

Aus der I. Medizinischen Klinik der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

Durchführbarkeit von Schwefelhexafluorid-Multiple-Breath-  
Washouts bei erwachsenen Patienten mit chronisch  
obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Daniel Harald Saur  
aus  
Mannheim  
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Frederik Trinkmann

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	III
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Definition der COPD .....	1
1.2 Epidemiologie .....	1
1.3 Pathogenese und Pathophysiologie .....	2
1.4 Kleine Atemwege sowie deren Bedeutung bei COPD .....	3
1.5 Notwendigkeit für neue diagnostische Verfahren .....	5
1.6 Fragestellungen .....	6
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>7</b>
2.1 Studienprotokoll .....	7
2.2 Untersuchungsablauf .....	7
2.3 Lungenfunktionsdiagnostik .....	7
2.3.1 Spirometrie .....	8
2.3.2 Bodyplethysmographie .....	10
2.3.3 Transferfaktor (TLCO) / Krogh-Index (TLCO/VA) .....	12
2.4 Gasauswaschtest / Multiple-Breath-Washout (MBW) .....	13
2.4.1 Aufbau des Rückatmungssystems und Durchführung der Messung .	14
2.4.2 Globaler Marker der Ventilationsinhomogenität (Lung clearance index)	18
.....	
2.4.3 Lokale Marker der Ventilationsinhomogenität ( $S_{cond}$ und $S_{acin}$ ) .....	20
2.5 Vorteile und Nachteile von MBW gegenüber SBW .....	27
2.6 Statistische Analyse .....	27
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>29</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	29
3.2 Gruppenteilung der Patienten .....	32

3.3	Zulässigkeit der Messkriterien des Gasauswaschverfahrens .....	32
3.4	Ergebnisse der Fragestellungen.....	33
4	DISKUSSION .....	43
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	43
4.2	Reliabilität der SF <sub>6</sub> -MBW-Messungen .....	43
4.3	Erhöhung der LCI-Messwerte bei COPD-Patienten .....	44
4.4	Frühdiagnostik der COPD mittels LCI.....	45
4.5	Einfluss des gewählten Endpunktes der Messung .....	46
4.6	Korrelation zwischen TLCO/VA und LCI.....	47
4.7	Einfluss des Nikotinabusus auf die MBW-Messwerte.....	47
4.8	Einfluss anthropometrischer Parameter auf die erhobenen Messwerte .....	49
4.9	Limitationen .....	50
4.10	Schlussfolgerung.....	51
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	53
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	55
7	EIGENE PUBLIKATIONEN .....	62
8	LEBENS LAUF .....	63
9	DANKSAGUNG.....	65

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>ATP</b>	Ambient temperature pressure
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>BTPS</b>	Body Temperature Pressure Saturated; Körpertemperatur, druckgesättigt
<b>C<sub>et</sub></b>	Endtidale Konzentration
<b>CDI</b>	Convection-dependent inhomogeneity; Konvektionsabhängige Inhomogenität
<b>CF</b>	Zystische Fibrose
<b>CO</b>	Kohlenstoffmonoxid
<b>CO<sub>2</sub></b>	Kohlenstoffdioxid
<b>COPD</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<b>CV</b>	Verschlussvolumen
<b>DCDI</b>	Diffusion- and convection-dependent inhomogeneity, Diffusions- und Konvektionsabhängige Inhomogenität
<b>ERS</b>	European Respiratory Society
<b>ERV</b>	Expiratorisches Reservevolumen
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde
<b>FRC</b>	Funktionelle Residualkapazität
<b>FRC<sub>gas</sub></b>	Funktionelle Residualkapazität gemessen mittels MBW
<b>FRC<sub>pleth</sub></b>	Funktionelle Residualkapazität gemessen mittels Bodyplethysmographie
<b>FVC</b>	Forcierte Vitalkapazität
<b>GOLD</b>	Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Globale Initiative für die chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<b>He</b>	Helium
<b>HR-CT</b>	High-resolution computed tomography; Hochauflösende Computertomografie
<b>IRC</b>	Inspiratorische Reservekapazität
<b>LCI</b>	Lung Clearance Index

<b>LCI<sub>2,5</sub></b>	Lung Clearance Index Stoppunkt bei 2,5%
<b>LCI<sub>5</sub></b>	Lung Clearance Index Stoppunkt bei 5%
<b>MBW</b>	Multiple-Breath-Washout, Inertgas-Auswaschverfahren
<b>MEF 25</b>	Mittlere Atemstromstärke, wenn 25% der Vitalkapazität in der Lunge sind
<b>MEF 50</b>	Mittlere Atemstromstärke, wenn 50% der Vitalkapazität in der Lunge sind
<b>MEF 75</b>	Mittlere Atemstromstärke, wenn 75% der Vitalkapazität in der Lunge sind
<b>N<sub>2</sub></b>	Stickstoff
<b>N<sub>2</sub>O</b>	Distickstoffmonoxid
<b>NHLBI</b>	National Heart, Lung, and Blood Institute
<b>NIH</b>	National Institutes of Health; Nationale Gesundheitsinstitute
<b>O<sub>2</sub></b>	Sauerstoff
<b>PEF</b>	Expiratorischer Spitzenfluss
<b>RV</b>	Residualvolumen
<b>RV%TLC</b>	Relatives Maß der Überblähung
<b>SBW</b>	Single Breath Washout, Inertgas-Auswaschverfahren
<b>SF<sub>6</sub></b>	Schwefelhexafluorid
<b>S<sub>acin</sub></b>	Azinäre Ventilationsinhomogenität
<b>S<sub>cond</sub></b>	Konduktive Ventilationsinhomogenität
<b>SIII</b>	Phase III-Parameter des MBW
<b>SnIII</b>	normalisierter Phase III-Parameter des MBW
<b>TLC</b>	Total Lung Capacity, Totale Lungenkapazität
<b>TLCO</b>	Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid
<b>TO</b>	Lung Turnovers
<b>VA</b>	Alveolarvolumen
<b>VC</b>	Vitalkapazität
<b>V<sub>CE</sub></b>	Cumulative Expired Volume; Kumuliertes expiratorisches Volumen
<b>VI</b>	Ventilationsinhomogenität

<b>V<sub>IG</sub></b>	Summe des abgeatmeten Inertgases aller Atemzüge
<b>VT</b>	Tidalvolumen
<b>WHO</b>	World Health Organization

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Definition der COPD

Als chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wird eine progressive, nicht heilbare Lungenerkrankung bezeichnet, die durch eine persistierende Atemwegssymptomatik und eine nicht vollständig reversible, obstruktive Einschränkung des Atemflusses in der Lungenfunktionsprüfung charakterisiert ist<sup>1, 2</sup>. Aufgrund der weltweit steigenden Inzidenz der COPD wurde im Jahre 1997 durch Zusammenarbeit der World Health Organization (WHO) mit dem National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) und den National Institutes of Health (NIH) die „Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease“ (GOLD) gegründet. Das Ziel von GOLD ist es, eine Stärkung des Bewusstseins für die COPD zu erreichen und die Morbidität und Mortalität durch verbesserte Prävention, Diagnostik und Therapie zu senken. Trotz all dieser Bemühungen ist die COPD weiterhin auf dem Vormarsch und wird auch in Zukunft weltweit die Gesundheitssysteme vor große Probleme stellen. Die Hauptsymptome der COPD sind Dyspnoe, chronischer Husten und Auswurf. Die Symptome können im Krankheitsverlauf schwanken und sind nicht bei allen Patienten in gleichem Maße ausgeprägt<sup>1</sup>.

## 1.2 Epidemiologie

Während die COPD bislang die vierthäufigste Todesursache darstellte, wird derzeit davon ausgegangen, dass sie im Jahr 2020 auf den dritten Rang vorrücken wird. Damit ist die COPD die einzige Erkrankung, aus der Gruppe der Krankheiten mit den häufigsten Todesursachen, die eine steigende Prävalenz aufweist<sup>3</sup>. Im Jahr 2012 war die COPD bei 3 Millionen Todesfällen und damit 6% der weltweiten Todesfälle ursächlich<sup>1</sup>. Die weltweite Prävalenz der COPD wird im aktualisierten „Global Burden of Disease“-Bericht von 2010 auf 328 Millionen Erkrankten geschätzt. Davon sind 168 Millionen Männer und 160 Millionen Frauen<sup>4</sup>. Eine Meta-Analyse von Studien aus den Jahren zwischen 1990 und 2004 zeigte, dass die Prävalenz bei Rauchern und Ex-Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern deutlich erhöht war<sup>1, 5</sup>. Ebenso waren die über 40-jährigen signifikant häufiger betroffen als die unter 40-jährigen<sup>5</sup>. In den westlichen Industrienationen sind knapp 90% der COPD-Patienten Raucher oder Ex-



Raucher. Allerdings entwickeln nur 10-20% der Raucher im Laufe ihres Lebens eine COPD<sup>6</sup>. Die angegebene Prävalenz schwankt aufgrund von unterschiedlichen Statistikerhebungen und Analysemethoden sehr. Es wird ebenfalls von einer ausgeprägten Unterdiagnostik ausgegangen<sup>1</sup>. In Deutschland betrug die Prävalenz im Jahr 2017 5,8%<sup>7</sup>. Die hohe Prävalenz und die Schwere der Erkrankung verursachen einen hohen wirtschaftlichen Schaden. In der Europäischen Union werden 6% des gesamten, jährlichen Gesundheitsbudgets allein für die COPD aufgewendet (38,6 Milliarden Euro)<sup>1, 8</sup>.

### **1.3 Pathogenese und Pathophysiologie**

Die Pathogenese der Atemwegsobstruktion hat zwei Hauptkomponenten: Eine Entzündung der kleinen Atemwege, die zur obstruktiven Bronchiolitis führt, sowie eine Destruktion von Lungengewebe, die das Emphysem verursacht<sup>1, 9</sup>. Im Verlauf der Erkrankung kommt es durch die beiden Prozesse zu einer Abnahme der Elastizität der Lunge. Die kleinen Atemwege verlieren dadurch die Fähigkeit bei der Expiration geöffnet zu bleiben<sup>1</sup>. Für die Krankheitsentstehung und -progression werden jeweils mehrere Risikofaktoren verantwortlich gemacht. Unterschieden werden sie in endogene und exogene Faktoren. Die genetische Prädisposition (z.B. Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel), bronchiale Hyperreagibilität und Störungen des Lungenwachstums gehören zu den endogenen Faktoren<sup>1, 9</sup>. Als wichtigster exogener Faktor ist in erster Linie das Tabakrauchen (aktiv sowie passiv) zu nennen, das in absoluten Zahlen den größten Einfluss auf die Entstehung der COPD hat<sup>1, 10</sup>. Hierbei sind Raucher neben Nikotin, Schwermetallen und Karzinogenen auch starkem oxidativen Stress durch den Rauch ausgesetzt<sup>10</sup>. Weitere, wichtige exogene Faktoren sind berufsbedingte inhalative Noxen (z.B. organische oder anorganische Stäube), Umweltnoxen (z.B. Luftverschmutzung), Atemwegsinfektionen in der Kindheit sowie eine Tuberkuloseinfektion<sup>1, 5, 9</sup>. Die chronische Exposition gegenüber diesen Noxen führt zu einer abnormalen Entzündungsreaktion des Immunsystems<sup>2</sup>. Hogg et al. konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen einer Atemflusslimitierung mit reduzierter FEV<sub>1</sub> und einer Bronchuswandverdickung sowie vermehrter Mukussekretion ins Lumen der Atemwege besteht<sup>11</sup>. Der zugrunde liegende Mechanismus der Bronchuswandverdickung beruht auf einer zunehmenden Fibrosierung im Rahmen eines Remodeling aufgrund der Reparaturvorgänge im

Gewebe. Durch die vermehrte Mukusansammlung im Lumen kommt es zu einer zunehmenden Obliteration der Atemwege. Sie konnten ebenfalls zeigen, dass diese beiden Prozesse stark mit dem Krankheitsprogress der COPD assoziiert sind<sup>11</sup>.

#### **1.4 Kleine Atemwege sowie deren Bedeutung bei COPD**

Nicht nur bei der COPD<sup>12</sup>, sondern auch bei Asthma<sup>13, 14</sup> und der zystischen Fibrose (CF)<sup>15</sup> sind die kleinen Atemwege mitbetroffen. Die spezielle Anatomie der Atemwege ermöglicht einen ausreichenden Gasaustausch in der Lunge. Die zentral gelegene Trachea teilt sich distal in die beiden Hauptbronchien der rechten und linken Lunge. Im weiteren Verlauf in die Peripherie teilen sich die Atemwege an sogenannten Bifurkationen in jeweils zwei weitere, aber kleine und kürzere Atemwege auf. Durch dieses typische Verzweigungssystem kann man die einzelnen Abschnitte in verschiedene Generationen unterteilen. Die Trachea stellt die Generation 0 dar und die beiden Hauptbronchien die Generation 1. Den gesamten Bronchialbaum unterteilt man anhand dieser Generationen in einen luftleitenden, sogenannten konduktiven Teil (Gen. 0-16) und einen intraazinären, gasaustauschenden Teil (Gen. 17-23)<sup>16</sup>. Am Ende dieses Systems stehen die Lungenazini mit mehr als 300 Millionen Alveolen und einer gesamten Oberfläche von bis zu 100 m<sup>2</sup>.

Als kleine Atemwege wird derjenige Teil des Bronchialbaumes bezeichnet, der weniger als zwei Millimeter Innendurchmesser aufweist<sup>16-18</sup>, was den Generationen 8 bis 23 entspricht<sup>16</sup>.

Der Schweizer Anatom Ewald Weibel konnte durch seine Experimente zeigen, dass der Gesamtquerschnitt der Atemwege von zentral nach peripher exponentiell ansteigt<sup>19</sup>. Der Querschnitt der Trachea beträgt 2,5 cm<sup>2</sup> und nimmt bis zu den terminalen Bronchien auf bis zu 180 cm<sup>2</sup> zu<sup>20</sup>.

Während der Fluss der Atemluft in den großen und kleinen Atemwegen insgesamt gleich ist, ist die Flussgeschwindigkeit der Gase in den kleinen Atemwegen aufgrund der größeren Querschnittsfläche jedoch erheblich niedriger. Als Folge dessen findet man in den kleinen Atemwegen eine laminare Strömung, in den großen jedoch eine turbulente<sup>21</sup>.

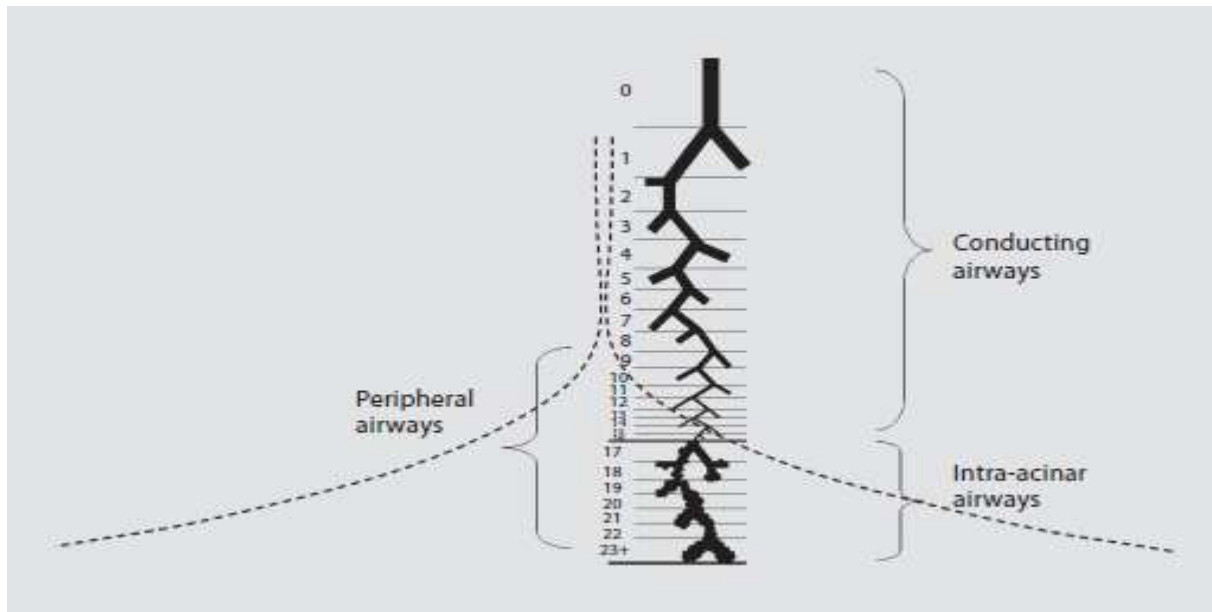


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Atemwege. Die gestrichelte Linie stellt die zunehmende Atemwegsquerschnittsfläche in der Lungenperipherie dar. Aus Robinson et al.<sup>16</sup>

Der Widerstand, den ein Rohr, in diesem Fall die Atemwege, einem Luftstrom entgegensetzt, ist umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Radius. Der Widerstand in parallelen Rohren, also sich verzweigende Atemwege, ist umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Gesamtquerschnitts der Oberfläche<sup>20</sup>. Daraus kann man ableiten, dass am Großteil des Atemwegswiderstands die zentralen Atemwege oberhalb der 6. Aufteilung ursächlich sind<sup>20</sup> und die kleinen Atemwege lediglich 10% beitragen<sup>12, 22</sup>, obwohl sie 95% der totalen Lungenkapazität darstellen. Dies erklärt auch, wieso die kleinen Atemwege bei den heute weit verbreiteten Standardverfahren Spirometrie und Bodyplethysmographie nur unzureichend erfasst werden können und daher auch als „silent lung zone“ bezeichnet werden<sup>16</sup>.

Die kleinen Atemwege scheinen den kritischen Ort der Atemstromeinschränkung bei der COPD darzustellen<sup>23</sup>, wobei der steigende Atemwegswiderstand auf eine Reduzierung des Atemwegsquerschnitts zurückzuführen ist<sup>20</sup>. Fraglich ist, ob es im Krankheitsverlauf zu einer progredienten Abnahme der absoluten Anzahl an kleinen Atemwegen kommt oder eine Querschnittsabnahme, bei einer nahezu gleichbleibenden Anzahl an kleinen Atemwegen, überwiegt. Auch eine Kombination aus beiden Modellen ist denkbar<sup>20</sup>.

## 1.5 Notwendigkeit für neue diagnostische Verfahren

Die zurzeit gängigen Verfahren, die Spirometrie und die Bodyplethysmographie, sind nicht ausreichend in der Lage Ventilationsinhomogenitäten (VI) in zentral und peripher zu differenzieren<sup>24</sup>. FEV<sub>1</sub> ist derzeit der beste einzelne Prognosefaktor für die COPD, aber nur für die Patientengruppe als Ganzes und nicht für einzelne Personen<sup>9</sup>. Es besteht eine positive, aber schwache Korrelation zwischen FEV<sub>1</sub> mit der Lebensqualität<sup>25</sup> und den Symptomen<sup>26</sup>. Auch bildgebende Verfahren wie die CT (HR-CT) sind aufgrund technischer Limitierung der Auflösung derzeit nicht geeignet, die kleinen Atemwege ausreichend darzustellen. Lediglich die Mikro-CT hätte ein ausreichendes Auflösungsvermögen, ist allerdings aufgrund der sehr hohen Strahlenbelastung und der damit verbundenen Gewebeschädigung nur post-mortem bei resezierten Lungen einsetzbar<sup>20</sup>.

Ein Goldstandard zur funktionellen Erfassung der Beteiligung der kleinen Atemwege im Krankheitsprogress der COPD existiert zurzeit nicht. Die kleinen Atemwege, als „silent zone“ bezeichnet, werden nur unzureichend in der heutigen Diagnostik erfasst. Daher besteht eine Notwendigkeit für neue Messverfahren, die idealerweise auch zur Früherkennung der COPD eingesetzt werden können. Eine Möglichkeit, um diese Lücke in der Standarddiagnostik zu schließen, sind die Inertgasauswaschverfahren. Hier atmet der Patient ein sogenanntes Tracergas, in diesem Anwendungsfall das sogenannte Schwefelhexafluorid, so lange ein, bis es sich in der Lunge angereichert hat. Anschließend wird in einer Messphase, der sogenannten Auswaschphase, gemessen wie lange der Patient braucht um das Tracergas abzuatmen, wie oft er hierfür seine funktionelle Residualkapazität umsetzen muss und wann, über einen einzelnen Atemzug gesehen, das Gas am Gasanalysator vorbeiströmt. Daraus lassen sich dann der sogenannte LCI, S<sub>cond</sub> und S<sub>acin</sub> ableiten. Diese drei Werte bilden die globale (LCI) und lokale (S<sub>cond</sub> und S<sub>acin</sub>) Ventilationsinhomogenität ab.

