

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Bestimmung des extravaskulären Lungenwassers auf der Intensivstation:  
Vergleichende Untersuchung zwischen transpulmonaler Thermodilution  
und Lungensonographie mittels Sektor- und Konvexsonde

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Anne Waldhaus  
aus Mönchengladbach

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

22. März 2023

In Erinnerung an Gabriele



# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1. Fragestellung, Ziele der klinischen Untersuchung	3
1.1.1. Primärer und sekundärer Endpunkt	3
2. Material und Methoden	4
2.1. Messmethoden des extravaskulären Lungenwassers	4
2.1.1. Beschreibung der Standardmessmethode (Transpulmonales Thermodilutionsverfahren)	4
2.1.2. Lungensonographie	5
2.2. Allgemeines Studiendesign	8
2.2.1. Auswahl und Ausschluss von Studienteilnehmern	10
2.2.1.1. Einschlusskriterien	11
2.2.1.2. Ausschlusskriterien	11
2.2.1.3. Abbruchkriterien	11
2.2.2. Ermittlung der Fallzahl	12
2.3. Ethische und regulatorische Aspekte	12
2.3.1. Unabhängige Ethikkommissionen	12
2.3.2. Ethische Durchführung der Studie	12
2.3.3. Gesetzliche Bestimmungen, Leitlinien und Normen	12
2.3.4. Behördenmeldungen, Genehmigungen und Registrierung	13
2.4. Finanzierung	13
2.5. Statistische Auswertung	13
3. Ergebnisse	15
3.1. Deskriptive Statistik	15
3.2. Subgruppenanalyse Sektor- vs. Konvexsonde	18

3.2.1. Korrelation zwischen extravaskulärem Lungenwasser, B-Linien und Ultraschallkopftyp	19
3.2.1.1. ROC-Kurve für EVLWI > 10 ml/kg	20
3.2.1.2. ROC-Kurve für PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -Quotient < 200 mmHg	21
3.2.1.3. ROC-Kurve für PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -Quotient < 300 mmHg	22
3.3. Korrelationen in Subgruppen	23
3.3.1. B-Linien-Quotient und EVLWI	23
3.3.2. B-Linien-Quotient und EVLWI mit PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -Quotient	24
3.3.3. B-Linien-Quotient und EVLWI in Subgruppen	24
3.3.3.1. Infektion	24
3.3.3.2. PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -Quotient	25
4. Diskussion	26
5. Zusammenfassung	33
6. Literaturverzeichnis	34
7. Danksagung	40
8. Lebenslauf	41

## Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AUC	Area under the curve
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRF	Case report form
EF	Ejektionsfraktion
ELWICARE	Evaluation of Extravascular Lung Water in Intensive Care
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
EVLWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
GEDV	Global enddiastolisches Volumen
GEDVI	Global enddiastolischer Volumenindex
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
ICR	Intercostalraum
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
MAL	Mittlere Axillarlinie
mbar	Millibar
MCL	Medioclavicularlinie
MHz	Megahertz
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MTt	Mean Transit time (dt. Mittlere Durchgangszeit)
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PiCCO®	Pulse Contour Cardiac Output (dt. Pulskontur-Herzzeitvolumen)
PSL	Parasternale Linie
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
RA	Rechtes Atrium
ROC	Receiver operating characteristic (dt. Grenzwertoptimierungskurve)
RV	Rechter Ventrikel
SVRI	Systemic vascular resistance index
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
VAL	Vordere Axillarlinie
ZVD	Zentralvenendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: A-Linien (Volpicelli et al., 2016)

Abbildung 2: B-Linien (Jambrink et al., 2004; Picano et al., 2006)

Abbildung 3: B-Linien (Volpicelli et al., 2006)

Abbildung 4: Lungensonographie-Anlotungsschema für den 26-Positionen-B-Linien-Score

Abbildung 5: Ablauf des Untersuchungsprotokolls

Abbildung 6: ROC-Kurve für EVLWI > 10 ml/kg

Abbildung 7: ROC-Kurve für PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient < 200 mmHg

Abbildung 8: ROC-Kurve für PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient < 300 mmHg



## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Zuordnung der Messpositionen der beiden verwendeten Ultraschallköpfe
- Tabelle 2: Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv (ELWICARE)
- Tabelle 3: Patientencharakteristik
- Tabelle 4: Anzahl der Messungen pro Patienten
- Tabelle 5: Deskription der metrischen Variablen
- Tabelle 6: Häufigkeiten der Konstellationen des Sektorschallkopfes und konvexen Schallkopfes
- Tabelle 7: Spearman'sche Rangkorrelation zwischen B-Linien-Quotient und EVLWI, Untergruppen nach der Lokalisation der Infektion und Oxygenierung
- Tabelle 8: Spearman'sche Rangkorrelation zwischen B-Linien-Quotient und EVLWI mit  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient
- Tabelle 9: Deskription von B-Linien-Quotient und EVLWI in Abhängigkeit von der Lokalisation der Infektion
- Tabelle 10: Deskription von B-Linien-Quotient und EVLWI in Abhängigkeit vom  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten
- Tabelle 11: Verwendete Schallköpfe und Ergebnisse



## 1 Einleitung

Bei kritisch kranken Patienten ist die Katecholamin- und Volumentherapie häufig charakterisiert im Sinne einer Gratwanderung zwischen der Vermeidung eines Lungenödems und der Aufrechterhaltung eines ausreichenden intravaskulären Volumens zur Gewährleistung einer adäquaten kardialen Vorlast. Gelingt diese nicht und sammelt sich extravaskuläre Flüssigkeit im Lungengewebe an, kommt es in der Folge zu einem Lungenödem.

Das Lungenödem ist charakterisiert durch eine abnorme Ansammlung von Wasser im Interstitium der Lunge mit daraus folgender Gasaustauschstörung. Im fortgeschrittenen Stadium dringt die Flüssigkeit in die Alveolen und kann eine pulmonale Gasaustauschstörung lebensbedrohlich aggravieren. Unterschieden wird dabei zwischen einem nicht kardiogenen (Permeabilitätsödem), bei dem die Durchlässigkeit der Kapillaren erhöht ist infolge pulmonaler oder generalisierter Infektionen, allergischer Reaktionen, Intoxikationen oder ARDS und einem hydrostatischen Lungenödem (kardiales Ödem infolge akuter Myokarditis, akutem Myokardinfarkt, Klappendysfunktionen, Arrhythmien, Lungenarterienembolie). Bei Letzterem übersteigt der Lungenkapillardruck den Druck in den Alveolen so sehr, dass die Flüssigkeit aus den Kapillaren hinaus „gepresst“ wird. Gelegentlich wird der Flüssigkeitsübertritt durch einen Eiweißmangel im Plasma hervorgerufen und selten durch einen erniedrigten interstitiellen Druck. Ungleichgewichte zwischen Filtrations- und Reflexionskoeffizient sowie hydrostatischen und kolloidosmotischen Druckgradienten sind folglich für die Entstehung auch von pulmonalen Flüssigkeitseinlagerungen verantwortlich. Ein Ödem entsteht, wenn die filtrierte Flüssigkeitsmenge den aktiven alveolären Flüssigkeitstransport und den nur ein vielfaches steigerbaren Lymphabfluss übersteigt (Milne et al., 1985; Murray et al., 2011). Der extravaskuläre Flüssigkeitsgehalt (Lungenwasser) beträgt normalerweise ca. 300 - 400 ml (Extravaskulärer Lungenwasserindex (EVLWI): 3,0 - 7,0 ml/kg indiziert auf das vorhergesagte Körpergewicht) und ist bei einem Lungenödem um ein Vielfaches erhöht (Tagami et al., 2010; Eichhorn et al., 2012; Wolf et al., 2013).

Der erhöhte Gehalt extravaskulärer Flüssigkeit beeinträchtigt den pulmonalen Gasaustausch und kann zu einer Minderversorgung der Organe mit lebenswichtigem Sauerstoff und einer daraus resultierenden Gewebehypoxie mit Ausbildung von Organdysfunktionen führen. Zu den klinischen Merkmalen der Zunahme des extravaskulären Lungenwassers gehören eine fortschreitende Zunahme der Dyspnoe und der Hypoxämie.

Das Ausmaß eines pulmonalen Ödems ist im klinischen Alltag bettseitig nicht leicht zu bestimmen. Eines der hierzu bei kritisch kranken Patienten verwendete Verfahren ist die transpulmonale Thermodilution (TPTD). Mit diesem lässt sich das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) bestimmen, das klinisch vielfach zur Beurteilung des Ausmaßes eines Lungenödems verwendet wird. Das Verfahren ist gut validiert und gilt als klinische

Referenzmethode zur Quantifizierung des Ausmaßes eines Lungenödems (Hofmann et al., 2005). Nachteile des Verfahrens sind dessen ausschließliche Verfügbarkeit auf Intensivstationen und die mit dem Verfahren verbundenen potenziellen Risiken und Kosten.

Unabhängig von der Grunderkrankung hat ein erhöhtes EVLW negativen Einfluss auf das klinische Outcome. Ein erhöhtes EVLW gilt als zuverlässiger und unabhängiger Prädiktor für das Versterben kritisch kranker Patienten. Bei Patienten mit einem über der Norm erhöhten  $EVLWI > 15 \text{ ml/kg}$  betrug die Letalität 65 % (Überleben 67 % bei einem  $EVLWI < 10 \text{ ml/kg}$ ) (Sakka et al., 2002) bzw. über 80 % bei einem  $EVLWI > 20 \text{ ml/kg}$  (Letalität 30 % bei einem  $EVLWI < 9 \text{ ml/kg}$ ) (Sturm et al., 1984).

In den letzten Jahren wurde in einer Reihe von Publikationen die sonographische Einschätzung des pulmonalen Ödems mithilfe des sog. B-Linien-Artefaktes beschrieben (Jambrink et al., 2004; Volpicelli et al., 2012; Baldi et al., 2013). Die B-Linien entstehen u. a. an pleuranahen flüssigkeitsgefüllten Alveolen, deren Anzahl direkt vom intrapulmonalen Flüssigkeitsgehalt bestimmt wird (Lichtenstein et al., 1997; Shyamsundar et al., 2013).

In zwei tierexperimentellen Studien, in denen mittels intravenös verabreichter Ölsäure ein akutes Lungenversagen induziert wurde, untersuchten Jambrink et al. (2010) und Gargani et al. (2007), ob die Untersuchung mittels Ultraschall eine akzeptable Alternative zu anderen Verfahren zur Bestimmung des EVLW ist. Jambrink et al. (2010) fanden eine signifikante Zunahme der Anzahl der B-Linien im Laufe der Zeit nach der Ölsäureinjektion und eine signifikante Korrelation zwischen dem Nass/Trocken-Verhältnis und der B-Linienzahl ( $r = 0,91$ ,  $p < 0,001$ ). Diese Autoren schlussfolgerten, dass mit dem von ihnen gewählten Modell der sonographisch detektierten B-Linien ein einfacher, semiquantitativer, nicht invasiver Index der Lungenwasserakkumulation geliefert wird, der hochgradig mit dem der invasiven gravimetrischen Beurteilung korreliert (Jambrink et al., 2010).

Gargani et al. (2007) untersuchten, ob es mithilfe des Ultraschalls möglich ist, ein erhöhtes EVLWI zu erkennen, bevor Funktionsbeeinträchtigungen erkennbar sind. Die Untersuchung zeigte im Verlauf einen signifikanten Anstieg der B-Linien-Anzahl nach Ölsäureinjektion und eine damit verbundene Abnahme der Lungencompliance vor Entstehung von erkennbaren Funktionsbeeinträchtigungen wie einem abnehmenden  $PaO_2/FiO_2$ -Quotienten (Gargani et al., 2007).

Bis zum Zeitpunkt der eigenen Untersuchung lagen keine publizierten Daten vor, die sich mit der sonographischen Einschätzung des Schweregrades eines Lungenödems mittels B-Linien-Quotienten und der mittels transpulmonaler Thermodilution gemessenem EVLWI in vergleichender Weise befassten.

## **1.1 Fragestellung, Ziele der klinischen Untersuchung**

Das Ziel dieser prospektiven, multizentrischen Studie (ELWICARE) war es herauszufinden, ob die mittels 26-Positionen-Untersuchungsgang, in Anlehnung an die Empfehlung der internationalen Konsensuskonferenz für Lungensonographie (Volpicelli et al., 2012), lungensonographisch mittels Sektor- und Konvexsonde gemessene Anzahl der B-Linien bzw. der errechnete semiquantitative B-Linien-Quotient (BLQ = Gesamtanzahl der B-Linien/Gesamtanzahl der Messpunkte) und das mittels transpulmonaler Thermodilution gemessene extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) miteinander korrelieren.

