

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesie

Professor Dr. med. Christian Zöllner

Einfluss der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion auf das Lungenödem bei Patient:innen mit Sepsis auf der Intensivstation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Leah Ebba Katharina Schirren
aus München

Hamburg
2024

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.01.2025**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Kai Müllerleile

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Christian Zöllner

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Abbildungsverzeichnis	8
3. Tabellenverzeichnis	9
4. Einleitung	10
4.1 Arbeitshypothese und Herleitung der Fragestellung	10
4.2 Sepsis	11
4.2.1 Definition	11
4.2.2 Pathophysiologie	11
4.2.3 Inzidenz der Sepsis	13
4.2.4 Mortalität	13
4.3 Lungenödem während der Sepsis	14
4.3.1 Definition	14
4.3.2 Pathophysiologie	14
4.3.3 Inzidenz	15
4.3.4 Mortalität	15
4.4 Linksventrikuläre diastolische Funktion	17
4.4.1 Definition und Physiologie	17
4.5 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion	18
4.5.1 Definition	18
4.5.2 Pathophysiologie	18
4.5.3 Risikofaktoren	18
4.5.4 Klinisches Syndrom	19
4.5.5 Gradeinteilung	20
4.5.6 Epidemiologie	20
4.5.7 Mortalität	21
4.6 Septische Kardiomyopathie und linksventrikuläre diastolische Dysfunktion	22
4.6.1 Definition septische Kardiomyopathie	22
4.6.2 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion während der Sepsis	22
4.6.3 Pathophysiologie der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion während der Sepsis	23
4.6.4 Inzidenz der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion während der Sepsis	25
4.6.5 Mortalität der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion während der Sepsis	25
4.7 Lungenödem und linksventrikuläre diastolische Dysfunktion	26
4.7.1 Definition	26
4.7.2 Pathophysiologie	26
4.7.3 Inzidenz	26
4.8 Hintergrund der Methoden	27
4.8.1 Allgemeine Einführung Ultraschall	27
4.8.2 Doppler-Sonographie	28
4.8.3 Transthorakale Echokardiographie	28
4.8.4 Echokardiographische Diagnostik der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion	29
4.9 Zielsetzung der Arbeit	33
5. Material und Methoden	34
5.1 Studiendesign	34
5.2 Ein- und Ausschlusskriterien	34
5.3 Ethikvotum, Studienregistrierung und Aufklärung	34

5.4 Erhebung der klinischen Daten	35
5.4.1 Klinische Daten	35
5.4.2 Diagnostik der Sepsis	35
5.5 Ultraschallbilder	37
5.5.1 Erhebung und Auswertung	37
5.5.2 Durchführung der transthorakalen Echokardiographie	37
5.5.3 Echokardiographische Parameter	38
5.5.4 Algorithmen zur Beurteilung der diastolischen Funktion	41
5.5.5 Lungenultrashall	43
5.6 Statistische Analyse	45
5.6.1 Statistische Auswertung und graphische Darstellung	45
5.6.2 Fallzahlberechnung	45
5.6.3 Assoziation zwischen der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion und dem Lungenultrashallscore	45
5.6.4 Vergleich verschiedener Parameter bezüglich der Mortalität auf der Intensivstation	47
5.6.5 Inter-rater Reliabilität	47
6. Ergebnisse	48
6.1 Charakterisierung des Patient:innenkollektivs	48
6.1.1 Ablauf des Studieneinschluss	48
6.1.2 Demographische und medizinische Daten	50
6.2 Ultraschalluntersuchungen	53
6.2.1 Echokardiographie	53
6.2.2 Algorithmen zur Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Funktion	54
6.2.3 Lungenultrashall und Lungenultrashallscore	55
6.3 Deskriptiver Zusammenhang zwischen linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion und Lungenultrashall Score	56
6.3.1 LVDD (nach ASE 2016) und LUSS	56
6.3.2 LVDD (nach Lanspa et al.) und LUSS	57
6.4 Analyse des Zusammenhangs zwischen linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion und Lungenultrashall Score mittels gemischter linearer Modelle	58
6.5 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion und die Mortalität auf der Intensivstation	60
6.6 Inter-rater Reliabilität	61
7. Diskussion	62
7.1 Diskussion der Ergebnisse	62
7.1.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	62
7.1.2 Assoziation zwischen der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion und dem Lungenultrashall Score	62
7.1.3 Vergleich zwischen der linksventrikulären diastolischen Funktion in Bezug auf die Mortalität auf der Intensivstation	67
7.2 Beschreibung der Kohorte	70
7.2.1 Prävalenz der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion	70
7.2.2 Prävalenz des Lungenödems	72
7.2.3 Schweregrad des Lungenödems	72
7.2.4 Prävalenz der Pneumonie	75
7.2.5 Sepsis und Mortalität auf der Intensivstation	76
7.2.6 SOFA-Score	77
7.3 Diskussion der Methoden	77
7.3.1 Echokardiographie der linksventrikulären diastolischen Funktion	78
7.3.2 Algorithmen zur Bewertung der linksventrikulären diastolischen Funktion	80

7.3.3 Lungenultraschall	83
7.3.4 Lungenultraschallscore	85
7.4 Stärken und Limitationen	85
7.5 Ausblick	86
7.6 Schlussfolgerung	87
8. Zusammenfassung	88
9. Literaturverzeichnis	89
10. Danksagung	98
11. Lebenslauf	99
12. Eidesstattliche Versicherung	100

1. Abkürzungsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis

A-Linien	Horizontaler Nachhallartefakt beim Lungenscannen
A-Welle	maximale Geschwindigkeit des aktiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel (Vorhofkontraktion) (m s^{-1})
a'-Welle	Frühdiaistolischen, aktive Mitralanulusgeschwindigkeit (Vorhofkontraktion) (m s^{-1})
A4C	Apikaler Vierkammerblick
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome, Akutes Atemnotsyndrom
ASE	American Society of Echocardiography, Amerikanische Gesellschaft für Echokardiographie
B-Linien	Hyperechogene vertikale Artefakte im Lungenscannen
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CI	Doppler-basierter kardialer Index ($\text{l min}^{-1} \text{m}^{-2}$)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CW	kontinuierlicher Wellen-Doppler
DT	Dezelerationszeit der E-Welle (ms)
EF	Ejektionsfraktion
ESICM	Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin
E-Welle	Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel (m s^{-1})
e'-Welle	Frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit (septal oder lateral) (m s^{-1})
E/A-Quotient	Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils (E) geteilt durch die maximale Geschwindigkeit des aktiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel (A)
E/e'-Quotient	Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel (E) geteilt durch die frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit (e')
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
EVLWI	Extravaskulärer Lungenwasser Index
GCS	Glasgow Coma Scale

1. Abkürzungsverzeichnis

HFNC	Hochfluss-Nasenkanüle
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
ICR	Interkostalraum bzw. Interkostalräume
ICU	Intensivstation
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit (ms)
LAVi	linksatrialer Volumen Index (ml m ⁻²)
LMM	Linear gemischtes Modell
LUS	Lungensultraschall
LUSS	Lungensultraschall Score
LV	Linker Ventrikel/ linksventrikulär
LVDD	linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVOTdiam	Durchmesser des linken ventrikulären Ausflusstrakts (cm)
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MACE	Schwere kardiologische Ereignisse
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MODS	Multiples Organdysfunktionssyndrom
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
PEEP	Positiver end-expiratorischer Druck
PPV	Überdruckbeatmung
PW Doppler	Puls-Wellen-Doppler
qSOFA-Score	quick Sequential Organ Failure Assessment-Score
SAPS	Simplified acute physiology score
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment-Score
SV	Schlagvolumen (ml)
SVI	Schlagvolumen Index (ml m ⁻²)
TDI	Gewebedoppler Darstellung
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
TRV _{max}	Spitzengeschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz (m s ⁻¹)
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
ZNS	Zentrales Nervensystem

2. Abbildungsverzeichnis

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beziehung zwischen der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion und der Herzinsuffizienz

Abbildung 2: American Society of Echocardiography (ASE)-Algorithmus zur Beurteilung der diastolischen Funktion

Abbildung 3: Vereinfachter Algorithmus nach Lanspa et al. zur Beurteilung der diastolischen Funktion

Abbildung 4: Identifizierung und Aufnahmeprozess der Studienteilnehmer:innen

Abbildung 5: Zusammenhang zwischen dem Lungenscore und der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion

Abbildung 6: Zusammenhang zwischen der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion ($E/e'_{sept.}$ Quotient) und der Mortalität auf der Intensivstation

3. Tabellenverzeichnis

3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)-Score

Tabelle 2: Lungenultrashallscore nach Enghard und Kolleg:innen

Tabelle 3: Vorerkrankungen der eingeschlossenen Patient:innen

Tabelle 4: Infektionsfokus der Sepsis der eingeschlossenen Patient:innen

Tabelle 5: Verlauf und Therapie der Sepsis

Tabelle 6: Ergebnisse der Echokardiographie

Tabelle 7: Vergleich der Prävalenz der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion anhand von zwei verschiedenen Algorithmen

Tabelle 8: Ergebnisse des Lungenultrashalls

Tabelle 9: Linear gemischte Modelle

Tabelle 10: Mortalität auf der Intensivstation

4. Einleitung

4. Einleitung

4.1 Arbeitshypothese und Herleitung der Fragestellung

Die Sepsis wird nach der gültigen Definition aus dem Jahr 2016 als eine lebensbedrohliche akute Organdysfunktion definiert, die durch eine inadäquate systemische Immunantwort des Organismus auf eine mögliche Infektion verursacht wird (Bracht et al., 2019; Singer et al., 2016). Gemäß dieser Definition steht damit die aus der Kontrolle geratene Immunantwort und die daraus folgenden Organschäden im Vordergrund (Bracht et al., 2019; Singer et al., 2016). Häufig versagt als erstes Organ während der Sepsis die Lunge (Schulte am Esch et al., 2011). Die immunologische Schädigung des Endothels führt zu einem Lungenödem (Ince et al., 2016; Kuzkov et al., 2006; Martin et al., 2005; Nair and Sauthoff, 2020).

Weitere häufige akute Organschädigungen betreffen das kardiovaskuläre System (Angus and van der Poll, 2013). Lange wurde vor allem die systolische Funktion des Herzens während einer Sepsis beurteilt, doch insbesondere die Forschung in den letzten Jahren hat gezeigt, dass auch die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (LVDD) einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der Sepsis und die Mortalität von Patient:innen mit Sepsis nimmt (Sanfilippo et al., 2017, 2015). Die LVDD führt durch erhöhte Füllungsdrücke im linken Herzen zu einem erhöhten hydrostatischen Druck in der Lunge (Nagueh et al., 2009). Dieser kann wiederum in einem Lungenödem münden (Cho et al., 2014; Higashi et al., 2013; Y. Li et al., 2018; Shigematsu et al., 2019).

Diese Dissertation befasst sich mit der Fragestellung, ob Patient:innen mit LVDD im Rahmen einer Sepsis ein höheres Risiko für die Entstehung eines Lungenödems aufweisen, als Patient:innen ohne LVDD.

4. Einleitung

4.2 Sepsis

4.2.1 Definition

Die neue Definition der Sepsis rückt die Organschädigungen als Folge der unkontrollierten Immunantwort in den Mittelpunkt. Gemessen werden die Organschädigungen anhand eines akuten Anstieges des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Scores um zwei oder mehr Punkte (Bracht et al., 2019; Cecconi et al., 2018; Singer et al., 2016).

4.2.2 Pathophysiologie

Vereinfacht lässt sich die Sepsis in verschiedene Phasen unterteilen: das Eindringen der Erreger und eine Hyperreaktion des Immunsystems, auf die eine immunsuppressive Phase folgt (Werdan et al., 2015). Diese Prozesse münden in einer Mikrozirkulationsstörung, die zu einer Minderversorgung von Organen und damit zum Organversagen führt (Cecconi et al., 2018; Schulte am Esch et al., 2011).

Nach dem Eindringen der Erreger kommt es zunächst zu einer lokalen Infektion, die in der Regel vor Ort kontrolliert werden kann (Werdan et al., 2015). Wenn dies nicht mehr möglich ist, kommt es zur systemischen Aussaat und Verbreitung der Erreger (Bakterien, anderen Mikroorganismen oder bakteriellen Produkten (Toxinen)) in den gesamten Körperkreislauf (Striebel, 2017).

Der Körper reagiert mit der systemischen Aktivierung des Immunsystems und es werden Mediatoren ausgeschüttet, die unterschiedliche Funktionen ausüben und miteinander interagieren. Es werden über verschiedene Kaskaden sowohl proinflammatorische als auch antiinflammatorische Zytokine freigesetzt (Striebel, 2017; Vater et al., 2019; Werdan et al., 2016). Die systemische Reaktion wird durch den exponentiellen Charakter der Immunreaktionen zusätzlich verstärkt (Werdan et al., 2016). Zusammenfassend lässt sich eine Störung des Gleichgewichts zwischen Proinflammation und Antiinflammation feststellen, die in einer Dysfunktion des Immunsystems mündet (Werdan et al., 2015).

Die Aktivierung der verschiedenen Mediatoren und die Ausschüttung von Zytokinen führt zu einer Gefäßschädigung, die durch die Zerstörung der Endothelbarriere der Gefäße zu einer Gefäß-Leckage („capillary leak syndrom“) führt (Werdan et al., 2016). Dabei tritt intravasale Flüssigkeit in das Interstitium aus, so dass sich ein intravasaler Volumenmangel bei gleichzeitigem Vorliegen von Ödemen ausbildet (Striebel, 2017; Vater et al., 2019). Neben dem Flüssigkeitshaushalt gerät auch die Tonuseinstellung

4. Einleitung

der Gefäße außer Kontrolle. Die Gefäße dilatieren und sprechen kaum auf endogene oder exogene Vasopressoren an (Werdan et al., 2016). Am Ende dieser Kaskade steht das Kernproblem einer Sepsis: eine Mikrozirkulationsstörung in den kapillären Endstromgebieten, trotz möglicherweise bestehender Makrozirkulation (Schulte am Esch et al., 2011).

Die Mikrozirkulationsstörung in den kapillären Endstromgebieten führt zu einer Minderdurchblutung der Organe und folglich zu einer Gewebehypoxie, die entweder durch ein systemisches oder lokales Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Gewebebedarf entsteht (Cecconi et al., 2018). Selbst bei umfassender Kreislaufanpassung bleibt die Gewebehypoxie bestehen und kann unbehandelt zu einem Einzel- oder Multiorganversagen führen (Schulte am Esch et al., 2011).

Häufig treten nach einigen Tagen verschiedene Organdysfunktionen („multiple organ dysfunction syndrome“ = MODS) auf (Larsen, 2016). Diese lokalen Ischämien betreffen besonders häufig die Nieren, die Leber, die Lunge, das Herz, das Zentrale Nervensystem (ZNS) und das hämatologische System (Caraballo and Jaimes, 2019). Bei schwerkranken Patient:innen ist eine Sepsis der häufigste Grund für ein akutes Nierenversagen (Bagshaw et al., 2007; Caraballo and Jaimes, 2019). In der Leber kann es durch eine Sepsis entweder zu einer hypoxischen Hepatitis oder zu sepsis-induzierter Cholestase kommen (Caraballo and Jaimes, 2019; Strnad et al., 2017). Im ZNS werden durch eine Sepsis-assoziierte Enzephalopathie ischämische Läsionen herbeigeführt (Caraballo and Jaimes, 2019; Sharshar et al., 2004). Das Versagen verschiedener Organe tritt nicht in einer bestimmten Reihenfolge auf und muss nicht bei jeder Patientin beziehungsweise (bzw.) jedem Patienten vorkommen, aber es stellt einen prognostisch relevanten Bestandteil der Sepsis dar (Caraballo and Jaimes, 2019).

Die Pathophysiologie einer Sepsis ist komplex und immer noch Gegenstand der aktuellen Forschung. Zusammengefasst wird die Sepsis durch eine Infektion ausgelöst, aber die dysregulierte Immunantwort und damit die Pathophysiologie auf unterschiedlichen Ebenen sind für den Krankheitsverlauf entscheidend (Schulte am Esch et al., 2011). Die endotheliale Dysfunktion spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Sepsis (Huet et al., 2011).

4. Einleitung

4.2.3 Inzidenz der Sepsis

Die Inzidenz der Sepsis weltweit auf den Intensivstationen beträgt zwischen 30% und 60% (Sakr et al., 2018; Vincent et al., 2009). Auf den deutschen Intensivstationen konnte eine Punktprävalenz von fast 18% festgestellt werden (SepNet Critical Care Trials Group, 2016). Männer waren 1,8 Mal häufiger von der Sepsis betroffen als Frauen (Fleischmann et al., 2016). In Deutschland nahmen die Inzidenz und die Mortalität einer Sepsis mit dem Alter zu (Fleischmann et al., 2016).

4.2.4 Mortalität

Die Mortalität durch eine Sepsis weltweit zu beziffern ist aus verschiedenen Gründen schwierig. Bisher durchgeführte Studien beziehen sich vor allem auf Länder mit hohem pro Kopf Einkommen. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass vor allem in Ländern mit geringem pro Kopf Einkommen, schlechteren Hygienebedingungen und fehlender medizinischer Ausstattung die Mortalität höher ist (Sakr et al., 2018).

Bei internationalen Studien wurde eine Letalität der Patient:innen mit Sepsis im Krankenhaus von 35,3% und auf den Intensivstationen von 25,8% dokumentiert (Fleischmann-Struzek et al., 2022; Sakr et al., 2018). Patient:innen mit Sepsis versterben signifikant häufiger auf der Intensivstation als Patient:innen ohne Sepsis (Vincent et al., 2009). Insgesamt scheint jeder 5. (19,7%) Todesfall weltweit sepsisbedingt zu sein (Rudd et al., 2020).

Die Letalität der Sepsis im Krankenhaus in Deutschland wird bis zu einer Höhe von 50,9% angegeben (SepNet Critical Care Trials Group, 2016), wobei in mehreren Studien einen Rückgang beschrieben wurde (Fleischmann-Struzek et al., 2022; SepNet Critical Care Trials Group, 2016).

4. Einleitung

4.3 Lungenödem während der Sepsis

4.3.1 Definition

Das Lungenödem ist definiert als eine pathologische Ansammlung von Flüssigkeit in den extravaskulären Räumen der Lunge wie dem Interstitium und den Alveolen (Nair and Sauthoff, 2020). Der Anstieg des extravaskulären Lungenwassers (EVLW) ist das pathophysiologische Merkmal eines Lungenödems und ein Indikator für die erhöhte pulmonale Permeabilität (Chung et al., 2010; Nair and Sauthoff, 2020). Zur besseren Einschätzung des EVLW wird dieses auf das ideale Körpergewicht in Kilogramm der Patientin bzw. des Patienten bezogen und als extravaskulärer Lungenwasser Index (EVLWI) bezeichnet (Kochs and Zacharowski, 2015). Das Lungenödem kann sich durch eine erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität entwickeln, die durch die systemische Inflammation entsteht, zum Beispiel im Rahmen einer Sepsis (Nair and Sauthoff, 2020).

4.3.2 Pathophysiologie

Physiologisch wird die interstitielle Flüssigkeit vor allem durch die lymphatischen Gefäße der Lunge und die alveoläre Flüssigkeit durch aktive Transportmechanismen entfernt (Nair and Sauthoff, 2020). Wird die lymphatische Kapazität überschritten, akkumuliert die Flüssigkeit im Interstitium um die Bronchiolen, Arteriolen und Venolen (Kuzkov et al., 2006). Zunächst wird die arterielle Oxygenierung des Bluts nicht beeinflusst (Kuzkov et al., 2006; Sturm, 1990). Im weiteren Verlauf ergießt sich das Lungenödem in die Alveolen, behindert den Gasaustausch (Gotts and Matthay, 2016; Kuzkov et al., 2006; Nair and Sauthoff, 2020) und kann zu einer arteriellen Hypoxämie führen (Chung et al., 2010). Diese arterielle Hypoxämie verschlechtert die Versorgung der anderen Organe maßgeblich und nimmt deshalb eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des Multiorganversagens der Sepsis ein (Chung et al., 2010).

Durch die erhöhte pulmonale Permeabilität wird das Ausschwemmen der inflammatorischen Mediatoren aus der Lunge in die systemische Zirkulation erleichtert (Chung et al., 2010; Gullo et al., 1996). Deshalb ist die rechtzeitige Diagnose und die adäquate Therapie der Schädigungen der septischen Lunge für Betroffene überlebenswichtig (Chung et al., 2010).

4. Einleitung

4.3.3 Inzidenz

Das Auftreten eines Lungenödems im Rahmen eines septischen Krankheitsbildes kann durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen bedingt sein. Insbesondere ein septischer Infektfokus in der Lunge selbst (zum Beispiel eine Pneumonie) führt zu einer erhöhten pulmonalen Permeabilität mit Zunahme des EVLWs (Ince et al., 2016; Martin et al., 2005).

Weltweit ließen sich bei 64% der Patient:innen die Lunge als der primäre Infektionsort für eine Sepsis nachweisen (Vincent et al., 2009). Mehrere Studien konnten auch für Deutschland ähnliche Ergebnisse feststellen (Engel et al., 2007; SepNet Critical Care Trials Group, 2016). Bei Patient:innen mit einem pulmonalen Fokus einer Sepsis wurde häufiger ein erhöhter EVLWI von $>7 \text{ ml kg}^{-1}$ festgestellt als bei Patient:innen mit einem extrapulmonalen Fokus einer Sepsis (95% vs. 50%) (Kuzkov et al., 2006).

Aber auch bei extrapulmonalem septischen Infektfokus führt die erhöhte Permeabilität der Sepsis in der Lunge zu einem Lungenödem (Mallat et al., 2012). In mehr als der Hälfte der Fälle tritt infolgedessen eine Gasaustauschstörung auf (Engel et al., 2007; Sakr et al., 2018; SepNet Critical Care Trials Group, 2016).

4.3.4 Mortalität

Bereits 2005 konnten Martin und Kolleg:innen bei Patient:innen mit Sepsis auf der Intensivstation ein erhöhtes EVLW mit einem schlechteren Überleben signifikant assoziieren (Martin et al., 2005). Diesen Zusammenhang konnten auch Kuzkov und Kolleg:innen nachweisen: bei Patient:innen, die zuvor an einer Sepsis erkrankt und verstorben waren, war das EVLW signifikant um 60-70% erhöht (Kuzkov et al., 2006). In einer Studie von Chung und Kolleg:innen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem hohen EVLWI und einem geringeren Überleben der Patient:innen mit Sepsis festgestellt werden (Chung et al., 2008). Der EVLWI konnte außerdem als ein Prädiktor für das Überleben im Krankenhaus identifiziert werden (Chung et al., 2008). Zwei Jahre später konnte die Arbeitsgruppe um Chung das EVLW in Verbindung mit einem Multiorganversagen bringen: Das EVLW bei Patient:innen mit Multiorganversagen war erhöht und wurde als ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung eines Multiorganversagens identifiziert (Chung et al., 2010). Außerdem wurde das EVLW als ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität auf der Intensivstation erkannt (Chung et al., 2010).

4. Einleitung

Eine aktuelle Meta-Analyse aus dem Jahr 2022 mit fast 1300 Patient:innen konnte zeigen, dass kritisch kranke Patient:innen (darunter auch einige Studien mit Patient:innen mit Sepsis) mit erhöhten EVLW auf der Intensivstation eine erhöhte Mortalität aufwiesen (Gavelli et al., 2022). Es folgt nun die intensivere Beschreibung einiger Studien aus dieser aktuellen Meta-Analyse von Gavelli und Kolleg:innen, die Patient:innen mit Sepsis untersuchten. In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2016 konnte gezeigt werden, dass das Tagesmaximum des EVLWI ein unabhängiger Prädiktor für die 28-Tagesmortalität war (Wang et al., 2016). Der hohe EVLWI war mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Wang et al., 2016). Chew und Kolleg:innen untersuchten die diagnostische Genauigkeit des EVLW in einer Population von Patient:innen, die sich alle in einem Schockzustand befanden. Davon lag bei 2/3 ein septischer Schock vor (Chew et al., 2012). Unabhängig davon, ob das EVLW zum tatsächlichen oder idealen Gewicht der Patient:innen für den EVLWI verwendet wurde, konnte nachgewiesen werden, dass das EVLW signifikant höher bei den Verstorbenen war (Chew et al., 2012). Mallat und Kolleg:innen konnten feststellen, dass die wiederholten Messungen des Lungenödems bei Patient:innen mit septischem Schock über drei Tage die Vorhersagekraft des EVLW als Prädiktor für die Mortalität erhöhte (Mallat et al., 2012). Somit konnten auch aktuelle Studien die prognostische Bedeutung des EVLW bei Patient:innen mit Sepsis unterstreichen.

4. Einleitung

4.4 Linksventrikuläre diastolische Funktion

4.4.1 Definition und Physiologie

Ein Herzschlag wird grundsätzlich in Systole und Diastole unterteilt. Während der Systole kommt es durch die Anspannung des Herzmuskels zum Auswurf des Blutvolumens aus dem Ventrikel. Durch die Entspannung des Ventrikelmyokards in der Diastole wird die linksventrikuläre Füllung mit Blut möglich. Die Diastole beginnt mit dem Schluss der Aortenklappe und endet mit dem Schluss der Mitralklappe. In der Diastole entspannt sich das Myokard (Garry et al., 2016).

Die Diastole besteht aus vier unterschiedlichen Phasen:

- der aktiven isovolumetrischen Relaxation in der frühen Diastole (beginnt mit dem Schluss der Aortenklappe und endet mit der Öffnung der Mitralklappe)
- der schnellen passiven Füllungsphase (der linksventrikuläre Druck fällt unter den des linksatrialen und somit öffnet sich die Mitralklappe)
- der Diastase (entspricht der langsamen ventrikulären Füllung und beginnt sobald der Druckausgleich zwischen Vorhof und Ventrikel stattgefunden hat)
- und der aktiven Vorhofkontraktion bzw. atrialen Systole (Heschl et al., 2014; Meierhenrich et al., 2008).

Die aktive isovolumetrische linksventrikuläre Relaxation erzeugt ein Sog-Effekt, der die Füllung aus dem linken Vorhof ermöglicht (Garry et al., 2016). Dies führt dazu, dass 80% des gesamten Schlagvolumens während der schnellen Füllungsphase in den linken Ventrikel einströmen (Brown et al., 2012). 5% des Schlagvolumens werden in der Diastase und die restlichen 15 bis 20% durch die atriale Systole in den linken Ventrikel gepumpt (Meierhenrich et al., 2008).

Zusammenfassend lässt sich die physiologische diastolische Funktion des Herzens als die Fähigkeit beschreiben, bei normwertigen Füllungsdrücken ausreichend Blut in den linken Ventrikel einströmen zu lassen (Meierhenrich et al., 2008). Entscheidend dafür ist der Druckgradient zwischen dem linken Vorhof und dem Ventrikel, der wiederum durch den aktiven energieverbrauchenden Prozess der isovolumetrischen Relaxation, den passiven Eigenschaften des Ventrikels (der ventrikulären Compliance) und dem atrialen Druck bestimmt wird (Meierhenrich et al., 2008).

4. Einleitung

4.5 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion

4.5.1 Definition

Die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (LVDD) ist definiert als die Beeinträchtigung der linksventrikulären Füllung. Bei normwertigen Füllungsdrücken wird die linksventrikuläre Füllung nicht erreicht bzw. erhöhte Füllungsdrücke sind notwendig, um ein ausreichendes enddiastolisches Volumen zu erreichen (Meierhenrich et al., 2008). Die diastolische Funktion und Dysfunktion sind abhängig von dem Volumenstatus, der Herzfrequenz und dem peripheren vaskulären Widerstand (AlJaroudi et al., 2014).

4.5.2 Pathophysiologie

Durch die Verschlechterung der linksventrikulären diastolischen Funktion sinkt der Druckgradient zwischen dem linken Ventrikel und Vorhof. Im weiteren Verlauf der LVDD übersteigt der ventrikuläre Druck den des Vorhofs. Der kompensatorische Anstieg des linksatrialen Drucks (Heschl et al., 2014) dient der Aufrechterhaltung der ventrikulären Füllung (Garry et al., 2016). Der erhöhte Druck im linken Vorhof während der atrialen Systole kann für einen zeitlich begrenzten Zeitraum einen gewissen Anteil der ventrikulären Füllung ermöglichen (Meierhenrich et al., 2008). Vorhofflimmern führt bei diesen Patient:innen zu einer erheblichen hämodynamischen Beeinträchtigung, da die ventrikuläre Füllung durch die ineffektive atriale Systole (durch das Vorhofflimmern) nicht ausreichend kompensiert werden kann (Meierhenrich et al., 2008). Zusammenfassend lässt sich die LVDD durch einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck und ein verkleinertes enddiastolisches Volumen charakterisieren (Zile et al., 2004). Es liegt eine frühdiastolische Relaxations- und spätdiastolische Dehnbarkeitsstörung des linken Ventrikels vor (Heschl et al., 2014; Zile et al., 2004).

4.5.3 Risikofaktoren

Aktuelle Daten belegen, dass viele verschiedene Faktoren zur Entstehen der LVDD beitragen. Häufige Risikofaktoren sind die arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus und höheres Alter (Abhayaratna et al., 2006; Chobanian et al., 2003; Jeong and Dudley Jr, 2015; McMurray and Pfeffer, 2005; Nadruz et al., 2017; Redfield, 2003). Die Summation dieser Risikofaktoren und Prädispositionen tragen zum Entstehen, bzw. zur weiteren Verschlechterung der LVDD bei (Liu et al., 2001; Nadruz et al., 2017).

4. Einleitung

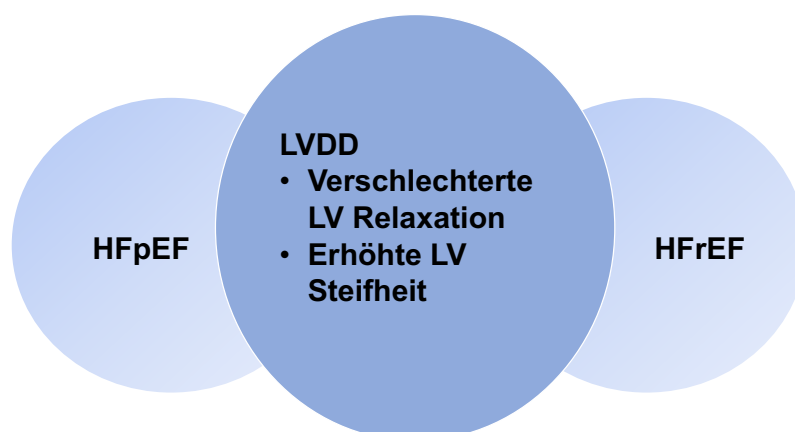
4.5.4 Klinisches Syndrom

Die LVDD wird vereinfacht als verschlechterte Relaxation und erhöhte linksventrikuläre Steifheit beschrieben (Redfield et al., 2003). Das Spektrum des klinischen Bildes der Patient:innen mit LVDD ist groß.

