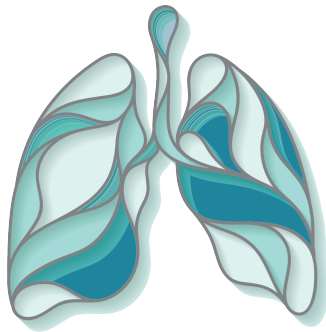


RICHARD SCHRAMM

Die Inzidenz und klinische Bedeutung der
isolierten subsegmentalen Lungenembolie beim
erwachsenen operativ-intensivmedizinisch
behandelten Patienten



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

Private Publikation - nur für interne Zwecke !

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author.

Private publication - for internal use only !

© 2025 by The Author



gedruckt von - printed at:

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Die Inzidenz und klinische Bedeutung der isolierten
subsegmentalen Lungenembolie beim erwachsenen
operativ-intensivmedizinisch behandelten Patienten**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Richard Schramm

geboren in Karl-Marx-Stadt

Gießen 2024

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Michael Henrich

Gutachter: Prof. Dr. Dr. István Vadász

Tag der Disputation: 16.01.2025

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar 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 und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den 10.05.2024

Ort, Datum

Unterschrift

Inhalt

1	EINLEITUNG: DIE LUNGENEMBOLIE	1
1.1	HINTERGRUND ZUM DISSERTATIONSTHEMA	1
1.2	DEFINITION UND PATHOGENESE DER ISOLIERT AUFTRETENDEN SUBSEGMENTALEN LUNGENEMBOLIE	3
1.3	PATHOPHYSIOLOGIE DER ISOLIERT AUFTRETENDEN SUBSEGMENTALEN LUNGENEMBOLIE	4
1.4	EPIDEMIOLOGIE DER SUBSEGMENTALEN LUNGENEMBOLIE UND THROMBEMBOLISCHER EREIGNISSE BEI INTENSIVPATIENTEN	6
1.5	RISIKOSTRATIFIZIERUNG VON THROMBEMBOLISCHEN EREIGNISSEN AUF DER INTENSIVSTATION	8
1.5.1	KLINISCHE SYMPTOMATIK	10
1.6	DIAGNOSTIK DER LUNGENEMBOLIE UND DER ISOLIERT AUFTRETENDEN SUBSEGMENTALEN LUNGENEMBOLIE BEIM INTENSIVPFLICHTIGEN PATIENTEN	11
1.6.1	BLUTGASANALYSEN	11
1.6.2	ELEKTROKARDIOGRAMM	12
1.6.3	RÖNTGEN-THORAX	12
1.6.4	LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN UND D-DIMER-TESTS	12
1.6.5	ECHOKARDIOGRAPHIE DES HERZENS	14
1.6.6	SONOGRAPHIE DER BEINVENEN	15
1.6.7	MULTIDETEKTOR-COMPUTERTOMOGRAPHIE-ANGIOGRAPHIE	15
1.6.8	PULMONALISANGIOGRAPHIE	18
1.6.9	VENTILATIONS- PERFUSIONSSZINTIGRAPHIE	19
1.6.10	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	19
1.7	THERAPIESTRATEGIEN DER LUNGENEMBOLIE AUF DER CHIRURGISCHEN INTENSIVSTATION	20
1.7.1	AKTUELLE THERAPIEEMPFEHLUNG ZUR ISOLIERT SUBSEGMENTALEN LUNGENEMBOLIE	23
1.8	ZIEL DER ARBEIT UND FRAGESTELLUNGEN	26
2	MATERIAL UND METHODEN	27

2.1	STUDIENDESIGN	27
2.1.1	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	28
2.2	ZIELPARAMETER UND EINFLUSSGRÖßEN	28
2.3	RADIOLOGISCHE VERFAHREN	29
2.4	DATENERFASSUNG	31
2.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	32
3	ERGEBNISSE	33
3.1	STUDIENKOLLEKTIV UND IDENTIFIZIERUNG DES ZIELPARAMETERS „INZIDENZ DER ISSLE“	33
3.2	BASISCHARAKTERISTIKA DES STUDIENKOLLEKTIVS	34
3.3	SUBGRUPPENANALYSEN	35
3.3.1	BASISCHARAKTERISTIKA DER EINZELNEN SUBGRUPPEN.....	35
3.3.2	LETALITÄT, MORBIDITÄT, ICU-AUFENTHALTSDAUER, INVASIVE BEATMUNG UND INTENSIVMEDIZINISCHE SCORES.....	36
3.3.3	LABORANALYTIK.....	38
3.3.4	D-DIMERE UND ALTERSADAPTIERTE D-DIMER-CUT-OFF-WERTE.....	38
3.3.5	EINFLUSS DER KONTRASTMITTELGABE AUF DIE NIERENFUNKTION DER GESAMTKOHORTE	39
3.3.6	EINFLUSS DES ERGEBNISSES DER CTA AUF DIE ANTIKOAGULATORISCHE THERAPIE DER SUBGRUPPEN	42
4	DISKUSSION	44
4.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	44
4.1.1	ZUSAMMENFASSUNG DER RELEVANTEN ERGEBNISSE	44
4.1.2	INZIDENZ DER ISSLE	45
4.1.3	MORTALITÄT DER ISSLE.....	49
4.1.4	STELLENWERT DER D-DIMERE IN DER DIAGNOSTIK DER ISSLE.....	53
4.1.5	EINFLUSS DER ISSLE AUF DIE ANTIKOAGULATORISCHE THERAPIE	56
4.1.6	EINFLUSS DER KONTRASTMITTELGABE ZUR CTA AUF DIE NIERENFUNKTION KRITISCH ERKRANKTER PATIENTEN	60
4.2	LIMITATIONEN	65

4.3	AUSBlick.....	68
4.4	Schlussfolgerung	71
5	Zusammenfassung.....	72
6	Summary.....	73
7	Literaturverzeichnis	74
8	Anhang	120
8.1	Abkürzungen	120
8.2	Abbildungsverzeichnis	124
8.3	Tabellenverzeichnis.....	126
8.4	Publikationsverzeichnis.....	129
8.5	Lebenslauf	130

1 Einleitung: Die Lungenembolie

1.1 Hintergrund zum Dissertationsthema

Die Lungenembolie (LE) ist heutzutage immer noch ein potentiell tödliches Akutereignis, welches sich vielschichtig klinisch präsentieren kann und gehäuft perioperativ auftritt^{124,205,254}. Mit einer durchschnittlich angegebenen Letalitätsrate von 11% und einer hohen Frühletalität handelt es sich bei er akuten LE um ein relevantes Krankheitsbild der Intensiv- und Notfallmedizin^{53,263,315}. Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnostik und Therapie der akuten LE aus dem Jahr 2019 bieten hierbei eine Unterstützung zur praxisnahen und evidenzbasierten Behandlung von Patienten mit akuter LE¹⁷¹.

Seit Mitte der 1990er Jahre hat sich die Sensitivität der Multidetektorcomputer-tomographie (MDCT) in Kombination mit einer intravenösen Kontrastmittelgabe als sogenannte Computertomographie-Angiographie (CTA) für die pulmonale Gefäßdarstellung durch die Verwendung mehrerer Detektorzeilen zusehends verbessert³¹¹. Als Folge dessen stieg die Inzidenz der nachgewiesenen embolischen Ereignisse, insbesondere solche, welche sich isoliert auf subsegmentaler Ebene der pulmonalarteriellen Strombahn präsentieren^{42,287}. Die LE-assoziierte Letalität zeigte sich jedoch über die Jahre hinweg unverändert, was den Schluss nahelegt, dass es sich bei den embolischen Ereignissen auf Subsegmentebene um weniger potentiell tödliche handelt^{17,42,287}. Die isolierte subsegmentale Lungenembolie (iSSLE) ist ein häufiger Zufallsbefund bei der CT-Untersuchung des Thorax intensivmedizinisch betreuter Patienten^{42,72}. Einige retrospektive Datenanalysen konnten zeigen, dass eine iSSLE mit weniger schwerwiegenden klinischen Symptomen und einer geringeren Letalität einhergeht, als dies bei Verschlüssen proximaler Lungengefäße der Fall ist^{7,46,239}. Es stellt sich daher die Frage, ob die Einführung der MDCT zu einer potentiellen Überdiagnose an klinisch wenig relevanten pulmonalen Ereignissen auf Subsegmentebene geführt hat^{140,287}. Auch unterschiedliche Interpretationen der bildgebenden Untersuchungen seitens der befundenden Radiologen könnten hierbei eine entscheidende Rolle spielen^{59,109,240}.

Bezüglich des Nachweises einer venösen Thrombembolie (VTE), bzw. einer LE hat sich in der Vergangenheit der laborchemische Nachweis von D-Dimeren bewährt^{45,319,344,345,347}. Ein gängiges Problem bei der routinemäßigen Erhebung von D-Dimeren stellt jedoch die mangelnde Spezifität bei ansonsten häufig ausreichender Sensitivität dar^{183,319,344}. Insgesamt lässt sich differentialdiagnostisch zur VTE eine Vielzahl an Gründen eruieren, weshalb D-Dimere erhöht sein können, und ein Screening mittels routinemäßiger Erhebung der D-Dimere daher wenig sinnvoll erscheint^{69,94,147,149,252,270,344}. Die American Thoracic Society (ATS) empfiehlt daher in ihren Diagnosealgorithmen bei Verdachtsdiagnose LE die Berücksichtigung altersangepasster D-Dimer-Grenzwerte um die Genauigkeit der Tests zu optimieren. Auch die aktuelle ESC-Guideline von 2019 empfiehlt die Verwendung altersangepasster D-Dimer-Werte und kommt zu dem Schluss, dass die Anpassung der D-Dimer-Tests besonders bei älteren Patienten die Spezifität signifikant verbessert ohne die Sensitivität zu beeinträchtigen¹⁷¹. Als wesentliche Grundlage für diese Empfehlung gilt hier die Multicenterstudie von Righini et al. aus dem Jahr 2014²⁶⁷. Die Bedeutung von an das Patientenalter angepassten D-Dimer-Erhebungen bzgl. der Diagnostik der iSSLE bei Intensivpatienten wird in den aktuellen Leitlinien jedoch nicht erläutert.

Des Weiteren scheint die Notwendigkeit einer Antikoagulation bei Nachweis iSSLE nach wie vor ungeklärt zu sein und ist gegenwärtig Bestandteil intensiver Diskussionen^{141,313,359}. Die Diagnose einer iSSLE findet sich häufig als zufälliger Nebenbefund in einer CTA des Thorax welche bspw. im Rahmen eines Tumorstaging erfolgt⁸⁹. Ein großer Teil der Untersuchungen zum Zufallsbefund einer iSSLE konstatiert daher, dass eine therapeutische Antikoagulation im Rahmen dieser zufälligen Entdeckung bei wenig bis gar nicht vorhandener Symptomatik für die Patienten nur eine sehr geringe klinische Relevanz aufweist und daher u. U. nach entsprechender Risiko-Nutzen-Abwägung auf eine Antikoagulation verzichtet werden kann^{46,72,90,239}. Dem gegenübergestellt gibt es jedoch auch Autoren, welche aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse zu den klinischen Auswirkungen einer iSSLE das Absetzen oder Vorenthalten einer gerinnungshemmenden Therapie auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Evidenz nicht gerechtfertigt sehen^{88,261,322}. Hinzu kommt, dass bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt lediglich Minet et al. im Jahr 2012 eine intensivmedizinische Population mit Nachweis einer iSSLE untersucht haben^{213,214}.

Cha et al. konnten zudem zeigen, dass iSSLE besonders häufig bei frisch operierten Patienten oder Patienten nach Trauma zu finden sind⁴⁶. Gerade bei diesen Patienten scheint jedoch eine besonders strenge Indikationsstellung bzgl. Antikoagulation oder gar Lysetherapie im Hinblick auf die verstärkte Blutungsneigung notwendig, sodass gegenwärtig klare evidenzbasierte Empfehlungen zur Notwendigkeit einer Antikoagulation bei Intensivpatienten mit Nachweis einer iSSLE ausstehen³¹³.

Gegenwärtig besteht eine Diskussion bezüglich des Stellenwertes und des Nutzens einer Gabe von Kontrastmittel (KM) zur Diagnostik einer LE /iSSLE mittels MDCT, insbesondere vor dem Hintergrund einer potentiell eingeschränkten Nierenfunktion bei Intensivpatienten. Erschwert wird diese Diskussion durch teils sehr unterschiedliche Definitionen der sogenannten kontrastmittelinduzierten Nephropathie (CIN), sodass ihre Inzidenz je nach Studie und untersuchter Patientenpopulation stark variiert^{35,211}. Besonders Intensivpatienten scheinen aufgrund diverser vorliegender und sich ergänzender Risikofaktoren prädestiniert für die Entwicklung einer CIN^{76,184,223,326}. Aktuelle Untersuchungen von Aycock et al. 2018 sowie Tao et al. 2016 kommen hingegen zu dem Schluss dass die Inzidenz der CIN in einigen älteren Studien überrepräsentiert erscheint und vermutlich weniger KM-assoziiert ist als bisher vermutet^{18,326}.

1.2 Definition und Pathogenese der isoliert auftretenden subsegmentalen Lungenembolie

Als Embolie ist eine Verschleppung korpuskulärer Elemente innerhalb der Blutstrombahn definiert, welche in der Folge zu einem partiellen oder vollständigen Verschluss eines Blutgefäßes führen können¹³³. Das eingeschwemmte Material kann dabei verschiedene Ätiologien aufweisen. So kommt es bei der Thrombembolie zu einer Verlegung des Gefäßquerschnittes durch ein Blutgerinnsel¹⁷⁵. Maßgeblich entscheidend an dessen Entstehung ist die sogenannte Virchow-Trias, bestehend aus Gefäßwandveränderungen (z. B. Endothelschädigung), Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit (z. B. Hypozirkulation, Stase), sowie Veränderungen der Viskosität des Blutes (z. B. Hyperkoagulabilität)¹³³. Weitere Ätiologien können Fettembolien nach Traumen oder Operationen, Cholesterinembolien aus atheromatösen Plaques und Knochenmarksembolien bei Frakturen,

Fruchtwasserembolien, Gasembolien, Tumorembolien, Fremdkörperembolien und septische Embolien darstellen^{21,133,148,167,220,227,272,282,327,354}.

Für die vorliegende Arbeit von zentraler Bedeutung ist die Definition der iSSLE, als isolierte Sonderform einer LE. Eine LE wiederum ist ein partieller oder vollständiger Verschluss eines arteriellen Blutgefäßes der Lungenstrombahn. Die LE gilt hierbei neben der tiefen (Bein-)Venenthrombose (TVT) als häufigste Ausprägung einer venösen Thrombembolie (VTE)^{172,340}. Eine LE auslösender Thrombus entsteht in über 70%-90% der Fälle in den tiefen Beinvenen und gelangt über die untere Hohlvene (V. cava inferior), den rechten Vorhof und Ventrikel des Herzens in die arterielle Gefäßstrombahn der Lunge³⁴⁰. Selten entstammt der Embolus dem Einzugsgebiet der Vena cava superior, wobei hier zentrale Venenkatheter (ZVK) und Schrittmachersonden die Entstehung von Thrombosen begünstigen^{49,50,107,353}.

Die Definitionen von LE und iSSLE unterscheiden sich im Durchmesser des vom Embolus verschlossenen pulmonalarteriellen Blutgefäßes, welches auf Subsegmentebene bei der iSSLE einen geringeren Durchmesser aufweist, als z. B. bei Verschluss einer Pulmonal- oder Lungenlappenarterie. Man spricht daher bei der iSSLE von einer peripheren Embolie, während ein embolischer Verschluss einer kaliberstärkeren Pulmonalarterie als zentrale LE gilt^{7,46,239,313}. Eine einheitliche Definition mit einer genauen Größendefinition existiert nicht. Subsegmentarterien (Aa. subsegmentales) stellen die 4. Aufteilungsgeneration des arteriellen Bronchialbaumes aus dem Truncus pulmonalis dar und besitzen einen ungefähren Durchmesser von etwa 2-3 mm²⁸. Die meisten der modernen und heutzutage verfügbaren Mehrzeilen-Schicht-Spiral-Computertomographen verfügen während einer Scandauer von ca. 10-12 Sekunden über eine Schichtdicke von ca. 0,5-1 mm, sodass sich die Mehrzahl der Subsegmentarterien und der eine Ebene darunter liegenden Subsubsegmentarterien heutzutage problemlos darstellen lassen²³⁹.

1.3 Pathophysiologie der isoliert auftretenden subsegmentalen Lungenembolie

Die thrombembolische Verlegung einer subsegmentalen Arterie imponiert klinisch, im Gegensatz zur akuten LE des Lungenarterienstamms oder der großen zentralen pulmonalarteriellen Abschnitte, in der Regel ohne hämodynamische Instabilität, rechtsventrikuläres Versagen oder schwere respiratorische

Insuffizienz^{46,239}. Zu einem signifikanten Anstieg des pulmonal-arteriellen Druckes (PAP) kommt es erst ab einem Verschluss von etwa 40-50% der pulmonalarteriellen Strombahn^{209,301}. Aufgrund der immer feineren Aufzweigungen des pulmonalarteriellen Gefäßsystems existiert eine Korrelation zwischen der Größe eines Thrombus und dem sich hinter ihm befindlichen nicht oder nur unzureichend perfundierten Lungenareal⁷⁸. Dabei spielt neben der rein mechanischen thrombembolischen Okklusion vor allem auch die Erhöhung des Gefäßwiderstandes als Folge der hypoxischen Vasokonstriktion eine entscheidende Rolle^{40,128,340}. Das rechte Herz reagiert als Kompensation auf die Druck- und Widerstandserhöhung in der pulmonalarteriellen Strombahn mit einer Steigerung der myokardialen Wandspannung und Inotropie. Dieser Kompensationsmechanismus, der zu einer zusätzlichen Erhöhung des PAPs und damit verbunden zu einer verbesserten Durchblutung der (teil-) okkludierten Gefäßstrombahn der Lunge führt, ist jedoch beim nichtdruckadaptierten rechten Ventrikel nur kurzfristig und nur bis zu einem maximalen Mitteldruck von etwa 40 mmHg möglich^{40,128,172,340}.

Kommt es zu einer dauerhaft fortbestehenden und eventuell durch rezidivierende LE sogar progredienten Druckerhöhung in der pulmonalarteriellen Strombahn, kann dies zu einer Gefügedilatation des nichtadaptierten rechten Ventrikels mit einer nachfolgenden Abnahme der Kontraktilität führen. Diese abnehmende Kompensationsmöglichkeit des rechten Ventrikels könnte auch im Rahmen einer iSSLE letztlich im letalen Rechtsherzversagen enden. Durch das abnehmende Herz-Zeit-Volumen kommt es zu einer verminderten Perfusion ventilierter Lungenareale, somit zu einer gesteigerten Totraumventilation und als dessen unmittelbare Folge zu einer Beeinträchtigung des funktionellen Rechts-Links-Shunts.^{40,128} Zusätzlich wird bei rund 30% der Patienten infolge der rechtskardialen Druckerhöhung das Foramen ovale wiedereröffnet^{151,169}. Dieses aggraviert dann als mechanischer Rechts-Links-Shunt die bestehende Hypoxämie und stellt einen zusätzlichen Risikofaktor für paradoxe Hirnembolien dar^{75,116,151,169}.

Als Indiz für die klinische Relevanz der iSSLE und ihrer pathophysiologischen Implikationen kann die Studie von Smith et al. angebracht werden. Hier wurden bereits 1964 bei post-mortem Untersuchungen an 34 Patienten mit kürzlich erfolgter LE als mutmaßliche Todesursache in 100% der Fälle Thromben in den Arterien muskulären

Bautyps der Subsegmentebene nachgewiesen. Hingegen fand man nur bei 13 Patienten (38%) Thromben in den kleineren Arteriolen und sogar nur bei 8 Patienten (24%) in den elastischen arteriellen Blutgefäßen mit größerem Durchmesser²⁹⁹.

In einer neueren Studie aus dem Jahre 2011 untersuchten Ro et al. Patienten mit der Diagnose einer akuten LE als Todesgrund post-mortem und fanden in 59 von 64 Patienten (92%) organisierte Thromben als Hinweis auf ein chronisches Geschehen bzw. auf eine Patientenvorgeschichte mit LE. Der größte Anteil organisierter Thromben lag hierbei in den Subsegmentarterien, während man bspw. keinen organisierten Thrombus in den Arteriolen lokalisierte. Diese Patienten waren zu Lebzeiten größtenteils asymptomatisch oder zeigten subklinische Symptome und blieben daher unbehandelt. 91% der Patienten wiesen mindestens einen Risikofaktor für eine VTE auf²⁷¹.

Eine iSSLE ist wie auch eine LE in den meisten Fällen ein akut auftretendes Ereignis mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung; die Mehrzahl der letalen Embolien verläuft jedoch in Schüben^{56,133}. Legt man die o.g. Autopsieuntersuchungen zugrunde handelt es sich bei der iSSLE zunächst um ein klinisch unterschwelliges Ereignis, welches jedoch rezidivierend auftreten kann. Mit zunehmender Thrombuslast steigen hierbei auch die klinische Ausprägung der Symptome, wie bspw. Rechtsherzbelastung und konsekutiv die Letalität^{13,16,206,256}. Aufgrund fehlender Thrombusauflösung und konsekutiver bindegewebiger Obliteration der Pulmonalarterien steigt bei diesen Patienten das Risiko einer sekundären pulmonalen Hypertonie. In etwa 0,8% bis 3,8% der Fälle kommt es zur Ausbildung der chronisch thrombembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) mit der Ausprägung eines chronischen Cor pulmonale^{27,219,234,243}.

1.4 Epidemiologie der subsegmentalen Lungenembolie und thrombembolischer Ereignisse bei Intensivpatienten

Während für die VTE und die akute LE ausreichend epidemiologische Daten vorliegen, variieren die Angaben zur Prävalenz der iSSLE erheblich^{53,130,297}. Die Angaben hängen im Wesentlichen von der Anzahl der Detektor-Zeilen im MDCT des durchgeführten Untersuchungsvorganges ab^{42,247}. Cha et al. fanden 2016 eine Inzidenz an iSSLE von 6,6%, was sich mit den Ergebnissen der PIOPED-Studie von 1997 an

383 Patienten deckte, welche eine Inzidenz der iSSLE von 6% zeigte^{46,316}. Weitere Literaturangaben bzgl. der Inzidenz der iSSLE bei Benutzung der MDCT schwanken zwischen 4,2% und 27,9%^{90,229,231,296,316}. Die MDCT repräsentieren hierbei eine fortgeschrittene Generation von Computertomographen, die anstatt einer mehrere Detektorzeilen besitzen, was die gleichzeitige Aufzeichnung von mehreren Schichten während einer CT-Untersuchung ermöglicht. Das sog. Mehrschicht-CT ist somit eine Weiterentwicklung des Einzelzeilen-Spiral-CT (engl. Single-Detector-Computed-Tomography, SDCT) und ermöglicht detailgetreuere Aufnahmen, die sich vor allem auf die Sichtbarkeit von Gefäßverschlüssen auf Subsegmentebene und darunter positiv auswirken. So kamen Carrier et al. 2010 in einer Meta-Analyse auf einen Anteil an iSSLE von 4,7% an allen positiven Nachweisen einer LE im SDCT und in der MDCT sogar auf einen Anteil von iSSLE von 9,4% aller LE. Der Anteil an nachgewiesenen iSSLE in der 4-Zeilen-MDCT wurde in dieser Analyse mit 7,1% aller LE und in der 64-Zeilen-MDCT sogar mit 15% angegeben^{41,42}. Die Rezidivrate an VTE-Ereignissen von Patienten die aufgrund eines negativen Ergebnisses in der CTA unbehandelt blieben, betrug bei SDCT 0,9% und bei Benutzung der MDCT 1,1%, war also nahezu unverändert. Eine Erklärung hierfür ist sicherlich der verhältnismäßig niedrige positiv prädiktive Wert der CTA im Bereich der Subsegmentarterien (vgl. Kapitel 1.6.7) und eine stark vom jeweiligen Untersucher abhängige unterschiedliche Interpretation der Ergebnisse^{140,170,240}.

Intensivmedizinische Patienten sind auf Grund ihres höheren Alters, der Schwere ihrer Erkrankungen, Operationen oder Verletzungen und ihrer Begleiterkrankungen ein Risikokollektiv für thrombembolische Ereignisse^{85,152,172,214}. So beschrieben Lawall et al. in einer prospektiven Kohortenstudie mit 102 nicht-chirurgischen kritisch kranken Intensivpatienten die VTE-Inzidenz von 7,8% innerhalb von 24 Stunden nach stationärer Aufnahme. Dies stellt eine deutliche Erhöhung gegenüber der Normalbevölkerung dar. Fünf dieser acht Patienten wiesen hierbei eine LE auf, allerdings ohne detaillierten Angabe zur Lokalisation der LE¹⁸⁹.

Minet et al. beschrieben 2012 darüber hinaus eine gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöhte Prävalenz an LE von 18,7% bei invasiv beatmeten Patienten, von denen 6% eine zentral, 51,5% eine lobär, 30,3% eine segmental und 12,1% eine subsegmental lokalisierte LE aufwiesen²¹³. Hier imponierte zudem eine ausgesprochen

hohe Letalität von ca. 30% im Gesamtkollektiv, die sich zwischen den einzelnen Subgruppen jedoch nicht signifikant unterschied²¹³.

1.5 Risikostratifizierung von thrombembolischen Ereignissen auf der Intensivstation

Für das Auftreten einer LE sowie auch der iSSLE existieren zum einen sogenannte situationsbezogene, temporäre (auch transiente) und zum anderen patientenbezogene, permanente Risikofaktoren. Zu den temporären Risikofaktoren zählen u. a. Operationen, Traumata, Z. n. Gelenkersatz, Immobilisierung (u. a. auch als Folge der erstgenannten Punkte), Schwangerschaft, sowie die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie³²⁴. Zudem gelten Infektionen wie z. B. Harnwegsinfekte oder Pneumonien als temporärer Risikofaktor für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt einhergehend mit dem gehäuften Auftreten einer VTE^{52,275,298}. Häufig kommen bei diesen Patienten noch iatrogene Risikofaktoren für VTE hinzu, z. B. einliegende zentralvenöse Katheter (ZVK), Chemotherapie, Bluttransfusion(en), In-vitro-Fertilisation (IVF) oder eine Medikation mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen^{49,50,353,107,115,131,157,158,176,275,276}. Zu den patientenbezogenen, permanenten und dementsprechend nicht-reversiblen Risikofaktoren zählt man unter anderem fortgeschrittenes Alter oder Autoimmunerkrankungen wie z. B. den systemischen Lupus erythematodes (SLE) in Kombination mit einem Antiphospholipid-Syndrom (APS). Auch genetisch bedingte Neigungen zur Thrombophilie wie z. B. die Faktor-V-Leiden-Mutation (FVL-Mutation, auch aktivierte-Protein-C-Resistenz oder kurz: APC-Resistenz) und die Mutation im Prothrombin-Gen (Faktor-II-Mutation), welche zusammen etwa 50% der am häufigsten nachgewiesenen genetischen Risikofaktoren darstellen, gehören zu den patientenbezogenen und permanenten Risikofaktoren für das Auftreten einer VTE⁶³. Des Weiteren zählen dazu chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, eine (fortgeschrittene) Herzinsuffizienz, bereits stattgehabte VTE, dauerhafte Immobilisation oder Lähmung nach Schlaganfall, sowie sämtliche metabolische Risikofaktoren, die auch mit Arteriosklerose einhergehen, wie z. B. Adipositas, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertension und regelmäßiger Nikotinkonsum, bzw. -abusus^{2,111,248,293,307}. Als einer der stärksten patientenbezogenen Risikofaktoren für VTE gelten zudem maligne Grunderkrankungen, wobei das Risiko

für eine VTE hier variiert^{48,178,356}. Das höchste Risiko für eine VTE existiert demnach bei Patienten mit malignen hämatologischen Grunderkrankungen, bei Lungenkrebs, bei gastrointestinalen Neoplasien, bei Pankreaskarzinomen und bei bösartigen Gehirntumoren^{30,31,172,330,356}. Patienten auf einer Intensivstation (ITS) weisen von den oben genannten sowohl permanente als auch situationsbezogene und iatrogene Risikofaktoren auf. Dementsprechend sind Sie in hohem Maße gefährdet, während ihrer intensivmedizinischen Versorgung eine VTE zu entwickeln. Hierbei existieren für VTE und LE im Gegensatz zur iSSLE evidenzbasierte Strategien zur Risikostratifizierung¹⁷². Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer LE kann dieser mit einfachen und schnell verfügbaren diagnostischen Hilfsmitteln wie z. B. dem Wells-Score oder dem revidierten Genfer-Score, mittlerweile auch in modifizierter und vereinfachter Form verfügbar, erhärtet oder entkräftet werden^{45,99,121,165,241,346,348}. Kombiniert wird die Erhebung der o.g. Scores laut Empfehlung der ESC-Leitlinien zunächst bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit mit einer laborchemischen D-Dimer-Testung und erst bei einem positiven Ergebnis mit radiologischer Bildgebung, z. B. mit einer CTA^{45,246,296,347}. Für die Behandlung der akuten LE können im Anschluss Prognosescores, wie z. B. der (Simplified) Pulmonary Embolism Severity Index ((s)PESI) auf Basis klinischer Charakteristika erhoben und die jeweilige Behandlungsstrategie hieran angepasst werden^{26,73,146,172,363}.

Für die iSSLE ist ein solches risikoadaptiertes und algorithmusbasiertes Vorgehen bezüglich Diagnostik und Therapie bisher nicht beschrieben. Sie ist häufig eine Zufallsdiagnose im Rahmen einer CTA, bspw. zur infektiologischen Fokussuche oder zum Tumorstaging^{17,67}. Auf Grund der, gegenüber einer zentralen LE, häufig geringeren klinischen Ausprägung der Symptomatik werden iSSLE-Patienten tendenziell eher der sogenannten Niedrig-Risiko-Gruppe zugeordnet (vgl. Abb. 1)^{46,86,95,239,323}. Einzig Angriman et al. konnten 2015 bei Patienten mit überwiegend klinisch symptomatischer iSSLE einen Zusammenhang zwischen erhöhten Wells-Scores > 4 und einer damit verbunden erhöhten Letalität und Rezidivrate thrombembolischer Ereignisse nachweisen¹². Es besteht daher bei iSSLE aktuell eine ambivalente Daten- und Empfehlungslage bezüglich sinnvoller Therapieoptionen und beispielsweise der Notwendigkeit einer Antikoagulation^{41,313,357,359}.

30-Tage-Letalität	Risikoparameter				Therapie
	Schock Hypotension	PESI III-V (s)PESI ≥ 1	RV- Dysfunktion (CT oder Echokardio- graphie)	Biomarker (Troponin, BNP)	
Hoch	+	(+)	+	(+)	Thrombolyse + UFH, ITS
Intermediär- hoch	-	+	+	+	UFH + ggf. Thrombolyse
Intermediär- niedrig	-	+	Ein oder kein Parameter positiv		Antikoagulation
Niedrig	-	-	(-)	(-)	Antikoagulation

Abb. 1: Risikostratifizierung der akuten Lungenembolie (adaptiert nach Konstantinides et al.¹⁷¹). Antikoagulation: niedermolekulares Heparin/ Fondaparinux plus Vitamin-K-Antagonisten oder direkte orale Antikoagulantien (ggf. in Kombination mit niedermolekularem Heparin). BNP: Brain Natriuretic Peptide, CT: Computertomographie, ITS: Intensivstation, (s)PESI: (Simplified) Pulmonary Embolism Severity Index, UFH: Unfraktioniertes Heparin, RV: Rechtsventrikulär

1.5.1 Klinische Symptomatik

Die iSSLE ist häufig eine Zufallsdiagnose, so dass ihre Identifizierung durch klinische Symptome insbesondere bei intensivmedizinischen Patienten erschwert ist. Während die akute LE u. a. mit Dyspnoe, Thoraxschmerzen, hämodynamischer und respiratorischer Instabilität imponieren kann, geht die iSSLE häufiger mit unspezifischen Thoraxschmerzen und weniger mit Dyspnoe einher^{46,117,215,239,250,314}.

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008 detektierten Laporte et al. 248 (1,6%) von insgesamt 15.520 Patienten mit akuter VTE, die sich aufgrund einer massiven symptomatischen LE im klinischen Schock (RRsys. < 90 mmHg) befanden¹⁸⁷. Becattini et al. identifizierten 2016 bei 11,6% aller 906 eingeschlossenen Patienten eine hämodynamischer Instabilität, von denen 16% aufgrund ihrer massiven LE innerhalb von 30 Tagen verstarben²⁶. Diese klinische Ausprägung der akuten LE hat ergo eine starke prognostische Bedeutung. Klinisch hinweisend auf eine LE oder gar spezifisch für diese ist die hämodynamische Instabilität als Leitsymptom jedoch aufgrund vielfältiger Differentialdiagnosen nicht.

In der Beobachtungsstudie von Cha et al. war der Zufallsbefund einer iSSLE ohne klinische Symptomatik mit 63,6% der Fälle am häufigsten, gefolgt von Dyspnoe mit 18,2% und Beinschmerzen, bzw. -Schwellung bei 13,6%, während z. B. Dyspnoe mit 48,8% bei Patienten mit zentraler LE am häufigsten vorkam⁴⁶.

Generell waren sämtliche Patienten mit iSSLE in den o.g. Studien hämodynamisch stabil und demnach klinisch eher unauffällig^{46,239}.

