

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität
München – Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

**Optimierte Indizierung und Prognosefähigkeit des
extravaskulären Lungenwassers**
Ein systematischer Review

Simon Hundeshagen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer
2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 09.02.2021 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.07.2021
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Pulmonalarterienkatheter	8
1.2	PiCCO [®] -System	10
1.3	Vergleich PAK und PiCCO [®] -System	12
1.4	Herzzeitvolumen	14
1.5	ITTV, GEDV, ITBV und EVLW	15
1.6	Ultraschallgestützte Bestimmung des EVLW	22
1.7	EVLW und Lungenödem	25
1.8	EVLW als prognostischer Parameter	27
1.9	Problem der Indizierung des EVLW	29
2	Fragestellung	32
3	Material und Methoden	34
3.1	Art der Studie	34
3.2	Patienten- und Datenauswahl	35
3.3	Statistische Analyse	36
4	Ergebnisse	38
4.1	Suchergebnisse und Auswahlkriterien	38
4.2	Studienanalyse	39
4.3	Datensatzanalyse	43
4.4	Indizierungen des extravaskulären Lungenwassers	49
4.4.1	EVLW – Univariate Analyse	50
4.4.1.1	EVLW – Erstmessung, Gesamtdatensatz	50
4.4.1.2	EVLW – Durchschnittlicher Messwert, Teildatensatz	54
4.4.2	EVLW – Multivariate Analyse	54
4.4.2.1	EVLW – Erstmessung, Gesamtdatensatz	54
4.4.2.2	EVLW – Durchschnittlicher Messwert, Teildatensatz	55
4.4.3	Neue Indizierung des EVLW (EVLW/neu)	56
4.5	EVLW(I) und Mortalität	64
5	Diskussion	69

5.1	Prognose über die Lungenfunktion.....	75
5.2	Limitationen der transpulmonalen Thermodilution.....	77
5.3	EVLW(I) und Flüssigkeitsmanagement	78
5.4	Limitationen der Studie	79
6	Zusammenfassung	82
7	Literaturverzeichnis	84
8	Abbildungsverzeichnis.....	91
9	Tabellenverzeichnis	93
10	Danksagung.....	94

Abkürzungsverzeichnis

<i>ABW</i>	Actual body weight (tatsächliches Körpergewicht)
<i>AdjBW</i>	Adjusted body weight (mittels Korrekturformel angepasstes Körpergewicht)
<i>ALI</i>	Acute lung Injury (akute Lungenschädigung)
<i>ARDS</i>	Acute respiratory distress syndrome (akutes Lungenversagen)
<i>BMI</i>	Body mass index
<i>BW</i>	Body weight (Körpergewicht)
<i>CFI</i>	Cardiac function index (Kardialer Funktionsindex)
<i>CPI</i>	Cardiac power index
<i>CO₂</i>	Kohlenstoffdioxid
<i>DSt</i>	Down slope time (exponentielle Abfallzeit)
<i>dPmx</i>	Linksventrikuläre Kontraktilität
<i>EVLW</i>	Extravaskuläres Lungenwasser
<i>ELWI</i>	Extravaskulärer Lungenwasser Index
<i>EVLW/ABW, EVLWI-act</i>	Extravaskulärer Lungenwasser Index, indiziert zum „Actual body weight“
<i>EVLW/AdjBW, EVLWI-adj</i>	Extravaskulärer Lungenwasser Index, indiziert zum „Adjusted body weight“
<i>EVLW/IBW, EVLWI-id</i>	Extravaskulärer Lungenwasser Index, indiziert zum „Ideal body weight“
<i>EVLW/PBW, EVLWI-pred</i>	Extravaskulärer Lungenwasser Index, indiziert zum „Predicted body weight“
<i>FiO₂</i>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
<i>GEDI</i>	Globaler enddiastolischer Volumen Index
<i>GEDV</i>	Globales enddiastolisches Volumen
<i>GEF</i>	Globale Ejektionsfraktion
<i>HR</i>	Heart Rate (Herzfrequenz)
<i>HZV</i>	Herzzeitvolumen

<i>IBW</i>	Ideal body weight (mittels Korrekturformel angepasstes Körpergewicht)
<i>ITBI</i>	Intrathorakaler Blutvolumen Index
<i>ITBV</i>	Intrathorakales Blutvolumen
<i>ITTV</i>	Intrathorakales Thermovolumen
<i>KG</i>	Körpergröße
<i>KGW</i>	Körpergewicht
<i>LA</i>	Linkes Atrium
<i>LV</i>	Linker Ventrikel
<i>MAD, MAP</i>	Mittlerer arterieller Druck, Mean Arterial Pressure
<i>MTt</i>	Mean transit time (mittlere Durchgangszeit)
<i>OI</i>	Oxygenationsindex
<i>PAK</i>	Pulmonalarterienkatheter
<i>PaCO₂</i>	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
<i>PaO₂</i>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
<i>Paw</i>	Mean airway pressure (Mittlerer Atemwegsdruck)
<i>PBV</i>	Pulmonales Blutvolumen
<i>PBW</i>	Predicted body weight (mittels Korrekturformel angepasstes Körpergewicht)
<i>PCWP</i>	Pulmonary capillary wedge pressure
<i>PEEP</i>	Positive endexpiratory pressure (Positiver endexpiratorischer Druck)
<i>PPV</i>	Pulse pressure variation (Pulsdruckvariation)
<i>PTV</i>	Pulmonales Thermovolumen
<i>RA</i>	Rechtes Atrium
<i>RV</i>	Rechter Ventrikel
<i>SD</i>	Standardabweichung
<i>SVI</i>	Schlagvolumenindex
<i>SVV</i>	Stroke volume variation (Schlagvolumen-Variation)
<i>SVRI</i>	Systemisch vaskulärer Widerstandsindex

<i>TPTD</i>	Transpulmonale Thermodilution
<i>ZVD</i>	Zentraler Venendruck

1 Einleitung

Die Hämodynamik beschreibt die Strömungsmechanik des Blutes in Abhängigkeit der auf sie wirkenden Kräfte. Sie lässt sich durch verschiedene, klinisch relevante Parameter charakterisieren, welche sich in drei große Gruppen einteilen lassen: vom Druck abhängige Parameter, wie der zentrale Venendruck (ZVD), volumetrische Parameter, wie das Globale enddiastolische Volumen (GEDV) oder das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) und zuletzt die dynamischen Parameter, die etwas über die zeitliche Veränderung vorher genannter Größen aussagen, wie etwa die „Stroke Volume Variation“ (SVV).

Das Messen dieser Größen wird auch als „Monitoring“ bezeichnet und spielt vor allem bei Patienten auf der Intensivstation eine große Rolle, da hier eine regelmäßige Überwachung lebenswichtiger Parameter häufig notwendig wird. Das übergeordnete Ziel des hämodynamischen Monitorings ist es letztlich, eine optimale Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen sicherzustellen. Es muss also gewährleistet sein, dass die Blutversorgung des Körpers und die mit ihr zusammenhängenden Parameter korrekt eingestellt sind. Das geschieht im individuellen Fall durch die Optimierung der Herzleistung (über die des Herzzeitvolumens, „HZV“), die Optimierung des Volumenstatus (über die Messung der Vorlast und das Erfassen des Volumenbedarfs) und die Vermeidung einer Volumenüberladung durch regelmäßige Kontrolle und Überwachung der einzelnen Parameter. Für dieses Monitoring lassen sich verschiedene Geräte verwenden, von denen zwei der am häufigsten verwendeten hier vorgestellt und miteinander verglichen werden, der Pulmonalarterienkatheter und das weiter verbreitete PiCCO®-System. Anschließend soll genauer auf einzelne relevante Parameter eingegangen werden, mit besonderem Augenmerk auf dem extravaskulären Lungenwasser (EVLW), seiner verschiedenen Indizierungen und schließlich seiner Güte als Prognoseparameter für klinisch relevante Endpunkte wie der Mortalität. Hierfür wurden die Daten 11 relevanter Studien zusammengetragen, analysiert und ausgewertet.

1.1 Pulmonalarterienkatheter

Der Pulmonalarterienkatheter (PAK) ist ein spezieller, von den Kardiologen William Ganz und Harold Jeremy Swan 1970 entwickelter Katheter, der nach seinen Erfindern deshalb auch als Swan-Ganz-Katheter bezeichnet wird. Er findet vor allem in der Intensivmedizin und der Anästhesie Anwendung und dient dort der Überwachung der Herzkreislauf-Situation bei schwerkranken Patienten. Der Einsatz am Patienten erfolgt über ein sogenanntes Schleusensystem, das vorher in eine große Vene (üblicherweise die Vena jugularis interna oder die Vena subclavia) eingeführt wird. Folgende Abbildung (Abbildung 1) zeigt den Aufbau des PAK: Der proximale, blaue Kanal (1) endet bei Vorschub des Katheters letztlich im Bereich der oberen Hohlvene. Der distale, rote Kanal endet in der Arteria pulmonalis. In diesen Kanal sind noch zwei weitere Leitungen integriert, die ebenfalls in der Lungenarterie zum Liegen kommen und einerseits zur Temperaturmessung (durch Integration einer Temperatursonde, 2), beziehungsweise zur Messung druckbasierter Parameter („Kanal zum Ballon“, 3) dienen. Hierfür befindet sich am Ende des Kanals ein aufblasbarer Ballon, der Druckänderungen wahrnimmt und mit dem sich Parameter, wie der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (Pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), der zentrale Venendruck (ZVD) oder das Herzzeitvolumen (HZV) bestimmen lassen, auf die später noch detaillierter eingegangen wird.

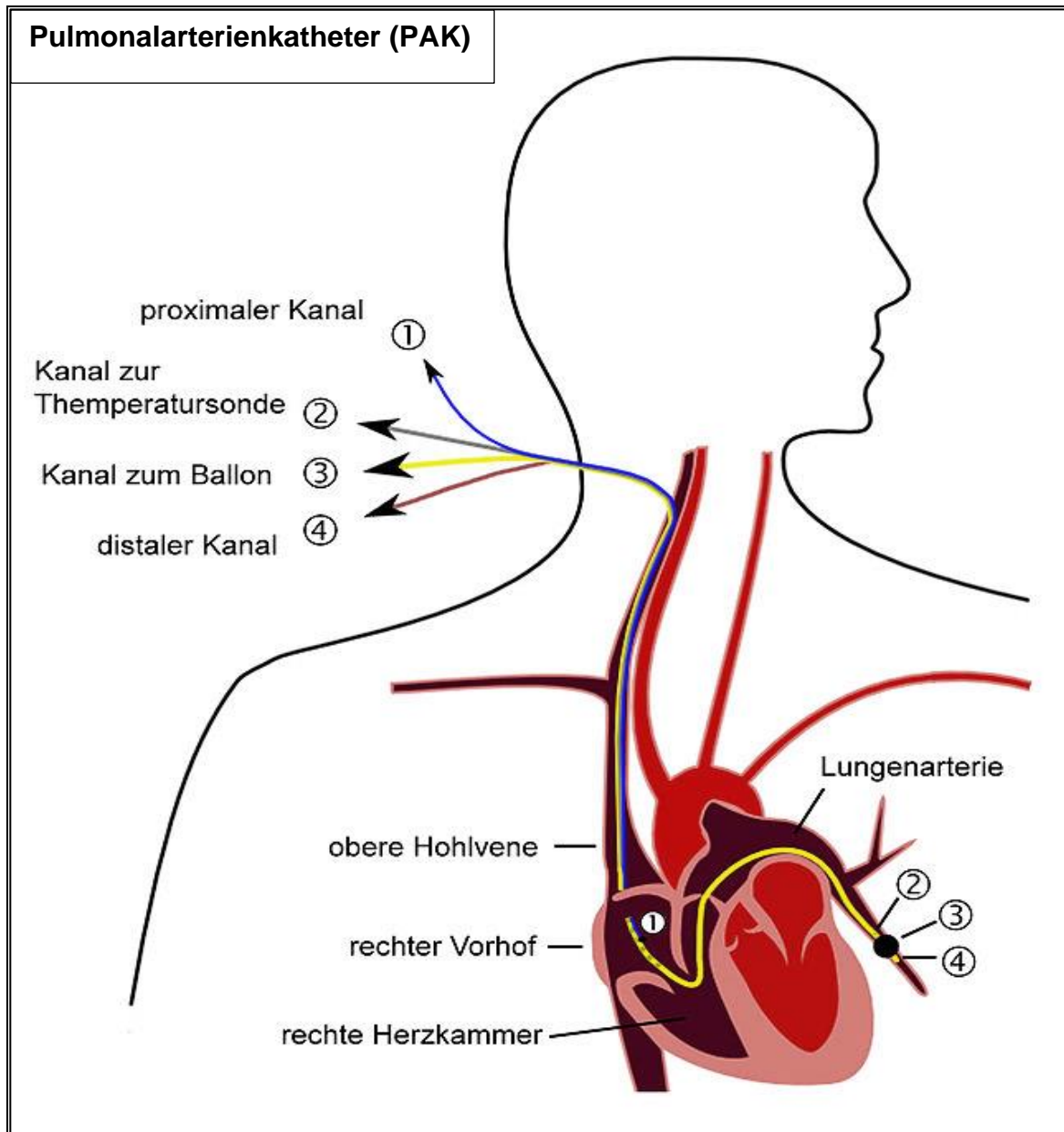


Abbildung 1: Aufbau Pulmonalarterienkatheter (modifiziert nach Wikipedia)

Man wählt zur Platzierung des Katheters das rechte Herz, denn es ist technisch schwierig und wegen möglicher Embolien (durch Luftblasen, fehlerhafte Medikamenteninjektion oder Blutgerinnsel) nicht ungefährlich, Katheter im arteriellen, linken Bereich des zentralen Blutkreislaufs einzuführen.

1.2 PiCCO®-System

Das zweite Monitoring-System ist das von der Münchner Firma „Pulsion Medical Systems“ entwickelte PiCCO®-System (Pulse Contour Cardiac Output). Es findet ebenfalls vor allem auf der Intensivstation Einsatz zur Überwachung lebenswichtiger Hämodynamik- und Kreislaufparameter. Es hat in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und vielerorts zum selteneren Einsatz des PAK geführt.

Bei diesem System werden zwei Katheter in den Patienten eingebracht: ein zentralvenöser Katheter, dessen Spitze herznah in der oberen Hohlvene zum Liegen kommt und eine möglichst herznahe arterielle Kanüle, deren Spitze zusätzlich einen Thermistor zur Temperaturmessung enthält. Bevorzugte Gefäße hierfür sind die Arteria axillaris, die Arteria brachialis oder die Arteria femoralis.

Zum Erfassen der hämodynamischen Parameter bedient sich das System zweier unterschiedlicher Messmethodiken, der Thermodilution und der Pulsconturanalyse.

Bei der Thermodilution wird ein festgelegtes Volumen einer auf unter 10 °C gekühlten isotonischen Kochsalz- oder Glukose-Lösung schnell intravenös injiziert. Dieser Kältebolus durchläuft den rechten Herzvorhof und die rechte Herzkammer, dann die Lungengefäße und das linke Herz, woraufhin er in den Körperkreislauf strömt. Am Messpunkt an der Spitze mit dem integrierten Thermistor, z.B. in der Femoralarterie, wird die Temperatur des vorbeiströmenden Blutes gemessen, und mit dem Aufzeichnen einer sogenannten Thermodilutionskurve werden verschiedene Parameter, wie das HZV errechnet, auf das an späterer Stelle noch genauer eingegangen wird. Weitere bestimmbare Parameter sind die Vorlast, die über das globale enddiastolische Volumen (GEDV) oder das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) bestimmt wird oder das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW), welches der wegweisende Parameter für ein drohendes Lungenödem ist.

Mit Hilfe der Pulsconturanalyse kann außerdem, nach einer initialen Kalibrierung über die sogenannte Stewart-Hamilton-Methode, das HZV in Echtzeit bestimmt werden, worauf ebenfalls im Folgenden noch detaillierter eingegangen wird.

Der genaue Aufbau des PiCCO®-Systems wird in folgender Abbildung (Abbildung 2) deutlich.

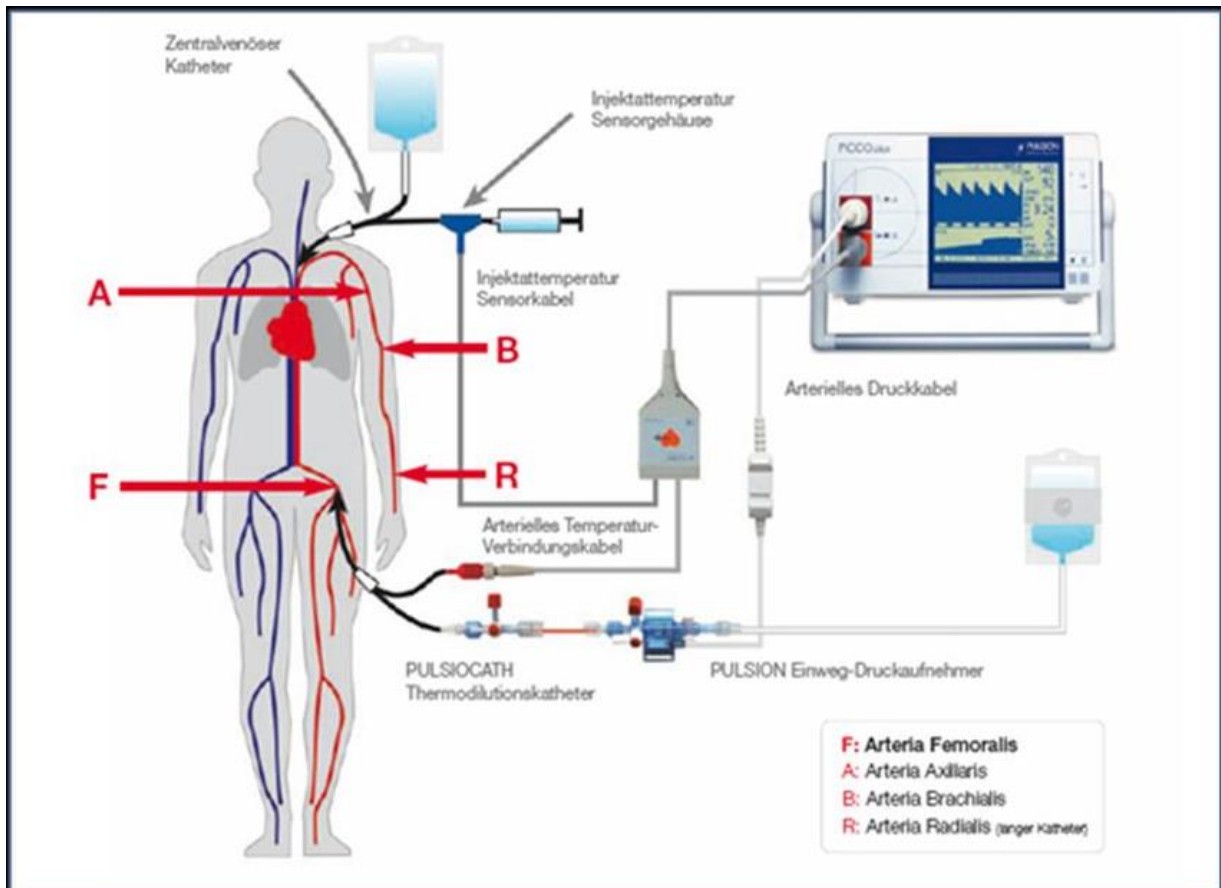


Abbildung 2: Aufbau PiCCO®-System (modifiziert nach PULSION Medical Systems)

Zusätzlich zu einem ZVK wird ein arterieller „PULSIOCATH Thermodilutionskatheter“ in eine der angegebenen Arterien (meist Arteria Femoralis, „F“) eingebracht. Anschließend werden die beiden Temperaturfühler von ZVK und arteriellem Katheter über das „Injektionstemperatur Sensorkabel“ und das „arterielle Temperaturverbindungskabel“ an den Monitor des PiCCO®-System angeschlossen, wo die Temperaturen erfasst werden. Der arterielle Katheter ist zusätzlich über eine Leitung mit dem „PULSION-Einweg-Druckaufnehmer“ des PiCCO®-Gerätes verbunden. Der erfasste arterielle Druck wird nun über das „arterielle Druck-Kabel“ an das PiCCO®-System übertragen. Von hier wird diese Information an einen bettseitigen Monitor weitergeleitet, wo nun die kontinuierliche arterielle Druckkurve abgelesen werden kann.

1.3 Vergleich PAK und PiCCO®-System

Die Entscheidung, welches der beiden Geräte zum Einsatz kommt, sollte die Vor- und Nachteile der Systeme berücksichtigen.

Das PiCCO®-System misst als Vorlast-Parameter das Volumen im Gegensatz zum PAK, welcher auf einer druckbasierten Messung beruht. So wird z.B. die Vorlast beim Pulmonalarterienkatheter mittels des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP) und vom PiCCO®-System als intrathorakaler Blutvolumenindex abgeschätzt. Ob die Messung volumetrischer Parameter Vorteile gegenüber der Messung druckbasierter Parameter bietet, ist derzeit nicht hinreichend belegt, aber viele der aktuellen „Guidelines“ stellen ein volumetrisches Monitoring über ein Druckmonitoring. Außerdem wurde in mehreren Studien eine Überlegenheit volumetrischer Messungen gegenüber Druckmessungen zumindest in der Vorhersage der Auswirkung von Flüssigkeitsgabe auf die Herzauswurfleistung gezeigt. Allerdings können mit dem PiCCO®-System die Drücke und der Gefäßwiderstand im Pulmonalkreislauf, sowie die gemischt-venöse Sauerstoff-Sättigung nicht erfasst werden. Sollten diese Parameter von größerer klinischer Relevanz sein, ist der PAK unersetzlich.

Für Patienten mit rasch wechselnden Kreislaufsituationen oder unklarem Krankheitsbild ist der PAK ebenfalls das vorteilhaftere Verfahren, also bei Zustand nach Herz- und Gefäßoperationen, Polytraumata, blutreichen Operationen und allgemein bei noch nicht stabilen Patienten in der Frühphase der Behandlung. Möchte man eine kontinuierliche HZV-Messung durchführen, braucht nur das Kabel in den Computer eingesteckt zu werden, und ohne weitere Vorbereitung oder Eichung erhält man nach wenigen Minuten laufend das aktuelle HZV.

Nachteilig am PiCCO®-System ist weiterhin, dass man bei Patienten mit einem intrakardialen Shunt falsche Messwerte erhalten kann. Bei einem Rechts-Links-Shunt wird das HZV überschätzt und bei einem Links-Rechts-Shunt unterschätzt. Fehlerhafte Messungen treten auch bei Herzklappeninsuffizienz auf.

Das PiCCO®-System erfordert einen zentralen Venenkatheter, über den auch der ZVD gemessen werden kann. Alle anderen Parameter sind allerdings nur in Verbindung mit dem speziellen arteriellen Katheter und nach Installation des Computersystems zu erhalten.

Einleitung - Vergleich PAK und PiCCO®-System

Weiterhin ist anzumerken, dass der Zugang zur Arteria femoralis häufig nur vor oder nach der Operation möglich ist, wohingegen oftmals im Operationssaal die Möglichkeit zur Punktion der Vena jugularis interna während einer laufenden Notfalloperation gegeben ist, was wiederum einen Vorteil des PAK darstellt.

Dem gegenüber steht die Minimalinvasivität und die niedrigere Komplikationsrate des PiCCO®-System gegenüber dem PAK, da die Passage des Herzens und der Herzklappen bei der Katheteranlage nicht notwendig ist. Die Kalibrierbarkeit des PiCCO®-Systems liefert in erster Linie physiologische Informationen über Fluss, Vorlast, Nachlast und Kontraktilität. Des Weiteren wird durch die Rekalibrierung die kontinuierliche HZV-Messung an Extremsituationen angepasst. Dadurch werden Effekte durch Schock, Zentralisierung oder Vasopressortherapie kompensiert.

Nach wenigen Tagen auf der Intensivstation werden sich die meisten Patienten zunehmend stabilisieren. Kurzfristige Änderungen von Herzpumpleistung und Gefäßwiderständen sind dann im Allgemeinen nicht mehr zu erwarten. Jetzt kann ein liegender PAK entfernt und durch einen ZVK ersetzt werden. Stellen sich im weiteren Verlauf neue Komplikationen mit Kreislaufinstabilität ein, kann erneut ein PAK gelegt werden, was allerdings eine höhere Invasivität und Komplikationsrate zur Folge hat. Demnach bietet das PiCCO®-System in diesem Fall einen großen Vorteil, wenn man ein länger währendes invasives Monitoring für erforderlich hält, zum Beispiel wenn sich eine Sepsis zu entwickeln droht. Für solche Patienten sind die damit erfassbaren Parameter nützlicher und besser geeignet zur Steuerung der Hämodynamik. Außerdem ist mit dem PiCCO®-System eine eindeutigere Differenzierung eines Lungenödems möglich. Durch die transkardiopulmonale Messmethodik lässt sich anhand des EVLW ein kardiales von einem auf entzündlicher Permeabilitätsstörung basierendem Lungenödem unterscheiden. Der PAK kann mittels des pulmonalkapillären Verschlussdrucks nur ein Lungenödem auf der Basis eines hydrostatischen Druckanstiegs nachweisen. Wenn man sein Hauptaugenmerk auf die Untersuchung des EVLW legt und Patienten mit langen Liege- und Überwachungszeiten untersucht, ist das PiCCO®-System das überlegene Monitoring-System. Daher wurde es auch in den meisten der nachfolgend aufgeführten Studien zu diesem Thema angewendet.

Abgesehen von den elementaren Unterschieden beider Systeme, haben sie jedoch eine Messmethodik gemeinsam. Es handelt sich um das Indikator-dilutionsverfahren,

wobei, wie bereits erwähnt, nach der Injektion eines Indikators (Kältebolus) in den vaskulären Raum, genau dieser an einer zweiten Stelle entlang des Blutflusses detektiert und auf Parameter wie Verdünnung oder Temperatur hin untersucht wird. Die daraus ableitbaren Parameter werden nun näher beleuchtet. Besonderes Augenmerk soll auf das EVLW gelegt werden.

1.4 Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV, auch Herzminutenvolumen = HMV, engl. „Cardiac Output“ = CO) ist ein häufig verwendetes Maß für die Quantifizierung der Herzleistung und gibt an, wie viel Blut das Herz in einer bestimmten Zeit (in der Regel pro Minute) in den Körperkreislauf pumpt. Beim Erwachsenen beträgt es in körperlicher Ruhe ca. 5 l/min.

Eine der Möglichkeiten, das HZV zu bestimmen, bietet vorher beschriebenes Indikatordilutionsverfahren. Bei dem PAK geschieht dies durch die Integration einer Thermistorsonde in den Katheter, die nach einer geringen, zentimeterlangen Strecke distal der Injektionsstelle den Kältebolus detektiert und die Temperaturänderung misst.

Im Gegensatz dazu erfolgt beim PiCCO®-System die Messung des HZV transkardiopulmonal. Hier wird der Bolus über einen zentralen Venenkatheter appliziert, welcher dann das gesamte kardiopulmonale System passiert, bis er einen zweiten arteriellen Katheter (in der Arteria femoralis oder Arteria radialis) erreicht, welcher mittels eines Wärmefühlers die Temperatur bestimmt. Bei beiden Systemen wird der Temperaturverlauf über die Zeit aufgetragen und man erhält einen charakteristischen Kurvenverlauf, der als Thermodilutionskurve bezeichnet wird. Durch die Berechnung der Fläche unter dieser Kurve mit Hilfe des sogenannten Stewart-Hamilton-Verfahrens lässt sich das HZV errechnen.