Die LVDD kann ohne gleichzeitige Symptome einer Herzinsuffizienz auftreten (Zile and Brutsaert, 2002). In diesem Stadium der LVDD weisen Patient:innen häufig keine oder kaum Symptome auf (Abhayaratna et al., 2006). Selbst schwere Formen der LVDD können symptomarm bleiben (Redfield, 2003).

Besteht die LVDD im Rahmen einer symptomatischen Herzinsuffizienz, kann man anhand der systolischen Funktion unterscheiden zwischen den Entitäten „Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)“ und „Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)“ (Jeong and Dudley Jr, 2015). Relevant ist hier die Tatsache, dass bei Patient:innen mit reduzierter systolischer Funktion generell auch von einer Störung der Relaxation des linken Ventrikels auszugehen ist (Dokainish, 2015; Nagueh et al., 2016). Somit liegt bei Patient:innen mit einer systolischen Funktionsstörung per definitionem auch eine LVDD vor (Wan et al., 2014). Eine Übersicht der Zusammenhänge dieser Krankheitsbilder findet sich in Abbildung 1.

Abbildung 1: Beziehung zwischen der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion und der Herzinsuffizienz



nach Jeong EM, Dudley SC Jr. Diastolic dysfunction. Circ J. 2015;79(3):470-7.

Abbildung 1: HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, LVDD = linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, LV = Linksventrikulär, HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

4. Einleitung

4.5.5 Gradeinteilung

Häufig wird die LVDD in vier Grade eingeteilt. Grad 0 stellt die physiologische linksventrikuläre diastolische Funktion dar. Bei Grad I der LVDD ist die Relaxation des Ventrikels beeinträchtigt (Brown et al., 2012; Jeong and Dudley Jr, 2015) und somit sinkt der Sog-Effekt des linken Ventrikels (Kossaify and Nasr, 2019). Der linksatriale Druck ist normwertig (Halley et al., 2011). Bei Grad II der LVDD kommt es zur sogenannten „Pseudonormalisation“ mit erhöhter Steifigkeit des linken Ventrikels und möglicherweise erhöhten Füllungsdrücken im linken Herzen (Jeong and Dudley Jr, 2015; Kossaify and Nasr, 2019). Die Druckerhöhung des linken Vorhofs ermöglicht vorübergehend eine ausreichende ventrikuläre Füllung (Meierhenrich et al., 2008). Bei Grad III liegt eine Restriktion vor (Jeong and Dudley Jr, 2015). Die linksventrikuläre Füllung ist reduziert und ein unelastischer („non-compliant“) linker Ventrikel liegt vor (Kossaify and Nasr, 2019). Der erhöhte linksatriale Druck reicht nicht aus, um den linken Ventrikel zu füllen (Brown et al., 2012). Die Restriktion kann reversibel oder irreversibel sein (Jeong and Dudley Jr, 2015; Kossaify and Nasr, 2019; Redfield et al., 2003). Teilweise wird die irreversible Restriktion in der Literatur als Grad IV bezeichnet (Jeong and Dudley Jr, 2015).

Die erhöhten Füllungsdrücke (linksatrialer und linksventrikulärer enddiastolischer Druck) sind das pathophysiologische Merkmal der LVDD (Kossaify and Nasr, 2019). Die Abschätzung der Füllungsdrücke gilt es in der Diagnostik der LVDD echokardiographisch vorzunehmen.

4.5.6 Epidemiologie

Die LVDD ist ein häufiges Krankheitsbild, dessen Relevanz für viele Jahre unterschätzt wurde. Viele Studien zur LVDD wurden erst im 21. Jahrhundert durchgeführt, denn für eine lange Zeit stand die systolische Funktionsstörung des Herzens im Vordergrund (van Riet et al., 2016).

Chetrit und Kolleg:innen haben im Jahr 2020 ein großes Review zur Prävalenz der LVDD veröffentlicht (Chetrit et al., 2020). In den dort zusammengefassten Studien wurden für verschiedene Populationen unterschiedliche Prävalenzen festgestellt. Im Durchschnitt ließ sich eine Prävalenz der LVDD von ca. 30% feststellen (Chetrit et al., 2020). Bei älteren Menschen (zwischen 60 und 86 Jahren) lag die Prävalenz der LVDD etwas höher bei 35% (Abhayaratna et al., 2006; Chetrit et al., 2020). Bei einem Durchschnittsalter von 44 Jahren konnte eine geringere mittlere Prävalenz zwischen

4. Einleitung

25% und 30% festgestellt werden (Chetrit et al., 2020; Naylor et al., 2018). Für eine symptomfreie Population zwischen 18 und 90 Jahren erfüllten 27% die echokardiographischen Kriterien einer LVDD (Chetrit et al., 2020; Kuznetsova et al., 2009).

Ähnliche Zahlen wurden auch in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2016 mit über 28 Studien festgestellt (van Riet et al., 2016). Die mittlere Prävalenz der isolierten LVDD bei Menschen über ≥ 60 Jahren lag bei 36% (van Riet et al., 2016). Es unterschieden sich die Häufigkeit der Schweregrade der LVDD: häufiger lag die asymptomatische milde LVDD (21%) (Redfield, 2003) vor. In manchen Studien war die milde LVDD (Grad I) die häufigste (Halley et al., 2011). Eine moderate (Grad II) oder schwere (Grad III) LVDD konnte deutlich seltener (7%) festgestellt werden (Jeong and Dudley Jr, 2015; Redfield et al., 2003).

Verschiedene Studien konnten nachweisen, dass die LVDD selbst einen Risikofaktor für eine erhöhte Inzidenz von anderen Erkrankungen darstellt. Besonders relevant und naheliegend ist dies für die kardiovaskulären Erkrankungen. Bei Patient:innen mit einer LVDD lagen häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren vor (Halley et al., 2011), es konnten höhere Inzidenzen (bis zu 50%) für eine kardiovaskuläre Erkrankung festgestellt werden (Halley et al., 2011; Naylor et al., 2018) und auch das Risiko für die Entwicklung von schweren kardiovaskulären Ereignissen (sogenannten *major cardiovascular events* (MACE)) war erhöht (Cho et al., 2014).

4.5.7 Mortalität

Redfield und Kolleg:innen konnten bereits 2003 zeigen, dass die moderate (pseudonormale) und restriktive Form der LVDD (LVDD Grad II und III) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (Halley et al., 2011; Redfield, 2003). Viele verschiedene Krankheitsbilder gingen beim zusätzlichen Vorliegen einer LVDD mit einer erhöhten Mortalität einher (Halley et al., 2011). Die Mortalität nach einem akuten Myokardinfarkt war beim zusätzlichen Vorliegen einer LVDD erhöht (Hillis et al., 2004; Prasad et al., 2018). Bei Patient:innen mit arterieller Hypertonie war das pseudonormale (Grad II) und das restriktive (Grad III) Füllungsmuster der LVDD mit einer kardialen Mortalität assoziiert (Wang et al., 2005). Neben den kardiovaskulären Erkrankungen erhöht die LVDD auch die Mortalität im Endstadium des chronischen Nierenversagens (Sharma et al., 2006).

4. Einleitung

Aus den Beispielen der obengenannten Studien wird deutlich, dass die Feststellung der Mortalität, die allein auf eine LVDD zurückzuführen ist, deutlich erschwert ist. Denn häufig liegen andere schwerwiegende Erkrankungen gleichzeitig zu der LVDD vor, oder Risikofaktoren, die zur LVDD führen, können selbst oder deren Folgeerkrankung zum Tod führen, wie zum Beispiel die arterielle Hypertension.

4.6 Septische Kardiomyopathie und linksventrikuläre diastolische Dysfunktion

4.6.1 Definition septische Kardiomyopathie

Eine einheitliche Definition für den Begriff „septische Kardiomyopathie“ findet sich nach aktueller Literaturrecherche nicht (Antonucci et al., 2014; Beesley et al., 2018; Werdan et al., 2015). Aktuell wird die „septische Kardiomyopathie“ als Einschränkung der kardialen Funktion während der Sepsis (Antonucci et al., 2014; Werdan et al., 2015), oder auch als Organdysfunktion (Kumar et al., 2000) während der Sepsis bezeichnet. Von der kardialen Dysfunktion während der Sepsis können beide Ventrikel und sowohl die Systole als auch die Diastole betroffen sein (Antonucci et al., 2014; Beesley et al., 2018; Poelaert et al., 1997; Vieillard-Baron, 2011).

4.6.2 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion während der Sepsis

Zunächst wurde ein Zusammenhang zwischen der linksventrikulären systolischen Dysfunktion und der Sepsis vermutet: Parker und Kolleg:innen beschrieben im Jahr 1984 einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) bei der Hälfte der Patient:innen im septischen Schock (Ehrman et al., 2018; Parker et al., 1984). Überraschenderweise war das Überleben der Patient:innen bei erniedrigter LV-EF erhöht (Ehrman et al., 2018; Parker et al., 1984). In einer aktuellen Meta-Analyse konnte kein Zusammenhang zwischen der systolischen Dysfunktion während einer Sepsis und der Mortalität nachgewiesen werden (Sanfilippo et al., 2015). Damit wird die Bedeutung der systolischen Dysfunktion in der septischen Kardiomyopathie neu bewertet. In dieser Arbeit wird nun der Schwerpunkt auf die LVDD während der Sepsis gelegt.

4. Einleitung

4.6.3 Pathophysiologie der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion während der Sepsis

Die myokardiale Dysfunktion besteht aus einer komplexen Interaktion zwischen genetischen, molekularen, metabolischen und strukturellen Faktoren (Antonucci et al., 2014). Die aktuelle Literatur beschreibt, dass die pathophysiologischen Vorgänge der Sepsis auch für die zugrundeliegende Pathophysiologie der septischen Kardiomyopathie eine große Rolle spielen: die Störung der Mikrozirkulation und die endothelialen Schäden durch Endotoxine und Zytokine (Sato and Nasu, 2015). Es existieren verschiedene Überlegungen, wie die septische Kardiomyopathie sich entwickeln könnte: eine reduzierte Mikrozirkulation (Doerschug et al., 2007), eine Dysregulation von beta-Rezeptoren (Rudiger, 2010) oder eine mitochondriale Dysfunktion (Celes et al., 2013; Lancel et al., 2009). Bisher konnte die Pathophysiologie nicht abschließend geklärt werden.

Die meisten Autor:innen benennen folgende Kerncharakteristiken der septischen Kardiomyopathie:

- die Reversibilität der myokardialen Funktion innerhalb von 7 bis 14 Tagen bei Überlebenden (Bouhemad et al., 2008; Ehrman et al., 2018; Kakihana et al., 2016; Kan and Finkel, 2003; Lv and Wang, 2016; Parker et al., 1984; Vieillard-Baron, 2011; Werdan et al., 2015),
- die reduzierte LV-EF (Kakihana et al., 2016; Sato and Nasu, 2015)
- und die linksventrikuläre enddiastolische Dilatation (Kakihana et al., 2016; Sato and Nasu, 2015).
- Einige Autor:innen beschreiben zusätzlich normwertige oder erniedrigte linksventrikuläre Füllungsdrücke (Vieillard-Baron, 2011).

Die linksventrikuläre enddiastolische Dilatation ist ein Kompensationsmechanismus, um den kardialen Auswurf zu erhalten (Bouhemad et al., 2008). Diese ist jedoch stark abhängig vom Messzeitpunkt und der Verabreichung von Medikamenten, wie zum Beispiel Katecholaminen (Repressé et al., 2013).

Bereits 1984 beschrieben Parker und Kolleg:innen die reversible myokardiale Dysfunktion (Parker et al., 1984). Eine prospektive Kohortenstudie liefert Hinweise darauf, dass bei 20% der Patient:innen mit Sepsis nach Überwinden des septischen Schocks die myokardialen Abnormitäten wieder verschwinden, wie zum Beispiel eine verschlechterte Relaxation (Bouhemad et al., 2008). Weiter gestützt werden konnten dies durch eine weitere prospektive Kohortenstudie von Etchecopar-Chevreuril und

4. Einleitung

Kolleg:innen. Bei 35 beatmeten Patient:innen im septischen Schock stellten sie fest, dass sich alle kardialen Abnormitäten (sowohl die systolische als auch die diastolische Dysfunktion) bei den Überlebenden unabhängig vom Schweregrad zurückbildeten (Etchecopar-Chevreuril et al., 2008).

Eine Überlegung für die Wiederherstellung der kardialen Funktion ist die mögliche Synthese neuer Myofilamente (Carbone et al., 2022). Andere Autor:innen begründeten die Reversibilität der kardialen Dysfunktion mit einem „protektiven Winterschlaf“ der Kardiomyozyten (Levy et al., 2005; Werdan et al., 2015). Bildgebende Verfahren konnten ein kardiales Ödem und eine veränderte nicht-ischämische Stoffwechsellage während der septischen Kardiomyopathie feststellen, die die Reversibilität der kardialen Funktion erklären könnte (Ehrman et al., 2018; Siddiqui et al., 2013).

Die myokardiale Dysfunktion stellt einen zentralen und komplexen Bestandteil des Multiorganversagens während der Sepsis dar (Brown et al., 2012; Pulido et al., 2012). Durch die Notwendigkeit der hämodynamischen Anpassung des gesamten kardiovaskulären Systems an den dynamischen Erkrankungsverlauf einer Sepsis und durch das zusätzliche therapeutische Eingreifen z.B. mit Flüssigkeitssubstitution wird das kardiovaskuläre System multifaktoriell belastet und herausgefordert (Pulido et al., 2012). Auch die Sepsis selbst kann durch die Mikrozirkulationsstörung (u.a. Cytokine und Hypoxämie) das Myokard direkt schädigen (Antonucci et al., 2014).

Deshalb ist das pathophysiologische Verständnis erschwert und damit die Therapie der kardialen Dysfunktion während der Sepsis herausfordernd, dynamisch und multifaktoriell.

Besonders auf der Intensivstation bei schwererkrankten Patient:innen existiert eine Vielzahl prädisponierender Risikofaktoren für das Entstehen einer LVDD, wie zum Beispiel eine komplexe medizinische Vorgeschichte, Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie), akute Entwicklungen (Sepsis oder myokardiale Ischämie) und auch spezielle Therapien (Flüssigkeitstherapie, positiver endexpiratorischer Druck) (Y. Li et al., 2018). Es kann angenommen werden, dass bei diesen Patient:innen das Zusammentreffen von langfristigen patient:innenbezogenen Risikofaktoren und kurzfristigen sepsisbezogenen Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit, eine LVDD zu entwickeln, massiv erhöht.

4. Einleitung

4.6.4 Inzidenz der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion während der Sepsis

Die Inzidenz der LVDD bei Patient:innen mit Sepsis ist hoch. Die genauen Angaben variieren zwischen den unterschiedlichen Studien teils deutlich, jedoch kommen die beiden aktuell größten Meta-Analysen zu ähnlichen Ergebnissen (Garry et al., 2016; Sanfilippo et al., 2015). Sanfilippo und Kolleg:innen stellten eine Inzidenz der LVDD von 48% fest (Sanfilippo et al., 2015), bei Garry und Kolleg:innen lag die Inzidenz nur unwesentlich höher bei ca. 50% (Garry et al., 2016). Pulido und Kolleg:innen deren Studie ebenfalls bei Garry und Kolleg:innen eingeschlossen war, stellten bei 64% der Patient:innen eine myokardiale Dysfunktion während einer Sepsis fest, am häufigsten lag die LVDD mit 37% vor (Pulido et al., 2012).

4.6.5 Mortalität der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion während der Sepsis

Sanfilippo und Kolleg:innen untersuchten in einer systematischen Meta-Analyse den Zusammenhang zwischen der LVDD und der Mortalität bei Patient:innen mit Sepsis. Hier wurden insgesamt 636 Patient:innen eingeschlossen. Es konnte eine signifikante Assoziation zwischen LVDD und der Mortalität nachgewiesen werden (Sanfilippo et al., 2015). 2017 hat die Arbeitsgruppe um Sanfilippo erneut den Zusammenhang zwischen der LVDD und der Mortalität bei Patient:innen mit Sepsis untersucht. Bei dieser systematischen Meta-Analyse konnten mehr als 1500 Patient:innen eingeschlossen werden. Erneut konnte eine signifikante Assoziation zwischen der Mortalität und der LVDD nachgewiesen werden (Sanfilippo et al., 2017).

Interessant ist die genauere Betrachtung einer Studie, die in die zweite Meta-Analyse von Sanfilippo eingeschlossen wurde (Brown et al., 2012; Sanfilippo et al., 2017). Brown und Kolleg:innen beschrieben eine erhöhte Mortalität ausschließlich für Patient:innen mit einem niedrigen Grad der LVDD (Brown et al., 2012; Ehrman et al., 2018). Diese Patient:innen erhielten jedoch deutlich weniger Flüssigkeit (2,6 l vs. 5,5 l) als diejenigen mit einer höhergradigen LVDD, so dass eine Verbindung zwischen der Volumenbelastung und der LVDD möglich scheint (Brown et al., 2012; Ehrman et al., 2018).

4. Einleitung

4.7 Lungenödem und linksventrikuläre diastolische Dysfunktion

4.7.1 Definition

Das Lungenödem kann nicht nur durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität während der Sepsis verursacht werden, sondern auch durch erhöhte hydrostatische Kräfte im Mikrogefäßsystem der Lunge. Eine LVDD führt zu erhöhten Füllungsdrücken im linken Herzen, die in den kleinen Körperkreislauf und damit in die Lunge weitergeleitet werden (Heschl et al., 2014). Dies führt zu einem Austreten von Flüssigkeit in den extravaskulären Raum der Lunge und mündet in einem Lungenödem (Cho et al., 2014; Higashi et al., 2013; Y. Li et al., 2018; Shigematsu et al., 2019). Um diese Genese von anderen zu unterscheiden, wird dieses Lungenödem häufig als „hydrostatisches“ Lungenödem bezeichnet.

4.7.2 Pathophysiologie

Der erhöhte linksatriale und linksventrikuläre enddiastolische Druck führt zu einem Rückstau in den linken Vorhof (Pagel et al., 2020) und in die Pulmonalvenen. Dadurch entsteht letztendlich ein erhöhter hydrostatischer Druck in den Lungenkapillaren (H. Li et al., 2018).

Eine moderate Erhöhung des linksatrialen Drucks auf 18 bis 25 mmHg verursacht ein Ödem im interstitiellen Raum und verdickte subpleurale Septen (H. Li et al., 2018). Sollte der atriale Druck weiter auf über 25 mmHg steigen, ist die lymphatische Resorptionskapazität überschritten und die ödematöse Flüssigkeit bricht durch das Lungenepithel und ergießt sich in die Alveolen (H. Li et al., 2018; Staub, 1974). So kommt es zu einer pathologischen Flüssigkeitsansammlung in den extravaskulären Räumen der Lunge: dem „hydrostatischen“ Lungenödem (Nair and Sauthoff, 2020).

4.7.3 Inzidenz

Zile und Kolleg:innen konnten die erhöhte linksventrikuläre Steifheit bei Patient:innen mit HFpEF in einen Zusammenhang mit der Entwicklung eines Lungenödems bringen (Zile et al., 2004). Vor allem im Rahmen der prä- und postoperativen Versorgung spielt das „hydrostatische“ Lungenödem eine entscheidende Rolle. Nach verschiedenen Operationen konnte die LVDD mit dem Auftreten eines Lungenödems in Zusammenhang gebracht werden (Higashi et al., 2013; Kopelnik et al., 2005; Shigematsu et al., 2019). Dies trat nach den verschiedenen Operationen in unterschiedlicher Häufigkeit auf. 24% der Patient:innen mit einer LVDD wiesen nach

4. Einleitung

einer Nierentransplantation ein Lungenödem auf (Higashi et al., 2013). Bei der Subarachnoidalblutung lag das Auftreten bei 91% (Kopelnik et al., 2005). Diese Studien belegen einen von der Sepsis unabhängigen Zusammenhang zwischen der LVDD und dem Entstehen des „hydrostatischen“ Lungenödems, denn mehrfach konnte dieses mit erhöhten linksventrikulären diastolischen Füllungsdrücken assoziiert werden (Kim et al., 2016; H. Li et al., 2018; Mallamaci et al., 2010; Shigematsu et al., 2019).

4.8 Hintergrund der Methoden

4.8.1 Allgemeine Einführung Ultraschall

Trifft eine Ultraschallwelle oder Ultraschallimpulse auf Grenzflächen, reagieren diese unterschiedlich: Sie werden gespiegelt (Reflexion), gestreut (Dispersion), gebrochen (Refraktion) oder abgeschwächt (Attenuation) (Hagendorff and Stöbe, 2017).

Die Reflexion wird bei der Echokardiographie und der Sonographie zur Bilddarstellung genutzt (Hagendorff and Stöbe, 2017). Die Reflexion hängt von der Differenz der akustischen Impedanz (bestimmt durch die Dichte des Stoffes) der beiden grenzbildenden Medien ab (Hagendorff and Stöbe, 2017).

Da das Radiofrequenzsignal schwer zu interpretieren ist, wird es nach primärer Verstärkung in eine Darstellungsform von unterschiedlichen Helligkeitsstufen umgewandelt (Hagendorff and Stöbe, 2017). Ein Signal mit größerer Reflexion erscheint heller auf einer Graustufenskala als ein Signal mit niedrigerer Amplitude, diese Darstellungsweise bezeichnet man als B-Mode (B für Brightness) (Hagendorff and Stöbe, 2017). Der B-Mode stellt den Ausgangspunkt für das zweidimensionale Ultraschallbild dar (Hagendorff and Stöbe, 2017).

Wenn sich bei konstantem Schallstrahl die Reflexionsorte mit der Zeit verändern, kann diese Änderung als wellenförmige Linie aufgezeichnet werden (Hagendorff and Stöbe, 2017). Diese Darstellungsweise der Reflexionsorte eines Einschallstrahls im B-Modus gegen die Zeit wird als M-Mode (M für Motion) bezeichnet (Hagendorff and Stöbe, 2017).

4. Einleitung

4.8.2 Doppler-Sonographie

Bei der Doppler-Sonographie wird der Doppler-Effekt genutzt, um die Geschwindigkeit eines sich bewegenden Teilchens zu bestimmen (Hagendorff and Stöbe, 2017). Es werden verschiedene dopplerechokardiographische Verfahren unterschieden. Für die Diagnostik der diastolischen Funktion sind vor allem der Continuous-wave-(CW) Doppler, der Pulsed-Wave (PW) Doppler und der Tissue-Doppler-Imaging (TDI, =Gewebedoppler) von Bedeutung.

Beim CW-Doppler wird durch kontinuierliches Empfangen und Senden von reflektierten Impulsen die Geschwindigkeit von bewegten Teilchen durch den Schallstrahl abgebildet (Hagendorff and Stöbe, 2017). Der PW-Doppler kann Flussgeschwindigkeiten an einem zuvor über eine Messzelle („sample volume“)-ausgewählten Ort bestimmen, da erst nach Empfangen des ersten Ultraschallimpulses der zweite Ultraschallimpuls ausgesandt wird (Hagendorff and Stöbe, 2017). Mit dem Gewebedoppler wird die Richtung und Geschwindigkeit der Bewegung des lateralen und medialen Mitralklappenring dargestellt (Hill and Palma, 2005). Dafür wird die Messzelle jeweils im basalen Myokardbereich (ca. 5-10 mm vom Mitralklappenring entfernt) (Hagendorff and Stöbe, 2017) des lateralen und des medialen Mitralklappenring positioniert.

4.8.3 Transthorakale Echokardiographie

In der Echokardiographie werden sich ausbreitende Ultraschallimpulse und die reflektierten Schallwellen genutzt, um kardiale Strukturen, Geschwindigkeit des Blutflusses oder Myokardgewebe darzustellen (Hagendorff and Stöbe, 2017). Für die transthorakale Echokardiographie wird der Phased-Array-Schallkopf bzw. Sektorschallkopf verwendet. Eine große Herausforderung der Echokardiographie ist das Erstellen eines guten Ultraschallbildes, aus dem sich valide Messwerte bestimmen lassen. Die Umgebung des Herzens stellt den Ultraschall vor mehrere Herausforderungen. Die luftgefüllte Lunge lässt sich durch den Ultraschall nicht darstellen und die Knochen (Rippen und Sternum) führen zu einer Totalreflexion des Ultraschalls (Hagendorff and Stöbe, 2017).

4. Einleitung

4.8.4 Echokardiographische Diagnostik der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion

Stellen sich Patient:innen mit der Frage nach einem Vorliegen der LVDD vor, sollte zunächst eine klinische Untersuchung erfolgen (Nagueh et al., 2016). Parameter, wie die Herzfrequenz, Blutdruck und der Herzrhythmus sollten festgestellt und das Vorliegen von Klappenfehlern geprüft werden (Nagueh et al., 2016).

Die Echokardiographie ist der Goldstandard der nichtinvasiven Diagnostik der LVDD. Die erhöhten Füllungsdrücke (linksatriale und linksventrikulärer enddiastolischer Druck) sind das pathophysiologische Merkmal der LVDD (Kossaify and Nasr, 2019) und werden mithilfe der Echokardiographie abgeschätzt. Wenn der linksventrikuläre enddiastolische Druck erhöht ist und kein erhöhtes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen vorliegt, ist von einer LVDD auszugehen (Nagueh et al., 2016). Dafür wird die transthorakale Echokardiographie schwerpunktmäßig im apikalen Vierkammerblick vorgenommen und zur Diagnostik der diastolischen Funktion werden die Messwerte der durchgeführten Doppler-Untersuchung ausgewertet. Folgende Parameter werden erhoben:

- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF; %)
- Linksatrialer Volumen Index (LAVi; ml m⁻²)
- Mitraleinstromprofil (E- and A-Welle; cm s⁻¹)
- E/A-Quotient
- Dezelerationszeit (DT) der E-Welle (ms)
- Geschwindigkeit des Mitralklappenrings (laterale und septale e'-Welle; cm s⁻¹; laterale und septal a'-Welle; cm s⁻¹)
- E/e'-Quotient
- Spitzengeschwindigkeit des maximalen Trikuspidalinsuffizienzjets (TRvmax) (m s⁻¹).

Somit existiert eine große Anzahl verschiedener echokardiographischer Parameter, die abhängig vom Algorithmus unterschiedlich kombiniert und bewertet werden.

Die Algorithmen zur Diagnostik der LVDD reichen von der Beurteilung eines einzelnen Parameters zum Beispiel e' (Brown et al., 2012; Gonzalez et al., 2016; Landesberg et al., 2012; Mahjoub et al., 2012; Mourad et al., 2014; Vignon et al., 2007) bis hin zu relativ komplexen und umfangreichen Algorithmen wie zum Beispiel dem der American Society of Echocardiography (ASE) aus dem Jahr 2016 (Nagueh et al., 2016).

4. Einleitung

4.8.5 Lungensonographie

Für viele andere Organe werden bereits seit Jahrzehnten Ultraschall-Untersuchungen durchgeführt. Bei der Lunge wurde jedoch lange angenommen, man könne diese nicht durch den Ultraschall darstellen, aufgrund des hohen Anteils von Luft in der Lunge und der schwierigen Schallkopfposition auf den Rippen.

Die Aufnahmen einer gesunden Lunge sind schwierig, denn diese enthält viel Luft und wenig Wasser an der Lungengrenze, so dass bei Gesunden mit dem Lungensonographie (LUS) keine dichten Strukturen darstellbar sind (Agricola et al., 2005). Die Rippen stellen sich als helle, rundliche Strukturen mit dahinterliegendem Schallschatten dar und das gesunde Lungengewebe zeigt ein homogenes hellgraues, diffus körniges Muster (Hagendorff and Stöbe, 2017). Das physiologische Lungenmuster wird häufig als „seashore sign“ oder „beach pattern“ bezeichnet (Hagendorff and Stöbe, 2017).

Liegen Pathologien in der Lunge vor und damit eine Änderung des Gleichgewichts zwischen Luft und Flüssigkeit im Lungenparenchym kommt es zu einer entsprechenden Änderung des akustischen Musters, das leicht erkannt und gemessen werden kann (Anile et al., 2017). Durch die Untersuchungen der Artefakte, die durch dieses Ungleichgewicht zwischen Luft und Flüssigkeit entstanden sind, können verschiedene Erkrankungen, wie zum Beispiel ein erhöhter Anteil von extravaskulärer Flüssigkeit im Rahmen eines Lungenödems festgestellt werden (Anile et al., 2017; Volpicelli et al., 2012). Somit ist der LUS vor allem eine Interpretation von unterschiedlichen Artefakten, wobei die A-Linien und B-Linien am häufigsten beurteilt werden.

Wenn größere Lufteinschlüsse vorliegen, stellen sich horizontale helle Linien (A-Linien) dar, die Reverberationsartefakten an harten, glatten und starken Reflexionszonen der Pleura-Luft-Grenze entsprechen (Hagendorff and Stöbe, 2017). A-Linien treten in regelmäßigen Abständen auf und entsprechen dem physiologischen Bild einer gut belüfteten Lunge (Rempell and Noble, 2011).

Bei pathologischen Prozessen, an denen das Lungenparenchym beteiligt ist, nehmen Flüssigkeit, entzündliche Infiltrate oder der Zellgehalt progressiv zu, so dass die Voraussetzung für die Entstehung von B-Linien geschaffen wird (Yue Lee et al., 2018). Durch diese Verdickung des Interstitiums können die Schallwellen nun reflektiert und gebrochen (statt gestreut) werden, bevor sie zur Ultraschallsonde zurückkehren (Rempell and Noble, 2011) und somit auf dem Bildschirm sichtbar werden. B-Linien zeigen sich als kometenschweifartige Artefakte in Form von vertikalen Linien (B-Linien)

4. Einleitung

(Hagendorff and Stöbe, 2017). Folgende Charakteristika helfen B-Linien von anderen Erscheinungen zu unterscheiden: Sie entspringen an der Pleuralinie, haben ein lichtstrahlartiges Aussehen, überdecken andere Hintergrundartefakte und bewegen sich mit Lungengleiten (Yue Lee et al., 2018). Sie erstrecken sich bis zum unteren Rand des Ultraschallbildschirms (Rempell and Noble, 2011). Bei einer gesunde Lunge kommen physiologischerweise keine bzw. vereinzelte B-Linien zur Darstellung (Yue Lee et al., 2018). Multiple B-Linien in der Lungensonographie beweisen, dass die viszerale und parietale Pleura durch Flüssigkeit in Kontakt stehen (Yue Lee et al., 2018). Eine Limitation des LUS bzw. der B-Linien ist die eingeschränkte Spezifität, da B-Linien ebenfalls ein Zeichen für verdickte interlobuläre Septen sind (Picano et al., 2010). Diese können sowohl bei der Herzinsuffizienz-bedingten pulmonalen Stauung vorkommen (Picano et al., 2010), als auch beim ARDS (Gargani et al., 2007) oder bei einer pulmonale Fibrose (Picano et al., 2006) auftreten. Somit ist der Rückschluss auf den Ursprung des Lungenödems schwierig (Copetti et al., 2008).

Die klinische Relevanz des LUS ist zum Beispiel in Bezug auf die Indikation für eine Flüssigkeitsgabe bei anhaltendem Kreislaufversagen während einer Sepsis gegeben. Die Feststellung eines Lungenödems im LUS könnte einen Hinweis liefern, dass eine weitere Flüssigkeitsgabe genau abgewägt werden sollte (Lichtenstein, 2013; Long et al., 2019). Des Weiteren wurde vorgeschlagen, dass die sonographische Feststellung des Lungenödems eine Möglichkeiten darstellen könnte, das Ausmaß der septischen Gefäß-Leckage zu messen (Wang et al., 2016).

