

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Kontinuierliche, nicht-invasive Analyse der regionalen Lungenventilation bei
spontanatmenden und beatmeten Patienten mit Pleuraerguss mittels
elektrischer Impedanztomographie (EIT)**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Maximilia Lisa Bußmeyer
aus Bielefeld

Kiel 2018

(Rückseite des Titelblattes)

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Inéz Frerichs, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Tim Attmann, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 19.6.2019

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 14.4.2019

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Elektrische Impedanztomographie	2
1.2.1	Messprinzip	2
1.2.2	Anwendungsmöglichkeiten	6
1.2.3	Limitationen des Einsatzes	7
1.3	EIT zur Überwachung der Beatmungseinstellungen	8
1.4	Beatmungsrelevante EIT-Parameter	9
1.5	Pleuraerguss	11
1.5.1	Pathophysiologie	11
1.5.2	Klinische Symptome	12
1.5.3	Diagnoseverfahren	12
1.5.4	Therapie	14
1.6	EIT und Pleuraerguss	14
1.7	Fragestellung und Ziel der Arbeit	16
2	Material und Methoden	17
2.1	Studiendesign	17
2.2	Einschlusskriterien	17
2.3	Ausschlusskriterien	17
2.4	Studienkollektiv	18
2.5	Vorbereitung der Patientenuntersuchung	20
2.6	Durchführung der Patientenuntersuchung	21
2.7	Datenanalyse	23
2.7.1	Allgemeine Auswertung	23
2.7.2	Auswertung der tidalen Impedanzänderungen	23
2.7.3	Auswertung der gegenphasigen Impedanzänderungen	24
2.7.4	Auswertung der endexpiratorischen Impedanzänderungen	24
2.8	Statistische Auswertung	25

3	Ergebnisse	26
3.1	Vergleich der Patientengruppen	26
3.2	Tidale Impedanzänderung	27
3.3	Gegenphasige Impedanzänderung	28
3.4	Ergebnisse der endexpiratorischen Impedanzänderung	33
4	Diskussion	35
4.1	Ventilationsbedingte Impedanzänderungen	35
4.2	Gegenphasige Impedanzänderungen zur Pleuraergussdetektion	36
4.3	Klinische Signifikanz	38
4.4	Limitationen	40
4.5	Beantwortung der Fragestellung und Schlussfolgerung	41
5	Zusammenfassung	42
6	Literaturverzeichnis	44
7	Abbildungsverzeichnis	50
8	Tabellenverzeichnis	54
9	Abkürzungsverzeichnis	55
10	Danksagung	57
11	Eidesstattliche Erklärung	58
12	Projektbezogene Publikation	59

1 Einleitung

1.1 Einführung

Viele Patienten, die auf Intensivstationen medizinisch betreut werden, sind beatmungspflichtig. Die Lungenbeatmung ist ein lebensrettendes Verfahren (Slutsky et al., 2013), das Lungengewebe kann durch die Beatmung jedoch auch geschädigt werden. Lokale oder globale Überdehnung, zyklisches Öffnen und Wiederverschließen von Alveolen, Scherkräfte zwischen Atelektasen und gesunder Lunge und dabei freigesetzte Entzündungsmediatoren zählen beispielsweise zu den negativen Effekten der Beatmung. Um beatmungsassoziierte Schäden der Lunge zu vermeiden, sollte die Beatmung individuell, optimal und somit so lungenschonend wie möglich eingestellt werden (Leonhardt et al., 2012).

Bisher stehen meist nur „globale“ Parameter, wie beispielsweise das Atemzugvolumen, die Beatmungsdrücke und die Oxygenierung zur Verfügung (Frerichs et al., 1999). Regionale Überdehnung, zyklisches Öffnen und Wiederverschließen von Alveolen etc. sind aber lokale Phänomene, die global nicht oder nur unzureichend erkannt werden können. Im klinischen Alltag wird ein regionales und funktionelles Lungenmonitoring benötigt (Frerichs et al., 2017).

Die elektrische Impedanztomographie (EIT), eine bettseitig verfügbare bildgebende Methode, kann dazu eingesetzt werden, die Beatmung zu optimieren und Probleme der Ventilation bei nicht beatmeten Patienten frühzeitig zu erkennen (Frerichs et al., 2006).

1.2 Elektrische Impedanztomographie

1.2.1 Messprinzip

Die EIT ist ein strahlenfreies, nicht-invasives Bildgebungsverfahren (Frerichs et al., 2017), das bereits in den 1980er Jahren entwickelt wurde (Brown et al., 1984).

Das Messprinzip der EIT beruht auf der Messung der elektrischen Leitfähigkeit biologischer Gewebe. Die elektrische Impedanz ist der Wechselstromwiderstand gemessen in der Einheit Ohm. Der Widerstand eines biologischen Gewebes wird als Bioimpedanz bezeichnet (Bodenstein et al., 2009). Gewebe mit freien Ionen können den Strom besser leiten und haben einen geringeren elektrischen Widerstand. Viel extrazelluläres Wasser, eine hohe Konzentration an Elektrolyten und viele „gap junctions“, die die Zellen miteinander verbinden, mindern die elektrische Bioimpedanz. Dies ist beispielsweise bei Blut und Muskelgewebe gegeben (Cole, 1949).

Da das Lungengewebe einen fünffach erhöhten Widerstand im Vergleich zu anderem Gewebe aufweist, ist der Einsatz der EIT am Thorax besonders geeignet (Brown, 2009).

Es wird unterschieden zwischen der absoluten EIT (aEIT), der funktionellen EIT (fEIT) und der Multifrequenz-EIT (MF-EIT). Bei der absoluten EIT werden statische Zustände aufgezeichnet. Diese Art der EIT-Bildgebung konzentriert sich vor allem auf die visuelle Wiedergabe der anatomischen Verhältnisse. Die funktionellen EIT-Bilder stellen eine Serie der Einzelbilder dar. Durch die Subtraktion zweier Bilder können Artefakte und Ungenauigkeiten im Gegensatz zur absoluten EIT deutlich reduziert werden. Die Multifrequenz-EIT oder auch EIT-Spektroskopie nutzt Wechselströme variierender Frequenzen. Pathologische Veränderungen in einem Gewebe können so lokalisiert werden (Boone et al., 1997).

Die Impedanz des Lungengewebes ändert sich während eines Atemzyklus durch die Inspiration und Expiration ständig. Bei der fEIT werden diese relativen Impedanzänderungen in jedem Bildpixel aufgezeichnet (Frerichs et al., 1999). Die normierten Impedanzunterschiede werden im Vergleich zu einer automatisch oder manuell gesetzten Baseline ermittelt. Die Messungen regionaler Ventilation durch die fEIT konnten erfolgreich mit Standardmessmethoden wie beispielsweise der Computertomographie (CT) (Frerichs et al., 2002; Elke et al., 2013), der Positronenemissionstomographie (PET) (Richard et al., 2009), der Spirometrie (Hahn et al., 1995) und der Szintigraphie (Hinz et al., 2003) verglichen werden.

Aufgrund von unterschiedlichen Impedanzänderungen elektrisch leitender Lungenregionen können digitale Schnittbilder generiert werden. Dazu werden in der Regel 16 oder 32 Elektroden auf Höhe des vierten bis fünften Interkostalraums angelegt. Die Elektroden sind oft in einem Gürtel integriert. Typischerweise werden die Elektroden in einer Ebene am Thorax angebracht. Zwischen zwei benachbarten Elektroden wird eine Wechselspannung aufgebaut und ein geringer Wechselstrom in den Körper eingespeist (beispielsweise 50kHz, 5 mA), anschließend wird das nächste Elektrodenpaar zur Stromeinspeisung verwendet. Die passiven Elektrodenpaare zeichnen die resultierende Oberflächenspannung auf. So dient reihum jedes Elektrodenpaar zur Stromeinspeisung, so dass ein Messzyklus entsteht (Abbildung 1).

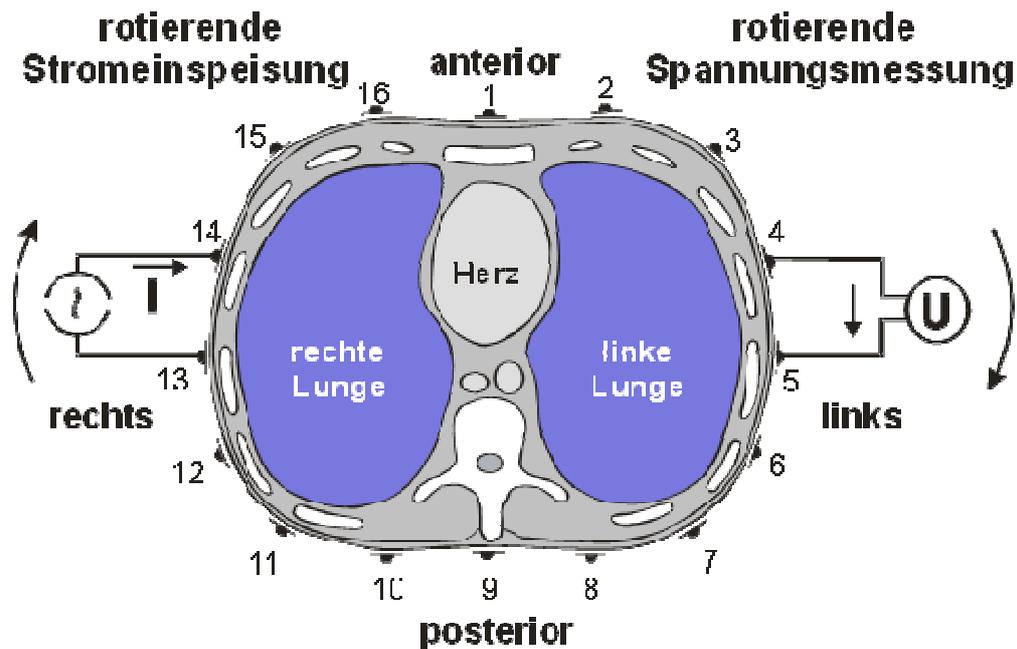


Abbildung 1: Schemazeichnung eines Thoraxquerschnitts zum Messprinzip der elektrischen Impedanztomographie (EIT) mit rotierender Stromeinspeisung (I) zwischen benachbarten Oberflächenelektroden und der Spannungsmessung (U) (Frerichs et al., 2001).

Ein Rekonstruktionsalgorithmus kann aus den aufgezeichneten Spannungswerten aus jedem Messzyklus ein EIT-Bild erzeugen. Das Bild zeigt lokale Impedanzänderungen auf einer 32x32 Pixel-Matrix an. Die Ausrichtung des Bildes ist wie bei der CT kaudo-kraniel. Je nach Bioimpedanz des Körpergewebes, das sich zwischen injizierenden und messenden Elektroden befindet, ändern sich die gemessenen Spannungen. So entsteht ein zweidimensionales Querschnittsbild des Thorax. Die Impedanzänderungen des Lungengewebes variieren mit dem Anteil des Luftgehaltes, da die Luft in den Lungen das Lungengewebe dehnt und einen höheren elektrischen Widerstand verursacht. In den EIT-Bildern werden nicht nur die Lungen, sondern auch der komplette Querschnitt des Thorax dargestellt (Brown, 2009).

Während der Luftfüllung der Alveolen in der Inspiration steigt der elektrische Widerstand. In der EIT lassen sich lageabhängige Veränderungen der Ventilation zeigen (Frerichs et al., 2001; Heinrich et al., 2006; Reifferscheid et al., 2011). Auch Lungenödeme und große Lungenembolien können durch eine lokale Abnahme des Widerstands abgebildet werden (Brown, 2009).

Im EIT-Bild führt ein Anstieg des intrapulmonalen Gasvolumens zu einer Abnahme der Leitfähigkeit, einer Zunahme der Impedanz. Diese kann im funktionellen EIT-Bild je nach Farbskala beispielsweise als helle Fläche dargestellt werden. Intrathorakales Blut und Flüssigkeiten erhöhen die Leitfähigkeit und verringern die Impedanz (Frerichs et al., 2017). Dies kann zum Beispiel als eine dunkle Fläche abgebildet werden. Wenn die tidalen Änderungen der elektrischen Bioimpedanz berechnet werden, zeigen die zugehörigen Pixel im funktionellen EIT-Bild bei großer Ventilation große Änderungen, die hell erscheinen und bei geringerer Ventilation kleine Änderungen, die dunkler dargestellt werden (Frerichs et al., 2001).

Ein Beispiel für ein EIT-Gerät ist die PulmoVista 500 (Drägerwerk AG und Co KG aA, Lübeck, Deutschland). Für die Bildrekonstruktion ermittelt das Gerät für jedes Pixel die relativen Impedanzänderungen und überträgt diese in eine Farbskala. Beträgt die Impedanzänderung weniger als 10% der maximalen regionalen Impedanzänderungen wird die assoziierte Region des EIT-Bilds schwarz dargestellt. Sind die Impedanzänderungen größer als 10%, werden sie dunkelblau abgebildet. Umso höher die Impedanzänderungen sind, desto heller wird das blau. Weiß färbt sich die Region im EIT-Bild bei maximaler Impedanzänderung (100%). Normalerweise enthalten die Bilder ausschließlich positive Werte, da die Baseline nach jedem Atemzug neu gesetzt wird. Bei der Farbskalierung ist darauf zu achten, dass sie so angeordnet ist, dass 85% für positive Impedanzänderungen zur Verfügung stehen und die negativen Änderungen auf 15% komprimiert sind (Gebrauchsanweisung PulmoVista 500 Dräger, 2010).

Auf dem Bildschirm der PulmoVista 500 werden während der Patientenuntersuchung zwei EIT-Bilder angezeigt, zum einen ein Statusbild, zum anderen ein dynamisches Bild. Das dynamische EIT-Bild zeigt relative Impedanzänderungen infolge der Lungenfunktion kontinuierlich an. Es wird nach jedem einzelnen Atemzug eine Baseline neu gesetzt und die relativen Impedanzänderungen auf diese bezogen (Gebrauchsanweisung PulmoVista 500 Dräger, 2010). Durch die Messung endexpiratorischer Minima können regionale Unterschiede der Luftfüllung im funktionellen EIT-Bild angezeigt werden (Frerichs et al., 1999). So können Änderungen des endexpiratorischen Volumens (EELV) und die Ventilation

visualisiert werden. Das Statusbild kann als tidales Bild oder als Minutenbild konfiguriert werden. Die regionale Verteilung der Impedanzänderungen des letzten Atemzuges wird im tidalen Bild dargestellt. Es wird die Impedanz am Ende der Inspiration mit der zu Beginn der Inspiration verglichen und nach jedem Atemzug ein neues Differenzbild erstellt. Bei dem Minutenbild werden die tidalen Bilder der letzten Minute gemittelt und es zeigt damit die regionalen Impedanzänderungen über die letzte Minute an (Gebrauchsanweisung PulmoVista 500 Dräger, 2010).

Bei den tidalen Bildern wird die Baseline, mit der die gemessenen Impedanzen verglichen werden, an das Ende der Expiration des letzten erkannten Atemzuges gesetzt (Gebrauchsanweisung PulmoVista 500 Dräger, 2010). Für die dynamischen Bilder wird eine Baseline automatisch bestimmt. Sie entspricht der geringsten Impedanz während der Datenaufzeichnung. Die Baseline kann aber auch nach der Aufzeichnung frei in einer definierten Periode bestimmt werden. Die dynamischen Bilder zeigen somit für jeden Zeitpunkt die Änderung zur Baseline an, man kann sie beispielsweise nutzen, um Änderungen darzustellen.

Änderungen der endexpiratorischen Lungenimpedanz bestimmt man, indem man zwei oder mehrere dynamische Bilder, bei denen man den Cursor jeweils an das Ende der Expiration setzt, miteinander vergleicht.

1.2.2 Anwendungsmöglichkeiten

Haupteinsatzgebiete der EIT sind bei Erwachsenen aktuell das Monitoring der mechanischen Beatmung, das Monitoring der Herzaktivität und Lungenperfusion und das Testen der Lungenfunktion (Frerichs et al., 2017). Heutzutage wird die EIT besonders zur Optimierung der Beatmungseinstellung verwendet. Veränderungen der regionalen Ventilation, der Belüftung, der Perfusion und der Lungenmechanik können festgestellt werden.

Von der EIT gehen keine bekannten Gefahren für den Patienten aus. Es handelt sich um eine nicht-invasive und strahlenfreie Technik mit CE-Zulassung. Das EIT-Gerät

ist klein, mobil und lässt sich im Patientenzimmer unterbringen, so dass die EIT-Messung direkt am Patientenbett durchgeführt werden kann (Frerichs et al., 2006).

Die Daten der EIT können schnell mit hohen Abtastraten von bis zu 80 Bildern pro Sekunde und über einen langen Zeitraum aufgenommen werden, so dass Veränderungen gemessen werden können. Hinzu kommt, dass die EIT eine relativ kostengünstige Technik ist. (Brown, 2009).

1.2.3 Limitationen des Einsatzes

Es gibt einige Umstände, die den klinischen Einsatz der EIT limitieren. Zum einen werden die Messungen mittels EIT durch die Höhe der angebrachten Elektroden beeinflusst. Unterhalb des sechsten Interkostalraums sollten die Elektroden nicht angebracht werden, da das Diaphragma dort während eines Atemzyklus in die Messebene hineinreicht (Karsten et al., 2016). Zum anderen beeinflussen intrapulmonale Pathologien, wie beispielsweise ein Pleuraerguss, ein Hämatothorax oder ein Emphysem ebenfalls die EIT-Bildqualität und die Bildinterpretation. So führt die Zunahme des intrapulmonalen Gasvolumens zu einer Verminderung der elektrischen Leitfähigkeit, eine Zunahme an Blut oder Flüssigkeit hingegen zu einer Erhöhung der elektrischen Leitfähigkeit. Daher kann bei Veränderungen der Lungenimpedanz nicht ohne weiteres unterschieden werden, ob eine Abnahme der Impedanz beispielsweise mit der Zunahme an Flüssigkeit oder mit der Minderung des Luftgehaltes zusammenhängt.

Der Einsatz der EIT wird durch große Verbände und Wunden, viele Thoraxdrainagen und elektrisch leitende Nähte im Bereich der Elektroden limitiert, da in diesen Bereichen kein Hautkontakt der Elektroden hergestellt werden kann.

Die Auflösung des EIT-Bilds ist nicht so hoch wie bei anderen radiologischen Verfahren, daher kann die EIT nur für Aussagen über die Funktion und nicht für hochauflösende anatomische Darstellungen verwendet werden (Frerichs et al.,

2006). Die Bildschärfe kann durch eine höhere Anzahl an Elektroden in Grenzen verbessert werden (Seagar et al., 1987).

Das Anbringen der Elektroden gestaltet sich bei Patienten, die nicht zu aktiver Mitarbeit in der Lage sind, oftmals als aufwändig, da die Patienten umgelagert werden müssen. Die Pflege der Patienten kann durch das zusätzliche Gerät am Patientenbett und die Verbindungskabel erschwert werden.

Die Programme der EIT-Datenauswertung ermöglichen einige Aussagen am Patientenbett. Zahlreiche Auswertungen lassen sich jedoch weiterhin nur offline bestimmen und sind daher mit viel Aufwand verbunden. Dabei bedarf es mehrerer Programme bis zur Visualisierung der Ergebnisse.

1.3 EIT zur Überwachung der Beatmungseinstellungen

Die EIT kann als Instrument zur Überwachung der regionalen Lungenventilation bei beatmeten Patienten verwendet werden. Viele experimentelle und klinische Studien wurden durchgeführt, um zu prüfen, ob die EIT die regionale Lungenventilation zuverlässig bewerten kann (Frerichs et al., 2017). Regionale Ventilationsverteilungen, regionale Veränderungen bei Rekrutementmanövern, bei Anpassungen des Tidalvolumens und des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) können kontinuierlich mittels EIT dargestellt werden (Frerichs et al., 2017; Hahn et al., 2006).

Die Nebenwirkungen der mechanischen Beatmung werden unter anderem durch Inhomogenitäten oder durch ungleichmäßige Druckverteilung innerhalb der Lunge verstärkt. Inhomogenitäten der Lunge, die besonders bei akutem Atemnotsyndrom (ARDS) (Pulletz et al., 2012), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (Vogt et al., 2016), Lungenkarzinomen (Serrano et al., 2002) oder Zystischer Fibrose (Zhao et al., 2013) auftreten, können durch die EIT erkannt werden. Besonders interessant für den klinischen Gebrauch ist die Möglichkeit, mittels EIT verschiedene schädliche Geschehnisse während der mechanischen Beatmung zu erkennen. Diese

Eigenschaft führt dazu, dass therapeutische Maßnahmen früh durchgeführt werden können und der Einsatz weiterer diagnostischer Maßnahmen reduziert werden kann. Durch diese Eigenschaft erhofft man sich, zu individuell optimierten Beatmungseinstellungen zu kommen, um eine möglichst gute Lungenprotektion zu erreichen (Frerichs et al., 2017; Pulletz et al., 2012; Vogt et al., 2016; Zhao et al., 2013).

Die Veränderung der regionalen Lungenventilation kann mittels EIT überwacht werden (Frerichs et al., 2002; Victorino et al., 2004). Auch die Unterscheidung zwischen Atelektasen, Überblähungen oder adäquaten Lungenrekrutierungen in verschiedenen Lungenregionen ist durch die mittels EIT erhobenen Parameter möglich (Arad et al., 2009; Costa et al., 2012; Frerichs et al., 2008; Gomez-Laberge et al., 2012; Victorino et al., 2004; Zhao et al., 2010). Der Kollaps der Alveolen und die Überblähung der Lunge können mittels EIT während eines Rekrutment- und Derekrutmentmanövers erkannt werden (Costa et al., 2012; Wolf et al., 2012).