1.5 ITTV, GEDV, ITBV und EVLW

Weitere klinisch relevante Parameter des Monitorings stellen das intrathorakale Thermovolumen (ITTV), das globale enddiastolische Volumen (GEDV), das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) dar. Um zu verstehen, wie sich diese Parameter bestimmen lassen, sind zwei weitere Messwerte, die aus der Thermodilutionskurve bestimmt werden können, von Bedeutung: Die mittlere Durchgangszeit („Mean transit time“, MTt) und die exponentielle Abfallzeit („Down Slope time“, DSt). Die mittlere Durchgangszeit wird bestimmt durch die Bildung einer Senkrechten in der Thermodilutionskurve, zu dem Zeitpunkt, an dem die Fläche unter der Kurve halbiert wird. Sie gibt damit den Punkt an, an dem die Hälfte des Indikator-Bolus den Detektor in der zentralen Arterie erreicht hat. Die exponentielle Abfallzeit wird aus dem absteigenden Teil der Thermodilutionskurve gebildet und stellt eine Funktion über die „Auswaschung“ oder Verdünnung des Indikators dar. Die folgende Abbildung zeigt nun die Beziehung der intrathorakalen Räume zueinander und verdeutlicht, wie diese mit Hilfe vorher genannter Messgrößen berechnet werden können.

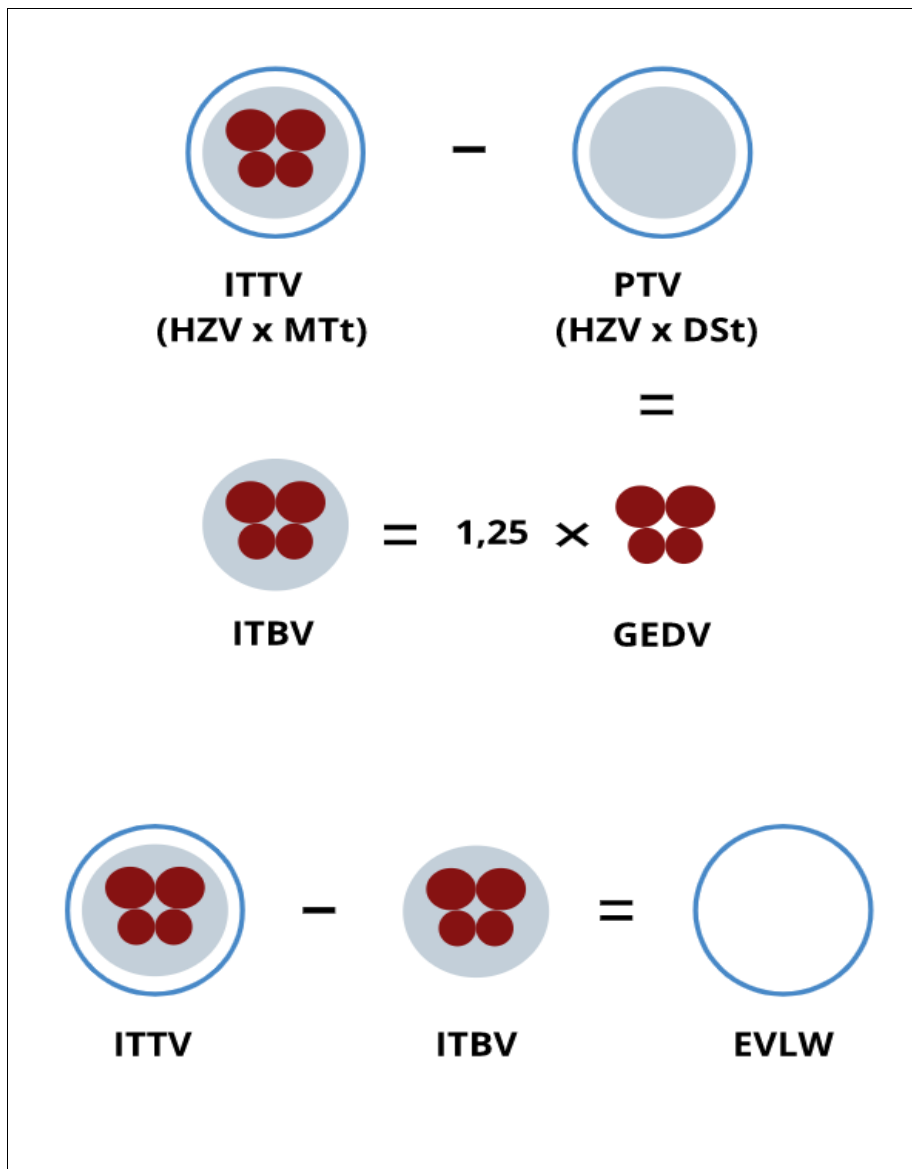


Abbildung 3: Schematische Darstellung zur Berechnung des ITTV, GEDV, ITBV und EVLW

Aus dem Herzzeitvolumen lässt sich einerseits das intrathorakale Thermovolumen (ITTV) durch Multiplikation mit der mittleren Durchgangszeit (MTt) errechnen. Andererseits ergibt das HZV, multipliziert mit der exponentiellen Abfallzeit (DSt) das pulmonale Thermovolumen (PTV), was dem Volumen der Lunge entspricht. Aus der Differenz von ITTV und PTV errechnet sich das globale enddiastolische Volumen (GEDV). Dieses spiegelt das Volumen der Herzzräume und damit das Vorlastvolumen des Herzens wider.

Um das extravaskuläre Lungenwasser berechnen zu können, wird als weitere Messgröße das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) benötigt. Es entspricht dem gesamten intravasalen Volumen des Thorax. Unter anderem in der klinischen Studie von Sakka et al. aus dem Jahr 2000 wurden das ITBV und das GEDV jeweils einzeln mit Hilfe des Doppelindikatorverfahrens bestimmt. (37) Bei diesen klinischen Untersuchungen stellte man fest, dass das ITBV stets um den Faktor 1,25 höher als das GEDV war. Somit lässt sich also das ITBV auch einfach durch eine Multiplikation des GEDV mit 1,25 berechnen, ohne dass das Doppelindikatorverfahren angewendet werden muss. Das schafft Vereinfachung, da dieses Verfahren den Einsatz zweier Indikatoren voraussetzte und die Methode kostenintensiv und aufwendig war. Somit wurde das Verfahren in der Praxis überflüssig.

Nach der Berechnung des ITBV kann nun durch Subtraktion des ITBV vom ITTV das EVLW errechnet werden. Das EVLW gibt die Ansammlung von Flüssigkeit in den Alveolen und im Interstitium der Lunge wieder und kann zur Quantifizierung eines Lungenödems herangezogen werden. Heutzutage wird für dessen Bestimmung fast ausschließlich die transpulmonale Thermodilution verwendet. Dass dieses Verfahren als valide Messmethode des EVLW angesehen werden kann, zeigten mehrere Studien. Kuzkov et al. verglich 2007 in einer tierexperimentellen Studie die Verfahren der transpulmonalen Thermodilution und Doppelindikatorverfahren auf der einen, mit dem Goldstandard-Verfahren der Gravimetrie auf der anderen Seite. (25) In 30 Schafen wurden durch einseitige Pneumektomie erniedrigte und durch lungenschädliche Beatmung erhöhte EVLW-Werte in unterschiedlichen Tieren erzeugt und anschließend mit den erwähnten Verfahren vergleichend gemessen. Hierbei zeigten die transpulmonale Thermodilution und die Gravimetrie hohe Übereinstimmung in den Messergebnissen.

Da diese Erkenntnisse sich aber nur auf Tiere bezogen und noch nicht am Menschen validiert wurden, führte Tagami et al. 2010 Untersuchungen an 30 Patienten vor und nach deren Tod durch. (42) Er verglich das mit der transpulmonalen Thermodilution zu Lebzeiten gemessene EVLW mit dem „post mortem“ bestimmten Lungengewicht der Patienten. Es zeigte sich eine enge Korrelation ($r = 0.904$, $P < 0.001$), was die Genauigkeit des Verfahrens der transpulmonalen Thermodilution erneut bestätigte.

Es existieren noch weitere Parameter, die bei dem Monitoring der transpulmonalen Thermodilution mit dem PiCCO®-System erhoben werden und eine wichtige

Einleitung - ITTV, GEDV, ITBV und EVLW

Grundlage für therapeutische Interventionen darstellen. Auf diese wird im Folgenden kurz eingegangen.

Herzindex (HI):

Der Herzindex stellt die Menge an Blutvolumen dar, die vom Herzen in den Körperkreislauf in einer Minute gepumpt wird, bezogen auf einen m^2 Körperoberfläche. Er wird aus dem Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz ermittelt.

Dieser Parameter kann nicht alleinstehend für therapeutische Entscheidungen herangezogen werden, da er neben dem Schlagvolumen und der Herzfrequenz auch von der Vorlast, der Nachlast und der Kontraktilität abhängig ist.

Die Unterschreitung seines Normwertes von $3 - 5 \text{ l/min/m}^2$ stellt jedoch eine alarmierende Situation dar und erfordert dringenden Handlungsbedarf.

Schlagvolumenindex (SVI):

Der Schlagvolumenindex stellt das auf die Körperoberfläche bezogene Schlagvolumen mit einem Normwert von $40 - 60 \text{ ml/m}^2$ dar. Er spiegelt damit die Blutmenge wider, die während einer Systole vom Herz ausgeworfen wird. Der SVI ist damit ebenfalls abhängig von der Vorlast, der Nachlast und der Kontraktilität.

Globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDV):

Der GEDI ist eine Beschreibung für die Vorlast und stellt damit neben der Nachlast und der Kontraktilität eine wichtige Größe zur Bestimmung des Schlagvolumens bzw. des Herzminutenvolumens dar. Klinisch wird die Vorlast vereinfachend als das enddiastolische Volumen beschrieben und spiegelt die maximale Dehnung der Herzmuskelzelle am Ende der Füllungsphase wider. Je größer die Vorlast ist, desto stärker wird das Myokard vorgedehnt. Das führt dazu, dass die Ventrikelkontraktion stärker ausfällt und damit ein größeres Volumen ausgeworfen wird. Dieses Zusammenspiel sorgt für eine adäquate Blutversorgung und wird als „Frank-Starling-Mechanismus“ bezeichnet.

Der ZVD und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) hängen mit der Höhe der Vorlast zusammen, wobei der ZVD ein Maß für den Druck vor dem rechten und der PCWP ein Maß für den Druck vor dem linken Herzen ist. Sie werden heute noch häufig zur Beurteilung einer zu hohen Vorlast herangezogen, obwohl dies Ungenauigkeiten birgt. ZVD und PCWP sind nämlich auf dem Druck basierende Parameter und können die Vorlast nicht so genau abbilden, wie der auf dem Volumen basierende GEDI. Sein Normwert beträgt 680 – 800 ml/m².

Schlagvolumen- und Pulsdruck-Variation (SVV, PPV):

SVV und PPV geben eine Aussage darüber, ob eine sich erhöhende Vorlast auch in einem höheren Schlagvolumen bzw. einem höheren Pulsdruck resultiert.

Voraussetzung ist, dass der Patient kontrolliert beatmet wird und einen regelmäßigen Herzrhythmus aufweist. Die Variationen werden durch folgendes Zusammenspiel ausgelöst.

Durch die kontrollierte Beatmung kommt es während der Inspiration zu einem Anstieg des intrathorakalen Drucks, was wiederum zu einem vermehrten Blutfluss zum linken Herzen führt. Die Folgen sind eine steigende Vorlast und ein resultierendes erhöhtes Schlagvolumen. Gleichzeitig führt der erhöhte intrathorakale Druck zu einer geringeren Blutzufuhr zum rechten Ventrikel, was zu einer Abnahme des rechtsventrikulären Auswurfs führt. Diese Verringerung des ausgeworfenen Volumens spiegelt sich einige Herzschläge später in einem geringeren Blutvolumen vor dem linken Herzen wider, was wiederum zu einem geringeren linksventrikulären Schlagvolumen und Pulsdruck führt. Je größer diese Variationen ausfallen, desto wahrscheinlicher ist eine Volumenreagibilität des Patienten. Sie werden über einen Zeitraum von 30 Sekunden gemessen und anhand folgender Formeln berechnet.

$$SVV = (SV_{\max} - SV_{\min}) / SV_{\text{mean}}$$

$$PPV = (PP_{\max} - PP_{\min}) / PP_{\text{mean}}$$

Systemisch vaskulärer Widerstandsindex (SVRI):

Der SVRI ist ein Maß für die Nachlast und gibt den Widerstand an, den das Herz bei dem Auswurf des Schlagvolumens überwinden muss. Das bedeutet, je größer der SVRI, desto mehr Kraft muss das Herz aufbringen, um dasselbe Blutvolumen wie vorher auszuwerfen. Damit entscheidet die Höhe der Nachlast direkt über die Höhe des Herzzeitvolumens. Steigt der SVRI zu stark an, sodass die Leistungsfähigkeit des Myokards überschritten wird, kann das zu einer Dekompensation des Herzens führen. Der SVRI kann mit folgender Formel berechnet werden und besitzt einen Normwert von $1700 - 2400 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$.

$$\text{SVRI} = [(\text{MAD} - \text{ZVD}) / \text{HI}] \times 80$$

Eine Erhöhung des SVRI liegt häufig bei arterieller Hypertonie und eine Erniedrigung im frühen Stadium einer Sepsis oder anderen Erkrankungen mit hyperdynamen Kreislaufverhältnissen vor.

Globale Ejektionsfraktion (GEF):

Die GEF ist ein Parameter zur Beschreibung der Kontraktilität. Sie gibt den prozentualen Anteil des Auswurfvolumens einer Herzkammer während einer einzelnen Kontraktion wieder und gilt als normwertig zwischen 25 und 35 %. Sie lässt sich mit folgender Formel berechnen.

$$\text{GEF} = (4 \times \text{SV}) / \text{GEDV}$$

Kardialer Funktionsindex (CFI):

Ein weiterer Parameter zur Beurteilung der Kontraktilität ist der CFI mit einem Normwert von $4,5 - 6,5 \text{ l/min}$. Er bezieht sich ebenfalls auf die Vorlast und gibt das Verhältnis zwischen Blutfluss und Vorlastvolumen wieder. Er berechnet sich wie folgt.

$$CFI = HI \times 1000 / GEDV$$

„Cardiac Power Index“ (CPI):

Ebenfalls zur Beschreibung der Kontraktilität kann der CPI herangezogen werden. Er gibt die Leistung des linken ventrikulären Herzminutenvolumens in Watt an und besitzt einen Normwert von 0,5 – 0,7 W/m². Fincke et al. konnte 2004 zeigen, dass der CPI der stärkste unabhängige Prädiktor für die Krankenhaus-Mortalität bei Patienten mit kardiogenem Schock ist. (15) Er lässt sich wie folgt berechnen.

$$CPI = HI \times MAD \times 0,0022$$

Linksventrikuläre Kontraktilität (dPmx):

Um die linksventrikuläre Kontraktilität zu bestimmen, macht man sich den Anstieg der arteriellen Druckkurve zunutze. Ist diese besonders steil, spricht dies für eine hohe Kontraktilität. Die Werte geben jedoch nur eine ungefähre Richtung an, da der Kurvenanstieg von der individuellen Compliance der Aorta abhängig ist.

1.6 Ultraschallgestützte Bestimmung des EVLW

Da die transpulmonale Thermodilution eine nicht zu unterschätzende Invasivität für den Patienten bedeutet, hat sich gerade in jüngster Zeit eine weitere Methode der Ermittlung des EVLW entwickelt, die Bestimmung mittels Ultraschall. Verglichen mit oben beschriebenen Messmethodiken, zeigt sie einige wesentliche Vorteile. Sie ist kostengünstig, nicht-invasiv, kann bettseitig durchgeführt werden und ist so oft wie nötig wiederholbar.

Zugrundeliegend für die Bestimmung des EVLW, ist die Erfassung der sogenannten „B-Lines“. Hierunter versteht man ein optisches Phänomen, das sich ausbildet, wenn in bestimmten subpleuralen Lungenarealen Flüssigkeitsansammlungen in den Alveolarräumen oder Verdickungen interlobarer Septen entstehen. (46) Die Nähe zwischen luft- und flüssigkeitsgefüllten Alveolen führt zu einer akustischen Impedanz, die sich verstärkt mittels Ultraschall abbilden lässt. (11) Aus diesem Signal lässt sich direkt auf subpleurale Flüssigkeit rückschließen, die in klinischen Situationen mit der Schwere und der Prognose der Erkrankung korreliert. (17)

Ob die Korrelation zum EVLW stark genug ist, um die transpulmonale Thermodilution als etabliertes Verfahren zur Messung des EVLW zu ersetzen, untersuchte Seibel et al. 2020 in einer Arbeit mit 184 Patienten. (40) Diese beobachtende, multizentrische Studie war die erste ihrer Art und konzentrierte sich auf die Korrelation zwischen einem erstellten „B-Line“-Score und dem extravaskulären Lungenwasser bei Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern (Sepsis, kardiogener Schock, SAB/ICB, ARDS, Sonstiges). Im Gesamtdatensatz zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem „B-Line“-Score und dem gewichtsindizierten EVLW ($r = 0,59$). In der Subgruppenanalyse zeigten Patienten mit pulmonaler Infektion die höchste ($r = 0,75$) und Patienten mit abdominaler Infektion die niedrigste Korrelation ($r = 0,23$) mit dem EVLW. Die durch ROC-Analysen errechnete Sensitivität und Spezifität des „B-Line“-Scores zur Vorhersage eines erhöhten EVLW (>10 ml/kg) betrug 63 % bzw. 79 % und für Patienten mit einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg 71 % bzw. 93 %. Hieraus wurde die Schlussfolgerung abgeleitet, dass die „B-Lines“ nicht besonders akkurat das tatsächliche EVLW widerspiegeln können, sich jedoch als hilfreich bei der Detektion einer Erhöhung des EVLW infolge einer Lungenfunktionsstörung zeigen.

Einleitung - Ultraschallgestützte Bestimmung des EVLW

In weiteren Studien wurde die Korrelation der „B-Lines“ mit der Diagnose eines pulmonalen Ödems untersucht. So zeigte Al Deeb et al. 2014 in einer Metaanalyse, die 7 Studien umfasste (n = 1075), dass der Lungensonographie eine hohe Sensitivität (94,1%; 95% Konfidenzintervall = 81,3% - 98,3%) und Spezifität (92,4%; 95% Konfidenzintervall = 84,2% - 96,4%) für die klinische Diagnose eines kardial bedingten pulmonalen Ödems besitzt. (2) Außerdem stellte sich heraus, dass die Anwesenheit von drei oder mehr „B-Lines“ eine hohe Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen von „Alveolar interstitial syndromes“, die zuvor im CT oder Röntgen-Thorax diagnostiziert wurden, darstellt. (26, 50, 3, 48)

Zur Korrelation der Lungensonografie mit der transpulmonalen Thermodilution finden sich in der Literatur widersprüchliche Aussagen, von moderater bis starker Korrelation. (1, 51) Technische und methodische Schwierigkeiten bei der Untersuchungsmethode könnten für diese Diskrepanz verantwortlich sein. So wird in einem kürzlich erschienenen Systematischen Review von Neuteboom et al. 2020 der Frage nachgegangen, wie akkurat die Lungensonografie als diagnostisches Mittel zur Bestimmung des EVLW bei Patienten auf der Intensivstation ist. (33) Es wurde sich dabei erstmals hauptsächlich auf methodische Aspekte der Untersuchung konzentriert, im Gegensatz zu anderen Studien, die ihr Hauptaugenmerk allein auf diagnostische Genauigkeit legten. (41, 1) Hierzu wurden 14 relevante Arbeiten herangezogen, die hinsichtlich des technischen Equipments und der Expertise der Untersuchenden vergleichend analysiert wurden. Weiterhin wurde ebenfalls die Genauigkeit der Ultraschalluntersuchung in der Bestimmung des EVLW erfasst. Es zeigten sich auffällige Abweichungen in der Durchführung der Untersuchung, in der Fähigkeit des Untersuchenden und im Erkennen und Auswerten der Befunde. Auch die diagnostische Genauigkeit zeigte eine große Bandbreite mit einer Sensitivität von 50% - 98%, einer Spezifität von 76% - 100% und r^2 von 0,20 - 0,91. Die diagnostische Varianz könnte einerseits dem Fakt geschuldet sein, dass keine generelle Übereinkunft existiert, wie „B-Lines“ zu erfassen sind. Deren Darstellung ist stark abhängig von Position, Winkel und Bewegung des Ultraschallgerätes, was ein Vorgehen nach standardisierten Richtlinien zur Erfassung erschwert. Weiterhin ist die Pathophysiologie der „B-Lines“ bis heute nicht komplett verstanden, was deren diagnostischen Nutzen hierdurch ebenfalls ein Stück weit in Frage stellt. (42)

Einleitung - Ultraschallgestützte Bestimmung des EVLW

Um die ultraschallgestützte Bestimmung des EVLW gegenüber der transpulmonalen Thermodilution konkurrenzfähiger zu machen, sollte die Erarbeitung von Richtlinien bezüglich genutzter Geräte, Gerätepositionierung, Anzahl zu scannender Regionen und Vereinheitlichung zur Erfassung der „B-Lines“ angestrebt werden.

1.7 EVLW und Lungenödem

Das EVLW bezeichnet die Flüssigkeitsansammlung außerhalb der Pulmonalgefäße, also im Interstitium und Alveolarraum. Daher kann man es als Parameter verwenden, um Aussagen über den Flüssigkeitszustand der Lunge zu treffen. Den größten Nutzen, den man aus dem EVLW im klinischen Alltag ziehen kann, ist die Quantifizierung eines Lungenödems. Unter diesem relativ unspezifischen Begriff versteht man den Austritt von Blutflüssigkeit aus den Kapillargefäßen in das Interstitium und den alveolären Raum der Lunge. Zeigt ein Patient die gesamte klinische Symptomatik mit Zyanose, schwerer Hypoxie, Rasselgeräuschen über der Lunge und typischen Veränderungen im Röntgenbild des Thorax, so kann ein Lungenödem meist leicht diagnostiziert werden. Dagegen ist es wesentlich schwieriger, kleine extravaskuläre Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge und im Interstitium frühzeitig zu erkennen. Das EVLW beträgt unter Normalbedingungen 4 ± 1 ml/kg Körpergewicht. Wird dieser Normwert überschritten, kann dies zu einer gestörten Oxygenierung des Blutes und respiratorischer Insuffizienz führen.

Die vermehrte Flüssigkeitsansammlung kann zwei Ursachen haben. Zum einen kommt es durch einen erhöhten hydrostatischen Druck zur vermehrten Flüssigkeitsfreisetzung aus den Kapillargefäßen. Der physiologische hydrostatische Druck der Kapillargefäße ist nach außen (in das Interstitium) gerichtet und beläuft sich auf Werte von 5 - 8 mmHg. Er ist dem nach innen gerichteten kolloidosmotischen Druck von 25 mmHg entgegengerichtet. Wird dieser kolloidosmotische Druck durch eine Linksherzinsuffizienz oder eine Hyperhydratation vom hydrostatischen Druck überschritten, führt dies zu vermehrter Entlassung von Flüssigkeit in das Interstitium und man spricht von einem kardialen Lungenödem, da die Ursache sich hier auf kardialer Ebene befindet.

Davon abzugrenzen ist das akute Atemnotsyndrom bzw. „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS). Es wird hervorgerufen durch eine gesteigerte Permeabilität der Kapillaren und es folgt wiederum eine Erhöhung extravaskulären Lungenwassers. Mit Hilfe des PiCCO®-Systems lässt sich genau diese Ursache des Lungenödems identifizieren. Grund dafür ist ein nicht linearer Zusammenhang zwischen dem EVLW und dem ITBV. Im Falle eines Lungenödems, basierend auf einer Permeabilitätsstörung ist das Verhältnis von EVLW und GEDI signifikant höher. (22)

Einleitung - EVLW und Lungenödem

Damit lässt sich die Ursache eines Lungenödems frühzeitig diagnostizieren.

Außerdem zeigt das PiCCO®-System eine hohe Sensitivität und erfasst bereits kleine Anstiege des EVLW von 10 – 20 %. (14)

Die Permeabilität der Barriere der Lungenkapillaren lässt sich auch einfach mit der transpulmonalen Thermodilution bestimmen, und zwar in Form des Parameters PVPI (Pulmonary Vascular Permeability Index). Dieser ergibt sich aus dem Quotienten von EVLW und PBV, also der Quotient des Volumens, das aus den Kapillaren in den Extravasalraum bewegt wurde und dem Volumen, welches intrakapillär verblieben ist. Mit jeder Bolusinjektion wird er neu berechnet. Bei Patienten mit Lungenödem konnte gezeigt werden, dass ein PVPI-Wert von drei am besten den Übergang zwischen beiden Ödemformen beschreibt und gerade noch als normwertig angesehen werden kann.

1.8 EVLW als prognostischer Parameter

In Fällen von Komplikationen, die mit einer gestörten Oxygenierung infolge der Ansammlung extravaskulärer Flüssigkeit einhergehen, ist das EVLW der einzige bettseitig erfassbare Parameter, mit welchem der Lungenstatus hinreichend bestimmt werden kann. Blutgase sind, im Gegensatz dazu, nicht organspezifisch, da sie nicht nur vom Lungenzustand, sondern auch von der Lungenperfusion und der Ventilation abhängig sind. Aus diesem Grund kommt dem EVLW gerade in den letzten Jahren eine immer größere Bedeutung zu, was sich in zahlreichen Studien zum Thema widerspiegelt. Viele dieser Studien richteten ihr Hauptaugenmerk auf die Vorhersage der Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock. 2005 konnte Martin et al. in einer prospektiven Kohortenstudie zeigen, dass eine Korrelation zwischen hohen EVLW-Werten und erhöhter Mortalität, sowie zwischen niedrigen EVLW-Werten und längerem Überleben bei Patienten mit schwerer Sepsis besteht. (29) In eine ähnliche Richtung zielte eine Studie von Chew et al. von 2012. (7) Auch hier konnte an 51 Schock-Patienten ein klarer Zusammenhang zwischen einem erhöhten EVLW, einem erhöhten PVPI und einer stärkeren Lungenschädigung und Mortalität gezeigt werden. Auch bei allgemein kritisch erkrankten Patienten zeigte sich das EVLW als valider Prognose-Parameter. So konnte Sakka et al. 2002 an einem gemischten Kollektiv von 373 schwer erkrankten Patienten einer operativen Intensivstation zeigen, dass das EVLW signifikant mit der Mortalität korrelierte und es sogar einen unabhängigen Parameter zur Prognose der Mortalität darstellt. (38)

Viele Autoren beschäftigten sich mit dem EVLW als prognostischen Parameter explizit bei Patienten mit ARDS. Und auch hier zeigte sich in einer Reihe von Studien eine starke Assoziation zwischen hohen EVLW-Werten und erhöhter Mortalität. Berkowitz et al. untersuchte 2008, ob unterschiedliche EVLW-Indizierungen zu abweichenden Messwerten des EVLW bei Patienten mit ARDS führen und Craig et al. untersuchte 2010, ob EVLW/PBW geeigneter zur Prognose der Mortalität bei ICU-Patienten ist, als EVLW/ABW. (4, 10) Ein weiteres Beispiel stellt die Arbeit von Kuzkov et al. von 2006 dar. (24) Hier wird aufgezeigt, dass bei Patienten mit ARDS eine klare Korrelation zwischen EVLW und Parametern des Lungenversagens, wie dem „Lung Injury Score“ (LIS) oder der Compliance der Lunge besteht.

