Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München Vorstand: Prof. Dr. Jens Ricke -Laville

Evaluation der automatisierten computergestützten Auswertung (CAD) von computertomographischen Pulmonalisangiographien (CTPA) im Vergleich zur visuellen Auswertung in der Notfallversorgung

> Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

> > vorgelegt von Lena Kretzschmar aus Bad Aibling

> > > 2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. Christoph Trumm
Mitberichterstatter:	PD Dr. Harald Kramer Prof. Dr. Sebastian Ley

Mitbetreuung durch:	Dr. Katharina Müller-Peltzer
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:10.11.2021

## Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
(PE) CAD	(pulmonary embolism) computer-aided detection
	[= automatisierte computergestützte Auswertung, hier insbesondere
	bezogen auf die Beurteilung von Lungengefäßen bei Diagnostik von
	Lungenembolien]
CNR	Contrast-to-Noise-Ratio [=Kontrast-zu-Bildrauschen-Verhältnis]
СТ	Computertomographie
СТЕРН	chronisch-thrombembolische pulmonale Hypertonie
СТРА	computertomographische Pulmonalisangiographie
d.h.	das heißt
ehem.	ehemals
gem.	gemäß
HU	Hounsfield Units [= Hounsfield-Einheiten]
kVp	Peak-Kilovoltage [= maximale Röhrenspannung bei der
	Erzeugung von Röntgenstrahlung]
LAE	Lungenarterienembolie(n),
	hier insbesondere in der akuten Form
MSCT	<i>multi-slice CT</i> [= Mehrschicht-CT]
Nr.	Nummer
o.ä.	oder ähnliche(s)
PACS	Picture Archiving and Communication System [= Bildablage- und
	Kommunikationssystem zur Archivierung radiologischer
	Bilddatensätze]
ROI	Region of Interest [= Bereich von Interesse, hier insbesondere
	bezogen auf Markierungen bestimmter Regionen in der Befundung von
	CT-Bilddatensätzen]
<b>S.O.</b>	siehe oben
sog.	sogenannt(e)

SSCT	single-slice CT [= Spiral-/Helix-CT]
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
Tr.	Truncus
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TVT	tiefe Venenthrombose
u.a.	unter anderem
u.U.	unter Umständen
v.a.	vor allem
vs.	versus
VTE	venous thromboembolism [= venöse Thrombembolie]
Vv.	Venae
WHO	World Health Organization [= Weltgesundheitsorganisation]
z.B.	zum Beispiel

### Inhaltsverzeichnis

1	Einl	eitung	7
	1.1	Die akute Lungenarterienembolie (LAE)	7
	1.1.1	Epidemiologie	7
	1.1.2	Entstehung, Risikofaktoren	9
	1.1.3	Anatomische Grundlagen - Zentrale und periphere LAE	11
	1.1.4	Pathophysiologie, Symptomatik	14
	1.1.5	Diagnostik	15
	1.1.6	Therapie, Prophylaxe	18
	1.1.7	Kontroverse bei der Behandlung subsegmentaler LAE	_ 19
	1.1.8	Prognose	21
	1.2	Die computertomographische Pulmonalisangiographie (CTPA) als diagnostische Methode	22
	121	Allgemeines	
	1.2.1	Standardisierte Durchführung der CTPA	$-\frac{22}{25}$
	1.2.3	Visuelle Befundung und Grundlagen der automatisierten computergestützten	
	_	Auswertung (CAD)	_ 27
	1.3	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	_30
2	Mat	erialien und Methoden	_31
	2.1	Patientenkollektiv	_31
	2.1.1	Einschlusskriterien	31
	2.1.2	Ausschlusskriterien	32
	2.2	Erhebung der Daten	_34
	2.2.1	Arbeitsplatz	34
	2.2.2	Siemens Somatom Definition Force und Flash-Protokoll	35
	2.2.3	Befundungssoftware syngo.via	37
	2.2.4	Bewertung der Bildqualität mittels Contrast-to-Noise-Ratio	41
	2.2.5	Vergleich von CAD und Goldstandard	_ 44
	2.2.6	Unterschiede in der Kontrastmittelgabe	$-\frac{47}{10}$
	2.2.1	Umgang mit subsegmentalen LAE	_ 48
	2.3	Statistische Methoden	_49
3	Erg	ebnisse	_ 50
	3.1	Überblick über das Patientenkollektiv	50
	~11		
	3.2	Überblick über die CAD-Befunde	_55
	3.3	Limitationen der CAD	_58
	3.3.1	Falsch-positive Befunde	58
	3.3.2	Falsch-negative Befunde	61

3	3.4	Möglichkeiten der CAD	63
3	3.5	Contrast-to-Noise und CAD	65
4	Di	skussion	67
2	4.1	Überblick	68
2	4.2	Unbekannte Einflussfaktoren auf die CAD-Ergebnisqualität?	69
2	4.3	CAD vs. Visuelle Befundung	70
2	4.4	Mehrwert durch CAD in der Notfallversorgung?	72
2	4.5	Ausblick – CAD in der Zukunft	74
2	4.6	Limitationen des Studiendesigns	76
5	Zu	isammenfassung	77
6	Li	teraturverzeichnis	78
7	Ta	bellen- und Abbildungsverzeichnis	86
5	7.1	Tabellenverzeichnis	86
-	7.2	Abbildungsverzeichnis	88
8	Le	benslauf	92
9	Da	inksagung	94
10	Vo	otum der Ethikkommission 17-262	95
11	Ve	ersicherung an Eides statt	96

#### 1 Einleitung

#### 1.1 Die akute Lungenarterienembolie (LAE)

#### 1.1.1 Epidemiologie

Die akute Lungenarterienembolie (LAE) ist eine häufige und schwerwiegende Erkrankung. Studien schätzen die jährliche Inzidenz auf 30-40/100.000 [1], teilweise auch höher auf bis zu 80-90/100.000 [2], bezogen auf die Gesamtpopulation. Die Herausforderung der Erhebung genauer Zahlen besteht darin, dass die LAE in vielen Fällen nicht korrekt diagnostiziert wird. Dies ist einerseits der Tatsache geschuldet, dass das thrombembolische Ereignis klinisch stumm ablaufen kann [3]; andererseits wird die LAE auch bei entsprechender Symptomlage oft nicht erkannt [4].

In den letzten Jahren wurde eine steigende Inzidenzrate akuter LAE beschrieben (siehe auch <u>Abbildung (Abb.) 1</u>); Grund dafür könnte neben verbesserten bildgebenden Verfahren, die das Auffinden auch subtiler LAE ermöglichen [5], die zunehmend hohe Lebenserwartung der Bevölkerung sein: Ein höheres Alter macht das Auftreten einer LAE wahrscheinlicher; ab dem 45. Lebensjahr steigt das Risiko, eine LAE zu entwickeln, kontinuierlich an. Für Patienten über 80 Jahren liegt die jährliche Inzidenz bei mehr als 500/100.000 [1].

Bei Menschen unter 75 Jahren weist die Geschlechterverteilung bzgl. Auftreten einer LAE keine signifikanten Unterschiede auf. Ab 75 Jahren nimmt die Inzidenzrate für thrombembolische Ereignisse in der männlichen Population stark zu und liegt dann etwa doppelt so hoch wie in der gleichaltrigen weiblichen Bevölkerung [6].

Es wird vermutet, dass in Deutschland pro Jahr etwa 40.000 bis 50.000 Todesfälle durch akute LAE verursacht werden. Da die LAE oft nicht als Todesursache erkannt wird, ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen [7].



Abbildung 1: Trends in Inzidenz- (links) und Letalitätsraten (rechts) akuter LAE nach Ländern (entnommen aus: Konstantinides S, Meyer G, Becattini C et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal, Vol. 41, 2020, 543-603.)

#### 1.1.2 Entstehung, Risikofaktoren

Hauptursache für die Entstehung einer akuten LAE ist das Einschwemmen von Thrombusmaterial über das rechte Herz in die Lungenstrombahn nach Auftreten einer tiefen Venenthrombose (TVT), und die darauffolgende ganze oder teilweise Obstruktion eines oder mehrerer Lungengefäße [8, 9]. Die Entstehung einer LAE ist demzufolge in den meisten Fällen an die vorherige Entstehung eines Thrombus gekoppelt, der sich im überwiegenden Teil der Fälle in den tiefen Bein- oder Beckenvenen bildet. Deutlich seltener treten Thromben auch im tiefen Venensystem der oberen Extremität [10] oder im Bereich der oberen Hohlvene, z.B. nach Einlegen eines zentralen Venenkatheters [11], auf. Auch atypische Embolien aus z.B. Zement, Fruchtwasser, Luft oder Fett sind eher selten [12]. TVT und LAE werden aufgrund ihrer engen Verbindung in der englischsprachigen Literatur unter dem Gesamtbegriff VTE (*venous thromboembolism*) als gemeinsamer Ausdruck einer einzigen Krankheitsentität zusammengefasst [13].

Die Entstehung einer VTE hängt von verschiedenen Faktoren ab, die eine Thrombose begünstigen können. Dazu zählen neben Verlangsamung oder Stillstand des venösen Blutflusses auch Anomalien in der Blutzusammensetzung, z.B. das Vorhandensein vieler hämostatischer und fibrinolytischer Faktoren sowie die Dysfunktion bzw. Schädigung von Gefäßwänden [14] – Letzteres scheint für die Entstehung einer VTE besonders ins Gewicht zu fallen [15].

Konkret wurden Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer VTE und bestimmten Risikoprofilen beobachtet, die einen Einfluss auf die oben genannten Faktoren – Blutfluss, Blutzusammensetzung und Endothelintegrität – ausüben, und die Entstehung eines Thrombus begünstigen. Während das VTE-Risiko schon allein altersbedingt steigt, muss nichtsdestotrotz die Immobilisation in Krankenhäusern und Altenheimen [16] als eigenständiger Risikofaktor genannt werden. Zusätzlich sind Operationen, Traumata, maligne Neoplasien, Chemotherapien, Paresen aufgrund von neurologischen Erkrankungen, Krampfadern und oberflächliche Venenthrombosen als weitere, voneinander unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer VTE zu erwähnen [17].

Weiterhin werden bei Frauen eine Schwangerschaft, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Thrombophilie, z.B. bedingt durch eine Faktor-V-Leiden-Mutation oder einen

Mangel an Protein C [18] und die Einnahme oraler Kontrazeptiva [19] mit einem höheren Risiko für VTE assoziiert. Beengtes Sitzen auf Langstreckenflügen, v.a. in Kombination mit anderen Risikofaktoren, kann ebenfalls die Entstehung einer VTE begünstigen [20]. Auch für Diabetespatienten besteht ein erhöhtes Risiko für ein venös-thrombembolisches Ereignis [21].

Die Erforschung der Risikofaktoren für die Entstehung von VTE ist Gegenstand aktueller Forschung; immer neue mögliche Einflüsse auf die Thrombusbildung werden untersucht und diskutiert. So konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass das Rauchen von Zigaretten einen signifikanten, dosisabhängigen Einfluss auf die Entstehung von VTE hat [22]. Auch Adipositas erhöht laut einer Studie von Lindström et al. das Risiko, eine VTE zu entwickeln [23].

#### 1.1.3 Anatomische Grundlagen - Zentrale und periphere LAE

Wird ein Thrombus in die Lungenstrombahn eingeschwemmt, gibt es zahlreiche Möglichkeiten, wo er letztlich verbleibt und welche(s) Gefäß(e) er embolisiert, abhängig v.a. von der Größe des Thrombus und dem Kaliber der Gefäße, die er auf seinem Weg passiert. Der folgende Abschnitt soll einen kurzen Überblick über die Anatomie der Lungenstrombahn geben:



Abbildung 2a: Korrosionspräparat der Lunge mit Lungenarterien (blau), Lungenvenen (rot) und Tracheobronchialbaum (weiß)

(entnommen aus: Tillmann B: Atlas der Anatomie des Menschen, 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2016, S. 261.)



Abbildung 2b: Lungenarterien, Truncus pulmonalis mit Ästen und Tracheobronchialbaum (entnommen aus: Tillmann B: *Atlas der Anatomie des Menschen,* 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2016, S. 261.)

An den rechten Ventrikel und die Trikuspidalklappe schließt sich der Truncus (Tr.) pulmonalis an. Aus ihm gehen die rechte und linke Pulmonalarterie, die Arteriae (Aa.) pulmonales, hervor, die sich dann in die Lappenarterien aufspalten – drei rechts und zwei links. Der Anatomie der Lungensegmente folgend teilen sich die Arterien zu Segmentarterien und schließlich zu Subsegmentarterien auf. Letztere bilden die kleinste Definitionseinheit der Lungenarterien. Der Rückstrom des mit Sauerstoff angereicherten Blutes von der Lunge zum Herzen erfolgt über die Pulmonalvenen, die Venae (Vv.) pulmonales [24]. Pulmonalarterien und -venen werden auch als Vasa publica der Lunge bezeichnet, da sie der Versorgung des Körperkreislaufes mit sauerstoffreichem Blut dienen. Das Lungenparenchym selbst wird über die Bronchialarterien und -venen, die Vasa privata der Lunge, versorgt.



Abbildung 3: CTPA mit markierten anatomischen Strukturen

Aus der Körperperipherie abgeschwemmtes Thrombusmaterial gelangt über die obere und untere Hohlvene und den rechten Ventrikel in die pulmonalarterielle Strombahn. Abhängig von ihrer Größe können die Emboli die Pulmonalisstrombahn auf jeder Ebene verlegen und eine LAE verursachen. Folgt man der oben angeführten anatomischen Einordnung, so lassen sich die LAE grob in die sog. zentralen LAE und die peripheren LAE aufteilen. Als zentral werden Embolien bezeichnet, bei denen Thrombusmaterial innerhalb des Tr. pulmonalis und/oder innerhalb der Aa. pulmonales nachgewiesen werden kann [25]. Verlegen die Emboli hingegen Lappen-, Segment-, oder Subsegmentarterien, so bezeichnet man sie als periphere LAE. Die Übergänge zwischen den einzelnen Ebenen sind fließend, was eine eindeutige anatomische Zuordnung bisweilen schwierig gestaltet.

Die Unterscheidung zwischen zentralen und peripheren LAE hat neben einer diagnostischen auch eine klinische Relevanz: Zentrale LAE haben in vielen Fällen ein schlechteres Outcome in Bezug auf die Gesamtmortalität als peripher gelegene [26].

#### 1.1.4 Pathophysiologie, Symptomatik

Die Klinik der LAE weist eine große Bandbreite auf und reicht von einer klinisch stummen bis zur fulminanten LAE mit akutem Herz-Kreislauf-Versagen [27], je nachdem wie groß ihre Auswirkungen auf die Hämodynamik bei dem betreffenden Patienten sind. Diese hängen wiederum stark von Faktoren wie der Größe des Thrombus und etwaig vorbestehenden kardiopulmonalen Erkrankungen ab [28].

Im Fall einer fulminanten LAE führen Menge und Größe der Emboli zu einer massiven Störung im Ventilations-Perfusionsverhältnis der Lunge. Es kommt zu einer akuten, rechtsventrikulären Nachlasterhöhung, da der Blutstrom aus dem rechten Herzen in die Lunge durch den Thrombus blockiert wird. Durch die Zunahme der rechtsventrikulären Füllung verlagert sich das Ventrikelseptum nach links – das linksventrikuläre Schlagvolumen nimmt ab, der Blutdruck sinkt. Gleichzeitig erhöht sich der Sauerstoffbedarf des rechten Herzens durch den Anstieg der rechtsventrikulären Wandspannung, allerdings verringert sich aufgrund der Druckbelastung zugleich die Koronarperfusion rechts und eine Myokardischämie stellt sich ein. Eine Insuffizienz des rechten Ventrikels ist die Folge. Dadurch reduziert sich die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, wodurch letztlich die Dekompensation des rechten Herzens und infolgedessen der kardiogene Schock bis zum Tod droht [29].

Im Lungengewebe können Emboli v.a. im Bereich distal gelegener Pulmonalarterienäste alveoläre Hämorrhagien, bzw. Lungeninfarkte auslösen, die sich symptomatisch äußern [30, 31]; ein Einfluss auf das klinische Outcome konnte jedoch bisher nicht festgestellt werden [32].

Die differentialdiagnostische Einordnung einer LAE kann aufgrund variierender Symptome und zahlreicher Risikofaktoren schwierig sein [33]. Zu den Symptomen zählen Brustschmerz, akute oder langsam zunehmende Dyspnoe, Hämoptysen, Schwindel, Synkopen [34] sowie Blutdruckabfall und Tachykardie bis hin zum Schock – Letztere sind oft bei massiven, zentralen Embolien zu beobachten [35]. Keines dieser Symptome ist geeignet, eine LAE auf den ersten Blick eindeutig nachzuweisen oder auszuschließen [36].

#### 1.1.5 Diagnostik

Aus der klinischen Situation heraus abzuschätzen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass eine LAE vorliegen könnte, stellt eine große Herausforderung für den behandelnden Arzt dar, insbesondere, wenn es sich um einen Notfall handelt, bei dem die zeitlichen Ressourcen knapp bemessen sind. Zeigt der Patient eines oder mehrere der oben beschriebenen Symptome, die, obwohl unspezifisch, den Verdacht auf eine akute LAE erlauben, so wird gemäß aktueller ESC-Leitlinien [37] abhängig vom Zustand des Patienten eine Stratifizierung in eine Hoch- und eine Niedrigrisiko-Gruppe vorgenommen. Unter die Hochrisikogruppe fallen dabei hämodynamisch instabile Patienten, die einen Blutdruckabfall oder Schockzeichen aufweisen. Abhängig davon, in welche Gruppe der Patient fällt, soll nach Einschätzung des Risikos entweder das High-Risk-, oder das Low-Risk-Schema für die weiterführende Diagnostik genutzt werden, wie in <u>Abb. 4a und 4b</u> dargestellt.



**Abbildung 4a:** Diagnostischer Algorithmus für High-Risk-Patienten mit hämodynamischer Instabilität (entnommen aus: Konstantinides S, Meyer G, Becattini C et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal, Vol. 41, 2020, 543-603.)

Die zugehörigen Fußnoten beziehen sich auf Inhalte innerhalb der ESC-Leitlinien, welche hier nicht vollständig dargestellt werden können:

a. See Table 4 for definition of haemodynamic instability and high-risk PE. b. Ancillary bedside imaging tests may include TOE, which may detect emboli in the pulmonary artery and its main branches; and bilateral venous CUS, which may confirm DVT and thus VTE.

c. In the emergency situation of suspected high-risk PE, this refers mainly to a RV/LV diameter ratio >1.0; the echocardiographic findings of RV dysfunction, and the

corresponding cut-off levels, are graphically presented in Figure 3, and their prognostic value summarized in Supplementary Data Table 3. d. Includes the cases in which the patient's condition is so critical that it only allows bedside diagnostic tests. In such cases, echocardiographic findings of RV dysfunction confirm high-risk PE and emergency reperfusion therapy is recommended.



Abbildung 4b: Diagnostischer Algorithmus für Low-Risk-Patienten ohne hämodynamische Instabilität (entnommen aus: Konstantinides S, Meyer G, Becattini C et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal, Vol. 41, 2020, 543-603.)

Die zugehörigen Fußnoten beziehen sich auf Inhalte innerhalb der ESC-Leitlinien, welche hier nicht vollständig dargestellt werden können:

a. The proposed diagnostic strategy for pregnant women with suspected acute PE is discussed in section 9.

b. Two alternative classification schemes may be used for clinical probability assessment, i.e. a three-level scheme (clinical probability defined as low, intermediate, or high) or a two-level scheme (PE unlikely or PE likely). When using a moderately sensitive assay, D-dimer measurement should be restricted to

patients with low clinical probability or a PE-unlikely classification, while highly sensitive assays may also be used in patients with intermediate clinical probability of PE due to a higher sensitivity and negative predictive value. Note that plasma D-dimer measurement is of limited use in suspected PE occurring in hospitalized patients.

c. Treatment refers to anticoagulation treatment for PE.

d. CTPA is considered diagnostic of PE if it shows PE at the segmental or more proximal level.

e. In case of a negative CTPA in patients with high clinical probability, investigation by further imaging tests may be considered before withholding PE-specific treatment.