Bei manchen Patienten wurden während des Atemzyklus "gegenphasige" Impedanzänderungen beobachtet. Die Impedanz nimmt in manchen Regionen während der Inspiration ab anstatt wie üblich zuzunehmen.

1.4 Beatmungsrelevante EIT-Parameter

Die wichtigsten EIT-Parameter beim EIT-Monitoring von beatmeten Patienten charakterisieren die räumliche Verteilung der inspirierten Luft in der Lunge und die regionalen Änderungen des Luftgehalts. Während der Beatmung ist konkret die Verteilung des regionalen Atemzugvolumens und die Änderung des regionalen EELV von Relevanz. Diese atmungsphysiologischen Größen können mittels EIT durch die Berechnung der tidalen Variation der elektrischen Bioimpedanz und der zeitlichen Änderung der endexpiratorischen Bioimpedanzwerte erfasst werden (Frerichs et al., 1999).

Eine regionale Zunahme der tidalen Amplitude des EIT-Signals deutet auf eine Zunahme des regionalen Atemzugvolumens hin. Ein Anstieg der endexpiratorischen Werte kann als eine Erhöhung des EELV interpretiert werden. Da die elektrische Bioimpedanz des Thorax, die durch die EIT kontinuierlich gemessen wird, nicht nur durch den Luftgehalt und seine ventilationsbedingten Änderungen beeinflusst wird, ist es wichtig zu wissen, welche anderen Faktoren das EIT-Signal und seine Interpretation verändern können.

Es ist davon auszugehen, dass pathologische Prozesse, die eine regionale Erhöhung der elektrischen Leitfähigkeit des intrathorakalen Gewebes bedingen, die EIT-Befunde beeinflussen. So wurde in einer sehr kleinen Studie an sechs Patienten mit einseitigem Emphysem beobachtet, dass die Quantifizierung der regionalen Ventilation mittels EIT durch diesen Zustand verändert wird (Bläser et al., 2014). Zudem wurde festgestellt, dass die EIT auf der durch das Emphysem betroffenen Thoraxseite regional tidale Impedanzänderungen detektierte, die gegenphasig zu den Impedanzänderungen auf der nicht betroffenen Lungenseite und zur globalen Ventilation verliefen. Die Impedanz nahm in diesen Regionen während der Inspiration ab anstatt zu.

Diese ersten Beobachtungen deuteten darauf hin, dass jede Akkumulation von Flüssigkeit im Pleuraspalt im Sinne eines Pleuraergusses die EIT-Befunde beeinflussen kann und somit systematisch zu untersuchen ist.

1.5 Pleuraerguss

1.5.1 Pathophysiologie

"Der Pleuraerguss ist eine Ansammlung von Flüssigkeit in der Pleurahöhle." (Arasteh et al., 2013)

Durchschnittlich befindet sich im Pleuraspalt bei lungengesunden Patienten eine Flüssigkeitsmenge von ca. 10-20ml, die die Reibung zwischen den Pleurablättern während des Atemvorgangs minimiert. Diese physiologische Flüssigkeit hat einen leicht alkalischen pH-Wert (7,6) und einen geringen Eiweißgehalt. Kommt es zu einer Zunahme dieser Flüssigkeit zwischen der Pleura parietalis und der Pleura viszeralis, handelt es sich um einen Pleuraerguss. Im Pleuraspalt kann sich eine Flüssigkeitsmenge von bis zu 4 Litern ansammeln (Walden et al., 2013).

Es werden zwei verschiedene Arten des Pleuraergusses beschrieben. Das Unterscheidungskriterium ist die Zusammensetzung des Pleuraergusses. Eiweißarme Pleuraergüsse (<30g/l Gesamteiweiß) werden als Transsudate und eiweißreiche als Exsudate (>30g/l Gesamteiweiß) bezeichnet.

Transsudate entwickeln sich durch einen erhöhten hydrostatischen Druck, zum Beispiel bei einer Linksherzinsuffizienz oder durch einen erniedrigten kolloidosmotischen Druck des Blutes. Dieser kann die Folge einer Hypalbuminämie, einer Leberzirrhose oder eines nephrotischen Syndroms sein (Harrison et al., 2003). Die Pleuraergüsse treten hierbei meist in beiden Thoraxseiten auf.

Exsudate entstehen oft durch Malignome oder entzündliche Veränderungen. Hinzu kommen der Hämatothorax, der Chylothorax und der Pseudochylothorax, die ebenfalls als Exsudate bezeichnet werden (Arasteh et al., 2013). Bei Exsudaten tritt der Pleuraerguss oft einseitig auf, das beidseitige Auftreten kann jedoch auch vorkommen.

Die Lage des Pleuraergusses ist von der Schwerkraft abhängig. Bei stehenden oder aufrecht sitzenden Patienten befindet sich die Pleuraergussflüssigkeit kaudal, bei Patienten in Rückenlage dorsal.

1.5.2 Klinische Symptome

Die Anamnese und auch der körperliche Untersuchungsbefund können erste Hinweise auf die Existenz eines Pleuraergusses liefern. Anamnestisch lassen sich Hinweise auf die Ursache des Ergusses finden. Bei ausgeprägten Pleuraergüssen kann der Patient beispielsweise über Atemnot klagen und klinische Zeichen einer Dyspnoe zeigen. Eine Herzinsuffizienz, ein Pleuraempyem, eine Leberzirrhose oder ein nephrotisches Syndrom können ein Transsudat bedingen und damit hinweisend für einen Pleuraerguss sein. Erkrankungen, die ein Exsudat verursachen, können zum Beispiel bösartige Erkrankungen, Pneumonien, Lungenarterienembolien und Autoimmunerkrankungen sein (Block, 2007).

1.5.3 Diagnoseverfahren

In der körperlichen Untersuchung lässt sich oft eine Dämpfung des Klopfschalls, ein abgeschwächtes Atemgeräusch und ein geminderter Stimmfremitus über dem betroffenen Lungenabschnitt nachweisen (Arasteh et al., 2013).

Für die Diagnostik eines Pleuraergusses stehen verschiedene technische Möglichkeiten zur Verfügung. Die Sonographie kann ohne Strahlenbelastung und am Patientenbett durchgeführt werden. Auch ein Röntgenbild des Thorax kann einen Pleuraerguss detektieren. Es wird oft routinemäßig oder aus anderer Indikationsstellung durchgeführt, so dass das Entdecken des Pleuraergusses ein Zufallsbefund ist. In der Computertomographie können bereits sehr kleine Mengen an Flüssigkeit, auch im Pleuraspalt, entdeckt werden. Sowohl das Röntgen als auch die CT sind für den Patienten mit einer Strahlenbelastung verbunden.

Der Nachweis kleinster Flüssigkeitsmengen gelingt durch die Sonographie. Durch mobile Sonographiegeräte ist der Ultraschall auch bei Intensivpatienten gut einsetzbar, da eine Untersuchung am Patientenbett möglich ist. Besonders bei geringen Flüssigkeitsmengen des Pleuraergusses und bei liegenden Patienten ist die Sonographie dem Röntgen überlegen (Barnes et al., 2005). Ein weiterer Vorteil der Sonographie ist, dass der Patient durch die Untersuchung keiner Strahlenbelastung ausgesetzt ist, jedoch ist der Nutzen der Sonographie auch von der Routine und dem Können des Anwenders abhängig. Die Bildgebung der Sonographie hängt auch von den Untersuchungsbedingungen des Patienten ab, wie beispielsweise dem Unterhautfettgewebe. Ein Nachteil der Sonographie ist, dass die Methode nur punktuell und nicht kontinuierlich als Verlaufsmonitoring einsetzbar ist. Der Ultraschall wird oft auch als bildgebendes Verfahren während der Pleuraergusspunktion verwendet, da die Rate an erfolgreichen Punktionen durch gleichzeitige Verwendung des Ultraschalls erhöht wird. Durch die routinemäßige Anwendung der Sonographie während der Pleuraergusspunktion werden somit weniger iatrogene Pneumothoraces verursacht (BTS-British Thoracic Society, 2010).

In der Thorax-Röntgenaufnahme im Stehen und in posterior-anteriorer (p.a.) Aufnahmetechnik lassen sich Ergussmengen ab 200 ml darstellen. In der lateralen Aufnahmetechnik werden hingegen schon Mengen ab 50 ml detektiert (BTS-British Thoracic Society, 2010). Bei intensivpflichtigen Patienten finden die Röntgenaufnahmen des Thorax oft im Liegen mit anterior-posteriorem (a.p.) Strahlengang statt. Dies hat zur Folge, dass die Detektion eines Pleuraergusses erschwert ist, da sich die Flüssigkeit lagebedingt über einen größeren posterioren Raum verteilen kann. Bei einem unauffällig erscheinenden Röntgenbild in a.p.-Technik kann ein Pleuraerguss somit nicht ausgeschlossen werden (BTS-British Thoracic Society, 2010).

Die CT ist der Goldstandard der Lungenbildgebung (Xirouchaki et al., 2011). Sie ist noch sensitiver bei der Detektion eines Pleuraergusses als die Sonographie. Da die Sonographie aber kostengünstiger und im klinischen Alltag schneller durchführbar ist, ergänzen sich beide Methoden. Die CT gibt zusätzliche Informationen über

mögliche Begleiterkrankungen und Ursachen eines Pleuraergusses. Sie kann bei der Unterscheidung zwischen Trans- und Exsudat hilfreich sein (Mcloud, 1991).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) und die PET kombiniert mit der CT können zwar besser zwischen benignen und malignen Pleuraergüssen unterscheiden, finden in der Diagnostik des Pleuraergusses bisher aber keine routinemäßige Anwendung (BTS-British Thoracic Society, 2010).

1.5.4 Therapie

Ein Pleuraerguss kann kausal oder symptomatisch behandelt werden. Die kausale Therapie besteht aus der Behandlung der Grunderkrankung, zum Beispiel der Therapie einer Linksherzinsuffizienz oder einer Pneumonie. Bei der symptomatischen Therapie kommen die einmalige Punktion des Ergusses, die Drainagebehandlung bei rezidivierendem Erguss oder aber auch eine Pleurodese zum Einsatz (Arasteh et al., 2013; Harrison et al., 2003).

1.6 EIT und Pleuraerguss

Aufgrund der hohen Leitfähigkeit des Trans- oder Exsudates beim Pleuraerguss kann davon ausgegangen werden, dass diese Pathologie durch die EIT detektierbar ist. Die aEIT sollte einen regionalen Abfall der elektrischen Impedanz bestimmen können. Die fEIT hingegen sollte primär die reduzierte tidale Variation der elektrischen Bioimpedanz detektieren. Die fEIT könnte zusätzlich beim Verlaufsmonitoring die eventuell auftretenden Änderungen der Flüssigkeitsmenge regional erfassen, die sich als Verschiebungen des endexpiratorischen Niveaus des EIT-Signals darstellen sollte.

Einige wenige Studien haben sich bereits mit dem Thema befasst, wie Pleuraergüsse die EIT-Befunde beeinflussen. Schon 1970 wurde der Effekt von

Flüssigkeiten auf die thorakale Bioimpedanz untersucht. Bei Patienten mit Pleuraerguss wurde bei der Ergussdrainage ein linearer Zusammenhang zwischen der drainierten Ergussmenge und der Impedanzabnahme festgestellt (Pomerantz et al., 1970).

Die EIT ist dazu geeignet, geringe Veränderungen intrathorakaler Flüssigkeit durch Änderungen des intrathorakalen Widerstandes zu erkennen. Das Volumen der intrathorakalen Flüssigkeitsmengen kann jedoch nicht bestimmt werden. Zudem ist es auch nicht möglich, zwischen intra- und extravaskulären Flüssigkeiten zu unterscheiden (Campbell et al., 1994).

Im experimentellen Tiermodell konnte an fünf Schweinen gezeigt werden, dass es zur Abnahme der relativen Impedanzänderungen kommt, wenn Flüssigkeit in den Pleuraspalt injiziert wird. Die Region mit der Flüssigkeit konnte im EIT-Bild klar abgegrenzt werden. Im dorsalen Lungenbereich kam es nach der Injektion von Ringer-Lösung zusätzlich zu einer Abnahme der Ventilation und aufgrund der volumen-kontrollierten Beatmung zu einer kompensatorisch gesteigerten Ventilation in den übrigen Lungenbereichen (Hahn et al., 2006).

Eine andere Studie hat untersucht, wie die elektrische Bioimpedanz mit einem Pleuraerguss im Zusammenhang steht. Es konnte anhand der Messung der regionalen Bioimpedanz ohne EIT-Bildgebung die Lungenseite ausfindig gemacht werden, auf der sich der Pleuraerguss befand. Auf der betroffenen Seite war der elektrische Widerstand durch die anwesende Flüssigkeit erniedrigt, da Flüssigkeiten den Strom besser leiten als Luft. Eine positive Korrelation wurde zwischen dem Lungenwiderstand und der drainierten Flüssigkeitsmenge gefunden (Arad et al., 2009).

In den wenigen existierenden Studien konnte gezeigt werden, dass die Impedanz sich während der Pleuraergussdrainage ändert, jedoch gibt es bisher keinen Hinweis darauf, dass Pleuraergüsse als solche detektiert werden können (Frerichs et al., 2017). Die regionale Präsenz von gegenphasigen tidalen Impedanzänderungen, die von Bläser et al. (2014) als Nebenbefund bei Patienten mit unilateralen Empyem

beschreiben wurde, deutet darauf hin, dass die Identifikation lokaler Gegenphasigkeit des EIT-Signals zur Detektion von Pleuraergüssen herangezogen werden könnte.

1.7 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, systematisch die Auswirkungen von Pleuraergüssen auf die EIT-Befunde zu untersuchen. Hierzu sollten die EIT-Parameter der regionalen Ventilation im Sinne der lokalen tidalen Variation der elektrischen Bioimpedanz und der regionalen pulmonalen Luftfüllung als Änderung der lokalen endexpiratorischen Impedanz analysiert werden. Zusätzlich sollte überprüft werden, ob die Detektion von regional begrenzten Impedanzänderungen mit gegenphasigem Verlauf zur Ventilation zur Diagnostik eines Pleuraergusses herangezogen werden kann. Die Untersuchungen sollten an intensivmedizinisch betreuten Patienten mit punktionswürdigem Pleuraerguss durchgeführt werden, wodurch die EIT-Befunde vor, während und nach der interventionellen Entlastung des Pleuraergusses erhoben werden konnten. Zuletzt sollten die EIT-Daten von Patienten mit Pleuraerguss mit einer Gruppe von Patienten ohne Pleuraerguss verglichen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurde eine prospektive Beobachtungsstudie geplant und von der Ethikkommission (D513/13) der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt. Die Daten dieser Studie wurden im Zeitraum vom 15.01.2015 bis zum 25.04.2016 erhoben.

2.2 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die über 18 Jahre alt waren und bei denen sich sonographisch oder radiologisch ein punktionswürdiger Pleuraerguss feststellen ließ. Die Ätiologie des Ergusses wurde nicht berücksichtigt. Es wurden sowohl spontanatmende als auch beatmete Patienten in die Studie aufgenommen.

Zusätzlich wurden 10 Kontrollpatienten eingeschlossen, bei denen das Vorliegen eines Pleuraerguss sonographisch oder anhand einer CT-Untersuchung ausgeschlossen werden konnte.

2.3 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für diese Studie waren offene Thoraxverletzungen, instabile Verletzungen der Wirbelsäule und des Schädels, metallische Implantate im Thoraxbereich, hämodynamische Instabilität, Schwangerschaft, schwere obstruktive Lungenerkrankungen und das Vorliegen anderer Kontraindikationen für den Einsatz der EIT, wie das Vorhandensein eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators,

eines Herzschrittmachers und anderen elektrischen Implantaten. (Gebrauchsanweisung PulmoVista 500 Dräger, 2010).

Auch Patienten mit Pleuraerguss, der jedoch nicht punktionswürdig war, wurden ausgeschlossen.

2.4 Studienkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst 20 Patienten (7 Frauen, 13 Männer) mit Pleuraerguss und 10 Patienten (1 Frau, 9 Männer) ohne Pleuraerguss. Alle Studienpatienten waren Patienten auf den anästhesiologisch geführten Intensivstationen des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Die detaillierten Charakteristika der untersuchten Patienten mit und ohne Pleuraerguss können den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

Pat.	Geschl.	P _a CO ₂ (mmHg)	P _a O ₂ /F _i O ₂ (mmHg)	SAPS II	Atmung	PLE- Seite	PLE- Menge (ml)	Körper- lage	Diagnosen
1	w	41	270	30	CPAP	re.	315	Rückenl.	Verschluss der A. Femoralis links
2	m	54	-	-	spont.	re.	310	Rückenl.	Larynxkarzinom
3	m	46	166	-	CPAP	li.	1000	Rückenl.	Koronare DreifäÙerkrankung, Humerusfraktur rechts
4	m	33	350	46	spont.	li.	620	Rückenl.	Spinalkanalstenose, Aortenklappenstenose
5	m	51	309	38	CPAP	re.	330	Rückenl.	Akutes Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz
6	m	39	188	-	CPAP	li.	430	Rückenl.	Mechanischer Ileus, Peritonitis
7	m	32	366	42	CPAP	re.	500	Rückenl.	Hypopharynxkarzinom
8	m	36	214	50	CPAP	li.	400	Rückenl.	Hypopharynxkarzinom
9	m	41	267	23	spont.	li.	750	Rückenl.	Leberzirrhose
10	m	36	473	54	CPAP	re.	325	Rückenl.	Äthyltoxische Leberzirrhose
11	m	50	418	-	spont.	re.	300	Rückenl.	Pneumonie, paralytischer Subileus, akutes Nierenversagen
12	m	35	329	-	spont.	re.	300	sitzend	Pneumonie, akutes Nierenversagen
13	w	52	167	49	BIPAP	re.	410	sitzend	Darmperforation
14	w	47	238	19	BIPAP	li.	580	Rückenl.	Offene Unterkieferfraktur
15	w	47	440	30	spont.	re.	720	Rückenl.	Mitralklappeninsuffizienz
16	m	42	-	-	spont.	re.	800	Rückenl.	Bauchaortenaneurysma
17	w	43	218	14	spont.	li.	500	sitzend	Ösophaguskarzinom
18	m	35	323	15	spont.	li.	600	Rückenl.	Darmperforation
19	w	40	290	42	spont.	li.	900	Rückenl.	Ileus
20	w	45	380	24	spont.	li.	410	Rückenl.	Bronchopneumie, Rektumkarzinom

Tabelle 1: Basisinformationen der Studienpatienten mit Pleuraerguss.

Pat., Patient; Geschl., Geschlecht; m, männlich; w, weiblich; PLE, Pleuraerguss; re., rechts; li., links; spont., spontan atmend; Rückenl., Rückenlage; PaO₂, arterieller Sauerstoff-Partialdruck; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; FiO₂, inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PaCO₂, arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck; PaO₂/FiO₂, Oxygenierungsindex (Horowitz-Index); BIPAP, Biphase Positive Airway Pressure; CPAP, Continuous Positive Airway Pressure; Sono, Sonographie; CT, Computertomographie; RTX, Röntgen Thorax.

Pat.	Geschl.	P _a CO ₂ (mmHg)	P _a O ₂ /F _i O ₂ (mmHg)	SAPS II	Atmung	PLE-Ausschluss	Diagnosen
1	m	46	414	48	BIPAP	Sono	Apoplex
2	m	77	320	30	CPAP	Sono	COPD
3	m	36	213	30	BIPAP	Sono, CT	ARDS
4	w	55	347	41	CPAP	Sono	Apoplex
5	m	39	260	41	BIPAP	Sono	Z.n. Reanimation
6	m	49	229	29	CPAP	Sono, RTX	ARDS, Sepsis
7	m	56	207	36	CPAP	CT	ARDS, Pneumonie
8	m	39	243	52	CPAP	CT	ARDS, Sigmaperforation
9	m	47	129	65	BIPAP	CT	ARDS, Sepsis
10	m	46	171	40	BIPAP	CT	ARDS, Unterlappenatelektase links

Tabelle 2: Basisinformationen der Studienpatienten ohne Pleuraerguss.

Pat., Patient; Geschl., Geschlecht; m, männlich; w, weiblich; PLE, Pleuraerguss; re., rechts; li., links; PaO₂, arterieller Sauerstoff-Partialdruck; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; FiO₂, inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PaCO₂, arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck; PaO₂/FiO₂, Oxygenierungsindex (Horowitz-Index); BIPAP, Biphasic Positive Airway Pressure; CPAP, Continuous Positive Airway Pressure; Sono, Sonographie; CT, Computertomographie; RTX, Röntgen Thorax.

2.5 Vorbereitung der Patientenuntersuchung

Alle Studienpatienten mit Pleuraerguss wurden vor der EIT-Messung sonographisch untersucht. Die Sonographie des Pleuraergusses wurde stets durch einen erfahrenen Intensivmediziner durchgeführt oder überprüft. Die Ergussmengenabschätzung erfolgte mittels Ultraschall. Die Patienten ohne Pleuraerguss wurden mittels Sonographie ermittelt oder hatten aus anderen medizinischen Indikationen am selben Tag eine Computertomographieuntersuchung, durch die ein Pleuraerguss ausgeschlossen werden konnte.