Die Detektion des EVLWs mittels LUS wurde mehrfach exzellent validiert und zeigte bei vielen verschiedenen Patient:innenkohorten (unter anderem auch Patient:innen mit Sepsis und Patient:innen mit Pneumonie) immer wieder eine ausgezeichnete Korrelation mit der transpulmonalen Thermodilution (Agricola et al., 2005; Anile et al., 2017; Enghard et al., 2015; Mayr et al., 2022; Pirompanich et al., 2018; Volpicelli et al., 2014; Zhao et al., 2015). Es ergeben sich neben der exzellenten Validierung weitere klinische Vorteile bei Anwendung des LUS. Er stellt eine kostengünstige Alternative (Lichtenstein et al., 2009) zum Röntgen oder einer Computertomographie des Thorax dar, die neben einer Strahlenbelastung auch eine große Infrastruktur benötigen (Gattupalli et al., 2019). Die fehlende Strahlenbelastung erweitert die Anwendungsmöglichkeiten erheblich, so dass insbesondere auch Kinder von einem LUS profitieren können (Long et al., 2019). Ein besonderer Vorteil des LUS ist die Anwendung am Patient:innenbett (Enghard et al., 2015; Gattupalli et al., 2019; Santos

4. Einleitung

et al., 2018) und eignet sich damit besonders auf der Intensivstation (Enghard et al., 2015). Dazu kommt, dass der LUS schnell erlernt werden kann (Volpicelli et al., 2012) und eine vielseitige und schnelle Anwendung verspricht (Enghard et al., 2015).

Damit lässt sich der LUS als ein einfach anwendbares und nicht invasives sogenanntes „*bedside tool*“ zusammenfassen (Lichtenstein et al., 2009), das eine präzise Darstellung des EVLW ermöglicht.

Der Goldstandard auf der Intensivstation zur Bestimmung des EVLW ist die transpulmonale Thermodilution (TPTD). Bei der TPTD wird über den Zentralvenenkatheter ein definiertes Volumen eiskalter oder raumtemperierter Flüssigkeit (Striebel, 2017) in den rechten Vorhof appliziert. Im Anschluss wird im Anschluss die Temperaturänderung über die Zeit gemessen, die sich nach dem Durchströmen des Körperkreislaufs feststellen lässt (Hintzenstern and Sakka, 2013). Diese Messung wird meistens in der Arteria femoralis oder Aorta descendes durchgeführt (Hintzenstern and Sakka, 2013). Die Kälte erreicht als Indikator durch die große Austauschfläche im Lungengefäßsystem auch die extravasalen Räume (Hintzenstern and Sakka, 2013). Anhand der distal gemessenen Temperaturänderung wird das EVLW berechnet (Hintzenstern and Sakka, 2013).

4. Einleitung

4.9 Zielsetzung der Arbeit

Die Sepsis entspricht einer lebensbedrohlichen akuten Organdysfunktion, die durch eine systemische und unkontrollierte Immunantwort des Organismus auf eine Infektion verursacht wird (Bracht et al., 2019; Singer et al., 2016).

Sowohl die LVDD, als auch das Lungenödem stellen häufige Befunde im Rahmen einer Sepsis dar (Bataille et al., 2015; Brown et al., 2012; Etchecopar-Chevreuil et al., 2008; Gotts and Matthay, 2016; Iscimen et al., 2008; Kuzkov et al., 2006; Landesberg et al., 2012; Lanspa et al., 2019, 2016; Martin et al., 2005; Mourad et al., 2014; Pulido et al., 2012; Rolando et al., 2015; Sanfilippo et al., 2017, 2015).

Beide Komplikationen sind jeweils mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Bergenzaun et al., 2012; Chung et al., 2008; Furian et al., 2012; Kuzkov et al., 2006; Landesberg et al., 2012; Martin et al., 2005; Mourad et al., 2014; Rolando et al., 2015; Sanfilippo et al., 2017, 2015; Sturgess et al., 2010).

Im Rahmen dieser prospektiven Kohortenstudie wurde untersucht, ob Patient:innen mit Sepsis, die zusätzlich an einer LVDD leiden, ein höheres Risiko für die Entstehung eines Lungenödems (entsprechend eines höheren LUSS) haben als Patient:innen mit Sepsis und einer normwertigen diastolischen linksventrikulären Funktion. Des Weiteren wurde untersucht, ob Patient:innen mit Sepsis, die auf der Intensivstation verstorben sind, eine schlechtere linksventrikuläre diastolische Funktion aufwiesen, als Patient:innen mit Sepsis, die von der Intensivstation entlassen werden konnten.

Primäre Hypothese: Patient:innen mit Sepsis mit einer LVDD weisen einen höheren LUSS auf, als Patient:innen mit Sepsis und einer normwertigen diastolischen Funktion.

Sekundäre Hypothese: Patient:innen mit Sepsis, die auf der Intensivstation verstorben sind, weisen eine schlechtere linksventrikuläre diastolische Funktion auf, als Patient:innen mit Sepsis, die von der Intensivstation entlassen werden konnten.

5. Material und Methoden

5.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie.

5.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patient:innen, die im Messzeitraum von Oktober 2018 bis Mai 2019 mit der Diagnose Sepsis auf einer der Intensivstationen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) behandelt wurden, sofern sie die Ausschlusskriterien nicht erfüllten. Die Sepsis wurde anhand der Sepsis-III-Definition aus dem Jahr 2016 definiert (Singer et al., 2016).

Ausgeschlossen wurden Patient:innen unter 18 Jahren, Patient:innen mit hämodynamisch relevanten kardialen Vitiern, Z.n. Mitralklappenrekonstruktionen bzw. -ersatz, Perikarderguss, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Schrittmachertherapie, extrakorporaler Membranoxygenierung, BMI >35 (kg m⁻²), unzureichenden sonographischen Untersuchungsbedingungen oder unzureichender Qualität der sonographischen Ultraschallbilder.

5.3 Ethikvotum, Studienregistrierung und Aufklärung

Im Ethikantrag wurde die Zielsetzung und der Zweck des vorliegenden Forschungsvorhabens genau definiert. Die Unbedenklichkeit wurde durch ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vom 26.06.2018 (Referenznummer PV5769) unter Vorsitz von Dipl.-Dok. Maike Habeck-Heyer bestätigt. Die Vorgaben der Deklaration von Helsinki 1964 wurden beachtet und eingehalten. Die Studie wurde am 30.11.2018 bei ClinicalTrials.gov mit der Identifizierungsnummer NCT03768752 registriert.

Eine Einwilligungserklärung aller Studienteilnehmer:innen zur Studienteilnahme sowie zur Veröffentlichung ihrer anonymisierten Daten liegt vor. Die Einwilligung erfolgte mündlich und schriftlich. Entweder stimmte die Patientin bzw. der Patient selbst zu, oder die Einwilligung erfolgte durch den gesetzlichen Betreuer oder Vorsorgebevollmächtigte/n.

5. Material und Methoden

5.4 Erhebung der klinischen Daten

5.4.1 Klinische Daten

Aus der elektronischen Patient:innenakte wurden die Stammdaten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Vorerkrankungen, Vormedikation und aktuelle Diagnose übernommen. Informationen zu Vitalparametern, aktueller Medikation, Sedierung, Beatmung, Flüssigkeitstherapie und infektiologischen Untersuchungen wurden an allen Untersuchungstagen aus dem elektronischen Patient:innen-Informationen-Management-System übernommen. Zum Zwecke der Dokumentation des Schweregrads der Sepsis und des Fortschreitens der Krankheit wurden an allen Untersuchungstagen der SOFA-Score erhoben.

5.4.2 Diagnostik der Sepsis

Die Diagnostik und Therapie der Sepsis in der vorliegenden Studie erfolgten leitliniengerecht (Brunkhorst et al., 2020; Rhodes et al., 2017). Um die Organdysfunktion als zentrales Kriterium für eine Sepsis objektiv erfassen zu können, wurde Mitte der 1990er Jahre durch die europäische Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM) der SOFA-Score festgelegt (Vater et al., 2019) (Singer et al., 2016; Vincent et al., 1996). Ein akuter Anstieg um zwei oder mehr Punkte ist die Voraussetzung für die Diagnosestellung einer Organdysfunktion infolge einer Infektion gemäß Sepsis-III-Definition (Singer et al., 2016).

Der SOFA-Score beurteilt sechs Organsysteme: die Lunge, die Niere, die Leber, das kardiovaskuläre System, das Gerinnungssystem und das ZNS (Vincent et al., 1996). Diesen einzelnen Organsystemen wird ein Punktwert von 0 bis 4 zugeordnet. Der Wert 0 steht für den physiologischen Zustand, ein Wert zwischen 1 und 4 wird sukzessiv einem höheren Grad der Organdysfunktion zugeordnet (Singer et al., 2016). Der schlechteste Wert des Tages wird zur Berechnung des SOFA-Score verwendet (Vincent et al., 1996). Insgesamt können 0 bis 24 Punkte erreicht werden (Brunkhorst et al., 2020). In Tabelle 1 findet sich der SOFA-Score.

Tabelle 1: Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)-Score

	Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Lungenfunktion	PaO ₂ / FiO ₂ (mmHg)	<400	<300	<200	<100
Nierenfunktion	Kreatinin (mg dL ⁻¹)	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 (<500ml Urin/Tag)	>5,0 (<200ml Urin/Tag)
Leberfunktion	Bilirubin (mg dL ⁻¹)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Kardiovaskuläres System	MAD (mmHg)	<70	Niedrige Dosis Katecholamine	Mittlere Dosis Katecholamine	Hohe Dosis Katecholamine
Gerinnungssystem	Thrombozyten- Anzahl (nl ⁻¹)	<150	<100	<50	<20
Zentrales Nervensystem	GCS	13-14	10-12	6-9	<6

Tabelle 1: SOFA-Score= Sequential Organ Failure Assessment-Score, PaO₂ = Sauerstoffpartialdruck , FiO₂ = inspiratorische Sauerstofffraktion, MAD = mittlerer arterieller Druck, GCS = Glasgow Coma Scale

Katecholamindosis:

Niedrige Dosis Katecholamine = Dopamin < 5 µg kg⁻¹ min⁻² oder Dobutamin (jede Dosis) für mindestens eine Stunde

Mittlere Dosis Katecholamine = Dopamin 5,1-15 µg kg⁻¹ min⁻² oder Adrenalin/ Noradrenalin ≤ 0,1 µg kg⁻¹ min⁻² für mindestens eine Stunde

Hohe Dosis Katecholamine = Dopamin > 15 µg kg⁻¹ min⁻² oder Adrenalin/ Noradrenalin >0,1 µg kg⁻¹ min⁻² für mindestens eine Stunde (Singer et al., 2016)

5.5 Ultraschallbilder

5.5.1 Erhebung und Auswertung

Alle Ultraschalluntersuchungen bestanden aus einer Aufnahme des Herzens und der Lunge während die Voraussetzungen für die Diagnose einer Sepsis erfüllt waren. Die Datenerhebung und Ultraschalluntersuchungen erfolgten täglich über maximal sieben Tage nach der Diagnosestellung der Sepsis.

Für die Auswertung und Interpretation wurden nur Ultraschallbilder mit eindeutig identifizierbaren anatomischen Strukturen verwendet. Zusätzlich wurde bei den Doppler-Aufnahmen darauf geachtet, dass der Winkelfehler nicht mehr als 20° betrug. Pro Ultraschalluntersuchung wurden die zweidimensionalen Bilder einmalig erhoben und bei den Doppler-Untersuchungen drei Signale gemessen und gemittelt. Die Ultraschallbilder wurden pseudonymisiert auf den Ultraschallgeräten gespeichert. Die Ultraschallbilder wurden mithilfe einer speziellen Software (TOMTEC IMAGING Systems GmbH, Unterschleissheim) ausgewertet. Alle Ultraschallbilder des Herzens und der Lunge wurden nacheinander durch zwei unterschiedliche Untersucherinnen (Ursula Kahl und Leah Schirren) ausgewertet, die gegeneinander verblindet waren. Die Ergebnisse der beiden Auswertungen wurden gemittelt.

5.5.2 Durchführung der transthorakalen Echokardiographie

Die Grundlage für die echokardiographische Untersuchung bildete die Empfehlung zur Evaluation der linksventrikulären diastolischen Funktion der „American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging“ (Nagueh et al., 2016). Die Patient:innen lagen bei der Ultraschall-Untersuchung in Rückenlage. Die Echokardiographie wurde mittels eines GE Vivid S6 mit einem Sektorschallkopf durchgeführt. Bei der echokardiographischen Untersuchung wurden unterschiedliche Parameter in verschiedenen Schallkopfpositionen erhoben: im apikalen Vierkammerblick, im apikalen Zweikammerblick und der parasternalen langen Achse. Folgende Parameter wurden erhoben:

- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF; %)
- Schlagvolumen (SV; ml)
- Doppler basierter Herzindex (CI; $l \text{ min}^{-1} \text{ m}^{-2}$)
- Linksatriale Volumen Index (LAVi; $ml \text{ m}^{-2}$)
- Mitraleinstromprofil (E- and A-Welle; $cm \text{ s}^{-1}$, E/A-Quotient; Dezelerationszeit (DT) der E-Welle (ms))

5. Material und Methoden

- Geschwindigkeit des Mitralklappenrings (laterale und septale e'-Welle; cm s^{-1} ; laterale und septale a'-Welle; cm s^{-1})
- E/e'-Quotient und
- die Geschwindigkeit des Trikuspidalinsuffizienzjets (TRvmax) (m s^{-1}).

5.5.3 Echokardiographische Parameter

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF; %)

Die Bestimmung der globalen systolischen linksventrikulären Funktion wurde biplan im Vier- und Zweikammerblick quantitativ durch enddiastolische und endsystolische Volumina anhand des Scheibchensummodells erhoben (Buck et al., 2009). Enddiastolische und endsystolische Endokardkonturen im Zwei- und Vierkammerblick wurden eingezeichnet und die Berechnung der LV-EF wurde nach der Simpson-Methode durchgeführt (Hagendorff and Stöbe, 2017). Mögliche Fehlerquellen sind eine fehlerhafte Schnittebenführung, die fehlerhafte Markierung der Messpunkte und Endokardlinien oder auch eine unzureichende Geräteeinstellung (Hagendorff and Stöbe, 2017). Damit stellt ein „optimales“ Bild die Grundvoraussetzung für eine korrekte Planimetrie dar (Hagendorff and Stöbe, 2017). Eine LV-EF $\geq 50\%$ wurde als „normwertig“ definiert (Nagueh et al., 2016).

Schlagvolumen (SV; ml)

Das Schlagvolumen (SV in ml) wurde berechnet aus dem linksventrikulären Ausflusstraktdiameter (LVOTdiam in cm) und dem subvalvulären Geschwindigkeits-Zeit-Integral (cm) des linksventrikulären Ausflusstrakts. Dieses wurde mithilfe des PW-Dopplers im apikalen Fünfkammerblick erhoben. Die gewonnene Flusskurve wurde umfahren, um das Geschwindigkeitszeitintegral zu generieren. Es wurde dreimal gemessen und der gemittelte Wert verwendet.

Doppler-basierter kardialer Index (CI; $\text{l min}^{-1} \text{m}^{-2}$):

Der kardiale Index wurde durch die Multiplikation des Schlagvolumens mit der Herzfrequenz und Division durch die Körperoberfläche berechnet: $\text{CI} = \text{SV} \cdot \text{HF} / \text{Körperoberfläche}$

Linksatrialer Volumen Index (LAVi; ml m^{-2})

5. Material und Methoden

Der linke Vorhof wurde biplan im Zwei- und Vierkammerblick gemessen und durch den Bezug auf die Körperoberfläche der Patient:innen ergab sich der sogenannte „left atrial volume index“ (LAVi). Der endsystolische Zeitpunkt des linken Vorhofs (entspricht dem maximalen linksatrialen Volumen) entspricht dem enddiastolischen Zeitpunkt des Ventrikels und umgekehrt (Hagendorff and Stöbe, 2017). Sollte der linke Vorhof ein Volumen von 34 ml m^{-2} überschreiten, ist dies als pathologisch zu bewerten (Hagendorff and Stöbe, 2017).

Mitraleinstromprofil (E- and A-Welle; cm s^{-1})

Das Mitralklappeneinstromprofil wurde durch den PW-Doppler an den Spitzen der Mitralklappensegel im apikalen Vierkammerblick erfasst. Um das Einstromprofil über der Mitralklappe korrekt darzustellen, wurde die Messzelle mit einer Größe von ein bis drei Millimeter ventrikulwärts zentral im Einstrom des Übergangs zwischen Mitralklappensegeln und Chordae-Fäden positioniert (Hagendorff and Stöbe, 2017).

Die diastolische Füllungszeit besteht aus einer frühen und schnellen passiven Füllung (E-Welle), einer langsameren passiven Füllung (Dezelerationszeit der E-Welle) und der aktiven Füllung durch die atriale Kontraktion (A-Welle) (Hagendorff and Stöbe, 2017). Die E-Welle spiegelt die Einstromgeschwindigkeit und somit den Druckgradienten zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel in der frühen Diastole wider (Nagueh et al., 2009). Die A-Welle repräsentiert die Einstromgeschwindigkeit und somit den Druckgradienten in der späten Diastole (Nagueh et al., 2009).

Die Maximalgeschwindigkeit der E-Welle liegt bei $0,5\text{-}1 \text{ m s}^{-1}$ und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Die maximale Geschwindigkeit der A-Welle liegt zwischen $0,5\text{-}0,7 \text{ m s}^{-1}$, steigt jedoch im Alter aufgrund der zunehmenden Steifigkeit des Herzens an (Hagendorff and Stöbe, 2017). Die Normwerte für das Verhältnis E/A liegen zwischen $0,5\text{-}1,9$ und zeigen eine Abnahme im höheren Alter (Nagueh et al., 2016).

Dezelerationszeit (DT) der E-Welle (ms)

Die Dezelerationszeit beschreibt den Zeitraum zwischen der maximalen Geschwindigkeit der E-Welle und der Grundlinie (Hagendorff and Stöbe, 2017). Die Normwerte sind definiert als 160 bis 210 Millisekunden (ms) (Hagendorff and Stöbe, 2017). Die Dezelerationszeit steigt mit dem Alter an (Hagendorff and Stöbe,

5. Material und Methoden

2017). Geschwindigkeit des Mitralklappenrings (laterale und septale e'-Welle; cm s⁻¹; laterale und septal a'-Welle; cm s⁻¹)

Mit dem Gewebedoppler wurde aus dem apikalen Vierkammerblick die Richtung und Geschwindigkeit des Myokards am lateralen und septalen Mitralklappenring dargestellt (Hill and Palma, 2005). Dafür wurde die Messzelle jeweils im basalen Myokardbereich (ca. fünf bis zehn Millimeter vom Mitralklappenring entfernt) (Hagendorff and Stöbe, 2017) des lateralen und des septalen Mitralklappenrings positioniert. Die systolische Bewegung (s') geht in Richtung der Herzspitze, so dass es zu einem positiven Ausschlag auf dem Doppler-Display kommt. Während der Diastole wird der Mitralklappenring durch die ventrikuläre Relaxation zunächst früh und durch die atriale Systole etwas später erneut zur Herzbasis verschoben. Somit sind physiologischerweise zwei negative Ausschläge (e' (frühe diastolische Geschwindigkeit) und a' (späte diastolische Geschwindigkeit)) in der Diastole zu erkennen. Für die Diagnostik der diastolischen Funktion wird e' verwendet. Die Normbereiche für e' unterscheiden sich für die septale und die laterale Wand (Marwick, 2003): der Normwert für die septale Wand beträgt $< 7 \text{ cm s}^{-1}$ und für die laterale Wand $< 10 \text{ cm s}^{-1}$ (Nagueh et al., 2016).

E/e'-Quotient

Der E/e'-Quotient wurde aus dem Verhältnis der Mitraleinstromgeschwindigkeit in der frühen Phase der Diastole (E-Welle; Pulsed-Wave-Doppler) und der Myokardgeschwindigkeit (e'-Welle, Gewebedoppler) des Mitralklappenrings in der frühen Phase der Diastole berechnet. Dadurch wird der transmitrale Fluss (E) durch den Gewebedoppler (e') um den Einfluss der ventrikulären Relaxation korrigiert (Ommen S. R. et al., 2000). Deshalb kann E/e' zur Vorhersage des linksventrikulären enddiastolischen Drucks verwendet werden (Nagueh et al., 2009; Ommen S. R. et al., 2000). Die Normwerte für E/e' liegen unter acht, bei einem Wert von über 14 sollte ein pathologisch erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck angenommen werden (Nagueh et al., 2016).

5. Material und Methoden

Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalinsuffizienzjets (TRvmax; m s⁻¹)

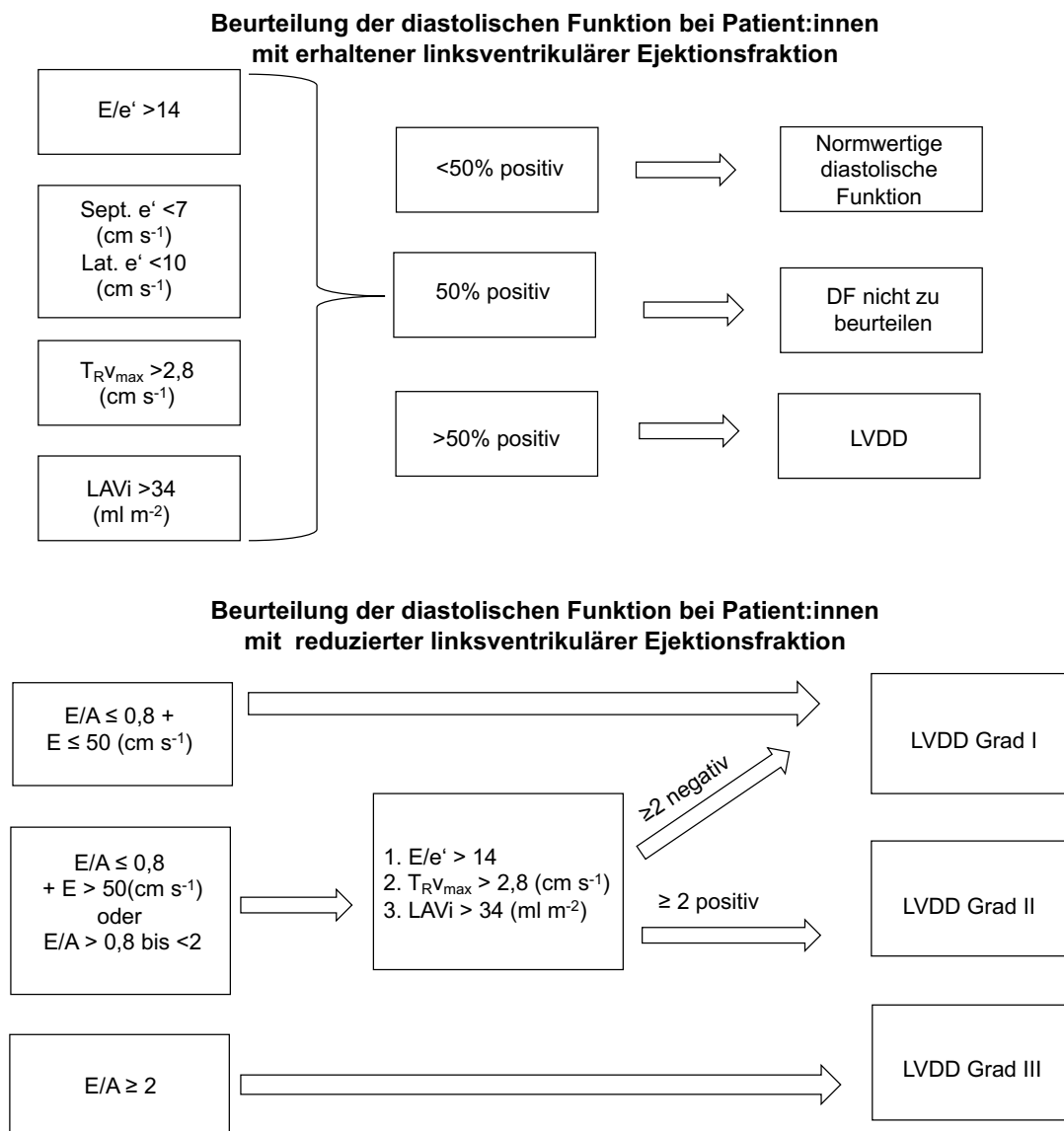
Die Spitzengeschwindigkeit des Rückflusses über der Trikuspidalklappe wurde mit dem CW-Doppler erhoben. Beim Erheben dieses Parameters wurden drei bis vier Herzaktionen aufgezeichnet, wobei diejenige Messung mit dem stärksten Signal mit der besten Schallqualität ausgemessen wurde. Die Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalinsuffizienzjets lässt Rückschlüsse auf einen erhöhten linksventrikulären Druck zu, da sich dieser von den Lungengefäßen rückwärts bis in den rechten Ventrikel zurückstaut. Somit lässt sich der pulmonalvaskuläre Widerstand abschätzen (Hagendorff and Stöbe, 2017). Die Geschwindigkeit der maximalen Trikuspidalregurgitation ist bei einem Wert $>2,8 \text{ m s}^{-1}$ als pathologisch erhöht einzuordnen (Nagueh et al., 2016).

5.5.4 Algorithmen zur Beurteilung der diastolischen Funktion

Die linksventrikuläre diastolische Funktion kann anhand unterschiedlicher Algorithmen beurteilt werden. Der Algorithmus der American Society of Echocardiography (ASE) beinhaltet die Parameter LVEF, E/A-Quotient; E/e'-Quotient (gemittelt e'), septales oder laterales e'; TRvmax und LAVi (Nagueh et al., 2016). Eine graphische Darstellung dieses Algorithmus findet sich in Abbildung 2.

5. Material und Methoden

Abbildung 2: American Society of Echocardiography (ASE)-Algorithmus zur Beurteilung der diastolischen Funktion



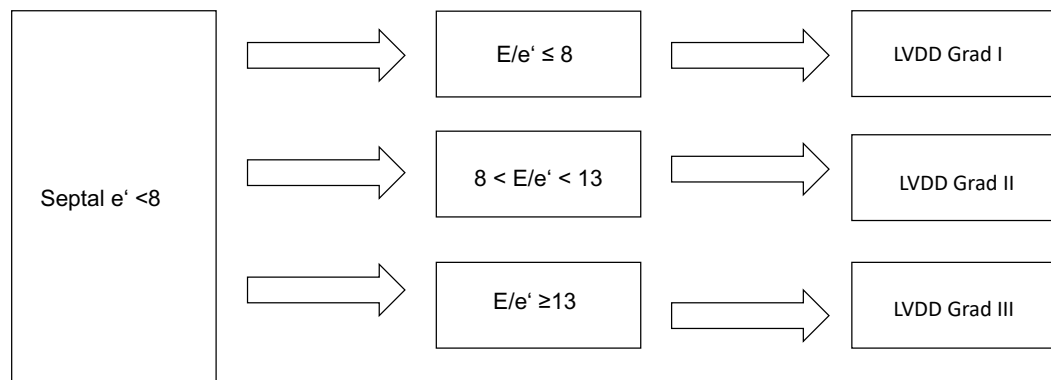
nach Nagueh et al. JASE 29: 227, 2016

Abbildung 2: ASE = American Society of Echocardiography, E = Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel, A = maximale Geschwindigkeit des aktiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel, E/A = Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils (E) geteilt durch die maximale Geschwindigkeit des aktiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel (A), e' = Frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit (septal oder lateral), E/e' = Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel (E) geteilt durch die frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit (e'), TRV_{max} = maximale Geschwindigkeit des Trikuspidalinsuffizienzjets, LAVi = linksatrialer Volumenindex, LVDD = linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, DF = diastolische Funktion

5. Material und Methoden

Lanspa et al. entwickelten einen vereinfachten Algorithmus, zur Diagnose einer LVDD bei Patient:innen mit Sepsis oder im septischen Schock (Lanspa et al., 2016). Dieser Algorithmus basiert auf den Parametern E und e' (Abbildung 3).

Abbildung 3: Vereinfachter Algorithmus nach Lanspa et al. zur Beurteilung der diastolischen Funktion



Nach Lanspa et al., *J Intensive Care*. 2019 Feb 20;7:14.
Abbildung 3: E = Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel, e' = Frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit (septal), E/e' = Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel (E) geteilt durch die frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit (e'), LVDD = linksventrikuläre diastolische Dysfunktion

5.5.5 Lungenultraschall

Der LUS wurde im Anschluss an die echokardiographische Untersuchung mit einem Konvexschallkopf bei allen Patient:innen durchgeführt. Die Patient:innen befanden sich in Rückenlage. Der Lungenultraschall wurde nach Protokoll nach Enghard und Kollegen (Enghard et al., 2015) durchgeführt und interpretiert. Die Anzahl der B-Linien innerhalb eines gesamten Atemzyklus wurden gezählt und addiert.

Die B- Linien wurden in vier verschiedenen Interkostalräumen (ICR) erfasst, so dass sich insgesamt vier verschiedene Schallkopfpositionen ergaben:

- Zwischen dem dritten und vierten ICR zwischen parasternaler und medioklavikulärer Linie links
- Zwischen dem dritten und vierten ICR zwischen parasternaler und medioklavikulärer Linie rechts
- Zwischen dem sechsten und siebten ICR zwischen parasternaler und medioklavikulärer Linie links
- Zwischen dem sechsten und siebten ICR zwischen parasternaler und medioklavikulärer Linie rechts.

5. Material und Methoden

In Tabelle 2 ist der LUSS nach Enghard und Kolleg:innen dargestellt.

Tabelle 2: Lungenultrashallscore nach Enghard und Kolleg:innen

Lungenultrashallbefund	Score
Keine B-Linie / ICR ^a	0
Eine B-Linie / ICR ^a	1
Zwei B-Linien / ICR ^a	2
Drei B-Linien / ICR ^a	3
Vier B-Linien / ICR ^a	4
Fünf B-Linien / ICR ^a	5
Über 50% konfluierende B-Linien / ICR ^a	6
Über 75% konfluierende B-Linien / ICR ^a	7
100% konfluierende B-Linien / ICR ^a	8

Tabelle 2: ^aICR = Interkostalraum

Nach Enghard P et al. Crit Care. 2015 Feb 6;19(1):36

Es wurde stets die gleiche Reihenfolge der Lungenultrashallaufnahme genutzt, um eine sichere Zuordnung des Score-Wertes zum entsprechenden ICR zu gewährleisten.

Die Summe aus den Werten der einzelnen ICRs wurde addiert, sodass Patient:innen einen minimalen Wert von 0 und maximalen Wert von 32 im LUSS erreichen konnten. Enghard und Kolleg:innen gaben an, dass bei einem LUSS von >1,5 von einem EVLWI oberhalb des Normalwert von 7ml kg⁻¹ ausgegangen werden kann, während bei einem LUSS von >18,5 ein stark erhöhtes EVLWI von >15ml kg⁻¹ diagnostiziert werden kann (Enghard et al., 2015).