Bei High-Risk-Patienten soll zunächst eine Transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt werden; das weitere Vorgehen entscheidet sich nach dem Grad der Dysfunktion des rechten Ventrikels, welche auf diese Weise im Bedside-Setting bestimmt werden kann. In der weniger zeitkritischen Low-Risk-Gruppe wird zunächst genauer evaluiert, wie hoch bei dem entsprechenden Patienten die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LAE ist. Einen schnellen klinischen Überblick bietet hierbei der Wells-Score (siehe <u>Tab. 1</u>), gefolgt u.U. von einer laborchemischen Bestimmung der D-Dimere.

Klinische Charakteristik	Punktwert
klinische Zeichen oder Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose	3,0
eine alternative Diagnose ist weniger wahrscheinlich als eine LE	3,0
Herzfrequenz > 100/min	1,5
Immobilisation oder Operation in den vergangenen vier Wochen	1,5
vorangegangene tiefe Beinvenenthrombose oder LE	1,5
Hämoptyse	1,0
Malignom (unter Therapie, nach Therapie innerhalb der letzten 6 Monate oder Palliativtherapie)	1,0
Wahrscheinlichkeit einer LE	Summe
gering	< 2,0
mittel	2,0-6,0
hoch	> 6,0

#### Tabelle 1: Wells-Score

(entnommen aus: Schellhaaß A, Walther A, Konstantinides S, et al.: *Diagnostik und Therapie bei akuter Lungenembolie*, Deutsches Ärzteblatt, Vol. 107, No. 34-35, 2010, 589-95;

zitiert nach: Wells S, Anderson D, Rodger M, et al.: *Derivation of a Simple Clinical Model to Categorize Patients Probability of Pulmonary Embolism: Increasing the Models Utility with the SimpliRED D-dimer,* Thrombosis and Haemostasis, Vol. 83, No. 3, 2000, 416-20.)

Ist eine akute LAE nicht auszuschließen, so münden beide diagnostische Algorithmen – für High-Risk- und für Low-Risk-Patienten – in der computertomographischen Pulmonalisangiographie (CTPA). Dieses bildgebende Verfahren gilt heute als Mittel der Wahl für die eindeutige Diagnose oder den eindeutigen Ausschluss einer akuten LAE (siehe <u>Abb. 4a und 4b</u>).

#### 1.1.6 Therapie, Prophylaxe

Ausmaß und Aggressivität der Therapie einer akuten LAE richten sich nach dem Schweregrad der Embolie und der sich daraus ergebenden Prognose für den Patienten – neben Notfallmaßnahmen zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs bei hämodynamisch instabilen Patienten, wie z.B. Volumentherapie [38] und extrakorporale Kreislaufunterstützung [39], stützt sich die Behandlung der LAE gemäß aktuellen Leitlinien [37] auf folgende Konzepte:

a) <u>Antikoagulation</u>: Soll sofort nach dem thrombembolischen Ereignis parenteral mit Heparin – unfraktioniert oder niedermolekular [40] – erfolgen; dann zunächst überlappend, später allein, mit oralen Antikoagulanzien. Vorgeschlagen werden Vitamin-K-Antagonisten oder die neuen oralen Antikoagulanzien (NOAKs), beide Gruppen gelten als etwa gleich effektiv [41]. Die Antikoagulation sollte für ca. 3 Monate fortgesetzt werden, wenn keine persistierenden Risikofaktoren für ein weiteres thrombembolisches Ereignis vorliegen [42].

b) <u>Thrombolyse</u>: Z.B. mit Alteplase/rekombinantem Tissue-Plasminogen-Aktivator (rTPA). Die Thrombolyse kann die Lungenperfusion, v.a. zu Beginn der Therapie, schneller wiederherstellen als eine Behandlung mit Heparin allein [43] und wirkt sich positiv auf das Outcome, insbesondere instabiler LAE-Patienten aus [44]. Zu beachten ist bei dieser therapeutischen Maßnahme allerdings das deutlich erhöhte Risiko für intrakranielle Blutungen und die daraus resultierenden, potentiell schwerwiegenden Komplikationen [45].

<u>Interventionelle Methoden</u>: Diese umfassen die chirurgische Embolektomie [46],
Embolusentfernung mittels Katheter [47] oder das Einbringen eines sog. Vena-Cava-Filters
[48]. Sie werden hauptsächlich dann als Therapieoptionen in Betracht gezogen, wenn
Antikoagulation und Thrombolyse versagen oder absolut kontraindiziert sind.

Für bestimmte Hochrisikogruppen, z.B. Krankenhauspatienten in chirurgischer Behandlung [49], ist auch die Prophylaxe der VTE von großer Bedeutung. Die Behandlung der entsprechenden Patienten soll, neben allgemeinen Maßnahmen wie Mobilisation und ausreichender Flüssigkeitszufuhr, sowie mechanischer Prophylaxe in Form von Antithrombosestrümpfen, insbesondere eine medikamentöse Prophylaxe mit Heparin beinhalten, um das Risiko für das Auftreten einer VTE zu senken [50, 51, 52].

#### 1.1.7 Kontroverse bei der Behandlung subsegmentaler LAE

Wird in der Bildgebung eine Thrombembolie festgestellt, so ist grundsätzlich eine Indikation zur Therapie gegeben; allerdings gibt es einige Aspekte dieser Indikation, die in der Literatur diskutiert werden. Im Folgenden soll hierbei auf die subsegmentalen LAE eingegangen werden, da sie für die vorliegende Arbeit von besonderer Relevanz sind (siehe Kap. 2.2.7):

In Frage steht seit mehreren Jahren, ob und inwieweit sehr kleine, subsegmentale LAE, die seit der Verbreitung der CTPA als diagnostische Methode zunehmend besser erkannt werden können, behandlungsbedürftig sind [53]. Eine Studie von Eyer et al. konnte bei unbehandelten Patienten im Vergleich zu medikamentös behandelten Patienten mit isolierter subsegmentaler LAE kein signifikant schlechteres klinisches Outcome feststellen [54]. Die CTPA geriet an mancher Stelle in die Kritik, durch zu genaue Diagnostik Inzidenzraten künstlich zu steigern und infolgedessen die Behandlung klinisch irrelevanter LAE zu forcieren [55, 56]. Eine Untersuchung von Den Exter et al. kam jedoch zu dem Ergebnis, dass subsegmentale Embolien eine erhöhte Mortalität und ein höheres Rezidivrisiko für VTE bergen, und daher ebenso wie größere, proximaler gelegene LAE einer Behandlung bedürfen [57]; auch vor dem Hintergrund, dass die Präsenz einer subsegmentalen LAE auf einen - möglicherweise zum Diagnosezeitpunkt nicht mehr feststellbaren - thrombotischen Vorgang in den tiefen Beinvenen hindeuten kann, der das Risiko für weitere, schwerere Embolien deutlich steigert und eine antikoagulative Behandlung indiziert [58]. Noch vor wenigen Jahren beklagte ein Cochrane-Review den Mangel an randomisierten, kontrollierten Studien zu ebendiesem Thema [59].

Aufgrund der uneindeutigen Evidenzlage wird in der Literatur vielfach vorgeschlagen, vor Behandlung sehr kleiner LAE eine patientenspezifische Risikoabwägung zu treffen, welche u.a. pulmonale Komorbiditäten, vorbestehende Risikofaktoren für Blutungskomplikationen und die Compliance des Patienten berücksichtigt [53, 60]. Dieser Vorschlag der individuellen Abwägung deckt sich mit der allgemeinen Praxis der Risikoeinschätzung für die Festlegung der Therapieintensität bei fulminanteren Formen der LAE [61].

Die aktuellen Leitlinien zur Behandlung der akuten LAE raten dazu, die Diagnose einer akuten LAE grundsätzlich erst dann zu stellen, wenn in der CTPA ein Fülldefekt auf segmentaler oder weiter zentral gelegener Ebene festgestellt werden kann. Eine Ausnahme bilden dabei z.B. Tumorpatienten, bei denen auch subsegmentale LAE behandelt werden sollen, wenn sie disseminiert vorliegen oder mit einer TVT einhergehen [37]. Im Rahmen der Leitlinien wird also ebenfalls eine patientenbezogene Risikoabwägung angewandt, für die die Erkennung auch kleiner, subsegmentaler LAE zumindest bei einem Teil der Patienten eine Rolle spielt.

#### 1.1.8 Prognose

Die akute LAE hat eine hohe Frühmortalitätsrate, insbesondere bei Patienten mit massiven Embolien und akutem Rechtsherzversagen, die notfall- und intensivmedizinischer Betreuung bedürfen [62, 63]. Die längerfristige Gesamtmortalität von Patienten in Krankenhäusern über einen 3-Monats-Zeitraum nach VTE liegt laut größeren Studien zwischen knapp 9 % und 17 %; wobei Patienten, die sich zu Beginn hämodynamisch instabil präsentierten, eine deutlich schlechtere Prognose haben. Eine erhöhte Letalität der LAE tritt auch bei Patienten auf, die älter als 70 Jahre sind, für mindestens vier Tage bettlägrig waren, oder an einem malignen Tumor oder einer chronischen Atemwegserkrankung leiden [64, 65]. Patienten mit einer stattgehabten VTE in der Anamnese haben zudem ein erhöhtes Risiko, eine weitere VTE zu erleiden. Dies gilt insbesondere dann, wenn zum Zeitpunkt der ersten VTE keine ersichtliche Provokation (z.B. OP) vorlag oder Risikofaktoren (z.B. ein aktives Malignom) weiterbestehen [66, 67].

Mit der VTE sind zudem zwei chronisch verlaufende Krankheitsbilder assoziiert, die mit unterschiedlich hoher Wahrscheinlichkeit nach dem thrombembolischen Ereignis auftreten:

a) Sehr häufig ist das sog. <u>postthrombotische Syndrom</u>, das sich in vielen Fällen nach dem Auftreten einer TVT in den Beinvenen manifestiert. Durch die starke Druckerhöhung innerhalb der venösen Gefäße und der folglichen Schädigung von Venenklappen kommt es zu Aussackungen und venösem Reflux. Dies kann Ödeme, Schmerzen, Varikosis und Ulzerationen nach sich ziehen [68, 69].

b) Weniger häufig ist die <u>Chronisch-Thrombembolische Pulmonale Hypertonie</u> (<u>CTEPH</u>). Hierbei handelt es sich um einen pulmonalarteriellen Hochdruck bei chronischer Obstruktion der Lungenstrombahn, ausgelöst durch die mangelhafte Rekanalisierung verstopfter Gefäße nach akuter LAE [70] und begünstigt durch Entzündungs- und Remodeling-Prozesse innerhalb der pulmonalarteriellen Strombahn [71]. Ein ausgeprägter pulmonalarterieller Hochdruck verschlechtert die Prognose für den Patienten drastisch, da die dauerhafte Rechtsherzbelastung eine Rechtsherzinsuffizienz bedingt [72, 73]. Die der CTEPH zugrundeliegende "chronische LAE" – in den Pulmonalarterien verbliebenes, endothelummauertes, fibrosiertes Thrombusmaterial nach länger zurückliegender akuter LAE – kann per CTPA-Diagnostik identifiziert werden und stellt eine wichtige radiologische Differentialdiagnose zur akuten LAE dar [74].

# **1.2** Die computertomographische Pulmonalisangiographie (CTPA) als diagnostische Methode

#### 1.2.1 Allgemeines



Abbildung 5: Dual-Source CT-Gerät *SOMATOM Force* von Siemens (entnommen aus: Website der Siemens Healthineers, Adresse: https://www.healthcare.siemens.com/computed-tomography/dual-source-ct/somatom-force, aufgerufen am: 01.11.2020.)

Seit den späten 1990er Jahren hat die CTPA durch große technische Fortschritte und steigende Verfügbarkeit zunehmend an Bedeutung gewonnen [75] – heute gilt sie als Standardmethode in der Diagnostik der LAE (siehe Kap. 1.1.5). Grund hierfür ist die hohe Sensitivität und Spezifität sowie die geringe Invasivität des Verfahrens [76, 77]. Weitere, wichtige Vorteile, insbesondere im Vergleich zur nuklearmedizinischen Ventilations/Perfusions-Szintigraphie, sind die Möglichkeit der schnellen Bildakquisition und die breite Verfügbarkeit [78]. Zudem erlaubt die CTPA eine zusätzliche Beurteilung der Weite des rechten Ventrikels, dessen Funktionsfähigkeit für die Schwere einer akuten LAE (siehe Kap. 1.1.4) eine bedeutende Rolle spielt [79], ebenso wie des Lungenparenchyms. Aufgrund dieser Eigenschaften hat die CTPA insbesondere in der Notfalldiagnostik einen bedeutenden Stellenwert.

Die CTPA basiert auf den Prinzipien der Computertomographie (CT): Bei der Untersuchung im CT-Gerät (<u>Abb. 5</u>) treffen Röntgenstrahlen den Patienten aus mehreren Richtungen. Hier werden sie von verschiedenen Geweben unterschiedlich stark abgeschwächt. Detektoren registrieren das Ausmaß der Abschwächung und prozessieren die gewonnene Information mit gerätespezifischen Absorptionswerten. Die Ergebnisse werden dann mittels komplexer Algorithmen in Volumendatensätze umgewandelt, welche wiederum eine Rekonstruktion des Datenmaterials als Schichtbilder erlauben. Diese Bilder werden vom Computer in Graustufen dargestellt, die die Dichtewerte der jeweiligen Gewebe visuell repräsentieren und in sog. Hounsfield Units (HU) auf der Hounsfield-Skala gemessen werden. Dabei wird der jeweils sichtbare Ausschnitt der Hounsfield-Skala bei der Ausgabe der CT-Datensätze mit den beiden Parametern *Center* (= Zentrum) und *Width* (= Breite) angegeben. Diese Parameter, und damit der sichtbare Ausschnitt aus der Hounsfield-Skala, lassen sich je nach Anforderung an den Datensatz durch den befundenden Arzt am Endgerät individuell anpassen [80, 81].

Die moderne Technologie der Multi-Slice-CT (MSCT) erlaubt durch den Einsatz multipler Detektoren die gleichzeitige Registrierung mehrerer Schichten. Moderne Geräte registrieren bis zu 100 Schichten gleichzeitig und senken hierdurch die Aufnahmezeiten in den Millisekundenbereich. Dies hat den Vorteil, dass Atem- und Bewegungsartefakte reduziert und auch kleine, peripher gelegene Strukturen innerhalb der Lunge scharf und ohne Bewegungsartefakte dargestellt werden können. Höhere Detektorzahlen sind eine wichtige Grundvoraussetzung für die Aussagekraft der CTPA, da ältere 4-Schicht-CT-Geräte aufgrund langer Aufnahmezeiten und einer entsprechend hohen Rate von Bewegungsartefakten noch nicht geeignet waren, um peripher gelegene Lungengefäßanteile angemessen abzubilden [82, 83].

Die MSCT hat im Vergleich zur Single-Slice-CT (SSCT) den zusätzlichen Vorteil, dass die benötigte Strahlendosis und Kontrastmittelmenge bei kürzeren Aufnahmezeiten geringer ist. Durch die Möglichkeit der sog. Dual-Source-CT-Bildgebung mit parallel arbeitenden Röhren können zudem zwei Bilddatensätze gleichzeitig entstehen: Dadurch verkürzt sich die Aufnahmezeit weiter und die Ortsauflösung im CT-Bild verbessert sich, ohne dass eine höhere Strahlenbelastung entsteht [84].

Sowohl an Dual- als auch an modernen Single-Source-Geräten existiert ein sog. Dual-Energy-Modus: Dabei werden im Dual-Source-Gerät beide zur Verfügung stehenden Röntgenröhren mit unterschiedlich hohen Spannungen betrieben (z.B. 140 kVp / 80 kVp), während im Single-Source-Gerät eine einzige Röhre rapide zwischen hoher und niedriger Spannung wechselt. Dies erlaubt eine farbkodierte Visualisierung der Kontrastmittelverteilung in der Lungenstrombahn und damit eine funktionelle Beurteilung der Lungendurchblutung [85]. Obwohl die Dual-Energy-Technologie bei der Diagnostik akuter LAE gute Resultate liefert [86], wird die Single-Energy-Methode bei der CTPA im Klinikalltag aktuell vielerorts bevorzugt. Grund dafür mag sein, dass sie gleich gute Bildqualität liefert, während die Strahlenbelastung einigen Studien zufolge geringer ist als bei Verwendung einer Dual-Energy-Technik [87]. Eine Studie aus dem Jahr 2019 an Dual-Source-Geräten der zweiten und dritten Generation konnte dagegen keine Unterschiede in der Strahlenbelastung zwischen Single- und Dual-Energy-CTPA-Protokollen feststellen [88]. In der Diagnostik chronisch-thrombembolischer Prozesse wird die Dual-Energy-CT sehr häufig eingesetzt; hier ist die Möglichkeit der funktionellen Beurteilung der Durchblutungsverhältnisse neben der angiographischen Information von besonders großem diagnostischem Wert [89].

Da die Risikostreuung für das Auftreten akuter LAE in der Gesamtpopulation breit ist, sind oft auch junge Patienten betroffen. Trotz der verkürzten Expositionszeit und der Implementierung von Niedrigdosisalgorithmen kommt es durch die CTPA zu einer nicht unerheblichen Strahlenbelastung [90]. Dies ist insbesondere im Hinblick auf eine Risikoerhöhung für das Auftreten von Malignomen (z.B. Brustkrebs) im späteren Leben für die Patienten relevant [91]. Die CTPA sollte deshalb mit Bedacht angewandt und die Strahlendosis bei Anwendung möglichst gering gehalten werden [92, 93].

Die Einhaltung diagnostischer Algorithmen (siehe <u>Kap. 1.1.5</u>) kann dabei helfen, einen zu häufigen Einsatz der CTPA in der Diagnostik akuter LAE zu vermeiden [94].

#### 1.2.2 Standardisierte Durchführung der CTPA

Im Folgenden soll beispielhaft die standardisierte Durchführung einer CTPA vorgestellt werden.

Wird durch den diensthabenden Radiologen die rechtfertigende Indikation für die Durchführung einer CTPA gestellt, wird der Patient über die Untersuchung aufgeklärt. Im Rahmen des Aufklärungsgespräches müssen Kontraindikationen für eine venöse Kontrastmittelapplikation ausgeschlossen werden. Hierzu dienen die Nierenfunktions- und Schilddrüsenparameter sowie die Anamnese des Patienten. Zudem muss nach einer bekannten oder vermuteten Allergie gegenüber iodhaltigem Kontrastmittel und nach Vorerkrankungen der Nieren oder der Schilddrüse gefragt werden [95]. Liegen keine Kontraindikationen vor, wird die CTPA mit einem nicht-ionischen, niedrig osmolaren oder isoosmolaren Kontrastmittel mit hoher Iodkonzentration (370 - 400 mg/ml) durchgeführt.