### **1.1.1 Primärer und sekundärer Endpunkt**

Ziel der eigenen Arbeit war es herauszufinden, ob die mittels Sektor- bzw. Konvexsonde sonographisch erfassten B-Linien und der B-Linien-Quotient (BLQ) zur Vorhersage des anhand der transpulmonalen Thermodilution ermittelten extravaskulären Lungenwassers (EVLW) als Referenzwerte dienen können.

Als sekundärer Endpunkt wurde die Korrelation bestimmt zwischen denen mit einem Sektorschallkopf gemessenen B-Linien und denen mittels Konvexschallkopf gemessenen B-Linien.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Messmethoden des extravaskulären Lungenwassers

#### 2.1.1 Beschreibung der Standardmessmethode (Transpulmonales Thermodilutionsverfahren)

Bei dem transpulmonalen Thermodilutionsverfahren wird ein  $< 8$  °C kalter Bolus einer 0,9%igen NaCl-Lösung zentralvenös injiziert, der nacheinander zuerst das rechte Herz, die Lunge sowie das linke Herz durchläuft, bevor er die systemische Zirkulation erreicht. Über einen üblicherweise femoralarteriell platzierten Katheter mit integriertem Sensor wird der zeitliche Verlauf der Temperaturänderung registriert (Thermodilutionskurve) und das erhaltene Herzzeitvolumen (HZV) zur Kalibrierung der Pulskonturanalyse aus der arteriellen Druckkurve für die kontinuierliche Aufzeichnung des Systems verwendet. Das HZV wird nach dem modifizierten Stewart-Hamilton-Algorithmus aus der Fläche unter der Thermodilutionskurve berechnet. Darüber hinaus kann die Thermodilutionskurve eingesetzt werden, um das global enddiastolische Volumen (GEDV) und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) zu berechnen.

Die PiCCO<sup>®</sup>-Technologie (PiCCO<sup>®</sup>, PULSION Medical Systems, München, Deutschland) ist ein hämodynamisches Überwachungssystem, das eine intermittierende transpulmonale Thermodilutionstechnik zur Kalibrierung und eine kontinuierliche arterielle Pulskonturanalyse miteinander kombiniert. Dies erfordert sowohl eine zentralvenöse als auch eine zentralarterielle (femorale, axilläre (PulsioCath 5F L20 und 4F L8; Pulsion, Maquet, Getinge Group) oder peripher-arterielle (in dieser Studie nicht verwendete)) Katheterisierung. Das PiCCO<sup>®</sup>-System besteht aus einem Monitor, einem Inline-Injektat-Temperatursensor, der an einen zentralen Venenkatheter angeschlossen wird, und einem Thermodilutions-Katheter zur Druck- und Temperaturmessung in einer möglichst herznahen Arterie. Bevorzugte Gefäße hierfür sind die Arteria femoralis, Arteria brachialis und Arteria axillaris. Das PiCCO<sup>®</sup>-System wurde im Jahr 2000 für den klinischen Gebrauch zugelassen (Monnet et al., 2006).

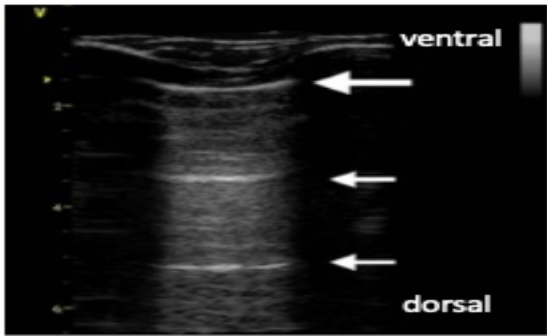
Das PiCCO<sup>®</sup>-System ermöglicht eine für klinische Belange ausreichend genaue Quantifizierung eines Lungenödems, ausgedrückt als extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) (Sakka et al., 2000; Katzenelson et al., 2004; Tagami et al., 2010). Die Bestimmung des extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) mittels transpulmonaler Thermodilutionsverfahren gilt als klinischer Goldstandard für die Diagnose eines Lungenödems (Hofmann et al., 2005). Das EVLW hat bei der Behandlung kritisch kranker Patienten sowohl therapeutische Relevanz als auch prognostische Bedeutung (Sakka et al., 2002). Patienten mit erhöhtem EVLW sind schwerer erkrankt, weisen eine ausgeprägtere

Lungenschädigung auf und überleben seltener den Intensivstationsaufenthalt. Ein erhöhter EVLWI korreliert mit der Ausbildung eines Multiorganversagens (Chung et al., 2010) und einer erhöhten Sterblichkeit (Craig et al., 2010).

Das PiCCO®-System berechnet das EVLW, indem es das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) vom intrathorakalen Thermovolumen (ITTV) subtrahiert. Da kein Doppelindikatorverfahren zugrunde liegt, wird das intrathorakale Blutvolumen bei der alleinigen Thermodilution durch Multiplikation des GEDV mit dem Faktor 1,25 geschätzt (Sakka et al., 2000). Die Multiplikation der mittleren Durchgangszeit (Mean Transit time, MTt) mit dem HZV ergibt das intrathorakale Thermovolumen. Das EVLW wird indiziert auf das Körpergewicht in Kilogramm als extravaskulärer Lungenwasserindex (EVLWI) bezeichnet. Der EVLWI sollte nicht auf das tatsächliche, sondern vorhergesagte Körpergewicht bezogen werden, da Letzteres, abhängig von Körpergröße und Geschlecht, dem prädiktiven Wert des EVLW in Bezug auf die Abschätzung von Überleben und Schweregrad der Erkrankung überlegen ist (Phillips et al., 2008). Die Anwendung des PiCCO®-Systems beziehungsweise die hierzu notwendigen Katheter können allerdings mit Komplikationen einschließlich Herzrhythmusstörungen, Infektionen, Verletzung angrenzender Gefäße/Nerven und Thromben/Embolien verbunden sein. Darüber hinaus ist die Etablierung des Verfahrens relativ zeitaufwendig und somit für die Diagnostik in der Akutsituation im Vergleich zur Sonographie weniger geeignet (Shyamsundar et al., 2013).

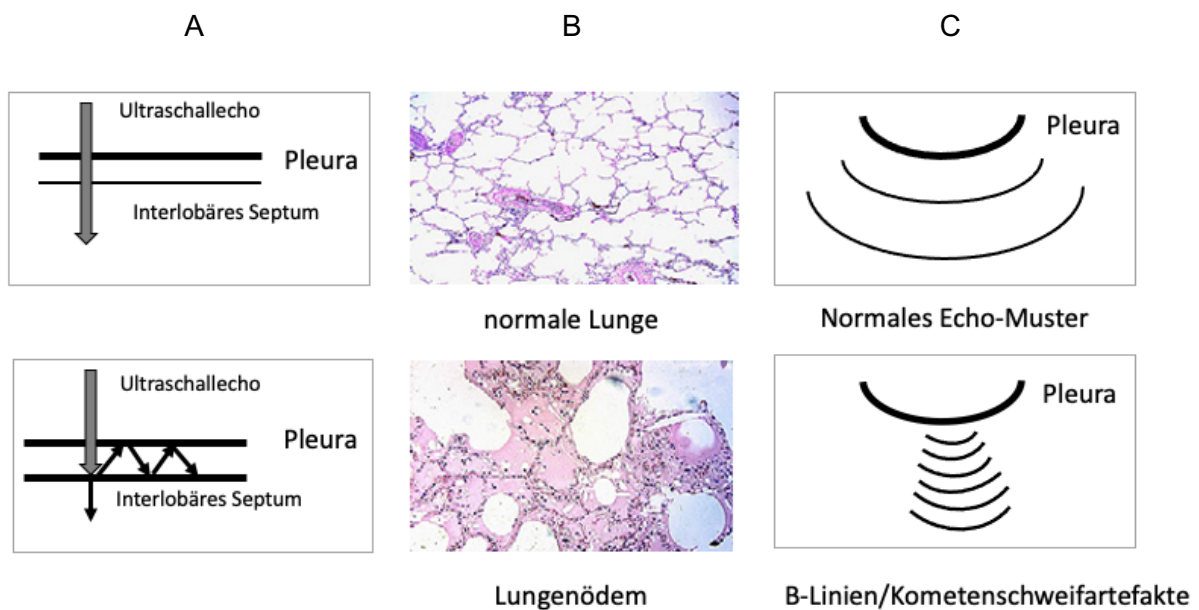
### **2.1.2 Lungensonographie**

Bis vor einigen Jahren herrschte die Meinung vor, dass sich Ultraschallverfahren zur Untersuchung der Lunge nicht eignen, da deren Luftgehalt und der damit verbundene hohe Impedanzunterschied zum umgebenden Gewebe zu einer kompletten Reflexion der Schallwellen führt. In der normal belüfteten Lunge kann meistens nur die viszerale Pleura als echogene horizontale Linie dargestellt werden. Auch diese Bildgebung ist ein Artefakt, ein Reverberationsphänomen am hohen Impedanzunterschied zwischen der Luft in den Alveolen und dem Weichteilgewebe der Thoraxwand. Unter der Pleuralinie bewegt sich das artifizielle Bild der Lunge atemsynchron, während die Brustwand stationär bleibt. Dazu zeigen sich einzelne horizontale, echogene Linien (A-Linien) in regelmäßigen Abständen zur Pleuralinie (Volpicelli et al., 2016) (Abbildung 1). Lichtenstein et al. beschrieben den potenziellen Nutzen des Kometenschweifartefakts als diagnostischen Marker für das alveolär-interstitielle Syndrom (Lichtenstein et al., 1997).



**Abbildung 1:** Lungensonographie mit Linearschallkopf: Pleuralinie (großer Pfeil) und A-Linien (kleine Pfeile). Aus: Mathis G. (Hrsg.) Bildatlas der Lungensonographie; Kapitel Interstitielles Syndrom (Volpicelli et al., 2016).

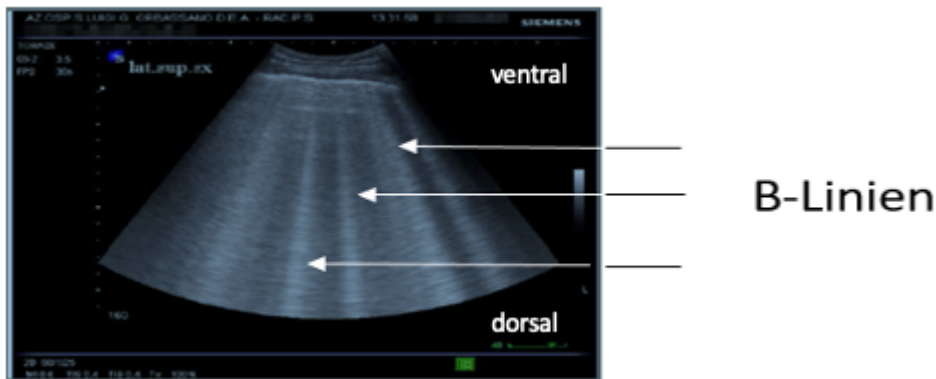
Nimmt der Luftgehalt ab oder die Lungendichte durch Exsudat, Transsudat oder Kollagen zu, verringert sich der Impedanzunterschied, und der Ultraschall wird teilweise in tieferen Zonen reflektiert und reverberiert. Durch dieses Phänomen entstehen einzelne vertikale, echogen gut abgrenzbare Reverberationsartefakte. Diese, ohne Abschwächung von der Pleuralinie ausgehenden, sich bis an den Unterrand des Bildschirms ausdehnenden und sich atemabhängig mit dem Lungengleiten bewegend Linien bezeichnet man als B-Linien (bis zum Jahre 2012 Kometenschweifartefakte oder Lung comets). Die Abbildungen 2 und 3 stellen die oben beschriebenen Zusammenhänge bildlich dar.



**Abbildung 2:** Spalte A: Physikalische, Spalte B: anatomische, Spalte C: sonographische Grundlagen echokardiographischer B-Linien. Aus: Jambrink et al., 2004; Picano et al., 2006.



Die anatomischen und physikalischen Ursachen der erstmals im Jahre 1982 von Ziskin et al. (Ziskin et al., 1982) beschriebenen B-Linien sind derzeit nicht mit Sicherheit bekannt.



**Abbildung 3:** Lungensonographie mit Sektorschallkopf: B-Linien (Pfeile). Aus: Bedside ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome (Volpicelli et al., 2006).

Multiple B-Linien gelten als sonographisches Zeichen eines interstitiellen Syndroms, eines Zustands, bei dem der Luftgehalt in den Alveolen aufgrund eines Anstiegs des Flüssigkeitsgehalts im Interstitium reduziert ist. Die Anzahl der B-Linien nimmt, entsprechend der Reduktion des Luftgehalts und der Zunahme der Lungendichte, zu (Volpicelli et al., 2013). Eine Differenzierung, ob es sich um ein kardiogenes Ödem, ein ARDS oder eine pulmonale Fibrose handelt, ist nicht möglich. In klinischen Studien zeigte sich, dass die Anzahl der B-Linien sowohl mit dem EVLW (Agricola et al., 2005; Frassi et al., 2007; Noble et al., 2009; Bataille et al., 2015) korreliert und im Falle eines Lungenödems deren Anzahl signifikant erhöht ist (Jambrik et al., 2004; Volpicelli et al., 2008).