Einleitung - EVLW als prognostischer Parameter

Ob diese Beobachtungen jedoch letztlich tatsächlich auf ein erhöhtes EVLW zurückzuführen waren oder die Patienten bereits so stark erkrankt waren, dass es multiple Auslöser für das Versterben gab, ist weitestgehend unklar. Deshalb stellt sich die Frage nach der Güte des EVLW als prognostischem Parameter.

Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass sowohl das EVLW als auch verschiedene Oxygenierungsparameter, wie der Horowitz-Quotient oder der Oxygenierungsindex unabhängig voneinander Vorhersagen über das ARDS ermöglichen. Das lässt annehmen, dass hier zwei unterschiedliche Physiologien zugrunde liegen. Einmal kann ARDS durch austretendes Lungenwasser und ein anderes Mal durch Oxygenierungsstörungen, wie Atelektasen oder arterio-venöse Shunts hervorgerufen werden. Das lässt die Überlegung zu, dass sowohl das EVLW als auch Oxygenierungsparameter erhoben und unabhängig voneinander betrachtet werden sollten, um die Schwere eines ARDS eventuell besser abschätzen zu können.

1.9 Problem der Indizierung des EVLW

Um das EVLW klinisch einsetzen und es unter verschiedenen Individuen vergleichbar machen zu können, ist der Bezug zu einer zugrundeliegenden Größe sinnvoll. Diese Bezugnahme wird als Indizierung bezeichnet und erlaubt, vergleichende Aussagen zum Zustand verschiedener Patienten zu treffen, Normwerte zu definieren und darauf aufbauend Therapien einzuleiten. Außerdem können Prognosen über den Verlauf der Erkrankung erhoben werden. Das EVLW wurde in der Vergangenheit häufig auf das tatsächliche Körpergewicht („Actual Bodyweight“, ABW) bezogen indiziert. Daraus ergibt sich der extravaskuläre Lungenwasser Index („ELWI“) in ml/kg mit Normwerten im Bereich von 3 - 7 ml/kg. Diese Form der Indizierung wurde jedoch im Laufe der Jahre häufiger in Frage gestellt, da das Körpergewicht keine Beziehung zu den Eigenschaften und der Funktion der Lunge aufweist. Huber et al. konnte in einer Studie von 2013 zeigen, dass sich die Lungengröße vielmehr an der Körpergröße orientiert. (19) Hierfür wurden 3691 transpulmonale Thermodilutionsmessungen an 234 Patienten auf einer Intensivstation durchgeführt und ausgewertet. Mit Hilfe univariater und multivariater Analysen wurden Assoziationen zwischen dem erstgemessenen EVLW bzw. dem durchschnittlichen EVLW und den biometrischen Daten der Patienten untersucht. In der univariaten Analyse korrelierte die erste EVLW-Messung signifikant mit der Körpergröße ($r = 0,254$; $p < 0,001$), aber weder mit dem Alter ($r = -0,001$; $p = 0,994$), noch mit dem tatsächlichen Körpergewicht ($r = 0,102$; $p = 0,119$). Das durchschnittliche EVLW wies ähnliche Ergebnisse auf. In der multivariaten Analyse, die das Körpergewicht, die Körpergröße, das Alter und das Geschlecht einschloss, zeigte sich ebenfalls ausschließlich eine Assoziation des EVLW mit der Körpergröße. Ein Anstieg der Körpergröße um einen Zentimeter, resultierte in einer Steigerung des erstgemessenen EVLW um 6,882 ml/kg und des durchschnittlichen EVLW um 6,727 ml/kg.

Unterschiede in der zugrundeliegenden Indizierung haben gravierende Auswirkungen auf die Interpretation der Messwerte. Das bedeutet auch, dass sich die Prognosefähigkeit des EVLW mit seiner jeweiligen Indizierung ändert. Dieses Phänomen lässt sich in der Arbeit von Phillips et al. von 2008 erkennen. (36) Hier weist das EVLW, indiziert zum „Predicted Bodyweight“ eine bessere Prognosefähigkeit zur Mortalität auf, als das EVLW indiziert zum tatsächlichen

Einleitung – Problem der Indizierung des EVLW

Körpergewicht. Dieser Unterschied nimmt weiter zu, je übergewichtiger die Patienten sind, da nun vermehrt pathologische EVLW-Werte als falsch niedrig klassifiziert werden. Daher ist auch im Hinblick auf eine immer weiter zunehmende Zahl an adipösen Menschen in unserer Gesellschaft die richtige Indizierung von herausragender Bedeutung. Aus diesem Grund wurden neben dem bereits erwähnten „Predicted Bodyweight“ weitere angepasste Gewichtsgrößen mit Hilfe sogenannter Gewichtskorrekturformeln entwickelt, die bei zu hohem oder niedrigem Körpergewicht unter Einsatz von konstanten Faktoren und einer Beziehung zur Körpergröße das tatsächliche Körpergewicht „korrigiert“ wiedergeben. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die drei am häufigsten verwendeten Korrekturformeln bei Frauen und Männern. Dabei ergeben sich aus dem tatsächlichen Körpergewicht („Actual body weight“, ABW) die neuen Gewichtsgrößen „Ideal body weight“ (IBW), „Predicted body weight“ (PBW) und „Adjusted body weight“ (AdjBW).

Tabelle 1: Korrekturformeln des Körpergewichts für Männer und Frauen (modifiziert nach Huber et al., 2014); Die Körpergröße ist in „cm“ einzusetzen

	Männer	Frauen
Ideal Body Weight (IBW)	$(\text{Körpergröße} - 100) \times 0,9$	$(\text{Körpergröße} - 100) \times 0,85$
Predicted Body Weight (PBW)	$50 + 0,91 \times (\text{Körpergröße} - 152,4)$	$45,5 + 0,91 \times (\text{Körpergröße} - 152,4)$
Adjusted Body Weight (AdjBW)	$(\text{IBW} + (\text{ABW} - \text{IBW})) \times 0,4$	$(\text{IBW} + (\text{ABW} - \text{IBW})) \times 0,4$

Eine Arbeit von Beutler et al. von 2004 zeigt, dass sich der ELWI bzw. der GEDI je nach Indizierung mit einer bestimmten Korrekturformel stark unterscheidet. (5) Hier wurden bei einem adipösen Patienten (220 kg, 185 cm) die gängigen

Einleitung – Problem der Indizierung des EVLW

Korrekturformeln für das Körpergewicht angewandt und das „neue“ Gewicht dann jeweils zum EVLW indiziert. Legt man beispielsweise das ABW für die Indizierung zu Grunde, läge das EVLW dieses Patienten im Normbereich (ELWI: 3 - 7 ml/kg), indiziert man jedoch mit dem IBW des Patienten, läge ein ausgeprägtes Lungenödem vor und die Lungenfunktion und damit die Oxygenierung des Patienten müssten stark eingeschränkt sein. Ähnliches gilt für den GEDI. Auch hier würde der Patient aufgrund der unterschiedlichen Indizierung aus dem Normbereich herausfallen und somit würden sich zwei voneinander völlig verschiedene Behandlungsschemata ergeben.

2 Fragestellung

Die aufgezeigten Zusammenhänge zwischen der Indizierung und der daraus abgeleiteten Therapie und Einschätzung der Erkrankung, zeigen, wie wichtig eine korrekte Indizierung des EVLW ist. Sie ist dann von großem Nutzen, wenn sie die Grundlage für den Vergleich von Patienten mit unterschiedlicher Biometrie darstellt. Extreme Ausprägungen von Körpergewicht, Körpergröße und Alter sollten nicht zu einer fehlerhaften Abbildung des EVLW und seiner zugrundeliegenden Lungenphysiologie führen. Gewichtsbezogene Indizierungen zeigten sich vor diesem Hintergrund häufig als fehlerbehaftet und damit ungeeignet. Folgende Grafik wurde aus der Arbeit von Huber et al. von 2013 entnommen und zeigt die Messunterschiede für das EVLWI basierend auf den gängigen gewichtsbezogenen Indizierungen. (19)

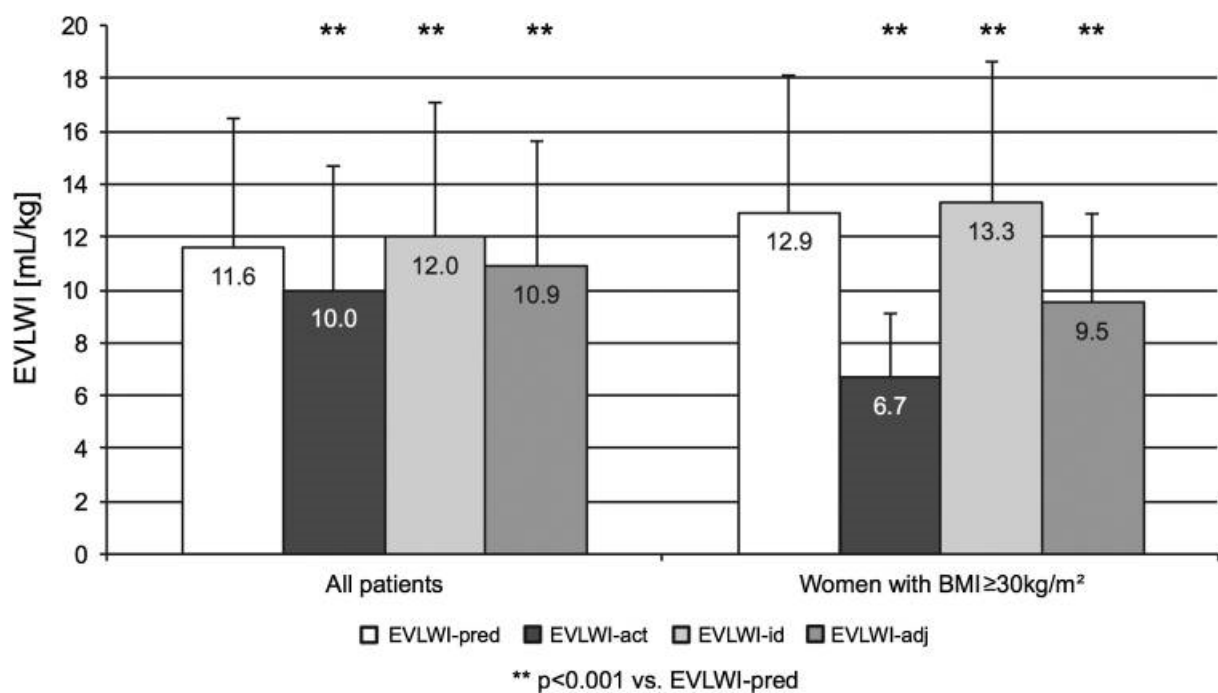


Abbildung 4: Messwerte verschiedener Indizes des extravaskulären Lungenwassers (modifiziert nach Huber 2013)

Fragestellung

Bei der Messung des EVLWI im Gesamtkollektiv ergab sich im Durchschnitt je nach Indizierung eine Differenz von 2 ml/kg, mit einem oberen Wert von 12,0 ml/kg (EVLWI-pred) und einem unteren Wert von 10,0 ml/kg (EVLWI-act). Diese Differenz kann im Hinblick auf einen engen Normbereich des EVLW von 3 – 7 ml/kg große therapeutische Abweichungen nach sich ziehen. Sie ist noch stärker in der Subgruppe der Frauen mit einem BMI > 30 kg/m ausgeprägt. Hier liegt sie bei 6,6 ml/kg, mit einem oberen Wert von 13,3 ml/kg (EVLWI-pred) und einem unteren Wert von 6,7 ml/kg (EVLWI-act). Diese Abweichungen stellen eine akkurate Prognosefähigkeit des EVLWI in Frage.

Daher wird in dieser Arbeit der Frage nachgegangen, wie eine geeignetere Indizierung, ausgehend von der Biometrie des Patienten für das EVLW am besten gefunden werden kann. Diese Indizierung sollte ebenso auf normwertige biometrische Daten, wie auch auf Extremwerte angewandt werden können und eine bessere Prognosefähigkeit als aktuelle Indizierungsformeln bieten.

Untersuchungen des EVLW im Hinblick auf Indizierung und Prognosefähigkeit sind bisher zu einem großen Teil nur mit sehr kleinen Patientenzahlen durchgeführt worden, wodurch statistisch signifikante Korrelationen zum Teil durch Zufall hätten erzeugt werden können. In dieser systematischen multizentrischen Analyse von 7 Studien liegen die Originaldaten von 6 Zentren mit insgesamt 1758 Patienten vor. So können klarere, unverzerrtere Aussagen über bisher beschriebene und eventuelle neue Zusammenhänge getroffen werden.

3 Material und Methoden

3.1 Art der Studie

Nachdem bereits viele Studien untersucht und gezeigt haben, dass das EVLW(I) mit der Lungenfunktionseinschränkung und der Mortalität signifikant assoziiert ist, liegt dessen klinische Relevanz auf der Hand. Die Hersteller der neueren Geräte zur Messung des EVLW mittels transpulmonaler Thermodilution ziehen als zugehöriger Indizierung zumeist das „Predicted Bodyweight“ (PBW) heran. Zugrundeliegend dafür ist die bereits vorher erwähnte Studie von Philips et al. aus dem Jahr 2008, bei der jedoch lediglich an einer kleinen Anzahl von Patienten gezeigt werden konnte, dass das EVLW/PBW und nicht das EVLW/ABW mit der Mortalität assoziiert ist. (36) Es wurden nur diese beiden Indizierungen vergleichend untersucht. Spätere Studien konnten jedoch zeigen, dass das EVLW indiziert zur Körpergröße Überlegenheit als unabhängige Indizierung und als Prognoseparameter bietet. Viele der bisher durchgeführten Arbeiten zeigen unterschiedliche Ergebnisse und treffen teils widersprüchliche Aussagen zum Thema Indizierung und Prognosefähigkeit des EVLW(I). Zum einen fehlt eine Zusammenschau und Analyse der relevanten Arbeiten zum Thema. Andererseits existieren nur wenige aussagekräftige Studien mit großen Patientenzahlen. In dieser Arbeit wurde daher versucht, beide Probleme zu adressieren und in einem zweiteiligen Ansatz zu lösen.

Zuerst wurden in Form eines systematischen Reviews alle wichtigen Arbeiten zum Thema EVLW(I), dessen Indizierungen und dessen Prognosefähigkeit zusammengetragen und anschließend vergleichend analysiert und ausgewertet.

In einem zweiten Schritt wurden die Autoren relevanter Arbeiten zum Thema kontaktiert und deren Originaldaten akquiriert. Mit diesen Daten, die weit über 1000 Patienten verschiedener Zentren und Ethnien umfassen, war es nun möglich, die gesuchten Zusammenhänge als Ganzes erneut zu untersuchen und konsistentere Ergebnisse zu erzeugen. Es wurde für diesen zweiten Schritt daher die Form einer multizentrischen, pseudonymisierten, retrospektiven Analyse gewählt. Diese Analyse beinhaltet die systematische Recherche und Zusammenstellung verschiedener Studien zu einem Thema. Das Design eignete sich für diesen Teil der Arbeit

besonders gut, da viele der vorhandenen Studien nur eine geringe Patientenzahl beinhalten und sich häufig nur auf eine Thematik – Indizierung oder Prognosefähigkeit – konzentrieren, jedoch selten auf die Zusammenschau beider Aspekte. Außerdem steigt mit der Verfügung über Originaldaten die Wertigkeit dieser Studie gegenüber einer klassischen Metaanalyse, die in gewisser Weise nur die Zusammenfassung mehrerer Studien auswertet und keine tiefgreifenderen Berechnungen und Analysen der tatsächlichen Messwerte zulässt.

3.2 Patienten- und Datenauswahl

Um geeignete Daten für den ersten Teil der Studie – den systematischen Review – zu erhalten, wurde zunächst eine Literatur-Recherche auf PubMed durchgeführt. Gefiltert wurde durch Begriffskombinationen aus „Extravascular Lung Water“, „Indexation“, „Outcome“ und „Prognostic Value“.

Aus der initialen Suche gingen 135 Studien hervor, von denen letztlich 11 für die Analysen dieser Arbeit Verwendung fanden. Die Arbeiten galten als geeignet, wenn es sich um klinische Studien handelte, die möglichst viele der genannten Suchbegriffe enthielten und ihren Fokus darauf legten, das EVLW im Hinblick auf dessen Indizierung und als Prognoseparameter für die Endpunkte Mortalität, Lungenfunktion oder Krankenhaus-/ICU-Aufenthalt bei erwachsenen Patienten zu untersuchen. Dabei wurden vorrangig Arbeiten gewählt, die mehrere der genannten Endpunkte untersuchten. Somit konnten einige, auf den ersten Blick passende Arbeiten, nicht mit in die weitere Analyse eingeschlossen werden. Als Beispiel ist hier die Arbeit von Jozwiak et al. 2013 zu nennen, in der als Endpunkt nur die 28-Tage-Mortalität betrachtet wurde. (21)

Für den zweiten Teil der Studie wurden die in Frage kommenden Zentren kontaktiert und mit Ihnen eine Vereinbarung über die Verwendung der Daten getroffen. Nach Zusendung eines EXCEL-Spreadsheets mit den zu erhebenden Daten, vervollständigten die jeweiligen Zentren diesen soweit wie möglich und sendeten ihn zurück. Folgende Daten sollten erhoben werden:

- Zentrum
- Fallzahl
- Grunderkrankung
- Biometrie: Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht
- Gesamtzahl an EVLW-Messungen
- Einzelmessungen des EVLW im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes
- EVLW indiziert zu den Größen „Actual Bodyweight“ (ABW), „Predicted Bodyweight“ (PBW), „Adjusted Bodyweight“ (AdjBW), „Ideal Bodyweight“ (IBW) und Körpergröße
- Lungenfunktion: Horowitz-Quotient ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), „Lung Injury Score“ (LIS) und Oxygenationsindex (OI)
- Schwere der Erkrankung: SOFA-Score, APACHE-II-Score, Dauer des Krankenhaus-/Intensivstationsaufenthaltes, Dauer der mechanischen Beatmung und Mortalität (innerhalb oder nach 28 Tagen auf der regulären Station oder Intensivstation)

3.3 Statistische Analyse

Für den zweiten Teil der Arbeit wurden zunächst die einzelnen Datensätze der Autoren in EXCEL zusammengeführt, vereinheitlicht und nach den Ursprungszentren sortiert. Anschließend wurde der Gesamtdatensatz deskriptiv analysiert und nach unstimmgigen und fehlerhaften Eingaben sowie nach Extremwerten und Ausreißern hin untersucht. Nach Rücksprache mit den einzelnen Autoren der Zentren wurden diese Unstimmigkeiten behoben.

Für die Berechnungen der statistischen Analyse stellte das Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 26, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) die Grundlage dar.

Zunächst wurden für die quantitativen Merkmale Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet.

Im nächsten Schritt sollte gezeigt werden, welche der erhobenen biometrischen Parameter (Geschlecht, Alter, Körpergröße, Gewicht) unabhängig mit dem unindizierten EVLW assoziiert sind. Hierfür wurden univariate Analysen nach

Spearman und multivariate Analysen durchgeführt. Daraus sollte sich eine Kombination aus biometrischen Werten ergeben, die mit unterschiedlicher Gewichtung in die Korrelation mit dem EVLW eingehen. Aus dieser Wertegewichtung sollte sich eine neue Indizierungsformel zum EVLW (EVLW/neu) ableiten lassen.

Weiterhin wurde die Güte als Prognoseparameter dieser neuen Indizierung hinsichtlich der Mortalität untersucht und mit den gängigen Indizierungen des EVLW (EVLW/ABW, EVLW/PBW, EVLW/Height) und dem unindizierten EVLW verglichen. Die Mortalität galt hierbei als primärer Endpunkt und gliederte sich in verschiedene Kategorien: Überleben/Entlassung des Patienten, Versterben innerhalb von 28 Tagen, Versterben nach 28 Tagen. Weiterhin wurde erfasst, ob der Patient sich zum Todeszeitpunkt auf der Intensiv- oder Normalstation befand. Zur Berechnung diente die Grenzwertoptimierung mittels Receiver-Operating-Characteristics-Kurve (ROC-Kurve).

Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

4 Ergebnisse

4.1 Suchergebnisse und Auswahlkriterien

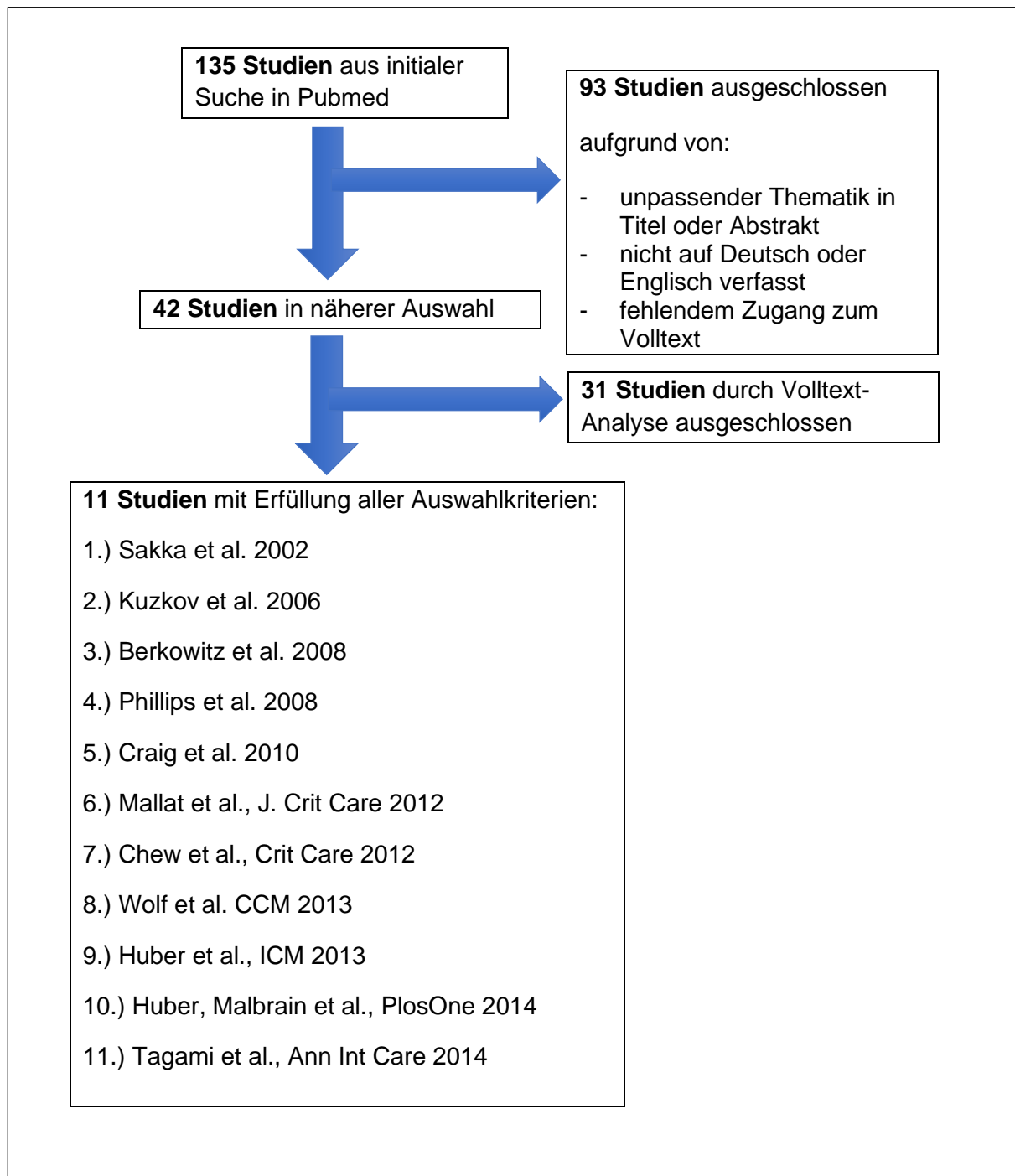


Abbildung 5: Übersicht Datenauswahl

Nach der Suche vorhandener Studien zum Thema wurden 135 Treffer nach der initialen Suche auf PubMed erzielt. Von diesen wurden 124 Studien aufgrund unpassender Thematik, falscher Sprache und fehlendem Zugriff ausgeschlossen, sodass insgesamt 11 Volltextartikel in die nähere Auswahl gezogen wurden. Diese wurden von zwei unabhängigen Untersuchern (Prof. Dr. W. Huber und S. Hundeshagen) gelesen und bewertet. Sie bildeten außerdem die Grundlage für einen Großteil der einzelnen Datensätze, die für den zweiten Teil der Arbeit verwendet wurden. Die Datensätze wurden nach Zentren sortiert. Da in der Vergangenheit ein Zentrum meist mehrere Veröffentlichungen mit ähnlichen Daten, aber unterschiedlichen Fragestellungen vorgenommen hatte, bildeten häufig mehrere Studien die Grundlage für einzelne Datensätze. Es wurden aus den 11 Studien die Daten 6 verschiedener Zentren zusammengetragen. Die einzelnen Datensätze waren zum Teil um ein Vielfaches umfangreicher als die zugehörigen Studien. Somit wurden diese zusätzlichen Daten mit aufgenommen, wiederum geordnet und nach den relevanten Gesichtspunkten sortiert. Die zum Teil gemeinsam publizierten Studien von Huber et al. und Malbrain et al. von 2014 wurden als einzelne Datensätze, aufgeschlüsselt nach Zentrum, einbezogen.

4.2 Studienanalyse

In den 11 Studien zum Thema wurden unterschiedliche Schwerpunkte bezüglich der Untersuchung des EVLW und seiner Indizierungen gesetzt. Die älteren Arbeiten zum Thema konzentrierten sich hauptsächlich auf die Assoziation der gängigen körpergewichtsbasierten Indizierungen des EVLW zur Mortalität und den Vergleich der Indizierungen untereinander. (38, 24, 4, 36, 10, 28) So fragt beispielsweise Berkowitz et al. in seiner Arbeit von 2008, ob die Indizierung des EVLW zum tatsächlichen Körpergewicht, zum „Predicted Bodyweight“ oder zum „Adjusted Bodyweight“ häufiger zu einer erhöhten Messung des EVLW bei Patienten mit ARDS führt. Hierfür wurden mehrere EVLW-Messungen über 7 Tage bei 30 Patienten mit ARDS und 14 Patienten ohne ARDS durchgeführt. Das Ergebnis zeigte, dass das durchschnittliche EVLW jedes Patienten anstieg, wenn es anstatt zum tatsächlichen Körpergewicht, zum „Predicted Bodyweight“ oder zum „Adjusted Bodyweight“ indiziert wurde. Außerdem wiesen die Indizierungen zum „Predicted Bodyweight“ und

„Adjusted Bodyweight“ eine höhere Korrelation zum „Lung Injury Score“ und zum Horovitz-Quotienten auf, als die Indizierung zum „Actual Bodyweight“.

Neuere Studien zum Thema von Wolf et al. 2013 und Huber et al. 2013 stellen vermehrt die bis dato gängigen Indizierungen und die generelle Notwendigkeit einer Indizierung des EVLW bei Erwachsenen in Frage. (49, 19) Das Gewicht und seine Anpassungen durch verschiedene Korrekturformeln werden zunehmend kritisch betrachtet. Es wird davon ausgegangen, dass durch eine adäquatere Indizierung zu anderen biometrischen Parametern schließlich auch eine bessere Aussage über die Prognosefähigkeit des EVLW getroffen werden kann.

Auffällig ist weiterhin, dass sich die untersuchten Patientenkollektive der Studien zum Thema über die Jahre zunehmend verändert haben. Während von Phillips et al. im Jahr 2008 19 schwer an ARDS erkrankte Patienten untersucht wurden, verfolgte Wolf et al. 2013 erstmals einen anderen Ansatz. (36, 49) An einem großen Patientenkollektiv untersuchte er, ob die EVLW-Indizes EVLW/ABW und EVLW/PBW mit den biometrischen Parametern Körpergröße, Körpergewicht und Geschlecht korrelieren oder ob sie von diesen unabhängig sind. Hierfür wurden nur Patienten ausgewählt, die primär nicht an der Lunge erkrankt waren, um mögliche Störfaktoren auf die Auswahl der korrekten Indizierung zu vermeiden.