Nach Feststellung der Einschlusskriterien wurde nach üblichen intensivmedizinischen Standards punktiert und ein Pigtail-Katheter eingelegt, der vorerst geblockt war. Der Erguss wurde nicht direkt abgelassen. Aus Gründen der Sterilität erfolgte die Anlage des Elektrodengürtels erst nach der Punktion.

Bevor der Elektrodengürtel am Oberkörper des Patienten angebracht werden konnte, wurde die richtige Größe mittels Maßband zur Thoraxumfangmessung ermittelt. Vor der Anlage wurde der Gürtel noch mit Elektrodengel versehen, damit ein bestmöglicher Elektrodenkontakt bestand. Am entkleideten Patienten wurde der Silikongürtel nun auf Höhe des vierten bis fünften Interkostalraums und die Referenzelektrode am Abdomen angebracht. Die EIT-Untersuchungen dieser Arbeit wurden mit der CE-zertifizierten PulmoVista®500 (Dräger, Lübeck, Deutschland) durchgeführt. Dieses System beinhaltet einen Silikongürtel, der über 16 integrierte Elektroden verfügt. Für die Referenzelektrode wurde eine handelsübliche EKG-Elektrode verwendet.

Die Einstellungen der PulmoVista 500 wurden vor jeder Messung überprüft und ein Gerätecheck wurde zuvor durchgeführt. Nur bei einer bestehenden Verbindung mit dem Beatmungsgerät Evita (Dräger, Lübeck) und mindestens mittlerer Signalqualität konnte die Messung durchgeführt werden. Die Signalqualität wird standardmäßig im Display angezeigt und kann die Werte „niedrig“, „mittel“ oder „hoch“ annehmen. Es wurde immer „Automatische Anpassung der Betriebsfrequenz“ ausgewählt, hierbei ermittelt die PulmoVista 500 die „optimale“ Betriebsfrequenz im Bereich zwischen 80-130kHz auf der Grundlage einer automatischen Spektralanalyse während der Kalibrierungsphase.

2.6 Durchführung der Patientenuntersuchung

Die Patienten wurden während der EIT-Untersuchung in Rückenlage mit leicht aufgerichtetem Oberkörper oder sitzend gelagert. Die EIT-Datenaufzeichnung begann nach Anlegen des Elektrodengürtels. Zunächst wurde eine mehrminütige Pause eingehalten, in der die Elektroden durch die Körpertemperatur erwärmt wurden und der Patient sich an den Gürtel gewöhnen konnte. Anschließend wurden die ersten 100 ml des Pleuraergusses drainiert und eine zweiminütige Pause eingelegt. Der gesamte Erguss wurde in Zwei-Minuten-Schritten mit jeweils 100 ml abgelassen. Dieses Schema wiederholte sich, bis keine Ergussflüssigkeit mehr mit

einer 50 ml-Spritze aspiriert werden konnte oder die Grenze von 1000 ml erreicht war. Die Datenaufzeichnung wurde nach einer zweiminütigen Pause gestoppt (Abbildung 2).

Für die dynamischen Bilder wurde eine Baselineperiode von 3 Atemzügen festgelegt, diese befand sich zu Beginn der Messung bevor die Drainage gestartet wurde. Bei den ausgewerteten Atemzügen wurde der Cursor jeweils ans Ende der Expiration gesetzt. Um die Impedanzänderungen zu erhalten, wurde die Differenz zwischen der aktuell gemessenen Impedanz ($Z(\text{aktuell})$) und der Baseline-Impedanz ($Z(\text{ref})$), die auch als Referenz bezeichnet wird, geteilt durch die Baseline-Impedanz ($Z(\text{aktuell}) - Z(\text{ref}) / Z(\text{ref})$).

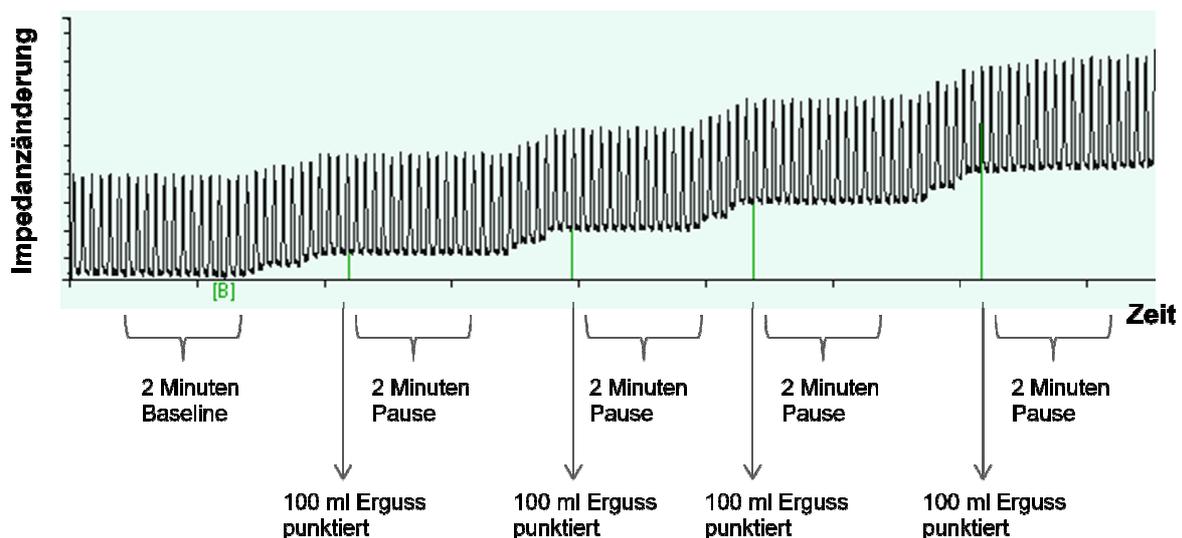


Abbildung 2: Ablauf der Pleuraergussentnahme während der EIT-Datenaufzeichnung. Die Änderungen des globalen Impedanzniveaus (endexpiratorische, aber auch endinspiratorische Impedanz) durch die Ergussentnahme sind hier gut zu erkennen.

2.7 Datenanalyse

2.7.1 Allgemeine Auswertung

Alle Daten wurden offline ausgewertet. Die Auswertung der EIT-Daten erfolgte mit dem Draeger EIT Data Analysis Tool 6.1 (Dräger, Lübeck, Deutschland). Die weitere Analyse der Daten erfolgte mit Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, Seattle, USA). Für die Datenanalyse wurde das funktionelle EIT-Bild zunächst in vier gleich große Quadranten mit je 16x16 Pixeln unterteilt (Abbildung 3).

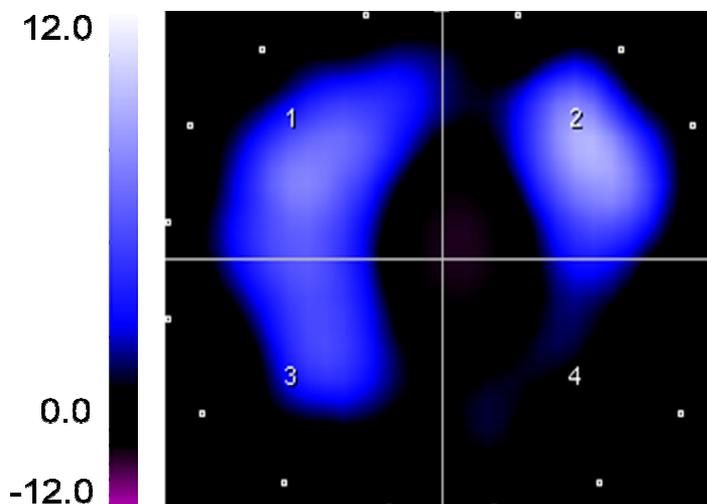


Abbildung 3: Funktionelles EIT-Bild, das die Verteilung der tidalen Impedanzänderung über einen Zeitraum von einer Minute zeigt. In blauen Tönen sind die Regionen mit hoher tidaler Impedanzvariation dargestellt. Das Bild ist in vier Quadranten (1-4) geteilt. (Bei dem untersuchten Patienten wurde im linken dorsalen Thoraxquadranten (Quadrant 4) eine nur sehr geringe ventilationsbedingte Impedanzvariation detektiert.)

Für die Auswertung wurden die dynamischen und tidalen EIT-Bilder verwendet.

2.7.2 Auswertung der tidalen Impedanzänderungen

Die tidalen Impedanzänderungen wurden zu Beginn der Messung, nach jeweils 100 ml drainierter Flüssigkeit und am Ende der Messung berechnet. Dafür wurden die tidalen Impedanzänderungen aller 32x32 Pixel des tidalen Bildes und für beide Lungenseiten (drainierte Lungenhälfte und nicht drainierte Lungenhälfte) addiert. Der

prozentuale Anteil der tidalen Impedanzänderungen im dorsalen Quadranten der punktierten Thoraxseite wurde berechnet, indem die tidalen Impedanzänderungen in dieser Region in Bezug zu den tidalen Impedanzänderungen des gesamten EIT-Bildes gesetzt wurden.

2.7.3 Auswertung der gegenphasigen Impedanzänderungen

Bei den gegenphasigen Impedanzänderungen wurden die negativen Impedanzänderungen, bei denen die tidalen Impedanzänderungen kleiner als Null waren, im tidalen EIT-Bild zu Beginn der Messung und nach jeweils 100 ml drainierter Flüssigkeit bis zum Ende der Messung betrachtet. Es wurde sowohl die Anzahl der Pixel mit negativen Werten als auch die Summe dieser negativen Bildpixelwerte in allen vier Lungenquadranten berechnet. Für die Anzahl der negativen Bildpixel wurden alle Pixel mit gegenphasiger Impedanzänderung gezählt. Für die Summe wurden die negativen Impedanzänderungen aufsummiert und das Ergebnis für die Darstellung mit -1 multipliziert. Der prozentuale Anteil der negativen Bildpixel wurde gebildet, indem die Anzahl der negativen Bildpixel eines Quadranten durch die Anzahl aller negativen Bildpixel der 32x32 Pixel-Matrix geteilt wurde.

2.7.4 Auswertung der endexpiratorischen Impedanzänderungen

Für die Auswertung der endexpiratorischen Impedanzänderungen wurde die Serie der dynamischen EIT-Bilder verwendet. Es wurden die endexpiratorischen Impedanzänderungen in jedem einzelnen Pixel der 32x32 Pixel-Matrix zu Beginn, während und am Ende der Messung addiert. Anschließend wurden die EIT-Bilder in zwei Hälften geteilt (drainierte und nicht-drainierte Lungenhälfte) und die Summen der endexpiratorischen Impedanzänderungen berechnet. Da das drainierte Pleuraergussvolumen bei unterschiedlichen Patienten unterschiedlich war, wurden die Summen der endexpiratorischen Impedanzänderungen in den dorsalen

drainierten und nicht-drainierten Bildquadranten als Funktion des relativen Ergussvolumens in Prozent dargestellt.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte im Programm GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, LaJolla, USA). Die Normalverteilung der Daten der Patientengruppe mit und ohne Pleuraerguss wurde mittels D'Agostino Pearson Omnibus Normality Test getestet. Mittels t-Test und gepaartem t-Test für normalverteilte Variablen wurden die Daten vor und nach der Pleuraergussentlastung sowie beide Gruppen miteinander verglichen. Bei nicht normalverteilten Daten fanden der Mann-Whitney-Test oder der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben Anwendung. Die Ergebnisse der normalverteilten Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung und die Ergebnisse der nicht-normalverteilten Ergebnisse als Median (25.-75. Quartil) dargestellt. Die Änderungen der endexpiratorischen Impedanz wurden mittels zweifaktorieller ANOVA getestet mit den Faktoren der Thoraxseite und der entnommenen Flüssigkeitsmenge.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha \leq 0,05$ festgelegt. Die Sensitivität und Spezifität der gegenphasigen Impedanzänderung bei der Unterscheidung zwischen den Patientin mit und ohne Pleuraerguss wurden durch die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) ermittelt. Dabei wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der Patientengruppen

Im Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Pleuraerguss gab es keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das Alter, die Größe, das Gewicht, Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) als Maßzahl für den physiologischen Zustand und den Gasaustausch (Tabelle 3).

Parameter	PLE	Kein PLE	p
Alter (Jahre)	66±15	67±11	0,88
Größe (cm)	172±9	172±8	0,78
Gewicht (kg)	72±18	78±15	0,35
SAPS II	37±15	41±11	0,42
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	282±96	253±86	0,43
PaCO ₂ (mmHg)	43±7	49±12	0,22

Tabelle 3: Vergleich der Studienpatienten, unterteilt in die Patientengruppe mit Pleuraerguss (PLE) und die ohne Pleuraerguss (kein PLE). P, p-Wert; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; PaO₂, arterieller Sauerstoff-Partialdruck; FiO₂, inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PaCO₂, arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck; PaO₂/FiO₂, Oxygenierungsindex (Horowitz-Index). Alle Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

Durchschnittlich wurden bei den Patienten mit Pleuraerguss im Mittel 700 (600-900) ml Ergussmenge drainiert.

3.2 Tidale Impedanzänderung

Die Summe aller gleichphasigen tidalen relativen Impedanzänderungen betrug in dem dorsalen Quadranten der punktierten Thoraxseite im Mittel 504 (292-955) vor der Drainage und 747 (395-1133) nach der Drainage ($p=0,04$) (Abbildung 4).

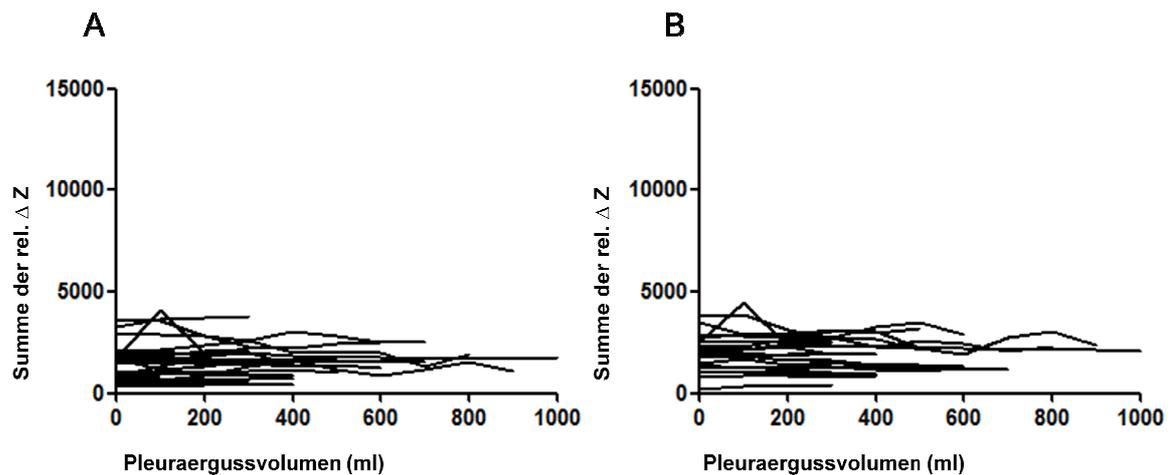


Abbildung 4: Summen der berechneten tidalen relativen Impedanzänderungen (rel. ΔZ) aller Patienten mit Pleuraerguss während der Drainage. Dargestellt sind die Werte getrennt in der jeweiligen Bildhälfte auf der drainierten (A) und der nicht-drainierten (B) Seite.

In der Kontrollgruppe ohne Pleuraerguss betrug die gleichphasige, relative Impedanzänderung 609 (301-800) und wies im Vergleich mit den Patienten mit Pleuraerguss vor und nach der Drainage keinen signifikanten Unterschied auf (Abbildung 5 A).

Der prozentuale Anteil der ventilationsabhängigen Impedanzänderungen im betroffenen dorsalen Lungenquadranten an der gesamten Impedanzänderung im ganzen tidalen EIT-Bild lag vor der Drainage des Pleuraergusses bei $14\pm 8\%$. Diese war nach der Drainage des Pleuraergusses signifikant auf $22\pm 10\%$ gestiegen ($p = 0,0015$). Bei den Kontrollpatienten ohne Pleuraerguss lag der Anteil der ventilationsabhängigen Impedanzänderungen bei $26\pm 12\%$ und war signifikant höher als bei den Patienten mit Pleuraerguss vor der Drainage des Ergusses ($p = 0,0009$). Der prozentuale Anteil unterschied sich aber nicht signifikant von dem bei den Patienten mit Pleuraerguss nach der Drainage ($p = 0,34$) (Abbildung 5 B).

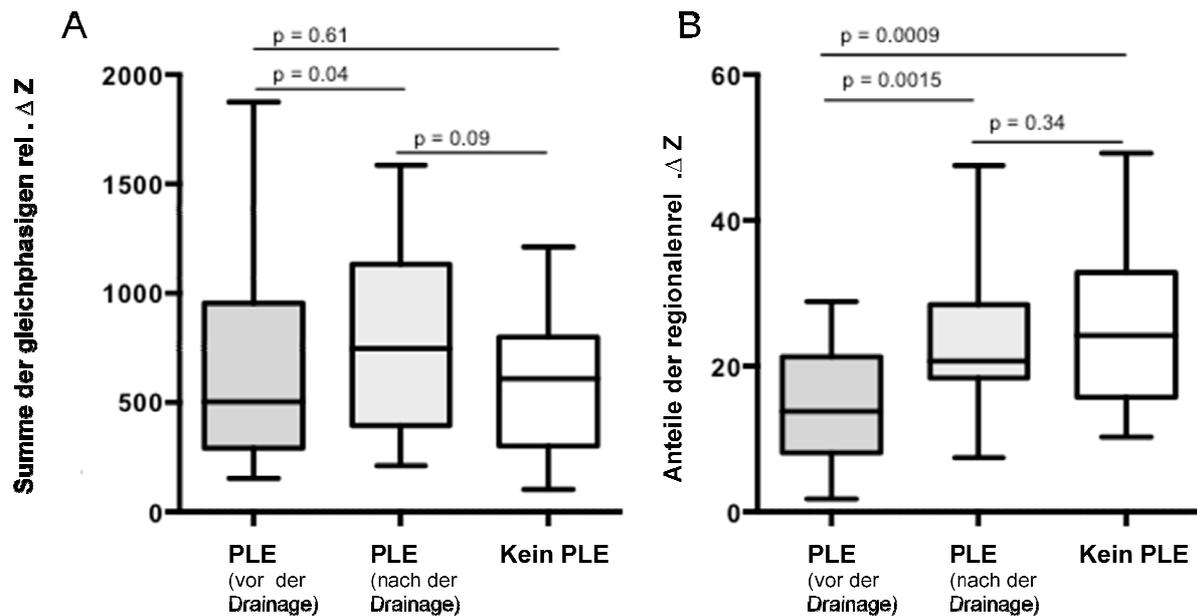


Abbildung 5: Summe der regionalen gleichphasigen tidalen Impedanzänderungen im betroffenen Lungenquadranten bei Patienten mit Pleuraerguss (PLE) vor und nach Drainage des Ergusses und im dorsalen Lungenquadranten der Patienten ohne Pleuraerguss (A).

Prozentualer Anteil der relativen Impedanzänderungen (rel. ΔZ) im betroffenen Lungenquadranten bei Patienten mit Pleuraerguss vor und nach Drainage des Ergusses und bei Patienten ohne Pleuraerguss im dorsalen Lungenquadranten (B).

3.3 Gegenphasige Impedanzänderung

Die Untersuchungen zeigten, dass bei den Patienten mit Pleuraerguss die EIT auf der später punktierten Thoraxseite insbesondere im dorsalen Bereich tidale Impedanzänderungen detektierte, die gegenphasig zu der Ventilation und zu anderen Bereichen im Thoraxquerschnitt verliefen. Abbildung 6 zeigt den Verlauf der regionalen Impedanzänderungen in zwei Bildpixeln bei einem Patienten mit linksseitigem Pleuraerguss im Vergleich zum Verlauf der globalen Lungenvolumenänderungen. Die Region mit den gegenphasigen Impedanzänderungen wird in dem entsprechenden funktionellen EIT-Bild als eine lila Fläche links dorsal dargestellt. Diese befindet sich in dem rechten unteren Quadranten des EIT-Bildes.

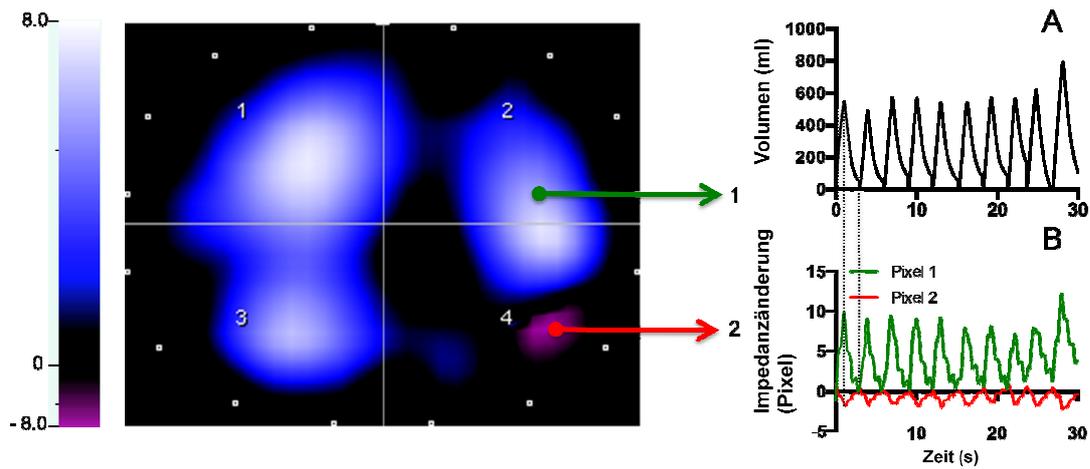


Abbildung 6: Funktionelles EIT-Bild eines Patienten mit linksseitigem Pleuraerguss vor Entlastung. Die ventilerten Regionen mit gleichphasigen Impedanzänderungen zur Ventilation werden in blau-weißen Tönen dargestellt. Die Region mit gegenphasigen Änderungen ist als lila Fläche im Quadranten abgebildet.