Die Entwicklung und Anwendung neuer diagnostischer Verfahren, stellen sowohl die Entwickler der Medizinprodukte, als auch das Personal in den Kliniken vor neue Herausforderungen, die es zu untersuchen gilt, um das Verfahren sicher und ausreichend präzise einsetzen zu können.

## 1.6 Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Anwendbarkeit der Multiple-Breath-Washouts mit Schwefelhexafluorid ( $\text{SF}_6$ ) bei Patienten mit COPD zu untersuchen, die Möglichkeiten einer klinischen Anwendung zu evaluieren und die folgenden Fragen zu klären:

1. Sind die MBW-Messungen ( $\text{LCI}$ ,  $S_{\text{cond}}$ ,  $S_{\text{acin}}$ ) mit  $\text{SF}_6$  bei COPD-Patienten reliabel?
2. Haben Patienten mit COPD im Vergleich zu Kontrollen einen erhöhten LCI-Wert?
3. Gibt es Hinweise auf eine sensitive Frühdiagnostik mittels LCI?
4. Kann die Dauer der LCI-Messungen durch einen Stoppunkt bei 5% verkürzt werden?
5. Gibt es einen Zusammenhang zwischen  $\text{TLCO}/\text{VA}$  und LCI-Wert?
6. Gibt es Unterschiede in MBW-Messwerten zwischen Rauchern, Ex-Rauchern und Nichtrauchern?
7. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Alter, Körpergewicht, Körpergröße und Geschlecht und dem LCI-Wert?

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Studienprotokoll**

Das Studienprotokoll wurde vor Beginn der Studie von der Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg genehmigt und ist konform mit der Deklaration von Helsinki. Auch eine Registrierung bei clinicaltrials.gov (NCT02827721) liegt vor. Alle Patienten wurden im Voraus ausführlich über Sinn und Zweck der Studie, das Untersuchungsverfahren und potentielle Risiken aufgeklärt. Die Einverständniserklärung wurde schriftlich dokumentiert.

### **2.2 Untersuchungsablauf**

Bei allen an der Studie beteiligten Personen wurde zuerst im Sitzen eine Lungenfunktionsprüfung, bestehend aus Spirometrie und Bodyplethysmographie, durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt. Danach erfolgten eine Impulsozillometrie- und MBW-Messungen. Bei einem gemessenen Tiffeneau-Index  $< 0,7$ , einem RV  $> 140\%$ , sowie bei visuellen Parametern (z.B. obstruktiver Verlauf der Fluss-Volumen-Kurve und Resistanceschleifen) wurde anschließend zur Reversibilitätsfeststellung eine Bronchospasmyse mit  $40\mu\text{g}$  Ipratropiumbromid und  $100\mu\text{g}$  Fenoterolhydrobromid (Berodual Respimat, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Deutschland) durchgeführt. Nach 15 Minuten wurden alle spirometrischen und bodyplethysmografischen Messungen wiederholt. Zwischen den einzelnen MBW-Messungen wurde eine Pause von der doppelten Auswaschzeit eingelegt. Alle Studienteilnehmer waren in einem stabilen klinischen Zustand. Bei keinem bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Atemwegsinfektion. Die medikamentöse Therapie der COPD wurde normal fortgesetzt und nicht für die Studie unterbrochen.

### **2.3 Lungenfunktionsdiagnostik**

Sowohl GOLD als auch die deutsche Leitlinie empfehlen die Diagnose COPD bei allen Patienten mit Husten, Auswurf, Atemnot, sowie bei Vorliegen von Risikofaktoren und einer Expositionsanamnese in Erwägung zu ziehen<sup>1, 9</sup>. Um die Diagnose der COPD

stellen zu können ist neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung eine Lungenfunktionsprüfung indiziert um den Grad der Obstruktion zu objektivieren<sup>9</sup>. Die GOLD definiert die persistierende Obstruktion bei COPD anhand spirometrischer Kriterien: Der post-bronchodilatatorisch gemessene Tiffeneau-Index ( $FEV_1/FVC$ )  $< 0,7$  oder alternativ  $FEV_1/FVC <$  als die untere Normgrenze (lower limit of normal, LLN)<sup>9</sup>. Der Grenzwert von  $FEV_1/FVC < 0,7$  war bisher nur aufgrund von Expertenmeinungen festgelegt. Bhatt et al. konnten zeigen, dass dieser übliche Grenzwert nun auch durch umfangreiche populationsbezogene Daten bestätigt werden konnte und unterstützen somit die gängige Praxis die Diagnose der Obstruktion anhand des Tiffeneau-Index zu stellen<sup>27</sup>.

### 2.3.1 Spirometrie

Die Spirometrie ist eine einfache, schnelle und nicht-invasive Untersuchungstechnik und hat aufgrund ihrer Objektivität und Reproduzierbarkeit einen hohen Stellenwert in der pneumologischen Diagnostik. Es ist möglich Lungenteilvolumina und Atemstromstärken zu erfassen.

Das verwendete Spirometer (VIASYS Healthcare GmbH, Hoechberg, Deutschland) ist aus physikalisch-technischer Sicht ein Pneumotachograph. Der Patient atmet über ein Mundstück durch ein Sieb, das mehrere Lamellen enthält. Diese Lamellen bieten einen definierten Widerstand. Durch diesen Widerstand kommt es zu einer Druckdifferenz zwischen einem Punkt A vor und einem Punkt B hinter dem Sieb. Da der Druckabfall (A-B) bei laminarer Strömung direkt proportional zur Stromstärke ist, lässt sich so die Atemstromstärke bestimmen. Durch die anschließende Integration des Atemstroms über die Zeit lässt sich das Atemvolumen berechnen:  $Volumen = \int Atemfluss \times dt$

Da alle erhobenen Atemvolumina und -ströme nach den Empfehlungen der europäischen und nordamerikanischen Fachgesellschaften für Pneumologie ERS und ATS auf BTPS-Bedingungen korrigiert wurden, gelten die erhobenen Daten für 37°C und 100% relative Feuchte beim gegebenen Luftdruck<sup>28</sup>. Dies ist notwendig, da expiratorische Lungenvolumina und Strömungen direkt erfasst werden, während inspiratorische Größen, für die die ATP-Umgebungsbedingungen gelten, auf BTPS korrigiert werden müssen<sup>29</sup>.

Bei den gemessenen Lungenfunktionsparametern unterscheidet man zwischen den statischen und den dynamischen Lungenfunktionsparametern, wobei der Unterschied in der Unabhängigkeit bzw. Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf des Spirogramms liegt. Die spirometrisch erfassten Lungenfunktionsparameter waren die Vitalkapazität (VC), die forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>), der Tiffeneau-Index (FEV<sub>1</sub>/VC max.), der expiratorische Spitzenfluss (PEF), sowie der maximal expiratorische Fluss (MEF 25/50/75). Als Vitalkapazität wird die Lungenvolumendifferenz zwischen maximaler Inspiration und maximaler Expiration bezeichnet. Die forcierte Vitalkapazität beschreibt das Volumen, das nach vollständiger Inspiration unter maximaler Geschwindigkeit expiriert werden kann. Das FEV<sub>1</sub> ist das Atemvolumen, das nach maximal möglicher Inspiration forciert mit maximaler Anstrengung innerhalb einer Sekunde ausgeatmet werden kann.

Weitere Parameter sind der expiratorische Spitzenfluss (PEF), der den maximalen Atemfluss bei maximaler expiratorischer Anstrengung beschreibt sowie der maximale expiratorische Fluss, der die maximale Atemstromstärke nach Ausatmung von 25%, 50% bzw. 75% der forcierten Vitalkapazität beschreibt. Zu Beginn der Expiration wird der PEF gemessen, gefolgt von MEF 75, 50 und 25.

<b>Tabelle 1. Parameter der Spirometrie</b>	
<b>VC</b>	Inspiratorische Vitalkapazität
<b>FVC</b>	Forcierte Vitalkapazität
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Forciertes Expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde der Ausatmung im Tiffeneau-Test
<b>FEV<sub>1</sub>/VC max</b>	Tiffeneau-Index
<b>PEF</b>	Maximale Atemstromstärke
<b>MEF 75</b>	Mittlere Atemstromstärke, bei 75% der FVC
<b>MEF 50</b>	Mittlere Atemstromstärke, bei 50% der FVC
<b>MEF 25</b>	Mittlere Atemstromstärke, bei 25% der FVC

Das gesamte Patientenkollektiv absolvierte die Spirometrie im Sitzen. Um die Messgenauigkeit sicherzustellen, wurde täglich leitlinienkonform eine Kalibrierung nach den Herstellervorgaben durchgeführt<sup>29</sup>.



Nachteilig an der Spirometrie ist, dass das Verfahren stark von der Mitarbeit und Motivation des Patienten abhängig ist. Trotz ihrer hohen Sensitivität hat die Spirometrie eine geringe Spezifität, wenn sie das einzige eingesetzte Lungenfunktionstestverfahren ist<sup>30</sup>. Daher wird sie in Deutschland häufig mit der Bodyplethysmographie kombiniert.

### **2.3.2 Bodyplethysmographie**

Die Bodyplethysmographie geht auf Arbeiten von Du Bois im Jahre 1956 zurück<sup>31</sup>. Um zusätzliche Volumina bestimmen zu können, die nicht bei der Ein- und Ausatmung zugänglich sind und damit mittels Spirometrie nicht erfassbar sind, durchliefen alle Studienteilnehmer zusätzlich die Bodyplethysmographie. Da sie grundsätzlich bei Ruheatmung durchgeführt wird, ist eine Mitarbeit des Probanden nicht erforderlich. Die Bodyplethysmographie gilt als Goldstandard für die Bestimmung des Atemwegswiderstands und der Lungenvolumenmessung<sup>32</sup>. Ein Bodyplethysmograph besteht aus einer verglasten Kabine, die einer Telefonzelle ähnelt. Während der Untersuchung ist diese Kabine fest verschlossen und bis auf eine geringe Leckage zur Stabilisierung des Kabinendrucks luftdicht. Das Kabinenvolumen wird so konstant gehalten. Die Thoraxbewegungen bei der Atmung erzeugen in der Kabine Druckschwankungen. Vor dem sitzenden Patienten ist der Messkopf mit einem Strömungs- und Munddrucksensor sowie eine Verschlussklappe, der sogenannte Shutter, zur Blockierung des Atemstroms, montiert. Ergänzend ist zusätzlich in der Kabine ein Drucksensor zur Messung des Kabinendrucks angebracht. Diese messen die vom Patienten erzeugten Druckschwankungen in der Kabine. Mithilfe der Bodyplethysmographie ist es möglich, den Atemwegswiderstand direkt während der Ruheatmung zu bestimmen. Auch das Residualvolumen kann nur mit der Bodyplethysmographie gemessen werden. Ein erhöhtes Residualvolumen kommt typischerweise beim Emphysem und beim Air Trapping vor. In Tabelle 2 sind weitere, messbare Parameter ergänzend aufgelistet.

Zur Bestimmung des Atemwiderstands und des thorakalen Gasvolumen wurde der Bodyplethysmograph MasterScreen™ Body (VIASYS Healthcare GmbH, Hoechberg, Deutschland) verwendet.

<b>Tabelle 2. Parameter der Bodyplethysmographie</b>	
<b>IC</b>	Inspiratorische Kapazität
<b>FRC<sub>pleth</sub></b>	Funktionelle Residualkapazität
<b>ERV</b>	Expiratorisches Reservevolumen
<b>RV</b>	Residualvolumen
<b>TLC</b>	Totale Lungenkapazität
<b>RV % TLC</b>	Relatives Maß der Überblähung

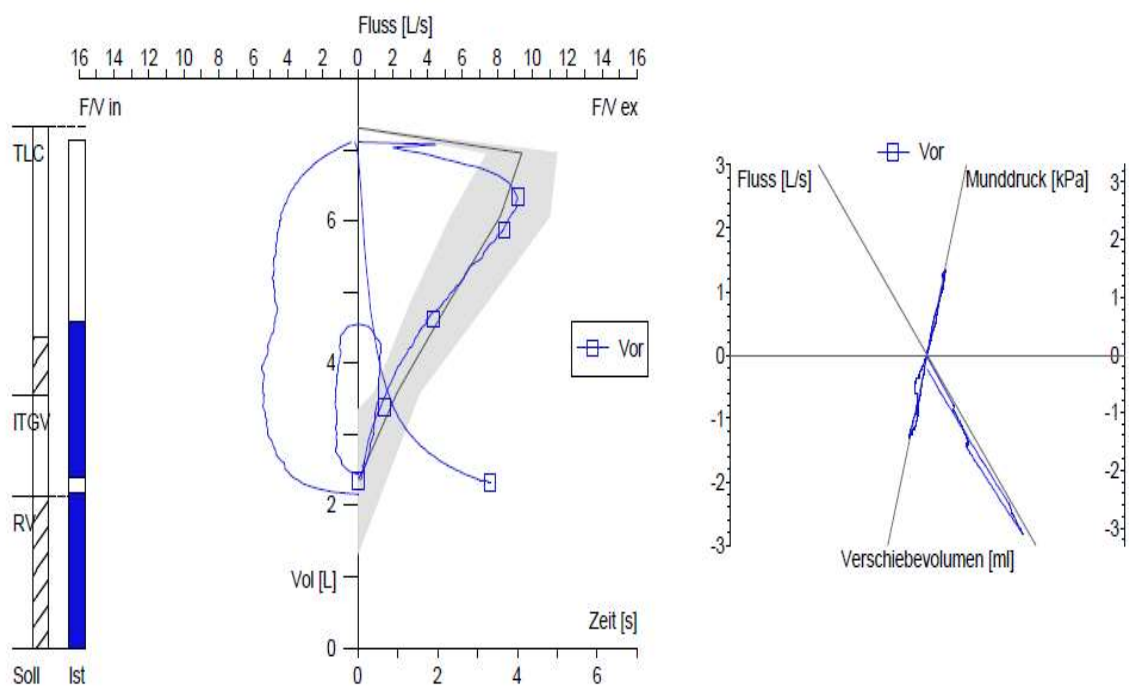


Abbildung 2. Unauffällige Bodyplethysmographie.

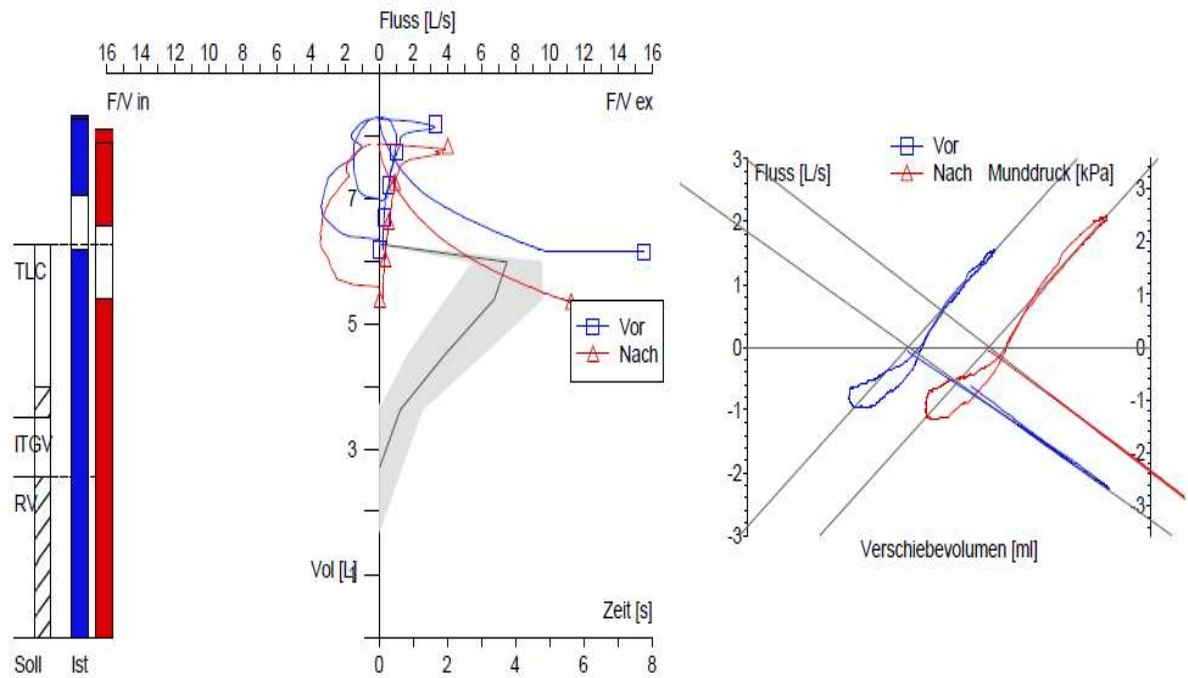


Abbildung 3. Bodyplethysmographie bei einem Patienten mit COPD. Zwei erfolgreiche Messungen: Vor (blau) und nach (rot) Bronchospasmolyse.

### 2.3.3 Transferfaktor (TLCO) / Krogh-Index (TLCO/VA)

Die Bestimmung des Transferfaktors für CO wird mittels Single-Breath-Methode vor der medikamentösen Bronchodilatation durchgeführt. Nach der forcierten Inspiration eines Gasgemischs aus Helium und Kohlenstoffmonoxid (CO) und einer Atemanhaltzeit von acht Sekunden erfolgt die Analyse des ausgeatmeten Gasgemischs. Die Messung der Heliumverdünnung ermöglicht eine Bestimmung des Residualvolumens. Hier werden im Gegensatz zur Bodyplethysmografie nur die gut belüfteten Lungenareale gemessen. Durch die Messung mittels CO kann neben dem Ausmaß der Diffusionsstörung, auch die Perfusion und die Ventilation abgebildet werden. Je weniger CO in der Ausatemluft gemessen werden kann, desto mehr CO ist in das Blut diffundiert und entsprechend größer ist die TLCO. Dies ist vor allem in der Emphyse diagnostik hilfreich, da beim Emphysem durch die zunehmende Zerstörung des Lungengewebes die Diffusionsstrecke verlängert ist und zeitgleich auch die zum Gasaustausch zur Verfügung stehende Alveolaroberfläche verringert ist. Bei der COPD ist die TLCO, abhängig von der Ausprägung des Emphysems, fast immer erniedrigt<sup>9</sup>. Zusätzlich kann mit Hilfe von Helium die ventilationsabhängige

Bestimmung des Alveolarvolumens (VA) in Bezug zum TLCO gesetzt werden. Bezeichnet wird dies dann als Transferkoeffizient oder Krogh-Index (TLCO/VA).

## 2.4 Gasauswaschtest / Multiple-Breath-Washout (MBW)

Inertgas-Washoutverfahren wurden erstmals vor über 70 Jahren beschrieben<sup>33</sup>. Aus den ersten theoretischen Überlegungen wurden zwei praktische Anwendungsverfahren entwickelt. Das sogenannte „Single Breath Washout“- (SBW) und das „Multiple-Breath-Washout“-Verfahren (MBW). Ermöglicht wurde dies durch die Entwicklung von schnell arbeitenden Gasanalysatoren und von kleinen Computern mit ausreichender Rechenleistung<sup>16, 34</sup>. Im Jahre 1950 wurde die MBW-Technik erstmals beschrieben<sup>35</sup>. Die SBW-Technik wird meistens mit Stickstoff (N<sub>2</sub>) durchgeführt. Hier wird ein sogenanntes Vitalkapazitätsmanöver verwendet, bei dem die Patienten angehalten werden, einen möglichst niedrigen Fluss von 400-500 ml pro Sekunde auszuatmen. Zu Beginn erfolgt eine maximale Ausatmung, bis das Residualvolumen (RV) erreicht wurde. Anschließend erfolgt die maximale Inspiration bis zur totalen Lungkapazität (TLC) mit 100%igem O<sub>2</sub>. Hier beginnt die Auswaschphase mit einer Expiration zurück zum RV. Falls statt N<sub>2</sub> ein exogenes Inertgas verwendet wird, wird dies während der Einatmung von RV zu TLC eingewaschen.

Die ersten Studien zu MBW nutzten ebenfalls Stickstoff (N<sub>2</sub>) mit einer Auswaschphase, bei der die Patienten 100%igen Sauerstoff (O<sub>2</sub>) atmeten. Dieses Verfahren ist auch heute noch am verbreitetsten. Nachteilig sind hier allerdings die immer wieder auftretenden Probleme, wie zum Beispiel die N<sub>2</sub>-Rückdiffusion, Messungenauigkeiten und die Anfälligkeit für Leckströme<sup>36-38</sup>. Auch führte die Auswaschphase mit reinem O<sub>2</sub> bei Kleinkindern in der Pädiatrie zu veränderten Atemmustern<sup>16, 39</sup>. Dies führte zur Entwicklung von Inertgas-Washoutverfahren, die Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>) oder Helium (He) als Tracergas verwenden. Schwefelhexafluorid ist eine anorganische, chemische Verbindung aus den Elementen Schwefel und Fluor mit der Summenformel SF<sub>6</sub>. Es gehört zu den sogenannten Inertgasen. Inertgase zeichnen sich durch eine ausgeprägte Reaktionsträgheit aus. Zu dieser Gruppe gehören auch die Edelgase, wie zum Beispiel Helium. SF<sub>6</sub> selbst ist unter Normalbedingungen geruch- und farblos, ungiftig und nicht brennbar<sup>40</sup>. Um es in der Medizin zur Diagnostik einsetzen zu können, muss es für den Patienten sicher sein, es einzuatmen, außerdem darf es nicht

am Gasaustausch in der Lunge teilnehmen oder in größerem Ausmaß ins Blut oder umliegendes Gewebe diffundieren<sup>16</sup>. Obwohl das verwendete Verfahren über 70 Jahre alt ist und auch im klinischen Alltag in der Pädiatrie bei Kindern mit Zystischer Fibrose eingesetzt<sup>41, 42</sup> wird, liegen kaum Daten über Patienten mit COPD vor.