1.6 Diagnostik der Lungenembolie und der isoliert auftretenden subsegmentalen Lungenembolie beim intensivpflichtigen Patienten

Die Diagnosestellung einer LE und insbesondere der iSSLE stellt bei intensivmedizinischen Patienten eine Herausforderung dar, da keine wegweisende klinische Symptomatik existiert und klassische Symptome wie z. B. Dyspnoe, Thoraxschmerzen, und hämodynamische sowie respiratorische Instabilität auf Grund der zahlreichen Begleiterkrankungen und potentiellen Differentialdiagnosen auf der Intensivstation nicht oder nur unzureichend verwertbar sind. Für die apparative Diagnostik zum Nachweis einer iSSLE bei diesen Patienten bieten sich daher die im Folgenden (vgl. Kapitel 1.6.1 bis 1.6.10) aufgeführten Möglichkeiten an.

1.6.1 Blutgasanalysen

In einer durchgeführten arteriellen Blutgasanalyse (BGA) finden sich bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer LE typischerweise Anzeichen einer Hypoxämie (definiert als $p_{aO_2} < 80$ mmHg) und einer Hyperkapnie (definiert als $p_{aCO_2} < 35$ mmHg). Es existiert jedoch nach aktueller Studienlage kein blutgasanalytischer Befund, der eine LE weder bestätigen noch ausschließen kann. So wiesen in früheren Studien bis zu 40% der Patienten mit akuter LE eine normale arterielle Sauerstoffsättigung und ca. 20% der Patienten einen als normal anzusehenden alveolär-arteriellen Sauerstoffgradienten auf^{172,274,312}.

Auch bei der iSSLE konnten in bisherigen Studien keine spezifischen BGA-Veränderungen diagnostiziert werden. Cha et al. konnten 2010 bei Patienten mit iSSLE minimal bessere p_{aO_2} -Werte und O_2 -Sättigungswerte gegenüber Patienten mit segmentalen oder gar zentralen LE nachweisen⁴⁶.

1.6.2 Elektrokardiogramm

Eine Studie aus dem Jahr 2005 konnte zeigen, dass sich abnorme Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) meist nur in schweren Fällen einer LE offenbaren, die in erster Linie mit einem akuten Rechtsherzversagen und pulmonalem Hypertonus einhergehen. Zu diesen Veränderungen zählt man u. a. Sinustachykardien oder -bradykardien, Vorhoffarrhythmien, atrioventrikuläre-Überleitungsstörungen, ST-Streckenhebungen und -senkungen, periphere Nieder-voltagen, strukturelle Veränderungen im Sinne eines S₁Q₃T₃-Typ (mit S-Zacken in Ableitung I, Q-Zacken in Ableitung III und inverser T-Welle in Ableitung III) und einen kompletten oder inkompletten Rechtsschenkelblock als morphologisches Korrelat für die akute Rechtsherzbelastung^{93,108,310}.

EKG-Veränderungen im Sinne einer inversen T-Welle sind dagegen bei iSSLE eher selten zu finden und zwar laut Cha et al. nur bei ca. 6,3% der iSSLE-Patienten, gegenüber knapp 30,8% Patienten mit abnormalem EKG bei vorliegender zentraler LE. Sie haben jedoch eine prognostische Aussagekraft und ihr Nachweis im EKG geht mit einer erhöhten 30-Tages-Letalität einher^{46,93}

1.6.3 Röntgen-Thorax

Ein Röntgenbild des Thorax ist meist sehr schnell bettseitig verfügbar und bei instabilen Patienten eine gute diagnostische Option zum differentialdiagnostischen Ausschluss anderer Gründe für z. B. Thoraxschmerz oder Dyspnoe. Zum Ausschluss oder Nachweis einer LE, eines akuten Rechtsherzversagens oder einer iSSLE ist die Röntgenuntersuchung des Thoraxes auf Grund der geringen Sensitivität und Spezifität nicht geeignet⁷⁹.

1.6.4 Laborchemische Untersuchungen und D-Dimer-Tests

D-Dimere sind Proteine, die als Abbauprodukte des Fibrins im Blut während der Fibrinolyse vorkommen. Ihre Konzentration im Blut kann v. a. zum Ausschluss einer VTE genutzt werden. Als Screening-Instrument auf VTE ist die Bestimmung der D-Dimere auf einer Intensivstation zumeist ungeeignet, da eine Vielzahl abweichender Gründe zur VTE existieren können, die einen positiven D-Dimer-Labortest erklären. Hierzu gehören unter anderem maligne Grunderkrankungen, inflammatorische

Prozesse, akute Blutungen, Trauma, Operationen und Zelluntergang bei Nekrosen oder aber auch Schwangerschaften^{47,94,217,270,302}. Mit zunehmendem Patientenalter nimmt die Spezifität der D-Dimer-Messungen ab, was ihre Bewertung erschweren kann³⁴⁴. Ein möglicher Lösungsansatz könnte in der Anwendung eines altersadaptierten Cut-off-Wertes (Alter mal 10 µg/l für Patienten > 50 Jahre) liegen, der in einer Metaanalyse die Spezifität verbesserte und trotz der Anpassung eine Sensitivität von über 97% behielt^{74,242,267,288}. D-Dimer-Werte können ebenso nach Operationen im Zuge der Wundheilung ansteigen und sind dementsprechend zum Beweis oder Ausschluss einer VTE bei operativen Intensivpatienten nur unzureichend diagnostisch verwertbar¹⁴⁹. Dindo et al. konnten 2009 die Kinetik der postoperativ erhöhten D-Dimer-Werte mit einem Peak 7 Tage nach erfolgtem abdominellen chirurgischen Eingriff und einem konsekutiv vorhersagbaren Abfall der Laborwerte bis hin zur erneuten Verwertbarkeit der Testmethode zum Ausschluss einer VTE nachweisen⁶⁹.

Aus prognostischen Erwägungen heraus erscheint es zudem sinnvoll, bei Vorliegen einer LE laborchemische Marker einer kardialen Ischämie wie z. B. kardiales Troponin-I (cTNI) oder Troponin-T (cTNT) zu bestimmen, da diese auch in die Risikoeinschätzung des Schweregrades einer LE einfließen^{172,179}. Als laborchemischen Indikator zur Abschätzung der rechtsventrikulären Dysfunktion dienen zudem das Brain Natriuretic Peptide (BNP) und sein biologisch inaktives Signalpeptid N-terminales-pro-BNP (NT-proBNP)^{3,163,186}. Davon ausgehend, dass es pathophysiologisch bei einer zentralen LE im Vergleich zur iSSLE zu einer größeren Verlegung des Gefäßlumens mit erhöhter Thrombuslast kommt, dürfte die zentrale LE konsekutiv zu einer erhöhten stressbedingten Belastung des rechten Ventrikels führen. Dieser Umstand macht die höheren Plasmalevel kardialer Biomarker und NT-proBNP bei Nachweis einer zentralen LE im Vergleich zu iSSLE in bisherigen Studien erklärbar^{7,46}. Zudem konnte in einigen Studien nachgewiesen werden, dass die Höhe der kardialen Biomarker teilweise mit der Thrombusgröße korreliert und eine Aussage zur möglichen Dysfunktion des rechten Ventrikels liefern kann^{25,103,123,143,174,179,180}.

1.6.5 Echokardiographie des Herzens

Die Echokardiographie des Herzens kann als zumeist sofort verfügbares Diagnostikum besonders bei instabilen Notfall- und Intensivpatienten mit Verdacht auf LE zur initialen Risikostratifizierung und Erhärtung des LE-Verdacht dienen^{34,200}. Diese Untersuchungsmethode besitzt für den Patienten keine Nebenwirkungen, ist schnell und bettseitig verfügbar und ermöglicht zudem den Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen zur LE und iSSLE wie bspw. Herzwandbewegungsstörungen, höhergradige Klappenvitien, Perikardtamponade, eingeschränkte Pumpfunktion des Herzens bei Herzinsuffizienz oder Pleuraergüsse^{150,185,228,279}. Insbesondere Zeichen der Rechtsherzbelastung wie Dilatation, ein sogenannter „ballonierter rechter Ventrikel“ (D-Sign), Dysfunktion, gestörte Septumbewegungen, Trikuspidalklappeninsuffizienz, eine darüber abgeschätzte Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks sowie eine verminderte „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) können als indirekte Zeichen einer akuten oder chronischen LE gewertet werden und haben mitunter prognostischen Wert^{34,43,120,200,255,332}. Die genannten echokardiographischen Parameter sind jedoch für sich genommen allesamt sehr unspezifisch und dienen weder zum Ausschluss einer LE noch können sie beweisend für eine ebensolche sein^{34,120,278,332}.

Mastruzzo et al. konnten 2008 in einem Fallbericht den Stellenwert der transthorakalen Echokardiographie zur Diagnostik einer ausgeprägt lateral und pleural liegenden iSSLE gegenüber der in diesem Casus weniger sensitiven CTA unterstreichen²⁰⁷. Generell muss jedoch festgehalten werden, dass die iSSLE häufig mit weniger ausgeprägten Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion gegenüber einer zentralen LE einhergeht; die Patienten sind häufiger hämodynamisch unauffällig^{46,239}. Der Echokardiographie scheint hier vor allem eine prognostische Aussagekraft zuzukommen, konnte doch in Meta-Analysen auch bei hämodynamisch stabilen Patienten bei gleichzeitig vorliegender rechtsventrikulärer Dysfunktion eine kurzfristige Letalitätserhöhung nachgewiesen werden, wenn auch nur mit niedrig positiv-prädiktivem Wert^{60,172,255,284}.

1.6.6 Sonographie der Beinvenen

In den allermeisten Fällen entsteht ein pulmonaler Thrombus im Stromgebiet der tiefen Beinvenen¹⁷⁷. War früher vor allem die Phlebographie das diagnostische Mittel der Wahl zum Nachweis einer TVT, so wird diese zunehmend durch den Kompressions-Ultraschall (CUS) ersetzt^{154,245,335}. Hier liegt die Sensitivität bei über 90% und die Spezifität bei über 95% bei Vorliegen einer symptomatischen TVT^{100,154,172,245,268,269,335}. Einige Studien konnten in der Vergangenheit nachweisen, dass bei Bestehen einer proximalen TVT mittels CUS und hochgradigem klinischen Verdacht auf LE bereits eine systemische Antikoagulation ohne zusätzliche Diagnostik gerechtfertigt ist^{77,100,113,154}. Die Vorteile gegenüber der Phlebographie sind die fehlende Strahlenbelastung und die schnelle und bettseitige Verfügbarkeit; nachteilig ist eine gewisse Untersucherabhängigkeit. Die Durchführung eines CUS zum Ausschluss oder Erhärtung des Verdachtes einer LE vor der Durchführung einer CTA ist vor allem für Risikogruppen sinnvoll, also bspw. Patienten mit Nierenversagen, KM-Allergie oder Schwangere^{77,269}.

Bei der iSSLE lassen sich signifikant weniger begleitende TVT, besonders proximal nachweisen^{46,100,239}. Diese niedrigere Inzidenz deutet auf eine deutlich vorteilhaftere Prognose und eine niedrigere Rezidivrate thrombembolischer Ereignisse bei der iSSLE verglichen mit der zentralen LE hin²³⁹. Nichtsdestotrotz ist die Sonographie der tiefen Beinvenen, sei es nun nur proximal oder komplett, ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel bei der iSSLE.

1.6.7 Multidetektor-Computertomographie-Angiographie

Die Multidetektor-Computertomographie-Angiographie (CTA) stellt heutzutage den Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik einer LE dar¹³². Sie wird bereits seit 2007 von der Fleischner-Gesellschaft als Methode der ersten Wahl für den Nachweis oder Ausschluss einer LE empfohlen^{132,264}. Seit der Erfindung der MDCT Mitte der 1990er Jahre wurde durch zunehmende Verbesserungen und technische Innovationen die Darstellung des Lungengefäßbaums bis auf eine Schichtdicke von nur wenigen Millimetern ermöglicht²⁵⁹. So ist es heutzutage problemlos möglich, Füllungsdefekte in Arterien mit 2-3 mm Durchmesser nachzuweisen^{111,239,349}. Wurde die Sensitivität einer alleinigen CTA in der PIOPED-II-Studie 2006 noch mit 83% und

die Spezifität mit 96% angegeben, so konnte diese bei Kombination der CTA mit zusätzlicher Darstellung der venösen Phase auf über 90% erhöht werden, während ihre Spezifität weiterhin 95% betrug³¹¹. Der negativ prädiktive Wert für die CTA beträgt bei Patienten mit niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit auf LE erhoben im Wells-Score 96%, bei Patienten mit intermediärem Risiko 89% und 60% bei Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit auf LE im Wells-Score. Somit kann bei unauffälliger CTA mit niedriger oder nur moderater klinischer Wahrscheinlichkeit eine LE ohne zusätzlich notwendige Diagnostik ausgeschlossen werden^{10,172,268,311}. Umgekehrt beträgt der positiv prädiktive Wert der CTA bei Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit im Wells-Score 96%, bei Patienten mit moderatem Risiko im Wells-Score 92% und bei Patienten mit niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit 58%³¹¹.

Die Durchführung einer CTA besitzt nicht nur wie oben angeführt eine hohe Spezifität und Sensitivität auf den Nachweis einer LE, respektive iSSLE; sie ist zudem in den allermeisten Fällen und Krankenhäusern schnell verfügbar und auch die Auswertung gelingt dank moderner Computertechnologie schnell und unkompliziert. Sie bietet außerdem die Möglichkeit zum Ausschluss oder Nachweis potentieller Differentialdiagnosen zur LE (vgl. Abb. 2)^{119,216}.

Als nachteilig anzuführen sind hier die notwendige KM-Gabe und die nicht unerhebliche Strahlenbelastung, wenngleich diese in den letzten Jahren zunehmend minimiert werden konnte^{5,285,362}. Bezüglich einer notwendigen KM-Gabe darf nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich bei Intensivpatienten per se um ein Risikokollektiv für eine akute Nierenschädigung mit häufiger Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, welche zudem mit schlechtem Outcome assoziiert ist, handelt^{57,136}. Bei Lakhal et al. wurde 2011 in einer retrospektiven Analyse die Inzidenz einer kontrastmittelassoziierten akuten Nierenschädigung (Contrast-induced nephropathy, kurz: CIN) nach den Kriterien des Acute kidney injury network (AKIN) bei intensivpflichtigen Patienten mit 14% nach erfolgter CTA angegeben^{184,211}. CIN war hier zudem mit einer signifikant erhöhten Notwendigkeit von Nierenersatztherapien und erhöhten Letalität vergesellschaftet. Aktuelle Meta-Analysen fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit einer

KM-Gabe sowie der Art des verwendeten KM und einer konsekutiven Nephropathie^{18,76,82}.

Ein weiterer Nachteil der CTA besteht in der mitunter unterschiedlichen Interpretation der Untersuchungsergebnisse durch die Radiologie, insbesondere auf Subsegmentebene^{90,240}. Sowohl Ghanima et al. 2007 als auch Costantino et al. 2009 konnten zeigen, dass es generell eine hohe Übereinstimmung bezüglich der Diagnose einer LE in der durchgeführten CTA zwischen verschiedenen radiologischen Untersuchern existiert; dass diese jedoch umso stärker abnimmt, je distaler oder eben segmentaler, bzw. subsegmentaler eine LE lokalisiert ist^{59,109}.

Eyer et al. werteten 2004 retrospektiv 1435 erfolgte CTA-Untersuchungen von Patienten mit klinischem Verdacht auf LE aus und fanden hierbei in 5,4% der Fälle iSSLE und zudem in ca. 9% Untersuchungen mit nicht eindeutigen Ergebnissen oder fraglichen Artefakten, in denen eine distale, bzw. segmentale Embolie nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Hier wurde zudem bemängelt, dass zum derzeitigen Stand in der aktuellen Literatur weder eine einheitliche Definition der iSSLE, noch ein Goldstandard für die Behandlung ebendieser existiert⁹⁰.

Einen Lösungsansatz für diese Problematik liefert die Studie von Pena et al. aus 2012 in der 70 MDCT mit der initialen Diagnose einer iSSLE erneut durch einen erfahrenen Thoraxradiologen untersucht und befundet wurden und diese Diagnose in 11% der Fälle hierdurch ausgeschlossen werden konnte²⁴⁰. Schoepf et al. konnten zudem bereits 2002 nachweisen das die Verwendung von 1 mm dicken Ausschnitten in der MDCT gegenüber 3 mm dicken Ausschnitten nicht nur zur Detektion von 40% mehr Embolien führte, sondern dass zudem 70% weniger unbestimmte oder unklare Interpretationen der MDCT vorkamen und dass die generelle Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Untersuchern zunahm²⁸⁷.

Durch eine CTA ist zudem auch eine Abschätzung der Thrombuslast möglich, welche einen Hinweis auf eine mögliche rechtsventrikuläre Dysfunktion gegeben kann und daher auch prognostischen Wert hat^{13,16,206,256}. Martinez et al. konnten überdies 2016 zeigen, dass die kalkulierte Thrombuslast bei iSSLE im Vergleich zur zentralen LE signifikant geringer ist⁷.

Alle diese genannten Studien untermauern den Stellenwert der CTA, sowohl zum Nachweis von Thromben und Embolien als auch zu deren Ausschluss²¹⁶. Die ESC-

Leitlinien von 2019 erwähnen hierbei auch die Kontroverse, welche sich im Hinblick auf ein negatives CTA-Ergebnis in Kombination mit einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit ergibt; nämlich ob eine weitere Abklärung mittels anderer diagnostischer Verfahren hier sinnvoll ist¹⁷². Vor allem vor dem Hintergrund möglicher subsegmentaler Embolien, welche sich möglicherweise einem eindeutigen CTA-Nachweis entziehen, erscheint die Kombination mit anderen diagnostischen Verfahren, z. B. der Ventilations- Perfusionsszintigraphie (vgl. Kapitel 1.6.9) oder dem CUS (vgl. Kapitel 1.6.6) bei dem oben erwähnten negativ prädiktivem Wert von nur 60% bei hoher klinischer Prätestwahrscheinlichkeit sinnvoll^{42,128,172,311,313}.

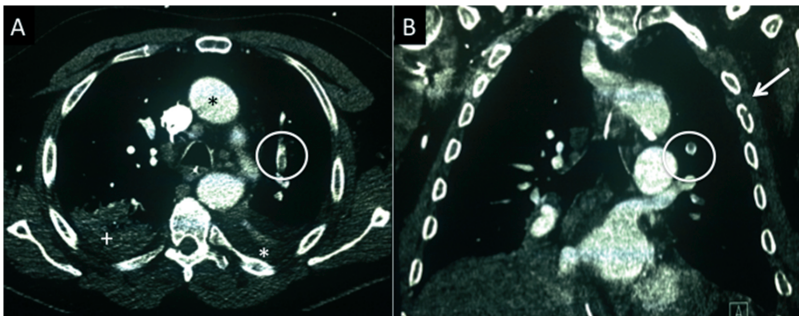


Abb. 2: CTA mit Darstellung einer iSSLE bei einem 71-jährigen männlichen Patienten: **A** transversaler Schnitt; weißer Kreis: subsegmentale Embolie des linken Oberlappens, schwarzer Stern: Aorta ascendens, weißer Stern: Pleuraerguss, weißes Plus: Atelektase des rechten Unterlappens **B** koronare Rekonstruktion, weißer Kreis: subsegmentale Embolie, weißer Pfeil: Rippenfraktur ; Quelle: „Impact of unsuspected subsegmental pulmonary embolism in ICU patients“⁴¹⁶⁸

1.6.8 Pulmonalisangiographie

Mit der Pulmonalisangiographie lassen sich auf subsegmentaler Ebene Thromben bis zu einem Durchmesser von etwa 1-2 mm darstellen, wobei die Aussagekraft der radiologischen Begutachtung begrenzt ist und stark variieren kann^{68,317}. Ihr Nachteil liegt, neben einer gegenüber der CTA längeren Untersuchungsdauer, in einer hohen Strahlenbelastung und untersuchungsbedingten Komplikationsrate mit einer geschätzten Letalität von etwa 0,5% aller Untersuchungen³⁰⁸. Hier besitzt die komplikationsärmere CTA (vgl. Kapitel 1.6.7) eine bessere Aussagekraft und schnelle Ergebnisse, sodass die Pulmonalisangiographie nach Jahrzehnten als Goldstandard in der heutigen Diagnostik der LE oder gar iSSLE so gut wie keinen Stellenwert innehat³⁰⁸.

1.6.9 Ventilations- Perfusionsszintigraphie

Die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie der Lunge (V/Q-Szintigraphie, engl. V/Q-scan) ist eine etablierte Methode zum Nachweis einer vor allem klinisch wahrscheinlichen LE mit ausreichend hoher Sensitivität von über 77% und einer Spezifität von 98%^{172,305}. Ihr Vorteil liegt in der nicht notwendigen Kontrastmittelgabe, was sie besonders für Risikogruppen, wie z. B. starke Allergiker, Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hyperthyreose aber auch Schwangere zu einem risikoarmen diagnostischen Hilfsmittel macht^{142,262,266}. Ein weiterer Vorteil ist zudem die im Vergleich zur CTA geringere Röntgenstrahlenexposition^{70,266,285}. Nachteilig zu erwähnen ist die im Vergleich zur CTA längere Untersuchungsdauer und geringere Verfügbarkeit, sodass die V/Q-Szintigraphie nicht zur Notfalldiagnostik geeignet scheint. Anderson et al. verglichen 2007 die V/Q-Szintigraphie mit der CTA und stellten fest, dass ein unauffälliges Ergebnis im V/Q-scan bei fast gleicher Sensitivität der Messmethoden eine LE nahezu ausschließt und eine zurückhaltende Strategie bezüglich systemischer Antikoagulation bei einem solchen Ergebnis vertretbar ist¹⁰. Umgekehrt ist bei einem positiven Befund in der V/Q-Szintigraphie eine Therapieeinleitung mit Antikoagulantien gerechtfertigt^{128,304,305}.

Für die iSSLE ist der V/Q-scan trotz Nachweisbarkeit in dieser Messmethode von untergeordneter Rolle, handelt es sich doch häufig um asymptomatische Patienten und bei der Diagnose iSSLE um einen Zufallsbefund der CTA^{41,277,313}.

1.6.10 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist besonders für Risikogruppen, wie beispielsweise Schwangere und Kinder auf Grund der fehlenden Exposition von Röntgenstrahlen geeignet^{195,265,309}. Bisher veröffentlichte Studien konnten eine hohe Spezifität und Sensitivität bei proximalen LE nachweisen; es zeigte sich jedoch auch eine stark limitierte Sensitivität bei weiter distal lokalisierten LE²⁶⁵. Knapp ein Drittel der Untersuchungsergebnisse waren zudem nicht eindeutig^{265,309}. Ein zusätzlicher Nachteil ist die verhältnismäßig lange Untersuchungsdauer einzelner MRT-Sequenzen, welche insbesondere bei intensivmedizinisch versorgten und klinisch instabilen Patienten eine u. U. sofort notwendige Re-Vaskularisierungstherapie hinauszögert. Zum alleinigen Ausschluss einer LE ist die MRT momentan noch

ungeeignet und besitzt dementsprechend auch keinen Stellenwert bei der Diagnostik der iSSLE^{195,265,309}.

1.7 Therapiestrategien der Lungenembolie auf der chirurgischen Intensivstation

Bei der Therapie der LE muss zwischen der kurzfristigen unmittelbaren Akutbehandlung mittels parenteraler Antikoagulation, systemischer Thrombolysen oder operativ-interventioneller Verfahren und einer langfristigen oralen oder parenteralen medikamentösen Therapie zur Rezidivprophylaxe unterschieden werden. Insbesondere die Akutbehandlung einer LE sollte primär auf der Intensivstation (IST) erfolgen und je nach Schweregrad und Ausprägung der LE steht hier die hämodynamische Stabilisierung im Vordergrund der kurzfristigen Therapie. Das empfohlene Therapieziel ist hierbei immer eine zügige Rekanalisation der verlegten pulmonalarteriellen Strombahn. Insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten, die eine ausgesprochen hohe Frühletalität aufweisen, sollte unmittelbar und ohne Verzögerung mit einer Therapie begonnen werden^{92,172,331}. Zudem unterscheiden sich die unterschiedlichen Risikogruppen nicht nur erheblich in den Diagnostikalgorithmien sondern auch in den Behandlungsstrategien¹⁷².

Patienten mit iSSLE werden auf Grund der geringen Inzidenz von schwerwiegenden Symptomen der Niedrig-Risiko-Gruppe zugeordnet und werden daher nur in Ausnahmefällen mit einer systemischen Thrombolysen behandelt^{7,46}. Hier sollte, wenn möglich, im Hinblick auf die erhöhte Rate an Blutungskomplikationen unter Lysetherapie anderen Therapieverfahren der Vorzug gegeben werden. Dies ist vor allem auch der Tatsache geschuldet, dass bei Intensivpatienten aufgrund vorhergegangener Operationen oder Traumata sehr häufig Kontraindikationen gegenüber einer Lysetherapie vorliegen³⁴¹. Ebenso gibt es zur Behandlung einer iSSLE keine Indikation für operativ-interventionelle Verfahren, eine notfallmäßige Embolektomie oder die Implantation eines Vena-Cava Filters^{4,19,66,83,84,96,182,218,225,320}.

Eine parenterale Antikoagulation sollte bei begründetem Verdacht auf LE sofort erfolgen und zwar noch bevor endgültige Ergebnisse der Diagnostik feststehen^{153,172}. Smith et al. konnten 2010 einen zeitlichen Zusammenhang zwischen unmittelbar erfolgter Antikoagulation und einer konsekutiv einhergehenden Senkung der Letalität

nachweisen³⁰⁰. Um eine unmittelbare antikoagulative Wirkung zu entfalten, bieten sich z. B. eine parenterale Applikation von unfraktioniertem Heparin (UFH) intravenös, niedermolekularem Heparin (NMH, engl. low weight molecular heparin, LWMH) subcutan oder auch die subcutane Gabe von Fondaparinux (Arixtra) an³⁷.

Eine sofortige Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin in therapeutischer Dosierung senkt nachweislich die Morbidität und Letalität bei akuter LE, wie Barritt et al. bereits 1960 in einer randomisierten Studie nachweisen konnten^{23,64}. Sie ist gerade für Hochrisikopatienten von Vorteil, da Heparin gut mit einer Lysetherapie kombinierbar ist^{128,172,212}. Die Behandlung mit unfraktioniertem Heparin hat eine nachgewiesene Wirksamkeit und Vorteile aufgrund einer kurzen Halbwertszeit, einer guten Steuerbarkeit, z. B. durch die Möglichkeit einer Antagonisierung mittels Protamin, sowie der Möglichkeit des Monitorings über die laborchemische Bestimmung der (aktivierten) partiellen Thromboplastinzeit (PTT, auch aPTT)^{23,159,203,251}. Ein weiterer Vorteil besteht zudem in der nicht notwendigen Dosisanpassung bei hochgradiger Niereninsuffizienz oder ausgeprägter Adipositas^{105,153,280,281,303}.

Die aktuelle ESC-Leitlinie empfiehlt jedoch die Verwendung von NMH oder Fondaparinux gegenüber UFH¹⁷². Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2017 konnte eine moderat signifikant niedrigere Rate an thrombembolischen Rezidiven und eine reduzierte Thrombusgröße im Vergleich zur Therapie mit UFH nachweisen²⁷³. Es gab jedoch keinerlei Unterschiede in Bezug auf die Gesamtleblichkeit beider Gruppen²⁷³. Zudem ist die Rate an schwerwiegenden Blutungen unter NMH geringer und es scheint eine geringere Inzidenz an Patienten zu geben, die eine sogenannte Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) entwickeln^{58,253,283,318}. Diese schwerwiegende Komplikation einer Therapie mit Heparin ist bisher für die Therapie mit Fondaparinux nicht nachgewiesen, während eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit im Hinblick auf Blutungskomplikationen im Vergleich zur Therapie mit UFH belegt werden konnte^{37,342}. Nachteil der Therapie mit Fondaparinux oder NMH sind jedoch die Kumulationsneigung bei hochgradiger Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-clearance (engl. Creatinine Clearance, CrCl) < 30 ml/min und eine konsekutiv erhöhte Blutungsneigung^{153,172,198,303}.

Nach erfolgter parenteraler Antikoagulation mit einem dieser o.g. Medikamente über eine Dauer von 5-10 Tagen wird in der Leitlinie eine überlappende Eindosierung entweder eines Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder eines der neuen direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) zur Rezidivprophylaxe empfohlen^{38,39,44,54,104,135,139,289}. Bei Letzteren gibt es bezüglich der Eindosierungsphase unterschiedliche Empfehlungen der Hersteller bzgl. Überlappungszeit und Dosierung, auf die an dieser Stelle nicht genauer eingegangen wird. Eine nach LE Nachweis konsekutive orale Antikoagulation sollte im Regelfall mindestens 3 Monate erfolgen, kann aber unter Berücksichtigung diverser individueller Risikofaktoren auch lebenslang indiziert sein^{101,172}.

Neben der kausalen Re-Vaskularisierungstherapie steht zudem bei Patienten mit symptomatischer iSSLE, z. B. bei begleitender rechtsventrikulärer Dysfunktion oder bei zentral lokalisierter LE die supportive intensivmedizinische Betreuung im Zentrum der Therapie¹⁶⁸. Hier ist oftmals eine Katecholamintherapie zur Stabilisierung der Hämodynamik notwendig¹⁹⁰. Zur Senkung der rechtsventrikulären Nachlast kann zudem ein off-Label-Einsatz pulmonal vasoaktiver Substanzen in Erwägung gezogen werden^{128,155,161,244,325}. Kommt es trotz aller intensivmedizinischer Maßnahmen zur respiratorischen Insuffizienz, ist in manchen Fällen zur Vermeidung einer progredienten Hypoxie eine endotracheale Intubation notwendig. Hier empfiehlt es sich, eine lungenprotektive Beatmung, wie sie beispielsweise auch beim Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) zum Einsatz kommt, anzuwenden^{8,337}. Vorsicht ist hier jedoch bei erhöhten intrathorakalen Drücken aufgrund der Verwendung eines positiv endexpiratorischen Druckes (PEEP) geboten, da dadurch der venöse Rückstrom zum Herzen erheblich beeinflusst wird, was wiederum eine kardiale Dekompensation fördern kann^{118,204}. Bleibt die Situation therapierefraktär, kann in Einzelfällen der Einsatz extrakorporaler Lungenersatzverfahren (ECLS), wie z. B. der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) lebensrettend sein^{127,160,181,191}. Eine zusätzliche Therapiemöglichkeit bei diesen schwerwiegenden Fällen einer LE besteht zudem in endovaskulären mechanischen Verfahren zur Thrombusfragmentierung bzw. Thrombusentfernung mit dem Ziel, über eine Verkleinerung der Thrombusgröße und konsekutiven Reduktion der Thrombuslast die rechtsventrikuläre Funktion zu verbessern. Zum Teil wird die mechanische Thrombektomie auch in Kombination mit einer Thrombolyse angewandt, wobei

Thrombolytika dann meist niedrig dosiert und mitunter auch ultraschall-assistiert verabreicht werden können^{83,84,125}.

1.7.1 Aktuelle Therapieempfehlung zur isoliert subsegmentalen Lungenembolie

Für die medikamentöse Erhaltungstherapie der iSSLE gelten die gleichen Substanzempfehlungen wie für zentrale LE oder TVT. Es existiert gegenwärtig jedoch eine kontroverse Diskussion darüber, ob eine medikamentöse Therapie einer iSSLE als häufiger Zufallsbefund und dementsprechend klinisch häufig unterschwelliges Ereignis im Hinblick auf eine Inzidenz von ca. 7% klinisch relevanter Blutungsereignisse unter Antikoagulation von ausreichendem Nutzen für die Patienten ist, oder ob nicht doch die Gefahren einer therapeutischen Antikoagulation bei iSSLE einen potentiellen Nutzen überwiegen³¹³. In den aktuellen ESC-Guidelines zum Thema LE aus dem Jahr 2019 wird weiterhin auf die Kontroverse bzgl. der Behandlungsbedürftigkeit von iSSLE verwiesen und eine Empfehlung zur medikamentösen Behandlung der iSSLE aktuell nur bei begleitender Tumorerkrankung ausgesprochen¹⁷¹.

Die aktuelle 9. Auflage der Leitlinien der American College of Chest Physicians (ACCP) bzgl. VTE welche 2021 zum 2.mal ein Update erhielt, betont ebenfalls die Kontroverse bzgl. der Behandlungsnotwendigkeit einer iSSLE, da es sehr wahrscheinlich sei, dass es sich hierbei um einen falsch-positiven Befund handelt³²¹. Es wird keine klare Empfehlung ausgesprochen, jedoch betont, dass es sicher sein kann, Patienten mit iSSLE keine Antikoagulantientherapie zu verabreichen, wenn zuvor der Ausschluss einer TVT erfolgt ist, welcher ohnehin einer Behandlung mittels Antikoagulantien bedürfte³²¹.