A: Verlauf der globalen Atemzugvolumina während der Atmung.

B: Regionale Impedanzänderungen der tidalen Ventilation in zwei selektierten Bildpixeln. Die Impedanzänderung in einem belüfteten Lungenbereich (grün) und in einem flüssigkeitsgefüllten Bereich (rot) verlaufen gegenphasig.

Abbildung 7 zeigt die funktionellen EIT-Bilder der regionalen Ventilation bei einem Patienten mit rechtsseitigem Pleuraerguss vor und nach der Drainage und Entlastung. Vor der Ergussentlastung zeigt das EIT-Bild eine Region mit gegenphasigen Impedanzänderungen rechts dorsal im linken unteren Bildquadranten. Die Röntgen-Thorax-Aufnahmen, die bei dem Patienten vor und nach der Ergussentlastung angefertigt wurden, zeigen, dass der Erguss in der Ausgangsaufnahme in liegender Körperposition kaum detektierbar ist.

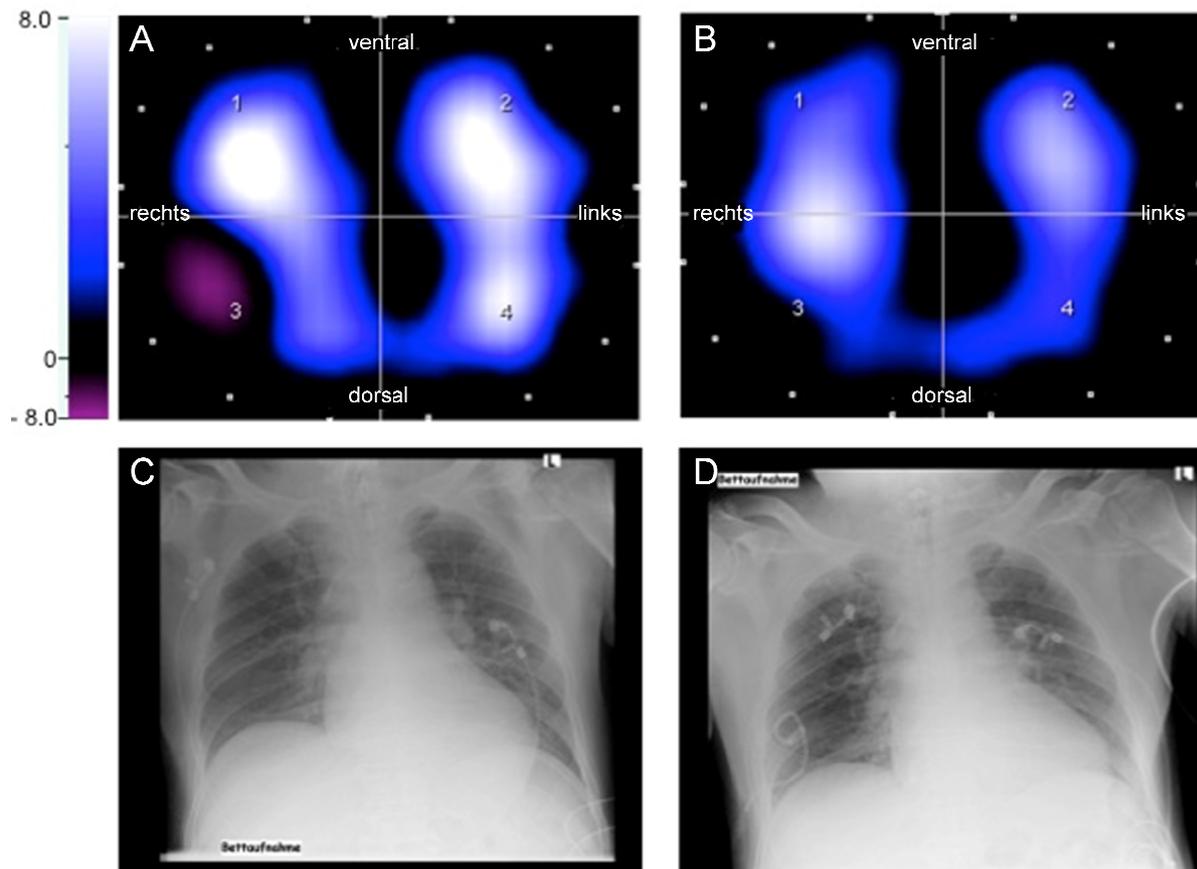


Abbildung 7: Funktionelle EIT-Bilder der tidalen Ventilation bei einem Patienten vor (A) und nach der Einlage (B) eines Pigtail-Katheters mit Ablassen einer Ergussmenge von 500 ml. Deutlich zu erkennen sind die gegenphasigen Impedanzänderungen (lila) im rechten dorsalen Bildquadranten vor der Drainage. Abgebildet sind auch die zugehörigen Röntgen-Thorax-Aufnahmen im Liegen vor (C) und nach der Drainage (D).

Die Reduktion der Ergussmenge im Verlauf der Entlastung führte bei den untersuchten Patienten zum Abfall der Anzahl der Bildpixel mit gegenphasigen Impedanzänderungen im betroffenen Quadranten (Abbildung 8 C) im Gegensatz zu den anderen Bildquadranten (Abbildung 8 A, B, D). Auf der betroffenen Seite betrug der prozentuale Anteil der Pixel mit gegenphasigen Impedanzänderungen durchschnittlich $32\pm 8\%$ vor und $27\pm 6\%$ nach der Drainage ($p=0,014$).

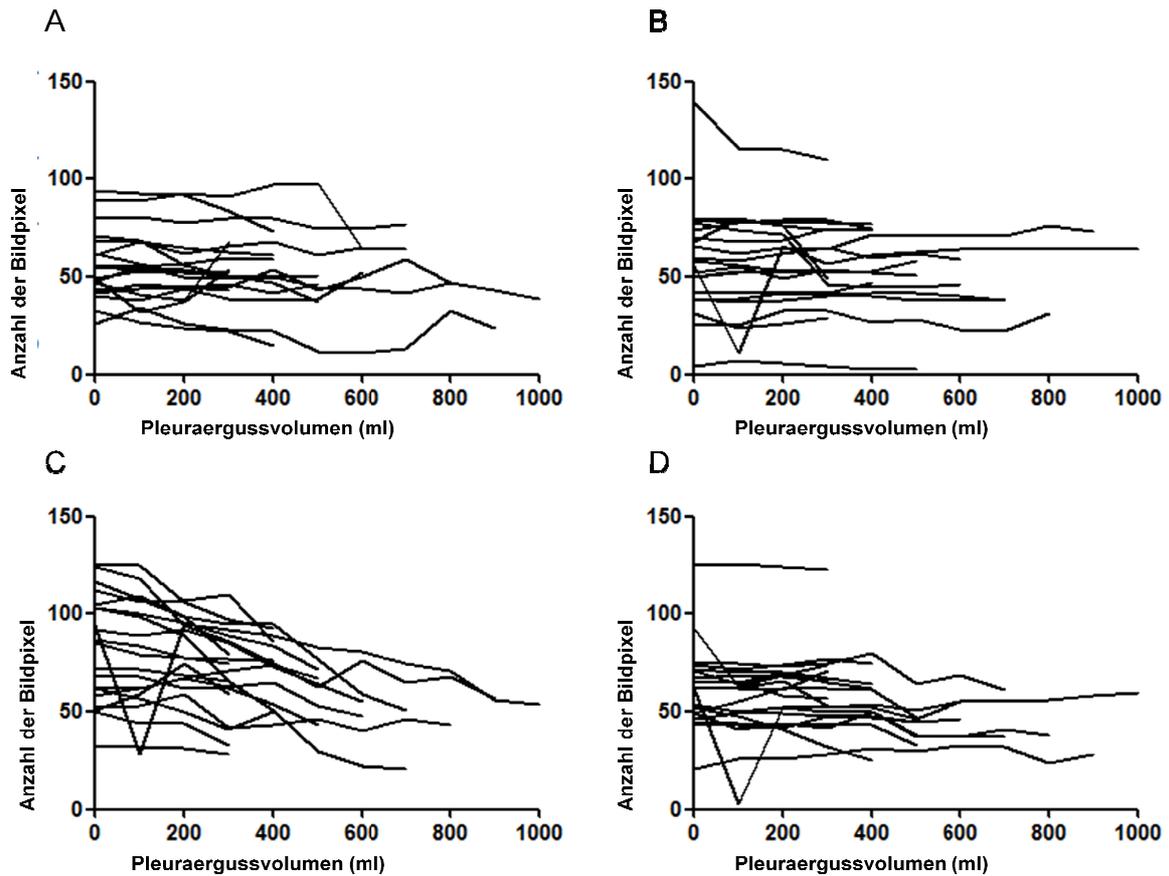


Abbildung 8: Darstellung der Anzahl der negativen Bildpixel im Verlauf der Pleuraergussdrainage aller 20 Patienten mit Pleuraerguss.

- A: Änderung der negativen Bildpixel im vorderen Lungenquadranten auf der drainierten Seite.
- B: Änderung der negativen Bildpixel im vorderen Lungenquadranten auf der nicht-drainierten Seite.
- C: Änderung der negativen Bildpixel im hinteren Lungenquadranten auf der drainierten Seite.
- D: Änderung der negativen Bildpixel im hinteren Lungenquadranten auf der nicht-drainierten Seite.

Die Summe der negativen tidalen Impedanzänderungen verkleinerte sich im Verlauf der Pleuraergussentlastung auf der drainierten Seite (Abbildung 9 C).

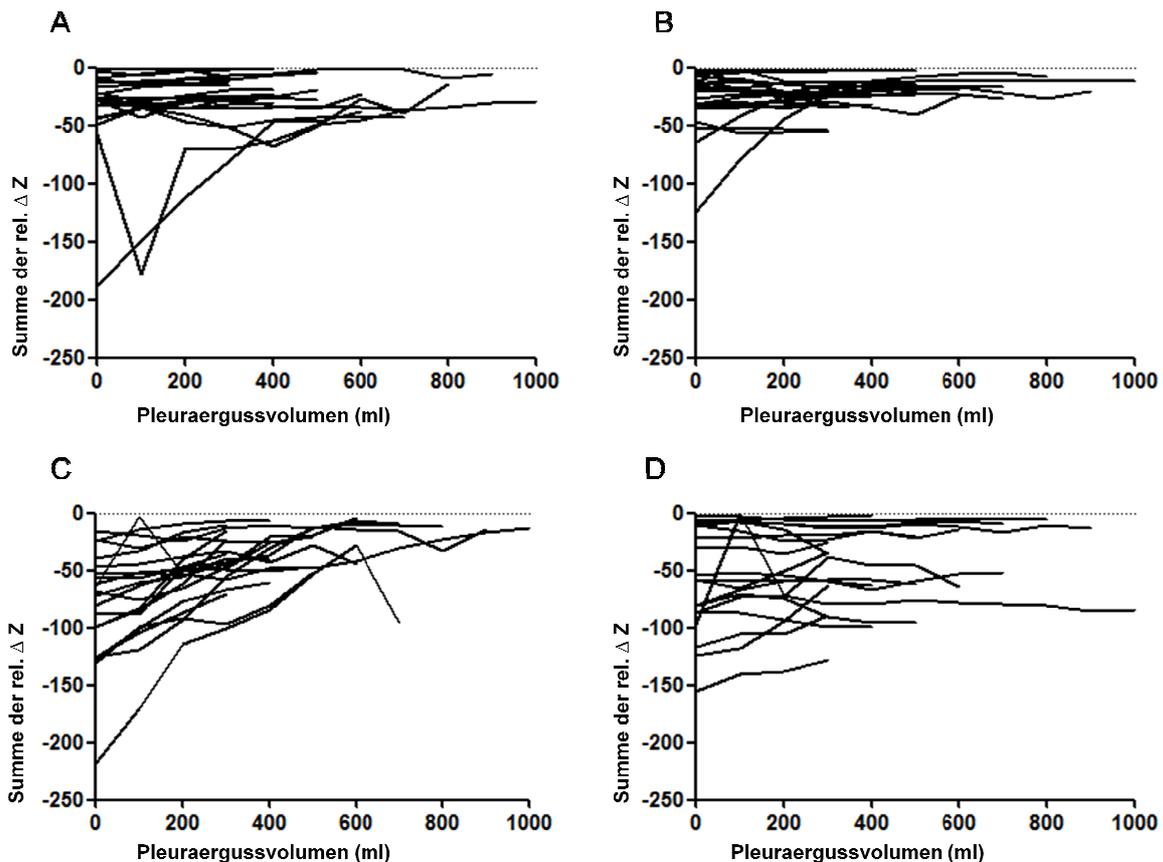


Abbildung 9: Summe der negativen tidalen Impedanzänderungen (rel. ΔZ) im Verlauf der Pleuraergussdrainage aller 20 Patienten mit Pleuraerguss.

A: Summe der negativen Impedanzänderungen im vorderen Lungenquadranten auf der drainierten Seite.

B: Summe der negativen Impedanzänderungen im vorderen Lungenquadranten auf der nicht-drainierten Seite.

C: Summe der negativen Impedanzänderungen im hinteren Lungenquadranten auf der drainierten Seite.

D: Summe der negativen Impedanzänderungen im hinteren Lungenquadranten auf der nicht-drainierten Seite.

Die Summe der gegenphasigen Impedanzänderungen lag bei 70 (49-119) bei Patienten mit Pleuraerguss vor dem Drainieren des Ergusses und bei 25 (12-46) nach dem Drainieren ($p < 0,0001$) (Abbildung 10 A). In der Kontrollgruppe lag der Median der Summe der gegenphasigen Impedanzänderung bei 11 (6-17). Dieser Wert war signifikant niedriger als bei den Patienten vor ($p < 0,0001$) und nach der Drainage ($p < 0,004$).

Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) zum Vergleich der gegenphasigen Impedanzänderung zwischen den Patienten mit Pleuraerguss vor der Drainage und

den Kontrollpatienten betrug 0,96 (95% Konfidenzintervall 0,91-1,01) (Abbildung 10 B). Für den Grenzwert der Summe der negativen gegenphasigen Impedanzänderungen von 36 betrug die Sensitivität 0,85 und die Spezifität 0,95.

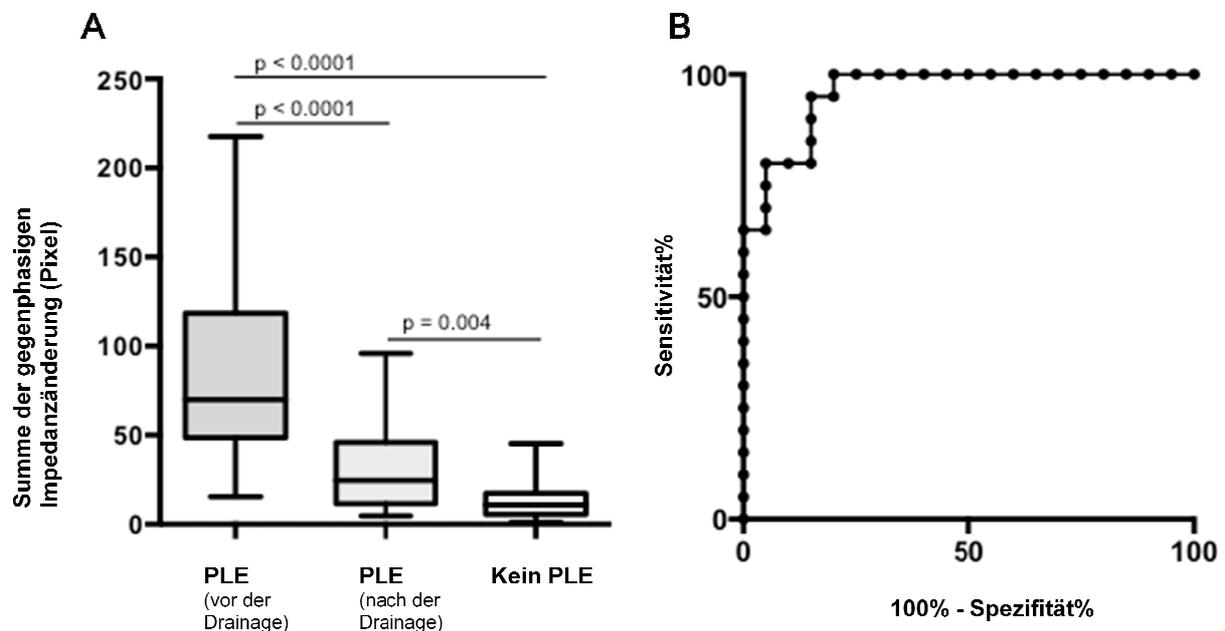


Abbildung 10: Summe der gegenphasigen Impedanzänderungen und die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) zum Vergleich der gegenphasigen Impedanzänderungen bei Patienten mit und ohne Pleuraerguss.

A: Summe der gegenphasigen Impedanzänderung in Pixel im betroffenen Lungenquadranten bei Patienten mit Pleuraerguss (PLE) vor und nach der Drainage des Ergusses und bei Patienten ohne Pleuraerguss im dorsalen Lungenquadranten.

B: ROC-Kurve zum Vergleich der gegenphasigen Impedanzänderung von Patienten mit Pleuraerguss und den Kontrollpatienten. Fläche unter der Kurve (AUC) = 0,96 (95% Konfidenzintervall 0,91-1,01).

3.4 Ergebnisse der endexpiratorischen Impedanzänderung

Die Analyse der endexpiratorischen Impedanzänderung im Verlauf der Pleuraergussentlastung zeigte einen kontinuierlichen Anstieg der Werte sowohl auf der drainierten als auch nicht drainierten Seite (Abbildung 11 A, B). Auf der drainierten Seite war der Anstieg deutlicher ausgeprägt, im Mittel stieg die Summe der Impedanzänderungen von 1192 vor der Pleuraergussdrainage auf 6541 nach der Pleuraergussdrainage (Abbildung 12).

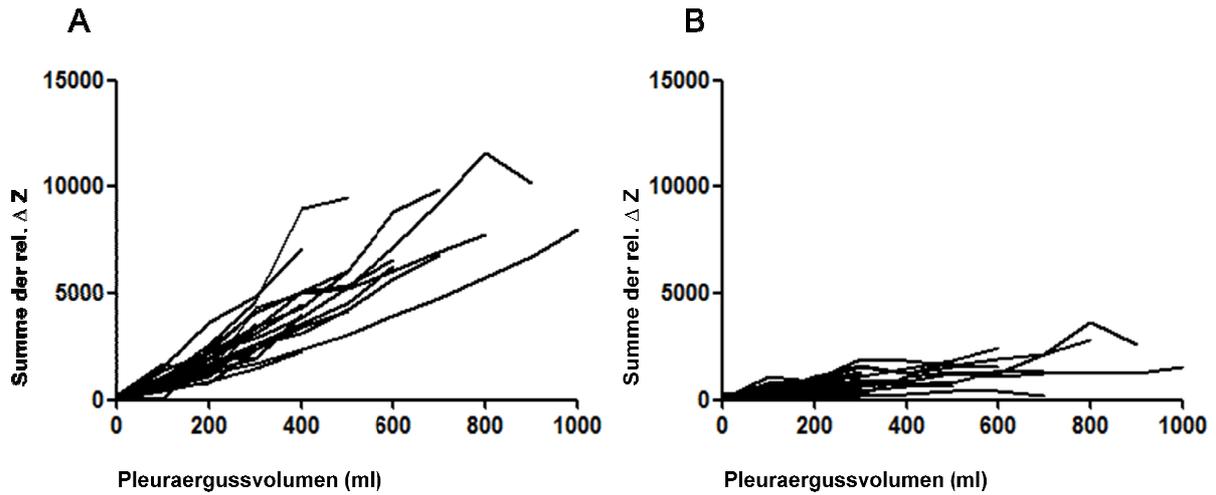


Abbildung 11: Summe der tidalen Impedanzänderungen berechnet aus den funktionellen tidalen EIT-Bildern während der Pleuraergussentlastung auf der drainierten (A) und nicht-drainierten (B) Thoraxseite. Es werden die Daten aller 20 Patienten mit Pleuraerguss gezeigt.

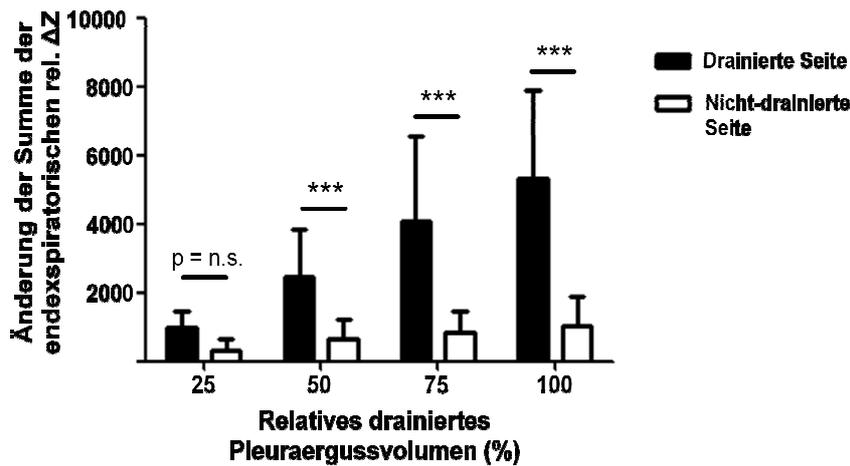


Abbildung 12: Dargestellt werden die Änderungen der Summen der endexpiratorischen Impedanzänderungen im jeweils dorsalen Bildquadranten auf der drainierten und nicht-drainierten Seite. Es wurden signifikante Unterschiede zu dem Zeitpunkt, als 50%, 75% und 100% des Ergussvolumens punktiert wurden, beobachtet.