#### **2.4.1 Aufbau des Rückatmungssystems und Durchführung der Messung**

Für die MBW-Messungen wurde ein System mit geschlossenem Kreislauf (Innocor®, PulmoTrace ApS, Glamsbjerg, Dänemark) eingesetzt. Das Innocor® ist ein kleines, tragbares, knapp 8 kg schweres Gerät mit den Maßen 35×29×26 cm. Ursprünglich wurde es entwickelt, um mittels Distickstoffmonoxid (N<sub>2</sub>O) das Herzzeitvolumen zu messen. Das System besteht aus einem photoakustischen Gasanalysator, der es ermöglicht, die SF<sub>6</sub>-Konzentration mit hohem zeitlichem Auflösungsvermögen zu messen. Zusätzlich ist ein Sauerstoffanalysator verbaut. Auf der Rückseite des Geräts befindet sich ein Gaszylinder mit 150 ml Volumen, der das benötigte Testgas enthält. Weitere Komponenten sind die Rückatmungsventileinheit (RVE) mit 3-Liter-Rückatmungsbeutel, sowie ein Verbindungsschlauch. Um das, während der Messung vom Patienten ausgeatmete CO<sub>2</sub> zu eliminieren, ist zwischen dem Rückatmungsbeutel und dem Durchflussmesser ein CO<sub>2</sub>-Filter eingebaut. Dieser sorgt dafür, dass am Ende der Einwaschphase die CO<sub>2</sub>-Konzentration im System in den meisten Fällen unter 2% liegt. Am Beginn der MBW-Messung wird das Gasmisch aus dem Gaszylinder in den Rückatmungsbeutel gepumpt. Dieser Beutel wurde mit einer Mischung aus Raumluft und Testgas (94% O<sub>2</sub>, 1% SF<sub>6</sub> und 5% N<sub>2</sub>O, PulmoTrace ApS) gefüllt. Der Anteil des Testgasbolus lag bei 20%. Dadurch veränderte sich bei den Probanden nicht das Atemmuster, wie es bei früheren Prototypen dieses Systems der Fall war<sup>43</sup>. Um anschließend die sogenannte Einwaschphase zu starten, schaltet sich ein pneumatisch gesteuertes Ventil um und der Patient beginnt das Gasmisch aus dem Rückatmungsbeutel zu atmen, an Stelle der Raumluft. Während der Patient nun ein- und ausatmet, kommt es zu einer Vermischung des Gases aus dem Beutel und des Gasvolumens in der Lunge. Das Innocor® zeichnet über die gesamte Zeit die am Gasanalysator vorbeiströmenden SF<sub>6</sub>-Konzentrationen auf. Im Verlauf der Einwaschphase kommt es zu einer immer weiter fortschreitenden Angleichung zwischen den SF<sub>6</sub>-Konzentrationen in der Ein- und Ausatemluft. Am Ende dieses Prozesses, wenn die Konzentrationen ausgeglichen sind, schaltet das Ventil in der

RVE erneut um und der Patient atmet wieder die normale Umgebungsluft ein. Dies ist der Beginn der Auswaschphase. Der Patient atmet nun mit jedem Atemzug SF<sub>6</sub> in die Umgebung ab und frische Raumlufte ein. Dies führt zu einer immer weiter abnehmenden Testgaskonzentration in der Ausatemluft. Wenn bei drei aufeinander folgenden Atemzügen die SF<sub>6</sub>-Konzentration unter 2,5% der ursprünglichen Ausgangskonzentration lag, war die Messung erfolgreich beendet. Alle Studienteilnehmer absolvierten die Messungen im Sitzen und trugen eine Nasenklammer, um eine Leckage zu vermeiden.

Um hygienische Standards sicherzustellen und eine Infektion zwischen Patienten zu verhindern, wurde ein Mundstück mit einem eingebauten Viren- und Bakterienfilter verwendet.

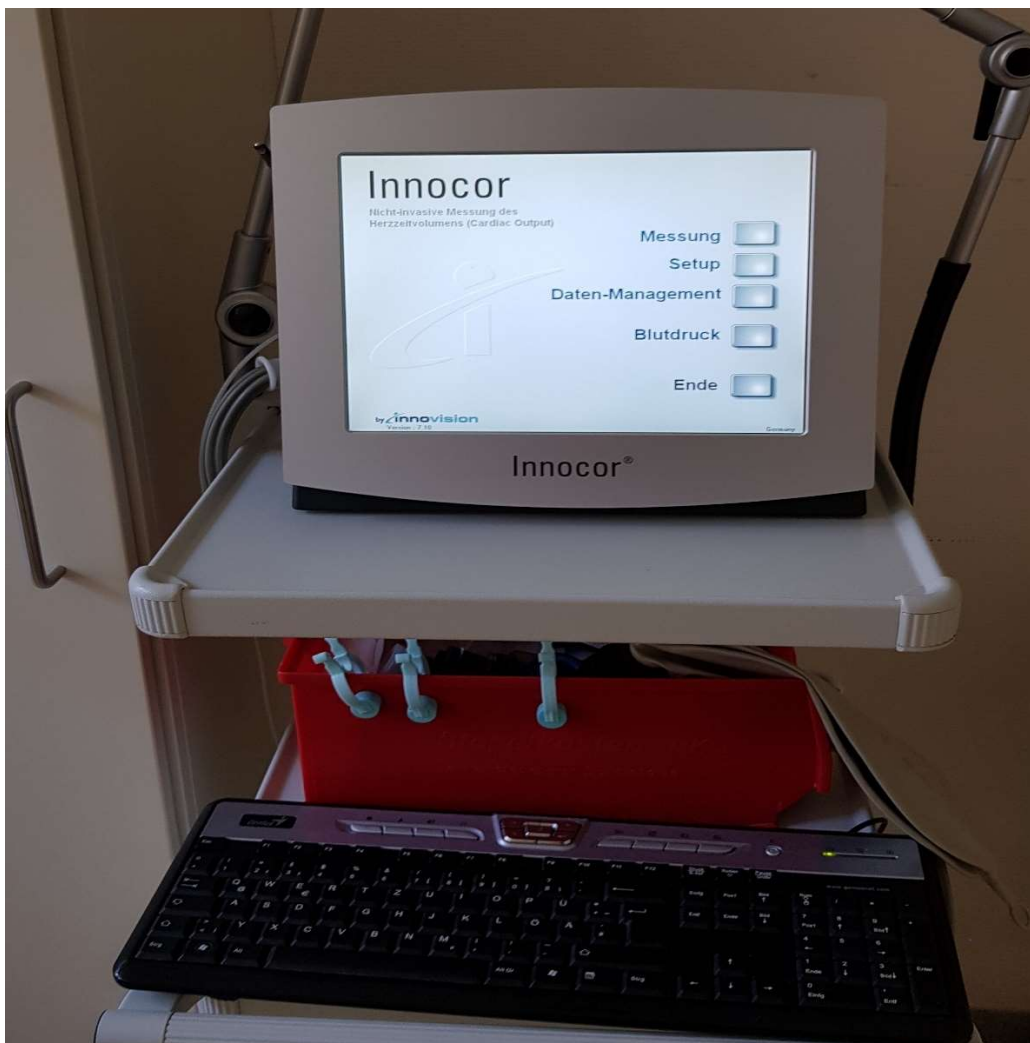


Abbildung 4. Das eingesetzte Innocor®. Auf dem Display ist das Hauptmenü in der Softwareversion 7.1 zu sehen.



Abbildung 5. Seitenansicht des Innocor®. Mit den Anschlussmöglichkeiten für eine Blutdruckmanschette (1) oder einen Sauerstoffsättigungssensor (SpO2) (2) anzuschließen. Darunter verlaufen die Gasprobenleitung (3) und das Schlauchpaket für den Rückatembeutel (4).



Abbildung 6. Rückseitenansicht des Innocor®. Mit Netzschalter (5), Gaszylinder (6) und Anschlüssen für die Datenverarbeitung (7).

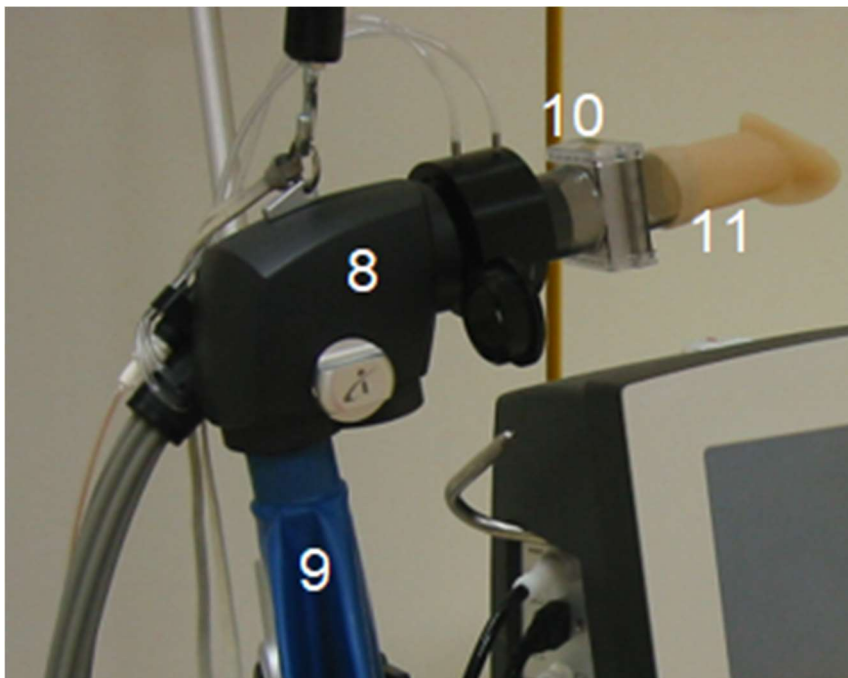


Abbildung 7. Rückatmungsventileinheit mit Ventil (8), inklusive des Rückatembeutels (9), Bakterien- und Virenfilter (10) und Mundstück (11).



## 2.4.2 Globaler Marker der Ventilationsinhomogenität (Lung clearance index)

Der Lung Clearance Index (LCI) ist der zurzeit am meisten genutzte Parameter und erwies sich bereits in früheren Studien in der Pädiatrie als sehr sensitiv<sup>42, 44</sup>. Trotz dieser guten Erfahrungen bei den klinischen Einsätzen liegen wenig Daten außerhalb der Pädiatrie vor. Der LCI stellt einen stabilen und reproduzierbaren Parameter für die globale Ventilationsinhomogenität dar<sup>16</sup>.

Der LCI ist definiert als Anzahl der sogenannten „Lung Turnovers“ (TO), die benötigt werden, um die SF<sub>6</sub>-Konzentration in der Ausatemluft im Verlauf der Messung auf 1/40 (2,5%) der SF<sub>6</sub>-Ausgangskonzentration auszuwaschen. Dieser Wert ist historisch auf das geringe Auflösungsvermögen der Messtechnik zurückzuführen und bis heute der Endpunkt der MBW-Messungen und gilt für alle zur Verfügung stehenden Gase<sup>16, 45</sup>. Um ein zu frühes Testende zu verhindern, wurden die Messungen erst beendet, wenn bei drei aufeinander folgenden Atemzügen die endtidale SF<sub>6</sub>-Konzentration < 1/40 war. Beim gesunden Probanden dauert der Test ca. 2 bis 3 Minuten. Rückblickend ist der Endpunkt der Messung zusätzlich bei 5% gesetzt worden, um ein verkürztes Messverfahren untersuchen zu können. Der LCI wird anschließend berechnet aus dem Quotienten des kumulierten expiratorischen Nettogasvolumens (V<sub>CE</sub>) zur funktionellen Residualkapazität:  $LCI = \frac{V_{ce}}{FRC_{gas}}$

V<sub>CE</sub> ist definiert als die Summe aller expiratorischen Atemzugvolumina (ohne Totraum) während der Auswaschphase.

Die FRC, gemessen mittels MBW (FRC<sub>gas</sub>) gibt das Gasvolumen in der Lunge am Ende der Ausatmung an, das mit den Atemwegen in Kontakt steht. Sogenannte „trapped air“ aus Lungenbereichen die bei Ruheatmung nicht belüftet werden, werden somit nicht abgebildet. Daher ist die FRC<sub>gas</sub> häufig geringer als die FRC<sub>pleth</sub>, vor allem bei obstruktiven Atemwegserkrankungen<sup>46</sup>. Zur Berechnung der FRC<sub>gas</sub> wird folgende

Formel verwendet:  $FRC_{gas} = \frac{V_{IG}}{C_{et,IG} (initial-f)} (initial-f)$

V<sub>IG</sub> ist dabei die Summe des gesamten, abgeatmeten Inertgasvolumens aller Atemzüge, das für die Wiedereinatmung von SF<sub>6</sub> korrigiert wurde. C<sub>et</sub> ist die endtidale Konzentration des Inertgases.

Wenn zum Beispiel das C<sub>et</sub> 24 Liter beträgt und die FRC<sub>gas</sub> bei 3 Litern liegt, so wäre

$$\text{der LCI} = 8: \quad LCI = \frac{C_{et}}{FRC_{gas}} = \frac{24}{3} = 8$$

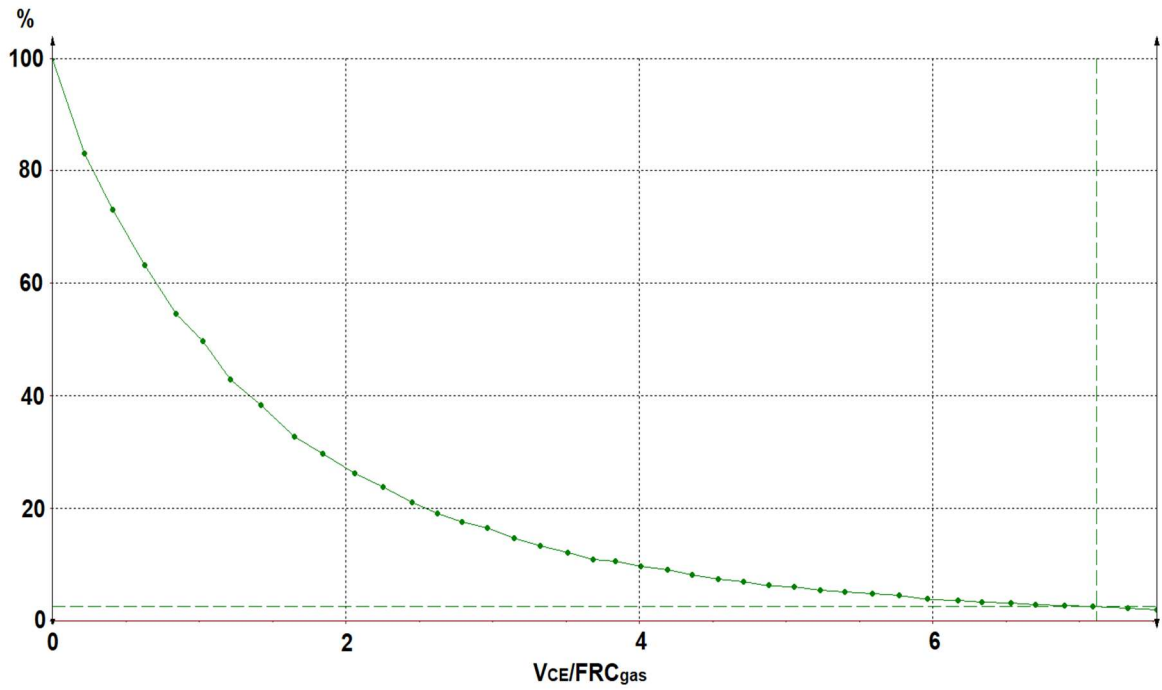


Abbildung 8. Verlauf der LCI-Auswaschkurve bei einem Gesunden. Gemessen mittels Innocor®.

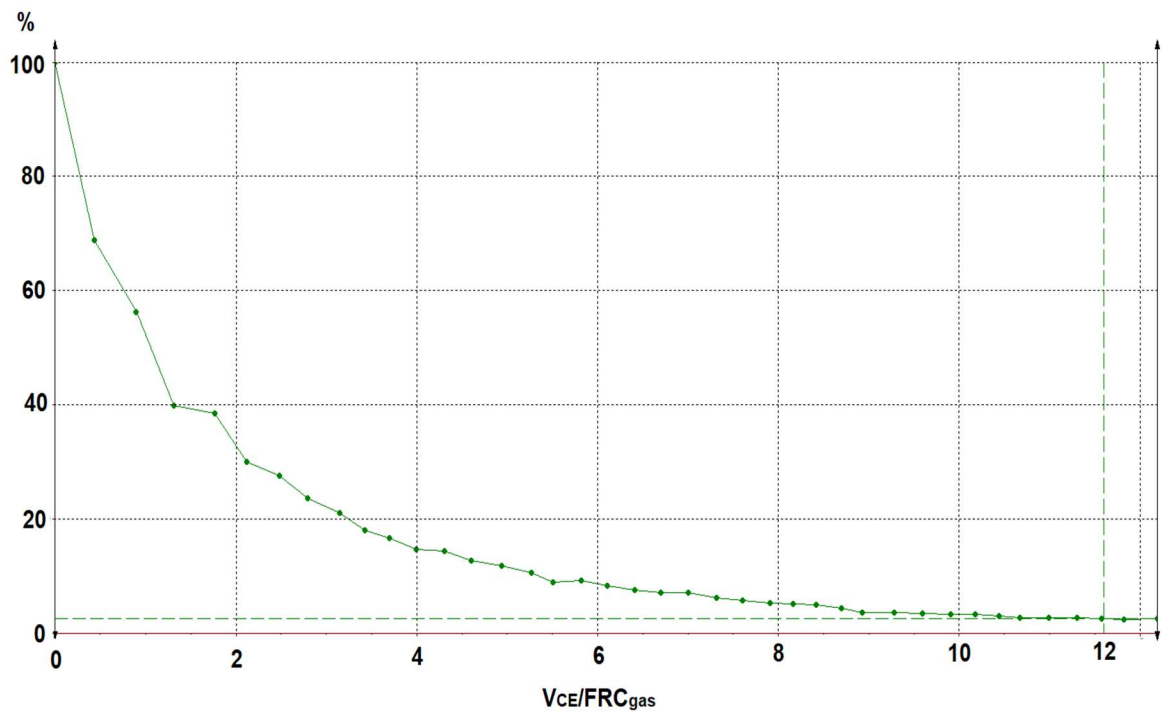


Abbildung 9. Verlauf der LCI-Auswaschkurve bei einem COPD-Patienten. Gemessen mittels Innocor®.