Um eine möglichst hohe Flussrate von 4 bis 6 ml/s zu ermöglichen, wird ein großlumiger, periphervenöser Zugang an der oberen Extremität (18-20 G) benötigt. Besitzen Patienten einen zentralen Venenkatheter über die V. jugularis interna oder die V. subclavia kann auch dieser zur Kontrastmittelapplikation verwendet werden. Die Kombination aus einer hohen Iodkonzentration und einer hohen Flussrate verbessert die Sensitivität der Untersuchung [96]. Typischerweise wird der Kontrastmittelapplikation ein Bolus aus 30 bis 60 ml Kochsalzlösung angeschlossen, um strahleninduzierten Artefakten vorzubeugen, das benötigte Kontrastmittelvolumen gering zu halten und den Zeitraum optimaler Kontrastierung zu verlängern [97].

Bei inzwischen sehr kurzen Scanzeiten, die unter 5 Sekunden liegen, reicht in der CTPA normalerweise eine Kontrastmittelmenge von ca. 50-70 ml aus. Allerdings ist aufgrund der stark verkürzten Scanzeit ein individualisiertes Bolus-Tracking von Vorteil, um gleichmäßig gute Untersuchungsergebnisse für Patienten mit unterschiedlich langen Kontrastmittelverteilungszeiten – längere z.B. bei Herzinsuffizienz, kürzere bei sehr jungen Patienten – zu erzielen: Dabei wird eine Region Of Interest (ROI) im rechten Ventrikel oder im Pulmonalishauptstamm festgelegt und mit Hilfe wiederholter Scans dieser einzelnen Schicht in Niedrigdosistechnik durch das CT-Gerät überwacht. Haben die in der ROI

gemessenen HU-Werte einen bestimmten Schwellenwert erreicht, werden nach einer festgelegten Verzögerung die Bilddaten akquiriert [98, 99].

Grundsätzlich wird für die CTPA eine Röhrenspannung zwischen 100-120 kVp eingesetzt; zudem sollte eine möglichst dünne Kollimation (< 1mm), eine möglichst kurze Rotationszeit (< 0,5 s) und ein möglichst hoher Pitch (> 1; Verhältnis von Tischvorschub zum Produkt aus Zahl der gleichzeitig erfassten Detektorzeilen und Schichtdicke) gewählt werden: So ergeben sich Bilder mit hoher Auflösung bei möglichst kurzer Scandauer [100]. Atemkommandos zum Ausschalten von Bewegungsartefakten sind bei sog. "ultra-high pitch"-Untersuchungen (Pitch von 2,8 bis 3,2) nicht nötig, da die Atmung bei derart schnellen Akquisezeiten keine Rolle mehr spielt. Dies ist insbesondere in der Notfallsituation bedeutsam, da hämodynamisch instabile oder stark durch Dyspnoe belastete Patienten in der CTPA-Untersuchung nur mangelnde Kontrolle über ihre Atemaktionen haben. Bei höherem Pitch können Artefakte, die durch unkontrollierte Atmung entstehen, im Vergleich zum standardmäßigen Pitch signifikant reduziert werden [101]. Daher sind Protokolle mit hohem Pitch nach aktuellen Empfehlungen vor allem in der Durchführung der notfallmäßigen CTPA zu bevorzugen [102].

In einer Studie von Boos et al. wurde ein anderes Verfahren mit geringerer Röhrenspannung (70 kVp) und geringerem Pitch unter Verwendung simultaner Dual-Source-Protokolle untersucht, welches eine ähnlich gute Bildqualität wie die Standard-High-Pitch-Bildgebung bei gleichzeitiger Reduktion der Strahlendosis und der Kontrastmittelmenge erzeugte [103]. Ein derartiger Untersuchungsablauf zählt derzeit noch nicht zu den Standardprotokollen.

# 1.2.3 Visuelle Befundung und Grundlagen der automatisierten computergestützten Auswertung (CAD)

Die visuelle Erkennung von LAE in CTPA-Datensätzen basiert auf der Suche nach Kontrastmittelaussparungen in der kontrastierten, pulmonalarteriellen Strombahn. Für die Befundung am Computer wird zunächst die Verwendung des Standardmediastinalfensters mit einer Width von 400 HU und einem Center von 30 HU empfohlen, wobei eine detailliertere Einstellung im Verlauf des Befundungsprozesses individuell vorgenommen werden sollte, da die bevorzugte Fensterung der Bilddatensätze abhängig vom Befunder auch signifikant von der genannten Standardfensterung abweichen kann [104]. Unterschiede in der Qualität und Kontrastierung des Datensatzes sowie in der Lokalisation vermuteter Emboli, haben großen Einfluss darauf, ob eine etwas "dunklere" oder etwas "hellere" Einstellung des Weichteilfensters vorteilhafter für eine gute visuelle Befundung ist. Die CTPA-Daten werden in der Regel primär in axialer Rekonstruktion befundet. Die coronare und sagittale Rekonstruktion dient dann zur Sicherung der Diagnose und zum Ausschluss weiterer, in axialer Schnittebene weniger deutlich erkennbarer Emboli. Zudem dienen diese Ebenen der Differenzierung unklarer Befunde in echte Emboli und in falsch-positive Befunde, beispielsweise durch sich überkreuzende Gefäßverläufe oder Durchmischungsphänomene [99].

Insbesondere zentral gelegene, große Emboli sind in der CTPA schnell und einfach zu erkennen:



Abbildung 6a: Zentrale "reitende" LAE im Tr. pulmonalis, die sich bis in die Aa. pulmonales fortsetzt.



Abbildung 6b: Zentrale LAE in der rechten A. pulmonalis

In vielen anderen Fällen, insbesondere dann, wenn die LAE auf segmentaler bis subsegmentaler Ebene liegt, kann eine Embolie auch schwerer zu erkennen sein. So konnte beispielsweise durch Constantino et al. im Rahmen einer Studie mit 46 Bilddatensätzen eine eingeschränkte Interobserver-Übereinstimmung bei peripheren, nicht-fulminanten Lungenarterienembolien gezeigt werden [105].

Eine besondere Bedeutung kommt diesem Sachverhalt in der Notfallversorgung instabiler Patienten zu. Eine zentrale Lungenarterienembolie kann schnell und sicher ausgeschlossen werden. Ist ein Patient jedoch kardiopulmonal vorerkrankt, können auch periphere LAE zu einer akuten Verschlechterung führen und müssen ebenso schnell ausgeschlossen werden. Hierfür müssen hunderte Bilder in verschiedenen Ebenen auf pulmonalarterielle Emboli gesichtet werden. Insbesondere bei eingeschränkten Untersuchungsbedingungen kann dies auch bei einem erfahrenen Radiologen einige Minuten Zeit in Anspruch nehmen.



Abbildung 7: Diskrete subsegmentale LAE im linken Lungenunterlappen

Angesichts dieser Herausforderung der visuellen, insbesondere notfallmäßigen CTPA-Befundung wurden in den letzten Jahren zunehmend Prototypen für die computerbasierte Detektion von LAE entwickelt. Diese Algorithmen sollen Radiologen helfen, LAE in CTPA-Datensätzen richtig zu erkennen, subtile Embolien sicher zu detektieren und zugleich eine deutliche Zeitersparnis zu erreichen [106, 107]. Solche Algorithmen werden unter dem Begriff *computer-aided detection* (CAD), bzw. *automatisierte computergestützte Auswertung*, zusammengefasst und im Zuge weiterer technischer Entwicklungen zunehmend von den Geräteherstellern in die jeweiligen CT-Befundungssoftwares implementiert.

Einige Studien mit kleineren Patientenkollektiven konnten für die CAD-Algorithmen vor allem eine Unterstützung weniger erfahrener Befunder [108], Erhöhung der Genauigkeit von Befunden, die während Nachtschichten und an Wochenenden erhoben wurden [109] und insgesamt eine besonders gute Performance bei der Hilfe zur Erkennung kleiner segmentaler und subsegmentaler Embolien, die im visuellen Befund übersehen wurden, zeigen [110, 111]. Allerdings wurde in der Vergangenheit oft die Spezifität der CAD-Systeme kritisiert: Neben einer starken Abhängigkeit von äußeren Einflussfaktoren, wie z.B. Lokalisation und Dichte des Embolus, Beschaffenheit des betroffenen Gefäßes und auch patientenspezifischen Charakteristika (BMI, Vorerkrankungen der Lunge, etc.), auf die CAD-Performance [112], kam eine Studie von Walsham et al. weiterhin zu dem Ergebnis, dass die CAD über alles betrachtet lediglich die Reading-Performance sehr unerfahrener Befunder verbesserte und für erfahrene Radiologen keine Unterstützung darstellte [113].

Nichtsdestotrotz wurde der CAD von allen oben genannten Studien eine große Zukunftsträchtigkeit bescheinigt.

#### 1.3 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Ziel unserer Studie ist, die Genauigkeit des CAD-Systems an einem möglichst großen Kollektiv von Patienten, die eine notfallmäßige CTPA erhielten, zu überprüfen, um eine Aussage darüber treffen zu können, wie sinnvoll der Einsatz des CAD-Systems in der Notfallversorgung aktuell sein kann. Die Frage nach der Genauigkeit der CAD – ihre Erkennungsrate tatsächlich vorliegender LAE, wie auch ihre Falsch-Positiven-Rate – stand dabei im Vordergrund. Weiterhin wollten wir – im Lichte der <u>unter Kap. 1.2.3</u> erwähnten Studie von Walsham et al. [113] – wissen, welche Strukturen bei falsch positiven CAD-Befunden hauptsächlich falsch markiert wurden, und ob diese Strukturen in der visuellen Befundung gut als solche zu identifizieren wären.

Zu diesem Zweck erfolgte zunächst durch das CAD-System eine retrospektive Beurteilung aller für die Studie geeigneten CTPA-Datensätze, die zwischen dem 17.01.2014 und dem 17.01.2017 an der Klinik und Poliklinik für Radiologie (früher: Institut für klinische Radiologie) der LMU, Standort Großhadern, notfallmäßig entstanden waren. Die Ergebnisse wurden mit den korrespondierenden, fachärztlich validierten, visuellen Arztbefunden verglichen, und im Detail katalogisiert. Dann folgte eine erneute Durchsicht der visuellen ärztlichen Befunde, die in schwierigen oder unklaren Fällen durch ein zusätzliches Consensus-Reading mit zwei erfahrenen Radiologen ergänzt wurden, und so im Vergleich zu den zuvor registrierten Ergebnissen des CAD-Systems einen Goldstandard bildeten.

Diese Arbeit wurde gemäß den Standards der Ethikkommission der LMU München für retrospektive Studien angefertigt. Es wurden keine Einwände gegen die Durchführung der Studie erhoben, siehe Votum der Ethikkommission 17-262 in <u>Abschnitt 10</u>.

### 2 Materialien und Methoden

#### 2.1 Patientenkollektiv

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

Patienten, die primär als Teilnehmer in unsere Studie eingeschlossen wurden, hatten an der Klinik und Poliklinik für Radiologie (ehem.: Institut für klinische Radiologie) der Ludwig-Maximilians-Universität München, am Standort Großhadern zwischen dem 17.01.2014 und 17.01.2017 eine CTPA-Untersuchung als Notfalluntersuchung erhalten. Primär wurden 2076 Patienten eingeschlossen.



Abbildung 8: Ausschlusskriterien

#### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden auf dieses Grundkollektiv angewandt (siehe Abb. 8):

Das erste Kriterium für den Ausschluss eines Patienten war das Vorliegen eines unvollständigen oder für die CAD unlesbaren Datensatzes. Als "unvollständig" galten Datensätze dann, wenn die betreffenden CT-Scans die Lungen nicht vollumfänglich abbildeten, sodass eine angemessene Beurteilung der Gefäße nicht möglich war. "Unlesbar" waren Datensätze, die so stark von Artefakten oder Kontrastierungsphänomenen beeinträchtigt waren, dass keine visuelle Befundung möglich war, sowie Datensätze, die für die CAD nicht identifizierbar, bzw. nicht lesbar waren. Insgesamt ordneten wir 18 Patientendatensätze als unvollständig oder unlesbar ein.

Im Laufe des Auswertungsprozesses tauchten weiterhin insgesamt 102 missverständlich, bzw. falsch gelabelte Datensätze auf, die ebenfalls von der Studie ausgeschlossen wurden. Dabei handelte es sich hauptsächlich um Carotis-Angiographien.

Den größten Anteil der ausgeschlossenen Patientendatensätze stellten mit insgesamt 601 CT-Datensätzen die kombinierten Protokolle dar. Solche kombinierten Protokolle finden Anwendung, wenn die klinische Fragestellung nicht auf den Ausschluss einer Lungenarterienembolie begrenzt werden kann. Zusätzliche Fragestellungen sind dann typischerweise der Ausschluss einer Aortendissektion, die Beurteilung der Koronararterien oder der supraaortalen Gefäßabgänge. Die Datensätze dieser Untersuchungen wurden zum einen durch den Algorithmus nicht richtig erkannt. Zum anderen kann in solch kombinierten Protokollen oft die periphere, pulmonalarterielle Strohmbahn nicht adäquat beurteilt werden. Für einen aussagekräftigen Vergleich zwischen der Performance der visuellen Befunde und der CAD war jedoch die Beurteilbarkeit der peripheren Pulmonalisstrombahn ein wichtiges Kriterium und somit die Verwendung dieser Datensätze nicht zielführend.

In 4 Fällen wurde die Untersuchung nicht am Siemens SOMATOM-Force-CT der Notaufnahme, sondern an älteren, weniger leistungsfähigen CTs durchgeführt. Zum Zweck der besseren Vergleichbarkeit wurden auch diese Datensätze ausgeschlossen.

Weiterhin wurden 37 Patienten mit vorbekannten chronischen LAE ausgeschlossen (Erläuterungen zu diesem Krankheitsbild und der sich daraus ergebenden pulmonalen Hypertonie siehe <u>Kap. 1.1.8</u>), da in Anbetracht des Notfallsettings für unsere Studie lediglich akute Ereignisse von Interesse waren.

Ein letztes, allgemeines Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer zentralen LAE auf Ebene des Truncus pulmonalis (in 9 Fällen), oder auf Ebene der Pulmonalarterien (in 73 Fällen), da diese zentral gelegenen Embolien auch für unerfahrene Befunder schnell und eindeutig zu diagnostizieren sind und somit nicht die diagnostische Herausforderung darstellen, für die wir das CAD-System testen wollten.

Zu erwähnen sind noch drei Spezialfälle, die ebenfalls ausgeschlossen werden mussten: Die Gefäße einer Patientin – bei Status nach Fontan-OP – wiesen in der CTPA so starke Durchmischungsphänomene auf, dass ihr Datensatz für uns nicht verwertbar war. Bei einem weiteren Patienten existierte postoperativ nach Pneumektomie ein Gefäßstumpf. Ein letzter Patient wies eine Zementembolie auf, die das CAD-System aufgrund der "falschen", hellen Kontrastierung aus funktionellen Gründen nicht hätte erkennen können.

Insgesamt schlossen wir 1229 Patienten aus dem primären Kollektiv in unser Studienkollektiv ein.

#### 2.2 Erhebung der Daten

#### 2.2.1 Arbeitsplatz

Die Erhebung und Auswertung der Daten erfolgte an einem Arbeitsplatz am Standort Großhadern der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Bilddatensätze wurden über das in der Klinik verwendete *Picture Archiving and Communicating System (PACS)* (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) an die Software *syngo.via* (Version VB20A, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) versendet. Diese Software ermöglicht die dreidimensionale Bildbetrachtung und Auswertung anhand verschiedener, durch Siemens hinterlegter Algorithmen. Die schriftlichen Befunde der in die Studie eingeschlossenen CTPA-Untersuchungen, die auch die Grundlage für unseren Goldstandard bildeten (siehe Kap. 2.2.5) wurden der digitalen Patientenakte entnommen.

Der Arbeitsplatz umfasste einen PC mit Farbbildschirm (Typ L2245wg, HP Inc., Palo Alto, CA, USA) sowie einen Befundungsmonitor (Typ RX320, EIZO Corporation, Hakusan, Ishikawa, Japan).



Abbildung 9: Arbeitsplatz (Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU, Standort Großhadern, Röntgen A)

#### 2.2.2 Siemens Somatom Definition Force und Flash-Protokoll

Alle in die Studie eingeschlossenen Bilddatensätze wurden am Dual-Source Siemens *SOMATOM Force* CT-Gerät der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU, Standort Großhadern, nach dem sog. *Flash-Protokoll* erstellt. Dieses Protokoll wendet die Prinzipien einer standardisierten High-Pitch-CTPA-Untersuchung an (siehe auch <u>Kap. 1.2.2</u>).

In den durchgeführten Untersuchungen betrug die Gantry-Drehzeit des Geräts 0,25 s/Rotation, der Pitch 1,9 und die Schichtdicke der Aufnahmen 0,75 mm. Das Bildmaterial wurde mit 192 x 0,6 mm Detektorreihen akquiriert. Über alle Untersuchungen hinweg wurden Röhrenspannung und Röhrenstrom mit dem sog. *CAREkV* (= automatische, abschwächungsbasierte Wahl der Röhrenspannung) und der *CAREDose* (= automatische Einstellung des benötigten Röhrenstroms) individuell moduliert. Den Referenzpunkt stellten dabei eine Röhrenspannung von 100 kV und ein Röhrenstromzeitprodukt von 220 mAs dar (siehe <u>Tab. 2</u>).

Für jede CTPA wurde eine Aufnahme der gesamten Lunge von der Lungenspitze bis zum Zwerchfell angefertigt. Die Standardkontrastmittelmenge, die injiziert wurde, lag bei 50 ml unter einer Standarddurchflussrate von 5 ml /s. Verwendet wurden entweder Imeron400 (400 mg Iod/ml, Bracco Imaging GmbH, Konstanz, Deutschland) oder Ultravist370 (370 mg Iod/ml, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland), gefolgt von 100 ml 0,9%-iger Kochsalzlösung. In der Kontrastmittelapplikation gab es einige Abweichungen von diesem Standard; die Gründe dafür und etwaige Konsequenzen für die Bildakquisition werden im Folgenden unter Kap. 2.2.6 diskutiert.

Um eine möglichst hohe Kontrastierungsqualität zu erreichen, wurde eine individuelle Bolustriggerung verwendet, die den Beginn des Scans automatisch 6 Sekunden nach Erreichen einer Kontrastierungsschwelle von 100 HU im Tr. pulmonalis auslöste [114].

CT-Gerät	Siemens SOMATOM Force
Röhrenspannung (Referenzpunkt)	100 kV
Röhrenstromzeitprodukt (Referenzpunkt)	220 mAs
Rotationszeit	0,25 Rotationen/s
Detektorzeilen	192 x 0,6 mm
Pitch	1,9

**Tabelle 2:** Untersuchungsparameter(in Anlehnung an: Sabel B, Buric K, Karara N, et al.: High-Pitch CT Pulmonary Angiography in Third Generation DualSource CT: Image Quality in an Unselected Patient Population, PLoS One, Vol. 11, No. 2, 2016, [doi:10.1371/journal.pone.0146949]).
#### 2.2.3 Befundungssoftware *syngo.via*

Die retrospektive Analyse der CTPA-Datensätze mittels CAD wurde unter Verwendung der Befundungssoftware *syngo.via* (Version VB20A, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Analyse umfasste hierbei die visuelle Durchsicht der Dünnschicht-Datensätze in drei Ebenen sowie die Anwendung der CAD. Aufgrund des ausgedehnten Untersuchungszeitraums lag der Großteil der Datensätze nicht im Kurzzeitspeicher der Software vor, sondern musste aus dem Langzeitarchiv vorgeladen werden. Die Patientensuche im Langzeitarchiv erfolgte hierbei gezielt anhand des Patientennamens, des Geburtsdatums, des Untersuchungsdatums und der Art der Untersuchung.