5. Material und Methoden

5.6 Statistische Analyse

5.6.1 Statistische Auswertung und graphische Darstellung

Die erhobenen Messwerte wurden in einer Excel-Tabelle unter Berücksichtigung des Datenschutzes festgehalten und zur weiteren statistischen Verarbeitung in das Programm „Superior Performing Software System“ (SPSS) (IBM SPSS Statistics, Stanford, Kalifornien/USA) übertragen. Die statistischen Analysen wurden mit der freundlichen Unterstützung von Frau Dr. Ursula Kahl und Frau Susanne Lezius durchgeführt. Die Abbildungen wurden mithilfe des Programmes Microsoft Word, PowerPoint und Graphpad Prism® (Version 10.1.0.(264)) erstellt. Metrische Messwerte wurden deskriptiv anhand von Mittelwert und Standardabweichung dargestellt, kategoriale Messwerte in (%). Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ definiert.

5.6.2 Fallzahlberechnung

Die Berechnung der Fallzahl basierte auf der Annahme, dass zwischen den Gruppen ein Unterschied von 5 ± 6 Punkten im LUSS festgestellt werden kann. Es wurde eine Gesamtgruppengröße von 50 Patient:innen (entsprechend zwei Gruppen mit jeweils 25 Patient:innen) berechnet, um eine *Power* von 80 % unter der Verwendung eines zweiseitigen Mann-Whitney-U-Tests zu erhalten. Die Berechnungen erfolgten anhand des Moduls "*Inequality Test for Two Means (Simulation)*" von Pass 2008 mit 10.000 Simulationen.

5.6.3 Assoziation zwischen der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion und dem Lungenschallscore

Die primäre Fragestellung, der Zusammenhang zwischen LVDD und dem LUSS, wurde im Rahmen der Hauptanalyse, sowie einer Sensitivitätsanalyse untersucht. Es wurden jeweils lineare gemischte Modelle verwendet.

Für die Hauptanalyse wurde die LVDD anhand des ASE-Algorithmus (Nagueh et al., 2016) beurteilt, als binäre Variable (normale LV diastolische Funktion vs. LVDD Grad I bis III) modelliert und als primäre unabhängige Einflussvariable definiert. Der LUSS wurde als metrische Variable modelliert und als die abhängige Variable definiert.

5. Material und Methoden

Weitere unabhängige Variablen wurden als potenzielle klinische Einflussfaktoren (Confounder) mit in das Modell aufgenommen:

- das Vorliegen einer Pneumonie
- die Notwendigkeit einer Beatmung
- das Alter
- das Geschlecht
- der SOFA-Score
- der kardiale Index
- und die Flüssigkeitsbilanz.

Für die Sensitivitätsanalyse wurde die diastolische Funktion anhand des vereinfachten Algorithmus nach Lanspa et. al (Lanspa et al., 2016) beurteilt und als kategoriale Variable mit vier Manifestationen modelliert (normwertige LV diastolische Funktion, LVDD Grad I, LVDD Grad II und LVDD Grad III). Die abhängige Variable (LUSS) und die Confounder wurden analog zur Hauptanalyse definiert.

Bei beiden Modellen wurde der Random-Intercept für individuelle Patient:innen genutzt, um die Cluster-Bildung der Messwiederholungen zu berücksichtigen. Die Modelle wurden anhand des „*augmented stepwise backwards*“ Ansatz reduziert. Dieser besagt, dass zuerst alle bekannten Variablen genutzt werden, um ein saturiertes Modell zu generieren und für jede Variable ein Parameter zu schätzen. Im Anschluss wurden schrittweise diejenigen Variablen aus dem Modell entfernt, welche keine signifikante Assoziation mit der abhängigen Variable aufwiesen. Eine Änderung des Schätzers um mehr als 10% nach Entfernung einer Variable führte dazu, dass diejenige Variable wieder ins Modell aufgenommen wurde. Dieses Vorgehen resultierte in einem Modell, welches diejenigen Variablen enthält, die eine hohe Aussagekraft der Daten widerspiegeln.

5. Material und Methoden

5.6.4 Vergleich verschiedener Parameter bezüglich der Mortalität auf der Intensivstation

Die Untersuchung der sekundären Fragestellung, der Zusammenhang zwischen der LVDD und der Mortalität erfolgt aufgrund der geringen Fallzahl rein deskriptiv. Folgende klinische Daten, Ultraschall- und Echokardiographie- Parameter wurden zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden auf der Intensivstation verglichen:

- Alter
- Geschlecht
- Länge des Intensivstations-Aufenthalts
- SOFA-Score (Maximum aller Messungen)
- das Vorliegen einer Pneumonie
- LUSS (Mittelwert aller Messungen)
- kardialer Index (Mittelwert aller Messungen)
- E/e' septal-Quotient (Maximum aller Messungen)
- E/e' lateral-Quotient (Maximum aller Messungen)
- E/e' septal und lateral-Quotient (Maximum aller Messungen)
- E/e' septal-Quotient (Mittelwert aller Messungen)
- E/e' lateral-Quotient (Mittelwert aller Messungen)
- E/e' septal und lateral-Quotient (Mittelwert aller Messungen).

5.6.5 Inter-rater Reliabilität

Um die Übereinstimmung der Messungen der beiden Untersucherinnen zueinander zu untersuchen, wurde die Inter-rater Reliabilität mithilfe eines Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) untersucht, um den Anteil der Personenvarianz an der Gesamtvarianz festzustellen. Dies wurde für den primären Endpunkt (LUSS) und für die echokardiographischen Parameter E-Welle und e' septal durchgeführt.

6. Ergebnisse

6. Ergebnisse

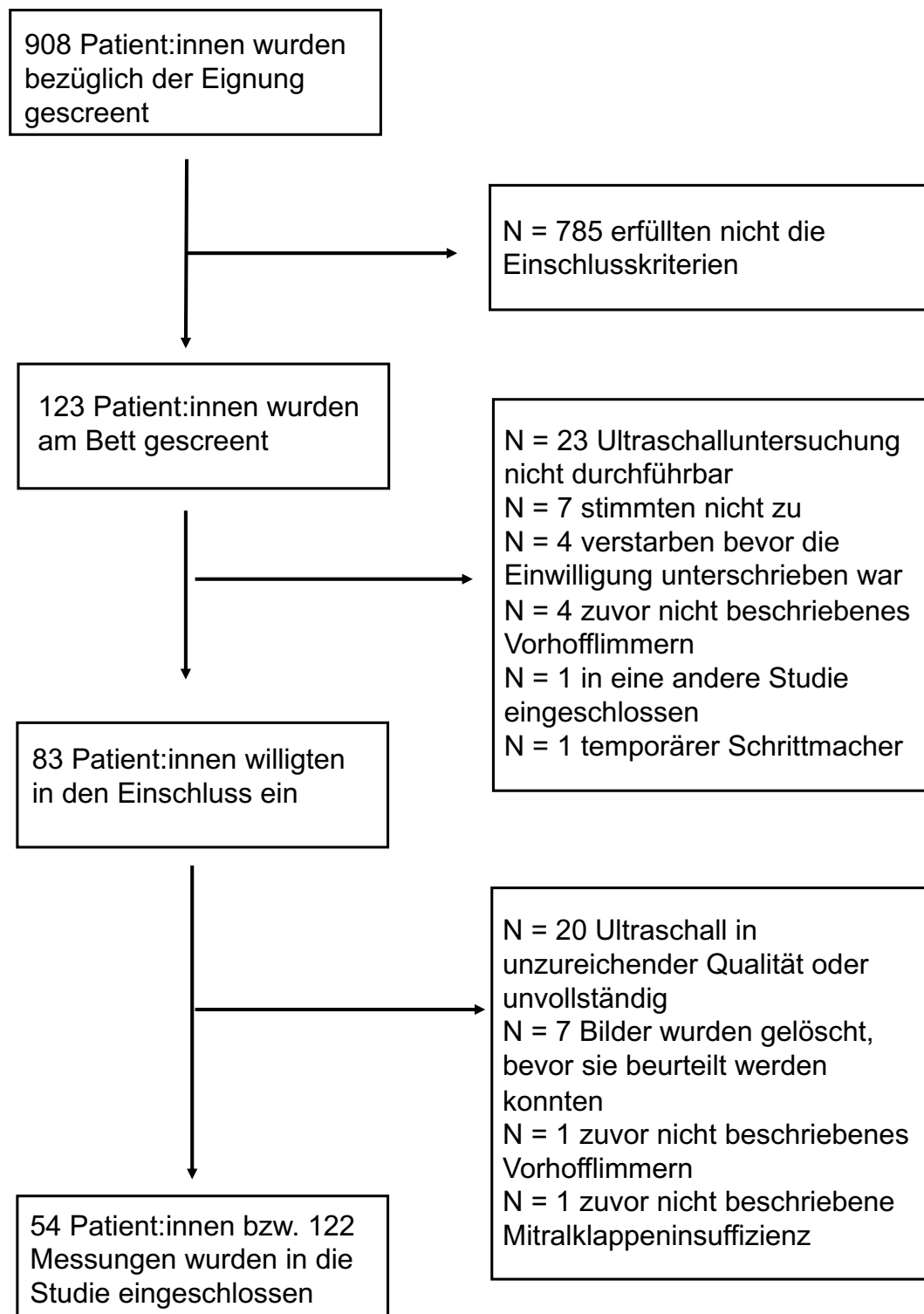
6.1 Charakterisierung des Patient:innenkollektivs

6.1.1 Ablauf des Studieneinschluss

Über 900 Patient:innen wurden bezüglich der Möglichkeit eines Einschluss in die Beobachtungsstudie gescreent. Alle Patient:innen wurden stationär auf einer der Intensivstationen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf mit der Diagnose Sepsis behandelt. Nach Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 54 Patient:innen (bzw. 122 Ultraschalluntersuchungen) in die Auswertung einbezogen eingeschlossen. Weitere Details finden sich in Abbildung 4.

6. Ergebnisse

Abbildung 4: Screening und Studieneinschluss



Nach Kahl U et al. Front Cardiovasc Med. 2022 Jul 1;9:900850.

6. Ergebnisse

6.1.2 Demographische und medizinische Daten

Im eingeschlossenen Kollektiv wurden 20 weibliche und 34 männlichen Patient:innen untersucht. Damit betrug der Anteil der weiblichen Patientinnen 37% und der der männlichen Patienten 63%. Das Durchschnittsalter betrug 63 ± 16 Jahre. Die Altersspanne reichte von 21 bis 87 Jahren. Der Body Mass Index (BMI) lag im Mittel bei $25,6 \pm 5,5 \text{ kg m}^{-2}$.

6.1.2.1 Vorerkrankungen

Bei den Vorerkrankungen lag am häufigsten eine onkologische Grunderkrankung vor. Eine weitere häufige Vorerkrankung war die arterielle Hypertonie. Eine detaillierte Darstellung findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Vorerkrankungen der eingeschlossenen Patient:innen

Vorerkrankungen	N	(%)
Onkologische Erkrankung	20	(37)
Arterielle Hypertonie	19	(35)
Leberzirrhose	11	(20)
Chronisches Leberversagen	9	(17)
Chronisches Nierenversagen	9	(17)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	9	(17)
Diabetes mellitus Typ II	9	(17)
Koronare Herzerkrankung	7	(13)
Myokardinfarkt	7	(13)
Herzinsuffizienz	5	(9)
Schlaganfall	5	(9)
Enzephalopathie	5	(9)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	4	(7)
Demenz	4	(7)
Asthma bronchiale	4	(7)
Diabetes mellitus Typ I	1	(2)

Tabelle 3: Daten sind angegeben in N = Anzahl und (%)

Nach Kahl U et al. Front Cardiovasc Med. 2022 Jul 1;9:900850.

6. Ergebnisse

6.1.2.2 Sepsis-Infektfokus

Der häufigste Infektionsfokus der Sepsis war die Lunge. Darauf folgten das Abdomen und die Blutstrombahn.

Tabelle 4: Infektionsfokus der Sepsis bei den eingeschlossenen Patient:innen

Infektionsfokus^a	N	(%)
Lunge	40	(74)
Abdomen	18	(33)
Blutstrombahn	16	(30)
Urogenitaltrakt	11	(20)
Knochen und Weichgewebe	5	(9)
Pleura	3	(6)
Mediastinum	3	(6)
Endokard	3	(6)

Tabelle 4: Daten sind angegeben in N = Anzahl und (%), ^a Mehrere Infektionsorte möglich

Nach Kahl U et al. Front Cardiovasc Med. 2022 Jul 1;9:900850.

6.2.2.3 Aufenthalt auf der Intensivstation

Die Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation war minimal 1 Tag und maximal 70 Tage. Der Mittelwert betrug 19 ± 17 Tage.

6.2.2.4 Verlauf und Therapie der Sepsis

Der Schweregrad der Sepsis und der Verlauf wurden anhand von Scoring-Systemen (SOFA-Score) und weiterer klinischer Parameter, wie dem Gebrauch von Katecholaminen, dem Vorliegen einer Sedierung, einer Beatmung und der Flüssigkeitstherapie untersucht. Eine detaillierte Darstellung findet sich in Tabelle 5.

6. Ergebnisse

Tabelle 5: Verlauf und Therapie der Sepsis

	54 Patient:innen (122 Messungen)
Krankheitsverlauf	
Maximaler SOFA-Score	11 ± 4
Maximales Lactat (mmol l ⁻¹)	3,3± 3,3
Herzfrequenz	92 ± 19
MAD (mmHg)	73 ± 13
Temperatur (°C)	37 ± 1
Horowitz Index	193 ±8
Septischer Schock ^a	54 (44)
Katecholamine	
Mittlere Dosis von Norepinephrin (µg kg ⁻¹ min ⁻¹) ^b	0,325 ± 0,443
Norepinephrin (n)	109 (89)
Dobutamin ^c (n)	8 (7)
Adrenalin ^c (n)	2 (2)
Keine Katecholamine (n)	13 (11)
Sedierung	
Keine Sedierung (n)	56 (46)
Intravenöse und inhalative Sedierung (n)	56 (46)
Inhalative Sedierung (n)	6 (5)
Intravenöse Sedierung (n)	4 (3)
Beatmung	
Keine Überdruckbeatmung	44 (36)
Überdruckbeatmung	78 (64)
PEEP (mbar) ^d	5,6 ± 4,3
Flüssigkeitstherapie	
Flüssigkeitsbilanz (Liter/ 24 Stunden) (n)	2,5 ± 3,0
Dialyse (n)	36 (30)
Medikamentöse diuretische Therapie	28 (23)

Tabelle 5: Daten sind in N= Anzahl und (%) oder im Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

^adefiniert als ein Lactat über 2 mmol/l und der Verabreichung von Vasopressoren¹, ^bDie höchste Gabe in 24 Stunden, ^c Zusätzlich zu Norepinephrin, ^d Patient:innen mit HFNC haben einen geschätzten PEEP von 3mbar erhalten² 1 (Singer et al., 2016), 2 (Parke et al., 2009), SOFA-Score = Sequential Organ Failure Assessment-Score, HFNC = High-Flow-Nasenkanüle, MAD = mittlerer arterieller Druck, PEEP = positive end-expiratorischer Druck

Nach Kahl U et al. Front Cardiovasc Med. 2022 Jul 1;9:900850.

6. Ergebnisse

6.2 Ultraschalluntersuchungen

Bei den 54 eingeschlossenen Patient:innen wurden jeweils mindestens eine bis maximal sechs Ultraschalluntersuchungen durchgeführt, sodass insgesamt 122 Ultraschalluntersuchungen in die Analyse eingeschlossen wurden (Abbildung 8).

6.2.1 Echokardiographie

Durch die Echokardiographie erfolgte die Bewertung der kardialen Funktion. Die systolische Funktion wurde anhand der LV-EF beurteilt. Die diastolische Funktion wurde anhand von verschiedenen Doppler-Parametern (E, A, E/A, e' lateral, e' septal, a' lateral, a' septal, E/e' lateral, E/e' septal Spitzengeschwindigkeit des maximalen Trikuspidalinsuffizienzjets), der maximalen Größe des linken Vorhofs (maximale LAVi) und des kardialen Index bewertet. Die genauen Messwerte finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Ergebnisse der Echokardiographie

	122 Untersuchungen bei 54 Patient:innen
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	49,96 ± 10,89
E-Welle (m s ⁻¹)	0,82 ± 0,22
A-Welle (m s ⁻¹)	0,82 ± 0,23
E/A-Quotient	1,06 ± 0,44
e' lateral (m s ⁻¹)	0,12 ± 0,04
e' septal (m s ⁻¹)	0,09 ± 0,04
a' lateral (m s ⁻¹)	0,12 ± 0,04
a' septal (m s ⁻¹)	0,1 ± 0,04
E/e'-Quotient lateral	7,39 ± 2,78
E/e'-Quotient septal	10,12 ± 3,7
E/e'-Quotient lateral und septal	8,41 ± 2,92
Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalinsuffizienzjets (m s ⁻¹)	2,08 ± 0,64
Linksatrialer Volumenindex (ml m ⁻²)	30,62 ± 11,94
Kardialer Index ^a (l min ⁻¹ m ⁻²)	3,42 ± 1,36

Tabelle 6: Die Daten sind im Mittelwert mit ± Standardabweichung angegeben E = Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel, A = maximale Geschwindigkeit des aktiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel, E/A = Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils (E) geteilt durch die maximale Geschwindigkeit des aktiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel (A), e' = Frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit (septal oder lateral), E/e' = Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel (E) geteilt durch die frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit (e'), m = Meter, s = Sekunde, ml = Milliliter, l = Liter, min = Minute. ^aDoppler-basiert

Nach Kahl U et al. Front Cardiovasc Med. 2022 Jul 1;9:900850.

6. Ergebnisse

6.2.2 Algorithmen zur Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Funktion

Bei Definition der diastolischen Funktion anhand des ASE-Algorithmus (Nagueh et al., 2016) konnte bei 54 (44%) von 122 Untersuchungen eine normwertige diastolische Funktion festgestellt werden. Eine LVDD lag bei insgesamt 51 Untersuchungen (41,8%) vor. Grad I der LVDD konnte bei 45 Untersuchungen (38%), Grad II der LVDD bei fünf Untersuchungen (4%) und Grad III der LVDD bei einer Untersuchung (1%) diagnostiziert werden. Insgesamt waren 17 Untersuchungen (14%) keinem Grad der LVDD zuzuordnen. Eine Übersicht der Prävalenzen ist in Tabelle 7 zu finden.

Bei der Verwendung des vereinfachten Algorithmus nach Lanspa et al. (Lanspa et al., 2016) zur Beurteilung der diastolischen Funktion konnte bei 74 (61%) von den 122 Untersuchungen eine normwertige diastolische Funktion festgestellt werden. Eine LVDD lag bei insgesamt 48 Untersuchungen (39%) vor. Davon lag Grad I der LVDD bei fünf Untersuchungen (4%), Grad II der LVDD bei 21 Untersuchungen (17%) und Grad III der LVDD bei 22 Untersuchungen (18%) vor. Eine Übersicht der Prävalenzen ist in Tabelle 7 zu finden.

Tabelle 7: Vergleich der Prävalenz der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion anhand der zwei verschiedenen Algorithmen

		ASE-Algorithmus ^a				
		Normwertige LV diastolische Funktion	LVDD Grad I	LVDD Grad II	LVDD Grad III	LVDD nicht zuteilbar
Vereinfachter Algorithmus nach Lanspa^b	Normwertige LV diastolische Funktion	35 (29)	29 (24)	0 (0)	0 (0)	10 (8)
	LVDD Grad I	3 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	LVDD Grad II	13 (11)	7 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	LVDD Grad III	3 (2)	7 (6)	5 (4)	1 (1)	6 (5)
	LVDD nicht zuteilbar	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 7: Die Daten sind in N = Anzahl und (%) angegeben. ASE = American society of echocardiography; LV = linksventrikulär; LVDD = linksventrikuläre diastolische Dysfunktion. ^a (Nagueh et al., 2016) ^b(Lanspa et al., 2016)
Nach Kahl U et al. Front Cardiovasc Med. 2022 Jul 1;9:900850.

6. Ergebnisse

6.2.3 Lungensonographie und Lungensonographiescore

Die Beurteilung des Schweregrades des Lungenödems erfolgte anhand des LUSS, der durch den LUS erhoben wurde. Im Mittel wurden $10,8 \pm 6,3$ Punkte ermittelt.

Bei sechs Untersuchungen betrug der LUSS $\leq 1,5$ Punkte, bei 99 Untersuchungen lag dieser zwischen 1,5 und 18,5 Punkten und bei 17 Untersuchungen über 18,5 Punkten. Somit lag bei 95,1% der eingeschlossenen Patient:innen ein Lungenödem vor. Die Ergebnisse des LUSS finden sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Ergebnisse des Lungensonographies

LUSS-Punktwert	Entspricht einem EVLW ¹ (ml kg ⁻¹)	Anzahl der Untersuchungen N (%)
$\leq 1,5$	< 7	6 (4,9)
>1,5 bis 18,5	7-15	99 (81,1)
> 18,5	>15	17 (13,9)

Tabelle 8: Die Daten sind in N = Anzahl und (%) angegeben. LUSS = Lungensonographie Score, EVLW = extravaskuläres Lungenwasser

¹(Enghard et al., 2015)

6. Ergebnisse

6.3 Deskriptiver Zusammenhang zwischen linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion und Lungenultrashall Score

6.3.1 LVDD (nach ASE 2016) und LUSS

Im Rahmen der statistischen Analyse zeigten sich folgende Ergebnisse: Patient:innen mit normwertiger LV diastolischer Funktion wiesen einen mittleren LUSS von $10,7 \pm 6,2$ auf, Patient:innen mit LVDD wiesen einen mittleren LUSS von $11,0 \pm 6,5$ auf. In Abbildung 5A findet sich eine graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der LVDD (definiert anhand des ASE-Algorithmus (Nagueh et al., 2016)) und dem LUSS.

Abbildung 5: Zusammenhang zwischen Lungenultrashall Score und der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion

A) LVDD (ASE-Algorithmus) und LUSS

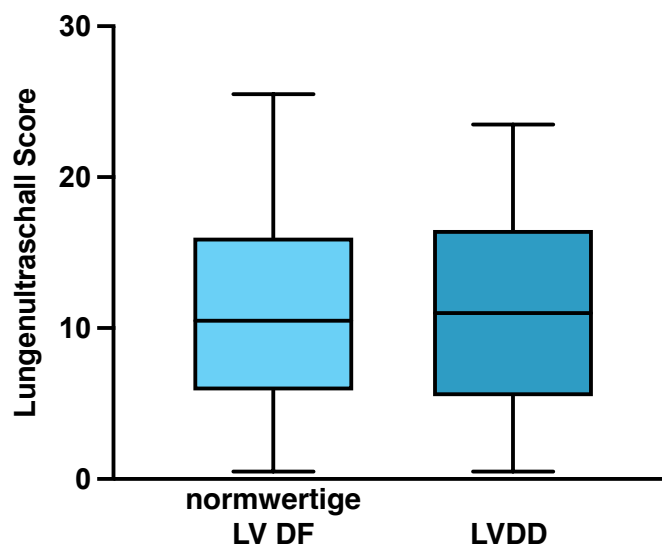


Abbildung 5A: LVDD (Nagueh et al., 2016) und LUSS. Daten sind als Boxplots mit Median, Interquartilsabstand und Tukey-Whisker dargestellt. LV = linksventrikulär, DF = diastolische Funktion, LVDD = linksventrikuläre diastolische Dysfunktion

Nach Kahl U et al. Front Cardiovasc Med. 2022 Jul 1;9:900850.

6. Ergebnisse

6.3.2 LVDD (nach Lanspa et al.) und LUSS

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zeigten sich folgende Ergebnisse: Patient:innen mit normwertiger LV diastolischer Funktion wiesen einen mittleren LUSS von 11.5 ± 7.1 auf. Patient:innen mit LVDD Grad I wiesen einen mittleren LUSS von 8.2 ± 6.1 auf, Patient:innen mit LVDD Grad II mittleren LUSS von 9.4 ± 5.4 auf und Patient:innen mit LVDD Grad III wiesen einen mittleren LUSS von 10.2 ± 4.5 auf. In Abbildung 5B findet sich eine graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen der LVDD (definiert anhand des vereinfachten Algorithmus nach Lanspa et al. (Lanspa et al., 2016)) und dem LUSS.

B) LVDD (nach Lanspa et al.) und LUSS

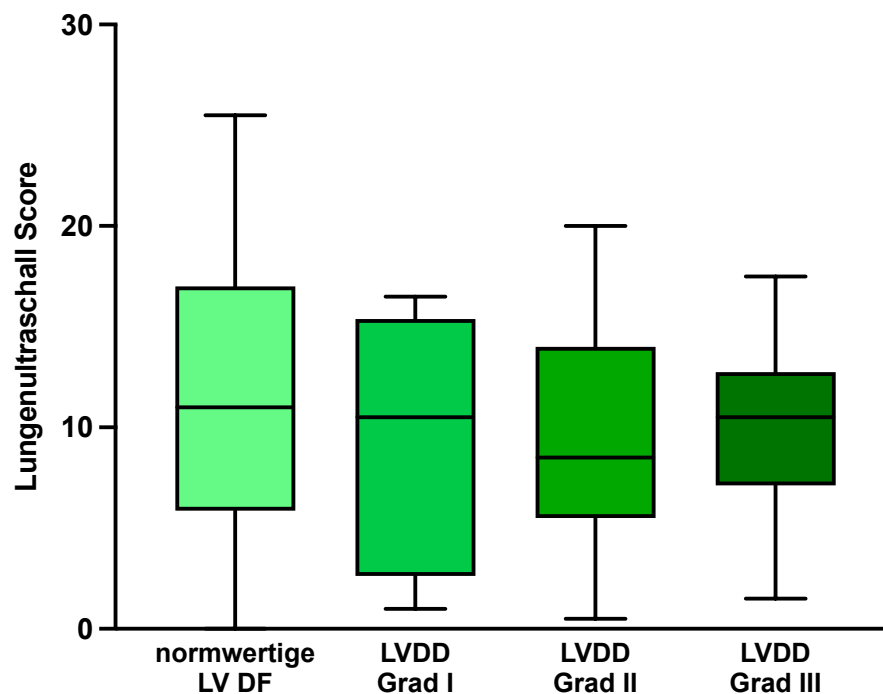


Abbildung 5B: LVDD (Lanspa et al., 2016) und LUSS. Daten sind als Boxplots mit Median, Interquartilsabstand und Tukey-Whisker dargestellt. LV = linksventrikulär, DF = diastolische Funktion, LVDD = linksventrikuläre diastolische Dysfunktion

6. Ergebnisse

6.4 Analyse des Zusammenhangs zwischen linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion und Lungenultrashall Score mittels gemischter linearer Modelle

Die Analyse mit gemischten linearen Modellen konnte keine signifikante Assoziation zwischen der LVDD und dem LUSS feststellen ($B = 0,548$ [95%CI: -1,375; 2,471]; $p = 0,571$); siehe Tabelle 9). Das Vorliegen einer Pneumonie war mit einem signifikant erhöhtem LUSS assoziiert ($B = 4,421$ [95%CI: 0,376; 8,467]; $p = 0,033$); siehe Tabelle 9).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigten die Hauptanalyse. Es konnte auch hier keine signifikante Assoziation zwischen der LVDD und dem LUSS festgestellt werden (Normale LV diastolische Funktion vs. LVDD Grad III $B = 2,522$ [95%CI: -0,256; 5,300]; $p = 0,075$; LVDD Grad I vs. III $B = 1,371$ [95%CI: -3,278; 6,020]; $p = 0,560$; LVDD Grad II vs. III $B = -0,651$ [95%CI: -3,664; 2,363]; $p = 0,669$; siehe Tabelle 9). Das Vorliegen einer Pneumonie war mit einem signifikant erhöhtem LUSS assoziiert ($B = 4,076$ [95%CI: 0,321; 7,831]; $p = 0,034$; siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Linear gemischte Modelle

Endpunkt: Lungensonographie Score	B	Untere Grenze des KI	Obere Grenze des KI	p
Hauptanalyse				
Definition der diastolischen Dysfunktion nach dem ASE-Algorithmus^a				
Normale LV diastolische Funktion vs. LVDD	0,548	-1,375	2,471	0,571
Pneumonie vs. Keine Pneumonie	4,421	0,376	8,467	0,033
Keine Beatmung vs. Beatmung	-1,950	-4,699	0,799	0,162
Alter	-0,052	-0,161	0,056	0,340
SOFA-Score	-0,401	-0,823	0,021	0,062
Kardialer Index	-0,320	-1,172	0,532	0,458
Sensitivitätsanalyse				
Definition der diastolischen Dysfunktion nach dem vereinfachten Algorithmus nach Lanspa et al.^b				
Normale LV diastolische Funktion vs. LVDD Grad III	2,522	-0,256	5,300	0,075
LVDD Grad I vs. LVDD Grad III	1,371	-3,278	6,020	0,560
LVDD Grad II vs. LVDD Grad III	-0,651	-3,664	2,363	0,669
Pneumonie vs. Keine Pneumonie	4,076	0,321	7,831	0,034
Weibliches vs. Männliches Geschlecht	2,154	-1,356	5,664	0,224
Keine Beatmung vs. Beatmung	-1,490	-4,133	1,154	0,266
SOFA-Score	-0,184	-0,573	0,205	0,351
Flüssigkeitsbilanz	0,065	-0,223	0,353	0,655

Tabelle 9. Lineare gemischte Modelle. Alle Ausgangsmodelle umfassten die Variablen Lungensonographie Score, linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (LVDD), Alter, Geschlecht, SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment), kardialer Index, Pneumonie, Beatmung und Flüssigkeitsbilanz. E/e' = Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel (E) geteilt durch die frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit (e'), ASE = American Society of Echocardiography, B = Regressionskoeffizient; KI = Konfidenzintervall, a (Nagueh et al., 2016), b (Lanspa et al., 2016).

6.5 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion und die Mortalität auf der Intensivstation

Von den 54 eingeschlossenen Patient:innen starben 22 (40,7%) auf der Intensivstation. 32 Patient:innen (59,3%) konnten auf eine Normalstation verlegt werden.

Tabelle 10 zeigt den Vergleich von Ultraschall- und klinischen Parametern zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden auf der Intensivstation.

Tabelle 10: Mortalität auf der Intensivstation

	Überlebende N = 32	Nicht-Überlebende N = 22
Alter	65 ± 15	60 ± 17
Weiblich	12 (37,5)	8 (36,4)
Länge des ICU-Aufenthalts	19 ± 17	19 ± 17
Maximaler SOFA-Score	9,53 ± 2,95	12,23 ± 3,95
Pneumonie	23 (71,9)	17 (77,3)
Ultraschall		
Mittlerer LUSS ¹	9,9 ± 5,9	10,3 ± 5,5
Mittlerer kardialer Index	3,2 ± 1,1	3,6 ± 1,4
E/e'-Quotient-Maximum aller Messungen		
Max. E/e' septal	11,1 ± 3,9	12,0 ± 3,6
Max. E/e' lateral	8,1 ± 2,7	8,9 ± 3,2
Max. E/e' lateral und septal	9,1 ± 2,7	10,0 ± 3,2
E/e'-Quotient-Mittelwert aller Messungen		
Mittelwert E/e' septal	9,9 ± 3,3	11,1 ± 3,2
Mittelwert E/e' lateral	7,5 ± 2,9	8,4 ± 3,0
Mittelwert E/e' lateral und septal	8,4 ± 2,8	9,4 ± 2,9

Tabelle 10: Die Daten sind in N = Anzahl und (%) oder Mittelwert mit ± Standardabweichung angegeben. ICU = Intensivstation, SOFA-Score= Sequential Organ Failure Assessment-Score, Max. = Maximum, E/e' = Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel € geteilt durch die frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit (e'). 1 (Enghard et al., 2015).