4 Diskussion

In der Studie wurde untersucht, welche Auswirkungen ein Pleuraerguss auf die EIT-Befunde bei intensivmedizinisch betreuten Patienten hat und ob einer der untersuchten EIT-Parameter dazu geeignet sein könnte, Pleuraergüsse zu detektieren. Wir sind zu dem Ergebnis gekommen, dass bei Patienten mit Pleuraerguss die tidalen Impedanzänderungen im betroffenen Quadranten geringer sind als bei den Kontrollpatienten, dass die Entlastung des Pleuraergusses die tidalen Impedanzänderungen im betroffenen Quadranten "normalisierte" und dass gegenphasige Impedanzänderungen bei Patienten mit Pleuraerguss gehäuft auftraten. Des Weiteren wurde während der Ergussentlastung ein deutlicher Anstieg der endexpiratorischen Impedanzänderungen beobachtet.

4.1 Ventilationsbedingte Impedanzänderungen

Die Summe der gleichphasigen Impedanzänderungen im betroffenen dorsalen Lungenquadranten bei Patienten mit Pleuraerguss unterschied sich nicht von den Kontrollpatienten ohne Pleuraerguss. Es gab jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied im betroffenen Lungenquadranten zwischen dem prozentualen Anteil an atemabhängigen Impedanzänderungen der Patienten mit Pleuraerguss und den Kontrollpatienten. Dieses auf den ersten Blick widersprüchliche Ergebnis kann durch die gegenphasigen Impedanzänderungen erklärt werden. Bei der Berechnung der Summe der gleichphasigen Impedanzänderungen werden die gegenphasigen Impedanzänderungen nicht mit einbezogen. Wird jedoch der prozentuale Anteil der Impedanzänderung gemessen, gehen in die Berechnung sowohl die gleichphasigen als auch die gegenphasigen Impedanzänderungen mit ein. Hierbei wird die Summe der gleich- und gegenphasigen Impedanzänderungen des Lungenquadranten durch die Summe der gleich- und gegenphasigen Impedanzänderungen im gesamten EIT-Bild geteilt. Durch die Drainage einer signifikanten Menge an Pleuraerguss können die gegenphasigen Impedanzänderungen wieder aufgehoben werden. Dieses

Phänomen kann zur Unterschätzung der tatsächlichen Ventilation im Lungenquadranten mit Pleuraerguss führen.

4.2 Gegenphasige Impedanzänderungen zur Pleuraergussdetektion

In dieser Arbeit wurde die Hypothese verfolgt, dass regionales Auftreten von gegenphasigen Impedanzänderungen auf einen Pleuraerguss hindeuten könnten. Tatsächlich zeigten die Patienten mit Pleuraerguss signifikant höhere Summen der gegenphasigen Impedanzänderungen als die Patienten ohne Pleuraerguss. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Entlastung des Ergusses zu einem signifikanten Abfall der gegenphasigen Impedanzänderung führte.

Oft sind gegenphasige Impedanzänderungen im Bereich zwischen hohen und niedrigen Impedanzänderungen zu finden. Bei Patienten mit Pleuraerguss sind Bereiche mit schlechter Leitfähigkeit und hohen Impedanzänderungen, wie bei gut belüfteten Lungenanteilen, direkt neben gut leitenden Bereichen mit geringen Impedanzänderungen, wie bei einem Pleuraerguss, zu finden. Die PulmoVista 500 verwendet den Newton-Raphson Bildrekonstruktionsalgorithmus, der nicht präzise zwischen Sprüngen der Leitfähigkeit unterscheiden kann. In diesen Übergangsbereichen wird ein „overshoot“ Phänomen generiert und es erscheinen die gegenphasigen Impedanzänderungen (Karsten et al., 2016).

Die gegenphasigen Impedanzänderungen lassen sich in der Herzregion beobachten (Abbildung 13 A). Wird der Elektrodengürtel zu tief angebracht, werden die Bauchorgane abgebildet und es sind gegenphasige Impedanzänderungen erkennbar (Abbildung 13 B). Bei Artefakten, wie beispielsweise Druck von außen, kann es ebenfalls zum Phänomen der gegenphasigen Impedanzänderungen kommen (Abbildung 13 C). Auch bei einigen Patienten mit Pleuraerguss lassen sich kaudal und bei liegender oder halbsitzender Körperlage auch dorsal gegenphasige Impedanzänderungen beobachten (Abbildung 13 D).

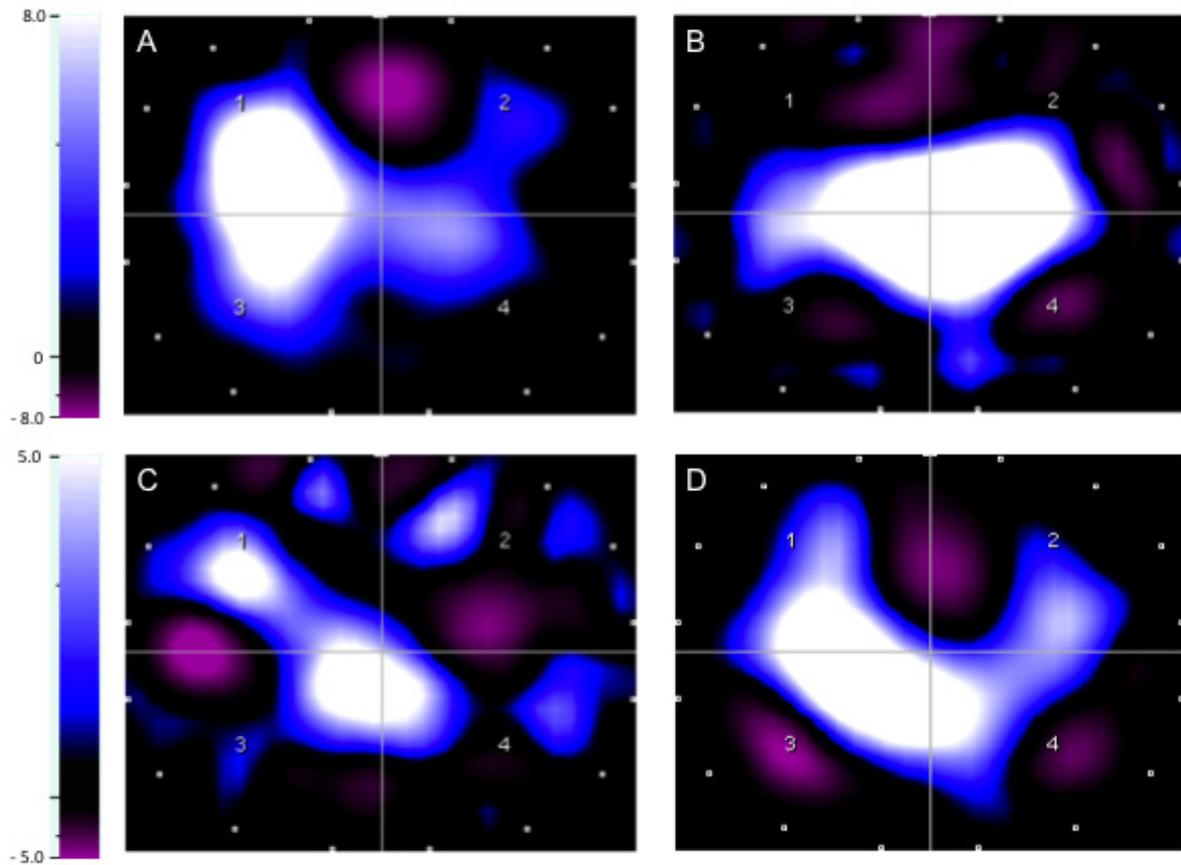


Abbildung 13: Differentialdiagnosen der gegenphasigen Impedanzänderungen (lila).

A: Herzregion

B: Hier wurde der EIT-Gürtel unterhalb des 6. Interkostalraums angebracht und dementsprechend sind die oberen Bauchorgane im EIT-Bild mit abgebildet.

C: Artefakte, durch externen Druck auf den Thorax, um die korrekte Lage des Ösophagusdruck-Katheters zu finden.

D: Hier ist die Kombination der Herzregion mit bilateralen Pleuraergüssen abgebildet. Die gegenphasigen Impedanzänderungen der Herzregion sind medial in den anterioren Quadranten abgebildet, die der Pleuraergüsse lateral in den dorsalen Lungenquadranten des EIT-Bildes.

Es gibt jedoch auch andere Ursachen für gegenphasige Impedanzänderungen, die bei der klinischen Verwendung der EIT bedacht werden müssen. Bei beatmeten Patienten liegt das luftgefüllte Lungengewebe mit hoher Impedanz nah am Herzen. Dort lässt sich das Phänomen der gegenphasigen Impedanzänderungen bei einigen Patienten beobachten. Aufgrund der anatomischen Lage kann die Herzregion leicht von einem Pleuraerguss abgegrenzt werden. Gegenphasige Impedanzänderungen im mittleren Bereich der anterioren Quadranten des EIT-Bildes bilden die Herzregion ab. Treten die Impedanzphänomene lateral im Bereich der dorsalen Quadranten bei halbsitzenden oder liegenden Patienten auf, kann von einem Pleuraerguss ausgegangen werden.

Wird der EIT-Gürtel unterhalb des 6. Interkostalspalts angebracht, werden auch die oberen Bauchorgane mit abgebildet. Ventilationsbedingte Phänomene können im EIT-Bild nicht mehr sicher beurteilt werden und im peripheren EIT-Bild zeigen sich gegenphasige Impedanzphänomene. Die korrekte Lage des EIT-Gürtels muss gegeben sein, um die Sensitivität der ventilationsassoziierten Phänomene gewährleisten zu können (Karsten et al., 2016).

Gegenphasige Impedanzänderungen treten auch bei einseitig beatmeten Patienten auf, die mit einem Doppellumentubus intubiert sind (Pulletz et al., 2008). Sie werden wahrscheinlich durch die Verschiebung des Mediastinums zur nicht beatmeten Lungenseite verursacht.

Artefakte können auch durch Husten oder externen Druck auf den Thorax entstehen. Durch uneinheitliche EIT-Bilder mit „geflecktem“ Muster lassen sich diese Artefakte oft leicht identifizieren.

Auch eine tiefere Expiration als Inspiration kann negative Impedanzen induzieren. Diese sind jedoch nicht gegenphasig. Da die Baseline im endexpiratorischen Bereich gesetzt wird, kann sie durch nachfolgende, tiefere Expirationen verfälscht werden.

4.3 Klinische Signifikanz

Viele intensivpflichtige Patienten weisen einen Pleuraerguss auf. Klinisch können Pleuraergüsse einen nachteiligen Effekt auf die Atemmechanik und den Gasaustausch haben, auch eine hämodynamische Instabilität kann durch einen großen Erguss verursacht werden. Wenn bei Patienten mit Pleuraerguss eine Drainage des Ergusses durchgeführt wird, führt dies häufig zu einer Verbesserung der Oxygenierung, der Dyspnoe und der Atemmechanik (Walden et al., 2013).

Zur Detektion eines Pleuraergusses ist eine CT des Thorax der Goldstandard. Als eine gute und strahlenfreie Alternative dient die Lungensonographie, da sie eine

hohe diagnostische Genauigkeit besitzt. Im Vergleich zwischen dem Ultraschall der Lungen und der Röntgenaufnahme lässt sich beim Röntgenthorax ein Pleuraerguss nur mit einer geringen Sensitivität und einer geringen diagnostischen Genauigkeit bei intensivpflichtigen Patienten nachweisen und kann daher nicht zuverlässig zum Nachweis eines Pleuraergusses verwendet werden (Xirouchaki et al., 2011). Das zeigte deutlich auch die in Abbildung 7 dargestellte Thoraxuntersuchung bei einem Patienten mit Pleuraerguss in liegender Körperlage.

Sowohl mittels CT als auch mittels Sonographie kann kein kontinuierliches Monitoring der Lungen durchgeführt werden. Durch die elektrische Impedanztomographie hingegen kann ein kontinuierliches Monitoring der Lungen erfolgen. Für den Patienten ist die Bildgebung mittels EIT ohne Strahlenbelastung und erfordert keinen aufwändigen Transport des Patienten, sondern kann am Patientenbett erfolgen. Vor allem bei Intensivpatienten ist dies ein großer Vorteil. Ein weiterer Vorteil der EIT ist die untersucherunabhängige Bildqualität. Auch wenn unsere Studienpatienten normalgewichtig waren, ist davon auszugehen, dass nur ein geringer Unterschied der Ventilationsverteilung im Vergleich zu übergewichtigen Patienten besteht. Auf dem EIT-Bild, das den gesamten Thorax abbildet, ist die Lunge bei adipösen Patienten verkleinert abgebildet, da sie von viel Fettgewebe umgeben ist (Nestler et al., 2017).

Bei Patienten, deren Beatmung ständig mittels EIT überwacht wird, und bei denen gegenphasige Impedanzänderungen lateral in den dorsalen Quadranten erscheinen, sollte eine weitere Untersuchung zur Bestätigung des Pleuraergusses mittels Ultraschall als etablierte Nachweismethode erfolgen. Kann dieser bestätigt und drainiert werden, ist die EIT ein mögliches Instrument zur Überwachung der Ergussentlastung und der Wiederbelüftung der dorsalen Lungenbereiche. Die EIT wird den Ultraschall als bevorzugte Methode zur Detektion von Pleuraergüssen nicht ersetzen, jedoch kann sie in der klinischen Praxis unter Umständen eine sinnvolle Ergänzung darstellen.

4.4 Limitationen

Einige relevante Einschränkungen unserer Studie sind hier zu erwähnen. In der Kontrollgruppe wurde die Sonographie zum Ausschluss eines Pleuraergusses verwendet. Diese Methode ist jedoch weniger sensitiv für das Erkennen von Pleuraergüssen als die Computertomographie. Da die Qualität der Sonographie untersucherabhängig ist, wurden alle Pleuraergüsse jeweils von erfahrenen Intensivmedizinern untersucht.

Wir haben eine gemischte Gruppe an Studienpatienten untersucht, von denen einige spontanatmend und einige beatmet waren. Die Stichprobengröße war mit 20 Patienten mit Pleuraerguss und 10 Kontrollpatienten relativ klein gewählt, jedoch konnten statistisch signifikante Ergebnisse erzielt werden, da der Effekt des Pleuraergusses besonders auf die gegenphasigen Impedanzänderungen und die endexpiratorischen Impedanzänderungen groß war. Eine größer angelegte Studie wäre trotzdem empfehlenswert. Diese sollte mit der CT als Kontrollmethode durchgeführt werden, um unsere Ergebnisse zu bestätigen. Außerdem könnte die Summe der gegenphasigen Impedanzänderung mit der absoluten Größe des Pleuraergusses mittels CT in Beziehung gesetzt werden.

Nachteile der Untersuchung mittels EIT sind der relativ hohe Zeitaufwand der Messung und die Störanfälligkeit. Die Messung bedarf einiger Vorbereitungen, wie das Lagern des Patienten, das Anbringen des Elektrodengürtels und das Vorbereiten des Gerätes. Zudem ist die Messung selbst relativ störanfällig. Bewegungen des Patienten erzeugen Artefakte in der Messung und machen die Messung zeitweise unbrauchbar. Auch Hustenreize oder andere äußere Einflüsse wie beispielsweise Wechseldruckmatratzen können die Messung beeinflussen (Frerichs et al., 2011).

Die EIT-Bilder werden als zweidimensionales Bild abgebildet. Es ist aber davon auszugehen, dass die Erhebung nicht streng in einer Ebene verläuft, sondern einen dreidimensionalen Charakter aufweist (Rabbani et al., 1991). In der Nähe der Körperoberfläche ist die Elektrodenenebene so breit wie der Elektrodengürtel. Die Elektrodenenebene wird zur Körpermitte hin breiter. Die Auswirkung von

Inhomogenitäten auf das EIT-Bild außerhalb der Elektrodenenebene ist jedoch relativ gering.

Eine weitere Einschränkung ist, dass die Menge des Pleuraergusses nicht anhand der Impedanzänderung bestimmt werden kann. Es wäre wünschenswert, wenn in weiteren Studien ein Zusammenhang zum individuellen Pleuraergussvolumen hergestellt werden könnte. Diese Eigenschaft würde den klinischen Gebrauch der EIT zur Detektion von Pleuraergüssen weiter etablieren.

4.5 Beantwortung der Fragestellung und Schlussfolgerung

Bei EIT-überwachten Patienten könnte die Summe der gegenphasigen Impedanzänderungen ein sehr sensitiver und spezifischer diagnostischer Marker sein, um einen Pleuraerguss zu identifizieren.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass gegenphasige Impedanzänderungen typischerweise bei Patienten mit Pleuraerguss zu finden sind und bei der Pleuraergussdrainage signifikant abnehmen. Zur besseren Erkennung eines Pleuraergusses im EIT-Bild sollte die Farbskalierung so angepasst werden, dass die negativen Impedanzänderungen optisch besser erkennbar sind.

Die tidalen Impedanzänderungen sind bei Patienten mit Pleuraerguss signifikant geringer im Vergleich mit den Patienten ohne Pleuraerguss und im Vergleich zu dem Zustand nach der Pleuraergussdrainage. Auch die endexpiratorischen Impedanzänderungen waren deutlich geringer auf der betroffenen Lungenseite bei Patienten mit Pleuraerguss. Die Pleuraergussentlastung führte zu einem deutlichen Anstieg der endexpiratorischen Impedanzänderungen auf der drainierten Thoraxseite.

5 Zusammenfassung

Die elektrische Impedanztomographie (EIT) wird zunehmend zur Überwachung der mechanischen Beatmung bei Intensivpatienten verwendet. Ziel der Arbeit war, die Auswirkungen von Pleuraergüssen auf verschiedene EIT-Parameter vor, während und nach der Entlastung zu untersuchen. Eine Hypothese war, dass gegenphasige Änderungen hilfreich in der Detektion eines Pleuraergusses sein könnten. Die erhobenen EIT-Befunde sollten mit einer Kontrollgruppe von Intensivpatienten ohne Pleuraerguss verglichen werden.

Es wurde eine prospektive Beobachtungsstudie an Intensivpatienten mit und ohne Pleuraerguss durchgeführt. Insgesamt haben wir 20 Patienten mit und 10 Patienten ohne Pleuraerguss in die Studie aufgenommen. Bei den Patienten mit Pleuraerguss wurden die EIT-Aufzeichnung vor, während und nach der einseitigen Pleuradrainage aufgenommen. Eine kontinuierliche Datenaufzeichnung ohne Intervention hat bei den Patienten ohne Pleuraerguss stattgefunden. Für die Auswertung wurden die EIT-Bilder in vier gleich große Quadranten aufgeteilt.

Der Mittelwert der tidalen Impedanzänderung betrug vor der Drainage 504 (292-955) und nach der Drainage 747 (395-1133) ($p=0,04$). Im Vergleich dazu konnte in der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied mit einer relativen Impedanzänderung von 609 (301-800) festgestellt werden.

Bei der prozentualen ventilationsabhängigen Impedanzänderung im betroffenen dorsalen Lungenquadranten konnte ein signifikanter Anstieg zwischen $14\pm 8\%$ vor der Pleuraergussdrainage und $22\pm 10\%$ nach der Pleuraergussdrainage festgestellt werden ($p=0,0015$).

Der Mittelwert der Summe der gegenphasigen Impedanzänderungen betrug bei den Patienten mit Pleuraerguss vor der Ergussdrainage 70 (49-119) Pixel und 25 (12-46) Pixel nach der Drainage ($p<0,0001$). Bei den Kontrollpatienten betrug er 11 (6-17) Pixel ($p<0,0001$ vs. PLE vor der Drainage). Im Vergleich der Summe der

gegenphasigen Impedanzänderungen zwischen den Patienten mit Pleuraerguss vor der Drainage mit den Kontrollpatienten betrug die Fläche unter der Kurve der ROC-Kurve 0,96 (0,91-1,01).

Bei der endexpiratorischen Impedanz zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Summe der Impedanzänderungen auf der drainierten Lungenseite im Mittel von 1192 vor der Drainage auf 6541 nach der Pleuraergussdrainage.

Das Vorhandensein von gegenphasigen Impedanzänderungen bei Patienten, die mit Hilfe der EIT kontinuierlich überwacht werden, deutet auf das Vorhandensein eines Pleuraergusses hin und könnte somit eine frühe Detektion von Pleuraergüssen bei intensivpflichtigen Patienten ermöglichen.