📚 👖 e						
Advanced Search	Data Source ARCHIV					
📚 🕈 📈 Last Name 🗸	Date of Birth +		Modality •	Study Date and TL. •	<b>z z</b>	
Study Description •	Patient ID •					
	Enter search of the Enter Key.	to run the search.	t fields. Then click th	e binocular button, or hit		
	N					
	14					
Last an even						
		-				

Abbildung 10a: Leere Suchmaske des Langzeitarchivs der Bildbetrachtungssoftware *syngo.via* mit Suchfeldern. (Oben in der Mitte ist "ARCHIV" als bevorzugte Datenquelle markiert, was dem Langzeitspeicher des PACS entspricht.)

Nach Vorladen und Anwahl der gewünschten Untersuchung können im unteren Bildschirmbereich die zu dieser Untersuchung vorliegenden Datensätze eingesehen werden. So ist es schon während des Vorladens möglich zu erkennen, ob der jeweiligen Untersuchung tatsächlich nur die gewünschten CTPA-Datensätze zugeordnet sind. Die für den CAD-Algorithmus erkennbaren Datensätze sind hierbei als *Fl\_Thorax 4.0* bzw. *Fl\_Thorax 2.0* gekennzeichnet. Die Datensätze von kombinierten Protokollen waren entsprechend der

Fragestellung anders gekennzeichnet. So konnte schon während des Vorladeprozesses eine erste Aussage über die Eignung des Datensatzes für die Auswertung getroffen werden.



Abbildung 10b: Benutzeroberfläche der Bildbetrachtungssoftware *syngo.via* mit ausgewählter CTPA-Untersuchung vor dem Öffnen des Datensatzes im Bearbeitungsmodus

Durch Anwahl des Datensatzes kann dieser einem Bearbeitungsmodus (Workflow Template) zugeordnet werden. Für unsere Auswertungen wurde der *CT Chest Pain* + *Pulmonary Embolism (PE) CAD* Modus ausgewählt. Dieser Bearbeitungsmodus subsumiert zwei voneinander unabhängige Auswertungsalgorithmen. Somit können die Auswertung der Herzkranzgefäße (in <u>Abb. 11a</u> als *CT Coronary* bezeichnet) und die der Pulmonalisstrombahn (in <u>Abb. 11a</u> als *CT Lung Vessels* gekennzeichnet) getrennt voneinander durchgeführt werden. Für unsere Analysen wurde die *PE CAD CT Lung Vessels* verwendet. Nach Öffnung des Datensatzes im *CT Chest Pain* + *PE CAD* Modus beginnt die Auswertung automatisch. Voraussetzung dafür ist, dass ein Datensatz vorliegt, der für das CAD-Programm lesbar ist. Dies war bei allen in die Studie eingeschlossenen CTPA-Datensätzen der Fall (siehe auch <u>Abb. 8</u>).



Abbildung 11a: Benutzeroberfläche der Bildbetrachtungssoftware *syngo.via* mit geöffnetem CTPA-Datensatz im Bearbeitungsmodus *CT Chest Pain* + *PE CAD*. Beginnt die CAD-Befundung nicht automatisch, kann sie mit dem Button auf der linken Seite gestartet werden.



Abbildung 11b: Beispielhaftes Ergebnis der CAD-Befundung: in diesem Fall mit insgesamt 3 nummerierten Befunden. Durch Klicken auf die einzelnen Bilder in der Miniaturenleiste wird der Benutzer innerhalb des Datensatzes zu den entsprechenden Befunden weitergeleitet (rot umrandet), die vom System jeweils mit einem weißen Kreis und einer Zahl markiert werden.

Hat der Algorithmus den Datensatz fertig bearbeitet, erscheint am unteren Bildrand entweder die Auflistung der Befunde in Form von nummerieren Miniaturen (siehe <u>Abb. 11b</u>) oder bei fehlendem Hinweis auf eine LAE die Meldung "*No CAD Findings detected*" - keine CAD-Befunde detektiert (siehe <u>Abb. 11c</u>). Neben den Ergebnissen der CAD wird zudem bei jedem Patienten ein Hinweis angezeigt, dass die CAD-Befunde erst nach einer initialen visuellen Befundung durch den Radiologen hinzugezogen werden sollen und nicht als einzige Untersuchungsmethode zu verwenden sind ("*View after First Read*" – Betrachtung nach erster Durchsicht des Datensatzes).



Abbildung 11c: Ergebnis der CAD-Befundung: in diesem Fall ohne Befund.

Die CAD-Software kann intravaskuläre Fülldefekte der Pulmonalarterien mittels Grauwertanalyse der Gefäßquerschnitte und gezielter Suche nach Hypoattenuationen detektieren [115]. Leider war es uns auch im direkten Kontakt mit der Siemens AG nicht möglich, tiefergehende Details zu den technischen Hintergründen des *syngo*.via-CAD-Algorithmus zu erfahren, da diese Details nach Aussage der Siemens AG betrieblicher Geheimhaltung unterliegen.

#### 2.2.4 Bewertung der Bildqualität mittels Contrast-to-Noise-Ratio

Die Bildqualität der CTPA-Aufnahmen objektivierten wir mit der sog. Contrast-to-Noise-Ratio (CNR) [116]. Dabei legten wir in den CT-Datensätzen ROIs (= *Regions of Interest*) im Tr. pulmonalis, in einer Segmentarterie eines der beiden Lungenunterlappen (ohne Fülldefekt) sowie innerhalb der paravertebralen Muskulatur fest und entnahmen die entsprechenden HU-Werte der markierten ROIs einschließlich der Standardabweichungen (STABW) dem *syngo.via*-Programm. Anschließend setzten wir für jeden Datensatz die errechneten Werte in folgende Formel ein:

In der oben genannten Formel repräsentiert der Differenzwert aus Grauwert (HU) der Segmentarterie und Grauwert der Muskulatur im Zähler die Kontrastierung der Arterie vor einer nativen Hintergrundstruktur; während die Standardabweichungen im Nenner als Schätzer für das körnige Rauschen (*noise*) im Bild dienen, das die Bildqualität negativ beeinflusst. Eine beispielhafte Messung ist in <u>Abb. 12</u> dargestellt. Grundsätzlich ließe sich die CNR für alle drei Ebenen – lobär, segmental und subsegmental – erstellen, indem man die entsprechenden Grauwerte und Standardabweichungen in die obige Formel einsetzt. Da die CNR jedoch regelhaft von lobär nach subsegmental abnimmt [116], kann die dazwischenliegende Ebene der Segmentarterien als repräsentativer Mittelwert für den jeweiligen Datensatz gelten.



Abbildung 12: Exemplarische Positionierung der ROIs (rote Kreise) innerhalb eines Bilddatensatzes zur Berechnung der CNR

Es gilt: Je größer die Contrast-to-Noise-Ratio, desto weniger ist der entsprechende Datensatz durch Bildrauschen beeinträchtigt, was zugleich eine objektiv bessere Kontrastierungsqualität und Verwertbarkeit in der visuellen Auswertung zur Folge hat. Eine geringere Contrast-to-Noise-Ratio weist dagegen auf ein starkes Bildrauschen und auf eine schlechtere Kontrastierung hin, wodurch sich eine allgemein weniger gut visuell beurteilbare Bildqualität ergibt (siehe <u>Abb. 13a und 13b</u>).



Abbildung 13a: CTPA mit Contrast-to-Noise-Ratio im höheren Bereich (CNR=36,7). Die Aufnahme wirkt scharf und gut kontrastiert.



**Abbildung 13b:** CTPA mit Contrast-to-Noise-Ratio im niedrigen Bereich (CNR=6,0). Die Aufnahme wirkt im Vergleich verschwommen, die Konturen verwaschen.

Wir korrelierten anschließend die Contrast-to-Noise-Ratio als Surrogatmarker für die objektive Bildqualität eines CT-Datensatzes mit der jeweiligen Anzahl der falsch-positiven CAD-Befunde, um den Einfluss der Bildqualität auf die CAD-Performance abzuschätzen.

In anderen Studien mit ähnlichem Design wurde zusätzlich zur Messung der Contrast-to-Noise-Ratio eine Likert-Skala zur subjektiven Einschätzung der Bildqualität durch den befundenden Radiologen verwendet. Dabei wurden durch den Radiologen je nach Bildqualität des entsprechenden Datensatzes 1-5 Punkte in den Kategorien "Identifizierbarkeit vorliegender LAE". "wahrgenommene Kontrastierung der Pulmonalarterien", "Bewegungsartefakte" und "Bildrauschen" vergeben [116]. Bei probatorischer Anwendung einer solchen Likert-Skala im Rahmen unserer Auswertungen stellten wir eine hohe Interobserver-Variabilität und mäßige Trennschärfe zwischen den einzelnen Abstufungen der Skala fest. Da die Qualitätseinschätzung der Auswertenden, sowohl in der Erstauswertung als auch im Consensus-Reading, gut mit der berechneten CNR korrelierte, beschlossen wir, für unsere Studie auf die zusätzliche subjektive Einschätzung mittels Likert-Skala zu verzichten.

### 2.2.5 Vergleich von CAD und Goldstandard

Nach dem Vorladen aus dem PACS-Archiv wurde jeder Bilddatensatz zunächst mittels der CAD auf LAE untersucht.

Anschließend wurden die validierten Befunde aus der digitalen Patientenakte geöffnet und mit den jeweiligen CT-Datensätzen gegengelesen. Diese Befunde waren nach der ursprünglichen Beurteilung durch den diensthabenden Radiologen zur Validierung von einem Facharzt für Radiologie mit Berufserfahrung von mindestens 7 Jahren vidiert worden. Sie bildeten die Grundlage unseres Goldstandards.

Die zweite Säule des Goldstandards stellte neben den validierten visuellen Befunden ein Consensus-Reading mit zwei weiteren erfahrenen Radiologen (5 und 15 Jahre Berufserfahrung) dar, die die Bilddatensätze nochmals befundeten und v.a. bei unsicheren Angaben seitens der schriftlichen ärztlichen Befunde, aber auch in allgemein schwierigen Fällen, eine endgültige Entscheidung über das Vorliegen und die genaue Anzahl der LAE in den jeweiligen Datensätzen trafen (siehe <u>Abb. 14</u>). Zudem wurden bestimmte CAD-Befunde von ihnen reevaluiert, bei denen in der ersten Auswertung (z.B. aufgrund einer schwierigen Kontrastierungslage, sich überkreuzender Gefäße, oder Atelektasen und Lymphknoten, die die Differentialdiagnostik erschwerten) unklar geblieben war, ob sie als richtig-positiv gelten konnten oder in Wirklichkeit falsche Strukturen markierten.



Abbildung 14: Schematische Darstellung des Vergleichs CAD vs. Goldstandard

In einer Übersichtstabelle (Daten hier nicht gezeigt) wurden schließlich sämtliche Befunde der CAD-Analyse und der validierten, visuellen Bildanalyse, ergänzt durch unser Consensus-Reading, eingetragen. Jedem durch den CAD-Algorithmus markierten, durch uns als falschpositiv gewerteten Befund wurde eine Struktur zugeordnet, die dem falsch-positiven Befund zugrunde lag. Die Auflistung dieser Strukturen ist in <u>Tab. 3</u> zusammengefasst. Ein Beispiel für eine komplizierte Situation mit vielen falsch-positiv markierten Strukturen in der CTPA wird in <u>Abb. 15</u> gezeigt.

Abkürzungen	Fälschlich von der CAD als LAE markierte Struktur
W	Weichteil (z.B. Herzmuskel, Lymphgewebe, Tumorgewebe)
PV	Pulmonalvene
i	Infiltrat
a (bzw. e/a)	Atelektase (bzw. Atelektase bei Erguss)
du	Durchmischungsphänomen*
dr	einliegende Thoraxdrainage
vk	Verkalkung

Tabelle 3: Einteilung falsch-positiver CAD-Befunde nach fälschlich markierten Strukturen

(\*Ein sog. Durchmischungsphänomen bezeichnet die oft flussbedingt ungleichmäßige Vermischung, bzw. Unterschichtung von kontrastiertem und nicht-kontrastiertem Blut, die zu einer inhomogenen Kontrastierung des Gefäßlumens führt.)

Weiterhin teilten wir alle CAD-Befunde – falsch-positive und richtig-positive sowie die durch den Goldstandard identifizierten LAE – nach ihrer Lokalisation ein und gliederten sie in einem ersten Schritt nach linker/rechter Seite, dann in einem zweiten nach Lobär-/Segmental-/Subsegmental-Ebene.

Im Rahmen der beschriebenen Auswertung ergaben sich einige methodische Fragen, auf die unser Studiendesign Antworten finden musste:

Zum einen ist der Entscheidungsbaum bei akuter LAE nach erfolgter Diagnostik gemäß Leitlinie (Siehe <u>Abb. 4b</u>) dichotom: Keine Therapie bei fehlendem Nachweis einer LAE, bei Vorliegen einer LAE werden therapeutische Maßnahmen begonnen. Ist in der CTPA ein

größerer Embolus auf Lappen- oder Segmentebene detektierbar, wird daher die Entscheidung zur Therapie durch weitere, kleine Embolien auf Subsegmentebene nicht weiter beeinflusst. Insbesondere im Notfallsetting werden weitere Embolien nach Lokalisation in den einzelnen Lungenlappen daher häufig zusammengefasst beschrieben und nicht einzeln aufgelistet. Da die CAD-Analyse diese pragmatische Entscheidung nicht trifft und alle Befunde, die detektiert wurden, angibt, wurden im Rahmen des oben beschriebenen Consensus-Readings zur Festlegung des Goldstandards alle Embolien in der Übersichtstabelle einzeln aufgelistet.

Zum anderen musste entschieden werden, wie Embolien, die sich über mehrere Ebenen, zum Beispiel von segmental nach subsegmental, erstrecken und von der CAD auf unterschiedlichen Ebenen erfasst wurden, eingeteilt werden. Ein längerstreckiger, von der CAD mehrfach erfasster Embolus ist nicht als falsch-positiver Befund zu werten. Im Gegensatz zur CAD kann der Radiologe den Zusammenhang eines längeren Embolus sehen. In der radiologischen Praxis werden derartige Befunde beispielsweise als "längerstreckiger Embolus mit Ausdehnung von segmental nach subsegmental" beschrieben. Hier entschlossen wir uns für einen Kompromiss und erkannten mehrere CAD-Befunde als richtig-positiv an – im beispielhaft geschilderten Fall als einen positiv segmentalen <u>und</u> einen positiv subsegmentalen Befund. Diese Bewertung erlaubte uns, die innere Logik unserer Methode beizubehalten. Die oben beschriebene Problematik ergab sich in nur 2 Patientendatensätzen des Studienkollektivs.



Abbildung 15: Patientin mit bekannter pulmonaler und muskulärer Metastasierung. Die CAD hat mehrere pulmonale Metastasen als falsch-positive Befunde markiert (Markierung CAD9). Im Consensus-Reading konnte die CAD-Markierung CAD10 (rotes Rechteck) als falsch-positiv klassifiziert werden.

### 2.2.6 Unterschiede in der Kontrastmittelgabe

Für die CTPA wurden in der überwiegenden Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten 50 ml Kontrastmittel, Ultravist370 (370 mg Iod/ml) oder Imeron400 (400 mg Iod/ml), intravenös appliziert. Grund hierfür war eine Umstellung von Imeron400 auf Ultravist370 in der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität im Jahr 2016.

Neben dem Konzentrationsunterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln, die in unserem Untersuchungszeitraum unterschiedlich lange und damit auch unterschiedlich oft angewandt wurden (Imeron 2014-2016; Ultravist 2016-2017) gab es einzelne Fälle, in denen für die CTPA mehr oder weniger als 50 ml Kontrastmittel injiziert wurden, in Abhängigkeit von Patientenfaktoren wie dem BMI [117] oder der Nierenfunktion [118].

Durch die Anwendung des Bolus-Trackings wird eine gleichbleibende Qualität der Kontrastierung auch bei Verwendung unterschiedlicher Kontrastmittel garantiert. Eine durch abweichende Menge oder Konzentration von Kontrastmittel stark beeinflusste Darstellung der Pulmonalarterien ist auch im Lichte der Studienlage – die beispielsweise keine Unterschiede in der Beurteilbarkeit einer CTPA mit 125 ml Kontrastmittel bei 370 mg Iod/ml im Vergleich zu einer CTPA mit 75 ml bei derselben Iod-Konzentration feststellt [119] – nicht anzunehmen [120].

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen Kontrastmittelmenge, Kontrastmittelkonzentration und der Qualität der Kontrastierung der Bilddatensätze ist in zahlreichen Studien [119, 120] analysiert worden und war nicht Bestandteil unserer Auswertungen. Für durchaus relevant im Rahmen dieser Arbeit befanden wir allerdings die Korrelation der resultierenden Bildqualität (Contrast-to-Noise-Ratio) mit der Performance des CAD-Systems (Weiteres dazu siehe <u>Kap. 3.6</u>).

### 2.2.7 Umgang mit subsegmentalen LAE

Die in der Literatur strittige Behandlungsbedürftigkeit subsegmentaler LAE und die Notwendigkeit, patientenbezogen Für und Wider einer Therapie abzuwägen, wurde in Kap. <u>1.1.7</u> bereits diskutiert. Um eine konkrete individuelle Therapieabwägung treffen zu können, bedarf der behandelnde Arzt einer möglichst umfassenden Information seitens des befundenden Radiologen. Nicht selten liegen bei Patienten, die eine notfallmäßige CTPA erhalten, beispielsweise Tumorerkrankungen als Nebendiagnosen vor, die gemäß aktueller Leitlinien die Behandlung isolierter subsegmentaler LAE notwendig werden lassen [37]. Auch kleine subsegmentale LAE sollten daher mit Blick auf eine mögliche Behandlungsbedürftigkeit weiterhin im CTPA-Befund angegeben werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden subsegmentale LAE daher in die Auswertung eingeschlossen.

Es sei an dieser Stelle nochmals erwähnt, dass subsegmentale LAE bei gleichzeitigem Nachweis weiter zentral gelegener Emboli in den Notfallbefunden häufig nicht nach Lokalisation einzeln aufgeführt, sondern zusammengefasst erwähnt wurden. Die genaue Anzahl und Lokalisation aller in den Datensätzen nachweisbaren Emboli wurden durch das Consensus-Reading festgelegt.

### 2.3 Statistische Methoden

Im Rahmen der Auswertung wurden zunächst Alter und Geschlecht der Patienten erhoben. Hierbei wurden das Patientenalter und Patientengeschlecht zum Zeitpunkt der Untersuchung sowohl in der Ausgangspopulation als auch in der Studienpopulation dokumentiert, um einen demographischen Überblick zu erhalten und einen möglichen Selektions-Bias zu detektieren.

Für die weitere Auswertung unserer Studiendaten wurden Methoden der deskriptiven Statistik verwendet. Als Hilfsmittel wurden die Software-Programme Excel 2016, Version 16.15 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und Prism 8, Version 8.0.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) eingesetzt.

Patientenalter und Anzahl der CAD-Befunde werden im Folgenden unter Verwendung des Medians und, vergleichend, des Mittelwerts (+/- Standardabweichung), sowie unter Angabe von Quartilintervallen dargestellt. Anteile absoluter Zahlen werden zusätzlich prozentual angegeben. Sensitivität und Spezifität werden unter Angabe der 95% Konfidenzintervalle aufgeführt.

Für die Beantwortung der Frage nach einer möglichen Abhängigkeit zwischen dem Auftreten segmentaler und subsegmentaler LAE verwendeten wir den Chi-Quadrat-Test (Unabhängigkeitstest). Das Verhältnis der Anzahl falsch-positiver, bzw. richtig-positiver CAD-Befunde zur Contrast-to-Noise-Ratio unterzogen wir einer Korrelationsanalyse nach Spearman.

