

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik 2 (Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie,  
Rheumatologie, Infektiologie)  
Direktor: Prof. Dr. Hubert Serve

**Sonographie als bildgebendes Verfahren für infektiologische  
Lungenerkrankungen im Rahmen der HIV- und  
SARS-CoV-2-Pandemien**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Daniel Tobias Marggrander

aus Mannheim

Frankfurt am Main, 2023

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem  
Referent: PD Dr. Timo Wolf  
Korreferent: Prof. Dr. Gernot Rohde  
Tag der mündlichen Prüfung 21.04.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
1.1. Deutsche Zusammenfassung . . . . .	3
1.1.1. Lungensonographie bei Patienten mit HIV und AIDS . . . . .	3
1.1.2. Lungensonographie bei Patienten mit COVID-19 . . . . .	4
1.2. English Summary . . . . .	5
1.2.1. Lung ultrasound in patients with HIV and AIDS . . . . .	5
1.2.2. Lung ultrasound in patients with COVID-19 . . . . .	6
<b>2. Übergreifende Zusammenfassung der Publikationen</b>	<b>7</b>
2.1. Einleitung . . . . .	7
2.1.1. HIV und AIDS . . . . .	7
2.1.2. SARS-CoV-2 und COVID-19 . . . . .	10
2.1.3. Lungensonographie . . . . .	12
2.2. Methoden . . . . .	20
2.2.1. Lungensonographie bei Patienten mit HIV und AIDS . . . . .	20
2.2.2. Lungensonographie bei Patienten mit COVID-19 . . . . .	22
2.3. Ergebnisse . . . . .	24
2.3.1. Lungensonographie bei Patienten mit HIV und AIDS . . . . .	24

2.3.2. Lungensonographie bei Patienten mit COVID-19 . . . . .	29
2.4. Diskussion . . . . .	32
2.4.1. Lungensonographie bei Patienten mit HIV und AIDS . . . . .	32
2.4.2. Lungensonographie bei Patienten mit COVID-19 . . . . .	35
<b>3. Publikationen</b>	<b>37</b>
3.1. Beiträge der Autoren . . . . .	37
3.2. Artikel . . . . .	39
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>53</b>
<b>A. Unveröffentlichte Daten</b>	<b>60</b>
A.1. Labordiagnostische HIV-Verlaufsparmeter . . . . .	60
A.2. Lungenfunktionsdiagnostik . . . . .	60
<b>B. Codes</b>	<b>63</b>
B.1. Gruppenvergleiche . . . . .	63
B.2. Korrelationen und Regressionen . . . . .	66
B.3. Interrater-Reliabilität . . . . .	67
<b>C. Physikalische Herleitungen</b>	<b>69</b>
C.1. Schallgeschwindigkeit in Flüssigkeiten und Gasen . . . . .	69
C.2. Schallgeschwindigkeit in Feststoffen . . . . .	70
<b>Schriftliche Erklärung</b>	<b>73</b>

## Abbildungsverzeichnis

2.1. Entstehung von Reverberationsartefakten . . . . .	15
2.2. A-Linien in der Sonographie . . . . .	16
2.3. Kometenschweif- und Ring-Down-Artefakte . . . . .	17
2.4. Kometenschweifartefakt in der Sonographie . . . . .	17
2.5. B-Linien in der Sonographie . . . . .	18
2.6. Das <i>tissue-like sign</i> . . . . .	18
2.7. Zystische Lufteinschlüsse in einer Konsolidierung . . . . .	19
2.8. Untersuchungsdauer in Abhängigkeit der Anzahl eingeschlossener Studienpatienten . . . . .	25
2.9. Interrater-Reliabilität für B-Linien, Konsolidierungen und Ergüsse . . . . .	28
2.10. Farbdopplersonographie der peripheren Lungengefäße . . . . .	36
A.1. CD4-Zellzahl in Abhängigkeit von der HIV-Viruslast . . . . .	60
A.2. Diffusionskapazitäten TLCOc und TLCOc/VA . . . . .	61
A.3. Die Diffusionskapazität gegen die Gesamtanzahl der B-Linien . . . . .	62
C.1. Herleitung des Kompressionsmoduls $K$ . . . . .	70
C.2. Herleitung der Schubspannung $\sigma$ . . . . .	71
C.3. Herleitung der Schubspannung $\tau$ . . . . .	71

## Tabellenverzeichnis

2.1. Klinisch gebräuchliche CDC-Klassifikation der HIV-Infektion . . . . .	8
2.2. Infektiöse Erkrankungen bei HIV . . . . .	9
2.3. Nichtinfektiöse Erkrankungen bei HIV . . . . .	10
2.4. Hierarchische Struktur der luftleitenden Atemwege . . . . .	13
2.5. Schallgeschwindigkeit und Impedanz in der Luft sowie in verschiedenen Gewebearten . . . . .	14
2.6. Klinische und laborchemische Patientendaten zum Zeitpunkt der Sonographie . . . . .	27
2.7. Diagnostische Performance der bildgebenden Verfahren . . . . .	29
2.8. Klinische und bildgebende Charakteristika der COVID-Patienten . . . . .	31
2.9. Wells-Kriterien . . . . .	36

# 1. Zusammenfassung

## 1.1. Deutsche Zusammenfassung

### 1.1.1. Lungensonographie bei Patienten mit HIV und AIDS

**Ziele und Methoden:** Vor dem Hintergrund mehrerer retrospektiven Studien und Fallserien zur Anwendung des Lungensonographs zur Diagnose HIV-assoziiierter Lungenerkrankungen führten wir eine prospektive Studie in der Abteilung für Infektiologie am Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt durch. Wir schlossen hierbei Patientinnen und Patienten ein, bei denen durch konventionelle Diagnostik eine Lungenerkrankung nachzuweisen oder auszuschließen war, und führten zeitnah zur konventionellen Diagnostik verblindete Sonographuntersuchungen durch. Diese wurden zudem verblindet von zwei weiteren Sonographuntersuchern reevaluiert, basierend darauf wurde die Interrater-Reliabilität zwischen den drei Befunden errechnet. Die konventionell-radiologischen Untersuchungen wurden verblindet von einem weiteren Radiologen befundet.

**Ergebnisse:** Wir untersuchten 80 HIV-positive Patienten, von denen 54 nachweislich eine pulmonale Erkrankung hatten. Die häufigsten Diagnosen waren *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonien (21 Fälle), bakterielle Pneumonien (17 Fälle) und andere Diagnosen (16 Fälle). Die Lungensonographuntersuchungen zeigten bei 90.7% der Patienten mit pulmonaler Diagnose und bei 34.5% der lungengesunden Patienten Auffälligkeiten. Die CT-Untersuchungen fanden Pathologien in 97.5% der Erkrankten und 27.3% der Gesunden. Röntgenuntersuchungen zeigten bei 78.1% der Erkrankten und bei 25% der Gesunden pathologische Befunde. Die häufigsten Pathologien in allen Modalitäten waren interstitielle Veränderungen. Diese zeigten in der Lungensonographuntersuchung keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Lungenerkrankungen, waren jedoch signifikant häufiger als bei Patienten ohne Lungenerkrankung. Konsolidierungen und Pleuraergüsse waren im Lungensonograph zwar häufiger bei Erkrankten, aber nicht signifikant gegenüber den Gesunden. Die Interrater-Reliabilität des Lungensonographs war hoch für interstitielle Pathologien (ICC=0.82) ohne nennenswerte Änderungen im Studienverlauf ( $r=-0.11$ ), und niedriger bei Konsolidierungen und Ergüssen (jeweils  $\kappa=0.12$ ) mit positivem Zusammenhang zur Studiendauer ( $r=0.88$  für Konsolidierungen,  $r=0.37$  für Ergüsse).

**Diskussion:** Lungenerkrankungen sind bei HIV-Patienten im Sonograph am häufigsten

durch interstitielle Pathologien nachzuweisen, diese allein erlauben allerdings keine Unterscheidung zwischen verschiedenen Erkrankungen. Die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung ist geringer als die der Computertomographie, jedoch höher als die Sensitivität des Röntgens. Interstitielle Pathologien werden bereits nach kurzer Lernphase reliabel identifiziert. Konsolidierungen und Ergüsse waren seltenere Befunde, und scheinen eine längere Lernphase zu benötigen, da die Interrater-Reliabilität im Verlauf der Studie ansteigt. In allen Modalitäten zeigten auch gesunde Patienten bildgebend Auffälligkeiten, was den positiv prädiktiven Wert bei niedrigerer Prävalenz negativ beeinflussen kann.

### **1.1.2. Lungensonographie bei Patienten mit COVID-19**

**Ziele und Methoden:** Im Rahmen der seit Ende 2019 andauernden COVID-19 Pandemie boten sich die erlernten Sonographiekennntnisse für die bettseitige Diagnostik dieser neuen Lungenerkrankung an. Aufgrund der Pathogenität des neuartigen Erregers wandten wir die Lungensonographie zur Diagnostik unter Isolationsbedingungen an, um Transporte für konventionelle Bildgebung zu reduzieren. Bettseitig durchgeführte Lungensonographien bei SARS-CoV-2-positiven Patientinnen und Patienten wurden mit durchgeführter konventioneller Bildgebung im Rahmen dieser retrospektiven Fallserie verglichen.

**Ergebnisse:** Die Ultraschalluntersuchungen von 17 Patientinnen und Patienten wurden ausgewertet, hiervon zeigten 14 Untersuchungen Pathologien. In neun Fällen wurden interstitielle Pathologien beobachtet, fünf dieser Fälle zeigten zusätzlich Konsolidierungen. Drei Patienten hatten außer Konsolidierungen keine weiteren Pathologien. Pleuraergüsse wurden in drei Fällen beobachtet, Pleuraplaques bei einem Patienten. In 5 von 7 Fällen mit auffälligem Thorax-CT zeigte die Lungensonographie Pathologien. Die Lungensonographie zeigte in jedem Fall Pathologien, in dem auch das Röntgen auffällig war.

**Diskussion:** Diese Fallserie zeigt die Anwendung der Sonographie als bettseitige Lungendiagnostik unter Isolationsbedingungen. Interstitielle Pathologien und Konsolidierungen scheinen die relevantesten Hinweise auf eine pulmonale Beteiligung im Rahmen der COVID-19-Erkrankung zu sein. Wegen der geringen Fallzahl und des retrospektiven Designs ist die Aussagekraft dieser Substudie gering, jedoch zeigt sie die Umsetzbarkeit der Sonographie als bildgebendes Verfahren, wenn aufgrund notwendiger Isolationsmaßnahmen und hoher Fallzahlen konventionelle Bildgebung erschwert ist.



## 1.2. English Summary

### 1.2.1. Lung ultrasound in patients with HIV and AIDS

**Aims and methods:** Based on a number of retrospective studies and case series, we conducted a prospective trial for diagnosing HIV-associated pulmonary disease in the department of infectious diseases at the Hospital of the Goethe University Frankfurt. We included patients who had conventional diagnostics performed, either including or excluding the diagnosis of a pulmonary pathology, and performed timely lung ultrasound examinations in a blinded manner. These were reevaluated by two other, blinded examiners, the interrater reliability between all three was calculated. Conventional radiological imaging was reevaluated by a radiologist who was blinded to the diagnosis and clinical characteristics of the patients.

**Results:** We examined 80 HIV-patients, 54 of which had a pulmonary disease. The most common diagnoses were *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (21 cases), bacterial pneumonia (17 cases) and other lung diseases (16 cases). Lung ultrasound showed pathologic findings in 90.7% of patients with pulmonary disease and in 34.5% of healthy controls. Computed tomography detected abnormalities in 97.5% of patients with lung disease, and in 27.3% of patients without lung disease, chest X-Ray showed pathologies in 78.1% of ill and in 25% of healthy participants. The most common pathologies, regardless of the imaging device, were interstitial changes which did not differ significantly between lung diseases, but were significantly more common in patients with lung disease than in those without. Consolidations and pleural effusions were more frequent in participants with lung disease, but insignificant compared to healthy individuals. The interrater reliability was high for interstitial pathologies (ICC=0.82) without changing particularly throughout the study ( $r=-0.11$ ), while interrater reliability for consolidations and effusions was low ( $\kappa=0.12$  each), increasing over the course of the study ( $r=0.88$  for consolidation,  $r=0.37$  for pleural effusion).

**Discussion:** Interstitial pathologies were the most frequent findings indicative of lung disease, however they did not differentiate between different diseases. The sensitivity of lung ultrasound is lower than that of computed tomography, but higher than the sensitivity of X-Ray. Interstitial pathologies could be identified after a short training period, whereas consolidations and effusions were observed less frequently and appear to require a longer learning period since the interrater reliability increases over time. All imaging modalities showed abnormalities in patients without lung diseases, which might decrease the positive predictive value in populations with lower prevalence.

### 1.2.2. Lung ultrasound in patients with COVID-19

**Aims and Methods:** We applied the sonography skills obtained in the initial study to the newly emerging lung disease COVID-19. We tested the feasibility of bedside diagnostics under isolation precautions to avoid transporting ill patients for imaging studies. Lung ultrasound imaging in individuals who tested positive for SARS-CoV-2 was retrospectively compared to conventional imaging in this case series.

**Results:** We evaluated ultrasound studies in 17 patients, 14 of which revealed pathologies. In nine cases, we saw interstitial pathologies, five of which had additional consolidations. Three patients had only consolidations without concomitant pathologies. Pleural effusion was observed in three patients, pleural plaques in one. Five out of seven ultrasound examinations revealed pathologies in cases with conspicuous computed tomography, and all cases with abnormal chest X-Ray had pathologic ultrasound findings.

**Discussion:** We demonstrated the application of ultrasound as a bedside imaging device in an isolation setting. Interstitial pathologies and consolidations appear to be the most indicative findings for pulmonary involvement of COVID-19. The value of this substudy is limited, due to the retrospective nature and the small study population. However, the study demonstrates the feasibility of ultrasound as a pulmonary imaging device, when conventional imaging is difficult to obtain due to high case numbers and necessary isolation precautions.

## 2. Übergreifende Zusammenfassung der Publikationen

### 2.1. Einleitung

#### 2.1.1. HIV und AIDS

Als *Humanes Immundefizienzvirus* (HIV) wird eine Gruppe eng verwandter *Retroviridae* mit einem Erbgut aus einzelsträngigen Ribonukleinsäuren (ss-RNA) bezeichnet.<sup>1,2</sup> Sie werden unterteilt in HIV-1, dem weltweit und in Deutschland häufigsten Typ, und in den deutlich selteneren Typ HIV-2.<sup>1,2,3</sup> Die Infektion mit HIV ist, durch die Integration des proviralen Genoms in das Erbgut des Wirts, chronisch und führt unbehandelt nahezu immer zu einem fortschreitenden Immundefekt, der im Endstadium der HIV-Erkrankung als *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) bezeichnet wird.<sup>2</sup> Erklärt wird die Immundefizienz vor allem durch den Verlust der T-Helferzellen, für die das Virus einen Zelltropismus aufweist.<sup>2</sup> Neben T-Lymphozyten kann das Virus weitere Zellen infizieren, die das *cluster of differentiation 4* (CD4) Oberflächenmerkmal sowie einen der beiden Corezeptoren *CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4* (CXCR4) oder *C-C Corezeptor 5* (CCR5) exprimieren: Dazu gehören Dendritische Zellen, Makrophagen, Monozyten und Gliazellen.<sup>2</sup>

### Epidemiologie

HIV ist weltweit verbreitet, in Deutschland wird von einer Anzahl von ca. 90700 HIV-positiver Personen ausgegangen.<sup>4,5</sup> Die Anzahl der Neuinfektionen in Deutschland im Jahr 2019 wird auf etwa 2600 Personen geschätzt,<sup>5</sup> im gleichen Zeitraum wurden 3093 HIV-Neudiagnosen gemeldet, davon entfallen 99.7% auf HIV-1.<sup>3</sup> Im darauffolgenden Jahr wurden etwa 2000 Neuinfektionen geschätzt<sup>6</sup> und 2454 Neudiagnosen gemeldet, davon 99.9% durch HIV-1.<sup>7</sup> Etwa 16.5% der Neudiagnosen in Deutschland im Jahr 2019 erfolgten erst im Stadium AIDS.<sup>5</sup> Die wichtigsten Übertragungswege für HIV in Deutschland sind ungeschützte Sexualkontakte, insbesondere unter Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), sowie intravenöser Drogengebrauch.<sup>3,4,5</sup> Der häufigste Übertragungsweg *weltweit* ist heterosexueller Geschlechtsverkehr.<sup>1</sup>

## Verlauf der HIV-Erkrankung

Die akute Infektion kann asymptomatisch bleiben, oder sich durch eine grippeähnliche Erkrankung mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Lymphadenopathie oder Exanthem bemerkbar machen.<sup>8</sup> Nach der akuten Erkrankung liegt häufig eine Latenzperiode von mehreren Jahren, bevor das Stadium AIDS erreicht wird; letzteres ist definiert durch eine Reihe opportunistischer Infektionen und maligner Erkrankungen, die beim Immunkompetenten nicht oder nur selten auftreten.<sup>9,10</sup> Auch vor Erreichen dieses Stadiums treten gehäuft sog. Indikatorekrankungen auf, die auf einen Immundefekt hinweisen, aber nicht AIDS-definierend sind.<sup>9</sup>

Die Klassifikation der HIV-Erkrankung des Center for Disease Control (CDC) bildet diese drei Phasen ab (Tabelle 2.1, Seite 8). Das Stadium A umfasst akut nach der Infektion ablaufende Krankheitsbilder, in der Latenzphase vor Erkrankung an AIDS kommen Indikatorekrankungen der Gruppe B hinzu.<sup>9</sup> C-Diagnosen sind AIDS-definierende Erkrankungen.<sup>9</sup> Die Unterteilung erfolgt zudem in einer zweiten Dimension hinsichtlich der CD4-Zellzahl in die Gruppen 1-3.<sup>9</sup> Neben dem Auftreten einer C-Diagnose kann das Stadium AIDS auch durch Unterschreiten von 200 CD4-positiven T-Lymphozyten/ $\mu$ l definiert werden, also im Stadium A3 oder B3.

CD4-Zellen	A-Diagnose	B-Diagnose	C-Diagnose
>499/ $\mu$ l	A1	B1	C1
200 - 499/ $\mu$ l	A2	B2	C2
<200/ $\mu$ l	A3	B3	C3

Tabelle 2.1.: Klinisch gebräuchliche CDC-Klassifikation der HIV-Infektion (1993).<sup>9</sup>

## HIV und Lungenerkrankungen

Im Verlauf der HIV-Erkrankung ist die Lunge ist das am häufigsten von Komplikationen betroffene Organ.<sup>11</sup> Das HI-Virus verändert die immunologische Antwort auf Pathogene einerseits durch die Depletion CD4-positiver T-Helferzellen, andererseits werden auch Makrophagen infiziert.<sup>12</sup> Durch die verringerte Expression von Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ , durch T-Lymphozyten), Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , durch Makrophagen) und Toll-like-Rezeptoren (TLR, durch Makrophagen) werden adaptive und angeborene Mechanismen der Immunantwort herunterreguliert.<sup>12</sup> Andererseits führt die Infektion mit HIV zu einem proinflammatorischen Milieu durch *vermehrte* Expression anderer Entzündungsmediatoren wie beispielsweise Interleukin-6 (IL-6, aus Granulozyten) und -8 (IL-8, aus Epithelien, Fibroblasten und Monozyten) oder dem C-reaktiven Protein (CRP,

aus der Leber), und begünstigt dadurch Schädigungen des Lungengewebes.<sup>13</sup> Darüber hinaus erhöhen virale Proteine im Tierversuch den oxidativen Stress durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) in der Lunge.<sup>14</sup> Zusätzlich ist das Zigarettenrauchen prävalenter unter Menschen, die mit HIV leben, im Vergleich zu HIV-negativen Personen, was die adaptive und angeborene Immunantwort sowie die mukoziliäre Clearance der Lunge weiter verschlechtert.<sup>11,12</sup> HIV selbst ist auch in der Lage, über CXCR4 mit pulmonalen Epithelzellen zu interagieren und die epitheliale Barrierefunktion zu stören.<sup>15</sup>

<i>CDC-Stadium A</i>	<i>CDC-Stadium B</i>	<i>CDC-Stadium C</i>
HIV-Pneumonitis	Aspergillose	Atypische Mykobakteriose
	Bakterielle Pneumonie	Bakterielle Pneumonie (mehr als 1 pro Jahr)
	Mikrosporidiose	Cytomegalovirus- Pneumonie, -Retinitis, -Ösophagitis, -Enzephalitis
	Nocardiose	Disseminierte Histoplasmose
	Pulmonale Histoplasmose	Disseminierte Kryptokokkose
	Pulmonale Kryptokokkose	Isosporidiose (Chronische Verlaufsform)
	Rhodokokkose	Kryptosporidiose (Chronische Verlaufsform)
	Talaromykose	<i>Herpes simplex</i> -Pneumonie und -Ösophagitis
	Zoster	Kokzidioidomykose <i>Pneumocystis jirovecii</i> - Pneumonie Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie Pulmonale und gastrointestinale Candidose Pulmonale und disseminierte Toxoplasmose Tuberkulose

Tabelle 2.2.: Übersicht über infektiöse Erkrankungen bei HIV<sup>9,11,16,17,18</sup> und ihre Zuordnung in die Krankheitsstadien A, B und C nach CDC-Klassifikation.<sup>9</sup>

All diese Faktoren begünstigen eine Reihe infektiöser Erkrankungen, die gehäuft im Rahmen der HIV-Erkrankung auftreten und zu großem Teil die Lunge befallen, viele davon sind wiederum AIDS-definierend (siehe Tabelle 2.2, Seite 9). Einzelne Fallberichte legen

auch nahe, dass HIV selbst im Rahmen der Erstinfektion eine vorübergehende interstitielle Entzündung der Lunge auslösen kann.<sup>16,17</sup>

Das proinflammatorische Milieu, die gestörte bronchoalveoläre Barrierefunktion, die hohe Prävalenz des Tabakrauchens und koinzidentelle Virusinfektionen (wie etwa mit dem Humanen Herpesvirus 8) prädisponieren außerdem zu einer Reihe von malignen Erkrankungen, häufig mit Beteiligung der Lunge, die AIDS-definierend sind oder zumindest vergleichsweise häufiger bei HIV-Infizierten als bei seronegativen Personen auftreten.<sup>13,19,20,21,22,23</sup> Seit der Entwicklung der antiretroviralen Therapie (ART) und der damit erhöhten Lebenserwartung bei HIV-infizierten Personen kommen in der HIV-positiven Bevölkerung zusätzlich chronische Erkrankungen mit einer höheren Prävalenz als unter HIV-negativen Personen hinzu, die ebenfalls diesen Faktoren zugeschrieben werden.<sup>13,15,19</sup> Eine Übersicht über nichtinfektiöse, HIV-assoziierte Erkrankungen gibt Tabelle 2.3 (Seite 10).

<b>AIDS-definierende Malignome</b>	<b>Nicht AIDS-definierende Malignome</b>	<b>Chronische Erkrankungen</b>
Burkitt-Lymphom	Analkarzinom	Asthma bronchiale
Cervixkarzinom	Bronchialkarzinom	Atherosklerose
Kaposi-Sarkom	Hodentumore	Chronische interstitielle Lungenerkrankungen
Multizentrischer Morbus Castleman	Hodgkin-Lymphom	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
Plasmablastisches Lymphom		Glomerulonephritis und HIV-Nephropathie
Primary-Effusion-Lymphom		Hepatitis B/C-Koinfektion
Primäres ZNS-Lymphom		Koronare Herzkrankheit und ischämische Kardiomyopathie
		Lungenemphysem
		Pulmonalarterieller Hypertonus

Tabelle 2.3.: Nichtinfektiöse Erkrankungen bei HIV.<sup>19,20,21,22,23</sup> ZNS: Zentrales Nervensystem.