Die folgenden zwei Tabellen geben eine detaillierte Übersicht der besagten 11 relevanten Studien zum Thema, aus denen im weiteren Verlauf der Arbeit die 7 Originaldatensätze zur näheren Untersuchung extrahiert wurden.

Tabelle 2: Studienübersicht Teil 1

Autor	Fragestellung	Grunderkrankung (n)	Fallzahl (n)	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	♂ : ♀	EVLW (ml)	EVLW/ABW (ml/kg)	EVLW/PBW (ml/kg)	EVLW/AdjBW (ml/kg)	EVLW/IBW (ml/kg)	EVLW/Height (ml/cm)	Anzahl EVLW-Messungen gesamt; Messverfahren	PBW (kg)	IBW (kg)	AdjBW (kg)	BMI (kg/m ²)
Sakka et al. 2002	1. Welchen prognostischen Wert haben EVLW/ABW, SAPS II, SOFA und APACHE-II im Hinblick auf die Mortalität? 2. Ist EVLW/ABW ein unabhängiger Parameter zur Vorhersage der Mortalität?	Sepsis/Septischer Schock (193), ARDS (49), Schädel-Hirn-Trauma (48), Intrakranielle Hämorrhagie (55), Hämorrhagischer Schock (28)	373	53 ± 19	-	-	240 : 133	-	Überlebende: 12,2 ± 6,4 Nicht-Überlebende: 15,6 ± 7,8	-	-	-	-	Mehrere Messungen; Doppelindikator-dilutionsverfahren	-	-	-	-
Kuzkov et al. 2006	Korrelieren EVLW/ABW und PVPI mit Parametern des ALI („Lung compliance“, PO ₂ /FiO ₂ , röntgenologische Quadranteninfiltration, LIS), Hämodynamik und Plasmakonzentration von Endothelin-1 bei Patienten mit septischem Schock?	Septischer Schock oder ALI	38	52,7 ± 12,9	-	-	25 : 13	-	8,95 ± 3,85	-	-	-	-	Mehrere Messungen in 3 aufeinanderfolgenden Tagen (transpulmonale Thermodilution, PICCO®)	-	-	-	-
Berkowitz et al. 2008	Führen unterschiedliche EVLW-Indizierungen (EVLW/ABW, EVLW/PBW und EVLW/AdjBW) zu abweichenden Messungen des EVLW in ARDS-Patienten und Patienten mit septischem Schock?	ARDS (assoziiert mit Sepsis (22), Pneumonie (5), Trauma (1), Pankreatitis (1), Aspiration (1)) Sepsis ohne ARDS (14)	44 ARDS (30); Sepsis ohne ARDS (14)	51	ARDS: 83,5 ± 20,8 Sepsis: 70,6 ± 15,5	ARDS: 174,5 ± 10,6 Sepsis: 166,2 ± 10,2	23 : 21	-	ARDS: 12,7 Sepsis: 7,8	14,7 ± 4,1	13,7 ± 2,1	-	-	EVLW-Messung und ARDS-Bestätigung („Daily ARDS“) alle 24 h über 7 Tage → 225 Messungen (164 bei ARDS- und 61 bei Sepsis-Patienten)	ARDS: 68,2 ± 11,5 Sepsis: 60,3 ± 11,2	-	ARDS: 72,8 ± 10,2 Sepsis: 63,1 ± 9,6	ARDS: 27,4 Sepsis: 25,6
Philips et al. 2008	1. Inwieweit ist EVLW/ABW und EVLW/PBW bei ARDS-Patienten mit der Mortalität assoziiert? 2. Ist EVLW/PBW ein genauerer Prediktor für die Mortalität als EVLW/ABW? 3. Besteht eine Beziehung der EVLW-Indizes zu Lungenfunktionsparametern (Horowitz, LIS)?	ARDS	19 (12 Überlebende; 7 Nicht-Überlebende)	55 ± 14	78 ± 14	173 ± 13	13 : 6	-	-	-	-	-	-	An 3 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 1 Messung → 57 Messungen	67 ± 14	-	-	-
Craig et al. 2010	Ist EVLW/PBW ein genauerer Prognose-Parameter als EVLW/ABW für die Mortalität bei ICU-Patienten mit ALI/ARDS	ALI/ARDS (durch Sepsis (15), Pneumonie (10), Verbrennung (7), Aspiration (7), Trauma (3), Pankreatitis (1), Post-OP (1))	44 ALI (14); ARDS (30)	52,8	72,4	167,5	34 : 10	-	13,2	14,7	-	-	-	Einmalige EVLW-Messung innerhalb von 48 h nach ALI/ARDS-Diagnose → 44 Messungen	63 ± 10,5	-	-	25,8 ± 4,5
Chew et al. 2012	1. Lässt sich mit unterschiedlichen EVLW-Indizes das „Lung Injury“ zuverlässig diagnostizieren? 2. Welche Indizierung ist dafür am besten geeignet? 3. Bestehen Beziehungen der Indizes zu Horowitz und Mortalität?	Septischer und nicht-septischer Schock	51 Septischer Schock (34); Schock ohne Sepsis (17)	66	-	-	35 : 16	-	8,3 (6,3 – 10,6)	9,7 (7,7 – 12,4)	-	-	-	Einmalige EVLW-Messung innerhalb der ersten 6 Stunden nach ICU-Aufnahme → 51 Messungen	-	-	-	25,8 (23,4 – 28,9)
Mallat et al. 2012	1. Ist EVLW/ABW ein unabhängiger Prognose-Parameter für die Mortalität bei Patienten mit septischem Schock? 2. Ist diese Vorhersagefähigkeit durch Indizierung zum PBW verstärkt? 3. Besteht eine Beziehung zwischen EVLW/ABW und LIS, Horowitz, „static respiratory compliance“)?	Septischer Schock	55 (32 Überlebende, 23 Nicht-Überlebende)	61 ± 13	83 ± 20	170 ± 9	40 : 15	-	13 (Überlebende: 12; Nicht-Überlebende: 14,2)	15 (Überlebende: 14,5; Nicht-Überlebende: 15,8)	-	-	-	An 3 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 1 Messung → 162 Messungen (3 Patienten vor Tag 3 gestorben)	65 ± 10	-	-	28,6 ± 6 (BMI > 25 → 69 %; BMI > 30 → 24 %)

Tabelle 3: Studienübersicht Teil 2

Autor	Fragestellung	Grunderkrankung	Fallzahl	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	♂ : ♀	EVLW Erstmessung (ml)	EVLW/ABW (ml/kg)	EVLW/PBW (ml/kg)	EVLW/AdjBW (ml/kg)	EVLW/IBW (ml/kg)	EVLW/Height (ml/cm)	Anzahl EVLW-Messungen gesamt	PBW (kg)	IBW (kg)	AdjBW (kg)	BMI (kg/m ²)
Huber et al. 2013	1. Welche Unterschiede zeigen gewichtsbezogene Indizierungen des EVLW (EVLW/ABW, EVLW/PBW, EVLW/AdjBW, EVLW/IBW) in Patienten mit verschiedenem BMI? 2. Mit welchen biometrischen Parametern (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe) ist das EVLW unabhängig assoziiert?	Sepsis (60), ARDS und Pneumonie (39), Leberzirrhose (74), Pankreatitis (16), Kardiogener Schock (29), Erkrankungen des zentralen Nervensystems (9), Sonstige (7)	234	62,4 ± 13,4	75,0 ± 18,2	171,1 ± 9,0	135 : 99	744 ± 326	10,0 ± 4,7	11,6 ± 4,9	11,0 ± 4,7	12,0 ± 5,1	4,18 ± 2,15	3691 (transpulmonale Thermodilution, PiCCO®)	64,77 ± 10,3	62,2 ± 7,92	67,33 ± 5,31	25,5 ± 5,4 (BMI ≥ 30 → 34; 25 ≤ BMI < 30 → 72; BMI < 25 → 128)
Wolf et al. 2013	1. Welchen Wert hat das EVLW/PBW in nicht primär kardio-pulmonal erkrankten Patienten? 2. Korrelieren die EVLW-Indizes (EVLW/ABW und EVLW/PBW) mit den biometrischen Parametern (Körpergröße, Gewicht, Geschlecht?) und sind sie von diesen unabhängig?	ICU-Patienten nach OP bei Gehirntumor (Meningeom, Metastasen, Glioblastom)	101	57 (48 – 68)	76 (64 – 87)	168 (164 – 176)	41 : 60	752 ± 311	7 (6 – 8)	8 (7 – 9)	7 (6 – 8)	10 (9 – 11)	3,17 ± 2,24	635 (zu 7 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten)	62 (57 - 71)	60 (56 – 69)	64 (59 - 72)	25,7 (22,6 – 29)
Huber et al. 2014	1. Wie unterscheiden sich die Indizierungen des EVLW (EVLW/ABW, EVLW/PBW, EVLW/AdjBW, EVLW/IBW, EVLW/Height) und das unindizierte EVLW bei unterschiedlichem BMI? 2. Wie sind EVLW, EVLW/Height, EVLW/ABW und EVLW/PBW assoziiert mit PO ₂ /FI _O ₂ und OI? 3. Wie sind APACHE-II und EVLW (gemessen zu verschiedenen Zeitpunkten) assoziiert mit der Mortalität?	Sepsis (21); Pneumonie/ARDS (11); Leberzirrhose (7); Pankreatitis (4); Sonstige (7)	50	64,1 ± 14,8	82,0 ± 23,5	169 ± 10,1	28 : 22	716 ± 363	8,9 ± 3,8	10,8 ± 5,2	9,7 ± 4,2	11,2 ± 5,4	4,20 ± 2,02	≥ 3 Messungen → 693 Messungen (transpulmonale Thermodilution, PiCCO®)	65,32 ± 6,7	63,0 ± 9,6	68,47 ± 4,88	28,3 ± 6,7 (BMI ≥ 30 → 35,9 ± 6,3; 25 ≤ BMI < 30 → 27,4 ± 1,3; BMI < 25 → 22,0 ± 1,9)
Malbrain et al. 2014	1. Wie unterscheiden sich die Indizierungen des EVLW (EVLW/ABW, EVLW/PBW, EVLW/AdjBW, EVLW/IBW, EVLW/Height) und das unindizierte EVLW bei unterschiedlichem BMI? 2. Wie sind EVLW, EVLW/Height, EVLW/ABW und EVLW/PBW assoziiert mit PO ₂ /FI _O ₂ und OI? 3. Wie sind APACHE-II und EVLW (gemessen zu verschiedenen Zeitpunkten) assoziiert mit der Mortalität?	Lungenversagen → Akut (152), Chronisch (11), Komatös (18) Chirurgische Patienten (23) „Medical patients“ (158)	181	62,4 ± 16,4	74,5 ± 17,6	170,1 ± 11,6	119 : 62	773 ± 346	10,6 ± 4,7	11,9 ± 5,7	11,4 ± 5,5	12,3 ± 5,9	4,52 ± 2,00	≥ 3 Messungen → 1426 Messungen (transpulmonale Thermodilution, PiCCO®)	65,32 ± 6,7	63,0 ± 9,6	68,47 ± 4,88	25,6 ± 5,5
Tagami et al. 2014	Ist die Veränderung des EVLW in den ersten 3 Tagen stärker mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert als Erstmessung, höchste Messung oder Durchschnittsmessung des EVLW?	ARDS	192 (23 Zentren)	66,7 ± 16,5	59,6 ± 15,3	160,3 ± 9,7	125 : 67	774 ± 383	10,4 ± 5,1	13,2 ± 5,4	10,3 ± 4,5	11,6 ± 5,1	4,63 ± 2,31	903 (transpulmonale Thermodilution, PiCCO®)	55,73 ± 10,36	54,3 ± 7,20	57,85 ± 9,67	23,194 ± 5,2

4.3 Datensatzanalyse

Die 7 Datensätze für diese Studie, die zu einem großen Teil aus vorher genannten Studien entstanden sind, stammen von den Autoren Wolf (Deutschland), Huber (Deutschland), Tagami (Japan), Chew (Schweden), Malbrain (Belgien) und Mallat (Frankreich). Es wurden insgesamt die Daten von 1758 erwachsenen Patienten aufgenommen. Von besonderem Interesse waren Angaben zur Biometrie (Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße), das unindizierte EVLW sowie das EVLW, indiziert nach unterschiedlichen Größen wie dem tatsächlichen Körpergewicht oder der Körpergröße, die Mortalität und der APACHE-II-Score. Nicht alle Autoren konnten zu allen gewünschten Daten Angaben machen, sodass sich teilweise sehr heterogene Datensätze bildeten. Deshalb standen zur Auswertung einzelner Sachverhalte zum Teil auch nur geringere Patientenzahlen zur Verfügung. Die folgende Tabelle zeigt, welche Daten von den einzelnen Autoren erhoben wurden. Die unterschiedlichen Datensätze von Huber et al. aus den Jahren 2013 und 2014 werden nachfolgend vereinfachend als Huber 1 und Huber 2 gekennzeichnet.

Tabelle 4: Messgrößenerfassung in den einzelnen Datensätzen

Datensatz/ Messgröße	Biometrie (Körpergröße, Gewicht, Alter, Geschlecht)	EVLW/(I)	Mortalität	PaO ₂	FiO ₂	OI	LIS	APACHE-II
Mallat	+	+	+	+	+	+	+	+
Tagami	+	+	+	+	+	-	-	+
Wolf	+	+	+	-	-	-	-	-
Chew	+	-	+	+	+	-	-	-
Malbrain	+	+	+	-	-	-	-	+
Huber 1	+	+	-	-	-	-	-	+
Huber 2	+	+	+	+	+	+	-	+

Am umfassendsten erhoben wurden die Daten zur Biometrie.

Das Gewicht wurde hierbei in den meisten Zentren mittels Bettwaage ermittelt und zu einem kleineren Teil anamnestisch erhoben.

Bei der Körpergröße wurde sich oft auf die Angaben des Patienten bzw. der Angehörigen bezogen und nur zu einem geringeren Teil tatsächlich gemessen. Das EVLW mit seinen Indizierungen wurde, bis auf einige Ausnahmen, durchweg erhoben. Allerdings variierte die Anzahl der erhobenen Werte erheblich. Während bei einem Großteil der Zentren nur eine EVLW-Messung (erste Messung) ermittelt wurde, wurden beispielsweise in den Datensätzen von Mallat, Tagami oder Huber 1 und Huber 2 mehrere Messungen an unterschiedlichen Tagen durchgeführt. Zur Erhebung wurde ausschließlich die transpulmonale Thermodilution (TPTD) mittels PiCCO[®]-System angewandt.

Die Mortalität wurde ebenfalls durchweg erhoben. Aber auch hier ergaben sich große Unterschiede in den einzelnen Gruppen. Während manche Kollektive ein schwer krankes Patientengut (z.B. ARDS und septischer Schock) mit hoher Sterblichkeit aufwiesen, wurden die Patienten anderer Zentren weit überwiegend lebend entlassen bzw. im weiteren Krankheitsverlauf auf andere Stationen verlegt.

Die generellen Patientencharakteristika stellen sich wie folgt dar.

Tabelle 5: Patientencharakteristika Gesamtkollektiv;

* Ermittlung aus 5/7 Datensätzen (n = 1181)

Anzahl Patienten	n = 1758 ♂: 1048 (59,6 %) ♀: 710 (40,4 %)
Anzahl TPTD-Messungen	20226
Alter (Jahre)	61 ± 16
Körpergröße (cm)	169 ± 10
Körpergewicht (kg)	75 ± 19
APACHE-II *	23 ± 8

Von den erhobenen EVLW-Werten (TPTD-Messungen) waren die erste, höchste, letzte und durchschnittliche Messung von Interesse. So ist es möglich, die Abhängigkeit des Zeitpunktes der Erhebung des EVLW(I) zu einem Endwert wie der Mortalität zu ermitteln. Bei dem Großteil der Patienten lag jedoch nur die erste EVLW-Messung vor.

Mit Hilfe des APACHE-II-Scores (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) lässt sich eine Aussage zur Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten treffen. Der Score wird häufig auf Intensivstationen verwendet und setzt sich aus Erhebungen zu Alter, Befund und Anamnese des Patienten zusammen. Bei dem erhobenen Punktwert von 23 ± 8 liegt die Todesrate bei rund 40 %, womit es sich demnach insgesamt um ein schwer krankes Patientengut handelt. Diese Zahl bezieht sich auf die Gesamtmortalität, die sich zusammensetzt aus der Anzahl der Sterbefälle vor und nach 28 Tagen, sowie auf die Sterbefälle auf der Intensiv- und Normalstation.

Der APACHE-II wird maßgeblich von der Schwere der Grunderkrankung des jeweiligen Patienten bestimmt. Innerhalb der einzelnen Patientenkollektive ergaben sich Unterschiede zum Krankheitsgrad und der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die jeweiligen Grunderkrankungen und die Gesamtmortalität der einzelnen Kollektive.

Tabelle 6: Patientencharakteristika in den einzelnen Datensätzen

Datensatz	Patientenzahl	Grunderkrankung/Setting	Gesamtmortalität in %
Wolf	522	SAB, Spontane intrazerebrale Blutung, Schädelhirntrauma, Gehirntumor/ICU	16,1
Tagami	301	ARDS/ICU	58,5
Malbrain	181	Verschieden/ICU	39,9
Chew	55	Verschieden/ICU	69,0
Mallat	45	Sepsis/ICU	42,2
Huber 1	608	Verschieden/ICU	36,5
Huber 2	50	ICU	32,1

Es zeigt sich ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit vielen verschiedenen Krankheitsbildern unterschiedlicher Organsysteme. Dadurch kann ein möglicher Störfaktor einer Grunderkrankung im Hinblick auf die Bewertung der Indizierung und Vorhersage über die Mortalität minimiert werden.

Die Analyse der einzelnen Subgruppen ist dann von Interesse, wenn eine geeignete Indizierung des EVLW zur Biometrie gefunden werden soll. Hier ist es sinnvoll im Gesamtkollektiv eine Subgruppe wie z.B. die von Wolf et al. zu betrachten, bei der es sich primär um neurologisch erkrankte und überwiegend lungengesunde Patienten handelt.

Um den Einfluss der Indizierung auf die Mortalität zu untersuchen, ist es sinnvoller, ein Kollektiv wie das von Tagami oder Mallat zu betrachten, wo sich hauptsächlich

Patienten mit primär die Lunge betreffenden Erkrankungen wie dem ARDS oder der Sepsis befinden.

Die nachfolgenden Boxplots (Abbildungen 6 - 9) stellen die biometrischen Daten Alter, Körpergröße und Gewicht der Patienten der einzelnen Zentren dar. Hierbei ist das japanische Patientengut (Tagami) mit durchweg geringer ausfallenden Werten für Körpergröße und Körpergewicht besonders auffällig, was bei der späteren vergleichenden Betrachtung der einzelnen Indizierungen des EVLW berücksichtigt werden muss. Die Abweichung des Gewichtes der einzelnen Gruppen wird durch Berechnung des „Predicted Bodyweight“ minimiert (Abbildung 9). Somit werden die Indizierungen, die sich auf das Gewicht beziehen, weniger durch biometrische Unterschiede basierend auf ethnischer Herkunft beeinflusst.

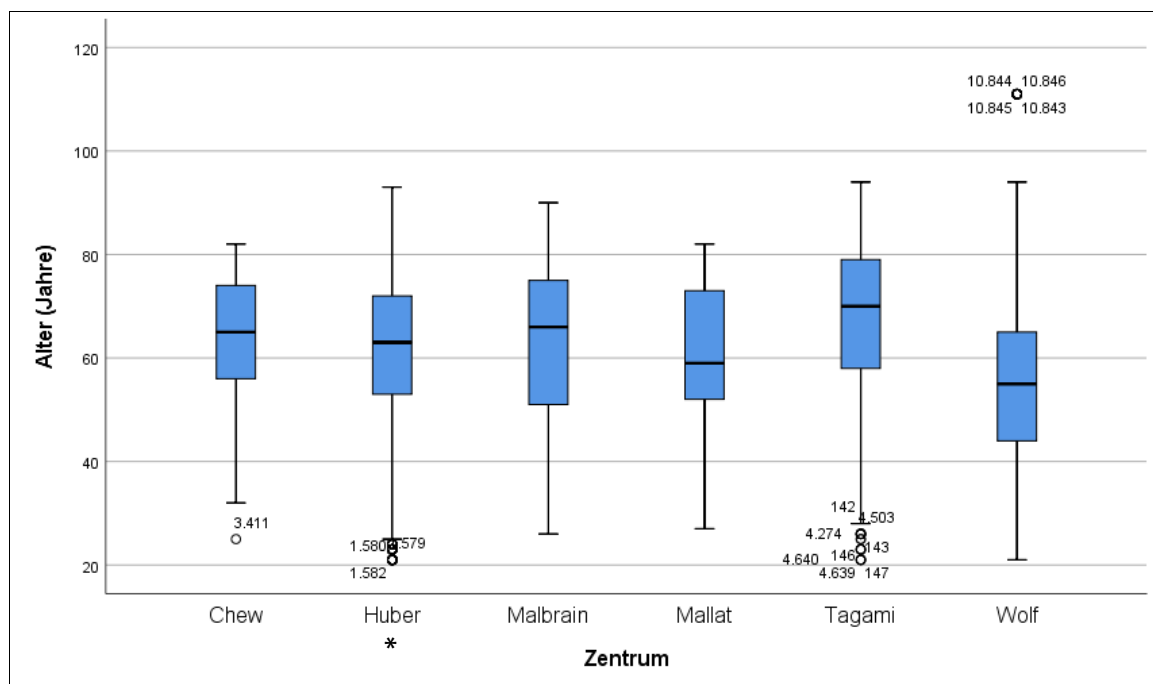


Abbildung 6: Verteilung des Alters in den einzelnen Zentren; * Die Patienten der einzelnen Studien von Huber et al. wurden zusammengefasst

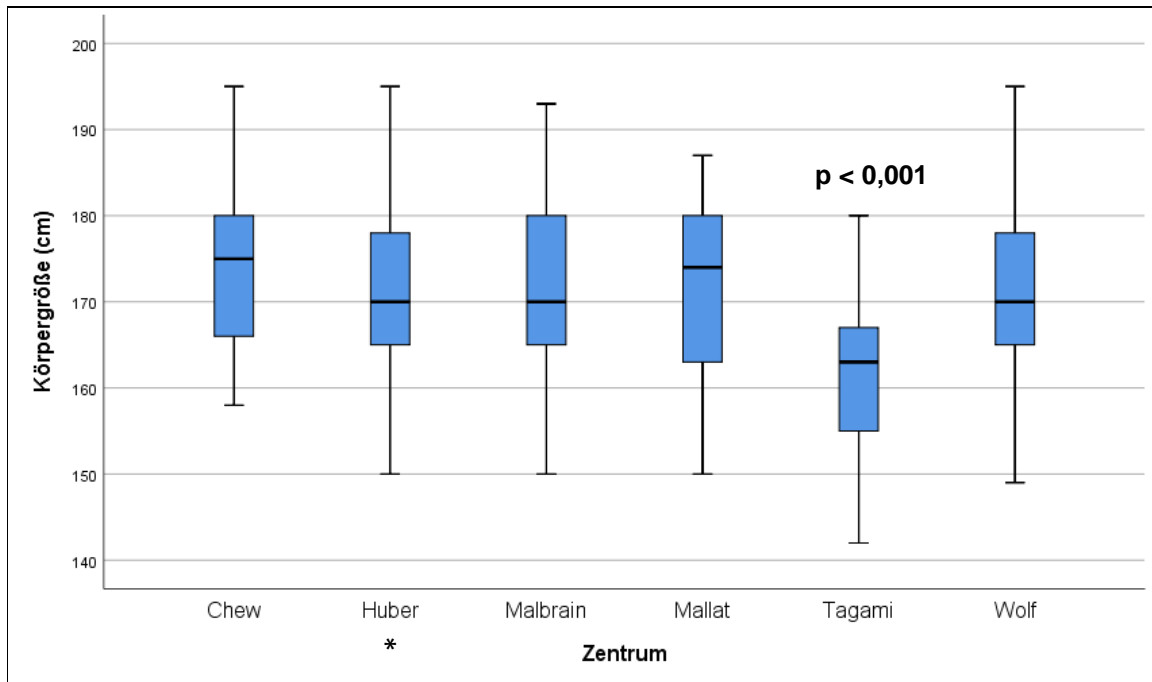


Abbildung 7: Verteilung der Körpergröße in den einzelnen Zentren; * Die Patienten der einzelnen Studien von Huber et al. wurden zusammengefasst

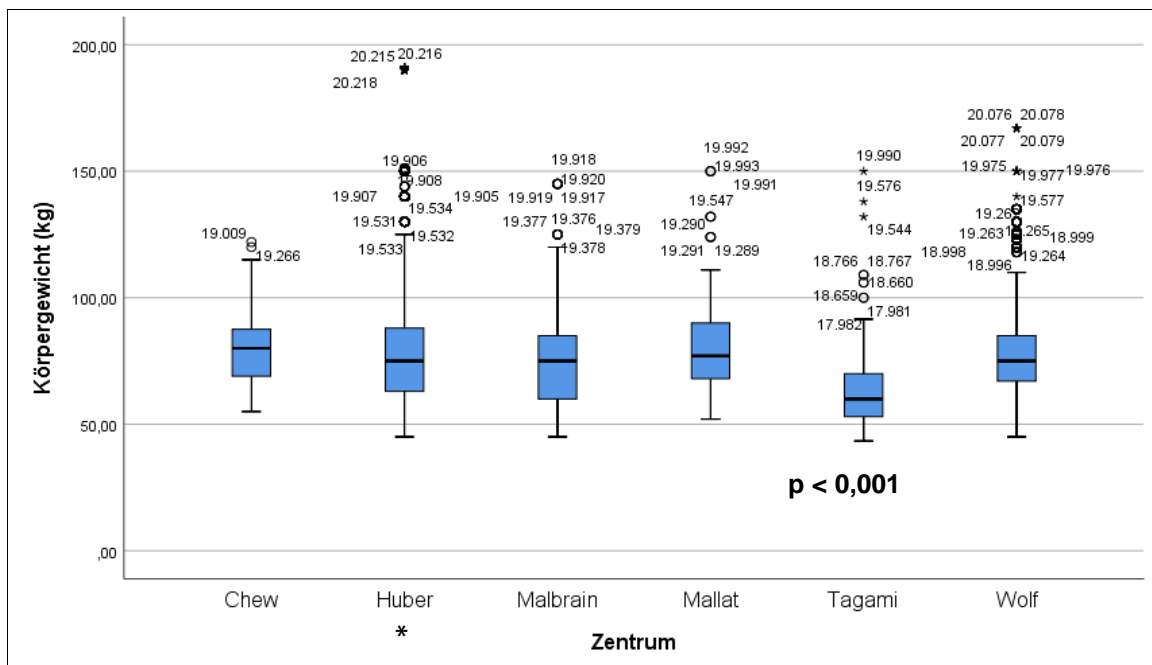


Abbildung 8: Verteilung des Körpergewichts in den einzelnen Zentren; * Die Patienten der einzelnen Studien von Huber et al. wurden zusammengefasst

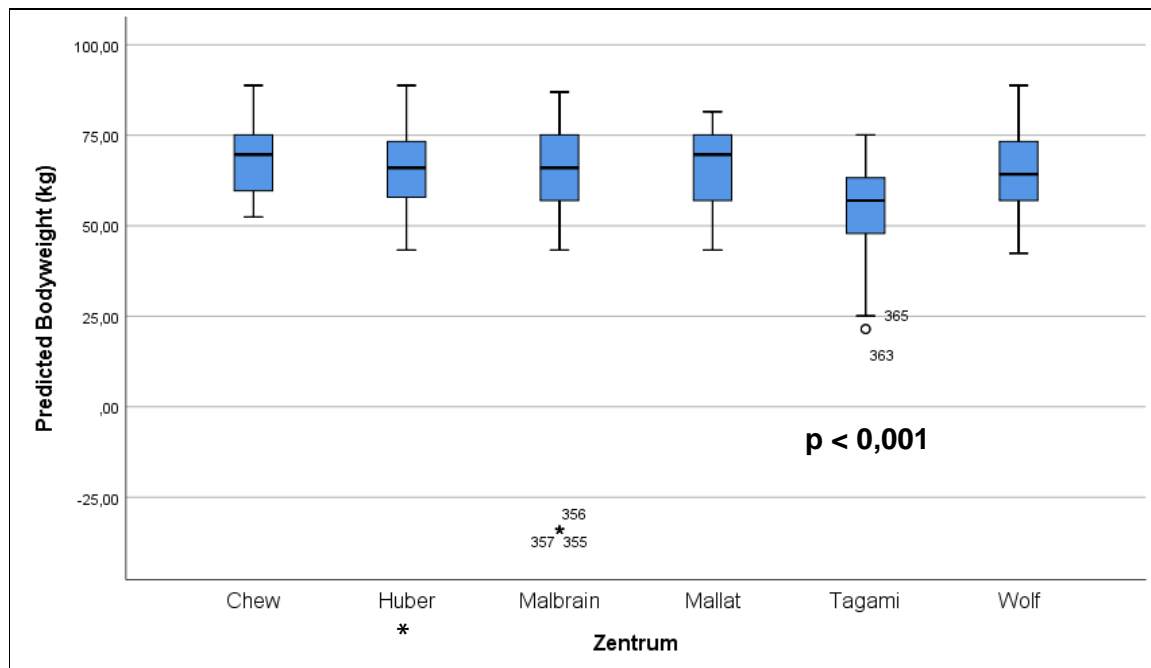


Abbildung 9: Verteilung des "Predicted body weight" in den einzelnen Zentren;
* Die Patienten der einzelnen Studien von Huber et al. wurden zusammengefasst

4.4 Indizierungen des extravaskulären Lungenwassers

Die Assoziationen des EVLW(I) mit Pathophysiologie, Morbidität und Mortalität konnte in mehreren Studien gezeigt werden.