# 3 Ergebnisse



# 3.1 Überblick über das Patientenkollektiv





Die Altersverteilung aller Patienten, die notfallmäßig eine CTPA erhielten (n= 2076), und die Altersverteilung im Studienkollektiv (n= 1229) stellt sich ähnlich dar:

	Gesamt	Eingeschlossen
Minimum (Patientenalter in Jahren)	0	10
Maximum (Patientenalter in Jahren)	97	97
Mittelwert (Patientenalter in Jahren)	64	64
+/-	18	17
Median	68	67
1. Quartil (25% d. Patienten)	53	53
2. Quartil (50% d. Patienten)	68	67
3. Quartil (75% d. Patienten)	77	76
4. Quartil (100% d. Patienten)	97	97
Patientenzahl pro Quartil	519	307,25
Patientenzahl gesamt	2076	1229



Auch die Geschlechterverteilung innerhalb des Ausgangskollektivs und des Studienkollektivs weist wenige Abweichungen auf:



Die Prävalenz der LAE im Studienkollektiv liegt bei weniger als 15% aller eingeschlossenen Patienten:



Abbildung 18a: Prävalenz der LAE innerhalb des Studienkollektivs

Bei 182 Patienten (14,81 %) wurde gemäß Goldstandard eine LAE diagnostiziert. Bei den 182 Patienten wurden insgesamt 504 Emboli detektiert, hierbei wurde bei etwas über der Hälfte der Patienten mehr als ein Embolus detektiert.



Abbildung 18b: Patienten mit singulärem Embolus vs. Patienten mit multiplen Emboli

Die Geschlechterverteilung in Bezug auf das Gesamtkollektiv, sowie auf das Studienkollektiv zeigt eine paritätische Verteilung. Auch die Prävalenz der LAE gemäß Goldstandard zwischen Männern und Frauen ist in etwa gleich.

Gesamtkollektiv	1062	männlich	51,2%
	1014	weiblich	48,8%
Studienkollektiv	607	männlich	49,4%
	622	weiblich	50,6%
im Studienkollektiv			
mit Embolie	93	männlich	7,57 %
	89	weiblich	7,24 %
im Studienkollektiv			
ohne Embolie	514	männlich	41,8 %
	533	weiblich	43,4 %

Tabelle 5:Geschlechterverteilung im Gesamt- und Studienkollektiv und Verteilung der LAE nachGeschlechtern



Abbildung 19: Verteilung der LAE nach Geschlechtern

Um die Distribution der LAE innerhalb des Patientenkollektivs detaillierter zu beleuchten, untersuchten wir weiterhin, wie sich die 504 Emboli auf die verschiedenen anatomischen Ebenen, lobär – segmental – subsegmental, sowie auf die rechte und die linke Seite verteilten.



Abbildung 20b: Verteilung der Emboli nach Seite



Abbildung 20c: Verteilung der Emboli nach Seite und anatomischer Ebene

Der größte Teil der Emboli war subsegmental und rechtsseitig nachweisbar.

Um weiterhin zu untersuchen, ob eine statistische Abhängigkeit zwischen dem Auftreten segmentaler und subsegmentaler Emboli besteht, führten wir einen zweiseitigen Chi-Quadrat-Test durch. Die Ergebnisse bestätigten eine statistische Abhängigkeit mit höchster Wahrscheinlichkeit (Chi-Quadrat-Wert = 28,23; Freiheitsgrad = 1; p-Wert < 0,0001).

### 3.2 Überblick über die CAD-Befunde



Abbildung 21: Anzahl der CAD-Befunde pro Patient

Die <u>Abb. 21</u> gibt einen Überblick über die Anzahl der CAD-Befunde, richtig-positive und falsch-positive, in unserem Studienkollektiv. Zu erkennen ist, dass die CAD bei einer Zahl von insgesamt 3331 Befunden in 1229 Patienten pro Patient durchschnittlich 2 Befunde erhob; in einem Viertel der Fälle markierte sie 3 oder mehr Lokalisationen. In gleicher Häufigkeit wurden keine Befunde durch die CAD detektiert. <u>Tab. 6</u> stellt die Verteilung der CAD-Befunde detailliert dar.

Absolute Anzahl CAD- markierter Befunde	<u>3331</u>
Minimum pro Patient Maximum pro Patient	0 25
Mittelwert pro Patient Standardabweichung	<b>2,25</b> 2,61
Median	2
<ol> <li>Quartil (25% d. Patienten)</li> <li>Quartil (50% d. Patienten)</li> <li>Quartil (75% d. Patienten)</li> <li>Quartil (100% d. Patienten)</li> </ol>	0 2 3 25
Patientenzahl pro Quartil	307,25

Tabelle 6: Verteilung aller CAD-markierten Befunde

Den qualitativen Vergleich der CAD mit dem Goldstandard führten wir zunächst anhand der Sensitivität auf zwei Ebenen durch: Patienten-Ebene und Embolus-Ebene. Auf Patienten-Ebene testeten wir, bei wie vielen der Patienten, die eine LAE hatten (insgesamt 182 Patienten gemäß Goldstandard), der CAD-Algorithmus mindestens eine LAE korrekt identifizierte. Auf Embolus-Ebene analysierten wir, wie viele der Emboli auf Lobär-, Segment- und Subsegmentebene (insgesamt 504 Emboli gemäß Goldstandard) durch die CAD-Analyse detektiert wurden. Zudem ermittelten wir die Spezifität der CAD auf Patientenebene, indem wir verglichen, bei wie vielen Patienten ohne LAE die CAD korrekterweise keine Markierung vorgenommen hatte. Die Daten sind in den <u>Abb. 22a und</u> <u>22b</u> dargestellt.



Abbildung 22a: CAD-Sensitivität und CAD-Spezifität auf Patientenebene



Abbildung 22b: CAD-Sensitivität auf Embolusebene

Eine Übersicht über die absoluten Zahlen auf Patientenebene in Form einer Vierfeldertafel gibt <u>Tab. 7</u>.

	CAD	CAD koine LAE detektiert	
Goldstandard LAE vorliegend	118	64	182
Goldstandard keine LAE vorliegend	821	226	1047
	939	290	1229 Patienten

 Tabelle 7:
 Übersicht über durch CAD identifizierte/nicht identifizierte Patienten mit/ohne LAE im Vergleich zum Goldstandard als Vierfeldertafel

Die Sensitivitäten und Spezifitäten der CAD-Befunde auf Embolus- und Patientenebene sind schließlich in <u>Tab. 8</u> dargestellt.

Richtig-Positive CAD-Befunde	(Embolusebene)	95%-Konfidenz	intervall
Lobär	24		
relativ zum Goldstandard:	0,471 (Sensitivität lobär)	0,334	0,608
Segmental	118		
relativ zum Goldstandard:	0,539 (Sensitivität segmental)	0,473	0,605
Subsegmental	116		
relativ zum Goldstandard:	0,496 (Sensitivität subsegmental)	0,432	0,560
SUMME:	258		
relativ zum Goldstandard:	0,512 (Sensitivität gesamt)	0,468	0,556
Richtig-Positive CAD-Befunde	(Patientenebene)	95%-Konfidenz	intervall
Anzahl der Pat. mit min. 1 richtigen CAD-Befund	118		
relativ zum Goldstandard:	0,648 (Sensitivität gesamt)	0,579	0,718

Richtig-Negative CAD-Befunde	(Patientenebene)	95%-Konfidenz	intervall
Anzahl der Pat. ohne LAE ohne CAD-Befund	226		
relativ zum Goldstandard:	0,216 (Spezifität gesamt)	0,191	0,241

 Tabelle 8:
 Überblick über Sensitivität und Spezifität der CAD auf Embolus- und Patientenebene

#### 3.3 Limitationen der CAD

### 3.3.1 Falsch-positive Befunde



Abbildung 23a: Anteil falsch-positiver CAD-Befunde an der Gesamtzahl der CAD-Befunde

Die falsch-positiven Befunde der CAD werteten wir nach Vorkommen pro Patient und fälschlich markierten Strukturen aus (siehe Kap. 2.2.5).





Abbildung 23b: Anzahl falsch-positiver CAD-Befunde pro Patient, aufgegliedert

Abbildung 23c: Anzahl falsch-positiver CAD-Befunde pro Patient, gruppiert

Absolute Anzahl falsch-		
positiver CAD-Befunde	<u>3073</u>	
- davon		
Weichteil	1876	61,0%
Pulmonalvene	742	24,1%
Infiltrat	357	11,6%
Atelektase	59	1,9%
Durchmischungsphänomen	29	0,9%
Drainage	9	0,3%
Intrapulm. Verkalkung	1	0,03%
Minimum pro Patient	0	
Maximum pro Patient	25	
Mittelwert	2.50	
Standardabweichung	2 54	
	2,34	
Median	2	

**Tabelle 9:** Verteilung falsch-positiver CAD-Befunde. Die Quartile entsprechen der Verteilung in <u>Tab. 6</u> und sind nicht noch einmal aufgeführt.

Mit über 60% machen Weichgewebe, wie z.B. Teile der Herzmuskulatur und mediastinale Lymphknoten, aber auch Teile von Tumorgewebe den Hauptbestandteil der fälschlich von der CAD markierten Strukturen aus, mit einigem Abstand gefolgt von den Pulmonalvenen. Eine intrapulmonale Verkalkung war dagegen nur in einem einzigen Fall für einen falsch-positiven CAD-Befund verantwortlich.



Abbildung 24: Aufschlüsselung der falsch-positiven CAD-Befunde nach falsch markierten Strukturen

Im Folgenden sind beispielhaft zwei falsch-positive CAD-Befunde unterschiedlicher struktureller Beschaffenheit dargestellt:



Abbildung 25a: CAD1 (rotes Quadrat) falsch positiv – Weichgewebe am Rand eines Gefäßes. Häufiger Befund.



Abbildung 25b: CAD3 (rotes Rechteck) falsch positiv – angeschnittene Thoraxdrainage. Seltener Befund.

### 3.3.2 Falsch-negative Befunde

Der CAD-Algorithmus konnte insgesamt 48,8 % der Embolien nicht erkennen. Insbesondere auf Lobärebene wurden 27 von insgesamt 51 (52,9 %) nicht erkannt. Bei 35,2 % der Patienten detektierte der CAD-Algorithmus keinen Embolus trotz mindestens eines vorliegenden Embolus gemäß Goldstandard.



Abbildung 26: LAE knapp peripher der A. pulmonalis in der linken Lungenoberlappenarterie, die im Rahmen der Auswertung nicht von der CAD erkannt wurde.

Die Tab. 10a und 10b geben einen Überblick über die falsch-negativen Befunde der CAD.

Falsch-negative CAD-	gemäß Goldstandard	davon <u>nicht</u> durch	95%-
Befunde		CAD erkannt	Konfidenzintervall
(Embolusebene)			
Lobär	51	27	
		0,529	0,392 – 0,666
Segmental	219	101	
		0,461	0,395 – 0,527
Subsegmental	234	118	
		0,504	0,440 – 0,568
Gesamt	504	246	
		0,488	0,444 – 0,532

 Tabelle 10a:
 Falsch-negative CAD-Ergebnisse auf Embolusebene

Falsch-negative CAD- Befunde (Patientenebene)	gemäß Goldstandard	davon <u>nicht</u> durch CAD erkannt	95%- Konfidenzintervall
Gesamt	182	64 <i>0,352</i>	0,282 – 0,421

 Tabelle 10b:
 Falsch-negative CAD-Ergebnisse auf Patientenebene

## 3.4 Möglichkeiten der CAD

Die meisten richtig-positiven Befunde erhob die CAD auf Segmentebene, wo sie 53,9% der bestehenden LAE erkannte, gefolgt von der subsegmentalen Ebene mit 49,6%.



Abbildung 27a: CAD2 (rotes Rechteck) im linken Unterlappen. Der Algorithmus markiert richtigpositiv eine subtile LAE auf Subsegmentebene.



Abbildung 27b: CAD2 (rotes Rechteck) im rechten Oberlappen bei einem anderen Patientenfall. Hier ist Thrombusmaterial in der Segmentarterie zu finden, das die CAD korrekt als LAE identifiziert hat.

Als weiteren Faktor in der Untersuchung der CAD legten wir stichprobenartig Augenmerk auf die Zeit, die die CAD vom Öffnen des Datensatzes bis zur Ausgabe des Ergebnisses benötigt, um einen Befund zu erstellen. Im Durchschnitt vergingen zwischen der Zuordnung des Algorithmus in *syngo.via* und der Darstellung der CAD-Befunde 92,3 Sekunden (+/- 15,5 Sekunden).

#### 3.5 Contrast-to-Noise und CAD

Um einen möglichen Einfluss der Bildqualität auf die Qualität der CAD-Befunde zu untersuchen, berechneten wir als Schätzer für die objektive Bildqualität die Contrast-to-Noise-Ratio (siehe <u>Kap. 2.2.4</u>), die sich für die Datensätze des Studienkollektivs, wie in <u>Abb.</u> <u>28</u> dargestellt, verteilt::



Abbildung 28: Verteilung der Contrast-to-Noise-Ratio im Studienkollektiv

Minimum CNR	2,8
Maximum CNR	91,8
Mittelwert CNR	24,5
Standardabweichung	12,6
Median	22,0
1. Quartil (25% d. Patienten)	15,6
2. Quartil (50% d. Patienten)	22,0
3. Quartil (75% d. Patienten)	30,6
4. Quartil (100% d. Patienten)	91,8
Patientenzahl pro Quartil	307,25

Tabelle 11: Verteilung der Contrast-to-Noise-Ratio im Studienkollektiv

Im Anschluss korrelierten wir die CNR mit der Anzahl der falsch-positiven CAD-Befunde in den jeweiligen Datensätzen.

Der Korrelationskoeffizient  $r_s$  (nach Spearman) betrug für die Korrelation CNR/Anzahl falsch-positiver Befunde = 0,085, bei p < 0,0001. Bei  $r_s$  = 0,085 ist nicht von einem statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen CNR und Qualität der CAD-Befunde, d.h. zwischen Bildqualität und Performance des CAD-Algorithmus auszugehen.

# **4** Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurde, nach unserem Kenntnisstand, zum ersten Mal die diagnostische Performance der CAD zur Erkennung von Lungenarterienembolien der Bildbetrachtungssoftware *syngo.via* im Vergleich mit einem visuell erstellten Goldstandard bestehend aus validierten ärztlichen Befunden, ergänzt durch ein Consensus-Reading zweier erfahrener Radiologen in einem großen Kollektiv (n=1229) untersucht.

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse unserer Studie in Zusammenschau mit der aktuellen Studienlage erörtert werden.

### 4.1 Überblick

Wie in <u>Kap. 1.1.1</u> beschrieben, ist die Inzidenz der LAE bei Patienten unter 75 Jahren zwischen weiblichen und männlichen Patienten vergleichbar; erst oberhalb dieser Altersgrenze lassen epidemiologische Daten vermuten, dass Männer häufiger eine LAE erleiden als Frauen [6]. Somit entspricht die Verteilung der LAE-Befunde im Studienkollektiv den Angaben in der Literatur in Bezug auf die Geschlechterverteilung.

Die meisten LAE liegen gemäß Goldstandard rechts auf Subsegmentebene vor. Da die rechte Lunge aus drei Lappen besteht und im Vergleich zur linken Lunge mehr Pulmonalarterienäste enthält, in denen ein Embolus verbleiben kann, ist die Tatsache, dass die Emboli vorwiegend auf dieser Seite vorliegen, schlüssig. Die Tatsache, dass LAE allgemein auf subsegmentaler Ebene häufiger auftreten als lobär oder segmental, könnte u.a. dadurch erklärt werden, dass Teile von LAE, die bereits auf höherer Ebene entstanden sind, im Blutstrom abgelöst und in anhängenden subsegmentalen Arterienästen verteilt werden. Das Ergebnis des zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests, der mit höchster statistischer Wahrscheinlichkeit eine Abhängigkeit zwischen dem Vorliegen von segmentalen und subsegmentalen LAE beschreibt, passt gut zu dem beschriebenen pathophysiologischen Prozess.

Bereits in den orientierenden <u>Abb. 22 a und b</u> ist zu erkennen, dass die CAD bezüglich ihrer Sensitivität und Spezifität hinter dem Goldstandard zurückbleibt, wobei Letzteres weiterhin durch <u>Abb. 23 a</u> verdeutlicht wird. Die Anzahl der falsch-positiven CAD-Befunde pro Patient entspricht zum größten Teil der Anzahl aller CAD-Befunde pro Patient, da die falschpositiven Findings den Großteil dieser Befunde ausmachen (siehe <u>Tab. 6 und 9</u>). Die geringe Spezifität der CAD ist – auf Grundlage vorangegangener Studien, die dieses Phänomen beschreiben (siehe <u>Kap. 1.2.3</u>) – wohl als softwarespezifisch zu werten. Hinzu kommt jedoch auch noch eine relativ hohe Zahl an falsch-negativen Befunden. Wie diese Ergebnisse interpretiert und bewertet werden können und welche Einsatzgebiete jetzt und in der Zukunft für die CAD existieren, soll in den folgenden Kapiteln diskutiert werden.

#### 4.2 Unbekannte Einflussfaktoren auf die CAD-Ergebnisqualität?

Ziel unserer Studie war es unter anderem, die CT-Bildqualität als möglichen Einflussfaktor auf die Ergebnisqualität der CAD zu testen. Diese Testung führten wir anhand der CNR durch, eines objektiven Maßstabs für die Relation zwischen Kontrast und Bildrauschen; konnten letztendlich jedoch mittels Korrelationsanalyse nach Spearman keinen statistischen Zusammenhang zwischen CNR und Qualität der CAD-Ergebnisse anhand der Falsch-Positiven-Rate feststellen. Das Ergebnis unserer Korrelationsanalyse geht mit einer Studie von Dewailly et al. aus dem Jahr 2010 konform, die an einem 64-Schicht-MSCT durchgeführt wurde, und bei der ebenfalls kein Einfluss der Bildqualität auf die Qualität der CAD-Befunde festgestellt werden konnte [121]. Mit der Anwendung nur einer objektiven Methode zur Beurteilung der Bildqualität ließen wir ganz bewusst jede subjektive Wertung seitens der visuellen Befunder beiseite. Obwohl auch mit der Likert-Skala, die bei Kligerman et al. [111] zur subjektiven Einschätzung der Bildqualität genutzt wurde (siehe auch Kap. 2.2.4) kein statistischer Zusammenhang zwischen (subjektiver) Bildqualität und Performance des CAD-Algorithmus hergestellt werden konnte, ist es durchaus möglich, dass andere Parameter innerhalb der CT-Datensätze, die in unserer Studie nicht operationalisiert wurden, einen Einfluss auf die Ergebnisqualität der CAD haben und u.U. Ergebnisse verfälschen.

Eine Studie von Wittenberg et al. aus dem Jahr 2011 konnte im Gegensatz zu den o.g. Studien [111, 121] einen Zusammenhang zwischen der Bildqualität und der Qualität der CAD-Befunde mit einer signifikanten Zunahme der Falsch-Positiven-Rate bei Datensätzen mit starkem Bildrauschen feststellen [122]. Gleichzeitig wurde innerhalb dieser Studie die Ausprägung einer vorbestehenden Lungenerkrankung bei den eingeschlossenen Patienten durch eine Likert-skalierte Bewertung seitens der parallel visuell befundenden Radiologen operationalisiert. Auch hier konnte ein Zusammenhang festgestellt werden: Je ausgeprägter eine vorbestehende Lungenerkrankung war und je störender sie durch den befundenden Radiologen für die Interpretation der Bilddatensätze wahrgenommen wurde, desto höher war auch die Rate der falsch-positiven CAD-Befunde. Da für unsere Studie das Vorbestehen von ausgeprägten Lungenerkrankungen in einem Datensatz kein Ausschlusskriterium darstellte, muss bei der Interpretation unserer Studie auch die Überlegung in Betracht gezogen werden, dass die diversen Grunderkrankungen der notfallmäßig untersuchten Patienten einen zusätzlichen, versteckten Einfluss auf die Ergebnisqualität der CAD darstellen könnten.