6 Literaturverzeichnis

- Arad, M., Zlochiver, S., Davidson, T., Shoenfeld, Y., Adunsky, a, & Abboud, S. (2009). The detection of pleural effusion using a parametric EIT technique. *Physiological Measurement*, 30(4), 421–428. <http://doi.org/10.1088/0967-3334/30/4/006>
- Arasteh, K., Baenkler, H.-W., Bieber, C., Brandt, R., Chatterjee, T., Dill, T., ... Fischli, S. (2013). Duale Reihe Innere Medizin. In *Duale Reihe Innere Medizin* (pp. 433–435).
- Barnes, T. W., Morgenthaler, T. I., Olson, E. J., Hesley, G. K., Decker, P. A., & Ryu, J. H. (2005). Sonographically guided thoracentesis and rate of pneumothorax. *Journal of Clinical Ultrasound*, 33(9), 442–446. <http://doi.org/10.1002/jcu.20163>
- Bläser, D., Pulletz, S., Becher, T., Schädler, D., Elke, G., Weiler, N., & Frerichs, I. (2014). Unilateral empyema impacts the assessment of regional lung ventilation by electrical impedance tomography. *Physiological Measurement*, 35(6), 975–83. <http://doi.org/10.1088/0967-3334/35/6/975>
- Block, B. (2007). Innere Medizin: Leitlinien 2007/2008 Zusammenstellung evidenzbasierter Leitlinien und Empfehlungen (pp. 162–163).
- Bodenstein, M., David, M., & Markstaller, K. (2009). Principles of electrical impedance tomography and its clinical application. *Critical Care Medicine*, 37(2), 713–724. <http://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181958d2f>
- Boone, K., Barber, D., & Brown, B. (1997). Imaging with electricity: Report of the European Concerted Action on Impedance Tomography. *Journal of Medical Engineering and Technology*, 21(6), 201–232. <http://doi.org/10.3109/03091909709070013>
- Brown, B. H. (2009). Electrical impedance tomography (EIT): a review. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 27(3), 97–108. <http://doi.org/10.1080/0309190021000059687>
- Brown, B. H., Barber, D. C., Seagar, A. D., Barber, D. C., Seagar, A. D., Barber, D. C., ... Brown, B. H. (1984). Applied potential tomography. *Journal of Physics E Scientific Instruments*, 17, 723–733. <http://doi.org/10.1088/0022-3735>

- BTS- British Thoracic Society. (2010). BTS Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*, 65(supp 2), 1–76. <http://doi.org/10.1136/thx.2010.137026>
- Campbell, J. H., Harris, N. D., Zhang, F., Brown, B. H., & Morice, a H. (1994). Clinical applications of electrical impedance tomography in the monitoring of changes in intrathoracic fluid volumes. *Physiological Measurement*, 15 Suppl 2, A217–A222. <http://doi.org/10.1088/0967-3334/15/2A/027>
- Cole, K. S. (1949). Some physical aspects of bioelectrical phenomena. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 35, 558–566.
- Costa, E. L. V., Borges, J. B., Melo, A., Suarez-Sipmann, F., Toufen, C., Bohm, S. H., & Amato, M. B. P. (2012). Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1: Physiological Notes - Technical Notes - Seminal Studies in Intensive Care, Third Edition*, 165–170. http://doi.org/10.1007/978-3-642-28270-6_34
- Elke, G., Fuld, M. K., Halaweish, A. F., Grychtol, B., Weiler, N., Hoffman, E. A., & Frerichs, I. (2013). Quantification of ventilation distribution in regional lung injury by electrical impedance tomography and xenon computed tomography. *Physiol Meas*, 34(10), 1303–1318. <http://doi.org/10.1088/0967-3334/34/10/1303>
- Frerichs, I., Amato, M. B. P., van Kaam, A. H., Tingay, D. G., Zhao, Z., Grychtol, B., ... Adler, A. (2017). Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax*, 72(1), 83–93. <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208357>
- Frerichs, I., Dudykevych, T., Hinz, J., Bodenstein, M., Hahn, G., Hellige, G., ... Frerichs, Z. (2001). Gravity effects on regional lung ventilation determined by functional EIT during parabolic flights. *J Appl Physiol*, 91, 39–50.
- Frerichs, I., Hahn, G., & Hellige, G. (1999). Thoracic electrical impedance tomographic measurements during volume controlled ventilation-effects of tidal volume and positive end-expiratory pressure. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(9), 764–773. Retrieved from <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=802754&isnumber=17406%0A>

- Frerichs, I., Hahn, G., Schiffmann, H., Berger, C., & Hellige, G. (1999). Monitoring Regional Lung Ventilation by Functional Electrical Impedance Tomography during Assisted Ventilation. *Annals of New York Academy of Sciences*, 20(873), 493–505.
- Frerichs, I., Hinz, J., Herrmann, P., Weisser, G., Hahn, G., Dudykevych, T., ... Hellige, G. (2002). Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 93(2), 660–666. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.00081.2002>
- Frerichs, I., Pulletz, S., Elke, G., Gawelczyk, B., Frerichs, A., & Weiler, N. (2011). Patient examinations using electrical impedance tomography—sources of interference in the intensive care unit. *Physiological Measurement*, 32(12), L1–L10. <http://doi.org/10.1088/0967-3334/32/12/F01>
- Frerichs, I., Scholz, J., & Weiler, N. (2006). Electrical Impedance Tomography and its Perspectives in Intensive Care Medicine. *Yearbook ICM*, 437–447.
- Frerichs, I., Scholz, J., & Weiler, N. (2008). Regional Lung Function in Critically Ill Neonates: A New Perspective for Electrical Impedance Tomography. *Yearbook ICM*, 224–234.
- Gebrauchsanweisung PulmoVista 500 Dräger.* (2010).
- Gomez-Laberge, C., Arnold, J. H., & Wolf, G. K. (2012). A unified approach for EIT imaging of regional overdistension and atelectasis in acute lung injury. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 31(3), 834–842. <http://doi.org/10.1109/TMI.2012.2183641>
- Hahn, G., Just, A., Dudykevych, T., Frerichs, I., Hinz, J., Quintel, M., & Hellige, G. (2006). Imaging pathologic pulmonary air and fluid accumulation by functional and absolute EIT. *Physiological Measurement*, 27(5), S187-98. <http://doi.org/10.1088/0967-3334/27/5/S16>
- Hahn, G., Šipinková, I., Baisch, F., Hellige, G., Sipinková, I., Baisch, F., & Hellige, G. (1995). Changes in the thoracic impedance distribution under different ventilatory conditions. *Physiological Measurement*. <http://doi.org/10.1088/0967-3334/16/3A/016>

- Harrison, T. R., Resnick, W. R., Wintrobe, M. M., Thorn, G. W., Adams, R. D., Beeson, P. B., ... Suttrop, N. (2003). harrisons innere medizin2. In *Harrisons Innere Medizin 2* (pp. 1662–1664).
- Heinrich, S., Schiffmann, H., Frerichs, A., Klockgether-Radke, A., & Frerichs, I. (2006). Body and head position effects on regional lung ventilation in infants: An electrical impedance tomography study. *Intensive Care Medicine*, *32* (9), 1392–8.
- Hinz, J., Neumann, P., Dudykevych, T., Andersson, L. G., Wrigge, H., Burchardi, H., & Hedenstierna, G. (2003). Regional ventilation by eit: a comparison with ventilation scintigraphy in pigs. *Chest*, *124*(1), 314–322.
- Karsten, J., Stueber, T., Voigt, N., Teschner, E., & Heinze, H. (2016). Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: a prospective observational study. *Critical Care*, *20*(1), 3. <http://doi.org/10.1186/s13054-015-1161-9>
- Leonhardt, S., & Lachmann, B. (2012). Electrical impedance tomography: The holy grail of ventilation and perfusion monitoring? *Intensive Care Medicine*, *38*(12), 1917–1929. <http://doi.org/10.1007/s00134-012-2684-z>
- Mcloud, C. (1991). Imaging the Pleura: Sonographie, CT, and MR Imaging. *Interface*, *156*, 1145–1153.
- Nestler, C., Simon, P., Petroff, D., Hammermüller, S., Kamrath, D., Wolf, S., ... Wrigge, H. (2017). Individualized positive end-expiratory pressure in obese patients during general anaesthesia: A randomized controlled clinical trial using electrical impedance tomography. *British Journal of Anaesthesia*, *119*(6), 1194–1205. <http://doi.org/10.1093/bja/aex192>
- Pomerantz, M., Delgado, F., & Eiseman, B. (1970). Clinical evaluation of transthoracic electrical impedance as a guide to intrathoracic fluid volumes. *Annals of Surgery*, *171*(5), 686–694. <http://doi.org/10.1097/0000658-197005000-00007>
- Pulletz, S., Elke, G., Schädler, D., Scholz, J., Weiler, N., & Frerichs, I. (2008). Performance of electrical impedance tomography in detecting regional tidal volumes during one-lung ventilation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *52*(8), 1131–1139. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01706.x>

- Pulletz, S., Kott, M., Elke, G., Schädler, D., Vogt, B., Weiler, N., & Frerichs, I. (2012). Dynamics of regional lung aeration determined by electrical impedance tomography in patients with acute respiratory distress syndrome. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 7, 1–9. <http://doi.org/10.1186/2049-6958-7-44>
- Rabbani, K., & Kabir, A. (1991). Studies on the effect of the third dimension on a two-dimensional electrical impedance tomography system. *Clinical Physics and Physiological Measurement*, 12(4), 393–402.
- Reifferscheid, F., Elke, G., Pulletz, S., Gawelczyk, B., Lautenschläger, I., Steinfath, M., ... Frerichs, I. (2011). Regional ventilation distribution determined by electrical impedance tomography: Reproducibility and effects of posture and chest plane. *Respirology*, 16(3), 523–531. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.01929.x%0A>
- Richard, J. C., Pouzot, C., Gros, A., Tourevieille, C., Lebars, D., Lavenne, F., ... Guérin, C. (2009). Electrical impedance tomography compared to positron emission tomography for the measurement of regional lung ventilation: An experimental study. *Critical Care*, 13(3), 1–9. <http://doi.org/10.1186/cc7900>
- Seagar, A. D., Barber, D. C., & Brown, B. H. (1987). Theoretical limits to sensitivity and resolution in impedance imaging. *Clinical Physics and Physiological Measurement*. <http://doi.org/10.1088/0143-0815/8/4A/003>
- Serrano, R., De, L., Casas, O., Feixas, T., Calaf, N., Camacho, V., ... Riu, P. (2002). Use of electrical impedance tomography (EIT) for the assessment of unilateral pulmonary function. *Physiological Measurement*, 23(1), 211–20.
- Slutsky, A. S., & Ranieri, V. M. (2013). Ventilator-Induced Lung Injury. *The New England Journal of Medicine*, 369, 2126–2136.
- Victorino, J. A., Borges, J. B., Okamoto, V. N., Matos, G. F. J., Tucci, M. R., Caramez, M. P. R., ... Amato, M. B. P. (2004). Imbalances in Regional Lung Ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169, 791–800. <http://doi.org/10.1164/rccm.200301-133OC>

- Vogt, B., Zhao, Z., Zabel, P., Weiler, N., & Frerichs, I. (2016). Regional lung response to bronchodilator reversibility testing determined by electrical impedance tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 311(1), L8–L19. <http://doi.org/10.1152/ajplung.00463.2015>
- Walden, A. P., Jones, Q. C., Matsa, R., & Wise, M. P. (2013). Pleural effusions on the intensive care unit; Hidden morbidity with therapeutic potential. *Respirology*, 18(2), 246–254. <http://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02279.x>
- Wolf, G. K., Gómez-Laberge, C., Kheir, J. N., Zurakowski, D., Walsh, B. K., Adler, A., & Arnold, J. H. (2012). Reversal of dependent lung collapse predicts response to lung recruitment in children with early acute lung injury. *Pediatric Critical Care Medicine*, 13(5), 509–515. <http://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318245579c>
- Xirouchaki, N., Magkanas, E., Vaporidi, K., Kondili, E., Plataki, M., Patrianakos, A., ... Georgopoulos, D. (2011). Lung ultrasound in critically ill patients: Comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Medicine*, 37(9), 1488–1493. <http://doi.org/10.1007/s00134-011-2317-y>
- Zhao, Z., Muller-Lisse, U., Frerichs, I., Fischer, R., & Moller, K. (2013). Regional airway obstruction in cystic fibrosis determined by electrical impedance tomography in comparison with high resolution CT. *Physiol Meas*, 34, N107-14. <http://doi.org/10.1088/0967-3334/34/11/N107>
- Zhao, Z., Müller-Lisse, U., Frerichs, I., Fischer, R., & Möller, K. (2013). Regional airway obstruction in cystic fibrosis determined by electrical impedance tomography in comparison with high resolution CT. *Physiological Measurement*, 34(11), 107–14.
- Zhao, Z., Steinmann, D., Frerichs, I., Guttman, J., & Moller, K. (2010). PEEP titration guided by ventilation homogeneity: a feasibility study using electrical impedance tomography. *Critical Care (London, England)*, 14(1), R8. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1186/cc8860>

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schemazeichnung eines Thoraxquerschnitts zum Messprinzip der elektrischen Impedanz Tomographie (EIT) mit rotierender Stromeinspeisung (I) zwischen benachbarten Oberflächenelektroden und der Spannungsmessung (U) (Frerichs et al., 2001).

Abbildung 2: Ablauf der Pleuraergussentnahme während der EIT-Datenaufzeichnung. Die Änderungen des globalen Impedanzniveaus (endexpiratorische, aber auch endinspiratorische Impedanz) durch die Ergussentnahme sind hier gut zu erkennen.

Abbildung 3: Funktionelles EIT-Bild, das die Verteilung der tidalen Impedanzänderung über einen Zeitraum von einer Minute zeigt. In blauen Tönen sind die Regionen mit hoher tidaler Impedanzvariation dargestellt. Das Bild ist in vier Quadranten (1-4) geteilt.

(Bei dem untersuchten Patienten wurde im linken dorsalen Thoraxquadranten (Quadrant 4) eine nur sehr geringe ventilationsbedingte Impedanzvariation detektiert.)

Abbildung 4: Summen der berechneten tidalen relativen Impedanzänderungen (rel. ΔZ) aller Patienten mit Pleuraerguss während der Drainage. Dargestellt sind die Werte getrennt in der jeweiligen Bildhälfte auf der drainierten (A) und der nicht-drainierten (B) Seite.

Abbildung 5: Summe der regionalen gleichphasigen tidalen Impedanzänderungen im betroffenen Lungenquadranten bei Patienten mit Pleuraerguss (PLE) vor und nach Drainage des Ergusses und im dorsalen Lungenquadranten der Patienten ohne

Pleuraerguss (A).

Prozentualer Anteil der relativen Impedanzänderungen ($\text{rel.}\Delta Z$) im betroffenen Lungenquadranten bei Patienten mit Pleuraerguss vor und nach Drainage des Ergusses und bei Patienten ohne Pleuraerguss im dorsalen Lungenquadranten (B).

Abbildung 6: Funktionelles EIT-Bild eines Patienten mit linksseitigem Pleuraerguss vor Entlastung. Die ventilerten Regionen mit gleichphasigen Impedanzänderungen zur Ventilation werden in blau-weißen Tönen dargestellt. Die Region mit gegenphasigen Änderungen ist als lila Fläche im Quadranten abgebildet.

A: Verlauf der globalen Atemzugvolumina während der Atmung.

B: Regionale Impedanzänderungen der tidalen Ventilation in zwei selektierten Bildpixeln. Die Impedanzänderung in einem belüfteten Lungenbereich (grün) und in einem flüssigkeitsgefüllten Bereich (rot) verlaufen gegenphasig.

Abbildung 7: Funktionelle EIT-Bilder der tidalen Ventilation bei einem Patienten vor (A) und nach der Einlage (B) eines Pigtail-Katheters mit Ablassen einer Ergussmenge von 500 ml. Deutlich zu erkennen sind die gegenphasigen Impedanzänderungen (lila) im rechten dorsalen Bildquadranten vor der Drainage. Abgebildet sind auch die zugehörigen Röntgen-Thorax-Aufnahmen im Liegen vor (C) und nach der Drainage (D).

Abbildung 8: Darstellung der Anzahl der negativen Bildpixel im Verlauf der Pleuraergussdrainage aller 20 Patienten mit Pleuraerguss.

A: Änderung der negativen Bildpixel im vorderen Lungenquadranten auf der drainierten Seite.

B: Änderung der negativen Bildpixel im vorderen Lungenquadranten auf der nicht-drainierten Seite.

C: Änderung der negativen Bildpixel im hinteren Lungenquadranten

auf der drainierten Seite.

D: Änderung der negativen Bildpixel im hinteren Lungenquadranten auf der nicht-drainierten Seite.

Abbildung 9: Summe der negativen tidalen Impedanzänderungen (rel. ΔZ) im Verlauf der Pleuraergussdrainage aller 20 Patienten mit Pleuraerguss.

A: Summe der negativen Impedanzänderungen im vorderen Lungenquadranten auf der drainierten Seite.

B: Summe der negativen Impedanzänderungen im vorderen Lungenquadranten auf der nicht-drainierten Seite.

C: Summe der negativen Impedanzänderungen im hinteren Lungenquadranten auf der drainierten Seite.

D: Summe der negativen Impedanzänderungen im hinteren Lungenquadranten auf der nicht-drainierten Seite.

Abbildung 10: Summe der gegenphasigen Impedanzänderungen und die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) zum Vergleich der gegenphasigen Impedanzänderungen bei Patienten mit und ohne Pleuraerguss.

A: Summe der gegenphasigen Impedanzänderung in Pixel im betroffenen Lungenquadranten bei Patienten mit Pleuraerguss (PLE) vor und nach der Drainage des Ergusses und bei Patienten ohne Pleuraerguss im dorsalen Lungenquadranten.

B: ROC-Kurve zum Vergleich der gegenphasigen Impedanzänderung von Patienten mit Pleuraerguss und den Kontrollpatienten. Fläche unter der Kurve (AUC) = 0,96 (95% Konfidenzintervall 0,91-1,01).

Abbildung 11: Summe der tidalen Impedanzänderungen berechnet aus den funktionellen tidalen EIT-Bildern während der Pleuraergussentlastung auf der drainierten (A) und nicht-drainierten (B) Thoraxseite. Es werden die Daten aller 20 Patienten mit Pleuraerguss gezeigt.

Abbildung 12: Dargestellt werden die Änderungen der Summen der endexpiratorischen Impedanzänderungen im jeweils dorsalen Bildquadranten auf der drainierten und nicht-drainierten Seite. Es wurden signifikante Unterschiede zu dem Zeitpunkt als 50%, 75% und 100% des Ergussvolumens punktiert wurden beobachtet.

Abbildung 13: Differentialdiagnosen der gegenphasigen Impedanzänderungen (lila).

A: Herzregion

B: Hier wurde der EIT-Gürtel unterhalb des 6. Interkostalraums angebracht und dementsprechend sind die oberen Bauchorgane im EIT-Bild mit abgebildet.

C: Artefakte, durch externen Druck auf den Thorax, um die korrekte Lage des Ösophagusdruck-Katheters zu finden.

D: Hier ist die Kombination der Herzregion mit bilateralen Pleuraergüssen abgebildet. Die gegenphasigen Impedanzänderungen der Herzregion sind medial in den anterioren Quadranten abgebildet, die der Pleuraergüsse lateral in den dorsalen Lungenquadranten des EIT-Bildes.

8 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Basisinformationen der Studienpatienten mit Pleuraerguss
- Tabelle 2: Basisinformationen der Studienpatienten ohne Pleuraerguss
- Tabelle 3: Vergleich der Studienpatienten

9 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ANOVA	Analysis of variance - Varianzanalyse
ARDS	Acute respiratory distress syndrom - Akutes Lungenschädigungs-Syndrom, Schocklunge, akutes Lungenversagen, akutes Atemnotsyndrom
AUC	Area under the curve - Fläche unter der Kurve
AZV	Atemzugvolumen
BIPAP	Biphasic positive airway pressure
cm	Zentimeter
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease - chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous positive airway pressure
CT	Computertomographie
EELV	Endexpiratorisches Lungenvolumen
EIT	Elektrische Impedanztomographie
EKG	Elektrokardiogramm
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm
I	Elektrische Stromstärke
li.	Links
kg	Kilogramm
l	Liter
m	Männlich
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
p	p-Wert
PaCO ₂	Arterieller Kohlenstoff-Partialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck

PaO ₂ /FiO ₂	Oxygenierungsindex (Horowitz-Index)
PEEP	Positive end-expiratory pressure - positiver endexpiratorischer Druck
PET	Positronenemissionstomographie
PLE	Pleuraerguss
re.	Rechts
rel. ΔZ	Relative Impedanzänderung
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve Grenzwertoptimierungskurve
RTX	Röntgen Thorax
Rückenl.	Rückenlage
s	Sekunde
SAPS	Simplified acute physiology score - Maßzahl für den physiologischen Zustand eines Patienten
Sono	Sonographie
spont.	Spontan
U	Elektrische Stromspannung

10 Danksagung

Hiermit möchte ich all denjenigen danken, die mir während der Anfertigung meiner Doktorarbeit immer wieder weitergeholfen und meine Fragen beantwortet haben.

Ganz besonders ist hier Prof. Dr. med. Inéz Frerichs zu nennen, da sie mir das Thema dieser Arbeit überlassen hat. Die ganze Zeit über war Sie für mich einer der wichtigsten Ansprechpartner, die mir immer weiterhelfen konnte und von der ich sehr viel lernen durfte. Weiterhin ist Dr. med. Tobias Becher zu nennen, da er mit seinem Fachwissen und seiner Hilfe bei der Patientensuche wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Ein ganz besonders großes Dankeschön möchte ich auch allen Patienten und deren Angehörigen aussprechen, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Des Weiteren bin ich sehr dankbar für die Mithilfe der Stationsärzte und Pflegekräfte auf den Intensivstationen AI, IS und B1 des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, die mich immer bei der Erhebung der Patientendaten unterstützt haben.