Diese Assoziationen waren zum Teil abhängig von der speziellen Indizierung des EVLW. Derzeit wird das EVLW standardmäßig auf das „Predicted Bodyweight“ bezogen indiziert (EVLW/PBW). Daneben wurden in mehreren Studien Indizierungen auf das „Actual Bodyweight“ (EVLW/ABW) und die Körpergröße (EVLW/Height) vorgeschlagen. Nur wenige der bisherigen Studien waren jedoch multizentrisch, schlossen Patienten verschiedener Ethnien ein und stellten genauere Untersuchungen zur Beeinflussung weiterer biometrischer Parameter an.

Viele der bisher vorgeschlagenen Indizierungen waren nach wie vor abhängig von der zugrundeliegenden Biometrie. Die Arbeiten von Huber et al. 2013 und Wolf et al. 2013 zeigten erstmals auf, dass EVLW/Height die einzige von Geschlecht, Alter, Körpergröße und Körpergewicht unabhängige Indizierung ist, während EVLW/PBW invers mit der Körpergröße korrelierte ($p < 0,001$) und EVLW/ABW eine positive Korrelation zu Geschlecht ($p < 0,05$) und Gewicht ($p < 0,001$) aufwies. (49, 19)

Trotzdem spiegeln sich in der Indizierung zur Körpergröße keine möglichen Abhängigkeiten anderer biometrischer Parameter wider. Daher lautet der hier verfolgte Ansatz, die unterschiedliche Gewichtung der Abhängigkeiten aller biometrischen Parameter auf das EVLW in uni- und multivariater Analyse zu erfassen und in einer neuen Indizierungsformel zu vereinen. Die Größe des Datensatzes gibt den Vorteil, dass ethnische Unterschiede in der Biometrie abgeschwächt werden. Die neue Indizierungsformel wird im weiteren Verlauf mit aktuellen Indizierungen verglichen und schließlich deren Prognosefähigkeit zur Mortalität vergleichend untersucht.

4.4.1 EVLW – Univariate Analyse

4.4.1.1 EVLW – Erstmessung, Gesamtdatensatz

Mit Hilfe der univariaten Analyse nach Spearman lässt sich die Assoziation des unindizierten EVLW mit den biometrischen Parametern Körpergewicht, Körpergröße, Alter und Geschlecht untersuchen. Hierfür wurde zuerst das erstgemessene EVLW verwendet. Dieses wurde von allen Autoren erhoben. Somit konnte der Gesamtdatensatz für die Berechnung der univariaten Analyse herangezogen werden.

Tabelle 7: Univariate Analyse des EVLW (Erstmessung) im Gesamtdatensatz

Kategorie	r	p
Geschlecht	0,264	< 0,001
Körpergröße	0,249	< 0,001
Körpergewicht	0,169	< 0,001
Alter	- 0,013	0,068

Wie sich in Tabelle 7 erkennen lässt, ist das EVLW univariat assoziiert zum Geschlecht ($r = 0,264$; $p < 0,001$), zur Körpergröße ($r = 0,249$; $p < 0,001$), zum

Ergebnisse - Indizierungen des extravaskulären Lungenwassers

Körpergewicht ($r = 0,169$; $p < 0,001$), aber nicht zum Alter ($r = -0,013$; $p < 0,068$). Die Assoziation zum Geschlecht weist die stärkste Korrelation auf.

Zur besseren Veranschaulichung sind nachfolgend die Korrelationen der biometrischen Kategorien zur Erstmessung des EVLW in einem Balken- und drei Streudiagrammen dargestellt (Abbildungen 10 – 13).

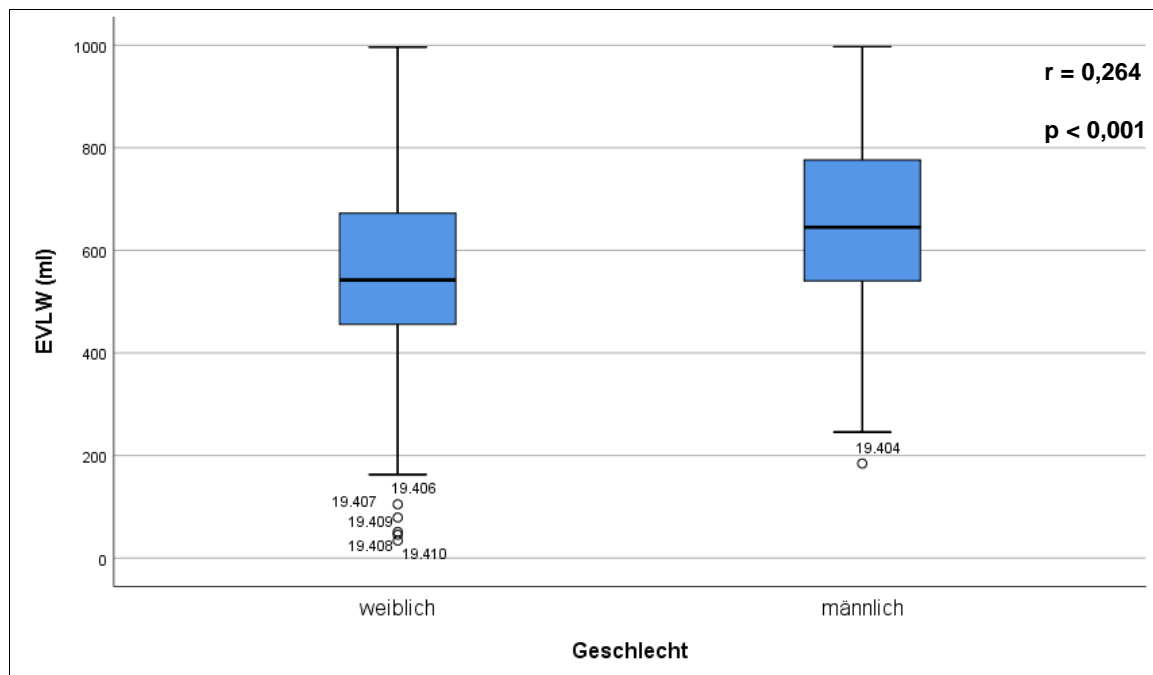


Abbildung 10: Höhe des EVLW (Erstmessung) bei Frauen und Männern im Gesamtdatensatz

Ergebnisse - Indizierungen des extravaskulären Lungenwassers

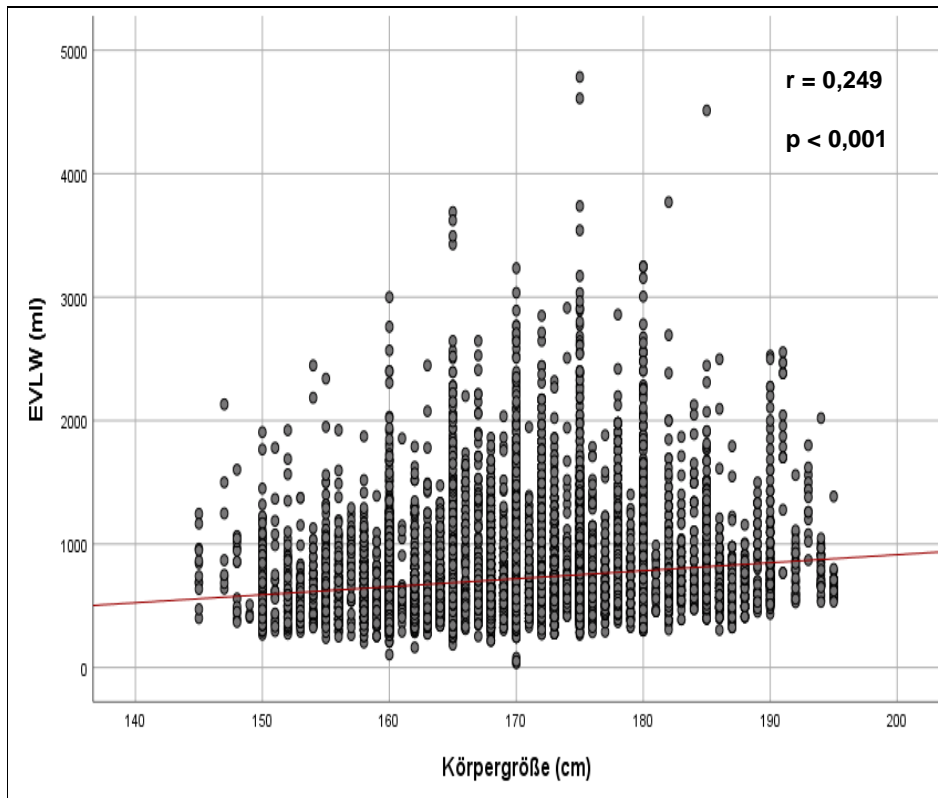


Abbildung 11: Korrelation des EVLW (Erstmessung) zur Körpergröße im Gesamtdatensatz

Ergebnisse - Indizierungen des extravaskulären Lungenwassers

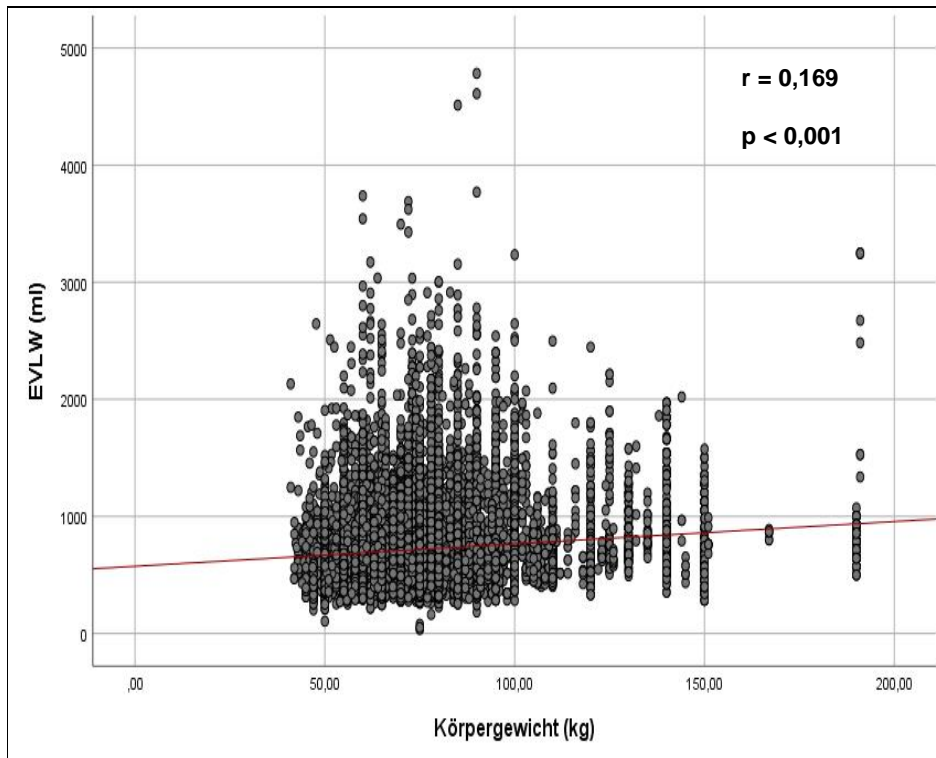


Abbildung 12: Korrelation des EVLW (Erstmessung) zum Körpergewicht im Gesamtdatensatz

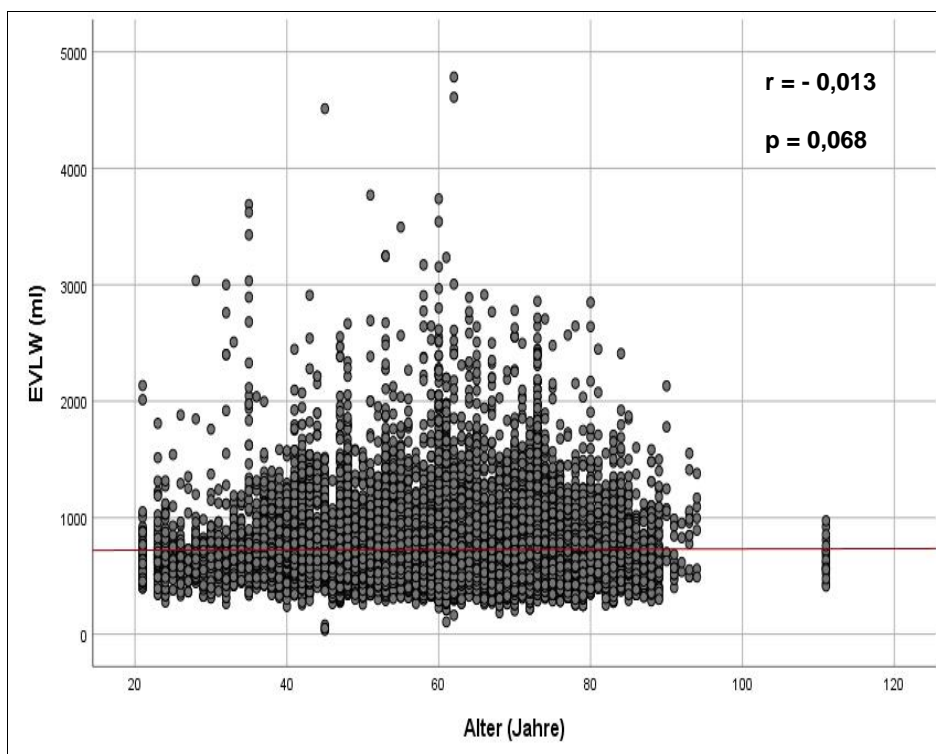


Abbildung 13: Korrelation des EVLW (Erstmessung) zum Alter im Gesamtdatensatz

4.4.1.2 EVLW – Durchschnittlicher Messwert, Teildatensatz

Da nicht von allen Autoren mehrere Messwerte des EVLW zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben wurden, konnte für die Berechnung der univariaten Analyse des durchschnittlichen EVLW-Messwertes nur ein Teildatensatz herangezogen werden. Wie in folgenden Tabellen dargestellt, zeigte sich auch hier, dass das EVLW univariat assoziiert ist mit dem Geschlecht ($r = 0,261$; $p < 0,001$), der Körpergröße ($r = 0,112$; $p < 0,001$), allerdings nicht mit dem Körpergewicht ($r = 0,034$; $p = 0,181$) und dem Alter ($r = -0,082$; $p = 0,097$).

Tabelle 8: Univariate Analyse des EVLW (Durchschnittswert) im Teildatensatz

Kategorie	r	p
Geschlecht	0,261	< 0,001
Körpergröße	0,112	< 0,001
Körpergewicht	0,0034	0,181
Alter	-0,082	0,097

4.4.2 EVLW – Multivariate Analyse

4.4.2.1 EVLW – Erstmessung, Gesamtdatensatz

Das Problem univariater Analysen besteht darin, dass sie nicht die Beeinflussung und die gegenseitige Abhängigkeit mehrerer Faktoren gleichzeitig berücksichtigt.

Mit der multivariaten Analyse lässt sich die Gewichtung des Einflusses der unterschiedlichen biometrischen Parameter auf das unindizierte EVLW untersuchen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Multivariate Analyse des EVLW (Erstmessung) zur Biometrie im Gesamtdatensatz

Kategorie	p	T
Geschlecht	< 0,001	13,919
Körpergröße	< 0,001	8,471
Körpergewicht	< 0,001	7,169
Alter	< 0,001	5,823

Der T-Wert gibt die Stärke der jeweiligen Assoziation zum EVLW an. Hierbei ist auffällig, dass das Geschlecht im Vergleich zu den anderen biometrischen Parametern mit Abstand am stärksten unabhängig mit dem EVLW assoziiert ist ($p < 0,001$; $T = 13,919$), gefolgt von der Körpergröße ($p < 0,001$; $T = 8,471$) und dem Körpergewicht ($p < 0,001$; $T = 7,169$).

4.4.2.2 EVLW – Durchschnittlicher Messwert, Teildatensatz

Wie nachfolgende Tabelle zeigt, war in der multivariaten Analyse der durchschnittlichen EVLW-Messung im Teildatensatz das EVLW unabhängig mit dem Geschlecht ($T = 9,205$; $p < 0,001$) und dem Alter ($T = 2,188$; $p = 0,029$) assoziiert, aber nicht mit der Körpergröße ($T = 6,298$; $p = 0,077$) oder dem Körpergewicht ($T = 3,962$; $p = 0,101$).

Tabelle 10: Multivariate Analyse des EVLW (durchschnittliche EVLW-Messung) zur Biometrie im Teildatensatz

Kategorie	p	T
Geschlecht	< 0,001	9,205
Körpergröße	0,077	6,298
Körpergewicht	0,101	3,962
Alter	0,029	2,188

4.4.3 Neue Indizierung des EVLW (EVLW/neu)

Auffällig ist die starke Assoziation des EVLW zum Geschlecht. Diese konnte in früheren Arbeiten zum Thema so nicht nachgewiesen werden. Am häufigsten galten das Körpergewicht oder die Körpergröße als einflussreichste biometrische Parameter auf das EVLW.

Das folgende Diagramm veranschaulicht noch einmal die Stärke dieser Assoziationen im Gesamtdatensatz.

Ergebnisse - Indizierungen des extravaskulären Lungenwassers

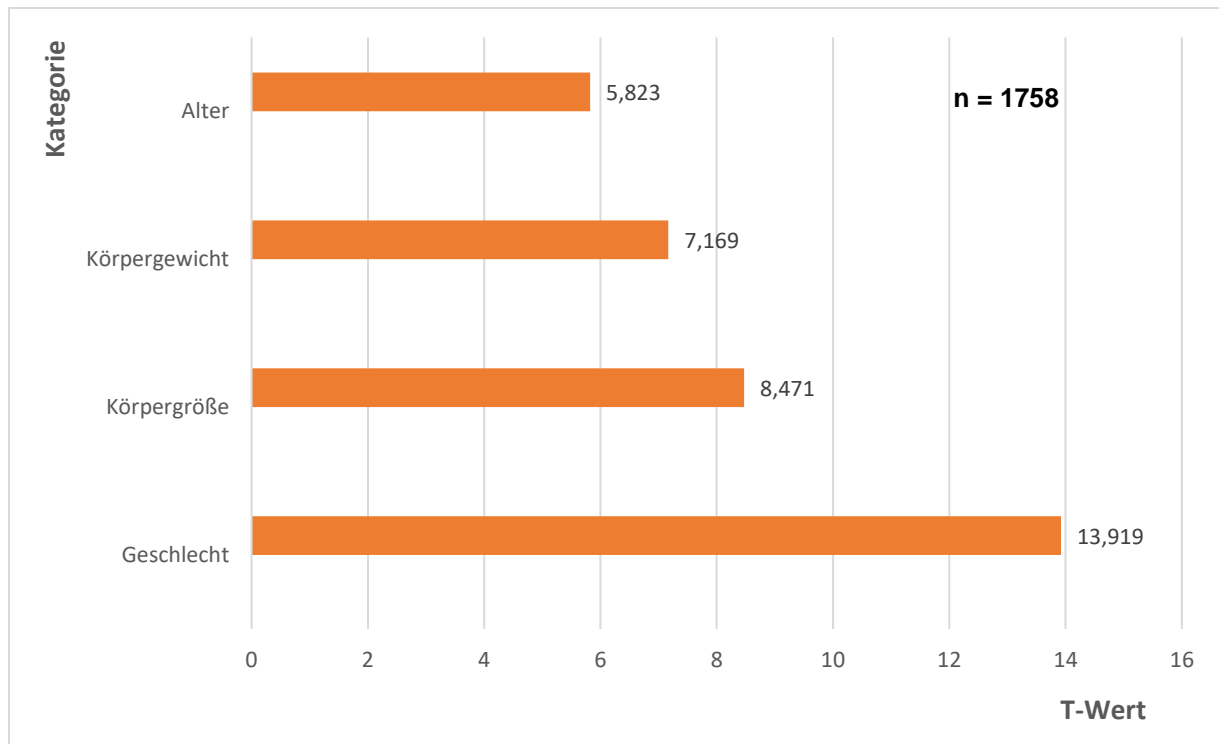


Abbildung 14: Stärke der Einflussnahme biometrischer Größen auf das EVLW (Erstmessung, Gesamtdatensatz)

Anhand der vorher ermittelten Einflussstärken der biometrischen Parameter Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht lässt sich nun eine neue Indizierungsformel errechnen, die diesen Einfluss auf das unindizierte EVLW mit Hilfe der T-Werte berücksichtigt. Nach den oben ermittelten T-Werten lautet diese Formel wie folgt.

$$EVLW/_{neu} = \frac{EVLW}{114,861 + 93,832 \times \text{Geschlecht} + 0,945 \times \text{Alter} + 2,456 \times \text{KG} + 1,004 \times \text{KGW}}$$

Abbildung 15: Neue Indizierungsformel mit biometrisch adjustiertem EVLWI (EVLW/neu); KG = Körpergröße (in „cm“); KGW = Körpergewicht (in „kg“)

Das Geschlecht geht in der Formel mit dem höchsten multiplizierenden Faktor ein, was dessen hohen Einfluss auf die Indizierung widerspiegelt. Das Alter hingegen

spielt in der Einflussnahme eine untergeordnete Rolle und fällt mit einem Multiplikator von 0,945 am schwächsten ins Gewicht.

Der Überlegung nach, dass diese neue Indizierungsformel die Einflussnahme der unterschiedlichen biometrischen Parameter auf das EVLW genauer abbildet, sollte nun eine exaktere Vorhersage über verschiedene Endpunkte, wie der Mortalität möglich sein.

Wie die neue Formel den Einfluss der biometrischen Parameter Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und Alter wiedergibt, wird erneut durch eine Analyse der Korrelation nach Spearman aufgezeigt und mit den anderen EVLW-Indizes EVLW/ABW, EVLW/PBW, EVLW/Height und dem unindizierten EVLW verglichen.