### 2.1.2. SARS-CoV-2 und COVID-19

Das *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), zuvor *2019 Novel Coronavirus* (2019-nCoV) ist ein Coronavirus, das Ende 2019 wahrscheinlich in Wuhan,

China aufkam und sich von dort aus seitdem weltweit verbreitete.<sup>24,25</sup> Es löst die Erkrankung *Coronavirus Disease 19* (COVID-19) mit grippeähnlichen Symptomen aus, die bis hin zum Lungenversagen führen kann.<sup>26</sup> SARS-CoV-2 gehört wie SARS-CoV-1 zu den Sarbecoviren mit einem Erbgut aus ss-RNA.<sup>25</sup> Analog zu anderen durch humanpathogene Coronaviren ausgelöste Erkrankungen handelt es sich bei COVID-19 um eine Zoonose.<sup>25,27</sup>

## **Epidemiologie**

COVID-19 verbreitete sich seit der ersten identifizierten Fälle im Jahr 2019 in Wuhan<sup>24</sup> weltweit.<sup>28</sup> In Deutschland infizierten sich im Jahr 2020 über 1.7 Millionen Menschen mit dem Virus,<sup>29</sup> mittlerweile (Februar 2022) wurden mehr als 13.9 Millionen Fälle in Deutschland registriert.<sup>30</sup> Weltweit sind inzwischen (Februar 2022) über 422 Millionen Fälle gemeldet.<sup>28</sup> Diese rasante Ausbreitung ist der hohen Infektiosität des Virus zuzuschreiben, welches über Aerosole und Tröpfcheninfektion verbreitet wird,<sup>31</sup> sowie dem Auftreten neuer, kontagiöser Varianten.<sup>32</sup>

## **Pathophysiologie der SARS-CoV-2-Infektion**

SARS-CoV-2 infiziert nasopharyngeale und bronchiale Epithelzellen via *Angiotensin Converting Enzyme-2* Rezeptor (ACE2R).<sup>31</sup> Das Eindringen der (über virale Spikes an ACE2R andockenden) Viren wird von der *transmembranen Serinprotease* Typ 2 (TMPRSS2) der Wirtszelle vermittelt.<sup>31</sup> Die Virusreplikation in pulmonalen Epithel- und vaskulären Endothelzellen löst eine Inflammationsreaktion und damit die Einwanderung von Monozyten und Granulozyten aus, die zum interstitiellen Lungenödem führt.<sup>31</sup> Zusätzlich zur Ödembildung wird die Expression des pulmonalen Surfactant durch die Inflammation herunterreguliert.<sup>33</sup> Die Inflammation interferiert außerdem mit der hypoxischen Vasokonstriktion, die normalerweise eine verminderte Perfusion hypoventilierter Lungenareale bewirkt.<sup>33</sup> Diese Mechanismen führen zum Kollabieren kleinster Atemwege, die in Folge zwar noch perfundiert, jedoch nicht ventiliert werden, und damit einen pulmonalen Rechts-Links-Shunt darstellen.<sup>33</sup> Die systemische Inflammation kann auch durch überschießende Gerinnungsaktivierung und Endothelschädigung zu thromboembolischen Ereignissen führen, die wiederum Lungenarterienembolien (LAE) zur Folge haben können.<sup>33,34</sup> Aufgrund der ubiquitären Verteilung des ACE2R können die Endothelien zahlreicher Organe, unter anderem des Herzens, der Niere und des Gastrointestinaltraktes mit SARS-CoV-2 infiziert werden.<sup>31</sup>

## Klinik der SARS-CoV-2-Infektion

Nach einer Inkubationszeit von bis zu 14 Tagen löst SARS-CoV-2 eine fieberhafte Erkrankung mit trockenem Husten aus.<sup>25</sup> Die Beteiligung der Atemwege äußert sich teilweise auch durch produktiven Husten, Dyspnoe und Hämoptysen, sowie durch Verlust olfaktorischer und gustatorischer Sinneswahrnehmung.<sup>25</sup> In einigen Fällen kann die Erkrankung zum Lungenversagen (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) führen.<sup>35</sup> Nach der pulmonalen Symptomatik sind vor allem gastrointestinale Symptome, wie etwa Diarrhoe beschrieben.<sup>25,35</sup> Auch renale Komplikationen wie akutes Nierenversagen und kardiale Beteiligung im Sinne einer Myokarditis sind beschrieben, dieses breite klinische Spektrum ist wahrscheinlich der ubiquitären Verteilung des ACE2R geschuldet.<sup>31,35</sup> Ebenso kann die Erkrankung asymptomatisch verlaufen.<sup>25</sup>

### 2.1.3. Lungensonographie

#### Anatomische Grundlagen

Die paarigen Lungen werden gebildet durch Aufzweigung der Trachea in die beiden *Hauptbronchien*, und deren darauffolgenden dichotomen Teilungen in zunehmend zahlreichere und kleinere Atemwege.<sup>36</sup> Zunächst gehen rechts drei und links zwei *Lappenbronchien* von den beiden Hauptbronchien ab, die Lappenbronchien unterteilen sich weiter in *Segmentbronchien* (rechts zehn, links neun bis zehn).<sup>37,38</sup> Bis zum Erreichen der gasaustauschenden Alveolen vergehen ca. 20 dichotome Teilungen in größere und kleinere *Subsegmentbronchien*, gefolgt von verschiedenen großen *Bronchiolen* bis hin zu *terminalen Bronchiolen*, die letztlich in die *respiratorischen Bronchiolen* mit daran angeschlossenen *Azinus*, gebildet aus den eigentlichen gasaustauschenden *Alveolen*, münden.<sup>36,37</sup> Die einzelnen Lungenlappen, -segmente, -subsegmente und von Bronchiolen versorgten Lungenareale werden jeweils durch bindegewebige Septen voneinander abgegrenzt. Die Äste der Pulmonalarterie, die sauerstoffarmes Blut in die Lunge transportieren, folgen dabei den Bronchien und Bronchiolen, während die Pulmonalvenen und die pulmonalen Lymphgefäße in den bindegewebigen Septen der Lunge verlaufen.<sup>36</sup>

Die hierbei kleinste noch makroskopisch abgrenzbare Einheit der Lunge sind die Lungenläppchen oder *Lobuli*, welche aus mehreren, zum gleichen *Bronchiolus lobularis* (erste Generation der Bronchiolen) gehörenden Azini gebildet werden.<sup>37,38</sup> Jede der beiden Lungen des Erwachsenen besteht aus ca. 4000 solcher Lobuli.<sup>38</sup> Diese Lobuli sind für die Lungensonographie von besonderer Bedeutung, da die bindegewebigen Begrenzungen derselben, also die interlobulären Septen, mit ca. 5-30mm Kantenlänge noch innerhalb des Auflösungsvermögens der Sonographie liegen.<sup>38,39,40</sup>



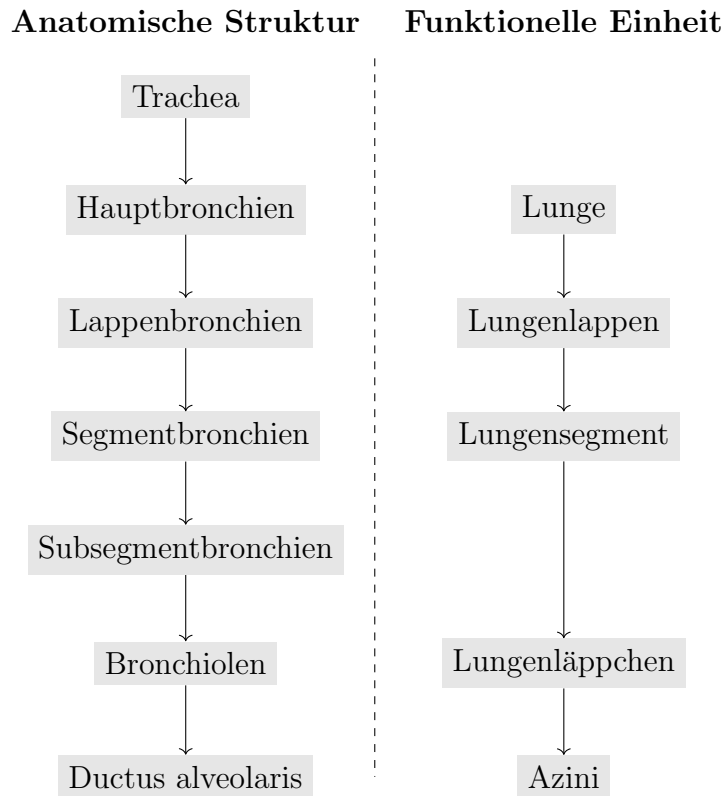


Tabelle 2.4.: Hierarchische Struktur der luftleitenden Atemwege. Links die (vereinfachte) Reihenfolge der anatomisch zugrundeliegenden Atemwege, rechts die dazu gehörigen funktionellen Lungenabschnitte.

### Physikalische Grundlagen

Schallwellen sind periodische Auslenkungen der Moleküle, die sich in der Materie ausbreiten.<sup>41</sup> Anhand der Frequenz dieser Auslenkungen unterteilt man Schall in den vom menschlichen Ohr wahrnehmbaren Hörschall (16Hz - 20kHz), den nicht wahrnehmbaren Infraschall (<16Hz) und Ultraschall (>20kHz).<sup>41</sup> Diese Schallwellen breiten sich in Materie mit der Schallgeschwindigkeit  $c$  aus, die vom Aggregatzustand und den mechanischen Eigenschaften der schallleitenden Medien abhängt (näheres hierzu siehe Anhang C, Seite 69).

Jedes Medium setzt, abhängig von seiner Dichte  $\rho$ , der sich ausbreitenden Schallwelle einen Widerstand entgegen, die sog. Impedanz  $Z$ .<sup>42</sup>

$$Z = \rho \times c \tag{2.1}$$

Bei der Sonographie erzeugt eine piezoelektrische Schallquelle Wellen im Ultraschallbereich, welche durch das Körpergewebe wandern. An den Grenzflächen verschiedener Gewebestrukturen kommt es hierbei teilweise zu Reflektionen des Schalls, die von einzelnen piezoelektrischen Elementen in der Schallquelle registriert werden. Der Reflexionsgrad  $R$

an einer Grenzfläche ist dabei abhängig von den Impedanzen  $Z_1$  und  $Z_2$  der aneinander grenzenden Gewebe.<sup>43</sup> Die Reflektion ist umso ausgeprägter, je weiter  $R$  von 0 abweicht.

$$R = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \quad (2.2)$$

Aus den Laufzeiten vom Schallsignal bis zum Eintreffen der Reflektion errechnet das Ultraschallgerät die Position dieser Reflektionen (A-Scan), und durch Kombination mehrerer piezoelektrischer Elemente nebeneinander wird ein zweidimensionales Schnittbild (B-Scan) generiert.<sup>41</sup> Grenzflächen mit hohem Reflexionsgrad erscheinen dabei im Bild hell (*echogen* oder *echoreich*), solche die kaum Schallwellen reflektieren hingegen dunkel (*echoarm*).<sup>42</sup> Wird überhaupt kein Schallsignal reflektiert, erscheint die Struktur schwarz (*anechoisch*).<sup>42</sup>

	Schallgeschwindigkeit $c$ [ $\frac{m}{s}$ ]	Impedanz $Z$ [ $\frac{kg}{m^2 \times s}$ ]
Luft	340	$4.5 \times 10^2$
Wasser	1480-1500	$1.48 \times 10^6$
Blut	1550	$1.61 \times 10^6$
Skelettmuskel	1580	$1.61 \times 10^6$
Herzmuskel	1550	$1.62 \times 10^6$
Leber	1570	$1.65 \times 10^6$
Niere	1560	$1.62 \times 10^6$
Milz	<i>N.A.</i>	$1.64 \times 10^6$
Knochen	3600-4040	$6 \times 10^6$

Tabelle 2.5.: Schallgeschwindigkeit und Impedanz in der Luft sowie in verschiedenen Gewebearten.<sup>41,42,43,44,45</sup> Die Schallgeschwindigkeiten und Impedanzen der meisten Gewebearten liegen nah beieinander, wodurch diese sich gut für die Ultraschalluntersuchung eignen. Medien mit stark abweichenden Impedanzen, wie Luft oder Knochen, sind für den Ultraschall kaum zugänglich.

## Befunde in der Lungensonographie

Aufgrund der hohen Differenz zwischen der Impedanz der luftgefüllten Lunge und der Impedanz im umgebenden Gewebe (vergleiche Tabelle 2.5 und Gleichung 2.2, Seite 14) werden nahezu alle eingehenden Ultraschallsignale an der Lungenoberfläche vollständig reflektiert. Die Pleura erscheint daher sehr echoreich, und (in Bezug auf die Schallquelle) hinter der Pleura liegende Strukturen sind der Sonographie nicht zugänglich.<sup>39</sup> Gleichzeitig stellt der Übergang der zurück laufenden Schallwellen zwischen Gewebe und

Ultraschallsonde ebenfalls einen Impedanzsprung dar, daher wird auch hier ein Teil der Schallwellen reflektiert. In Folge pendeln die Schallsignale zwischen Pleura und Schallkopf hin und zurück, das Signal der Pleura erreicht also in ganzzahligen Vielfachen der initialen Laufzeit wiederholt den Schallkopf. Die Software des Ultraschallgeräts errechnet aus dem wiederholten Eintreffen dieses Signals daher (fälschlicherweise), dass mehrere echoreiche Strukturen in gleichem Abstand zueinander in der Tiefe des Gewebes liegen, und stellt im B-Bild das echoreiche Signal der Pleura als Reverberation wiederholt dar, sogenannte *A-Linien*.<sup>39</sup> Diese nehmen in der Tiefe des Bildes an Echogenität ab, da mit jeder Reverberation Schallenergie an den Grenzflächen verloren geht.

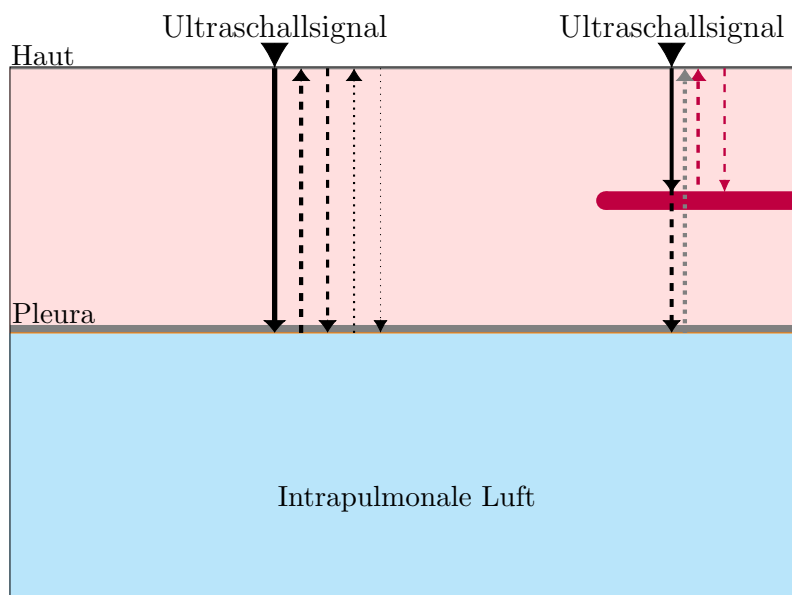


Abbildung 2.1.: Entstehung von Reverberationsartefakten: Die eingehenden Ultraschallwellen werden nahezu vollständig an der Pleura reflektiert (links). Die zurücklaufenden Schallwellen werden teilweise an der Grenzfläche zwischen Haut und Ultraschallsonde erneut reflektiert, und laufen zurück zur Pleura, wo sie erneut reflektiert werden.<sup>39</sup> Neben der Pleura finden sich weitere, echoreiche Strukturen (violetter Balken) im subkutanen Gewebe (rechts), an denen die Ultraschallwellen teilweise reflektiert werden, und zusätzliche Reverberationsartefakte (violette Pfeile) neben denen der Pleura (grauer Pfeil) erzeugen.<sup>39</sup>

Dies gilt jedoch nur für den Fall, dass die Pleura gleichmäßig strukturiert ist und eine spiegelglatte Barriere für den Ultraschall darstellt. Die von der Pleura in die Tiefe des Lungenparenchyms abgehenden interlobulären Septen können im Rahmen entzündlicher Erkrankungen ödematös anschwellen, wodurch die Grenzfläche zur intrapulmonalen Luft unregelmäßig strukturiert wird. Hierbei entstehen eng aneinander liegende Grenzflächen von Luft und Gewebe, zwischen denen Ultraschallsignale mit sehr kurzer Laufzeit hin- und herpendeln.<sup>46,47</sup> Die entstehenden Signale, die von der Ultraschallsonde erfasst werden, haben wesentlich geringeren zeitlichen Abstand zueinander und türmen sich im

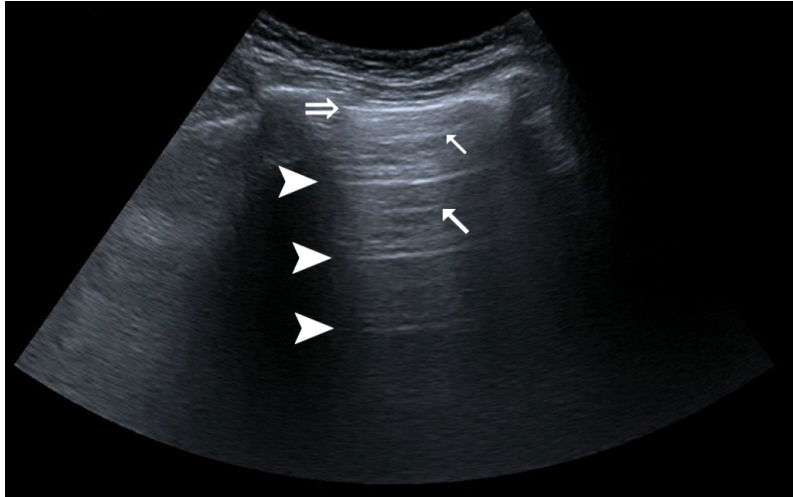


Abbildung 2.2.: A-Linien in der Sonographie: Die echoreiche Pleura (Doppelpfeil) projiziert sich, stets nach der gleichen Laufzeit im subkutanen Gewebe und daher in gleichmäßigen Abständen, in der Tiefe des Bildes als A-Linien (Pfeilspitzen). Zwischen den A-Linien werden echoreiche Artefakte (schräge Pfeile) projiziert, die durch Reverberation an echoreichen Grenzflächen im subkutanen Gewebe entstehen, und analog als A'-Linien bezeichnet werden.<sup>39</sup>

B-Bild zu vertikalen Artefakten auf, den *Kometenschweif*en (siehe Abbildung 2.3, Seite 17 und Abbildung 2.4, Seite 17).<sup>46,47</sup> Analog zu den A-Linien nimmt die Echogenität dieser Wiederholungsartefakte mit der Bildtiefe ab, da mit jeder Reflektion ein Teil der Schallenergie verloren geht.<sup>47</sup> Bildmorphologisch ähnlich sind die *Ring-Down*-Artefakte, denen allerdings ein anderer Mechanismus zugrunde liegt: Die flüssigkeitsgefüllten interlobulären Septen werden durch einfallende Ultraschallwellen zur Resonanz angeregt, wenn diese von engen, annähernd tetraedisch angeordneten Grenzflächen eingeschlossen sind.<sup>47</sup> Die durch Resonanz entstehenden Ultraschallwellen aus diesen Septen können ebenfalls vom Ultraschallgerät detektiert werden, und werden von diesem als vertikales Artefakt dargestellt. Anders als die Kometenschweife werden die Ring-Down-Artefakte in der Tiefe des Bildes nicht abgeschwächt, da die Resonanz durchgehend anhält, solange Ultraschallwellen eingesendet werden.<sup>47</sup> Diese Artefakte durchbrechen die sonst auftretenden A-Linien und werden B-Linien genannt (Abbildung 2.5, Seite 18).<sup>39</sup> Drei oder mehr B-Linien pro Interkostalraum sind dabei als interstitielle Pathologie zu werten.<sup>39</sup> Mit zunehmendem Ausmaß der interstitiellen Beteiligung und dem Übergang in ein alveoläres Ödem verschmelzen die B-Linien miteinander, was mit Milchglasinfiltraten im CT korreliert.<sup>39</sup> Entsprechend der Größenordnung der interlobulären Septen sind B-Linien meist wenige Millimeter voneinander entfernt.<sup>40</sup>

Sind die Alveolen selbst nicht mehr belüftet, wie etwa bei einer pneumonischen Konsolidierung, einer Atelektase oder bei ausgeprägtem Lungenödem, verringert sich die

Differenz der Gewebeampe­danzen an der Pleura, und dieselbe wird durchlässig für Ultraschallwellen (Abbildung 2.6, Seite 18). Die Sonographie kann nun die Binnenstruktur des Lungengewebes (*tissue-like sign*<sup>39</sup>) selbst bis zu dem Punkt erfassen, an dem wieder belüftete Lunge anschließt; diese Grenze wird als irreguläre, durch die unterschiedlichen Impedanzen echoreiche Grenzfläche markiert, das sog. *shred sign*.<sup>39</sup>

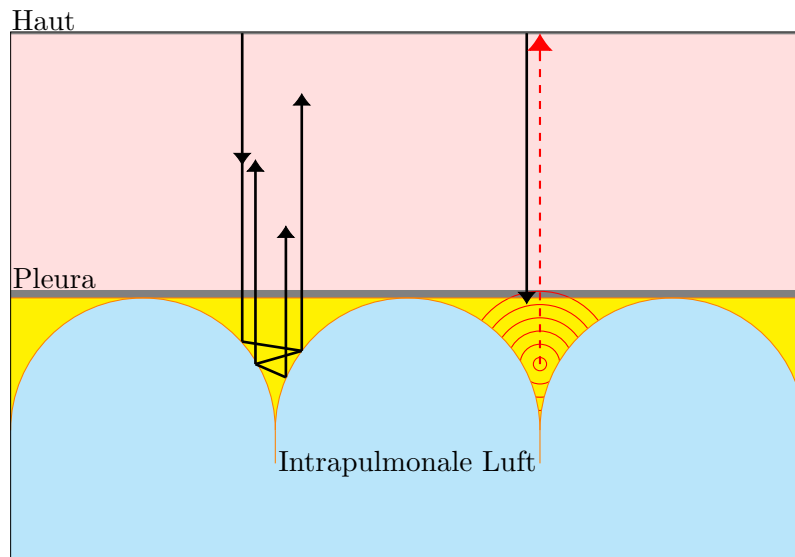


Abbildung 2.3.: Kometenschweif- und Ring-Down-Artefakte sind vertikale, echoreiche Artefakte. Kometenschweifartefakte (links) entstehen durch Reverberationen zwischen den eng aneinanderliegenden Luft-Gewebe-Grenzflächen der verdickten Bindegewebssepten (gelb) und der intrapulmonalen Luft (blau).<sup>46,47</sup> Ring-Down-Artefakte (rechts) entstehen durch Resonanz (rot) der Flüssigkeitssäule im verdickten Septum, die gebündelt an den Schallkopf zurück emittiert wird.<sup>46,47</sup>

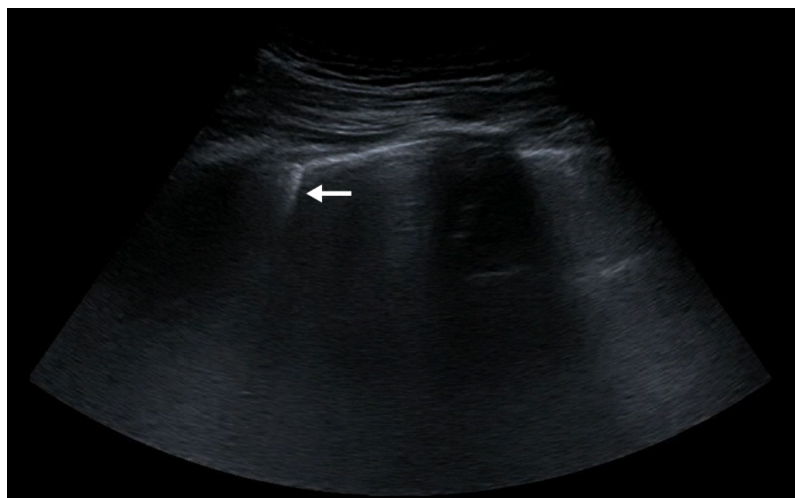


Abbildung 2.4.: Kometenschweifartefakt in der Sonographie. Anders als B-Linien reichen diese Artefakte nicht bis an den Unterrand des Bildes, ihre Relevanz ist unklar.<sup>39</sup>

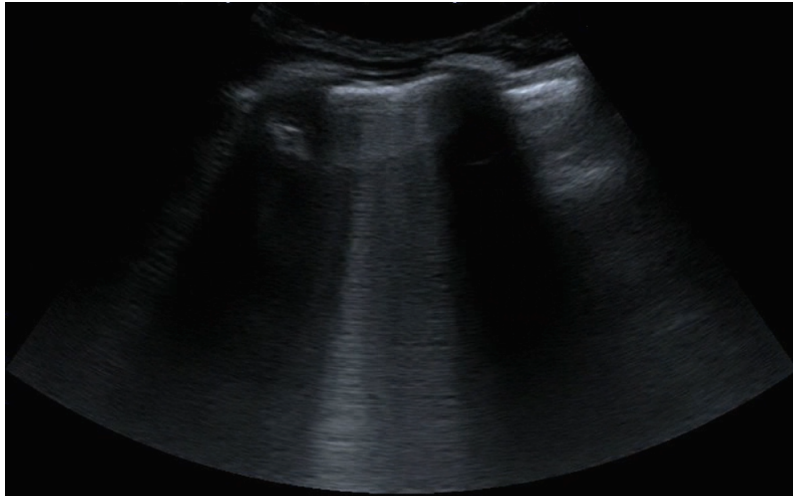


Abbildung 2.5.: B-Linien in der Sonographie: Diese reichen, aufgrund durchgehender Resonanz in den verdickten Bindegewebssepten, bis zum Unterrand des Bilds und unterbrechen die physiologischerweise auftretenden A-Linien.

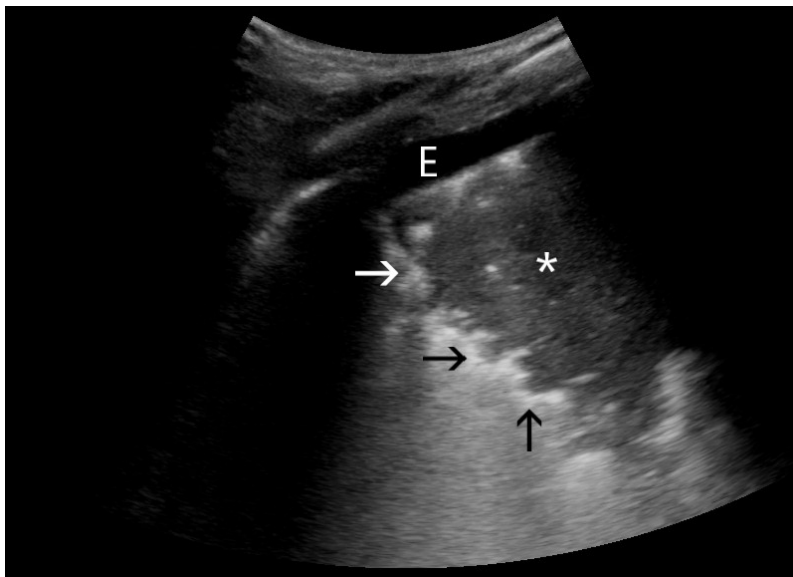


Abbildung 2.6.: Das *tissue-like sign* (\*) beschreibt das parenchymatöse Erscheinungsbild der konsolidierten Lunge in der Sonographie, das durch den Anstich kleiner Blutgefäße und Flüssigkeitseinschlüsse (echoarme Punkte) und kleiner Atemwege, teils mit Luftpneumonie (echoreiche Punkte), entsteht. Die Pfeile markieren das echoreiche *shred sign*. Zudem ist ein Erguss (E), am ehesten ein Exsudat, detektierbar.

## Lungenonographie in der Infektiologie

Einzelne Fallserien und retrospektive Analysen beschreiben die Anwendung der Lungenonographie zur Diagnose HIV-assoziiierter Lungenerkrankungen.<sup>48,49,50</sup> Die *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie ist in dieser Hinsicht am ausgiebigsten untersucht, da diese multifokale, interstitielle Lungenerkrankung erwartungsgemäß zahlreiche B-Linien in der Lungenonographie hervorruft.<sup>48,49,50</sup> Zudem sollen zystische Artefakte in Konsolidierungen, die auf punktförmige Lufteinschlüsse zurückzuführen sein sollen (siehe Abbildung 2.7, Seite 19), spezifisch sein in der Diagnose einer Infektion mit Pneumozysten.<sup>48,49</sup> Aufgrund der seltenen Inzidenz dieser AIDS-definierenden Erkrankung in der Ära der antiretroviralen Therapie sind diese Studienpopulationen allerdings klein.<sup>48,49,50</sup>

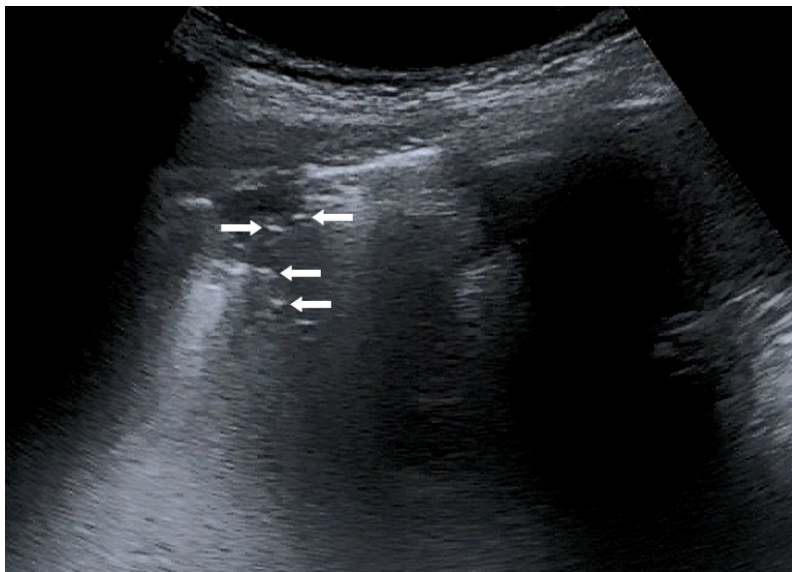


Abbildung 2.7.: Zystische Lufteinschlüsse (Pfeile) in einer Konsolidierung: Diese Morphologie ist spezifisch für *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonien beschrieben.<sup>48,49</sup>

Gerade in Hinblick auf die seit Ende 2019 anhaltende Pandemie des SARS-CoV-2 wird die Lungenonographie evaluiert:<sup>51</sup> Die Sonographie erlaubt die bettseitige Bildgebung und könnte so Transporte potentiell kontagiöser Patienten, beispielsweise für CT-Untersuchungen, reduzieren. Die COVID-19-Pneumonie manifestiert sich typischerweise als interstitielle Pathologie,<sup>52</sup> für welche die Lungenonographie sensitiver sein soll als das Röntgen.<sup>53</sup> Zudem erlaubt die Lungenonographie eine deutlich schnellere Diagnostik als konventionelle pulmonale Diagnostik in einem notfallmedizinischen Setting.<sup>39,54</sup>

## 2.2. Methoden

### 2.2.1. Lungensonographie bei Patienten mit HIV und AIDS

Zwischen Oktober 2017 und März 2019 schlossen wir prospektiv HIV-Patienten in der Abteilung für Infektiologie am Universitätsklinikum Frankfurt in die Studie ein. Ziel der Studie war es, die Sensitivität und Spezifität der Lungensonographie im Vergleich mit konventionellem Röntgen und der Computertomographie zu beurteilen, und die Interrater-Reliabilität der Sonographie zwischen mehreren Untersuchern einzuschätzen. Die Ethikkommission der Universitätsklinik der Goethe-Universität bewilligte das Studienvorhaben, das den Richtlinien der Deklaration von Helsinki entsprach.

#### Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Einverständnis zur Teilnahme an der Studie
- Bekannter positiver HIV-Status

Ausschlusskriterien waren:

- Fehlende Einverständnis oder Ablehnung der Studienteilnahme
- Negativer oder unklarer HIV-Status

#### Konventionelle Diagnostik

Alle Patienten wurden, unabhängig von ihrer Teilnahme an der Studie, entsprechend nationaler und internationaler Leitlinien ausschließlich notwendigen diagnostischen Verfahren unterzogen. Dadurch ergab sich bei den Studienteilnehmern eine pulmonale Diagnose, oder aber der Ausschluss einer solchen. Invasive Diagnostik (wie Blutentnahmen, endoskopische oder chirurgische Interventionen) oder bildgebende Verfahren mit Strahlenbelastung (wie Röntgen oder Computertomographien) wurden daher nur für die ohnehin notwendige stationäre Versorgung durchgeführt, *nicht* aber für die Teilnahme an der Studie.

Im Rahmen der HIV-Diagnostik wurde per Polymerasekettenreaktion (PCR) die Viruslast und per Durchflusszytometrie die CD4-Zellzahl im Blut der Patienten bestimmt. Für viele Patienten waren darüber hinaus Langzeitdaten über den Verlauf der Viruslast



und der CD4-Zellzahlen verfügbar, da sie über längere Zeit regelmäßig Kontrolluntersuchungen und Behandlungen erhalten. Bei zuvor negativem oder unklarem HIV-Status wurde die HIV-Infektion mittels zweistufigem Testverfahren diagnostiziert. Hierbei wird in der ersten Stufe ein Screeningtest mittels *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) durchgeführt, der eine hohe Sensitivität, jedoch geringe Spezifität aufweist.<sup>55</sup> Im HIV-ELISA werden Antikörper gegen HIV sowie HIV-Antigene detektiert.<sup>55</sup> Ist dieser positiv, wird die Infektion in einer zweiten Stufe mittels *Western Blot* (Nachweis von HIV-Antigenen) oder *Line Blot* (Nachweis von HIV-Antikörpern), die eine höhere Spezifität als der HIV-ELISA aufweisen, bestätigt.<sup>55</sup>

Je nach zugrundeliegender Lungenerkrankung konnte die Diagnose durch verschiedene, für die jeweils vermutete Entität am besten geeignete Methode, diagnostiziert werden: Einen zentralen Bestandteil stellt hier die konventionelle Bildgebung, etwa das Röntgen des Thorax in in posterior-anteriorem (p.a.) und lateralem Strahlengang oder in anterior-posteriorem (a.p.) Strahlengang sowie Computertomographien mit und ohne Kontrastmittel (KM). Die Direktmikroskopie aus Sputum oder bronchoskopisch akquirierter Bronchiallavage (BAL), oder daraus gewonnenen Kulturen, wurde durchgeführt zur Identifikation bakterieller oder fungaler Erreger. Hierfür verwendete Färbungen beinhalteten die Gramfärbung (bakterielle Erreger), Ziehl-Neelsen-Färbung (mykobakterielle Erreger) und die Silberfärbung nach Grocott (für *Pneumocystis jirovecii*). Durch molekularbiologische Methoden, in der Regel durch PCR aus Sputum oder BAL, können ebenso Bakterien und Pilze sowie Viren nachgewiesen werden. Die Diagnose maligner Erkrankungen wurde durch pathologische Aufarbeitung und Analyse von chirurgisch oder endoskopisch entnommenen Gewebeproben gestellt. Gegebenenfalls notwendige Lungenfunktionsprüfungen wurden mittels Spirometrie oder Ganzkörperplethysmographie durchgeführt. Die Indikation zu allen diagnostischen Interventionen wurde durch Zusammenschau anamnestischer Angaben, klinischer Untersuchungsbefunde und Ergebnisse ggf. durchgeführter konventionell-radiologischer Verfahren gestellt. Die für die Detektion der jeweiligen Erkrankung geeignetste Diagnostik wurde als Vergleich herangezogen, um die Güte der konventionellen und sonographischen Bildgebung zu ermitteln.

## **Lungensonographie**

Alle Ultraschalluntersuchungen in dieser Studie wurden von einem einzelnen Untersucher (MARGGRANDER) durchgeführt, der nicht über die Diagnose der Patienten informiert wurde. Genutzt wurde hierfür ein *Aplio TUS A300* Ultraschallgerät<sup>56</sup> (Toshiba, Tokio) mit einem konvexen Schallkopf (3.5 MHz) und einem Linearschallkopf (10 MHz).

Die Ultraschallbilder wurden in longitudinaler Orientierung aufgenommen. Pro Seite wurde der Thorax der Patienten medioklavikular im 2.-3. und im 4.-5. Interkostalraum, sowie

in der hinteren Axillarlinie oberhalb des Diaphragma geschallt. Diese insgesamt 6 Schnitte pro Patient, angelehnt an das *BLUE*-Protokoll<sup>39</sup> (*Bedside Lung Ultrasound in Emergencies*), ist für jeden Patienten anhand anatomischer Strukturen reproduzierbar, auch bei solchen Patienten die in Rückenlage immobilisiert sind (etwa durch Begleiterkrankungen, invasive Beatmung oder extrakorporale Zirkulation). Der Untersucher zeichnete jeweils im B-Bildmodus Videomitschnitte und im M-Modus Einzelbilder auf. Im Nachgang befundeten der Untersucher und zwei verblindete Pneumologinnen (KOÇ-GÜNEL und TEKELI-CAMCI), jeweils unabhängig voneinander, die Bilder auf das Vorhandensein von B-Linien, Konsolidierungen, Bewegungsartefakten der Pleura, sowie Pleuraergüsse.

## Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Programmiersprache GNU R 4.0.3<sup>57</sup> und den dazugehörigen Paketen *dplyr*<sup>58</sup>, *irr*<sup>59</sup>, *ggplot2*<sup>60</sup>, *skedastic*<sup>61</sup> und *lmtree*<sup>62</sup>.

Vergleiche zwischen Gruppen wurden durchgeführt mit dem  $\chi^2$ -Vierfeldertest mit Yates' Koninuitäts-Korrektur oder Fisher's exaktem Test (für nominale Daten), dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (für nicht-normalverteilte Daten auf Ordinalskalenniveau oder höher), oder Student's t-Test (für normalverteilte Daten auf Intervall- oder Verhältnisskalenniveau). Die Normalverteilung wurde geprüft mit dem Shapiro-Wilk-Test. Korrelationen wurden mit Pearson's  $r$  (normalverteilte Daten) oder Spearman's  $\rho$  (nicht-normalverteilte Daten) getestet, das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  wurde mittels linearer Regression nach der Methode der kleinsten Quadrate geschätzt. Um die Homoskedastizität der korrelierten Daten zu testen, wurde White's Test eingesetzt. Nichtlineare Regressionen, wie die *locally estimated scatterplot smoothing* (LOESS-) Regression, wurden graphisch dargestellt.

Anhand der erhobenen Ultraschallbefunde des primären Untersuchers und der verblindeten Beurteilung durch zwei unabhängige Beobachterinnen konnte die Interrater-Reliabilität der Ultraschalluntersuchung geschätzt werden. Für kategorische Beobachtungen (d.h. Nominalskalenniveau) wurde Lights' Kappa ( $\kappa$ ) berechnet. Die Interrater-Reliabilität von Variablen auf Ordinalskalen- oder höherem Niveau wurde mithilfe eines zweiseitigen Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) ermittelt.

### 2.2.2. Lungensonographie bei Patienten mit COVID-19

Wir analysierten retrospektiv die Ultraschalluntersuchungen von Patienten mit COVID-19, die zwischen Februar und April 2020 in der Abteilung für Infektiologie behandelt wurden. Alle Ultraschalluntersuchungen wurden im Isolationsbereich der Infektiologie oder der anästhesiologischen Intensivstation unter entsprechenden Schutzmaßnahmen (FFP3-Maske, flüssigkeitsabweisender Kittel, OP-Haube, Schutzbrille/Visier und zwei

Paar Handschuhe) durchgeführt. Dabei sollte die Durchführbarkeit der Sonographie unter den Schutzmaßnahmen einer Isolierstation untersucht werden.

### **Einschlusskriterien**

Untersuchungen bei Patienten, die positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden und an denen mindestens eine Ultraschalluntersuchung während ihres Krankenhausaufenthalts durchgeführt wurde, wurden retrospektiv aufgearbeitet.

### **Konventionelle Diagnostik**

Der Nachweis der Infektion mit SARS-CoV-2 gelang mittels PCR aus tiefen nasopharyngealen und oropharyngealen Abstrichen. Klinische Untersuchungsbefunde durch die behandelnden Ärzte bei Aufnahme und im Verlauf wurden ebenfalls berücksichtigt. Konventionelle bildgebende Verfahren wurden im Ermessen der behandelnden Ärzte durchgeführt, um die Krankheitsschwere zu beurteilen und den Krankheitsverlauf zu verfolgen: Hierzu kamen Röntgenuntersuchungen und Computertomographien infrage. Röntgenuntersuchungen wurden in posterior-anteriorem (p.a.) und lateralem Strahlengang bei stabilen Patienten, oder in anterior-posteriorem (a.p.) Strahlengang als bettseitige Untersuchung bei kritisch kranken Patienten, durchgeführt. Computertomographien wurden nativ, also ohne KM durchgeführt zur Beurteilung der pulmonalen Infiltrate, oder mit KM im Sinne einer CT-Angiographie bei Verdacht auf eine bestehende LAE.

### **Lungensonographie**

Sonographien wurden von zwei Untersuchern (WOLF und MARGGRANDER) durchgeführt, und im gemeinsamen Konsens befundet. Dabei wurde ein *Aplio TUS A300* Ultraschallgerät<sup>56</sup> (Toshiba, Tokio) mit einem konvexen Schallkopf (3.5 MHz) oder ein *Nemio SSA 550A* Ultraschallgerät<sup>63</sup> (Toshiba, Tokio) mit einem konvexen Schallkopf (3.75 MHz) verwendet. Jeweils anterior (zwischen Parasternallinie und ipsilateraler vorderer Axillarlinie) und lateral (zwischen vorderer und hinterer Axillarlinie) wurden mindestens 4 Interkostalräume (ICR) untersucht. Bei Patienten, die aufrecht sitzen konnten, wurden zudem mindestens 6 Interkostalräume dorsal (zwischen hinterer Axillarlinie und ipsilateraler Paravertebrallinie) untersucht. Dabei wurde das Vorhandensein von A-Linien, B-Linien, Konsolidierungen und Pleuraergüssen schriftlich festgehalten.

## 2.3. Ergebnisse

### 2.3.1. Lungensonographie bei Patienten mit HIV und AIDS

#### Patientencharakteristika

Im Beobachtungszeitraum wurden 88 Patienten für die Teilnahme evaluiert. 80 Patienten hiervon wurden eingeschlossen; fünf Patienten lehnten die Studienteilnahme ab, drei waren nicht aufklärungsfähig aufgrund neurologischer oder psychiatrischer Komorbidität. 64 Patienten identifizierten sich als männlich, 16 Patientinnen identifizierten sich als weiblich, zwei der Patientinnen waren transgender. Im Median waren die Probanden 47 Jahre alt (IQR 40 - 52.25). Im Folgenden sollen, wenn nicht anders angegeben, die Personen der Studienpopulation im generischen Maskulinum als "Patienten" bezeichnet werden. Tabelle 2.6 auf Seite 27 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Charakteristika der Patienten und der einzelnen Subgruppen.

#### HIV und AIDS

AIDS-definierende Erkrankungen wurden bei 35 der Patienten diagnostiziert. Die mittlere CD4-Zellzahl der Studienpopulation betrug 137.5/ $\mu$ l (IQR 37.75 - 330.75), wobei solche mit AIDS-definierenden Erkrankungen niedrigere CD4-Zellzahlen (median 45/ $\mu$ l, IQR 30.5 - 139.5) hatten als Patienten ohne AIDS (median 292/ $\mu$ l, IQR 126 - 638). Die HI-Viruslast war höher bei Patienten mit AIDS (median 170000 IU/ml, IQR 28515.5 - 795500) als bei denen ohne AIDS-definierende Erkrankung (median 21 IU/ml, IQR 20 - 29700). Die Viruslast der gesamten Population lag median bei 5115.5 IU/mL (IQR 20 - 248250). Sowohl der Unterschied der CD4-Zellzahlen als auch der Viruslasten ergab, im Vergleich der Patienten mit vs. ohne AIDS, einen p-Wert je  $< 0.001$ .

#### Lungenerkrankungen

Bei 54 Studienpatienten wurden Lungenerkrankungen zum Zeitpunkt der Datenerhebung diagnostiziert, bei den übrigen 26 wurde eine Lungenerkrankung ausgeschlossen. Die häufigsten beobachteten Erkrankungen waren 21 *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonien (PCP) und 19 bakterielle Pneumonien. Darüber hinaus sahen wir sechs Fälle von Cytomegalovirus-(CMV-) Pneumonien, vier mykobakterielle Infektionen und zwei Patienten mit Influenza. Neben infektiösen Lungenerkrankungen zählen auch pulmonale Kaposi-Sarkome (zwei Fälle), nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC, zwei Fälle) und ein

*Primary Effusion* Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) mit pleuraler und pulmonaler Beteiligung zum beobachteten Spektrum der HIV-Erkrankung. Pleurale Mitbeteiligung bei extrapulmonalen Erkrankungen wurde darüber hinaus bei akuter Pankreatitis (zwei Fälle), bei akutem Nierenversagen und bei Leberzirrhose (jeweils ein Patient) beobachtet.

Zehn Patienten hatten bereits vorbestehende chronische Lungenerkrankungen: Dazu zählten die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD, vier Fälle), Asthma bronchiale (ein Patient), Lungenemphysem (drei Patienten) und pulmonalerterielle Hypertonie (PAH, ein Patient). Ein Patient hatte bei rezidivierenden Pneumothoraces eine Pleurodese erhalten.

Zur statistischen Auswertung wurden diese Patienten in Gruppen zusammengefasst. Wenn mehrere pulmonale Diagnosen gleichzeitig bestanden, wurden die Patienten entsprechend der klinisch führenden Erkrankung zugeordnet. Die Gruppen sind in Tabelle 2.6, Seite 27 aufgelistet.

## Sonographie

Die Dauer (Abbildung 2.8, Seite 25) der sonographischen Untersuchung pro Patient (median 11 Minuten und 48 Sekunden) nahm über den Verlauf der Studie ab ( $\rho=-0.37$ ,  $p<0.001$ ).

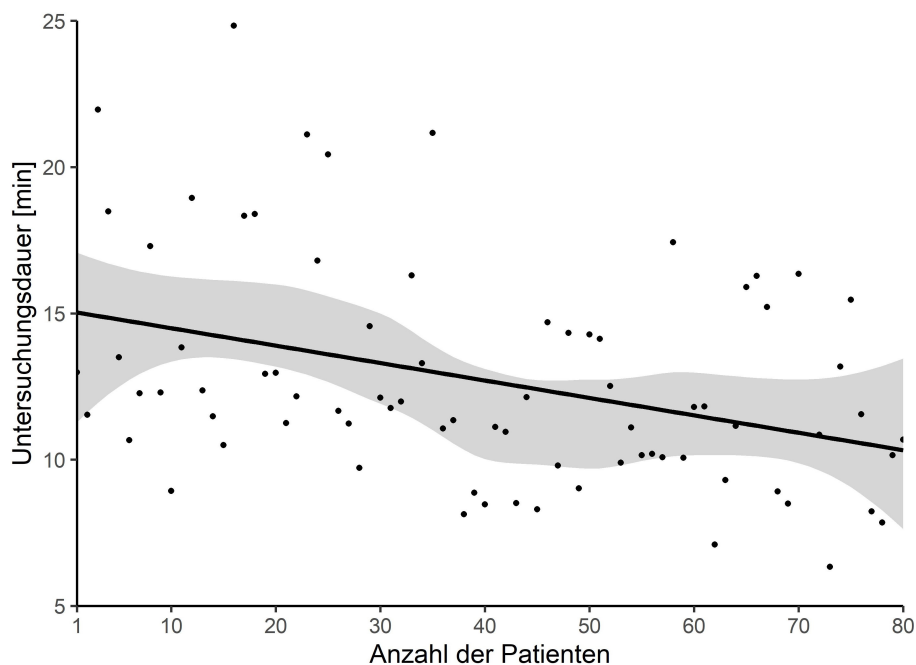


Abbildung 2.8.: Untersuchungsdauer in Abhängigkeit der Anzahl eingeschlossener Studienpatienten. Durchgehende Linie: Lineare Regression. Graue Fläche: 95%-Konfidenzintervall der LOESS-Regression)

Die Lungensonographie war, verglichen mit der pulmonalen Diagnose, 90.7% sensitiv und 65.4% spezifisch in der Detektion von Auffälligkeiten. Drei oder mehr B-Linien in mindestens einem ICR wurden bei Patienten mit Lungenerkrankungen häufiger (83.3%) beobachtet als bei Patienten ohne Lungenerkrankungen (19.24%). Patienten mit PCP zeigten sowohl die meisten betroffenen ICR (median 3, IQR 1-4), als auch die höchste Gesamtsumme an B-Linien (median 13, IQR 7-18.5) in allen untersuchten Regionen. Bei bakteriellen Pneumonien und anderen Lungenerkrankungen fanden wir weniger betroffene ICR (median 1, IQR 1-3 für bakterielle Pneumonien und median 2, IQR 1-2 für andere Erkrankungen) und weniger B-Linien insgesamt (median 11, IQR 5.5-11 für bakterielle Pneumonien, median 10, IQR 8.75-11 für andere Erkrankungen), die Unterschiede zwischen den verschiedenen Lungenerkrankungen waren allerdings nicht signifikant ( $p$  jeweils  $>0.2$ ). Lungengesunde hatten signifikant weniger betroffene ICR (median 0, IQR 0-0,  $p < 0.001$  gegenüber jeder Lungenerkrankung), jedoch wurden bei wenigen Patienten ohne Lungenerkrankung ebenfalls B-Linien im Ultraschall gefunden. Lungengesunde mit B-Linien hatten median höhere HI-Viruslasten im Blut (median 95900 IU/ml, IQR 23-97700) als solche ohne B-Linien im Ultraschall (median 53 IU/ml, IQR 20-135000), dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p > 0.2$ ). Patienten mit PCP hatten geringfügig häufiger bilateral verteilte B-Linien (57% der Fälle) als Patienten mit bakteriellen Pneumonien (42%) oder anderen Lungenerkrankungen (44%), dieser geringe Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p > 0.2$ ).

Konsolidierungen konnten in geringer Häufigkeit sowohl bei Patienten mit pulmonaler Erkrankung (27.8%) als auch bei Lungengesunden (11.5%) beobachtet werden, Ergüsse waren ebenfalls bei Lungenkranken (20.4%) und bei gesunden Kontrollpatienten (7.7%) zu detektieren. Aufgrund der geringen Häufigkeiten und dem Auftreten in allen Gruppen unterschieden Konsolidierungen und Ergüsse weder zwischen Lungenerkrankungen, noch zwischen Erkrankten und Gesunden ( $p > 0.2$ ). Zwar hatten Patienten mit PCP nur dann Pleuraergüsse, wenn eine zweite Pathologie der Lunge koinzidentell vorlag, dieser Unterschied zeigte jedoch bei der geringen Fallzahl keine Signifikanz ( $p > 0.2$ ). Konsolidierungen mit *zystischer* Morphologie (siehe Abbildung 2.7, Seite 19) wurden bei zwei Patienten mit PCP (66.7% der Konsolidierungen bei PCP) und bei zwei Patienten mit Lungenerkrankungen anderer Ätiologie (16.7% der Konsolidierungen bei Lungenkranken ohne PCP) detektiert, der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0.15$ ).

	<b>Alle</b> (n=80)	<b>PCP</b> (n=21)	<b>Bakteriell</b> (n=17)	<b>Andere</b> <b>(AIDS)</b> (n=6)	<b>Andere</b> <b>(kein</b> <b>AIDS)</b> (n=10)	<b>Keine</b> <b>Lungen-</b> <b>krankheit</b> (n=26)
Alter (IQR) [Jahre]	47 (40-52.25)	45 (40-50)	49 (40-52)	48 (43.5-51.75)	55 (48-67.5)	45.5 (36-52.5)
Gender m/f/t* [%]	80/17.5/2.5	80.9/14.3/4.8	70.6/29.4/0	83.3/0/16.7	70/30/0	88.5/11.5/0
HIV-VL (IQR) [IU/ml]	15115.5 (20-248250)	264000 (125000- 1060000)	27 (20-33200)	215000 (46805.5 – 350250)	20 (20-22.25)	118.5 (20- 125675)
HIV-VL Zenith (IQR) [IU/ml]	222000 (83950- 575750)	361000 (148000- 1070000)	288000 (84200- 1030000)	301500 (201000 – 379500)	23507.5 (73- 100150)	172500 (76675- 465312.8)
CD4 Zell- zahl (IQR) [1/μl]	137.5 (37.75–330.75)	36 (18–47)	220 (91–484)	95 (77.25–154)	233 (102.75- 631.25)	200 (129.25- 560.25)
CD4 Zell- nadir (IQR) [1/μl]	75 (29-169)	35 (16-44)	73 (22-292)	95 (72-154)	151 (86-165.5)	149 (63.75- 200.25)
Jahre seit HIV- Diagnose (IQR)	4.5 (0-12.75)	0 (0-4)	9.5 (4.5-28.25)	0 (0-1.5)	9 (7-16)	6.5 (0-11.75)
Vorherige AIDS- Diagnose [%]	28.4	23.8	41.2	16.7	40	23.1
Jahre seit AIDS- Diagnose	0 (0-2)	0 (0-0)	4 (0.75-21.75)	0 (0-1.5)	1 (0.5-1.5)	0 (0-1.25)
ART z.Zt. der Unter- suchung [%]	62.5	33.3	76.5	50	80	73.1
CRP (IQR) [mg/dl]	2.17 (0.58-5.46)	2.18 (0.05-6.06)	4.02 (1.28-12.85)	1.2 (0.66-6.43)	2.4 (1.74-3.97)	0.84 (0.41-2.27)
LDH (IQR) [IU/l]	241 (194.75- 291.5)	267 (217-299)	278 (192-306)	214.5 (199.75- 322.25)	248.5 (222.25- 367.5)	211.5 (167.75- 260.5)
Fieber [%]	56.25	61.9	76.5	33.3	60	42.3
Kurz- atmigkeit [%]	66.25	85.7	88.24	50	80	34.62
Husten [%]	66.25	76.2	70.6	66.7	70	53.85
Tabak- rauchen [%]	71.25	47.62	88.24	83.3	90	69.23
Inhalative Drogen [%]	7.5	0	11.8	16.7	10	7.7

Tabelle 2.6.: Klinische und laborchemische Patientendaten zum Zeitpunkt der Sonographie. Kontinuierliche Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) dargestellt, Häufigkeiten kategorischer Merkmale in Prozent. LDH: Laktat-Dehydrogenase im Serum (i.S.). CRP: C-Reaktives Protein i.S. IU: International Units. ART: Antiretrovirale Therapie.

## Interrater-Reliabilität

Die Interrater-Reliabilität war hoch für die beobachteten B-Linien ( $ICC=0.82$ ,  $p<0.001$ ) und deutlich geringer für Konsolidierungen ( $\kappa=0.12$ ,  $p>0.2$ ) und Pleuraergüsse ( $\kappa=0.12$ ,  $p>0.2$ ). Die Korrelation der Interrater-Reliabilität mit der beobachteten Patientenzahl wurde für vier konsekutive Gruppen à 20 Patienten berechnet: In Abhängigkeit der Beobachtungen (siehe Abbildung 2.9, Seite 28) stieg die Interrater-Reliabilität für Konsolidierungen ( $r=0.88$ ,  $p=0.12$ ) und für Pleuraergüsse ( $r=0.37$ ,  $p>0.2$ ) an, und blieb nahezu konstant für B-Linien ( $r=-0.11$ ,  $p>0.2$ ). Für kleinere Teilgruppen (die mehr Messpunkte dargestellt und damit möglicherweise eine präzisere Korrelation zugelassen hätten) konnte die Interrater-Reliabilität aufgrund zu geringer Varianz nicht errechnet werden.

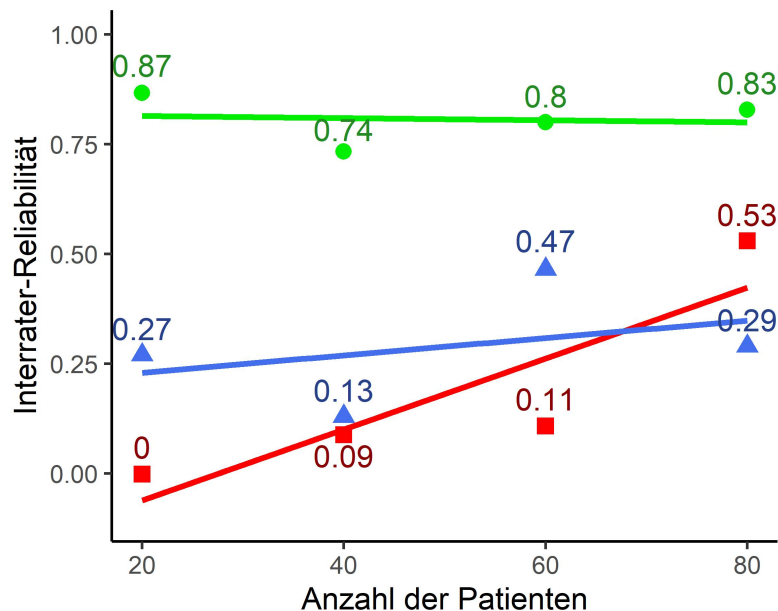


Abbildung 2.9.: Interrater-Reliabilität für B-Linien (grüne Kreise), Konsolidierungen (rote Quadrate) und Ergüsse (blaue Dreiecke)

## Konventionelle Bildgebung

CT-Untersuchungen waren für 51 Patienten verfügbar, Röntgenuntersuchungen für 44 Patienten. Verglichen mit der Diagnose war das CT 97.5% sensitiv und 72.7% spezifisch, während Röntgen eine Sensitivität von 78.1% und eine Spezifität von 75% hatte (siehe Tabelle 2.7, Seite 29). 51 Sonographien und 23 Röntgenuntersuchungen konnten mit dem CT als Standard verglichen werden; hierbei hatte die Sonographie eine Sensitivität von 88.2% und eine Spezifität von 75%, während Röntgen eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 100% aufwies.



Lungenerkrankung	Sonographie	Computertomographie	Röntgen
Alle	Sn: 90.7% PPV: 84.5%	Sn: 97.5% PPV: 92.9%	Sn: 78.1% PPV: 89.3%
PCP	Sn: 90.5%	Sn: 100%	Sn: 83.3%
Bakteriell	Sn: 88.2%	Sn: 100%	Sn: 92.3%
Andere	Sn: 93.8%	Sn: 90.9%	Sn: 61.5%
Keine	Sp: 65.4% NPV: 77.3%	Sp: 72.7% NPV: 88.9%	Sp: 75% NPV: 56.25%

Tabelle 2.7.: Diagnostische Performance der bildgebenden Verfahren. Sn: Sensitivität, Sp: Spezifität. PPV: Positiv prädiktiver Wert, NPV: Negativ prädiktiver Wert.