#### 4.3 CAD vs. Visuelle Befundung

Bei der Analyse unserer Studie muss auch unser Setting "CAD vs. Visuelle Befundung" genauer betrachtet werden:

Wir verglichen lediglich die Ergebnisse der CAD mit einem Goldstandard aus visuellen Befunden, die von mehreren erfahrenen Radiologen erstellt und anschließend von zwei weiteren erfahrenen Radiologen im Rahmen unserer Studie Konsens-gelesen wurden. Wir verglichen dagegen <u>nicht</u> die Performance von Radiologen in der visuellen Befundung mit Hilfe der CAD vs. ohne Hilfe der CAD als unterstützendes Tool, wie beispielsweise Engelke et al. [108], oder Das et al. [110]. An dieser Stelle ist noch einmal zu erwähnen, dass der vom Hersteller vorgesehene Zweck der CAD-Software <u>nicht</u> die Verwendung als alleiniges, sondern als unterstützendes Tool für den Radiologen ist. Dies wird in der Gebrauchsanweisung [123] wie auch in den Warnhinweisen innerhalb des *syngo.via*-Programms deutlich, die den Benutzer anhalten, zuerst eine visuelle Befundung durchzuführen und das CAD-System erst danach, und nicht unabhängig davon, zu verwenden.

In Zusammenschau mit der visuellen Befundung durch Radiologen hat das CAD-System in der Vergangenheit gute bis sehr gute Ergebnisse erbracht, insbesondere was die Sensitivität auf Segment- und Subsegmentebene betrifft, wie die oben genannten Studien von Engelke et al. und Das et al. zeigen [108, 110]. In unserer Studie sind diese Ergebnisse nicht repräsentiert, da wir durch unser Design die CAD vom Radiologen "abgekoppelt" haben und somit keine visuelle Korrektur der CAD-Resultate zuließen, wie sie eigentlich vom Hersteller intendiert ist.

Im Vergleich mit der visuellen Befundung muss bei Anwendung der CAD weiterhin bedacht werden, dass der Algorithmus ein binäres System ist. Anders als in visuellen Befunden, wo sowohl Bildqualität als auch Erkennbarkeit der LAE, zumindest im klinischen Kontext, sprachlich relativiert werden können, kann die CAD nur Markierungen vornehmen. Auch die Relevanz der LAE – von lobären Emboli mit schwerer Rechtsherzbelastung bis hin zu kleinen subsegmentalen Emboli, die möglicherweise überhaupt keine Therapieindikation nach sich ziehen – kann die CAD nicht einschätzen: Jeder Befund wird gleich gewertet. Eine interessante Beobachtung, die sich diesbezüglich in unserer Studie ergeben hat, besteht auch darin, dass bei der Befundung durch die CAD keine anatomische Gefäßebene eindeutig "im

Vorteil" ist, was die Sensitivität betrifft. Lobäre LAE werden prozentual gesehen ungefähr in gleichem Maße erkannt wie subsegmentale LAE. Die Unterschiede in der lobären und segmentalen Sensitivität des Algorithmus belaufen sich auf lediglich 6,8 %, was einem marginalen "Vorteil" der CAD auf Segmentebene entspricht. Aufgrund dieser binären Ausrichtung ist das CAD-System ohne zusätzliche visuell-radiologische Evaluation, die in der Lage ist, Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen zu ziehen und beispielsweise die Schwere einer LAE abzuschätzen, bei der Befundung im Nachteil.

Die Schwierigkeit, visuell eine exakte Zahl von Emboli anzugeben und genau zu determinieren, welche Emboli welcher anatomischen Ebene zugehören, wurde bei der Erstellung unseres Goldstandards aus den visuellen Befunden offenkundig. Das Herausfiltern genauer Zahlen aus den ursprünglichen radiologischen Befunden stellte sich teils sehr diffizil dar, da die exakte Anzahl von gefundenen Emboli für die Notfallsituation oft keine therapeutischen Konsequenzen hat, und die gefundenen Emboli dementsprechend in den Befunden nur zusammengefasst erwähnt werden (siehe Kap. 2.2.5). Eine notfallmäßig angefertigte visuelle CTPA-Befundung kann nicht die Genauigkeit unseres Goldstandards erreichen, und muss dies im Notfall auch nicht – eine angemessene Sensitivität und Spezifität auf Patientenebene reicht für gewöhnlich aus, um eine Therapieentscheidung zu fällen.

Für die CAD als alleinstehendes Befundungstool lässt sich aktuell nach unseren Ergebnissen noch keine ausreichende Sensitivität und Spezifität feststellen. Eine Verbesserung beider Parameter könnte jedoch durch die Kombination der CAD mit dem Auge des Radiologen gelingen. Wenn die CAD zusammen mit der visuellen Befundung angewandt wird, könnte nicht nur die Software die Sensitivität und Spezifität des Radiologen steigern, sondern auch der Radiologe die Performance der Software verbessern. Dieser Überlegung wird u.a. durch die zunehmende Fokussierung auf neue, lernfähige CAD-Algorithmen in der Literatur Rechnung getragen (siehe Kap. 4.5).

#### 4.4 Mehrwert durch CAD in der Notfallversorgung?

Entscheidend für die Qualität der Befundung von CTPAs in der Notfallsituation sind grundsätzlich zwei Komponenten: Genauigkeit und Schnelligkeit. Wie in anderen Studien dargelegt, hat die CAD durchaus das Potential, die Präzision vor allem unerfahrener Befunder zu verbessern, kostet aber mehr Zeit als die visuelle Befundung allein. Im Rahmen unserer Studie testeten wir auch stichprobenartig die Zeit, die die CAD-Software vom Öffnen des Datensatzes bis zur Ausgabe des Ergebnisses benötigt: Diese lag bei ca. 92,3 Sekunden (SD +/- 15,5 Sekunden). Da wir für unsere Studie lediglich existierende Befunde evaluierten und keine neuen Befunde erstellten, lässt sich auf Grundlage unserer Daten nur schwer eine Aussage darüber treffen, in welchem Verhältnis die visuelle Befundungszeit zur Befundungszeit der CAD steht. Die Ergebnisse einer Studie von Tang et al. aus dem Jahr 2018 erlauben jedoch eine ungefähre Einschätzung: Hier werden längstens 120 Sekunden für die visuelle Befundung einer CTPA durch die unerfahrenste Gruppe von Radiologen (mit Berufserfahrung von weniger als 2 Jahren) angegeben [124]; diese Zahl erscheint aber nur für "unproblematische" CTPA-Datensätze realistisch – die Studie wurde an sehr jungen Patienten mit vorwiegend gutem Lungenstatus durchgeführt. Wird die CAD-Befundung nun zur visuellen Evaluation der Datensätze hinzugezogen und nicht als eigenständige Methode betrachtet, so führt dies bei allen Readern zu einer etwas längeren Bearbeitungszeit (etwa 40 bis 60 Sekunden länger), wie Tang et al. weiterhin feststellten [124].

Diese Verzögerung dürfte sich dadurch erklären lassen, dass falsch-positive CAD-Befunde vom Radiologen im Anschluss an die primäre visuelle Befundung noch identifiziert und aussortiert werden müssen. Die Kürze der Verzögerung spricht jedoch dafür, dass falschpositive CAD-Befunde sich schnell von richtig-positiven Befunden unterscheiden lassen: Eine Annahme, die sich in unserer Studie weitgehend bestätigen ließ. Die meisten falschpositiven CAD-Findings befanden sich außerhalb des Lungengefäßsystems, manchmal auch außerhalb der Lungen im Mediastinum, und waren eindeutig als Weichteile, Infiltrate o.ä. zu erkennen. Nur selten war ein falsch-positiver Befund aufgrund seiner Lage innerhalb des Gefäßsystems visuell schwer von einem Embolus abzugrenzen.

Als selbstständiges Befundungstool ist die CAD in der Notfallversorgung aufgrund der noch zu geringen Sensitivität und Spezifität aktuell in unseren Augen nicht einsatzfähig. Jedoch könnte eine weiterentwickelte Form der Software in Kombination mit der visuellen
Befundung durchaus Vorteile sowohl in der Notfallversorgung als auch in der Ausbildung mit sich bringen.

Es wäre beispielsweise denkbar, dass Befundungsprozesse bei der Erkennung von LAE durch die CAD beschleunigt werden und die Software eine Art Vorauswahl für den diensthabenden Radiologen trifft. Bei einer großen anfallenden Masse an CT-Datensätzen könnte hier Zeit eingespart werden, die am Ende der direkten Versorgung des Notfallpatienten zukommt. Auch der Aspekt der Ausbildung ist nicht zu vernachlässigen: Mit Hilfe der CAD könnten noch unerfahrene Radiologen das sichere Erkennen von LAE üben und Erfahrungswissen sammeln, das sie im Notfallsetting umsetzen können.

Bereits zum Zeitpunkt des Abschlusses dieser Studie finden technologische Entwicklungen statt, die eine Überholung des aktuell zur Verfügung stehenden CAD-Algorithmus ermöglichen und damit die Voraussetzungen für die Realisierung solcher Ideen schaffen könnten.

## 4.5 Ausblick – CAD in der Zukunft

Der Algorithmus, der von 2009 bis 2014 für das *syngo.via*-Softwareprogramm entwickelt wurde und uns als Befundungstool diente, ist noch kein lernender Algorithmus. Mittlerweile zeichnet sich jedoch insbesondere durch das sog. *Deep Learning* ein deutlicher technologischer Fortschritt in der diagnostischen Radiologie ab, der große Auswirkungen auf die Möglichkeiten bei der Befundung von CT-generierten Datensätzen hat. Deep Learning ist eine Art des Maschinenlernens, bei dem eine sehr hohe Ebene der Abstraktion erreicht und damit das Erlernen sehr komplexer Funktionen durch die Befundungssoftware möglich wird [125].

Erste Anwendungen dieser neuen Technologie in der Befundung von CT-Datensätzen mittels CAD bei komplexen Problemen, wie z.B. der Diagnose zervikaler Lymphknotenmetastasen bei Schilddrüsenkarzinom [126], oder der Erkennung und Einordnung von Raumforderungen in der Lunge [127], ergaben sehr gute Ergebnisse in Bezug auf die Sensitivität der Deep-Learning-CAD-Systeme, auch im Vergleich mit der eingehenden visuellen Mehrfachbefundung durch erfahrene Radiologen.

Im Jahr 2020 zeigte eine Studie von Liu et al. [128] die Möglichkeiten eines neuronalen Deep-Learning-Algorithmus bei der retrospektiven Untersuchung von 590 CTPA-Datensätzen (460 davon mit LAE, 130 davon ohne LAE) auf. Der Algorithmus war zuvor auf die Erkennung von Fülldefekten trainiert worden und konnte mit hoher Sensitivität LAE erkennen, sowie zusätzlich die rechtsventrikuläre Volumenbelastung durch einen Embolus abschätzen. Dieser Ansatz könnte eine Lösung für das weiter oben erwähnte Problem der binären Natur des CAD-Algorithmus darstellen, da durch die Einschätzung der Ventrikelbelastung eine zusätzliche Information über den Schweregrad der Embolie generiert werden kann.

Angesichts der aktuellen Studienlage ist es sehr wahrscheinlich, dass bald weitere Studien die Anwendbarkeit von Deep-Learning-Algorithmen auf die Interpretation von CTPAs auch in Zusammenschau oder im direkten Vergleich mit der visuellen Befundung durch den Radiologen prüfen. Die Ergebnisse dieser Studien werden zeigen, wie sich die lernende CAD im Vergleich und in Kombination mit dem Auge des Radiologen bezüglich Sensitivität und Spezifität verhält. Ob die lernende CAD tatsächlich als selbstständiges Befundungstool in der Patientenversorgung eingesetzt werden kann, ist auch dann noch fraglich. Bei guter Performance in solchen Studien könnte der lernende CAD-Algorithmus jedoch bald breiten Einsatz als unterstützendes Tool für den diagnostischen Radiologen in der direkten Notfallversorgung finden, da er bei hohem Patientenaufkommen Zeit einsparen und die Befundung z.B. durch Vorauswahlen erleichtern könnte.

### 4.6 Limitationen des Studiendesigns

Unsere Studie ist eine unizentrische Studie: Sie wurde ausschließlich an Patienten der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU, Standort Großhadern, durchgeführt. Ein Patientenkollektiv auf nationaler und internationaler Ebene kann durch diese Studie nicht abgebildet werden. Im Vergleich mit anderen Studien [110, 113, 116] konnten wir trotz des unizentrischen Studiendesigns ein vergleichbar großes Kollektiv mit 1229 eingeschlossenen Patienten untersuchen.

Eine weitere Limitation unserer Studie stellt das retrospektive Studiendesign dar. Anstatt die visuellen Befundungen, bzw. CAD-Befundungen, prospektiv an Notfallpatienten durchzuführen, beschränkten wir uns darauf, rückblickend bereits bestehende CT-Bilddatensätze mit der CAD-Software zu befunden und erstellten unseren Goldstandard, ergänzt durch unser Consensus-Reading, auf Grundlage vidierter Arztbefunde. Für die Zukunft wäre daher eine prospektive Studie – falls darstellbar – wünschenswert, die die Performance computergestützter CTPA-Diagnostik mit der visuellen Diagnostik direkt in der Notfallsituation miteinander vergleicht. Hierbei könnte auch eine genauere Beobachtung der zeitlichen Komponente weitergehende Schlüsse auf den praktischen Nutzen und die Anwendbarkeit des CAD-Algorithmus im Notfall zulassen.

Die hohe Patienten-Ausschlussquote von rund 41% (=847 von 2076 Patienten, die im Zeitraum 2014-2017 notfallmäßig am Standort Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München eine CTPA erhielten), könnte ebenfalls als Limitation betrachtet werden, da bei so hohen Ausschlussquoten die Gefahr eines Bias wächst. Jedoch muss beachtet werden, dass 71% der ausgeschlossenen Patienten (=601 von 847 ausgeschlossenen Patienten) aufgrund kombinierter CT-Protokolle mit nicht nur auf das Vorliegen von LAE fokussierter Fragestellung aus der Studie ausgeschlossen wurden. Da die Alters- und Geschlechterverteilung zwischen Gesamt- und Studienkollektiv keine wesentlichen Unterschiede aufweist, kann das Studienkollektiv als repräsentativ für das Gesamtkollektiv angesehen werden.

## 5 Zusammenfassung

Die PE CAD ist ein computergestützter Algorithmus zur Befundung von CTPAs bei Verdacht auf akute LAE, der an das CT-Software-Programm *syngo.via* (Version VB20A, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) gekoppelt ist, sodass befundende Radiologen an ihren Arbeitsplätzen darauf zugreifen können. Unsere retrospektive, unizentrische Studie untersuchte anhand bestehender Notfall-CT-Datensätze der Klinik und Poliklinik für Radiologie, Standort Großhadern, aus den Jahren 2014-2017 die Befundungsqualität des CAD-Algorithmus im Vergleich zu einem visuellen Goldstandard aus vidierten ärztlichen Befunden und den Resultaten eines Consensus-Readings durch zwei weitere erfahrene Radiologen; all das im Hinblick auf einen möglichen Vorteil der Nutzung der CAD bei notfallmäßig durchgeführten CTPAs. Das Grundkollektiv bestand aus 2076 Patienten; davon wurden 1229 Patienten in unsere Studie eingeschlossen.

Die Gesamtsensitivität der CAD betrug im Vergleich zum Goldstandard auf Embolusebene 51,2%, auf Patientenebene 64,8%. Auf Segmentebene identifizierte die CAD mit 53,9% die meisten der vorliegenden Emboli, auf Lobärebene mit 47,1% die wenigsten. Die Spezifität der CAD-Software lag auf Patientenebene bei 21,6%. Insgesamt nahm die CAD 3331 Markierungen vor, 3073 davon (=92,3%) waren falsch-positiv. Die meisten falsch-positiven Befunde entstanden durch die fälschliche Markierung von Weichgewebe. Die Bildqualität der CT-Datensätze wurde mittels CNR objektiviert. Der Wert der CNR hatte in einer Korrelationsanalyse keine Auswirkungen auf die Qualität der CAD-Befunde.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Genauigkeit des uns zur Verfügung stehenden CAD-Algorithmus bei der Befundung von CTPAs aktuell hinter einer eingehenden visuellradiologischen Befundung zurücksteht und für die Anwendung in der Notfallsituation daher nur sehr begrenzt empfehlenswert ist. Die CAD-Software hat jedoch großes Entwicklungspotential durch technologische Fortschritte, v.a. durch Deep-Learning-Softwares. Herstellergetrieben ist in den nächsten Jahren eine zunehmende Integration lernender CAD-Algorithmen in die PACS zu erwarten, insbesondere angesichts dessen, dass die CAD in anderen Bereichen der diagnostischen Radiologie neben der visuellen radiologischen Befundung bereits seit mehreren Jahren erfolgreich eingesetzt wird, z. B. beim Staging von Lungenmetastasen [129]. Ob dies auch bald für die Befundung von CTPAs bei Verdacht auf akute LAE der Fall sein wird, wird die Zukunft zeigen.

# 6 Literaturverzeichnis

1. Ho W, Hankel G, Eikelboom J: *The incidence of thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia*, The Medical Journal of Australia, Vol. 189, No. 3, 2008, 144-7.

2. Silverstein M, Heit J, Mohr D, et al.: *Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism – A 25-Year Population-Based Study*, Archives of Internal Medicine, Vol. 158, No. 6, 1998, 585-93.

3. López-Beret P, Pinto J, Romero A, et al.: *Systematic study of occult pulmonary thromboembolism in patients with deep venous thrombosis,* Journal of Vascular Surgery, Vol. 33, No. 3, 2001, 515-21.

4. Mopurgo M, Schmid C: *The Spectrum of Pulmonary Embolism – Clinicopathologic Correlations*, Chest, Vol. 107, No. 1, Supplement, 1995, 18-20S.

5. Arshad N, Isaksen T, Hansen J.-B., et al.: *Time trends in incidence rates of venous thromboembolism in a large cohort recruited from the general population*, European Journal of Epidemiology, Vol. 32, No. 4, 2017, 299-305.

6. Cushman M, Tsai A, White R, et al.: *Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Two Cohorts* - *The Longitudinal Investigation of Thrombembolism Etiology*, The American Journal of Medicine, Vol. 117, No. 1, 2004, 19-25.

7. Diehm C, Noppeney T, Nüllen H: *Epidemiologie der venösen Thrombembolie*, Gefässchirurgie 4, Springer-Verlag, 2012, 275-9.

8. Hecker M, Sommer N, Hecker A, et al.: *CME Zertifizierte Fortbildung Lungenembolie*, Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin 2, Springer-Verlag, 2016, 163-78.

9. Giordano N, Jansson P, Young M, et al.: *Epidemiology, Pathophysiology, Stratification and Natural History of Pulmonary Embolism,* Techniques in Vascular and Interventional Radiology, Vol. 20, No. 3, 2017, 135-40.

10. Lindblad B, Tengborn L, Bergqvist D: *Deep vein thrombosis of the axillary-subclavian veins: Epidemiologic data, effects of different types of treatment and late sequele,* European Journal of Vascular Surgery, Vol. 2, No. 3, 1988, 161-5.

11. Chopra V, Kaatz S, Grant P, et al.: *Risk of Venous Thromboembolism Following Peripherally Inserted Central Catheter Exchange: An Analysis of 23,000 Hospitalized Patients,* The American Journal of Medicine, 2018, [https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.017].