6. Ergebnisse

Abbildung 6: Zusammenhang zwischen der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion (E/e' sept. Quotient) und der Mortalität auf der Intensivstation

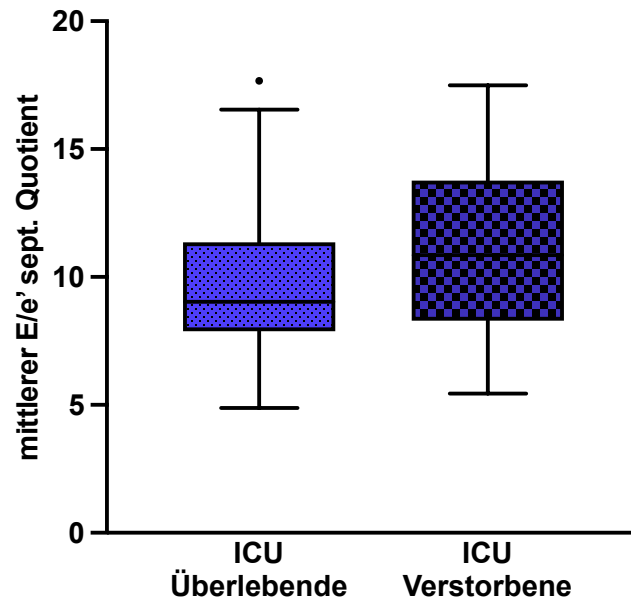


Abbildung 6: Daten sind als Boxplots mit Median, Interquartilsabstand und Tukey-Whisker dargestellt. Der E/e' septal. Quotient ist als Mittelwert aller Messungen eines jeden Patient:innen dargestellt. Sept. = septal, E/e' = Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel (E) geteilt durch die frühdiaastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit (e'), ICU= Intensivstation.

6.6 Inter-rater Reliabilität

Um die Messgenauigkeit der beiden Untersucherinnen zueinander zu untersuchen, wurde die Interrater Reliabilität mithilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) ermittelt. Der ICC betrug 0,873 für den LUSS, 0,983 für die E-Welle und 0,956 für die septale e'-Welle.

7. Diskussion

7.1 Diskussion der Ergebnisse

7.1.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Im Rahmen dieser prospektiven Kohortenstudie wurden die Zusammenhänge zwischen Sepsis, LVDD und Lungenödem untersucht. Es konnte bei Patient:innen mit Sepsis kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer LVDD und einem erhöhtem LUSS festgestellt werden. Eine bestehende Pneumonie war mit einem erhöhten LUSS signifikant assoziiert. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse unter Verwendung eines anderen Algorithmus zur Beurteilung der LVDD bestätigte die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Der Zusammenhang zwischen der LVDD und der Mortalität auf der Intensivstation erfolgte rein deskriptiv. Hier zeigte sich, dass die Verstorbenen eine schlechtere linksventrikuläre diastolische Funktion aufwiesen.

7.1.2 Assoziation zwischen der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion und dem Lungensultraschall Score

Entgegen der angenommenen Hypothese war in der vorliegenden Studie die LVDD bei Patient:innen mit Sepsis nicht signifikant mit dem Lungenödem (entsprechend einem Anstieg des LUSS) assoziiert. Das Vorliegen einer pulmonalen Infektion war hingegen signifikant mit einem Anstieg des LUSS assoziiert.

In der Literatur finden sich wenige Studien (Bataille et al., 2015; Santos et al., 2018; Yin et al., 2016), die diesen Zusammenhang zwischen LVDD und dem Lungenödem bei Patient:innen mit Sepsis bereits untersucht haben. Zwei dieser Studien (Santos et al., 2018; Yin et al., 2016) konnten einen Zusammenhang zwischen der LVDD und dem Lungenödem nachweisen. Einschränkend ist festzuhalten, dass für die Studie von Yin und Kolleg:innen ein englischer Abstract aber der Volltext nur in chinesischer Sprache existiert. Damit sind die Einordnung und der Vergleich zu der vorliegenden Studie deutlich eingeschränkt. Eine weitere Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen der LVDD und einem Anstieg im LUSS feststellen (Bataille et al., 2015) und deckt sich damit mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Um die Vergleichbarkeit zwischen diesen Studien und der vorliegenden Studie einschätzen zu können, werden im Folgenden methodische und strukturelle Unterschiede und Gemeinsamkeiten dargelegt.

7. Diskussion

Die LVDD wurde von allen drei Studien (Bataille et al., 2015; Santos et al., 2018; Yin et al., 2016) durch die transthorakale Echokardiographie erhoben und anhand des E/e' lateral-Quotienten definiert. Die Arbeitsgruppen um Santos und um Yin verwendeten einen Cut-off Wert zur Definition der LVDD (Santos et al., 2018; Yin et al., 2016), wohingegen Bataille und Kolleg:innen die LVDD anhand des E/e' lateral-Quotienten als metrische Variable ohne Cut-Off Wert bestimmten (Bataille et al., 2015). Yin verwendete eine dichotome Einteilung der LVDD: Ein E/e' lateral-Quotient von >8 wurde als LVDD definiert (Yin et al., 2016). Santos und Kolleg:innen definierten die LVDD anhand des E/e' lateral-Quotienten von ≥ 8 (Santos et al., 2018). Obwohl in allen Studien die gleiche Erkrankung betrachtet und untersucht wird (LVDD), wird sie in den Studien anhand von unterschiedlichen Parametern und Grenzwerten bewertet. Deshalb erfolgte in der vorliegenden Studie die statistische Auswertung anhand von zwei gängigen Definitionen der LVDD: dem ASE-Algorithmus (Nagueh et al., 2016) und dem vereinfachten Algorithmus nach Lanspa et al (Lanspa et al., 2016)). Beide Definitionen kamen zum gleichen Ergebnis: Die LVDD steht in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem Anstieg des LUSS.

Die Häufigkeit der Durchführung der Echokardiographie war unterschiedlich. Bataille und Kolleg:innen führten wiederholte Messungen über mehrere Tage durch, Santos und Kolleg:innen eine einzige Echokardiographie und Yin und Kolleg:innen werteten retrospektiv echokardiographische Befunde aus. In der vorliegenden Studie wurde die Echokardiographie während der akut septischen Phase täglich wiederholt. Dies erlaubt nach unserer Auffassung eine detailliertere Beschreibung des Krankheitsbildes selbst und des Verlaufs.

Vergleicht man die Durchführung des LUS, so werden große Unterschiede bezüglich der Lokalisation und der Anzahl der aufgenommen Lungensektoren deutlich. In der vorliegenden Studie wurden vier verschiedene Sektoren der Lunge anhand eines etablierten LUSS (Enghard et al., 2015) beurteilt. Bataille und Kolleg:innen untersuchten das Lungenödem anhand des LUS und der TPTD (Bataille et al., 2015). Der LUS bei Bataille und Kolleg:innen untersuchte ebenfalls vier Sektoren der Lunge, jedoch unterscheidet sich die Auswertung (Bataille et al., 2015). Bei Bataille und Kolleg:innen wurden nur maximal fünf B-Linien einzeln gezählt und konfluierende B-Linien keinem Punktwert zugeordnet. Der LUSS bei Bataille und Kolleg:innen konnte demnach Werte von 0 bis 20 annehmen (vier Sektoren a maximal fünf B-Linien). Im Gegensatz dazu wurden in der vorliegenden Studie bis zu fünf B-Linien pro ICR einzeln

7. Diskussion

gezählt und dem entsprechenden Zahlenwert zugeordnet: zwei B- Linien ergaben zwei Punkte. Sobald mehr als fünf B-Linien in einem ICR festgestellt wurden, wurde anhand des prozentualen Anteils der konfluierenden B-Linien im Sektor ein höherer Punktwert vergeben: zum Beispiel entsprechen mehr als 50% konfluierende B-Linien in einem ICR dem Punktwert von sechs. Durch den Ausschluss der Bewertung von konfluierenden B-Linien in der Arbeit von Bataille und Kolleg:innen wurde möglicherweise ein schweres Lungenödem nicht als solches gewertet und eine niedrigere Prävalenz des Lungenödems wäre denkbar. Insgesamt muss im Vergleich festgestellt werden, dass das Bewertungssystem zwar unterschiedlich ist, jedoch auch viele methodische Gemeinsamkeiten vorliegen (gleiche Anzahl der aufgenommenen Lungensektoren und die quantitative Bewertung der B-Linien).

Bei Santos und Kolleg:innen wurden sechs Sektoren im Lungenscanschall Protokoll berücksichtigt (Santos et al., 2018). Neben der unterschiedlichen Anzahl der Sektoren wurde ebenfalls ein anderes Bewertungssystem zur Beurteilung des Lungenödems herangezogen. Es wurden vier verschiedene Schall-Muster definiert und beurteilt: die physiologische Belüftung mit maximal zwei isolierten B-Linien (entspricht einem Punkt), der moderate Verlust der physiologischen Belüftung entsprechend drei oder mehr gut definierten B-Linien (entspricht zwei Punkten), der schwerwiegende Verlust der Lungenbelüftung mit multiplen und konfluierenden B-Linien (entspricht drei Punkten) und das Stadium der Lungenkonsolidierung (entspricht vier Punkten) (Santos et al., 2018). Die normale Lungenbelüftung entspricht insgesamt sechs Punkten und die bilaterale Lungenkonsolidierung 24 Punkten (Santos et al., 2018). Somit legt diese Beurteilung der Lunge im Schall einen Schwerpunkt auf die verschiedenen „Muster“ der Lunge. Die Bewertung der konfluierenden B-Linien unterscheidet sich von der vorliegenden Studie. In der vorliegenden Studie wurde genauer unterteilt, wie viel Prozent des ICR durch die konfluierenden B-Linien eingenommen wurden. In der Studie von Santos und Kolleg:innen wurde für konfluierende B- Linien immer der gleiche Punktwert vergeben (Santos et al., 2018). Die Abstufung der multiplen B-Linien und damit die Differenzierung des Schweregrades des Lungenödems wurde somit nicht durchgeführt. Es ist denkbar, dass Santos und Kolleg:innen deshalb häufiger einen hohen Punktwert für das Lungenödem vergeben haben.

Yin untersuchte 12 Sektoren der Lunge (Yin et al., 2016). Bei der Aufnahme von vielen Sektoren der Lunge erscheint es logisch, dass bei Vorliegen eines Lungenödems die

7. Diskussion

Wahrscheinlichkeit steigt, dieses auch sonographisch abbilden zu können. Die hohe Anzahl der untersuchten Sektoren der Lunge kann jedoch auch zu doppelgezählten B-Linien führen, die somit in einem sehr hohen Punktwert des LUSS resultieren. Somit gilt für beide Studien (Santos et al., 2018; Yin et al., 2016), dass möglicherweise der signifikante Zusammenhang zwischen LVDD und LUSS durch eine sehr hohe Anzahl der gezählten B-Linien zustande gekommen ist. Unterstützt wird diese Überlegung weiter, da Yin und Kolleg:innen lediglich bei den acht Sektoren auf der Brust den signifikanten Zusammenhang zwischen der LVDD und LUSS herstellen konnten (Yin et al., 2016). Für die vier Sektoren auf dem Rücken, die weiter auseinander liegen, galt dieser Zusammenhang nicht (Yin et al., 2016).

Bei Santos und Kolleg:innen führte ausschließlich ein Autor (Santos) die Echokardiographie und den LUS durch (Santos et al., 2018). Ob bei Yin und Kolleg:innen eine Autorin bzw. ein Autor die Auswertung der Echokardiographie und des LUS durchgeführt wurde, lässt sich nicht genauer darlegen (Yin et al., 2016). Bei Bataille und Kolleg:innen wurden die Ultraschallaufnahmen bei zeitgleicher Anwesenheit von drei erfahrenen Untersucher:innen durchgeführt (Bataille et al., 2015). Bei zehn zufällig selektierten Patient:innen wurde der ICC bestimmt (Bataille et al., 2015). In der vorliegenden Studie wurden die Echokardiographie und der LUS von einer erfahrenen Untersucherin durchgeführt, jedoch erfolgte die Auswertung durch zwei Untersucherinnen, die gegeneinander verblindet waren.

Die eingeschlossene Patient:innenkohorte unterscheidet sich zwischen allen Studien: bei Santos und Kolleg:innen wurden Patient:innen prospektiv aus der Notaufnahme eingeschlossen, die die Sepsis-Kriterien nach der Surviving Sepsis Campaign aus dem Jahr 2012 erfüllten (Dellinger et al., 2013; Santos et al., 2018). Bei mehr als der Hälfte der Patient:innen lag eine schwere Sepsis vor (Santos et al., 2018). Diese wurde definiert als eine durch die Sepsis verursachte Gewebhypoperfusion oder eine Organdysfunktion, die vermutlich auf eine Infektion zurückzuführen ist (Dellinger et al., 2013; Santos et al., 2018). In der Sepsis-III-Definition wird der Begriff schwere Sepsis nicht mehr separat definiert bzw. verwendet, sondern die Sepsis als eine lebensbedrohliche akute Organdysfunktion definiert, die durch eine inadäquate systemische Immunantwort des Organismus auf eine mögliche Infektion verursacht wird (Bracht et al., 2019; Singer et al., 2016). Bei den meisten Patient:innen dieser rekrutierten Kohorte (68%) konnte keine pulmonale Infektion festgestellt werden (Santos et al., 2018). Yin und Kolleg:innen untersuchten retrospektiv Ultraschallbilder

7. Diskussion

von Patient:innen mit Sepsis, bei denen eine schwere Sepsis (inklusive septischer Schock) vorlag (Yin et al., 2016). Somit wurde auch in dieser Studie nicht die aktuell gültige Definition der Sepsis aus dem Jahr 2016 verwendet (Bracht et al., 2019; Singer et al., 2016). Der englischen Abstract von Yin et al. nennt zudem nicht die verwendete Sepsis Definition. In dieser Studie wurde keine Aussage bezüglich des Vorliegens einer pulmonalen Infektion getätigt, die einen möglichen Einflussfaktor auf den LUS darstellt (Yin et al., 2016). Bei Santos und Kolleg:innen ist die Anzahl der pulmonalen Infektionen so gering (Santos et al., 2018), dass die untersuchte Kohorte kaum mit der in der vorliegenden Studie vergleichbar erscheint. Damit eignen sich beide Studien als Vergleich zu der vorliegenden Studie kaum.

Bataille und Kolleg:innen inkludierten prospektiv Patient:innen auf der Intensivstation im septischen Schock, der als persistierende Hypotonie nach Flüssigkeitstherapie oder einen Lactat-Konzentration von mehr als 4 Millimol pro Liter (mmol l^{-1}) definiert wurde (Bataille et al., 2015). Zusätzlich war bei diesen Patient:innen ein hämodynamisches Monitoring mit TPTD (primärer Endpunkt) etabliert und bei allen Patient:innen lag ein „Acute Respiratory Distress Syndrom“ (ARDS) durch eine pulmonale Infektion vor (Bataille et al., 2015). Damit ergeben sich große Gemeinsamkeiten zur eingeschlossenen Kohorte der vorliegenden Studie, in der ebenfalls mehr als dreiviertel der Patient:innen ebenfalls eine pulmonale Infektion aufwiesen (entweder als primären oder zusätzlichen Infektionsort).

Sowohl eine Erhöhung des hydrostatischen Drucks (zum Beispiel durch eine LVDD) als auch die erhöhte vaskuläre Permeabilität durch eine systemische Entzündungsreaktion (zum Beispiel durch eine Sepsis) können zu einem Lungenödem führen. Dem Zusammenhang zwischen einer pulmonalen Infektion und dem Lungenödem sollte Beachtung geschenkt werden, denn die pulmonale Infektion könnte einen der beiden möglichen Entstehungsmechanismen des Lungenödems verstärken. Bataille und Kolleg:innen führten aus, dass bei gleichzeitigem Vorliegen einer Sepsis und einer pulmonalen Infektion die erhöhte Permeabilität die entscheidendere Rolle für die Entstehung des Lungenödems spielen könnte (Bataille et al., 2015). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen diese Überlegungen. Dieser mögliche Zusammenhang stellt eine denkbare Erklärung für den signifikanten Anstieg des LUSS beim Vorliegen einer Pneumonie in der vorliegenden Studie dar.

7. Diskussion

Insgesamt zeigen sich deutliche methodische Unterschiede zwischen allen Studien (Bataille et al., 2015; Santos et al., 2018; Yin et al., 2016). Es fällt jedoch auf, dass die Methodik in der Studie von Bataille und Kolleg:innen und der vorliegenden Studie die meisten Gemeinsamkeiten aufweist (Bataille et al., 2015): Der Vier-Sektoren-LUS, eine wiederholte Durchführung der Echokardiographie, eine Kohorte mit einem hohen Anteil an pulmonalen Infektionen und die Verwendung desselben statistischen Modells. Es liegt deshalb nahe, dass diese beiden Studien zu dem gleichen Ergebnis gelangen.

7.1.3 Vergleich zwischen der linksventrikulären diastolischen Funktion in Bezug auf die Mortalität auf der Intensivstation

Der Zusammenhang zwischen der LVDD und der Mortalität auf der Intensivstation erfolgte in der vorliegenden Studie rein deskriptiv. Hier zeigte sich, dass die Verstorbenen eine schlechtere diastolische Funktion aufwiesen. Dies steht im Einklang mit zwei großen Meta-Analysen in der aktuellen Literatur (Sanfilippo et al., 2017, 2015). Sanfilippo und Kolleg:innen untersuchten 2015 in einem großen systematischen Review und Meta-Analyse den Zusammenhang zwischen der LVDD und der Mortalität bei Patient:innen mit Sepsis (Sanfilippo et al., 2015). Hierbei konnte eine signifikante Assoziation nachgewiesen werden (Sanfilippo et al., 2015). Ein Einschlusskriterium stellte die Verwendung des Gewebedopplers zur Definition der LVDD dar (Sanfilippo et al., 2015). Obwohl teilweise die gleichen Studien eingeschlossen wurden, gelangten Garry und Kolleg:innen in ihrem systematischen Review aus dem Jahr 2016 nicht zu demselben Schluss (Garry et al., 2016). Sie stellten einen variablen Zusammenhang zwischen der LVDD und Mortalität fest, den sie mit der großen Heterogenität der Methodik zur Diagnostik der LVDD begründen (Garry et al., 2016). Zudem wiesen die unterschiedlichen Studienkohorten, eine große Variabilität auf, da nicht nur Patient:innen mit Sepsis sondern auch mit anderen Krankheitsbildern eingeschlossen wurden (Garry et al., 2016). Sanfilippo und Kolleg:innen hingegen untersuchten nur Patient:innen mit Sepsis und verglichen zwischen Überlebenden und Verstorbenen e' und den E/e' -Quotienten. Die Autor:innen konnten bei den Überlebenden ein erhöhtes e' und einen niedrigeren E/e' -Quotienten und damit eine signifikante Assoziation zwischen der LVDD und der Mortalität herstellen (Sanfilippo et al., 2017). Die zugrundeliegende Pathophysiologie bleibt unklar: Ein möglicher verantwortlicher Mechanismus könnte die Herzinsuffizienz und in der Folge die reduzierte Organ- und

7. Diskussion

Gewebeperfusion sein. Der Grad der LVDD bezogen auf das Risiko der Mortalität wurde in dieser Studie nicht gezielt untersucht (Sanfilippo et al., 2017). Einschränkend sollte festgehalten werden, dass alle drei Studien (Garry et al., 2016; Sanfilippo et al., 2017, 2015) die LVDD anhand des Gewebedopplers definierten und dies nur einem Parameter der verwendeten Definition der LVDD in der vorliegenden Studie entspricht. Es folgt nun die genauere Betrachtung einiger Studien, die in die obengenannten Meta-Analysen und Reviews miteingeschlossen wurden. Bei Patient:innen mit Sepsis, die bereits an einem malignem Tumorgeschehen vorerkrankt waren, wurde die LVDD ($e'_{\text{lateral}} \leq 8 \text{ cm s}^{-1}$) als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität auf der Intensivstation identifiziert (Mourad et al., 2014). Der hohe Anteil der Patient:innen, die Immunsuppressiva erhielten (93%) oder eine Neutropenie (43%) aufwiesen, gilt es bei der Interpretation dieses Ergebnisses sicherlich zu beachten (Mourad et al., 2014). Bergenzaun und Kolleg:innen untersuchten knapp 50 Patient:innen: bei 2/3 lag ein septischer Schock und bei dem restlichen 1/3 eine andere Schockursache vor (Bergenzaun et al., 2012). Es konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich des Ein-Jahres-Überlebens für den E/e' septal-Quotienten und das mittlere linksatriale Volumen festgestellt werden (Bergenzaun et al., 2012). Das mittlere linksatriale Volumen konnte jedoch nicht bei allen Untersuchten erhoben werden (Bergenzaun et al., 2012). Und somit bleibt es unklar, ob dieser Zusammenhang Bestand gehabt hätte, wenn dieser Parameter bei allen Patient:innen hätte erhoben werden können. Des Weiteren sollte die Heterogenität der Schockursache in dieser Kohorte bei Bewertung der Ergebnisse Beachtung finden (Bergenzaun et al., 2012).

Einige Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen der LVDD und der Mortalität bei Patient:innen mit Sepsis feststellen. Dies könnte an den typischen Merkmalen der Patient:innen liegen, die an einer Sepsis und einer LVDD erkranken. Denn häufig weisen diese Patient:innen viele weitere Vorerkrankungen auf. Dass dies einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen der LVDD und der Sepsis nimmt, zeigt die folgende Studie. In einer retrospektiven Studie von Gonzales und Kollegen mit 223 Patient:innen im septischen Schock konnte die LVDD ($e'_{\text{lateral}} < 10 \text{ cm s}^{-1}$) unabhängig von der Mortalität auf der Intensivstation assoziiert werden (Gonzalez et al., 2016). Nach Adjustierung für den SAPS-II-Score waren nur noch die inadäquate antibiotische Therapie und die maximale Dosis der Vasopressoren unabhängige Faktoren für die Sterblichkeit auf der Intensivstation (Gonzalez et al., 2016). Für die maximale Geschwindigkeit von e'_{lateral} konnte nur ein Trend zu einer erhöhten Intensivmortalität

7. Diskussion

beobachtet werden $p=0.07$ (Gonzalez et al., 2016). Der SAPS-Score wird zur Einschätzung des physiologischen Zustandes der Patient:innen entwickelt und ermöglicht den Vergleich des allgemeinen Gesundheitszustandes, um den Einfluss unterschiedlicher Erkrankungsschwere verschiedener Studiengruppen erkennen zu können. Bei den Verstorbenen wurde zwar tendenziell ein erhöhter Anteil der LVDD (e' lateral $<10 \text{ cm s}^{-1}$) (36% vs. 28%) festgestellt, aber das Signifikanz-Niveau wurde verfehlt (Gonzalez et al., 2016). Diese Ergebnisse wurde in der systematischen Meta-Analyse von Sanfilippo (Sanfilippo et al., 2017) berücksichtigt, in die beiden anderen (Garry et al., 2016; Sanfilippo et al., 2015) floss das Ergebnis dieser Studie nicht mit ein.

Zwei Studien von Lanspa und Kolleg:innen werden im folgenden Absatz genauer betrachtet, da diese sich vor allem mit verschiedenen echokardiographischen Parametern der LVDD auseinandersetzten. Die Studie von Lanspa aus dem Jahr 2016 (Lanspa et al., 2016) wurde in die systematische Meta-Analyse von Sanfilippo (Sanfilippo et al., 2017) miteinbezogen. Die Studie von Lanspa drei Jahre später (Lanspa et al., 2019) ist in keiner der systematischen Reviews oder Meta-Analysen von Garry et al. (Garry et al., 2016) oder Sanfilippo et al. (Sanfilippo et al., 2017, 2015) eingeschlossen worden. Beide Studien verwendeten neben dem ASE-Algorithmus (E, E/A, e' septal, E/ e' septal-Quotient, DT und LAVi) (Nagueh et al., 2016) auch den vereinfachten Algorithmus nach Lanspa et al. (e' septal und E/ e' septal-Quotient) (Lanspa et al., 2016) zur Beurteilung der diastolischen Funktion. In diesen beiden Studien wurde kein Hinweis für eine erhöhte Mortalität bei Patient:innen mit Sepsis und gleichzeitigem Vorliegen einer LVDD gefunden (Lanspa et al., 2019, 2016). In der Studie aus dem Jahr 2016 konnte ein Trend zu einer erhöhten Mortalität bei Patient:innen mit Grad I der LVDD (definiert nach dem vereinfachten Algorithmus zur Beurteilung der diastolischen Funktion nach Lanspa und Kolleg:innen (Lanspa et al., 2016)) beobachtet werden ($p=0.08$) (Lanspa et al., 2016). 2019 untersuchten Lanspa und Kolleg:innen knapp 400 Patient:innen mit Sepsis auf der Intensivstation, die innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme eine transthorakale Echokardiographie erhielten (Lanspa et al., 2019). Es wurde die 28 Tages-Gesamtmortalität untersucht (Lanspa et al., 2019). Die Patient:innen wurden unter anderem anhand des ASE-Algorithmus (Nagueh et al., 2016) und nach der vereinfachten Definition der LVDD eingeteilt (Lanspa et al., 2019). Kein Grad der LVDD konnte unabhängig von der Definition mit der Mortalität assoziiert werden (Lanspa et al., 2019). Die Autor:innen

7. Diskussion

erklärten sich dies mit „konkurrierenden“ Mortalitätsrisiko der Vorerkrankungen und Nebendiagnosen in der untersuchten Kohorte (Lanspa et al., 2019).

Insgesamt ist die Herausforderung der Feststellung der Mortalität einer an LVDD und Sepsis erkrankten Kohorte offensichtlich: Die betroffenen Patient:innen sind häufig vorerkrankt, multimorbide und älter. Diese Umstände machen es schwer die Mortalität auf die LVDD selbst zurückzuführen. Dies könnte eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur sein. Dennoch lässt sich festhalten, dass in den meisten Studien und vor allem in zwei von drei großen aktuellen Meta-Analysen (Sanfilippo et al., 2017, 2015) das Vorliegen einer LVDD bei Patient:innen mit Sepsis mit einer erhöhten Mortalität assoziiert werden konnte.

7.2 Beschreibung der Kohorte

7.2.1 Prävalenz der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion

Das durchschnittliche Alter bei Einschluss in die vorliegende Studie betrug 63 Jahre. Dies entspricht dem Alter, das im Rahmen eines systematischen Review und der Meta-Analyse mit über 600 Patient:innen mit Sepsis ermittelt wurde (Sanfilippo et al., 2015). In der vorliegenden Studie wurde bei 42% aller durchgeführten Messungen eine LVDD festgestellt. Dies gliederte sich in der Mitte des Spektrums der Prävalenz bei Patient:innen mit Sepsis und LVDD in der aktuellen Literatur ein (Landesberg et al., 2012; Mourad et al., 2014; Pulido et al., 2012). Deutlich höher lag die Prävalenz der LVDD bei einer im Schnitt zehn Jahre älteren Kohorte (Rolando et al., 2015).

In der Literatur wurde bei diesen Patient:innen mit einer LVDD häufig eine zusätzliche systolische Funktionsstörung festgestellt (Landesberg et al., 2012; Mourad et al., 2014; Rolando et al., 2015).

Eine der Herausforderungen bei der Feststellung der Prävalenz der LVDD ist die Unterscheidung zwischen einer vorbestehenden und einer in der Sepsis neu aufgetretenen LVDD. Bei Patient:innen auf Intensivstation gibt es wenige Möglichkeiten, Informationen über die diastolische Funktion vor dem Beginn der Sepsis zu erhalten, um zu unterscheiden, wann die LVDD zum ersten Mal aufgetreten ist. Bisher gibt es auch in der Literatur keine großen Studien oder Meta-Analysen, die Echokardiographien vor dem Beginn und während einer Sepsis durchgeführt haben, um diesen Zusammenhang besser zu verstehen. Auch in der vorliegenden Studie gab es in dem intensivmedizinischem Setting keine Möglichkeit festzustellen, ob die Patient:innen bereits eine vorbestehende LVDD hatte oder nicht. Es ist eine denkbare

7. Diskussion

Möglichkeit, dass sich die Patient:innen mit vorbestehender LVDD von denen unterscheiden, die eine akute Verschlechterung der Herzfunktion (inklusive einer LVDD) während einer Sepsis erleiden. Es bleibt auch (noch) unklar, ob die Sepsis selbst das Myokard schädigt oder ob die Kompensationsmechanismen des Kreislaufs zu einer Schädigung führen (Sanfilippo et al., 2017).

Zwei Studien haben sich dieser Herausforderung angenähert. Interessant diesbezüglich ist die Studie von Rolando und Kolleg:innen aus dem Jahr 2015, denn es wurden zwei Echokardiographien bei Patient:innen mit Sepsis auf der Intensivstation durchgeführt (Rolando et al., 2015). Die erste Echokardiographie erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation und die zweite nach sieben bis zehn Tagen (Rolando et al., 2015). Bei der Analyse der echokardiographischen Variablen zwischen der ersten und der zweiten Messung wurde bis auf einen Anstieg des linksventrikulären systolischen Volumens und einen Abfall des E/A-Quotienten keine Unterschiede festgestellt (Rolando et al., 2015) (ein Anstieg des E/A-Quotienten wäre für eine LVDD typisch). Diese Ergebnisse liefern einen Hinweis darauf, dass sich zumindest in dieser untersuchten Kohorte die LVDD nicht innerhalb von wenigen Tagen „neu“ entwickelt hat. Es konnte auch das Verschwinden von kardialen Abnormalitäten nach dem Abklingen der Sepsis nicht nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die LVDD bei diesen Patient:innen schon vorbestand (Rolando et al., 2015). Einschränkend festzuhalten ist, dass keine echokardiographischen Daten dieser Patient:innen im nicht-septischen Zustand vorlagen, sondern lediglich echokardiographische Daten von zwei Zeitpunkten verglichen wurden. Ob die Patient:innen zum zweiten Zeitpunkt der Echokardiographien noch die Sepsis-Kriterien erfüllten, bleibt unklar.