### 2.3.2. Lungensonographie bei Patienten mit COVID-19

Wir analysierten die Lungensonographien von 17 positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Personen, sechs (35.3%) Frauen und elf (64.7%) Männer, im Folgenden im generischen Maskulinum als "Patienten" bezeichnet. Das Alter der Patienten lag zwischen 30 und 68 Jahren (siehe Tabelle 2.8, Seite 31). Für 13 Patienten waren Röntgenuntersuchungen, und für acht Patienten CT-Untersuchungen verfügbar.

#### Sonographie

Pathologien wurden bei 14 der 17 Patienten detektiert: B-Linien wurden bei neun Patienten gefunden, hiervon hatten zwei keine weitere Pathologie, zwei Patienten hatten nebenbefundlich kleine Pleuraergüsse, und fünf Patienten hatten zusätzlich Konsolidierungen. Die ausgeprägtesten Konsolidierungen und B-Linien sahen wir in einem kritisch kranken Patienten mit ARDS, der kurze Zeit nach der Sonographie intubiert und maschinell beatmet werden musste. Ein Patient hatte einen Pleuraerguss ohne weitere Pathologien in der Untersuchung, und zwei Patienten hatten kleine Konsolidierungen ohne weitere Pathologien. Ein Patient hatte bilaterale Pleuraplaques ohne weitere Pathologien in der Sonographie; diesen wurde kein weiterer Krankheitswert beigemessen, da keine interstitielle Beteiligung oder anamnestische Belastung mit Stäuben nachgewiesen wurde, und der Patient asymptomatisch war.

#### Konventionelle Bildgebung

Bei sieben von acht Patienten konnten im CT Pathologien gefunden werden: Alle sieben CTs zeigten Milchglastrübungen, vier von diesen zeigten zusätzlich Konsolidierungen.

Bei einem auffälligen CT konnten im Ultraschall keine korrelierenden Pathologien gefunden werden, bei einem Patienten wurden Pleuraergüsse detektiert, jedoch keine B-Linien wie aus dem CT zu erwarten wäre. Bei fünf weiteren Untersuchungen wurden sonographisch zum CT passende Pathologien, also Konsolidierungen sowie B-Linien als Korrelat für Milchglastrübungen, detektiert. Bei dem einzigen Patienten mit unauffälligem CT wurden analog nur A-Linien detektiert.

Wenn die Röntgenuntersuchung Verschattungen zeigte, konnten auch stets im Ultraschall korrespondierende Pathologien nachgewiesen werden. Zusätzlich wurden im Ultraschall bei drei Patienten Pathologien identifiziert, die im Röntgen nicht nachzuweisen waren. Für vier Patienten waren sowohl CT- als auch Röntgenuntersuchungen verfügbar, in zwei dieser Fälle stimmten CT- und Röntgenbefund jeweils überein: Ein Patient hatte keine Pathologie in beiden Modalitäten, und ein Patient hatte Verschattungen im Röntgen sowie Konsolidierungen und Milchglastrübungen im CT. Bei zwei weiteren Patienten, die sowohl CT- als auch Röntgenuntersuchungen erhielten, zeigte das CT bei zuvor unauffälligem Röntgenbefund Milchglastrübungen.

Alter [Jahre]	Gender	SpO <sub>2</sub>	Rassel- geräusche	O <sub>2</sub> - Gabe [min <sup>-1</sup> ]	Konventionelle Bildgebung	Lungensonographie
44	f	95 %	keine	keine	Röntgen: Unauffällig	A-Linien, kleine subpleurale Konsolidierung
58	m	98 %	keine	keine	Röntgen: Unauffällig	A-Linien, Bilatera- le Pleuraplaques
52	f	96 %	keine	keine	Röntgen: Unauffällig CT: Milchglstrübung	A-Linien, kleiner Pleuraerguss (4mm)
59	m	94 %	keine	1 l	Röntgen: Unauffällig CT: Unauffällig	A-Linien
31	m	96 %	keine	keine	Röntgen: Unauffällig	A-Linien
32	m	96 %	keine	keine	Röntgen: Unauffällig	A-Linien, kleine subpleurale Konsolidierung
43	m	97 %	keine	keine	Röntgen: Unauffällig CT: Milchglstrübung	A-Linien
30	m	94 %	vorhanden	10 l	Röntgen: Unauffällig CT: Milchglstrübung, ausgeprägte bilate- rale Konsolidierung	Hauptsächlich B- Linien, große Konsolidierung
49	m	94 %	keine	4 l	CT: Milchglstrübung , Konsolidierung	Hauptsächlich B- Linien, kleine subpleurale Konsolidierung
68	f	95 %	keine	keine	Röntgen: Unauffällig	Hauptsächlich A- Linien, posterior B- Linien und große Konsolidierung
30	m	n	keine	keine	keine	A-Linien, kleine subpleurale Konsolidierung
54	f	n	keine	keine	keine	Hauptsächlich A- Linien, posterior B- Linien und große Konsolidierung
59	f	89 %	vorhanden	6 l	Röntgen: Verschattung CT: Milchglstrübung, Konsolidierung	Hauptsächlich B- Linien
51	m	97 %	keine	keine	CT: Angedeutete Milchglstrübung	Hauptsächlich B- Linien, kleiner Pleuraerguss (2mm)
68	f	93 %	keine	1 l	Röntgen: Verschattung	Hauptsächlich A- Linien, posterior B- Linien und große Konsolidierung
68	m	98 %	keine	3 l	Röntgen: Verschattung	Hauptsächlich B- Linien
37	m	99 %	keine	keine	Röntgen: Verschattung CT: Milchglstrübung , Konsolidierung	Hauptsächlich B- Linien, kleiner Pleuraerguss (6mm)

Tabelle 2.8.: Klinische und bildgebende Charakteristika der COVID-Patienten.

## 2.4. Diskussion

### 2.4.1. Lungensonographie bei Patienten mit HIV und AIDS

Die Ergebnisse demonstrieren den diagnostischen Wert sonographisch nachweisbarer B-Linien als Hinweis auf interstitielle Lungenerkrankungen im Rahmen der HIV-Infektion. Patienten mit Lungenerkrankungen hatten signifikant häufiger B-Linien in der Sonographie als Lungengesunde, jedoch unterscheidet die Verteilung und die Häufigkeit der B-Linien nicht zwischen verschiedenen Lungenerkrankungen. Eine Vielzahl von HIV-assoziierten Lungenerkrankungen manifestiert sich als multifokale, interstitielle Pathologie: PCP und andere Mykosen, virale Infektionen wie die CMV-Pneumonie und Mykobakteriosen verursachen typischerweise interstitielle Pneumonien,<sup>19</sup> eine Reihe dieser Erkrankungen traten auch in unserer Kohorte auf (Abschnitt 2.3.1, Seite 24). Gerade bei HIV-Patienten mit reduzierter CD4-Zellzahl und damit geschwächtem Immunsystem treten auch bakterielle Pneumonien häufiger als multifokale, interstitielle Pathologie in Erscheinung als bei immungesunden Patienten, die häufiger eine isolierte Lobärpneumonie entwickeln.<sup>64</sup> Die Patienten mit bakteriellen Pneumonien in unserer Kohorte zeigten überwiegend erniedrigte CD4-Zellzahlen (siehe Tabelle 2.6, Seite 27). Auch das pulmonale Kaposi-Sarkom kann interstitielle Wachstumsmuster aufweisen.<sup>65</sup> Aus diesen Gründen führten verschiedene Erkrankungen in unserer Kohorte vermutlich zu keinem signifikanten Unterschied in der Häufigkeit und Verteilung der B-Linien in der Lungensonographie (siehe Abschnitt 2.3.1, Seite 26). Eine Studie konnte zeigen, dass bilateral verteilte B-Linien häufiger bei PCP auftreten; die Autoren argumentierten, dass man anhand der Verteilung und Symmetrie der B-Linien eine PCP von anderen Lungenerkrankungen differenzieren kann.<sup>50</sup> Allerdings beobachteten die Autoren der Studie diesen Effekt bei einer kleinen Kohorte von kritisch kranken HIV-Patienten auf einer Intensivstation.<sup>50</sup> Möglicherweise ist diese Beobachtung nicht bedingungslos auf andere HIV-Patienten übertragbar, da sich in unserer größeren Kohorte mit weniger kritisch Kranken die Verteilung der B-Linien zwischen PCP und anderen Lungenerkrankungen nicht signifikant unterschied. Wir beobachteten B-Linien darüber hinaus bei lungengesunden HIV-Patienten, jedoch mit signifikant geringerer Häufigkeit als bei Patienten mit Lungenerkrankungen. Durch die chronische Inflammation und das häufigere Tabakrauchen HIV-positiver Personen<sup>11,12,13</sup> können interstitielle Veränderungen der Lunge bei sonst gesunden HIV-Patienten auch in anderen bildgebenden Verfahren häufig beobachtet werden.<sup>66</sup> Insbesondere die Höhe der HI-Viruslast scheint einen Einfluss auf den bildgebenden Nachweis interstitieller Veränderungen bei sonst lungengesunden HIV-Patienten zu haben.<sup>66</sup> Auch in unserer Kohorte hatten Lungengesunde mit sonographisch nachweisbaren B-Linien höhere mediane Viruslasten, aufgrund der geringen Gruppengrößen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Zudem ist der inhalative Tabak-

und Drogenkonsum in unserer Kohorte sehr prävalent (siehe Tabelle 2.6, 27). Das Auftreten von interstitiellen Veränderungen bei HIV-Patienten ohne akute Lungenerkrankung verschlechtert die Spezifität der Lungensonographie wie auch der anderen bildgebenden Verfahren (Tabelle 2.7, Seite 29). Zwar zeigte sich aufgrund der hohen Prävalenz von Lungenerkrankungen in unserer Kohorte dennoch ein hoher PPV (Tabelle 2.7, Seite 29), dieser könnte jedoch bei niedriger Krankheitsprävalenz geringer ausfallen und ist daher nicht uneingeschränkt auf andere Patientengruppen übertragbar.

Der Nachweis von Konsolidierungen gelang deutlich seltener. Diese wurden bei HIV-Patienten mit Lungenerkrankung zwar häufiger diagnostiziert, konnten aber auch bei Lungengesunden nachgewiesen werden; aufgrund des insgesamt seltenen Nachweises von Konsolidierungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Lungenerkrankungen, und auch kein Unterschied zu Lungengesunden. Die *zystischen* Läsionen (Abbildung 2.7, Seite 19), die von anderen Arbeitsgruppen als spezifisch für PCP identifiziert wurden,<sup>48,49</sup> konnten wir ebenfalls bei Patienten mit PCP beobachten, allerdings auch bei Erkrankungen anderer Ätiologie (siehe Abschnitt 2.3.1, Seite 26). Daher konnten wir aus dem Auftreten dieser Morphologie nicht ableiten, ob die Patienten eine PCP oder eine andere Lungenerkrankung haben.

Pleuraergüsse wurden ebenfalls seltener beobachtet und unterschieden nicht signifikant zwischen Präsenz oder Abwesenheit einer Lungenerkrankung. Zwar konnten wir analog zu anderen Studien<sup>48,50</sup> beobachten, dass Pleuraergüsse bei Patienten mit PCP auf das Vorhandensein einer zweiten Pathologie hindeuteten, dieser Unterschied war aufgrund der geringen Gruppengröße jedoch nicht signifikant.

Die Interrater-Reliabilität (siehe Abbildung 2.9, Seite 28) war durchgehend hoch für B-Linien. Dies deutet auf einen geringen Lernaufwand hin, der nötig ist um eine reliable Identifikation der B-Linien nach wenigen Untersuchungen zu ermöglichen. Da B-Linien gleichzeitig die häufigsten beobachteten Pathologien ausmachen, und mit deutlicher Signifikanz zwischen Lungenkranken und Gesunden unterscheiden, eignet sich dieses Artefakt gut für die bettseitige Diagnostik auch durch weniger erfahrene Untersucher. Die geringere, im Studienverlauf allerdings ansteigende Interrater-Reliabilität für Konsolidierungen und Ergüsse demonstriert die längere Lernperiode, die notwendig ist, um diese Pathologien zuverlässig zu identifizieren. Dies kann auch dem selteneren Auftreten solcher Pathologien in unserer Studie geschuldet sein, wodurch die Reliabilität an sich gering ist, und auch durch Erfahrung nur verzögert steigt. Die fehlende statistische Signifikanz der Korrelation zwischen Studiendauer und Interrater-Reliabilität ( $p > 0.05$  für alle Korrelationen) ist der Methodik dieser Analyse geschuldet, da lediglich vier konsekutive Messpunkte in die Korrelation einfließen. Leider ergab sich nicht die Möglichkeit, kleinere konsekutive Patientengruppen und damit mehr Messpunkte zu korrelieren, da die Berechnung der Interrater-Reliabilität eine gewisse Varianz der Beobachtungen voraus-

setzt. Bei kleineren Patientengruppen als 20 war diese Varianz nicht mehr gewährleistet, und die Interrater-Reliabilität konnte nicht für noch kleinere Patientengruppen errechnet werden. Die Reliabilität könnte auch geringer ausfallen, da sich Pleuraergüsse typischerweise am tiefsten Punkt des Thorax sammeln, und am liegenden Patienten daher nur schlecht zugänglich dorsal lokalisiert sind. Wir wählten diese Untersuchungsmethode allerdings, um eine standardisierte Untersuchung bei allen Patienten zu gewährleisten - auch bei solchen, die (durch Komorbiditäten, maschinelle Beatmung oder extrakorporale Lungenersatzverfahren) in Rückenlage immobilisiert sind.

Erwartungsgemäß zeigte die CT-Untersuchung (gemessen an der Diagnose) die höchste Sensitivität. Die Lungensonographie zeigte eine überraschend hohe Sensitivität sowohl verglichen mit der Diagnose, als auch mit dem CT, die Röntgenuntersuchung erreichte in beiden Vergleichen die geringste Sensitivität (Tabelle 2.7, 29). Die Aussagekraft der Ergebnisse ist allerdings eingeschränkt, da nicht an allen sonographierten Patienten auch CT- und Röntgenuntersuchungen durchgeführt wurden. Die Gruppen mit verfügbaren Computertomographien oder Röntgen waren jeweils kleiner, und nur bei etwa einem Viertel der Patienten waren alle drei Modalitäten verfügbar. Neben der geringeren Größe der Subgruppen könnte dieser Vergleich noch weiter verzerrt werden, da im klinischen Alltag häufig CT-Untersuchungen durchgeführt werden, wenn ein initiales Röntgen auffällig ist; hierdurch erklärt sich die hohe Spezifität im Vergleich zwischen Röntgen und CT (Abschnitt 2.3.1, Seite 28), die in der Gesamtkohorte allerdings relativiert wird (Tabelle 2.7, Seite 29). Unsere Ergebnisse decken sich mit Handlungsempfehlungen zur Lungensonographie in der Intensivmedizin, wo die Lungensonographie als sensitiver eingeschätzt wird als die Röntgenuntersuchung.<sup>53</sup> Als bettseitiges Instrument könnte die Ultraschalluntersuchung Hinweise auf pulmonale Erkrankungen liefern und eine Entscheidungshilfe bieten, ob ein Patient invasiverer Diagnostik ausgesetzt werden muss. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit PCP ist umso höher, je früher bei ihnen eine antiinfektive Therapie begonnen wird.<sup>67</sup> Daher könnte die Lungensonographie aufgrund ihrer Geschwindigkeit (siehe Abbildung 2.8, Seite 25) in Zukunft eingesetzt werden, um erste Hinweise auf eine Infektion mit *Pneumocystis* zu finden. So kann eine rasche, möglicherweise lebensrettende<sup>67</sup> Therapie initiiert werden, bevor die Infektion letztlich mikrobiologisch bestätigt wird. Zwar zeigte unser Protokoll blinde Flecken in der Evaluation, da nur ein Teil der Lungenoberfläche untersucht wurden. Es ist allerdings zu erwarten, dass die Sensivität der Sonographie weiter gesteigert werden kann, indem mehr Anteile der Thoraxoberfläche sonographiert werden: Eine Studie, die 28 Schnittbilder pro Patient untersuchte, zeigte beispielsweise eine Sensitivität von 100% für PCP.<sup>48</sup> Diese Studienkohorte war jedoch kleiner als die hier untersuchte, und retrospektiv vorselektiert.<sup>48</sup>

## 2.4.2. Lungensonographie bei Patienten mit COVID-19

Unsere Fallserie demonstriert die Durchführbarkeit der bettseitigen Lungensonographie als bildgebendes Verfahren unter entsprechenden Isolationsmaßnahmen. Resultate der Bildgebung waren sofort verfügbar, Transporte nach außerhalb der Abteilung sind für die Sonographie nicht notwendig: Dadurch könnten potentiell lebensbedrohliche Risiken vermieden werden, die mit dem innerklinischen Transport kritisch kranker Patienten einhergehen.<sup>68</sup>

Die Detektion von Pathologien, insbesondere interstitielle Veränderungen als B-Linien, erschien zuverlässig im Vergleich mit CT- und Röntgenuntersuchungen, was sich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten deckt.<sup>51</sup> Erwartungsgemäß konnten nicht alle Pathologien, die im CT diagnostiziert wurden, auch sonographisch dargestellt werden, jedoch deuten die Ergebnisse an, dass die Ultraschalluntersuchung ihrerseits Pathologien detektiert, die im Röntgen nicht sichtbar waren. Speziell für interstitielle Pathologien scheint die Lungensonographie eine höhere Sensitivität aufzuweisen als das Röntgen.<sup>53</sup> Spätere Arbeiten konnten ebenfalls zeigen, dass die Lungensonographie für COVID-19-Pneumonien sensitiver ist als das Röntgen, das gerade in frühen Krankheitsphasen noch unauffällig erscheint.<sup>69</sup> Die Lungensonographie könnte daher die bettseitige Röntgenuntersuchung als Routinebildgebung ersetzen, wie bereits in einzelnen Arbeiten vor Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie untersucht wurde.<sup>70</sup> Weiterhin kann die Sonographie zur orientierenden und notfälligen Diagnostik dienen, und in der Entscheidung unterstützen, welche Patienten weiterer, invasiverer Diagnostik bedürfen.

Da SARS-CoV-2 zur intravasalen Aktivierung der Hämostase führen kann, werden Lungenembolien (LAE) im Rahmen der COVID-19-Erkrankung häufig beobachtet.<sup>34</sup> Morphologisch erscheinen Embolien in der Sonographie als periphere Konsolidierungen.<sup>71</sup> Durch Farbdoppler- (siehe Abbildung 2.10, Seite 36) oder kontrastmittelverstärkte Sonographie (engl. *contrast enhanced ultrasound*, CEUS<sup>72</sup>) kann das Perfusionsdefizit in der Konsolidierung dargestellt werden, und so von Tumoren oder pneumonischen Infiltraten differenziert werden.<sup>53,72</sup> Lungenembolien können auch indirekt durch Lungen- und venöse Sonographie diagnostiziert werden, da sowohl der Ausschluss einer alternativen Diagnose im Lungenscannen, als auch das gleichzeitige Vorhandensein einer tiefen Venenthrombose (TVT) eine ausreichend hohe Punktzahl im WELLS-Score (Tabelle 2.9, Seite 36) erzielen, um die Diagnose in Betracht zu ziehen.<sup>39,73</sup> Beide Untersuchungen können in kurzer Zeit bettseitig und mit dem gleichen Equipment durchgeführt werden.<sup>39,54</sup> Diese indirekte Diagnostik könnte jedoch im Rahmen der COVID-19-Erkrankung an ihre Grenzen stoßen, da der Ausschluss anderer Ursachen möglicherweise nicht gelingt, wenn gleichzeitig zur LAE eine COVID-19-Pneumonie und damit lungensonographische Pathologien vorliegen. In diesem Fall kann, ebenfalls sonographisch, eine

Rechtherzbelastung als Zeichen für eine LAE detektiert werden.<sup>74</sup>

Die Schwere der pulmonalen COVID-19-Erkrankung kann bis zum akuten Lungenversagen (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) führen. Einzelne Studien ermittelten ein Scoring-System aus lungensonographischen Befunden, und korrelierten diesen Score mit der Schwere des ARDS.<sup>75</sup> Diese Scores konnten Patienten mit ARDS identifizieren, allerdings wurde dies noch vor der SARS-CoV-2-Pandemie evaluiert.<sup>75</sup> Die Rolle dieser Scores im Rahmen der COVID-19-Erkrankung ist noch unklar.

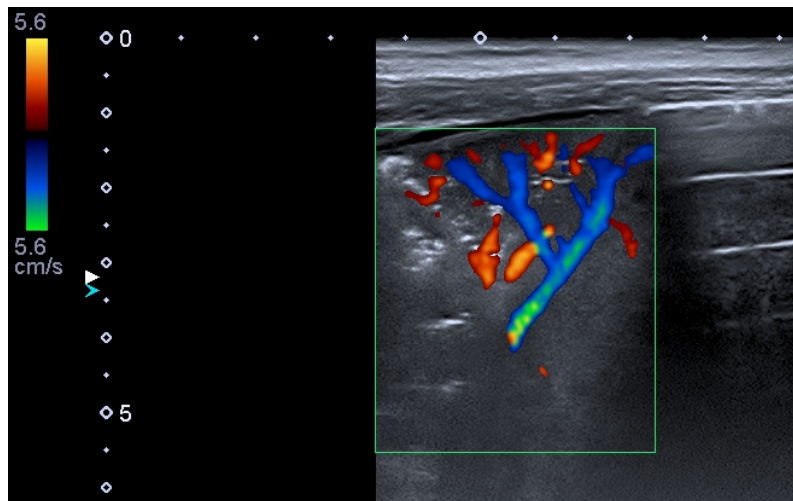


Abbildung 2.10.: Die Farbdopplersonographie der peripheren Lungengefäße in einer Konsolidierung erlaubt die Differenzierung eines pneumonischen Infiltrats (hier) von einer Konsolidierung auf dem Boden einer Embolie - letztere ist nicht perfundiert.<sup>53,72</sup> Die Farben zeigen die Richtung des Blutflusses in Relation zum Schallkopf an (rot und gelb auf den Schallkopf zu, blau und grün vom Schallkopf weg; Skala links im Bild). Wie in Abschnitt 2.1.3, Seite 12 besprochen, ist der Verlauf der Arterien mit den Bronchien (echoreich) angedeutet zu erkennen.

Kriterium	Punktzahl
Begleitende TVT	3
LAE als wahrscheinlichste Ursache	3
Tachykardie (>100/min)	1.5
Immobilisation oder Operation in den letzten 4 Wochen	1.5
Vorherige TVT oder LAE	1.5
Hämoptysen	1
Maligne Erkrankung in den letzten 6 Monaten	1

Tabelle 2.9.: Die WELLS-Kriterien<sup>73</sup> für die Wahrscheinlichkeit einer Lungenarterienembolie (LAE). >6 Punkte entsprechen einer hohen, 2-6 Punkte einer moderaten, und <2 Punkte einer niedrigen Wahrscheinlichkeit für eine LAE.<sup>73</sup> Sowohl eine sonographisch nachweisbare TVT, als auch der sonographische Ausschluss anderer Ursachen der Dyspnoe erzielen jeweils 3 Punkte.



### 3. Publikationen

#### 3.1. Beiträge der Autoren

a. Marggrander DT, Koç-Günel S, Tekeli-Camcı N, Martin S, Golbach R, Wolf T *Lung Ultrasound Effectively Detects HIV-Associated Interstitial Pulmonary Disease*. Int J Infect Dis (2021)

- MARGGRANDER:
  - Studiendesign
  - Ultraschalluntersuchungen und Anamnesen
  - Auswertung der Ultraschallaufnahmen
  - Sammlung klinischer Daten
  - Datenauswertung und Statistische Modellierung
  - Entwurf des Manuskripts
- KOÇ-GÜNEL:
  - Auswertung der Ultraschallaufnahmen
  - Revision des Manuskripts
- TEKELI-CAMCI:
  - Auswertung der Ultraschallaufnahmen
  - Revision des Manuskripts
- MARTIN:
  - Auswertung der konventionell-radiologischen Aufnahmen
  - Revision des Manuskripts
- GOLBACH:
  - Beratung und Revision der statistischen Modellierung

- Revision des Manuskripts

- WOLF:

- Studiendesign
- Supervision der Studiendurchführung
- Patientenauswahl und Studieneinschluss
- Sammlung klinischer Daten
- Revision des Manuskripts

b. Marggrander DT, Borgans F, Jacobi V, Neb H, Wolf T *Lung Ultrasound Findings in Patients with COVID-19*. SN Compr Clin Med 2, 2151–2157 (2020)

- MARGGRANDER:

- Ultraschalluntersuchungen
- Auswertung der Ultraschalluntersuchungen
- Entwurf des Manuskripts

- BORGANS:

- Sammlung und Aufarbeitung klinischer Daten
- Revision des Manuskripts

- JACOBI:

- Auswertung der konventionell-radiologischen Aufnahmen

- NEB:

- Revision des Manuskripts

- WOLF:

- Ultraschalluntersuchungen
- Revision des Manuskripts



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijid](http://www.elsevier.com/locate/ijid)

## Lung Ultrasound Effectively Detects HIV-Associated Interstitial Pulmonary Disease

Daniel T. Marggrander<sup>1,\*</sup>, Sinem Koç-Günel<sup>2</sup>, Nesrin Tekeli-Camcı<sup>3</sup>, Simon Martin<sup>4</sup>,  
Rejane Golbach<sup>5</sup>, Timo Wolf<sup>6</sup><sup>1</sup> Faculty of Medicine, J.W. Goethe University, Frankfurt, Germany<sup>2</sup> Internal Medicine I, Department of Respiratory Medicine and Allergology, University Hospital Frankfurt, Germany<sup>3</sup> University Thoracic Centre, Department of Oncological Pneumology, St. Elisabethen Hospital Frankfurt, Germany<sup>4</sup> Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Frankfurt, Germany<sup>5</sup> Institute of Biostatistics and Mathematic Modelling, University Hospital Frankfurt, Germany<sup>6</sup> Internal Medicine II, Department of Infectious Diseases, University Hospital Frankfurt, Germany

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 2 June 2021

Revised 10 August 2021

Accepted 12 August 2021

## Keywords:

AIDS

Pneumocystis jirovecii

Pneumonia

Sonography

Point of care

## ABSTRACT

**Objectives** To prospectively evaluate lung ultrasound in comparison with radiography and computed tomography (CT) for detecting HIV-related lung diseases.**Methods** Ultrasound examinations in HIV-positive patients were evaluated by three raters; available conventional imaging was evaluated by another rater. Results were compared with each other and the definite diagnosis. Interrater reliability was calculated for each finding.**Results** Eighty HIV-positive patients received lung ultrasound examinations; 74 received conventional imaging. The overall sensitivity was 97.5% for CT, 90.7% for ultrasound and 78.1% for radiography. The most common diagnoses were *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (21 cases) and bacterial pneumonia (17 cases). The most frequent and sensitive ultrasonographic findings were interstitial abnormalities indicated by B-lines, independent of the aetiology. Interrater reliability was high for interstitial abnormalities (ICC=0.82). The interrater reliability for consolidations and effusion increased during the study ( $r=0.88$  and  $r=0.37$ , respectively).**Conclusions** Ultrasound is a fast, reliable and sensitive point-of-care tool, particularly in detecting interstitial lung disease, which is common in HIV-associated illness. It does not effectively discriminate between different aetiologies. A longer learning period might be required to reliably identify consolidations and effusions.© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Introduction

The lung is the organ most commonly affected by complications in people living with HIV (PLWH) (Benito et al, 2012). The most common AIDS-defining disease is *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP), which is the second most frequent infectious lung disease in HIV patients (Benito et al, 2012). Several other infectious and malignant diseases also commonly affect the lung in AIDS (Benito et al, 2012; Unnwehr et al, 2020). Furthermore, PLWH have an increased risk of developing bacterial pneumonia, which

is the most frequent pulmonary complication and cause of hospitalisation in HIV patients of all ages, independent of disease stage (Benito et al, 2012; Gray and Zar, 2010; Maddedu et al, 2010).