12. Bösch D, Steffel J (Hrsg.), Lüscher T (Hrsg.): *Lungengefäßerkrankungen*, in: *Lunge und Atemwege*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2014, S. 96.

13. Turkstra F, Koopman M, Büller H: *The treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism*, Thrombosis and Haemostasis, Vol. 78, No. 1, 1997, 489-96.

14. Rosendaal F: Venous thrombosis: a multicausal disease, The Lancet, Vol. 353, No. 9159, 1999, 1167-73.

15. Kiyomura M, Katayama T, Kusanagi Y, et al.: *Ranking the contributing risk factors in venous thrombosis in terms of therapeutic potential: Virchow's triad revisited,* The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, Vol. 32, No. 2, 2006, 216-23.

16. Heit J, O'Fallon M, Petterson T, et al.: *Relative Impact of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism – A Population-Based Study*, Archives of Internal Medicine, Vol. 162, No. 11, 2002, 1245-8.

17. Heit J, Silverstein M, Mohr D, et al.: *Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism* – *A Population-Based Case-Control Study*, Archives of Internal Medicine, Vol. 160, No. 6, 2000, 809-15.

18. Nanne Croles F, Nasserinejad K, Duvekot J, et al.: *Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis,* The British Medical Journal, 2017, 359: j4452 [https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1136/bmj.j4452].

19. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst F, Vandenbroucke J, et al.: *The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study,* The British Medical Journal, 2009, 339: b2921 [https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1136/bmj.b2921].

20. Dusse L, Silva M, Freitas L, et al.: *Economy class syndrome: what is it and who are the individuals at risk?*, Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy, Vol. 39, No. 4, 2017, 349-53.

21. Petrauskiene V, Falk M, Waernbaum I, et al.: *The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes*, Diabetologia, Vol. 48, No. 5, 2005, 1017-21.

22. Zhang G, Xu X, Su W, et al.: *Smoking and risk of venous thromboembolism: a systematic review,* The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, Vol. 45, No. 3, 2014, 736-45.

23. Lindström S, Germain M, Crous-Bou M, et al.: *Assessing the causal relationship between obesity and venous thromboembolism through a Mendelian Randomization study*, Human Genetics, Vol. 136, No. 7, 2017, 897-902.

24. Schiebler T, Korf H: Thorax, in: Anatomie, Steinkopff-Verlag, Heidelberg 2007, S. 278 f.

25. Martinez J, Sánchez F, Echezarreta M, et al.: *Central Versus Peripheral Pulmonary Embolism: Analysis of the Impact on the Physiological Parameters and Long-term Survival*, North American Journal of Medical Sciences, Vol. 8, No. 3, 2016, 134-42.

26. Vedovati M, Becattini C, Agnelli G, et al.: *Multidetector CT Scan for Acute Pulmonary Embolism – Embolic Burden and Clinical Outcome*, Chest, Vol. 142, No. 6, 2012, 1417-24.

27. Tzoran I, Saharov G, Brenner B, et al.: *Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs,* Journal of Thrombosis and Haemostasis, Vol. 10, No. 4, 2012, 564-71.

28. Schellhaaß A, Walther A, Konstantinides S, et al.: *Diagnostik und Therapie bei akuter Lungenembolie*, Deutsches Ärzteblatt, Vol. 107, No. 34-35, 2010, 589-95.

29. Walther A, Böttiger B: *Die akute Lungenarterienembolie,* Anaesthesist, Vol. 51, No. 5, 2002, 427-45.

30. Dalen J, Haffajee C, Alpert J, et al.: *Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction*, The New England Journal of Medicine, Vol. 296, No. 25, 1977, 1431-5.

31. Tsao M, Schraufnagel D, Wang N: *Pathogenesis of pulmonary infarction*, The American Journal of Medicine, Vol. 72, No. 4, 1982, 599-606.

32. Cha S, Shin K, Lee J, et al.: *Clinical relevance of pulmonary infarction in patients with pulmonary embolism,* Thrombosis Research, Vol. 130, No. 3, 2012, e1-5.

33. Root C, Dudzinski D, Zakhary B, et al.: *Multidisciplinary approach to the management of pulmonary embolism patients: the pulmonary embolism response team (PERT)*, Journal of Multidisciplinary Healthcare, Vol. 11, 2018, 187-95.

34. Di Nisio M, Van Es N, Büller H: *Deep vein thrombosis and pulmonary embolism*, The Lancet, Vol. 388, No. 10063, 2016, 3060-73.

35. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G: *Diagnosis of acute pulmonary embolism*, Journal of Thrombosis and Haemostasis, Vol. 15, No. 7, 2017, 1251-61.

36. Walther A, Böttiger B: Lungenembolie, Wiener Medizinische Wochenschrift, Vol. 158, No. 21-22, 2008, 610-4.

37. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal, Vol. 41, 2020, 543-603.

38. Mercat A, Diehl J, Meyer G, et al.: *Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism,* Critical Care Medicine, Vol. 27, No. 3, 1999, 540-4.

39. Leick J, Liebetrau C, Szardien S, et al.: *Percutaneous circulatory support in a patient with cardiac arrest due to acute pulmonary embolism,* Clinical Research in Cardiology, Vol. 101, No. 12, 2012, 1017-20.

40. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, et al.: Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs. fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism, Archives of Internal Medicine, Vol. 164, No. 10, 2004, 1077-83.

41. Van der Hulle T, Kooiman J, Den Exter P, et al.: *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, Vol. 12, No. 3, 2014, 320-8.

42. Campbell I, Bentley D, Prescott R, et al.: *Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomized trial,* The British Medical Journal, 2007, [doi: 10.1136/bmj.39098.583356.55].

43. Goldhaber S, Haire W, Feldstein M, et al.: *Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion*, The Lancet, Vol. 341, No. 8844, 1993, 507-11.

44. Stein P, Matta F: *Thrombolytic Therapy in Unstable Patients with Acute Pulmonary Embolism: Saves Lives but Underused,* The Americal Journal of Medicine, Vol. 125, No. 5, 2012, 465-70.

45. Kanter D, Mikkola K, Patel S, et al.: *Thrombolytic Therapy for Pulmonary Embolism: Frequency of Intracranial Hemorrhage and Associated Risk Factors,* Chest, Vol. 111, No. 5, 1997, 1241-5.

46. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, et al.: *Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse*, The Annals of Thoracic Surgery, Vol. 94, No. 3, 2012, 785-91.

47. Kuo W, Gould M, Louie J, et al.: *Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques,* Journal of Vascular and Interventional Radiology, Vol. 20, No. 11, 2009, 1431-40.

48. Steinberger J, Genshaft S: *The Role of Inferior Vena Cava Filters in Pulmonary Embolism*, Techniques in Vascular and Interventional Radiology, Vol. 20, No. 3, 2017, 197-205.

49. Bilgi K, Muthusamy A, Subair M, et al.: Assessing the risk of development of Venous Thromboembolism (VTE) in surgical patients using Adapted Caprini scoring system, International Journal of Surgery, Vol. 30, 2016, 68-73.

50. Hill J, Treasure T, Other Members of the Guideline Development Group: *Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline,* Heart, Vol. 96, No. 11, 2010, 879-82.

51. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, et al.: *Deep vein thrombosis: a clinical review*, Journal of Blood Medicine, Vol. 2, 2011, 59-69.

52. Delimpalta C, Ponchietti L: *Thromboprophylaxis in Elderly Surgical Patients: Current State and Future Considerations,* Chirurgia, Vol. 112, No. 6, 2017, 664-72.

53. Long B, Koyfman A: *Best Clinical Practice: Current Controversies in Pulmonary Embolism Imaging and Treatment of Subsegmental Thrombembolic Disease,* The Journal of Emergency Medicine, Vol. 52, No. 2, 2016, 184-93.

54. Eyer B, Goodman L, Washington L: Clincians' Response to Radiologists' Reports of Isolated Subsegmental Pulmonary Embolism or Inconclusive Interpretation of Pulmonary Embolism Using MDCT, American Journal of Roentgenology, Vol. 184, No. 2, 2005, 623-8.

55. Wiener R, Schwartz L, Woloshin S: *Time Trends in Pulmonary Embolism in the United States: Evidence of Overdiagnosis,* Archives of Internal Medicine, Vol. 171, No. 9, 2011, 831-7.

56. Carrier M, Righini M, Wells P, et al.: 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, Vol. 8, No. 8, 2010, 1716-22.

57. Den Exter P, Van Es J, Klok F, et al.: *Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism,* Blood, Vol. 122, No. 7, 2013, 1144-9.

58. Schaefer-Prokop C, Prokop M: *MDCT for the diagnosis of acute pulmonary embolism*, European Radiology Supplements, Vol. 15, Suppl. 4, 2005, d37-d41.

59. Yoo H, Queluz T, El Dib R: *Anticoagulant treatment for subsegmental pulmonary embolism,* The Cochrane database of systematic reviews, 2016, No. 1. Art. No.: CD010222 [doi: 10.1002/14651858.CD010222.pub3].

60. Stein P, Goodman L, Hull R, et al.: *Diagnosis and Management of Isolated Subsegmental Pulmonary Embolism: Review and Assessment of the Options,* Clinical and Applied Thrombosis/Haemostasis, Vol. 18, No. 1, 2012, 20-6.

61. Aujesky D, Obrosky D, Stone R, et al.: *Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 172, No. 8, 2005, 1041-6.

62. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al.: *Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Major Pulmonary Embolism: Results of a Multicenter Registry*, Journal of the American College of Cardiology, Vol. 30, No. 5, 1997, 1165-71.

63. Janata K, Holzer M, Domanovits H, et al.: *Mortality of Patients with Pulmonary Embolism*, Wiener Klinische Wochenschrift, Vol. 114, No. 17-18, 2002, 766-72.

64. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al.: *Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism*, Circulation, Vol. 117, No. 13, 2008, 1711-6.

65. Goldhaber S, Visani L, De Rosa M, et al.: Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER), The Lancet, Vol. 353, No. 9162, 1999, 1386-9.

66. Goldhaber S, Bounameaux H: *Pulmonary embolism and deep vein thrombosis*, The Lancet, Vol. 379, No. 9828, 2012, 1835-46.

67. Heit J: *Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence,* American Journal of Hematology, Vol. 87, Suppl. 1, 2012, 63-7.

68. Kahn S: *The post-thrombotic syndrome*, Hematology, Vol. 2016, No. 1, 2016, 413-8.

69. Prandoni P, Lensing A, Cogo A, et al.: *The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis,* Annals of Internal Medicine, Vol. 125, No. 1, 1996, 1-7.

70. Tapson V, Humbert M: Incidence and Prevalence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension – From Acute to Chronic Pulmonary Embolism, Proceedings of the American Thoracic Society, Vol. 3, No. 7, 2006, 564-7.

71. Lang I, Pesavento R, Bonderman D, et al.: *Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding*, The European Respiratory Journal, Vol. 41, No. 2, 2013, 462-8.

72. Lang I, Simonneau G, Pepke-Zaba J, et al.: *Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, Thrombosis and Haemostasis, Vol. 110, No. 1, 2013, 83-91.

73. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al.: Longterm Follow-up of Patients with Pulmonary Thromboembolism, Chest, Vol. 81, No. 2, 1982, 151-8.

74. Castañer E, Gallardo X, Ballesteros E, et al.: *CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism*, Radiographics, Vol. 29, No. 1, 2009, 31-50.

75. Stamm J, Wood K: *Too Much of a Good Thing: Appropriate CTPA Use in the Diagnosis of PE*, Journal of Hospital Medicine, Vol. 13, No. 1, 2018, 67-8.

76. Klok F, Mos I, Kroft L, et al.: *Computed tomography pulmonary angiography as a single imaging test to rule out pulmonary embolism,* Current Opinion in Pulmonary Medicine, Vol. 17, No. 5, 2011, 380-6.

77. Quiroz R, Kucher N, Zou K, et al.: *Clinical Validity of a Negative Computed Tomography Scan in Patients With Suspected Pulmonary Embolism – A Systematic Review, Journal of the American Medical Association, Vol. 293, No. 16, 2005, 2012-7.* 

78. Reid J, Coche E, Inoue T, et al.: *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, Vol. 36, No. 3, 2009, 505-21.

79. Dogan H, Kroft L, Huisman M, et al.: *Right ventricular function in patients with acute pulmonary embolism: analysis with electrocardiography-synchronized multi-detector row CT*, Radiology, Vol. 242, No. 1, 2007, 78-84.

80. Hounsfield G: *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system,* The British Journal of Radiology, Vol. 46, No. 552, 1973, 1016-22.

81. Goldman L: *Principles of CT and CT Technology*, Journal of Nuclear Medicine Technology, Vol. 35, No. 3, 2007, 115-28.

82. Küttner A, Kopp A: *MSCT-Darstellung der Lungenembolie*, in: *Mehrschicht-CT*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2008, S. 271 ff.

83. Ruggiero A, Screaton N: *Imaging of acute and chronic thromboembolic disease: state of the art,* Clinical Radiology, Vol. 72, No. 5, 2017, 375-88.

84. Wenker M: Computertomographie (CT), in: Basiswissen Radiologie, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 2017, S. 41 ff.

85. Ohana M, Jeung M, Labani A, et al.: *Thoracic Dual Energy CT: Acquisition protocols, current applications and future developments,* Diagnostic and Interventional Imaging, Vol. 95, No. 11, 2014, 1017-26.

86. Fink C, Johnson T, Michaely H, et al.: *Dual-Energy CT Angiography of the Lung in Patients with Suspected Pulmonary Embolism: Initial Results*, Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlung und der Nuklearmedizin, Vol. 180, No. 10, 2008, 879-83.

87. De Zordo T, Von Lutterotti K, Dejaco C, et al.: *Comparison of image quality and radiation dose of different pulmonary CTA protocols on a 128-slice CT: high-pitch dual source CT, dual energy CT and conventional spiral CT*, European Radiology, Vol. 22, No. 2, 2012, 279-86.

88. Lenga L, Trapp F, Albrecht M, et al.: *Single- and dual-energy CT pulmonary angiography using second- and third-generation dual-source CT systems: comparison of radiation dose and image quality,* European Radiology, Jan 2019, [doi: 10.1007/s00330-018-5982-1].

89. Dournes G, Verdier D, Montaudon M, et al.: *Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy*, European Radiology, Vol. 24, No. 1, 2014, 42-51.

90. Parker M, Hui F, Camacho M, et al.: *Female Breast Radiation Exposure During CT Pulmonary Angiography,* American Journal of Roentgenology, Vol. 185, No. 5, 2005, 1228-33.

91. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al.: *Radiation Dose Associated With Common Computed Tomography Examinations and the Associated Lifetime Attributable Risk of Cancer*, Archives of Internal Medicine, Vol. 169, No. 22, 2009, 2078-86.

92. Sarma A, Heilbrun M, Conner K, et al.: *Radiation and Chest CT Scan Examinations – What Do We Know?*, Chest, Vol. 142, No. 3, 2012, 750-60.

93. Huppmann M, Johnson W, Javitt M: *Radiation Risks from Exposure to Chest Computed Tomography*, Seminars in Ultrasound, CT and MRI, Vol. 31, No. 1, 2010, 14-28.

94. Alhassan S, Sayf A, Arsene C, et al.: *Suboptimal implementation of diagnostic algorithms and overuse of computed tomography-pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism*, Annals of Thoracic Medicine, Vol. 11, No. 4, 2016, 254-60.

95. European Society of Urogenital Radiology: *ESUR Guidelines on Contrast Agents, Version 10.0,* Website der European Society of Urogenital Radiology, [http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ ESUR\_Guidelines\_10.0\_Final\_Version.pdf], aufgerufen am: 01.11.2020.

96. Schoellnast H, Deutschmann H, Fritz G, et al.: *MDCT Angiography of the Pulmonary Arteries: Influence of Iodine Flow Concentration on Vessel Attenuation and Visualization*, American Journal of Roentgenology, Vol. 184, No. 6, 2005, 1935-9.

97. Haage P, Schmitz-Rode T, Hübner D, et al.: *Reduction of Contrast Material Dose and Artifacts by a Saline Flush Using a Double Power Injector in Helical CT of the Thorax, American Journal of Roentgenology,* Vol. 174, No. 4, 2000, 1049-53.

98. Adibi A, Shahbazi A: Automatic bolus tracking versus fixed time-delay technique in biphasic multidetector computed tomography of the abdomen, Iran Journal of Radiology, Vol. 11, No. 1, 2014, [doi: 10.5812/iranjradiol.4617].

99. Hartmann I, Wittenberg R, Schaefer-Prokop C: *Imaging of acute pulmonary embolism using multidetector CT angiography: An update on imaging technique and interpretation,* European Journal of Radiology, Vol. 74, No. 1, 2010, 40-9.

100. Sabel B, Buric K, Karara N, et al.: *High-Pitch CT Pulmonary Angiography in Third Generation Dual-Source CT: Image Quality in an Unselected Patient Population*, PLoS One, Vol. 11, No. 2, 2016, [doi: 10.1371/journal.pone.0146949].

101. Hou D, Tso D, Davison C, et al.: *Clinical utility of ultra high pitch dual source thoracic CT imaging of acute pulmonary embolism in the emergency department: Are we one step closer towards a non-gated triple rule out?*, European Journal of Radiology, Vol. 82, No. 10, 2013, 1793-98.

102. Sudarski S, Henzler T: *Lungenarterienembolie*, Radiologie up2date, Vol. 16, No. 3, 2016, 211-27.

103. Boos J, Kröpil P, Lanzman R, et al.: *CT pulmonary angiography: simultaneous low-pitch dual-source acquisition mode with 70 kVp and 40 ml of contrast medium and comparison with high-pitch spiral dual-source acquisition with automated tube potential selection,* The British Journal of Radiology, Vol. 89, 2016, [doi: 10.1259/bjr.20151059].

104. Bae T, Mody G, Balfe D, et al.: *CT depiction of pulmonary emboli: display window settings*, Radiology, Vol. 236, No. 2, 2005, 677-84.

105. Constantino G, Norsa A, Amadori R, et al.: *Interobserver agreement in the interpretation of computed tomography in acute pulmonary embolism,* American Journal of Emergency Medicine, Vol. 27, No. 9, 2009, 1109-11.

106. Zhou C, Chan H, Patel S, et al.: *Preliminary Investigation of Computer-aided Detection of Pulmonary Embolism in Threedimensional Computed Tomography Pulmonary Angiography Images*, Academic Radiology, Vol. 12, No. 6, 2005, 782-92.

107. Liang J, Bi J: Computer aided detection of pulmonary embolism with tobogganing and multiple instance classification in CT pulmonary angiography, Information Processing in Medical Imaging, Vol. 20, 2007, 630-41.

108. Engelke C, Schmidt S, Bakai A, et al: Computer-assisted detection of pulmonary embolism: performance evaluation in consensus with experienced and inexperienced chest radiologists, European Radiology, Vol. 18, No. 2, 2008, 298-307.

109. Wittenberg R, Peters J, Sonnemans J, et al.: *Computer-assisted detection of pulmonary embolism: evaluation of pulmonary CT angiograms performed in an on-call setting*, European Radiology, Vol. 20, No. 4, 2010, 801-6.

110. Das M, Mühlenbruch G, Helm A, et al.: *Computer-aided detection of pulmonary embolism: Influence on radiologists' detection performance with respect to vessel segments,* European Radiology, Vol. 18, No. 7, 2008, 1350-5.

111. Kligerman S, Lahiji K, Galvin J, et al.: *Missed pulmonary emboli on CT angiography: assessment with pulmonary embolism-computer-aided detection*, American Journal of Roentgenology, Vol. 202, No. 1, 2014, 65-73.

112. Blackmon K, Florin C, Bogoni L, et al.: *Computer-aided detection of pulmonary embolism at CT pulmonary angiography: can it improve performance of inexperienced readers?*, European Radiology, Vol. 21, No. 6, 2011, 1214-23.