Tabelle 10: Korrelation gängiger EVLW-Indizierungen, EVLW und EVLW/neu mit der Biometrie

Biometrie/ EVLW(I)	Geschlecht	Körpergröße	Körpergewicht	Alter	Ø
EVLW	r = 0,264 p < 0,001	r = 0,249 p < 0,001	r = 0,169 p < 0,001	r = - 0,013 p = 0,068	0,174
EVLW/ABW	r = 0,035 p < 0,001	r = - 0,081 p < 0,001	r = - 0,380 p < 0,001	r = 0,06 p < 0,001	0,139
EVLW/PBW	r = - 0,049 p < 0,001	r = - 0,157 p < 0,001	r = - 0,053 p < 0,001	r = 0,083 p < 0,001	0,0855
EVLW/Height	r = 0,046 p < 0,001	r = - 0,009 p < 0,001	r = - 0,379 p < 0,001	r = - 0,04 p < 0,001	0,1185
EVLW/neu	r = 0,014 p = 0,047	r = 0,027 p < 0,001	r = - 0,009 p = 0,203	r = - 0,011 p < 0,001	0,015

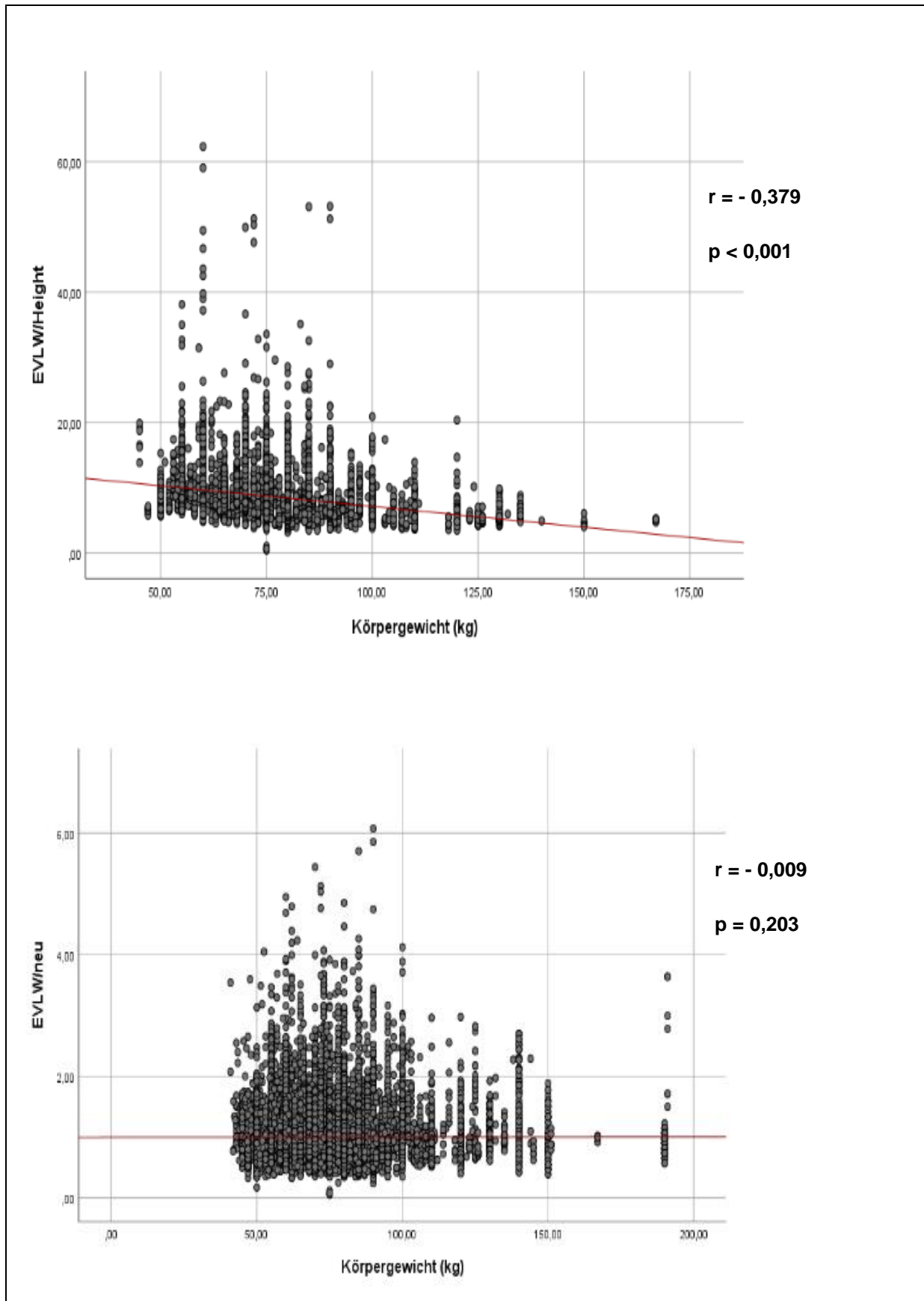


Abbildung 16: Korrelation von EVLW/Height mit dem Körpergewicht (oben) vs. Korrelation von EVLW/neu mit dem Körpergewicht (unten)

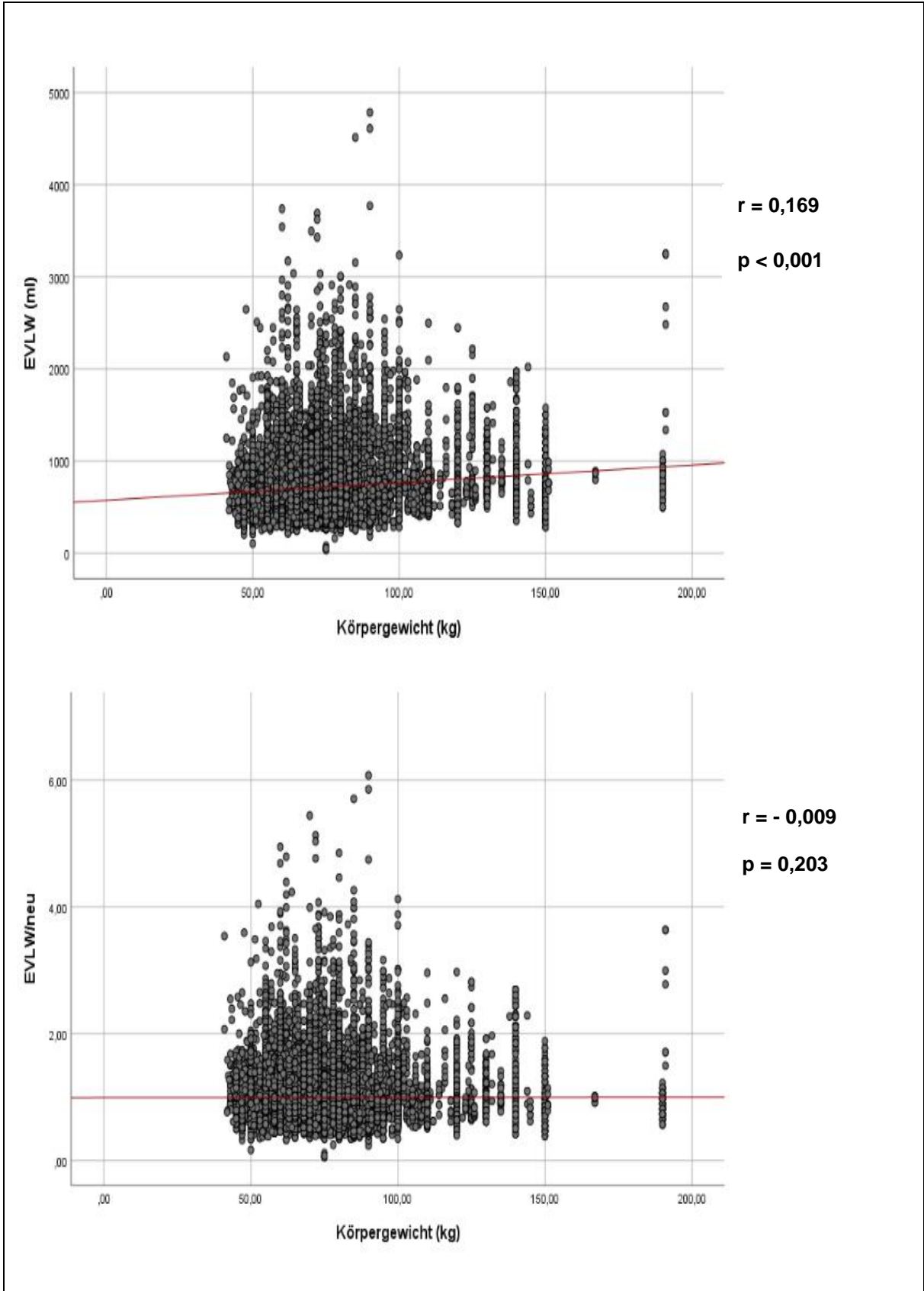


Abbildung 17: Korrelation des EVLW mit dem Körpergewicht (oben) vs. Korrelation des EVLW/neu mit dem Körpergewicht (unten)

Ergebnisse - Indizierungen des extravaskulären Lungenwassers

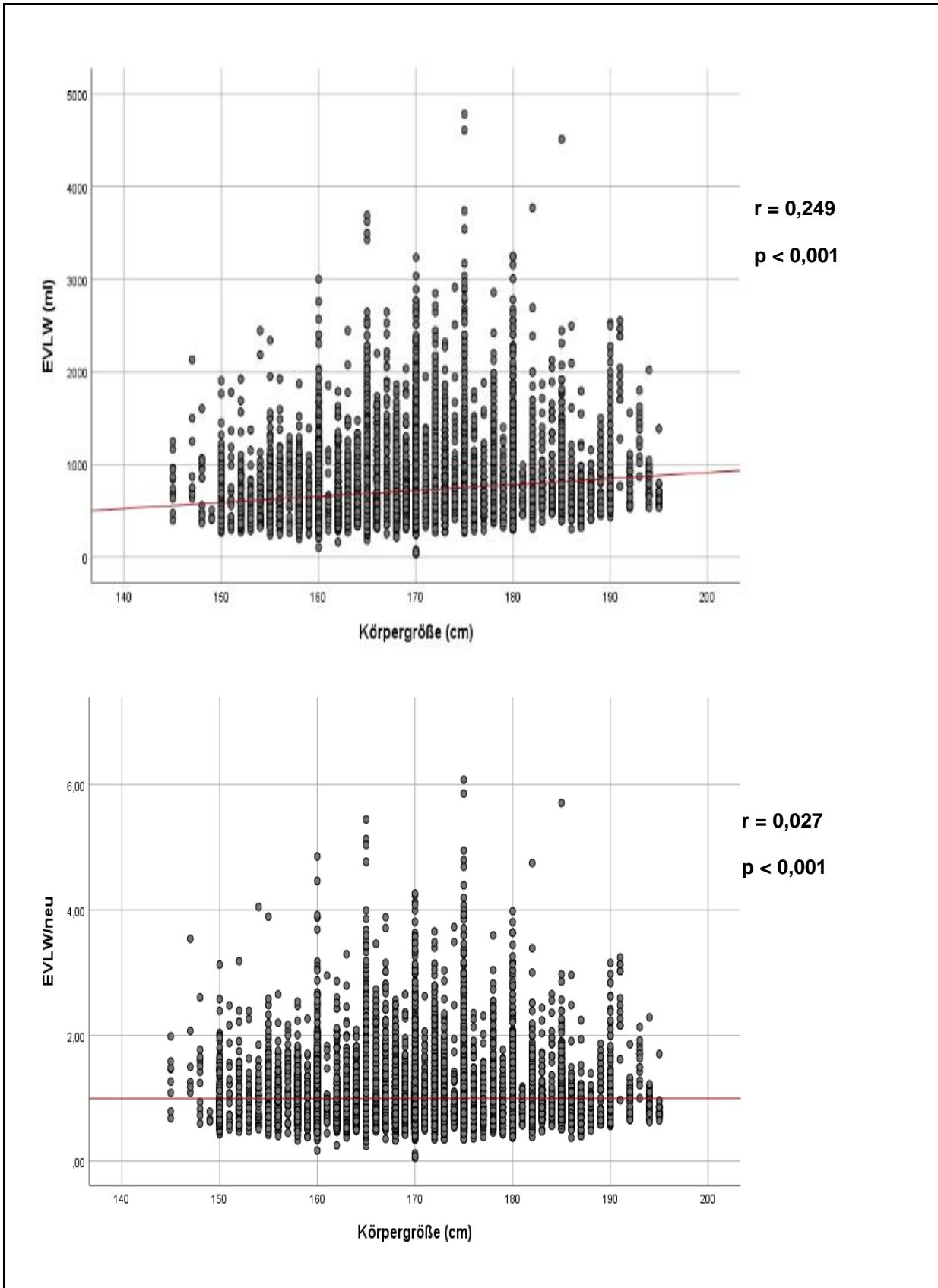


Abbildung 18: Korrelation des EVLW mit der Körpergröße (oben) vs. Korrelation des EVLW/neu mit der Körpergröße (unten)

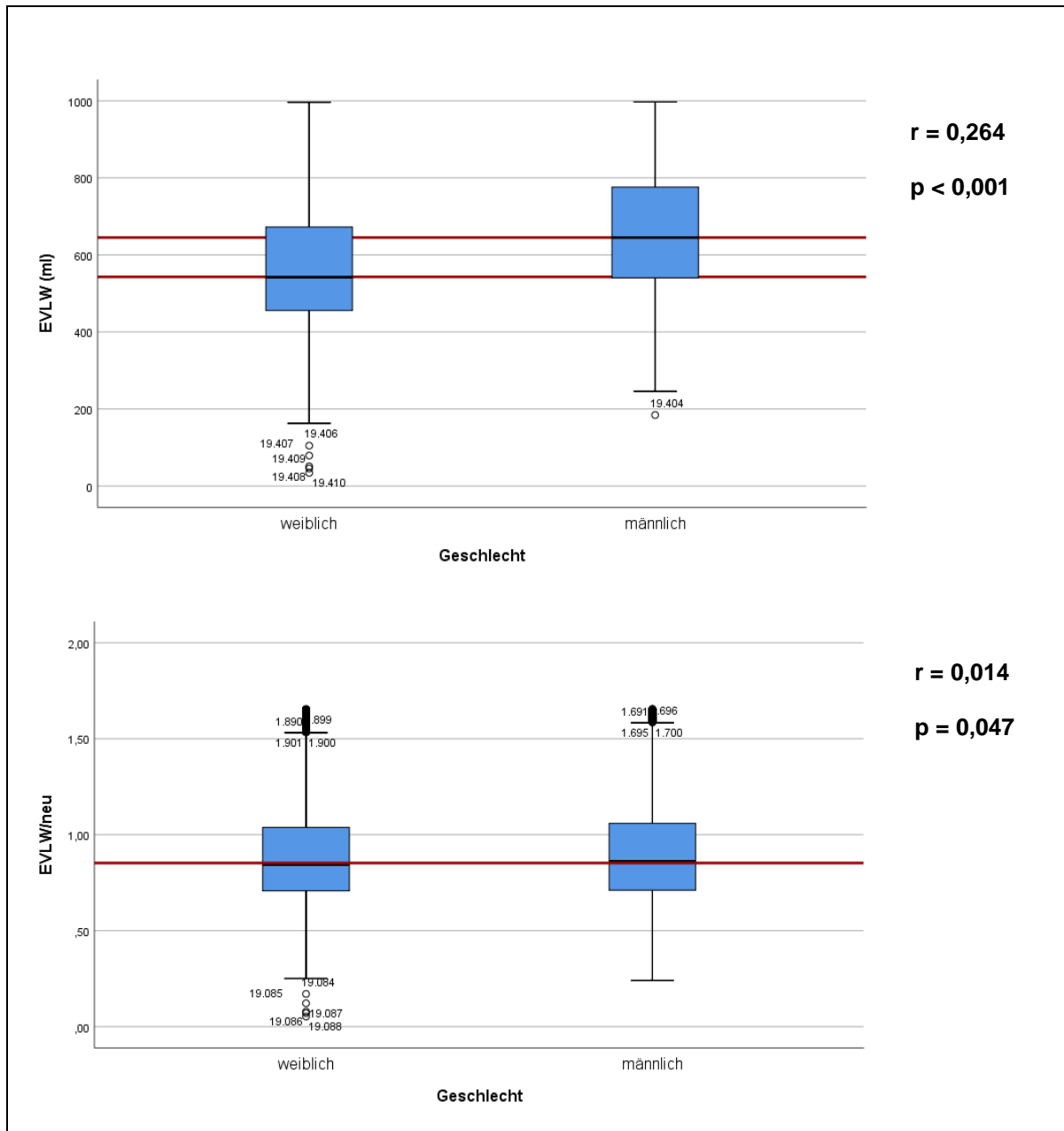


Abbildung 19: Assoziation von EVLW (oben) und EVLW/neu (unten) mit dem Geschlecht

Die Streudiagramme und das Balkendiagramm zeigen, wie die neue Indizierung (EVLW/neu) mit den zugrundeliegenden biometrischen Parametern Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und Alter assoziiert ist, im Vergleich zu den Indizierungen EVLW/Height und dem unindizierten EVLW. EVLW/Height wurde deshalb als Vergleichsindizierung gewählt, da die Körpergröße in den jüngsten Studien von Huber et al. 2013, Huber et al. 2014 und Wolf et al. 2013 die stärkste Beziehung zum unindizierten EVLW aufwies und daher als überlegene Indizierung

postuliert wurde. (19, 20, 49) Das unindizierte EVLW als zweite Vergleichsgröße zeigt den Unterschied in der Korrelation zwischen nicht indiziertem und indiziertem EVLW. Die roten Trendlinien verdeutlichen in den Streudiagrammen durch ihren Anstieg die Stärke der Korrelation und in den Balkendiagrammen den Median.

Es lässt sich erkennen, dass das EVLW/neu im Vergleich stets die schwächere Assoziation zu Geschlecht ($R = 0,014$; $p = 0,047$), Körpergröße ($R = 0,027$; $p < 0,001$), Körpergewicht ($R = -0,009$; $p = 0,203$) und Alter ($R = -0,011$; $p < 0,001$) aufweist. Das zeigt, dass EVLW/neu in hohem Maße unabhängig von der zugrundeliegenden Biometrie ist. Diese Unabhängigkeit der Indizierung des EVLW ist erwünscht, da sie eine objektivere Vergleichbarkeit zwischen Individuen zulässt. Das Geschlecht korreliert in deutlich relevantem Maße mit dem EVLW ($R = 0,264$; $p < 0,001$). Die herkömmlichen Indizierungen reduzieren diese starke Assoziation. So korreliert EVLW/Height nur noch mit einem Faktor von $R = 0,046$ und EVLW/ABW mit einem Faktor von $R = 0,035$. Dieser Ausgleich zeigt sich mit EVLW/neu noch deutlicher ($R = 0,014$; $p = 0,047$) und lässt sich in Abbildung 17 anhand der sich komplett angenäherten Median-Linien nachvollziehen.

4.5 EVLW(I) und Mortalität

Nachdem das unindizierte EVLW auf die unterschiedlichen biometrischen Indizierungen hin untersucht wurde, soll nun mit Hilfe von ROC-Analysen die Prognosefähigkeit aller Indizierungen des EVLW, einschließlich EVLW/neu, untersucht und miteinander verglichen werden. Als Endpunkt dient die 28-Tage-Mortalität, da nur diese einheitlich von den Autoren erhoben wurde. Zuerst wurde der Gesamtdatensatz der 1758 Patienten mit der Erstmessung des EVLW ausgewertet. Auch die Assoziation des APACHE-II zur Mortalität wurde hier vergleichend mit abgebildet.

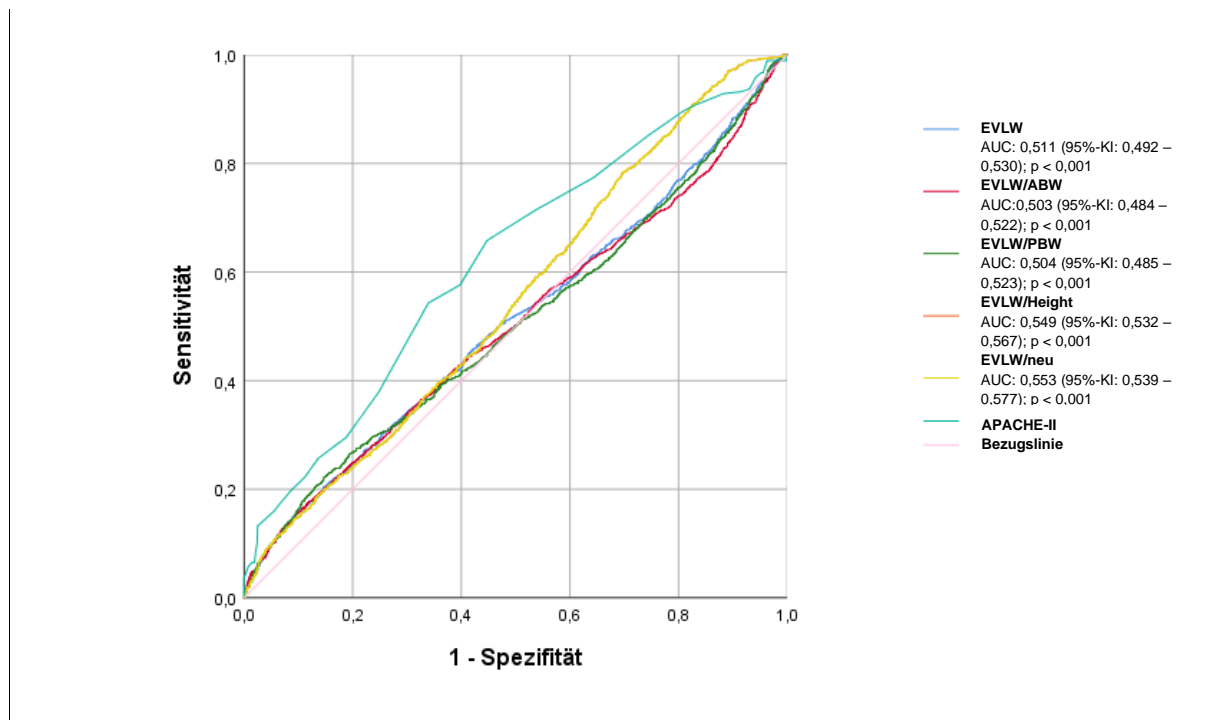


Abbildung 20: ROC-Kurven zur Vorhersage der Mortalität durch das EVLW und seiner Indizierungen (Erstmessung) für den Gesamtdatensatz

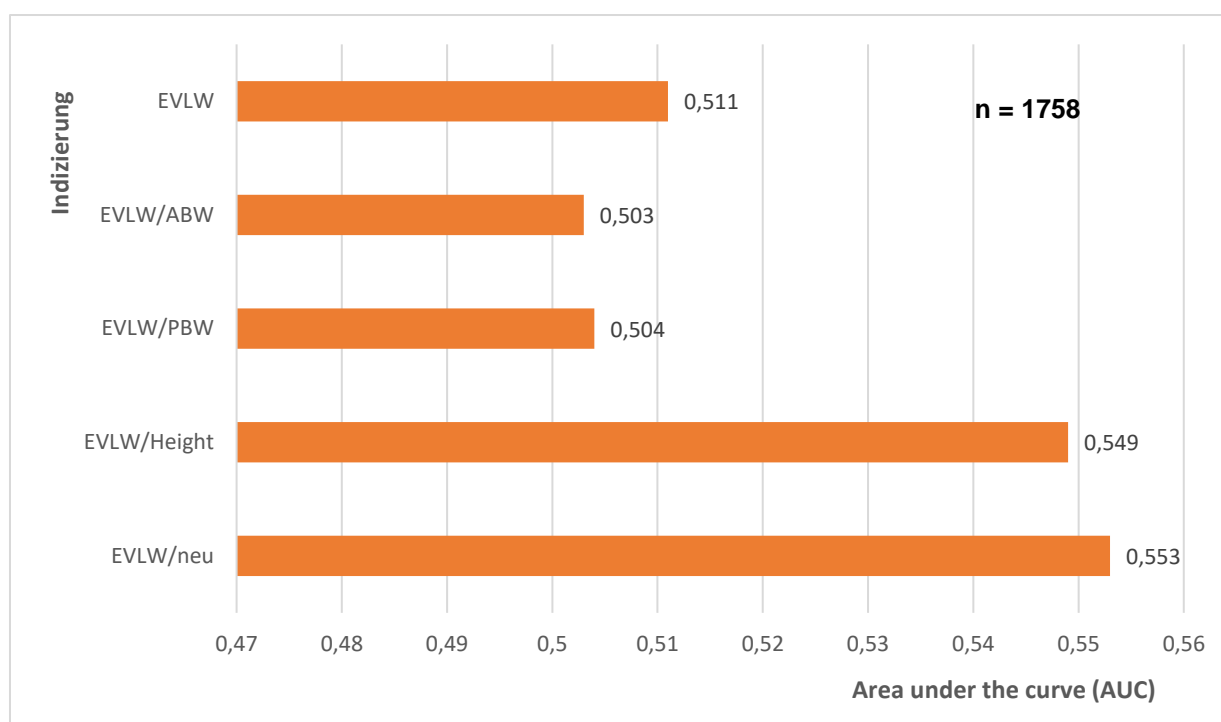


Abbildung 21: Prognosefähigkeit der Mortalität durch das EVLW und seine Indizierungen (Erstmessung, Gesamtdatensatz)

Die ROC-Kurven und das Balkendiagramm zeigen, dass das EVLW/neu den anderen Indizierungen in der Prognosefähigkeit überlegen ist mit einer AUC von 0,553 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,539 – 0,577 und $p < 0,001$. Darauf folgen EVLW/Height (AUC: 0,549; 95%-KI: 0,532 – 0,567; $p < 0,001$), das unindizierte EVLW (AUC: 0,511; 95%-KI: 0,492 – 0,530; $p < 0,001$), das EVLW/PBW (AUC: 0,504; 95%-KI: 0,485 – 0,523; $p < 0,001$) und das EVLW/ABW (AUC: 0,503; 95%-KI: 0,484 – 0,522; $p < 0,001$).

EVLW/neu stellt unter allen Indizierungen des EVLW die stärkste Assoziation zur Mortalität dar. Diese Assoziation ist dennoch nur schwach ausgeprägt. Der Grund hierfür ist in den Grunderkrankungen des großen Patientenkollektivs von Wolf zu suchen. Es weist eine niedrige Zahl an Patienten mit pulmonaler Morbidität auf und zeigt eine Gesamtmortalität von „nur“ 16,1 %. Mit 522 Patienten macht dieses Patientengut fast ein Drittel der Gesamtzahl aller Patienten aus. Nachfolgend zeigt sich erneut eine ROC-Kurve, die nun das Patientengut von Wolf ausschließt.

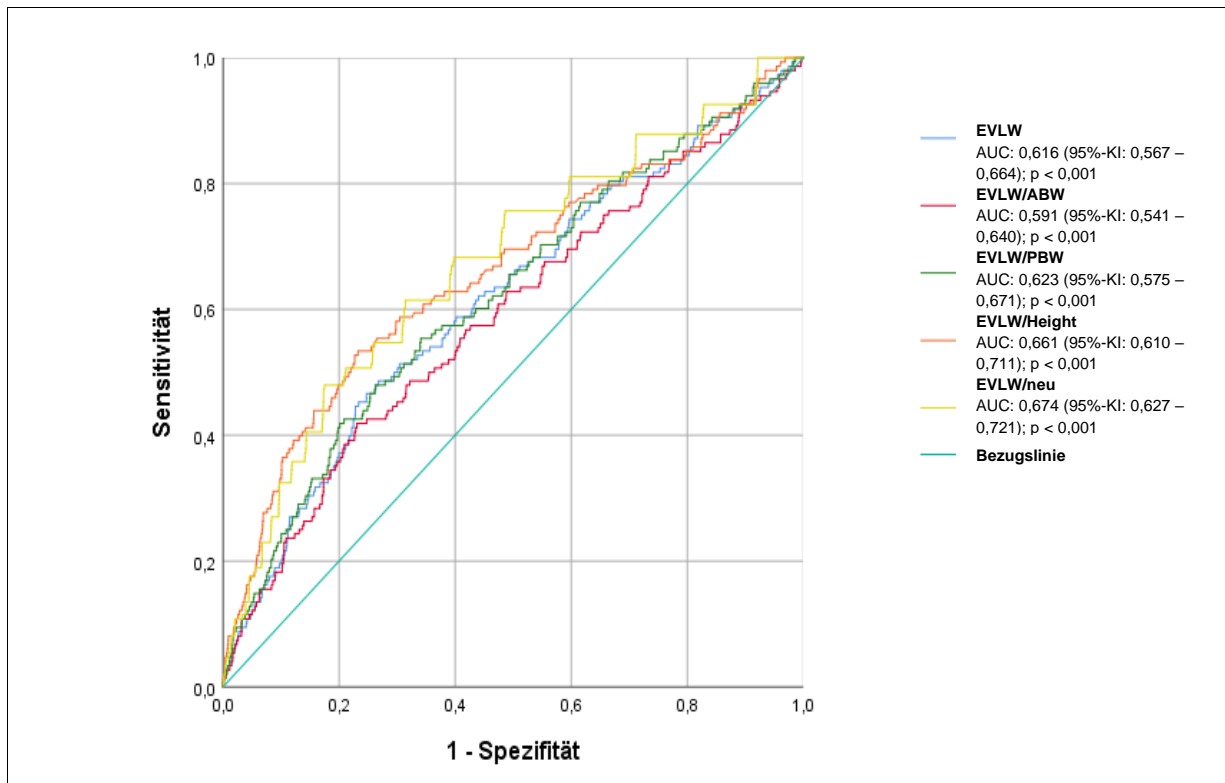


Abbildung 22: ROC-Kurven zur Vorhersage der Mortalität durch das EVLW und seine Indizierungen (Erstmessung) ohne den Datensatz "Wolf"

Es ist nun deutlich zu erkennen, dass die AUC für alle EVLW-Indizes und das unindizierte EVLW deutlich zugenommen haben. In einem Kollektiv mit vermehrt an der Lunge erkrankten Patienten einer Intensivstation mit einer höheren Gesamtmortalität spielt demnach auch das EVLW(I) eine größere Rolle in der Vorhersage und korreliert vermehrt mit der Mortalität.

Dieser Trend zeigt sich noch extremer ausgeprägt in dem Patientenkollektiv „Chew“. Hier liegt die Mortalitätsrate bei 69 % und die Prognosefähigkeit des EVLW(I) nimmt bei allen Indizierungen weiter zu (siehe Abb. 20).