Pulido und Kolleg:innen führten ebenfalls zwei Echokardiographien durch. Die erste innerhalb der ersten 24 Stunden, nachdem die Sepsis-Kriterien erfüllt wurden und die zweite an Tag fünf bzw. am Tag der Entlassung von der Intensivstation (Pulido et al., 2012). Von 47 Patient:innen, die entweder eine systolische oder rechtsventrikuläre Dysfunktion aufwiesen, konnte bei 28 ein Folge-Echokardiographie durchgeführt werden (Pulido et al., 2012). Es kam zu einer signifikanten Verbesserung der E/e'-Quotienten (Pulido et al., 2012). Bei 20 von 28 dieser Patient:innen lag eine vollständige Normalisierung der myokardialen Funktion vor (Pulido et al., 2012). Die Autor:innen beschrieben, dass Patient:innen mit einer LVDD und einer Koronaren Herzkrankheit (fast 40% der Patient:innen mit LVDD) bei früheren Echokardiographien

7. Diskussion

im Rahmen der Diagnostik der Koronaren Herzerkrankungen Normalbefunde der diastolischen Funktion vorgewiesen hätten (Pulido et al., 2012). Die Autor:innen stellten somit die These auf, dass die Sepsis einen „signifikanten Stressor“ darstellen könnte, der eine LVDD auslösen oder demaskieren könnte (Pulido et al., 2012). Es lässt sich feststellen, dass das Verschwinden der kardialen Abnormalitäten und die physiologische diastolische Funktion im nicht septischen Zustand der Patient:innen deutliche Hinweise auf einen Einfluss der Sepsis auf das Myokard liefern. Diese beiden Studien gewähren nur einen kleinen Einblick in den Zusammenhang zwischen der Sepsis und dem Entstehen der LVDD und lassen sich nicht miteinander vergleichen. Diese Ergebnisse bestärken den Eindruck, dass diesem Zusammenhang in weiteren Studien nachgegangen werden sollte.

7.2.2 Prävalenz des Lungenödems

In der vorliegenden Studie lag bei mehr als 95% aller Patient:innen ein Lungenödem definiert nach dem LUSS nach Enghard und Kolleg:innen vor (Enghard et al., 2015). In der Literatur finden sich unterschiedliche Zahlen. Gattupalli und Kolleg:innen verwendeten zur Diagnostik des Lungenödems einen ähnlichen LUSS und konnten eine Prävalenz des Lungenödems von 62% ermitteln (Gattupalli et al., 2019). Einige Studien führten keine Aussage zur Prävalenz der Lungenödems an (Mayr et al., 2022; Piropanich et al., 2018; Santos et al., 2013; Wang et al., 2020; Zhao et al., 2015). Bei der Studie von Volpicelli und Kolleg:innen wurden bei 25 von 73 Patient:innen B-Linien festgestellt (Volpicelli et al., 2014), so dass ungefähr jede bzw. jeder Dritte betroffen war. Die untersuchte Kohorte unterscheidet sich jedoch grundlegend von der in der vorliegenden Studie: Nur 19 von 73 Patient:innen wurden mit der Diagnose septischer Schock behandelt und nur bei fünf Patient:innen lag eine Pneumonie vor (Volpicelli et al., 2014).

Der Vergleich mit der aktuellen Literatur zeigt, dass die Prävalenz des Lungenödems in der vorliegenden Studie eher hoch war.

7.2.3 Schweregrad des Lungenödems

7.2.3.1 Vergleich der Schwere des Lungenödems anhand des Lungensonographieprotokoll nach Enghard

Das Lungenödem wurde in der vorliegenden Studie anhand des LUSS nach Enghard und Kolleg:innen beurteilt (Enghard et al., 2015). Enghard und Kolleg:innen gaben an,

7. Diskussion

dass bei einem LUSS $>1,5$ von einem EVLWI oberhalb des Normalwertes von 7 ml kg^{-1} ausgegangen werden kann, während bei einem LUSS von $>18,5$ ein stark erhöhtes EVLWI von $>15 \text{ ml kg}^{-1}$ diagnostiziert werden kann (Enghard et al., 2015).

Die Patient:innen in der vorliegenden Studie zeigten größtenteils ein moderates Lungenödem (LUSS im Schnitt bei $10,73 \pm 6,38$ Punkte). Das heißt, im Schnitt wurden bei einem durchschnittlichem Punktwert von 11 in jedem der vier ICR ca. zwei bis drei B-Linien festgestellt. Knapp 15% der Patient:innen wiesen ein schweres Lungenödem entsprechend eines stark erhöhten EVLWI von $>15 \text{ ml kg}^{-1}$ auf.

Um diese Werte in die aktuelle Literatur einzuordnen, werden zunächst weitere Studien betrachtet, die ebenfalls den LUSS von Enghard und Kolleg:innen (Enghard et al., 2015) verwendeten. Ähnliche Werte konnten Mayr und Kolleg:innen feststellen: Der Median für den LUSS nach Enghard und Kolleg:innen (Enghard et al., 2015) betrug 10 Punkte (Standardabweichung 6 Punkte) und das mittlere EVLWI 10 ml kg^{-1} (Mayr et al., 2022). In dieser Kohorte lag jedoch bei deutlich weniger Patient:innen eine Pneumonie vor (34%) und „nur“ 20% der Patient:innen litten an einer Sepsis (Mayr et al., 2022).

Gattupalli und Kolleg:innen wendeten bei intubierten Patient:innen mit Kopfverletzungen den LUSS nach Enghard und Kolleg:innen (Enghard et al., 2015) an (Gattupalli et al., 2019). Die Flüssigkeitsbelastung der Lunge war bei 13,51% niedrig, bei 60,81% moderat und bei 24,32% hoch (Gattupalli et al., 2019). In dieser Studie wurde leider kein Mittelwert angegeben, der einen Vergleich erleichtert hätte. Jedoch zeigen mehr Patient:innen ein LUSS von über 18,5, so dass von mehr Patient:innen mit einem schweren Lungenödem im Vergleich zu der vorliegenden Studie ausgegangen werden muss. Beachtet werden sollte hier, dass der erhöhte Wassergehalt der Lunge bei dieser Studie auf ein neurogenes Lungenödem zurückzuführen ist (Gattupalli et al., 2019). Dies könnte eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Schweregradverteilungen des Lungenödems darstellen.

Die aktuelle Literatur legt nahe, dass bei dem Vergleich von verschiedenen Studien, die alle das Lungenscanschall Protokoll nach Enghard et al. verwendeten, dass Lungenödem in der vorliegenden Studie bei einer ähnlichen Population ähnliche Werte gezeigt hat.

7.2.3.2 Vergleich des Schweregrads des Lungenödems anhand von anderen Lungenscanschall Protokollen

7. Diskussion

Es erfolgt nun im Weiteren ein Versuch der Einordnung des LUSS anhand von Patient:innen mit Sepsis, die ebenfalls einen LUS erhielten, aber bei denen ein anderes Beurteilungssystem verwendet wurde.

In einer weiteren Studie von Santos und Kolleg:innen wurden 2013 Patient:innen mit Sepsis untersucht, die direkt aus der Notaufnahme eingeschlossen wurden (Santos et al., 2013). Es wurden sechs Lungensektoren untersucht. Ein Wert von sechs entsprach einer normalen Belüftung, wohingegen die bilaterale Lungenkonsolidierung einem Wert von 24 zugeordnet wurde (Santos et al., 2013). Beim Vorliegen einer pulmonalen Infektion lag der durchschnittliche Wert bei 10,77 (Santos et al., 2013). Wenn keine pulmonale Infektion vorlag, lag der Wert deutlich niedriger bei 7,43 (Santos et al., 2013). Auch wenn die Vergleichbarkeit durch die verschiedenen Score-Systeme erschwert ist, scheint in diesen LUS-Untersuchungen aus dem Jahr 2013 von Santos und Kolleg:innen im Durchschnitt ein etwas höherer LUSS festgestellt worden zu sein. Dies könnte an der untersuchten Population dieser Studie liegen, die einen hohen Anteil pulmonaler Infektionen und ARDS aufwiesen.

2015 konnte eine Studie mit einem 12-Sektor LUS Protokoll einen durchschnittlichen LUSS von $18,1 \pm 5,3$ erheben (Zhao et al., 2015). Der verwendete LUSS konnte Werte von 0 bis 36 annehmen. Der durchschnittliche EVLWI war bei $16,8 \pm 4,4$ (Zhao et al., 2015). Hier zeigt sich im Schnitt ein Durchschnittswert, der bei ca. der Hälfte des maximal erreichbaren Punktwerts liegt. Wenn man diesen Vergleich heranzieht, ist von einem höheren Durchschnittswert als in der vorliegenden Studie auszugehen. Dies könnte an der untersuchten Patient:innenkohorte liegen. Denn bei Zhao und Kolleg:innen wurden nur Patient:innen mit einem ARDS eingeschlossen (Zhao et al., 2015). Bei mehr als der Hälfte der Patient:innen wurde dies durch eine Pneumonie ausgelöst und bei einem Teil der Patient:innen lag eine Sepsis vor (Zhao et al., 2015). Piromanich und Kolleg:innen untersuchten Patient:innen mit Sepsis anhand eines 28-Sektor Lungensonographie Protokolls. Der mediane LUSS war 36 (Spannbreite von 22-67), wobei eine einfache Addition der B-Linien durchgeführt wurde (maximal wurden bis zu 10 B-Linien gezählt) (Piromanich et al., 2018). Somit wurden im Schnitt pro ICR etwas mehr als eine B-Linie ermittelt. In der vorliegenden Studie wurden ca. zwei bis drei B-Linien im Schnitt pro ICR gezählt. Es ist bei der Studie von Piromanich und Kolleg:innen von einem etwas weniger stark ausgeprägten Lungenödem auszugehen. Nach aktueller Literaturrecherche zeigt sich, dass sich das Lungenödem in der vorliegenden Studie in die Mitte des Spektrums eingliedert. Auffällig ist, dass in

7. Diskussion

mehreren Studien ein höherer LUSS festgestellt wurde, wenn zusätzlich eine Pneumonie vorlag. Dies stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein. Einschränkend ist aber die deutlich erschwerte Vergleichbarkeit zwischen den unterschiedlichen LUS Protokollen zu betonen.

7.2.4 Prävalenz der Pneumonie

Bei Patient:innen mit Sepsis und LVDD stellte eine Pneumonie häufig den primären Infektionsort der Sepsis dar. Es zeigt sich hierbei jedoch eine große Spannbreite der Prävalenz (Gonzalez et al., 2016; Landesberg et al., 2012; Mourad et al., 2014; Rolando et al., 2015). Diese reicht von 12% (Landesberg et al., 2012) über 22% (Gonzalez et al., 2016), 30% (Mourad et al., 2014) bis hin zu 64% (Rolando et al., 2015). In einer dieser Studien wurde nur bei 83% der Patient:innen der primäre Infektionsherd dokumentiert (Gonzalez et al., 2016), so dass möglicherweise die Prävalenz der Pneumonie falsch niedrig sein könnte. Trotzdem legen die meisten dieser Zahlen im Vergleich eine deutlich niedrigere Prävalenz der Pneumonie als in der vorliegenden Studie nahe. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass in den anderen Studien nur der primäre Infektionsort dokumentiert wurde. Denn aus diesen Studien wird häufig nicht ersichtlich, ob sich während des weiteren Krankheitsverlaufes noch zusätzlich eine Pneumonie entwickelte.

Beim Vergleich der Prävalenz der Pneumonie mit Studien die Patient:innen mit Sepsis ohne spezielle Diagnostik der LVDD betrachten, nähern sich die Zahlen mit der in der vorliegenden Studie an. In einer großen Studie von Vincent und Kolleg:innen konnte weltweit eine Prävalenz von 64% festgestellt werden (Vincent et al., 2009) und für Deutschland lag die Prävalenz bei 62,9% (Engel et al., 2007). Ebenfalls konnten viele Studien die Pneumonie als den häufigsten primären Infektionsort für eine Sepsis bestätigen (Baykara et al., 2018; Engel et al., 2007; SepNet Critical Care Trials Group, 2016; Vincent et al., 2009). In der vorliegenden Studie lag die Pneumonie bei ca. Dreiviertel der Patient:innen vor. Die Pneumonie stellte in der vorliegenden Studie nicht immer den primären Fokus der Sepsis dar, sondern entwickelte sich teilweise auch während des septischen Krankheitsverlaufes. Dies könnte eine Erklärung für den hohe Prävalenz der Pneumonie sein.

7. Diskussion

7.2.5 Sepsis und Mortalität auf der Intensivstation

Die große Heterogenität der Sepsis und der Betroffenen erschwert die Feststellung von Zahlen zur Mortalität und vor allem die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien (Bauer et al., 2020). In der vorliegenden Studie verstarben 40,7% der Patient:innen mit Sepsis auf der Intensivstation. Betrachtet man die Studien, die die Letalität bei Patient:innen mit Sepsis und einer LVDD untersuchten, zeigt sich ein breites Spektrum von 26% bis zu 66% (Gonzalez et al., 2016; Landesberg et al., 2012; Mourad et al., 2014; Rolando et al., 2015).

In einer großen systematischen Meta-Analyse und Review lag die 30-Tages-Mortalität der Sepsis bei 24% und die 90-Tages-Mortalität bei 32% (Bauer et al., 2020). In dieser Population wurden Patient:innen mit Sepsis eingeschlossen (Bauer et al., 2020), jedoch lag nicht bei allen eine LVDD vor und diese wurde auch nicht gesondert untersucht.

Bei Patient:innen mit Sepsis und einer malignen Grunderkrankung lag die Mortalität um fast 20% höher (48%) (Mourad et al., 2014). Die Mortalität durch die Malignom Diagnose selbst oder durch Nachwirkungen der Polychemotherapien gilt es hierbei zu beachten, wobei die Autor:innen keinen Zusammenhang zwischen den kardiotoxischen Medikamenten und der LVDD herstellen konnten (Mourad et al., 2014). Zwei weitere Studien konnten eine deutlich geringere Mortalität auf der Intensivstation feststellen: 26% (Landesberg et al., 2012) und 35% (Gonzalez et al., 2016). Die höhere Mortalität von Gonzalez et al. (Gonzalez et al., 2016) im Vergleich zu Landesberg et al. (Landesberg et al., 2012) könnte darin liegen, dass hier ausschließlich Patient:innen mit septischem Schock eingeschlossen wurden. Bei älteren Patient:innen mit Sepsis (Durchschnittsalter 74 Jahre) ließ sich eine deutlich erhöhte Sterblichkeit auf der Intensivstation von 66% feststellen (Rolando et al., 2015). Dass mit dem hohen Alter häufig eine schlechtere Grundverfassung und mehrere Vorerkrankungen vorliegen, ist allgemein bekannt. Diese Faktoren könnten eine mögliche Erklärung für die hohe Mortalität in der Studie von Rolando und Kolleg:innen (Rolando et al., 2015) sein. Neben Alter und Mortalität sollte auch die Größe des Krankenhauses in die Bewertung der reinen Zahlen miteinfließen. In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Patient:innen von den Intensivstationen eines maximalversorgenden Krankenhaus (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) eingeschlossen, das im Jahr über 500 000 Patient:innen behandelt. Viele Patient:innen mit schweren Krankheitsverläufen und einer häufig komplexen medizinischen

7. Diskussion

Vorgeschichte werden aus anderen Krankenhäusern zur weiteren Therapie zugewiesen und erhalten im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eine weitere Behandlung.

7.2.6 SOFA-Score

Der SOFA-Score konnte bereits in mehreren Studien als Prädiktor für die Mortalität von Intensivpatient:innen identifiziert werden. In der vorliegenden Untersuchung lag der maximale SOFA-Score bei 9,5 für Überlebende und bei 12,2 für Verstorbene auf der Intensivstation. Da der SOFA-Score mehrere Organsysteme erfasst, ist es naheliegend, dass er in einer heterogenen Patient:innenkohorte, wie in der vorliegenden Studie, den größten gemeinsamen Nenner hinsichtlich der Krankheitsschwere darstellt.

Dabei unterscheiden sich die Studien in der Literatur hinsichtlich des Zeitpunkt des Erhebens des SOFA-Scores. Verwendet wurden unter anderem der SOFA-Score bei Aufnahme auf die Intensivstation (Gonzalez et al., 2016; Landesberg et al., 2012; Mourad et al., 2014), der SOFA-Score an einem festen Tag, zum Beispiel am Tag der Echokardiographie (Pulido et al., 2012; Rolando et al., 2015) oder 24 Stunden nach Aufnahme ins Krankenhaus (Bergenzaun et al., 2012).

Einige Studien konnten einen niedrigeren SOFA-Score im Vergleich zu der vorliegenden Studie ermitteln und lassen damit Rückschlüsse auf eine gesündere Kohorte zu (Gonzalez et al., 2016; Landesberg et al., 2012; Mourad et al., 2014; Rolando et al., 2015; Santos et al., 2018). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die eher hohe Mortalität in der vorliegenden Studie durch den hohen SOFA-Score begründet sein könnte.

7.3 Diskussion der Methoden

Sowohl die diastolische Funktion als auch das Lungenödem (EVLW) können invasiv und nicht invasiv erhoben und quantifiziert werden. Invasiv wird die diastolische Funktion über einen Pulmonalarterienkatheter bestimmt, um die Zeitkonstante der linksventrikulären Relaxation „tau“ (Weiss et al., 1976), den linksventrikulären enddiastolischen Druck (Kass, 2000) und den pulmonalkapillären Verschlussdruck (European Study Group on Diastolic H, 1998; Pozzoli et al., 1995) zu bestimmen.

Der Goldstandard zur Bestimmung des EVLW auf der Intensivstation ist die transpulmonale Thermodilution (TPTD).

7. Diskussion

Die nicht-invasiven Vorgehen basieren auf einer Ultraschall-Untersuchung.

Gerade bei einem sich ständig und rapide verändernden Krankheitsbild wie der Sepsis und fraglicher Indikation für eine Flüssigkeitstherapie sind die oben genannten Merkmale der Ultraschall-Untersuchung von großem Vorteil für die Patient:innen. Hierbei ist vor allem die schnelle Anwendung am Patient:innenbett bei erhaltener Aussagekraft zu betonen.

7.3.1 Echokardiographie der linksventrikulären diastolischen Funktion

In der vorliegenden Studie wurde die LVDD anhand von zwei verschiedenen Algorithmen beurteilt. Für die primäre Analyse wurde der ASE-Algorithmus (Nagueh et al., 2016) angewandt und für die Sensitivitätsanalyse erfolgte die Einteilung nach dem vereinfachten Algorithmus nach Lanspa et al. (Lanspa et al., 2016). Für den ASE-Algorithmus müssen folgende Parameter erhoben werden: LV-EF, E/A-Quotient; E/e'-Quotient (gemittelt e'), septales oder laterales e'; TRvmax und LAVi (Nagueh et al., 2016). Lanspa und Kolleg:innen entwickelten einen Algorithmus zur Evaluation der diastolischen Funktion bei Patient:innen mit Sepsis basierend auf e' septal und E/e'-Quotient (Lanspa et al., 2016). Dieser wird im Folgenden als „vereinfachter Algorithmus nach Lanspa et al.“ bezeichnet.

7.3.1.2 Echokardiographische Parameter der linksventrikulären diastolischen Funktion während der Sepsis

Bei der Betrachtung der einzelnen Parameter werden Unterschiede in Bezug auf die diagnostische Aussagekraft während einer Sepsis deutlich. Jeder Parameter zeichnet sich durch unterschiedliche Vorteile aus.

Einige sind bei erschwerten Untersuchungsbedingungen in hoher Qualität messbar (E/A-Quotient, e' und E/e'-Quotient und LAVi) (Brown et al., 2012; Hill and Palma, 2005; Lanspa et al., 2016; Nagueh et al., 2009; Pritchett et al., 2005) und eignen sich damit hervorragend zur Diagnostik der LVDD während einer Sepsis. Es gibt viele potenzielle Komplikationen einer Sepsis, zum Beispiel ein Vorhofflimmern oder eine Tachykardie. Beim Vorhofflimmern fehlt die atriale Kontraktion (A-Welle) (Lanspa et al., 2016) und bei einer Tachykardie fusionieren E- und A-Welle, wodurch die Aussagekraft von E/A-Quotienten deutlich gemindert wird. Einige Parameter zeigen eine deutliche Vorlastabhängigkeit (E/A-Quotient) (Vignon et al., 2007), andere

7. Diskussion

Parameter zeigen sich deutlich weniger abhängig von Schwankungen der Vorlast (e' , E/e' -Quotient) (Nagueh et al., 2009; Rivas-Gotz et al., 2003; Santos et al., 2015).

Vor besonders große Herausforderungen stellen die zwei folgenden Parameter die Untersucherin bzw. den Untersucher: die Größe des linken Vorhofs bzw. LAVi und die Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalinsuffizienzjets.

Der LAVi ist nur bei chronisch erhöhtem linksventrikulären Druck pathologisch vergrößert (Brown et al., 2012; Lanspa et al., 2016; Pritchett et al., 2005). Während der Sepsis kommt es vor allem zu „kurzfristigen“ und schnellen Erhöhung des linksventrikulären Drucks, der sich auf den linken Vorhof auswirkt, jedoch nicht direkt zu einem größeren Volumen führt (Brown et al., 2012; Lanspa et al., 2016; Pritchett et al., 2005). Somit ist ein vergrößerter linker Vorhof eher ein Ausdruck der chronisch-kumulativen Druckbelastung des linken Ventrikels als ein Zeichen einer akuten Verschlechterung der diastolischen Funktion (Brown et al., 2012; Lanspa et al., 2016; Pritchett et al., 2005). Die chronische Druckerhöhung ist vor allem bei Langzeitbeobachtungen von Patient:innen mit einer chronischen LVDD anwendbar und sinnvoll, da so die Abbildung der Erkrankungsschwere über die Zeit erfolgen kann (Pritchett et al., 2005). Für die höhergradigen Formen der LVDD ist die Sensitivität und Spezifität des LAVi exzellent (Pritchett et al., 2005). Einige Studien konnten bei Patient:innen mit Sepsis nachweisen, dass obwohl andere echokardiographische Parameter auf eine LVDD hinwiesen eine entsprechende Vergrößerung des linken Vorhofs nur selten festgestellt werden konnte (Brown et al., 2012; Lanspa et al., 2016). Der Einbezug der Größe des linken Vorhofs erschwert damit die Beurteilung der diastolischen Funktion bei Patient:innen mit Sepsis (Brown et al., 2012).

Bei der Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalinsuffizienzjets ist allein die korrekte Erhebung eines hochqualitativen Signals sehr anspruchsvoll (Nagueh et al., 2009). Dies ist bereits bei guten klinischen Untersuchungsbedingungen zum Beispiel im Rahmen einer ambulanten geplanten Echokardiographie gültig. Wenn man sich nun die akute Verschlechterung der Patient:innen mit Sepsis vorstellt, die Ödeme entwickeln und gegebenenfalls aus medizinischen Gründen in Rückenlage verbleiben müssen, wird es noch viel schwerer diesen Parameter in ausreichender Qualität zu erheben. Ebenso ist die Bewertung bei beatmeten Patient:innen auf der Intensivstation problematisch, denn die mechanische Beatmung beeinflusst das rechte Herz und wirkt sich damit auch auf die Trikusidalklappe aus (Sanfilippo et al., 2017). Zusätzlich spiegelte dieser Parameter vor allem die weiterfortgeschrittenen Grade der LVDD

7. Diskussion

wider (Almeida et al., 2018), die während einer Sepsis am wenigsten häufig vorkommen.

Bei dem Quotienten von E/e'-Quotient zur Beurteilung der LVDD sind viele Vorteile zu nennen: der größte Vorteil ist, dass die Messung in kritischen klinischen Situationen und bei schwererkrankten Patient:innen durchführbar und aussagekräftig ist (Lanspa et al., 2016). Zusätzlich wurde eine hervorragende Korrelation zwischen E/e'-Quotient und dem invasiven gemessenen linksventrikulären Druck festgestellt (Ommen S. R. et al., 2000), bei Patient:innen mit Sepsis korrelierte dieser sehr gut mit dem pulmonalkapillären Verschlussdruck (Mousavi et al., 2010). Ein weiterer Vorteil ist die Konstanz des Parameters mit zunehmendem Alter: bei gesunden älteren Menschen liegt der Wert fast nie über 14 (Caballero et al., 2015; Nagueh et al., 2016). Dieser Parameter ist sicherlich ebenso wie die anderen von Volumenveränderungen abhängig, jedoch deutlich geringer (Nagueh et al., 2016).

Abhängig davon, welche Parameter bzw. welcher Algorithmus verwendet wird, lassen sich unterschiedliche Prävalenzen der LVDD feststellen (Almeida et al., 2018).

7.3.2 Algorithmen zur Bewertung der linksventrikulären diastolischen Funktion

7.3.2.1 ASE-Algorithmus

Die Bestimmung des Grades der LVDD ist komplex und abhängig vom verwendeten Algorithmus. Im Vergleich zum ASE-Algorithmus aus dem Jahr 2009, führte der neue ASE-Algorithmus aus dem Jahr 2016 zu einem signifikanten Anstieg (ca. 15%) der Fälle, die keinem Grad der LVDD zugeordnet werden konnten (Almeida et al., 2018). Eine Studie konnte zeigen, dass diese Fälle vor allem deshalb zustande kommen, weil häufig nur zwei der drei geforderten Parameter (E/e'-Quotient, TRvmax und LAVi) messbar waren und sich die zwei erhobenen Parameter in Bezug auf die Beurteilung der LVDD widersprachen (Almeida et al., 2018). Der ASE-Algorithmus diagnostizierte die LVDD mit einer niedrigeren Sensitivität, aber höheren Spezifität (Almeida et al., 2018). Das Ergebnis war eine eher konservative Schätzung der Prävalenz (Almeida et al., 2018). Der ASE-Algorithmus ist möglicherweise vor allem zur Detektion der höhergradigen LVDD geeignet (Almeida et al., 2018). Einschränkend sollte bei Einordnung dieser Ergebnisse beachtet werden, dass bei der Studie von Almeida et al. nur Patient:innen mit erhaltener Ejektionsfraktion eingeschlossen wurden (Almeida et al., 2018). Die Erkenntnisse von Almeida und Kolleg:innen decken sich mit den Ergebnissen einer weiteren Studie aus einem Jahr zuvor. 2017 konnten Huttin und

7. Diskussion

Kolleg:innen zeigen, dass bei vielen Patient:innen zwar eine abnormale Geschwindigkeit des Gewebedopplers der Mitralklappe vorlag, aber bei wenigen ein erhöhter E/e'-Quotient (hohen linksventrikulären Füllungsdrücken entsprechend) oder ein erhöhter LAVi festgestellt werden konnte (Huttin et al., 2017). Folglich zeigte sich bei dieser Patient:innenpopulation ein Absinken der Prävalenz der LVDD bei den >60-Jährigen um mehr als 75% (Huttin et al., 2017).

Zusammengefasst stellen der ASE-Algorithmus aus dem Jahr 2016 einen ausführlichen Algorithmus zur Bewertung der LVDD mit Vorzügen vor allem im ambulanten Sektor und zur Beurteilung eines chronischen Verlaufs dar. Durch die hohen Anforderungen bezüglich der Anzahl, der Erhebung und Bewertung der Parameter, erschwert es die Anwendungen bei schnellen Veränderungen der kardiovaskulären Funktion, wie sie typischerweise während einer Sepsis vorkommen. Zudem ist die Bildqualität bei schwer kranken Patient:innen häufig eingeschränkt und erschwert oder verhindert damit das Erheben einiger Parameter. Einige dieser Parameter „können“ sich gar nicht so schnell ändern, wie die LVDD sich in einer Sepsis entwickeln kann und spiegeln somit keine akuten Änderungen des linksventrikulären Drucks wider. Manche Parameter zeigen erst bei höhergradiger LVDD eine Relevanz. Insgesamt ist die Anwendung des ASE-Algorithmus für Forschungszwecke im intensivmedizinischen Setting erschwert, stellt jedoch den aktuellen Standard zur Bewertung der LVDD dar.

7.3.2.2 Vereinfachter Algorithmus nach Lanspa et al.

Der vereinfachte Algorithmus nach Lanspa et al beinhaltet deutlich weniger echokardiographische Parameter (Lanspa et al., 2016). Ein weiterer wichtiger Vorteil dieses Algorithmus stellt seine Entwicklung speziell für die Beurteilung von Patient:innen mit Sepsis dar. Zudem konnte 2019 eine Assoziation zwischen der vereinfachten Definition und Komorbiditäten sowie ein Zusammenhang mit der Flüssigkeitsgabe bei Patient:innen mit Sepsis gezeigt werden (Lanspa et al., 2019). Ein Nachteil dieser Definition bleibt die (bisher) seltenere Anwendung.

7.3.2.3 Vergleich der beiden Algorithmen

Nach aktueller Literaturrecherche befasst sich eine Studie mit dem direkten Vergleich der Anwendung des vereinfachten Algorithmus nach Lanspa et al. und des ASE-

7. Diskussion

Algorithmus. Vorwegzustellen ist, dass diese Studie von dem Autor durchgeführt wurde, der den vereinfachten Algorithmus entwickelt hat (Lanspa et al., 2019).

In dieser Studie im Jahr 2019 wurden Patient:innen mit Sepsis auf der Intensivstation untersucht. Die Patient:innen wurden nach dem vereinfachten Algorithmus nach Lanspa et al. (Lanspa et al., 2016) und nach dem ASE-Algorithmus (Lanspa et al., 2019; Nagueh et al., 2016) eingeteilt. Im Vergleich bezüglich der Beurteilung der LVDD zeigte sich, dass der vereinfachte Algorithmus nach Lanspa et al. (Lanspa et al., 2016) signifikant mehr Patient:innen einem Grad der LVDD zuordnen konnte als der ASE-Algorithmus (Nagueh et al., 2016) (78% vs. 71%, $p=0.035$) (Lanspa et al., 2019). Bei fast 60% der Patient:innen konnte die Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalinsuffizientjets nicht gemessen werden (Lanspa et al., 2019), die einen der vier Parameter zur Beurteilung der LVDD nach dem ASE-Algorithmus darstellt. Bei fast einem Drittel der Patient:innen konnte anhand des ASE-Algorithmus das Vorliegen einer LVDD nicht beurteilt werden, bei der vereinfachten Definition waren es deutlich weniger (22%) (Lanspa et al., 2019). Die Verteilung der Schweregrade unterschied sich deutlich zwischen den beiden Algorithmen: bei 30% der Patient:innen wich die LVDD um zwei oder mehr Schweregrade ab (Lanspa et al., 2019), was bei maximal vier Graden erheblich ist. Mehr als die Hälfte der Patient:innen, die durch den vereinfachten Algorithmus nach Lanspa et al. (Lanspa et al., 2016) keinem Grad zugeordnet werden konnten, waren anhand des ASE-Algorithmus (Nagueh et al., 2016) als Patient:innen mit physiologischer diastolischer Funktion eingestuft worden (Lanspa et al., 2019). Im Gegensatz dazu wurden 45% der Patient:innen, die nach ASE-Algorithmus (Nagueh et al., 2016) nicht einteilbar waren, anhand des vereinfachten Algorithmus nach Lanspa et al. (Lanspa et al., 2016) einem Grad III der LVDD ($E/e' \text{-Quotient} > 13$) einem Schweregrad zuteilbar (Lanspa et al., 2019).

Zusammenfassend zeigt die Studie deutlich den Einfluss des Algorithmus selbst auf das vermeintliche Vorliegen einer LVDD. In der Studie von Lanspa und Kolleg:innen konnten einige Schwierigkeiten des ASE-Algorithmus (Nagueh et al., 2016) beim Vorliegen einer Sepsis demonstriert werden. Der vereinfachte Algorithmus nach Lanspa et al. (Lanspa et al., 2016) konnte deutliche Vorteile in Bezug auf die Einteilung der LVDD in mehreren Facetten zeigen.