### 2.4.3 Lokale Marker der Ventilationsinhomogenität ( $S_{\text{cond}}$ und $S_{\text{acin}}$ )

Jeder Atemzug kann bei SBW- und MBW-Messungen in vier unterschiedliche Phasen unterteilt werden. Die Unterscheidung erfolgt anhand des Zeitpunktes, an welchem das ausgeatmete  $\text{SF}_6$  am Gasanalysator vorbeiströmt. Die vier Phasen sind folglich:

- Phase I : absoluter Totraum
- Phase II : bronchiale Phase
- Phase III : alveoläre Phase
- Phase IV : schnell zunehmende Phase am Ende der Expiration

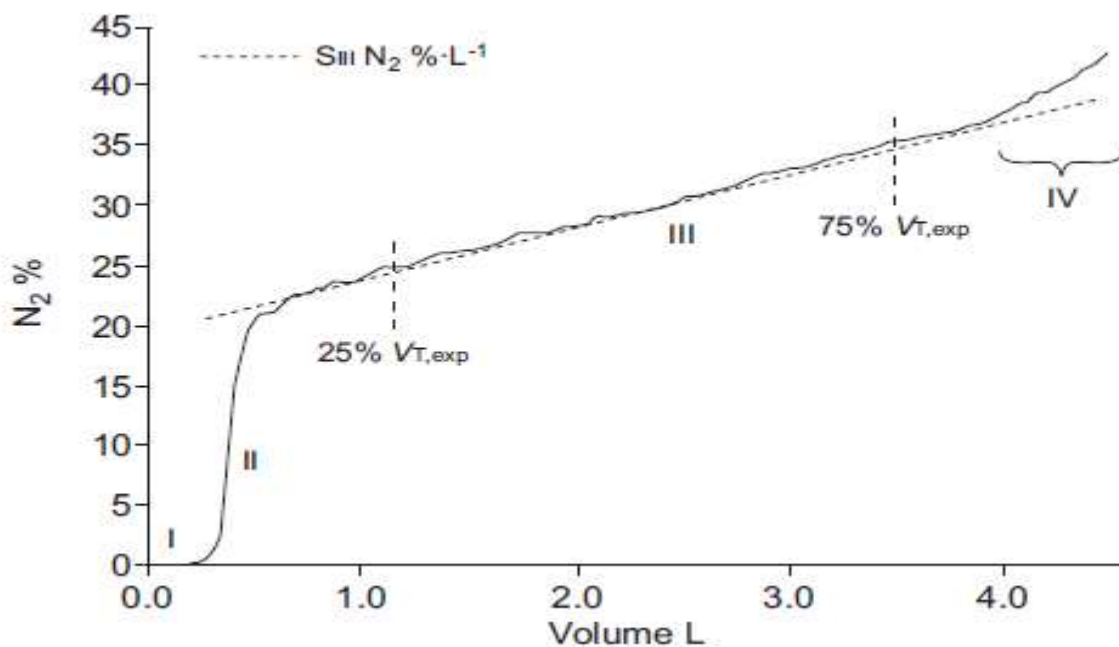


Abbildung 10.  $\text{N}_2$ -SBW mit Darstellung der vier Phasen. Aus Robinson et al.<sup>47</sup>

Während am Beginn des Atemzugs die Phasen I und II durchlaufen werden, ist zur Bestimmung der lokalen Parameter der VI die Steigung der Phase III entscheidend. Sie wird mit  $S_{\text{III}}$  abgekürzt.  $S_{\text{III}}$  ist definiert als der Bereich des ausgeatmeten Volumens zwischen 25% und 75%. Dieser Bereich wurde so gewählt, dass ein Einfluss der Parameter aus der zweiten und vierten Phase vermieden werden kann. Um die Parameter der Phase III zu bestimmen, werden mehrere Schritte benötigt. Zuerst wird die Phase III-Steigung für jeden einzelnen Atemzug der MBW-Messung durch eine lineare Regression der  $\text{SF}_6$ -Konzentrationen gegen das ausgeatmete Volumen der Phase III errechnet. Anschließend wurden, um eine Vergleichbarkeit über mehrere, aufeinander folgende Atemzüge zu ermöglichen, die  $S_{\text{III}}$ -Parameter auf die

ausgeatmeten SF<sub>6</sub>-Konzentrationen normalisiert. Dies ist notwendig da im Messverlauf SF<sub>6</sub> abgeatmet wird und sich somit die Inertgaskonzentration verringert. Erreicht wird diese Normalisierung, indem man S<sub>III</sub> durch die mittlere abgeatmete Konzentration dividiert. Der neue Parameter ist dann S<sub>nIII</sub>:  $S_{nIII} = \frac{S_{III}}{C_{mean}}$

S<sub>III</sub> hängt von mehreren Faktoren ab. Folgende wurden bei lungengesunden Erwachsenen gefunden: Das präinspiratorische Lungenvolumen, ein- und ausgeatmete Volumina und die Geschwindigkeit des Flusses der Volumina<sup>48-50</sup>.

Die vierte Phase beschreibt das Ende der Expiration im MBW. Das Verschlussvolumen (CV) ist das ausgeatmete Volumen nach dem Start der Phase IV (also der ansteigenden Kurve).

Im Vergleich zum LCI sind die lokalen Marker der Ventilationsinhomogenität schwerer zu verstehen und benötigen ein tieferes Verständnis in der Lungenphysiologie. Um den Zusammenhang zwischen den Phase III-Parametern und der bestehenden Ventilationsinhomogenität zu verstehen, muss man sich die Verteilung der strömenden Gase in der Lunge genauer anschauen.

In einer gesunden Lunge verteilt sich die eingeatmete Luft weitestgehend gleichmäßig und sorgt so für eine ausreichende Durchmischung mit dem bereits vorhandenen Gasvolumen in der Lunge. Da, die bei den obstruktiven Atemwegserkrankungen auftretenden Verengungen der Atemwege nicht gleichmäßig alle Lungenabschnitte betreffen, kommt es durch die ungleich verteilte Atemluft zu Ventilationsinhomogenitäten. Die Verteilung der Atemluft in der Lunge basiert auf Konvektion und Diffusion<sup>49</sup>.

Es wurden drei pathophysiologische Mechanismen beschrieben, die solche Ventilationsinhomogenitäten verursachen können<sup>51</sup>. Diesen Mechanismen können jeweils verschiedene, anatomische Zonen zugeordnet werden:

In der ersten Zone, die proximal der terminalen Bronchiolen liegt, ist der Atemfluss konvektionsabhängig (d.h. laminare Flüsse und eine Abhängigkeit von Druckgradienten)<sup>52</sup>. Der Anteil der VI, der in dieser ersten Zone entsteht, wird als CDI

(convection-dependent inhomogeneity) bezeichnet. Die CDI entsteht in den Lungenanteilen, die sich einen gemeinsamen luftleitenden Teil der Atemwege teilen. Der Grund dafür ist die unterschiedliche Ventilation der Bronchien und Bronchiolen an den Verzweigungen des Bronchialbaumes durch konvektive Strömungsunterschiede, in Kombination mit der ständigen Füllung und Leerung dieser Bereiche. CDI führt zu einer stetigen Erhöhung von  $S_{III}$  bei SBW und sorgt für einen kontinuierlichen Anstieg von  $S_{nIII}$  bei den aufeinanderfolgenden Atemzügen des MBW mit  $S_{nIII} = 0$  für  $T_O = 0$ . Wenn die am schlechtesten belüfteten Volumina der Lunge sich erst sehr spät entleeren (über die Dauer eines einzelnen Atemzugs gesehen), dann führt dies zu einer steigenden  $S_{nIII}$ -Kurve<sup>53</sup>. Die Messgröße der CDI ist  $S_{cond}$ . Die Voraussetzung um  $S_{cond}$  berechnen zu können, ist, dass die  $S_{III}$ -Werte und die Gaskonzentrationen für jeden einzelnen Atemzug genau gemessen werden.

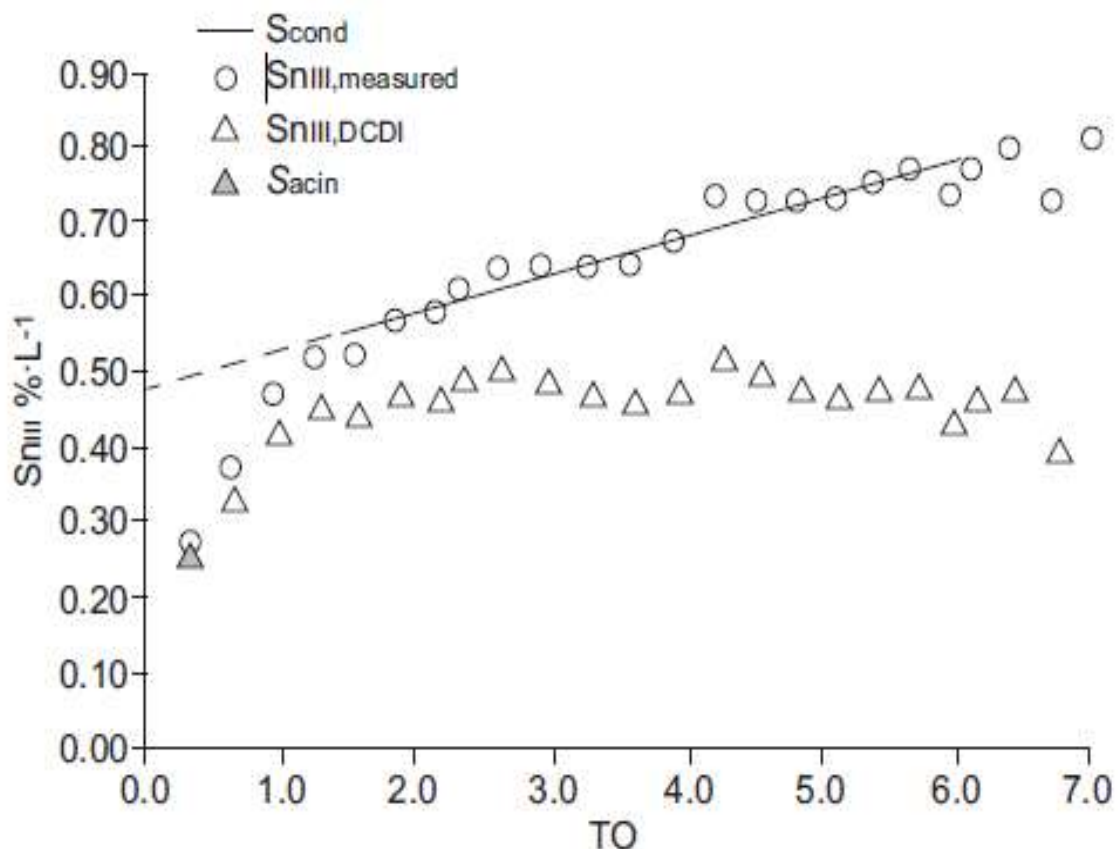


Abbildung 11.  $S_{nIII}$ -Diagramm mit  $S_{cond}$  und  $S_{acin}$  als Parameter. Aus Robinson et al.<sup>47</sup>

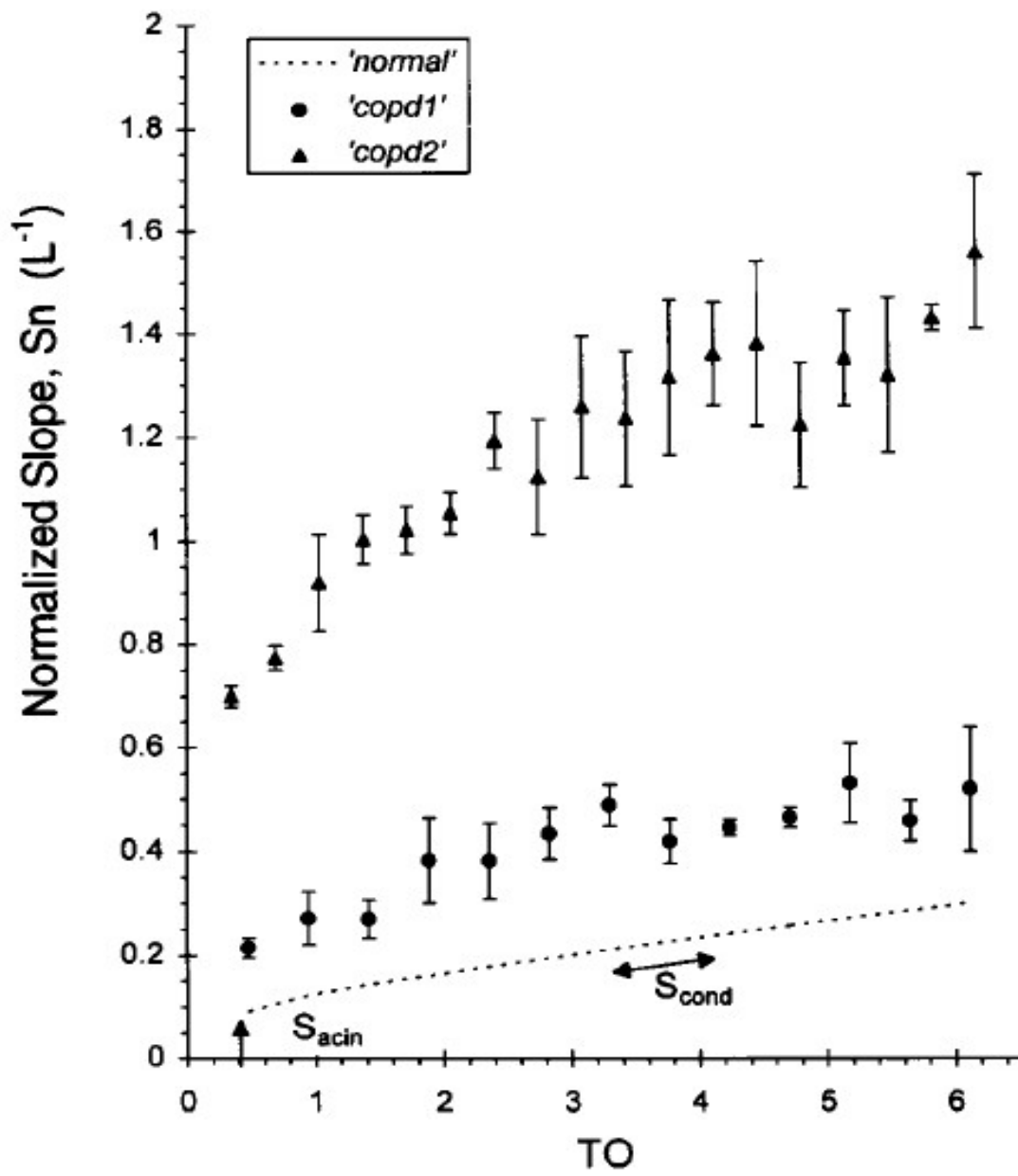


Abbildung 12. SnIII-Kurven bei zwei verschieden COPD-Patienten. Aus Verbanck et al.<sup>24</sup>

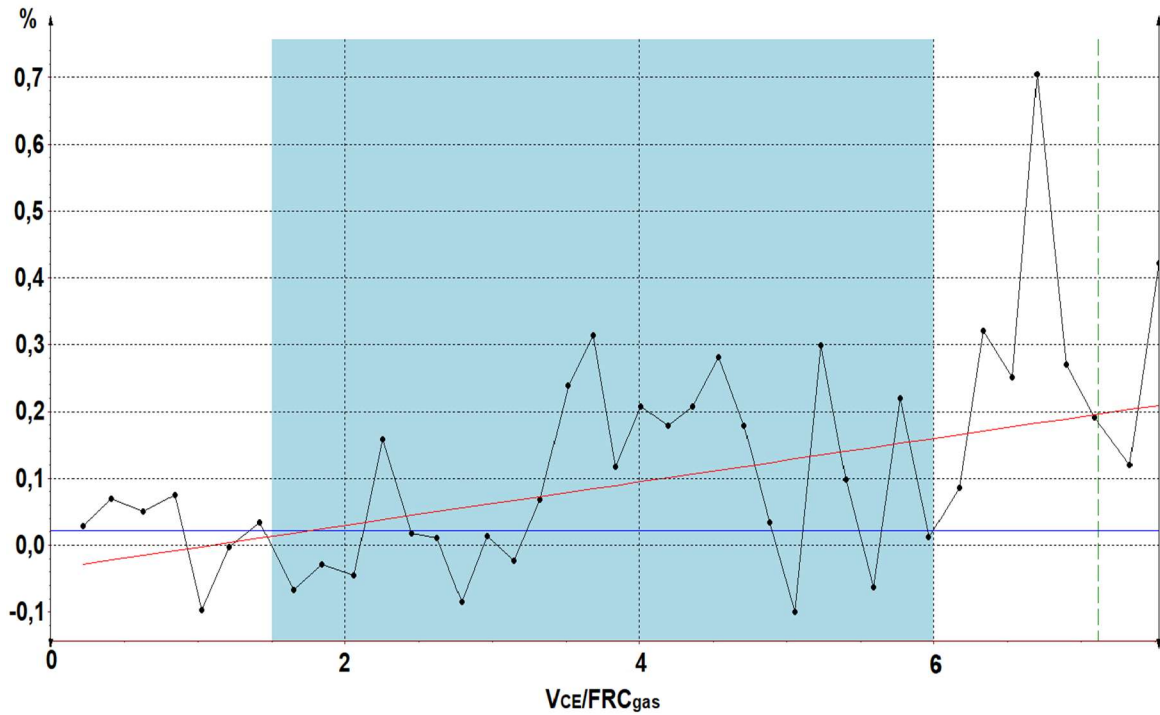


Abbildung 13. SnIII-Kurven bei einem Gesunden.  $S_{cond}$  (rot) und  $S_{acin}$  (blau). Gemessen mittels Innocor®.

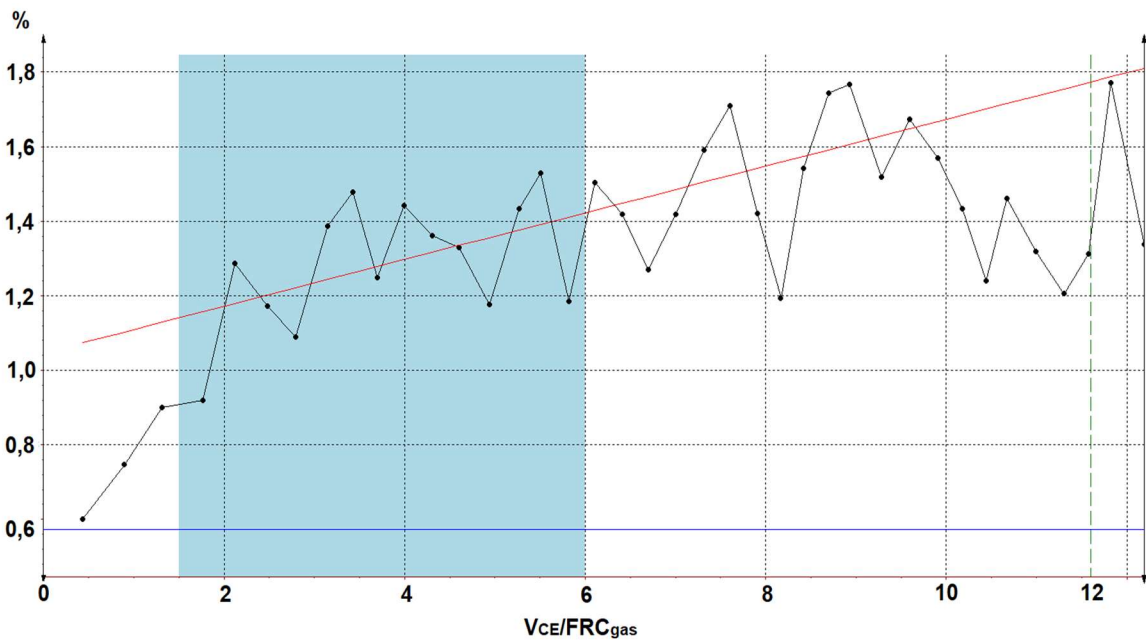


Abbildung 14. SnIII-Kurven bei einem COPD-Patienten.  $S_{cond}$  (rot) und  $S_{acin}$  (blau). Gemessen mittels Innocor®.

In den Abbildungen 11 und 12 sieht man die gemessene SF<sub>6</sub>-Konzentration der SnIII für jeden einzelnen Atemzug, aufgetragen gegen die Lung Turnover. Wie in den Grafiken veranschaulicht, steigen die SnIII-Messwerte mit zunehmenden TO an. S<sub>cond</sub> wird mittels linearer Regression berechnet und beschreibt den Anstieg der gemessenen SnIII-Werte pro TO im Bereich von 1,5 bis 6 TO. Das Ende des Messbereichs bei 6 TO liegt daran, dass die SnIII-Werte weiter zu streuen beginnen. Zurückzuführen ist dies auf das unzureichende Auflösungsvermögen der Gasanalysatoren in Bereichen mit einer geringen SF<sub>6</sub>-Konzentration<sup>16</sup>.

S<sub>cond</sub> ist in Abbildung 11 mit der durchgezogenen Linie und in Abbildung 12 als gestrichelte Linie dargestellt.

Der zweite Mechanismus der zur VI führt, beruht auf einer Wechselwirkung zwischen Konvektion und Diffusion. Sie tritt in einer Zwischenzone auf Höhe der Diffusions-Konvektions-Front auf. Diese zweite Zone beginnt bei gesunden Probanden in der Nähe des Eingangs des Azinus<sup>47, 54</sup>. Der Anteil der VI, aus der zweiten Zone wird DCDI (diffusion- and convection-dependent inhomogeneity) genannt. Die DCDI erhöht die SnIII, wenn strukturelle Asymmetrien an den Verzweigungen des Bronchialsystems vorliegen. Dies sind zum Beispiel Unterschiede in den Durchmessern der Atemwege oder größere Volumenunterschiede in benachbarten Lungenabschnitten<sup>24</sup>. Durch diese Asymmetrie kommt es zu einer Interaktion zwischen Konvektion und Diffusion. In begrenztem Umfang tritt dies auch bei lungengesunden Menschen auf<sup>53</sup>. Bei chronischen Entzündungen der Atemwege und bei einem Emphysem ist diese Asymmetrie allerdings deutlich verstärkt<sup>53</sup>. Dies hat zur Folge, dass die SnIII-Kurve steigt und zusätzlich, dass bei Vorhandensein einer DCDI SnIII nicht den Nullpunkt des Koordinatensystems schneidet<sup>24</sup>.