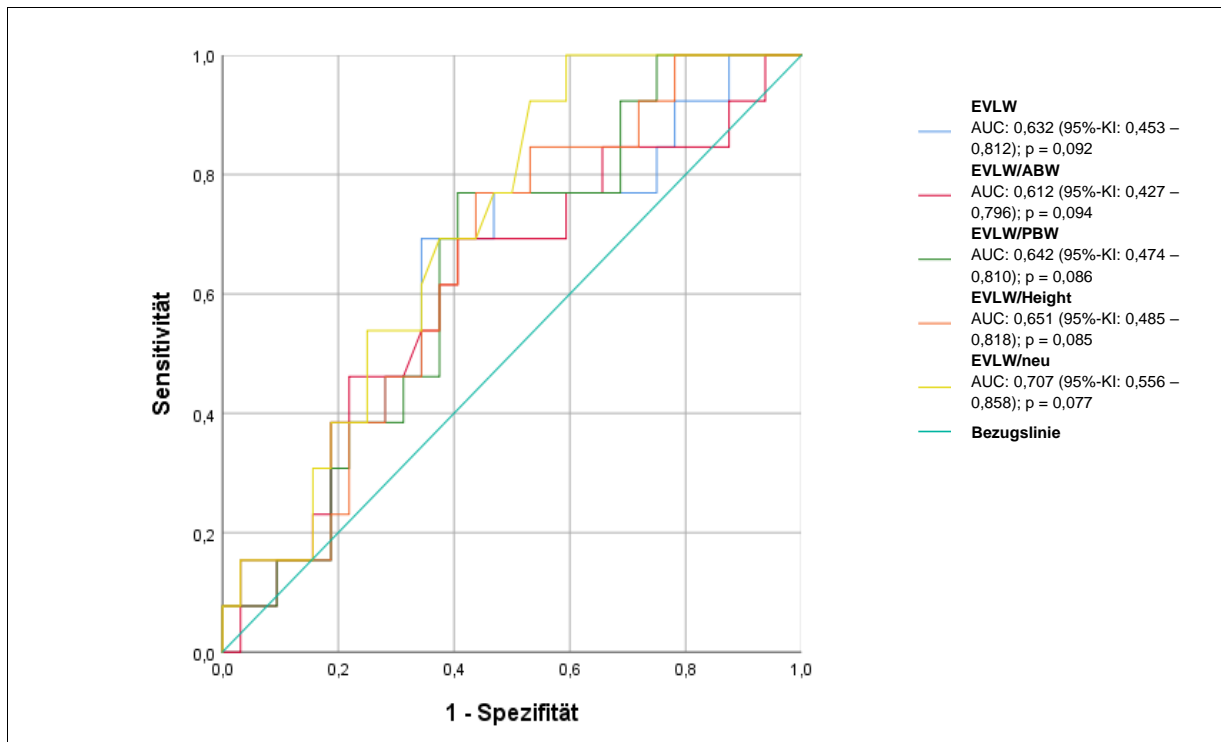


Abbildung 23: ROC-Kurven zur Vorhersage der Mortalität durch das EVLW und seine Indizierungen für den Datensatz "Chew"

Die in den Tabellen 2 und 3 dargestellten Studien zeigen ähnliche Ergebnisse im Bezug zur Mortalität. Viele der Studien zur Untersuchung der Prognosefähigkeit des EVLW(I) wurden an Patienten mit ARDS durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Höhe des EVLW mit dem alveolären Schaden in ARDS-Patienten einhergeht und dass es einen Prädiktor für die Mortalität bei Patienten mit ARDS darstellt. (23, 21) Häufig konnten jedoch nur schwache Zusammenhänge zwischen EVLW und Mortalität gezeigt werden. (9, 44)

Das japanische Patientengut für diese Studie speiste sich komplett aus der von Tagami et al. 2014 publizierte Arbeit. (44) Er untersuchte die frühen Änderungen des EVLW(I) und deren prognostische Wertigkeit bei Patienten mit ARDS. Hier wurden die Daten erneut auf die Prognosefähigkeit der EVLW-Indizes hin untersucht und wiederum vergleichend mit EVLW/neu dargestellt.

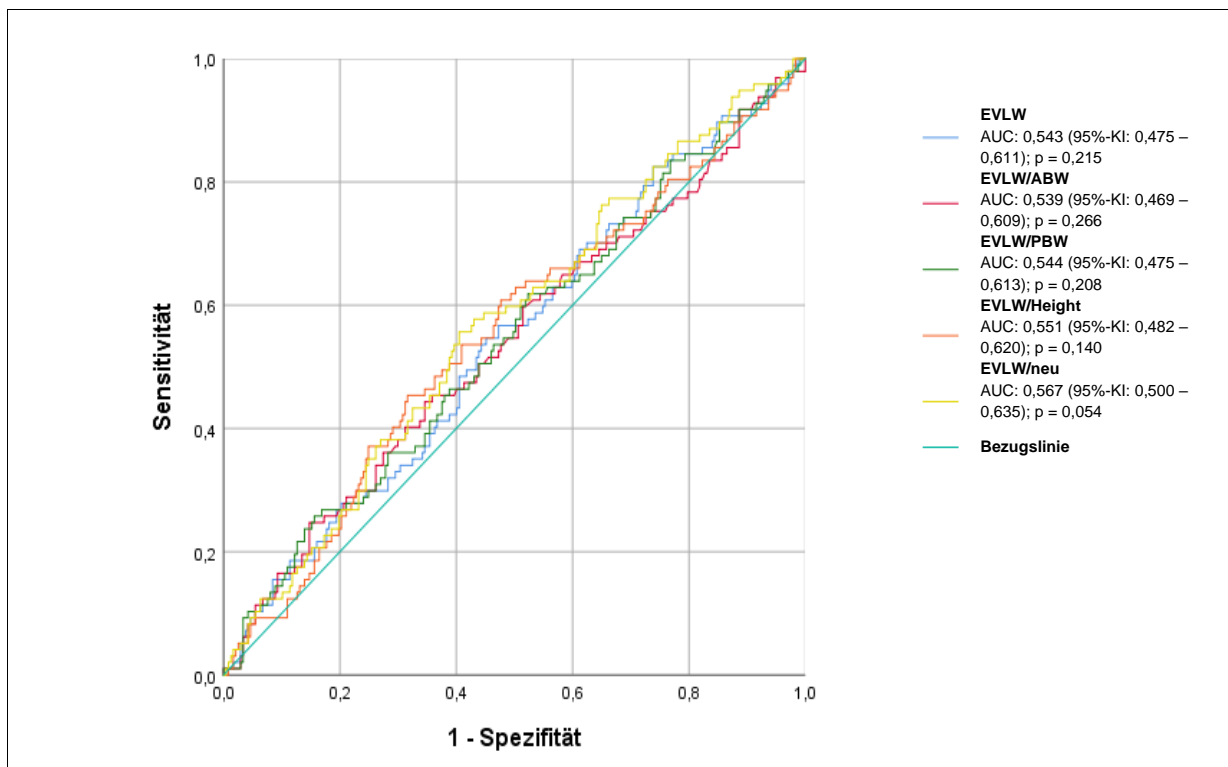


Abbildung 24: ROC-Kurven zur Vorhersage der Mortalität durch das EVLW und seine Indizierungen für den Datensatz "Tagami"

Auch hier lässt sich eine wesentlich schwächere Assoziation aller EVLW-Indizierungen mit der Mortalität erkennen. Trotzdem korreliert EVLW/neu von allen Indizierungen noch am stärksten (AUC = 0,567; p = 0,054). Der Grund für die durchweg schwächeren Assoziationen ist wahrscheinlich auf die Biometrie des japanischen Patientengutes zurückzuführen. Die oben gezeigten Balkendiagramme der biometrischen Daten der einzelnen Kollektive (Abbildung 6 - 8) zeigt, dass die japanischen Patienten ein wesentlich geringeres Körpergewicht und Körpergröße sowie ein höheres Alter besitzen. Alter und Körpergröße gehen nach dem Geschlecht mit den höchsten Faktoren in der neu hergeleiteten Indizierungsformel ein (Körpergröße mit Faktor 2,456; Alter mit Faktor 0,945). Das legt nahe, dass die auf hauptsächlich europäischen Biometrie-Daten beruhende Formel die Vorhersage der Mortalität im japanischen Patientengut verzerren und sogar zum Teil falsch wiedergeben könnte. Weiterhin zeigt keine Indizierung des EVLW eine Signifikanz, am ehesten jedoch noch EVLW/neu mit p = 0,054.

5 Diskussion

Diese Studie beschäftigt sich mit 11 Arbeiten, von denen 6 mit jeweils einem komplettem Datensatz zur Verfügung standen. Diese 6 Arbeiten wurden alle nach dem Jahr 2012 veröffentlicht und beinhalteten, im Gegensatz zu älteren Studien zum Thema, alle der oben genannten Einschlusskriterien. Die Datensätze dienten hier zu einem großen Teil der Untersuchung der optimalen Indizierung des EVLW und dessen prognostischer Wertigkeit, bezogen auf die 28-Tage-Mortalität. Nachdem die frühen Arbeiten in diesem Gebiet Indizierungen basierend auf dem Körpergewicht verwendeten, zeigten jüngere Ergebnisse, dass die Indizierung des EVLW zur Körpergröße als erfolgversprechender gilt. (19, 49) In diesen Arbeiten wurden auch erstmals größere Datensätze untersucht. Weiterhin wurde deutlich, dass die Indizierung des EVLW zur Körpergröße keine Assoziation zu Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und Alter aufweist und somit von der Biometrie weitgehend unabhängig ist. Es ist jedoch anzunehmen, dass die einzelnen biometrischen Parameter dennoch für sich genommen in bestimmtem Ausmaß Einfluss auf das EVLW ausüben, das in einer Indizierung zur Körpergröße allein nicht repräsentiert wird. Daher wurde in dieser Arbeit ein Ansatz verfolgt, der alle biometrischen Einflussgrößen auf das EVLW in ihrer Stärke widerspiegeln soll. Das Ziel war es, auf diesem Weg einen genaueren und individuelleren EVLW-Index zu erhalten, um mit diesem in einem nächsten Schritt die Einschätzung der Schwere der Erkrankung des Individuums im Bezug zur Mortalität präziser zu beschreiben. Es zeigte sich tatsächlich, dass die neue Indizierung (EVLW/neu) die biometrischen Einflussgrößen gewichtet wiedergeben kann und damit den bisher verwendeten Indizierungen überlegen ist. Das wurde dadurch untermauert, dass EVLW/neu in der multivariaten Analyse eine noch geringere Abhängigkeit von Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und Alter zeigte, als die Indizierung zur Körpergröße. Die biometrischen Einflussgrößen wirkten sich, wie in Tabelle 11 ersichtlich, in unterschiedlicher Stärke auf das EVLW aus.

Tabelle 11: Einfluss der Biometrie auf das EVLW

Biometrische Größe	Einflussgröße der multiplizierenden Faktoren
Geschlecht	93,832
Alter	0,945
Körpergröße	2,456
Körpergewicht	1,004

Überraschend ist der große Einfluss des Geschlechts auf das EVLW. Dieser könnte darin begründet liegen, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der Lungenphysiologie vorherrschen. Eine Vermutung wäre, dass Frauen seltener pathologische Zustände der Lunge aufweisen, was sich in einem niedrigeren Horowitz-Quotienten widerspiegeln würde. Da der pO_2 und FiO_2 in den hier vorliegenden Datensätzen nur sehr vereinzelt erfasst wurde, lässt sich zu diesem möglichen Zusammenhang keine Aussage treffen und müsste in weiterführenden Studien untersucht werden.

Zwei Studien, die ebenfalls eine univariate Analyse des EVLW und der biometrischen Parameter durchgeführt haben, waren die von Huber et al. 2013 und Wolf et al. 2013. (19, 49) Beide Arbeiten konnten die Abhängigkeit des Geschlechts in dieser Höhe jedoch nicht zeigen. Weiterhin unterscheidet sich die Arbeit von Huber et al. 2013 dadurch, dass dort nur das durchschnittliche EVLW signifikant mit dem Körpergewicht assoziiert war ($r = 0,152$; $p < 0,02$) und nicht das erstgemessene EVLW ($r = 0,102$; $p < 0,119$). In dieser Arbeit jedoch zeigten sich beide Werte signifikant mit dem Körpergewicht assoziiert (erste Messung EVLW: $r = 0,142$; $p < 0,001$; Durchschnittlicher EVLW-Wert: $r = 0,169$, $p < 0,001$), was jedoch auch zu einem Großteil der Größe des Datensatzes geschuldet sein kann.

Auch bei Wolf et al. 2013 wurde nicht der Einfluss des Geschlechts gezeigt, aber es stellte sich, wie bereits erwähnt, heraus, dass die Körpergröße eine starke unabhängige Beziehung zum EVLW aufwies. Ziel seiner Arbeit war, zu zeigen, inwieweit die einzelnen Indizierungen des EVLW noch eine Beziehung zu dessen

zugrundeliegender Biometrie (Körpergewicht, Körpergröße und Geschlecht) aufweisen. Bei einer korrekten Indizierung besteht im Idealfall keine Assoziation mehr zu der Biometrie des jeweiligen Patienten. Ist z.B. eine Indizierung des EVLW zum tatsächlichen Körpergewicht noch in großem Ausmaß abhängig von diesem, ist sie als Indizierung, die Individuen untereinander vergleichbar machen soll, ungeeignet. Diese Annahme untermauerte das Ergebnis von Wolf et al. Indiziert zum tatsächlichen Körpergewicht, ergab sich weiterhin eine signifikante Beziehung zum Körpergewicht ($p < 0,01$) und zum Geschlecht ($p < 0,05$). Die Indizierung zur Körpergröße zeigte sich am geeignetsten, da sie keine Beziehung mehr zu Körpergröße, Körpergewicht und Geschlecht aufwies, mit einem 95 % Konfidenzintervall des EVLW/Height von 218 – 430 ml/m.

Diese Untersuchung ähnelt dem Ergebnis dieser Arbeit in der Hinsicht, dass die Körpergröße neben dem Geschlecht auch hier eine starke Beziehung zum EVLW aufweist (T-Wert mit Faktor 2,456) und schon weitgehend unabhängig von der zugrundeliegenden Biometrie ist (siehe Tabellen 7 und 9). Der logische nächste Schritt erfolgte somit aus der Erkenntnis, dass eine präzisere EVLW-Indizierung dann die Realität objektiver wiedergeben kann, je geringer der Einfluss der zugrundeliegenden Biometrie ist. Also galt es, diesen biometrischen Einfluss bis zu einem Minimum zu verringern, was schließlich zur Herleitung der Indizierung EVLW/neu über uni- und multivariate Analysen führte. In Gegenüberstellung mit den anderen Indizierungen EVLW/ABW, EVLW/PBW, EVLW/Height und auch dem unindizierten EVLW und erneuter vergleichender Korrelationsanalyse wurde die gering verbleibende Assoziation der Biometrie bewiesen (siehe Tabelle 9).

Der Datensatz, der zur Herleitung der neuen Indizierungsformel verwendet wurde, stellte sich aus dem Gesamtkollektiv, also der Daten aller sechs Zentren zusammen. Die Patienten weisen aufgrund unterschiedlicher Ethnie und Grunderkrankung eine hohe Heterogenität auf. Jedoch ist eine mögliche Beeinflussung biometrischer Daten durch das japanische Patientengut nicht von der Hand zu weisen. Körpergewicht und Körpergröße liegen im Durchschnitt 16,4 kg bzw. 9,1 cm unter den Durchschnittswerten der restlichen Patienten und mit 301 Patienten machen die Japanerinnen und Japaner fast ein Sechstel des gesamten Patientengutes aus. Dennoch sind sie als spezifische Gruppe, die Schlussfolgerungen für den Gesamtdatensatz zulassen würde, unterrepräsentiert. Das lässt die Vermutung zu,

dass die neue Indizierung nicht universell anwendbar sein kann, sondern immer abhängig von der spezifischen Biometrie des Datensatzes ist. Daher kann es sinnvoll sein, für jedes neue Patientengut zuerst die für diesen Datensatz individuelle Indizierung zu berechnen.

Im nächsten Schritt sollte mit der neuen Indizierung die Prognosefähigkeit für die 28-Tage-Mortalität untersucht werden. In diesem Fall zeigte sich EVLW/neu gegenüber den anderen EVLW-Indizierungen überlegen. Sowohl im Gesamtkollektiv, als auch in den Untersuchungen der Subgruppen zeigte EVLW/neu stets die stärkste Assoziation zur Mortalität. Je höher die Mortalität der Subgruppe, desto besser stellte sich die „Performance“ von EVLW/neu in der Prognosefähigkeit dar. Da das Gesamtkollektiv sehr heterogen war, besteht Grund zur Annahme, dass EVLW/neu das Potential besitzt, auch in Zukunft für sonstige Datensätze, als allgemeingültige neue Indizierung zur Vorhersage der 28-Tage-Mortalität genutzt zu werden. Auch lassen sich alle anderen Indizierungen in ihrer prognostischen Güte klar voneinander abgrenzen, was in vielen bisherigen Studien, aufgrund kleiner Patientenzahlen nur bedingt möglich war. Folgende Tabelle zeigt die Eignung der einzelnen Indizierungen als Prognoseparameter für die 28-Tage-Mortalität, bezogen auf den Gesamtdatensatz.

Tabelle 12: Eignung der einzelnen Indizierungen des EVLW zur Vorhersage der Mortalität (Erstmessung, Gesamtdatensatz)

Rang	Indizierung	AUC	p
1	EVLW/neu	0,553	< 0,001
2	EVLW/Height	0,549	< 0,001
3	EVLW	0,511	< 0,001
4	EVLW/PBW	0,504	< 0,001
5	EVLW/ABW	0,503	< 0,001

Diskussion

Die Assoziation der EVLW-Indizierungen mit der Mortalität war generell mit durchweg niedrigen AUC-Werten sehr schwach. EVLW, EVLW/PBW und EVLW/ABW zeigten untereinander keinen wesentlichen Vorteil in der Vorhersage der Mortalität und auch EVLW/neu hebt sich mit einer AUC von 0,549 hier nicht stark von den anderen Indizierungen ab.

Die stärkste Assoziation zur Mortalität zeigte sich im Datensatz „Chew“ (AUC: EVLW/neu = 0,707; $p = 0,077$). Hier war die Gesamtmortalität jedoch sehr hoch, was einen zu hohen Einfluss des EVLW vortäuschen könnte. Außerdem handelte es sich um ein Kollektiv, das nur aus intensivpflichtigen Patienten bestand. Auch im Gesamtdatensatz war ein Großteil an intensivpflichtigen Patienten enthalten (1240 von 1758). Diese bestimmten mit ihrer Biometrie zu einem großen Teil die Gewichtung der Faktoren der neuen Indizierungsformel. Das legt nahe, dass sich die Formel zur Vorhersage der Mortalität speziell diesen Kollektivs auch besser eignen könnte.

Die Ergebnisse vergangener Studien und dieser Arbeit stellen den Wert der Prognosefähigkeit anhand eines einzelnen Parameters wie dem EVLW und seinen Indizierungen aufgrund der gezeigten schwachen Assoziationen in Frage. Stark erkrankte Patienten, die z.B. an ARDS oder septischem Schock leiden, versterben nicht aufgrund einzelner Wertabweichungen, sondern aufgrund einer Vielzahl von Einflüssen über einen längeren Zeitraum. Einige Studien unterscheiden sich in der Anzahl der EVLW-Messungen und darin, welcher Messung die stärkste Prognosefähigkeit zugeschrieben wird, ohne jedoch den individuellen Krankheitsverlauf zu berücksichtigen. Wenn z.B. die erste EVLW-Messung in einem bereits vorangeschrittenen Stadium eines ARDS erfolgt, ist diese nicht mit einer Drittmessung eines nicht primär kardiopulmonal erkrankten Patienten mit Gehirntumor zu vergleichen und ebenso wenig mit einem Patienten, der erst im späteren Verlauf seines Krankenhausaufenthaltes an ARDS erkrankt. Die genaue Definition der Erkrankungsphase eines Patienten mit ARDS oder septischem Schock, in der das EVLW gemessen wird, ist zum Teil der subjektiven Einschätzung des Behandlers geschuldet und unterscheidet sich daher von Zentrum zu Zentrum. Die Zahl an Einflüssen, die in die Vorhersage der Mortalität eingeht, wurde wahrscheinlich von vielen Autoren, vor allem in früheren Studien, erheblich unterschätzt. Craig et al. 2010, Kuzkov et al. 2006 und Philips et al. 2008

untersuchten Patienten mit Fokus auf ARDS und kamen alle zu dem Ergebnis, dass das EVLWI in Nicht-Überlebenden höher ist als in Überlebenden. (10, 24, 36) Aber sie testeten nicht, ob die Mortalität z.B. mit anderen Faktoren, die die Schwere des ARDS definieren (z.B. Horovitz-Quotient < 200 mmHg oder kumulative Flüssigkeitszufuhr), unabhängig assoziiert ist.

An dieser Stelle ist es womöglich sinnvoller, mehrere EVLWI-Werte und deren Änderung über die Zeit zu betrachten. Einige Studien verfolgten diesen Ansatz und zeigten zum Großteil konsistente Ergebnisse, während andere Autoren teilweise zu sehr variierenden Aussagen kamen. (21, 44, 24) Wie Jozwiak et al. 2013 zeigen konnte, liegt ein größerer Wert zur Vorhersage der Mortalität im höchst gemessenen EVLWI-Wert, der über den Zeitraum der ARDS-Erkrankung erreicht wird. (21) Das Problem ist, dass dieser Wert nur retrospektiv bestimmt werden kann und zu Beginn der Erkrankungsphase unbekannt ist.

In der Arbeit von Tagami et al. von 2014 wird bei den EVLW(I)-Messungen über drei Tage neben dem initialen, höchsten und durchschnittlichen EVLW(I) auch die Differenz zwischen initialem und letztem Wert der Messungen und deren Prognose für die 28-Tage Mortalität betrachtet. (44) Hierbei kam es zu interessanten Ergebnissen, die sich zum Teil stark von denen anderer Autoren unterscheiden. Es zeigte sich, dass eine Abnahme des EVLW(I) innerhalb der ersten 3 Tage, also ein größeres Delta des EVLW(I), mit höherer Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert war ($\Delta\text{EVLW(I)}$: 3.0 ml/kg bei Überlebenden vs. - 0.3 mL/kg bei Nicht-Überlebenden, $p = 0.006$). Das lässt die Vermutung zu, dass die Todesursache nicht mit dem absoluten Höchstwert des EVLW(I) assoziiert ist, sondern eher ein kontinuierlicher Prozess der zunehmenden kapillären Leckage bzw. abnehmenden Reabsorption des sich bildenden Lungenwassers ist. Eine hohe Patientenzahl von 191 und die Teilnahme von 23 verschiedenen Zentren stärken die Ergebnisse zusätzlich. Im Gegensatz zu anderen Studien konnte Tagami nur eine prognostische Wertigkeit für das $\Delta\text{EVLW(I)}$, jedoch nicht für den Wert des ersten, höchsten oder durchschnittlichen EVLW zeigen. (10, 36, 27, 21) Ein Grund dafür könnte sein, dass sich die Kriterien für den Einschluss der Patienten mit ARDS unterschieden. In vorher genannten Studien wurden die Kriterien der AECC verwendet. Diese werden zwar häufig von Autoren herangezogen, andererseits jedoch auch oft für ihre mangelnde diagnostische Wertigkeit kritisiert. (18, 30) Nach Martin et al. 2005 hat ein Drittel der

Patienten, die die AECC Kriterien erfüllen, kein erhöhtes EVLW(I) und eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit. (29) Das bedeutet, dass auch Patienten mit niedrigen EVLW(I)-Werten in die Studien vorher genannter Autoren eingeschlossen wurden und womöglich zu verzerrten Ergebnissen bei der prognostischen Wertigkeit des initialen und durchschnittlichen EVLW(I) beigetragen haben. Die Annahme wird weiterhin unterstützt von Jozwiak et al. 2013, der zeigte, dass es keinen Unterschied des initialen EVLW(I) bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden gibt (17 ± 9 ml/kg vs. 16 ± 7 ml/kg; $p = 0,25$). (21) Auch bei Tagami et al. 2014 zeigte sich kein Unterschied des initialen EVLW(I) für Überlebende und Nicht-Überlebende, aber interessanterweise eine Reduktion des EVLW(I) bei Überlebenden nach zwei Tagen. (44) Damit wird gezeigt, dass die Datenaufnahme und -auswertung über mehrere Tage einen Vorteil in der Prognosefähigkeit des EVLW(I) bieten kann. Fraglich ist jedoch, ob die Ergebnisse den Mehraufwand des „Monitorings“ und die erschwerte praktische Umsetzbarkeit auf einer Intensivstation rechtfertigen können. Für unsere Studie lag auch ein Großteil der Originaldaten von Tagami et al. vor. Wir konzentrierten uns hier jedoch vorrangig auf die Erstmessung des EVLW, um mehrere Arbeiten besser untereinander vergleichen zu können. Die Erstmessung lag in vielen Arbeiten als einzige Erhebung des EVLW vor.

5.1 Prognose über die Lungenfunktion

Auf den ersten Blick sinnvoller als die Vorhersage der Mortalität, die von vielen Faktoren beeinflusst wird, erscheint die Prognose über die Beeinträchtigung der Lunge, beschrieben durch den Horovitz-Quotienten ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) oder den Oxygenationsindex (OI). Jedoch existieren auch hier viele unterschiedliche Ergebnisse in den vorhandenen Studien zum Thema. Jozwiak et al. 2013 zeigte unter anderem, dass sowohl EVLW(I) als auch $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ unabhängige Prognoseparameter für die 28-Tage-Mortalität bei Patienten mit ARDS sind. (21) Craig et al. 2010 und Estenssoro et al. 2002 kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, während andere Autoren wie Nuckton et al. 2002 dies nicht zeigen konnten. (10, 13, 34) Dass sowohl EVLW(I) als auch $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ von einigen Autoren als unabhängige Prädiktoren für die Mortalität aufgezeigt wurden, könnte darauf hinweisen, dass die Lunge nicht nur durch überschüssige Wasseransammlung geschädigt wird, sondern durch weitere Pathomechanismen wie Atelektasen oder arterio-venöse Shuntbildung,

die außerdem den Gasaustausch einschränken. Ein Problem bei der Betrachtung des Horovitz-Quotienten im Zusammenhang mit dem EVLW ergibt sich in beatmeten Patienten, die häufig einen Großteil des Patientengutes auf einer Intensivstation ausmachen. Der positive endexpiratorische Druck (PEEP) lässt über zwei Szenarien einen großen Interpretationsspielraum für die Höhe des EVLW bei der transpulmonalen Thermodilution zu. Einerseits ist denkbar, dass durch einen erhöhten PEEP pulmonale Gefäße stärker komprimiert werden und dadurch das gemessene EVLWI unterschätzt wird. (32) Diese Unterschätzung kann man auch so erklären, dass es durch einen erhöhten PEEP zu einem geringeren Herzzeitvolumen kommt und dadurch ein erniedrigter, auf die Lunge wirkender hydrostatischer Druck resultiert, der zu einem erniedrigten EVLWI führt. (8)

Es ist jedoch ebenfalls anzunehmen, dass durch den erhöhten PEEP atelektatische Regionen der Lunge wieder vermehrt belüftet werden. Damit würde das transpulmonale Volumen der Indikatorlösung künstlich vergrößert werden und dies zu einer Überschätzung des EVLWI führen. (6) Diese theoretischen Zusammenhänge sind in der Praxis weitestgehend noch nicht untersucht worden.

Um für beatmete Patienten einen geeigneten Parameter zur Prognose einer eingeschränkten Lungenfunktion zu finden, eignet sich der Oxygenationsindex, da hier der mittlere Beatmungsdruck in die Berechnung des Horovitz-Quotienten mit eingeht (siehe Abbildung 25).