Ebenso widersprüchlich ist die aktuelle Datenlage in einzelnen Studien. Während bspw. Carrier et al. 2010 in einer Meta-Analyse eine Inzidenz von 1,1% für das Auftreten einer VTE innerhalb eines 3-Monats-Follow-Ups bei unbehandelten Patienten aufweisen konnten und folglich mutmaßten, die durch verbesserte MDCT diagnostizierte zunehmende Rate an iSSLE sei klinisch zu vernachlässigen, kamen den Exter et al. 2013 zu anderen Ergebnissen^{42,88}. Sie verglichen 116 Patienten mit iSSLE, welche alle antikoaguliert wurden mit Patienten mit segmentalen und proximal

lokalisierten LE bzgl. der Risikofaktoren und des 3-Monats-Risikos für das Auftreten einer VTE sowie der Letalität und kamen zu dem Schluss, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen gab. In dieser Studie erfolgte allerdings kein Ausschluss einer TVT mittels CUS. Der hohe prozentuale Anteil an Patienten mit malignen Grunderkrankungen von 18,1% innerhalb der iSSLE-Gruppe war einer der Gründe für die erhöhte VTE-Rezidivrate von 3,6%^{88,261}. Die Autoren schlussfolgerten, dass weniger die Lokalisation der LE, sondern vielmehr persistierende generelle VTE-Risikofaktoren, wie eben eine Tumorerkrankung für das Auftreten eines Rezidivs verantwortlich seien⁸⁸.

Dem gegenübergestellt konnten Donato et al. 2010 bei 22 unbehandelten Patienten von insgesamt 93 mit iSSLE kein Rezidiv einer TVT oder eine klinisch relevante Blutung nachweisen. Bei den 71 antikoagulierten Patienten mit iSSLE kam es hingegen zu acht schweren Blutungsereignissen und einem VTE-Rezidiv innerhalb des 3-Monats-Follow-Ups⁷². Zuvor erfolgte mittels CUS der Ausschluss einer TVT, bevor die Entscheidung gegen eine Antikoagulation fiel⁷².

Ikesaka et al. 2015 als auch Peiman et al. kamen 2016 hingegen zu dem Schluss, dass ein Vorenthalten einer Antikoagulation bei Patienten mit iSSLE in Betracht gezogen werden kann, sofern der Ausschluss einer TVT mittels CUS erfolgt ist, keine maligne Grunderkrankung oder Thrombophilieneigung zugrunde liegt, der Patient über Vor- und Nachteile der Nicht-Behandlung informiert und damit einverstanden ist und der Patient keine hämodynamische Instabilität oder Rechtsherzbelastung aufweist^{141,239}. Zudem empfahlen Peiman et al. eine Überprüfung der positiven Bildgebung auf iSSLE durch einen erfahrenen Radiologen²³⁹. Bei Stein et al. erfolgte 2012 der Verzicht auf eine Antikoagulation bei Patienten mit iSSLE bei Patienten mit einer guten respiratorischen Funktion und ausreichend pulmonaler Reserve, dem erfolgten Ausschluss einer TVT mittels CUS, einem reversiblen und mittlerweile nicht mehr präsenster Risikofaktor für VTE, fehlender Anamnese von Vorhofflimmern und zentraler Katheterisierung, sowie insgesamt einer guten Compliance seitens des Patienten bei notwendiger regelmäßiger Kontrolluntersuchung auf TVT³¹³.

Auch ein systematisches Review der Cochrane-Database befasst sich seit 2014 und mittlerweile aktualisiert im Jahr 2020 mit der Fragestellung einer notwendigen Antikoagulation bei iSSLE³⁵⁷⁻³⁵⁹. Dort wurde festgehalten, dass es momentan keinen

Hinweis auf eine randomisierte kontrollierte Studie gibt, die eine Beurteilung der Effektivität und Sicherheit einer Antikoagulation verglichen mit keiner Antikoagulation bei iSSLE-Patienten ermöglicht. Vielmehr seien weitere prospektive und randomisierte Studien notwendig. Dementsprechend konnte keine klare Empfehlung bzgl. der Notwendigkeit einer Antikoagulation bei iSSLE ausgesprochen werden³⁵⁹.

Zusammenfassend existieren detaillierte Empfehlungen der ESC als auch der ACCP zur Akut- und langfristigen Therapie der zentralen LE. Auf Grund der geringen Datenlage werden allerdings wenige evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapie der iSSLE gegeben. Hierzu bedarf es weiterer epidemiologischen Studien, welche die Inzidenz und Therapie der iSSLE untersuchen.

1.8 Ziel der Arbeit und Fragestellungen

Insgesamt ist die evidenzbasierte wissenschaftliche Datenlage zum gegenwärtigen Zeitpunkt hinsichtlich der Zufallsdiagnose einer iSSLE bei intensivmedizinisch betreuten Patienten limitiert (vgl. Kapitel 1.7.1).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Bestimmung der Inzidenz der iSSLE und ihrer klinischen Relevanz für intensivmedizinisch behandelte Patienten. Da zum gegenwärtigen Zeitpunkt in der Literatur unterschiedliche Interpretationen bzgl. der Bedeutung dieser Zufallsdiagnose für die jeweiligen Patienten existieren und klare evidenzbasierte Handlungsempfehlungen insbesondere für morbide Intensivpatienten ausstehen, soll mit dieser Arbeit eine Empfehlung zur Diagnostik und Therapie dieses Krankheitsbildes gegeben werden.

Anhand der in Kapitel 1.1 erfolgten Ausführungen ergeben sich für die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen welche beantwortet werden sollen, um die zukünftige Versorgung von intensivmedizinischen Patienten mit Zufallsdiagnose einer iSSLE zu optimieren:

Fragestellung 1:

Wie hoch ist die Inzidenz der iSSLE in einem Kollektiv kritisch kranker operativer Intensivpatienten und beeinflusst die Diagnose iSSLE die Morbidität und Letalität dieser Patienten?

Fragestellung 2:

Welchen Stellenwert hat die Bestimmung altersadaptierter Cut-off-Werte der D-Dimere beim Intensivpatienten zum Nachweis einer iSSLE?

Fragestellung 3:

Beeinflusst die Diagnose einer iSSLE das antikoagulatorische Regime bei kritisch kranken chirurgischen Intensivpatienten?

Fragestellung 4:

Beeinflusst die notwendige Kontrastmittelgabe zur CTA die Nierenfunktion kritisch erkrankter chirurgischer Intensivpatienten?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive, monozentrische Fall-Kontroll-Studie. Die Datenanalyse erfolgte nach den Leitlinien und Empfehlungen der Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Initiative für Beobachtungsstudien^{80,81}.

Ausgewertet wurden die über das Patientendatenmanagementsystem (PDMS) automatisiert erfassten Behandlungsdaten sowie die CT-Befunde aller eingeschlossenen Patienten. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2011. Eingeschlossen wurden alle volljährigen Patienten, welche während diesem Zeitraum auf der Operativen Intensivstation und auf der Operativen Intermediate Care Station (OIMC) des Universitätsklinikums Marburg und Gießen (UKGM) am Standort Gießen behandelt wurden. Das untersuchte Kollektiv umfasst chirurgische, postoperative und traumatische Patienten. Kardiochirurgische und internistische Intensivpatienten wurden ausgeschlossen. Die oben genannten Daten wurden manuell validiert, systematisch ausgewertet und pseudonymisiert in eine externe Datenbank (Microsoft Excel®, kurz MS Excel®, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) übertragen.

Eine Genehmigung durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen erfolgte am 10.01.2013 unter dem Aktenzeichen 245/12.

Das UKGM ist als Krankenhaus der Maximalversorgung das drittgrößte Universitätsklinikum in der Bundesrepublik Deutschland. An den zwei Standorten Gießen und Marburg werden jährlich rund 436.000 Patienten in 80 Kliniken versorgt, davon ca. 342.000 ambulant und 94.000 stationär. Das UKGM ist Lehrkrankenhaus der Fakultäten der medizinischen Fachbereiche der Justus-Liebig-Universität Gießen und der Philipps-Universität Marburg. Im Jahr 2012 betrug die Gesamtfallzahl 336.838 am Standort Gießen, davon 288.107 ambulant, 2007 teilstationär und 46.724 vollstationär bei einer Gesamtbettenzahl von 1145. Die Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des UKGM am Standort Gießen (Rudolf-Buchheim-Straße 7, 35392 Gießen) war hierbei im Jahr 2012 für die

Durchführung der perioperativen anästhesiologischen Versorgung von Patienten aller chirurgischen Disziplinen inklusive Neuro- und Kardiochirurgie mit einer Gesamtzahl der Narkosen von ca. 22.000 / Jahr verantwortlich²³⁸. Auf den 16 Intensivbetten der primär anästhesiologisch geführten Operativen Intensivstation (ca. 1600 Fälle / Jahr) und 15 Intermediate-Care-Betten (ca. 2100 Fälle / Jahr) wurden operative und traumatologische Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren intensivmedizinisch betreut.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- Medizinisch notwendige Behandlung auf der Operativen Intensivstation oder der Operativen Intermediate Care Station (OIMC) des UKGM am Standort Gießen
- CTA-Untersuchung des Thorax
- Alter \geq 18 Jahre

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Vorbekannte LE
- Verdachtsdiagnose einer LE in der CTA-Anforderung
- diagnostisch gesicherte zentrale LE in CTA

2.2 Zielparameter und Einflussgrößen

Als primärer Zielparameter dieser retrospektiven Datenanalyse wurde die mittels CTA detektierte Inzidenz der iSSLE im Patientenkollektiv der Operativen Intensivstation und der OIMC im o.g. Zeitraum definiert.

Sekundäre Zielparameter waren die 24-Stunden- und 30-Tages-Letalität, sowie die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung der iSSLE. Weitere Nebenzielparameter waren das Vorhandensein einer TVT und die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens im Zeitraum von 48 - 72 Stunden nach KM-Applikation.

Als mögliche Einflussgrößen wurden Geschlecht, Alter (in Jahren), der Body-Mass-Index (BMI, in kg/m^2), die vorbestehende antikoagulatorische Therapie und eine Eskalation einer solchen nach Diagnosestellung der iSSLE, sowie die intensivmedizinischen Scoringssysteme Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II-Score), Sepsis-related Organ Failure Assessment-Score (SOFA-Score) und Simplified Acute Physiology Score (SAPS II-Score) ausgewertet^{102,166,339}. Zudem wurde das gesamte Patientenkollektiv als Indikator für Morbidität auf das Vorhandensein eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (engl.: systemic inflammatory response syndrome, SIRS), einer Sepsis nach der Definition von Levy et al. 2001, einer schweren Sepsis mit Organversagen per Definition nach dem SOFA-Score und auf das Vorhandensein eines septischen Schocks hin untersucht^{32,194,258,338}.

Die Auswertung der laborchemischen Parameter umfasste Hämatokrit (%)-, Hämoglobin (g/l)-, Thrombozytenzahl (giga/l), Leukozytenzahl (giga/l)-, Fibrinogen (g/l)-, Antithrombin III (%)-, C-reaktives Protein (CRP, mg/l)-, D-Dimere (mg/l) und altersadaptierten-D-Dimer-Cut-Off-Werte (Patientenalter in Jahren x 10 $\mu\text{g/L}$ für Patienten > 50 Jahre)²⁴². Zusätzlich wurden die partielle Thromboplastinzeit (PTT, Sekunden), die International Normalized Ratio (INR), sowie die Kreatinin (mg/dl)- und Harnstoff (mg/dl)-Werte als Retentionsparameter zum Monitoring der Nierenfunktion nach erfolgter KM-Gabe verglichen.

Des Weiteren wurden, sofern die Patienten maschinell beatmet waren, Beatmungsparameter wie der positive endexpiratorische Druck (PEEP, englisch positive end-expiratory pressure; cmH_2O), die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2), der arterielle Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2 , mmHg) und der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO_2 , mmHg), sowie der Oxygenierungsindex nach Horovitz (mmHg) und der Oxygenierungsscore nach Knaus (mmHg) bestimmt^{166,258}. Zudem wurden die Aufenthaltsdauer auf der ITS (Tage), sowie die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus (Tage) miteinander verglichen.

2.3 Radiologische Verfahren

Die computertomographischen Untersuchungen erfolgten auf Basis einer Standard Operating Procedure (SOP) der Klinik für Diagnostische und

Interventionelle Radiologie am UKGM Gießen (Klinikstr. 33, 35392 Gießen). Auf Grund baulicher Veränderungen und Neubau am UKGM Gießen wurden während des Untersuchungszeitraums zwei verschiedene CT-Geräte verwendet. Von Januar 2009 bis März 2011 erfolgten die Untersuchungen mittels eines 40-Zeilen-Dual-Source-CT-Scanners (kurz DSCT, „SOMATOM® Definition“, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Deutschland). Ab April 2011 war ein 64-Zeilen-DSCT-Scanner („SOMATOM® Definition AS“, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Deutschland) der ersten Generation im Einsatz. Die Subsegmentebene wurde durch Rekonstruktion von ca. 3 mm breiten Schichten im Weichteil- und Thoraxfenster visualisiert. Aufgrund jeweils unterschiedlicher Fragestellungen der erfolgten CT-Untersuchungen wurden auch unterschiedliche, an die jeweilige spezifische Fragestellung angepasste Untersuchungsprotokolle angewandt, welche an dieser Stelle nicht genauer aufgeführt werden. Unabhängig davon erfolgte jedoch immer eine Darstellung der arteriellen Phase des Thorax. Als KM wurde das jodhaltige Iopromid (Ultravist® 370, Bayer Healthcare, Berlin, Germany) mit 769 mg Iopromid / ml Infusionslösung (entsprechend 370 mg gebundenem Iod) verwendet. Während der MDCT erhielten die Patienten 1,5 ml / kg Körpergewicht Ultravist® 370. Gemäß unserem internen Protokoll erhielt jeder Patient vor der MDCT 1000 ml Ringer-Lösung (B.Braun SE, Melsungen, Deutschland) als ausreichende Hydrierungsmaßnahme und prophylaktische Therapie zur Vermeidung einer CIN.

Eine iSSLE wurde als visuell sichtbarer, ca. 2-3 mm messender Füllungsdefekt mit nachfolgender Gefäßokklusion in der Peripherie des bronchialen Gefäßbaumes, bzw. auf subsegmentaler Ebene betrachtet. Eine zentrale LE hingegen fand sich im Bereich der Bifurcatio trunci pulmonalis mit seinen Aufzweigungen in die Arteria pulmonalis dextra und sinistra. Hier betrug der Durchmesser des untersuchten Blutgefäßes bis zu 2,5 cm.

Die Befundung der CT-Bilder, sowie ein Ausschluss, bzw. eine Bestätigung einer Diagnose einer LE erfolgten im Regelbetrieb durch einen Facharzt für Radiologie. Erfolgte die CTA außerhalb des Regelbetriebes, z. B. zu den Dienstzeiten, so wurde eine zweite Sichtung der Befunde am darauffolgenden Tag durch einen Oberarzt, bzw. Facharzt für Radiologie durchgeführt.

2.4 Datenerfassung

Es wurden retrospektiv alle computertomographischen Untersuchungen des Thorax bei intensivmedizinisch betreuten Patienten mit Einsatz von KM im Beobachtungszeitraum untersucht. Hierfür erfolgte eine Eingabe, bzw. Eingrenzung der potentiellen Fälle mithilfe des zu dem Zeitpunkt am UKGM verwendeten Radiologieinformationssystems (RIS) „MEDOS“ (MEDOS AG, Langenselbold, Deutschland). Die Suchbegriffe beinhalteten hier die Schlagworte „Lungenembolie“ und „subsegmentale Lungenembolie“. Zudem erfolgte eine Eingrenzung der potentiellen CT-Untersuchungen auf die Patienten der Stationen „Operative Intensivstation“ und „Operative Intermediate Care Station“(OIMC) bzw. „Station 1.6“. Mithilfe des Bildarchivierungs- und Kommunikationssystems (kurz PACS, für „Picture Archiving and Communication System“) „INFINITT“ (INFINITT Healthcare Co., Ltd, South Korea) wurden die schriftlichen radiologischen Befunde erneut durch einen Facharzt für Radiologie, unter Berücksichtigung der o.g. Einschlusskriterien, auf das Vorhandensein von subsegmentalen LE untersucht. Als subsegmentale LE wurde hierbei ein Füllungsdefekt mit nachfolgender Gefäßokklusion in der Peripherie des bronchialen Gefäßbaumes, bzw. auf subsegmentaler Ebene betrachtet. Die visuell darstellbare Schichtdicke betrug nach Rekonstruktion der Rohdaten ca. 3 mm.

Im Anschluss wurden die in Kapitel 2.2 aufgezählten Zielparameter und Einflussgrößen aus dem am UKGM verwendeten PDMS „ICU-Data[®]“ (IMESO[®] - Innovative Medizinische Software GmbH, Gießen, Deutschland) erhoben und manuell in eine externe Studiendatenbank (MS Excel[®] 2010, Microsoft Corporation Redmond, Washington, USA) übertragen. Sämtliche Datensätze wurden durch eine Zufallszahl (Schlüssel) pseudonymisiert. Eine Möglichkeit zur Re-Identifikation dieser Patientendaten besteht in einer Schlüsseltabelle, welche zusammen mit dem Studienprotokoll und Ethikvotum in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des UKGM Gießen für mindestens 15 Jahre nach Veröffentlichung der Publikation durch die Studienverantwortlichen archiviert wird. Das Datenmanagement wurde durch die Sektion „Medizinische Informatik in Anästhesie und Intensivmedizin“ (SEKMI) des UKGM Gießen betreut und überwacht.

Die Studiendaten wurden zur weiteren statistischen Verarbeitung in eine Datenbank überführt („Statistical Package for the Social Sciences“, kurz IBM SPSS Statistics in

der Version 22, IBM Deutschland GmbH, 71139 Ehningen, Baden-Württemberg). Die zur Datenauswertung sowie zur Erstellung dieses Dokumentes verwendeten Personal Computer waren ein Acer ASPIRE 5250 (Acer Inc., Taipeh, Taiwan), sowie ein Dell Latitude E7440 (Dell Technologies Inc., Round Rock USA).

2.5 Statistische Auswertung

Die Basisdaten des untersuchten Kollektivs wurden einer deskriptiven statistischen Analyse unterzogen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte für normalverteilte Werte in Mittelwerten und den jeweiligen Standardabweichungen, während nicht-normalverteilte Werte mit Median und 95%-Konfidenzintervall präsentiert wurden.

Die Analyse der Daten erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher-Yates. Für die Labordaten an verschiedenen Zeitpunkten erfolgte eine Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test für nicht-parametrische Daten und dem Post-hoc-Test nach Dunn.

Alle statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm SPSS Statistics in der Version 22 (IBM Deutschland GmbH, 71139 Ehningen, Baden-Württemberg). Die folgenden graphischen Darstellungen wurden mit dem Programm GraphPad Prism in der Version 5.0 für den Mac (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA 92037 USA) erstellt.

Als statistisch signifikant wurden jeweils nur zweiseitig ermittelte p -Werte $< 0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv und Identifizierung des Zielparameters „Inzidenz der iSSLE“

Im untersuchten Zeitraum wurden insgesamt 5671 Patienten auf der Operativen Intensivstation und auf der OIMC am UKGM Gießen behandelt. 249 dieser Patienten unterzogen sich einer CTA des Thorax.

Der Entscheidungsbaum bzgl. der Ein- und Ausschlusskriterien unserer Untersuchung ist im folgenden Flowchart (vgl. Abb. 3) dargestellt.

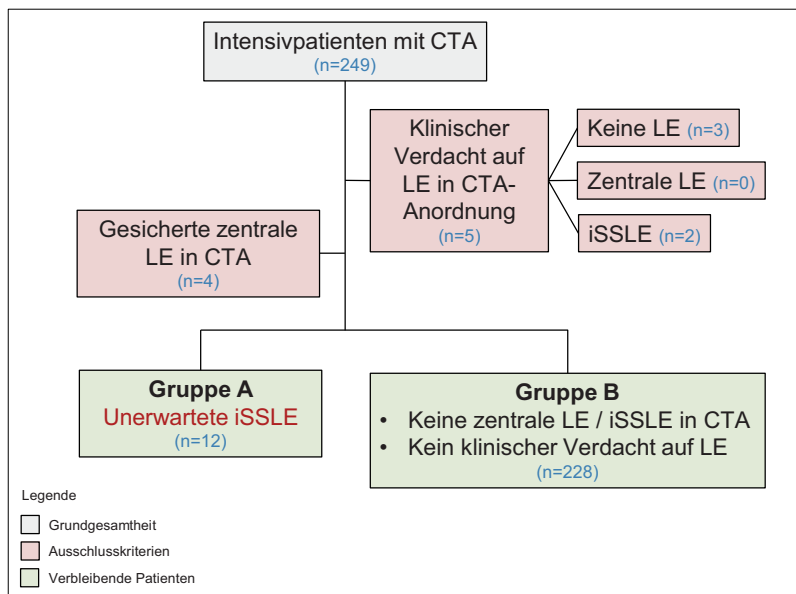


Abb. 3: Entscheidungsbaum zu den Ein- und Ausschlusskriterien, adaptiert nach „Impact of unsuspected subsegmental pulmonary embolism in ICU patients“¹⁶⁸

Von diesen 249 Patienten wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, bei denen vor der CTA der klinische Verdacht auf eine LE bestand, indem dieser bereits in der Untersuchungsanforderung zur CTA dokumentiert wurde (n=5). Des Weiteren wurden alle Patienten ausgeschlossen bei denen bildgebend eine zentral lokalisierte LE detektiert wurde (n=4). Nachfolgend verblieben 240 Patienten, die sämtliche Einschlusskriterien (vgl. Kapitel 2.1.1) erfüllten. Diese wurden in zwei Gruppen

eingeteilt: Patienten mit iSSLE (n=12) in Gruppe A und in Gruppe B Patienten ohne iSSLE und LE, sowie diejenigen Patienten ohne klinischen Verdacht auf LE (n=228).

3.2 Basischarakteristika des Studienkollektivs

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug 64,2 Jahre, wobei der älteste Patient zum Untersuchungszeitraum 88 Jahre und der jüngste Patient 22 Jahre alt waren. 142 (59,2%) Patienten waren männlich. Die Gesamtkohorte wies einen durchschnittlichen BMI von $27,7 \pm 7 \text{ kg/m}^2$ auf. Durchschnittlich wurden die Patienten 26,9 Tage intensivmedizinisch und 41,2 Tage insgesamt im Krankenhaus behandelt. 80 Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der CTA-Untersuchung, was einer hohen Gesamtleblichkeit des Kollektivs von 33,3% entspricht.

Die hohe Krankheitsschwere der Patienten zeigte sich bei Betrachtung der intensivmedizinischen Scores. Der durchschnittliche APACHE II-Score des Gesamtkollektivs betrug $24,40 \pm 10,53$. Der mittlere SOFA-Score der Gesamtkohorte betrug $8,37 \pm 5,26$ und der mittlere SAPS-II-Score $50,62 \pm 15,17$. Aus dem Studienkollektiv erfüllten 43 der 240 Patienten (17,3%) die formalen Kriterien eines SIRS und bei 42 Patienten (16,9%) fanden wir die zum Studienzeitraum gültigen Kriterien einer Sepsis nach Levy et al. von 2001 als erfüllt¹⁹⁴. Die Kriterien einer schweren Sepsis mit Organversagen per Definition nach dem SOFA-Score wurden von 13 Patienten (5,2%) erfüllt und das Vorhandensein eines septischen Schocks fanden wir in 95 von 240 Patienten (39,6%).

Tab. 1: Basischarakteristika des Studienkollektivs:

		n=240
Männliches Geschlecht		142 (59,2)
Alter	Jahre	64,23 ± 12,79
BMI	kg/m ²	27,67 ± 7,04
Dauer des ICU-Aufenthaltes	Tage	26,85 ± 27,59
Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Tage	41,20 ± 33,17
APACHE II		24,40 ± 10,53
SOFA Score		8,37 ± 5,26
SAPS II		50,62 ± 15,17
SIRS		43 (17,3)
Sepsis		42 (16,9)
Schwere Sepsis		13 (5,2)
Septischer Schock		95 (39,6)
iSSLE		12 (5)
30-Tages-Letalität		80 (33,33)

BMI:Body-Mass-Index, ICU: Intensive Care Unit; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; SAPS II: Simplified Acute Physiology II Score; iSSLE: isolierte Subsegmentale Lungenembolie; Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder Absolutzahlen (%) angegeben.

3.3 Subgruppenanalysen

Die deskriptive Analyse der Subgruppen erfolgt in den folgenden Abschnitten anhand der in Kapitel 2.2 identifizierten Zielparameter und Einflussgrößen. Eine zusätzliche Darstellung der Subgruppenanalysen in tabellarischer Form erfolgt in Tab. 9, welche sich im Anhang befindet.

3.3.1 Basischarakteristika der einzelnen Subgruppen

Sechs (0,04%) der 142 Männer des Studienkollektivs wiesen eine iSSLE auf, was genau 50% aller Fälle einer iSSLE entspricht. In der nicht-iSSLE-Gruppe betrug das durchschnittliche Alter 64,5 ± 12,7 Jahre. Die iSSLE-Gruppe war im Schnitt etwas jünger mit 59,3 ± 14,4 Jahren, wobei der Unterschied in den *p*-Werten mit 0,174

statistisch nicht signifikant war. Auch hinsichtlich des BMI als potentieller Risikofaktor eine VTE gab es bei beiden Subgruppen mit durchschnittlich $27,7 \pm 7,2$ kg/m^2 in der nicht-iSSLE-Gruppe gegenüber durchschnittlich $27,6 \pm 4,1$ kg/m^2 in der iSSLE-Gruppe bei einem p -Wert von 0,952 keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tab. 2: Basischarakteristika der einzelnen Subgruppen

		Keine LE (n=228)	iSSLE (n=12)	p
Männliches Geschlecht		136 (59,6)	6 (50)	0,507
Alter	Jahre	$64,49 \pm 12,68$	$59,33 \pm 14,39$	0,174
BMI	kg/m^2	$27,68 \pm 7,17$	$27,55 \pm 4,05$	0,952

LE: Lungenembolie, iSSLE: isolierte Subsegmentale Lungenembolie; Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Absolutzahlen (%) angegeben.

3.3.2 Letalität, Morbidität, ICU-Aufenthaltsdauer, invasive Beatmung und Intensivmedizinische Scores

Die 30-Tages Letalität war in der Gesamtkohorte mit $n=80$ (33,3%) ausgeprägt hoch, wobei sich jedoch zwischen den Subgruppen Patienten ohne iSSLE mit $n=77$ (33,8%) und Patienten mit iSSLE mit $n=4$ (33,3%) bei einem p -Wert von 0,53 keine signifikanten Unterschiede ergaben. Signifikant erhöht war jedoch die Letalität innerhalb der ersten 24 Stunden rund um die bildgebende CT-Diagnostik in der Gruppe mit iSSLE mit $n=2$ (16,7%) gegenüber der Gruppe ohne iSSLE mit $n=8$ (3,5%). Der p -Wert betrug hier 0,026. Sowohl in der Dauer des Intensivaufenthaltes als auch des Gesamtkrankenhausaufenthaltes wiesen beide Subgruppen keine Unterschiede auf. Ebenso war die Diagnose Sepsis zwischen beiden Gruppen etwa gleich häufig vertreten (61,47% vs. 50%; $p=0,43$).

Auch hinsichtlich der erhobenen Scores zur intensivmedizinischen Risikostratifizierung APACHE II, SOFA-Score und SAPS-II-Score gab es keine signifikanten statistischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der durchschnittliche APACHE II-Score des Gesamtkollektives betrug hierbei $24,4 \pm 10,5$. Der APACHE II-Score der nicht-iSSLE-Gruppe betrug $24,5 \pm 10,5$ und der der iSSLE-Gruppe $22,6 \pm 10,9$. Der p -Wert betrug hierbei zwischen den Subgruppen 0,54. Beim SOFA-Score betrug die durchschnittlichen Werte der Gesamtkohorte $8,4 \pm 5,3$; die der nicht-iSSLE-Gruppe $8,4 \pm 5,2$ und die der iSSLE-Gruppe $8,2 \pm 6,2$ bei

einem statistisch nicht signifikanten p -Wert von 0,891. Der SAPS-II-Durchschnittsscore des Gesamtkollektivs betrug $50,6 \pm 15,2$. In der nicht-iSSLE-Gruppe lag dieser bei $43 \pm 15,5$ und in der iSSLE-Gruppe $36,7 \pm 14$ bei einem p -Wert von 0,142.

Tab. 3: Gegenüberstellung der Intensiv-Scores, Sepsishäufigkeit und Letalität, zwischen den beiden Patientensubgruppen keine LE versus iSSLE

	Keine LE (n=228)	iSSLE (n=12)	p
APACHE II-Score	24,5 \pm 10,53	22,58 \pm 10,87	0,54
SOFA-Score	8,38 \pm 5,22	8,17 \pm 6,21	0,891
SAPS II-Score	43 \pm 15,53	36,67 \pm 14	0,142
Sepsis	140 (61,4)	6 (50)	0,43
30-Tages-Letalität	77 (33,8)	4 (33,3)	0,53
24-Stunden-Letalität	8 (3,5)	2 (16,7)	0,026

LE: Lungenembolie, iSSLE: isolierte Subsegmentale Lungenembolie, APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment (Score), SAPS: Simplified Acute Physiology Score; Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Absolutzahlen (%) angegeben.

Sowohl die Anzahl invasiv beatmeter Patienten zum Zeitpunkt der CTA, als auch der Beginn, bzw. die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung im Zeitraum von 24 Stunden um den Zeitpunkt der CTA herum unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Subgruppen. Des Weiteren gab es keine signifikanten Unterschiede in den Horowitz-Indices zwischen den beatmeten Patienten mit und ohne Nachweis einer iSSLE.

Tab. 4: Vergleich der invasiven Beatmungswerte beider Subgruppen

	Keine LE (n=228)	iSSLE (n=12)	p
Invasive Beatmung zum CTA-Zeitpunkt	131 (57,5)	6 (50)	0,848
Beginn einer invasiven Beatmung 24h um CTA	36 (15,8)	3 (25)	0,399
Horovitz-Index mmHg	245,57 \pm 106,75	203,25 \pm 97,65	0,221

LE: Lungenembolie, iSSLE: isolierte Subsegmentale Lungenembolie, CTA: Multidetektor-computertomographie-Angiographie; Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Absolutzahlen (%) angegeben.

3.3.3 Laboranalytik

Der Vergleich der standardmäßig erhobenen Basislaborparameter der Intensivpatienten (vgl. Kapitel 2.2) offenbarte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen (vgl. Tab. 5).

Tab. 5: Vergleich der Laborwerte beider Subgruppen am Tag der CTA

		Keine LE (n=228)	iSSLE (n=12)	<i>p</i>	Normwerte ³²⁸
Hämoglobin	g/l	96,25 ± 15,06	96,25 ± 12,32	0,999	♂: 140 - 180 ♀: 120 - 160
Hämatokrit	%	29,76 ± 4,17	29,49 ± 3,75	0,825	♂: 36 - 59 ♀: 31 - 54
Thrombozytenzahl	giga/l	257,6 ± 195,86	329,17 ± 200,92	0,219	130 - 400
Leukozytenzahl	giga/l	16,31 ± 10,57	14,71 ± 6,73	0,604	4 - 9
Fibrinogen	g/l	2,88 ± 2,79	4,27 ± 2,74	0,095	1,9 - 3,9
Antithrombin III	%	39,96 ± 37,6	46,33 ± 38,9	0,568	83 - 118
PTT	s	43,14 ± 11,58	39,75 ± 11,61	0,323	26 - 36
INR		1,24 ± 0,29	1,25 ± 0,3	0,91	0,9 - 1,15
C-reaktives Protein	mg/l	191,86 ± 110,02	205,8 ± 108,36	0,669	≤ 3
Kreatinin	mg/dl	1,4 ± 1,12	1,11 ± 0,5	0,342	0,6 - 1,3
Harnstoffkonzentration	mg/dl	82,46 ± 58,10	56,83 ± 45,45	0,134	10 - 50

CTA: Multidetektorcomputertomographie-Angiographie; LE: Lungenembolie, iSSLE: isolierte Subsegmentale Lungenembolie, PTT: Partielle Thromboplastinzeit; INR: International Normalized Ratio; Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

3.3.4 D-Dimere und altersadaptierte D-Dimer-cut-off-Werte

Vergleicht man die laborchemisch gemessenen Absolutwerte der D-Dimere, die u. a. als Nachweis von Thrombusmasse herangezogen werden können, so findet man zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (13 mg/l ± 579,9 mg/l vs. 55,2 mg/l ± 1027 mg/l; *p* = 0,185). Schaut man hingegen bei den D-Dimeren auf altersadaptierte-cut-off-Werte (Patientenalter in Jahren x 10 µg/L für Patienten > 50 Jahre), so findet sich mit 11% positiven Nachweisen in der nicht-iSSLE-Gruppe und 58,3% positiven Nachweisen in der iSSLE-Gruppe bei einem *p*-Wert von < 0,001 ein hoch signifikanter Unterschied.

Tab. 6: D-Dimere und altersadaptierte cut-off-Werte

		Keine LE (n=228)	iSSLE (n=12)	<i>p</i>	Normwert
D-Dimer	mg/l	13,01 ± 579,88	55,19 ± 1027,57	0,185	0,02–0,5
Altersadaptierter D-Dimer-cut-off Wert positiv		26 (11)	7 (58,3)	<0,001	

LE: Lungenembolie, iSSLE: isolierte Subsegmentale Lungenembolie; Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder Absolutzahlen (%) angegeben.