Auch Dr. med. Swantje Buchmann möchte ich meinen Dank aussprechen, weil sie meine Arbeit mehr als nur einmal Korrektur gelesen hat. Nicht zu vergessen sind natürlich meine Eltern, die mir nicht nur finanziell, sondern auch in allen anderen Belangen stets geholfen haben. Ohne sie wäre ein Studium und somit auch die Doktorarbeit nicht möglich gewesen. Im Nachhinein danke ich auch meinem Großvater, der mir ein Lehramtsstudium ausgedeutet hat und somit meinen persönlichen Einstieg in die Medizin geschaffen hat.

Vielen Dank!

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit an Eides Statt, dass meine Dissertation abgesehen von Ratschlägen meiner Doktormutter und meiner sonstigen akademischen Lehrer, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, dass ich außer den in der Arbeit aufgeführten keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe, und dass meine Arbeit bisher, weder ganz noch in Teilen, keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen hat.

12 Projektbezogene Publikation

BJA

British Journal of Anaesthesia, 120 (6): 1219–1228 (2018)

doi: [10.1016/j.bja.2018.02.030](https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.030)

Advance Access Publication Date: 30 March 2018

Critical Care

CRITICAL CARE

Characteristic pattern of pleural effusion in electrical impedance tomography images of critically ill patients

T. Becher*, M. Bußmeyer, I. Lautenschläger, D. Schädler, N. Weiler and I. Frerichs

Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Centre Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany

*Corresponding author. E-mail: tobias.becher@uksh.de

Abstract

Background: Electrical impedance tomography (EIT) is increasingly used for continuous monitoring of ventilation in intensive care patients. Clinical observations in patients with pleural effusion show an increase in out-of-phase impedance changes. We hypothesised that out-of-phase impedance changes are a typical EIT finding in patients with pleural effusion and could be useful in its detection.

Methods: We conducted a prospective observational study in intensive care unit patients with and without pleural effusion. In patients with pleural effusion, EIT data were recorded before, during, and after unilateral drainage of pleural effusion. In patients with no pleural effusion, EIT data were recorded without any intervention. EIT images were separated into four quadrants of equal size. We analysed the sum of out-of-phase impedance changes in the affected quadrant in patients with pleural effusion before, during, and after drainage and compared it with the sum of out-of-phase impedance changes in the dorsal quadrants of patients without pleural effusion.

Results: We included 20 patients with pleural effusion and 10 patients without pleural effusion. The median sum of out-of-phase impedance changes was 70 (interquartile range 49–119) arbitrary units (a.u.) in patients with pleural effusion before drainage, 25 (12–46) a.u. after drainage ($P < 0.0001$) and 11 (6–17) a.u. in patients without pleural effusion ($P < 0.0001$ vs pleural effusion before drainage). The area under the receiver operating characteristics curve was 0.96 (95% limits of agreement 0.91–1.01) between patients with pleural effusion before drainage and those without pleural effusion.

Conclusions: In patients monitored with EIT, the presence of out-of-phase impedance changes is highly suspicious of pleural effusion and should trigger further examination.

Keywords: critical care; pleural effusion; thoracentesis; tomography

Editorial decision: March 1, 2018; Accepted: March 1, 2018

© 2018 British Journal of Anaesthesia. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

For Permissions, please email: permissions@elsevier.com

1219

Editor's key points

- Electrical impedance tomography has several potential applications in patients with respiratory failure.
- In this small study, differences in out-of-phase impedance on electrical impedance tomography were found between patients with and without a pleural effusion.
- There were also differences before and after drainage of an effusion.
- Electrical impedance tomography could be useful in detecting pleural effusion in intensive care patients.

Electrical impedance tomography (EIT) is a relatively new, non-invasive, and radiation-free imaging modality which can serve for a variety of purposes in critically ill patients.¹ Possible clinical applications include assessment of ventilation distribution,^{2,3} detection of alveolar recruitment, derecruitment, overdistension,^{4,5} tidal recruitment,⁶ assessment of regional respiratory mechanics in controlled mechanical ventilation,⁷ assisted spontaneous breathing,⁸ quantification of ventilation heterogeneity,^{9,10} and individual adjustment of ventilator settings to improve lung-protective ventilation.¹¹

EIT is increasingly used in patients with or at risk for respiratory failure.¹² Typically, lung aeration during inspiration leads to an increase in impedance in the ventilated lung areas, followed by a similar decrease in impedance during expiration. However, in some patients, regional out-of-phase impedance changes can be observed. These are characterised by a seemingly paradoxical decrease in impedance in some areas of the EIT image during inspiration, followed by an increase in impedance during expiration (Fig. 1).

Clinical observations in patients with pleural effusion and previous studies^{13,14} suggest that out-of-phase impedance changes may occur when areas of high ventilation-related impedance change, such as the lungs,¹⁵ are in close proximity to areas of low ventilation-related impedance change, such as the heart or fluid accumulations. This is most likely caused by an overshoot phenomenon introduced by the algorithms used for EIT image reconstruction^{1,16,17} that may occur under these circumstances.¹⁴

This is typically the case in patients with pleural effusion (Fig. 2). While previous studies have assessed the effects of pleural aspiration on lung re-aeration and re-ventilation,¹⁸ to our knowledge the diagnostic value of out-of-phase impedance changes in the detection of pleural effusion has not been investigated.

We hypothesised that out-of-phase impedance changes in the dependent image quadrants are a typical finding in patients with pleural effusion and could be useful for the detection of pleural effusion in critically ill patients undergoing monitoring with EIT.

Methods

We conducted an observational study in three mixed surgical and medical intensive care units (ICUs). Patients were enrolled between January 2015 and June 2016.

EIT monitoring was initiated as per clinical decision by the attending intensivist in patients with acute respiratory failure or who were considered as being at risk for developing acute respiratory failure, taking into account clinical parameters such as gas exchange and impairment of respiratory mechanics.

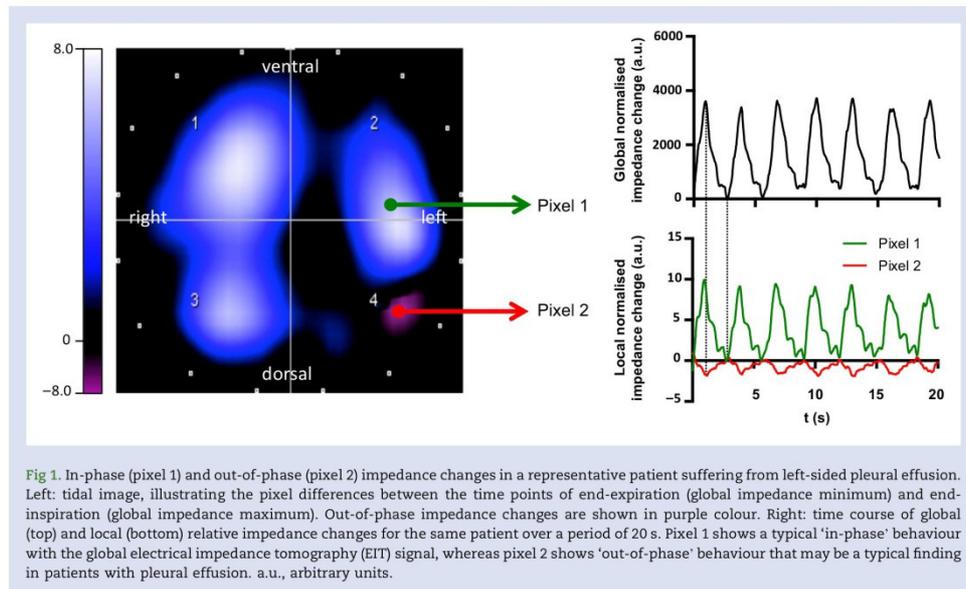


Fig 1. In-phase (pixel 1) and out-of-phase (pixel 2) impedance changes in a representative patient suffering from left-sided pleural effusion. Left: tidal image, illustrating the pixel differences between the time points of end-expiration (global impedance minimum) and end-inspiration (global impedance maximum). Out-of-phase impedance changes are shown in purple colour. Right: time course of global (top) and local (bottom) relative impedance changes for the same patient over a period of 20 s. Pixel 1 shows a typical 'in-phase' behaviour with the global electrical impedance tomography (EIT) signal, whereas pixel 2 shows 'out-of-phase' behaviour that may be a typical finding in patients with pleural effusion. a.u., arbitrary units.

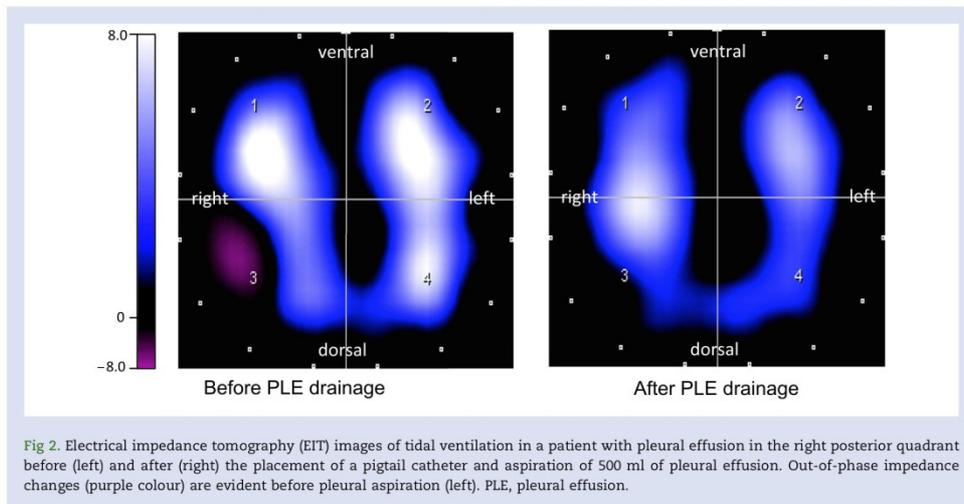


Fig 2. Electrical impedance tomography (EIT) images of tidal ventilation in a patient with pleural effusion in the right posterior quadrant before (left) and after (right) the placement of a pigtail catheter and aspiration of 500 ml of pleural effusion. Out-of-phase impedance changes (purple colour) are evident before pleural aspiration (left). PLE, pleural effusion.

All patients were screened with ultrasound for evidence of pleural effusion on a daily basis. Ultrasound examinations were carried out according to routine clinical practice by the intensivist in charge. In general, this involved systematic bilateral assessment of the juxtadiaphragmatic pleural spaces with a 4 MHz convex probe. The decision to initiate drainage was based solely on the results of the ultrasound examination and on the attending intensivist's clinical judgement, who decided whether the sonographically estimated size of the effusion was large enough to allow safe thoracocentesis. EIT data were not taken into account for this decision.

All consecutive patients aged more than 18 yr with EIT monitoring and a clinical indication for drainage were enrolled in the pleural effusion group. Patients aged more than 18 yr with EIT monitoring in whom presence of a pleural effusion had been excluded sonographically by an experienced sonographer or who had undergone computed tomography (CT) for other reasons on the same day and showed no signs of pleural effusion, were enrolled in the control group.

Patients were excluded if there was uncertainty regarding the presence of pleural effusion, if a sonographically confirmed effusion was too small for drainage, or if the attending intensivist decided against drainage for other clinical reasons (Fig. 3).

Because of the observational study design, a waiver of informed consent was granted by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the Christian-Albrechts-University Kiel (D513/13).

In the pleural effusion group, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and PaCO_2 were obtained from the last blood gas sample obtained before pleural drainage for baseline assessment and from the first blood gas sample obtained after pleural drainage for comparison with baseline. In the control group, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and PaCO_2 were obtained from the last blood gas sample before the start of recording of EIT data. Basic patient characteristics, such as age, height, weight, and simplified acute physiology (SAPS) II score were extracted from the electronic patient record.

Recording of EIT data

EIT data were acquired at a scan rate of 50 images per second using the PulmoVista 500 device (Dräger, Lübeck, Germany). The 16 electrode belt was attached to the patient's chest circumference at the level of the 4th–5th intercostal space, measured in the parasternal line.

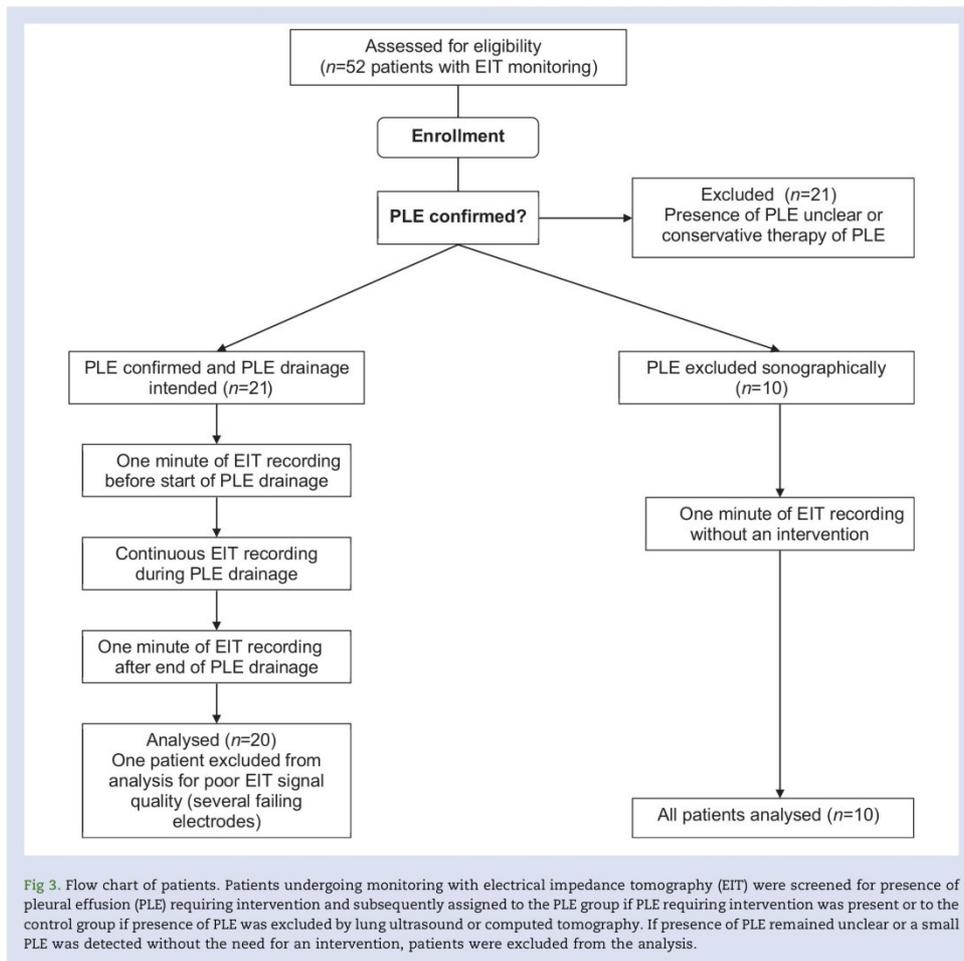
In the pleural effusion group, a pigtail catheter for pleural drainage was introduced according to routine clinical practice by the ICU physician in charge. Before the start of pleural effusion drainage, EIT data were recorded during 1 min of normal tidal breathing or ventilation. EIT data were recorded continuously during drainage and 1 min after completion of drainage.

For insertion of the pigtail catheter, patients were positioned in the supine, semi recumbent, or sitting position, as indicated by the physician in charge. The patient's body position remained unchanged during the drainage procedure.

In the control group, 1 min of normal tidal breathing was recorded with EIT without any intervention with the patient in the supine or semi recumbent position.

Analysis of EIT data

EIT data were analysed off-line using the EIT Data Analysis Tool 6.1 (Dräger) and Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA, USA). The beginning and end of inspiration and expiration were detected from the global impedance waveform using the software's breath detection algorithm. The relative impedance values were calculated for every time point and image pixel as the difference between the current impedance and the reference impedance, divided by the reference impedance. Because it is a ratio, the resulting pixel values are commonly expressed in arbitrary units (a.u.)². For every image pixel, we calculated the difference between the pixel value at end-inspiration and the preceding end-expiration. These pixel values were displayed as a tidal variation image. For data



analysis, the tidal image was divided into four quadrants of equal size, comprising 16×16 image pixels each (Fig. 1). The overall sum of tidal impedance changes was calculated for the whole image and each quadrant. To calculate the sum of in-phase impedance changes, we included only the values from pixels with tidal impedance changes >0 . For out-of-phase impedance changes, only values from pixels with tidal impedance changes <0 were included.

In patients with pleural effusion, the sums of in-phase and out-of-phase impedance changes were calculated for the affected dorsal quadrants. In control patients, the sums of in-phase and out-of-phase impedance changes were calculated for both dorsal quadrants separately. For graphical representation (Fig. 5) and to facilitate visual comparison of results with in-phase impedance changes (Fig. 4), the resulting sums of

out-of-phase impedance changes in the affected quadrants were multiplied with a factor of -1 .

In patients with pleural effusion, the changes in end-expiratory lung impedance (EELI) in comparison with baseline (before start of drainage) were assessed after 25%, 50%, 75%, and 100% of drainage for both the dorsal lung quadrant on the side of drainage ('affected side') and the contralateral lung quadrant ('unaffected side').

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Sample size was chosen to detect a 50% difference in out-of-phase impedance changes between the pleural effusion group and the control

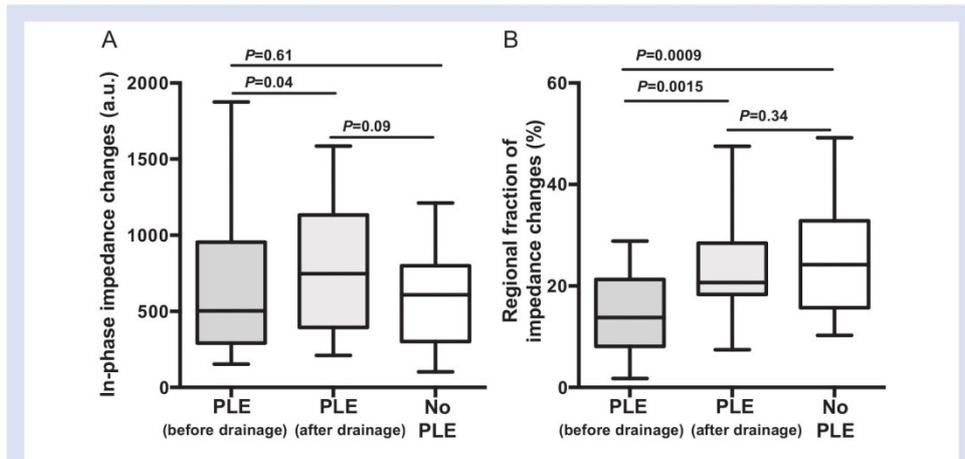


Fig 4. (A) Sum of in-phase impedance changes in the affected lung quadrant of patients with pleural effusion (PLE) before and after drainage and in the dorsal lung quadrants of control patients, expressed in arbitrary units (a.u.). (B) Percentage of impedance changes in the affected lung quadrants of patients with PLE before and after drainage and in the dorsal lung quadrants of control patients.

group with statistical power of 0.8 and $\alpha=0.05$. All data sets were tested for normal distribution with the D'Agostino Pearson omnibus normality test. Results are reported as mean (standard deviation) for normally distributed variables and as median (25th–75th percentile) for not normally distributed variables. Group comparisons were performed by the independent samples t-test or the paired t-test for normally distributed variables and by the Mann–Whitney test or Wilcoxon matched pairs test for not normally distributed

variables. The diagnostic performance for discrimination between groups was assessed by calculating the area under the receiver operating characteristics curve (AUC). Changes in EELI after 25%, 50%, 75%, and 100% of drainage were assessed using two-way analysis of variance for repeated measures with 'percentage drained' as one factor and 'side' (affected vs unaffected) as the other factor. In a post hoc analysis, the correlation between the volume of effusion drained and the sum of out-of-phase impedance changes, and the correlation

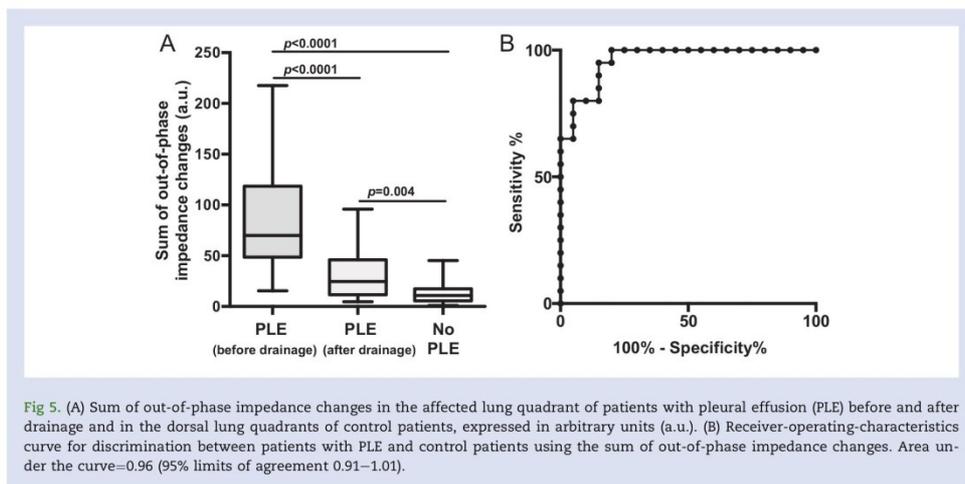


Fig 5. (A) Sum of out-of-phase impedance changes in the affected lung quadrant of patients with pleural effusion (PLE) before and after drainage and in the dorsal lung quadrants of control patients, expressed in arbitrary units (a.u.). (B) Receiver-operating-characteristics curve for discrimination between patients with PLE and control patients using the sum of out-of-phase impedance changes. Area under the curve=0.96 (95% limits of agreement 0.91–1.01).

between the sum of out-of-phase impedance changes and the dorsal ventilation-related impedance changes were assessed by calculating the Pearson correlation coefficient (r).

Results

A total of 52 patients undergoing imaging with EIT were screened for eligibility. Twenty-one patients were not analysed because the presence of a pleural effusion could not be excluded, but there was no clinical indication for drainage. One patient was excluded from the analysis for poor EIT image quality. A total of 20 patients with pleural effusion and 10 control patients were included and analysed (Fig. 3).

We found no significant differences in age, SAPS II, gas exchange, and other basic patient characteristics between the analysed patients with and without pleural effusion (Table 1).

In the control group, six out of 10 patients were in the supine position and four out of 10 patients were in the semi recumbent position during EIT data recording. In the pleural effusion group, 12 out of 20 patients were in the supine position, five out of 20 patients were in the semi recumbent position, and three out of 20 patients were in the sitting position during pleural effusion drainage. The patient position was not changed throughout the recordings.

In patients with pleural effusion, a median of 700 (600–900) ml of pleural fluid was drained after introducing the pigtail catheter.

Arterial blood gas samples were obtained 120 (79) min before drainage of the effusion and 146 (72) min after drainage. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio increased from 37.6 (12.7) kPa before drainage to 46.2 (13.9) kPa after drainage ($P=0.03$). PaCO_2 showed a small

but statistically significant reduction from 5.7 (0.9) to 5.4 (1) kPa ($P=0.01$).

The median sum of in-phase impedance changes in the affected dorsal quadrants of patients with an effusion was 504 (292–955) a.u. before drainage and 747 (395–1133) a.u. after drainage ($P=0.04$). In control patients, the sum of in-phase impedance changes was 609 (301–800) a.u. and did not differ significantly from patients with pleural effusion before and after drainage (Fig. 4A).

The overall percentage of ventilation-related impedance changes was 14 (8)% in the affected dorsal quadrant in patients with a pleural effusion before drainage which increased significantly to 22 (10)% after drainage ($P=0.0015$). In the dorsal quadrants of control patients, the percentage of ventilation-related impedance changes was 26 (12)%, significantly higher than in pleural effusion patients before drainage ($P=0.0009$) but not significantly different from patients after drainage ($P=0.34$) (Fig. 4B).

The sum of out-of-phase impedance changes was 70 (49–119) a.u. in patients with pleural effusion before drainage and 25 (12–46) a.u. after drainage ($P<0.0001$). In the control group, the median sum of out-of-phase impedance changes was 11 (6–17) a.u. ($P<0.0001$ vs pleural effusion before drainage, Fig. 5A).

For out-of-phase impedance changes, the AUC for discrimination between patients with a pleural effusion (before drainage) and patients without an effusion was 0.96 (95% limits of agreement 0.91–1.01, Fig. 5B). For a cut-off value of 36 a.u., we found a sensitivity and specificity of 0.85 and 0.95, respectively.

We found a trend towards a negative correlation between the sum of out-of-phase impedance changes and dorsal ventilation, which was not statistically significant ($r=-0.38$; $P=0.10$; Fig. 6A).

There was a significant positive correlation between the amount of fluid drained and the sum of out-of-phase impedance changes ($r=0.63$, $P<0.01$; Fig. 6B).

There was a significant increase in EELI during drainage in both the affected and the unaffected quadrant during drainage ($P<0.0001$). There was no significant difference between affected and unaffected quadrant at 25% drainage, but a significant difference with higher increase in EELI on the affected side at 50%, 75%, and 100% drainage ($P<0.001$; Supplementary Fig. S1).

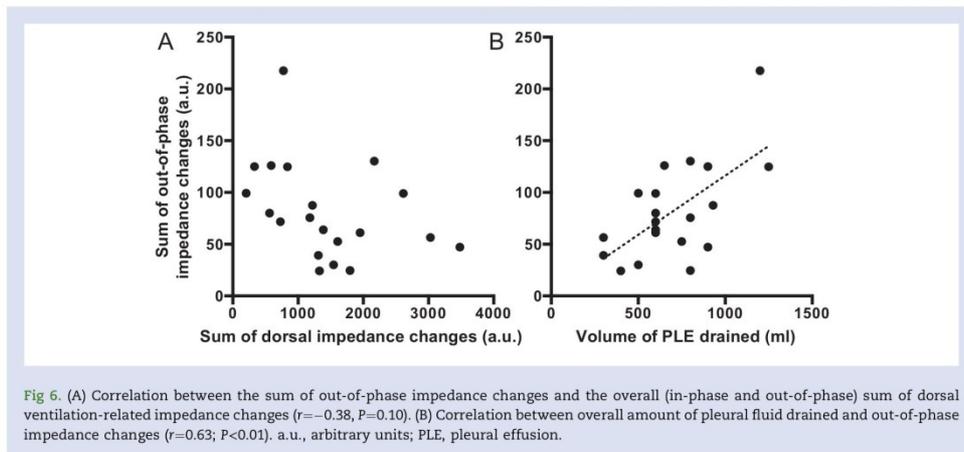
Discussion

Our findings show that out-of-phase impedance changes are common in patients with a pleural effusion and generate the hypothesis that the sum of out-of-phase impedance changes may allow to distinguish between patients with and without pleural effusion with high diagnostic accuracy. Furthermore, we demonstrated that the sum of out-of-phase impedance changes is reduced significantly after initial drainage, without reaching the low level observed in patients without pleural effusion.

The sum of in-phase impedance changes in the affected quadrant of patients with pleural effusion did not differ from the one observed in control patients, whereas there was a small but statistically significant difference in the percentage of ventilation-related impedance changes in the affected quadrant in comparison with control patients. This seemingly contradictory finding can easily be explained by the presence of out-of-phase impedance changes: While out-of-phase

Table 1 Basic patient characteristics. SAPS, simplified acute physiology score¹⁹; PaO_2 , arterial partial pressure of oxygen; FiO_2 , fraction of inspired oxygen; PaCO_2 , arterial partial pressure of carbon dioxide; PIP, peak inspiratory pressure; SB, spontaneous breathing; PSV, pressure-support ventilation; BIPAP, biphasic positive airway pressure; ARDS, acute respiratory distress syndrome; PLE, pleural effusion; n.a., not available. Values are expressed as mean (range) for age and mean (standard deviation) for all other variables.

Parameter	PLE	No PLE	p
Age (years)	66 (21-84)	67 (52-87)	0.88
Height (cm)	172 (9)	172 (8)	0.78
Weight (kg)	72 (18)	78 (15)	0.35
SAPS II	37 (15)	41 (11)	0.42
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (kPa)	37.6 (12.7)	33.7 (11.4)	0.43
PaCO_2 (kPa)	5.7 (0.9)	6.5 (1.6)	0.22
Tidal Volume (ml)	575 (133)	597 (80)	0.67
Respiratory Rate (l/min)	18 (6)	17 (5)	0.61
PEEP (cmH ₂ O)	8 (2)	10 (4)	0.30
PIP (cmH ₂ O)	19 (5)	21 (4)	0.39
Ventilation mode (n)			
SB	9/20	3/10	n.a.
PSV	6/20	4/10	n.a.
BIPAP	5/20	3/10	n.a.
Main diagnosis (n)			
ARDS	9/20	5/10	n.a.
Sepsis	5/20	3/10	n.a.
Trauma	1/20	1/10	n.a.
Other	5/20	1/10	n.a.



impedance changes are excluded when calculating the sum of in-phase impedance changes, the percentage of impedance changes measures the overall sum of in-phase and out-of-phase impedance changes in a quadrant, divided by the sum of in-phase and out-of-phase impedance changes in the whole EIT image. This finding implies that the lower percentage of impedance changes in the quadrant with an effusion is mainly caused by out-of-phase impedance changes, which are reversed when draining a significant amount of fluid. This phenomenon could lead to an underestimation of the true quantity of ventilation in quadrants with a pleural effusion.

Reasons for out-of-phase impedance changes in pleural effusion

In patients with a pleural effusion, the ventilated lung, which constitutes an area of high ventilation-related impedance change, and the effusion, which constitutes an area of relatively low ventilation-related impedance change, are typically located only a few millimetres apart. The EIT image reconstruction algorithms, including the Newton–Raphson algorithm that is used in PulmoVista 500, cannot precisely follow step changes in conductivity. In areas with step changes in conductivity, this may lead to the observed overshoot (or ringing) phenomenon^{1,16,17} and seemingly paradoxical ‘out-of-phase’ impedance changes.¹⁴

Differential diagnosis of out-of-phase impedance changes

There are other possible causes of out-of-phase impedance changes that need to be considered when applying EIT in clinical practice. As discussed in the previous paragraph, out-of-phase impedance changes seem to occur when areas of low impedance are in close proximity to areas of high impedance, such as the ventilated lung. Apart from pleural effusion, in some patients this phenomenon can be detected at the boundary of the cardiac area. This can easily be distinguished from an effusion by means of its anatomical location. While impedance phenomena related to the cardiac area are located

medially and in the anterior quadrants of the EIT image, those caused by pleural effusion are typically located laterally and in the posterior quadrants of the EIT image in supine or semi-recumbent patients (Supplementary Fig. S2a and d).

Placing the EIT belt below the 6th intercostal space frequently causes the upper abdominal organs to be included in the EIT plane, causing out-of-phase impedance changes around the EIT image circumference (Supplementary Fig. S2b). As the upper abdominal organs constitute an area of low impedance in comparison with the ventilated lung, this is probably caused by the same overshoot phenomenon that may cause out-of-phase impedance changes in patients with pleural effusion. Placement of the EIT belt below the 6th intercostal space should generally be avoided because of a possible loss in sensitivity to ventilation-related phenomena.¹⁴

Artefacts arising from coughing or external chest compression (Supplementary Fig. S2c) are other possible reasons for out-of-phase impedance changes. Small areas of out-of-phase impedance change have been described previously near the midline of EIT images at the non-ventilated chest side during one-lung ventilation²⁰ or in a preterm neonate with a large pneumothorax.²¹ Occasionally, out-of-phase impedance changes occur as a combination in both cardiac area and pleural effusion (Fig. S2d). In most cases, artefacts can easily be identified from the typical ‘patchy’ pattern of impedance changes (Supplementary Fig. S2c).

In some patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome under assisted mechanical ventilation, a short and transient decrease in impedance in the non-dependent lung regions can be observed, a phenomenon which has been attributed to ‘Pendelluft’ caused by strong spontaneous breathing efforts.²² A ‘Pendelluft’ phenomenon has also been described in patients after single-lung transplantation.²³ This phenomenon differs from the out-of-phase impedance changes in pleural effusion in two ways. First, it is very transient, so the regional decrease in impedance during early inspiration is followed by an increase in impedance during ongoing inspiration in the same region. In contrast, the out-of-phase impedance changes described in this paper appear to ‘mirror’ the global in-phase impedance signal and do

therefore persist during the whole time course of inspiration. This is expected for the overshoot mechanism that has been postulated as a reason for out-of-phase impedance changes in effusion. Second, 'Pendelluft' during spontaneous efforts appears to occur predominantly in the non-dependent lung regions, whereas out-of-phase impedance changes during pleural effusion naturally occur in the dependent lung regions.

A small amount of out-of-phase impedance changes was present in control patients as well (Fig. 5) and could possibly be explained by some of the abovementioned phenomena, for example, parts of the upper abdominal organs entering the EIT image plane.

Reaeration during pleural effusion drainage

We found a highly significant increase in EELI after effusion drainage on both the affected and unaffected sides of the dorsal hemithorax. This increase is presumably caused by reaeration of formerly non-aerated lung tissues and by the decrease in highly conductive pleural fluid. Distinguishing between these two effects may be difficult in clinical routine and may impair the assessment of end-expiratory lung aeration with EIT during pleural fluid drainage.

Nevertheless, our results also showed a significant increase in regional ventilation-related (in-phase) impedance changes in the quadrants of fluid drainage, which should not be affected by pleural effusion to the same extent as EELI. Therefore, even though the increase in EELI must be interpreted with caution during drainage, the concomitant increase in regional ventilation implies that drainage led to some lung reaeration in the affected dorsal quadrants.

Correlation between volume of pleural effusion and out-of-phase impedance changes

The relatively low correlation ($r=0.63$) between the volume of pleural effusion drained and the sum of out-of-phase impedance changes could be explained by some variability in the spatial relationship between the EIT electrode plane and the main location of pleural effusion. Depending on the individual patient's anatomy and pathophysiology, the pleural effusion may have entered the electrode plane to a variable extent. In some patients, the effusion may have been located mainly within the electrode plane, whereas in other patients, only a relatively small part of the effusion may have been in this plane.

Clinical significance

Pleural effusions are common in ICU patients and are associated with impaired gas exchange, restrictive respiratory mechanics, and marked dyspnoea in spontaneously breathing patients. In patients with a pleural effusion, pleural drainage leads to improvements in oxygenation, relief of dyspnoea and, to a variable extent, improved respiratory mechanics.²⁴

While CT remains the gold standard for the detection of pleural effusion, lung ultrasound has a high diagnostic accuracy and is therefore an excellent radiation-free alternative. In comparison with lung ultrasound, conventional supine chest radiography has a relatively poor diagnostic accuracy in the detection of pleural effusions in ICU patients.²⁵

Both lung ultrasound and CT cannot be applied continuously for monitoring purposes. In patients undergoing continuous ventilation monitoring with EIT, the observation of

out-of-phase impedance changes in the dorsal quadrants should trigger the diagnosis of possible pleural effusion, which should lead to further examination and validation with lung ultrasound. If a diagnosis of pleural effusion is confirmed and pleural drainage is performed, EIT can be used to continuously monitor re-aeration and relief of pleural effusion. However, the overall clinical significance of EIT in the detection and treatment of pleural effusion remains to be established.

Limitations

Our study has some important limitations. We used ultrasound as a reference method for excluding pleural effusion in the majority of patients in the control group, which may be less sensitive for the detection of pleural effusion than CT. However, the examinations were all carried out by an intensivist experienced in lung ultrasound, which should limit observer-dependent bias.

The dorsal lung quadrants were chosen for analysis both for pleural effusion and control patients because we assumed that they would contain the majority of fluid in patients with a pleural effusion. This may not necessarily have been the case in the three patients who were investigated in the sitting position, yet to improve comparability and to avoid any disturbance caused by cardiac-related out-of-phase impedance changes, we decided to investigate the dorsal lung quadrants in all patients.

We investigated a mixed population of patients, some of whom were on mechanical ventilation. The sample size was relatively small, but regarding the large effect of a pleural effusion on out-of-phase impedance changes, sufficiently powered to show clear and statistically significant results. A larger study using CT scans as a reference method would be desirable to confirm our results and to establish the relationship between the sum of out-of-phase impedance changes and the absolute size of an effusion, measured with CT.

Also, we analysed a 'convenience sample', which limits the generalisation of our results. Therefore, our study should be regarded as 'hypothesis-generating' with respect to the accuracy of EIT in diagnosing pleural effusion. Nevertheless, to allow critical appraisal of our results and to limit the risk of bias, we strive to adhere to the Standards for Reporting Diagnostic Accuracy²⁶ guideline within this paper.

Currently, the calculation of the sum of out-of-phase impedance changes cannot be performed online on the EIT device but rather after download of data to a computer with dedicated EIT data analysis software. Nevertheless, out-of-phase changes are displayed graphically on the 'Ventilation' screen of the EIT device (Figs 1 and 2, Supplementary Fig. S2) which allows at least a semi-quantitative bedside assessment. This online display could therefore be helpful in making a 'suspected diagnosis' that would then require further confirmation with other imaging methods.

As EIT is still a relatively new imaging modality, there are currently no generally accepted recommendations concerning which patients might benefit from EIT monitoring. Therefore, the initiation of EIT monitoring was based on the attending physician's individual decision in our study. This might be considered a limitation to the generalisability of our findings.

Conclusions

In conclusion, out-of-phase impedance changes are a typical finding in patients with pleural effusion and decrease

significantly with drainage. In patients under monitoring with EIT, the presence of out-of-phase impedance changes in dependent lung quadrants is highly suspicious of pleural effusion and should trigger further examination.

Authors' contributions

Designed the study: T.B., I.F., N.W.
 Acquired and analysed the data: M.B., T.B., I.F., I.L., D.S.
 Interpreted the data: T.B., M.B., I.F., N.W.
 Drafted the manuscript: T.B.
 Gave intellectual input to the manuscript and approved the final version of the manuscript: all authors.

Acknowledgements

The authors are indebted to E. Teschner (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Germany) for his continuous valuable input and support.

Declaration of interest

T.B. has received speaking fees and reimbursement of travel expenses from Heinen & Löwenstein, Bad Ems, Germany and from Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Germany. I.F. has received speaking fees and reimbursement of congress and travel expenses from Drägerwerk AG & Co. KGaA. D.S. has received speaking fees and reimbursement of travel expenses from Drägerwerk AG & Co. KGaA. M.B., N.W. and I.L. declare no conflict of interests relevant to this paper.

Funding

Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Centre Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany.

Supplementary material

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.030>.

References

- Frerichs I, Amato MB, van Kaam AH, et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDY group. *Thorax* 2017; 72: 83–93
- Radke OC, Schneider T, Heller AR, Koch T. Spontaneous breathing during general anesthesia prevents the ventral redistribution of ventilation as detected by electrical impedance tomography: a randomized trial. *Anesthesiology* 2012; 116: 1227–34
- Mauri T, Bellani G, Confalonieri A, et al. Topographic distribution of tidal ventilation in acute respiratory distress syndrome: effects of positive end-expiratory pressure and pressure support. *Crit Care Med* 2013; 41: 1664–73
- Costa EL, Borges JB, Melo A, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1132–7
- Meier T, Luepschen H, Karsten J, Leibecke T, Grossherr M, Gehring H. Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2008; 34: 543–50
- Muders T, Luepschen H, Zinserling J, et al. Tidal recruitment assessed by electrical impedance tomography and computed tomography in a porcine model of lung injury. *Crit Care Med* 2012; 40: 903–11
- Zick G, Elke G, Becher T, et al. Effect of PEEP and tidal volume on ventilation distribution and end-expiratory lung volume: a prospective experimental animal and pilot clinical study. *PLoS One* 2013; 8: e72675
- Becher TH, Bui S, Zick G, et al. Assessment of respiratory system compliance with electrical impedance tomography using a positive end-expiratory pressure wave maneuver during pressure support ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care* 2014; 18: 679
- Zhao Z, Moller K, Steinmann D, Frerichs I, Guttmann J. Evaluation of an electrical impedance tomography-based Global Inhomogeneity Index for pulmonary ventilation distribution. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1900–6
- Becher T, Vogt B, Kott M, Schadler D, Weiler N, Frerichs I. Functional regions of interest in electrical impedance tomography: a secondary analysis of two clinical studies. *PLoS One* 2016; 11: e0152267
- Wolf GK, Gomez-Laberge C, Rettig JS, et al. Mechanical ventilation guided by electrical impedance tomography in experimental acute lung injury. *Crit Care Med* 2013; 41: 1296–304
- Frerichs I, Becher T, Weiler N. Electrical impedance tomography imaging of the cardiopulmonary system. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20: 323–32
- Blaser D, Pulletz S, Becher T, et al. Unilateral empyema impacts the assessment of regional lung ventilation by electrical impedance tomography. *Physiol Meas* 2014; 35: 975–83
- Karsten J, Stueber T, Voigt N, Teschner E, Heinze H. Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: a prospective observational study. *Crit Care* 2016; 20: 3
- Geddes LA, Baker LE. The specific resistance of biological material—a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist. *Med Biol Eng* 1967; 5: 271–93
- Adler A, Arnold JH, Bayford R, et al. GREIT: a unified approach to 2D linear EIT reconstruction of lung images. *Physiol Meas* 2009; 30: S35–55
- Yasin M, Bohm S, Gaggero PO, Adler A. Evaluation of EIT system performance. *Physiol Meas* 2011; 32: 851–65
- Alves SH, Amato MB, Terra RM, Vargas FS, Caruso P. Lung re-aeration and reventilation after aspiration of pleural effusions. A study using electrical impedance tomography. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 186–91
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957–63
- Pulletz S, Elke G, Zick G, et al. Performance of electrical impedance tomography in detecting regional tidal volumes during one-lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 1131–9
- Miedema M, Frerichs I, de Jongh FH, van Veenendaal MB, van Kaam AH. Pneumothorax in a preterm infant

- monitored by electrical impedance tomography: a case report. *Neonatology* 2011; **99**: 10–3
22. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **188**: 1420–7
 23. Ramanathan K, Mohammed H, Hopkins P, et al. Single-lung transplant results in position dependent changes in regional ventilation: an observational case series using electrical impedance tomography. *Can Respir J* 2016; **2016**: 2471207
 24. Walden AP, Jones QC, Matsa R, Wise MP. Pleural effusions on the intensive care unit; hidden morbidity with therapeutic potential. *Respirology* 2013; **18**: 246–54
 25. Xirouchaki N, Magkanas E, Vaporidi K, et al. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Med* 2011; **37**: 1488–93
 26. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. For the STARD Group. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Br Med J* 2015; **351**: h5527

Handling editor: J.P. Thompson