Recent reports have found that lung ultrasound (LUS) might be a feasible point-of-care imaging technique in HIV-associated lung disease (Heuvelings et al, 2016) and particularly in PCP (Giordani et al., 2018; Japiassu and Bozza, 2012; Limonta et al., 2019; ). Distinct image artefacts on LUS suggest interstitial disease (indicated by B-lines) or consolidations (indicated by a tissue-like appearance) with high sensitivity and specificity (Volpicelli et al, 2012). For the medical care of PLWH, this could be an opportunity for a widely available bedside imaging technique that does not expose patients to radiation. Furthermore, conventional diagnostic procedures are time-consuming when compared to LUS (Seyedhosseini et al, 2017). Especially in PCP, survival decreases

\* Correspondence to: Daniel T. Marggrander, Faculty of Medicine, J.W. Goethe University, Theodor-Stern-Kai 7, H33C (Infectious Diseases), 60590 Frankfurt, Germany

E-mail address: [Daniel.Marggrander@kgu.de](mailto:Daniel.Marggrander@kgu.de) (D.T. Marggrander).

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.030>

1201-9712/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

with the postponement of therapy (Roux et al, 2014). This suggests that treatment should start without delay until the final, mostly microbiological confirmation, implying the need for a quick diagnostic procedure to detect pulmonary disease.

Given that the abovementioned studies were mostly case series or of retrospective study design, this prospective study systematically evaluated pleural and pulmonary sonography in order to determine the diagnostic accuracy of ultrasound imaging in HIV-associated pulmonary disease.

## Methods

From September 2017 to April 2019, HIV-positive patients hospitalised in the department of infectious diseases of the University Hospital Frankfurt, Germany, were enrolled. Inclusion criteria were: confirmed HIV infection, written consent to participate in the study, and definite diagnosis (or exclusion) of a pulmonary disease. Exclusion criteria were: negative or unknown HIV status, consent not given or withdrawn, and lack or refusal of diagnostic interventions necessary for diagnosis (or exclusion) of a pulmonary diagnosis. All hospitalised patients in this time frame were evaluated for participation when they met the inclusion criteria. An attending physician (TW), who could be aware of their diagnoses, included all patients into the study. The institutional ethics committee approved the study (file no. 358/17).

For patients with previously unknown HIV status, the diagnosis of HIV infection was established after both screening and confirmation tests were positive. HIV-related parameters closest to enrolment and, if available, over time were surveyed. All patients received diagnostics according to international standard of care protocols for HIV/AIDS patients (European AIDS Clinical Society 2020), including imaging, microbiology, serology, spirometry, and bronchoscopy, where indicated. Polymerase chain reaction (PCR) from bronchial lavage samples was used to detect fungal, mycobacterial, and viral pathogens. Direct microscopy and standard cultures were used to detect mycobacterial, bacterial, and fungal pathogens. Malignant disease was diagnosed from bronchoscopically- or surgically-acquired samples.

Lung ultrasound was performed in patients who either already received conventional imaging or were scheduled to receive timely imaging. One examiner (DTM) who was blinded to the medical histories performed the examinations, using an APLIO 300 TUS ultrasound system (Toshiba, Tokyo) with a convex 3.5 MHz probe or a linear 10 MHz probe. Two anterior regions in the medioclavicular line (2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup>/5<sup>th</sup> intercostal spaces) as well as a posterolateral region (posterior axillary line above the diaphragm) were surveyed per hemithorax by longitudinal scans (with the probes' index facing cranially). This protocol, similar to the BLUE-protocol (Lichtenstein DA, 2010), is reproducible according to anatomical landmarks in all participants, including those who are immobilised. The ultrasonographic recordings were evaluated by two additional examiners (SKG and NTC), who were blinded to the diagnoses. All three examiners noted the appearance of B-lines, consolidations, and pleural effusions in each of these regions. A consensus of at least two out of three ultrasound examiners established the ultrasonographic finding. All examiners had at least several weeks of experience in pulmonary ultrasound imaging prior to the study and were not involved in patient care.

Conventional thoracic images, such as chest X-ray (CXR) in anterior and lateral projections or computed tomography (CT), were obtained as clinically indicated. The primary radiological diagnosis was performed as part of the clinical routine. For better comparison within this study, a radiologist (SM) re-evaluated the radiographic images, blinded to the patients, noting the appearance and distribution of interstitial pathologies, consolidations, and pleural effusion. The blinded evaluation was used for comparison to

LUS. Sensitivity and specificity of LUS and CXR compared to CT were examined and all were compared to the definite diagnosis. Interrater reliability (IRR) between ultrasound raters was calculated using Light's kappa ( $\kappa$ ) on nominal variables and a two-sided, average-weighted intraclass correlation (ICC) model on ratio variables. The  $\chi^2$  test with Yates' continuity correction or Fisher's exact test were used for comparing categorical variables. Continuous, not normally distributed variables were analysed using the Wilcoxon-Mann-Whitney test. Linear relationships between variables were assessed using Pearson's  $r$  or Spearman's  $\rho$ , where appropriate. Normality was tested using the Shapiro-Wilk test. To account for family-wise error in multiple hypothesis testing,  $p$ -values were adjusted using the Bonferroni correction. GNU R 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), including the packages *dplyr*, *irr* and *ggplot2*, was used for data analysis (R Core Team, 2020).

## Results

Between October 2017 and April 2019, 88 HIV-positive patients were screened for enrolment. Five patients did not provide consent and three were unable to consent; lastly, 80 patients were enrolled. Median age was 47 years (IQR 40 – 52.25), 64 were male, 16 identified as female, two of which were transgender. Median CD4 cell count at enrolment was 137.5/ $\mu$ L (IQR 37.75 – 330.75), median viral load (VL) was 15115.5 IU/mL (IQR 20 – 248250). Thirty-five patients presented with their first manifestation of AIDS during this study, including 27 who were previously unaware of being infected with HIV. Patients who presented with any AIDS-defining disease had, compared to those without AIDS, lower median CD4 cell counts (45/ $\mu$ L, IQR 30.5 – 139.5 vs. 292/ $\mu$ L, IQR 126 – 638;  $p < 0.001$ ) and higher median viral loads (170000 IU/mL, IQR 28515.5 – 795500 vs. 21 IU/mL, IQR 20 – 29700;  $p < 0.001$ ). See Table 1 for detailed baseline characteristics.

Pulmonary or pleural disease during enrolment was detected in 54 patients. After thorough imaging and laboratory testing, pulmonary disease was excluded in 26 patients. The most common lung diseases were PCP (21 cases) and bacterial pneumonia (19 cases). Six patients presented with cytomegalovirus (CMV) pneumonia, three had non-tuberculous mycobacterial (NTM) infection of the lungs, two presented with tuberculosis (TBC) and two patients had influenza. Furthermore, two cases of pulmonary Kaposi sarcoma (KS), two cases of non-small cell lung cancer (NSCLC) and one case of non-Hodgkin lymphoma (NHL) were seen. Four patients presented with pleural effusion due to extrathoracic disease: two in cases of pancreatitis, one due to acute kidney injury and one secondary to hepatic cirrhosis. Ten patients reported previous pulmonary conditions prior to their hospitalisation: COPD (four cases) and emphysema (three cases), asthmatic disease (one case), history of pleurodesis (one case) and pulmonary arterial hypertension (one case).

Multiple pulmonary diseases coincided in ten patients, nine of which included PCP with either CMV (four cases), mycobacterial infection (three cases), bacterial pneumonia (two cases), or pulmonary embolism (one case). One patient had bacterial pneumonia and NTM infection. When multiple conditions coincided, the patients were analysed according to the disease suspected to be the leading cause of respiratory symptoms, resulting in deviating group sizes discussed below.

LUS was performed in 80 patients, and radiological imaging was available in 74 patients, including 44 CXRs and 51 chest CTs. The diagnosis was established based on imaging performed in external institutions in six patients who were referred; these were however unavailable for the later, blinded examination within this study. For 23 patients, both CXR and CT were available. Detailed sensitivities and specificities of the imaging modalities, according to the clinical

**Table 1**

Baseline characteristics, serological parameters, and medical history at (or closest to) the time of LUS examination. IQR: Interquartile range. VL: Viral Load. IU: International Units. ART: Antiretroviral therapy. CRP: Serum C-reactive protein. LDH: Serum Lactate dehydrogenase. Median values of continuous variables are depicted with their corresponding IQR, frequencies of categorical variables as percentage.

	All Patients (n=80)	PCP (n=21)	Bacterial Pneumonia (n=17)	Other Lung Disease (n=16)		
				AIDS-defining (n=6)	Not AIDS-defining (n=10)	No Lung Disease (n=26)
Age (IQR) [years]	47 (40–52.25)	45 (40–50)	49 (40–52)	48 (43.5–51.75)	55 (48–67.5)	45.5 (36–52.5)
Gender m/f/t* [%]	80/17.5/2.5	80.9/14.3/4.8	70.6/29.4/0	83.3/0/16.7	70/30/0	88.5/11.5/0
HIV-VL (IQR) [IU/mL]	15115.5 (20–248250)	264000 (125000–1060000)	27 (20–33200)	215000 (46805.5–350250)	20 (20–22.25)	118.5 (20–125675)
HIV-VL Peak (IQR) [IU/mL]	222000 (83950–575750)	361000 (148000–1070000)	288000 (84200–1030000)	301500 (201000–379500)	23507.5 (73–100150)	172500 (76675–465312.8)
CD4 Cell Count (IQR) [1/μL]	137.5 (37.75–330.75)	36 (18–47)	220 (91–484)	95 (77.25–154)	233 (102.75–631.25)	200 (129.25–560.25)
CD4 Cell Count Nadir (IQR) [1/μL]	75 (29–169)	35 (16–44)	73 (22–292)	95 (72–154)	151 (86–165.5)	149 (63.75–200.25)
Years since HIV diagnosis (IQR) Prior	4.5 (0–12.75) 28.4	0 (0–4) 23.8	9.5 (4.5–28.25) 41.2	0 (0–1.5) 16.7	9 (7–16) 40	6.5 (0–11.75) 23.1
AIDS-defining disease [%] Years since AIDS diagnosis (IQR)	0 (0–2)	0 (0–0)	4 (0.75–21.75)	0 (0–1.5)	1 (0.5–1.5)	0 (0–1.25)
ART at the time of LUS [%]	62.5	33.3	76.5	50	80	73.1
CRP (IQR) [mg/dL]	2.17 (0.58–5.46)	2.18 (0.05–6.06)	4.02 (1.28–12.85)	1.2 (0.66–6.43)	2.4 (1.74–3.97)	0.84 (0.41–2.27)
LDH (IQR) [IU/L]	241 (194.75–291.5)	267 (217–299)	278 (192–306)	214.5 (199.75–322.25)	248.5 (222.25–367.5)	211.5 (167.75–260.5)
Fever [%]	56.25	61.9	76.5	33.3	60	42.3
Shortness of Breath [%]	66.25	85.7	88.24	50	80	34.62
Cough [%]	66.25	76.2	70.6	66.7	70	53.85
Positive Smoking History [%]	71.25	47.62	88.24	83.3	90	69.23
Inhalational Drug Use [%]	7.5	0	11.8	16.7	10	7.7

Abbreviations: IQR, interquartile range; VL, viral load; IU, international units; ART, antiretroviral therapy; CRP, serum C-reactive protein; LDH, serum lactate dehydrogenase. Median values of continuous variables are depicted with their corresponding IQR, frequencies of categorical variables as percentage.

\* All transgender (t) patients in our cohort had male-to-female gender reassignment.

diagnoses, are listed in Table 2. LUS examinations took a median of 11 minutes and 48 seconds (IQR 10:09 – 14:19). Examination time decreased with the number of patients seen (see Figure 1a). Median interval between LUS and CT was 3 days (IQR 1.25 – 8), median interval between LUS and CXR was 3 days (IQR 1 – 5.25).

A median one (IQR 0 – 3) out of the six areas scanned per patient showed >2 B-lines (see Figure 2), frequently in PCP, bacterial pneumonia and other lung diseases (see Table 2 and Table 3). The number of views showing >2 B-lines was higher in PCP (median 3, IQR 1 – 4) than in bacterial pneumonia (median 1, IQR 1 – 3;  $p > 0.2$  vs. PCP) or other lung diseases (median 2, IQR 1 – 2;  $p > 0.2$  vs. PCP and vs. bacterial pneumonia). The distribution of B-lines was bilateral in 57% of PCP cases, 42% of patients with bacterial pneumonia ( $p > 0.2$  vs. PCP) and 44% of those with other lung diseases ( $p > 0.2$  vs. PCP and vs. bacterial pneumonia). The summarised number of B-lines was higher in PCP (median 13, IQR 7 – 18.5) than in bacterial pneumonia (median 11, IQR 5.5 – 12,  $p > 0.2$  vs. PCP) or in other lung disease (median 10, IQR 8.75 – 11,  $p > 0.2$  vs. PCP and vs. bacterial pneumonia). Fewer views showing B-lines (median 0, IQR 0 – 0) were detected in patients without lung disease ( $p < 0.001$  vs. PCP;  $p < 0.001$  vs. bacterial pneumonia;  $p < 0.001$  vs. other lung disease), but were present in 19% of patients without a pulmonary diagnosis. Among controls without lung disease, patients who presented with B-lines had higher median viral loads (95900 IU/mL,

IQR 23 – 97700) than those without B-lines (median 53 IU/mL, IQR 20 – 135000,  $p > 0.2$ ).

Consolidations (see Figure 3) were detected on LUS in 41% of patients with bacterial pneumonia, 14% of patients with PCP ( $p > 0.2$  vs. bacterial pneumonia), 31% of patients with other lung diseases ( $p > 0.2$  vs. PCP and vs. bacterial pneumonia), and 11.5% of patients without lung disease ( $p > 0.2$  vs. any lung disease). Of three patients with PCP and consolidations, two (66.7% of PCP-related consolidations) had aerograms with a cystic pattern (Figure 3) as proposed by other studies (Giordani et al., 2018; Limonta et al., 2019) while one had consolidations without any air bronchograms. In 12 patients with consolidations of other etiology, LUS detected cystic patterns in two cases (16.7%), while 83.3% had linear or no bronchograms on LUS ( $p = 0.15$  for the difference between PCP and other aetiology).

LUS detected effusions in 13 patients (16.3%). 14% of patients with PCP, 17% of patients with bacterial pneumonia ( $p > 0.2$  vs. PCP) and 37.5% of patients with other lung disease ( $p > 0.2$  vs. PCP and vs. bacterial pneumonia) showed effusions on LUS. All patients with PCP who had pleural effusion on LUS also had other pulmonary diseases. Among 12 patients with only PCP, effusions were never detected ( $p > 0.2$  vs. bacterial pneumonia,  $p = 0.14$  vs. other lung diseases). 7.7% of patients without pulmonary disease had some degree of detectable effusion ( $p > 0.2$  vs. any lung dis-

**Table 2**  
Frequencies (f), sensitivity (Sn), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) for pathological findings on LUS, CXR and CT, according to the underlying lung disease. Note that consolidations and effusions were rare in our cohort and interstitial disease was the most indicative sign of lung disease. For individual LUS findings in lung diseases other than PCP and bacterial pneumonia, please see Table 3.

Lung Disease	LUS (n=80)				CXR (n=44)				CT (n=51)					
	≥3 B-Lines	Consolidation	Effusion	Any Abnormality	Lung Disease	Interstitial Abnormality	Consolidation	Effusion	Any Abnormality	Lung Disease	Interstitial Abnormality	Consolidation	Effusion	Any Abnormality
Any Lung Disease (n=54)	n=45 f=83.3%	n=15 f=27.8%	n=11 f=20.4%	n=49 Sn: 90.7% PPV: 84.5%	Any Lung Disease (n=32)	n=16 f=50%	n=9 f=28.1%	n=6 f=18.8%	n=25 Sn: 78.1% PPV: 89.3%	Any Lung Disease (n=40)	n=35 f=87.5%	n=14 f=35%	n=5 f=12.5%	n=39 Sn: 97.5% PPV: 92.9%
PCP (n=21)	n=18 f=85.7%	n=3 f=14.3%	n=2 f=9.5%	n=19 Sn: 90.5% PPV: 67.9%	PCP (n=6)	n=5 f=83.3%	n=0 f=0%	n=0 f=0%	n=5 Sn: 83.3% PPV: 62.5%	PCP (n=20)	n=20 f=100%	n=4 f=20%	n=0 f=0%	n=20 Sn: 100% PPV: 86.96%
Bacterial (n=17)	n=14 f=82.4%	n=7 f=41.2%	n=3 f=17.7%	n=15 Sn: 88.2% PPV: 62.5%	Bacterial (n=13)	n=7 f=53.9%	n=6 f=46.2%	n=1 f=7.7%	n=12 Sn: 92.3% PPV: 80%	Bacterial (n=9)	n=8 f=88.9%	n=5 f=55.6%	n=1 f=11.1%	n=9 Sn: 100% PPV: 75%
Other (n=16)	n=13 f=81.3%	n=5 f=31.3%	n=6 f=37.5%	n=15 Sn: 93.8% PPV: 62.5%	Other (n=13)	n=4 f=30.8%	n=3 f=23.1%	n=5 f=38.5%	n=8 Sn: 61.5% PPV: 72.7%	Other (n=11)	n=7 f=63.6%	n=5 f=45.5%	n=4 f=36.4%	n=10 Sn: 90.9% PPV: 76.9%
No Lung Disease (n=26)	n=5 f=19.24%	n=3 f=11.5%	n=2 f=7.7%	n=9 Sp: 65.4% NPV: 77.3%	No Lung Disease (n=12)	n=2 f=16.7%	n=1 f=8.3%	n=1 f=8.3%	n=3 Sp: 75% NPV: 56.25%	No Lung Disease (n=11)	n=3 f=27.2%	n=0 f=0%	n=0 f=0%	n=3 Sp: 72.7% NPV: 88.9%

ease). Effusions were small (<5 mm hypoechoic margin) in seven cases and large (>5 mm margin) in six cases; no difference was observed in the side where effusion occurred (three on the right, seven on the left, three bilaterally, p>0.2).

IRR was calculated for the number of B-lines observed per view (mean ICC=0.82, range=0.75 – 0.87; p<0.001), for the presence of consolidations (mean κ=0.12; p>0.2) and pleural effusion (mean κ=0.12; p>0.2) on LUS. IRR for effusion was calculated separately for large effusions (mean κ=0.26) and for small effusions (mean κ=0.03). Since all raters evaluated the sonographic images in the same order, IRR could also be calculated as a function of the patients observed, as depicted in Figure 1b. Linear correlation between the number of patients and corresponding IRR values are r=0.88 for consolidations, r=0.37 for pleural effusion, and r=-0.11 for B-lines.

CT examinations were available in 51 patients, 40 of which had a lung disease. CT detected abnormalities in 42 (82.4%) cases: interstitial abnormalities (reticular markings, nodules or ground glass opacities) in 37 patients (72.6%), consolidations in 14 cases (27.5%), and effusion in five cases (9.8%).

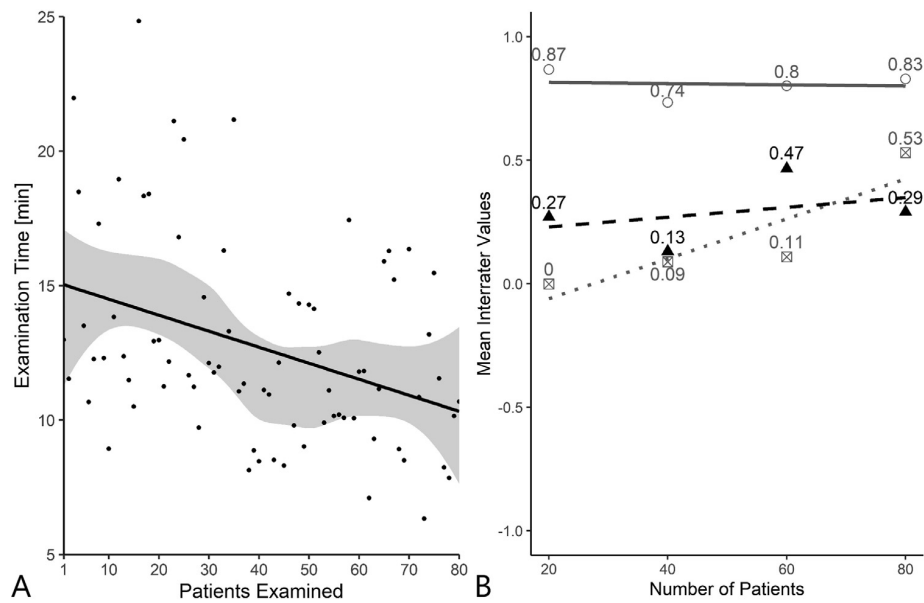
Forty-four CXR examinations were available; 32 in patients who were diagnosed with a pulmonary disease. Any abnormalities were seen in 32 cases (72.7%). Interstitial abnormalities were detected on CXR in 18 instances (41%), consolidations in 10 cases (22.7%) and effusion in seven patients (15.9%).

In 23 patients who had both CXR and CT performed, CXR was 79% sensitive and 100% specific in detecting any abnormality, as compared to CT. CXR was 68.8% sensitive in detecting interstitial disease, 80% sensitive for consolidations and 75% sensitive for effusion, as indicated on CT.

Among 51 patients who had CT and LUS performed, LUS detected any abnormality (as compared to CT) with a sensitivity of 88.1%. B-lines on LUS had, compared to interstitial abnormalities on CT, a sensitivity of 86.5% and a specificity of 71.4%. LUS was 35.7% sensitive and 86.5% specific for detection of consolidations when compared to CT. Effusions were detected on LUS with 60% sensitivity and 95.7% specificity as compared to CT.

## Discussion

Interstitial abnormalities were frequent findings on CT and LUS, while CXR detected them less frequently. The detection of views with three or more B-lines (Figure 2) on LUS seemed to be the most indicative finding for lung disease, although less sensitive than interstitial abnormalities on CT. B-lines appeared significantly more frequently and were more numerous in pulmonary disease than in patients without lung disease. However, neither frequency nor number of views with more than three B-lines distinguished between different pathologies: PCP appeared to cause these artefacts more frequently in multiple and bilateral locations; however, the difference to other agents was not significant, and diseases may mimic each other. This diagnostic challenge is also known in conventional imaging, where entities such as bacterial pneumonia in HIV, KS, mycobacterial or CMV-infection also frequently present as multifocal and diffuse interstitial disease (Borie et al, 2013; Busi Rizzi et al, 2008; Gasparetto et al, 2009; Unnewehr et al, 2020). Another study demonstrated that bilateral distribution of B-lines is indicative of PCP, as compared to other lung diseases in PLWH (Japiassu et al, 2012); however, that cohort was recruited from an intensive care unit, with more severe lung diseases than in the population described here. In less critical patients, the distribution in PCP may be more discrete. The current study also detected B-lines in patients without lung disease, resulting in a low specificity for LUS. Although the positive predictive value for B-lines remains high, due to the prevalence of lung diseases in the participants, this might not apply



**Figure 1.** Ultrasound examinations over the course of the study. a) The examination time decreased with the number of enrolled patients, both when assuming linear (solid line: linear regression,  $\rho=-0.37$ ) and non-linear (grey area: 95% confidence of local regression) models, suggesting a learning effect from routine examinations. b) IRR values for B-lines (solid line and circles, ICC), consolidations (dotted line and squares, Lights'  $\kappa$ ) and effusion (dashed line and triangles, Lights'  $\kappa$ ) over the course of the study, plotted for each consecutive group of 20 patients. While IRR remains steady for B-lines ( $r=-0.11$ ), increasing IRR values for detection of consolidations ( $r=0.88$ ) and effusions ( $r=0.37$ ) are observed, suggesting the necessity of a longer learning period for the latter two. IRR values for both ICC and Lights'  $\kappa$  can range between 1 (perfect agreement) and -1 (complete disagreement).

**Table 3**

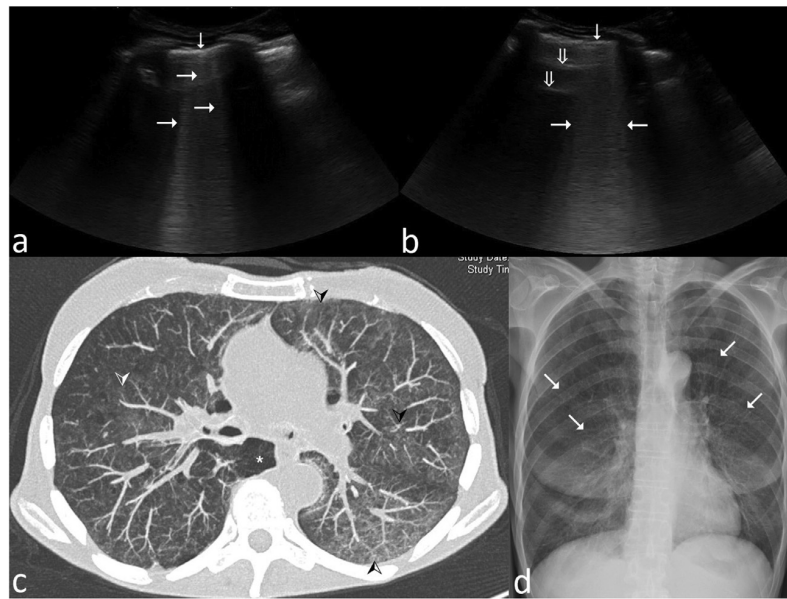
Individual LUS findings of different diseases (other than PCP and bacterial pneumonia) that we encountered. Although we summarised them as one group for statistical analysis, this table demonstrates the heterogeneity in HIV-associated pulmonary disease detectable by LUS.

Lung Disease	Frequency of $\geq 3$ B-Lines [%]	Frequency of Consolidations [%]	Frequency of Effusions [%]	Frequency of any Abnormality [%]
Secondary Effusion (n=4)	50	50	100	100
CMV-Pneumonia <sup>‡</sup> (n=2)	100	0	0	100
Influenza (n=2)	50	0	0	50
COPD/Emphysema (n=2)	100	50	0	100
KS <sup>‡</sup> (n=2)	100	50	0	100
NSCLC (n=2)	100	50	50	100
TBC <sup>‡</sup> (n=1)	100	0	0	100
NHL <sup>‡</sup> (n=1)	100	0	100	100

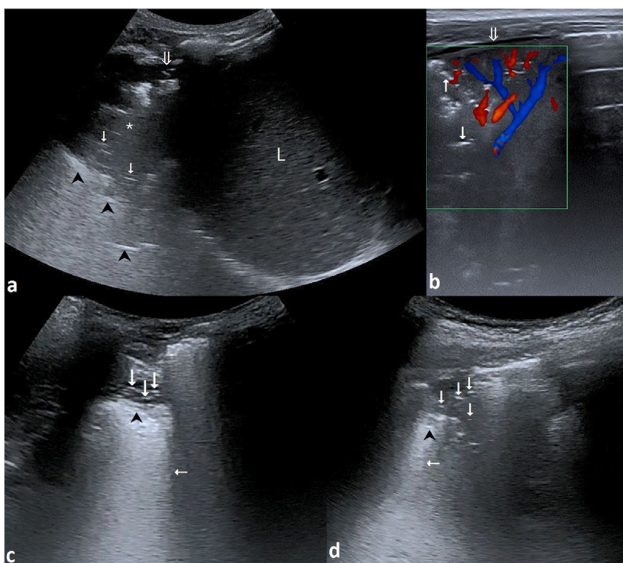
<sup>‡</sup>AIDS-defining disease.

to settings with a lower prevalence. Patients without lung disease presenting with B-lines had higher median VL than those without B-lines on LUS. Pulmonary interstitial abnormalities, associated with increased VL, are a known phenomenon on CT in otherwise healthy PLWH (Leader et al., 2016). Some models hypothesise chronic inflammatory changes in the lung due to HIV infection (Almodovar, 2014). The patients in the current study were largely enrolled in advanced stages of HIV/AIDS with high VL (see Table 1), which could contribute to this observation. The relationship between sonographic detection of interstitial abnormalities and the corresponding VL did not reach statistical significance in this analysis. This phenomenon should however be borne in mind and the clinical presentation considered when finding interstitial abnormalities, particularly in PLWH. This also implies that the specificity of B-lines may improve in patients receiving effective viral suppression therapy.