3.3.5 Einfluss der Kontrastmittelgabe auf die Nierenfunktion der Gesamtkohorte

Des Weiteren untersuchten wir die Gesamtkohorte (n=240) auf Hinweise auf eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie. Hierfür wurden die Kreatinin- und Harnstoffwerte im Serum der Patienten vor der CTA (Tag 0) und an den darauffolgenden 5 Tagen (Tag 1-Tag 5) miteinander verglichen. Hierbei zeigten sich die Kreatininwerte im Schnitt mit $1,4 \pm 1,1$ mg/dl vor der CTA am höchsten und mit $1,1 \pm 0,9$ mg/dl am Tag 5 nach KM-Gabe im Schnitt am niedrigsten (vgl. Abb. 4). Vergleicht man die unterschiedlichen Beobachtungspunkte mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests, so findet man einen signifikanten globalen Abfall des Serumkreatinins von Tag 5 gegenüber Tag 0 mit einem *p*-Wert $< 0,0001$. Bei Ausführung des Post-hoc-Tests nach Dunn offenbart sich ein signifikanter Abfall des Serumkreatinins von Tag 0 hin zu Tag 4 ($p < 0,001$) und im Vergleich zu Tag 5 sogar mit einem *p*-Wert $< 0,0001$. Die Analyse der Harnstoffwerte im Serum, ergab einen zeitabhängigen Trend hin zu niedrigeren Werten, ausgehend von Tag 0 mit $67,5 \pm 59,7$ mg/dl im Durchschnitt gegenüber durchschnittlich $54,8 \pm 47$ mg/dl am Tag 5 (vgl. Abb. 5). Vergleicht man die unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkte des Serumharnstoffes jedoch mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests, so zeigt sich der Rückgang der Werte bei einem *p*-Wert von 0,160 als nicht signifikant. Zudem untersuchten wir unsere Kohorte nach erhöhten Serumkreatininwerten 48 - 72 Stunden nach KM-Gabe. Hier fanden sich zehn (4%) Patienten mit einem Anstieg von $> 25\%$ des Serumkreatinins und fünf Patienten (2%) mit einem Anstieg von $> 50\%$ des Serumkreatinins gegenüber dem Ausgangswert. Ein Patient (0,4%) wurde im Zeitraum von 48 – 72 Stunden nach erfolgter KM-Applikation für die CTA erstmalig dialysepflichtig.

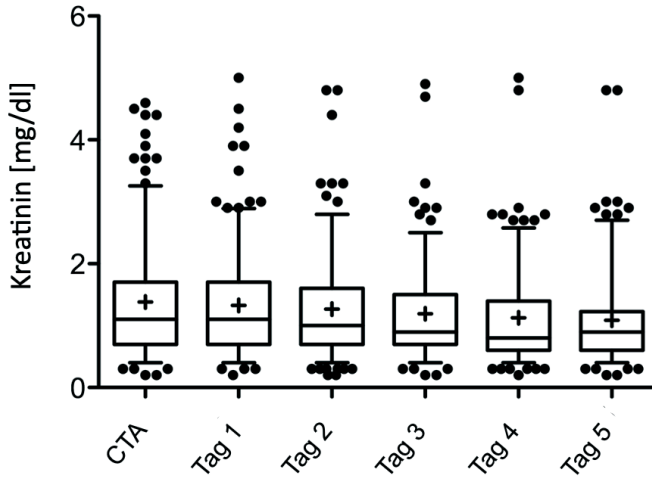


Abb. 4: Box-Plot Kreatinin-Serumspiegel während des Beobachtungszeitraums. Zeitabhängige Veränderung der Kreatinin-Serumkonzentration (in mg/dl) von Tag 0 (= erhobener Serumkreatininwert vor erfolgter CTA) bis zum 5. Tag nach erfolgter CTA. Bei Vergleich der verschiedenen Beobachtungspunkte mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests haben wir eine signifikante, globale Abnahme festgestellt ($p < 0,0001$). Darüber hinaus zeigten die durchgeführten Dunn-Post-Tests, dass die Werte von Tag 0 bis Tag 4 ($p < 0,001$) und im Vergleich von Tag 0 zu Tag 5 ($p < 0,0001$) signifikant abgenommen haben. CTA: Multidetektorcomputertomographie-Angiographie

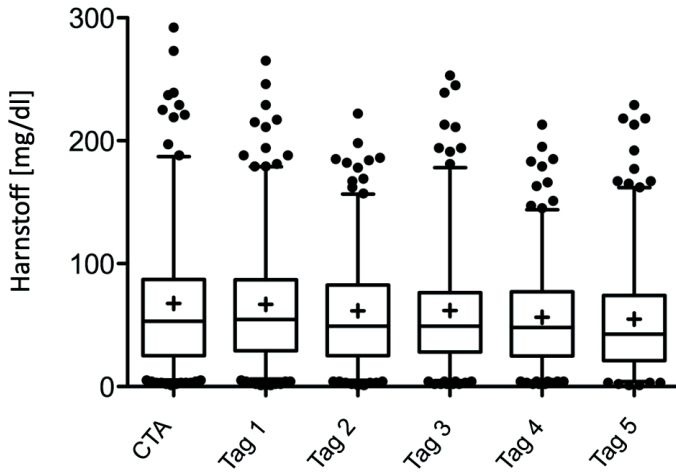


Abb. 5: Box-Plot Serum-Harnstoffspiegel während des Beobachtungszeitraums. Zeitabhängige Veränderung der Harnstoff-Serumkonzentration (in mg/dl) von Tag 0 (= erhobener Serumharnstoffwert vor erfolgter CTA) bis zum 5. Tag nach erfolgter CTA. Bei Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests wurden keine signifikanten Veränderungen festgestellt (Tag 0: $67,54 \pm 59,7$ vs. Tag 5: $54,84 \pm 46,97$; $p = 0,160$). CTA: Multidetektorcomputertomographie-Angiographie

3.3.6 Einfluss des Ergebnisses der CTA auf die antikoagulatorische Therapie der Subgruppen

Von den 228 Patienten ohne iSSLE wurden 183 (80,3%) bereits vor der CTA mit Antikoagulantien behandelt. Demgegenüber stehen acht (66,7%) der zwölf Patienten mit iSSLE, welche bereits vor CTA mittels gerinnungshemmender Substanzen behandelt wurden. Bei einem p -Wert von 0,255 gab es hierbei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Signifikante Unterschiede gab es jedoch bezüglich der Therapie mit UFH. Hier erhielten die 168 (73,7%) Patienten der nicht-iSSLE-Gruppe gegenüber fünf (41,7%) Patienten der iSSLE-Gruppe deutlich häufiger UFH, bei einem p -Wert von 0,016. Als Konsequenz dessen wurde die antikoagulatorische Therapie nach Diagnose einer iSSLE häufiger eskaliert (75% vs. 40,4%; $p= 0,018$) und die Patienten erhielten signifikant mehr Heparinboli (16,7% vs. 2,2%; $p= 0,004$) nach erfolgter CTA, wobei hier anzumerken ist, dass die Anzahl der Patienten mit Heparinbolus mit fünf in der nicht-iSSLE-Gruppe und zwei in der iSSLE-Gruppe insgesamt sehr niedrig war.

Tab. 7: Antikoagulatorische Therapie der Subgruppen vor und nach CTA

	Keine LE (n=228)	iSSLE (n=12)	p
Gerinnungshemmende Therapie vor CTA	183 (80,3)	8 (66,7)	0,255
Therapie mit UFH vor CTA	168 (73,7)	5 (41,7)	0,016
Therapieeskalation nach CTA	92 (40,4)	9 (75)	0,018
Heparinbolusgabe nach CTA	5 (2,2)	2 (16,7)	0,004

LE: Lungenembolie, iSSLE: isolierte Subsegmentale Lungenembolie; CTA: Multidetektor-computertomographie-Angiographie; Die Daten sind als Absolutzahlen (%) angegeben.

Bei den sieben Patienten (58,3%) aus der iSSLE-Gruppe, welche keine Therapie mit UFH erhielten, waren zwei Patienten aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos (Z. n. Leberpunktion, bzw. vor geplanter Tracheotomie) nicht antikoaguliert, drei Patienten wurden von einer peripheren Station übernommen und erhielten dort NMH, ein Patient erhielt Argatroban bei Verdachtsdiagnose einer HIT Typ II und bei einem weiteren Patienten gab es nach der Übernahme aus einem externen Krankenhaus keine Information über die zuvor erfolgte antikoagulatorische Therapie. In der

Gesamtpopulation (n=249) fanden sich insgesamt drei Patienten mit einer gesicherten HIT-Diagnose, wobei keiner der drei Fälle mit einer iSSLE in Zusammenhang stand.

Eine TVT konnte bei neun von 228 Patienten ohne iSSLE (3,9%) und bei zwei Patienten mit iSSLE (16,7%) nachgewiesen werden. Der *p*-Wert in der Subgruppenanalyse betrug 0,04. Dies bedeutet eine statistisch signifikante Erhöhung der Rate an TVT bei den iSSLE-Patienten. Keine signifikanten Unterschiede gab es in der Subgruppenanalyse wenn man die Anamnese auf LE (0% vs. 2,6%; *p*= 0,569) und die Anamnese auf Z. n. chirurgischer Intervention, bzw. Operation (91,7% vs. 87,7%; *p*= 0,791) miteinander vergleicht.

Tab. 8: Anamnese auf VTE, bzw. Risikofaktoren

	Keine LE (n=228)	iSSLE (n=12)	<i>p</i>
Nachweis einer TVT	9 (3,9)	2 (16,7)	0,04
Chirurgische Intervention / OP in Anamnese	200 (87,7)	11 (91,7)	0,791
LE in Anamnese	6 (2,6)	0	0,569

VTE: venöse Thrombembolie, LE: Lungenembolie, iSSLE: isolierte Subsegmentale Lungenembolie, TVT: tiefe Beinvenenthrombose; Die Daten sind als Absolutzahlen (%) angegeben.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse

In dieser retrospektiven Datenanalyse untersuchten wir bei 249 Intensivpatienten, welche eine CTA im o.g. Beobachtungszeitraum erhielten, die Inzidenz einer neu detektierten iSSLE, sowie das Outcome dieser Patienten. Zudem untersuchten wir die Kohorte auf mögliche negative Effekte einer notwendigen KM-Gabe zur CTA und auf Hinweise auf eine mögliche CIN. Nach unserem Kenntnisstand handelt es sich zum Zeitpunkt der Studienpublikation um die bisher erste Untersuchung, welche ausschließlich ein Kollektiv chirurgisch intensivpflichtiger Patienten auf den Einfluss und die klinische Bedeutung einer iSSLE hin untersuchte.

Wir identifizierten unter den 5671 behandelten Intensivpatienten 240 Patienten, welche die Studienkriterien erfüllten. Bei 12 Patienten (5%) ließ sich eine unerwartete iSSLE in der CTA nachweisen. Diese Befunde waren mit einer erhöhten 24-Stunden-Letalität (16,7% vs. 3,5%; $p=0,026$), im Vergleich zu Patienten ohne iSSLE oder LE assoziiert. Dagegen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der 30-Tage-Letalität zwischen den beiden Gruppen (33,3% vs. 33,8%; $p=0,53$). Eine Umstellung der antikoagulatorischen Therapie mit Bolusgabe von UFH (16,7% vs. 2,2%; $p=0,004$) war die häufigste Folge der Diagnose einer iSSLE.

Bezüglich der demographisch und klinisch erhobenen Parameter sowie der erhobenen Laborwerte ließen sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellen. Einzig unter Verwendung altersangepasster D-Dimer-Cut-off-Werte fanden wir signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit erhöhten Werten in der iSSLE-Gruppe (11% vs. 58,3%; $p < 0,001$). Zusätzlich zeigte sich im gesamten Kollektiv ($n = 240$) eine zeitabhängige Abnahme der Serum-Kreatininkonzentration (vor CT: $1,4 \pm 1,1$ mg/dl vs. Tag 5: $1,1 \pm 0,9$ mg/dl; $p < 0,0001$), sodass wir keinen Anhalt für eine CIN erkennen konnten.

4.1.2 Inzidenz der iSSLE

Um die erste Fragestellung unserer Untersuchung zu beantworten, wurde die Inzidenz der iSSLE in einem Kollektiv kritisch kranker Patienten einer Operativen Intensivstation beschrieben. Während die Inzidenz der iSSLE in unserer Kohorte 5% (n=12) betrug, schwanken die Angaben zur Inzidenz einer iSSLE in der vorhandenen Literatur je nach Anzahl der verwendeten CT-Methodik und nach untersuchtem Patientenkollektiv, zwischen 1% und 12%, teilweise auch höher^{90,231,329,349}. Die Inzidenz der iSSLE von 5% wird durch Ergebnisse der Mehrzahl der vorhandenen Studien unterstützt. Um zu verstehen, warum die die Inzidenz der iSSLE variieren kann, muss berücksichtigt werden, dass sich die diagnostische Qualität der CT-Technik über die letzten 30 Jahre stark verbessert hat. Eine der ersten und somit ältesten Untersuchung, welche sich mit dem Thema iSSLE auseinandersetzt war von Stein et al. aus dem Jahr 1997. Hier wurden die Daten der PLOPED-Studie aus dem Jahr 1990 erneut ausgewertet. Ziel der Untersuchung war, die Inzidenz an iSSLE unter Patienten mit gesicherter LE zu bestimmen, um so gesicherte Aussagen bzgl. der Sensitivität der zu dieser Zeit neu aufkommenden CT-Untersuchungstechnik zwecks Nachweises einer LE zu erhalten. Im Verlauf der 90er Jahre wurde diese fest für die Diagnostik einer Lungenembolie etabliert, so dass verschiedene weitere Studien unsere Studienergebnisse bestätigten. Allerdings ist zu beachten, dass die Inzidenz der iSSLE mit zunehmender Optimierung der CT-Technik stieg, da sich die diagnostische Genauigkeit der Geräte verbesserte. Inwieweit eine zunehmend dünner darstellbare Schichtdicke und damit verbundene verbesserte Auflösung der verwendeten MDCT einen Einfluss auf die Inzidenz der iSSLE hat, wurde von Schoepf et al. bereits 2002 beschrieben. Hier stieg die Rate an detektierten iSSLE um 40% bei Untersuchung von 1 mm dicken Schichten gegenüber 3 mm und um 14% gegenüber der Untersuchung von 2 mm dicken Schichten in der MDCT. Allerdings wurden in dieser Untersuchung nur 17 Patienten mit LE eingeschlossen. Auch die Übereinstimmung der Befunde zwischen den einzelnen Untersuchern, auch Interrater-Reliabilität genannt, war bei einer untersuchten Schichtdicke von 1 mm mit verbesserter Auflösung deutlich höher als bei 3 mm dicken Schichten²⁸⁷.

In einer holländischen Multicenterstudie aus dem Jahr 2000 lag die Inzidenz der iSSLE bei insgesamt 487 untersuchten Patienten mit Verdachtsdiagnose einer LE ähnlich wie

in unserer Untersuchung bereits bei 6% (n=29)²²¹. Von den insgesamt 130 (27%) mittels V/Q-Scan und SDCT nachgewiesenen LE, wurden 66 (51%) zentral oder lobär, 35 (27%) segmental und 29 (22%) isoliert subsegmental detektiert²²¹. Anderson et al. untersuchten in einer randomisierten Multicenterstudie an 1417 Patienten mit klinischem V.a. LE die Sensitivität der CTA im Vergleich zu V/Q-Scans und detektierten insgesamt acht Patienten mit iSSLE, was einem Anteil von 7,3% aller diagnostizierten LE und lediglich einem Anteil von 1,1% am Gesamtkollektiv aller CTA-Untersuchungen entsprach¹⁰. Im Jahr 2010 fassten schließlich Carrier et al. die bis dato vorhandenen Daten in einer systematischen Literaturanalyse im Hinblick auf das verwendete Untersuchungsverfahren und der diagnostizierten Anzahl an iSSLE zusammen. Die Rate an iSSLE betrug hier anteilig zwischen 4,7% in der verwendeten SDCT bis zu 9,4% bei Verwendung eines MDCT. Beim Vergleich von 4-Zeilen-MDCT-Untersuchungen mit 64-Zeilen-MDCT-Untersuchungen stieg die Zahl der diagnostizierten iSSLE von 7,1% sogar auf bis zu 15%⁴².

Zusammenfassend kann angenommen werden, dass aufgrund des Einsatzes eines modernen 64-Zeilen-CT-Scanners der neuesten Generation die Qualität und Auflösung unserer durchgeführten Untersuchungen ausreichend sind, um eine iSSLE zuverlässig zu erkennen. Zudem wurden die radiologischen Befunde in unserer Untersuchung durch einen Facharzt für Radiologie erhoben bzw. validiert, was die Verlässlichkeit und Aussagekraft unserer Ergebnisse erhöht (vgl. Kapitel 2.3). Es ist folglich unwahrscheinlich, dass Artefakte der Bildgebung, welche in anderen Studien als potenzielle Differentialdiagnose zur iSSLE beschrieben wurden, in unserer Untersuchung eine hohe Relevanz aufweisen oder gar nicht eindeutige Befunde vorliegen^{222,358,360}.

Einen wichtigen Punkt in der Diskussion von Inzidenzen der iSSLE stellt zudem die Patientenselektion dar. So zeigten Donato et al. anhand von 10.453 CTA-Untersuchungen bei Traumapatienten verschiedener Schweregrade eine iSSLE-Inzidenz von 7,9%⁷². Eine weitere Arbeitsgruppe um Ghaye et al. beschrieben im selben Zeitraum angesichts zunehmender Verwendung der MDCT eine Inzidenz der iSSLE zwischen 5% und 15%, auch hier abhängig vom jeweiligen Untersuchungsklientel¹¹⁰. Es zeigte sich mit zunehmender diagnostischer Genauigkeit, dass die iSSLE einen relevanten Anteil von Patienten mit Verdacht auf LE ausmachte,

so dass sich die Frage nach der klinischen Relevanz stellte. Im Sinne der Berechnung einer Vortestwahrscheinlichkeit war die Wahl des zu untersuchenden Studienkollektivs von zunehmender Bedeutung, weil diese ein unterschiedlich hohes Risiko für eine iSSLE oder LE aufweisen können. Insbesondere chirurgische Intensivpatienten sind auf Grund ihres erhöhten Risikos von Relevanz. Daher ist ein besonderes Merkmal unserer retrospektiven Untersuchung im Vergleich zu den oben genannten Studien, dass das von uns untersuchte Kollektiv ausschließlich aus (multi-) morbiden, intensivmedizinisch betreuten und chirurgischen Patienten besteht. Dies spiegelt sich besonders in den erhöhten SAPS II und SOFA-Werten, sowie der erhöhten 30-Tages-Letaliät von einem Drittel aller Patienten wider. Zudem bestand in unserer Untersuchung bei Durchführung zur CTA initial kein hochgradiger Verdacht auf Thromboembolie, sodass es sich bei einem Nachweis einer iSSLE um eine Zufallsdiagnose handelte, was einer gänzlich anderen Vorauswahl der Patienten gegenüber den oben zitierten Studien entspricht.

Im Jahr 2012 wurde eine wichtige Arbeit von Minet et al. zu diesem Thema veröffentlicht, die insbesondere für die Vergleichbarkeit unserer Studie von Bedeutung ist. Diese Arbeitsgruppe untersuchte ebenso wie wir kontrolliert beatmete Patienten auf der Intensivstation und detektierte eine vergleichbare Inzidenz der iSSLE. Ebenso handelte sich wie in unserer Untersuchung um inzidentelle Diagnosen. Bei 18,7% der 173 eingeschlossenen Patienten wurde eine LE diagnostiziert; wobei 12,1% der LE ausschließlich auf subsegmentaler Ebene gefunden wurden, was einer Inzidenz von 2,3% entsprach und somit etwas niedriger war als in unserer Studie. Eine vergleichbar niedrige Inzidenz der iSSLE mit 3,3% zeigten zudem Musset et al. in einer prospektiven Multicenterstudie, was einem Anteil von 1,2% am Gesamtkollektiv entsprach. Die niedrigeren Inzidenzen in beiden Studien könnte mit einer geringeren CT-Auflösung im Vergleich zur unseren Studie erklärt werden, aber auch in den Besonderheiten eines chirurgischen Patientenkollektivs begründet sein. Des Weiteren wurde in der Studie von Musset et al. ein sehr heterogenes Patientenkollektiv inkludiert. Insbesondere ist zu erwähnen, dass es sich auch um ambulante Patienten handelte, so dass die Vortestwahrscheinlichkeit für eine LE als niedrig einzuschätzen ist²²⁶.

Auf der anderen Seite fand sich in einer prospektiven Untersuchung von Pesavento et al. aus dem Jahr 2011 bei 545 Patienten eine höhere Inzidenz der iSSLE von 12,4%²⁴⁷. In diesem Fall war die erhöhte Inzidenz der LE am ehesten durch die hohe Vortestwahrscheinlichkeit zu erklären, da nur Patienten mit dem Verdacht auf eine LE inkludiert wurden.

Die von uns untersuchten Patienten können aufgrund diverser Umstände, wie z. B. Sepsis, Immobilisation oder (chirurgisches) Trauma mit konsekutiver Inflammationsreaktion und zusätzlich aktivierter Gerinnungskaskade, eine erhöhte Thrombose- und Embolieneigung aufweisen und zählen daher zu Hochrisikopatienten für VTE^{14,22,61,233}. Erschwerend kommt hinzu, dass bei diesem morbiden Patientenkollektiv die in Kapitel 1.5.1 aufgeführten, wenig für iSSLE spezifischen klinischen Symptome, teils durch andere Begleiterkrankungen und andere Symptome überlagert oder verschleiert sein können. Ergo ist die Diagnose einer VTE anhand klinischer Symptome bei den o.g. Patienten deutlich erschwert und wird unter Umständen erst mit zeitlicher Verzögerung gestellt²³⁷.

Auf der anderen Seite unterliegen insbesondere intensivmedizinisch betreute Patienten einer vermehrten und engmaschigeren Beobachtung und werden im Vergleich zu nicht-intensivmedizinisch behandelten Patienten vermutlich häufiger und schneller (bei Stagnation oder klinischer Verschlechterung) einer entsprechenden bildgebenden Diagnostik mittels CTA zugeführt, sodass davon auszugehen ist, dass die Rate an detektierten Zufallsbefunden einer iSSLE dementsprechend höher ausfallen könnte^{14,286}. So wird bspw. in den aktuellen Leitlinien der „Surviving Sepsis Campaign“ von 2021 weiterhin die rasche Identifizierung einer spezifischen anatomischen Infektionsdiagnose bzw. eines Infektionsfokus bei schwerkranken Patienten empfohlen, was insbesondere bei vermuteten abdominellen und/oder pulmonalen Infektquellen durch die CTA mit hoher Sensitivität und Spezifität erfolgen kann^{87,91,292}. Vor diesem Hintergrund empfehlen die aktuellen Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von im Krankenhaus erworbener Pneumonie eine erweiterte Bildgebung, z. B. eine CT bei therapierefraktären Patienten und zur Erkennung sekundärer pulmonaler Komplikationen⁶⁵.

Zusammengefasst weist ein großer Teil der oben aufgeführten Studien mit CT-Untersuchungen und teils konsekutivem Nachweis von iSSLE mit Ausnahme der

Untersuchung von Minet et al. die Gemeinsamkeit auf, dass sie vorrangig ein nur wenig vordefiniertes und spezifiziertes Patientenkollektiv mit vielen ambulant behandelten Patienten untersuchten. Bei vielen untersuchten Patientenkollektiven erfolgte aufgrund klinischer Abwägungen mit entsprechenden Symptomen (vgl. Kapitel 1.5.1) oder aber durch eine erhöhte Prätestwahrscheinlichkeit z. B. im Wells-Score die Durchführung der CTA, sodass es sich bei den diagnostizierten iSSLE weniger um zufällige Diagnosen handelt. Darüber hinaus erhöhte die technische Weiterentwicklung in den letzten Jahren und Jahrzehnten die diagnostische Qualität der CT-Geräte, was ebenfalls einen Einfluss auf die Inzidenz der iSSLE haben könnte.

4.1.3 Mortalität der iSSLE

In der von uns untersuchten Kohorte war unabhängig von der Diagnose iSSLE die 30-Tages Mortalität mit 33,3% hoch. Eine mögliche Erklärung liegt in der signifikanten Morbidität der von uns untersuchten intensivpflichtigen Patienten, was sich u. a. in einem deutlich erhöhten APACHE II-Score des Gesamtkollektives mit $24,4 \pm 10,5$ und einem hohen SOFA-Score der Gesamtkohorte mit $8,4 \pm 5,3$ widerspiegelt. Auch hier gab es zwischen den untersuchten Subgruppen mit und ohne iSSLE keinen signifikanten Unterschied, sodass die Diagnose einer iSSLE eher als Ausdruck der Erkrankungsschwere dieser Patienten gedeutet werden kann. Zudem kann eine retrospektive Studie auf Grund ihrer methodischen Limitation nie Aufschluss auf die kausalen Zusammenhänge bieten, sodass es unklar bleibt, ob die iSSLE tatsächlich mit der Mortalität der Patienten assoziiert ist. Infolgedessen fanden wir zudem eine große Anzahl von Patienten mit systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS; $n = 43$; 17,3%), einer Sepsis ($n = 42$; 16,9%) bzw. einer schweren Sepsis ($n = 13$; 5,2%) und einem septischen Schock ($n = 95$; 39,6%).

Die klinische Relevanz einer iSSLE und der Einfluss auf die Letalität für den intensivmedizinisch behandelten Patienten wird in unserer Untersuchung insbesondere dadurch verdeutlicht, dass 16,7% der iSSLE-Patienten innerhalb von 24 Stunden nach CTA verstarben, während dies nur bei 3,5% der Patienten ohne iSSLE der Fall war. Auch wenn die Ursache der statistischen Signifikanz des Mortalitätsunterschieds mit der Studie nicht beantwortet werden kann, ist der Zufallsbefund einer iSSLE dennoch von hoher Relevanz für das Patientenoutcome des intensivmedizinisch betreuten

Patienten. Es ist bekannt, dass kritisch erkrankte Patienten ein erhöhtes Risiko für VTE aufweisen und das dieses Risiko zudem einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität dieser Patienten darstellt^{20,171,333}. Insbesondere die LE stellt, trotz medikamentöser VTE-Prophylaxe, weiterhin eine wesentliche Ursache für die postoperative Morbidität und Mortalität dar²⁰. Umso wichtiger erscheint es vor diesem Hintergrund, Patienten mit einer iSSLE auf der Intensivstation frühzeitig zu detektieren und therapeutisch zu antikoagulieren.

Die einzige Untersuchung, welche sich primär mit invasiv beatmeten und ergo intensivmedizinisch betreuten Patienten befasste, war die von Minet et al.²¹³. Hier lag die Rate an iSSLE unabhängig davon, ob ein klinischer Verdacht bestand oder nicht, bei 12,1% und die Mortalität lag ebenso wie in unserer Studie bei über 30%. Dabei erlaubte die Studie Rückschlüsse über eine potentielle Ursache der schwerwiegenden Verläufe. Eine Thromboseprophylaxe bot diesen Patienten keinen ausreichenden Schutz vor LE; zudem fanden die Autoren eine starke Assoziation zwischen LE und einer TVT der unteren Extremitäten, welche häufig mit der Insertion zentraler Venenkatheter in den unteren Extremitäten assoziiert war²¹³. Es wurde bezüglich der Behandlung nicht zwischen der Lokalisation der Embolie unterschieden, sämtliche Patienten mit VTE wurden therapeutisch antikoaguliert²¹³. Die Initiierung einer therapeutischen Antikoagulation hatte keinen negativen Einfluss auf die Krankenhausmortalität²¹³.

Demgegenüber gestellt konstatierten Donato et al. im Jahr 2010 nach Auswertung von über 10.453 CT-Scans bei hospitalisierten Patienten, dass die Diagnose iSSLE eine insgesamt günstige Prognose bzgl. des 3-Monats-Outcomes aufweist⁷². Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Eyer et al. in ihrer retrospektiven Untersuchung aus dem Jahr 2004⁹⁰. Da sich das untersuchte Patientenkollektiv hier jedoch zu einem großen Teil (n=599, 42%) aus vornehmlich ambulant betreuten und ergo nicht intensivmedizinisch behandelten Patienten zusammensetzte, ist die Vergleichbarkeit zu unserer Untersuchung nicht gegeben. Auch Peiman et al. kamen 2015 in ihrer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass die iSSLE im Allgemeinen einen milden klinischen Verlauf, eine geringe Koinzidenz von TVT und ein günstiges Biomarkerprofil aufweisen²³⁹.

Eine prospektive Schweizer Multicenterstudie aus dem Jahr 2019 von Stoller et al. verglich ältere Patienten ≥ 65 Jahre mit symptomatischer iSSLE und proximal

gelegener LE bzgl. Lebensqualität und klinischem Outcome wie Rezidiv-VTE und Mortalität^{210,322}. Die Mortalität in der ISSLE-Gruppe war hier mit 11% gegenüber 5% bei den Patienten mit proximal gelegener LE erhöht, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant und die Interpretation wurde zudem durch kleine Fallzahlen eingeschränkt³²². Entgegen der Interpretation der o.g. Untersuchungen fanden die Autoren keine Hinweise darauf, dass die iSSLE eine klinisch harmlosere Form der LE bei älteren Menschen darstellt. Ein beträchtlicher Anteil der Patienten in dieser Stichprobe hatte jedoch eine maligne Grunderkrankung (28%) oder eine begleitende TVT (3%), zwei bekannte Risikofaktoren für rezidivierende VTE³²².

Bei Martinez et al. wurden im Jahr 2016 insgesamt 530 symptomatische, jedoch hämodynamisch stabile Patienten aus den Jahren 2004 - 2013 mit nachgewiesener LE in der MDCT bezüglich der Lokalisation in zentrale und periphere Embolien eingeteilt und hinsichtlich klinischer Ausprägung und demographischer Daten verglichen⁷. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Patienten mit zentraler LE nicht nur signifikant älter waren und die deutlich schlechtere Prognose aufwiesen, sondern insgesamt auch höhere Plasmaspiegel an NT-pro-BNP, Troponin-I, D-Dimer und eine deutlich verschlechterte Oxygenierung sowie Hämodynamik mit signifikant niedrigeren mittleren Blutdruckwerten gegenüber der Gruppe mit peripher nachgewiesener LE aufwiesen⁷. Insgesamt handelte es sich hierbei um ein ebenfalls sehr morbides Patientenkollektiv; so betrug die Gesamtsterblichkeit bei den Patienten mit zentraler LE 40% und bei Patienten mit peripherer LE 27%; dies jedoch über einen Gesamtbeobachtungszeitraum von bis zu 12 Jahren⁷. Martinez et al. wendeten außerdem den nach Qanadli et al. entwickelten Score zur Schätzung der Thrombuslast an und fanden signifikant erhöhte Werte bei Patienten mit zentraler LE gegenüber den Patienten mit subsegmentaler LE^{7,256}. Zudem fanden sich im Gegensatz zur Untersuchung von Cha et al. hier signifikant weniger TVT im Patientenkollektiv mit zentraler LE gegenüber Patienten mit iSSLE was durch die Pathogenese der LE von den Autoren erklärt wird^{7,46}. Die zu einem hohen Prozentsatz in den tiefen Beinvenen entstandene „Thrombusmasse“ (vgl. Kapitel 1.2) migriert ins pulmonale Gefäßsystem und „verstopft“ dort das Gefäßbett, was sich wiederum in der MDCT durch den „Arterial obstruction index“ (auch Qanadli-Index) messen und objektivieren lässt²⁵⁶. Dieser Vorgang ist naturgemäß bei zentraler LE gegenüber der iSSLE stärker ausgeprägt und hat dementsprechend weniger Nachweis von thrombotischem Material

in den tiefen Beinvenen als logische Folge⁷. Erwähnenswert an dieser Stelle ist, dass bereits 1993 Gurney vermutete, dass es sich bei einer gesunden Lunge um eine Art natürlichen Filter für kleine Embolien aus dem peripheren Stromgebiet zum Schutz der zerebralen Perfusion handele und kleine periphere Embolien daher im Umkehrschluss weit verbreitet und kein ungewöhnliches Ereignis seien und dementsprechend auch bei gesunden Menschen ohne Symptome nachweisbar wären¹²². Zudem konnte bereits 1970 mittels damaliger zur Verfügung stehender bildgebender Verfahren von Winebright et al. nachgewiesen werden, dass insbesondere kleine Gefäßverschlüsse nach einem Zeitraum von 10 Tagen bereits nicht mehr nachweisbar waren, sich also entsprechend von selbst aufgelöst haben müssen³⁵². Daher wäre eine Antikoagulation in diesen Fällen theoretisch unnötig.

Während also bei Martinez et al. eine Korrelation zwischen Lokalisation des Thrombus im pulmonalem Stromgebiet und der daraus resultierenden Letalität nachgewiesen werden konnte und auch die Untersuchung von Cha et al. Hinweise auf eine deutlich geringere klinische Ausprägung der iSSLE gegenüber einer zentralen LE gibt, kommen den Exter et al. auf gegensätzliche Ergebnisse^{7,46,88}. 2013 untersuchten den Exter et al. ein unselektiertes Patientenkollektiv von 3728 Patienten mit klinischem Verdacht auf LE und fanden eine Mortalität von 10,7% bei Patienten mit iSSLE gegenüber 6,5% ($p=0,17$) bei Patienten mit zentral lokalisierter LE. Hier schien weniger die Lokalisation, als das Vorhandensein von permanenten Risikofaktoren für das Entstehen und rezidivierende Wiederkehren einer VTE und das Outcome des Patienten von entscheidender Bedeutung zu sein. Diese Ergebnisse stehen daher auch in Kontrast zur allgemeingültigen Ansicht, dass es sich bei der iSSLE um eine klinisch milder verlaufende Ausprägung der LE mit geringerer Letalität handelt^{42,72,88}.

Zusammenfassend lässt sich keine endgültige Aussage der klinischen Bedeutung der iSSLE auf die Mortalität der Patienten treffen, da die Evidenz hierbei nicht ausreichend ist und teils sehr heterogene Patientenkollektive untersucht wurden. Einzig für ambulante Patienten mit Zufallsbefund einer iSSLE, nennen die Leitlinien Voraussetzungen und Bedingungen unter denen auf eine therapeutische Antikoagulation verzichtet werden kann, da die Diagnose iSSLE in diesen Untersuchungen keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität dieser Patienten hat^{71,72}. Es ist aber festzuhalten, dass die Sterblichkeitsrate von operativen

Intensivpatienten mit der Diagnose einer iSSLE assoziiert ist und derjenigen bei proximaler LE gleich^{88,261}. Eine wesentliche Rolle kommt zudem einer suffizienten Thromboseprophylaxe bei Intensivpatienten zu, um Risiken für VTE zu minimieren, wie dies viele Untersuchungen und Studien propagieren^{6,15,22,214}.

4.1.4 Stellenwert der D-Dimere in der Diagnostik der iSSLE

Die zweite Fragestellung unserer Untersuchung war, welchen Stellenwert die Bestimmung von D-Dimeren und besonders altersadaptierter Cut-off-Werte beim chirurgischen Intensivpatienten zum Nachweis einer iSSLE besitzt. In unserer Untersuchung fanden wir zwischen den unterschiedlichen Gruppen keinen Unterschied in den erhobenen etablierten laborchemischen Risikomarkern auf VTE. Insbesondere in den Absolutwerten der D-Dimere ($13 \text{ mg/l} \pm 579,9 \text{ mg/l}$ vs. $55,2 \text{ mg/l} \pm 1027 \text{ mg/l}$; $p= 0,185$) finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit iSSLE und Patienten ohne iSSLE. Schaut man hingegen bei den D-Dimeren auf altersadaptierte-Cut-off-Werte, so findet sich mit 11% positiven Nachweisen in der nicht-iSSLE-Gruppe und 58,3% in der SSLE-Gruppe bei einem p -Wert von $< 0,001$ ein hoch signifikanter Unterschied.

Die American Thoracic Society (ATS) empfiehlt daher in ihren Diagnosealgorithmen bei V. a. LE die Berücksichtigung altersangepasster D-Dimer-Grenzwerte, um die Genauigkeit der Tests zu optimieren. Auch die aktuelle ESC-Leitlinie von 2019 empfiehlt die Verwendung altersangepasster D-Dimer-Werte und kommt zu dem Schluss, dass die Anpassung der D-Dimer-Tests besonders bei älteren Patienten die Spezifität signifikant verbessert ohne die Sensitivität zu beeinträchtigen¹⁷¹. Als wesentliche Grundlage für diese Empfehlung gilt hier die Multicenterstudie von Righini et al. aus dem Jahr 2014²⁶⁷.

Der D-Dimer-Test ist fester Bestandteil validierter Algorithmen für die Diagnose von VTE, denn für jede Person, bei der via D-Dimer-Test eine VTE diagnostiziert wird, wird die Diagnose bei etwa neun weiteren Personen ausgeschlossen^{45,319,344,345,347}. Das Hauptproblem mit dem D-Dimer-Test ist weniger seine Sensitivität, denn er ist in der Regel ein empfindlicher Marker für die Erkennung von Thrombosen, doch es mangelt ihm an Spezifität^{183,319,344}. D-Dimere sind zwar bei den meisten Patienten mit akuter Thrombose erhöht, jedoch auch im fortgeschrittenen Alter, nach Trauma und/oder

Operationen, während der Schwangerschaft und im Wochenbett, bei malignen Erkrankungen und chronischen Entzündungen sowie bei vielen anderen Erkrankungen^{69,94,147,149,252,270,344}. Die Standardisierung von D-Dimer-Tests und weitere Untersuchungen zur Anpassung des Cut-offs-Wertes an das Patientenalter oder die Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit auf VTE mittels validierter Scores vor dem Test erhöhen zudem die Wirksamkeit des Tests, bzw. Spezifität bei Nachweis von VTE^{74,242,267,288}.

In der ambulanten Diagnostik der VTE ist die initiale Bewertung der klinischen Prätest-Wahrscheinlichkeit durch den Einsatz validierter Scoring-Systeme wie dem Wells-Score oder Geneva-Score gebräuchlich. Sollte die VTE als unwahrscheinlich bewertet werden, stellt die Bestimmung der D-Dimere häufig den nächsten diagnostischen Schritt dar. Ein normaler Wert für hochsensitive D-Dimere kann in solchen Fällen dazu dienen, eine VTE sicher auszuschließen und auf weiterführende diagnostische Maßnahmen, wie die CTA zu verzichten. Allerdings ist die Validität dieses diagnostischen Algorithmus für Intensivpatienten bisher unzureichend evaluiert. Angesichts der potenziellen klinischen Konsequenzen, insbesondere hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine therapeutische Antikoagulation bei Intensivpatienten, erscheint der Verzicht auf die CTA, die als Goldstandard in der Detektion der iSSLE gilt, fragwürdig. Untermuert wird dies durch die Untersuchung von Chrysikos et al. aus 2022, in der die Autoren schlussfolgern, dass die Verwendung altersadjustierter D-Dimer-Werte zwar die diagnostische Genauigkeit des D-Dimer-Tests verbessert, jedoch nicht die Notwendigkeit einer zusätzlichen Bildgebung zwecks Nachweis oder Ausschluss einer VTE signifikant minimiert⁵¹. Wenn also trotz D-Dimer-Messung eine ressourcenintensive und potenziell kostspielige Diagnostik mit der CTA durchgeführt werden muss, um die Diagnose einer iSSLE zu validieren oder selbige auszuschließen, stellt sich die Frage, ob die Messung der D-Dimere in diesen Fällen überflüssig ist. Zudem lässt sich als Argument gegen eine Testung anführen, dass sich die erhobenen D-Dimer Werte in unserer Untersuchung zwischen beiden untersuchten Gruppen nicht signifikant unterscheiden.

Einige Studien konnten jedoch zeigen, dass eine deutliche Erhöhung von D-Dimer-Werten mit einer ungünstigen Prognose für den Patienten und erhöhten Letalität assoziiert ist^{162,199,252}. Zur Prognoseabschätzung nach erfolgter Diagnose einer LE,

bzw. iSSLE erscheint die Bestimmung der D-Dimere also durchaus sinnvoll, was auch neuere Untersuchungen z. B. im Rahmen der COVID-19-Pandemie belegen^{29,295,361}.

Die Bestimmung der altersadaptierten D-Dimer-Werte könnte zudem zur Bestätigung einer iSSLE hilfreich sein, insbesondere in den Situationen, in denen durch inkonklusive oder nicht eindeutige Befunde in der CT-Bildgebung seitens der Radiologie Zweifel an der Diagnose bestehen.

Hilbert et al. beschäftigten sich 2005 mit der Frage ob eine regelmäßige Bestimmung der D-Dimere bei (Langzeit-)Intensivpatienten in Kombination mit farbkodierter Doppler-Sonographie (Duplexsonographie) eine Möglichkeit der frühzeitigen Erkennung von Thrombosen bietet¹³⁴. Bei den insgesamt 50 untersuchten Patienten fand man bei 38% erhöhte D-Dimer-Werte und in 63% der Patienten mit D-Dimer-Erhöhung (auf über 2 mg/l) wurde duplexsonographisch eine Thrombose nachgewiesen¹³⁴. Die Autoren schlussfolgern, dass die routinemäßige Bestimmung der D-Dimere bei Intensivpatienten eine wertvolle Ergänzung zur Verifizierung klinisch inapparenter Thrombosen darstellt, welche laut Autoren um den Faktor 3–10 mal häufiger zu sein scheinen als symptomatische¹³⁴.

Erhöhte D-Dimer-Werte, die über dem Doppelten der oberen Normgrenze liegen, weisen laut Weitz et al. auf besonders erkrankte Patienten mit erhöhtem VTE-Risiko hin, die von einer verlängerten Thromboseprophylaxe profitieren können^{55,202,306,344}. Zudem verbessert die Einbeziehung der D-Dimer-Bestimmung in valide Risikobewertungsmodelle wie z. B. den IMPROVE-Score („International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism“) deren Fähigkeit, Risikopersonen für VTE zu identifizieren^{112,344}. Der D-Dimer-Test ist außerdem von begrenztem Wert für die Bestimmung der optimalen Dauer der Antikoagulation bei VTE-Patienten und für den Ausschluss einer akuten Aortendissektion^{62,343,344}. Es bestehen außerdem Hinweise, dass die Bestimmung von D-Dimeren in Kombination mit anderen Biomarkern bei der Vorhersage einer rechtsventrikulären Dysfunktion hilfreich ist¹²³.

In der Zusammenfassung lässt sich feststellen dass die Bestimmung von D-Dimeren oder an das Alter angepasste D-Dimer-Werte auf der ITS das diagnostische Spektrum erweitern. Ihre Bestimmung ist jedoch als alleiniges Diagnostikum zum Ausschluss einer VTE und dementsprechend Vorenthalten einer therapeutischen Antikoagulation nicht ausreichend spezifisch und validiert. Folglich ist die Bestimmung der D-Dimere

auf der ITS zum alleinigen Screening auf iSSLE wenig geeignet. Lediglich Werte unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze könnten einen Verzicht auf weiterführende Diagnostik, sowie einer konsekutiven therapeutischen Antikoagulation rechtfertigen, was jedoch bei den wenigsten multimorbiden Intensivpatienten der Fall sein dürfte. Eine regelmäßige Bestimmung der D-Dimer-Werte erscheint bei Intensivpatienten aufgrund oben aufgeführter prognostischer Aussagekraft dennoch sinnvoll, was insbesondere während der COVID-19-Pandemie untermauert wurde^{197,295,361}. Ob die D-Dimer-Bestimmung auch für die Risikobewertung und Abschätzung der Prognose bei anderen Erkrankungen wie bspw. der iSSLE von Nutzen sein kann muss in Zukunft durch weitere Studien belegt werden.

4.1.5 Einfluss der iSSLE auf die antikoagulatorische Therapie

Im nächsten Abschnitt soll die Frage beantwortet werden, ob die iSSLE einen Einfluss auf die Antikoagulation der Intensivpatienten hatte. Unsere Untersuchung zeigte, dass wir signifikant häufiger einen Wechsel bzw. eine Eskalation des antikoagulatorischen Regimes auf UFH als Folge des Nachweises einer iSSLE vorgenommen haben. Unsere Daten zeigen, dass ein hoher Prozentsatz unserer Intensivpatienten bereits vor Durchführung der CTA Antikoagulantien erhielt (n=191, 79,6%), in den allermeisten Fällen eine Thromboseprophylaxe mit NMH oder UFH. Auch wenn die Patienten mit der Diagnose iSSLE (n=8, 66,7%) etwas seltener vor CTA eine gerinnungshemmende Therapie erhielten als die Patienten ohne iSSLE (n=183, 80,3%) war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,255$). So ist es auch nicht verwunderlich, dass Patienten mit iSSLE (n=9, 75%) signifikant ($p = 0,018$) häufiger eine Eskalation der gerinnungshemmenden Therapie i. S. e. therapeutischen Antikoagulation erhielten als die Patienten ohne iSSLE (n=92, 40,4%). Auch die Verabreichung von Heparinbolusgaben geschah bei Patienten mit iSSLE (16,7% vs. 2,2%; $p = 0,004$) nach der erfolgten CTA signifikant häufiger. Die deutlich erhöhte unmittelbare 24 Stundenletalität nach CTA bei den Patienten mit iSSLE (n=2, 16,7%) gegenüber Patienten ohne Nachweis einer iSSLE (n=8, 3,5%, $p = 0,026$) unterstreicht zudem die Dringlichkeit und Notwendigkeit einer unmittelbaren Therapieeinleitung mittels therapeutischer parenteraler Antikoagulation¹⁶⁸. Für die von uns untersuchten Intensivpatienten gilt folglich, dass die Diagnose einer iSSLE eine klare Indikation zur Behandlung mittels therapeutischer Antikoagulation nach sich gezogen hat.

Eine Recherche zur aktuellen Datenbasis bezüglich iSSLE zeigt hingegen inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der Indikation für eine therapeutische Antikoagulation. Eine mögliche Ursache hierfür lässt sich in der ausgeprägten Heterogenität der untersuchten Patientenkollektive finden^{171,321,358,360}. Der überwiegende Teil der untersuchenden Studien zum Thema iSSLE kommt zu der Schlussfolgerung, dass es sich bei der Diagnose um ein zufälliges Ereignis von niedriger klinischer Relevanz für die untersuchten Patienten handelt^{46,72,90,239}. Dementsprechend empfehlen u. a. die Autoren Cha et al., Donato et al., Eyer et al. und Peiman et al. nach entsprechender Risiko-Nutzen-Abwägung auf eine therapeutische Antikoagulation zu verzichten^{46,72,90,239}. Im Kontrast hierzu erklären u. a. bspw. den Exter et al., Stoller et al. sowie Raskob, dass aufgrund der bisherigen widersprüchlichen Ergebnisse zu den klinischen Auswirkungen einer iSSLE das Absetzen oder Vorenthalten einer gerinnungshemmenden Therapie in solchen Fällen auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Evidenz nicht indiziert sei^{88,261,322}. In einer aktuellen multizentrischen prospektiven Kohortenstudie von Le Gal et al. aus dem Jahr 2022 wurde noch einmal bestätigt, dass ein Verzicht auf eine Antikoagulation bei iSSLE angesichts einer Rezidivrate für VTE von bis zu 3% nicht oder nur sehr schwer zu rechtfertigen ist, selbst bei Patienten mit subsegmentaler LE mit geringem Risiko nach zuvor erfolgtem Ausschluss einer begleitenden TVT⁹⁸. Bei Angriman et al. wird vermutet, dass die Patienten mit einem hohen Wells-Score eine ähnliche Prognose zu haben scheinen wie Patienten mit proximal gelegener LE und ergo von einer Antikoagulationsbehandlung profitieren würden¹².

In den Studien welche eine Antikoagulation der iSSLE befürworten, wird darauf verwiesen, dass weniger die Lokalisation der Embolie, als das Vorhandensein permanenter Risikofaktoren für VTE welche auch bei den iSSLE-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung gehäuft vorkommen von entscheidender Bedeutung für das Auftreten rezidivierender VTE sind. Zu diesen permanenten Risikofaktoren für VTE zählen u. a. maligne Grunderkrankungen, welche auch bei Nachweis einer wenig symptomatischen iSSLE häufig mit VTE-Rezidiven assoziiert sind und das Überleben dieser Patienten zu beeinträchtigen scheinen^{36,86,145,187,232,261}. Autoren wie Dobler und Yoo et al. verweisen auf fehlenden Konsens aus randomisierten kontrollierten Studien für die Entscheidung zur Behandlung von Patienten mit iSSLE (und ohne TVT) und empfehlen daher, eine Einzelfallentscheidung vorzunehmen und in diese den Patienten

i. S. e. „informed consent“ miteinzubeziehen^{71,360}. Angesichts des Mangels an Evidenz sollte sich die Entscheidung über die Antikoagulation bei Patienten mit iSSLE ohne begleitende TVT an den individuellen Risikoprofilen und Präferenzen der Patienten orientieren. Außerdem ist es laut Yoo et al. ratsam, alle Interpretationen zuverlässiger Diagnosen für iSSLE nur dann vorzunehmen, wenn sich mehrere erfahrene Radiologen über das Vorliegen einer Embolie einig sind, um eine unnötige Antikoagulation zu vermeiden³⁶⁰.

Bei den Exter et al. sind es insbesondere symptomatische Patienten, also jene mit V.a. LE, was sich bspw. in dort erhöhten Werten im Wells-Score widerspiegelt, welche gefährdet sind und eine erhöhte Letalität aufweisen⁸⁸. Die Schlussfolgerung der Autoren lautet daher auch, dass das Risiko einer rezidivierenden VTE weniger von der anatomischen Lokalisation der LE beeinflusst wird, sondern vielmehr vom Vorliegen persistierender Risikofaktoren für VTE abhängt⁸⁸. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass die Rate an malignen Erkrankungen in der Gruppe mit iSSLE bei den Exter mit 18,1% hoch ist und die Autoren selbst darauf verweisen, dass ein aktives Malignom den stärksten Prädiktor für eine rezidivierende VTE darstellt^{88,129}. Die Rate an aktiven Tumorerkrankungen in unserem Patientenkollektiv ist hingegen nicht bekannt, bzw. retrospektiv nicht ausreichend valide ermittelbar. Es liegt aber die Vermutung nahe, dass auch aufgrund diverser Überschneidungen bezüglich der permanent vorliegenden Risikofaktoren das Risiko für Rezidiv-VTE bei den von uns untersuchten Intensivpatienten ähnlich dem der Tumorpatienten bei den Exter et al. erhöht sein dürfte, was eine Behandlungsindikation der iSSLE nahelegt.

Dies wirft die Frage auf, wie eine ideale und effiziente Therapie in dieser Population morbider und intensivpflichtiger Patienten mit Diagnose einer iSSLE zur Verbesserung der Prognose aussehen kann. Wirft man hierfür einen Blick in die aktuellen Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften, so scheint zum aktuellen Zeitpunkt kein allgemeingültiger Konsens zu existieren, wie und ob eine iSSLE als „State-of-the-Art“ zu behandeln ist. Die ESC-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der akuten LE in der aktuellen Version aus dem Jahr 2019 erwähnt eine Evidenzlücke und schlussfolgert, dass sowohl der Aussagewert als auch die klinische Bedeutung von isoliert subsegmental detektierten Füllungsdefekten in der CTA weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen sind¹⁷¹. Es wird in der ESC-Leitlinie eine Klasse-IIa-

Empfehlung zur Antikoagulation bei Patienten mit maligner Grunderkrankung und begleitender TVT ausgesprochen¹⁷¹.

In der aktuellen Version der amerikanischen „CHEST Guideline“ aus dem Jahr 2021 wird die Qualität der Bildgebung als ein Entscheidungskriterium zur Behandlung der iSSLE genannt³²¹. Ist diese zur Diagnostik einer iSSLE ausreichend valide und von höherer Qualität und/oder hat der Patient entsprechende Risikofaktoren auf VTE, wie z. B. Hospitalisierung, Immobilisation, aktive Krebserkrankung, Schwangerschaft oder andere nicht reversible-Risikofaktoren (z. B. unmittelbar nach Operation), so wird zur Antikoagulation geraten³²¹. Liegen andererseits diese oben genannten Kriterien nicht vor und ist eine TVT, welche ohnehin behandelt werden sollte ausgeschlossen, so scheint ein zurückhaltendes Vorgehen bezüglich einer Antikoagulation in dieser Population laut Expertenkonsens vertretbar³²¹.

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfiehlt ebenso für Patienten mit maligner Grunderkrankung und inzidenteller LE/iSSLE nach zuvor erfolgter Rücksprache mit einem Radiologen zum Ausschluss von Bildgebungsartefakten die gleiche Behandlung wie bei symptomatischer oder proximal lokalisierter LE¹⁵⁶. Man bezieht sich hier primär auf die Untersuchung von van der Hulle et al. aus dem Jahr 2016, in der das Risiko eines VTE-Rezidivs bei Patienten mit Nachweis einer iSSLE ähnlich dem Risiko bei Patienten mit einer eher proximal lokalisierten LE war¹³⁸.

Das American College of Emergency Physicians (ACEP) schlägt hingegen vor, angesichts des Mangels an Evidenz solle sich die Entscheidung über die Antikoagulation bei Patienten mit iSSLE ohne begleitende TVT an den individuellen Risikoprofilen und Präferenzen der Patienten orientieren³⁵⁵. Außerdem sei es ratsam, eine iSSLE auch nur als solche wahrzunehmen und ggf. zu behandeln, wenn sich mehrere erfahrene Radiologen über das Vorliegen einer Embolie einig sind, um eine unnötige Antikoagulation zu vermeiden³⁵⁵.

Die American Society of Hematology (ASH) veröffentlichte im Jahr 2020 ebenfalls ihre aktualisierte Leitlinie zur Behandlung von VTE²³⁵. Hier wird analog zu den bereits zitierten Leitlinien der ACEP und der ASCO eine individuelle Bewertung der optimalen Behandlungsstrategie für Patienten mit iSSLE empfohlen, welche Faktoren wie den Gesundheitszustand des Patienten, das individuelle Blutungsrisiko, sowie das

Vorhandensein von Symptomen und anderen klinischen Merkmalen zu berücksichtigen hat²³⁵.

Zusammenfassend besteht angesichts der von uns durchgeführten Untersuchung und den weiteren oben genannten Studien bei der Zufallsdiagnose einer iSSLE bei operativen Intensivpatienten eine Behandlungsindikation. Die unmittelbare Sterblichkeitsrate von operativen Intensivpatienten wird maßgeblich von der Diagnose einer iSSLE beeinflusst und gleicht derjenigen bei proximaler LE^{88,261}. Die Leitlinien in jüngerer Vergangenheit propagieren ebenfalls eine Indikation zur therapeutischen Antikoagulation bei zufälligem Nachweis einer iSSLE in der CTA, insbesondere wenn bei diesen Patienten eine aktive maligne Grunderkrankung nachgewiesen ist. Die Empfehlung lautet daher, dass bei Nachweis einer iSSLE nach Initiierung einer parenteralen therapeutischen Antikoagulation Rücksprache mit einem erfahrenen (Thorax-)Radiologen zum Ausschluss von Bildgebungsartefakten gehalten werden sollte. Parallel hierzu sollte zwecks Ursachenforschung eine CUS zum Ausschluss einer TVT erfolgen. Ein Verzicht auf eine therapeutische Antikoagulation bei Nachweise einer iSSLE erscheint unsererseits nur dann indiziert, sofern eine TVT mittels CTA oder CUS ausgeschlossen wurde und keine permanenten Risikofaktoren auf VTE, insbesondere keine aktive Tumorerkrankung vorliegt. Der Patient sollte zudem bzgl. dieses Vorgehens aufgeklärt werden und damit einverstanden sein, was einen wachen und kooperativen, sowie ausreichend konsensfähigen Patienten voraussetzt und bei primär morbiden und zum großen Teil beatmeten Intensivpatienten ohnehin nur in wenigen Ausnahmen der Fall sein dürfte. Außerdem sollte bestenfalls keine ausgeprägte Inflammationsreaktion oder gar Sepsis vorliegen^{175,193,230,334}. Eine wesentliche Rolle kommt zudem einer suffizienten Thromboseprophylaxe bei Intensivpatienten zu, um Risiken für VTE zu minimieren, wie dies viele Untersuchungen und Studien propagieren^{6,15,22,214}.

4.1.6 Einfluss der Kontrastmittelgabe zur CTA auf die Nierenfunktion kritisch erkrankter Patienten

Die Inzidenz der kontrastmittelinduzierten Nephropathie (CIN) beim intensivmedizinischen Patienten variiert je nach Studie und Patientenpopulation. Erschwert wird die Diagnose der CIN durch teils weltweit sehr unterschiedliche

Definitionen und Begrifflichkeiten bzgl. einer akuten Nierenschädigung (engl. Acute Kidney Injury, AKI), sodass sich bereits im Jahr 2007 eine internationale Konsenskonferenz mit dem Thema CIN in der Intensivmedizin befasste mit u. a. dem Ziel die Kriterien der akuten Nierenschädigung (AKI) und deren Definition zu vereinheitlichen^{35,211}.

Patienten auf der Intensivstation scheinen aufgrund mehrerer, oft unvermeidbarer vorliegender Risikofaktoren für AKI wie Sepsis, Schock oder die vermehrte Verabreichung nephrotoxischer Medikamente besonders anfällig für eine CIN zu sein¹⁸⁴. Auch Dehydratation, maligne Erkrankungen, Diabetes mellitus, fortgeschrittenes Alter, die Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika (engl. non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) und Biguanide, insbesondere Metformin, und Chemotherapie wurden mit einer erhöhten Rate an CIN in Verbindung gebracht^{223,326}. In der von uns untersuchten Klientel intensivpflichtiger Patienten finden sich entsprechend viele der oben genannten Risikofaktoren wieder. Insbesondere ein septischer Schock (n=95, 39,6%) lässt sich bei einem großen Teil der Gesamtkohorte nachweisen. Nichtsdestotrotz fanden wir kaum Patienten mit CIN. Lediglich zehn (4%) Patienten hatten einen Anstieg von > 25% des Serumkreatinins und fünf Patienten (2%) einen Anstieg von > 50% des Serumkreatinins gegenüber dem Ausgangswert. Nur bei einem Patienten wurde eine erstmalige Dialysebehandlung nach erfolgter KM-Gabe notwendig. Diese Ergebnisse lassen den Rückschluss zu, dass die KM-Gabe zur CTA auch bei morbidem, intensivpflichtigen Patienten mit relevanten Vorerkrankungen und hämodynamischer Instabilität als ausreichend sicher anzusehen ist und der Nutzen der KM-Gabe zwecks verbesserter Visualisierung der MDCT das potentielle Risiko einer CIN überwiegt. Einschränkend muss hier jedoch erwähnt werden dass die KM-Gabe nur innerhalb der festgesetzten Grenzen unseres standardisierten Vorgehens als sicher angesehen werden kann, welches die Dosis des jodhaltigen KM auf 1,5 ml/kg Körpergewicht Ultravist® 370 limitierte und eine ausreichende Hydrierung der Patienten vor der MDCT mit mindestens 1000 ml Ringer-Lösung sicherstellte.

Die Angaben zur CIN in der aktuellen Studienlage schwanken jedoch erheblich und werden im Folgenden genauer dargestellt.

Eine retrospektive Analyse von Hoste et al. aus dem Jahr 2011 bei insgesamt 787 untersuchten Intensivpatienten berichtet von einer Inzidenz von 16,3% einer KM-assozierten AKI, welche zudem mit einem höheren Bedarf an Nierenersatztherapie, sowie einer schlechteren Nierenfunktion bei Entlassung, einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation und prolongiertem Krankenhausaufenthalt sowie einer höheren 28-Tage- und 1-Jahres-Mortalität assoziiert war¹³⁷. Auch Lakhal et al. fanden 2011 in ihrer retrospektiven Untersuchung an 299 Intensivpatienten mit KM-CT eine Inzidenz der CIN nach AKIN-Kriterien von 14%¹⁸⁴. Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und die Sterblichkeit auf der Intensivstation waren in dieser Untersuchung bei CIN signifikant höher¹⁸⁴. Nach Bereinigung um andere mit der Sterblichkeit auf der Intensivstation assoziierte Variablen war das Auftreten von mindestens einer CIN-Episode nach den AKIN-Kriterien während des Intensivaufenthalts unabhängig mit der Sterblichkeit auf der Intensivstation assoziiert (Odds Ratio, 3,85; 95% Konfidenzintervall, 1,85-8,00)¹⁸⁴. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Rashid et al. 2009²⁶⁰. Hier lag die Inzidenz der CIN bei 139 retrospektiv untersuchten intensivmedizinisch versorgten Patienten mit erfolgter intravenöser KM-Gabe zur CTA bei 11,5% (n=16) und war ebenfalls mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert²⁶⁰. Obwohl das Alter als einziger Risikofaktor in einer multivariaten Analyse signifikant mit der Entwicklung von CIN in Verbindung gebracht wurde, konnten die Autoren auf Grundlage der Studie und beschriebenen Risikofaktoren nicht vorhersagen, welcher Patient auf der Intensivstation eine CIN entwickeln wird²⁶⁰. Bei Kooiman et al. war die Inzidenz der CIN in ihrer retrospektiven Analyse im Jahr 2010 bei Patienten welche KM zur CTA bei vermuteter LE erhielten schon niedriger und lag bei 8,9%¹⁷³. Eine noch geringere Rate an CIN fanden Fukushima et al. im Jahr 2018⁹⁷. Sie untersuchten Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz und erfolgter KM-Gabe zur CT-Untersuchung und detektierten eine Inzidenz an CIN von 5,1%, welche zudem in diesen Fällen häufig mit einer reduzierten linkskardialen Ejektionsfraktion und der Aufnahme auf die Intensivstation assoziiert war⁹⁷.

Eine weitere retrospektive Untersuchung an Intensivpatienten von Haveman et al. aus dem Jahr 2006 kam hingegen lediglich auf eine Inzidenz der CIN 1,4% nach erfolgter KM-Gabe zur CTA¹²⁶. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass angesichts der Bedeutung der CT bei der Mehrzahl der Patienten auf der chirurgischen Intensivstation

ein intravenöses KM verabreicht werden sollte, sofern prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung einer CIN getroffen werden¹²⁶.

Im Gegensatz dazu zeigte eine Meta-Analyse von gematchten Kohortenstudien über die Exposition gegenüber jodhaltigen Kontrastmitteln aus dem Jahr 2016 keine signifikante Inzidenz von akuten Nierenschäden, die auf jodhaltige Kontrastmittel bei kritisch kranken Patienten zurückzuführen sind⁷⁶. Auch Minet et al. fanden 2012 bei ihrer morbiditen Patientenklientel mit beatmeten Patienten keine signifikant erhöhten Kreatininwerte bei ihren Patienten, welche sich auf die Gabe von jodhaltigem KM zur CTA zurückführen ließen²¹³. Eine weitere Meta-Analyse aus dem Jahr 2013 zeigte ähnlich wie in unserer Untersuchung eine niedrige mittlere Inzidenz der CIN nach Gabe von jodhaltigem KM zur CTA von 4,96%²²³. Die ermittelten Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer CIN nach CTA waren eine bereits bestehende Niereninsuffizienz, ein hohes Alter > 65 Jahren, die Einnahme von NSAID und Diabetes mellitus, also durchaus Risikofaktoren wie wir sie in unserem Risikokollektiv an morbidem chirurgischen Intensivpatienten wiederfinden²²³. Auch das Vorhandensein eines Malignoms wurde mit CIN in Verbindung gebracht, was laut den Autoren auf die Komorbiditäten und die potentiell nephrotoxische Chemotherapie zurückzuführen sein könnte²²³.

Neuere Untersuchungen von Aycock et al. 2018 sowie Tao et al. 2016 kommen zu dem Schluss dass die Inzidenz von CIN in einigen älteren Studien überrepräsentiert scheint und vermutlich weniger KM-assoziiert ist als bisher vermutet^{18,326}. Als mögliche Erklärung hierfür dient den Autoren ein Selektionsbias, sowie die bereits oben erwähnte nicht einheitliche Definition der CIN, bzw. AKI¹⁸. Diese Studien konnten aufzeigen, dass bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kein Zusammenhang zwischen der intravenösen Verabreichung von KM zur CT-Bildgebung und AKI besteht³²⁶. Die Wirkung der KM-Verabreichung bei Patienten mit einem hohen Risiko für CIN bspw. aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion ist nach wie vor umstritten³²⁶. Bei diesen Patienten können etablierte Präventivmaßnahmen weiterhin empfohlen werden, obwohl es auch hier an groß angelegten Studien mit Kontrollgruppen fehlt, um die Wirksamkeit solcher medikamentöser Maßnahmen zu belegen³²⁶.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass insbesondere vor dem Hintergrund neuerer Untersuchungen und Erkenntnisse die Entwicklung einer CIN weniger auf die Gabe von KM zurückzuführen ist. Die Gabe von KM stellte in unserer Untersuchung keinen unabhängigen Risikofaktor zur Entwicklung einer CIN dar, was sich mit neueren Untersuchungen zu dem Thema deckt^{18,326}. Vielmehr spielen die oben aufgeführten patientenspezifischen Risikofaktoren eine entscheidende Rolle zur Entwicklung einer CIN. Daher empfiehlt sich eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion von Intensivpatienten und ggf. sofern notwendig, die Implementierung einer frühzeitigen Nierenersatztherapie, auch wenn hierzu nur unzureichende Evidenz existiert^{48,106,196,291,326}.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Anwendung einer CTA mit KM auch bei morbidem Intensivpatienten als sicher anzusehen ist und im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung der diagnostische und ggf. therapeutische Nutzen die potentiellen Nachteile überwiegt^{33,208}. In Einzelfällen scheint jedoch eine sorgfältige Abwägung der KM-Gabe und ggf. ein Verzicht indiziert, bspw. im akuten anurischen Nierenversagen oder bei bereits vorbekannter KM-Unverträglichkeit oder gar vorbekannter Anaphylaxie auf KM. Für diese Fälle sollten besonders die weniger invasiven Untersuchungsmethoden, wie z. B. der CUS oder die Echokardiographie des Herzens als diagnostische Alternative in Erwägung gezogen werden¹⁶⁴. Auch die Durchführung einer V/Q-Szintigraphie ist für diese Fälle eine sinnvolle Alternative, dürfte jedoch heutzutage nicht mehr überall und sofort verfügbar sein^{10,262,305}.

Ebenso kann die Erhebung von Risikoscores auf VTE wie z. B. der Wells-Score in Kombination mit der Bestimmung ausgewählter Laborparameter wie z. B. D-Dimere und kardialer Biomarker einer Entscheidungsfindung bzgl. der Antikoagulation bei symptomatischen Intensivpatienten mit V.a. iSSLE dienlich sein, wenn in bestimmten Ausnahmefällen die Durchführung einer CTA mit KM nicht möglich ist^{121,267}. Außerdem dienen sie zur Abschätzung der individuellen Prognose des Patienten^{187,199,361}. Ein potentieller Vorteil liegt zudem darin, dass diese Diagnostikwerkzeuge bettseitig verfügbar sind und die u. U. kardiopulmonal instabilen Patienten nicht einem riskanten und komplikationsbehafteten Transport ausgesetzt werden müssen^{201,290,294}.

4.2 Limitationen

Die Aussagekraft unserer Untersuchung besitzt aufgrund des vorliegenden Studiendesigns einige Limitationen, welche an dieser Stelle aufgeführt werden. Zum einen handelt es sich bei unserer Studie um eine retrospektive Datenanalyse mit der Gefahr einer Stichprobenverzerrung (engl. selection bias oder sampling bias). Da vor allem symptomatische Intensivpatienten einer CTA zur u. a. Infektokussuche unterzogen wurden besteht die Gefahr, dass asymptomatische und klinisch unauffällige Patienten auf unserer ITS vermutlich eher keine CTA und damit einen potentiellen Befund einer iSSLE erhalten haben dürften und dass diese Patienten in unseren Daten womöglich unterrepräsentiert sind. Die Konsequenz aus unseren Daten, u. a. dass die Diagnose einer iSSLE beim Intensivpatienten aufgrund der erhöhten Mortalität eine Behandlungsindikation nach sich zieht und dass die CTA für kritisch erkrankte Patienten ein ausreichend sicheres diagnostisches Tool zur Detektion einer iSSLE darstellt wird jedoch durch den Selektionsbias nicht beeinflusst. Ein prospektives Studiendesign mit Randomisierung und einer Kontrollgruppe bestehend aus asymptomatischen Intensivpatienten könnte hier Abhilfe schaffen, dürfte jedoch aufgrund der notwendigen Röntgenstrahlen- und Kontrastmittelexposition zur CTA an ethische Grenzen stoßen.

Hinzu kommt, dass es sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine monozentrische Analyse handelt, was die potentielle Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine größere Gesamtheit/Allgemeinheit oder eben andere medizinische Einrichtungen mit entsprechend anderer Patientenklientel einschränkt. Die Durchführung einer Multicenterstudie könnte hier hilfreich sein, eine größere Patientenklientel zu untersuchen, erscheint jedoch schwierig vor dem Hintergrund der multipel erhobenen Variablen unserer Studie mit entsprechend multiplen potentiellen Störfaktoren (auch Störvariablen, engl. Confounder). So müssten bspw. an verschiedenen Untersuchungsplätzen auch die gleichen MDCT-Scanner verwendet werden oder gar eine einheitliche Erhebung der Laborparameter an den unterschiedlichen Untersuchungsorten erfolgen. Hinzu kommt eine Vielzahl an potentiellen Störvariablen durch potentiell unterschiedliche Behandlungsalgorithmen und –Standards auf den jeweiligen Intensivstationen.

Eine zusätzliche Limitation unserer Untersuchung besteht zudem darin, dass es sich bei unserem untersuchten Kollektiv um Intensivpatienten handelt. Dementsprechend ist die Aussagekraft unserer Ergebnisse auch nur für solche multimorbiden Patienten gegeben und unsere Ergebnisse lassen sich nur schwer auf eine vor allem weniger schwer vorerkrankte Bevölkerungsallgemeinheit übertragen. Weiterhin können die ursprünglich erhobenen Daten unvollständig oder nicht für die spezifischen Fragen der aktuellen Studie konzipiert sein, was zu Informationslücken führen kann. Darüber hinaus können retrospektive Analysen keine Kausalität nachweisen, sondern lediglich Zusammenhänge aufzeigen. So können etwa Hypothesen nur aufgestellt und Hinweise für ihre Richtigkeit gefunden werden; es ist jedoch nicht möglich, sie endgültig zu beweisen. Dies kann die Interpretation der Ergebnisse erschweren und erfordert Vorsicht bei der Erhebung von Schlussfolgerungen. Schlussendlich können zudem nicht erfasste Störfaktoren, die zum Zeitpunkt der ursprünglichen Datenerhebung nicht berücksichtigt wurden, die Validität der Ergebnisse beeinträchtigen. Der Vorteil einer retrospektiven Datenanalyse liegt in der generellen Verfügbarkeit sämtlicher elektronisch hinterlegten Daten der Patienten und in der Möglichkeit einer kompletten und schnellen Auswertung dieser Daten. Es konnte eine umfassende Datenbank angelegt werden, die als Grundlage für die statistischen Analysen diene.

Es wurde von uns nur eine verhältnismäßig geringe Zahl an Patienten untersucht, was vor allem an der begrenzten Anzahl des von uns vorher definierten Patientenkontexts morbiditer Intensivpatienten per se liegt. Da jedoch in unserer Studie eine zur gängigen Literatur ähnliche Prävalenz der iSSLE vorliegt, lässt sich folgend konstatieren, dass unsere vorliegenden Daten trotz eher geringer Fallzahlen ausreichend gut verwertbar sind. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass vor allem das von uns untersuchte morbide Patientenkontext von einer antithrombotischen Therapie, also einer therapeutischen Antikoagulation im besonderen Maß profitieren dürfte, sofern man z. B. die unmittelbare deutlich erhöhte 24 Stunden-Mortalität dieser Patienten nach Diagnosestellung einer iSSLE zugrunde legt.

Eine weitere Limitation bzw. Einschränkung unserer Studie besteht in der Tatsache, dass wir u. a. aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und teils fehlender Anamnesedaten auf eine routinemäßige Erhebung von Scores zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer VTE wie z. B. dem Wells-Score oder dem

Geneva-Score verzichtet haben. Hier wäre die Prätestwahrscheinlichkeit vor Durchführung der CTA eine zusätzliche interessante Variable, zumal die genannten Testverfahren bereits ihre klinische Relevanz unter Beweis gestellt haben^{12,165,241,346,347}. Andererseits lässt sich umgekehrt auch infrage stellen, ob die routinemäßige Erhebung dieser Scoring-Systeme die Entscheidung zur Durchführung einer CTA, welche bei unserem Patientenkollektiv wie bereits erwähnt primär zur Fokussuche erfolgt ist, wesentlich beeinflusst hätte.

4.3 Ausblick

Unsere Untersuchung zeigt, dass die iSSLE ein bedeutsames Krankheitsbild bei chirurgischen Intensivpatienten darstellt und besondere klinische Aufmerksamkeit erfordert. Die Diagnose und Therapie einer iSSLE sind anspruchsvoll und verlangen ein umfassendes Verständnis der Pathophysiologie sowie schnelles und präzises Handeln.

Dank Fortschritten in der Bildgebung, wie der hochauflösenden CT, hat sich die Diagnostik der iSSLE verbessert, was zu einer höheren Inzidenzrate führt. Die Integration von Künstlicher Intelligenz (KI) in die Radiologie verspricht, die Identifizierung von subsegmentalen LE, die aufgrund ihrer geringen Größe und komplexen Lokalisation oft übersehen werden, zu revolutionieren. Wiklund et al. haben gezeigt, dass KI-gestützte Systeme eine höhere Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von LE bieten können als traditionelle Methoden, während Müller-Peltzer et al. auf noch bestehende Herausforderungen und Schwächen in der Verwendung von KI hinweisen und insbesondere die hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen hervorheben^{224,350}. Die Anwendung von KI in der radiologischen Diagnostik ermöglicht zudem eine schnelle Auswertung großer Datenmengen, was die Diagnosezeit verkürzt und die Patientenversorgung verbessert³⁵¹. Die fortlaufende Entwicklung und Integration von KI in die radiologische Praxis könnte daher eine entscheidende Rolle bei der Verbesserung der Diagnosegenauigkeit und -effizienz spielen, insbesondere bei schwer zu diagnostizierenden subsegmentalen LE^{24,351}. Daher werden zukünftige Studien der Fragestellung nachgehen müssen, inwieweit KI-gestützte Diagnosesysteme einen tatsächlichen Nutzen für die Patienten mit iSSLE haben können.

Die Früherkennung von iSSLE stellt eine Herausforderung dar, da Patienten oft unspezifische Symptome aufweisen und herkömmliche diagnostische Verfahren oft nicht empfindlich genug sind, um diese zu identifizieren. Hier bieten Biomarkerbasierte Ansätze durch die Identifizierung spezifischer Biomarker, die mit dem Embolierisiko assoziiert sind, vielversprechende Ansätze um die Sensitivität und Spezifität bei der Früherkennung von iSSLE zu erhöhen. Zu diesen Biomarkern zählen u. a. D-Dimere und natürlich die altersadaptierten D-Dimer-cut-off-Werte, Troponin, BNP- oder NT-proBNP, der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) oder bspw.

eine erhöhte Aktivität von Gerinnungsfaktoren wie Faktor VIII oder erhöhte Fibrinogenspiegel^{114,257}. Biomarker-basierte Tests könnten auch für das Monitoring von Patienten mit einem erhöhten Risiko für iSSLE und für die Verlaufskontrolle nach einer diagnostizierten LE eingesetzt werden und bieten zudem eine Möglichkeit die Wirksamkeit der Therapie zu bewerten. Die D-Dimer-Bestimmung bspw. ist fester Bestandteil von Algorithmen zur Detektion von LE und wird daher in diversen aktuellen Leitlinien zu diesem Thema bereits empfohlen^{171,235,321}. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine deutliche Erhöhung von D-Dimer-Werten mit einer ungünstigen Prognose für den Patienten und erhöhten Letalität assoziiert ist^{29,162,199,252,295,361}. Allerdings weisen D-Dimere weiterhin eine geringe Spezifität insbesondere bei chirurgischen Patienten auf. Hier könnten Multipanel-Ansätze, wie sie in der Sepsis zunehmend diskutiert werden, von Nutzen sein und bieten einen interessanten Forschungsansatz^{144,188,249}.

Ein zusätzlicher wichtiger Ansatz besteht zukünftig in der Identifikation derjenigen Patienten, welche als Risikogruppe für die Entstehung einer iSSLE prädisponieren und welchen letztlich zeitnah eine therapeutische Antikoagulation zukommen sollte. Analog zum „ICU-Venous Thromboembolism Score“ könnte hier bspw. ein speziell für iSSLE bei Intensivpatienten noch zu entwickelnder Risikoberechnungsscore die Diagnostik und Prognoseabschätzung für kritisch erkrankte Patienten erleichtern³³⁶.

Ein wesentlicher Aspekt neben der Identifikation von Risikopatienten für iSSLE ist die auf diese Diagnose abgestimmte antikoagulatorische Therapie. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass eine Anpassung des antikoagulatorischen Regimes oft notwendig ist, was die Rolle der Antikoagulation besonders bei septischen Patienten hervorhebt, da bei diesen Gerinnungsanomalien häufig zu finden sind^{9,87,230,334}. Eine septisch bedingte Dysregulation des hämostatischen Systems kann zur disseminierten intravasalen Koagulopathie (engl. Disseminated Intravascular Coagulation, DIC) mit Entstehung mikrovaskulärer Thrombosen und der Herunterregulierung von Antikoagulationswegen und damit zu einem Missverhältnis zugunsten pro-inflammatorischer und pro-koagulativer Faktoren führen^{1,192,230,236,334}. Die Optimierung der Thromboseprophylaxe, möglicherweise durch die Anpassung der NMH-Dosierung oder der Wechsel zu intravenösem UFH bei begleitender Therapie mit Vasopressoren ist ein zentraler Aspekt der zukünftigen Forschung.

Es ist zudem wichtig, den Langzeitverlauf und die Prognose von Patienten mit iSSLE genauer zu untersuchen, um mögliche Langzeitkomplikationen und die Effektivität verschiedener Behandlungsansätze besser zu verstehen. Zukünftige Studien sollten sich darauf konzentrieren, Risikofaktoren für rezidivierende Embolien und Langzeitkomplikationen zu identifizieren, um die langfristige Versorgung dieser Patienten zu verbessern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Diagnostik und Therapie der iSSLE weiterhin ein aktives Forschungsgebiet darstellt, welches sich ständig weiterentwickelt. Zukünftige Fortschritte in der Bildgebung, Biomarker-Forschung und Therapiestrategien könnten dazu beitragen, die Früherkennung, Behandlung und Langzeitversorgung von Patienten mit iSSLE zu optimieren und die Prognose dieser Erkrankung zu verbessern.

4.4 Schlussfolgerung

Unsere Daten belegen, dass Intensivpatienten ein signifikantes Risiko für die Entwicklung einer iSSLE aufweisen. In unserer Studienkohorte korreliert die Präsenz einer iSSLE signifikant mit einem schlechten 24-Stunden-Outcome und einer erhöhten Letalität. Ein Grund für das gehäufte Auftreten einer iSSLE bei Intensivpatienten ist eine insuffiziente Thromboseprophylaxe bspw. bei Dauertherapie mit Vasopressoren. Bei detektierter iSSLE sollte bei Intensivpatienten die unmittelbare Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation in Erwägung gezogen werden, sofern keine erhöhte Blutungsneigung vorliegt. Die Entscheidung hinsichtlich des optimalen Medikamentes zur Antikoagulation für die Patienten sollte basierend auf einer individuellen Risiko-Nutzen-Evaluation erfolgen. Aktuelle Empfehlungen in den gängigen Leitlinien präferieren die Verwendung von NMH oder UFH zur therapeutischen Antikoagulation bei intensivmedizinisch versorgten Patienten. Die Rolle der DOAK wurde zum gegenwärtigen Zeitpunkt bzgl. der Notwendigkeit einer therapeutischen Antikoagulation bei intensivmedizinisch versorgten Patienten nicht ausreichend untersucht. Zur Bestimmung der optimalen medikamentösen Therapie der iSSLE bei Intensivpatienten sind weitere, prospektive und randomisierte Untersuchungen erforderlich.

Die CTA stellt in unserer Untersuchung ein sicheres und ausreichend sensitives Instrument für die Detektion einer iSSLE dar. Es ist jedoch essentiell, potenzielle Bildgebungsartefakte durch erfahrene (Thorax-)Radiologen evaluieren zu lassen. Zudem deuten unsere Daten darauf hin, dass die notwendige KM-Applikation für die CTA nicht mit einer signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert ist.

Altersadaptierte D-Dimer-Bestimmungen könnten wertvolle diagnostische Indikatoren zur Detektion der iSSLE darstellen, wenngleich ihre Spezifität als alleiniges Screening-Instrument eingeschränkt erscheint. Die Anwendung von Risikoscores, obwohl nicht speziell für iSSLE validiert, könnte in der klinischen Entscheidungsfindung bzgl. der Notwendigkeit einer Antikoagulation eine Unterstützung bieten.

5 Zusammenfassung

Kritisch kranke Patienten auf Intensivstationen haben aufgrund einer Vielzahl an potentiellen Risikofaktoren und der Erkrankungsschwere ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von VTE. Durch den Fortschritt in der bildgebenden Diagnostik, insbesondere durch den Einsatz der MDCT, ist es möglich, periphere pulmonale Arterien detailliert zu visualisieren, was zu einer gesteigerten Diagnosehäufigkeit von iSSLE führt.

Primäres Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse war die Detektion der Anzahl an unerwartet diagnostizierten iSSLE in einem Kollektiv von kritisch kranken Intensivpatienten und deren Auswirkungen auf die Behandlung und das Outcome dieser Patienten. Das sekundäre Ziel war es den potentiellen Einfluss einer KM-Gabe auf die Entwicklung einer nachfolgenden CIN in unserem Kollektiv zu evaluieren. Untersucht wurden sämtliche Patienten, welche von Januar 2009 bis Dezember 2012 auf der chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen behandelt wurden und bei welchen zusätzlich einer MDCT des Thorax erfolgte. Als Ausschlusskriterien definierten wir den klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer LE/iSSLE, sowie eine in der MDCT diagnostizierte zentrale LE. Klinische Parameter, Laborwerte und Outcome-Daten aller Patienten wurden in einer Studiendatenbank erfasst.

Wir identifizierten 12 (5%) von 240 Intensivpatienten mit einer iSSLE, bei welchen eine MDCT mit KM des Thorax in obigem Zeitraum erfolgte. Die Diagnose iSSLE war mit einer signifikant erhöhten 24-Stunden-Letalität (16,7%) im Vergleich zu Patienten ohne iSSLE (3,5%) assoziiert. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied in der 30-Tage-Letalität zwischen den beiden Gruppen.

Bei Patienten mit iSSLE gelang gegenüber nicht-iSSLE-Patienten signifikant häufiger der Nachweis altersadaptierter-D-Dimer-cut-off-Werte (11% vs. 58,3%; $p < 0,001$) obwohl in den verglichenen Absolutwerten zwischen den Gruppen kein Unterschied detektiert werden konnte.

In der Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der KM-Gabe und Nierenschäden festgestellt werden.

6 Summary

Critically ill patients in intensive care units, due to a variety of potential risk factors and the severity of their illness, have a significantly increased risk of developing VTE. With advancements in imaging diagnostics, particularly through the use of MDCT, it is possible to visualize peripheral pulmonary arteries in detail, leading to an increased frequency of iSSLE diagnoses.

The primary aim of this retrospective data analysis was to detect the number of unexpectedly diagnosed iSSLE in a cohort of critically ill intensive care patients and to study their implications on treatment and patient outcomes. The secondary aim was to evaluate the potential impact of contrast agent (CA) administration on the development of subsequent CIN in our cohort. We investigated all patients treated in the surgical intensive care unit of the University Hospital Gießen from January 2009 to December 2012, who also underwent a thorax MDCT. Our exclusion criteria included clinical suspicion of having LE/iSSLE and a centrally diagnosed LE in the MDCT. Clinical parameters, laboratory values, and outcome data of all patients were recorded in a research database.

We identified 12 (5%) out of 240 intensive care patients with an iSSLE, who underwent thorax MDCT with CA during the aforementioned period. The diagnosis of iSSLE was associated with a significantly higher 24-hour mortality rate (16.7%) compared to patients without iSSLE (3.5%). However, there was no significant difference in 30-day mortality between the two groups.

For patients with iSSLE, age-adapted D-dimer cut-off values were significantly more frequently demonstrated compared to non-iSSLE patients (11% vs. 58.3%; $p < 0.001$), even though in the absolute values compared between the groups, no difference could be detected.

In the study, no association between the administration of CA and kidney damage was identified.

7 Literaturverzeichnis

1. Adelborg K, Larsen JB, Hvas AM - Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *British Journal of Haematology*. 2021;192(5):803–818. doi:10.1111/bjh.17172
2. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW - Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation*. 2008;117(1):93–102. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204
3. Agterof MJ, Schutgens REG, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EFM, Hardeman JA, van Der Griend R, Koster T, Prins MH, Biesma DH - Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(6):1235–1241. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03831.x
4. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ - Acute pulmonary embolectomy: A contemporary approach. *Circulation*. 2002;105(12):1416–1419. doi:10.1161/01.CIR.0000012526.21603.25
5. Albrecht MH, Bickford MW, Nance JW, Zhang L, De Cecco CN, Wichmann JL, Vogl TJ, Schoepf UJ - State-of-the-Art pulmonary CT angiography for acute pulmonary embolism. *American Journal of Roentgenology*. 2017;208(3):495–504. doi:10.2214/AJR.16.17202
6. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ - Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Care Medicine*. 2013;41(9):2088–2098. doi:10.1097/CCM.0b013e31828cf104
7. Alonso Martinez J, Annicchero Sánchez F, Urbieto Echezarreta M, García I, Álvaro J - 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. doi:10.4103/1947-2714.179128
8. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CRR - Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute

Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(6):347–354. doi:10.1056/NEJM199802053380602

9. Anas AA, Wiersinga WJ, de Vos AF, van der Poll T - Recent insights into the pathogenesis of bacterial sepsis. *The Netherlands journal of medicine*. 2010;68(4):147–52.

10. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, Lang E, Stiell I, Kovacs G, Dreyer J, Dennie C, Cartier Y, Barnes D, Burton E, Pleasance S, Skedgel C, ... Wells PS - Computed Tomographic Pulmonary Angiography vs Ventilation-Perfusion Lung Scanning in Patients With Suspected Pulmonary Embolism. *JAMA*. 2007;298(23):2743–2753. doi:10.1001/jama.298.23.2743

11. Anderson FA, Spencer FA - Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(SUPPL. 23). doi:10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6

12. 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 . *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* . 2015;21:539–545. doi:10.1177/1076029614559772

13. Apfaltrer P, Henzler T, Meyer M, Roeger S, Haghi D, Gruettner J, Süselbeck T, Wilson RB, Schoepf UJ, Schoenberg SO, Fink C - 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):2867–2871. doi:10.1016/j.ejrad.2011.08.014

14. Arnoult E, Wiramus S, Textoris J, Craighero F, Ragonnet B, Hammad E, Chaumoître K, Martin C, Leone M - Occult pulmonary embolism in intensive care unit patients undergoing chest computed tomography scan: Incidence and effect on outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013;27(3):474–478. doi:10.1053/j.jvca.2012.10.015

15. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH - Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161(10):1268–1279. doi:10.1001/archinte.161.10.1268

16. Attia NM, Seifeldin GS, Hasan AA, Hasan A - Evaluation of acute pulmonary embolism by sixty-four slice multidetector CT angiography: Correlation between

obstruction index, right ventricular dysfunction and clinical presentation. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2015;46(1):25–32. doi:10.1016/j.ejrnm.2014.10.007

17. Auer RC, Schulman AR, Tuorto S, Gönen M, Gonsalves J, Schwartz L, Ginsberg MS, Fong Y - Use of Helical CT Is Associated with an Increased Incidence of Postoperative Pulmonary Emboli in Cancer Patients with No Change in the Number of Fatal Pulmonary Emboli. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.030

18. Aycock RD, Westafer LM, Boxen JL, Majlesi N, Schoenfeld EM, Bannuru RR - Acute Kidney Injury After Computed Tomography: A Meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine*. 2018;71(1):44-53.e4. doi:10.1016/j.annemergmed.2017.06.041

19. Azari A, Beheshti AT, Moravvej Z, Bigdelu L, Salehi M - Surgical embolectomy versus thrombolytic therapy in the management of acute massive pulmonary embolism: Short and long-term prognosis. *Heart and Lung: Journal of Acute and Critical Care*. 2015;44(4):335–339. doi:10.1016/j.hrtlng.2015.04.008

20. B. Linnemann, W. Blank, T. Doenst, C. Erbel, P. Isfort, U. Janssens, C. Kalka, R. Klamroth, J. Kotzerke, S. Ley J, Meyer, K. Mühlberg, O. J. Müller, T. Noppeney, C. Opitz, H. Riess, E.-F. Solomayer, T. Volk JB-W - Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie. AWMF Registernummer 065 - 002 (2023) (065). 2023.

21. Bach AG, Restrepo CS, Abbas J, Villanueva A, Lorenzo Dus MJ, Schöpf R, Imanaka H, Lehmkuhl L, Tsang FHF, Saad FFA, Lau E, Alvarez JR, Battal B, Behrmann C, Spielmann RP, Surov A - Imaging of nonthrombotic pulmonary embolism: Biological materials, nonbiological materials, and foreign bodies. *European Journal of Radiology*. 2013;82(3):e120–e141. doi:10.1016/j.ejrad.2012.09.019

22. Bahloul M, Chaari A, Kallel H, Abid L, Hamida C Ben, Dammak H, Rezik N, Mnif J, Chelly H, Bouaziz M - Pulmonary embolism in intensive care unit: Predictive factors, clinical manifestations and outcome. *Annals of Thoracic Medicine*. 2010;5(2):97–103. doi:10.4103/1817-1737.62473

23. Barritt DW, Jordan SC - Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *The Lancet*. 1960;275(7138):1309–1312.

doi:10.1016/S0140-6736(60)92299-6

24. Batra K, Xi Y, Al-Hreish KM, Kay FU, Browning T, Baker C, Peshock RM - Detection of Incidental Pulmonary Embolism on Conventional Contrast-Enhanced Chest CT: Comparison of an Artificial Intelligence Algorithm and Clinical Reports. *American Journal of Roentgenology*. 2022;219(6):895–902. doi:10.2214/AJR.22.27895
25. Bauer RW, Frellesen C, Renker M, Schell B, Lehnert T, Ackermann H, Schoepf UJ, Jacobi V, Vogl TJ, Kerl JM - 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):1914–1921. doi:10.1007/s00330-011-2135-1
26. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, Vanni S, Nitti C, Kamphuisen P, Vedovati MC, De Natale MG, Konstantinides S - Acute pulmonary embolism: Mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *European Respiratory Journal*. 2016;48(3):780–786. doi:10.1183/13993003.00024-2016
27. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Ageno W - Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006;130(1):172–175. doi:10.1378/chest.130.1.172
28. Benninghoff A, Drenckhahn D - Anatomie - Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie Band 1 - 2008.
29. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyanaphongs Y, Cao M, Goldenberg R, Hindenburg A, Horowitz J, Parnia S, Petrilli C, Reynolds H, Simon E, Slater J, Yaghi S, ... Horwitz LI - Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients with COVID-19. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;(October):2539–2547. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314872
30. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR - Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama*. 2005;293(6):715–22. doi:10.1001/jama.293.6.715
31. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, Osanto S, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR - Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer

- patients: Results of a record linkage study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(3):529–535. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
32. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ - Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644–1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644
33. Bos D, Guberina N, Zensen S, Opitz M, Forsting M, Wetter A - Strahlenexposition in der Computertomografie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2023;120:135–142. doi:10.3238/arztebl.m2022.0395
34. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A - Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *American Journal of Emergency Medicine*. 2003;21(3):180–183. doi:10.1016/S0735-6757(02)42257-7
35. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, Laghi F, Magder S, Papazian L, Pelosi P, Polderman KH - An official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF statement: Prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: An international consensus conference in intensive care medicine. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(10):1128–1155. doi:10.1164/rccm.200711-1664ST
36. Browne AM, Cronin CG, English C, Nimhurchearthaigh J, Murphy JM, Bruzzi JF - Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography Imaging. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(6). doi:10.1097/JTO.0b013e3181d6153a
37. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovela F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AEM, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AWA - Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2003;349(18):1695–702. doi:10.1056/NEJMoa035451
38. Büller HR, Décousus H, Grosso M a, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P - Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *New*

England Journal of Medicine. 2013;369(15):1406–1415.
doi:10.1056/NEJMoa1306638

39. Büller HR, Prins MH, Lensin AW a, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, ... Segers A - Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2012;366(14):1287–97. doi:10.1056/NEJMoa1113572

40. Calvin Jr. JE - Acute right heart failure: Pathophysiology, recognition, and pharmacological management. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1991;5(5):507–513. doi:10.1016/1053-0770(91)90130-L

41. Carrier M, Righini M, Le Gal G - Symptomatic subsegmental pulmonary embolism: What is the next step? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(8):1486–1490. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04804.x

42. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G - Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: Incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(8):1716–1722. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03938.x

43. Casazza F, Bongarzoni A, Capozzi A, Agostoni O - Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *European Journal of Echocardiography*. 2005;6(1):11–14. doi:10.1016/j.euje.2004.06.002

44. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GYH, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FWA, Weitz JI - Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III): Position paper of the ESC working group on thrombosis - Task force on anticoagulants in heart disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;110(6):1087–1107. doi:10.1160/TH13-06-0443

45. Ceriani E, Combes C, Le gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M - Clinical prediction rules for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(5):957–970. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x

46. Cha S-I, Shin K-M, Lee J-W, Lee J, Lee S-Y, Kim C-H, Park J-Y, Jung T-H - Clinical characteristics of patients with peripheral pulmonary embolism. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2010;80(6):500–508. doi:10.1159/000277929
47. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, De Moerloose P - TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *British Journal of Haematology*. 2001;115(1):150–152. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.03082.x
48. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH - Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458–464. doi:10.1001/458
49. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MAM, Saint S, Flanders SA - Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2013;382(9889):311–325. doi:10.1016/S0140-6736(13)60592-9
50. Chopra V, Kaatz S, Grant P, Swaminathan L, Boldenow T, Conlon A, Bernstein SJ, Flanders SA - Risk of Venous Thromboembolism Following Peripherally Inserted Central Catheter Exchange: An Analysis of 23,000 Hospitalized Patients. *American Journal of Medicine*. 2018. doi:10.1016/j.amjmed.2018.01.017
51. Chrysikos S, Papaioannou O, Karampitsakos T, Tavernaraki K, Thanou I, Filippousis P, Anyfanti M, Hillas G, Tzouvelekis A, Thanos L, Dimakou K - Diagnostic Accuracy of Multiple D-Dimer Cutoff Thresholds and Other Clinically Applicable Biomarkers for the Detection and Radiographic Evaluation of Pulmonary Embolism. *Advances in Respiratory Medicine*. 2022;90(4):300–309. doi:10.3390/arm90040039
52. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW - Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: Case-control study through a general practice database. *International Journal of Epidemiology*. 2011;40(3):819–827. doi:10.1093/ije/dyr012
53. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama M-MM, Spannagl M - Venous thromboembolism (VTE) in Europe - The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and Haemostasis*.

2007;98(4):756–764. doi:10.1160/TH07-03-0212

54. Cohen AT, Hamilton M, Bird A, Mitchell SA, Li S, Horblyuk R, Batson S - Comparison of the Non-VKA oral anticoagulants apixaban, dabigatran, and rivaroxaban in the extended treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(8). doi:10.1371/journal.pone.0160064

55. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, Desanctis YH, Homering M, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, Mebazaa A, Merli G, Schellong S, Tapson VF, Burton P - D-dimer as a predictor of venous thromboembolism in acutely ill, hospitalized patients: A subanalysis of the randomized controlled MAGELLAN trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(4):479–487. doi:10.1111/jth.12515

56. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, Hurdman J, MacLean RM, Sabroe I, Van Veen JJ, Kiely DG - Management dilemmas in acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2014;69(2):174–180. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204667

57. De Corte W, Dhondt A, Vanholder R, De Waele J, Decruyenaere J, Sergoyne V, Vanhalst J, Claus S, Hoste EAJ - Long-term outcome in ICU patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy: A prospective cohort study. *Critical Care*. 2016;20(1). doi:10.1186/s13054-016-1409-z

58. Cossette B, Pelletier MÉ, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P - Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: A cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(6):994–1002. doi:10.1345/aph.1M615

59. Costantino G, Norsa AH, Amadori R, Ippolito S, Resta F, Bianco R, Casazza G, Biagiotti S, Rusconi AM, Montano N - Interobserver agreement in the interpretation of computed tomography in acute pulmonary embolism. *American Journal of Emergency Medicine*. 2009;27(9):1109–1111. doi:10.1016/j.ajem.2008.08.019

60. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon MM, Hamon MM - The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: A meta-analysis. *Critical Care*. 2011;15(2). doi:10.1186/cc10119

61. Crowther MA, Cook DJ, Griffith LE, Devereaux PJ, Rabbat CC, Clarke FJ, Hoad

- N, McDonald E, Meade MO, Guyatt GH, Geerts WH, Wells PS - Deep venous thrombosis: Clinically silent in the intensive care unit. *Journal of Critical Care*. 2005;20(4):334–340. doi:10.1016/j.jcrc.2005.09.011
62. Cui J, Sen J, Jing ZP, Zhuang SJ, Qi SH, Li L, Zhou JW, Zhang W, Zhao Y, Qi N, Yin YJ - D-dimer as a biomarker for acute aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2015;94(4):1–7. doi:10.1097/MD.0000000000000471
63. Dahlbäck B - Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood*. 1995;85:607–14.
64. Dalen JE - Pulmonary Embolism: What Have We Learned Since Virchow?: Treatment and Prevention. *Chest*. 2002;122(5):1801–1817. doi:10.1378/chest.122.5.1801
65. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, Gatermann S, Gerlach H, Grabein B, Heußel CP, Höffken G, Kolditz M, Kramme E, Kühl H, Lange C, Mayer K, ... Welte T - Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Nosocomial Pneumonia - Update 2017: S3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene. *Pneumologie*. 2018;72(1):15–63. doi:10.1055/s-0043-121734
66. Decousus H - Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112(3):416–422. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834
67. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G - Prevalence and Clinical History of Incidental, Asymptomatic Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Thrombosis Research*. 2010;125(6):518–522. doi:10.1016/j.thromres.2010.03.016
68. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ - Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *American Journal of Roentgenology*. 1998;171(4):1085–1089. doi:10.2214/ajr.171.4.9763002

69. Dindo D, Breitenstein S, Hahnloser D, Seifert B, Yakarisik S, Asmis LM, Muller MK, Clavien PA - Kinetics of D-dimer after general surgery. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2009;20(5):347–352. doi:10.1097/MBC.0b013e32832a5fe6
70. Disher AC, Geary FH - Pulmonary imaging during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2010;53(2):337–344. doi:10.1097/GRF.0b013e3181deaabb
71. Dobler CC - Overdiagnosis of pulmonary embolism: Definition, causes and implications. *Breathe*. 2019;15(1):46–53. doi:10.1183/20734735.0339-2018
72. Donato AA, Khoche S, Santora J, Wagner B - Clinical outcomes in patients with isolated subsegmental pulmonary emboli diagnosed by multidetector CT pulmonary angiography. *Thrombosis Research*. 2010;126(4):e266–e270. doi:10.1016/j.thromres.2010.07.001
73. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D - Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008. doi:10.1160/TH08-05-0285
74. Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruij MJHA, Bounameaux H, Büller HR, Roy P-M - Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2010;340:c1475. doi:10.1136/bmj.c1475
75. Doyen D, Castellani M, Mocerì P, Chiche O, Lazdunski R, Bertora D, Cerboni P, Chaussade C, Ferrari E - Patent foramen ovale and stroke in intermediate-risk pulmonary embolism. *Chest*. 2014;146(4):967–973. doi:10.1378/chest.14-0100
76. Ehrmann S, Quartin A, Hobbs BP, Robert-Edan V, Cely C, Bell C, Lyons G, Pham T, Schein R, Geng Y, Lakhali K, Ng CS - Contrast-associated acute kidney injury in the critically ill: systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(6):785–794. doi:10.1007/s00134-017-4700-9
77. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, Ducass J-L, Didier A, Colin C, Rousseau H, Nguyen F, Joffe F - Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2003. doi:10.1160/TH03-05-0278

78. Elliott CG - Pulmonary Physiology during Pulmonary Embolism. *Chest*. 1992;101(4):163S-171S. doi:10.1378/chest.101.4_Supplement.163S
79. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M - Chest radiographs in acute pulmonary embolism: Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*. 2000;118(1):33–38. doi:10.1378/chest.118.1.33
80. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP - The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008;61(4):344–349. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
81. von Elm E, Altmann DG, Egger M, Pocock SC, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP - Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. *Der Internist*. 2008;49(6):688–693. doi:10.1007/s00108-008-2138-4
82. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, Zhang A, Suarez-Cuervo C, Turban S, Choi MJ, Sherrod C, Hutfless S, Iyoha EE, Bass EB - Comparative effect of contrast media type on the incidence of contrast-induced nephropathy a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(6):417–424. doi:10.7326/M15-1402
83. Engelberger RP, Kucher N - Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2011;124(19):2139–2144. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023689
84. Engelberger RP, Kucher N - Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: A systematic review. *European Heart Journal*. 2014;35(12):758–764. doi:10.1093/eurheartj/ehu029
85. Ergan B, Ergün R, çalışkan T, Aydın K, Tokur ME, Savran Y, Koca U, Cömert B, Gökmen N - Mortality Related Risk Factors in High-Risk Pulmonary Embolism in the ICU. *Canadian Respiratory Journal*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/2432808
86. Van Es N, Bleker SM, Di Nisio M - Cancer-associated unsuspected pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. 2014;133(SUPPL. 2):S172–S178. doi:10.1016/S0049-3848(14)50028-X
87. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C,

- Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, ... Levy M - Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*. 2021;47(11):1181–1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y
88. Exter PL Den, Es J Van, Klok FA, Kroft LJ, Kruip MJHA, Kamphuisen PW, Harry RB, den Exter PL, van Es J, Klok FA, Kroft LJ, Kruip MJHA, Kamphuisen PW, Büller HR, Huisman M V - Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood*. 2013;122(7):1144–1150. doi:10.1182/blood-2013-04-497545
89. den Exter PL, Kroft LJM, van der Hulle T, Klok FA, Jiménez D, Huisman M V. - Embolic burden of incidental pulmonary embolism diagnosed on routinely performed contrast-enhanced computed tomography imaging in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2013;11. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(8):1620–1622. doi:10.1111/jth.12325
90. Eyer BA, Goodman LR, Washington L - Clinicians' response to radiologists' reports of isolated subsegmental pulmonary embolism or inconclusive interpretation of pulmonary embolism using MDCT. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(2):623–628. doi:10.2214/ajr.184.2.01840623
91. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, English SW, Muscedere J, Cook DJ, Torres A, Ranzani OT, Fox-Robichaud AE, Alhazzani W, Munshi L, Guyatt GH, Rochwerg B - Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(6):1170–1179. doi:10.1007/s00134-020-06036-z
92. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M - Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: Delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest*. 2005;127(3):1051–1053. doi:10.1378/chest.127.3.1051
93. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M - The ECG in pulmonary embolism: Predictive value of negative T waves in precordial leads - 80 Case reports. *Chest*. 1997;111(3):537–543. doi:10.1378/chest.111.3.537
94. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R - D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured

- by ELISA. *Thrombosis Research*. 1995;78(5):399–405. doi:10.1016/0049-3848(95)00073-Z
95. Fred HL - Unsuspected pulmonary thromboemboli: a continuing clinical challenge. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital*. 2013;40(1):9–12.
96. Fukuda I, Taniguchi S - Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: From Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. *Surgery Today*. 2011;41(1):1–6. doi:10.1007/s00595-010-4416-8
97. Fukushima Y, Miyazawa H, Nakamura J, Taketomi-Takahashi A, Suto T, Tsushima Y - Contrast-induced nephropathy (CIN) of patients with renal dysfunction in CT examination. *Japanese Journal of Radiology*. 2017;35(8):427–431. doi:10.1007/s11604-017-0649-4
98. Le Gal G, Kovacs MJ, Bertoletti L, Couturaud F, Dennie C, Hirsch AM, Huisman M V., Klok FA, Kraaijpoel N, Mallick R, Pecarskie A, Pena E, Phillips P, Pichon I, Ramsay T, Righini M, ... Parent F - Risk for Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Subsegmental Pulmonary Embolism Managed Without Anticoagulation A Multicenter Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2022;175(1):29–35. doi:10.7326/M21-2981
99. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A - Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of Internal Medicine*. 2006;144(3):165–171.
100. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H - A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thrombosis and Haemostasis*. 2006. doi:10.1160/TH06-03-0158
101. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, ... Hoeper M - 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2015;46(4):903–975. doi:10.1183/13993003.01032-2015
102. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F - Simplified Acute Physiology Score (

- SAPS II) Based on a European / North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957–2963.
103. Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, Slosman D, Bounameaux H, Perrier A - Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001. doi:10.1055/s-0037-1616044
104. Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Ph D, Thompson J, Ph D, Raskob GE, Ph D, Weitz JI, Investigators A - Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2013;369(9):799–808. doi:10.1056/NEJMoa1302507
105. Garcés EO, Victorino JA, Thomé FS, Röhsig LM, Dornelles E, Louzada M, Stiff J, De Holanda F, Veronese FV - Enoxaparin versus unfractionated heparin as anticoagulant for continuous venovenous hemodialysis: A randomized open-label trial. *Renal Failure*. 2010;32(3):320–327. doi:10.3109/08860221003606281
106. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N, Carpentier D, de Prost N, Lautrette A, Bretagnol A, Mayaux J, Nseir S, Megarbane B, ... Dreyfuss D - Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(2):122–133. doi:10.1056/nejmoa1603017
107. Geerts W - Central venous catheter-related thrombosis. *Hematology*. 2014;2014(1):306–311. doi:10.1182/asheducation-2014.1.306
108. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides S V. - Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2005;25(5):843–848. doi:10.1183/09031936.05.00119704
109. Ghanima W, Nielssen BE, Holmen LO, Witwit A, Al-Ashtari A, Sandset PM - Multidetector Computed Tomography (MDCT) in the diagnosis of pulmonary embolism: Interobserver agreement among radiologists with varied levels of experience. *Acta Radiologica*. 2007;48(2):165–170. doi:10.1080/02841850601100859
110. Ghaye B - Peripheral pulmonary embolism on multidetector CT pulmonary

angiography. *JBR-BTR* : organe de la Societe royale belge de radiologie (SRBR) = orgaan van de Koninklijke Belgische Vereniging voor Radiologie (KBVR). 2007;90(2):100–8.

111. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M - Peripheral Pulmonary Arteries: How Far in the Lung Does Multi-Detector Row Spiral CT Allow Analysis? *Radiology*. 2001. doi:10.1148/radiology.219.3.r01jn32629

112. Gibson C, Spyropoulos A, Cohen A, Hull R, Goldhaber S, Yusen R, Hernandez A, Korjian S, Daaboul Y, Gold A, Harrington R, Chi G - The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH Open*. 2017;01(01):e56–e65. doi:10.1055/s-0037-1603929

113. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stern JB, Parent F - Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: Prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest*. 2005;128(3):1593–1600. doi:10.1378/chest.128.3.1593

114. Gkana A, Papadopoulou A, Mermiri M, Beltsios E, Chatzis D, Malli F, Adamou A, Gourgoulianis K, Mavrovounis G, Pantazopoulos I - Contemporary Biomarkers in Pulmonary Embolism Diagnosis: Moving beyond D-Dimers. *Journal of personalized medicine*. 2022;12(10). doi:10.3390/jpm12101604

115. Goel R, Patel EU, Cushing MM, Frank SM, Ness PM, Takemoto CM, Vasovic L V., Sheth S, Nellis ME, Shaz B, Tobian AAR - Association of Perioperative Red Blood Cell Transfusions With Venous Thromboembolism in a North American Registry. *JAMA Surgery*. 2018;21287:1–8. doi:10.1001/jamasurg.2018.1565

116. Goliszek S, Wiśniewska M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Ciużyński M, Kostrubiec M, Gołębiowski M, Babiuch M, Paczynska M, Koć M, Palczewski P, Wyzgał A, Pruszczyk P - Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thrombosis Research*. 2014;134(5):1052–1056. doi:10.1016/j.thromres.2014.09.013

117. Gómez-Sánchez MA - What is the clinical significance of isolated subsegmental pulmonary embolism? *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2014;20(4):179–180.

doi:10.1016/j.rppneu.2014.05.001

118. Granati GT, Teresa G - Worsening hypoxemia in the face of increasing PEEP: A case of large pulmonary embolism in the setting of intracardiac shunt. *American Journal of Case Reports*. 2016;17:454–458. doi:10.12659/AJCR.898521

119. Green DB, Raptis CA, Alvaro Huete Garin I, Bhalla S - Negative Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism: Important Differential Diagnosis Considerations for Acute Dyspnea. *Radiologic Clinics of North America*. 2015;53(4):789–799. doi:10.1016/j.rcl.2015.02.014

120. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G - Short-Term Clinical Outcome of Patients With Acute Pulmonary Embolism, Normal Blood Pressure, and Echocardiographic Right Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817–2822. doi:10.1161/01.CIR.101.24.2817

121. Guo DJ, Zhao C, Zou YD, Huang XH, Hu JM, Guo L - Values of the wells and revised Geneva scores combined with D-dimer in diagnosing elderly pulmonary embolism patients. *Chinese Medical Journal*. 2015;128(8):1052–1057. doi:10.4103/0366-6999.155085

122. Gurney JW - No fooling around: Direct visualization of pulmonary embolism. *Radiology*. 1993;188(3):618–619. doi:10.1148/radiology.188.3.8351321

123. Gutte H, Mortensen J, Jensen C V., Von Der Recke P, Petersen CL, Kristoffersen US, Kjær A - ANP, BNP and D-dimer predict right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2010;30(6):466–472. doi:10.1111/j.1475-097X.2010.00967.x

124. Hammond J, Kozma C, Hart JC, Nigam S, Daskiran M, Paris A, Mackowiak JI - Rates of venous thromboembolism among patients with major surgery for cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(12):3240–3247. doi:10.1245/s10434-011-1723-2

125. Harvey JJ, Huang S, Uberoi R - Catheter-directed therapies for the treatment of high risk (massive) and intermediate risk (submassive) acute pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(8). doi:10.1002/14651858.CD013083.pub2

126. Haveman JW, Gansevoort RT, Bongaerts AHH, Nijsten MWN - Low incidence of nephropathy in surgical ICU patients receiving intravenous contrast: A retrospective analysis. *Intensive Care Medicine*. 2006;32(8):1199–1205. doi:10.1007/s00134-006-0198-2
127. Hecker M, Bandorski D, Hecker A - Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2012;107(6):491–501. doi:10.1007/s00063-012-0142-x
128. Hecker M, Sommer N, Hecker A, Bandorski D, Weigand MA, Krombach GA, Mayer E, Walmrath D - Lungenembolie. *Anaesthesist*. 2017;66(3):211–226. doi:10.1007/s00101-017-0282-8
129. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJ - Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: A population-based cohort study. *Blood*. 2011;118(18):4992–4999. doi:10.1182/blood-2011-05-357343
130. Heit JA, Spencer FA, White RH - The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;41(1):3–14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6
131. Henriksson P, Westerlund E, Wallén NH, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A - Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2013;346(January):e8632. doi:10.1136/bmj.e8632
132. Henzler T, Barraza JM, Nance JW, Costello P, Krissak R, Fink C, Schoepf UJ - CT imaging of acute pulmonary embolism. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2011;5(1):3–11. doi:10.1016/j.jcct.2010.10.001
133. Herold G - *HEROLD Innere Medizin (2011)* - Herold GM, Herausgeber. Gerd Herold; 2011. (Herold Innere Medizin).
134. Hilbert P, Zur Nieden K, Stuttmann R - D-dimer-screening bei chirurgischen Langzeitintensivpatienten: Erkennung klinisch stummer thrombosen. *Anaesthesist*. 2005;54(3):210–214. doi:10.1007/s00101-004-0799-5
135. Hirschl M, Kundi M - Neue orale antikoagulantien für die behandlung der akuten

venösen thromboembolie - Eine systematische übersichtsarbeit mit indirekten vergleichen. *Vasa - European Journal of Vascular Medicine*. 2014;43(5):353–364. doi:10.1024/0301-1526/a000373

136. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, ... Kellum JA - Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(8):1411–1423. doi:10.1007/s00134-015-3934-7

137. Hoste EAJ, Doom S, De Waele J, Delrue LJ, Defreyne L, Benoit DD, Decruyenaere J - Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in ICU patients: A retrospective cohort analysis. *Intensive Care Medicine*. 2011;37(12):1921–1931. doi:10.1007/s00134-011-2389-8

138. Van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, Meyer G, Soler S, Monreal M, Jiménez D, Portillo AK, O'Connell C, Liebman HA, Shteinberg M, Adir Y, Tiseo M, Bersanelli M, Abdel-Razeq HN, Mansour AH, ... Klok FA - Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: A pooled analysis of 926 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(1):105–113. doi:10.1111/jth.13172

139. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman M V. - Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(3):320–328. doi:10.1111/jth.12485

140. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF - Overdiagnosis of pulmonary embolism by pulmonary CT angiography. *American Journal of Roentgenology*. 2015;205(2):271–277. doi:10.2214/AJR.14.13938

141. Ikesaka R, Carrier M - Clinical significance and management of subsegmental pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2015;39(3):311–314. doi:10.1007/s11239-015-1169-7

142. Investigators P - Value of the Ventilation/Perfusion Scan in Acute Pulmonary Embolism: Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism

- Diagnosis (PIOPED). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1990;263(20):2753–2759. doi:10.1001/jama.1990.03440200057023
143. 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*. 2009;103(2):91–97. doi:10.1093/qjmed/hcp162
144. Jensen J-U, Bouadma L - Why biomarkers failed in sepsis. *Intensive care medicine*. 2016;42(12):2049–2051. doi:10.1007/s00134-016-4531-0
145. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, Marín E, Aracil E, Sueiro A, Yusen RD, Decousus H, Prandoni P, Brenner B - Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(9):983–991. doi:10.1164/rccm.200908-1204OC
146. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD - Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(15):1383–1389. doi:10.1001/archinternmed.2010.199
147. Johna S, O’Callaghan T, Cemaj S, Catalano R - Effect of tissue injury on D-Dimer levels: A prospective study in trauma patients. *Medical Science Monitor*. 2002;8(1):5–9.
148. Jorens PG, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel PM - Nonthrombotic pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2008;34(2):452–474. doi:10.1183/09031936.00141708
149. Kang J, Kambayashi J, Sakon M, Tsujinaka T, Mori T - Postoperative changes in hemostasis analyzed by the serial determination of fibrinopeptides and D-dimer. *The Japanese Journal of Surgery*. 1989;19(3):262–268. doi:10.1007/BF02471400
150. Karas MG, Kizer JR - Echocardiographic assessment of the right ventricle and associated hemodynamics. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2012;55(2):144–160. doi:10.1016/j.pcad.2012.07.011
151. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H - Patent foramen ovale in patients with

- haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet*. 1992;340(8819):561–4.
152. Kazemi Darabadi F, Jafari Zare MA, Torabi Goodarzi Z, Namdar P - Prevalence and main determinants of early post-traumatic thromboembolism in patients requiring ICU admission. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2018;44(1):133–136. doi:10.1007/s00068-017-0770-1
153. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR - Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e419S-e496S. doi:10.1378/chest.11-2301
154. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J - The Role of Venous Ultrasonography in the Diagnosis of Suspected Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Annals of internal medicine*. 1998;129(12):1044–1049. doi:10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00009
155. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, Gouin F, Brimiouille S, Collart F - Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Critical Care Medicine*. 2007;35(8):1948–1954. doi:10.1097/01.CCM.0000275266.33910.8D
156. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A - Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(5):496–520. doi:10.1200/JCO.19.01461
157. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH - Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005;104(12):2822–2829. doi:10.1002/cncr.21496
158. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW - Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Clinical Trials and Observations*. 2008;111(10):4902–4908. doi:10.1182/blood-2007-10-116327.An
159. Kim JS, Lee HJ, Sung JD, Kim H-J, Lee S-Y, Kim JS - Monitoring of

Unfractionated Heparin Using Activated Partial Thromboplastin Time. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014;20(7):723–728. doi:10.1177/1076029613485153

160. Kjærgaard B, Rasmussen BS, De Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR - Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thrombosis Research*. 2012;129(4):147–151. doi:10.1016/j.thromres.2012.01.007

161. Kline JA, Hall CL, Jones AE, Puskarich MA, Mastouri RA, Lahm T - Randomized trial of inhaled nitric oxide to treat acute pulmonary embolism: The iNOPE trial. *American Heart Journal*. 2017;186:100–110. doi:10.1016/j.ahj.2017.01.011

162. Klok FA, Djurabi RK, Nijkeuter M, Eikenboom HCJ, Leebeek FWG, Kramer MHH, Kaasjager K, Kamphuisen PW, B??ller HR, Huisman M V. - High D-dimer level is associated with increased 15-d and 3 months mortality through a more central localization of pulmonary emboli and serious comorbidity. *British Journal of Haematology*. 2008;140(2):218–222. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06888.x

163. Klok FA, Mos ICM, Huisman M V. - 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):425–430. doi:10.1164/rccm.200803-459OC

164. Klok FA, Mos ICM, Kroft LJM, de Roos A, Huisman M V - Computed tomography pulmonary angiography as a single imaging test to rule out pulmonary embolism. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17(5):380–6. doi:10.1097/MCP.0b013e328348b3de

165. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman M V. - Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(19):2131–2136. doi:10.1001/archinte.168.19.2131

166. Knaus W a, Draper E a, Wagner DP, Zimmerman JE - APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818–829. doi:10.1097/00003465-198603000-00013

167. Knight M, Berg C, Brocklehurst P, Kramer M, Lewis G, Oats J, Roberts CL, Spong C, Sullivan E, van Roosmalen J, Zwart J - Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: A review and recommendations. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2012;12. doi:10.1186/1471-2393-12-7
168. Koch C, Schramm R, Roller FC, Hecker A, Henrich M, Schneck E, Krombach G, Weigand MA, Lichtenstern C - Impact of unsuspected subsegmental pulmonary embolism in ICU patients. *Der Anaesthesist*. 2015;65(2):122–128. doi:10.1007/s00101-015-0118-3
169. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M - Patent Foramen Ovale Is an Important Predictor of Adverse Outcome in Patients With Major Pulmonary Embolism. *American Heart Association*. 1998:1946–1951. doi:10.1161/01.CIR.97.19.1946
170. Konstantinides S V., Barco S, Lankeit M, Meyer G - Management of Pulmonary Embolism: An Update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.061
171. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, Agewall S, Almeida AG, Andreotti F, Barbato E, Baumbach A, Beygui F, Carlsen J, De Carlo M, Delcroix M, Subias PE, ... Pepke-Zaba J - 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *European Heart Journal*. 2020;41(4):543–603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
172. Konstantinides S V., Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galié N, Gibbs JSR, Huisman M V., Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, ... Spyropoulos AC - 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2014;35(43):3033–3080. doi:10.1093/eurheartj/ehu283
173. Kooiman J, Klok FA, Mos ICM, Van Der Molen A, De Roos A, Sijpkens YWJ, Huisman M V. - Incidence and predictors of contrast-induced nephropathy following CT-angiography for clinically suspected acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(2):409–411. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03698.x

174. Kreit JW - The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2004;125(4):1539–1545. doi:10.1378/chest.125.4.1539
175. Kroegel C, Reissig A - Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: Epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration*. 2003;70(1):7–30. doi:10.1159/000068427
176. Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, Urbanski K, Seeber S, Scheulen ME - Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006;17(2):297–303. doi:10.1093/annonc/mdj068
177. Kruit WHJ, De Boer AC, Sing AK, Van Roon F - The significance of venography in the management of patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Journal of Internal Medicine*. 1991;230(4):333–339. doi:10.1111/j.1365-2796.1991.tb00453.x
178. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T - Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: Incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*. 2009;113(17):3911–3917. doi:10.1182/blood-2008-08-175745
179. Kucher N, Goldhaber SZ - Cardiac Biomarkers for Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2003;108(18):2191–2194. doi:10.1161/01.CIR.0000100687.99687.CE
180. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ - Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(15):1777–1781. doi:10.1001/archinte.165.15.1777
181. Kumar Bhatia N, Dickert NW, Samady H, Babaliaros V - The use of hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2017;90(3):516–520. doi:10.1002/ccd.26872
182. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann L V. - Catheter-directed Therapy for the Treatment of Massive Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis of Modern Techniques. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2009;20(11):1431–1440. doi:10.1016/j.jvir.2009.08.002

183. Kutinsky I, Blakley S, Roche V - Normal D-dimer levels in patients with pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(14):1569–1572. doi:10.1001/archinte.159.14.1569
184. Lakhal K, Ehrmann S, Chaari A, Laissy J-P, Régnier B, Wolff M, Pajot O - Acute Kidney Injury Network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: incidence and outcome. *Journal of critical care*. 2011;26(6):593–9. doi:10.1016/j.jcrc.2011.05.010
185. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, ... Voigt JU - Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–271. doi:10.1093/ehjci/jev014
186. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuß G, Pruszczyk P, Konstantinides S - Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014;43:1669–1677. doi:10.1183/09031936.00211613
187. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Arcelus JI, Barba R, Blanco A, Barrón M, Bugés J, Casado I, Conget F, Falgá C, Fernández-Capitán C, ... Tiraferri E - Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711–1716. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232
188. Larsen FF, Petersen JA - Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *European journal of internal medicine*. 2017;45:46–50. doi:10.1016/j.ejim.2017.09.030
189. Lawall H, Oberacker R, Zemmrich C, Bramlage P, Diehm C, Schellong SM - Prevalence of deep vein thrombosis in acutely admitted ambulatory non-surgical intensive care unit patients. *BMC Research Notes*. 2014;7(1):1–6. doi:10.1186/1756-

0500-7-431

190. Layish DT, Tapson VF - Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest*. 1997;111(1):218–224. doi:10.1378/chest.111.1.218

191. Leick J, Liebetrau C, Szardien S, Willmer M, Rixe J, Nef H, Rolf A, Hamm C, Möllmann H - Percutaneous circulatory support in a patient with cardiac arrest due to acute pulmonary embolism. *Clinical Research in Cardiology*. 2012;101(12):1017–1020. doi:10.1007/s00392-012-0481-x

192. Levi M, Opal SM - Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Critical Care*. 2006;10(4). doi:10.1186/cc4975

193. Levi M, Van Der Poll T - Inflammation and coagulation. *Critical Care Medicine*. 2010;38(SUPPL. 2). doi:10.1097/CCM.0b013e3181c98d21

194. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-LL, Ramsay G - 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*. 2003;31(4):1250–1256. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B

195. Li J, Feng L, Li J, Tang J - Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for acute pulmonary embolism - a systematic review and meta-analysis. *Vasa*. 2016;45(2):149–154. doi:10.1024/0301-1526/a000509

196. Li X, Liu C, Mao Z, Li Q, Zhou F - Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Critical Care*. 2021;25(1):1–15. doi:10.1186/s13054-020-03451-y

197. Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L, Liu Q, Zhang J, Shan T, Peng Z, Liu Y, Yan X - Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *British Journal of Haematology*. 2020;190(1):e24–e27. doi:10.1111/bjh.16811

198. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA - Meta-analysis: Low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Annals of Internal Medicine*. 2006;144(9):673–684. doi:10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00011

199. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jiménez D, Palareti G, Monreal M - D-

- dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(11):1795–1801. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03576.x
200. Lodato JA, Ward RP, Lang RM - Echocardiographic predictors of pulmonary embolism in patients referred for helical CT. *Echocardiography*. 2008;25(6):584–590. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00665.x
201. Lovell MA, Mudaliar MY, Klineberg PL - Intrahospital transport of critically ill patients: Complications and difficulties. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2001;29(4):400–405. doi:10.1177/0310057x0102900412
202. Macdougall K, Spyropoulos AC - New paradigms of extended thromboprophylaxis in medically ill patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4). doi:10.3390/jcm9041002
203. Mahan CE - A 1-year drug utilization evaluation of protamine in hospitalized patients to identify possible future roles of heparin and low molecular weight heparin reversal agents. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2014;37(3):271–278. doi:10.1007/s11239-013-0927-7
204. Manthous CA - Avoiding Circulatory Complications During Endotracheal Intubation and Initiation of Positive Pressure Ventilation. *Journal of Emergency Medicine*. 2010;38(5):622–631. doi:10.1016/j.jemermed.2009.01.018
205. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, Wallaert JB, Corriere MA, Rzcuidlo EM, Walsh DB, Stone DH - Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *Journal of Vascular Surgery*. 2012;55(4):1035-1040.e4. doi:10.1016/j.jvs.2011.10.129
206. Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, Galland E, Delannoy V, Bauchart J-J, Remy J - 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. doi:10.1007/s00330-002-1515-y
207. Mastruzzo C, Perracchio G, Poidomani G, Romano M, Crimi N, Vancheri C - Subsegmental Pulmonary Embolism: Value of Thoracic Ultrasound for Diagnosis and Follow-Up. *Internal Medicine*. 2008;47(15):1415–1417. doi:10.2169/internalmedicine.47.1085

208. Mccollough CH, Guimaraes L, Joel FG - in Defence of Body Ct. Bone. 2009;193(1):28–39. doi:10.2214/AJR.09.2754.In
209. McIntyre KM, Sasahara AA - The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *The American journal of cardiology*. 1971;28(3):288–94. doi:10.1016/0002-9149(71)90116-0
210. Méan M, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, Frauchiger B, Osterwalder J, Kucher N, Lämmle B, Cornuz J, Angelillo-Scherrer A, Rodondi N, Limacher A, Trelle S, Matter CM, Husmann M, Banyai M, ... Aujesky D - The Swiss cohort of elderly patients with venous thromboembolism (SWITCO65+): Rationale and methodology. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2013;36(4):475–483. doi:10.1007/s11239-013-0875-2
211. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V., Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Bagga A, Bakkaloglu A, Bonventre J V., Burdmann EA, Chen Y, Devarajan P, D'Intini V, Dobb G, Durbin CG, ... Webb S - Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*. 2007;11(2):1–8. doi:10.1186/cc5713
212. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, ... Konstantinides S V. - Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1402–1411. doi:10.1056/NEJMoa1302097
213. Minet C, Lugosi M, Savoye PY, Menez C, Ruckly S, Bonadona A, Schwebel C, Hamidfar-Roy R, Dumanoir P, Ara-Somohano C, Ferretti GR, Timsit JF - Pulmonary embolism in mechanically ventilated patients requiring computed tomography: Prevalence, risk factors, and outcome. *Critical Care Medicine*. 2012;40(12):3202–3208. doi:10.1097/CCM.0b013e318265e461
214. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, Cartier JC, Ferretti G, Schwebel C, Timsit JF - Venous thromboembolism in the ICU: Main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Critical Care*. 2015;19(1):1–9. doi:10.1186/s13054-015-1003-9
215. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, I Ricco GD, Tonelli L, Allessia

- G, Pistolesi M, Di Ricco G, Tonelli L, Allescia G, Pistolesi M - Accuracy of Clinical Assessment in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):864–871. doi:10.1164/ajrccm.159.3.9806130
216. Minshall CT, Doben AR, Leon SM, Fakhry SM, Eriksson EA - Computed tomography pulmonary angiography: More than a screening tool for pulmonary embolus. *Journal of Critical Care*. 2015;30(1):196–200. doi:10.1016/j.jcrc.2014.09.017
217. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, Junod A - Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Resp J*. 1999;13(6):1365–70.
218. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, Falvo N, Meneveau N, Quere I, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Seinturier C, Sevestre MA, Beregi JP, Tardy B, ... Meyer G - Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015;313(16):1627–1635. doi:10.1001/jama.2015.3780
219. Moneta GL - Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension After Pulmonary Embolism. *Yearbook of Vascular Surgery*. 2006;2006:412–413. doi:10.1016/S0749-4041(08)70317-8
220. Montagnana M, Cervellin G, Franchini M, Lippi G - Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2011;31(4):436–444. doi:10.1007/s11239-010-0519-8
221. De Monyé W, Van Strijen MJL, Huisman M V., Kieft GJ, Pattynama PMT - Suspected pulmonary embolism: Prevalence and anatomic distribution in 487 consecutive patients. *Radiology*. 2000;215(1):184–188. doi:10.1148/radiology.215.1.r00ap22184
222. Moores LK - LESS IS MORE are we overtreating isolated subsegmental pulmonary embolism? First do no harm. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178(9):1274–1275. doi:10.1001/jamainternmed.2018.2970
223. Moos SI, Van Vemde DNH, Stoker J, Bipat S - Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography

(CECT) and the relationship with risk factors: A meta-analysis. *European Journal of Radiology*. 2013;82(9). doi:10.1016/j.ejrad.2013.04.029

224. Müller-Peltzer K, Kretzschmar L, Negrão De Figueiredo G, Crispin A, Stahl R, Bamberg F, Trumm CG - Present Limitations of Artificial Intelligence in the Emergency Setting - Performance Study of a Commercial, Computer-Aided Detection Algorithm for Pulmonary Embolism. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren*. 2021;193(12):1436–1443. doi:10.1055/a-1515-2923

225. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H, Laporte S, Mismetti P, Muñoz FJ, Yusen R, Monreal M - Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(16):1675–1683. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.058

226. Musset D, Parent F, Meyer G, Maître S, Girard P, Leroyer C, Revel MP, Carette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G - Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: A prospective multicentre outcome study. *Lancet*. 2002;360(9349):1914–1920. doi:10.1016/S0140-6736(02)11914-3

227. Muth CM, Shank ES - Gas Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(7):476–482. doi:10.1056/NEJM200002173420706

228. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A - Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(2):107–133. doi:10.1016/j.echo.2008.11.023

229. Nazaroğlu H, Özmen CA, Akay HÖ, Kilinç I, Bilici A - 64-MDCT pulmonary angiography and CT venography in the diagnosis of thromboembolic disease. *American Journal of Roentgenology*. 2009;192(3):654–661. doi:10.2214/AJR.07.3939

230. Neuenfeldt FS, Weigand MA, Fischer D - Coagulopathies in intensive care medicine: Balancing act between thrombosis and bleeding. *Journal of Clinical*

Medicine. 2021;10(22). doi:10.3390/jcm10225369

231. Nijkeuter M, Kwakkel-van Erp JM, Kruip MJHA, Sohne M, Büller HR, Leebeek FWG, Huisman M V. - Incidence of diagnosis of subsegmental pulmonary emboli using multidetector row and single-detector row computed tomography [1]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(2):384–386. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02832.x

232. O’Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, Caton A, Mark LS, Vigen C, Liebman HA - Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: Clinical correlates and relevance. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(30):4928–4932. doi:10.1200/JCO.2006.06.5870

233. Okadome M, Saito T, Shimamoto K, Ogahara R, Akiyoshi H, Fujimoto M, Shinozaki K - Early Identification of Asymptomatic Pulmonary Embolism Proximal to the Subsegmental Arteries after Gynecologic Surgery. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016;22(1):34–41. doi:10.1177/1076029615584663

234. Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, Hoepfer MM, Cebotari S - Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2014;111(50):856–62. doi:10.3238/arztebl.2014.0856

235. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, Hutten BA, Jaff MR, Manja V, Schulman S, Thurston C, Vedantham S, Verhamme P, Witt DM, Florez ID, Izcovich A, ... Zhang Y - American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Advances*. 2020;4(19):4693–4738. doi:10.1182/bloodadvances.2020001830

236. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, Elalamy I, Hoppensteadt D, Gerotziafas GT - Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(9_suppl):8S-28S. doi:10.1177/1076029618806424

237. Patel R, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Mehta G, Rocker GM, Marshall JC, Hodder R, Martin CM, Heyland DK, Peters S, Muscedere J, Soth M, Campbell N, Guyatt GH - Burden of Illness in venous ThromboEmbolic in Critical care: A multicenter observational study. *Journal of Critical Care*. 2005;20(4):341–347.

doi:10.1016/j.jcrc.2005.09.014

238. PD Dr. med Immo Schroeder-Printzen, Peter PD med KJ - Referenzbericht zum Qualitätsbericht 2012 - Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen - Referenzbericht zum Qualitätsbericht 2012 gemäß § 137 Abs. 3 SGB V. 2014.