113. Walsham A, Roberts H, Kashani H, et al.: *The Use of Computer-Aided Detection for the Assessment of Pulmonary Arterial Filling Defects at Computed Tomographic Angiography*, Journal of Computer Assisted Tomography, Vol. 32, No. 6, 2008, 913-8.

114. Sabel B, Buric K, Karara N, et al.: *High-Pitch CT Pulmonary Angiography in Third Generation Dual Source CT: Image Quality in an Unselected Patient Population*, PLoS One, Vol. 11, No. 2, 2016, [doi: 10.1371/journal.pone.0146949].

115. Buhmann S, Herzog P, Liang J, et al.: *Clinical evaluation of a computer-aided diagnosis (CAD) prototype for the detection of pulmonary embolism,* Academic Radiology, Vol. 14, No. 6, 2007, 651-8.

116. Lahiji K, Kligerman S, Jeudy J, et al.: *Improved accuracy of pulmonary embolism computer-aided detection using iterative reconstruction compared with filtered back projection*, American Journal of Roentgenology, Vol. 203, No. 4, 2014, 763-71.

117. Bae K, Tao C, Gürel S, et al.: *Effect of patient weight and scanning duration on contrast enhancement during pulmonary multidetector CT angiography*, Radiology, Vol. 242, No. 2, 2007, 582-9.

118. Gurm H, Seth M, Mehran R, et al.: Impact of Contrast Dose Reduction on Incidence of Acute Kidney Injury (AKI) Among Patients Undergoing PCI: A Modeling Study, Journal of Invasive Cardiology, Vol. 28, No. 4, 2016, 142-6.

119. Hunsaker A, Oliva I, Cai T, et al.: Contrast Opacification Using a Reduced Volume of Iodinated Contrast Material and Low Peak Kilovoltage in Pulmonary CT Angiography: Objective and Subjective Evaluation, American Journal of Roentgenology, Vol. 195, No. 2, 2010, W118-24.

120. Goble E, Abdulkarim J: *CT pulmonary angiography using a reduced volume of high-concentration iodinated contrast medium and multiphasic injection to achieve dose reduction*, Clinical Radiology, Vol. 69, No. 1, 2014, 36-40.

121. Dewailly M, Rémy-Jardin M, Duhamel A, et al.: *Computer-Aided Detection of Acute Pulmonary Embolism With 64-Slice Multi-Detector Row Computed Tomography: Impact of the Scanning Conditions and Overall Image Quality in the Detection of Peripheral Clots,* Journal of Computer Assisted Tomography, Vol. 34, No. 1, 2010, 23-30.

122. Wittenberg R, Peters J, Sonnemans J, et al.: *Impact of Image Quality on the Performance of Computer-Aided Detection of Pulmonary Embolism,* American Journal of Roentgenology, Vol. 196, No. 1, 2011, 95-101.

123. Siemens: syngo.via. Gebrauchsanweisung – syngo.CT PE CAD VB20A, Drucknr. HC-C2-VIA-CAD.621.01.02.01.

124. Tang C, Zhou C, Schoepf U, et al.: *Computer-assisted detection of acute pulmonary angiography in children and young adults: a diagnostic performance analysis,* Acta Radiologica, 2018, [doi: 10.1177/0284185118808547].

125. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G: Deep learning, Nature, Vol. 521, No. 7553, 2015, 436-44.

126. Lee J, Ha E, Kim J: *Application of deep learning to the diagnosis of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer with CT*, European Radiology, 2019, [doi: 10.1007/s00330-019-06098-8].

127. Li L, Liu Z, Huang H, et al.: *Evaluating the performance of a deep learning-based computer-aided diagnosis (DL-CAD) system for detecting and characterizing lung nodules: Comparison with the performance of double reading by radiologists,* Thoracic Cancer, Vol. 10, No. 2, 2019, 183-92.

128. Liu W, Liu M, Guo X, et al.: *Evaluation of acute pulmonary embolism and clot burden on CTPA with deep learning*, European Radiology, Vol. 30, No. 6, 2020, 3567-75.

129. Schramm A, Wormanns D, Leschber G, et al.: *Reliability of a computer-aided detection system in detecting lung metastases compared to manual palpation during surgery*, Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, Vol. 12, No. 1, 2011, 20-23.

Wesentliche Teile dieser Dissertation wurden publiziert in:

Müller-Peltzer K, Kretzschmar L, Negrão de Figueiredo G, et al.:

Present Limitations of Artificial Intelligence in the Emergency Setting – Performance Study of a Commercial, Computer-Aided Detection Algorithm for Pulmonary Embolism. Fortschr Röntgenstr 2021; DOI: 10.1055/a-1515-2923.

# 7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Seite 17:

 Tabelle 1: Wells-Score

(entnommen aus: Schellhaaß A, Walther A, Konstantinides S, et al.: *Diagnostik und Therapie bei akuter Lungenembolie,* Deutsches Ärzteblatt, Vol. 107, No. 34-35, 2010, 589-95;

zitiert nach: Wells S, Anderson D, Rodger M, et al.: Derivation of a Simple Clinical Model to Categorize Patients Probability of Pulmonary Embolism: Increasing the Models Utility with the SimpliRED D-dimer, Thrombosis and Haemostasis, Vol. 83, No. 3, 2000, 416-20.)

Seite 36:

**Tabelle 2:** Untersuchungsparameter (in Anlehnung an: Sabel B, Buric K, Karara N, et al.: *High-Pitch CT Pulmonary Angiography in Third Generation Dual Source CT: Image Quality in an Unselected Patient Population*, PLoS One, Vol. 11, No. 2, 2016, [doi: 10.1371/journal.pone.0146949]).

Seite 45:

Tabelle 3: Einteilung falsch-positiver CAD-Befunde nach fälschlich markierten Strukturen\*

Seite 50:

Tabelle 4: Verteilung der Patienten nach Alter in Jahren über das Gesamt- und Studienkollektiv

Seite 52:

Tabelle 5: Geschlechterverteilung im Gesamt- und Studienkollektiv und Verteilung der LAE nach Geschlechtern

Seite 55:

**Tabelle 6:** Verteilung aller CAD-markierten Befunde

Seite 57:

 Tabelle 7: Übersicht über durch CAD identifizierte/nicht identifizierte Patienten mit/ohne LAE im Vergleich zum Goldstandard als Vierfeldertafel

Tabelle 8: Überblick über Sensitivität und Spezifität der CAD auf Embolus- und Patientenebene

Seite 59:

**Tabelle 9:** Verteilung falsch-positiver CAD-Befunde. Die Quartile entsprechen der Verteilung in <u>Tab. 6</u> und sind nicht noch einmal aufgeführt.

Seite 61:

Tabelle 10a: Falsch-negative CAD-Ergebnisse auf Embolusebene

Seite 62:

Tabelle 10b: Falsch-negative CAD-Ergebnisse auf Patientenebene

Seite 65:

Tabelle 11: Verteilung der Contrast-to-Noise-Ratio im Studienkollektiv

\*) Bei Tabellen ohne Quellenangabe handelt es sich um Auflistungen von Daten und Indices, die im Rahmen dieser Studie von uns selbst erhoben und bearbeitet wurden.

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Seite 8:

Abbildung 1: Trends in Inzidenz- (links) und Letalitätsraten (rechts) akuter LAE nach Ländern (entnommen aus: Konstantinides S, Meyer G, Becattini C et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal, Vol. 41, 2020, 543-603.)

Seite 11:

Abbildung 2a: Korrosionspräparat der Lunge mit Lungenarterien (blau), Lungenvenen (rot) und Tracheobronchialbaum (weiß)

(entnommen aus: Tillmann B: Atlas der Anatomie des Menschen, 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2016, S. 261.)

Abbildung 2b: Lungenarterien, Truncus pulmonalis mit Ästen und Tracheobronchialbaum (entnommen aus: Tillmann B: *Atlas der Anatomie des Menschen*, 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2016, S. 261.)

Seite 12:

Abbildung 3: CTPA mit markierten anatomischen Strukturen\*\*

Seite 15:

**Abbildung 4a:** Diagnostischer Algorithmus für High-Risk-Patienten mit hämodynamischer Instabilität (entnommen aus: Konstantinides S, Meyer G, Becattini C et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal, Vol. 41, 2020, 543-603.)

Seite 16:

**Abbildung 4b:** Diagnostischer Algorithmus für Low-Risk-Patienten ohne hämodynamische Instabilität (entnommen aus: Konstantinides S, Meyer G, Becattini C et al.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal, Vol. 41, 2020, 543-603.)

Seite 22:

Abbildung 5: Dual-Source CT-Gerät *SOMATOM Force* von Siemens (entnommen aus: Website der Siemens Healthineers, Adresse: https://www.healthcare.siemens.com/computed-tomography/dual-source-ct/somatom-force, aufgerufen am: 01.11.2020.)

Seite 27:

Abbildung 6a: Zentrale "reitende" LAE im Tr. pulmonalis, die sich bis in die Aa. pulmonales fortsetzt.

Abbildung 6b: Zentrale LAE in der rechten A. pulmonalis

Seite 28:

Abbildung 7: Diskrete subsegmentale LAE im linken Lungenunterlappen

Seite 31:

### Abbildung 8: Ausschlusskriterien

Seite 34:

Abbildung 9: Arbeitsplatz (Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU, Standort Großhadern, Röntgen A)

Seite 37:

Abbildung 10a: Leere Suchmaske des Langzeitarchivs der Bildbetrachtungssoftware *syngo.via* mit Suchfeldern. (Oben in der Mitte ist "ARCHIV" als bevorzugte Datenquelle markiert, was dem Langzeitspeicher des PACS entspricht.)

Seite 38:

Abbildung 10b: Benutzeroberfläche der Bildbetrachtungssoftware *syngo.via* mit ausgewählter CTPA-Untersuchung vor dem Öffnen des Datensatzes im Bearbeitungsmodus

Seite 39:

Abbildung 11a: Benutzeroberfläche der Bildbetrachtungssoftware *syngo.via* mit geöffnetem CTPA-Datensatz im Bearbeitungsmodus *CT Chest Pain* + *PE CAD*. Beginnt die CAD-Befundung nicht automatisch, kann sie mit dem Button auf der linken Seite gestartet werden.

Abbildung 11b: Beispielhaftes Ergebnis der CAD-Befundung: in diesem Fall mit insgesamt 3 nummerierten Befunden. Durch Klicken auf die einzelnen Bilder in der Miniaturenleiste wird der Benutzer innerhalb des Datensatzes zu den entsprechenden Befunden weitergeleitet (rot umrandet), die vom System jeweils mit einem weißen Kreis und einer Zahl markiert wurden.

Seite 40:

Abbildung 11c: Ergebnis der CAD-Befundung: in diesem Fall ohne Befund.

Seite 42:

Abbildung 12: Exemplarische Positionierung der ROIs (rote Kreise) innerhalb eines Bilddatensatzes zur Berechnung der CNR

Abbildung 13a: CTPA mit Contrast-to-Noise-Ratio im höheren Bereich (CNR=36,7). Die Aufnahme wirkt scharf und gut kontrastiert.

**Abbildung 13b:** CTPA mit Contrast-to-Noise-Ratio im niedrigen Bereich (CNR=6,0). Die Aufnahme wirkt im Vergleich verschwommen, die Konturen verwaschen.

Seite 44:

Abbildung 14: Schematische Darstellung des Vergleichs CAD vs. Goldstandard

Seite 46:

Abbildung 15: Patientin mit bekannter pulmonaler und muskulärer Metastasierung. Die CAD hat mehrere pulmonale Metastasen als falsch-positive Befunde markiert (Markierung CAD9). Im Consensus-Reading konnte die CAD-Markierung CAD10 (rotes Rechteck) als falsch-positiv klassifiziert werden.

Seite 50:

Abbildung 16a: Altersverteilung im Gesamtkollektiv

Abbildung 16b: Altersverteilung im Studienkollektiv

Seite 51:

Abbildung 17a: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv

Abbildung 17b: Geschlechterverteilung bei den eingeschlossenen Patienten

Abbildung 18a: Prävalenz der LAE innerhalb des Studienkollektivs

Seite 52:

Abbildung 18b: Patienten mit singulärem Embolus vs. Patienten mit multiplen Emboli

Seite 53:

Abbildung 19: Verteilung der LAE nach Geschlechtern

Abbildung 20a: Verteilung der Emboli nach anatomischer Ebene

Abbildung 20b: Verteilung der Emboli nach Seite

Seite 54:

Abbildung 20c: Verteilung der Emboli nach Seite und anatomischer Ebene

Seite 55:

Abbildung 21: Anzahl der CAD-Befunde pro Patient

Seite 56:

Abbildung 22a: CAD-Sensitivität und CAD-Spezifität auf Patientenebene

Abbildung 22b: CAD-Sensitivität auf Embolusebene

Seite 58:

Abbildung 23a: Anteil falsch-positiver CAD-Befunde an der Gesamtzahl der CAD-Befunde

Abbildung 23b: Anzahl falsch-positiver CAD-Befunde pro Patient, aufgegliedert

Abbildung 23c: Anzahl falsch-positiver CAD-Befunde pro Patient, gruppiert

Seite 59:

Abbildung 24: Aufschlüsselung der falsch-positiven CAD-Befunde nach falsch markierten Strukturen

Seite 60:

Abbildung 25a: CAD1 (rotes Quadrat) falsch positiv – Weichgewebe am Rand eines Gefäßes. Häufiger Befund.

Abbildung 25b: CAD3 (rotes Rechteck) falsch positiv - angeschnittene Thoraxdrainage. Seltener Befund.

Seite 61:

Abbildung 26: LAE knapp peripher der A. pulmonalis in der linken Lungenoberlappenarterie, die im Rahmen der Auswertung nicht von der CAD erkannt wurde.

Seite 63:

Abbildung 27a: CAD2 (rotes Rechteck) im linken Unterlappen. Der Algorithmus markiert richtig-positiv eine subtile LAE auf Subsegmentebene.

Abbildung 27b: CAD2 (rotes Rechteck) im rechten Oberlappen bei einem anderen Patientenfall. Hier ist Thrombusmaterial in der Segmentarterie zu finden, das die CAD korrekt als LAE identifiziert hat.

Seite 65:

Abbildung 28: Verteilung der Contrast-to-Noise-Ratio im Studienkollektiv

\*\*) Bei Abbildungen ohne Quellenangabe handelt es sich um anonymisierte Bildschirmfotografien und Grafiken, die im Rahmen dieser Studie von uns selbst erstellt und bearbeitet wurden.

# 8 Lebenslauf

Name:	Lena Patrizia Kretzschmar
Geburtsdatum:	29. Dezember 1994
Geburtsort:	Bad Aibling, Deutschland
Werdegang:	2004 - 2012 Besuch des Ignaz-Günther- Gymnasiums Rosenheim (Humanistischer Zweig)
	2012 Abschluss des Gymnasiums mit der Allgemeinen Hochschulreife
	2012-2014 Studium der Rechtswissenschaft an der Ludwig- Maximilians-Universität München
	2014-2020 Studium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München
	2020 Abschluss des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung, Studienabschluss
Sprachkenntnisse:	Latein (Latinum), Englisch (C1/C2), Altgriechisch (Graecum), Italienisch (B2)
Abiturfächer:	Mathematik, Deutsch, Altgriechisch, Chemie, Katholische Religionslehre

**Praktisches Jahr:** 

Tertial (November 2019 – März 2020)
 Pflichttertial Chirurgie
 Klinik für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
 RoMed Klinikum Rosenheim
 Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians Universität München

2. Tertial (März 2020 – Juni 2020) **Pflichttertial Innere Medizin** Zürcher RehaZentrum Davos Lehrkrankenhaus des Unversitätsspitals Zürich Schweiz

3. Tertial (Juni 2020 – Oktober 2020)
Wahltertial Strahlentherapie
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Ludwig-Maximilians-Universität München

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Christoph Trumm, für seinen unermüdlichen Einsatz, seine Freundlichkeit, sein Interesse und seine unglaublich schnellen Antworten auf alle meine Fragen, die nicht einmal vor Abenden, Feiertagen und Wochenenden Halt machten. Meinen allergrößten Dank für die engagierte, zuvorkommende, kompetente Betreuung.

Ich bedanke mich auch bei meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Katharina Müller-Peltzer, für unsere gute Zusammenarbeit und ihre detaillierte, sorgsame Korrektur.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. Alexander Crispin und Herrn PD Dr. med. Robert Stahl für ihre wertvollen Gedanken und Ideen in Bezug auf die statistische Auswertung dieser Arbeit: Sie haben mir mit ihren Einfällen und Erklärungen viel Kopfzerbrechen erspart.

Ein großes, immerwährendes Danke geht auch an meine Eltern, die mich bei allen täglichen und nächtlichen Recherche- und Schreibaktionen unterstützt haben, und mir, wenn ich es am dringendsten brauchte, das Gefühl gegeben haben, dass alles gut wird.

Zuallerletzt möchte ich meinen Dank noch einem Künstler widmen, der davon nie erfahren wird. Nichtsdestotrotz, oder vielleicht gerade deswegen, gehört er hierher. David Bowie. Danke für die Alben, die Filme, die Bilder. Danke für die Inspiration und die weisen Worte. Danke für alles.

## 10 Votum der Ethikkommission 17-262



ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN

Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Katharina Müller-Peltzer Institut für Klinische Radiologie Klinikum der Universität München Klinikum Großhadern 81377 München Vorsitzender: Prof. Dr. W. Eisenmenger Telefon+49 (0)89 440055191 Telefax+49 (0)89 440055192 Ethikkommission@ med.uni-muenchen.de www.ethikkommission.med.uni -muenchen.de

Anschrift: Pettenkoferstr. 8a D-80336 München

15.05.2017 Hb /sc

Projekt Nr: 17-262 (bitte bei Schriftwechsel angeben)

### Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel:	Evaluation der automatisierten, computergestützten Auswertung (CAD) von
	computertomographischen Pulmonalisangiographien (CTPA) im Vergleich zur visuellen
	Auswertung in der Notfallversorgung
Antragsteller:	Katharina Müller-Peltzer, Institut für Klinische Radiologie, Klinikum der Universität München, Klinikum Großhadern, 81377 München

Sehr geehrte Frau Müller-Peltzer,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag zur o.g. Studie auf der Basis der vorgelegten Unterlagen und Informationen geprüft.

Die Ethikkommission (EK) erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

#### Allgemeine Hinweise:

- Schwerwiegende unerwartete Ereignisse im Rahmen der Studie sind der EK mitzuteilen.
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis vorzulegen.
  Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern.

Die Ethikkommission wünscht Ihnen für Ihr Vorhaben viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen Prof. Dr. W. Eisenmenger Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission: Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angstwurm, Prof Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. C. Belka, Prof. Dr. H. Dörfler, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. St. Endres, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. O. Genzal-Boroviczény, Prof. Dr. A. Gerbes, Prof. Dr. Prof. Dr. K. Hanh, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Henrikus, Prof. Dr. C. Heumann, Prof. Dr. V. Klauss, Prof. Dr. G. Marckmann, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. A. Nassehl, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. V. K. Pfelfer, Dr. I. Saake, Prof. Dr. M. Schmauss, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. A. Spickhoff, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. U. Wandi, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach

# 11 Versicherung an Eides statt

Ich, Lena Kretzschmar, geboren am 29.12.1994 in Bad Aibling, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

# Evaluation der automatisierten, computergestützten Auswertung (CAD) von computertomographischen Pulmonalisangiographien (CTPA) im Vergleich zur visuellen Auswertung in der Notfallversorgung

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre weiterhin, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Zürich, 11.11.2021 Ort, Datum Lena Kretzschmar Unterschrift