Allgemein lässt sich feststellen, dass bisher kein Konsens darüber besteht, welcher Algorithmus in akuten klinischen Situationen wie der einer Sepsis angewendet werden sollte. Einen weiteren großen Nachteil stellen die bisher nicht vereinheitlichten

7. Diskussion

Grenzwerte der echokardiographischen Parameter der LVDD bei Patient:innen mit Sepsis dar. Bisher werden die Grenzwerte von kardial vorerkrankten Patient:innen übernommen (Nagueh et al., 2009; Rolando et al., 2015), wobei es offensichtlich ist, dass eine ambulante echokardiographische Routine-Untersuchung kaum vergleichbar mit der akuten Situation einer Sepsis ist. Die Sepsis selbst und die häufig notwendige Flüssigkeitsgabe führt zu weiteren großen Änderungen im kardiovaskulären System, die sich auch auf die kardiale Funktion und damit auf die diastolische Funktion auswirken. Somit stellt die bereits ambulant erschwerte Diagnostik der LVDD die Untersucherin bzw. den Untersucher während der Sepsis vor weitere neue Herausforderungen.

Um sich diesen Schwierigkeiten und Herausforderungen anzunähern, wurden in der vorliegenden Studie zwei Algorithmen zur Diagnostik der LVDD verwendet. Einer, der sich durch eine detaillierte Diagnostik und häufige Anwendung auszeichnet (ASE-Algorithmus (Nagueh et al., 2016)) und der zweite, der vereinfachte Algorithmus nach Lanspa et al. (Lanspa et al., 2016), der eine schnelle Beurteilung ermöglicht, für Patient:innen mit Sepsis entwickelt wurde und einige Male (Lanspa et al., 2019, 2016) bei Patient:innen mit Sepsis Anwendung gefunden hat.

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist diese Breite in der Diagnostik der LVDD, die berücksichtigt, dass unterschiedliche Algorithmen möglicherweise unterschiedliche Ergebnisse liefern.

7.3.3 Lungensonographie

7.3.3.1 Vergleich zwischen transpulmonalen Thermodilution und dem Lungensonographie

Die TPTD stellt den „Goldstandard“ zur Diagnostik des EVLW auf der Intensivstation dar (Nair and Sauthoff, 2020). Für diese Diagnostik ist ein invasiver Eingriff notwendig (unter anderem die Etablierung eines venösen und eines arteriellen Katheters). Dieser ist mit entsprechenden Risiken verbunden und ist zeitaufwändig. Der LUS hingegen ist einfach, schnell und risikoarm für die Patient:innen.

Einige Studien haben den LUS mit der etablierten Methode der TPTD in Bezug auf die Diagnostik des EVLW verglichen. Als eine der ersten untersuchten dies Agricola und Kolleg:innen im Jahr 2005. 20 Patient:innen mit kardiochirurgischen Eingriffen wurden in diese Studie eingeschlossen (Agricola et al., 2005). Die Autor:innen konnten eine signifikante positive lineare Korrelation zwischen dem LUS (Summe der B-Linien)

7. Diskussion

und dem TPTD feststellen (Agricola et al., 2005). Für eine intensivpflichtige Kohorte wurde ebenfalls eine ausgezeichnete Korrelation zwischen dem LUS und dem TPTD demonstriert (Anile et al., 2017). Bestätigt wurde die exzellente Korrelation auch von Volpicelli und Kolleg:innen (Volpicelli et al., 2014). Nachdem in einzelnen Studien immer wieder Patient:innen mit Sepsis miteingeschlossen wurden (Anile et al., 2017; Volpicelli et al., 2014), untersuchten Pirompanich und Kolleg:innen 2018 den LUS (unter anderem auch ein vier Sektor Protokoll) bei einer Patient:innenkohorte mit Sepsis. Auch in dieser Studie konnte die Korrelation mit der TPTD erneut eindrücklich demonstriert werden (Pirompanich et al., 2018). Auch bei Patient:innen mit einem ARDS konnte dieser Zusammenhang bestätigt werden (Zhao et al., 2015). Bei 62% dieser Kohorte wurde das ARDS durch eine Pneumonie ausgelöst (Zhao et al., 2015). Insgesamt wurde der LUS in vielen verschiedenen Studien, Settings und Kohorten zur Bestimmung des EVLW gegenüber der TPTD exzellent validiert (Agricola et al., 2005; Anile et al., 2017; Enghard et al., 2015; Mayr et al., 2022; Pirompanich et al., 2018; Volpicelli et al., 2014; Zhao et al., 2015) und hat damit eine große diagnostische Aussagekraft. Im Speziellen wurde diese Untersuchungsmethode für Patient:innen mit Sepsis validiert (Anile et al., 2017; Enghard et al., 2015; Long et al., 2019; Mayr et al., 2022; Pirompanich et al., 2018) und ist auch beim Vorliegen einer Pneumonie (Zhao et al., 2015) zur Diagnostik des EVLW sehr gut geeignet.

Obwohl der LUS immer häufiger wissenschaftlich untersucht wird und auch in der klinischen Praxis immer mehr an Bedeutung gewinnt, existiert nach aktueller Literaturrecherche keine Standardisierung der Durchführung (Miglioranza et al., 2013; Volpicelli et al., 2012). Dies führt dazu, dass viele verschiedene Lungenscans-Protokolle existieren. Die meisten beurteilen die An- bzw. Abwesenheit von B-Linien und deren Anzahl. Der größte Unterschied zwischen diesen Protokollen liegt meist in der Anzahl der untersuchten ICR. Die Lungenscans-Protokolle reichen von der Beurteilung von vier (Enghard et al., 2015; Gattupalli et al., 2019; Long et al., 2019) über sechs (Santos et al., 2018, 2013), acht (Volpicelli et al., 2014; Wang et al., 2020), zwölf (Bouhemad et al., 2011; Caltabeloti et al., 2014; Leopold et al., 2018) bis hin zu 28 untersuchten Lungensektoren (Ciumanghel et al., 2018; Jambrik et al., 2004). Die umfangreicheren Protokolle des LUS, wie das 28 Sektor Protokoll, haben sich vor allem im ambulanten Sektor (Miglioranza et al., 2013) und bei kardiologischen Fragestellungen (Gargani, 2011; Scali et al., 2017) bewährt. Das Lungenscansprotokoll nach Volpicelli (Volpicelli et al., 2014), in dem acht Sektoren

7. Diskussion

der Lunge aufgenommen wurden, legt vor allem Wert auf die qualitative Analyse. Dieses eignet sich, um ein Lungenödem auszuschließen (Volpicelli et al., 2014), nicht um die Schwere des Lungenödems mit der LVDD in Zusammenhang zu setzen, wie es die vorliegende untersuchte Fragestellung erforderte.

7.3.4 Lungenultrashallscore

7.3.4.1 Lungenultrashallscore nach Enghard et al.

In der vorliegenden Studie wurde das Vier-Sektor-Protokoll von Enghard und Kolleg:innen verwendet. Dieses Protokoll birgt einige Vorteile: Enghard und Kolleg:innen konnten eine exzellente Korrelation zwischen dem EVLW diagnostiziert mit dem LUSS und der TPTD demonstrieren (Enghard et al., 2015). Speziell dieses Lungenultrashall-Protokoll wurde auch bei Patient:innen mit Sepsis angewandt und zeigte auch dort eine herausragende diagnostische Aussagekraft in Bezug auf das EVLW (Enghard et al., 2015; Long et al., 2019; Mayr et al., 2022). Zudem wurde es mehrfach auch bei Patient:innen mit einer Pneumonie eingesetzt (Enghard et al., 2015; Mayr et al., 2022).

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2022 konnte diese Ergebnisse erneut bestätigen und auch weitere Vorteile dieses Lungenultrashall-Protokolls demonstrieren (Mayr et al., 2022). Bei fast gleicher Sensitivität und Spezifität gegenüber einem 28-Sektorprotokoll wurde vor allem der geringere Zeitaufwand des vier Sektor-Lungenultrashall-Protokolls deutlich (Mayr et al., 2022). Die Feststellung der vier Lungensektoren gelang in nur vier Minuten, wohingegen das 28-Sektor Protokoll 12 Minuten benötigte (Mayr et al., 2022). Diese Schnelligkeit der Anwendung in Kombination mit der hohen diagnostischen Aussagekraft für Patient:innen mit Sepsis macht das Lungenultrashall-Protokoll nach Enghard zu einem erfolgreichen und geeigneten Werkzeug in der Diagnostik des EVLW auf der Intensivstation, wie es in der vorliegenden Studie gefordert war.

7.4 Stärken und Limitationen

Die Stichprobengröße der vorliegenden Studie ist vergleichsweise klein, deshalb war eine Subgruppenanalyse nicht möglich. Außerdem wurde die Studie an nur einem Zentrum durchgeführt und damit können lokale Einflüsse bezüglich der Studienkohorte oder auch krankenhausinterner Standards nicht ausgeschlossen werden. Die untersuchte Studienpopulation weist eine große Heterogenität in Bezug auf

7. Diskussion

Vorerkrankungen, Infektionsorte und der Therapie der Sepsis auf. Deshalb wurde der SOFA-Score zur Beurteilung des Schweregrads der Sepsis miteingeschlossen, um einen Vergleichbarkeit herzustellen.

Durch die wiederholten Ultraschalluntersuchungen erhielten passager auftretende Ereignisse (zum Beispiel eine Tachykardie) eine korrekte Gewichtung. Darüber hinaus erfolgte so auch eine detaillierte Beschreibung des Krankheitsverlaufes.

Durch die Verwendung von zwei unterschiedlichen Algorithmen zur Diagnostik der LVDD wurde der Einfluss des Algorithmus selbst reduziert und die Ergebnisse damit aussagekräftiger. Eine Limitation besteht in dem Fehlen von diagnostischen Standards zur Erhebung der LVDD und des Lungenödems bei Patient:innen mit Sepsis.

Bei der Auswahl der Patient:innen wurden bewusst solche mit schweren hämodynamischen Klappenvitien nicht in die Studie aufgenommen, um die korrekte Interpretation der echokardiographischen Bewertung der LVDD sicherzustellen. Es ist nicht auszuschließen, dass bei Einschluss dieser Patient:innen möglicherweise andere Ergebnisse erzielt worden wären.

Einschränkend ist festzuhalten, dass sowohl der Ultraschall der Lunge als auch der des Herzens von nur einer Untersucherin durchgeführt wurde, so dass hier eine untersucherabhängige Beeinflussung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. Eine große Stärke der vorliegenden Studie ist die standardisierte Auswertung der Ultraschallbilder durch zwei unabhängige Untersucherinnen, die eine herausragende Interrater-Reliabilität zeigten.

Grundsätzlich gilt für alle Studien und auch für die vorliegende, dass die Ergebnisse durch das rein beobachtende Studiendesign limitiert sind.

7.5 Ausblick

Die vorliegende Studie liefert wichtige Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen LVDD, Sepsis und Lungenödem. Entgegen unserer Hypothese konnte kein Einfluss der LVDD auf die Entstehung des Lungenödems bei Patient:innen mit Sepsis gezeigt werden. Demgegenüber scheint die Pneumonie einen entscheidenden Einfluss auf das Lungenödem zu nehmen. Eine Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung des Vorliegens einer Pneumonie könnte hier zusätzliche Informationen liefern. So könnte möglicherweise die Frage beantwortet werden, welcher Mechanismus bei der Entstehung des Lungenödems überwiegt: die erhöhte

7. Diskussion

Gefäßpermeabilität (zum Beispiel herbeigeführt durch eine Sepsis und Pneumonie) oder der erhöhte hydrostatische Druck (zum Beispiel herbeigeführt durch die LVDD). Außerdem sollte in größeren Studien der Einfluss der vorbestehenden LVDD in Bezug auf die Entwicklung einer LVDD während einer Sepsis betrachtet werden. Es ist denkbar, dass sich die LVDD vor allem bei Patient:innen mit bereits bestehender LVDD während einer Sepsis verschlechtert.

Die Bewertung der LVDD bei der ambulanten Echokardiographie ist standardisiert. Aktuell ist dies für Patient:innen mit Sepsis auf der Intensivstation nicht der Fall. Bestimmte echokardiographische Parameter lassen sich unter diesen Umständen nicht erheben. Somit bedarf es weiteren Studien, um ein standardisiertes Verfahren bei Patient:innen mit Sepsis festzulegen. Die Ergebnisse dieses Verfahrens hätten möglicherweise entscheidende Auswirkung auf die Therapie der Sepsis, vor allem bezüglich der Flüssigkeitsgabe.

Die fehlende Standardisierung gilt auch für den Lungenscanschall. Dieses Verfahren stellt ein hervorragendes Werkzeug für den klinischen Alltag dar, vor allem auf der Intensivstation. Die Aussagekraft wird vor allem dadurch gemindert, dass bisher keine einheitlichen Vorgaben in der Anzahl der aufgenommenen Lungenscanschallsektoren, der Bewertung der B-Linien und möglichen therapeutischen Konsequenzen existieren.

7.6 Schlussfolgerung

Die LVDD trägt nicht signifikant zur Entstehung des Lungenödems bei Patient:innen mit Sepsis auf der Intensivstation bei. Signifikant beeinflusst wurde die Entstehung des Lungenödems durch das Vorliegen einer Pneumonie. Dies lässt vermuten, dass die entzündliche Komponente (durch die Pneumonie) für die Entstehung des Lungenödems bei Patient:innen mit Sepsis wichtiger ist, als die des erhöhten hydrostatischen Drucks (durch die LVDD).

Bezüglich der Mortalität auf der Intensivstation konnte beobachtet werden, dass diejenigen Patient:innen, die auf der Intensivstation verstarben, eine schlechtere linksventrikuläre diastolische Funktion aufwiesen als diejenigen, die von der Intensivstation verlegt worden konnten.

8. Zusammenfassung

Fragestellung: Im Rahmen dieser Dissertation wurde untersucht, ob Patient:innen mit Sepsis und einer LVDD ein höheres Risiko für die Entstehung eines Lungenödems aufweisen, als Patient:innen ohne LVDD.

Methoden: Es handelte sich um eine prospektive Kohortenstudie. Bei 54 Patient:innen mit Sepsis auf der Intensivstation wurden während der septischen Phase wiederholt Echokardiographien als auch sonographische Untersuchungen der Lunge vorgenommen.

Ergebnisse: Die primäre statistische Analyse wurden mithilfe eines linear gemischten Modells durchgeführt. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen LVDD und LUSS festgestellt. Demgegenüber bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Pneumonie und einem höheren LUSS. Eine Sensitivitätsanalyse bestätigte diese Ergebnisse. Die Mortalität auf der Intensivstation wurde rein deskriptiv zwischen Patient:innen mit und ohne LVDD verglichen. Die linksventrikuläre diastolische Funktion war bei den verstorbenen Patient:innen auf der Intensivstation erhöht.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie liefert Hinweise darauf, dass die LVDD bei Patient:innen mit Sepsis nicht maßgeblich zur Entstehung eines Lungenödems beiträgt.

Research objective: This dissertation investigated whether septic patients with LVDD have a higher risk of developing pulmonary oedema than patients without LVDD.

Methods: This was a prospective observational cohort study. In the present study, 54 patients with sepsis underwent repeated echocardiography and sonographic examinations of the lungs during the acute phase of sepsis in the intensive care unit.

Results: The primary statistical analysis was performed using a linear mixed model. There was no significant association found between LVDD and LUSS. In contrast, there was a significant correlation between the presence of pneumonia and a higher LUSS. The sensitivity analysis confirmed these results. Descriptive statistics was used to describe survival status of patients with and without LVDD. Left ventricular diastolic function was reduced in the patients who died in the intensive care unit.

Conclusion: This study provides evidence that LVDD does not contribute significantly to the development of pulmonary oedema in septic patients.

9. Literaturverzeichnis

- Abhayaratna, W.P., Marwick, T.H., Smith, W.T., Becker, N.G., 2006. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 92, 1259–1264. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.080150>
- Agricola, E., Bove, T., Oppizzi, M., Marino, G., Zangrillo, A., Margonato, A., Picano, E., 2005. “Ultrasound Comet-Tail Images”: A Marker Of Pulmonary Edema. *Chest* 127, 1690–1695. <https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1690>
- AlJaroudi, W.A., Thomas, J.D., Rodriguez, L.L., Jaber, W.A., 2014. Prognostic Value of Diastolic Dysfunction: State of the Art Review. *Cardiology in Review* 22, 79–90. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31829cf733>
- Almeida, J.G., Fontes-Carvalho, R., Sampaio, F., Ribeiro, J., Bettencourt, P., Flachskampf, F.A., Leite-Moreira, A., Azevedo, A., 2018. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 19, 380–386. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex252>
- Angus, D.C., van der Poll, T., 2013. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 369, 840–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
- Anile, A., Russo, J., Castiglione, G., Volpicelli, G., 2017. A simplified lung ultrasound approach to detect increased extravascular lung water in critically ill patients. *Crit Ultrasound J* 9, 13. <https://doi.org/10.1186/s13089-017-0068-x>
- Antonucci, E., Fiaccadori, E., Donadello, K., Taccone, F.S., Franchi, F., Scolletta, S., 2014. Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *Journal of Critical Care* 29, 500–511. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.028>
- Bagshaw, S.M., Uchino, S., Bellomo, R., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I., Bouman, C., Macedo, E., Gibney, N., Tolwani, A., Oudemans-van Straaten, H.M., Ronco, C., Kellum, J.A., 2007. Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. *CJASN* 2, 431–439. <https://doi.org/10.2215/CJN.03681106>
- Bataille, B., Rao, G., Cocquet, P., Mora, M., Masson, B., Ginot, J., Silva, S., Mousset, P.-E., 2015. Accuracy of ultrasound B-lines score and E/Ea ratio to estimate extravascular lung water and its variations in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Monit Comput* 29, 169–176. <https://doi.org/10.1007/s10877-014-9582-6>
- Bauer, M., Gerlach, H., Vogelmann, T., Preissing, F., Stiefel, J., Adam, D., 2020. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 24, 239. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02950-2>
- Baykara, N., Akalin, H., Arslantaş, M.K., Hancı, V., Çağlayan, Ç., Kahveci, F., Demirağ, K., Baydemir, C., Ünal, N., 2018. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care* 22, 93. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2013-1>
- Beesley, S.J., Weber, G., Sarge, T., Nikravan, S., Grissom, C.K., Lanspa, M.J., Shahul, S., Brown, S.M., 2018. Septic Cardiomyopathy: *Critical Care Medicine* 46, 625–634. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002851>
- Bergenzaun, L., Öhlin, H., Gudmundsson, P., Düring, J., Willenheimer, R., Chew, M.S., 2012. High-sensitive cardiac Troponin T is superior to echocardiography in predicting 1-year mortality in patients with SIRS and shock in intensive care. *BMC Anesthesiol* 12, 25. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-12-25>
- Bouhemad, B., Brisson, H., Le-Guen, M., Arbelot, C., Lu, Q., Rouby, J.-J., 2011. Bedside Ultrasound Assessment of Positive End-Expiratory Pressure-induced Lung Recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 183, 341–347. <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0369OC>
- Bouhemad, B., Nicolas-Robin, A., Arbelot, C., Arthaud, M., Féger, F., Rouby, J.-J., 2008. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock*: *Critical Care Medicine* 36, 766–774. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E31816596BC>
- Bracht, H., Hafner, S., Weiß, M., 2019. Sepsis-Update: Definition und Epidemiologie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 54, 10–20. <https://doi.org/10.1055/a-0625-5492>
- Brown, S.M., Pittman, J.E., Hirshberg, E.L., Jones, J.P., Lanspa, M.J., Kuttler, K.G., Litwin, S.E., Grissom, C.K., 2012. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. *Crit Ultrasound J* 4, 8. <https://doi.org/10.1186/2036-7902-4-8>
- Brunckhorst, F.M., Weigand, M.A., Pletz, M., Gastmeier, P., Lemmen, S.W., Meier-Hellmann, A., Ragaller, M., Weyland, A., Marx, G., Bucher, M., Gerlach, H., Salzberger, B., Grabein, B., Welte, T., Werdan, K., Kluge, S., Bone, H.G., Putensen, C., Rossaint, R., Quintel, M., Spies, C., Weiß, B., John, S., Oppert, M., Jörres, A., Brenner, T., Elke, G., Gründling, M., Mayer, K., Weimann, A., Felbinger,

9. Literaturverzeichnis

- T.W., Axer, H., 2020. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge: Langfassung. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 115, 37–109. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00685-0>
- Buck, T., Breithardt, O.-A., Faber, L., Fehske, W., Flachskampf, F.A., Franke, A., Hagendorff, A., Hoffmann, R., Kruck, I., Kücherer, H., Menzel, T., Pethig, K., Tiemann, K., Voigt, J.-U., Weidemann, F., Nixdorff, U., 2009. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements* 4, 3–51. <https://doi.org/10.1007/s11789-009-0051-6>
- Caballero, L., Kou, S., Dulgheru, R., Gonjilashvili, N., Athanassopoulos, G.D., Barone, D., Baroni, M., Cardim, N., Gomez de Diego, J.J., Oliva, M.J., Hagendorff, A., Hristova, K., Lopez, T., Magne, J., Martinez, C., de la Morena, G., Popescu, B.A., Penicka, M., Ozyigit, T., Rodrigo Carbonero, J.D., Salustri, A., Van De Veire, N., Von Bardeleben, R.S., Vinereanu, D., Voigt, J.-U., Zamorano, J.L., Bernard, A., Donal, E., Lang, R.M., Badano, L.P., Lancellotti, P., 2015. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* jev083. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev083>
- Caltabeloti, F., Monsel, A., Arbelot, C., Brisson, H., Lu, Q., Gu, W.-J., Zhou, G.-J., C Auler, J.O., Rouby, J.-J., 2014. Early fluid loading in acute respiratory distress syndrome with septic shock deteriorates lung aeration without impairing arterial oxygenation: a lung ultrasound observational study. *Critical Care* 18, R91. <https://doi.org/10.1186/cc13859>
- Caraballo, C., Jaimes, F., 2019. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J Biol Med* 92, 629–640.
- Carbone, F., Liberale, L., Preda, A., Schindler, T.H., Montecucco, F., 2022. Septic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to the Clinical Setting. *Cells* 11, 2833. <https://doi.org/10.3390/cells11182833>
- Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., Rhodes, A., 2018. Sepsis and septic shock. *The Lancet* 392, 75–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
- Celes, M.R.N., Prado, C.M., Rossi, M.A., 2013. Sepsis: Going to the Heart of the Matter. *Pathobiology* 80, 70–86. <https://doi.org/10.1159/000341640>
- Chetrit, M., Cremer, P.C., Klein, A.L., 2020. Imaging of Diastolic Dysfunction in Community-Based Epidemiological Studies and Randomized Controlled Trials of HFpEF. *JACC: Cardiovascular Imaging* 13, 310–326. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.022>
- Chew, M.S., Ihrman, L., During, J., Bergenzaun, L., Ersson, A., Undén, J., Ryden, J., Åkerman, E., Larsson, M., 2012. Extravascular lung water index improves the diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock. *Crit Care* 16, R1. <https://doi.org/10.1186/cc10599>
- Cho, D.-H., Park, S.-M., Kim, M.-N., Kim, S.-A., Lim, H., Shim, W.-J., 2014. Presence of Preoperative Diastolic Dysfunction Predicts Postoperative Pulmonary Edema and Cardiovascular Complications in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Echocardiography* 31, 42–49. <https://doi.org/10.1111/echo.12285>
- Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L., Jones, D.W., Materson, B.J., Oparil, S., Wright, J.T., Roccella, E.J., the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, 2003. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42, 1206–1252. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
- Chung, F.T., Lin, H.C., Kuo, C.H., Yu, C.T., Chou, C.L., Lee, K.Y., Kuo, H.P., Lin, S.M., 2010. Extravascular lung water correlates multiorgan dysfunction syndrome and mortality in sepsis. *PLoS ONE* 5, e15265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015265>
- Chung, F.T., Lin, S.M., Lin, S.Y., Lin, H.C., 2008. Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit. *Respir Med* 102, 956–61. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.02.016>
- Ciumanghel, A., Sîriopol, I., Blaj, M., Sîriopol, D., Gavrilovici, C., Covic, A., 2018. B-lines score on lung ultrasound as a direct measure of respiratory dysfunction in ICU patients with acute kidney injury. *Int Urol Nephrol* 50, 113–119. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1730-8>
- Copetti, R., Soldati, G., Copetti, P., 2008. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound* 6, 16. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-6-16>
- Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S.M., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Douglas, I.S., Jaeschke, R., Osborn, T.M., Nunnally, M.E., Townsend, S.R., Reinhart, K., Kleinpell, R.M., Angus, D.C., Deutschman, C.S., Machado, F.R., Rubinfeld, G.D., Webb, S., Beale, R.J., Vincent, J.-L., Moreno, R., 2013. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med* 39, 165–228. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
- Doerschug, K.C., Delsing, A.S., Schmidt, G.A., Haynes, W.G., 2007. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 293, H1065–H1071. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01237.2006>

9. Literaturverzeichnis

- Dokainish, H., 2015. Left ventricular diastolic function and dysfunction: Central role of echocardiography. *Global Cardiology Science and Practice* 2015, 3. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2015.3>
- Ehrman, R.R., Sullivan, A.N., Favot, M.J., Sherwin, R.L., Reynolds, C.A., Abidov, A., Levy, P.D., 2018. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care* 22, 112. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2043-8>
- Engel, C., Brunkhorst, F.M., Bone, H.-G., Brunkhorst, R., Gerlach, H., Grond, S., Gruendling, M., Huhle, G., Jaschinski, U., John, S., Mayer, K., Oppert, M., Olthoff, D., Quintel, M., Ragaller, M., Rossaint, R., Stuber, F., Weiler, N., Welte, T., Bogatsch, H., Hartog, C., Loeffler, M., Reinhart, K., 2007. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 33, 606–618. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0517-7>
- Enghard, P., Rademacher, S., Nee, J., Hasper, D., Engert, U., Jörres, A., Kruse, J.M., 2015. Simplified lung ultrasound protocol shows excellent prediction of extravascular lung water in ventilated intensive care patients. *Crit Care* 19, 36. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0756-5>
- Etchecopar-Chevreuil, C., François, B., Clavel, M., Pichon, N., Gastinne, H., Vignon, P., 2008. Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. *Intensive Care Med* 34, 250–256. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0929-z>
- Fleischmann, C., Thomas–Rueddel, D.O., Hartmann, M., Hartog, C.S., Welte, T., Heublein, S., Dennler, U., Reinhart, K., 2016. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis: An Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany From 2007 to 2013. *Deutsches Aerzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0159>
- Fleischmann-Struzek, C., Schwarzkopf, D., Reinhart, K., 2022. Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit: Aktueller Wissensstand und Limitationen der Erhebung in Abrechnungsdaten. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 117, 264–268. <https://doi.org/10.1007/s00063-021-00777-5>
- Furian, T., Aguiar, C., Prado, K., Ribeiro, R.V.P., Becker, L., Martinelli, N., Clausell, N., Rohde, L.E., Biolo, A., 2012. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: Relation to endothelial function and mortality. *Journal of Critical Care* 27, 319.e9-319.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.06.017>
- Gargani, L., 2011. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound* 9, 6. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-9-6>
- Gargani, L., Lionetti, V., Di Cristofano, C., Bevilacqua, G., Recchia, F.A., Picano, E., 2007. Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets*: *Critical Care Medicine* 35, 2769–2774. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000287525.03140.3F>
- Garry, D., Newton, J., Colebourn, C., 2016. Tissue Doppler indices of diastolic function in critically ill patients and association with mortality – a systematic review. *Journal of the Intensive Care Society* 17, 51–62. <https://doi.org/10.1177/1751143715595641>
- Gattupalli, V., Jain, K., Samra, T., 2019. Lung Ultrasound as a Bedside Tool for Assessment of Extravascular Lung Water in Critically Ill Head Injured Patients: An Observational Study. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 23, 131–134. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23135>
- Gavelli, F., Shi, R., Teboul, J.-L., Azzolina, D., Mercado, P., Jozwiak, M., Chew, M.S., Huber, W., Kirov, M.Y., Kuzkov, V.V., Lahmer, T., Malbrain, M.L.N.G., Mallat, J., Sakka, S.G., Tagami, T., Pham, T., Monnet, X., 2022. Extravascular lung water levels are associated with mortality: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 26, 202. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04061-6>
- Gonzalez, C., Begot, E., Dalmay, F., Pichon, N., François, B., Fedou, A.-L., Chapellas, C., Galy, A., Mancía, C., Daix, T., Vignon, P., 2016. Prognostic impact of left ventricular diastolic function in patients with septic shock. *Ann. Intensive Care* 6, 36. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0136-6>
- Gotts, J.E., Matthay, M.A., 2016. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* i1585. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1585>
- Gullo, A., Berlot, G., Viviani, M., 1996. The role of adult respiratory distress syndrome in the multiple organ dysfunction syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 109, 70–73.
- Hagendorff, A., Stöbe, S., 2017. *Basiswissen Echokardiografie: "Ars echocardiographica" - Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose*, 1. Auflage. ed. Elsevier, München.
- Halley, C.M., Houghtaling, P.L., Khalil, M.K., Thomas, J.D., Jaber, W.A., 2011. Mortality Rate in Patients With Diastolic Dysfunction and Normal Systolic Function. *Arch Intern Med* 171. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.244>
- Heschl, S., Colantonio, C., Pieske, B., Toller, W., 2014. Perioperative Betreuung von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz: Schnittstelle zur Anästhesie. *Anaesthesist* 63, 951–957. <https://doi.org/10.1007/s00101-014-2404-x>
- Higashi, M., Yamaura, K., Ikeda, M., Shimauchi, T., Saiki, H., Hoka, S., 2013. Diastolic dysfunction of the left ventricle is associated with pulmonary edema after renal transplantation: Diastolic function in renal transplant (38 words). *Acta Anaesthesiol Scand* 57, 1154–1160.