Das wesentliche Prinzip der Ultraschalldiagnostik des interstitiellen Syndroms beruht auf der Erkennung der B-Linien, der Erfassung deren Anzahl im Einzelbild und die Zahl und Verteilung der positiven Abbildungen. Wenn zumindest drei B-Linien in der longitudinalen Ebene visualisiert werden können, wird die Abbildung als positiv gewertet. Die bilaterale Verteilung von mehrfachen positiven Abbildungen in mindestens zwei verschiedenen Brustwandabschnitten pro Körperseite definiert das sogenannte diffuse interstitielle Syndrom. Isoliert positive Abbildungen oder mehrere nicht bilaterale Abbildungen sind diagnostisch für ein sogenanntes fokales interstitielles Syndrom (Volpicelli et al., 2012).

Die Vorteile der Lungensonographie (LUS) sind die Nichtinvasivität, die fehlende Strahlenbelastung, dass sie relativ leicht zu erlernen und überall durchführbar ist. Für die Untersuchung am Thorax empfiehlt sich die Kombination von einem Linearschallkopf (5-10 MHz) für das Nahfeld und einem Konvex- oder Sektorschallkopf (2,5-7 MHz) für die tieferen Regionen (Volpicelli et al., 2016).

## 2.2 Allgemeines Studiendesign

Eingeschlossen in die gesamte Untersuchung (ELWICARE Studien-ID: DRKS00004816) wurden 184 Intensivpatienten (Gesamtkollektiv ELWICARE) von zwei operativen und drei konservativen Intensivstationen in fünf Studienzentren in Deutschland (Universitätsklinikum Köln, Diakonieklinikum Siegen, Helios Klinikum Krefeld) und Österreich (LKH Graz, Universitätsklinikum Graz), die aufgrund klinischer Indikation mit einem erweiterten hämodynamischen Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution überwacht wurden. Insgesamt wurden 443 Messungen bei den 184 Patienten durchgeführt (Seibel et al., 2020). Im Helios Klinikum Krefeld wurden zwischen dem 23.01.2014 und dem 09.03.2015 insgesamt 68 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen und nach dem folgenden Studienprotokoll als Kollektiv Krefeld erfasst.

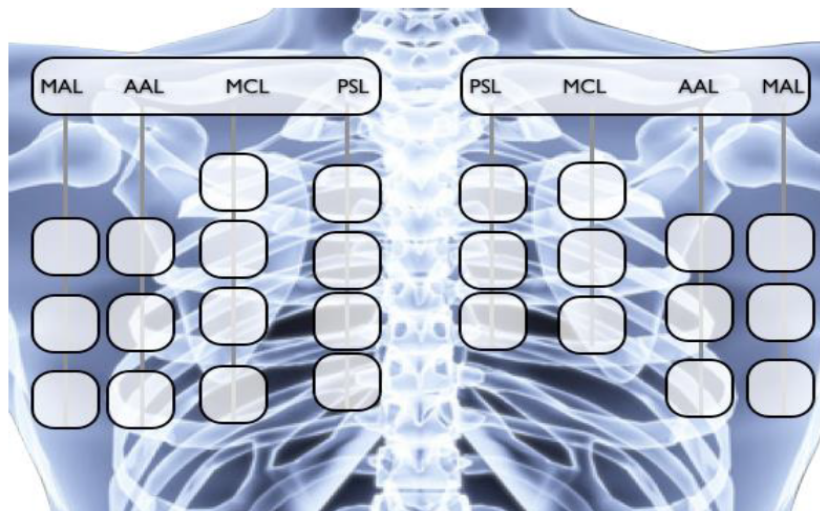
Vor Beginn der Messungen wurden die demografischen Patientendaten (Alter/Geschlecht/Gewicht/Größe), Informationen zu Vorerkrankungen (COPD/Nikotinabusus/Herzinsuffizienz/floride Pneumonie/Lungenfibrose) und die aktuelle Aufnahme-/Arbeitsdiagnose sowie verschiedene Laborparameter (Hämoglobin-Gehalt/Leukozytenzahl/N-terminales pro Brain-Natriuretic-Peptide/Procalcitonin/C-reaktives Protein/Kreatinin/errechnete glomeruläre Filtrationsrate) erfasst.

Nach Studieneinschluss der Patienten fand zuerst die Zählung der B-Linien an 26 genau definierten thorakalen Anlotungspunkten (Abbildung 4) statt: Im 2., 3., 4. und 5. Intercostalraum (ICR), in der mittleren (MAL) und vorderen (VAL) Axillarlinie, der Medioclavicularlinie (MCL) und in der Parasternallinie (PSL). Im 5. ICR wurden parasternal und medioclaviculär linksthorakal keine Messungen durchgeführt, da hier aufgrund der Lage des Herzens keine validen Messungen zu erwarten waren.

Für die Untersuchung wurde eine Phased-Array-Ultraschallsonde (Echokardiographie-Sonde/Sektorschallkopf) mit einem Frequenzbereich zwischen 2-7 MHz und zusätzlich für das Kollektiv Krefeld eine Curved-Array-Ultraschallsonde (Konvexschallkopf (2,5-5 MHz)) verwendet. Abweichungen des verfügbaren Frequenzbereiches sind nach Angaben der Hersteller der verwendeten Ultraschallsonde möglich. Zur Durchführung der Messungen befanden sich die Patienten in Rückenlage oder maximal 35°-Oberkörperhochlagerung.

Für das Patientenkollektiv in Krefeld wurde ausschließlich das Sonographiegerät Vivid™ i (GE Healthcare Company, Chicago, Illinois, USA) eingesetzt. Auf eine apparative Artefaktunterdrückung wurde verzichtet, und die Bilder wurden in der Längsebene betrachtet. Die Identifizierung der B-Linien erfolgte gemäß der Definition der International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS) (Volpicelli et al., 2012). Für jeden Anlotungspunkt wurden die B-Linien notiert, die in einem Standbild maximal zählbar waren. Die Ergebnisse wurden nicht von einem zweiten, verblindeten Untersucher bewertet. Konfluierende Bereiche (sonographisch „weiße

Lunge“), die nicht eindeutig zählbar waren, wurden mit 10 als Maximalwert bewertet. Der B-Linien-Quotient (BLQ) wurde durch Mittelwertbildung der Werte aller gescannten Regionen berechnet. Die Berechnung des BLQ war notwendig, da aufgrund äußerer Umstände (z. B. Wundverbänden, Drainagen) nicht bei allen Patienten die 26 vordefinierten Regionen (Abbildung 4) untersucht werden konnten.



**Abbildung 4:** Lungensonographie-Anlotungsschema für den 26-Positionen-B-Linien-Score (MAL: mittlere Axillarlinie; AAL: vordere Axillarlinie; MCL: Medioclavicularlinie; PSL: Parasternallinie)

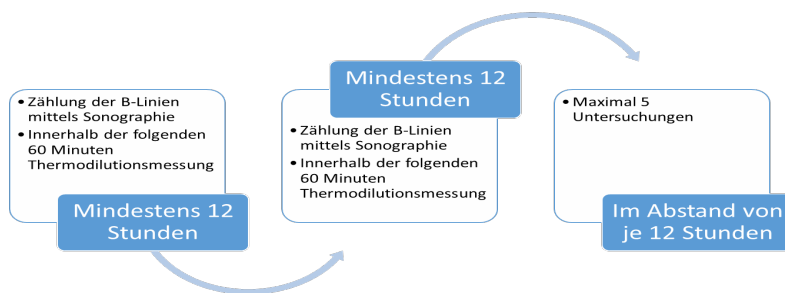
Für die Analyse der beiden verwendeten Schallköpfe (Sektor und Konvex) wurden die in Tabelle 1 beschriebenen Anlotungspunkte miteinander verglichen.

**Tabelle 1:** Zuordnung der Messpositionen der beiden verwendeten Ultraschallköpfe

Sektorschallkopf	Konvexschallkopf
rechts oben ventral	PSL 1 re, PSL 2 re, MCL 1 re, MCL 2 re
rechts unten ventral	PSL 3 re, PSL 4 re, MCL 3 re, MCL 4 re
rechts oben lateral	AAL 1 re, AAL 2 re, MAL 1 re
rechts unten lateral	AAL 3 re, MAL 2 re, MAL 3 re
links oben ventral	PSL 1 li, PSL 2 li, MCL 1 li
links unten ventral	PSL 3 li, MCL 2 li, MCL 3 li
links oben lateral	AAL 1 li, AAL 2 li, MAL 1 li
links unten lateral	AAL 3 li, MAL 2 li, MAL 3 li

Die transpulmonale Thermodilutionsmessung erfolgte innerhalb einer Stunde nach Erhebung des 26-Positionen-B-Linien-Scores. Folgende hämodynamischen Parameter wurden erfasst: Herzfrequenz, Herzrhythmus, mittlerer arterieller Blutdruck, Herzindex, systemisch vaskulärer Widerstand, global enddiastolischer Volumenindex, Zentralvenendruck, extravaskulärer Lungenwasserindex.

Der Abstand zwischen zwei in die Studie aufgenommenen Messungen betrug mindestens zwölf Stunden (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Ablauf des Untersuchungsprotokolls (bis zu fünf Untersuchungen)

In der Studie wurden der EVLWI und alle weiteren hämodynamischen Parameter mithilfe des PiCCO<sup>®</sup>-Verfahrens durch Injektion eines auf < 8°C gekühlten 20 ml Bolus einer 0,9%igen Kochsalzlösung mithilfe eines Zentralvenenkatheter gemessen. Es wurden drei Messungen durchgeführt und der Mittelwert der einzelnen Variablen berechnet. Die hämodynamischen Messungen erfolgten so zeitnah wie möglich nach der Durchführung des transthorakalen Ultraschalls, spätestens jedoch nach 60 Minuten.

Die gewonnenen Daten wurden in einem pseudonymisierten Case Report Form (CRF) dokumentiert und im jeweiligen Studienzentrum fortlaufend nummeriert. Es wurde pro Patient lediglich ein CRF erstellt, in dem die Ergebnisse von höchstens fünf Messzeitpunkten dokumentiert werden konnten.

### 2.2.1 Auswahl und Ausschluss von Studienteilnehmern

In die Untersuchung eingeschlossen wurden in fünf Studienzentren in Deutschland und Österreich im Zeitraum von September 2013 bis August 2015 erwachsene Patienten (≥ 18. Lebensjahr), die im Rahmen ihrer intensivmedizinischen Betreuung aufgrund klinischer Indikation mit Hilfe eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mittels transpulmonaler Thermodilution (PiCCO<sup>®</sup>-Verfahren) überwacht wurden. Bis auf die explizit unter den Ausschlusskriterien genannten Erkrankungen waren alle Grunderkrankungen zugelassen. Angestrebt war, alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und bei denen kein Ausschlusskriterium vorlag, in die Untersuchung aufzunehmen. Die Eckdaten aller in die Untersuchung eingeschlossenen und nicht eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden dokumentiert, um die Repräsentativität der Studienpopulation überprüfen zu können.

Die alleinige Untersucherin des Kollektivs am Helios Klinikum Krefeld ist Fachärztin für Innere Medizin und im Umgang mit sonografischen Untersuchungen erfahren. Sie wurde in Bezug auf die Studienverfahren, das Studienprotokoll und in Lungensonographie geschult, aber nicht speziell in die B-Linien-Diagnostik.

### **2.2.1.1 Einschlusskriterien**

Alle eingeschlossenen Patienten waren kritisch krank und die Etablierung des erweiterten hämodynamischen Monitorings mittels PiCCO® (PULSION Medical Systems, München, Deutschland) erfolgte aufgrund klinischer Indikation.

Der Einschluss erfolgte nach schriftlicher Zustimmung durch den Patienten, dessen gesetzlichem Vertreter oder nach Zustimmung eines zweiten unabhängigen Arztes. Zu jedem Zeitpunkt der Studie bestand die Möglichkeit des Widerrufs.

### **2.2.1.2 Ausschlusskriterien**

- Alter des Patienten < 18 Jahre,
- Vorhandensein eines Pneumothorax,
- Ablehnung durch den Patienten und/oder den juristisch bestellten Betreuer,
- Teilnahme an anderen interventionellen klinischen Prüfungen,
- Krankheiten oder Funktionsstörungen, die nach Beurteilung des Prüfarztes eine Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ausschließen.

### **2.2.1.3 Abbruchkriterien**

Der Einsatz der zu testenden Messmethode wäre für den einzelnen Patienten abgebrochen worden, wenn

- der Patient oder sein juristischer Vertreter seine Zustimmung zurückgezogen hätte,
- Ausschlusskriterien aufgetreten oder bekannt geworden wären,
- technische oder sonstige Probleme bei der Durchführung der zu testenden Messmethode aufgetreten wären (Auswertung erfolgt als Misserfolg).

Eine Entscheidung zum Abbruch der Untersuchung bei einem Patienten wäre durch den Prüfarzt erfolgt. Dieser Abbruch wäre im Messprotokoll unter Angabe der Gründe dokumentiert worden. Der Patient wäre weiter über die komplette Untersuchungsdauer dokumentiert worden (Intention-to-Treat-Ansatz), sofern er hierfür nicht die Zustimmung versagt hätte.

## **2.2.2 Ermittlung der Fallzahl**

Unter der Annahme, dass die Empfindlichkeit des Lungensultraschalls nicht geringer ist als die des Thermodilutionsverfahrens (Unterschiede  $\leq 10\%$ ), mussten für eine Power von 90 % und einem Signifikanzniveau von 5 %, 155 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Bei einem zu erwartenden Drop-out von ca. 15 % der Patienten bedurfte es einer Mindestanzahl von 180 Patienten.

## **2.3 Ethische und regulatorische Aspekte**

### **2.3.1 Unabhängige Ethikkommissionen**

Die Studie wurde im Helios Klinikum Krefeld nach Vorliegen des positiven Votums der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein (AZ 2013 419) begonnen.

Die Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein folgte dem Votum der Ärztekammer Westfalen-Lippe (Az: 2013-455-f-S), das keinerlei ethische oder berufsrechtliche Bedenken gegen die Durchführung der Studie bescheinigt hatte.

### **2.3.2 Ethische Durchführung der Studie**

Die Studie wurde gemäß den ethischen Grundsätzen durchgeführt, wie sie in der Deklaration von Helsinki in der Fassung von 1996 (48th General Assembly of the World Medical Association, Somerset West, Republic of South Africa) niedergelegt sind.

### **2.3.3 Gesetzliche Bestimmungen, Leitlinien und Normen**

Die vorliegende klinische Prüfung wurde in Übereinstimmung mit den in der Good Clinical Practice (ICH-GCP) Leitlinie veröffentlichten Grundsätzen und den zutreffenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt. Diese Grundsätze betreffen unter anderem Ethikkommissionsvorgänge, Patientenaufklärung und Einverständniserklärung, Befolgen des Protokolls, administrative Dokumente, Dokumentation der Studienintervention, Datenerhebung, Patientenakte (Quelldokumente), Erfassung und Meldung unerwünschter Ereignisse (AE) sowie Aufbewahrung von Unterlagen. Alle Prüfärzte und sonstiges unmittelbar mit der Prüfung befasstes Personal wurden darüber informiert, dass in- und ausländische Überwachungsbehörden, die zuständigen Bundesbehörden sowie vom Hauptprüfer autorisiertes Personal Studiendokumente und Patientenakten jederzeit zur Einsichtnahme berechtigt sind.

### **2.3.4 Behördenmeldungen, Genehmigungen und Registrierung**

Über die Durchführung der Studie wurde der klinische Vorstand des Helios Klinikums Krefeld sowie die interne Studienkommission informiert.

Vor Beginn der Studie wurde die Gesamt-Studie durch den Hauptprüfer im nationalen Register für klinische Studien DRKS erfasst (study-ID: DRKS00004816).

## **2.4 Finanzierung**

Die Untersuchung wurde weder durch industrielle noch institutionelle Sponsoren finanziell unterstützt. Eine Einflussnahme auf die Initiierung, Planung oder Durchführung der Untersuchung, die Auswertung der gesammelten Daten oder die Publikation der Ergebnisse fand nicht statt.

## **2.5 Statistische Auswertung**

Zur Analyse lagen Daten von 68 Patient:innen mit insgesamt 153 Messungen aus Krefeld (Kollektiv Krefeld) vor, bei denen das extravaskuläre Lungenwasser bestimmt wurde. Bei zwei der insgesamt 155 Messungen lagen keine EVLWI-Werte vor.

Zur Deskription der metrischen Variablen wurden in der Statistik folgende Größen verwendet: Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung und Median. Die Verteilung kategorialer Daten wurde mittels absoluter und relativer Häufigkeiten beschrieben.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs des linearen und konvexen Schallkopfes wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten der Befundkombinationen bestimmt.

Zum Vergleich der verwendeten Schallköpfe wurde berücksichtigt, ob an der jeweiligen Messstelle eine (oder mehrere) B-Linien gefunden wurden (positiver Befund) oder nicht (negativer Befund). Lagen für die Messstelle des linearen Schallkopfes und/oder alle dazugehörigen Messstellen des konvexen Schallkopfes keine Werte vor, so gingen die Daten dieser Messstelle nicht in die Analyse ein.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs der verschiedenen Methoden zur Bestimmung des extravaskulären Lungenwassers (BLQ/EVLW) wurde der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient berechnet, da a priori nicht von einem linearen Zusammenhang der Daten ausgegangen werden konnte.

Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman quantifiziert den Zusammenhang zweier mindestens ordinalskalierten Variablen. Bei diesem Verfahren werden die Daten nach Rang geordnet. Eine geringe Rangkorrelation besteht, wenn der eine Parameter im Verlauf größer, der andere Parameter allerdings kleiner wird.

Zur Bewertung der diagnostischen Güte des B-Linien-Quotienten in Bezug auf den EVLWI wurden ROC-Analysen durchgeführt. Flächen unter ROC-Kurven wurden unter Verwendung eines von DeLong, DeLong und Clarke-Pearson vorgeschlagenen Algorithmus verglichen (DeLong et al., 1988).

Alle Tests wurden als zweiseitig berechnet. Die Analyse erfolgte rein explorativ. Aus diesem Grund wurden die p-Werte rein deskriptiv interpretiert.

Die Auswertungen erfolgten mittels der Software IBM SPSS statistics Version 24 (September 2016).



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

Im Helios Klinikum Krefeld wurden zwischen dem 23.01.2014 und dem 09.03.2015 insgesamt 68 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen (Kollektiv Krefeld) (Tabelle 2).

In die gesamte Untersuchung (ELWICARE Studien-ID: DRKS00004816) wurden 184 Intensivpatienten (Gesamtkollektiv ELWICARE) von zwei operativen und drei konservativen Intensivstationen in fünf Studienzentren in Deutschland (Universitätsklinikum Köln, Diakoniekrlinikum Siegen, Helios Klinikum Krefeld) und Österreich (LKH Graz, Universitätsklinikum Graz), die aufgrund klinischer Indikation mit einem erweiterten hämodynamischen Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution überwacht wurden, eingeschlossen (Tabelle 2). Insgesamt wurden 443 Messungen bei 184 Patienten durchgeführt (Seibel et al., 2020).

**Tabelle 2:** Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv (ELWICARE) nach Seibel et al. (2020)

Nummer	Zentrum	Beschreibung	Patienten n (%)
1	LKH Graz	Konservativ	7 (3,8)
2	Universitätsklinikum Graz	Konservativ	4 (2,2)
3	Universitätsklinikum Köln	Konservativ	18 (9,8)
4	Helios Klinikum Krefeld	Operativ	68 (37,0)
5	Diakoniekrlinikum Siegen	Operativ	87 (47,3)
Gesamt			184 (100)

Im folgenden Abschnitt werden die Charakteristika der Patienten des Kollektivs des Helios Klinikums Krefeld beschrieben.

Die Tabelle 3 beschreibt die absoluten und relativen Häufigkeiten der kategorialen Variablen. Es zeigte sich ein sehr heterogenes Patientenkollektiv.

**Tabelle 3: Patientencharakteristik**

Variable	Wert	n	%
Geschlecht <sup>1)</sup>	männlich	57	83,8
	weiblich	11	16,2
Hauptdiagnose <sup>1)</sup>	Sepsis	18	26,5
	kardiogener Schock	8	11,8
	SAB/ICB	2	2,9
	ARDS	1	1,5
	postop./sonstiges	39	57,4
Infektion <sup>1)</sup>	ohne Infektion	45	66,2
	Fokus Lunge	4	5,9
	Fokus Abdomen	12	17,6
	Fokus sonst.	7	10,3
Intensivstation <sup>1)</sup>	operative Intensivstation	47	69,1
	konservative Intensivstation	21	30,9
COPD <sup>1)</sup>	nein	59	86,8
	ja	9	13,2
Nikotinabusus <sup>1)</sup>	nein	63	92,6
	ja	5	7,4
Herzinsuffizienz <sup>1)</sup>	nein	54	79,4
	ja	14	20,6
Pneumonie <sup>1)</sup>	nein	59	86,8
	ja	9	13,2
Lungenfibrose <sup>1)</sup>	nein	67	98,5
	ja	1	1,5
Lungen-Ca <sup>1)</sup>	nein	68	100
Sarkoidose <sup>1)</sup>	nein	68	100
Beatmung <sup>2)</sup>	Keine Angaben	1	
	keine	6	3,9
	invasiv	146	96,1
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> Quotient <sup>2)</sup> [mmHg]	Keine Angaben	1	
	< 200	56	36,8
	200-300	63	41,4
	> 300	33	21,7
EVLWI <sup>2)</sup> [ml/kg]	≤ 10	90	58,8
	> 10	63	41,2

SAB=Subarachnoidalblutung, ICB=Intracerebrale Blutung, ARDS=Acute Respiratory Distress Syndrome (Akutes Lungenversagen), COPD=chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), Ca=Carcinom

<sup>1)</sup>Die Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der nicht fehlenden Werte der jeweiligen Variablen der Patient:innen.

<sup>2)</sup>Die Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der nicht fehlenden Werte der jeweiligen Variablen der Messungen.

Bei diesen 68 Patienten wurden 155 Messungen durchgeführt. Bei zwei Messungen lag kein Wert für den EVLWI vor. Die Anzahl der Messungen pro Patient verteilte sich wie folgt (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Anzahl der Messungen pro Patienten

Anzahl der Messungen pro Patienten	Häufigkeit n (%)
1	19 (12,3 %)
2	14 (18,2 %)
3	33 (64,3 %)
4	1 (2,6 %)
5	1 (3,3 %)
Gesamt	155 (100 %)

Die Tabelle 5 enthält die deskriptiven Kenngrößen der metrischen Variablen. Alter, Größe, Gewicht und BMI wurden pro Patient ausgewertet, die anderen Variablen nach der Anzahl der erhobenen Messungen.

**Tabelle 5:** Deskription der metrischen Variablen

Variable	n	MW $\pm$ SDA	Min - Max	Median (25. - 75. Perzentile)
Alter [Jahre]	68	66 $\pm$ 12	27 - 83	70 (60 - 74)
Größe [cm]	68	174 $\pm$ 9	150 - 195	175 (170 - 180)
Gewicht [kg]	68	86 $\pm$ 22	50 - 150	84 (73 - 99)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	68	28,4 $\pm$ 7,3	18,1 - 51,3	26,5 (24,4 - 32,4)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -Quotient [mmHg]	152	238 $\pm$ 94	70 - 547	219 (174 - 283)
EVLWI [ml/kg]	153	10,2 $\pm$ 4,8	4,0 - 29,3	9,1 (6,7 - 12,0)
Gesamtzahl B-Linien	153	31 $\pm$ 25	3 - 149	24 (14 - 42)
Anzahl der Untersuchungspunkte	153	25 $\pm$ 2	12 - 26	26 (26 - 26)
B-Linien-Quotient	153	1,3 $\pm$ 1,0	0,1 - 8,3	0,9 (0,6 - 1,8)

MW=Mittelwert, SDA=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum

Im Vergleich betrug im Gesamtkollektiv ELWICARE der Median für den EVLWI 9,0 (Bereich 4,0 - 36,0) ml/kg. Die mediane Anzahl der B-Linien pro Messung betrug 21 (Bereich 0 - 260), gemessen an einem Median von 26 Untersuchungspunkten (Bereich 12 - 26). In nur wenigen Regionen konnten nicht alle B-Linien Messungen durchgeführt werden (0,21 % - 3 % fehlende Daten). Der B-Linien-Quotient betrug im Median 0,8 (Wertebereich 0 - 10).

### 3.2 Subgruppenanalyse Sektor- vs. Konvexsonde

Die Tabelle 6 beinhaltet die Anlotungspunkte des Sektorschallkopfes mit Nachweis von mindestens drei B-Linien (Sektorpositiv) und ohne Nachweis (Sektornegativ) mit den Ergebnissen des konvexen Schallkopfes. Hier wurden die Anlotungspunkte auch als Konvexpositiv (Nachweis von mindestens drei B-Linien) oder Konvexnegativ (ohne Nachweis von mindestens drei B-Linien) erfasst. Eine schematische Zuordnung der Anlotungspunkte der beiden Schallköpfe wurde bereits in Tabelle 1 gezeigt.

**Tabelle 6:** Häufigkeiten der Konstellationen des Sektorschallkopfes und konvexen Schallkopfes

Messstelle Sektorschallkopf	Sektornegativ		Sektornegativ		Sektorpositiv		Anteil der Übereinstimmungen
	Konvexnegativ		Konvexpositiv		Konvexpositiv		
	n	%*	n	%*	n	%*	%*
rechts oben ventral	32	20,6	75	48,4	48	31,0	51,6
rechts unten ventral	22	14,3	81	52,6	51	33,1	47,4
rechts oben lateral	17	11,1	80	52,3	56	36,6	47,7
rechts unten lateral	30	19,7	75	49,3	47	30,9	50,7
links oben ventral	64	41,6	63	40,9	27	17,5	59,1
links unten ventral	32	20,9	86	56,2	35	22,9	43,8
links oben lateral	16	10,5	79	51,6	58	37,9	48,4
links unten lateral	26	17,6	76	51,4	46	31,1	48,6

\*Die Prozentzahlen beziehen sich auf Gesamtzahl der Messungen der jeweiligen Messstellen.

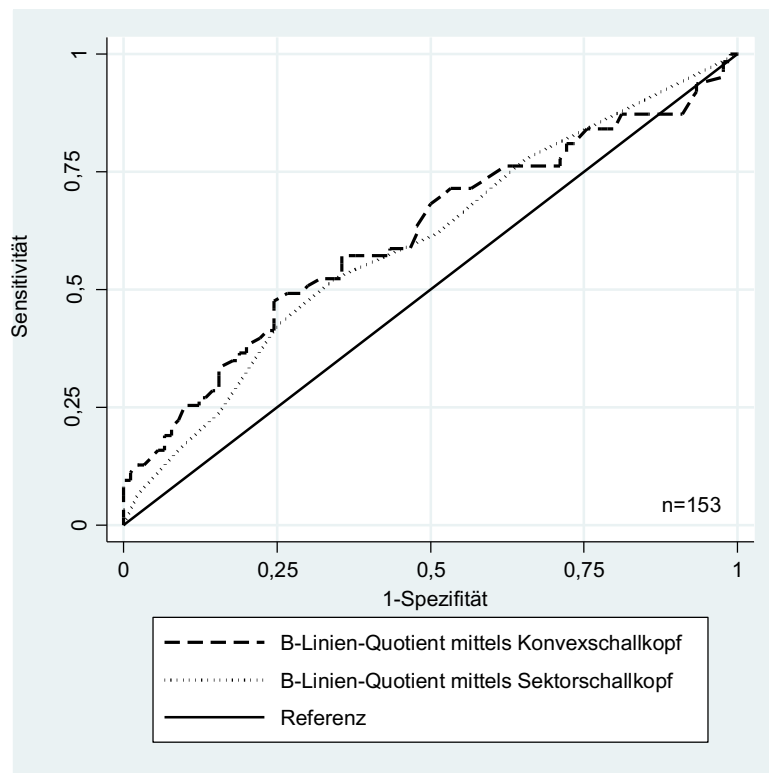
### **3.2.1 Korrelation zwischen extravaskulärem Lungenwasser, B-Linien-Quotienten und Schallkopftyp**

Der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient zwischen EVLWI und dem B-Linien-Quotienten betrug 0,28 ( $p < 0,001$ ,  $n=153$ ; Pearson'scher Korrelationskoeffizient: 0,41,  $p < 0,001$ ). Der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient zwischen EVLWI und dem B-Linien-Quotienten mittels Sektorschallkopfes betrug 0,23 ( $p=0,005$ ,  $n=153$ ; Pearson'scher Korrelationskoeffizient: 0,23,  $p=0,005$ ). Der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient zwischen dem mittels konvexem Schallkopf erhobenen B-Linien-Quotienten und B-Linien-Quotienten des Sektorschallkopfes betrug 0,90 ( $p < 0,001$ ,  $n=155$ ; Pearson'scher Korrelationskoeffizient: 0,81,  $p < 0,001$ ).

Diese Ergebnisse sowohl des Sektorschallkopfes als auch des konvexen Schallkopfes wiesen eine nur geringe Korrelation zwischen B-Linien-Quotienten und EVLWI auf. Hingegen korrelieren die Ergebnisse der Schallköpfe moderat.

### 3.2.1.1 ROC-Kurve für EVLWI > 10 ml/kg

Abbildung 6 zeigt die Grenzwertoptimierungskurven (ROC receiver operating characteristic) des B-Linien-Quotienten vom Konvex- und Sektorschallkopf im Hinblick auf einen EVLWI > 10 mL/kg.

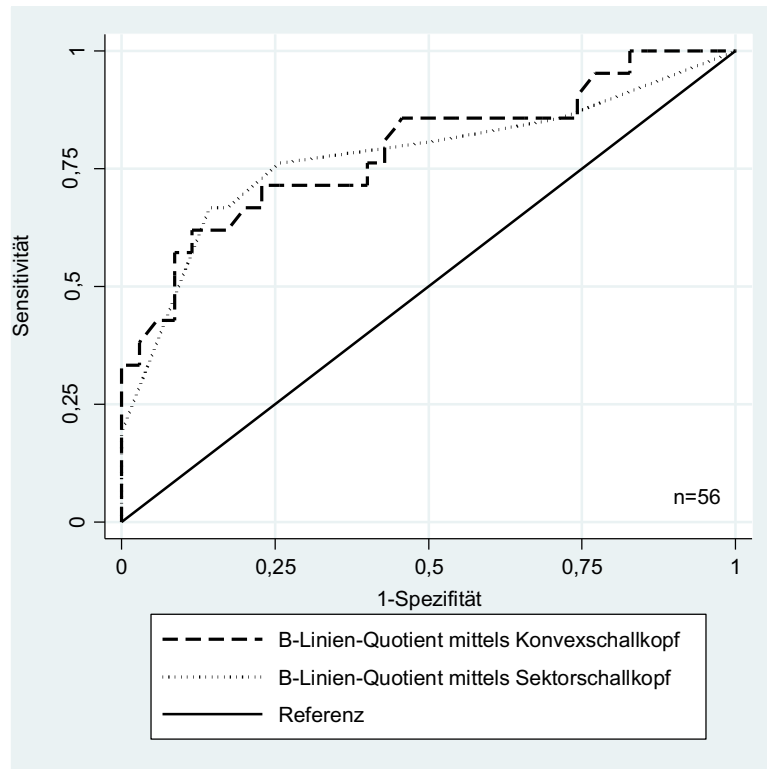


**Abbildung 6:** ROC-Kurven von B-Linien-Quotient mittels Konvexschallkopf (AUC=0,62) und B-Linien-Quotient mittels Sektorschallkopf (AUC=0,60) bei EVLWI > 10 ml/kg

Die AUC des B-Linien-Quotienten für den Konvexschallkopf betrug 0,62 (95 %-Konfidenzintervall [0,52; 0,71]). Die AUC des B-Linien-Quotienten für den Sektorschallkopf betrug 0,60 (95 %-Konfidenzintervall [0,51; 0,69]). Der Test zum Vergleich der beiden AUC lieferte einen p-Wert von 0,43. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den AUC nachgewiesen werden.

### 3.2.1.2 ROC-Kurve für PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient < 200 mmHg

Abbildung 7 zeigt die ROC-Kurven des B-Linien-Quotienten (Konvex- und Sektorschallkopf) im Hinblick auf einen EVLWI > 10 ml/kg.

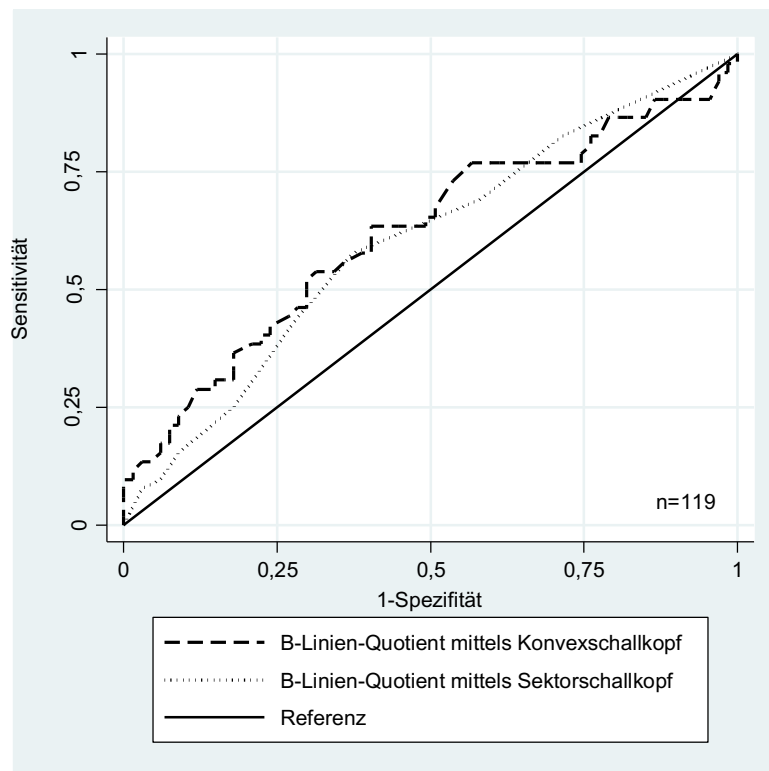


**Abbildung 7:** ROC-Kurven im Hinblick auf einen PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient < 200 mmHg: von B-Linien-Quotient mit Konvexschallkopf (AUC=0,79) und B-Linien-Quotient mit Sektorschallkopf (AUC=0,78)

Die AUC des B-Linien-Quotienten für den Konvexschallkopf betrug 0,79 (95 %-Konfidenzintervall [0,66; 0,92]). Die AUC des B-Linien-Quotienten des Sektorschallkopfes betrug 0,78 (95 %-Konfidenzintervall [0,64; 0,92]). Der Test zum Vergleich der beiden AUC lieferte einen p-Wert von 0,72. Somit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den AUC nachgewiesen werden.

### 3.2.1.3 ROC-Kurve für PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient < 300 mmHg

Folgend sind die ROC-Kurven des B-Linien-Quotienten (konvexer Schallkopf) und des B-Linien-Quotienten (Sektorschallkopf) im Hinblick auf einen EVLWI > 10 ml/kg dargestellt (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient < 300mmHg: ROC-Kurven von B-Linien-Quotient Konvexschallkopf (AUC=0,62) und B-Linien-Quotient Sektorschallkopf (AUC=0,60)

Die AUC des B-Linien-Quotienten, welche mit dem Konvexschallkopf erfasst wurden, betrug 0,62 (95 %-Konfidenzintervall [0,52; 0,72]). Die AUC des B-Linien-Quotienten des Sektorschallkopfes betrug 0,60 (95 %-Konfidenzintervall [0,50; 0,70]). Der Test zum Vergleich der beiden AUC lieferte einen p-Wert von 0,45. Somit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den AUC nachgewiesen werden.



### 3.3 Korrelationen in Subgruppen

#### 3.3.1 B-Linien-Quotient und EVLWI

In diesem Abschnitt werden die Korrelationen des B-Linien-Quotienten mit EVLWI im Kollektiv Krefeld und in diversen Untergruppen beschrieben.

Die nachfolgende Tabelle 7 enthält die Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten der Analyse zwischen B-Linien-Quotient und EVLWI.

**Tabelle 7:** Spearman'sche Rangkorrelation zwischen B-Linien-Quotient und EVLWI, Untergruppen nach der Lokalisation der Infektion und Oxygenierung

Kollektiv	Patient:innen (n =)	Messungen (n =)	Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient (95%-Konfidenzintervall)
Kollektiv Krefeld	68	153	0,28 (0,13 - 0,42)
Keine Infektion	45	93	0,21 (0,01 - 0,40)
Infektion (Fokus Lunge)	4	12	0,07 (-0,53 - 0,62)
Infektion (Fokus Abdomen)	12	31	0,31 (-0,06 - 0,60)
Infektion (Fokus sonstige)	7	17	0,43 (-0,07 - 0,75)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> Quotient: < 200 mmHg	36	56	0,53 (0,31 - 0,69)
200-300 mmHg	41	63	0,02 (-0,23 - 0,36)
> 300 mmHg	20	33	0,23 (-0,13 - 0,53)

Die Autoren der ELWICARE Studie fanden eine moderate Korrelation zwischen dem B-Linien-Quotienten und EVLWI über allen Messungen ( $r=0,59$ ;  $p < 0,001$ ) und eine starke bei pulmonalen Infektionen ( $r=0,75$ ;  $p < 0,001$ ).

Im Kollektiv Krefeld fand sich nur eine schwache Korrelation zwischen dem B-Linien-Quotienten und EVLWI im Vergleich zum Gesamtkollektiv der Studie ( $r=0,28$ ;  $p < 0,001$ ).

Eine allenfalls moderate Korrelation zeigte sich bei einem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotienten < 200 mmHg. Bei allen anderen Untergruppen zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation.

### 3.3.2 B-Linien-Quotient und EVLWI mit PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient

Die nachfolgende Tabelle 8 enthält die Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten von B-Linien-Quotient und EVLWI mit PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient.

**Tabelle 8:** Spearman'sche Rangkorrelation zwischen B-Linien-Quotient und EVLWI mit PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient

Variable	Patient:innen (n)	Messungen (n)	Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient (95%-Konfidenzintervall)
B-Linien-Quotient	68	152	-0,26 (-0,40 - 0,11)
EVLWI	68	152	-0,05 (-0,20 - 0,11)

EVLWI=extravaskulärer Lungenwasserindex

### 3.3.3 B-Linien-Quotient und EVLWI in Subgruppen

#### 3.3.3.1 Infektion

Die nachfolgende Tabelle 9 enthält die deskriptiven Kenngrößen von B-Linien-Quotient und EVLWI in Abhängigkeit von der Lokalisation der Infektion.

**Tabelle 9:** Deskription von B-Linien-Quotient und EVLWI in Abhängigkeit von der Lokalisation der Infektion

Variable	Infektionsort	n	MW	SDA	Min	Max	Median (25.-75. Percentile)
B-Linien-Quotient	ohne	93	1,3	1,2	0,1	8,3	1,0 (0,7 - 1,8)
	Lunge	12	1,6	0,8	0,4	2,9	1,7 (0,8 - 2,0)
	Abdomen	31	1,1	1,2	0,1	5,6	0,8 (0,3 - 1,5)
	sonstige	17	0,9	0,5	0,1	2,2	0,9 (0,4 - 1,2)
EVLWI [mL/kg]	ohne	93	9,9	4,3	4,7	27,2	8,8 (6,8 - 11,3)
	Lunge	12	11,6	2,8	8,3	17,3	10,6 (9,9 - 12,9)
	Abdomen	31	10,2	6,6	4,0	29,8	7,6 (5,5 - 12,9)
	sonstige	17	10,6	4,0	4,3	18,7	10,4 (8,8 - 13,1)

MW=Mittelwert, SDA=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum, EVLWI=extravaskulärer Lungenwasserindex

### 3.3.3.2 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient

Die Tabelle 10 enthält die deskriptiven Kenngrößen von B-Linien-Quotient und EVLWI in Abhängigkeit vom PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotienten.

**Tabelle 10:** Deskription von B-Linien-Quotient und EVLWI in Abhängigkeit vom PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotienten (n=152)

	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> Quotient [mmHg]	n	MW	SDA	Min	Max	Median (25.-75. Perzentile)
B-Linien- Quotient	< 200	56	1,5	1,4	0,2	8,3	1,2 (0,7 - 1,8)
	200-300	63	1,3	0,9	0,1	4,1	1,0 (0,6 - 1,9)
	> 300	33	0,9	0,8	0,1	4,0	0,7 (0,3 - 0,9)
EVLWI [ml/kg]	< 200	56	10,2	5,3	4,5	27,2	9,5 (6,3 - 11,7)
	200-300	63	10,7	4,8	4,1	29,8	9,5 (7,7 - 12,9)
	> 300	33	9,2	3,7	4,0	18,3	8,3 (6,7 - 10,4)

MW=Mittelwert, SDA=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum, EVLWI=extravaskulärer Lungenwasserindex

## 4 Diskussion

Als extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) bezeichnet man die Flüssigkeit, die sich pulmonal im Interstitial- und/oder dem Alveolarraum befindet. Ursächlich für diese Flüssigkeitsansammlung ist eine erhöhte Lungenpermeabilität oder ein erhöhter hydrostatischer Druck in den Lungenkapillaren oder beides. Unabhängig von der Ursache beeinträchtigt diese Flüssigkeitsansammlung den pulmonalen Gasaustausch, was klinisch zu einer Atemnot und Hypoxämie führt. Zur Diagnosestellung, der Beurteilung der Schwere der Erkrankung und zur Steuerung der Therapie ist die Bestimmung des EVLW mittels TPTD, zum Beispiel mittels PiCCO®-System, von klinischem Nutzen. Die Zuverlässigkeit der Berechnung des EVLW mittels Thermodilutionsmessung wurde in einer Vielzahl von experimentellen und klinischen Untersuchungen nachgewiesen (Sakka et al., 2000; Katzenelson et al., 2004; Tagami et al., 2010; Venkateswaran et al., 2013; Hilty et al., 2017). Dass das EVLW mit der Sterblichkeit bei kritisch kranken Patienten korreliert, zeigten ebenfalls zahlreiche Untersuchungen (Sakka et al., 2002; Jozwiak et al., 2013; Tagami et al., 2014). Aus diesem Grund gibt es eine Reihe von Veröffentlichungen und Expertenmeinungen, die die TPTD zur Bestimmung des EVLW im Rahmen der Behandlung kritisch kranker Patienten als sinnvoll erachten (Sakka et al., 2012; Jozwiak et al., 2015). Nachteile des Verfahrens sind dessen Invasivität mit den Risiken der Punktion zentraler Gefäße und dass die Messungen ausschließlich auf Intensivstationen oder Überwachungseinheiten erfolgen können. Belda et al. (2011) beschrieben erstmals die Komplikationen bei Anwendung einer TPTD in einer Multicenterstudie mit 514 Patienten. Alle Komplikationen erwiesen sich als transient und konnten vollständig behoben werden. Wenngleich kein positiver Effekt auf das Outcome kritisch kranker Patienten nachgewiesen werden konnte, besteht ein klinischer Vorteil durch die Anwendung des Verfahrens aufgrund einer kontinuierlichen Messung von Blutdruck und weiteren hämodynamischen Parametern (Monnet et al., 2017). Somit ist das Flüssigkeitsmanagement dieser kritisch kranken Patienten durch die TPTD besser einzuschätzen und bietet einen systematischen Blick auf therapeutische Optionen (Mutoh et al., 2012).

Die ELWICARE-Studie (Seibel et al., 2020) untersuchte, ob die bettseitige Lungensonographie als komplikationsloses nicht-invasives Alternativverfahren zur Abschätzung des extravaskulären Lungenwassers geeignet ist. Im Gesamtkollektiv der ELWICARE-Studie als auch in der Subpopulation aus Krefeld fanden sich lediglich moderate Korrelationen zwischen dem sonographisch ermittelten B-Linien-Quotienten (BLQ) und dem extravaskulären Lungenwasserindex. Die Daten legen nahe, dass der verwendete 26-Punkte-Untersuchungsgang für die Lungensonographie zur Lungenwassermessung in dem untersuchten Patientengut keine geeignete Alternative zur transpulmonalen Thermodilutionsmessung ist.

Frassi et al. (2007) publizierten bereits im Jahre 2007 eine Arbeit mit 290 Patienten mit Dyspnoe und/oder Brustschmerz und fanden, dass eine höhere Anzahl sonographisch ermittelter B-Linien (bis 2012 als Kometenschweifartefakte oder Lung comets bezeichnet) mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf korreliert. Eine ergänzende Aussagekraft hinsichtlich Sterblichkeit und der Rate von Wiederaufnahmen ins Krankenhaus konnte in Kombination mit anderen Variablen, zum Beispiel Echokardiographie (Ejektionsfraktion) aufgezeigt werden.

In einer Studie von Enghard et al. (2015) wurde mittels Lungenultrashall und transpulmonaler Thermodilution der Flüssigkeitsstatus der Lungen 50 beatmeter Intensivpatienten untersucht. Dabei zeigte sich eine sehr hohe Korrelation (durch den Untersucher: Spearman-Koeffizient  $r=0,91$ ,  $p < 0,0001$ , durch zwei verblindete Untersucher Spearman-Koeffizient  $r=0,72$ ,  $p < 0,0001$ ) zwischen der Beurteilung des Lungenwassers mittels Ultrashalls und EVLWI über einen breiten Bereich von Lungenhydratationsgraden und Beatmungseinstellungen.

Pirompanich et al. (2018) verglichen drei unterschiedliche Lungenultrashall-Techniken (4, 8, 28 Untersuchungspunkte) mit der transpulmonalen Thermodilution-Technik, um das EVLW bei 44 Patienten mit einer Sepsis zu ermitteln. Eine statistisch signifikante Korrelation wurde zwischen der 28 Untersuchungspunkte umfassenden Untersuchung und einem  $\text{EVLWI} \geq 10$  ml/kg ( $r=0,67$ ,  $p < 0,001$ ) gefunden. Sowohl die 4- als auch die 8-Punkte-Untersuchung wiesen eine geringe Sensitivität aber eine hohe Spezifität auf.

In der eigenen Studie konnte für die Änderungen des B-Linien-Quotienten (BLQ) und des EVLWI zwischen der ersten und der zweiten Messung keine Korrelation ( $r=0,28$ ) gezeigt werden ( $p=0,03$ ). In dem untersuchten, gemischten Klientel ließ eine Abnahme der Anzahl an B-Linien keinen Rückschluss darüber zu, dass auch der EVLWI tendenziell rückläufig war.

Lediglich bei einer schweren Gasaustauschstörung mit einem  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten  $< 200$  mmHg fiel im Gesamtkollektiv eine höhere Korrelation zwischen EVLWI und B-Linien-Quotient auf ( $r=0,52$ ,  $p < 0,001$ ). B-Linien können möglicherweise bei einer vorhandenen Oxygenierungsstörung als richtungsweisender Befund dienen.

Eine Studie von Bataille et al. (2015) untersuchte dies bei 26 ARDS-Patienten und fand, dass eine signifikante Korrelation zwischen EVLW und B-Linien ( $r=0,66$ ,  $p < 0,01$ ) bestand. Es zeigte sich eine Konkordanzrate von 74 %, sodass der B-Linien-Score nicht in der Lage war, EVLW-Änderungen zuverlässig aufzuzeigen. Dies wurde auf die in der Studie verwendete Messmethode mittels Thermodilution EV1000<sup>TM</sup>-System zurückgeführt. Die Autoren schlussfolgerten, dass für eine präzise Messung von EVLW-Schwankungen eine TPTD mit PiCCO<sup>®</sup>-System notwendig ist.

Zu einem anderen Ergebnis kamen Anile et al. (2017) in einer Studie bei nur 19 Beatmungspatienten. Sie fanden, dass der verwendete Lungenultrashall-Ansatz als zuverlässiges nicht-invasives Instrument am Krankenbett verwendet werden kann, um das

EVLW bei Notfall- und kritisch kranken Patienten vorherzusagen. Im Unterschied zu Bataille et al. wurde das PiCCO<sup>®</sup>-System als Messverfahren verwendet und ein breiteres Spektrum an Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Ergebnisse der eigenen Studie sind möglicherweise durch das sehr heterogene **Patientenkollektiv** zu erklären, dass für die Größe des Patientenkollektivs und somit einer repräsentativen Aussage in Kauf genommen wurde. Zur Auswertung des Gesamtkollektivs (ELWICARE) kamen 29 Patienten (15,8 %) von drei konservativen Intensivstationen und 155 Patienten (84,2 %) von zwei operativen Intensivstationen. Das Alter lag zwischen 27 und 83 Jahren, der Body-Mass-Index reichte von 18 kg/m<sup>2</sup> bis 51 kg/m<sup>2</sup> und es lagen sehr unterschiedliche Vorerkrankungen vor. Die Ausschlusskriterien umfassten das Vorhandensein eines Pneumothorax und Krankheiten oder Funktionsstörungen, die nach Beurteilung des Prüfarztes eine Teilnahme an dieser klinischen Prüfung nicht erlaubten.

In den folgenden Studien wählten die Autoren für ihre Untersuchungen hingegen sehr homogene Patientenklientele. In allen Studien gelang der Nachweis, dass die Anzahl sonographisch ermittelter B-Linien mit statistischer Signifikanz linear mit dem EVLWI aber auch einem ungünstigeren Krankheitsverlauf, dem radiologischen Lungenwasserscore oder dem Volumenstatus der Patienten korreliert.

Agricola et al. (2005) untersuchten 20 Patienten ohne Lungenerkrankungen vor, unmittelbar und 24 Stunden nach herzchirurgischen Operationen, um die diagnostische Genauigkeit der B-Linien mit der des Röntgen-Thorax, des Wedge-Druckes (Pulmonalarterienkatheter) und des EVLWI (PiCCO<sup>®</sup>-System) zu vergleichen. Sie fanden eine signifikante positive lineare Korrelation zwischen dem B-Linien-Score, dem EVLWI (schwache Korrelation  $r=0,42$ ,  $p=0,001$ ), dem Wedge-Druck ( $r=0,48$ ,  $p=0,01$ ) und dem radiologischen Lungenwasser-Score ( $r=0,60$ ,  $p=0,0001$ ). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Anzahl der B-Linien die Quantifizierung des EVLW und eine indirekte Abschätzung des Wedge-Druckes erlauben und interstitielle Lungenödeme erkennen, bevor sie klinisch erkennbar sind.

Noble et al. (2009) führten bei 40 Hämodialysepatienten vor, während und nach der Dialyse drei Lungensonographien durch, um herauszufinden, ob die B-Linien in dieser Situation einer Dynamik unterliegen. Bei insgesamt 34 Patienten reduzierte sich die Anzahl der B-Linien signifikant in diesem Verlauf. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Abnahme der B-Linien in Echtzeit zum Flüssigkeitsentzug erfolgt und dass das Verfahren deshalb Echtzeit-Änderungen des EVLW adäquat abbildet.

Eine ähnliche Untersuchung führten Mallamaci et al. (2010) bei 75 Dialysepatienten durch. Sie untersuchten die Prävalenz einer Lungenstauung und ihrer Reversibilität nach der Dialyse und kamen zu dem Ergebnis, dass der Lungensonograph eine zuverlässige Technik ist, um eine Lungenstauung im präklinischen Stadium der terminalen Niereninsuffizienz zu erkennen.

Gargani et al. (2008) untersuchten 149 Patienten mit Luftnot mittels Lungenscans und zeigten eine Korrelation zu dem Herzinsuffizienzmarker NT-Pro-BNP, welches einer hohen Genauigkeit zur Voraussage einer kardialen Genese der Dyspnoe entsprach.

Künftige Untersuchungen sollten daher auf einem homogenen Patientenkollektiv beruhen oder diesen Aspekt in der Auswertung differenzierter betrachten. Nur so lässt sich klären, welche Patienten mit diesem Messverfahren nutzbringend zu untersuchen sind.

Eine weitere Limitation der eigenen Untersuchung ist es, dass die Patienten nicht hinsichtlich der **Ursache der B-Linien** (kardiogen oder pulmonal) unterschieden wurden. Dies könnte ein weiterer Grund für die nur moderate Korrelation von BLQ mit EVLW sein, da unterschiedliche Erkrankungen zu unterschiedlichen Verteilungsmustern des Lungenwassers im Lungengewebe führen können. Mendrala et al. (2018) wiesen bereits in ihrer Studie darauf hin, dass die Beurteilung des Volumenstatus bei kritisch kranken Patienten im Rahmen einer Pneumonie sowohl mit Lungenscans, aber auch gemessen durch eine TPTD mit Vorsicht interpretiert werden sollten, da keine Korrelation zwischen den Ergebnissen nachgewiesen werden konnte. Insbesondere war anhand der Ergebnisse keine Beurteilung des Entzündungsprozesses der Lunge möglich.

Während beim diffusen Alveolarschaden (Permeabilitätsödem) eine interstitielle Transsudation nicht und Pleuraergüsse nur selten auftreten, kommen diese sowohl beim kardialen als auch beim renalen Lungenödem in Abhängigkeit vom Stadium häufig vor. Letztere unterscheiden sich wiederum hinsichtlich ihres Verteilungsmusters. Während das kardiale Lungenödem eher basal betont ist, liegt das renale Lungenödem oft zentrobasal (Aberle et al., 1988; Christe et al., 2004). Darüber hinaus haben die Menge der gefilterten Flüssigkeit und ihr Proteingehalt, der pulmonale Blutfluss, das Ausmaß einer evtl. Entzündungsreaktion und hämodynamische Faktoren Einfluss auf das Erscheinungsbild (Murray et al., 2011). B-Linien erkennt man mittels Lungenscans erst, wenn das interstitielle Ödem den subpleuralen Raum erreicht und sich ein Alveolarödem ausgebildet hat.

Ein weiterer Faktor, der möglicherweise Einfluss auf die Ergebnisse hatte, stellt der zeitliche Abstand zwischen der Durchführung der transpulmonalen Thermodilutionsmessung und des Lungenscans dar.

Im Kollektiv des Helios Klinikums Krefeld wurden die Untersuchungen unmittelbar nacheinander durchgeführt, sodass der Hydratationszustand des Patienten nicht wesentlich änderte und der Störfaktor vernachlässigbar ist.

Dieses Ergebnis ist **unabhängig vom verwendeten Schallkopf**. Dass sich die Ergebnisse zwischen den verwendeten Schallköpfen nicht unterscheiden verwundert, da das Korrelat sonographisch darzustellender B-Linien, die dicht unter der Pleura visceralis befindliche interstitielle Flüssigkeit ist. Aus diesem Grund war vor Beginn der Studie zu erwarten, dass der

konvexe Schallkopf (2,5-5 MHz, gute Bilddarstellung bis etwa 15 cm) eine zuverlässigere Einschätzung erlaubt als der Sektorschallkopf (2-7 MHz, gute Bilddarstellung bis etwa 10 cm). Letztgenannte Schallköpfe haben zudem den Nachteil, dass die Gerätesoftware mittels Gewebearmonisierung (Tissue harmonic imaging) Artefakte wie die B-Linien unterdrückt. Durch die kleinere Ankopplungsfläche sind zwar schwer zugängliche Regionen wie der Zwischenrippenraum oder die Schädelfontanelle gut zu erreichen, aber aufgrund von Verzerrungen leidet die Bildauflösung häufig im Schallkopf-nahen und -fernen Bereich.

Daten zum Vergleich unterschiedlicher Schallkopftypen zur Beurteilung von B-Linien gab es vor Durchführung der ELWICARE-Studie kaum. Tasci et al. (2015) lieferten einen Vergleich von linearen und konvexen Schallkopftypen. Der Linearschallkopf mit geringerer Eindringtiefe ist zur Beurteilung von Oberflächen-nahen Strukturen wie der Pleura visceralis besser geeignet. Hingegen kann der konvexe Schallkopf mit größerer Eindringtiefe besser zur Beurteilung des Lungenparenchyms eingesetzt werden.

Nach Picano et al. (2016) erlaubt die Anzahl und Ausprägung der einzelnen B-Linien eine semiquantitative Bestimmung des EVLW und ist sowohl mit einem konvexen als auch mit einem linearen oder einem Sektorschallkopf nachweisbar (Picano et al., 2016).

Es bleibt festzuhalten, dass sowohl der Sektorschallkopf als auch der konvexe Schallkopf, wie die eigenen Daten erbrachten, eine nur geringe Korrelation zwischen B-Linien-Quotienten und EVLWI aufweisen. Die Ergebnisse der Schallköpfe korrelierten allerdings miteinander.

Die B-Linienartefakte können auch durch andere dynamische Faktoren wie die Anwendung eines positiven Atemwegsdrucks und dem Atemzyklus im Rahmen einer invasiven Beatmung beeinflusst werden (Shyamsundar et al., 2013).

In den bisher veröffentlichten Studien wurden folgende Ultraschallköpfe verwendet (Tabelle 11):



**Tabelle 11:** Verwendete Ultraschallköpfe und Ergebnisse

Studie (Autoren, Jahr)	Gerät/Ultraschallköpfe	Ergebnis, Korrelation (p=)
Frassi et al., 2007	Sonos 5500-7500 Philips Ultraschall, Siemens Sequoia C256, Esaote Mylab, Vivid Systems 7, GE; 2,5-3,5 MHz Phased-Array Sektorschallköpfe (S3-S8 oder V3-V7) mit Frequenzverdoppelungstechnik	B-Linien waren geeignetere Prädiktoren als echokardiographisch gemessene Variablen, wie Ejektionsfraktion, Mitralklappenregurgitation oder BNP mit bekannten prognostischen Werten
Jambrik et al., 2004	Kardioschallköpfe 2,5-3,5 MHz Philips Agilat Optigo portable, Hewlett-Packard Sonos 5500	signifikante Korrelation zwischen echokardiographisch ermittelten B-Linien und radiographischem extravaskulärem Lungenwasser-Score (p< 0,01)
Agricola et al., 2005	Schallköpfe 1,8-3,6 MHz, Sonos 5500 Philips Ultraschall	signifikante Korrelation zwischen dem Comet-Score und dem EVLW (p=0,001), zwischen dem Comet-Score und dem Wedge-Druck (p=0,01) sowie zwischen dem Comet-Score und dem radiologischen Lungenwasser- Score (p=0,0001)
Enghard et al., 2015	3,5 MHz konvexer Schallkopf, Vivid S6 Ultraschall, GE	signifikante Korrelation zwischen EVLW und einer vereinfachten Lungenultraschallmessmethode (p< 0,0001)
Picano et al., 2006	2-D Gerät mit 1,6-5 MHz Schallköpfen, keine Herstellerangaben	signifikante Korrelation zwischen dem LUS-Score und dem extravaskulären Lungenwasser (p< 0,01)

LUS-Score = Ultrasound-Lung-comets-Score (B-Linien-Score), BNP=B-natriuretisches Peptid,  
GE=General Electric

Als weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ist zu nennen: das heterogene Patientenkollektiv (84,2 % auf zwei operativen Intensivstationen, 15,8 % Patienten auf drei konservativen Intensivstationen, Alter von 27 bis 83 Jahren, einem BMI von 18,0 kg/m<sup>2</sup> bis 50,7 kg/m<sup>2</sup> und einer Vielzahl unterschiedlicher Vorerkrankungen). Es wurden nicht die verschiedenen Ursachen der B-Linien berücksichtigt.

Die fehlende Verblindung des Untersuchers, der als Teil des Behandlungsteams nicht gegenüber dem Zustand des Patienten bzw. den zuvor mittels PiCCO®-System gemessenen Werten verblindet werden konnte, ist ebenfalls als ein Einflussfaktor zu nennen. Die Ergebnisse wurden nicht von einem zweiten verblindeten Gutachter überprüft. Eine Möglichkeit der Reproduzierbarkeit der erhobenen Ergebnisse war somit nicht gegeben. Zudem wäre es möglich gewesen, mit Hilfe einer Inter-Observe-Variabilität die Ungenauigkeit bzw. Schwankungsbreite zu erfassen.

Ein zusätzlicher Einflussfaktor besteht darin, dass die Untersucherin zwar mit der Sonographie vertraut war, aber über keine spezielle Ausbildung in der B-Linien-Diagnostik verfügte.

## 5 Zusammenfassung

Zur Diagnosestellung, Beurteilung der Krankheitsschwere und Therapie von kritisch kranken Patienten ist die Bestimmung des EVLW mittels TPTD von großer klinischer Bedeutung und in der Intensivmedizin etabliert.

B-Linien sind typische Artefakte eines Lungensonographies bei ansteigender Flüssigkeitsansammlung im Subpleuralraum und Parenchym der Lunge, welche anhand einer unkomplizierten bettseitigen Diagnostik mittels Lungensonographie ermittelt werden können.

Im Rahmen der ELWICARE-Multicenter-Studie (Seibel et al., 2020) wurden zwei Verfahren zur Messung des extravaskulären Lungenwassers verglichen: die im Lungensonographie anhand eines 26-Punkte-Lungensonographie-Untersuchungsganges bestimmte B-Linien-Anzahl (als B-Linien-Quotient: B-Linienanzahl/Messpunkte) und der mittels transpulmonaler Thermodilution bestimmte extravaskuläre Lungenwasserindex. In einem sehr heterogenen Patientenkollektiv von 184 kritisch Kranken wurden insgesamt 443 Messungen des EVLWI und B-Linien-Score erfasst.

In der vorgelegten Arbeit wurde das Kollektiv Krefeld (68 Patienten, 154 Messungen) mit überwiegend operativen Patienten untersucht. Es war die Bestimmung des EVLWI mittels Sonographie bei kritisch kranken Patienten mit einer moderaten Korrelation semiquantitativ (im Sinne von erhöht ja, nein) möglich. Somit kann sie als hilfreiches, schnell verfügbares Screening-Instrument eingesetzt werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine alleinige Bestimmung des B-Linien-Quotienten zur Beurteilung des EVLWI - ohne Berücksichtigung der klinischen Umstände des Patienten - nicht ausreichend ist.

Eine exakte quantitative Aussage zur Höhe des EVLW bleibt somit vorerst der transpulmonalen Thermodilution vorbehalten. Die mit diesem Verfahren einhergehenden Risiken und Komplikationen müssen weiterhin in Kauf genommen werden.

In zukünftigen Studien sollte geklärt werden, wie sich die B-Linien in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung verteilen, wie sie zeitlich und in welchen Stadien sie auftreten. Mit derartigen Untersuchungen könnten Patienten, die von einer Point-of-care-Diagnostik mittels Lungensonographie profitieren, identifiziert werden. Auch die Auswahl der verwendeten Schallköpfe verdient eine nähere Betrachtung. Wichtig in diesem Zusammenhang ist insbesondere die Berücksichtigung der Gewebearmonisierung (Tissue harmonic imaging).

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aberle DR, Wiener-Kronish JP, Webb WR, Matthay MA, Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema: diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients. *Radiology*. 1988;168(1):73-9. doi: 10.1148/radiology.168.1.3380985. PMID: 3380985.
2. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, Picano E. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest*. 2005;127(5):1690-5. doi: 10.1378/chest.127.5.1690. PMID: 15888847.
3. Anile A, Russo J, Castiglione G, Volpicelli G. A simplified lung ultrasound approach to detect increased extravascular lung water in critically ill patients. *Crit Ultrasound J*. 2017;9(1):13. doi: 10.1186/s13089-017-0068-x. PMID: 28612302; PMCID: PMC5469722.
4. Baldi G, Gargani L, Abramo A, D'Errico L, Caramella D, Picano E, Giunta F, Forfori F. Lung water assessment by lung ultrasonography in intensive care: a pilot study. *Intensive Care Med*. 2013;39(1):74-84. doi: 10.1007/s00134-012-2694-x. PMID: 23052950.
5. Bataille B, Rao G, Cocquet P, Mora M, Masson B, Ginot J, Silva S, Mousset PE. Accuracy of ultrasound B-lines score and E/Ea ratio to estimate extravascular lung water and its variations in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Monit Comput*. 2015;29(1):169-76. doi: 10.1007/s10877-014-9582-6. PMID: 24819560.
6. Belda FJ, Aguilar G, Teboul JL, Pestaña D, Redondo FJ, Malbrain M, Luis JC, Ramasco F, Umgelter A, Wendon J, Kirov M, Fernández-Mondéjar E; PICS Investigators Group. Complications related to less-invasive haemodynamic monitoring. *Br J Anaesth*. 2011;106(4):482-6. doi: 10.1093/bja/aeq377. PMID: 21205627.
7. Christe A, Vock P. Radiologische Differentialdiagnose des Lungenödems. *Ther Umsch*. 2004;61(11):665-70. doi: 10.1024/0040-5930.61.11.665. PMID: 15605459.
8. Chung FT, Lin HC, Kuo CH, Yu CT, Chou CL, Lee KY, Kuo HP, Lin SM. Extravascular lung water correlates multiorgan dysfunction syndrome and mortality in sepsis. *PLoS One*. 2010;16;5(12):e15265. doi: 10.1371/journal.pone.0015265. PMID: 21187890; PMCID: PMC3002976.
9. Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M, McDowell C, McLaughlin B, Elborn JS, McAuley DF. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel

- predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2010;38(1):114-20. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b43050. PMID: 19789451.
10. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988 Sep;44(3):837-45. PMID: 3203132.
  11. Eichhorn V, Goepfert MS, Eulenburg C, Malbrain ML, Reuter DA. Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcadiopulmonary thermodilution: a meta-analysis of the literature. *Med Intensiva.* 2012;36(7):467-74. doi: 10.1016/j.medin.2011.11.014. PMID: 22285070.
  12. Enghard P, Rademacher S, Nee J, Hasper D, Engert U, Jörres A, Kruse JM. Simplified lung ultrasound protocol shows excellent prediction of extravascular lung water in ventilated intensive care patients. *Crit Care.* 2015;6;19(1):36. doi: 10.1186/s13054-015-0756-5. PMID: 25656060; PMCID: PMC4335373.
  13. Frassi F, Gargani L, Tesorio P, Raciti M, Mottola G, Picano E. Prognostic value of extravascular lung water assessed with ultrasound lung comets by chest sonography in patients with dyspnea and/or chest pain. *J Card Fail.* 2007;13(10):830-5. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.07.003. PMID: 18068616.
  14. Gargani L, Lionetti V, Di Cristofano C, Bevilacqua G, Recchia FA, Picano E. Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2769-74. doi: 10.1097/01.CCM.0000287525.03140.3F. PMID: 17828031.
  15. Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghide M, Picano E. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(1):70-7. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.10.009. PMID: 18077210.
  16. Hilty MP, Franzen DP, Wyss C, Biaggi P, Maggiorini M. Validation of transpulmonary thermodilution variables in hemodynamically stable patients with heart diseases. *Ann Intensive Care.* 2017;22;7(1):86. doi: 10.1186/s13613-017-0307-0. PMID: 28831765; PMCID: PMC5567579.
  17. Hofmann D, Klein M, Wegscheider K, Sakka SG. Erweitertes hämodynamisches Monitoring mithilfe der transpulmonalen Thermodilution. Einfluss verschiedener Faktoren auf die Genauigkeit der Abschätzung von intrathorakalem Blutvolumen und extravaskulärem Lungenwasser bei kritisch kranken Patienten. *Anaesthesist.* 2005;54(4):319-26. doi: 10.1007/s00101-005-0809-2. PMID: 15726244.

18. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, Picano E. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol.* 2004;15;93(10):1265-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.02.012. PMID: 15135701.
19. Jambrik Z, Gargani L, Adamicza A, Kaszaki J, Varga A, Forster T, Boros M, Picano E. B-lines quantify the lung water content: a lung ultrasound versus lung gravimetry study in acute lung injury. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36(12):2004-10. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.09.003. PMID: 21030138.
20. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C, Teboul JL, Monnet X. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2013;41(2):472-80. doi: 10.1097/CCM.0b013e31826ab377. PMID: 23263578.
21. Jozwiak M, Teboul JL, Monnet X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. *Ann Intensive Care.* 2015 Dec;5(1):38. doi: 10.1186/s13613-015-0081-9. PMID: 26546321; PMCID: PMC4636545.
22. Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, Segal E. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1550-4. doi: 10.1097/01.ccm.0000130995.18334.8b. PMID: 15241101.
23. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1640-6. doi: 10.1164/ajrccm.156.5.96-07096. PMID: 9372688.
24. Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi R, Rastelli S, Castellino P, Tripepi G, Picano E, Zoccali C. Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(6):586-94. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.02.005. PMID: 20541714.
25. Mayr U, Lukas M, Habenicht L, Wiessner J, Heilmaier M, Ulrich J, Rasch S, Schmid RM, Lahmer T, Huber W, Herner A. B-Lines scores derived from lung ultrasound provide accurate prediction of extravascular lung water index: An observational study in critically ill patients. *J Intensive Care Med.* 2022;37(1):21-31. doi: 10.1177/0885066620967655. PMID: 33148110; PMCID: PMC8609506.
26. Mendrala KL, Gajniak D, Cyzowski T, Czober T, Gierek D, Kucewicz-Czech E. Comparing transpulmonary thermodilution monitoring to lung ultrasound during pneumonia: an observational study. *Adv Respir Med.* 2018. doi: 10.5603/ARM.a2018.0045. PMID: 30594994.

27. Milne EN, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *Am J Radiol.* 1985;144(5):879-94. doi: 10.2214/ajr.144.5.879. PMID: 3872571.
28. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1402-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000215453.11735.06. PMID: 16540963.
29. Monnet X, Teboul JL. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care.* 2017;21(1):147. doi: 10.1186/s13054-017-1739-5. PMID: 28625165; PMCID: PMC5474867.
30. Murray JF. Pulmonary edema: pathophysiology and diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(2):155-60, i. PMID: 21219673.
31. Mutoh T, Kazumata K, Kobayashi S, Terasaka S, Ishikawa T. Serial measurement of extravascular lung water and blood volume during the course of neurogenic pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage: initial experience with 3 cases. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012 Jul;24(3):203-8. doi: 10.1097/ANA.0b013e318242e52e. PMID: 22193041.
32. Noble VE, Murray AF, Capp R, Sylvia-Reardon MH, Steele DJR, Liteplo A. Ultrasound assessment for extravascular lung water in patients undergoing hemodialysis. Time course for resolution. *Chest.* 2009;135(6):1433-1439. doi: 10.1378/chest.08-1811. PMID: 19188552.
33. Phillips CR, Chesnutt MS, Smith SM. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Crit Care Med.* 2008;36(1):69-73. doi: 10.1097/01.CCM.0000295314.01232.BE. PMID: 18090369.
34. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(3):356-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.05.019. PMID: 16500505.
35. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J.* 2016;14;37(27):2097-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehw164.
36. Pirompanich P, Karakitsos D, Alharthy A, Gillman LM, Blaivas M, Buchanan BM, Brindley PG, Wattanathum A. Evaluating extravascular lung water in sepsis: Three lung-ultrasound techniques compared against transpulmonary thermodilution. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(9):650-655. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM\_256\_18. PMID: 30294131; PMCID: PMC6161581.

37. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*. 2002;122(6):2080-6. doi: 10.1378/chest.122.6.2080. PMID: 12475851.
38. Sakka SG, Reuter DA, Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput*. 2012 Oct;26(5):347-53. doi: 10.1007/s10877-012-9378-5. PMID: 22806214.
39. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*. 2000;26(2):180-7. doi: 10.1007/s001340050043. PMID: 10784306.
40. Seibel A, Zechner PM, Berghold A, Holter M, Braß P, Michels G, Leister N, Gemes G, Donauer R, Giebler RM, Sakka SG. B-Lines for the assessment of extravascular lung water: Just focused or semi-quantitative? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64(7):953-960. doi: 10.1111/aas.13586. PMID: 32236940.
41. Shyamsundar M, Attwood B, Keating L, Walden AP. Clinical review: the role of ultrasound in estimating extra-vascular lung water. *Crit Care*. 2013;13;17(5):237. doi: 10.1186/cc12710. PMID: 24041261; PMCID: PMC4057491.
42. Sturm JA (1984) Entwicklung und Bedeutung der Lungenwassermessung in Klinik und Experiment. In: Bergmann, H et al. (Eds.) Lungenwasserbestimmung. II. Klinische Bedeutung. Bd.5. Maudrich, Wien München, Bern, pp. 15-39
43. Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, Atsumi T, Tosa R, Matsuda K, Oyama R, Kawaguchi T, Masuno T, Hiramata H, Yokota H. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care*. 2010;14(5):R162. doi: 10.1186/cc9250. PMID: 20819213; PMCID: PMC3219254.
44. Tagami T, Nakamura T, Kushimoto S, Tosa R, Watanabe A, Kaneko T, Fukushima H, Rinka H, Kudo D, Uzu H, Murai A, Takatori M, Izumino H, Kase Y, Seo R, Takahashi H, Kitazawa Y, Yamaguchi J, Sugita M, Takahashi H, Kuroki Y, Kanemura T, Morisawa K, Saito N, Irahara T, Yokota H. Early-phase changes of extravascular lung water index as a prognostic indicator in acute respiratory distress syndrome patients. *Ann Intensive Care*. 2014;13;4:27. doi: 10.1186/s13613-014-0027-7. PMID: 25593743; PMCID: PMC4273855.
45. Tasci O, Hatipoglu ON, Cagli B, Ermis V. Sonography of the chest using linear-array versus sector transducers: Correlation with auscultation, chest radiography, and computed tomography. *J Clin Ultrasound*. 2016 8;44(6):383-9. doi: 10.1002/jcu.22331. PMID: 26863904.



46. Venkateswaran RV, Dronavalli V, Patchell V, Wilson I, Mascaro J, Thompson R, Coote J, Bonser RS. Measurement of extravascular lung water following human brain death: implications for lung donor assessment and transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(6):1227-32. doi: 10.1093/ejcts/ezs657. PMID: 23277434.
47. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R, Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby JJ, Arbelot C, Liteplo A, Sargsyan A, Silva F, Hoppmann R, Breitzkreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, Petrovic T; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012;38(4):577-91. doi: 10.1007/s00134-012-2513-4. PMID: 22392031.
48. Volpicelli G, Melniker LA, Cardinale L, Lamorte A, Frascisco MF. Lung ultrasound in diagnosing and monitoring pulmonary interstitial fluid. *Radiol Med.* 2013;118(2):196-205. doi: 10.1007/s11547-012-0852-4. PMID: 22744356.
49. Volpicelli G, Gargani L. (2016) Interstitielles Syndrom. In: Mathis G. (Hrsg.) *Bildatlas der Lungensonographie.* Springer, Berlin, Heidelberg. DOI [https://doi.org/10.1007/978-3-662-47536-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-662-47536-2_4).
50. Wolf S, Riess A, Landscheidt JF, Lumenta CB, Schürer L, Friederich P. How to perform indexing of extravascular lung water: a validation study. *Crit Care Med.* 2013;41(4):990-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e318275cd75. PMID: 23388510.
51. Ziskin MC, Thickman DI, Goldenberg NJ, Lapayowker MS, Becker JM. The comet tail artifact. *J Ultrasound Med.* 1982;1(1):1-7. doi: 10.7863/jum.1982.1.1.1. PMID: 6152918.

## 7 Danksagung

Folgenden Personen, die zum Abschluss der vorliegenden Arbeit beigetragen haben, möchte ich ganz besonders danken:

Herrn \_\_\_\_\_ danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die kompetente Betreuung.

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer Herrn \_\_\_\_\_ für die freundliche Überlassung des Themas und für die engagierte und professionelle Betreuung. Seine Diskussionsbereitschaft und Unterstützung in allen Fragen sowie die wertvollen Ratschläge haben maßgeblich zur Fertigstellung der vorliegenden Arbeit beigetragen.

Mein herzlicher Dank gilt besonders meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und der gesamten Familie, die mich auf meinem Weg immens unterstützen und mir den nötigen Rückhalt geben.