In Abbildung 11 ist der Anteil der DCDI an der SnIII ebenfalls aufgetragen (SnIII<sub>,DCDI</sub>). Dargestellt wird es durch die weißen Dreiecke. Berechnet wird dieser Anteil, indem man von dem gemessenen SnIII (SnIII<sub>,measured</sub>) den CDI-Anteil des SnIII für jeden einzelnen Atemzug subtrahiert. Der Anteil der DCDI sorgt für ein schnelles Ansteigen am Beginn der SnIII-Kurve, der zugrundeliegende Mechanismus erreicht allerdings ein Plateau nach ungefähr 1,5 TO. Die Messwerte nähern sich dann asymptotisch einer Horizontalen an und steigen nicht weiter an. Dies kommt durch einen Gleichgewichtszustand zwischen Konvektion und Diffusion zustande, indem die Konzentrationsunterschiede über den Großteil der MBW-Messung konstant bleiben<sup>53</sup>.



Der Einfluss der DCDI auf SnIII erreicht also sein Maximum nach ungefähr fünf Atemzügen beziehungsweise 1,5 TO<sup>55</sup>.

Beim ersten Atemzug während einer MBW-Messung aber, ist der Wert von SnIII hauptsächlich von der DCDI in der Lungenperipherie abhängig. Um diesen Punkt genau abbilden zu können, wurde der Parameter S<sub>acin</sub> eingeführt. Als S<sub>acin</sub> definiert ist also der Anteil der DCDI am ersten Atemzug der Messung bezogen auf SnIII. S<sub>acin</sub> wird errechnet, indem man den Anteil der CDI von der SnIII-Steigung des ersten Atemzugs subtrahiert<sup>53</sup>. Die Formel für die Berechnung lautet:

$$S_{acin} = \text{erster Atemzug SnIII} - (\text{erster Atemzug TO} \times S_{cond})$$

Klinische Studien zu Atemwegserkrankungen konnten zeigen, dass S<sub>acin</sub> in hohem Maße reproduzierbar ist<sup>56</sup> und empfindlich auf Veränderungen im Zusammenhang mit dem Zigarettenrauchen<sup>57</sup>, einschließlich der Raucherentwöhnung<sup>58</sup>, reagiert. S<sub>acin</sub> scheint bereits im frühen Krankheitsstadium der am stärksten beeinträchtigte Parameter zu sein. S<sub>cond</sub> hingegen ist auch bei schweren Krankheitsverläufen nur minimal abnormal verändert<sup>24</sup>.

Verbanck et al. zeigten, dass man also S<sub>acin</sub> und S<sub>cond</sub> als zwei voneinander unabhängige Indizes sehen muss<sup>24</sup>. S<sub>acin</sub> beschreibt eine Ventilationsinhomogenität aufgrund einer normalen Lungenstruktur mit einer gewissen, natürlichen Asymmetrie. Sollten sich die Werte von S<sub>acin</sub> bei einem Menschen erhöhen, so ist dies in erster Linie auf eine strukturelle Veränderung in der Lungenperipherie zurückzuführen. S<sub>cond</sub> beschreibt Unterschiede in der Ventilation von kleinen Lungeneinheiten, die unabhängig von der Diffusion sind. Im Falle von erhöhten S<sub>cond</sub>-Werten liegen Veränderungen im rein luftleitenden Teil der Atemwege vor oder es hat sich der Zusammenhang von Druck und Volumen verändert<sup>53</sup>.

Als dritter und letzter Mechanismus sei noch die seltene Diffusion-limitation related inhomogeneity (diffusionseinschränkungsbedingte Inhomogenität) erwähnt, die in pathologisch vergrößerten azinären Strukturen auftritt.

<b>Tabelle 3. Übersicht der SnIII Parameter</b>	
<b>SIII</b>	Phase III Parameter
<b>SnIII</b>	Normalisierter Phase III Parameter
<b>CDI</b>	Convection-dependent inhomogeneity
<b>DCDI</b>	Diffusion convection-interaction-dependent inhomogeneity
<b>S<sub>cond</sub></b>	Anstieg von SnIII von 1,5-6 TOs, und CDI-Anteil an SnIII
<b>S<sub>acin</sub></b>	DCDI-Anteil am ersten Atemzug von SnIII

## 2.5 Vorteile und Nachteile von MBW gegenüber SBW

Im Vergleich zum MBW- ist der SBW-SIII nicht in der Lage CDI und DCDI zu differenzieren<sup>47</sup>. Ein weiterer Vorteil der MBW-Methode ist, dass keine aktive Mitarbeit des Patienten benötigt wird. Nachteilig ist allerdings die verlängerte Messdauer<sup>47</sup>.

## 2.6 Statistische Analyse

Mittelwerte sind nachfolgend als  $MW \pm$  Standardabweichung angegeben oder werden dementsprechend anderweitig repräsentiert. Als statistisch signifikant wurde ein  $\alpha$ -Fehler von weniger als 5% in einem zweiseitigen Testverfahren für sämtliche Analysen eingestuft. Fehlende Werte wurden über einen paarweisen Fallausschluss aus den entsprechenden Analysen ausgeschlossen, sofern dies möglich ist, andernfalls wurde ein listenweiser Fallausschluss verwendet (Fragestellung 1). Univariate Ausreißer wurden mit Hilfe von Boxplots und explorativen Analysen und multivariate Ausreißer mit Hilfe des Mahalanobis-Distanzmaßes bestimmt und bei einer Abweichung von  $\geq \pm 3$  Standardabweichungen im Falle von univariaten Ausreißern aus den entsprechenden Analysen und im Falle von multivariaten Ausreißern aus allen Analysen ausgeschlossen. Der Ausschluss von Ausreißern wird pro Analyse berichtet. Für die Datenanalyse wurde IBM SPSS (v26.0) verwendet.

Um die Reliabilität der MBW-Messungen mit SF<sub>6</sub> bei Patienten beurteilen zu können (Fragestellung 1), wurde die Test-Retest-Reliabilität zwischen diesen Messungen berechnet. Hierzu wurden Intraklassenkorrelations-Koeffizienten (Intraclass Correlation-Coefficients; ICCs) zur Bestimmung der Güte berechnet. Basierend auf aktuellen Empfehlungen von Koo & Li wurde hierbei ein 2-fach gemischtes Modell mit

absoluter Übereinstimmung zur Korrektur systematischer Fehler angewendet<sup>59</sup>. Um Alpha-Fehler-Kumulierungen zu verhindern, wurden die Messungen der drei Messzeitpunkte durch Mittelwertbildung bei einer ausreichenden Güte der ICCs zusammengefasst. Sollte die Güte der ICCs nicht ausreichend sein, werden darauf bezogene Analysen für jeden Messzeitpunkt einzeln berechnet, um zu kontrollieren, ob die Mittelwertbildung zu signifikanten Unterschieden in den weiteren Analysen führt. Zusätzlich wurde der Variationskoeffizient (VarK) zwischen den Messzeitpunkten anhand der gültigen Messungen berechnet.

Um zu analysieren, ob COPD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen höhere Mittelwerte haben, sowie beim Vergleich der COPD-Gruppe III mit normwertigen FEV<sub>1</sub> und Kontrollen (Fragestellung 2 bzw. 3), wurden t-Tests für unabhängige Stichproben berechnet. Bei nicht vorliegender Varianzhomogenität wurde die Welch-Korrektur verwendet.

Um Unterschiede bezüglich des Stoppunktes bei 2,5% versus 5% im LCI zu testen (Fragestellung 4), wurden t-Tests für abhängige Stichproben verwendet. Mögliche Zusammenhänge zwischen TLCO/VA und dem LCI-Wert (Fragestellung 5) sowie zwischen Alter, Körpergröße und Körpergewicht und dem LCI-Wert (Fragestellung 7) wurden analog zu Fragestellung 2 mit Pearson-Korrelationen berechnet. Unterschiede zwischen drei oder mehr Gruppen hinsichtlich kontinuierlicher Variablen, d.h. beim Analysieren der Unterschiede im LCI-Wert zwischen Rauchern, Ex-Rauchern und Nichtrauchern (Fragestellung 6), wurden einfaktorielle Varianzanalysen berechnet. Bei einem signifikanten Unterschied im Gesamtmodell ( $p < 0,05$ ) wurden Post-hoc Tests berechnet, die mit Hilfe der Tukey-Korrektur für multiples Testen kontrolliert wurden. Geschlechtsunterschiede im LCI-Wert (Fragestellung 7) wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben analysiert. Zum Vergleich von kategorialen Variablen (z.B. bei der Beschreibung der Studienprobanden) wurden auf der Chi<sup>2</sup>-Verteilung basierende Pearson Chi<sup>2</sup>-Tests berechnet.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Patientenkollektiv

Die vorliegenden Daten wurden von insgesamt 178 COPD-Patienten und 51 Kontrollen erhoben. Ausgeschlossen wurden 39 COPD-Patienten und 4 Kontrollen, da nicht, wie im vorherigen Abschnitt spezifiziert, mindestens zwei der drei Multiple-Breath-Washout Messungen vollständig vorlagen, sodass die finale Stichprobengröße 138 COPD-Patienten und 47 Kontrollen umfasst (siehe Abbildung 15). Die Basisdaten der Studienprobanden sind Tabelle 4 zu entnehmen, die Lungenfunktionsdiagnostik aller Studienprobanden Tabelle 5.

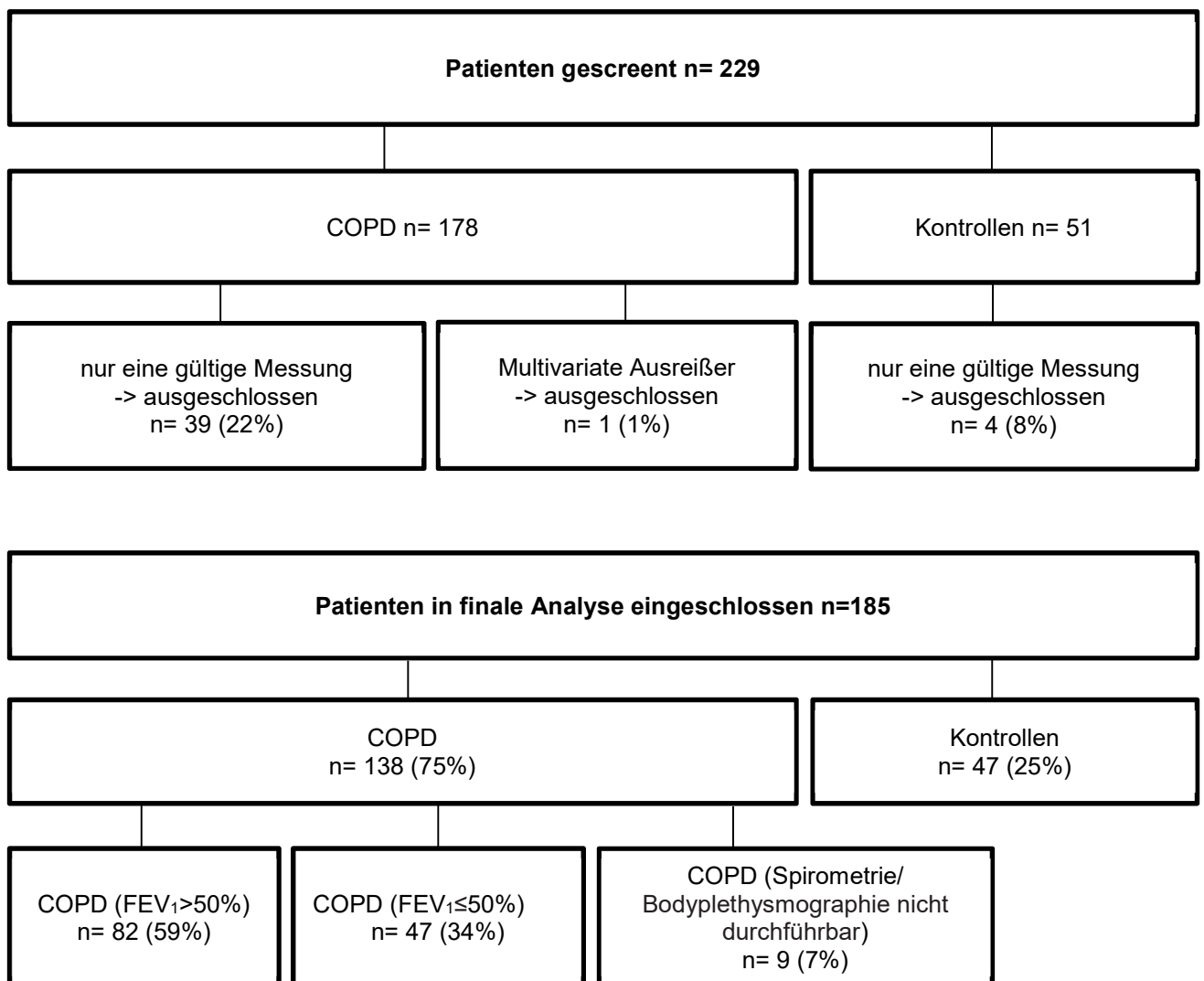


Abbildung 15. Studiengruppe nach Ausschluss.

**Tabelle 4. Basisdaten der Studienprobanden.**

	Einheit	COPD (n=138)		Kontrollen (n=47)		p-Wert
		Wert	Bereich	Wert	Bereich	
<b>Alter</b>	Jahre	66±10	44-89	48±19	21-85	<0,0001*
<b>Größe</b>	cm	169±9	142-196	173±10	152-198	0,02*
<b>Gewicht</b>	kg	79±18	36-176	79±21	50-132	0,94
<b>Raucher</b>						
<b>ja/ex/nie</b>	n	58/66/11		5/12/32/0		<0,001**
	%	42/48/8		10/65/25		
<b>Geschlecht</b>						
<b>männlich/weiblich</b>	n	97/41		31/18		0,40 <sup>+</sup>
	%	70/30		63/37		

**\*statistisch signifikant p<0,05, <sup>+</sup>Chi-Quadrat nach Pearson**

**Tabelle 5. Lungenfunktionsdiagnostik bei allen Studienprobanden**

		COPD (n=138)		Kontrollen (n=47)		
	Einheit	Wert	Bereich	Wert	Bereich	p-Wert
<b>Multiple-Breath-Washout</b>						
<b>Washin</b>	s	69±18	34-127	59±15	26-89	<0,01*
<b>Washout</b>	s	138±55	47-318	102±38	35-206	<<0,001*
<b>LCI</b>	-	10,3±2,4	5,9-17,5	7,1±0,9	5,6-10,1	<<0,001*
<b>FRC</b>	L	3,2±1,0	1,1-7,1	3,0±0,8	1,8-4,6	0,19
<b>VT</b>	L	1,0±0,33	0,5-2,1	1,1±0,4	0,6-2,9	0,10
<b>AF</b>	1/min	18,1±4,2	8,0-31,0	15,2±3,5	10,0-24,7	<<0,001*
<b>S<sub>acin</sub></b>	L <sup>-1</sup>	0,28±0,23	-0,48-0,90	0,09±0,09	-0,17-0,30	<<0,001*
<b>S<sub>cond</sub></b>	L <sup>-1</sup>	0,05±0,05	-0,08-0,20	0,03±0,04	-0,03-0,17	<0,01*
<b>Spirometrie</b>						
<b>FEV<sub>1</sub></b>	L	1,7±0,7	0,5-3,4	3,4±0,9	1,6-5,0	
<b>FEV<sub>1</sub></b>	%Soll	63±22	23-122	102±14	65-135	<<0,001*
<b>FVC</b>	L	2,7±0,9	0,8-5,6	4,1±1,1	2,0-6,5	
<b>FVC</b>	%Soll	78±21	38-126	102±14	67-134	<<0,001*
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	%Soll	55±11	30-81	78±6	71-95	<<0,001*
<b>MEF 75</b>	%Soll	44±27	6-110	97±25	48-162	<<0,001*
<b>MEF 50</b>	%Soll	27±17	4-81	89±29	35-170	<<0,001*
<b>MEF 25</b>	%Soll	23±11	0-58	68±28	13-141	<<0,001*
<b>Transferfaktor (TLCO)</b>						
<b>TLCO</b>	mmol/min/kPa	4,4±1,6	1,9-9,0	8,4±2,0	4,7-13,2	<<0,001*
	%Soll	53±16	23-98	86±9	66-108	<<0,001*
<b>TLCO/VA</b>	mmol/min/kPa/L	0,9±0,3	0,2-1,7	1,5±0,2	1,0-2,1	<<0,001*
	%Soll	65±19	9-113	95±11	80-116	<<0,001*

### 3.2 Gruppenteilung der Patienten

Den Empfehlungen von GOLD folgend, wurden zur COPD-Gruppe nur Patienten mit einer diagnostizierten COPD und einem post-bronchodilatatorischem  $FEV_1/FVC < 70\%$  eingeschlossen. Es wurden abhängig von der Atemflussbeschränkung in der Spirometrie drei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe COPD I umfasst Patienten mit den Stadien GOLD I und GOLD II. Die Patienten in dieser Gruppe haben also einen leichten bis mittleren Schweregrad ihrer Erkrankung. Voraussetzung war ein  $FEV_1 > 50\%$  und unter  $80\%$  des Sollwerts. In die zweite Gruppe COPD II wurden Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Krankheitsverlauf, respektive die Stadien Gold III und IV, eingeschlossen. Alle Patienten hatten hier ein  $FEV_1 < 50\%$  des Sollwerts. Die dritte Gruppe COPD III umfasst Patienten mit einer diagnostizierten COPD, allerdings einem normwertigen  $FEV_1$  von über  $80\%$  des Solls.

Die Kontrollgruppe bestand aus Studienteilnehmern bei denen keine Lungenerkrankung diagnostiziert wurde. Ein weiteres Kriterium war ebenfalls eine Rauchexposition von weniger als zehn Packyears.

### 3.3 Zulässigkeit der Messkriterien des Gasauswaschverfahrens

Allgemeine Ausschlusskriterien waren unter anderem Minderjährigkeit, das Vorliegen einer Schwangerschaft oder einer akuten Atemwegsinfektion, sowie die Unfähigkeit zur Einwilligung.

<b><i>Tabelle 6. Zulässigkeiten der Messkriterien</i></b>	
Atemmuster	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stabiles Tidalvolumen</li> <li>• keine Hyperventilation, keine Hypoventilation</li> <li>• kein Husten</li> <li>• klinisch und computergestützt analysiert</li> </ul>
Keine Leckage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kontinuierliche Messung (in- und expiratorisch) der <math>SF_6</math>-Konzentration während der Einwasch- und Auswaschphase.</li> <li>• kein plötzlicher Abfall der Gaskonzentration während der Messung</li> </ul>

Messende	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens drei aufeinanderfolgende Atemzüge, bei denen die SF<sub>6</sub>-Konzentration unter 1/40 des Ausgangswertes lagen.</li> </ul>
Testbedingungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kein übermäßiges Schlucken</li> <li>• kein Reden während der Untersuchung</li> <li>• ausreichend lange Pausen zwischen den Tests (doppelte Einwaschzeit)</li> </ul>
Variabilität der Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unter 10% des Mittelwertes der FRC und des LCI über alle drei Messungen hinweg</li> <li>• sorgfältige Prüfung bei Abweichungen, die größer als 10% jedoch unter 25% sind</li> <li>• Ausschluss bei Variabilität &gt; 25%</li> </ul>

### 3.4 Ergebnisse der Fragestellungen

#### Fragestellung 1

Die Test-Retest-Reliabilität der 3 Messzeitpunkte wurde mit Hilfe des Intraklassenkorrelations-Koeffizienten ermittelt. Bei der Berechnung der Retest-Reliabilität der LCI-Messungen wurden 31 Fälle (davon 27 COPD-Patienten und 4 Kontrollen) aus der Analyse aufgrund fehlender Werte in einer der drei Messungen ausgeschlossen. Für die gültigen 111 Patienten mit COPD zeichneten sich für die erste LCI-Messung ( $M=9,93\pm 2,06$ ), die zweite LCI-Messung ( $M=9,91\pm 2,15$ ) und die dritte LCI-Messung ( $M=9,80\pm 2,08$ ) bereits deskriptiv konsistente Werte ab. Dies zeigte sich auch in einem hochsignifikanten Intraklassenkorrelations-Koeffizienten ( $ICC=0,97$ ,  $CI=0,96-0,98$ ,  $p<<0,001$ ), der laut aktuellen Standards nach Koo & Li als exzellent zu bewerten ist<sup>59</sup>. Bei Kontrollen deuteten sich ebenfalls ähnliche Mittelwerte der ersten LCI-Messung ( $M=7,16 \pm 1,08$ ), der zweiten LCI-Messung ( $M=7,15 \pm 1,10$ ) und der dritten LCI-Messung ( $M=7,20 \pm 1,03$ ) an. Dies wurde durch einen mit  $0,95$  ( $CI = 0,91-0,97$ ,  $p<<0,001$ ) exzellenten Intraklassenkorrelations-Koeffizient repräsentiert. Zusätzlich wurde der Variationskoeffizient zwischen den Messzeitpunkten berechnet. Der Variationskoeffizient beträgt bei COPD-Patienten 4,0% und bei Kontrollen 4,2%.