9. Literaturverzeichnis

<https://doi.org/10.1111/aas.12168>

- Hill, J.C., Palma, R.A., 2005. Doppler tissue imaging for the assessment of left ventricular diastolic function: A systematic approach for the sonographer. *Journal of the American Society of Echocardiography* 18, 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.09.007>
- Hillis, G.S., Møller, J.E., Pellikka, P.A., Gersh, B.J., Wright, R.S., Ommen, S.R., Reeder, G.S., Oh, J.K., 2004. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by e/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 43, 360–367. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.044>
- Hintzenstern, U. von, Sakka, S.G. (Eds.), 2013. *Praxisbuch invasives hämodynamisches Monitoring*, 2. Aufl. ed. Elsevier, Urban & Fischer, München.
- Huet, O., Dupic, L., Harrois, A., Duranteau, J., 2011. Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis. *Front Biosci* 16, 1986. <https://doi.org/10.2741/3835>
- Huttin, O., Fraser, A.G., Coiro, S., Bozec, E., Selton-Suty, C., Lamiral, Z., Frikha, Z., Rossignol, P., Zannad, F., Girerd, N., 2017. Impact of Changes in Consensus Diagnostic Recommendations on the Echocardiographic Prevalence of Diastolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 69, 3119–3121. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.039>
- Ince, C., Mayeux, P.R., Nguyen, T., Gomez, H., Kellum, J.A., Ospina-Tascón, G.A., Hernandez, G., Murray, P., De Backer, D., 2016. The Endothelium in Sepsis: SHOCK 45, 259–270. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000473>
- Iscimen, R., Cartin-Ceba, R., Yilmaz, M., Khan, H., Hubmayr, R.D., Afessa, B., Gajic, O., 2008. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: An observational cohort study*. *Critical Care Medicine* 36, 1518–1522. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31816fc2c0>
- Jambrik, Z., Monti, S., Coppola, V., Agricola, E., Mottola, G., Miniati, M., Picano, E., 2004. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *The American Journal of Cardiology* 93, 1265–1270. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.02.012>
- Jeong, E.-M., Dudley Jr, S.C., 2015. Diastolic Dysfunction: – Potential New Diagnostics and Therapies –. *Circ J* 79, 470–477. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0064>
- Kakahana, Y., Ito, T., Nakahara, M., Yamaguchi, K., Yasuda, T., 2016. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care* 4, 22. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0148-1>
- Kan, H., Finkel, M.S., 2003. Inflammatory mediators and reversible myocardial dysfunction. *J. Cell. Physiol.* 195, 1–11. <https://doi.org/10.1002/jcp.10213>
- Kim, E.J., Chang, S., Kim, S.Y., Huh, K.H., Kang, S., Choi, Y.S., 2016. Predictive Value of Echocardiographic Abnormalities and the Impact of Diastolic Dysfunction on In-hospital Major Cardiovascular Complications after Living Donor Kidney Transplantation. *Int. J. Med. Sci.* 13, 620–628. <https://doi.org/10.7150/ijms.15745>
- Kochs, E., Zacharowski, K. (Eds.), 2015. *Anästhesievorbereitung und perioperatives Monitoring*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. <https://doi.org/10.1055/b-002-101342>
- Kopelnik, A., Fisher, L., Miss, J.C., Banki, N., Tung, P., Lawton, M.T., Ko, N., Smith, W.S., Drew, B., Foster, E., Zaroff, J., 2005. Prevalence and Implications of Diastolic Dysfunction After Subarachnoid Hemorrhage. *NCC* 3, 132–138. <https://doi.org/10.1385/NCC:3:2:132>
- Kossaify, A., Nasr, M., 2019. Diastolic Dysfunction and the New Recommendations for Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Diastolic Function: Summary of Guidelines and Novelties in Diagnosis and Grading. *Journal of Diagnostic Medical Sonography* 35, 317–325. <https://doi.org/10.1177/8756479319836781>
- Kumar, A., Haery, C., Parrillo, J.E., 2000. Myocardial Dysfunction in Septic Shock. *Critical Care Clinics* 16, 251–287. [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(05\)70110-X](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(05)70110-X)
- Kuzkov, V.V., Kirov, M.Y., Sovershaev, M.A., Kuklin, V.N., Suborov, E.V., Waerhaug, K., Bjertnaes, L.J., 2006. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury: *Critical Care Medicine* 34, 1647–1653. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000218817.24208.2E>
- Kuznetsova, T., Herbots, L., López, B., Jin, Y., Richart, T., Thijs, L., González, A., Herregods, M.-C., Fagard, R.H., Díez, J., Staessen, J.A., 2009. Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Population. *Circ: Heart Failure* 2, 105–112. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.822627>
- Lancel, S., Hassoun, S.M., Favory, R., Decoster, B., Motterlini, R., Neviere, R., 2009. Carbon Monoxide Rescues Mice from Lethal Sepsis by Supporting Mitochondrial Energetic Metabolism and Activating Mitochondrial Biogenesis. *J Pharmacol Exp Ther* 329, 641–648. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.148049>
- Landesberg, G., Gilon, D., Meroz, Y., Georgieva, M., Levin, P.D., Goodman, S., Avidan, A., Beerli, R., Weissman, C., Jaffe, A.S., Sprung, C.L., 2012. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *European Heart Journal* 33, 895–903. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr351>

9. Literaturverzeichnis

- Lanspa, M.J., Gutsche, A.R., Wilson, E.L., Olsen, T.D., Hirshberg, E.L., Knox, D.B., Brown, S.M., Grissom, C.K., 2016. Application of a simplified definition of diastolic function in severe sepsis and septic shock. *Critical Care* 20. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1421-3>
- Lanspa, M.J., Olsen, T.D., Wilson, E.L., Leguyader, M.L., Hirshberg, E.L., Anderson, J.L., Brown, S.M., Grissom, C.K., 2019. A simplified definition of diastolic function in sepsis, compared against standard definitions. *J Intensive Care* 7, 14. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0367-3>
- Larsen, R., 2016. Sepsis und septischer Schock, in: *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 958–963. https://doi.org/10.1007/978-3-662-50444-4_66
- Leopold, S.J., Ghose, A., Plewes, K.A., Mazumder, S., Pisani, L., Kingston, H.W.F., Paul, S., Barua, A., Sattar, M.A., Huson, M.A.M., Walden, A.P., Henwood, P.C., Riviello, E.D., Schultz, M.J., Day, N.P.J., Kumar Dutta, A., White, N.J., Dondorp, A.M., 2018. Point-of-care lung ultrasound for the detection of pulmonary manifestations of malaria and sepsis: An observational study. *PLoS ONE* 13, e0204832. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204832>
- Levy, R.J., Piel, D.A., Acton, P.D., Zhou, R., Ferrari, V.A., Karp, J.S., Deutschman, C.S., 2005. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart*: *Critical Care Medicine* 33, 2752–2756. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000189943.60945.77>
- Li, H., Li, Y.-D., Zhu, W.-W., Kong, L.-Y., Ye, X.-G., Cai, Q.-Z., Sun, L.-L., Lu, X.-Z., 2018. A Simplified Ultrasound Comet Tail Grading Scoring to Assess Pulmonary Congestion in Patients with Heart Failure. *BioMed Research International* 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/8474839>
- Li, Y., Yin, W., Qin, Y., Zeng, X., Zou, T., Wang, X., Chao, Y., Zhang, L., Kang, Y., Ccug, C.C.U.S.G., 2018. Preliminary Exploration of Epidemiologic and Hemodynamic Characteristics of Restrictive Filling Diastolic Dysfunction Based on Echocardiography in Critically Ill Patients: A Retrospective Study. *Biomed Res Int* 2018, 5429868. <https://doi.org/10.1155/2018/5429868>
- Lichtenstein, D., 2013. FALLS-protocol: lung ultrasound in hemodynamic assessment of shock. *Heart Lung Vessel* 5, 142–147.
- Lichtenstein, D.A., Mezière, G.A., Lagoueyte, J.-F., Biderman, P., Goldstein, I., Gepner, A., 2009. A-Lines and B-Lines. *Chest* 136, 1014–1020. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0001>
- Liu, J.E., Palmieri, V., Roman, M.J., Bella, J.N., Fabsitz, R., Howard, B.V., Welty, T.K., Lee, E.T., Devereux, R.B., 2001. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the strong heart study. *Journal of the American College of Cardiology* 37, 1943–1949. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01230-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01230-X)
- Long, E., O'Brien, A., Duke, T., Oakley, E., Babl, F.E., on behalf of the Pediatric Research in Emergency Departments International Collaborative, 2019. Effect of Fluid Bolus Therapy on Extravascular Lung Water Measured by Lung Ultrasound in Children With a Presumptive Clinical Diagnosis of Sepsis. *J Ultrasound Med* 38, 1537–1544. <https://doi.org/10.1002/jum.14842>
- Lv, X., Wang, H., 2016. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Military Med Res* 3, 30. <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0099-9>
- Mahjoub, Y., Benoit-Fallet, H., Airapetian, N., Lorne, E., Levrard, M., Seydi, A.-A., Amennouche, N., Slama, M., Dupont, H., 2012. Improvement of left ventricular relaxation as assessed by tissue Doppler imaging in fluid-responsive critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 38, 1461–1470. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2618-9>
- Mallamaci, F., Benedetto, F.A., Tripepi, R., Rastelli, S., Castellino, P., Tripepi, G., Picano, E., Zoccali, C., 2010. Detection of Pulmonary Congestion by Chest Ultrasound in Dialysis Patients. *JACC: Cardiovascular Imaging* 3, 586–594. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.02.005>
- Mallat, J., Pepy, F., Lemyze, M., Barrailler, S., Gasan, G., Tronchon, L., Thevenin, D., 2012. Extravascular lung water indexed or not to predicted body weight is a predictor of mortality in septic shock patients. *Journal of Critical Care* 27, 376–383. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.03.009>
- Martin, G.S., Eaton, S., Mealer, M., Moss, M., 2005. Extravascular lung water in patients with severe sepsis_ a prospective cohort study. *Crit Care* 9, R74. <https://doi.org/10.1186/cc3025>
- Marwick, T.H., 2003. Clinical applications of tissue Doppler imaging: a promise fulfilled. *Heart* 89, 1377–1378.
- Mayr, U., Lukas, M., Habenicht, L., Wiessner, J., Heilmaier, M., Ulrich, J., Rasch, S., Schmid, R.M., Lahmer, T., Huber, W., Herner, A., 2022. B-Lines Scores Derived From Lung Ultrasound Provide Accurate Prediction of Extravascular Lung Water Index: An Observational Study in Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med* 37, 21–31. <https://doi.org/10.1177/0885066620967655>
- McMurray, J.J.V., Pfeffer, M.A., 2005. Heart failure. *Lancet* 365, 1877–1889. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66621-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66621-4)
- Meierhenrich, R., Schütz, W., Gauss, A., 2008. Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion: Bedeutung in Anästhesie und Intensivmedizin. *Anaesthesist* 57, 1053–1068. <https://doi.org/10.1007/s00101-008-1457-0>
- Miglioranza, M.H., Gargani, L., Sant'Anna, R.T., Rover, M.M., Martins, V.M., Mantovani, A., Weber, C.,

9. Literaturverzeichnis

- Moraes, M.A., Feldman, C.J., Kalil, R.A.K., Sicari, R., Picano, E., Leiria, T.L.L., 2013. Lung Ultrasound for the Evaluation of Pulmonary Congestion in Outpatients. *JACC: Cardiovascular Imaging* 6, 1141–1151. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.08.004>
- Mourad, M., Chow-Chine, L., Faucher, M., Sannini, A., Brun, J.P., de Guibert, J.M., Fouche, L., Lambert, J., Blache, J.L., Mokart, D., 2014. Early diastolic dysfunction is associated with intensive care unit mortality in cancer patients presenting with septic shock. *British Journal of Anaesthesia* 112, 102–109. <https://doi.org/10.1093/bja/aet296>
- Mousavi, N., Czarnecki, A., Ahmadi, R., Tielan Fang, Kumar, K., Lytwyn, M., Kumar, A., Jassal, D.S., 2010. The Utility of Tissue Doppler Imaging for the Noninvasive Determination of Left Ventricular Filling Pressures in Patients With Septic Shock. *J Intensive Care Med* 25, 163–167. <https://doi.org/10.1177/0885066609359903>
- Nadruz, W., Shah, A.M., Solomon, S.D., 2017. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Medical Clinics of North America* 101, 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.013>
- Nagueh, S.F., Appleton, C.P., Gillebert, T.C., Marino, P.N., Oh, J.K., Smiseth, O.A., Waggoner, A.D., Flachskampf, F.A., Pellikka, P.A., Evangelista, A., 2009. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 22, 107–133. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.023>
- Nagueh, S.F., Smiseth, O.A., Appleton, C.P., Byrd, B.F., Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F.A., Gillebert, T.C., Klein, A.L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J.K., Alexandru Popescu, B., Waggoner, A.D., Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri, 2016. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17, 1321–1360. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew082>
- Nair, S., Sauthoff, H., 2020. Assessing Extravascular Lung Water With Ultrasound: A Tool to Individualize Fluid Management? *J Intensive Care Med* 35, 1356–1362. <https://doi.org/10.1177/0885066619855000>
- Naylor, M., Cooper, L.L., Enserro, D.M., Xanthakis, V., Larson, M.G., Benjamin, E.J., Aragam, J., Mitchell, G.F., Vasan, R.S., 2018. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in the Community: Impact of Diagnostic Criteria on the Burden, Correlates, and Prognosis. *JAHA* 7, e008291. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008291>
- Ommen S. R., Nishimura R. A., Appleton C. P., Miller F. A., Oh J. K., Redfield M. M., Tajik A. J., 2000. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures. *Circulation* 102, 1788–1794. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.15.1788>
- Pagel, P.S., Tawil, J.N., Boettcher, B.T., Izquierdo, D.A., Lazicki, T.J., Crystal, G.J., Freed, J.K., 2020. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Comprehensive Review and Update of Diagnosis, Pathophysiology, Treatment, and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.07.016>
- Parke, R., McGuinness, S., Eccleston, M., 2009. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *British Journal of Anaesthesia* 103, 886–890. <https://doi.org/10.1093/bja/aep280>
- Parker, M., J H Shelhamer, Bacharach, 1984. Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock. *Ann Intern Med* 100, 483. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-100-4-483>
- Picano, E., Frassi, F., Agricola, E., Gligorova, S., Gargani, L., Mottola, G., 2006. Ultrasound Lung Comets: A Clinically Useful Sign of Extravascular Lung Water. *Journal of the American Society of Echocardiography* 19, 356–363. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.05.019>
- Picano, E., Gargani, L., Gheorghiade, M., 2010. Why, when, and how to assess pulmonary congestion in heart failure: pathophysiological, clinical, and methodological implications. *Heart Fail Rev* 15, 63–72. <https://doi.org/10.1007/s10741-009-9148-8>
- Pirompanich, P., Karakitsos, D., Alharthy, A., Gillman, L.M., Blaivas, M., Buchanan, B.M., Brindley, P.G., Wattanatham, A., 2018. Evaluating Extravascular Lung Water in Sepsis: Three Lung-Ultrasound Techniques Compared against Transpulmonary Thermodilution. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 22, 650–655. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_256_18
- Poelaert, J., Declerck, C., Vogelaers, D., Colardyn, F., Visser, C.A., 1997. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Medicine* 23, 553–560. <https://doi.org/10.1007/s001340050372>
- Prasad, S.B., Lin, A.K., Guppy-Coles, K.B., Stanton, T., Krishnasamy, R., Whalley, G.A., Thomas, L., Atherton, J.J., 2018. Diastolic Dysfunction Assessed Using Contemporary Guidelines and Prognosis Following Myocardial Infarction. *Journal of the American Society of Echocardiography* 31, 1127–1136. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.05.016>
- Pritchett, A.M., Mahoney, D.W., Jacobsen, S.J., Rodeheffer, R.J., Karon, B.L., Redfield, M.M., 2005. Diastolic dysfunction and left atrial volume. *Journal of the American College of Cardiology* 45, 87–92.

9. Literaturverzeichnis

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.054>

- Pulido, J.N., Afessa, B., Masaki, M., Yuasa, T., Gillespie, S., Hrasevich, V., Brown, D.R., Oh, J.K., 2012. Clinical Spectrum, Frequency, and Significance of Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock. *Mayo Clinic Proceedings* 87, 620–628. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.01.018>
- Redfield, M., Steven|Burnett,John|Mahoney,Douglas|Bailey,Kent|Rodeheffer,Richard, 2003. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 289, 194–202.
- Redfield, M.M., Jacobsen, S.J., Burnett, J.C., Mahoney, D.W., Bailey, K.R., Rodeheffer, R.J., 2003. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community: Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. *JAMA* 289, 194. <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.194>
- Rempell, J.S., Noble, V.E., 2011. Using lung ultrasound to differentiate patients in acute dyspnea in the prehospital emergency setting. *Crit Care* 15, 161. <https://doi.org/10.1186/cc10226>
- Repešé, X., Charron, C., Vieillard-Baron, A., 2013. Evaluation of left ventricular systolic function revisited in septic shock. *Crit Care* 17, 164. <https://doi.org/10.1186/cc12755>
- Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Nunnally, M.E., Rochweg, B., Rubinfeld, G.D., Angus, D.C., Annane, D., Beale, R.J., Bellingham, G.J., Bernard, G.R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C., De Backer, D.P., French, C.J., Fujishima, S., Gerlach, H., Hidalgo, J.L., Hollenberg, S.M., Jones, A.E., Karnad, D.R., Kleinpell, R.M., Koh, Y., Lisboa, T.C., Machado, F.R., Marini, J.J., Marshall, J.C., Mazuski, J.E., McIntyre, L.A., McLean, A.S., Mehta, S., Moreno, R.P., Myburgh, J., Navalesi, P., Nishida, O., Osborn, T.M., Perner, A., Plunkett, C.M., Ranieri, M., Schorr, C.A., Seckel, M.A., Seymour, C.W., Shieh, L., Shukri, K.A., Simpson, S.Q., Singer, M., Thompson, B.T., Townsend, S.R., Van Der Poll, T., Vincent, J.-L., Wiersinga, W.J., Zimmerman, J.L., Dellinger, R.P., 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43, 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
- Rivas-Gotz, C., Manolios, M., Thohan, V., Nagueh, S.F., 2003. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *The American Journal of Cardiology* 91, 780–784. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)03433-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03433-1)
- Rolando, G., Espinoza, E.D.V., Avid, E., Welsh, S., Pozo, J.D., Vazquez, A.R., Arzani, Y., Masevicius, F.D., Dubin, A., 2015. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 27. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150057>
- Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., Colombara, D.V., Ikuta, K.S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F.R., Reinhart, K.K., Rowan, K., Seymour, C.W., Watson, R.S., West, T.E., Marinho, F., Hay, S.I., Lozano, R., Lopez, A.D., Angus, D.C., Murray, C.J.L., Naghavi, M., 2020. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 395, 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- Rudiger, A., 2010. Beta-block the septic heart: *Critical Care Medicine* 38, S608–S612. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181f204ca>
- Sakr, Y., Jaschinski, U., Wittebole, X., Szakmany, T., Lipman, J., Namendys-Silva, S.A., Martin-Loeches, I., Leone, M., Lupu, M.-N., Vincent, J.-L., ICON Investigators, 2018. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infectious Diseases* 5, ofy313. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy313>
- Sanfilippo, F., Corredor, C., Arcadipane, A., Landesberg, G., Vieillard-Baron, A., Cecconi, M., Fletcher, N., 2017. Tissue Doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 119, 583–594. <https://doi.org/10.1093/bja/aex254>
- Sanfilippo, F., Corredor, C., Fletcher, N., Landesberg, G., Benedetto, U., Foex, P., Cecconi, M., 2015. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 41, 1004–1013. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3748-7>
- Santos, T.M., Franci, D., Coutinho, C.M.G., Ribeiro, D.L., Schweller, M., Matos-Souza, J.R., Carvalho-Filho, M.A., 2013. A simplified ultrasound-based edema score to assess lung injury and clinical severity in septic patients. *The American Journal of Emergency Medicine* 31, 1656–1660. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.08.053>
- Santos, T.M., Franci, D., Gontijo-Coutinho, C.M., Ozahata, T.M., de Araújo Guerra Grangeia, T., Matos-Souza, J.R., Carvalho-Filho, M.A., 2018. Inflammatory lung edema correlates with echocardiographic estimation of capillary wedge pressure in newly diagnosed septic patients. *Journal of Critical Care* 44, 392–397. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.11.036>
- Santos, T.M., Franci, D., Schweller, M., Ribeiro, D.L., Gontijo-Coutinho, C.M., Matos-Souza, J.R., Carvalho-Filho, M.A. de, 2015. Left Ventricle Tissue Doppler Imaging Predicts Disease Severity in

9. Literaturverzeichnis

- Septic Patients Newly Admitted in an Emergency Unit. *The Journal of Emergency Medicine* 49, 907–915. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.06.054>
- Sato, R., Nasu, M., 2015. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care* 3, 48. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0112-5>
- Scali, M.C., Zagatina, A., Simova, I., Zhuravskaya, N., Ciampi, Q., Paterni, M., Marzilli, M., Carpeggiani, C., Picano, E., Picano, E., Ciampi, Q., Citro, R., D'Andrea, A., Scali, M.C., Cortigiani, L., Olivotto, I., Mori, F., Galderisi, M., Costantino, M.F., Pratali, L., di Salvo, G., Bossone, E., Ferrara, F., Kasprszak, J.D., Rigo, F., Gaibazzi, N., Limongelli, G., Pacileo, G., Severino, S., Pinamonti, B., Massa, L., Torres, M.A.R., Miglioranza, M.H., Daros, C.B., Luis de Castro e Silva Pretto, J., Djordjevic-Dikic, A., Dekleva, M., Varga, A., Agoston, G., Palinkas, A., Zagatina, A., Simova, I., Amor, M., Lowenstein, J., Merlo, P., Celutkienė, J., Perez, J.E., Trambaiolo, P., Gregori, D., Colonna, P., Andreassi, M.G., De Nes, M., Arystan, A., Paterni, M., Carpeggiani, C., 2017. B-lines with Lung Ultrasound: The Optimal Scan Technique at Rest and During Stress. *Ultrasound in Medicine & Biology* 43, 2558–2566. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.07.007>
- Schulte am Esch, J., Bause, H., Kochs, E., Scholz, J., Standl, T., Werner, C., Bause, H. (Eds.), 2011. *Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 4th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. <https://doi.org/10.1055/b-001-2158>
- SepNet Critical Care Trials Group, 2016. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Medicine* 42, 1980–1989. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4504-3>
- Sharma, R., Pellerin, D., Gaze, D.C., Mehta, R.L., Gregson, H., Streather, C.P., Collinson, P.O., Brecker, S.J.D., 2006. Mitral Peak Doppler E-wave to Peak Mitral Annulus Velocity Ratio Is an Accurate Estimate of Left Ventricular Filling Pressure and Predicts Mortality in End-stage Renal Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography* 19, 266–273. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.006>
- Sharshar, T., Annane, D., de la Gradmaison, G.L., Brouland, J.P., Hopkinson, N.S., Gray, F., 2004. The Neuropathology of Septic Shock. *Brain Pathology* 14, 21–33. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2004.tb00494.x>
- Shigematsu, K., Iwashita, K., Mimata, R., Owaki, R., Totoki, T., Gohara, A., Okawa, J., Higashi, M., Yamaura, K., 2019. Preoperative Left Ventricular Diastolic Dysfunction Is Associated with Pulmonary Edema after Carotid Endarterectomy. *Neurol. Med. Chir.(Tokyo)* 59, 299–304. <https://doi.org/10.2176/nmc.oe.2019-0028>
- Siddiqui, Y., Crouser, E.D., Raman, S.V., 2013. Nonischemic Myocardial Changes Detected by Cardiac Magnetic Resonance in Critical Care Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 188, 1037–1039. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0744LE>
- Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G.R., Chiche, J.-D., Cooper-Smith, C.M., Hotchkiss, R.S., Levy, M.M., Marshall, J.C., Martin, G.S., Opal, S.M., Rubenfeld, G.D., van der Poll, T., Vincent, J.-L., Angus, D.C., 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 801. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Staub, N.C., 1974. Pulmonary edema. *Physiological Reviews* 54, 678–811. <https://doi.org/10.1152/physrev.1974.54.3.678>
- Striebel, H.W., 2017. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin: für Studium und Ausbildung ; mit 275 Abbildungen und 82 Tabellen*, 9., vollständig überarbeitete Auflage. ed. Schattauer, Stuttgart.
- Strnad, P., Tacke, F., Koch, A., Trautwein, C., 2017. Liver — guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14, 55–66. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.168>
- Sturgess, D.J., Marwick, T.H., Joyce, C., Jenkins, C., Jones, M., Masci, P., Stewart, D., Venkatesh, B., 2010. Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Crit Care* 14, R44. <https://doi.org/10.1186/cc8931>
- Sturm, J.A., 1990. Development and Significance of Lung Water Measurement in Clinical and Experimental Practice, in: Lewis, F.R., Pfeiffer, U.J. (Eds.), *Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 129–139. https://doi.org/10.1007/978-3-642-75086-1_17
- van Riet, E.E.S., Hoes, A.W., Wagenaar, K.P., Limburg, A., Landman, M.A.J., Rutten, F.H., 2016. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review: Prevalence of heart failure and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 18, 242–252. <https://doi.org/10.1002/ejhf.483>
- Vater, J., Töpfer, L., Urban-&-Fischer-Verlag, 2019. *Basics Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie*.
- Vieillard-Baron, A., 2011. Septic cardiomyopathy. *Ann. Intensive Care* 1, 6. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-6>
- Vignon, P., Allot, V., Lesage, J., Martailié, J.-F., Aldigier, J.-C., François, B., Gastinne, H., 2007.

9. Literaturverzeichnis

- Diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in the setting of acute changes in loading conditions. *Crit Care* 11, R43. <https://doi.org/10.1186/cc5736>
- Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C.K., Suter, P.M., Thijs, L.G., 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med* 22, 707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
- Vincent, J.-L., Rello, J., Marshall, J., 2009. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 302, 2323. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>
- Volpicelli, G., Elbarbary, M., Blaivas, M., Lichtenstein, D.A., Mathis, G., Kirkpatrick, A.W., Melniker, L., Gargani, L., Noble, V.E., Via, G., Dean, A., Tsung, J.W., Soldati, G., Copetti, R., Bouhemad, B., Reissig, A., Agricola, E., Rouby, J.-J., Arbelot, C., Liteplo, A., Sargsyan, A., Silva, F., Hoppmann, R., Breikreutz, 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), 2012. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 38, 577–591. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>
- Volpicelli, G., Skurzak, S., Boero, E., Carpinteri, G., Tengattini, M., Stefanone, V., Luberto, L., Anile, A., Cerutti, E., Radeschi, G., Frascisco, M.F., 2014. Lung Ultrasound Predicts Well Extravascular Lung Water but Is of Limited Usefulness in the Prediction of Wedge Pressure. *Anesthesiology* 121, 320–327. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000300>
- Wan, S.-H., Vogel, M.W., Chen, H.H., 2014. Pre-Clinical Diastolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 63, 407–416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.063>
- Wang, H., Cui, N., Su, L., Long, Y., Wang, X., Zhou, X., Chai, W., Liu, D., 2016. Prognostic value of extravascular lung water and its potential role in guiding fluid therapy in septic shock after initial resuscitation. *Journal of Critical Care* 33, 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.02.011>
- Wang, M., Yip, G.W., Wang, A.Y., Zhang, Y., Ho, P.Y., Tse, M.K., Yu, C.-M., Sanderson, J.E., 2005. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Journal of Hypertension* 23, 183–191. <https://doi.org/10.1097/00004872-200501000-00029>
- Wang, R.J., Katha, G., Phiri, M., Delbridge, P., Gordon, S.B., Calfee, C.S., Huang, L., Rylance, J., 2020. Sonographic B-Lines, Fluid Resuscitation, and Hypoxemia in Malawian Patients with Suspected Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 202, 463–466. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0640LE>
- Werdan, K., Müller-Werdan, U., Schuster, H.-P., Brunkhorst, F.M. (Eds.), 2016. *Sepsis und MODS*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-45148-9>
- Werdan, K., Müller-Werdan, U., Schuster, H.-P., Brunkhorst, F.M. (Eds.), 2015. *Sepsis und MODS*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-45148-9>
- Yin, W.-H., Li, Y., Qin, Y., Kang, Y., Zhao, J.-Y., Zou, T., Tang, Z.-Y., 2016. The Value of Early Diastolic Transmitral Velocity to Early Mitral Annulus Diastolic Velocity Ratio for Pulmonary Edema in Severe Sepsis Patients. *四川大学学报 (医学版)* 47, 580–583.
- Yue Lee, F.C., Janssen, C., Dietrich, C.F., 2018. A common misunderstanding in lung ultrasound: the comet tail artefact. *Med Ultrason* 20, 379. <https://doi.org/10.11152/mu-1573>
- Zhao, Z., Jiang, L., Xi, X., Jiang, Q., Zhu, B., Wang, M., Xing, J., Zhang, D., 2015. Prognostic value of extravascular lung water assessed with lung ultrasound score by chest sonography in patients with acute respiratory distress syndrome. *BMC Pulm Med* 15, 98. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0091-2>
- Zile, M.R., Baicu, C.F., Gaasch, W.H., 2004. Diastolic Heart Failure — Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med* 350, 1953–1959. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032566>
- Zile, M.R., Brutsaert, D.L., 2002. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I: Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. *Circulation* 105, 1387–1393. <https://doi.org/10.1161/hc1102.105289>

10. Danksagung

10. Danksagung

Ich danke meiner Familie (Aletta, Anne, Hella und Carl Georg Schirren) für die konstante, konstruktive und stets aufmunternde Begleitung. Ohne eure Unterstützung wäre ich nicht so weit gekommen.

Ich bedanke mich mit ganzem Herzen bei Frau Dr. Ursula Kahl, die mich stets betreut und nie im Stich gelassen hat. Danke für deine unzähligen Gedanken, detaillierten Korrekturen, deine Genauigkeit und Professionalität.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Zöllner, der es mir ermöglicht hat, diese Zusammenhänge und Fragestellungen so ausführlich zu bearbeiten und betrachten.

Ich bedanke mich bei allen Co-Autor:innen und Mitwirkenden des Papers und der dazugehörigen Studie „Left Ventricular Diastolic Dysfunction Is Not Associated With Pulmonary Edema in Septic Patients. A Prospective Observational Cohort Study“ für die Mühe, Arbeit und stete Unterstützung.

11. Lebenslauf

BERUFSERFAHRUNG

Arbeitsstellen

- Assistenzärztin für Dermatologie und Allergologie am Universitätsklinikum Marburg Gießen, Standort Marburg 08/23-heute

AUSBILDUNG

Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
10/2016 – 06/2023

WISSENSCHAFTLICHE TÄTIGKEIT

Studienarbeit

05/2021 „Echokardiographische Erfassung der diastolischen Dysfunktion während der Sepsis“

Publikationen

02/2021 – heute

- Kahl U, Vens M, Pollok F, Menke M, Duckstein C, Gruetzmacher J, **Schirren L**, Yu Y, Fischer M, Zöllner C, Goepfert MS, Roeher K. Do Elderly Patients With Diastolic Dysfunction Require Higher Doses of Norepinephrine During General Anesthesia for Noncardiac Surgeries? A Prospective Observational Study. *Anesth Analg.* 2021 Feb 1;132(2):420-429.
- Kahl U, Gebhardt N, Brodersen K, Kainz E, **Schirren L**, Yu Y, Krause L, Klinger R, Zöllner C, Fischer M. Validation of a translated Quality of Recovery-15 questionnaire in German patients undergoing elective noncardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2021 Nov;127(5):e161-e163.
- Kahl U, **Schirren L**, Yu Y, Lezius S, Fischer M, Menke M, Sinning C, Nierhaus A, Vens M, Zöllner C, Kluge S, Goepfert MS, Roeher K. Left Ventricular Diastolic Dysfunction Is Not Associated With Pulmonary Edema in Septic Patients. A Prospective Observational Cohort Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jul 1;9:900850.

12. Eidesstattliche Versicherung

12. Eidesstattliche Versicherung

[als letztes Blatt in die Dissertation einzubinden]

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: