von Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie.

Diese Entscheidungsregeln erlauben den rationelleren Einsatz von Untersuchungen, mit dem Vorteil einer Verringerung der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung (insbesondere Brustgewebe bei Frauen im gebärfähigen Alter), eines verringerten Risikos von Reaktionen nach Gabe von intravenösem Kontrastmittel und einer Reduzierung der Kosten.

| Tab. 1 Wells-Kriterien | |
|--|-------------|
| Klinisches Merkmal | Wells-Score |
| Klinische Zeichen und Symptome einer TVT | 3 |
| LAE wahrscheinlicher als andere Diagnosen | 3 |
| Tachykardie (Herzfrequenz > 100/min) | 1,5 |
| Immobilisation mindestens 3 Tage oder OP innerhalb der letzten 4 Wochen | 1,5 |
| Positive Anamnese für TVT oder LAE | 1,5 |
| Hämoptysen | 1 |
| Malignom (unter Therapie, Palliativtherapie oder Diagnose jünger als 6 Monate) | 1 |
| Bei Wells-Score > 4 LAE wahrscheinlich, Bildgebung/CTPA empfohlen | |

5.1. Bildgebende Diagnostik

Als bildgebende Verfahren für die Diagnosesicherung der LAE werden die computertomographische Pulmonalisangiographie (CTPA), die Ventilations-Perfusions-Lungenzintigraphie und die invasive Pulmonalisangiographie genutzt.

Die CTPA ist aktuell der Goldstandard und die mit Abstand am häufigsten eingesetzte bildgebende Modalität in der LAE-Diagnostik in Deutschland und international, mit nachgewiesener Sensitivität und Spezifität.

Die Ventilations-Perfusions-Lungenzintigraphie stellt eine weitere valide diagnostische Modalität dar, ist allerdings nicht immer verfügbar und nicht die Untersuchung der Wahl bei instabilen Patienten.

Die invasive Pulmonalisangiographie, früher der Goldstandard, wird heutzutage im klinischen Alltag nicht mehr angewendet, da sie risikoreich, zeitaufwändig und

kostenintensiv ist. Durch die zunehmende Bedeutung von interventionellen, katheterbasierten Therapieverfahren bei instabilen Hochrisiko-Patienten könnte diese Modalität in der Zukunft jedoch wieder eine wichtigere Rolle spielen.

Stärken und Schwächen der jeweiligen bildgebenden Modalität sind in Tab. 2 zusammengefasst.

| Tab. 2 Bildgebungsmodalitäten zur Diagnose der LAE | | |
|---|---|--|
| | Stärken | Schwächen, Limitationen |
| CTPA | Hohe diagnostische Genauigkeit, validiert in prospektiven Studien | Relativ hohe Strahlenbelastung, limitierter Einsatz in Schwangerschaft und Stillzeit |
| | Kann bei Ausschluss einer LAE alternative Diagnose liefern | Kontraindikation bei schwerer Niereninsuffizienz |
| | Schnell verfügbar und durchführbar | Kontraindikation bei KM-Allergie oder Hyperthyreose |
| | Kurze Untersuchungsdauer | Umstrittene Genauigkeit und Relevanz der Diagnose einer subsegmentalen LAE |
| Ventilations-Perfusions-Lungenszintigraphie | Kaum Kontraindikationen | In der Regel nicht rund um die Uhr verfügbar |
| | Relativ kostengünstig | Hohe Interobserver-Variabilität bei der Auswertung |
| | Validierung in Studien | Ergebnis wird als Wahrscheinlichkeit einer LAE angegeben |
| | Geringere Strahlenbelastung als CTPA | Kann bei Ausschluss der LAE keine alternative Diagnose liefern |
| Pulmonalis-angiographie | (Historischer Goldstandard) | Invasives Verfahren |
| | Intervention direkt nach der Diagnostik möglich | In vielen Zentren nicht verfügbar |
| | | Hohe effektive Strahlendosis |

Die Echokardiographie allein ist nicht ausreichend, um die Diagnose LAE zu stellen. Mittels der Echokardiographie ist aber bei unselektierten Patienten mit akuter LAE eine rechtventrikuläre Dysfunktion (RVD) bei mindestens 25 % der Patienten zu erkennen (25).

Es wurde ebenfalls berichtet, dass die RVD in der Echokardiographie mit einem erhöhten Risiko für kurzfristige Mortalität auch bei ursprünglich hämodynamisch stabilen Patienten verbunden ist (26, 27). Der positive prädiktive Wert für die LAE-bezogene Sterblichkeit ist dennoch gering (26). Darüber hinaus gibt es keine allgemein akzeptierte echokardiographische Definition der RVD, die für die Risikoabschätzung verwendet werden kann (26, 28).

Trotz dieser Einschränkungen wird die Echokardiographie häufig in der klinischen Praxis zur Einschätzung der Prognose bei normotensiven Patienten mit akuter LAE genutzt (29).

6. Risikostratifizierung

Die bei Vorstellung hämodynamisch instabiler Patienten werden nach den Leitlinien der ESC zur Diagnose und Behandlung akuter Lungenembolien unmittelbar der Kategorie des hohen Risikos zugeordnet.

Bei der viel größeren Gruppe der Patienten, die initial hämodynamisch stabil erscheinen, werden zur Risikoeinschätzung seit einigen Jahren validierte klinische Scores wie der Pulmonary Embolism Severity Index bzw. seine vereinfachte Form (s)PESI und die Hestia-Kriterien eingesetzt (Tab. 3).

Diese Score-Systeme basieren auf der Kombination von klinischen Parametern einerseits des akuten LAE-Krankheitsbildes, andererseits auch der Grunderkrankungen und Komorbiditäten der Patienten (30, 31).

Sie bieten eine zuverlässige Risikoeinschätzung und sind vor allem nützlich, um Patienten mit niedrigem Risiko zu identifizieren, die für eine vorzeitige Entlassung und eine ambulante Behandlung in Frage kommen (32).

| Tab. 3 Klinische Scores zur Risikoeinschätzung bei akuter LAE | | | |
|--|--|---------------------------------|--|
| Score | Parameter | Punkte | Risiko |
| sPESI | Alter > 80 Jahre | 1 | 0 Punkte: niedriges Risiko > 1 Punkt erhöhtes Risiko |
| | Krebserkrankung | 1 | |
| | Chronische Herz- oder Lungenerkrankung | 1 | |
| | Herzfrequenz > 100/min | 1 | |
| | Systolischer Blutdruck < 100 mmHg | 1 | |
| | Arterielle Sauerstoffsättigung < 90 % | 1 | |
| Hestia-Kriterien | Patient hämodynamisch instabil? | Es werden keine Punkte vergeben | Falls > 1 Frage mit ja beantwortet wird, ist eine Frühentlassung nicht möglich |
| | Thrombolyse, Katheterintervention oder Embolektomie notwendig? | | |
| | Aktive Blutung oder erhöhtes Blutungsrisiko? | | |
| | Sauerstoffbedarf? | | |
| | LAE unter vorbestehender therapeutischer Antikoagulation? | | |
| | Notwendigkeit einer i.v.-Schmerztherapie? | | |
| | Schwere Niereninsuffizienz? | | |
| | Schwere Leberinsuffizienz? | | |
| | Schwangerschaft? | | |
| | Heparininduzierte Thrombozytopenie in der Anamnese? | | |
| | Medizinische oder soziale Gründe gegen Frühentlassung und ambulante Therapie | | |

6.1. Thrombuslast und klinische Schwere der LAE

Für die Quantifizierung der pulmonalarteriellen Obstruktion in der Bildgebung (CTPA) und eine mögliche Korrelation zur Schwere des klinischen Bildes existieren verschiedene Scores. Einer der bestuntersuchten dieser Scores ist der Mastora-Score.

Für die Berechnung des Scores werden kontrastmittelgestützte Spiral-CT-Angiographie-Datensätze genutzt. Die Berechnung basiert auf dem Prozentsatz der okkludierten Oberfläche jedes zentralen und peripheren Pulmonalarterienabschnitts unter Verwendung einer 5-Punkte-Skala (1: < 25 %; 2: 25-49 %; 3: 50-74 %; 4: 75-99 %; 5: 100 %). Die Summe der Scores für die 5 mediastinalen, 6 lobären und 20 segmentalen Arterien pro Patient führt zur Bestimmung des zentralen, peripheren und globalen CT-Schweregrads der Obstruktion (33). Der Score ist gut untersucht und hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft in der Literatur beschrieben (34, 35).

Während der akuten LAE bestimmen die Obstruktion der Pulmonalarterien und die daraus resultierende hämodynamische Belastung des rechten Herzens sowie letztlich die RV-Dysfunktion das Outcome der Erkrankung. Man könnte vermuten, dass eine fast lineare Beziehung zwischen Thrombuslast und Schwere der Klinik zugrunde liegen müsste.

Wie bereits diskutiert, führt jedoch eine massive LAE nicht unbedingt zur einer akuten RVD mit hämodynamischer Instabilität. Andererseits kann bei vorbelasteten Patienten bereits eine geringe embolische Belastung zu hämodynamischer Instabilität mit Schock führen (36, 37). Auch aktuelle Arbeiten konnten keine relevante Korrelation zwischen Ausmaß der thrombotischen Obstruktion und klinischer Schwere/Mortalität der LAE bestätigen (38).

7. Ableitung der Rationale

Daraus ergibt sich die Frage, ob in der CTPA von Patienten mit akuter LAE andere bildmorphologische Merkmale existieren, die einen prognostischen Wert bezüglich Schwere der Erkrankung, Mortalität und Outcome haben, bevorzugt einfach und schnell

zu messende Parameter ohne komplizierte und aufwändig zu berechnende Scores oder Rekonstruktionen.

Verschiedene Studien haben bereits CTPA- Zeichen als mögliche Prädiktoren für das Outcome bei Patienten mit LAE untersucht, darunter Parameter wie Obstruktion der Lungengefäße, Interventrikelseptumdeviation, Durchmesser des Truncus pulmonalis, Durchmesser der Vena azygos und/oder der Vena cava superior, Reflux in die Vena cava inferior etc. (39-47).

Die meisten dieser Studien beruhten jedoch auf kleinen Stichproben von bis zu 100 Patienten. Zudem wurden unterschiedliche Endpunkte analysiert, die einen direkten Vergleich der berichteten Daten unmöglich machen. Überdies wurden in den Studien, die den Zusammenhang zwischen den CTPA-Befunden und der Sterblichkeit bei LAE untersuchten, unterschiedliche Begriffe für die Sterblichkeit genutzt.

Im Ergebnis sind die veröffentlichten Daten widersprüchlich. Während einige Autoren einen Zusammenhang zwischen mehreren CTPA-Parametern und dem Schweregrad der LAE fanden, konnten andere dies nicht bestätigen (39-47).

Einige Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen Mortalität und thrombotischem Obstruktionsindex (43, 44). Andere Autoren vermuteten jedoch, dass die Thrombuslast die Sterblichkeit bei Patienten mit LAE vorhersagen kann (35). Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse wurden auch für andere CTPA-Parameter veröffentlicht.

Eine weitere Schwierigkeit ist, dass die meisten früheren Untersuchungen Zusammenhänge zwischen verschiedenen CTPA-Parametern und der 30-Tage-Mortalität bei LAE analysiert haben. Jedoch stellen 30 Tage einen relativ langen Zeitraum dar und die Sterblichkeit kann von mehreren Faktoren beeinflusst werden. Es existiert keine Studie, welche ein ultrakurzes Sterblichkeitsintervall innerhalb der ersten 24 Stunden nach der klinischen Manifestation bei LAE untersucht hat.

Wenn sich durch die CTPA tatsächlich ein unmittelbares Mortalitätsrisiko bei LAE stratifizieren lässt, so könnten anhand der CT-Parameter die Patienten mit LAE selektiert werden, die eine sofortige intensive Behandlung benötigen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war daher die Suche nach möglichen CTPA-Prädiktoren für die 24-Stunden- neben der 30-Tage-Mortalität bei LAE.

8. Methodik

Nach einer eingehenden Literaturrecherche wurde ein Studienprotokoll gefertigt. Ferner wurde ein Antrag auf Begutachtung durch die Ethikkommission am Universitätsklinikum Leipzig gestellt und im Verlauf durch ein positives Votum autorisiert (Aktenzeichen 118-19 ek). Mittels ICD-10-Code-Suche im klinikinternen Krankenhausinformationssystem wurden retrospektiv Patienten identifiziert, die mit dem Diagnosecode I26.0 und I26.9 verschlüsselt wurden.

Für den Zeitraum von 2012 bis 2017 fanden sich retrospektiv 246 Patienten mit akuter LE in der Datenbank unserer Notaufnahme. Patienten mit terminalen onkologischen Erkrankungen, Fälle mit Kontrastmittelinjektion über einen zentralen Venenkatheter oder über die Beinvenen wurden ausgeschlossen. Insgesamt wurden 224 Patienten mit akuter LAE (104 [46,4 %] Frauen, 120 [53,6 %] Männer; Durchschnittsalter = 64,7 +/-16,7 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde die Diagnose einer LAE durch CTPA bestätigt. Das Vorhandensein von endoluminalen Kontrastmittelaussparungen als Surrogat von Gerinnseln auf CT-Scans galt als diagnostisch für eine Embolie. Die Beobachtungszeit der Patienten betrug 30 Tage.

Folgende radiologische Parameter wurden bei den Patienten retrospektiv berechnet: thrombotischer Obstruktionsindex (Mastora-Score); Durchmesser des Truncus pulmonalis und der Lungenhauptarterien (in mm); Durchmesserquotient der Kurzachsen des rechten Ventrikels zu linkem Ventrikel (RV/LV-Quotient); Durchmesser der Vena azygos (in mm); Durchmesser der Vena cava superior und Vena cava inferior (in mm); Rückfluss von Kontrastmittel in die Vena cava inferior.

Die statistische Analyse wurde mit dem SPSS-Paket durchgeführt (IBM SPSS Statistics für Windows, Version 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Die gesammelten Daten wurden durch deskriptive Statistik (Mittelwert, Median und SD für stetige Variablen, absolute und relative Häufigkeiten für kategoriale Variablen) ausgewertet. Kontinuierliche

Variablen zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden wurden durch t-Test, kategoriale Variablen durch χ^2 -Test verglichen. Ein Rückwärtsalgorithmus in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell wurde verwendet, um relevante Risikofaktoren der 24-Stunden-Mortalität sowie der 30-Tage-Mortalität zu identifizieren.

Contrast reflux into the inferior vena cava on computer tomographic pulmonary angiography is a predictor of 24-hour and 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism

Acta Radiologica
0(0) 1–8
© The Foundation Acta Radiologica
2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0284185120912506
journals.sagepub.com/home/acr


Nikolaos Bailis¹, Marianne Lerche², Hans Jonas Meyer¹,
Andreas Wienke³ and Alexey Surov¹ 

Abstract

Background: Acute pulmonary embolism (PE) is a common disease with a high mortality. Computed tomographic pulmonary angiography (CTPA) represents the current gold standard for the evaluation of patients with suspected PE.

Purpose: To search possible CTPA predictors of 24-h and 30-day mortality in PE.

Material and Methods: Overall, 224 patients with PE (46.4% women, mean age 64.7 ± 16.7 years) were acquired. CTPA was performed on a multi-slice CT scanner. The following radiological parameters were estimated: thrombotic obstruction index; diameter of the pulmonary trunk (mm); short axis ratio of right ventricle/left ventricle; diameter of the azygos vein (mm); diameter of the superior and inferior vena cava (mm); and reflux of contrast medium into the inferior vena cava (IVC).

Results: Patients who died within the first 24 h after admission ($n = 32$, 14.3%) showed a reflux grade 3 into IVC more often than survivors (odds ratio [OR] 7.6, 95% confidence interval [CI] 3.3–17.7; $P < 0.001$). Other relevant CTPA parameters were diameter of IVC (OR 1.1, 95% CI 1.01–1.21; $P = 0.034$) and diameter of the pulmonary trunk (OR 0.91, 95% CI 0.82–1.01, $P = 0.074$), whereas the Mastora score showed nearly no influence (OR 1.01, 95% CI 0.99–1.02, $P = 0.406$). Furthermore, 61 (27.2%) patients died within the first 30 days after admission. These patients showed a reflux grade 3 into IVC more often than survivors (OR 3.4, 95% CI 1.7–7.0; $P = 0.001$). Other CTPA parameters, such as diameter of IVC (OR 1.04, 95% CI 0.97–1.12; $P = 0.277$) and diameter of the pulmonary trunk (OR 0.96, 95% CI 0.89–1.04; $P = 0.291$), seem to have no relevant influence, whereas Mastora score did (OR 0.99, 95% CI 0.976–0.999, $P = 0.045$).

Conclusion: Subhepatic contrast reflux into IVC is a strong predictor of 24-h and 30-day mortality in patients with acute PE.

Keywords

Pulmonary embolism, computed tomography, mortality

Date received: 22 August 2019; accepted: 12 February 2020

Introduction

Acute pulmonary embolism (PE) is a common disease with a high mortality (1,2). It is very important to stratify the mortality risk of patients with PE at the time of presentation. Computer tomographic pulmonary angiography (CTPA) represents the current gold standard for the evaluation of patients with suspected PE (1).

¹Department of Radiology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

²Department of Respiratory Medicine, University of Leipzig, Leipzig, Germany

³Institute of Medical Epidemiology, Biostatistics, and Informatics, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle, Germany

Corresponding author:

Alexey Surov, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital of Leipzig, Liebigstrasse 20, 04103 Leipzig, Germany.
Email: Alexey.Surov@medizin.uni-leipzig.de

Previously, numerous studies also analyzed CTPA signs as possible outcome predictors in patients with PE. There are different parameters such as pulmonary vessel obstruction, interventricular septum deviation, diameter of the pulmonary trunk, diameter of the azygos and/or superior vena cava, reflux into the inferior vena cava, and so on (3–11).

However, there are several problems to address. First, most results were based on small samples of up to 100 patients. Second, different endpoints were analyzed. This made a direct comparison of the reported data impossible. In addition, studies analyzing relationships between CTPA findings and mortality in PE used different terms. Finally, the published data were contradictory. While some authors found associations between several CTPA parameters and severity of PE, others did not (3–11). For instance, some studies did not find associations between mortality and thrombotic obstruction index (7,8). However, other authors suggested that thrombus burden could predict mortality in patients with PE (3). Similarly, discrepant results were also published for other CTPA parameters. So far, Zhao et al. (10) found that patients with severe PE showed larger diameter of the pulmonary trunk than patients with non-severe PE. Furthermore, it has also been reported that the ratio of right ventricle (RV) to left ventricle (LV) showed a positive correlation with the severity and/or mortality of PE (5,7).

However, other investigators did not find associations between cardiac CT measurements and/or the diameter of the pulmonary trunk or main pulmonary arteries and mortality in PE (13).

Another problem is that most previous investigations analyzed relationships between several CTPA parameters and a 30-day mortality in PE. However, 30 days represent a relatively large time period and the mortality can be influenced by multiple factors. There were no studies that investigated an ultra-short mortality within the first 24 h after clinical manifestation in PE. If CTPA might really stratify an immediate mortality risk in PE, so CT parameters can select patients with PE, who need more intensive treatment.

Therefore, the aim of the present study was to search possible CTPA predictors of 24 h mortality in PE.

Material and Methods

This retrospective study was approved by the institutional review board and informed consent was waived.

In the time period from 2012 to 2017, 246 patients with acute PE were retrospectively identified in the database of our emergency department. Patients with terminal oncologic diseases ($n=2$) were excluded. Furthermore, cases with injection of contrast medium via a central venous catheter were also excluded from

the study ($n=13$). In addition, patients with administration of contrast medium via leg veins ($n=7$) were excluded. Overall, 224 patients with acute PE (104 [46.4%] women, 120 [53.6%] men; mean age = 64.7 ± 16.7 years) were acquired for the study. In all patients, the diagnosis of PE was confirmed by CTPA. The presence of endoluminal clots on CT scans were considered diagnostic of embolism. The observation time of the patients was 30 days.

All patients presented with chest pain and dyspnea. The estimated Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) was in the range of 0–6 points (mean value = 2 ± 1.2 points, median = 2 points).

CTPA was performed on a multi-slice CT scanner (Ingenuity 128, Philips, Hamburg, Germany). In all cases, intravenous administration of an iodine-based contrast medium (60 mL Imeron 400 MCT, Bracco Imaging Germany GmbH, Konstanz, Germany) was given at a rate of 4.0 mL/s via peripheral venous line. Automatic bolus tracking was performed in the pulmonary trunk with a trigger of 100 Hounsfield units (HU). Typical imaging parameters were: 100 kVp; 125 mAs; slice thickness = 1 mm; and pitch = 0.9. CTPA was performed in every case in deep inspiration level.

The following radiological parameters were calculated in the patients: thrombotic obstruction index; diameter of the pulmonary trunk (in mm); RV to LV diameter ratio (RV/LV); diameter of the azygos vein (in mm); diameter of the superior and inferior vena cava (in mm); and reflux of contrast medium into the inferior vena cava (IVC).

The distance from wall to wall was regarded as the vessel diameter (Fig. 1). The pulmonary trunk was measured on an axial slice on which it showed its maximal diameter. On the same slice, the diameter of the superior vena cava (SVC) was measured. RV and LV diameters were measured on axial images at the largest points between the inner margins of the interventricular septum and the free wall. The diameter of the IVC was measured on axial slices between the liver and the heart.

Thrombotic obstruction of the pulmonary arteries was calculated according to Mastora et al. (14) (Mastora score). The obstruction of the mediastinal, lobar, and segmental arteries was quantified after visual analysis of each artery of interest on the CT section enabling the most accurate delineation of the arterial branch. The scoring system includes the five mediastinal, six lobar, and 20 segmental arteries, each scored for the degree of luminal obliteration in the range of 0%–100% (14). The sum of the mediastinal, lobar, and segmental artery scores leads to a global obstruction score. In brief, the percentage of the pulmonary artery circulation obstructed by endoluminal clots was calculated by dividing the observed CT

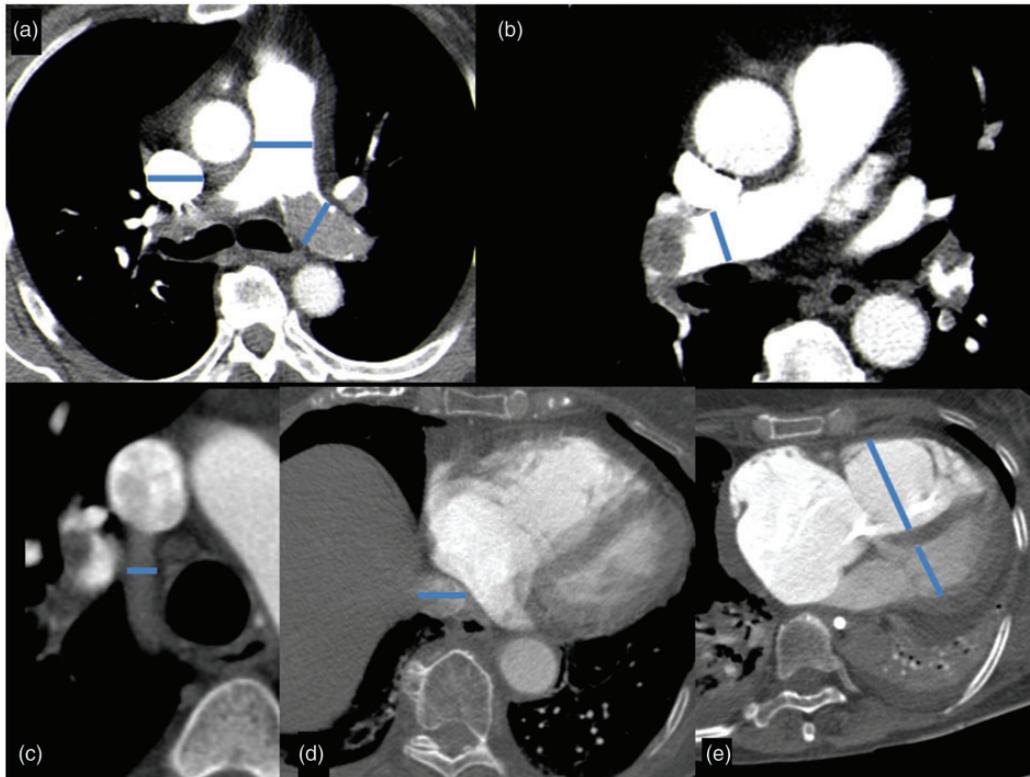


Fig. 1. Measurements on CTPA performed for the present study on axial CT pulmonary angiograms in a 73-year-old woman with proved PE. (a) Diameter of the pulmonary trunk, left pulmonary artery, and superior vena cava; (b) diameter of the right pulmonary artery; (c) diameter of the azygos vein; (d) diameter of the inferior vena cava; (e) RV/LV diameter ratio and ventricular septal bowing. CTPA, computed tomographic pulmonary angiography; LV, left ventricle; PE, pulmonary embolism; RV, right ventricle.

severity score at a given anatomical level by the maximal CT score of obstruction for this anatomical level. This procedure led to the determination of the percentage of obstruction of the central pulmonary arterial bed (corresponding to the obstruction of both mediastinal and lobar pulmonary arteries), the peripheral pulmonary arterial bed (namely, the segmental pulmonary arteries), and the entire pulmonary arterial bed (including central and peripheral pulmonary arteries) (14). Thereafter, the sum of the percentages of all arteries was calculated as the global obstruction score with a maximum of 300%.

Reflux into the IVC was estimated on coronal images and was quantified in a 4-point scale: grade 0 = no reflux; grade 1 = subcardial reflux into the IVC; grade 2 = intrahepatic reflux into the IVC; and grade 3 = subhepatic reflux into the IVC (Fig. 2).

All measurements were performed in consensus by two radiologists with 3 and 16 years of experience in general radiology, and 2 and 11 years of experience of CTPA evaluation, respectively. The readers were blinded regarding clinical outcome. The images were analyzed in digital format on a picture archiving and communication system (PACS) workstation (Syngo

Plaza, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) in axial, coronal, and sagittal views with a slice thickness of 3.0 mm.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS package (IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). The collected data were evaluated by descriptive statistics (mean, median, and SD for continuous variables, absolute and relative frequencies for categorical variables). Continuous variables were compared between survivors and non-survivors by t-test whereas categorical variables were compared by χ^2 test. A backward algorithm in a multiple logistic regression model was used to identify relevant risk factors of 24-h mortality as well as 30-day mortality characterized by odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) and *P* values with an exploratory interpretation.

Results

The mean value of Mastora score was $79.6\% \pm 25.6$, the median value was 84%, and the range was 11%–137%.

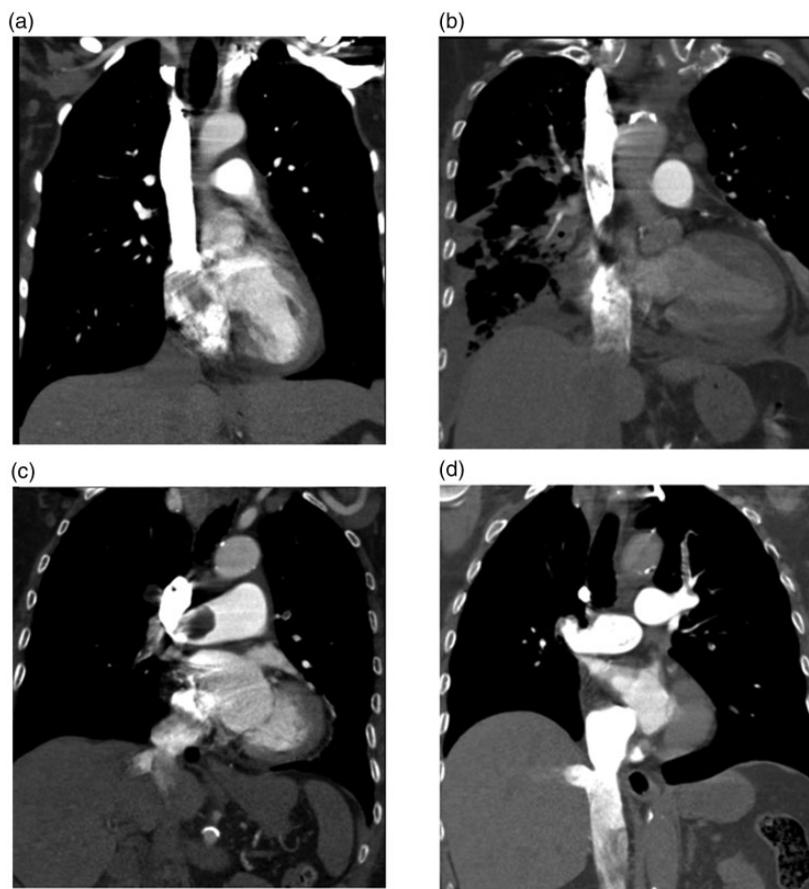


Fig. 2. Estimation of contrast medium reflux into the IVC: (a) Grade 0 = no reflux; (b) Grade 1 = reflux into the suprahepatic IVC only; (c) Grade 2 = reflux into the intrahepatic IVC as well and into the hepatic veins; (d) Grade 3 = subhepatic reflux.

Other CTPA parameters were as follows: mean diameter of the pulmonary trunk = 29.8 ± 4.3 mm; mean diameter of the left pulmonary artery = 23.6 ± 3.7 mm; mean diameter of the right pulmonary artery = 24.8 ± 4.4 mm; mean diameter of the SVC = 23.5 ± 3.7 mm; mean diameter of the IVC = 30.4 ± 4.5 mm; and diameter of the azygos vein = 11.0 ± 2.5 mm. Ventricular septum bowing was identified in 88 (39.3%) of the patients. The mean RV/LV ratio was 1.13 ± 0.25 . Reflux of administered contrast medium into the IVC was detected in 180 (80.4%) of 224 patients.

Of the analyzed 224 patients, 32 (14.3%) died within the first 24 h after admission. Table 1 gives comparison results of CTPA variables between survivors and patients who died within the first 24 h after admission. Patients who died within the first 24 h after admission showed a reflux grade 3 versus grades 0–2 into the IVC more often than survivors (OR = 7.6, 95% CI = 3.3–17.7; $P < 0.001$). Other relevant CTPA parameters were diameter of the IVC (OR = 1.1, 95% CI = 1.01–1.21; $P = 0.034$) and diameter of the pulmonary trunk

(OR = 0.91, 95% CI = 0.82–1.01; $P = 0.074$), whereas the Mastora score showed nearly no influence (OR = 1.01, 95% CI = 0.99–1.02; $P = 0.406$).

Furthermore, 61 (27.2%) patients died within the first 30 days after admission. These patients showed a reflux grade 3 into the IVC more often than survivors (Table 2, OR = 3.4, 95% CI = 1.7–7.0; $P = 0.001$). Other CTPA parameters such as diameter of the IVC (OR = 1.04, 95% CI = 0.97–1.12; $P = 0.277$), and diameter of the pulmonary trunk (OR = 0.96, 95% CI = 0.89–1.04; $P = 0.291$) seems to have no relevant influence, whereas Mastora score did (OR = 0.99, 95% CI = 0.976–0.999; $P = 0.045$).

Discussion

As mentioned above, many previous studies analyzed relationships between CTPA parameters and morbidity/mortality in PE with controversial results. The discrepancy of the reported data may be explained by the fact that different morbidity and/or mortality terms were used. So far, most frequently, 30-day mortality

Table 1. Comparison of CTPA parameters between 24-h survivors and non-survivors in the present study.

| Parameters | 24-h survivors (n = 192) | 24-h non-survivors (n = 32) | P values |
|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------|
| Diameter of the pulmonary trunk | 30.0 ± 4.3 | 28.9 ± 4.5 | 0.183 |
| Diameter of the right PA | 24.8 ± 4.4 | 24.7 ± 4.4 | 0.902 |
| Diameter of the left PA | 23.6 ± 3.6 | 23.6 ± 4.2 | 0.964 |
| Diameter of the SVC | 23.3 ± 3.7 | 24.7 ± 3.2 | 0.054 |
| Diameter of the azygos vein | 10.9 ± 2.50 | 11.8 ± 2.6 | 0.065 |
| Diameter of the IVC | 30.2 ± 4.6 | 31.3 ± 4.2 | 0.235 |
| Mastora score | 78.6 ± 25.4 | 85.3 ± 26.3 | 0.169 |
| Ventricular septal bowing (%) | 40.2 | 37.5 | 0.772 |
| RV/LV ratio > 1 (%) | 66.7 | 75.0 | 0.350 |
| RV/LV ratio | 1.12 ± 0.26 | 1.19 ± 0.21 | 0.175 |
| Reflux into the IVC (%) | | | |
| None | 20.9 | 15.6 | < 0.001 |
| Grade 1 | 29.8 | 12.5 | |
| Grade 2 | 34.6 | 18.8 | |
| Grade 3 | 14.7 | 53.1 | |

Values are given as mean ± SD unless otherwise specified.

CTPA, computed tomographic pulmonary angiography; IVC, inferior vena cava; LV, left ventricle; PA, pulmonary artery; RV, right ventricle; SVC, superior vena cava.

Table 2. Comparison of CTPA parameters between 30-day survivors and non-survivors in the present study.

| Parameters | 30-days survivors (n = 163) | 30-day non-survivors (n = 61) | P values |
|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------|
| Diameter of the pulmonary trunk | 30.0 ± 4.2 | 29.3 ± 4.7 | 0.254 |
| Diameter of the right PA | 24.7 ± 4.5 | 25.0 ± 4.2 | 0.691 |
| Diameter of the left PA | 23.6 ± 3.6 | 23.7 ± 3.9 | 0.822 |
| Diameter of the SVC | 23.3 ± 3.6 | 24.0 ± 3.9 | 0.202 |
| Diameter of the azygos vein | 10.9 ± 2.4 | 11.3 ± 2.8 | 0.300 |
| Diameter of the IVC | 30.3 ± 4.7 | 30.6 ± 4.1 | 0.674 |
| Mastora score | 81.4 ± 24.4 | 74.8 ± 28.1 | 0.111 |
| Ventricular septal bowing (%) | 40.0 | 39.3 | 0.929 |
| RV/LV ratio > 1 (%) | 68.7 | 65.6 | 0.654 |
| RV/LV ratio | 1.12 ± 0.24 | 1.17 ± 0.29 | 0.214 |
| Reflux into the IVC (%) | | | |
| None | 20.4 | 19.7 | 0.009 |
| Grade 1 | 30.9 | 18.0 | |
| Grade 2 | 34.0 | 27.9 | |
| Grade 3 | 14.8 | 34.4 | |

Values are given as mean ± SD unless otherwise specified.

CTPA, computed tomographic pulmonary angiography; IVC, inferior vena cava; LV, left ventricle; PA, pulmonary artery; RV, right ventricle; SVC, superior vena cava.

was analyzed (9,13,15,16). However, 48-h (7), three-month (17), and 180-day mortality (18) were also investigated. Furthermore, numerous studies calculated only simple correlations between CTPA and echocardiographic and/or clinical parameters.

In our point of view, the essential question is whether CTPA parameters can predict immediate risk for patients with PE or not. To the best of our knowledge, this is the first study to analyze the prognostic role of

CTPA in the prediction of immediate mortality in PE. As shown, reflux into the IVC, diameter of the IVC, and diameter of the pulmonary trunk can predict 24-h and 30-day mortality in PE. However, OR values for the diameter of the IVC and pulmonary trunk were very low. Only IVC reflux grade 3 can be really used for the prediction of immediate mortality in acute PE.

Interestingly, other parameters did not play an important role here. In addition, the pulmonary

vessel obstruction index was not associated with immediate mortality in PE. This finding supports the results of a recently published study that thrombotic vessel obstruction does not influence severity and mortality in PE (19). Furthermore, similar data were also reported by other authors (5,20,21).

Some reports indicated that the diameter of the pulmonary trunk and/or main pulmonary arteries as a sign of pulmonary hypertension may also be predictors of severity and/or mortality in PE. For example, Zhao et al. (10) showed that patients with severe PE had a larger diameter of the pulmonary trunk than patients with non-severe PE. However, in the present study, the diameter of the pulmonary trunk or main pulmonary arteries did not correlate with mortality. Our results are in agreement with those of Araoz et al. (13) and Aviram et al. (22). Moreover, in the present study, survivors had a larger diameter of the pulmonary trunk in comparison to non-survivors. This finding is difficult to ascertain.

According to the literature, other radiological parameters, especially signs of RV dysfunction/decompensation (RVD), are of more importance and can be used as morbidity biomarkers in PE (22). The following CTPA parameters reflect RVD: diameter of the SVC; diameter of the azygos vein; reflux into the azygos vein; reflux into the IVC; and RV/LV ratio (7,8,10,11,15,22–24). In fact, according to Collomb et al. (8), patients with severe PE had a larger SVC diameter in comparison to patients with non-severe PE. Similarly, the diameter of the SVC was larger in patients with hemodynamically unstable PE than in those with hemodynamically stable PE (23). Furthermore, Ghaye et al. (7) showed that patients with PE, who died within 48 h after admission, had a larger diameter of the SVC in comparison to survivors. However, other authors did not identify differences in the diameter of the SVC between survivors and non-survivors (12).

Furthermore, numerous studies analyzed the associations between mortality and RV/LV ratio in PE. Many reports indicated that this parameter can be used as a predictor of mortality (5,7). For example, Furlan et al. (5) found in their meta-analysis that the RV/LV ratio was associated with short-term mortality in PE. Similar results were reported by Meinel et al. (24). Furthermore, it has also been shown that the RV/LV ratio correlated with the level of troponin in PE (25). According to Moroni et al. (26), a RV/LV diameter ratio >1 was predictive of death (OR = 3.83; $P < 0.01$) only when we also took into account the value of the embolic burden ($< 40\%$).

However, some studies identified no correlation between cardiac CT measurements and mortality rate in PE (12,13,15,16). So far, Atasoy et al. (12) did not find any relationships between the RV/LV ratio and

30-day mortality in PE. Similarly, in the study by Araoz et al. (13), the RV/LV ratio was also not associated with mortality. The data from the present study indicate that the short axis RV/LV ratio does not predict immediate mortality in PE.

In addition, ventricular septal bowing could not predict short-term mortality in the present study. Similarly, Aviram et al. (22) found that this sign showed excellent specificity (100%) in predicting RVD, but a very low sensitivity (26.5%) for clinical application.

IVC reflux is another important CTPA parameter. According to the literature, it correlates well with tricuspid regurgitation and echocardiographic signs of RVD (27). Furthermore, IVC reflux is also associated with level of troponin and N-terminal natriuretic peptide (11). However, Yeh et al. (28) suggested a low sensitivity and specificity of IVC reflux for the prediction of RVD. Previously, few studies analyzed the role of IVC reflux in the prediction of mortality in PE. In the study by Aviram et al. (22), patients with substantial IVC reflux showed a higher mortality rate within 30 days in comparison to patients with no or minimal reflux. Similar results were reported also by Bach et al. (9). Moreover, in contrast to other CT parameters, IVC reflux has a well inter-observer agreement (29). In the present study, only subhepatic reflux into the IVC, i.e. grade 3, was the predictor of immediate mortality in PE. Other refluxes, such as grade 1 and/or grade 2, did not differ substantially between survivors and non-survivors. This result is in good agreement with those of Aviram et al. (22), who also found that only high IVC reflux can predict mortality in PE. This finding is very important. In fact, immediate visual estimation of subhepatic reflux on CTPA directly identifies patients at risk in PE without calculation of complex scores or additional measurements.

The present study is limited by its retrospective nature. Furthermore, although it analyzed a relatively large cohort, the subgroup of patients who died within 24 h is small. Furthermore, we did not use the ECG gating method. Therefore, the RV and LV diameters might not be precise because it depends on a cardiac cycle. Clearly, further prospective and eligible multicenter large studies should prove our preliminary results.

In conclusion, the present study showed that subhepatic contrast reflux into the IVC can be used as a predictor of 24-h and 30-day mortality in patients with acute PE.

Author's note

Alexey Surov is also affiliated with Department of Radiology and Nuclear Medicine Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Magdeburg, Germany.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iD

Alexey Surov  <https://orcid.org/0000-0002-9273-3943>

References

- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–1389.
- 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;4:122–1228.
- Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, et al. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome-initial experience. *Radiology* 2004;230:831–835.
- van der Meer RW, Pattynama PM, 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;235:798–803.
- 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;265:283–293.
- Zhou Y, Shi H, Wang Y, et al. Assessment of correlation between CT angiographic clot load score, pulmonary perfusion defect score and global right ventricular function with dual-source CT for acute pulmonary embolism. *Br J Radiol* 2012;85:972–979.
- Ghaye B, Ghuysen A, Willems V, et al. Severe pulmonary embolism: pulmonary artery clot load scores and cardiovascular parameters as predictors of mortality. *Radiology* 2006;239:884–891.
- Collomb D, Paramelle PJ, Calaque O, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *Eur Radiol* 2003;13:1508–1514.
- Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, et al. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol* 2015;84:332–337.
- Zhao DJ, Ma DQ, He W, et al. Cardiovascular parameters to assess the severity of acute pulmonary embolism with computed tomography. *Acta Radiol* 2010;51:413–419.
- Seon HJ, Kim KH, Lee WS, et al. Usefulness of computed tomographic pulmonary angiography in the risk stratification of acute pulmonary thromboembolism. Comparison with cardiac biomarkers. *Circ J* 2011;75:428–436.
- Atasoy MM, Sariman N, Levent E, et al. Nonsevere acute pulmonary embolism: prognostic CT pulmonary angiography findings. *J Comput Assist Tomogr* 2015;39:166–170.
- Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, et al. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology* 2007;242:889–897.
- 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;13:29–35.
- Jiménez D, Lobo JL, Monreal M, et al; PROTECT investigators. Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: results of the protect study. *Thorax* 2014;69:109–115.
- Chaudhary A, Iqbal U, Jameel A, et al. Does right ventricular dysfunction predict mortality in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism? *Cardiol Res* 2017;8:143–146.
- Kim MJ, Jung HO, Jung JI, et al. CT-derived atrial and ventricular septal signs for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism: clinical associations of CT-derived signs for prediction of short-term mortality. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30 (Suppl. 1):25–32.
- Ozsu S, Abul Y, Yilmaz I, et al. Prognostic significance of PaO₂/PaCO₂ ratio in normotensive patients with pulmonary embolism. *Clin Respir J* 2012;6:104–111.
- Lerche M, Bailis N, Akritidou M, et al. Pulmonary vessel obstruction does not correlate with severity of pulmonary embolism. *J Clin Med* 2019;8:584.
- 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;81:2867–2871.
- Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005;60:956–961.
- Aviram G, Rogowski O, Gotler Y, et al. Real-time risk stratification of patients with acute pulmonary embolism by grading the reflux of contrast into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiography. *J Thromb Haemost* 2008;6:1488–1493.
- Nural MS, Elmali M, Findik S, et al. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of acute pulmonary embolism and right ventricular dysfunction. *Acta Radiol* 2009;50:629–637.
- Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2015;128:747–759.

25. 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;18:531–536.
26. Moroni AL, Bosson JL, Hohn N, et al. Non-severe pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Eur J Radiol* 2011;79:452–458.
27. Groves AM, Win T, Charman SC, et al. Semi-quantitative assessment of tricuspid regurgitation on contrast-enhanced multidetector CT. *Clin Radiol* 2004;59:715–719.
28. Yeh BM, Kurzman P, Foster E, et al. Clinical relevance of retrograde inferior vena cava or hepatic vein opacification during contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1227–1232.
29. Kang DK, Ramos-Duran L, Schoepf UJ, et al. Reproducibility of CT signs of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1500–1506.

10. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Der Kontrastmittelrückfluss in die Vena cava inferior in der computertomographischen pulmonalen Angiographie als Prädiktor für die 24-Stunden- und 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit akuter Lungenarterienembolie

eingereicht von Nikolaos Bailis

angefertigt an der Universität Leipzig,
Klinik und Poliklinik für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie

betreut von Prof. Dr. med. habil. Alexey Surov
Prof. Dr. med. habil. Karl-Titus Hoffmann

Mai 2022

10.1. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, einfache, schnell zu messende bildmorphologische Merkmale in der CTPA zu identifizieren, die ohne Verzögerung erkennbar sind und die helfen könnten, die unmittelbar lebensbedrohten Patienten mit akuter LAE ohne aufwändige Score-Berechnung zu selektionieren.

Mit diesem Ziel erfolgte die retrospektive Auswertung der CTPA von 224 Patienten, die aufgrund einer akuten LAE in den Jahren von 2012 bis 2017 im Universitätsklinikum

Leipzig behandelt wurden, bezüglich einfacher bildmorphologischer Kriterien und deren Korrelation zur 24-Stunden- bzw. 30-Tage-Mortalität.

Folgende radiologische Parameter wurden bei den Patienten berechnet: thrombotischer Obstruktionsindex (Mastora-Score); Durchmesser des Truncus pulmonalis und der Lungenhauptarterien (in mm); Durchmesserquotient rechter Ventrikel zu linkem Ventrikel (RV/LV-Quotient); Durchmesser der Vena azygos (in mm); Durchmesser der Vena cava superior (SVC) und Vena cava inferior (IVC; in mm); Rückfluss von Kontrastmittel in die Vena cava inferior (IVC-Reflux; Grad 1: suprahepatisch, Grad 2: intrahepatisch, Grad 3: subhepatisch). Das Mastora-Score wurde ebenfalls berechnet und seine Korrelation zum Outcome untersucht.

10.2. Diskussion

Wie bereits erwähnt, analysierten vorangegangene Studien Beziehungen zwischen CTPA-Parametern und Morbidität/Mortalität der LAE mit kontroversen Ergebnissen. Die Diskrepanz der berichteten Daten kann teilweise erklärt werden durch die Tatsache, dass unterschiedliche Morbiditäts- und/oder Mortalitätsbegriffe verwendet wurden. Bislang wurde am häufigsten die 30-Tage-Mortalität analysiert (45, 49, 51, 52). Aber auch die 48-Stunden- (43), Dreimonats- (53) und die 180-Tage-Mortalität (54) wurden untersucht.

Außerdem wurden in zahlreiche Studien nur einfache Korrelationen zwischen der CTPA und echokardiographischen und/oder klinischen Parametern berechnet. Aus unserer Sicht verbleibt die wesentliche Frage, ob CTPA-Parameter das unmittelbare Risiko für Patienten mit LAE vorhersagen können oder nicht. Nach unserem Wissenstand ist dies die derzeitige erste Studie, welche die prognostische Rolle der CTPA bei der Vorhersage der unmittelbaren, kurzfristigen Sterblichkeit bei akuten LAE analysiert.

Es konnte gezeigt werden, dass der Reflux in die Vena cava inferior (IVC), der Durchmesser der IVC und der Durchmesser des Truncus pulmonalis die 24-Stunden- und 30-Tage-Mortalität bei LAE vorhersagen können. Allerdings sind die OR-Werte für den Durchmesser der IVC und des Truncus pulmonalis sehr niedrig. Nur ein IVC-Reflux Grad 3 kann wirklich für die Vorhersage der unmittelbaren Sterblichkeit bei akuter LAE

verwendet werden. Interessanterweise spielten andere Parameter hier keine bedeutende Rolle. Darüber hinaus war das Ausmaß der pulmonalen Gefäßobstruktion nicht mit der unmittelbaren Sterblichkeit bei LAE assoziiert. Dieser Befund unterstützt die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten Studie, wonach die pulmonalarterielle thrombotische Gefäßobstruktion keinen relevanten Einfluss auf Schweregrad und Sterblichkeit der LAE zu haben scheint (38). Ähnliche Daten wurden auch von anderen Autoren berichtet (41, 55, 56).

Einige Berichte wiesen darauf hin, dass der Durchmesser des Truncus pulmonalis und/oder der Pulmonalhauptarterien als Zeichen der pulmonalen Hypertonie auch Prädiktoren für den Schweregrad und/oder die Sterblichkeit bei LAE sein können. So zeigten Zhao et al. (46), dass Patienten mit schwerer LAE einen größeren Durchmesser des Truncus pulmonalis hatten als Patienten mit nicht-schwerer LAE. In der vorliegenden Studie wurde jedoch keine signifikante Korrelation der Durchmesser des Truncus pulmonalis oder der pulmonalen Arterien mit der Sterblichkeit gefunden. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Araoz et al. (49) und Aviram et al. (57) überein. Außerdem wiesen in der vorliegenden Studie Überlebende sogar einen größeren Durchmesser des Truncus pulmonalis im Vergleich zu Nicht-Überlebenden auf. Dieser Befund ist schwer nachzuvollziehen, möglicherweise handelt es sich um einen Kompensationsmechanismus.

In der Literatur werden andere radiologische Parameter, die Anzeichen einer RV-Dysfunktion/Dekompensation (RVD), als wichtiger erachtet und können laut dieser Studien als Morbiditäts-Biomarker bei LAE verwendet werden (57). Die folgenden CTPA-Parameter spiegeln eine RVD wider: Durchmesser der SVC; Durchmesser der Vena azygos; Reflux in die Vena azygos; Reflux in die IVC und RV/LV-Quotient (43, 44, 46, 47, 51, 57-59). Nach Collomb et al. (44) hatten Patienten mit schwerer LAE einen größeren SVC-Durchmesser im Vergleich zu Patienten mit nicht-schwerer LAE. In ähnlicher Weise war der Durchmesser der SVC bei Patienten mit hämodynamisch instabiler LAE größer als bei Patienten mit hämodynamisch stabiler LAE (58). Ghaye et al. (43) zeigten außerdem, dass Patienten mit LAE, die innerhalb von 48 Stunden nach der Einlieferung verstarben, einen größeren Durchmesser der SVC aufwiesen im Vergleich zu den

Überlebenden. Andere Autoren haben jedoch keine Unterschiede im Durchmesser der SVC zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden festgestellt (48).

Darüber hinaus untersuchten zahlreiche Studien die Zusammenhänge zwischen Mortalität und RV/LV-Quotient bei LAE. Viele Berichte wiesen darauf hin, dass dieser Parameter als Prädiktor für die Sterblichkeit dienen könnte (41, 43). Zum Beispiel stellten Furlan et al. (41) in ihrer Meta-Analyse fest, dass der RV/LV-Quotient mit der Kurzzeitmortalität bei LAE assoziiert war. Ähnliche Ergebnisse wurden von Meinel et al. berichtet (59). Zudem wurde gezeigt, dass der RV/LV-Quotient mit dem Troponinspiegel bei LAE korrelierte (60). Nach Moroni et al. (61) war ein RV/LV-Durchmesserquotient > 1 prädiktiv für den Tod (OR = 3,83; $P < 0,01$), nur aber wenn man auch den Wert der Thrombuslast ($< 40\%$) berücksichtigte.

Einige Studien ergaben jedoch keine Korrelation zwischen kardialen CT-Messungen und der Sterblichkeitsrate bei LAE (48, 49, 51, 52). So fanden Atasoy et al. (48) keinen Zusammenhang zwischen dem RV/LV-Quotient und der 30-Tage-Sterblichkeit bei LAE gefunden. Auch in der Studie von Araoz et al. (49) war der RV/LV-Quotient nicht mit der Sterblichkeit assoziiert. Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass der Quotient des Durchmessers der kurzen Achse des rechten Ventrikels zu der des linken Ventrikels nicht die unmittelbare Sterblichkeit bei LAE vorhersagen kann.

Weiterhin konnte in der vorliegenden Studie auch die Ventrikelseptumdeviation nicht die Kurzzeitmortalität vorhersagen. In ähnlicher Weise stellten Aviram et al. (58) fest, dass dieses Zeichen eine ausgezeichnete Spezifität (100 %) bei der Vorhersage von RVD, aber eine sehr geringe Sensitivität (26,5 %) für die klinische Anwendung zeigte.

Der IVC-Reflux ist ein weiterer wesentlicher CTPA-Parameter. Der Literatur zufolge korreliert er stark mit der Trikuspidalregurgitation und echokardiographischen Anzeichen einer RVD (62). Darüber hinaus ist der IVC-Reflux auch assoziiert mit dem Spiegel des Troponins und des N-terminalen natriuretischen Peptids (47). Yeh et al. (63) stellten jedoch eine geringe Sensitivität und Spezifität des IVC-Refluxes für die Vorhersage von RVD. Bislang haben wenige Studien die Rolle des IVC-Refluxes bei der

Vorhersage der Sterblichkeit bei LAE untersucht. In der Studie von Aviram et al. (57) wiesen Patienten mit erheblichem IVC-Reflux eine höhere Sterblichkeitsrate innerhalb von 30 Tagen auf als Patienten ohne oder mit nur minimalem Reflux. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Bach et al. berichtet (45). Außerdem zeigte der IVC-Reflux, im Gegensatz zu anderen CT-Parametern, eine Übereinstimmung unter den Beobachtern (64). In der vorliegenden Studie wurde nur der subhepatische Reflux in die IVC, d. h. Grad 3, als Prädiktor für die unmittelbare Sterblichkeit bei LAE identifiziert. Die anderen Reflux-Grade, Grad 1 und/oder Grad 2, unterschieden sich nicht wesentlich bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Aviram et al. (57), die ebenfalls feststellten, dass nur ein starker IVC-Reflux die Sterblichkeit bei LAE vorhersagen kann. Dieses Ergebnis ist von großer Bedeutung. Die sofortige visuelle Einschätzung des subhepatischen Refluxes bei der CTPA ermöglicht die direkte Identifizierung von Risikopatienten bei akuter LAE ohne Berechnung komplexer Scores oder Notwendigkeit zusätzlicher Messungen.

10.3. Limitationen

Die vorliegende Studie ist durch ihre retrospektive, monozentrische Natur limitiert. Zudem wurde zwar eine relativ große Kohorte analysiert, jedoch ist die Untergruppe der Patienten klein, die innerhalb von 24 Stunden verstarben. Bei der CTPA wurde nicht die EKG-Gating-Methode verwendet. Daher sind die RV- und LV-Durchmesser möglicherweise nicht exakt, da sie vom Herzzyklus abhängen. Außerdem wurden sie in axialen Schichten und nicht in zeitaufwändigen 4-Kammer-Rekonstruktionen gemessen.

Zusammenfassend haben die veröffentlichten Ergebnisse gezeigt, dass der subhepatische Kontrastmittelrückfluss in die IVC als Prädiktor für die 24-Stunden- und 30-Tage-Mortalität und somit für die schnelle Risikoeinschätzung bei Patienten mit akuter LAE genutzt werden könnte.

11. Referenzen

1. Virchow R. Cellular pathology. 1859 special edition London, UK: John Churchill. 1978:204-7.
2. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1(7138):1309–12.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in Collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *EurHeart* 2020; J41:543–603.
4. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *ArteriosclerThrombVasc Biol* 2014; 34:2363–2371.
5. Becattini C, Agnelli G. Acute treatment of venous thromboembolism. *Blood* 2020; 135: 305-316.
6. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020; 41: 522-529.
7. Bikdeli B, Wang Y, Jimenez D, et al. Pulmonary Embolism Hospitalization, Readmission, and Mortality Rates in US Older Adults, 1999-2015. *JAMA* 2019; 322: 574-576.
8. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost*. 2018; 118: 539-546.
9. Keller K, Hobohm L, Ebner M et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020; 41:522–529.
10. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016; 118:13401347.
11. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *LancetRespirMed* 2020; 8:277–287.
12. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: an annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2016; 115:800808.
13. Young Erben, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism among hospitalized coronavirus disease 2019- positive patients predicted for higher mortality and prolonged intensive care unit and hospital stays in a multisite healthcare system. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021; 9(6): 1361-1370.
14. Corrado P, Marini et al. Incidence and effects of deep vein thrombosis on the outcome of patients with coronavirus disease 2019 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021; 11; 2213-333X(21)00521-7
15. Tufano A et al. Venous Thromboembolism in COVID-19 Compared to Non-COVID-19 Cohorts: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021; Oct 25;10(21):4925
16. Fitzek A et al. Prospective postmortem evaluation of 735 consecutive SARS-CoV-2-associated death cases. *Scientific Reports* 11(1):19342
17. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, 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). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 700-706.

18. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 864-871.
19. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 997-1005.
20. Konstantinides S, Mavromanolis A, Hobohm, L. Diagnostik und Therapie der Lungenembolie. *Herz* 2021; 46:589–604
21. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, et al. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary+ embolism. *Am Heart J.* 1994; 127: 1371-1375.
22. Barco S, Konstantinides SV. Risk-adapted management of pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2017; 151 (suppl 1): S92-S96.
23. Roik M, Wretowski D, Łabyk A, et al. Initial experience of pulmonary embolism response team with percutaneous embolectomy in intermediate-high- and high-risk acute pulmonary embolism. *Kardiol Pol.* 2019; 77: 228-231
24. Goergen S, Tran H, Jong I, Zallman M. Suspected Pulmonary Embolism. Education Modules for Appropriate Imaging Referrals: Royal Australian and New Zealand College of Radiologists; 2015.
25. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29: 907-913.
26. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care.* 2011; 15: R103.
27. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008; 29: 1569 1577.
28. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7: 553-560.
29. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol.* 2005; 20: 496-501.
30. Jimenez D, Aujesky D, Moores L et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch InternMed* 2010; 170:1383 1389.
31. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1500–1507
32. Roy PM, Penalzoza A, Hugli O et al. Triaging acute pulmonary embolism+ for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *EurHeart* 2021; J42:3146–3157.
33. 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.
34. 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.

35. Apfalter P, Henzler T, Meyer M, Roeger S, Hagi D, 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.
36. 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.
37. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M et al. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol* 2016. 67: 976–990.
38. Lerche M, Bailis N, Akritidou M, Meyer HJ and Surov A. Pulmonary vessel obstruction does not correlate with severity of pulmonary embolism. *J Clin Med*. 2019; Apr 28;8(5):584.
39. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, et al. CT pulmonary angiography: quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome initial experience. *Radiology* 2004; 230:831–835.
40. van der Meer RW, Pattynama PM, 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; 235:798–803.
41. 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; 265:283–293.
42. Zhou Y, Shi H, Wang Y, et al. Assessment of correlation between CT angiographic clot load score, pulmonary perfusion defect score and global right ventricular function with dual-source CT for acute pulmonary embolism. *Br J Radiol* 2012; 85:972–979.
43. Ghaye B, Ghuysen A, Willems V, et al. Severe pulmonary embolism: pulmonary artery clot load scores and cardiovascular parameters as predictors of mortality. *Radiology* 2006; 239:884–891.
44. Collomb D, Paramelle PJ, Calaque O, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *Eur Radiol* 2003; 13:1508–1514.
45. Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, et al. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol* 2015; 84:332–337.
46. Zhao DJ, Ma DQ, He W, et al. Cardiovascular parameters to assess the severity of acute pulmonary embolism with computed tomography. *Acta Radiol* 2010; 51:413–419.
47. Seon HJ, Kim KH, Lee WS, et al. Usefulness of computed tomographic pulmonary angiography in the risk stratification of acute pulmonary thromboembolism. Comparison with cardiac biomarkers. *Circ J* 2011; 75:428–436.
48. Atasoy MM, Sariman N, Levent E, et al. Nonsevere acute pulmonary embolism: prognostic CT pulmonary angiography findings. *J Comput Assist Tomogr* 2015; 39:166–170.
49. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, et al. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Radiology* 2007; 242:889–897.
50. 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; 13:29–35.

51. Jimenez D, Lobo JL, Monreal M, et al; PROTECT investigators. Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: results of the protect study. *Thorax* 2014; 69:109–115.
52. Chaudhary A, Iqbal U, Jameel A, et al. Does right ventricular dysfunction predict mortality in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism? *Cardiol Res* 2017; 8:143–146.
53. Kim MJ, Jung HO, Jung JI, et al. CT-derived atrial and ventricular septal signs for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism: clinical associations of CT-derived signs for prediction of short-term mortality. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014; 30 (Suppl. 1):25–32.
54. Ozsu S, Abul Y, Yilmaz I, et al. Prognostic significance of PaO₂/PaCO₂ ratio in normotensive patients with pulmonary embolism. *Clin Respir J* 2012; 6:104–111.
55. 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; 81:2867–2871.
56. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005; 60:956–961.
57. Aviram G, Rogowski O, Gotler Y, et al. Real-time risk stratification of patients with acute pulmonary embolism by grading the reflux of contrast into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiography. *J Thromb Haemost* 2008; 6:1488–1493.
58. Nural MS, Elmali M, Findik S, et al. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of acute pulmonary embolism and right ventricular dysfunction. *Acta Radiol* 2009; 50:629–637.
59. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2015; 128:747–759.
60. 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; 18:531–536.
61. Moroni AL, Bosson JL, Hohn N, et al. non-severe pulmonary embolism: prognostic CT findings. *Eur J Radiol* 2011; 79:452–458.
62. Groves AM, Win T, Charman SC, et al. Semiquantitative assessment of tricuspid regurgitation on contrast-enhanced multidetector CT. *Clin Radiol* 2004; 59:715–719.
63. Yeh BM, Kurzman P, Foster E, et al. Clinical relevance of retrograde inferior vena cava or hepatic vein opacification during contrast enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1227–1232.
64. Kang DK, Ramos-Duran L, Schoepf UJ, et al. Reproducibility of CT signs of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:1500–1506.

12. DARSTELLUNG DES EIGENEN BEITRAGS

Beleg des wissenschaftlichen Beitrags der Promovierenden für die Publikation

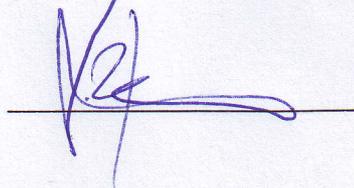
Promovierender: Nikolaos Bailis, geboren am 14.07.1978

Titel der Publikation: *Contrast reflux into the inferior vena cava on computer tomographic pulmonary angiography is a predictor of 24-hour and 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism.*

Herr Nikolaos Bailis ist der Erstautor der oben aufgeführten Publikation. Der war an der grundlegenden Konzeptualisierung der Studie beteiligt und hat das Studienprotokoll sowie den Antrag auf Begutachtung bei der Ethikkommission der Universität Leipzig mitgestellt. Er hat die Daten mit erhoben, analysiert und ausgewertet. Er war beteiligt an der Erstellung, der Revision und abschließenden Freigabe des Manuskriptes für die Publikation in *Acta radiologica*.

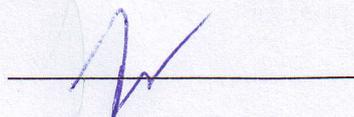
Leipzig, 30.05.2022

Nikolaos Bailis



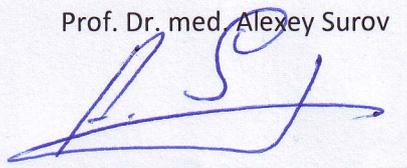
Leipzig, 30.05.2022

Dr. med. Hans- Jonas Meyer



Magdeburg, 30.05.2022

Prof. Dr. med. Alexey Surov



13. 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.

30.05.22

Datum



Unterschrift

Publikationsliste

1. Role of visceral fat areas defined by thoracic CT in acute pulmonary embolism. Meyer H J, Benkert F, N, Lerche M, Surov A. The British journal of radiology 2022; 1;95(1134):20211267.
2. Low skeletal muscle mass defined by thoracic CT as a prognostic marker in acute pulmonary embolism. Meyer H J, Benkert F, Bailis N, Lerche M, Denecke T, Surov A. Nutrition 2022; 98:11162.
3. Time efficiency and reliability of established computed tomographic obstruction scores in patients with acute pulmonary embolism. Meyer H J, Bailis N, Surov A; PLoS ONE 2021; 16(12):e0260802.
4. First Experience of Three Neurovascular Centers With the p64MW-HPC, a Low-Profile Flow Diverter Designed for Proximal Cerebral Vessels with Antithrombotic Coating. Winters H, Schüngel M S, Scherlach C, Mucha D, Thalwitzer J, Härtig W, Donitza A, Bailis N, Maybaum J, Hoffmann K T, Quäschling U and Schob S; Frontiers in Neurology 12 2021; 12:724705.
5. Image-Guided High-Intensity Focused Ultrasound, A Novel Application for Interventional Nuclear Medicine? Zhang X, Landgraf L, Bailis N, Unger M, Jochimsen T H, Melzer A. Journal of Nuclear Medicine 2021; 62(9):1181-1188.
6. Can the CT by-product Time to threshold be a prognostic factor in patients with acute pulmonary embolism? Meyer H J, Bailis N, Surov A. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 2021; 65(7):846-849
7. Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms in Small Peripheral Vessel Segments—Efficacy and Intermediate Follow-Up Results of Flow Diversion with the Silk Vista Baby Low-Profile Flow Diverter. Schüngel M S, Quäschling U, Weber E, Struck M F, Maybaum J, Bailis N, Arlt F, Richter C, Hoffmann K T, Scherlach C, Schob S. Frontiers in Neurology 2021; 12:671915.
8. A New Index for the Prediction of 30-Day Mortality in Patients with Pulmonary Embolism: The Pulmonary Embolism Mortality Score (PEMS). Surov A, Akritidou M, Bach A G, Bailis N, Lerche M, Meyer H J, Pech M, Wienke A. Angiology 2021; 72(8):787-793..
9. Therapeutischer Ultraschall: Schonende Behandlung von Myomen; Bailis N, Melzer A, Denecke T, Aktas B. kma - Klinik Management aktuell 2021; 26(01/02).
10. Contrast reflux into the inferior vena cava on computer tomographic pulmonary angiography is a predictor of 24-hour and 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. Bailis N, Lerche M, Meyer H J, Wienke A, Surov A. Acta Radiologica 2020; 62(1):34-41.

11. Ablative treatment options for locally advanced unresectable and borderline resectable pancreatic carcinoma. Moulla J, Petersen T O, Maiwald B, Bailis N, Kreuser N, Lordick F, **Seehofer** D, Sucher R, Hecker M, Hoffmeister A, Winkeln B J, Gockel I. *Der Chirurg* 2019; 91(4):318.
12. In-bore biopsies of the prostate assisted by a remote-controlled manipulator at 1.5 T. Linder N, Schaudinn A, Petersen T O, Bailis N, Stumpp P, Horn L C, Stolzenburg J W, Kahn T, Moche M, Busse H; MAGMA Magnetic Resonance Materials in Physics Biology and Medicine 2019; 32(5):599-605.
13. Pulmonary Vessel Obstruction Does Not Correlate with Severity of Pulmonary Embolism. Lerche M, Bailis N, Akritidou M, Meyer H J, Surov A; *Journal of Clinical Medicine* 2019; 8(5):584..
14. 20-Aminosteroids as a novel class of selective and complete androgen receptor antagonists and inhibitors of prostate cancer cell growth. Fousteris M A, Schubert U, Roell D, Roediger J, Bailis N, Nikolaropoulos S S, Baniahmad A, Giannis A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2010; 18(19):6960-9.

Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. A. Surov und Prof. K.T. Hoffmann für deren Vertrauen und Leitung bei der Entstehung dieser Arbeit herzlichst bedanken. Ansonsten möchte ich Familie und Freunde für deren große Hilfe und Unterstützung danken: meiner Frau Josephine, meinen Kindern Thalia, Dimitrios und Hermione, sowie Anastasia, Dimitrios sen., Zoi, Ine, Felix, Neus, Steffi Dellemann und Dr. Andreas Krödel für deren Hinweisen und Korrekturen. Großen Dank sonst auch an die 12 und allen anderen Göttern, Sonne, Mond, Sterne und Mutter- Erde.