239. Peiman S, Abbasi M, Allameh SF, Asadi Gharabaghi M, Abtahi H, Safavi E - Subsegmental pulmonary embolism: A narrative review. *Thrombosis Research*. 2015;138:55–60. doi:10.1016/j.thromres.2015.12.003

240. Pena E, Kimpton M, Dennie C, Peterson R, Le Gal G, Carrier M - Difference in interpretation of computed tomography pulmonary angiography diagnosis of subsegmental thrombosis in patients with suspected pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(3):496–498. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04612.x

241. Penalzoza A, Melot C, Motte S - Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. 2011;127(2):81–84. doi:10.1016/j.thromres.2010.10.026

242. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, Delvau N, Thys F - Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(7):1291–1296. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04769.x

243. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barberà JA, ... Simonneau G - Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973–1981. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008

244. Pepke-Zaba J, Ghofrani H-A, Hoepfer MM - Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2017;26(143):160107. doi:10.1183/16000617.0107-2016

245. Perrier A, Bounameaux H, Weg JG, Froehlich JB, Bernard T, Yves P, Turkstra F, Van Beek EJR, Buller HR - Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism [2] (multiple letters). *Annals of Internal Medicine*. 1998.

doi:10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00015

246. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiere AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H - Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-Dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: A multicenter management study. *American Journal of Medicine.* 2004;116(5):291–299. doi:10.1016/j.amjmed.2003.09.041

247. Pesavento R, de Conti G, Minotto I, Filippi L, Mongiat M, de Faveri D, Maurizi F, Valle FD, Piovela C, Pagnan A, Prandoni P - The value of 64-detector row computed tomography for the exclusion of pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis.* 2011;105(5):901–907. doi:10.1160/TH10-10-0638

248. Piazza G, Goldhaber SZ - Venous thromboembolism and atherothrombosis: An integrated approach. *Circulation.* 2010;121(19):2146–2150. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.951236

249. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent J-L - Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Critical care (London, England).* 2020;24(1):287. doi:10.1186/s13054-020-02993-5

250. Pollack C V., Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA - Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *Journal of the American College of Cardiology.* 2011;57(6):700–706. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.071

251. Poller L, Thomson JM, Taberner DA - Use of the activated partial thromboplastin time for monitoring heparin therapy: problems and possible solutions. *La Ricerca in clinica e in laboratorio.* 1989:363–370.

252. Polo Friz H, Buzzini C, Orenti A, Punzi V, Molteni M, Primitz L, Cavalieri d'Oro L, Arpaia G, Boracchi P, Cimminiello C - Prognostic value of D-dimer in elderly patients with Pulmonary Embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2016;42(3):386–392. doi:10.1007/s11239-016-1394-8

253. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F - The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Archives of Pathology*. 2005;106(9):3049–3054. doi:10.1182/blood-2005-03-0912.The
254. Prof. Dr. A. Encke, Prof. Dr. S. Haas PDIK et al. - S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thrombembolie. Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V. (DGU). 2015;(003):1–238.
255. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A - Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(6):553–560. doi:10.1016/j.jcmg.2013.11.004
256. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard--Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, Barré O, Bruckert F, Dubourg O, Lacombe P - New {CT} Index to Quantify Arterial Obstruction in Pulmonary Embolism. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176(6):1415–1420. doi:10.2214/ajr.176.6.1761415
257. Ramli NN, Iberahim S, Mohd Noor NH, Zulkafli Z, Tengku Md Shihabuddin TM, Din MH, Mohamed Saat MA, Samsudin AHZ - Haemostasis and Inflammatory Parameters as Potential Diagnostic Biomarkers for VTE in Trauma-Immobilized Patients. *Diagnostics* (Basel, Switzerland). 2023;13(1). doi:10.3390/diagnostics13010150
258. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS - Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(23):2526–33. doi:10.1001/jama.2012.5669
259. Raptopoulos V, Boiselle PM - Multi-detector row spiral CT pulmonary angiography: comparison with single-detector row spiral CT. *Radiology*. 2001;221(3):606–13. doi:10.1148/radiol.2213010473
260. Rashid AH, Brieva JL, Stokes B - Incidence of contrast-induced nephropathy in intensive care patients undergoing computerised tomography and prevalence of risk factors. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2009;37(6):968–975. doi:10.1177/0310057x0903700613

261. Raskob GE - Importance of subsegmental pulmonary embolism. *Blood*. 2013;122(7):1094–1095. doi:10.1182/blood-2013-06-508440
262. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G - Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;36(3):505–521. doi:10.1007/s00259-008-1014-8
263. Reissig A, Kroegel C - Therapeutic approaches to acute pulmonary embolism. *Internist*. 2004;45(5):540+. doi:10.1007/s00108-004-1168-9
264. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, Gefters WB, Gottschalk A, Mayo JR, Sostman HD - Management of Suspected Acute Pulmonary Embolism in the Era of CT Angiography: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2007;245(2):315–329. doi:10.1148/radiol.2452070397
265. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G - Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: Results of the „IRM-EP“ study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(5):743–750. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04652.x
266. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, Brennan DJ, Collins CD, Skehan SJ - Pulmonary embolism in pregnancy: Comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *American Journal of Roentgenology*. 2009;193(5):1223–1227. doi:10.2214/AJR.09.2360
267. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuysen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, ... Le Gal G - Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism. *JAMA*. 2014;311(11):1117. doi:10.1001/jama.2014.2135
268. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel M-P, Poletti P-A, Meyer G, Mottier D, Perneger T, ... Perrier A - Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2008;371(9621):1343–1352.

doi:10.1016/S0140-6736(08)60594-2

269. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Kossovsky M, Bressollette L, Meyer G, Perrier A, Bounameaux H - Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(3):406–412. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03264.x

270. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy P-M, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A - Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2006;95(4):715–9. doi:10.1160/TH05

271. Ro A, Kageyama N, Tanifuji T, Sakuma M - Autopsy-proven untreated previous pulmonary thromboembolism: Frequency and distribution in the pulmonary artery and correlation with patients' clinical characteristics. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(5):922–927. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04225.x

272. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, Stein CA, Cole RP - Pulmonary tumor embolism: A review of the literature. *American Journal of Medicine*. 2003;115(3):228–232. doi:10.1016/S0002-9343(03)00305-X

273. Robertson L, Jones LE - Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(2). doi:10.1002/14651858.CD001100.pub4

274. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS - Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(6):2105–2108. doi:10.1164/ajrccm.162.6.2004204

275. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM - Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092–2099. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467

276. Van Rooden CJ, Tesselaar MET, Osanto S, Rosendaal FR, Huisman M V. - Deep vein thrombosis associated with central venous catheters - A review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(11):2409–2419. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01398.x

277. Le Roux P-Y, Robin P, Delluc A, Abgral R, Le Duc-Pennec A, Nowak E, Couturaud F, Le Gal G, Salaun P-Y - V/Q SPECT Interpretation for Pulmonary Embolism Diagnosis: Which Criteria to Use? *Journal of Nuclear Medicine*. 2013;54(7):1077–1081. doi:10.2967/jnumed.112.113639
278. Roy P-M, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G - Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2005;331(7511):259. doi:10.1136/bmj.331.7511.259
279. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB - Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685–713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010
280. Safani M, Hill SE, Winters R, Kawanishi S, Eppstein SW, Min S, Drachenberg M - The use of average body weight in dosing unfractionated heparin. *Chest*. 2013;143(6):1840–1841. doi:10.1378/chest.13-0255
281. Safani M, Tobias S, Robinson M, Hwang J, Thomas GS - Average-Weight Methodology in Weight-Based Unfractionated Heparin Therapy in the Presence of Obesity. *Chest*. 2017;151(5):1187–1188. doi:10.1016/j.chest.2016.12.016
282. Sakuma M, Sugimura K, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K - Unusual Pulmonary Embolism. *Circulation Journal*. 2007;71(5):772–775. doi:10.1253/circj.71.772
283. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, Fischer GW - Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(21):2519–2532. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.073
284. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman M V., Chatellier G, Meyer G - Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: A systematic review. *European Heart Journal*. 2008;29(12):1569–1577. doi:10.1093/eurheartj/ehn208

285. Schembri GP, Miller AE, Smart R - Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2010;40(6):442–454. doi:10.1053/j.semnuclmed.2010.07.007
286. Schimmerl S, Schurawitzki H, Schurawtzki R, Huemer G, Gottfried I, Haumer H - Wertigkeit Der Thorakalen Und Abdominellen Computertomographie Bei Intensivpatienten. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Neuen Bildgebenden Verfahren*. 1992;156(4):365–368. doi:10.1055/s-2008-1032902
287. Schoepf UJ, Holzkecht N, Helmberger TK, Crispin A, Hong C, Becker CR, Reiser MF - Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology*. 2002;222(2):483–490. doi:10.1148/radiol.2222001802
288. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NPA, Janssen KJM, Douma RA, van Delden JJM, Moons KGM, Reitsma JB - Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2013;346(may03_1):f2492. doi:10.1136/bmj.f2492
289. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ - Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(24):2342–2352. doi:10.1056/nejmoa0906598
290. Schwebel C, Clec'h C, Magne S, Minet C, Garrouste-Orgeas M, Bonadona A, Dumenil AS, Jamali S, Kallel H, Goldgran-Toledano D, Marcotte G, Azoulay E, Darmon M, Ruckly S, Souweine B, Timsit JF - Safety of intrahospital transport in ventilated critically ill patients: A multicenter cohort study. *Critical Care Medicine*. 2013;41(8):1919–1928. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a3bbd
291. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL - Timing of Renal Replacement Therapy Initiation in Acute Renal Failure: A Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;52(2):272–284. doi:10.1053/j.ajkd.2008.02.371
292. Self WH, Courtney DM, McNaughton CD, Wunderink RG, Kline JA - High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary

- opacities in ED patients: Implications for diagnosing pneumonia. *American Journal of Emergency Medicine*. 2013;31(2):401–405. doi:10.1016/j.ajem.2012.08.041
293. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K - Smoking and venous thromboembolism: A Danish follow-up study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(8):1297–1303. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03490.x
294. Shirley PJ, Bion JF - Intra-hospital transport of critically ill patients: Minimising risk. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(8):1508–1510. doi:10.1007/s00134-004-2293-6
295. Short SAP, Gupta S, Brenner SK, Hayek SS, Srivastava A, Shaefi S, Singh H, Wu B, Bagchi A, Al-Samkari H, Dy R, Wilkinson K, Zakai NA, Leaf DE - D-dimer and Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Critical Care Medicine*. 2021;49(5):E500–E511. doi:10.1097/CCM.0000000000004917
296. Siegel MD, Perrier A, Roy P-M, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier A-L, Furber A, Revel M-P, Howarth N, Davido A, Bounameaux H - Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2005;353(6):630–1; author reply 630-1. doi:10.1056/NEJMoa042905
297. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ - Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(6):585–593. doi:10.1001/archinte.158.6.585
298. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P - Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006;367(9516):1075–1079. doi:10.1016/S0140-6736(06)68474-2
299. Smith GT, Dammin GJ, Dexter L - Postmortem Arteriographic Studies of the Human Lung in Pulmonary Embolization. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1964;188(2):143–151. doi:10.1001/jama.1964.03060280045011
300. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI - Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest*. 2010;137(6):1382–1390. doi:10.1378/chest.09-0959

301. Soffker G, Kluge S - [Pulmonary embolism]. *Lungenembolie*. 2015.
302. Sohne M, Kamphuisenà PW - D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1239–42. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01323.x
303. Sonawane S, Kasbekar N, Berns JS - The safety of heparins in end-stage renal disease. *Seminars in Dialysis*. 2006;19(4):305–310. doi:10.1111/j.1525-139X.2006.00177.x
304. Sostman HD, Miniati M, Gottschalk A, Matta F, Stein PD, Pistolesi M - Sensitivity and Specificity of Perfusion Scintigraphy Combined with Chest Radiography for Acute Pulmonary Embolism in PIOPED II. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(11):1741–1748. doi:10.2967/jnumed.108.052217
305. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L - Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology*. 2008. doi:10.1148/radiol.2463070270
306. Spyropoulos AC, Raskob GE - New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(9):1662–1670. doi:10.1160/TH17-03-0168
307. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR, Rosamond WD, Folsom AR - Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2009;7(5):746–51. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03295.x
308. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG - Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85(2):462–468. doi:10.1161/01.CIR.85.2.462
309. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales C a, Hull RD, Jablonski K a, Jr KVL, Naidich DP - Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Angiography for Pulmonary Embolism. *Annals of internal medicine*. 2010;152(7):434–443. doi:10.1059/0003-4819-152-7-201004060-00008
310. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, Sasahara AA, Wenger NK, Willis PW - The

electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1975;17(4):247–257. doi:10.1016/S0033-0620(75)80016-8

311. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper K V., Popovich J, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK - Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2006;354(22):2317–2327. doi:10.1056/nejmoa052367

312. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC - Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*. 1996;109(1):78–81. doi:10.1378/chest.109.1.78

313. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F - Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;18(1):20–6. doi:10.1177/1076029611422363

314. Stein PD, Henry JW - Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. 1997;112(4):974–979. doi:10.1378/chest.112.4.974

315. Stein PD, Henry JW - Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995;108(4):978–981. doi:10.1378/chest.108.4.978

316. Stein PD, Henry JW - Prevalence of acute pulmonary embolism in central and subsegmental pulmonary arteries and relation to probability interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *Chest*. 1997;111(5):1246–1248. doi:10.1378/chest.111.5.1246

317. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A - Reassessment of Pulmonary Angiography for the Diagnosis of Pulmonary Embolism: Relation of Interpreter Agreement to the Order of the Involved Pulmonary Arterial Branch. *Radiology*. 1999;210(3):689–691. doi:10.1148/radiology.210.3.r99mr41689

318. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J - Incidence of Thrombocytopenia in Hospitalized Patients with Venous Thromboembolism.

American Journal of Medicine. 2009;122(10):919–930.
doi:10.1016/j.amjmed.2009.03.026

319. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK - D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2004;140(8):589–602.

320. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL - Impact of Vena Cava Filters on in-Hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *American Journal of Medicine*. 2012;125(5):478–484. doi:10.1016/j.amjmed.2011.05.025

321. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, Huisman M V., Kearon C, King CS, Knighton AJ, Lake E, Murin S, Vintch JRE, Wells PS, Moores LK - Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6). doi:10.1016/j.chest.2021.07.055

322. Stoller N, Limacher A, Méan M, Baumgartner C, Tritschler T, Righini M, Beer JH, Rodondi N, Aujesky D - Clinical presentation and outcomes in elderly patients with symptomatic isolated subsegmental pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. 2019;184(April):24–30. doi:10.1016/j.thromres.2019.10.008

323. Storto ML, Di Credico A, Guido F, Larici AR, Bonomo L - Incidental detection of pulmonary emboli on routine MDCT of the chest. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184(1):264–267. doi:10.2214/ajr.184.1.01840264

324. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK, Abbott S, Allen N, Armstrong M, Balkwill A, Banks E, Benson V, Beral V, Black J, ... Young H - Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(11):2277–2286. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x

325. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA - Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: A report of four patients and review of the literature. *Lung*. 2006;184(1):1–5. doi:10.1007/s00408-005-2550-7

326. Tao SM, Wichmann JL, Schoepf UJ, Fuller SR, Lu GM, Zhang LJ - Contrast-

- induced nephropathy in CT: incidence, risk factors and strategies for prevention. *European Radiology*. 2016;26(9):3310–3318. doi:10.1007/s00330-015-4155-8
327. Taviloglu K, Yanar H - Fat embolism syndrome. *Surgery Today*. 2007;37(1):5–8. doi:10.1007/s00595-006-3307-5
328. Thomas L - Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. In: *Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. TH-Books-Verl.-Ges.; 2005. S. 487–491.
329. Thomeer MGJ, Pattynama PMT, Hartmann IJC, Kieft GJ, Van Strijen MJL - High incidence of isolated subsegmental pulmonary emboli on multi-slice spiral CT: A comparative clinical study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2006;95(5):914–915. doi:10.1160/TH06-01-0029
330. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC - Epidemiology of venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712–23. doi:10.1182/blood-2013-04-460121.
331. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ - Right heart thrombi in pulmonary embolism: Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(12):2245–2251. doi:10.1016/S0735-1097(03)00479-0
332. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, Szulc M - Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *European Respiratory Journal*. 1999;13(3):616–621.
333. Torres C, Haut ER - Prevention, diagnosis, and management of venous thromboembolism in the critically ill surgical and trauma patient. *Current Opinion in Critical Care*. 2020;26(6):640–647. doi:10.1097/MCC.0000000000000771
334. Tsao CM, Ho ST, Wu CC - Coagulation abnormalities in sepsis. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2015;53(1):16–22. doi:10.1016/j.aat.2014.11.002
335. Turkstra F, Kuijper PMM, Van Beek EJR, Brandjes DPM, Ten Cate JW, Büller HR - Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Annals of Internal Medicine*. 1997;126(10):775–781. doi:10.7326/0003-4819-126-10-199705150-00005

336. Viarasilpa T, Panyavachiraporn N, Marashi SM, Van Harn M, Kowalski RG, Mayer SA - Prediction of Symptomatic Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients: The ICU-Venous Thromboembolism Score. *Critical Care Medicine*. 2020;48(6):E470–E479. doi:10.1097/CCM.0000000000004306
337. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A - A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. *Critical Care Medicine*. 2006;34(5):1311–1318. doi:10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01
338. Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S - Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units. *Critical Care Medicine*. 1998;26(11):1793–1800. doi:10.1097/00003246-199811000-00016
339. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG - The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–710. doi:10.1007/BF01709751
340. Walther A, Böttiger BW, Spahn AD, Walther A, Böttiger BW - Die akute Lungenarterienembolie. *Der Anaesthesist*. 2002;51(5):427–445. doi:10.1007/s00101-002-0315-8
341. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW - Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110(6):744–749. doi:10.1161/01.CIR.0000137826.09715.9C
342. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH - Heparin-Induced Thrombocytopenia Associated with Fondaparinux. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(25):2653–2655. doi:10.1056/NEJMc070346
343. Watanabe H, Horita N, Shibata Y, Minegishi S, Ota E, Kaneko T - Diagnostic test accuracy of D-dimer for acute aortic syndrome: Systematic review and meta-analysis of 22 studies with 5000 subjects. *Scientific Reports*. 2016;6(April):1–9. doi:10.1038/srep26893

344. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW - A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2411–2420. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.024
345. Wells PS - Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(SUPPL. 1):41–50. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02493.x
346. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AGG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J - 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):416–420. doi:10.1055/s-0037-1613830
347. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ - Article Excluding Pulmonary Embolism at the Bedside without Diagnostic Imaging: Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism Presenting to the Emergency Department by Using a. *Annals of internal medicine*. 2001;5(3):98–107.
348. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J - Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of Internal Medicine*. 1998;129(12):997–1005.
349. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S - When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ*. 2013;347(jul02 2):f3368–f3368. doi:10.1136/bmj.f3368
350. Wiklund P, Medson K, Elf J - Incidental pulmonary embolism in patients with cancer: prevalence, underdiagnosis and evaluation of an AI algorithm for automatic detection of pulmonary embolism. *European Radiology*. 2023;33(2):1185–1193. doi:10.1007/s00330-022-09071-0
351. Wildman-Tobriner B, Ngo L, Mammarrappallil JG, Konkel B, Johnson JM, Bashir MR - Missed Incidental Pulmonary Embolism: Harnessing Artificial Intelligence to Assess Prevalence and Improve Quality Improvement Opportunities. *Journal of the American College of Radiology*. 2021;18(7):992–999. doi:10.1016/j.jacr.2021.01.014

352. Winebright JW, Gerdes AJ, Nelp WB - Restoration of Blood Flow After Pulmonary Embolism. *Archives of Internal Medicine*. 1970;125(2):241–247. doi:10.1001/archinte.1970.00310020047002
353. Winters JP, Callas PW, Cushman M, Repp AB, Zakai NA - Central venous catheters and upper extremity deep vein thrombosis in medical inpatients: The Medical Inpatients and Thrombosis (MITH) Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(12):2155–2160. doi:10.1111/jth.13131
354. Wolf F, Scherthaner RE, Dirisamer A, Schoder M, Funovics M, Kettenbach J, Langenberger H, Stadler A, Loewe C, Lammer J, Cejna M - Endovascular management of lost or misplaced intravascular objects: Experiences of 12 years. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2008;31(3):563–568. doi:10.1007/s00270-007-9201-8
355. Wolf SJ, Hahn SA, Nentwich LM, Raja AS, Silvers SM, Brown MD - Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Suspected Acute Venous Thromboembolic Disease. *Annals of Emergency Medicine*. 2018;71(5):e59–e109. doi:10.1016/j.annemergmed.2018.03.006
356. Wun T, White RH - Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer investigation*. 2009;27 Suppl 1(August):63–74. doi:10.1080/07357900802656681
357. Yoo HH, Queluz TH, Dib R - Anticoagulant treatment for subsegmental pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(4). doi:10.1002/14651858.CD010222.pub2.
358. Yoo HHB, Nunes-Nogueira VS, Fortes Villas Boas PJ - Anticoagulant treatment for subsegmental pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(2). doi:10.1002/14651858.CD010222.pub4
359. Yoo HHB, Queluz THAT, El Dib R - Anticoagulant treatment for subsegmental pulmonary embolism (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(4):10–12. doi:10.1002/14651858.CD010222.pub3.
360. Yoo HHBB, Marin FL - Isolated subsegmental pulmonary embolism (ISSPE): current therapeutic challenges. *Polish Archives of Internal Medicine*.

2020;130(11):986–991. doi:10.20452/pamw.15372

361. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, Li Y - Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27. doi:10.1177/10760296211010976

362. Zhang LJ, Lu GM, Meinel FG, McQuiston AD, Ravenel JG, Schoepf UJ - Computed tomography of acute pulmonary embolism: state-of-the-art. *European Radiology*. 2015;25(9):2547–2557. doi:10.1007/s00330-015-3679-2

363. Zhou X-Y, Ben S-Q, Chen H-L, Ni S-S - The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respiratory Research*. 2012;13(1):111. doi:10.1186/1465-9921-13-111

8 Anhang

8.1 Abkürzungen

Aa.	Arteriae, Plural von Arteria (lat. Schlagader)
Abb.	Abbildung
ACCP	American College of Chest Physicians
ACEP	American College of Emergency Physicians
AKI	Akute Nierenschädigung (engl. Acute Kidney Injury)
AKIN	Acute kidney injury network
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APS	Antiphospholipid-Syndrom
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARF	akutes Nierenversagen (engl. Acute Renal Failure)
BGA	(arterielle) Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BMUV	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz
BNP	Brain Natriuretic Peptide
(NT)-proBNP	N-terminales Propetid des Brain Natriuretic Peptide
BPA	Ballonangioplastie (engl. Balloon Pulmonary Angioplasty)
bzgl.	bezüglich
CIN	kontrastmittelinduzierte Nephropathie (engl. Contrast-Induced Nephropathy)
CT	Computertomographie
CTA	(Multidetektor-)Computertomographie-Angiographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
cTNI	kardiales Troponin-I
cTNT	kardiales Troponin-T
CrCl	Creatinine Clearance

CRP	C-reaktives Protein
CUS	Kompressionssonographie der tiefen Beinvenen (engl. compression venous ultrasonography)
CCUS	vollständige Kompressionssonographie (engl. complete compression venous ultrasonography)
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie (engl. disseminated intravascular coagulation)
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
DSCT	Dual-Source-Computertomographie
ECLS	engl. Extracorporeal Life Support (System)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESAIC	European Society of Anaesthesiology and Intensive Care
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FVL-Mutation	Faktor-V-Leiden-Mutation
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
ICU	Intensive Care Unit, engl. für Intensivstation
INR	International Normalized Ratio
IPC	Intermittierende Pneumatische Venenkompression (engl. Intermittent Pneumatic Compression)
ISSPE	Isolated Subsegmental Pulmonary Embolism
iSSLE	isolierte Subsegmentale Lungenembolie (n)
ITS	Intensivstation
i.v.	intravenös (e)
IVF	In-vitro-Fertilisation
KG	Körpergewicht
KI	künstliche Intelligenz
KM	Kontrastmittel

LE	Lungenembolie (n)
LWMH	low weight molecular heparin; siehe NMH
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule (auch Torr; physik. Einheit)
MDCT	Multidetektorcomputertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie, auch MR
mSv	Millisievert (Sievert = SI-Einheit der Äquivalentdosis)
NMH	Niedermolekulares Heparin, engl. LWMH
NOAK	neue orale Antikoagulantien (synonym: DOAK)
NSAID	Nichtsteroidales Antirheumatikum (engl. <i>non-steroidal anti-inflammatory drug</i>)
OIMC	Operative Intermediate Care Station
paCO ₂	(arterieller) Kohlenstoffdioxidpartialdruck
paO ₂	(arterieller) Sauerstoffpartialdruck
PACS	Picture Archiving and Communication System
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PAP	(mittlerer) pulmonalarterieller Druck
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
PE	Pulmonary Embolism
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck, engl. positive end-expiratory pressure
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
(s)PESI	(simplified) Pulmonary Embolism Severity Index
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PIOPED	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PoC(T)	Point-of-Care (Testing)
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RIS	Radiologieinformationssystem (e)
ROC	Receiver-Operating-Characteristic

RR	„Riva-Rocci“, Abkürzung für die traditionelle Blutdruckmessung am Oberarm nach Scipione Riva-Rocci
rt-PA	recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase)
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SD	Standardabweichung
SDCT	Single-Detector-Computed-Tomography
SEKMI	Sektion Medizinische Informatik in Anästhesie und Intensivmedizin
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, engl.: Systemic Inflammatory Response Syndrome
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment (Score)
sog.	sogenannt (e)
SOP	Standard Operating Procedures
SSPS	Statistical Package for the Social Sciences
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TVT	tiefe Beinvenenthrombose (n)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UFH	unfraktioniertes Heparin
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Vv.	Venae, Plural von Vene (lat. Blutader)
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VTE	venöse Thrombembolie (n)
ZVK	zentraler Venenkatheter

8.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Risikostratifizierung der akuten Lungenembolie (adaptiert nach Konstantinides et al.¹⁷⁹). Antikoagulation: niedermolekulares Heparin/ Fondaparinux plus Vitamin-K-Antagonisten oder direkte orale Antikoagulantien (ggf. in Kombination mit niedermolekularem Heparin). BNP: Brain Natriuretic Peptide, CT: Computertomographie, ITS: Intensivstation, (s)PESI: (Simplified) Pulmonary Embolism Severity Index, UFH: Unfraktioniertes Heparin, RV: Rechtsventrikulär 10
- Abb. 2: CTA mit Darstellung einer iSSLE bei einem 71-jährigen männlichen Patienten: **A** transversaler Schnitt; weißer Kreis: subsegmentale Embolie des linken Oberlappens, schwarzer Stern: Aorta ascendens, weißer Stern: Pleuraerguss, weißes Plus: Atelektase des rechten Unterlappens **B** koronare Rekonstruktion, weißer Kreis: subsegmentale Embolie, weißer Pfeil: Rippenfraktur ; Quelle: „Impact of unsuspected subsegmental pulmonary embolism in ICU patients“¹⁷⁶ 18
- Abb. 3: Entscheidungsbaum zu den Ein- und Ausschlusskriterien, adaptiert nach „Impact of unsuspected subsegmental pulmonary embolism in ICU patients“¹⁷⁶ 33
- Abb. 4: Box-Plot Kreatinin-Serumspiegel während des Beobachtungszeitraums. Zeitabhängige Veränderung der Kreatinin-Serumkonzentration (in mg/dl) von Tag 0 (= erhobener Serumkreatininwert vor erfolgter CTA) bis zum 5. Tag nach erfolgter CTA. Bei Vergleich der verschiedenen Beobachtungspunkte mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests haben wir eine signifikante, globale Abnahme festgestellt ($p < 0,0001$). Darüber hinaus zeigten die durchgeführten Dunn-Post-Tests, dass die Werte von Tag 0 bis Tag 4 ($p < 0,001$) und im Vergleich von Tag 0 zu Tag 5 ($p < 0,0001$) signifikant abgenommen haben. CTA: Multidetektorcomputertomographie-Angiographie 40
- Abb. 5: Box-Plot Serum-Harnstoffspiegel während des Beobachtungszeitraums. Zeitabhängige Veränderung der Harnstoff-Serumkonzentration (in mg/dl) von Tag 0 (= erhobener Serumharnstoffwert vor erfolgter CTA) bis zum 5.

Tag nach erfolgter CTA. Bei Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests wurden keine signifikanten Veränderungen festgestellt (Tag 0: $67,54 \pm 59,7$ vs. Tag 5: $54,84 \pm 46,97$; $p = 0,160$). CTA:
Multidetektorcomputertomographie-Angiographie 41

8.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Basischarakteristika des Studienkollektivs:.....	35
Tab. 2: Basischarakteristika der einzelnen Subgruppen	36
Tab. 3: Gegenüberstellung der Intensiv-Scores, Sepsishäufigkeit und Letalität, zwischen den beiden Patientensubgruppen keine LE versus iSSLE.....	37
Tab. 4: Vergleich der invasiven Beatmungswerte beider Subgruppen	37
Tab. 5: Vergleich der Laborwerte beider Subgruppen am Tag der CTA.....	38
Tab. 6: D-Dimere und altersadaptierte cut-off-Werte.....	39
Tab. 7: Antikoagulatorische Therapie der Subgruppen vor und nach CTA	42
Tab. 8: Anamnese auf VTE, bzw. Risikofaktoren	43
Tab. 9: Subgruppenanalysen: Patienten ohne LE/iSSLE vs. Patienten. mit iSSLE.	127

Tab. 9: Subgruppenanalysen: Patienten ohne LE/iSSLE vs. Patienten. mit iSSLE

		Keine LE (n=228) n=24	iSSLE (n=12) n=26	<i>p</i>
Männliches Geschlecht		136 (59.6)	6 (50)	0.507
Alter	in Jahren	64.49±12.68	59.33±14.39	0.174
BMI	kg/m ²	27.68±7.17	27.55±4.05	0.952
APACHE II-Score		24.5±10.53	22.58±10.87	0.54
SOFA-Score		8.38±5.22	8.17±6.21	0.891
SAPS II-Score		43±15.53	36.67±14	0.142
Sepsis		140 (61.4)	6 (50)	0.43
30-Tages-Letalität		77 (33.8)	4 (33.3)	0.53
24-Stunden-Letalität		8 (3.5)	2 (16.7)	0.026
Gerinnungshemmende Therapie vor CTA		183 (80.3)	8 (66.7)	0.255
Therapie mit UFH vor CTA		168 (73.7)	5 (41.7)	0.016
Therapieeskalation nach CTA		92 (40.4)	9 (75)	0.018
Heparinbolusgabe nach CTA		5 (2.2)	2 (16.7)	0.004
Nachweis einer TVT		9 (3.9)	2 (16.7)	0.04
Chirurgische Intervention / OP in Anamnese		200 (87.7)	11 (91.7)	0.791
LE in Anamnese		6 (2.6%)	0	0.569
Invasive Beatmung zum CTA-Zeitpunkt		131 (57.5)	6 (50)	0.848

Beginn einer invasiven Beatmung 24h um CTA		36 (15.8)	3 (25)	0.399
Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens		44 (19.3)	1 (8.3)	0.343
Hämoglobin	g/l	96.25±15.06	96.25±12.32	0.999
Hämatokrit	%	29.76±4.17	29.49±3.75	0.825
Thrombozytenzahl	giga/l	257.6±195.86	329.17±200.92	0.219
Leukozytenzahl	giga/l	16.31±10.57	14.71±6.7POSITI VER 3	0.604
Fibrinogen	g/l	2.88±2.79	4.27±2.74	0.095
Antithrombin III	%	39.96±37.6	46.33±38.9	0.568
PTT	s	43.14±11.58	39.75±11.61	0.323
INR		1.24±0.29	1.25±0.3	0.91
D-Dimer	mg/l	13.01±579.88	55.19±1027.57	0.185
Altersadaptierter D-Dimer-cut-off-Wert positiv		26 (11)	7 (58.3)	<0.001
Horovitz Index		245.57±106.75	203.25±97.65	0.221
CRP	mg/l	191.86±110.02	205.8±108.36	0.669
Kreatinin	mg/dl	1.4±1.12	1.11±0.5	0.342
Harnstoffkonzentration	mg/dl	82.46±58.10	56.83±45.45	0.134

BMI: Body Mass Index LE: Lungenembolie, iSSLE: isolierte Subsegmentale Lungenembolie APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; SAPS II: Simplified Acute Physiology II Score; UFH: Unfraktioniertes Heparin, CTA: Computertomographie-Angiographie, TVT: Tiefe Venenthrombose, PTT: Partielle Thromboplastinzeit, INR: International Normalized Ratio, CRP: C-reaktives Protein; Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder Absolutzahlen (%) angegeben.

8.4 Publikationsverzeichnis

- Titel:** „Impact of unsuspected subsegmental pulmonary embolism in ICU patients“
- Autoren:** C. Koch¹, R. Schramm¹, F.C. Roller³, A. Hecker², M. Henrich^{1,5}, E. Schneck¹, G.Krombach³, M.A. Weigand^{1,4}, C. Lichtenstern^{1,4}
- Journal:** Der Anästhesist: Februar 2016, Volume 65, Issue 2, Seiten 122–128
ISSN (print): 0003-2417; ISSN (online): 1432-055X
DOI 10.1007/s00101-015-0118-3
Erstveröffentlichung Online: 11. Dezember 2015

¹ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin am Standort Gießen, Universitätsklinikum Gießen

² Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie am Standort Gießen, Universitätsklinikum Gießen

³ Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Kinderradiologie am Standort Gießen, Universitätsklinikum Gießen

⁴ Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

⁵ Zentrum für Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin, ViDia Christliche Kliniken Karlsruhe, St. Vincentius Kliniken

Veröffentlichung der Ergebnisse als Poster auf dem „Sepsis-Update Weimar 2015“ am 10.09.2015

8.5 Lebenslauf

Dieser Inhalt wurde aus Datenschutzgründen entfernt.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

**DAS VORLIEGENDE WERK IST KEINE ÖFFENTLICHE PUBLIKATION,
BESTIMMT NUR FÜR INTERNE ZWECKE - OHNE ISBN**

VVB Nr.: 7190