Consolidations (Figure 3) occurred more frequently in bacterial pneumonia on LUS, but again the between-group differences were not significant. Two studies suggest that cystic patterns of air artefacts within a consolidation are specific to PCP (Giordani et al, 2018; Limonta et al. 2019); two-thirds of the consolidations we detected in cases of PCP did indeed show cystic abnormalities. However, this morphology was also seen in patients with lung disease of other aetiology, although less frequently. Due to the overall low frequency of consolidations and the consecutively insignificant differences, the proposed specificity (Giordani et al, 2018) of this finding for PCP could neither be supported nor dismissed. As LUS only detects consolidations that reach the pleural surface, CXR appears more advantageous in comparison. However, it is notable that not all patients had CXR and CT for confirmation performed, while others only received either CXR or CT. In clinical practice, follow-up is often performed using CT



**Figure 2.** Lung ultrasound (LUS), computed tomography (CT) and chest x-ray (CXR) of a patient with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP). a) and b) B-lines (horizontal arrows) are vertical, hyperechoic artifacts that arise from the pleural line (vertical arrows) and extend to the bottom of the screen. They move with respiratory efforts and obliterate horizontal imaging artifacts, so called A-lines (double arrows) that can usually be seen in the healthy lung and pneumothorax. Three or more (Lung and Interstitial Syndrome, 2010) B-lines per intercostal space correspond to thickening of interlobular septa, associated with edema, infectious disease or fibrosis. Separate B-lines (a) may merge with increasing interlobular thickening and (b), become indistinguishable (referred to as “coalescent”), which corresponds to ground glass opacities on CT (Lung and Interstitial Syndrome, 2010). c) Chest CT showing bilateral reticular markings, ground glass opacities (arrowheads) and emphysema (\*). d) CXR showing bilateral perihilar reticular markings (oblique arrows). Note that the focal distribution of abnormalities can be assessed on CT (cross sectional imaging) and LUS (according to probe position), in comparison to the sagittal projection of CXR, which decreases the spatial resolution.



**Figure 3.** Sonographic features of consolidations. a) and b) Large consolidation (\*) that appears hypoechoic and tissue-like, comparable to the liver (L) parenchyma, with linear bronchograms (vertical arrows) in a patient presenting with tachypnoea and fever after discontinuation of ART. The *shred sign* refers to its irregular, hyperechoic borders (arrowheads) that indicate aerated lung. A small effusion (double arrow) is detectable. Using a linear probe, colour doppler reveals patent arterial (red) and venous (blue) vascularisation reaching the periphery of the lesion, ruling out the differential diagnosis of a pulmonary embolism in that area. The patient had bacterial pneumonia. c) and d) Small consolidations with cystic pattern, i.e. hyperechoic spots within a hypoechoic consolidation that is bordered by the *shred sign* (arrowheads). While the *shred sign* is accompanied by comet tail artifacts (horizontal arrows), the hyperechoic spots are not, similar to what other studies describe. (Giordani et al., 2018) Image c) was seen in a patient with PCP, while d) was present in a patient with bacterial pneumonia and no current or prior history of PCP.

when CXR is abnormal in the first place (which explains the high specificity when comparing the two), so CXR performed particularly well in this selective subset of patients, but was less effective in the overall analysis (Table 2).

Effusions were seen on LUS among patients with PCP, bacterial pneumonia, other lung disease, and even among those without pulmonary disease. Due to the overall low incidence of this finding, the frequency of effusion among these groups did not significantly differ. However, it should be noted that when only assessing cases of PCP without other coinciding lung disease, no effusions were detected at all. Although not reaching statistical significance, this result corresponds to other studies that showed absence of effusion specifically in PCP (Giordani et al, 2018; Japiassu et al, 2012). Similar to those studies, effusion in cases of PCP indicated another pathology secondary to *Pneumocystis* infection.

Since this study only assessed anterior and lateral regions in the protocol, it left a blind spot in posterior lung areas. Accuracy might increase with capturing more areas of the lung surface (Heuvelings et al, 2016; Volpicelli et al, 2012); another study that assessed 28 thoracic regions showed a frequency of 100% (Giordani et al, 2018) for B-lines in PCP; however, this study was retrospective and had a smaller population.

The comparability of the results was limited since CT and CXR were performed on different subsets of patients, as it would be unethical to expose patients to higher levels of radiation than indicated. Furthermore, the LUS results were consensus findings as opposed to findings on CXR and CT. LUS also assessed limited areas anteriorly and laterally, while CXR and CT scans of the entire lung were analysed; therefore, this study might have underestimated LUS accuracy. Furthermore, the time difference between lung ultrasound and conventional imaging might have influenced the comparison in some patients, when pathologies seen in one modality progressed or regressed in the days before observations



in the other modality were made; however, the delay was modest in this study.

The overall IRR (mean ICC=0.82) for B-lines suggests excellent (Hallgren, 2012) interobserver reliability and therefore an effective diagnostic finding. IRR for consolidations and effusions was overall low ( $\kappa=0.12$  each), did not reach statistical significance, and suggests slight agreement at best (Hallgren, 2012). IRR remained high for B-lines over the entire course of the study without changing particularly ( $r=-0.11$ ), while positive relationships between the number of patients and IRR for both consolidations ( $r=0.88$ ) and effusions ( $r=0.37$ ) were indicated (see Figure 1b). This suggests that a longer learning period may be required to effectively distinguish the latter two findings; therefore, the current results might have underestimated IRR in these findings. The low IRR for effusions seems especially surprising, given that ultrasound is routinely used to detect effusion. One reason might be the low prevalence of effusions in the current patients. Although larger effusions (>5 mm margin) were more reliably detected, smaller hypoechoic margins (<5 mm) might have been dismissed by some raters as not being pathological. Furthermore, effusions might have been harder to detect on LUS, since scans were performed in the supine position. In comparison, detection of B-lines was more frequent than detection of consolidations and effusions (see Tables 2 and 3) and appears more reliable, even with less LUS experience.

As discussed in previous studies covering lung ultrasound, this modality might be used in remote and resource-poor settings where conventional diagnostics are unavailable (Ellington et al, 2017). In HIV and AIDS this appears particularly promising, given the disease burden in middle- and low-income countries (Shao and Williamson, 2012).

Although this work represents (to our knowledge) the largest controlled study on LUS in HIV-associated lung disease to date, it had several limitations. The group sizes for each individual disease were small. Not all patients received the same radiographic imaging for comparison. The ultrasound protocol itself might have missed pathologies in areas not covered. Although unaware of the diagnoses, the primary examiner could not be blinded to the clinical presentation of the patients. The increase in IRR suggests that some of the raters may have been inexperienced at the beginning of the trial. Larger trials, ideally with patients under effective antiretroviral therapy for control, are needed to verify the results. The strengths of the study were its prospective design and systematic, controlled analysis of LUS, and its IRR in PLWH with and without lung disease.

## Conclusion

This study demonstrated that LUS is effective in detecting interstitial HIV-associated lung disease. B-lines appeared to be fast and reproducible imaging results on LUS, with high sensitivity and reliability. Other LUS findings were less frequently observed and seemed to require a longer learning period. The fast availability at the patients' bedside, its sensitivity, and absence of radiation suggest that the use of LUS as a screening tool might aid in deciding which patients need exposure to further diagnostics. This might help spare other patients from irradiation when sonography provides sufficient diagnostic data, and may accelerate diagnostics in critical conditions until reaching a final confirmation.

## Conflict of interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Contributions

Ultrasound examinations: DTM. Ultrasound review: SKG, NTC. Collection of data: DTM, TW. Radiological imaging review: SM. Data analysis: DTM, RG. Manuscript: DTM. Critical revisions: SKG, NTC, SM, RG, TW. All authors helped finalize the text and approve of the definite manuscript.

## Compliance with ethical standards

All authors declare they have no conflict of interest. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. All patients involved gave informed consent for participation in the study.

## References

- Almodovar S. The Complexity of HIV Persistence and Pathogenesis in the Lung Under Antiretroviral Therapy: Challenges Beyond AIDS. *Viral Immunology* 2014;27(5):186–99.
- Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J* 2012;39:730–45.
- Borie R, Cadranet J, Guihot A, Marcelin AG, Galicier L, Couderc LJ. Pulmonary manifestations of human herpesvirus-8 during HIV infection. *Eur Respir J* 2013;42:1105–18.
- Busi Rizzi E, Schininà V, Rovighi L, et al. HIV-Related Pneumococcal Lung Disease: Does Highly Active Antiretroviral Therapy or Bacteremia Modify Radiologic Appearance? *AIDS Patient Care STDs* 2008;22(2):105–11.
- Ellington LE, Gilman RH, Chavez MA, et al. Lung ultrasound as a diagnostic tool for radiographically-confirmed pneumonia in low resource settings. *Respir Med* 2017;128:57–64.
- Lichtenstein DA. Lung and Interstitial Syndrome. In: *Whole Body Ultrasonography in the Critically Ill*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010 (ISBN 978-3-642-05327-6).
- European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 10.1. October 2020. URL [https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1\\_30032021\\_1.pdf](https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_30032021_1.pdf)
- Gasparetto TD, Marchiori E, Lourenço S, et al. Pulmonary involvement in Kaposi sarcoma: correlation between imaging and pathology. *Orphanet J Rare Dis* 2009;18(4).
- Giordani MT, Tamarozzi F, Kaminstein D, Brunetti E, Heller T. Point-of-care lung ultrasound for diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: notes from the field. *Crit. Ultrasound J*: 2018;10:8.
- Gray DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in HIV-infected children: a global perspective. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010;16:208–16.
- Hallgren KA. Computing Inter-Rater Reliability for Observational Data: An Overview and Tutorial. *Tutor Quant Methods Psychol* 2012;8(1):23–34.
- Heuvelings CC, Bèlardi S, Janssen S, et al. Chest ultrasonography in patients with HIV: a case series and review of the literature. *Infection* 2016;44:1–10.
- Japiassu A, Bozza L. Lung ultrasound can differentiate Pneumocystis jirovecii versus other etiologies among critically ill AIDS patients with pneumonia. *Crit Care* 2012;16(1):P86 Suppl. doi:10.1186/cc10693.
- Leader JK, Crothers K, Huang L, et al. Risk Factors Associated with Quantitative Evidence of Lung Emphysema and Fibrosis in an HIV-infected cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71(4):420–7.
- Limonta S, Monge E, Montuori M, Morosi M, Galli M, Franzetti F. Lung ultrasound in the management of pneumocystis pneumonia: A case series. *International Journal of STD & AIDS* 2019;30(2):188–93.
- Maddedu G, Fiori ML, Mura MS. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010;16:201–7.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020 URL <https://www.R-project.org/>.
- Roux A, Canet E, Valade S, et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients with or without AIDS, France. *Emerging Infectious Diseases* 2014;20(9):1490–7.
- Seyedhosseini J, Bashizadeh-fakhar G, Farzaneh S, Momeni M, Karimialavijeh E. The impact of the BLUE protocol ultrasonography on the time taken to treat acute respiratory distress in the emergency department. *American Journal of Emergency Medicine* 2017 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.06.007>.
- Shao Y, Williamson C. The HIV-1 Epidemic: Low- to Middle-Income Countries. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(3).
- Unnewehr M, Börgel J, Schaaf B. HIV und Lungen- und Herzerkrankungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. *HIV 2020/21*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2020 [German].
- Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577–91.



# Lung Ultrasound Findings in Patients with COVID-19

Daniel T. Marggrander<sup>1</sup> · Frauke Borgans<sup>2</sup> · Volkmar Jacobi<sup>3</sup> · Holger Neb<sup>4</sup> · Timo Wolf<sup>2</sup>

Accepted: 24 September 2020  
© The Author(s) 2020

## Abstract

The current SARS-CoV-2 outbreak leads to a growing need of point-of-care thoracic imaging that is compatible with isolation settings and infection prevention precautions. We retrospectively reviewed 17 COVID-19 patients who received point-of-care lung ultrasound imaging in our isolation unit. Lung ultrasound was able to detect interstitial lung disease effectively; severe cases showed bilaterally distributed B-Lines with or without consolidations; one case showed bilateral pleural plaques. Corresponding to CT scans, interstitial involvement is accurately depicted as B-Lines on lung ultrasound. Lung ultrasound might be suitable for detecting interstitial involvement in a bedside setting under high security isolation precautions.

**Keywords** COVID-19 · Lung ultrasound · SARS-CoV-2 · Interstitial pneumonia

## Introduction

SARS-CoV-2 is a coronavirus that emerged in December 2019 in Wuhan city, Province Hubei, China [1] that causes COVID-19, a viral disease that causes influenza-like illness, which can progress into pneumonia [2]. The evaluation of the extent of pulmonary involvement using radiographic imaging is problematic due to infection prevention and control (IPC) measures that must be taken and the sheer number of cases that need evaluation. Critically ill patients, especially those treated with mechanical ventilation and extracorporeal

circulation devices, are particularly difficult to transport in order to obtain computed tomography (CT-) scans, and bedside chest x-ray (CXR) remains an unreliably inaccurate and unsatisfactory imaging modality [3, 4]. Point-of-care ultrasound imaging however is available at the patients' bedside and accelerates diagnostics in respiratory distress in comparison to radiographic imaging [5]. Reproducible imaging artifacts in lung ultrasound correspond to underlying conditions of pulmonary tissue. The healthy lung surface yields the sonographic image of pleural gliding as well so-called A-Lines, horizontal reverberations of the pleural line. Thickened interlobular septa, for instance in edema, fibrosis, or infectious disease [6], cause B-Lines on LUS [7]. Those are comet tail-artifacts, vertical lines arising from the pleural line, extending to the bottom of the screen and moving with respiration. Three or more B-Lines per intercostal space are considered pathological, less than three (indicated by a lowercase "b" [8]) may occur in healthy individuals without corresponding pathology. A *tissue-like* pattern is observed on ultrasound in the absence of air, with irregular borders adjacent to aerated lung, the so-called *shred sign*, occurring for instance in pneumonic consolidation, atelectasis, pulmonary embolism (PE) or solid tumors. Dynamic detection of air within the bronchi or perfusion detected by color Doppler may help differentiate these signs further [4]. In intensive care, lung ultrasound (LUS) can be used as bedside imaging without disadvantageous effects on patient care while reducing chest radiography and CT-scans [9–11]. LUS is useful in detecting interstitial pulmonary pathology [4] including interstitial pneumonia, which is the most common finding in patients with SARS-CoV-2 infection

Daniel T. Marggrander and Frauke Borgans contributed equally to this work.

This article is part of the Topical Collection on *Covid-19*

✉ Daniel T. Marggrander  
Daniel.Marggrander@kgu.de

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, J. W. Goethe University, Theodor-Stern-Kai 7 (H33 C), 60590 Frankfurt am Main, Germany

<sup>2</sup> Department for Infectious Diseases, Centre of Internal Medicine II, University Hospital Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7 (H68-2), 60590 Frankfurt am Main, Germany

<sup>3</sup> Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7 (H23 C), 60590 Frankfurt am Main, Germany

<sup>4</sup> Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, University Hospital Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7 (H23 C), 60590 Frankfurt am Main, Germany

and pulmonary involvement [12]. A recently published letter describes the use of LUS and the typical ultrasonographic appearance in COVID-19 patients in Xiangya, Hunan, and in Beijing [13]. Due to the recent emergence of the disease and ongoing disease burden worldwide, we decided to share our experience with point-of-care bedside LUS in patients with COVID-19 in our department and provide a comparison of common LUS imaging and their corresponding findings on chest CT, as well as unusual LUS findings in COVID-19.

## Methods

We retrospectively reviewed LUS examinations that we performed in our isolation unit in patients who tested positive in polymerase chain reaction (PCR) of oral and nasal swabs for SARS-CoV-2. All patients received thorough scanning of their anterior, lateral, and posterior chest wall using either an *APLIO 300 TUS-A300* ultrasound system (Toshiba, Tokyo) with a 3.5 MHz convex probe or a *NEMIO SSA-550a* ultrasound system (Toshiba, Tokyo) with a 3.75 MHz convex probe. We assessed at least 4 intercostal spaces in both the anterior and lateral chest wall. In all but two patients, who were in critical condition and could not sit upright, we assessed at least 6 intercostal spaces in the posterior chest wall. In the supine patient, the probe was placed perpendicularly to the skin in each intercostal space, starting at the parasternal line, and moved laterally to obtain views of large portions of the lung surface. Posterior lung scans in the sitting patient started at the paravertebral line, moving laterally. All scans were strictly performed in longitudinal orientation (with the index of the probe facing towards the patients' head). We assessed the appearance of A-Lines, B-Lines, consolidations, and pleural abnormalities. Either TW (attending physician) or DM (doctoral candidate) performed LUS and discussed the obtained images with the other ultrasound examiner to reach a consensus. Both TW and DM have had 3 years of experience in LUS, focusing on LUS in pulmonary infections.

If available, we reviewed corresponding conventional imaging that was performed in these patients for comparison. CXR was performed in posterior-anterior projection and lateral projection in stable patients, or in anterior-posterior projection as bedside radiograph in critically ill patients. Chest CT was performed without contrast agent for assessment of pulmonary SARS-CoV-2 involvement, or with contrast agent in critically ill patients where PE posed a probable differential diagnosis. Conventional imaging was evaluated by residents in our department of radiology and by their supervising attending physicians, who reviewed and discussed the images together with physicians from the infectious disease department.

We also reviewed the necessity of oxygen supplementation, mechanical ventilation, and auscultation findings in these patients.

## Results

We performed LUS in 17 COVID-19 patients (see Table 1) between the 6th of February and 1st of April 2020. The patients' age ranged from 30 to 68 years (median 51 years). CXR was performed in 13 patients; chest CT was performed in eight patients. In 2 patients, we did not perform any radiological imaging.

### LUS results

Of the 17 patients, only 3 showed no pulmonary abnormalities at all, meaning that we saw A-Lines in all assessed intercostal spaces (ICS), no more than 2 b-Lines in any intercostal space, no irregular pleural line, and no consolidation.

In 3 patients, we found small consolidations (no more than one ICS in longitudinal extent) with or without adjacent comet tail artifacts, but no ICS with 3 or more B-Lines.

One patient had a small pleural effusion with a sagittal extent (between lateral chest wall and diaphragm) of 4 mm unilaterally, but no ICS with 3 or more B-Lines and no consolidation.

In 9 patients, we found 3 or more B-Lines (see Figs. 1 and 2) in at least two ICS, in all these cases B-Lines were present bilaterally. Two of these had no other visible pathology other than B-Lines; two had small pleural effusion in their costodiaphragmatic recess up to 6 mm in sagittal extent (see Fig. 3), and five had detectable subpleural consolidation, 4 of which extended longitudinally for more than one ICS. We saw the most severe findings in a patient with severe ARDS (H orowitz Index 80.7mmHg) who showed extensive *tissue-like* and *shred signs* posterolaterally with numerous B-Lines anteriorly.

One other patient had bilateral pleural plaques but no history of exposure to asbestos, silica or other dusts and no signs of interstitial involvement (see Fig. 3b).

In patients with interstitial pathologies, unaffected areas showing A-Lines with up to two b-Lines are more common in anterior regions. Views with 3 or more B-Lines and *tissue* or *shred signs*, if present, were more common in lateral and posterior regions.

### Results of CXR in Comparison to LUS and CT

In 8 out of the 13 patients who had CXR performed, no pathological finding could be detected. In those 8 patients with inconspicuous CXR, 3 also had a CT performed. Only in one of those did the CT scan confirm absence of pulmonary

**Table 1** Characteristics of 17 patients: Results from LUS and radiographic imaging as well as clinical condition on admission (supplementary O<sub>2</sub> flow, SpO<sub>2</sub>, auscultatory crackles, and necessity for

mechanical ventilation [MV]). Consolidations on LUS are considered, “small”, when they do not extend over more than one ICS

Age (years)	Gender	SpO <sub>2</sub>	Crackles on auscultation	Supplementary O <sub>2</sub> [min <sup>-1</sup> ]	MV	Radiographic imaging	LUS findings
44	F	95%	None	None	No	CXR: Inconspicuous	A-Lines, small subpleural consolidation
58	M	98%	None	None	No	CXR: Inconspicuous	A-Lines, bilateral pleural plaques (Fig. 3)
52	F	96%	None	None	No	CXR: inconspicuous CT: GGO	A-Lines, small pleural effusion (4 mm)
59	M	94%	None	1 l	No	CXR inconspicuous CT: inconspicuous	A-Lines
31	M	96%	None	None	No	CXR: inconspicuous	A-Lines
32	M	96%	None	None	No	CXR: inconspicuous	A-Lines, small subpleural consolidation
43	M	97%	None	None	No	CXR: inconspicuous CT: GGO	A-Lines
30	M	94%	Present	10 l	Yes (ARDS)	CXR: inconspicuous CT: GGO, Severe bilateral consolidation	Predominantly B-Lines, large consolidation
49	M	94%	None	4 l	No	CT: GGO, consolidation	Predominantly B-Lines, small subpleural consolidation
68	F	95%	None	None	No	CXR: inconspicuous	Predominantly A-Lines, posterior B-Lines and large consolidation
30	M	N.A	None	None	No	None	A-Lines, small subpleural consolidation
54	F	N.A	None	None	No	None	Predominantly A-Lines, posterior B-Lines and large consolidation
59	F	89%	Present	6 l	No	CXR: opacities CT: GGO, consolidation	Predominantly B-Lines
51	M	97%	None	None	No	CT: Subtle GGO	Predominantly B-Lines, small pleural effusion (2 mm)
68	F	93%	None	1 l	No	CXR: opacities	Predominantly A-Lines, posterior B-Lines and large consolidation
68	M	98%	None	3 l	No	CXR: opacities	Predominantly B-Lines
37	M	99%	None	None	No	CXR: opacities CT: GGO, consolidation	Predominantly B-Lines, small pleural effusion (6 mm)



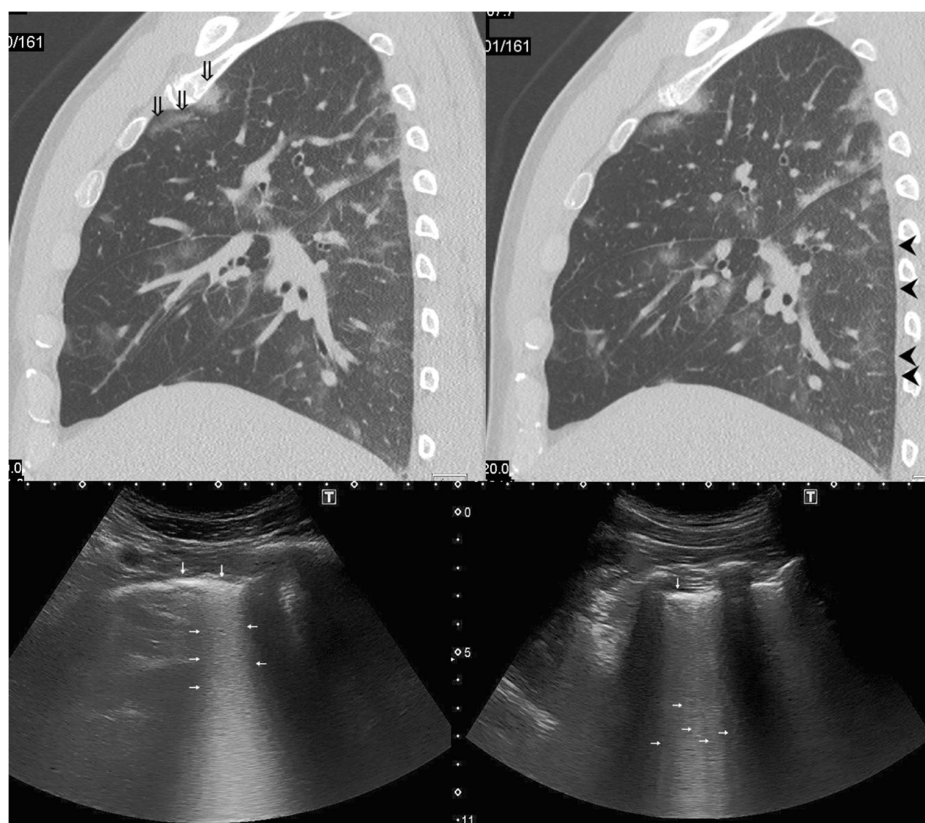
**Fig. 1** Coalescent B-Lines in a COVID-19 patient: Hyperechoic artifacts (horizontal arrows) arising from the pleural line (black arrows) and extending vertically (in regard to the screen) to the bottom of the image, moving with the cycle of respiration. Any horizontal artifacts below the pleura that are usually seen in the healthy lung and represent reverberations of the pleural line (A-Lines) are obliterated by B-Lines, and are absent here

pathology, the other two CTs showed subtle ground glass opacities (GGO) within the lungs. In 5 patients with inconspicuous CXR who did not have CT performed, LUS revealed subtle pulmonary pathologies in 3 patients. One of these was a case of bilateral pleural plaques seen on ultrasound (Fig. 3) but not on CXR. In all cases where CXR did show bilateral opacities, those were also seen on LUS. Conversely, not all pathologies that were detected using LUS were seen on CXR.

**Results of LUS in Comparison to CT**

In 8 patients who had received a CT scan of the chest, one did not show any pathologies. Of the other 7 patients, GGO and consolidations were seen in 4 cases in CT, and GGO only without consolidation in another 3 cases. None of the performed CT scans showed signs of PE.

**Fig. 2** Comparison of exemplary lesions on CT and LUS. Left: GGO in the upper lobe of the right lung (double arrows) yield very densely converging B-Lines (horizontal arrows) that seem to merge into one broad, echogenic vertical artifact arising from the irregular pleural line (vertical arrows). Right: Thickened interlobular septa (arrowheads) are visible on CT; they correlate to B-Lines in LUS (horizontal arrows) that are still distinguishable from one another. The density of B-Lines seems to correlate to the extent of thickening in interlobular septa [7]. All images were obtained on day 17 after symptom onset



In one case, LUS revealed no interstitial pathology even though GGO were seen in the CT scan and the patient experienced respiratory distress. In one other case, LUS failed to detect interstitial pathology that was seen on CT but revealed a subtle pleural effusion. In the other 5 cases where CT revealed abnormalities, LUS showed corresponding abnormalities (B-Lines, consolidation) in affected intercostal spaces where CT indicated these pathologies. In patients who had a high degree of interstitial pathology indicated by B-lines, consolidations also tended to be more extensive. We would like to point out that 4 patients had very small consolidations that were not revealed on CXR. The patients were asymptomatic, their LUS only revealed A-Lines apart from small *shred signs* and we cannot rule out that we detected preexisting peripheral abnormalities that are not associated with COVID-19.

LUS showed abnormalities corresponding to chest CT in 5 out of 7 cases. LUS showed *any* kind of abnormality in 6 out of 7 cases where CT was abnormal.

## Discussion

This limited retrospective analysis demonstrates our experience with LUS in COVID-19 patients. This descriptive case series should indicate the potential of point-of-care LUS

compared to radiographic imaging, particularly compared to CXR under IPC precautions.

We detected three or more B-Lines in at least two ICS in 9 symptomatic COVID-19 patients and never in asymptomatic patients who tested positive for SARS-CoV-2. One patient with respiratory distress who showed interstitial involvement on CT did not have three or more B-Lines per ICS on LUS. As interstitial involvement progresses to ground glass opacities on CT, B-Lines become more numerous and confluent [7] (Fig. 2), the pleural line from which they arise becoming more irregular. Similar results have been described in a recent letter [13], in which the authors detected B-Lines in COVID-19 patients corresponding to GGO on chest CT. Compared to CT, LUS was reliable in detecting signs of interstitial disease in our patients. Scientific consensus suggests that LUS is superior to CXR in detecting interstitial abnormalities [4] which we can neither confirm nor dismiss in COVID-19 due to limited sample size.

LUS in COVID-19 reportedly [13] reveals both small and large consolidations, which we confirm in our series: In 9 patients, we detected consolidations; in 5 cases, they did not extend over more than one ICS. We saw consolidations more frequently in lateral and posterior views, possibly corresponding to less aerated areas. As with any imaging modality, we see the necessity to evaluate imaging results in the context of



**Fig. 3** Pleural pathologies observed. Posterior lung scans in the sitting patient. (a) Pleural effusion in the costodiaphragmatic recess in the upright patient, posterior longitudinal view. Distance “A” (dotted line) displays the largest sagittal extent (between chest wall and diaphragm) of this small effusion, which measures 6 mm. Vertical arrow: Visceral pleural line. Arrowhead: Diaphragm. S: Spleen. Note that this effusion was too small to be seen on CT in the supine patient; as fluid collects in the costodiaphragmatic recess in the sitting patient, it was detected using LUS. (b) Pleural plaque in posterior lung scan. Two anechoic lesions (horizontal arrows) are seen adjacent to the parietal pleura. The differential diagnosis of consolidation is dismissed with dynamic visualization of the visceral pleura (vertical arrow) sliding past the stationary lesion; the differential diagnosis of an effusion is dismissed due to the stationary nature of the lesion, (1) not descending into the costodiaphragmatic recess upon inspiration and (2) lack of respiration-dependent expansion and contraction

clinical appearance, since very small consolidations could be detected in otherwise asymptomatic patients.

As reported before [13], pleural effusion is rare in COVID-19. We only detected pleural effusion in three patients. The instances of pleural effusion that we saw were always subtle, ranging no more than a few millimeters in sagittal orientation. Larger effusions in COVID-19 patients might be indicative of bacterial superinfection or cardiac pathologies; however, we did not see any such cases yet. One patient showed pleural plaques on LUS without history of occupational exposure to dusts or preexisting pleural disease. This is, to our knowledge, the first report of pleural plaques associated with COVID-19. However, we cannot conclude whether or not viral disease indeed caused these plaques.

Another pulmonary pathology frequently seen in COVID-19 is pulmonary embolism (PE) [19]. Although none of the patients in our cohort showed PE on contrast-enhanced chest CT, LUS might turn out as a useful diagnostic tool in detecting this condition. On LUS, PE presents as peripheral *tissue-like sign* with absent perfusion (as demonstrated on color or power Doppler) [4, 17]. LUS is a viable alternative in diagnosing PE if CT is contraindicated or unavailable [4, 17], offering similar diagnostic accuracy (see Table 2). Performing CTs in patients under high isolation precautions is difficult and may ultimately delay diagnosis, whereas LUS accelerates pulmonary diagnostics, particularly in acutely ill patients, as compared to radiologic studies [5]. Ultrasound is also useful in detecting concomitant deep vein thrombosis as surrogate indicator for PE in dyspnoeic patients with otherwise normal LUS [8]. The usefulness of ultrasound in COVID-associated PE has however not yet been investigated in large-scale, blinded studies and might be a promising topic for future research. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) even discerns pneumonic consolidations and PE [20, 21] which may be a useful application particularly in COVID-19 where both PE and pneumonic consolidations are frequent findings.

In non-COVID patients, lung ultrasound could also discern the severity of acute respiratory distress syndrome (ARDS) [22], to which COVID can progress. We only saw one patient with ARDS who had the most extensive findings regarding the consolidations detected. Large studies correlating lung ultrasound findings to the disease severity of COVID-associated ARDS might be desirable in order to establish this method in this setting.

Conclusively, asymptomatic patients rarely show interstitial involvement (more than three B-Lines per ICS) on lung ultrasound, and the minute consolidations or pleural abnormalities that we did find in asymptomatic patients may or may not be attributable to COVID-19. Patients in respiratory distress show signs of interstitial disease, usually several regions with multiple B-Lines per ICS in asymmetric patterns and varying consolidations.

This brief report is obviously very limited, and as we did not perform all imaging modalities in each patient, we cannot conclude or prove which is superior. We could not systematically analyze LUS due to limited sample size and because we inconsistently performed conventional imaging or invasive diagnostics, based on the patients’ differing disease severity. LUS cannot access the entire lung surface, and one should keep in mind that LUS will not detect abnormalities at all if they do not reach the pleura. Furthermore, ultrasound is generally considered operator-dependent and requires a learning period. We do however see indications that LUS suitable for detecting the subtle interstitial and alveolar pathologies of viral SARS-CoV-2 pneumonia. LUS might be considered especially for use under IPC measures necessary for COVID-19. As cases are expected to rise, we anticipate more extensive use

**Table 2** Overview of systematic reviews and studies of different imaging modalities in COVID and PE. Note that large-scale reviews on LUS in COVID are missing data on sensitivity or specificity, as they mostly rely on case series not reporting this information. Future trials to assess these specifications are desirable. There are also no studies

available on LUS in COVID-associated PE. (CTPA computed tomography pulmonary angiography, *PIOPED* Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis criteria, *PISA-PED* Prospective Investigative Study of Pulmonary Embolism Diagnosis criteria)

Study	Modalities	Article type	Pulmonary disease	No. of patients	Findings	Sensitivity [%] (95%-CI)	Specificity [%] (95%-CI)
Kim et al. [14]	CT, PCR	Metaanalysis (63 articles)	COVID	6218	GGO, consolidations	CT: 94 (91–96) PCR: 89 (81–94)	CT: 37 (26–50) PCR: N.A.
Smith et al. [15]	LUS	Review (11 articles)	COVID	N.A.	B-Lines, consolidations, pleural abnormalities	N.A.	N.A.
Mohamed et al. [16]	LUS	Review (6 articles)	COVID	122	B-Lines, consolidations, pleural abnormalities	N.A.	N.A.
Squizzato et al. [17]	LUS, CTPA	Metaanalysis (10 articles)	PE (non-COVID)	887	LUS: subpleural lesions, pleural effusion CTPA: interruption in arterial contrast enhancement	LUS: 87 (79.5–92) CTPA: N.A.	LUS: 81.8 (71–89.3) CTPA: N.A.
He et al. [18]	CTPA, PIOPED, PISA-PED	Multicenter study	PE (non-COVID)	544	Interruption in arterial contrast enhancement	CTPA: 81.7 PIOPED: 85.1 PISA-PED: 86	CTPA: 93.4 PIOPED: 82.5 PISA-PED: 81.2

of LUS in COVID-19 as it can be done at bedside under quarantine precautions, accelerates diagnostic imaging [5], and can be repeated numerous times without exposing patients to radiation. We would like to encourage future research to compare LUS to CT in large studies as available literature at this point rarely reports on sensitivity or specificity of LUS (see Table 2).

**Availability of Data and Material** No additional data to be deposited.

**Authors' Contributions** DM drafted the original concept, TW and FB reviewed parts of the manuscript. FB contributed clinical data and parameters of the patients. TW and DM performed LUS examinations. VJ evaluated radiographic scans and provided CT imaging materials. HN is an attending physician in the ICU and provided detailed insights regarding our critically ill patients. All authors were involved in patient care and helped finalize the text and content.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

### Compliance with Ethical Standards

**Conflict of Interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethics Approval** The retrospective study received ethics clearance based on the patient consent form.

**Consent to Participate and Consent for Publication** All patients declare their approval for participation in this study.

**Code Availability** Not applicable.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were

made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

### References

- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92:401–2. <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>.
- Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105924.
- Mathis G. Pneumonia: does ultrasound replace chest X-ray? *Praxis*. 2018;107(23):1283–7. <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003111>.
- Volpicelli G, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4): 577–91. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>.
- Seyedhosseini J, Bashizadeh-fakhar G, Farzaneh S, et al. The impact of the BLUE protocol ultrasonography on the time taken to treat acute respiratory distress in the ED. *Am J Emerg Med*. 2017;35:1815–8.
- Reissig A, Copetti R. Lung ultrasound in community-acquired pneumonia and in interstitial lung diseases. *Respiration*. 2014;87: 179–89.
- Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The comet-tail artifact: an ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1640–6.
- Lichtenstein D. *Whole Body Ultrasonography in the Critically Ill*. Berlin: Springer; 2010.
- Lee J, Geyer B, Naraghi L, Kaafarani HMA, Eikermann M, Yeh DD, et al. Advanced imaging use in intensive care units has decreased, resulting in lower charges without negative effects on patient outcomes. *J Crit Care*. 2015;30:460–4.

10. Peris A, Tutino L, Zagli G, Batacchi S, Cianchi G, Spina R, et al. The use of point-of-care bedside lung ultrasound significantly reduces the number of radiographs and computed tomography scans in critically ill patients. *Anesth Analg*. 2010;111:687–92.
11. Zieleskiewicz L, Cornesse A, Hammad E, Haddam M, Brun C, Vigne C, et al. Implementation of lung ultrasound in polyvalent intensive care unit: impact on irradiation and medical cost. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015;34:41–4.
12. Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology*. 2020;4:16–7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200241>.
13. Peng Q-Y, Wang X-T, Zhang L-N. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 46:849–50. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05996-6>.
14. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Radiology*. 2020;296(3):E145–55. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343>.
15. Smith MJ, et al. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 – a narrative review. *Anesthesia*. 2020. <https://doi.org/10.1111/anae.15082>.
16. Mohamed MFH, et al. Frequency of abnormalities detected by point-of-care lung ultrasound in symptomatic COVID-19 patients: systematic review and meta analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(2):815–21. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0371>.
17. Squizzato A, Rancan E, Dentali F, Bonzini M, Guasti L, Steidl L, et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1269–78.
18. He J, et al. Chinese multi-center study of lung scintigraphy and CT pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Int J Card Imaging*. 2012 Oct;28(7):1799–805. <https://doi.org/10.1007/s10554-012-0013-9>.
19. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56:2001365. <https://doi.org/10.1183/13993003.01365-2020>.
20. Bartelt S, Trenker C, Görg C, Neesse A. Contrast-enhanced ultrasound of embolic consolidations in patients with pulmonary embolism: a pilot study. *J Clin Ultrasound*. 2016;44(3):129–35. <https://doi.org/10.1002/jcu.22313>.
21. Sperandeo M, Rea G, Grimaldi MA, Trovato F, Dimitri LMC, Carnevale V. Contrast-enhanced ultrasound does not discriminate between community acquired pneumonia and lung cancer. *Thorax*. 2017;72:178–80.
22. Pisani, et al. The diagnostic accuracy for ARDS of global versus regional lung ultrasound scores – a post hoc analysis of an observational study in invasively ventilated ICU patients. *Intens Care Med Exp*. 2019;7(Suppl 1):44.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



## Literaturverzeichnis

- [1] Fanales-Belasio E, Raimando M, Suligoi B, and Buttò S: *HIV virology and pathogenic mechanisms of infection: a brief overview*. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 46(1):5–14, 2010.
- [2] Gruell H, Schommers P und Klein F: *Pathophysiologie der HIV-Infektion*. In: *Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2020/2021*, Seiten 21–32. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2020.
- [3] Robert Koch-Institut: *HIV-Infektion*. In: *Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019*, Seiten 128–134. Robert Koch-Institut, Berlin, 2020.
- [4] Rockstroh JK: *Epidemiologie*. In: *Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2020/2021*, Seiten 10–11. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2020.
- [5] an der Heiden M, Marcus U, Kollan C, Schmidt D, Günsenheimer-Bartmeyer B und Bremer V: *Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Stand Ende 2019*. *Epidemiologisches Bulletin*, 48:3–16, 2020.
- [6] an der Heiden M, Marcus U, Kollan C, Schmidt D, Günsenheimer-Bartmeyer B und Bremer V: *Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Stand Ende 2020*. *Epidemiologisches Bulletin*, 47:3–17, 2021.
- [7] Robert Koch-Institut: *HIV-Infektion*. In: *Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020*, Seiten 111–115. Robert Koch-Institut, Berlin, 2021.
- [8] Yerly S and Hirschel B: *Diagnosing acute HIV infection*. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 10(1):31–41, 2012.
- [9] Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL, and Curran JW: *1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults*. *Laboratory Medicine*, 24(5):286–294, 1993.

- [10] Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, Owen SM, Whitmore S, and Hall HI: *Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014*. Morbidity and Mortality Weekly Report, 63(3):1–10, 2014.
- [11] Benito N, Moreno A, Miro JM, and Torres A: *Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century*. European Respiratory Journal, 39(3):730–45, 2012.
- [12] Almodovar S: *The Complexity of HIV Persistence and Pathogenesis in the Lung Under Antiretroviral Therapy: Challenges Beyond AIDS*. Viral Immunology, 27(5):186–199, 2015.
- [13] Cribbs SK, Crothers K, and Morris A: *Pathogenesis of HIV-Related Lung Disease: Immunity, Infection, and Inflammation*. Physiol Rev, 100:603–32, 2020.
- [14] Cota-Gomez A, Flores AC, Ling XF, Varella-Garcia M, and Flores SC: *HIV-1 Tat increases oxidant burden in the lungs of transgenic mice*. Free Radical Biology & Medicine, 51:1697–1707, 2011.
- [15] Brune KA, Ferreira F, Mandke P, Chau E, Aggarwal NR, D'Alessio FR, Lambert AA, Kirk G, Blankson J, Drummond MB, Tsibris AM, and Sidhaye VK: *Hiv impairs lung epithelial integrity and enters the epithelium to promote chronic lung inflammation*. PLoS ONE, 11(3), 2016.
- [16] Ong ELC and Mandal BK: *Primary HIV-1 infection associated with pneumonitis*. Postgrad Med J, 67:579–80, 1991.
- [17] Peri AM, Alagna L, Trovati S, Sabbatini F, Rona R, Simonetti FR, Foresti S, Migliorino GM, Gori A, and Bandera A: *Acute Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection Presenting With Bilateral Interstitial Pneumonia: Case Report and Discussion of Potential HIV-Induced Interstitial Pneumonia*. Open Forum Infectious Diseases, 4(4), 2017.
- [18] Hoffmann C: *Opportunistische Infektionen*. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. *HIV 2020/2021*, Seiten 276–347. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2020.
- [19] Unnewehr M, Börgel J und Schaaf B: *HIV und Lungen- und Herzerkrankungen*. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. *HIV 2020/2021*, Seiten 505–12. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2020.
- [20] Hoffmann C und Esser S: *Kaposi-Sarkom*. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. *HIV 2020/2021*, Seiten 348–55. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2020.

- [21] Hoffmann C: *Nicht-AIDS-definierende Malignome*. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. *HIV 2020/2021*, Seiten 376–84. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2020.
- [22] Hentrich M und Hoffmann C: *Maligne Lymphome*. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. *HIV 2020/2021*, Seiten 356–75. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2020.
- [23] Staitieh B and Guidot DM: *Noninfectious Pulmonary Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection*. *Am J Med Sci*, 348(6):502–11, 2014.
- [24] Lu H, Stratton CW, and Tang YW: *Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle*. *J Med Virol*, 92:401–402, 2020.
- [25] Hu B, Guo H, Zhou P, and Shi ZL: *Characteristics of SARS- CoV-2 and COVID-19*. *Nat Rev Microbiol*, 19(3):141–54, 2021.
- [26] Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, and Hsueh PR: *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges*. *Int J Antimicrob Agents*, 55:1–9, 2020.
- [27] Forni D, Cagliani R, Clerici M, and Sironi M: *Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes*. *Trends in Microbiology*, 25(1):35–48, 2017.
- [28] World Health Organization: *Covid-19 weekly epidemiological update*. (80):1–26, 22.02.2022.
- [29] Robert Koch-Institut: *Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)*. In: Robert Koch-Institut. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020*, Seiten 63–66. Robert Koch-Institut, Berlin, 2021.
- [30] Robert-Koch-Institut: *Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019(COVID-19)*. Seiten 1–5, 23.02.2022.
- [31] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Cai Y, Peacock SJ, and Prescott HC: *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. *JAMA*, 324(8):782–793, 2020.
- [32] Robert-Koch-Institut: *Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019(COVID-19)*. Seiten 1–41, 27.01.2022.
- [33] Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, and Lambrecht BN: *The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19*. *Respiratory Research*, 21:198, 2020.
- [34] Connors JM and Levy JH: *COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation*. *Blood*, 135(23):2033–40, 2020.

- [35] Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, and Xia Z: *Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. J Gen Intern Med, 35(5):1545–9, 2020.
- [36] Fritsch H und Kühnel W: *Taschenatlas Anatomie. Band 2: Innere Organe*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2009.
- [37] Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M und Wesker K: *Prometheus LernAtlas der Anatomie: Innere Organe*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2012.
- [38] Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Bowoski K, Wolff W, Wurzinger LJ und Zilch HG: *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010.
- [39] Lichtenstein DA: *Whole Body Ultrasonography in the Critically Ill*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2010.
- [40] Neto MJF, Rahal Jr. A, Vieira FAC, da Silva PSD, and de Gusmão Funari MB: *Advances in lung ultrasound*. *einstein*, 14(3):443–448, 2016.
- [41] Trautwein AX, Kreibitz U und Hüttermann J: *Physik für Mediziner, Biologen, Pharmazeuten*. De Gruyter, Berlin/Boston, 2014.
- [42] Jaspers N und Michels G: *Notfallsonographie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2014.
- [43] Shung KK: *Ultrasonic Characterization of Biological Tissues*. Journal of Biomechanical Engineering, 107:309–14, 1985.
- [44] Gregg EC and Palagallo GL: *Acoustic Impedance of Tissue*. Investigative Radiology, 4:357–63, 1969.
- [45] Ludwig GD: *The Velocity of Sound through Tissues and the Acoustic Impedance of Tissues*. The Journal of the Acoustical Society of America, 22(6):862–66, 1950.
- [46] Feldman MK, Katyal S, and Blackwood MS: *US Artifacts*. RadioGraphics, 29:1179–89, 2009.
- [47] Avruch L and Cooperberg PL: *The Ring-Down Artifact*. J Ultrasound Med, 4:21–28, 1985.
- [48] Giordani MT, Tamarozzi F, Kaminstein D, Brunetti E, and Heller T: *Point-of-care lung ultrasound for diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: notes from the field*. Crit Ultrasound J, 10(8), 2018.

- [49] Limonta S, Monge E, Montuori M, Morosi M, Galli M, and Franzetti F: *Lung ultrasound in the management of pneumocystis pneumonia: A case series*. International Journal of STD & AIDS, 30(2):188–93, 2019.
- [50] Japiassu A and Bozza L: *Lung Ultrasound can differentiate Pneumocystis jirovecii versus other etiologies among critically ill AIDS patients with pneumonia*. Crit Care, 16(1):86, 2012.
- [51] Peng QY, Wang XT, Zhang LN, and CCUSG: *Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic*. Intensive Care Medicine, 46:849–50, 2020.
- [52] Kanne JP: *Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist*. Radiology, 295(1):16–17, 2020.
- [53] Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R, Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby JJ, Arbelot C, Liteplo A, Sargsyan A, Silva F, Hoppmann R, Breitzkreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, and Petrovic T: *International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound*. Intensive Care Med, 38(4):577–91, 2012.
- [54] Seyedhosseini J, Bashizadeh-Fakhar G, Farzaneh S, Momeni M, and Karimialavijeh E: *The impact of the BLUE protocol ultrasonography on the time taken to treat acute respiratory distress in the ED*. Am J Emerg Med, 35(12):1815–18, 2017.
- [55] Noah C: *Der HIV-Test*. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2020/2021, Seiten 14–20. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2020.
- [56] Toshiba Medical Systems Corporation: *Toshiba Aplio TUS-A500/TUS-A400/TUS-A300 User Manual*. Toshiba, Tokio, 2015.
- [57] R Core Team: *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020.
- [58] Wickham H, François R, Henry L, and Müller K: *dplyr: A Grammar of Data Manipulation*, 2020. R package version 1.0.0.
- [59] Gamer M, Lemon J, and Puspendra Singh IF: *irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement*, 2019. R package version 0.84.1.
- [60] Wickham H: *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York, 2016, ISBN 978-3-319-24277-4.

- [61] Farrar TJ: *skedastic: Heteroskedasticity Diagnostics for Linear Regression Models*. Bellville, South Africa, 2020. R Package Version 1.0.0.
- [62] Zeileis A and Hothorn T: *Diagnostic checking in regression relationships*. R News, 2(3):7–10, 2002.
- [63] Toshiba Medical Systems Co., Ltd: *Service Note Nemio (model SSA-550A)*. Toshiba, Tokio, 2002.
- [64] Rizzi EB, Schininá V, Rovighi L, Cristofaro M, Bordi E, Narciso P, and Bibbolino C: *HIV-Related Pneumococcal Lung Disease: Does Highly Active Antiretroviral Therapy or Bacteremia Modify Radiologic Appearance?* AIDS Patient Care and STDs, 22(2), 2008.
- [65] Gasparetto TD, Marchiori E, Lourenço S, Zanetti G, Vianna AD, Santos ASMD, and Nobre LF: *Pulmonary involvement in Kaposi sarcoma: correlation between imaging and pathology*. Orphanet J Rare Dis, 4(18), 2009.
- [66] Leader JK, Crothers K, Huang L, King MA, Morris A, Thompson BW, Flores SC, Drummond MB, Rom WN, and Diaz PT: *Risk Factors Associated with Quantitative Evidence of Lung Emphysema and Fibrosis in an HIV-infected Cohort*. J Acquir Immune Defic Syndr, 71(4):420–427, 2016.
- [67] Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, Maubon D, Debourgogne A, Le Gal S, Dalle F, Leterrier M, Toubas D, Pomares C, Bellanger AP, Bonhomme J, Berry A, Durand-Joly I, Magne D, Pons D, Hennequin C, Maury E, Roux P, and Azoulay É: *Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS, France*. Emerg Infect Dis, 20(9):1490–7, 2014.
- [68] Wiese CHR, Bartels U, Fraatz W, Bahr J, Zausig M, Quintel M und Graf BM: *Innerklinische Transporte von kritisch kranken Patienten: Eine besondere Herausforderung in der klinischen Versorgung*. Anästh Intensivmed, 49:125–133, 2008.
- [69] Tung-Chen Y, de Gracia MM, Díez-Tascón A, Alonso-González R, Agudo-Fernández S, Parra-Gordo ML, Ossaba-Vélez S, Rodríguez-Fuertes P, and Llamas-Fuentes R: *Correlation between Chest Computed Tomography and Lung Ultrasonography in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Ultrasound Med Biol, 46(11):2918–26, 2020.
- [70] Zieleskiewicz L, Cornesse A, Hammad E, Haddam M, Brun C, Vigne C, Meyssignac B, Remacle A, Chaumoitre K, Antonini F, Martin C, and Leone M: *Implementation of lung ultrasound in polyvalent intensive care unit: Impact on irradiation and medical cost*. Anaesth Crit Care Pain Med, 34(1):41–4, 2015.

- [71] Squizzato A, Rancan E, Dentali F, Bonzini M, Guasti L, Steidl L, Mathis G, and Ageno W: *Diagnostic accuracy of lung ultrasound for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis*. J Thromb Haemost, 11(7):1269–78, 2013.
- [72] Bartelt S, Trenker C, Görg C, and Neesse A: *Contrast-Enhanced Ultrasound of Embolic Consolidations in Patients with Pulmonary Embolism: A Pilot Study*. J Clin Ultrasound, 44(3):129–35, 2016.
- [73] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AGG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, and Hirsh J: *Derivation of a Simple Clinical Model to Categorize Patients Probability of Pulmonary Embolism: Increasing the Models Utility with the SimpliRED D-dimer*. Thromb Haemost, 83:416–20, 2000.
- [74] Wilkenshoff U und Kruck I: *Handbuch der Echokardiografie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2017.
- [75] Pisani L, Vercesi V, van Tongeren PSI, Lagrand WK, Leopold SJ, Huson MAM, Henwood PC, Walden A, Smit MR, Riviello ED, Pelosi P, Dondorp AM, and Schultz MJ: *The diagnostic accuracy for ARDS of global versus regional lung ultrasound scores - a post hoc analysis of an observational study in invasively ventilated ICU patients*. Intensive Care Medicine Experimental, 7 (Suppl. 1)(44), 2019.
- [76] Hughes JMB and Bates DV: *Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell (Theta.Vc) components*. Respir Physiol Neurobiol, 138(2-3):115–42, 2003.
- [77] Hopewell PC: *Pneumocystis carinii Pneumonia: Diagnosis*. J Infect Dis, 157(6):1115–9, 1988.
- [78] Kunisaki KM, Nouraie M, Jensen RL, Chang D, D'Souza G, Fitzpatrick ME, McCormack MC, Stosor V, and Morris A: *Lung function in men with and without HIV*. AIDS, 34:1227–35, 2020.
- [79] Suchenek M and Borowski T: *Measuring Sound Speed in Gas Mixtures Using a Photoacoustic Generator*. Int J Thermophys, 39(11), 2018.

## A. Unveröffentlichte Daten

### A.1. Labordiagnostische HIV-Verlaufsparemeter

Im Rahmen der Studie wurden HIV-Verlaufsparemeter, wie Viruslast im Blut und Konzentration der CD4-positiven T-Helferzellen, zur Zeit des Krankenhausaufenthaltes gesammelt. In der Gesamtkohorte (Abb. A.1, Seite 60) zeigt sich eine reziproke Beziehung zwischen dem Logarithmus der CD4-Zellzahl und der Viruslast ( $\rho=-0.64$ ,  $p<0.001$ ). Die Verteilung der CD4-Zellzahl ist homoskedastisch (White-Test:  $p=0.17$ )

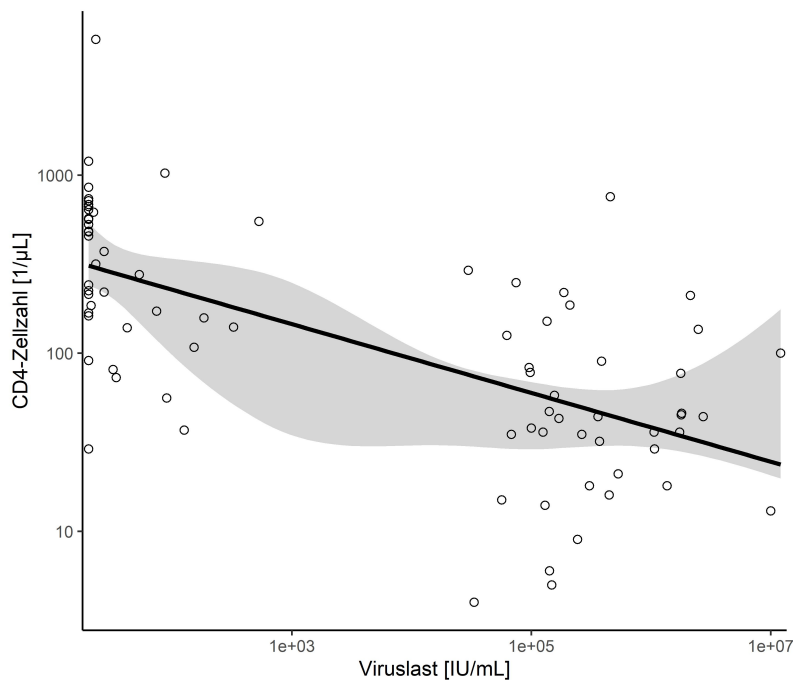


Abbildung A.1.: CD4-Zellzahl in Abhängigkeit von der HIV-Viruslast, doppelt logarithmisch skaliert. Durchgehende Linie: Lineare Korrelation. Graue Fläche: 95%-Konfidenzintervall der nichtlinearen LOESS-Regression.

### A.2. Lungenfunktionsdiagnostik

Im Rahmen der Auswertung wurden post-hoc verfügbare Bodyplethysmographien der Studienkohorte berücksichtigt. Insgesamt waren 22 Lungenfunktionstestungen verfügbar,



13 bei Patienten mit PCP, vier bei Patienten mit bakteriellen Pneumonien und fünf Untersuchungen bei Patienten mit anderen Lungenerkrankungen. Der Transferfaktor (oder Diffusionskapazität) für Kohlenmonoxid (TLCOc), sowie der auf das alveoläre Volumen (VA) genormte Transferfaktor (TLCOc/VA) sind häufig ermittelte Werte, um den pulmonalen Gasaustausch abzuschätzen,<sup>76</sup> der gerade bei der PCP erheblich eingeschränkt sein kann.<sup>77</sup> Sowohl TLCOc als auch TLCOc/VA lagen für alle Erkrankungen deutlich unter dem Soll (siehe Abbildung A.2, Seite 61). Für Patienten ohne Lungenerkrankungen war keine Lungenfunktionsdiagnostik zum Vergleich verfügbar, da keine hinreichende Indikation bestand, diese bei Lungengesunden Patienten durchzuführen. Zusätzlich unterschied die Diffusionskapazität nicht zwischen verschiedenen Lungenerkrankungen ( $p$  jeweils  $>0.2$ ). Dies könnte der geringen Anzahl durchgeführter Messungen geschuldet sein, möglicherweise führt auch die Infektion mit HIV selbst zu einer erniedrigten TLCOc,<sup>78</sup> weshalb die Subgruppen ohnehin einen eingeschränkten pulmonalen Gasaustausch aufweisen.

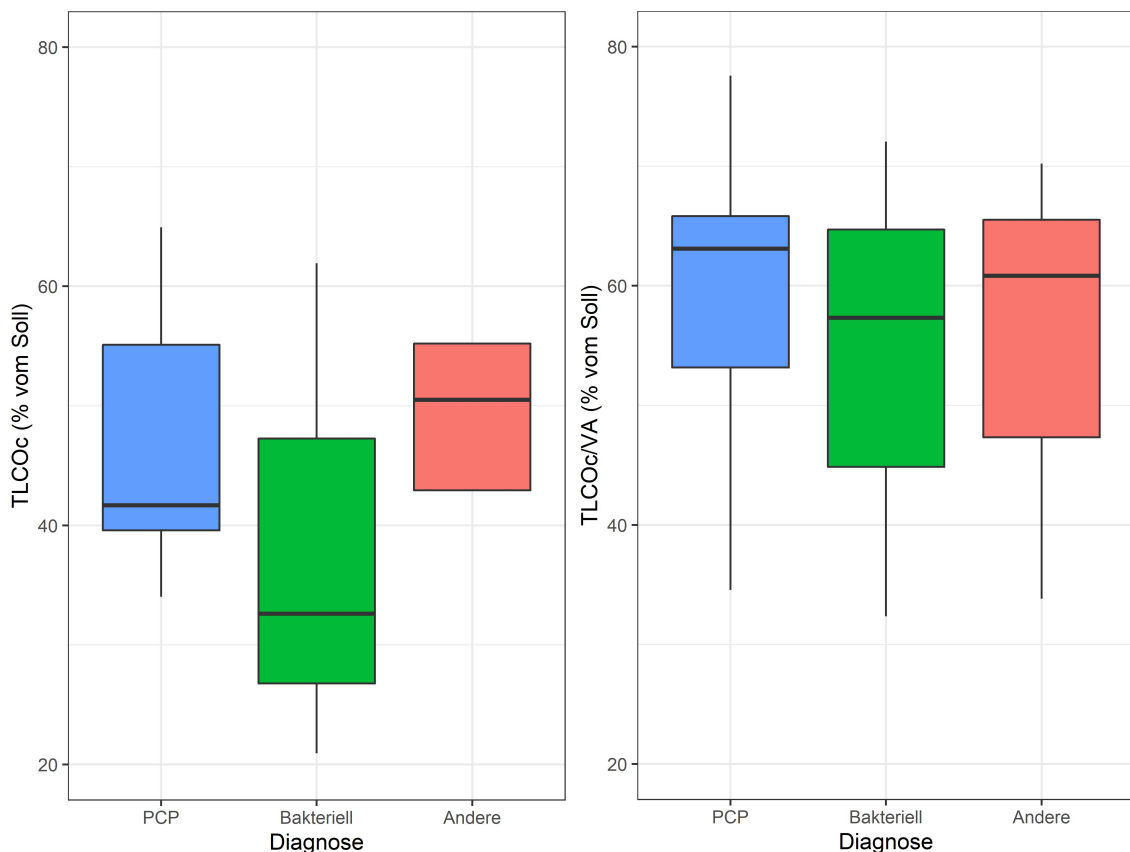


Abbildung A.2.: Die Diffusionskapazitäten TLCOc und TLCOc/VA, aufgetragen für die beobachteten Gruppen verschiedener Erkrankungen.

Die Diffusionskapazität TLCOc sinkt mit der Anzahl der beobachteten B-Linien, die ihrerseits auf interstitielle Pathologien hinweisen (vgl. Abbildung A.3, Seite 62). Diese allenfalls geringfügige Korrelation ( $r=-0.24$ ,  $p>0.2$  und  $R^2=0.002$ ,  $p>0.2$ ) ist gänzlich

zu vernachlässigen, wenn zusätzlich zum TLCOc der auf das Alveolarvolumen genormte Transferfaktor (TLCOc/VA) berücksichtigt wird ( $p=-0.12$ ,  $p>0.2$ ). Aufgrund unseres Studiendesigns (siehe Abschnitt 2.2.1, Seite 20) wurden Spirometrien jedoch nur bei hinreichender Indikation durchgeführt, und waren nicht für alle Patienten verfügbar.

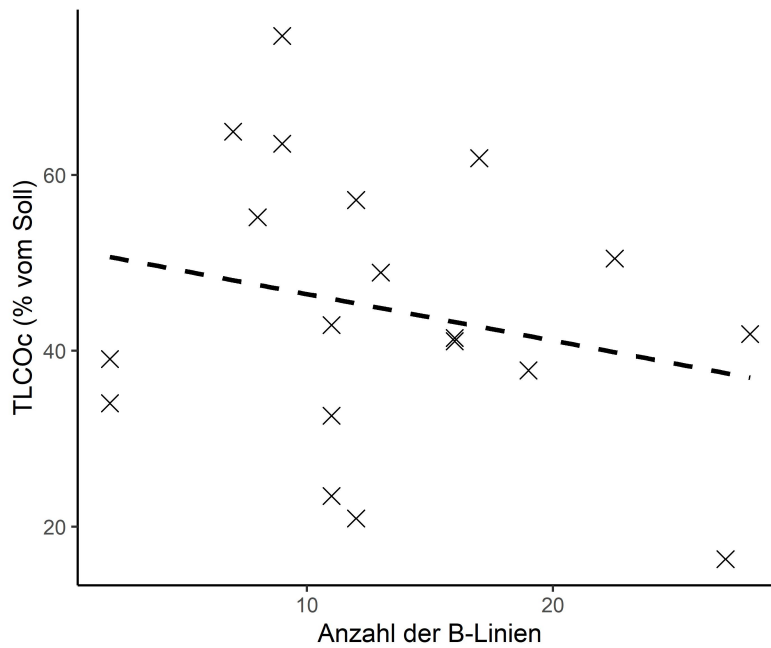


Abbildung A.3.: Die standardisierte Diffusionskapazität (TLCOc), aufgetragen gegen die Gesamtanzahl der beobachteten B-Linien. Die B-Linien als Hinweis für interstitielle Pathologie korrelieren kaum mit der Diffusionskapazität.

## B. Codes

Im folgenden sollen beispielhaft einzelne Quellcodes der statistischen Programmiersprache *R* wiedergegeben werden, die analog für weitere Fragestellungen angewandt wurden. Um die Redundanz der sich wiederholenden Befehle zu reduzieren, wird nur je eine beispielhafte Lösung wiedergegeben, die analog auch auf andere Probleme angewandt werden kann.

### B.1. Gruppenvergleiche

#### Fisher-Test

Soll in der Tabelle `Sonos_Radio.csv` die binäre Beobachtung von Konsolidierungen (`CONS_AnyC`) mit dem Fisher-Test zwischen verschiedenen Gruppen verglichen werden, werden die Patienten zunächst anhand der zugrundeliegenden Erkrankung in vier Gruppen `PJP`, `CAP`, `OTH` und `NON` eingeteilt und die Anzahl der Beobachtungen "0" oder "1" in den Gruppen gezählt. Daraus werden die Vierfeldertafeln `table1 - 4` konstruiert und mit dem Fisher-Test geprüft.

```
library(dplyr)
df<-read.csv2('Sonos_Radio.csv')

df$AcutePulmonaryDiagnosis1<-as.character
(df$AcutePulmonaryDiagnosis1)

df$CONS_AnyC<-as.character(df$CONS_AnyC)
df$CONS_AnyC<-as.character(df$CONS_AnyC)

count(filter(df, CONS_AnyC==1))
count(filter(df, CONS_AnyC==0))

PJP<-filter(df, AcutePulmonaryDiagnosis1=='PJP')
CAP<-filter(df, AcutePulmonaryDiagnosis1=='CAP' |
AcutePulmonaryDiagnosis1=='HAP ')
OTH<-filter(df, LungAIDS=='Other LD (AIDS)' |
LungAIDS=='Other LD (No AIDS)')
```

```

NON<-filter(df, Lung=='None')

a<-as.integer(count(filter(PJP, CONS_AnyC=='1')))
c<-as.integer(count(filter(PJP, CONS_AnyC=='0')))
b<-as.integer(count(filter(CAP, CONS_AnyC=='1')))
d<-as.integer(count(filter(CAP, CONS_AnyC=='0')))
e<-as.integer(count(filter(OTH, CONS_AnyC=='1')))
g<-as.integer(count(filter(OTH, CONS_AnyC=='0')))
f<-as.integer(count(filter(NON, CONS_AnyC=='1')))
h<-as.integer(count(filter(NON, CONS_AnyC=='0')))
i<-(a+b+e)
k<-(c+d+g)

Cyst<-c(a, c)
Bakt<-c(b, d)
Other<-c(e, g)
None<-c(f, h)
Any<-c(i, k)

table1<-data.frame(Cyst, Bakt)
table2<-data.frame(Cyst, Other)
table3<-data.frame(Bakt, Other)
table4<-data.frame(Any, None)

print(fisher.test(table1)$p.value*4)
print(fisher.test(table2)$p.value*4)
print(fisher.test(table3)$p.value*4)
print(fisher.test(table4)$p.value*4)

```

Die p-Werte werden hierbei mit 4 multipliziert, da mehrere Hypothesen aus einem Datensatz geprüft werden und der p-Wert mittels Bonferroni-Korrektur angepasst werden sollte.

### $\chi^2$ -Test mit Yates' Kontinuitätskorrektur

Analog zum Fisher-Test kann die binäre Beobachtung von B-Linien (CONS\_AnyB) zwischen den gleichen Gruppen verglichen werden. Die Entscheidung zum Fisher- oder  $\chi^2$ -Test wird dabei anhand der Häufigkeit der Beobachtungen getroffen.

```

library(dplyr) df<-read.csv2('Sonos_Radio.csv')
df$AcutePulmonaryDiagnosis1<-as.character
(df$AcutePulmonaryDiagnosis1)

```

```

df$CONS_AnyB<-as.character(df$CONS_AnyB)
df$CONS_AnyB<-as.character(df$CONS_AnyB)

PJP<-filter(df, AcutePulmonaryDiagnosis1=='PJP')
CAP<-filter(df, AcutePulmonaryDiagnosis1=='CAP' |
AcutePulmonaryDiagnosis1=='HAP ')

OTH<-filter(df, LungAIDS=='Other LD (AIDS)' |
LungAIDS=='Other LD (No AIDS)')

NON<-filter(df, Lung=='None')

count(filter(CAP, CONS_AnyB==1))
count(filter(PJP, CONS_AnyB==1))
count(filter(OTH, CONS_AnyB==1))
count(filter(NON, CONS_AnyB==1))
a<-as.integer(count(filter(PJP, CONS_AnyB=='1')))
c<-as.integer(count(filter(PJP, CONS_AnyB=='0')))
b<-as.integer(count(filter(CAP, CONS_AnyB=='1')))
d<-as.integer(count(filter(CAP, CONS_AnyB=='0')))
e<-as.integer(count(filter(OTH, CONS_AnyB=='1')))
g<-as.integer(count(filter(OTH, CONS_AnyB=='0')))
f<-as.integer(count(filter(NON, CONS_AnyB=='1')))
h<-as.integer(count(filter(NON, CONS_AnyB=='0')))
i<-(a+b+e)
k<-(c+d+g)

Cyst<-c(a, c)
Bakt<-c(b, d)
Other<-c(e, g)
None<-c(f, h)
Any<-c(i, k)

table1<-data.frame(Cyst, Bakt)
table2<-data.frame(Cyst, Other)
table3<-data.frame(Bakt, Other)
table4<-data.frame(Any, None)

chisq.test(table1)$p.value*4
chisq.test(table2)$p.value*4
chisq.test(table3)$p.value*4
chisq.test(table4)$p.value*4

```

## Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Zunächst werden aus der Tabelle `characteristics.csv` zwei Patientengruppen erstellt: Patienten mit einer AIDS-definierenden Erkrankung (AIDS) und solche ohne AIDS (NAIDS). Die kontinuierlichen Größen der Viruslast (`VLbeiSono`) und der CD4-Zellzahl (`CD4absbeiSono`) werden für beide Gruppen mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft, anschließend mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test miteinander verglichen.

```
library(dplyr)
df<-read.csv2('characteristics.csv')
df$VLbeiSono<-as.numeric(df$VLbeiSono)
df$CD4absbeiSono<-as.numeric(df$CD4absbeiSono)
df$CurrentlyAIDS<-as.character(df$CurrentlyAIDS)

AIDS<-filter(df, CurrentlyAIDS==c('1'))
NAIDS<-filter(df, CurrentlyAIDS==c('0'))

shapiro.test(AIDS$CD4absbeiSono)
shapiro.test(AIDS$VLbeiSono)
shapiro.test(NAIDS$CD4absbeiSono)
shapiro.test(NAIDS$VLbeiSono)

wilcox.test(AIDS$CD4absbeiSono, NAIDS$CD4absbeiSono)
wilcox.test(AIDS$VLbeiSono, NAIDS$VLbeiSono)
```

Analog könnte man, bei normalverteilten Beobachtungsgrößen, Students' t-Test mit `t.test(...)` durchführen.

## B.2. Korrelationen und Regressionen

Auf die für den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test bereits definierten Variablen der Viruslast und CD4-Zellzahl werden weiterhin Korrelationen und Regressionsmodelle angewandt.

### Spearman's $\rho$

Zunächst wird die Normalverteilung der logarithmierten Variablen (vgl. Abbildung A.1, Seite 60) geprüft, anschließend wird die Korrelation zwischen der logarithmierten Viruslast und der logarithmierten CD4-Zellzahl bestimmt.

```
shapiro.test(log1p(df$VLbeiSono))
```

```
shapiro.test(log1p(df$CD4absbeiSono))
cor.test(log1p(df$VLbeiSono), log1p(df$CD4absbeiSono),
method='spearman')
```

Analog kann auch Pearson's  $r$  (mit `method='pearson'`) bestimmt werden, die Entscheidung wird hierbei anhand der Normalverteilung getroffen.

### Bestimmtheitsmaß $R^2$ und White-Test

Hierbei wird eine lineare Regression `lmHIV` zwischen dem Logarithmus der Viruslast (`VLbeiSono`) und dem Logarithmus der CD4-Zellzahl (`CD4absbeiSono`) modelliert (vgl. Abbildung A.1, Seite 60).

```
library(lmtest)
lmHIV<-lm(formula=log1p(df$VLbeiSono) ~ log1p(df$CD4absbeiSono))
summary(lmHIV)
```

Das Ergebnis der letzten Zeile liefert eine Reihe von Parametern wie dem Bestimmtheitsmaß  $R^2$  und den dazugehörigen  $p$ -Wert, formal ist die Bestimmung von  $R^2$  jedoch nur valide, wenn die zugrundeliegenden Variablen normalverteilt sind.<sup>62</sup> Alternativ kann die Regression auf Homoskedastizität, als weiteres Gütekriterium des Regressionsmodells, getestet werden. Hierfür bietet sich der White-Test an, der keine Normalverteilung der Variablen annimmt.<sup>61</sup> Die Nullhypothese dieses Tests ist die Homoskedastizität, daher sind hier  $p$ -Werte  $>0.05$  als Bestätigung dieser zu werten.

```
library(skedastic)
white_lm(lmHIV)$p.value
```

### B.3. Interrater-Reliabilität

Um die Interrater-Reliabilität zwischen den drei kategorischen Beobachtungen `DMBLUE1LE`, `SKGBLUE1LE` und `NTBLUE1LE` aus der Tabelle `Sonos.csv` mittels Lights'  $\kappa$  sowie dessen  $p$ -Wert zu berechnen:

```
library(dplyr)
library(irr)
df<-read.csv2('Sonos.csv')
BLUE1LE<-select(df, DMBLUE1LE, SKGBLUE1LE, NTBLUE1LE)
```

```
kappam.light (BLUE1LE) $value  
kappam.light (BLUE1LE) $p.value
```

Seien DMBLUE1LB, SKGBLUE1LB und NTBLUE1LB die Namen der zu überprüfenden kontinuierlichen Variablen in der Tabelle `Sonos.csv`, deren Interrater-Reliabilität mittels ICC bestimmt werden soll, so kann man sowohl den ICC-Wert als auch den korrespondierenden p-Wert bestimmen mit

```
library(dplyr)  
library(irr)  
df<-read.csv2('Sonos.csv')  
BLUE1LB<-select(df, DMBLUE1LB, SKGBLUE1LB, NTBLUE1LB)  
icc(BLUE1LB, model=c('twoway'), type=c('consistency'),  
unit=c('average'), r0=0, conf.level=0.95)$value  
icc(BLUE1LB, model=c('twoway'), type=c('consistency'),  
unit=c('average'), r0=0, conf.level=0.95)$p.value
```



## C. Physikalische Herleitungen

Die Geschwindigkeit  $c$  einer Schallwelle ist allgemein abhängig von der Materie, in der sie sich ausbreitet. Insbesondere die Dichte  $\rho$  des Mediums, also die Masse  $m$  pro Volumen  $V$  spielt bei der Ausbreitung eine entscheidende Rolle, unabhängig vom Aggregatzustand.

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (\text{C.1})$$

### C.1. Schallgeschwindigkeit in Flüssigkeiten und Gasen

Mit Schall bezeichnet man periodische Auslenkungen der Moleküle im schallleitenden Medium, die sich durch die Materie ausbreiten. Die periodisch einwirkenden Ultraschallwellen führen, durch Ausübung von Druck  $p$ , zu Verformungen der Materie, während sie sich durch diese bewegen. Die allgemeine Definition des Drucks (Gleichung C.2a) beschreibt dabei die einwirkende Kraft  $F$  auf eine Fläche  $A$ . Die Gleichung ist hierbei zu erweitern, da Ultraschallwellen periodisch (mit der Kreisfrequenz  $\omega = 2\pi f$  und der Phasenverschiebung  $\phi$ ), d.h. nicht zu jedem Zeitpunkt  $t$  gleich, Druck ausüben (Gleichung C.2b).<sup>41</sup> Bei hohen Frequenzen, wie sie beim Ultraschall vorherrschen, kann man den ausgeübten Druck jedoch vereinfachend über die Periodik mitteln (Gleichung C.2c).<sup>41</sup>

$$p = \frac{F}{A} \quad (\text{C.2a})$$

$$p(t) = p_{max} \times \sin(\omega t - \phi) \quad (\text{C.2b})$$

$$p = \frac{p_{max}}{\sqrt{2}} \quad (\text{C.2c})$$

Das Verhältnis der Druckänderung  $\Delta p$  zur entsprechenden Volumenänderung  $\Delta V$  ist, bezogen auf das Ausgangsvolumen  $V$ , beschrieben durch das Kompressionsmodul  $K$  (Gleichung C.3a).<sup>41</sup> Da sich das Volumen der Gase proportional zum Druck ändert, ist das Kompressionsmodul der Gase definiert durch den herrschenden Druck  $p$  und den Isentropenexponenten  $\gamma$  (Gleichung C.3b).<sup>79</sup>

$$K = -V \times \frac{\Delta p}{\Delta V} \quad (\text{C.3a})$$

$$K = p \times \gamma \quad (\text{C.3b})$$

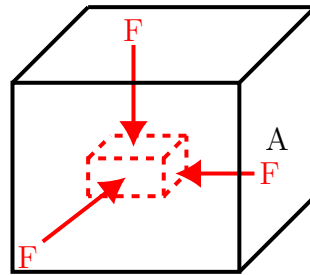


Abbildung C.1.: Herleitung des Kompressionsmoduls  $K$ :<sup>41</sup> Das Kompressionsmodul  $K$  verknüpft die einwirkende Druckänderung  $\Delta p$  (Kraft  $F$  pro Fläche  $A$ ) mit der dadurch ausgelösten Volumenänderung  $\Delta V$  (siehe Gleichung C.3a, Seite 69).

In Gasen beschreibt der Isentropenexponent  $\gamma$  das Verhältnis der Wärmekapazitäten eines Gases bei konstantem Druck ( $C_p$ ) und konstantem Volumen ( $C_V$ ). Er ist damit eine stoffspezifische und temperaturabhängige Konstante.<sup>79</sup>

$$\gamma = \frac{C_p}{C_V} \quad (\text{C.4})$$

Die Schallgeschwindigkeit in Flüssigkeiten und Gasen, also die periodisch schwingende Kompression der Moleküle im Medium, kann beschrieben werden mithilfe des Kompressionsmoduls  $K$  sowie der Dichte des Mediums  $\rho$ :<sup>41</sup>

$$c = \sqrt{\frac{K}{\rho}} \quad (\text{C.5a})$$

und speziell in Gasen durch Einsetzen von Gleichung C.3b:<sup>79</sup>

$$c = \sqrt{\frac{\gamma \times p}{\rho}} \quad (\text{C.5b})$$

## C.2. Schallgeschwindigkeit in Feststoffen

Anders als bei Gasen und Flüssigkeiten können Feststoffe die Schallwellen longitudinal, also in Richtung der ursprünglichen Schallausbreitung leiten, oder transversal hierzu durch entstehende Scherkräfte.<sup>41</sup> Analog zum Druck (siehe Gleichung C.2a) bei Flüssigkeiten und Gasen ist für die bei der Schallweiterleitung nötige Verformung eines Feststoffs eine stoffspezifische *Schubspannung*  $\sigma$  bzw.  $\tau$  nötig.

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad (\text{C.6a})$$

$$\tau = \frac{F}{A} \quad (\text{C.6b})$$

Zwar tragen die Stoffkonstanten  $\tau$  und  $\sigma$  die gleiche Einheit ( $\frac{F}{A} = [\frac{N}{m^2}]$ ), sie leiten sich jedoch aus unterschiedlichen Messverfahren her und können sich daher, beim gleichen Stoff, voneinander unterscheiden. Dem liegt zugrunde, dass die Schubspannung  $\sigma$  durch einfaches Dehnen eines Objekts der Länge  $l$  entlang einer Achse gemessen wird (siehe Abbildung C.2).<sup>41</sup> Durch Ausüben der Schubspannung  $\sigma$  führt man eine Dehnung (oder

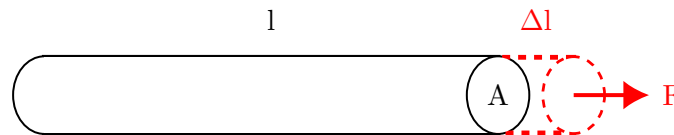


Abbildung C.2.: Herleitung der Schubspannung  $\sigma$ , welche die nötige Kraft beschreibt, um ein zylindrisches Objekt mit Querschnittsfläche  $A$  und Länge  $l$  um die Länge  $\Delta l$  zu dehnen.<sup>41</sup>(vgl. Gleichung C.7)

Stauchung) des Objekts um die Länge  $\Delta l$  herbei. Das Verhältnis aus Schubspannung und Längenänderung ist hierbei das Elastizitätsmodul  $E$ <sup>41</sup>

$$E = \frac{\sigma}{\frac{\Delta l}{l}} = \frac{\sigma}{\epsilon} \quad (\text{C.7})$$

Die tangential wirkende Schubspannung  $\tau$  hingegen ist nötig, um einen Körper um den Winkel  $\alpha$  zu torquieren (siehe Abbildung C.3).<sup>41</sup> Das Verhältnis aus Schubspannung und

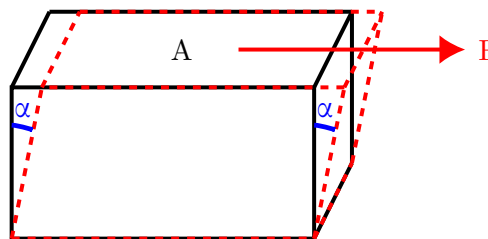


Abbildung C.3.: Herleitung der Schubspannung  $\tau$ , welche die nötige Kraft beschreibt, um einen Quader mit der Deckfläche  $A$  gegen seine Grundfläche um den Winkel  $\alpha$  zu torquieren.<sup>41</sup>(vgl. Gleichung C.8)

Torsionswinkel ist dabei gegeben durch das Schubmodul  $G$ :<sup>41</sup>

$$G = \frac{\tau}{\alpha} \quad (\text{C.8})$$

was jedoch nur näherungsweise für kleine Torsionswinkel  $\alpha$  gilt.

Die longitudinale Ausbreitung des Schalls mit der Geschwindigkeit  $c$  führt zu periodischen Auslenkungen der Materie in Ausbreitungsrichtung, also näherungsweise analog

zur Dehnung und Stauchung in Abbildung C.2 und ist damit abhängig vom stoffspezifischen Elastizitätsmodul  $E$  und der Dichte  $\rho$  der durchlaufenen Materie (siehe Gleichung C.9a).<sup>41</sup> Gleichzeitig breitet sich transversal hierzu der Schall im Objekt aus. Die hierbei entstehenden periodischen, transversalen Auslenkungen durch Scherkräfte sind abhängig vom Schubmodul  $G$  sowie der Dichte  $\rho$  (siehe Gleichung C.9b).<sup>41</sup>

$$c = \sqrt{\frac{E}{\rho}} \quad (\text{C.9a})$$

$$c = \sqrt{\frac{G}{\rho}} \quad (\text{C.9b})$$

## Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Sonographie als bildgebendes Verfahren für infektiologische Lungenerkrankungen im Rahmen der HIV- und SARS-CoV-2-Pandemien**

in der Medizinischen Klinik 2 (Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie, Rheumatologie, Infektiologie) am Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikum Frankfurt unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Timo Wolf ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

- Daniel T. Marggrander, Sinem Koç-Günel, Nesrin Tekeli-Camcı, Simon Martin, Rejane Golbach, Timo Wolf. *Lung Ultrasound Effectively Detects HIV-Associated Interstitial Pulmonary Disease*. International Journal of Infectious Diseases 111, 204-210 (2021)
- Daniel T. Marggrander, Frauke Borgans, Volkmar Jacobi, Holger Neb, Timo Wolf. *Lung Ultrasound Findings in Patients with COVID-19*. SN Comprehensive Clinical Medicine 2, 2151–2157 (2020)

Frankfurt am Main, 21.04.2023

Unterschrift