$OI = \frac{FiO_2 \times MAP \times 100}{PaO_2}$	OI: Oxygenationsindex
	FiO ₂ : Sauerstoff-Anteil in der Einatemluft (%)
	PaO ₂ : arterieller Sauerstoffpartialdruck (mmHg)
	MAP: Mittlerer Beatmungsdruck (mmHg)

Abbildung 25: Oxygenationsindex

5.2 Limitationen der transpulmonalen Thermodilution

In den letzten Jahren wurden einige Gründe erforscht, warum die transpulmonale Thermodilution letztlich doch nicht so genaue Messwerte, wie das Goldstandard-Verfahren der Gravimetrie zeigt.

Ein potentielles Problem liegt in dem Volumen des verabreichten Kältebolus. Und zwar kann ein erhöhtes EVLW nur in den Gebieten gemessen werden, wo der Bolus auch hinströmt, also hauptsächlich in den gut durchbluteten Lungenarealen. In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass durch Okklusion gut durchbluteter Lungenarterien die EVLW-Messung bei der Thermodilution zu niedrig ausfiel. Bei der Gravimetrie war kaum ein Unterschied zu erkennen. Der Unterschied bei der Thermodilution war rückläufig nach Wiedereröffnung der Gefäße und trat auch nur bei Okklusion großer und nicht kleinerer Gefäße auf. Umbauvorgänge der kleinen Gefäße der Lungen, wie sie beim ARDS auftreten (vaskuläres Remodeling, Mikrothromben oder hypoxische Vasokonstriktion) sollten also messtechnisch nicht ins Gewicht fallen. Trotzdem legen die Erkenntnisse nahe, dass bei vorliegender Lungenembolie das EVLW unterschätzt werden könnte.

Ein weiteres Problem ergibt sich durch den Einfluss des positiv endexpiratorischen Drucks (PEEP), was jedoch kontrovers diskutiert wird. Auf der einen Seite wird angenommen, dass durch den Druck auf die kleinen Gefäße die Passage für den Kältebolus erschwert wird, was zu einer Unterschätzung des EVLW führen würde. Andererseits könnte es auch zu einer Überschätzung kommen, da der PEEP atelektatische Gebiete öffnet und damit die hypoxische Vasokonstriktion reduziert, was zu steigender Perfusion und größerer Verteilung des Blutes führen würde.

Weiterhin wird diskutiert, ob der PEEP durch Reduktion des HZV auch den mikrovaskulären hydrostatischen Druck und damit das EVLW erniedrigt oder, dass der PEEP in Patienten mit ARDS den ZVD erhöht und damit die Lymphdrainage behindert, wodurch auch das EVLW erhöht würde. Dem gegenüber steht allerdings, dass bei einem Lungenödem mit hydrostatischer Ursache der PEEP zu einer EVLW-Senkung durch Verbesserung der Herzfunktion aufgrund seiner hämodynamischen Effekte führen kann. Die klinischen Auswirkungen dieser Theorien sind größtenteils unbekannt.

Weiterhin ist die EVLW-Messung mittels Thermodilution nach Lungenresektion ungenau. Sie ist zwar, wie man annehmen würde, erniedrigt, misst jedoch verglichen mit der Gravimetrie zu hohe Werte, weshalb bei ARDS-Patienten nach Pneumektomie oder Ein-Lungen-Ventilation, die transpulmonalen EVLW-Messwerte mit Vorsicht zu genießen sind.

Lange Zeit ging man davon aus, dass ein Pleuraerguss zum EVLW beiträgt und deshalb falsch-hohe EVLW-Messwerte mittels transpulmonaler Thermodilution erzeugt. Diese Annahme bestätigte sich jedoch nicht, da der Abstand des Pleuraraumes zum Interstitium und Alveolarraum zu groß ist, um eine Durchmischung hervorzurufen.

Letztlich steht zur Debatte, ob die Bauchlagerung Veränderungen beim EVLW hervorruft. Die Studienergebnisse sind diesbezüglich jedoch sehr uneinheitlich, sodass weitere Untersuchungen erforderlich sind.

5.3 EVLW(I) und Flüssigkeitsmanagement

Anstatt mit Hilfe des EVLW(I) Endpunkte wie Mortalität und geschädigte Lungenfunktion voraussagen zu wollen, könnte es sich als hilfreicher erweisen, es für therapeutische Entscheidungen beim Flüssigkeitsmanagement zu nutzen.

Verschiedene Studien zeigten, dass die kumulative Flüssigkeitsmenge ein unabhängiger Prognose-Parameter der Mortalität bei Patienten mit septischem Schock, ARDS und akutem Nierenversagen ist. (45, 21, 35) Es besteht ein ständiger Konflikt zwischen Befürwortern einer restriktiven Flüssigkeitstherapie in ARDS-Patienten und Vertretern einer höheren Flüssigkeitszufuhr, um hämodynamischen Problemen aufgrund von hohen endexpiratorischen Drücken entgegenzuwirken. (47, 16) Die Einbeziehung von EVLWI und auch PVPI könnte die Entscheidung über das richtige Vorgehen erleichtern. Ein hoher EVLWI weist auf das Vorliegen eines Lungenödems hin und sollte zu einem restriktiveren Flüssigkeitsmanagement führen. Das gilt ebenso für den PVPI, der eine vermehrte Leckage der Lungengefäße anzeigt. Durch höhere Flüssigkeitszufuhr würde sich das EVLW weiter erhöhen. Weitere Studien zeigten, dass das Flüssigkeitsmanagement in Abhängigkeit vom EVLWI zu einer verkürzten mechanischen Beatmung, einem verkürzten Aufenthalt auf der Intensivstation und zu einer geringeren Mortalität führt. (31, 39, 12) Hierbei

handelt es sich jedoch um Studien mit kleinen Patientenzahlen. Eine bestätigende, groß angelegte randomisierte Studie, die die Hämodynamik und den Flüssigkeitsstatus zwischen EVLWI- und Nicht-EVLWI-basierten Therapieschemata bei Patienten mit ARDS und septischem Schock vergleicht, steht noch aus.

5.4 Limitationen der Studie

Diese Studie bringt einige Limitationen mit sich. Insgesamt waren 6 verschiedene Zentren in der Studie vertreten. Dabei war jedoch die Ethnie des japanischen Patientenguts mit insgesamt 301 Patienten gegenüber den restlichen, aus Europa stammenden Zentren mit 1411 Patienten unterrepräsentiert. Das japanische Patientengut weist signifikante Unterschiede in der Biometrie auf, verglichen mit den restlichen Zentren. Bei einer Analyse des Gesamtdatensatzes entstehen somit verzerrte Ergebnisse, da die Eigenschaften des europäischen Patientenguts zu stark gewichtet in die Berechnungen einfließen.

Weiterhin besitzt jedes Zentrum sein eigenes Team mit variierenden Behandlungsabläufen und eigenen Schemata zur Überwachung und therapeutischen Intervention. Aggressives Monitoring und frühe Intervention kann zu Abweichungen in gemessenen EVLW-Werten führen. Auch hämodynamische Instabilität und Flüssigkeitszufuhr haben entscheidenden Einfluss auf das EVLW. Insbesondere der Aspekt des Flüssigkeitsmanagements wurde in dieser Arbeit, auch aufgrund uneinheitlicher Datendokumentation nicht berücksichtigt.

Einige Patienten mussten aufgrund fehlender oder von den Autoren nicht aufgeführter Daten von der Studie ausgeschlossen werden. Bei der Erhebung des EVLW wurden teilweise nur Einzelmessungen dokumentiert oder bestimmte Indizierungen des EVLW nicht bestimmt. Auch Parameter zur Einschätzung der Lungenfunktion, wie $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oder OI und genauere Angaben zum Krankheitsverlauf und Mortalität wurden nur von wenigen Autoren detailliert erhoben.

Weitere Limitationen entstehen durch das gewählte Studiendesign des systematischen Reviews. Ähnlich wie bei einer Metaanalyse kommt es auch hier zu bestimmten Fehlerquellen, die als „Biases“ bezeichnet werden. Dabei handelt es sich

um systematisch auftretende Fehler, die zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen können.

Schon bei der Suche können Fehler auftreten, z.B. der Publikationsbias („Publication Bias“). Dieser Fehler beschreibt die Tendenz, dass Daten, die ein negatives oder nicht das erhoffte Ergebnis zeigen, gar nicht erst publiziert werden und somit ein positives Ergebnis überschätzt wird. Diesem Fehler wurde in dieser Studie vorgebeugt, indem nach der Analyse der bereits publizierten Arbeiten, auch die Originaldatensätze direkt von den Autoren eingeholt wurden.

Weitere Fehlerquellen bei der Suche stellen beispielsweise der „Index-Bias“, der „Search Bias“ und der „Reference-Bias“ dar. Der „Index-Bias“ basiert nicht auf dem Fehler des Verfassers der Studie, sondern in der Auffindbarkeit der Studie. Er besteht, wenn in den Suchmaschinen für die publizierten Arbeiten die Studien falschen katalogisiert werden und infolgedessen nicht unter dem gesuchten Begriff gefunden werden können. Der „Search-Bias“ besagt, dass bestimmte Studien zu einem Thema nur schwer auffindbar sind und deshalb eventuell nicht mit einbezogen werden. Das kann dadurch passieren, dass einige wenige Arbeiten sehr häufig zitiert werden und dadurch deren Bedeutung überschätzt wird („Reference Bias“). In dieser Studie wurden nur Arbeiten in deutscher und englischer Sprache einbezogen, was eine weitere relevante Fehlerquelle, bezogen auf die Suche darstellt. Möglicherweise existieren relevante Studien in anderen Sprachen, die somit nicht mit einbezogen wurden.

Weitere Fehler können sich bei den Ein- und Ausschlusskriterien für die auszuwählenden Arbeiten ergeben. Durch eine falsche oder zu unspezifische Wahl der Kriterien, werden eventuell relevante Arbeiten ausgeschlossen oder bestimmten Arbeiten über anderen der Vorzug erteilt („Selector Bias“).

Weiterhin kann es zu Fehlern bei der Erhebung der Daten und Bewertung der Datenqualität kommen. Fehler bei der Darstellung von Daten können auftreten, wenn z.B. nur statistisch signifikante Daten aufgeführt werden, wodurch der Einfluss des Ergebnisses überschätzt wird („Reporting Bias“).

Um den Fehlern, bezogen auf die Suche, Auswahl, Analyse und Bewertung der Studien und Daten vorzubeugen, haben wir sichergestellt, dass immer zwei Untersucher die einzelnen Schritte unabhängig voneinander durchgeführt haben. Bei

Diskussion – Limitationen der Studie

unterschiedlichen Ergebnissen der beiden Untersucher, wurden eventuelle Probleme analysiert und eine Übereinstimmung gefunden.

6 Zusammenfassung

Das Monitoring von hämodynamisch relevanten Parametern ist insbesondere bei schwer erkrankten Patienten von großer Bedeutung und mit Hilfe von Geräten, wie dem weit verbreiteten PiCCO[®]-System oder dem Pulmonalarterienkatheter möglich. Ein bedeutender Parameter ist das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW). Es zeigt die Flüssigkeitsansammlung im Alveolarraum und im Interstitium der Lunge an und kann zur Quantifizierung eines Lungenödems herangezogen werden. Mit Hilfe des EVLW lassen sich weiterhin prognostische Aussagen über Endpunkte, wie die Lungenfunktion oder die Mortalität eines Patienten treffen. Hierfür ist die richtige Indizierung des EVLW, die sämtliche Einflussfaktoren und Störgrößen beachtet und korrigiert, von großer Bedeutung. Nur so lassen sich die gemessenen Werte der Patienten untereinander vergleichen, eine korrekte Interpretation des EVLW kann erfolgen und prognostizierende Aussagen über den weiteren Krankheitsverlauf können getroffen werden. Ob Körpergewicht, Körpergröße, Alter, Geschlecht, eine Kombination aus mehreren biometrischen Größen oder auch das unindizierte EVLW als Indikationsparameter am besten geeignet sind, ist bis heute umstritten. Es wurde sich in der Vergangenheit häufig auf die Indizierung des EVLW zum tatsächlichen Körpergewicht oder zum „predicted body weight“ bezogen, wobei nur wenige Studien mit größeren Patientenzahlen, die mehrere Indizierungen vergleichend untersuchen, existieren.

Daher wurde in dieser Arbeit zuerst ein systematischer Review 11 relevanter Studien zum Thema durchgeführt. Im Anschluss wurden im Sinne einer multizentrischen, pseudonymisierten, retrospektiven Analyse die Originaldaten von 6 Autoren zusammengetragen. So entstand ein Gesamtdatensatz mit 1758 Patienten, an dem umfassende Analysen des EVLW, seinen Indizierungen und seiner Prognosefähigkeit hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität durchgeführt werden konnten. Mit Hilfe von univariaten Analysen zeigte sich im Gesamtdatensatz, dass die Erstmessung des EVLW univariat zum Geschlecht ($r = 0,264$; $p < 0,001$), zur Körpergröße ($r = 0,249$; $p < 0,001$), zum Körpergewicht ($r = 0,169$; $p < 0,001$), aber nicht zum Alter ($r = -0,013$; $p < 0,068$) assoziiert ist. Anschließende multivariate Analysen zeigten, dass das Geschlecht am stärksten unabhängig mit dem EVLW assoziiert ist ($p < 0,001$; $T = 13,919$), gefolgt von der Körpergröße ($p < 0,001$; $T = 8,471$) und dem Körpergewicht ($p < 0,001$; $T = 7,169$). Mit der gewonnenen Kenntnis

über die Beziehung der einzelnen biometrischen Parameter zum EVLW, konnte nun eine neue Indizierungsformel (EVLW/neu) entwickelt werden, die diese Parameter entsprechend ihrer Einflussnahme auf das unindizierte EVLW mit individuellen Faktoren gewichtet. Beim Vergleich von EVLW/neu mit den gängigen Indizierungen des EVLW im Bezug zur 28-Tage-Mortalität, zeigte EVLW/neu eine Überlegenheit in der Prognosefähigkeit mit einer AUC von 0,553 (95%-Konfidenzintervall: 0,539 – 0,577; $p < 0,001$). Darauf folgten EVLW/Height (AUC: 0,549; 95%-KI: 0,532 – 0,567; $p < 0,001$), das unindizierte EVLW (AUC: 0,511; 95%-KI: 0,492 – 0,530; $p < 0,001$), das EVLW/PBW (AUC: 0,504; 95%-KI: 0,485 – 0,523; $p < 0,001$) und das EVLW/ABW (AUC: 0,503; 95%-KI: 0,484 – 0,522; $p < 0,001$). Generell fiel die Assoziation aller Indizierungen des EVLW zur Mortalität zwar gering aus, durch Subgruppenanalysen von schwerer erkrankten Patientenkollektiven, zeigte sich diese Assoziation jedoch verstärkt. Der Gesamtdatensatz weist eine große Heterogenität bezüglich Ethnizität, zugrundeliegender Erkrankungen und biometrischer Parameter auf. Daher ist anzunehmen, dass EVLW/neu auch in zukünftigen Datenerhebungen eine überlegene Rolle im Hinblick auf Indizierung und Prognosefähigkeit der Mortalität im Vergleich mit den bisher gängigen Indizierungen des EVLW einnehmen kann.

7 Literaturverzeichnis

1. **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, S. 1690-1695.
2. **Al Deeb M, Barbic S, Featherstone R, Dankoff J, Barbic D.** Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting with acute dyspnea: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2014, 21, S. 843-852.
3. **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, S. 74-84.
4. **Berkowitz DM, Danai PA, Eaton S, Moss M, Martin GS.** Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2008, 36, S. 1803-1809.
5. **Beutler S, Schmidt U, Michard F.** Hemodynamic Monitoring in Obese Patients: A Big Issue. *Crit Care Med*. 2004, 32, S. 1981.
6. **Carlile PV, Lowery DD, Gray BA.** Effect of PEEP and type of injury on thermal-dye estimation of pulmonary edema. *Journal of applied physiology*. 1986, 60, S. 22-31.
7. **Chew MS, Ihrman L, During J, Bergenzaun L, Ersson A, Uden J, Ryden J, Akerman E, Larsson M.** Extravascular lung water index improves the diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock. *Critical Care (London, England)*. 2012, 16.
8. **Colmenero-Ruiz M, Fernandez-Mondejar E, Fernandez-Sacristan MA, Rivera-Fernandez R, Vazquez-Mata G.** PEEP and low tidal volume ventilation reduce lung water in porcine pulmonary edema. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997, 155, S. 964-970.

- 9. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, Malbrain ML.** Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care.* 2012, 2.
- 10. 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.
- 11. Dietrich CF, Mathis G, Blaivas M, Volpicelli G, Seibel A, Wastl D, Atkinson NS, Cui XW, Fan M, Yi D.** Lung B-line artifacts and their use. *J Thorac Dis.* 2016, 8, S. 1356-1365.
- 12. Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, Schuster DP.** A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis.* 1987, 136, S. 662-668.
- 13. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Saenz G, Moseinco M, Pozo M, Gomez A, Baredes N, Jannello G, Osatnik J.** Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2002, 30, S. 2450-2456.
- 14. Fernandez-Mondejar E, Guerrero-Lopez F, Colmenero M.** How important is the measurement of extravascular lung water? *Curr Crit Care.* 2007, 13, S. 79-83.
- 15. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, LeJemtel TH, Cotter G, SHOCK Investigators.** Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol.* 2004, 44, S. 340-348.
- 16. Fougères E, Teboul JL, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X.** Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Crit Care Med.* 2010, 38, S. 802-807.

17. **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, S. 830-835.
18. **Frohlich S, Murphy N, Boylan JF.** ARDS: progress unlikely with non-biological definition. *Br J Anaesth.* 2013, 111, S. 696-699.
19. **Huber W, Mair S, Gotz SQ, Tschirdewahn J, Siegel J, Schmid RM, Saugel B.** Extravascular lung water and its association with weight, height, age, and gender: a study in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2013, 39, S. 146-150.
20. **Huber W, Hollthaler J, Schuster T, Umgelter A, Franzen M, Saugel B, Cordemans C, Schmid RM, Malbrain ML.** Association between different indexations of extravascular lung water (EVLW) and PaO₂/FiO₂: a two-center study in 231 patients. *PLoS One.* 2014, 9.
21. **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, S. 472-480.
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, 1550-1554.
23. **Kushimoto S, Endo T, Yamanouchi S, Sakamoto T, Ishikura H, Kitazawa Y, Taira Y, Okuchi K, Tagami T, Watanabe A, Yamaguchi J, Yoshikawa K, Sugita M, Kase Y, Kanemura T, Takahashi H, Kuroki Y, Izumino H, Rinka H, Seo R, Takatori M, Kaneko T, Nakamura T, Irahara T, Saito N, Pi CCOPEG.** Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition. *Critical care (London, England).* 2013, 17, S. 132.
24. **Kuzkov VV, Kirov MY, Sovershaev MA, Kulkin VN, Suberov EV, Waerhaug K, Bjertnaes LJ.** Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006, 36, S. 1647-53.

- 25. Kuzkov VV, Suborov EV, Kirov MY, Kuklin VN, Sobhkezh M, Johnsen S, Waerhaug K, Bjertnaes LJ.** Extravascular lung water after pneumonectomy and one-lung ventilation in sheep. *Crit Care Med.* 2007, 35, S. 1550-1559.
- 26. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ.** Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2004, 100, S. 9-15.
- 27. Lubrano R, Cecchetti C, Elli M, Tomasello C, Guido G, Di Nardo M, Masciangelo R, Pasotti E, Barbieri MA, Bellelli E, Pirozzi N.** Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill children with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2011, 37, S. 124-131.
- 28. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Barrailier S, Gasan G, Tronchon L, Thevenin D.** Extravascular lung water indexed or not to predicted body weight is a predictor of mortality in septic shock patients. *J Crit Care.* 2012, 27, S. 376-383.
- 29. Martin GS, Eaton S, Mealer M, Moss M.** Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2005, 9, S. 74-82.
- 30. Michard F, Fernandez-Mondejar E, Kirov MY, Malbrain M, Tagami T.** A new and simple definition for acute lung injury*. *Crit Care Med.* 2012, 40, S. 1004-1006.
- 31. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP.** Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *The American review of respiratory disease.* 1992, 145, S. 990-998.
- 32. Myers JC, Reilley TE, Cloutier CT.** Effect of positive end-expiratory pressure on extravascular lung water in porcine acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 1988, 16, S. 52-54.
- 33. Neuteboom OB, Heldeweg ML, Pisani L, Smit MR, Lagrand WK, Cherpanath TG, Dondorp AM, Schultz MJ, Tuinman PR.** Assessing Extravascular Lung Water in Critically Ill Patients Using Lung Ultrasound: A Systematic Review on Methodological Aspects in Diagnostic Accuracy Studies. *Ultrasound Med Biol.* 2020, 00, S. 1-8.

- 34. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, Matthay MA.** Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2002, 346, S. 1281-1286.
- 35. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL.** A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care Med.* 2008, 12, S. 74.
- 36. 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, S. 69-73.
- 37. 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, S. 180-187.
- 38. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A.** Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest.* 2002, 122, S. 2080-2086.
- 39. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Schuster DP.** Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest.* 1991, 100, S. 1068-1075.
- 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, S. 953-960.
- 41. Shyamsundar M, Attwood B, Keating L, Walden AP.** Clinical review: the role of ultrasound in estimating extra-vascular lung water. *Crit Care.* 2013, 17, S. 237.
- 42. Soldati G, Copetti R, Sher S.** Can lung comets be counted as "objects"? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011, 4, S. 438-439.

- 43. Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, Atsumi T, Tosa R, Matsuda K, Oyama R, Kawaguchi T, Masuno T, HIRAMA H, Yokota H.** Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care Med.* 2010, 14, S. 162.
- 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, 4, S. 27.
- 45. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D.** Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006, 34, S. 344-353.
- 46. 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, S. 577-591.
- 47. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, DeBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL.** Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006, Bd. 354, 21, S. 2564-2575.
- 48. Winkler MH, Touw HR, van de Ven PM, Twisk J, Tuinman PR.** Diagnostic Accuracy of Chest Radiograph, and When Concomitantly Studied Lung Ultrasound, in Critically Ill Patients With Respiratory Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2018, 46, S. 707-714.

49. Wolf S, Riess A, Landscheidt JF, Lumenta CB, Schurer L, Friederich P.

How to perform indexing of extravascular lung water: a validation study. *Crit Care Med.* 2013, 41, S. 990-998.

50. Xirouchaki N, Magkanas E, Vaporidi K, Kondili E, Plataki M, Patrianakos

A, Akoumianaki E, Georgopoulos D. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Med.* 2011, 37, S. 1488-1493.

51. Zhao Z, Jiang L, Xi X, Jiang Q, Zhu B, Wang M, Xing J, Zhang D.

Prognostic value of extravascular lung water assessed with lung ultrasound score by chest sonography in patients with acute respiratory distress syndrome. *BMC Pulm Med.* 2015, 15, S. 98.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau Pulmonalarterienkatheter (modifiziert nach Wikipedia)	9
Abbildung 2: Aufbau PiCCO®-System (modifiziert nach PULSION Medical Systems)	11
Abbildung 3: Schematische Darstellung zur Berechnung	16
Abbildung 4: Messwerte verschiedener Indizes des Extravaskulären Lungenwassers (modifiziert nach Huber 2013)	32
Abbildung 5: Übersicht Datenauswahl	38
Abbildung 6: Verteilung des Alters in den einzelnen Zentren	47
Abbildung 7: Verteilung der Körpergröße in den einzelnen Zentren.....	48
Abbildung 8: Verteilung des Körpergewichts in den einzelnen Zentren.....	48
Abbildung 9: Verteilung des "Predicted Bodyweight" in den einzelnen Zentren	49
Abbildung 10: Höhe des EVLW (Erstmessung) bei Frauen und Männern im Gesamtdatensatz	51
Abbildung 11: Korrelation des EVLW (Erstmessung).....	52
Abbildung 12: Korrelation des EVLW (Erstmessung).....	53
Abbildung 13: Korrelation des EVLW (Erstmessung).....	53
Abbildung 14: Stärke der Einflussnahme biometrischer.....	57
Abbildung 15: Neue Indizierungsformel mit biometrisch adjustiertem EVLWI (EVLW/neu) ...	57
Abbildung 16: Korrelation von EVLW/Height mit dem Körpergewicht (oben) vs. Korrelation von EVLW/neu mit dem Körpergewicht (unten)	59
Abbildung 17: Korrelation des EVLW mit dem Körpergewicht (oben) vs. Korrelation des EVLW/neu mit dem Körpergewicht (unten).....	60
Abbildung 18: Korrelation des EVLW mit der Körpergröße (oben) vs. Korrelation des EVLW/neu mit der Körpergröße (unten)	61
Abbildung 19: Assoziation von EVLW (oben) und EVLW/neu (unten) mit dem Geschlecht ..	62
Abbildung 20: ROC-Kurven zur Vorhersage der Mortalität durch das EVLW und seiner Indizierungen (Erstmessung) für den Gesamtdatensatz	64
Abbildung 21: Prognosefähigkeit der Mortalität durch das EVLW und seine Indizierungen (Erstmessung) im Gesamtdatensatz.....	65
Abbildung 22: ROC-Kurven zur Vorhersage der Mortalität durch das EVLW und seine Indizierungen (Erstmessung) ohne den Datensatz "Wolf"	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 23: ROC-Kurven zur Vorhersage der Mortalität durch das EVLW und seine Indizierungen für den Datensatz "Chew"	67
Abbildung 24: ROC-Kurven zur Vorhersage der Mortalität durch das EVLW und seine Indizierungen für den Datensatz "Tagami"	68
Abbildung 25: Oxygenationsindex	76

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Korrekturformeln des Körpergewichts für Männer und Frauen	30
Tabelle 2: Studienübersicht Teil 1	41
Tabelle 3: Studienübersicht Teil 2	42
Tabelle 4: Messgrößenerfassung in den einzelnen Datensätzen.....	43
Tabelle 5: Patientencharakteristika Gesamtkollektiv	45
Tabelle 6: Patientencharakteristika in den einzelnen Datensätzen	46
Tabelle 7: Univariate Analyse des EVLW (Erstmessung) im Gesamtdatensatz	50
Tabelle 8: Univariate Analyse des EVLW (Durchschnittswert) im Teildatensatz	54
Tabelle 9: Multivariate Analyse des EVLW (Erstmessung) zur Biometrie im Gesamtdatensatz	55
Tabelle 10: Korrelation gängiger EVLW-Indizierungen, EVLW und EVLW/neu mit der Biometrie.....	58
Tabelle 11: Einfluss der Biometrie auf das EVLW.....	70
Tabelle 12: Eignung der einzelnen Indizierungen des EVLW zur.....	72

10 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Prof. Dr. Wolfgang Huber. Als mein ursprünglicher Doktorvater und Betreuer hat er mich die meiste Zeit der Arbeit aktiv begleitet und geleitet. Er stand mir stets mit voller Begeisterung hilfsbereit zur Seite und gab mir ständig neue fachliche Anregungen für die Ausgestaltung der Arbeit. Leider ist er Mitte des Jahres verstorben und damit viel zu früh von uns gegangen. Ich habe ihn sowohl auf fachlicher, als auch auf persönlicher Ebene sehr zu schätzen gewusst. Er hat sich unermüdlich für seine Patienten und Studenten eingesetzt und stand mir immer mit Rat und Tat zur Seite.

Weiterhin möchte ich PD Dr. Tobias Lahmer danken, der die betreuende Funktion von Prof. Huber fortgesetzt hat und mir ebenfalls hilfsbereit zur Seite stand.

Zuletzt gilt ein großer Dank meinen Eltern, ohne die ich nicht hier wäre. Sie haben mich immer, vor allem in schweren Zeiten, motiviert und unterstützt und standen mir stets liebend und helfend zur Seite. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.