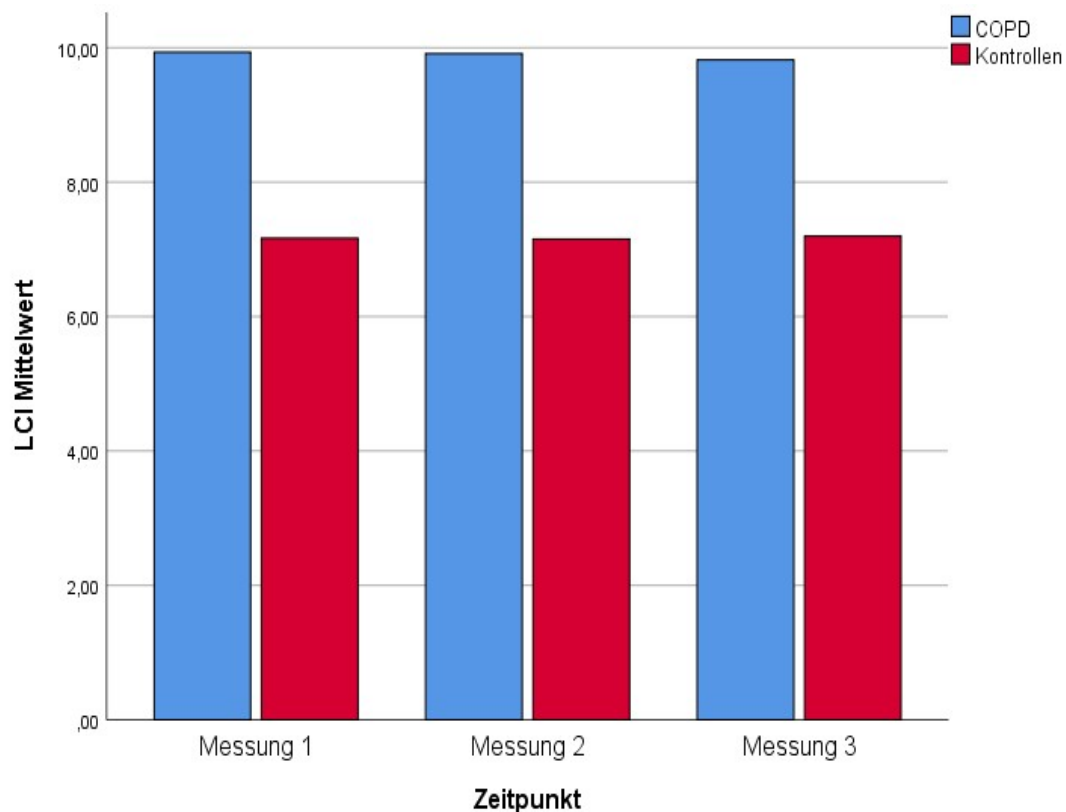


Abbildung 16. Darstellung der LCI-Mittelwerte von COPD-Patienten (blau) und Kontrollen(rot).

Die  $S_{\text{cond}}$ -Messungen liegen für 107 Patienten mit COPD (30 Ausschlüsse aufgrund fehlender Werte, 1 Ausreißer) und 42 Kontrollen (6 Ausschlüsse aufgrund fehlender Werte, 1 Ausreißer) vor. Die  $S_{\text{cond}}$ -Messungen bei Patienten mit COPD indizieren deskriptiv geringe Unterschiede zwischen der ersten ( $M=0,06\pm 0,05$ ), zweiten ( $M=0,05\pm 0,06$ ) und dritten Messung ( $M=0,05\pm 0,05$ ). Der Intraklassenkorrelationskoeffizient zeigt moderat-gute Werte ( $ICC=0,74$ ,  $CI=0,65-0,82$ ,  $p<<0,001$ ). Bei den Kontrollen zeigten sich dagegen höhere deskriptive Unterschiede zwischen der ersten ( $M=0,04\pm 0,05$ ), zweiten ( $M=0,03\pm 0,05$ ) und dritten Messung ( $M=0,02\pm 0,05$ ). Die sichtbaren Mittelwertsunterschiede spiegeln sich in einem nicht-signifikanten und geringen Intraklassen-Korrelationskoeffizient wider ( $ICC=0,24$ ,  $CI=-0,27-0,57$ ,  $p=0,15$ ).

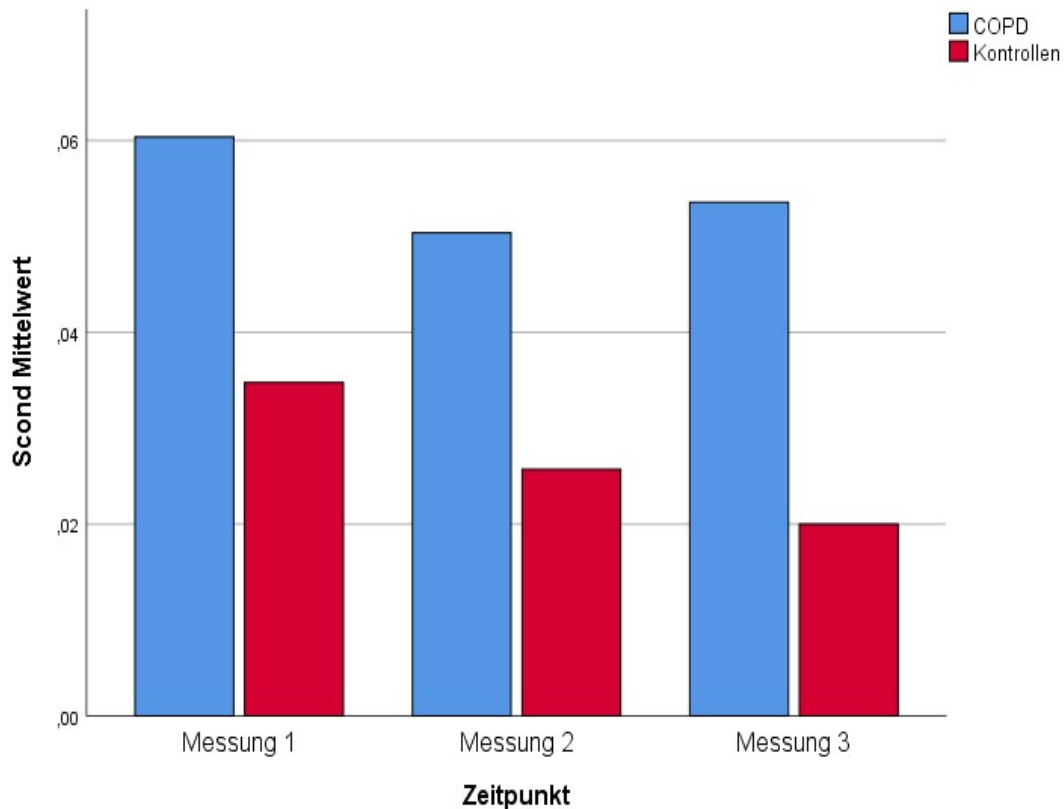


Abbildung 17. Darstellung der  $S_{cond}$ -Mittelwerte von COPD-Patienten (blau) und Kontrollen (rot).

Gültige  $S_{acin}$ -Messungen liegen bei 101 COPD-Fällen (37 fehlende Werte) und 42 Kontrollen (4 fehlende Werte, 3 Ausreißer) vor. Bei COPD-Patienten zeigt sich eine hohe Übereinstimmung zwischen der ersten ( $M=0,25\pm 0,20$ ), zweiten ( $M=0,27\pm 0,18$ ) und dritten Messung ( $M=0,26\pm 0,18$ ), die auch in einem hochsignifikanten und guten bis exzellenten Intraklassen-Korrelationskoeffizient repräsentiert werden ( $ICC=0,82$ ,  $CI=0,75-0,88$ ,  $p<<0,001$ ). Bei den Kontrollen werden vergleichsweise höhere Mittelwertunterschiede zwischen der ersten ( $M=0,11\pm 0,08$ ), zweiten ( $M=0,09\pm 0,11$ ) und dritten ( $M=0,11\pm 0,10$ ) Messung beobachtet. Der Korrelations-Koeffizient weist signifikante Werte auf ( $ICC=0,70$ ,  $CI=0,51-0,83$ ,  $p<<0,001$ ), die in ihrer Höhe als moderat einzustufen sind.

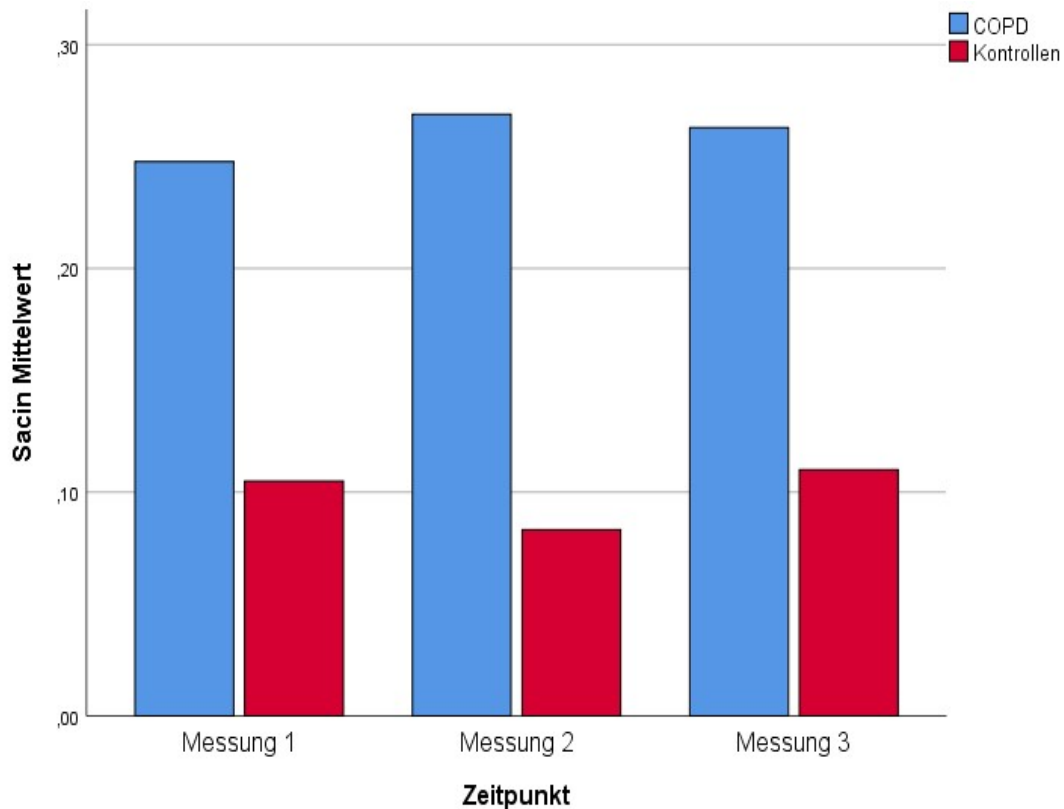


Abbildung 18. Darstellung der  $S_{acin}$ -Mittelwerte von COPD-Patienten (blau) und Kontrollen (rot).

### Fragestellung 2

COPD-Patienten weisen deskriptiv einen höheren Mittelwert im LCI-Wert ( $n=138$ ,  $M=10,33\pm 2,48$ ) als Kontrollen ( $n=47$ ,  $M=7,16\pm 0,99$ ) auf. Dieser Unterschied erweist sich in einem t-Test für unabhängige Stichproben mit einer Korrektur für Varianzgleichheit ( $F=24,03$ ,  $p<<0,001$ ) als signifikant unterschiedlich ( $t=12,47$ ,  $df=182,55$ ,  $p<<0,001$ ).

### Fragestellung 3

COPD-Patienten mit  $FEV_1$  von über 80% weisen deskriptiv einen höheren Mittelwert im LCI-Wert ( $n=29$ ,  $M=9,06\pm 1,64$ ) als Kontrollen ( $n=47$ ,  $M=7,16\pm 0,99$ ) auf. Dieser Unterschied erweist sich in einem t-test für unabhängige Stichproben mit einer Welch-Korrektur für Varianzgleichheit ( $F=9,00$ ,  $p<<0,001$ ) als signifikant unterschiedlich ( $t=5,48$ ,  $df=37,32$ ,  $p<<0,001$ ).

#### Fragestellung 4

Um den Effekt der Mittelwertbildung abzuschätzen, wurde zunächst die Retest-Reliabilität der drei LCI- bzw. Washout-Messungen bei COPD-Patienten bestimmt. Zwei Fälle wurden aufgrund multivariater Ausreißer in den drei Messungen aus der Analyse ausgeschlossen, sodass der LCI- und Washout-Mittelwert für den Stoppunkt bei 5 Prozent von 136 COPD-Patienten und 47 Kontrollen berechnet wurde.

Bei der Analyse der Rest-Reliabilität wurden 23 Fälle aufgrund fehlender Werte in einem der drei LCI-Messwerte ausgeschlossen. Eine Überprüfung der Test-Retest-Reliabilität ergab eine exzellente Übereinstimmung zwischen der ersten ( $M=7,48\pm 1,35$ ), zweiten ( $M=7,43\pm 1,47$ ) und dritten LCI-Messung ( $M=7,34\pm 1,38$ ;  $ICC=0,97$ ,  $CI=0,96-0,98$ ,  $p\ll 0,001$ ). Bei der Reliabilitäts-Analyse der Washout-Zeit wurden 21 Fälle ausgeschlossen, da einer der drei Messwerte nicht vorhanden war. Zwischen den übrigen 115 Fällen zeigen sich bei der Washout-Zeit eine exzellente Übereinstimmungen zwischen der ersten ( $M=89,46\pm 31,56$ ), zweiten ( $M=93,00\pm 32,81$ ) und dritten ( $M=94,30\pm 35,04$ ) Messung ( $ICC=0,97$ ,  $CI=0,96-0,98$ ,  $p\ll 0,001$ ).

Die LCI-Werte unterscheiden sich bei 136 COPD-Patienten deskriptiv zwischen den Werten für 2,5% ( $M=10,26\pm 2,43$ ) und 5% ( $M=7,68\pm 1,64$ ). Dieser Unterschied wird in einem t-Test für abhängige Stichproben hochsignifikant ( $t=34,77$ ,  $df=135$ ,  $p\ll 0,001$ ). Bei den Kontrollen unterscheiden sich die LCI-Werte für 2,5% ( $M=7,16\pm 0,99$ ) und 5% ( $M=5,65\pm 0,74$ ) deutlich. Dieser Unterschied erweist sich als hochsignifikant ( $t=34,64$ ,  $df=48$ ,  $p\ll 0,001$ ).

Die Washout-Zeit unterscheidet sich bei 136 COPD-Patienten für die Werte für 2,5% ( $M=138,89\pm 55,43$ ) und 5% ( $M=97,12\pm 36,17$ ). Diese Unterschiede zeigen sich in einem t-Test für abhängige Stichproben als signifikant voneinander unterschieden ( $t=22,27$ ,  $df=135$ ,  $p\ll 0,001$ ). Ebenso unterscheidet sich die Washout-Zeit der 2,5% ( $M=102,36\pm 38,14$ ) und 5% ( $M=77,81\pm 27,96$ ) Werte bei den Kontrollen. Auch dieser Unterschied wird in einem t-Test für abhängige Stichproben hochsignifikant ( $t=15,47$ ,  $df=48$ ,  $p\ll 0,001$ ).

#### Fragestellung 5

Um den Zusammenhang zwischen TLCO/VA und dem LCI-Wert zu bestimmen, wurden Pearson-Korrelationen berechnet. Dabei fanden sich bei COPD-Patienten signifikante Zusammenhänge ( $r=-0,51$ ,  $p\ll 0,001$ ) zwischen TLCO/VA ( $n=104$ ,

M=0,87±0,27) und dem LCI-Wert (n=138, M=10,33±2,48). Bei Kontrollen konnten ebenfalls signifikante Zusammenhänge ( $r=-0,37$ ,  $p<0,01$ ) zwischen TLCO/VA (n=47, M=1,47±0,23) und dem LCI-Wert (n=47, M=7,16±0,99) festgestellt werden.

Bei einer Unterteilung der COPD-Patienten nach FEV<sub>1</sub>-Gruppen ergaben sich in der leicht bis mittelschwer betroffenen Gruppe COPD I signifikante Korrelationen ( $r=-0,44$ ,  $p<<0,001$ ) zwischen dem Transferfaktor TLCO/VA (n=73, M=0,93±0,24) und dem LCI-Wert (n=83, M=9,65±2,14). Auch in der Gruppe COPD II mit schwer beeinträchtigten COPD-Patienten zeigten sich signifikante Korrelationen ( $r=-0,43$ ,  $p=0,02$ ) zwischen TLCO/VA (n=31, M=0,73±0,27) und dem LCI (n=46, M=11,52±2,65).

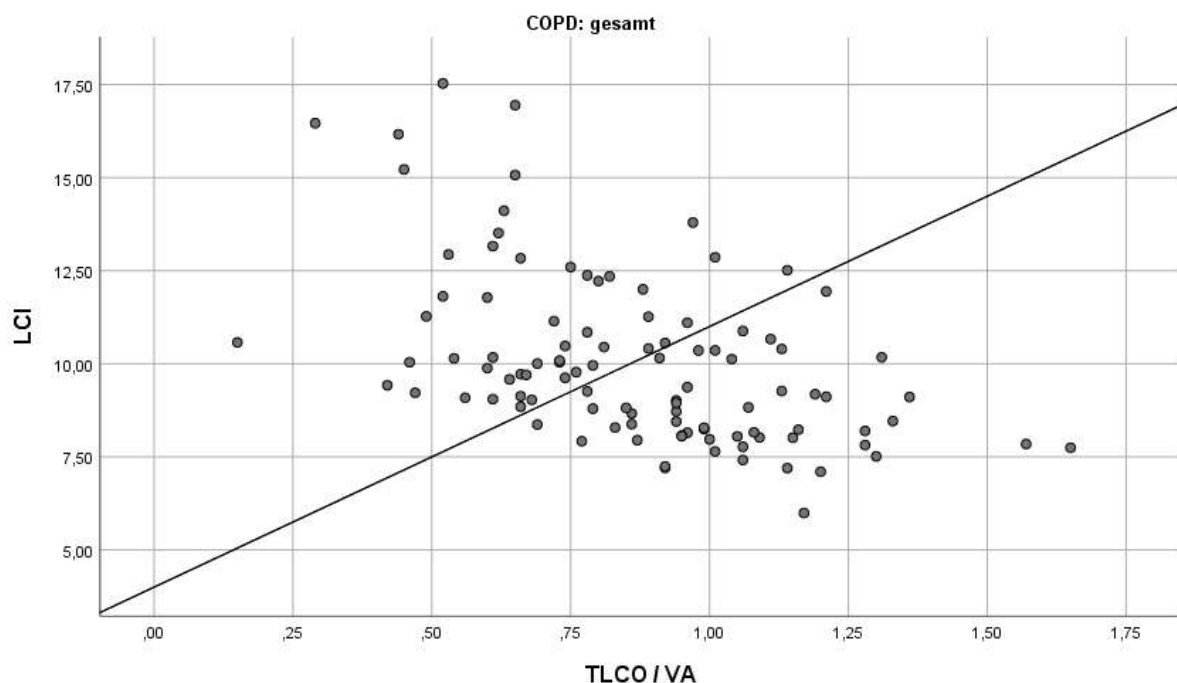


Abbildung 19. Streudiagramm zwischen dem TLCO/VA- und LCI-Wert bei allen COPD-Patienten.

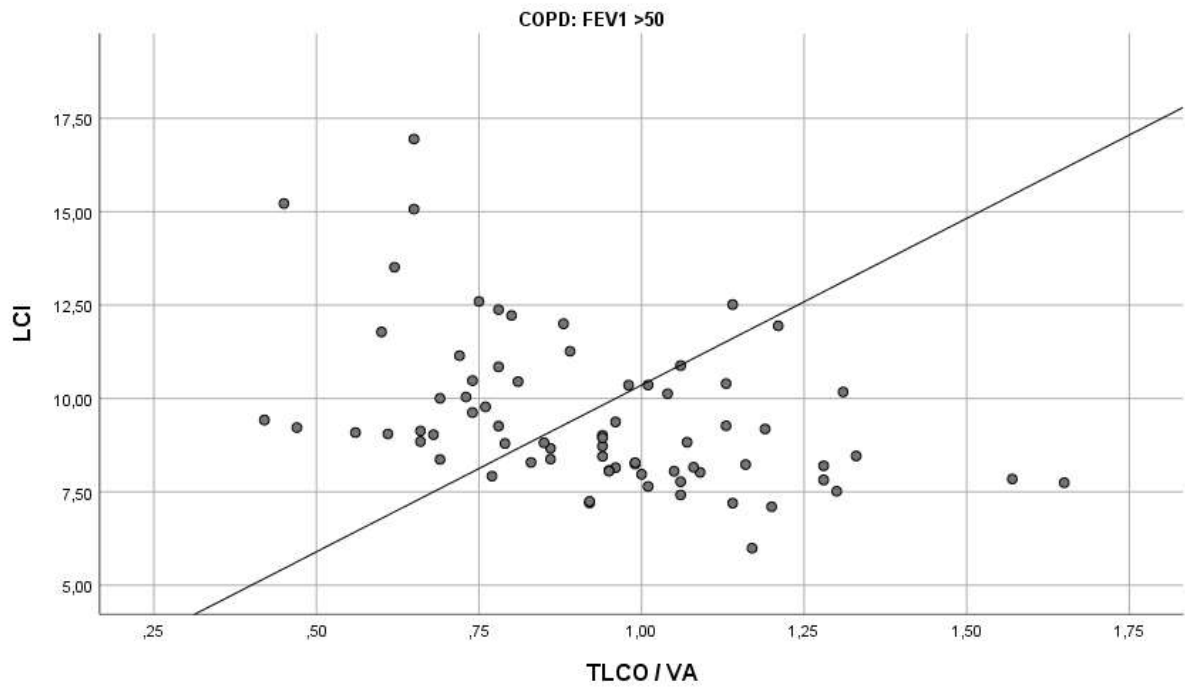


Abbildung 20. Streudiagramm zwischen dem TLCO/VA- und LCI-Wert bei leicht-mittelschwer beeinträchtigten COPD-Patienten (FEV<sub>1</sub>>50%).

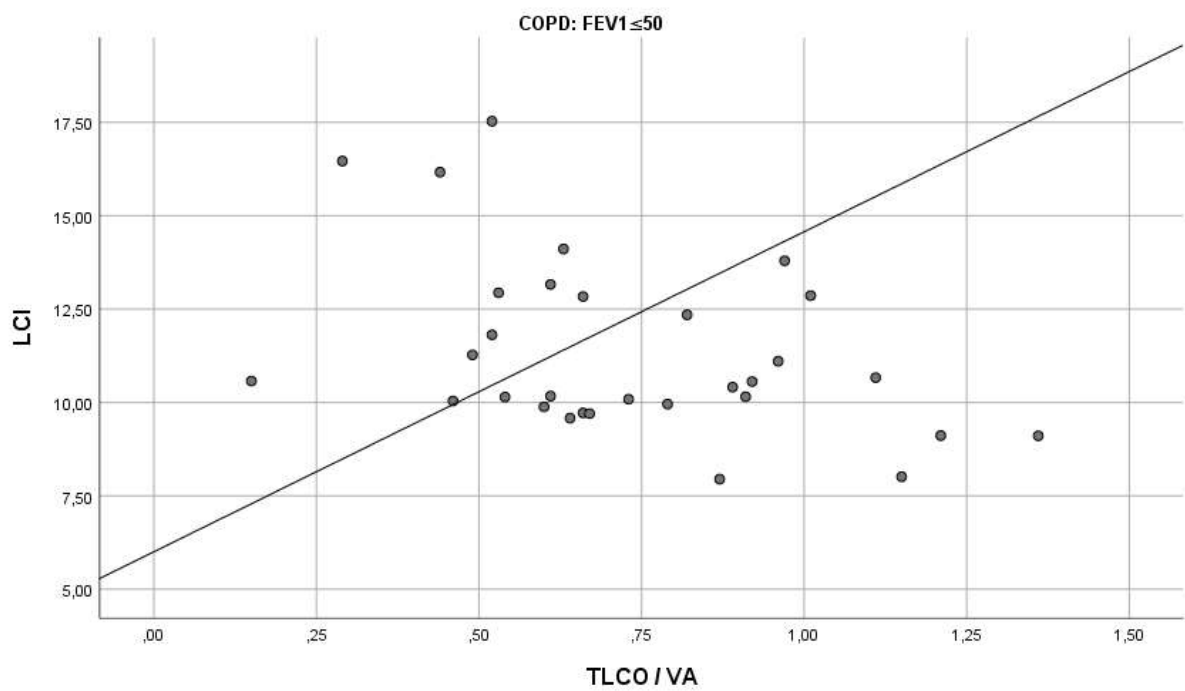


Abbildung 21. Streudiagramm zwischen dem TLCO/VA- und LCI-Wert bei schwer beeinträchtigten COPD-Patienten (FEV<sub>1</sub>≤50%).

### Fragestellung 6

Um die Unterschiede zwischen Rauchern, Ex-Rauchern und Nichtrauchern in den LCI-Werten zu analysieren, wurden einfaktorielle Varianzanalysen für COPD-Patienten (n=135) und Kontrollen (n=47) berechnet. Für 3 COPD-Patienten lag keine Angabe über die Raucher-Klassifikation vor. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtmodell bei COPD-Patienten ( $F=2,77$ ,  $p=0,07$ ) zwischen Rauchern (n=58,  $M=10,00\pm 2,57$ ), Ex-Rauchern (n=66,  $M=10,82\pm 2,32$ ) und Nichtrauchern (n=11,  $M=9,31\pm 2,76$ ). Bei Kontrollen konnten keine signifikanten Unterschiede im Gesamtmodell zwischen Rauchern (n=5,  $M=7,47\pm 0,63$ ), Ex-Rauchern (n=12,  $M=7,64\pm 1,18$ ) und Nichtrauchern (n=32,  $M=6,93\pm 0,90$ ) festgestellt werden ( $F=2,71$ ,  $p=0,08$ ).

Bei einer Unterteilung der COPD-Patienten nach ermitteltem FEV<sub>1</sub> (leicht und mittelschwere Einschränkung: FEV<sub>1</sub>>50% und schwere Einschränkung: FEV<sub>1</sub>≤50%) wurden 3 Ausreißer in der Gruppe COPD I aus der Analyse ausgeschlossen, sodass die Analyse mit 126 COPD-Patienten durchgeführt wurde (9 FEV<sub>1</sub>-Werte fehlend). Es zeigen sich signifikante Modellunterschiede für die Gruppe der leicht bis mittelschwer betroffenen COPD-Patienten ( $F=9,24$ ,  $p<<0,01$ ) zwischen Rauchern (n=33,  $M=8,99\pm 1,36$ ), Ex-Rauchern (n=40,  $M=10,14\pm 1,96$ ) und Nichtrauchern (n=6,  $M=7,38\pm 0,81$ ). Post-hoc-Tests ergaben signifikante Unterschiede zwischen Rauchern und Ex-Rauchern ( $p=0,01$ ) und Ex-Rauchern und Nichtrauchern ( $p<0,01$ ), nicht jedoch zwischen Rauchern und Nichtrauchern ( $p=0,08$ ). Für die Gruppe der schwer betroffenen COPD-Patienten zeigen sich keine signifikanten Modellunterschiede ( $F=0,50$ ,  $p=0,61$ ) zwischen Rauchern (n=20,  $M=11,13\pm 2,93$ ), Ex-Rauchern (n=21,  $M=11,97\pm 2,46$ ) und Nichtrauchern (n=4,  $M=11,40\pm 2,77$ ). Post-hoc Tests zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Das Gesamtmodell in den S<sub>cond</sub>-Werten von COPD-Patienten fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Rauchern (n=58,  $M=0,04\pm 0,05$ ), Ex-Rauchern (n=65,  $0,05\pm 0,05$ ) und Nichtrauchern (n=11,  $0,09\pm 0,05$ ) ( $F=4,17$   $p=0,02$ ). Post-hoc Tests zeigen, dass signifikante Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern bestehen ( $p=0,01$ ), nicht jedoch zwischen Rauchern und Ex-Rauchern ( $p=0,53$ ) oder Ex-Rauchern und Nichtrauchern ( $p=0,06$ ). Bei Kontrollen konnten ebenfalls signifikante Modellunterschiede ( $F=3,24$ ,  $p=0,048$ ) zwischen Rauchern (n=5,  $M=0,07\pm 0,04$ ), Ex-Rauchern (n=12,  $M=0,02\pm 0,03$ ) und Nichtrauchern (n=32,  $M=0,03\pm 0,04$ ) festgestellt werden. Post-hoc Tests ergaben signifikante Unterschiede

zwischen Rauchern und Ex-Rauchern ( $p=0,04$ ), nicht jedoch zwischen Rauchern und Nichtrauchern ( $p=0,09$ ) und Ex-Rauchern und Nichtrauchern ( $p=0,65$ ).

Bei einer Unterteilung der COPD-Patienten nach ermitteltem FEV<sub>1</sub> (leicht und mittelschwere Einschränkung: FEV<sub>1</sub>>50% und schwere Einschränkung: FEV<sub>1</sub>≤50%) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ( $F=0,99$ ,  $p=0,38$ ) in der Gruppe der leichten und mittelschwer beeinträchtigten Patienten zwischen Rauchern ( $n=35$ ,  $M=0,05\pm0,04$ ), Ex-Rauchern ( $n=40$ ,  $M=0,04\pm0,05$ ) und Nichtrauchern ( $n=7$ ,  $M=0,07\pm0,04$ ). Dagegen fanden sich signifikante Unterschiede ( $F=3,39$ ,  $p=0,04$ ) im Gesamtmodell in der Gruppe der schwer betroffenen COPD-Patienten zwischen Rauchern ( $n=20$ ,  $M=0,04\pm0,06$ ), Ex-Rauchern ( $n=20$ ,  $M=0,06\pm0,05$ ) und Nichtrauchern ( $n=4$ ,  $M=0,12\pm0,05$ ). Post-hoc Tests zeigen signifikante Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern ( $p=0,04$ ), nicht jedoch zwischen Rauchern und Ex-Rauchern ( $p=0,53$ ) und Nichtrauchern und Ex-Rauchern ( $p=0,14$ ).

### Fragestellung 7

Um den Zusammenhang zwischen dem Alter, Geschlecht, Gewicht und Körpergröße und LCI-Werten zu bestimmen, wurden partielle Pearson-Korrelationen berechnet. Da bei der konventionellen Lungenfunktion das Alter eine entscheidende konfundierende Variable darstellt, wurde bei Berechnung der Korrelation von Alter, Gewicht und Körpergröße für den Einfluss der Beeinträchtigung der Lungenfunktion, gemessen durch FEV<sub>1</sub>/FVC, kontrolliert. Bezüglich des Alters zeigten sich bei COPD-Patienten keine signifikanten Korrelationen ( $r=0,12$ ,  $p=0,17$ ) zwischen Alter ( $n=138$ ,  $M=66,24\pm10,40$ ) und LCI-Werten ( $n=138$ ,  $M=10,33\pm2,48$ ). Bei der Kontrollgruppe ergab sich dagegen ein signifikanter Zusammenhang ( $r=0,59$ ,  $p<<0,001$ ) zwischen Alter ( $n=47$ ,  $M=47,92\pm18,95$ ) und LCI-Wert ( $n=47$ ,  $M=7,16\pm0,99$ ).

Bei einer Unterteilung der COPD-Patienten nach ermitteltem FEV<sub>1</sub> konnten keine signifikanten Zusammenhänge in der Gruppe der leicht bis mittelschwer betroffenen Patienten ( $r=0,13$ ,  $p=0,23$ ) zwischen Alter ( $n=83$ ,  $M=66,51\pm10,71$ ) und LCI-Wert ( $n=82$ ,  $M=9,56\pm2,00$ ) festgestellt werden. Auch in der Gruppe der schwer betroffenen Patienten zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge ( $r=0,19$ ,  $p=0,20$ ) zwischen Alter ( $n=46$ ,  $M=66,56\pm9,82$ ) und LCI ( $n=46$ ,  $M=11,52\pm2,65$ ).



Bezüglich des Gewichts zeigten sich sowohl für COPD-Patienten signifikante Korrelationen zwischen Gewicht ( $78,9 \pm 18,1$ ;  $r = -0,27$ ,  $p < 0,001$ ) und LCI-Werten als auch bei Kontrollen zwischen Gewicht ( $79,1 \pm 21,3$ ;  $r = 0,49$ ,  $p < 0,001$ ) und LCI-Werten. Bezüglich der Körpergröße zeigten sich bei COPD-Patienten keine signifikanten Korrelationen zwischen Körpergröße ( $M = 169,2 \pm 9,4$ ;  $r = -0,04$ ,  $p = 0,63$ ) und LCI-Werten. Bei Kontrollen zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Korrelationen zwischen Körpergröße ( $173,0 \pm 10,2$ ;  $r = 0,15$ ,  $p = 0,31$ ) und LCI-Werten.

Um Geschlechtsunterschiede in den LCI-Werten zu analysieren, wurden t-Tests für unabhängige Stichproben berechnet. In der Gruppe der COPD-Patienten gab es keine Geschlechtsunterschiede ( $t = 0,78$ ,  $df = 136$ ,  $p = 0,44$ ) zwischen Männern ( $n = 97$ ,  $M = 10,43 \pm 2,29$ ) und Frauen ( $n = 41$ ,  $M = 10,07 \pm 2,88$ ). Auch bei der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Geschlechtsunterschiede ( $t = 0,88$ ,  $df = 47$ ,  $p = 0,38$ ) zwischen Männern ( $n = 31$ ,  $M = 7,26 \pm 1,00$ ) und Frauen ( $n = 18$ ,  $M = 7,00 \pm 0,96$ ).

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die heutige Standarddiagnostik ist nicht in der Lage die Atemwegspathologien in den kleinen Atemwegen darzustellen. Auch an einer Früherkennung der COPD mangelt es derzeit. Eine Lösung könnten die MBW-Verfahren darstellen. Es liegen derzeit sehr wenige Daten vor, dies gilt umso mehr für Messungen mittels SF<sub>6</sub> als Tracergas. Diese Studie befasste sich daher mit der Durchführbarkeit von SF<sub>6</sub>-MBW-Messungen. Für diese Studie konnten 178 Patienten mit COPD aller Schweregrade und 51 gesunde Kontrollpersonen gewonnen werden. Die aus den MBW-Messungen erhobenen Daten zeigten für den LCI, S<sub>cond</sub> und S<sub>acin</sub> deutlich schlechtere Messwerte für die COPD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen.

### 4.2 Reliabilität der SF<sub>6</sub>-MBW-Messungen

Um Reliabilität der Messungen zu bestimmen und damit die Qualität der Ergebnisse der Studie objektivieren zu können, wurden zunächst die Intraklassenkorrelationskoeffizienten berechnet. Diese zeigten in den COPD-Gruppen I und II, sowie in der Kontrollgruppe für den LCI äußerst hohe Werte, was für eine exzellente Reliabilität spricht<sup>59</sup>. Diese hohe Reliabilität konnten ebenfalls Horsley et al. zeigen, wobei einschränkend zu sagen ist, dass in dieser Studie der Median des Alters bei 13 Jahren lag und sich auf gesunde Freiwillige bezog<sup>60</sup>. Auch bei MBW-Messungen bei Gesunden und COPD-Patienten mit anderen Systemen zeigte sich für den LCI eine gute Reliabilität<sup>61, 62</sup>. Auch S<sub>cond</sub> und S<sub>acin</sub> zeigten in den Messungen eine moderate bzw. gute Übereinstimmung. Lediglich die Kontrollgruppe zeigte bei S<sub>cond</sub> eine schlechte Reliabilität. Zusammenhängen könnte dies damit, dass bei Gesunden mit einer relativ homogenen Ventilation und damit homogenen Gasströmen die Sensitivität des Gasanalysators nicht ausreichend genau genug ist.

Für die lokalen Ventilationsinhomogenitätsparameter zeigten sich für die COPD-Patienten moderate-gute Werte des Intraklassenkorrelations-Koeffizienten, im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Hier war der Intraklassen-Korrelationskoeffizient nicht signifikant. Dies kann an den möglicherweise deutlich kleineren Messwerten in der Kontrollgruppe liegen, die schwerer abzubilden sind.

Für  $S_{acin}$  zeigte sich ebenfalls eine hohe Übereinstimmung über alle drei Messungen. Bei den COPD-Patienten wurde dies in einem hochsignifikanten und guten-exzellente Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient repräsentiert. In der Kontrollgruppe zeigte sich ebenfalls eine Übereinstimmung, die allerdings nur moderat ist.

Beide lokale VI-Parameter zeigten also vor allem in der Patientengruppe sehr gute Messergebnisse, während bei Gesunden die Reliabilität schlechter ausfällt.

Zusätzlich wurde, zur besseren Vergleichbarkeit, der Variationskoeffizient berechnet. Auch dieser zeigte eine sehr gute Reliabilität. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit den Variationskoeffizienten bei Asthma bronchiale<sup>63</sup>.

Ziel war es, dass alle Patienten drei valide Messungen durchführten. Dies war teilweise aufgrund der langen Testdauer, Leckagen am Mundstück oder logistischen Gründen nicht in allen Fällen möglich. Auch mussten Messergebnisse mit zu weit gestreuten Werten, oder in seltenen Ausnahmefällen auftretende Messfehler ausgeschlossen werden. So konnte nicht immer der Mittelwert aus drei validen Messungen gebildet werden.

Für den vermehrten Einsatz im klinischen Alltag spricht, dass durch die insgesamt gute bis exzellente Reliabilität mit dem Innocor® und SF<sub>6</sub> als Tracergas die Parameter LCI,  $S_{cond}$  und  $S_{acin}$  verlässliche Messwerte darstellen und damit ein gutes, weiteres Testinstrument für die Lungenfunktionsdiagnostik darstellen.

Die gute Reliabilität könnte auch in Zukunft dazu führen, dass nur noch ein oder zwei Messdurchläufe erhoben werden können. Dies führt neben einer höheren Akzeptanz der MBW-Messung auch zu wirtschaftlichen Vorteilen durch geringere Kosten für das Tracergas.

### **4.3 Erhöhung der LCI-Messwerte bei COPD-Patienten**

Um eine Aussage treffen zu können, ob ein Einsatz des Innocor® mit SF<sub>6</sub> überhaupt möglich oder sinnvoll ist, wurde der LCI zwischen Patienten und der Kontrollgruppe verglichen. Aufgrund des bisherigen Haupteinsatzgebiets in der Pädiatrie war dies ein zentraler Punkt bei dieser Studie auf der Suche nach einer geeigneten Ergänzung der klinischen Diagnostik der COPD. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit COPD einen signifikant erhöhten Mittelwert bei den LCI-Werten gegenüber Gesunden aufwiesen. Da aufgrund der Berechnung des LCI dies auf eine verschlechterte Lungenfunktion hinweist, war es möglich, die Patientengruppe klar von der

Kontrollgruppe zu differenzieren. Diese Ergebnisse stimmen auch mit denen von Bell et al. überein<sup>62</sup>. MBW-Messungen mit SF<sub>6</sub> sind also ausreichend sensitiv für den klinischen Alltag und damit auch bei Erwachsenen mit COPD einsetzbar.

Als alleiniges Messverfahren zur Erstdiagnostik der COPD allerdings ist der LCI mittels Innocor® nicht einsetzbar. Dies liegt unter anderem daran, dass auch andere Erkrankungen ähnlich hohe LCI-Messwerte ergeben können. Dies trifft auch auf Asthma bronchiale als Differentialdiagnose zu. Es ist daher nicht möglich, die COPD von Asthma bronchiale klar abzugrenzen.

Deshalb bleibt anzumerken, dass der LCI bei COPD als zusätzlicher Parameter anzusehen ist, der sensitiv und reliabel ist und einen weiteren Einblick in die Pathophysiologie der kleinen Atemwege bei COPD ermöglicht<sup>61, 62</sup>. Aufgrund der Bedeutung dieser kleinen Atemwege für den Krankheitsprogress könnte dem Einsatz des Innocor® für die Verlaufskontrolle der COPD in der Zukunft aber auch eine tragende Rolle zukommen.

#### **4.4 Frühdiagnostik der COPD mittels LCI**

Um zu untersuchen, ob MBW-Messungen mit SF<sub>6</sub> in der Frühdiagnostik einsetzbar sind, wurde eine Gruppe von COPD-Patienten gebildet, die ein FEV<sub>1</sub> von über 80% des Solls aufwiesen. Nach der heutigen Standarddiagnostik wäre diese Gruppe, trotz ihrer Diagnose, im Normbereich. Dies waren hier immerhin knapp 22% aller Patienten. Der LCI dieser Gruppe war jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe bereits signifikant erhöht. Der LCI scheint also bereits im Frühstadium der Erkrankung beeinträchtigt zu werden. Dies spricht dafür, dass bei der COPD zuerst die kleinen Atemwege betroffen sind und erst im weiteren Krankheitsverlauf die zentraleren Atemwege Schaden nehmen. Da die heutige Standarddiagnostik hier prinzipbedingt Schwierigkeiten hat, können MBW-Messungen und der LCI in Zukunft ein geeignetes Messinstrument in der Frühdiagnostik darstellen. Durch die Diagnostik dieser Frühschäden wäre auch eine frühere Intervention möglich. So könnte man zum Beispiel mittels der erhobenen Daten eine Tabakentwöhnung vorschlagen, um weitere Folgeschäden zu vermeiden und den Krankheitsprogress zu verlangsamen.

#### 4.5 Einfluss des gewählten Endpunktes der Messung

Einer der limitierenden Faktoren bei MBW-Messungen ist die lange Testdauer. Diese lag in der Auswaschphase im Schnitt bei 139 Sekunden und in Einzelfällen bei über 5 Minuten. Daher wurde untersucht, wie sich ein früherer Stoppunkt bei den Messungen auswirken würde. Nachträglich wurde der Punkt bei einer Konzentration von 5% SF<sub>6</sub> in der Ausatemluft gesetzt, an Stelle der verbreiteten 2,5%. Der abgebildete LCI<sub>2,5</sub> und LCI<sub>5</sub> unterschieden sich signifikant voneinander. Dies wurde aufgrund der Auswaschkurven erwartet und auch bei anderen Studien bei anderen Erkrankungen wurde dies festgestellt. Die Dauer der Messung reduzierte sich dabei allerdings um knapp ein Drittel bei den COPD-Patienten<sup>63, 64</sup>. Hannon et al. zeigten, dass der LCI bei einem früheren Endpunkt der Messung bei CF immer noch einen sensitiven Messwert darstellt mit einer gleichen diagnostischen Leistungsfähigkeit<sup>65</sup>. Es war also möglich, diese bisherigen Erfahrungen in Bezug zur COPD zu bestätigen. Auch bei der Kontrollgruppe zeigten sich signifikant veränderte LCI-Messwerte bei deutlich reduzierter Testdauer. Hier war es möglich, gut ein Viertel der Zeit in der Auswaschphase einzusparen.

Auch wenn es möglich war, bei einem Großteil der Patienten und Kontrollgruppe mindestens zwei der angestrebten drei Messungen erfolgreich abzuschließen, hatten vor allem schwerkranke Patienten Probleme mit der langen Testdauer. Unter anderem traten in manchen Fällen Atemnot, Leckagen oder Hustenanfälle auf, was zu einer nicht verwertbaren Messung führte. Die Reduktion der Testdauer durch einen früheren Endpunkt der Messung kann also eine geeignete Methode darstellen, die Erfolgsrate der Messungen zu erhöhen.

Aufgrund des Studiendesigns wurden keine CT-Thorax-Untersuchungen durchgeführt und somit liegen keine Informationen über einen strukturellen Lungenschaden oder die Lungengröße vor. Um die veränderten LCI-Messwerte bei einem früheren Endpunkt validieren zu können, wäre ein Vergleich mit CT-Thorax-Untersuchungen wünschenswert.

Zukünftige Studien mit noch größerem Patientenkollektiv können den Zusammenhang von LCI<sub>2,5</sub> und LCI<sub>5</sub> genauer beschreiben und für LCI<sub>5</sub> Grenzwerte definieren, die die gleiche diagnostische Aussagekraft besitzen wie LCI<sub>2,5</sub>. Denkbar wären sowohl noch frühere Endpunkte zur weiteren Reduktion der Testdauer als auch spätere Endpunkte zur genaueren und sensitiveren Messung.

#### **4.6 Korrelation zwischen TLCO/VA und LCI**

Da der Krogh-Index in der Diagnostik und Verlaufskontrolle ein nützliches Messinstrument darstellt, wurde eine Korrelation zwischen LCI und Krogh-Index untersucht. Dabei zeigte sich bei COPD-Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen TLCO/VA und dem LCI-Wert. Die bei der COPD, durch verdickte Alveolarmembran und das Emphysem, auftretenden Diffusionsstörungen führen im Körper zu einer ungleichen Verteilung der Atemluft. Daher bietet sich hier der Vergleich mit dem LCI als globaler Ventilationsinhomogenitätsparameter an. Mit steigendem LCI wiesen die COPD-Patienten einen immer schlechteren Krogh-Index auf. Dies trifft sowohl bei der Unterteilung nach COPD-Patienten, auf die Gruppen COPD I und COPD II, als auch die Kontrollgruppe zu.

Auch bei der Differentialdiagnose Asthma bronchiale zeigten sich veränderte TLCO/VA-Werte im Zusammenhang mit erhöhten LCI-Messwerten<sup>63</sup>.

Einschränkend bleibt zu sagen, dass die Korrelation in den beiden Gruppen allerdings nur noch eine moderat bis starke Korrelation aufwies.

#### **4.7 Einfluss des Nikotinabusus auf die MBW-Messwerte**

Die Tabakentwöhnung stellt die wirksamste und kosteneffektivste Methode dar, um die Entstehung der COPD zu verhindern beziehungsweise zu verlangsamen<sup>9</sup>. Da der Nikotinabusus bei der Pathogenese der COPD in den meisten Fällen einen entscheidenden Einfluss hat, wurde untersucht ob sich Raucher von Ex-Rauchern und Nichtrauchern unterscheiden. Um dies objektivieren zu können, wurde zuerst der LCI als globaler Ventilationsinhomogenitätsparameter zum Vergleich ausgewählt.

Die Gruppe COPD I mit den leichten bis mittelschweren Krankheitsverläufen zeigten signifikante Unterschiede zwischen Rauchern, Ex-Rauchern und Nichtrauchern. Die höchsten LCI-Messwerte wiesen hierbei die Gruppe der Ex-Raucher auf. Diese waren signifikant höher, als bei den noch rauchenden Patienten. Der nicht signifikante Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern kann auf die vergleichsweise geringe Nichtraucherzahl bei den COPD-Patienten zurückzuführen sein.

Für die Gruppe COPD II mit den schwer erkrankten Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied im LCI zwischen Rauchern, Ex-Raucher und Nichtrauchern. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in diesem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung die Zerstörung der Lungenanatomie, das Emphysem und die

Atemwegsobstruktion einen so deutlich überlagernden Effekt haben, dass der aktuelle Nikotinkonsum nicht mehr messbar ist. Dadurch könnte zu erklären sein, dass bei den COPD-Stadien III und IV auch kein positiver Einfluss eines Unterlassens des Nikotinabusus mehr zu messen ist. Ein weiterer Einflussfaktor ist auch hier, dass die Anzahl der Erkrankten, die Nichtraucher sind, sehr klein ist.

Für den lokalen Ventilationsinhomogenitätsparameter  $S_{\text{cond}}$  zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Rauchern, Ex-Rauchern und Nichtrauchern in der Patientengruppe. Zwischen Rauchern und Ex-Rauchern bestehen jedoch keine signifikanten Unterschiede. Der Nikotinabusus beeinflusst also auch  $S_{\text{cond}}$ . Unklar ist allerdings, ob der Nikotinkonsum direkten Einfluss auf die erhobenen Messwerte darstellt, oder ob die veränderten VI-Parameter ausschließlich auf den Krankheitsprogress zurückzuführen sind.

In der Gruppe COPD I zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei  $S_{\text{cond}}$  zwischen den einzelnen Rauchergruppen. Der LCI allerdings, wies in dieser Gruppe signifikante Unterschiede auf. Ob bei den leicht bis mittelschweren Krankheitsverläufen die lokale Schädigung der kleinen Atemwege noch nicht weit genug fortgeschritten ist um dies zu messen, oder ob die MBW-Messungen mit  $\text{SF}_6$  in diesem Krankheitsstadium nicht sensitiv genug sind, sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

In der Gruppe COPD II zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Rauchern, Ex-Rauchern und Nichtrauchern. Die beiden Rauchersubgruppen Raucher und Ex-Raucher unterschieden sich bei den  $S_{\text{cond}}$ -Werten nicht signifikant voneinander. Ebenso wie beim LCI, könnten die ausgeprägten Lungenschädigungen so weit fortgeschritten sein, dass hier ein Unterschied nicht mehr sensitiv genug messbar ist. Denkbar ist auch, dass in diesem Krankheitsstadium, trotz des Einstellens des Rauchens, kein positiver Effekt mehr auf die schwer beschädigten, kleinen Atemwege messbar ist.

Zwischen Rauchern und Nichtrauchern unterscheiden sich die lokalen VI-Parameter trotzdem noch. Auch hier ist also der Nikotinabusus noch darstellbar.

Es war möglich zu zeigen, dass auch  $S_{\text{cond}}$  als lokaler Ventilationsinhomogenitätsparameter sensitiv genug zu sein scheint, um das Ausmaß der Beschädigung der kleinen Atemwege durch das Rauchen darzustellen.

#### 4.8 Einfluss anthropometrischer Parameter auf die erhobenen Messwerte

Da mit zunehmendem Alter die Lungenfunktion langsam abnimmt und man auch Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern sieht, wurden diese Unterschiede auch in den MBW-Messungen vermutet.

Während die Patientengruppe keine signifikante Korrelation zwischen Alter und LCI-Wert zeigte, war dies bei der Kontrollgruppe anders. Erklärbar wäre dies dadurch, dass die, auch bei Gesunden auftretenden, degenerativen Prozesse im Laufe des Lebens durch MBW-Messungen sensitiv genug dargestellt werden können. Bei den COPD-Patienten jedoch wird dieser Effekt durch die ausgeprägten Atemwegspathologien überlagert und die Folgen der Erkrankung wiegen so viel schwerer, als die normalen Alterungsprozesse.

Während die gesunde Kontrollgruppe bei LCI,  $S_{\text{cond}}$  und  $S_{\text{acin}}$  keine signifikanten Unterschiede aufwies, zeigten die Messwerte der Gruppe COPD I eine Geschlechtsabhängigkeit. Dies war bei der Gruppe COPD II anders, denn hier gab es keine Abhängigkeit vom Geschlecht. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass bei den GOLD-Stadien III und IV durch den fortgeschrittenen Krankheitsverlauf diese Effekte überdeckt werden. Die schweren strukturellen Veränderungen, die zur Ventilationsinhomogenität führen, sind für die Ergebnisse der MBW-Messungen entscheidender, als das Geschlecht. Dies überschneidet sich auch mit anderen Studien<sup>60</sup>.

Sowohl in der Gruppe der COPD-Patienten, als auch in der Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Körpergewicht und dem LCI-Wert. In einer Studie zu Patienten mit Asthma bronchiale konnten Elliot et. al zeigen, dass Patienten mit Übergewicht einen schwereren Krankheitsverlauf aufzeigten, als Patienten mit Normalgewicht<sup>66</sup>. Zurückzuführen ist dies unter anderem auf eine vermehrte Ansammlung von Fettzellen in der Atemwegswand, die wiederum die Atemwegspathologien fördern. Hinzu kommt eine starke mechanische Komponente bei Übergewichtigen. Denkbar wäre, dass dieser Erklärungsansatz auch bei der COPD zutrifft und auch hier die bereits pathologisch veränderten, kleinen Atemwege weiter beschädigt werden.

Van Huisstede et al. konnten zeigen, dass übergewichtige Patienten mit Asthma bronchiale vermehrt kollabierte periphere Atemwege aufwiesen, während dies bei



adipösen Personen ohne Asthma nicht der Fall war<sup>67</sup>. Die übergewichtigen Patienten, die sich anschließend einer bariatrischen Operation unterzogen, zeigten ein Jahr nach der Operation verbesserte FEV<sub>1</sub>-, FRC- und TLC-Werte. Es besteht also auch die Möglichkeit, dass es bei übergewichtigen COPD-Patienten zu einer Normalisierung der Lungenfunktionsergebnisse kommt, wenn sie an Körpergewicht abnehmen.

Es konnte, sowohl in der COPD-Patientengruppe als auch in der Kontrollgruppe, keine Korrelation zwischen dem LCI und der Körpergröße gezeigt werden. Das Ausmaß der Ventilationsinhomogenität ist also nicht abhängig von der Körpergröße.

Sollte sich dies durch weitere Forschung bestätigen, wäre eine Normalisierung für Alter, Körpergröße und Geschlecht nicht für alle Gruppen notwendig. Lediglich das Gewicht korrelierte signifikant mit dem LCI, wobei Übergewichtige schlechter abschnitten als Normalgewichtige. Hier könnten zukünftige Studien mit einem zusätzlichen Fokus auf das Gewicht hilfreiche Informationen über die Atemwege liefern.

#### **4.9 Limitationen**

Aufgrund der Konzentration dieser Arbeit auf die COPD, sollten die Ergebnisse nicht unkritisch auf andere pneumologische Erkrankungen übertragen werden, da diesen teilweise andere pathophysiologische Ursachen zu Grunde liegen.

Eine weitere Einschränkung der Ergebnisse bezieht sich auf das als Testgas verwendete SF<sub>6</sub>. Da auf dem Markt verschiedene Tracergase vorhanden sind, die sich in signifikant unterschiedlichen LCI- und Phase III-Parameter äußern, sind nicht alle MBW-Messungen zum jetzigen Zeitpunkt vergleichbar. Es wurden große Unterschiede in Abhängigkeit von den verwendeten Prüfgasen beschrieben<sup>62, 68</sup>. So liefern Messsysteme, die N<sub>2</sub> als Tracergas verwenden, höhere absolute LCI-Werte als SF<sub>6</sub>-basierte Systeme<sup>69-71</sup>. Zurückzuführen ist dies auf eine weiter proximal liegende Diffusion-Konvektionsfront, bedingt durch eine höhere Diffusionsrate und eine geringere molare Masse von N<sub>2</sub> im Vergleich zu SF<sub>6</sub><sup>47</sup>. Dies führt dazu, dass der in der Lunge vorhandene Stickstoff in schlecht ventilerten Regionen sich schlechter auswaschen lässt, während SF<sub>6</sub> diese Regionen der Lunge kaum erreicht. So entstehen die erhöhten N<sub>2</sub>-MBW-Messwerte im Vergleich zu SF<sub>6</sub>-Messsystemen. Bei

Vergleichen von MBW-Messungen mit verschiedenen Tracergasen, sollte die Interpretation der Ergebnisse immer in Hinblick auf das verwendete System erfolgen<sup>72</sup>.

Alle Patienten wurden im klinischen Alltag für die Studie rekrutiert. Ihre tägliche Bedarfsmedikation wurde daher nicht ausgesetzt. Ein möglicher Einfluss der  $\beta_2$ -Sympathomimetika und Muskarinrezeptor-Antagonisten auf die Messergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Eine weitere Medikamentenanalyse wurde von unserer Seite aus nicht durchgeführt und könnte auch im Hinblick auf vorhandene Komorbiditäten eine Rolle spielen. Diese Einflussfaktoren gilt es in zukünftigen Studien noch zu evaluieren.

Der Mittelwert Alter lag in der Patientengruppe knapp 20 Jahre über dem der Kontrollgruppe, daher könnten zum Beispiel degenerative Prozesse einen Einfluss auf die MBW-Messungen haben.

Da es in dieser Arbeit in erster Linie um die generelle Durchführbarkeit bei Erwachsenen mit COPD ging, ist dies allerdings nicht als großer Nachteil anzusehen. Die Studie war als Querschnittsstudie konzipiert. Alle Teilnehmer durchliefen die Messungen ein einziges Mal. Es können also keine Aussagen über den Verlauf der MBW-Messungen über einen längeren Zeitraum getroffen werden. Allerdings sollten aufgrund der hohen Messgenauigkeit und geringen Variabilität zwischen den einzelnen Messungen auch bei Longitudinalstudien keine Veränderungen der erhobenen Patientenparameter identifiziert werden können. Trotzdem ist hier weitere Forschung vonnöten.

#### **4.10 Schlussfolgerung**

Es konnte gezeigt werden, dass MBW-Messungen mittels SF<sub>6</sub> durchführbar und sinnvoll einsetzbar sind. Es konnte gezeigt werden, dass die Messungen reliabel sind und stabile, reproduzierbare Parameter liefern. Sowohl der LCI, als globaler, als auch die lokalen Ventilationsinhomogenitätsparameter S<sub>acin</sub> und S<sub>cond</sub> sind im Vergleich mit pulmonal gesunden Probanden erhöht. Die mit einem MBW gemessenen Parameter können helfen, zusätzliche Informationen über die kleinen Atemwege zu enthalten. Der LCI war bei einigen Patienten mit noch normwertigem FEV<sub>1</sub> bereits erhöht. MBW-Messungen können dazu genutzt werden, COPD-Patienten mit einer abnormen Ventilation zu identifizieren, die durch die heute übliche Standarddiagnostik bisher

noch nicht erkannt werden. Diese Methode eignet sich also auch zur Früherkennung der COPD. Der gewählte Endpunkt bei 5% der Ausgangsgaskonzentration liefert zwar signifikant unterschiedliche Ergebnisse, verkürzt aber die Testdauer deutlich. Hier liegt also noch Potential für die Zukunft, um die Anwendbarkeit im klinischen Alltag zu erleichtern. Die Reproduzierbarkeit war für beide LCI-Stoppunkte hoch. Die Reliabilität der LCI-Messungen war gut bis exzellent. Dadurch ist es denkbar, in Zukunft die Anzahl der durchgeführten Tests von drei auf zwei oder nur einen zu reduzieren.

Es ist sinnvoll, MBW-Messungen zusätzlich zu den üblichen Messmethoden durchzuführen. Für die Zukunft ist geplant weitere Messungen bei verschiedensten Lungenerkrankungen durchzuführen. Ziel hierbei wird es sein, zum Beispiel Normwerte für Messungen mit SF<sub>6</sub> für die verschiedenen Patientenkollektive zu definieren.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine progressive, chronische Erkrankung. Sie gehört, neben Asthma bronchiale, zu den obstruktiven Atemwegserkrankungen. Es wird erwartet, dass die COPD im Jahr 2020 auf den dritten Platz in der Mortalitätsstatistik rücken wird. Knapp 90% der Erkrankten haben einen Nikotinabusus in ihrer Anamnese.

Die Hauptsymptome der COPD sind Dyspnoe, chronischer Husten und Auswurf. In Verbindung mit der Obstruktion entsteht eine Ventilationsinhomogenität, die zu einer ungleichmäßigen Verteilung der Atemluft in der Lunge führt. Dieser Mechanismus ist mit der Spirometrie und Bodyplethysmographie nicht messbar, da sich die Erkrankung hauptsächlich in den kleinen Atemwegen manifestiert, die heutige Standarddiagnostik aber überwiegend an den zentralen Atemwegen misst.

Ein alter, aber erst jetzt praktisch umsetzbarer Ansatz, stellt die Methode des Multiple-Breath-Washouts (MBW) dar. Möglich gemacht wurde dies vor allem durch die Entwicklung des photoakustischen Gasanalysators. Während der Messung atmen die Patienten ein Gasgemisch aus Raumluft und 94% O<sub>2</sub>, 1% SF<sub>6</sub> und 5% N<sub>2</sub>O. Dieses Gemisch wird zunächst eingewaschen. Nach einem Konzentrationsausgleich in der Ein- und Ausatemluft beginnt die Auswaschphase. Hier wird gemessen, wie oft die funktionelle Reservekapazität vom Patienten aufsummiert ausgeatmet werden muss, um die SF<sub>6</sub>-Konzentration auf 2,5% der Ausgangskonzentration zu reduzieren.

MBW-Messungen liefern drei neue Parameter: Der Lung Clearance Index (LCI), Parameter für die globale Ventilationsinhomogenität, sowie S<sub>cond</sub> und S<sub>acin</sub> für die regionale Ventilationsinhomogenität. All diese Parameter wurden bei drei aufeinander folgenden Messungen ermittelt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einer klinischen Querschnittsstudie die Anwendbarkeit von MBWs mit SF<sub>6</sub> als Tracergas bei Patienten mit COPD zu evaluieren.

In die finale Analyse wurden 185 Probanden mit validen Datensätzen eingeschlossen, darunter 138 Patienten mit COPD (75%) und 47 Kontrollen (25%).

Es konnte gezeigt werden, dass die MBW-Messungen äußerst reliabel sind. Bei COPD-Patienten waren alle neuen Parameter im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Es war möglich bei einigen Patienten, die noch ein normwertiges FEV<sub>1</sub> aufwiesen, bereits einen veränderten LCI nachzuweisen. Es wurde untersucht, ob ein früherer Endpunkt der Messung bei 5% einsetzbar ist. Der LCI änderte sich

signifikant, die benötigte Testdauer reduzierte sich jedoch ebenfalls sehr deutlich. Eine Korrelation von TLCO/VA und dem LCI-Wert konnte nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, dass MBW-Messungen SF<sub>6</sub> als Tracergas bei Patienten mit COPD durchführbar sind. MBW-Messungen können also zusätzliche Informationen liefern, die mit den herkömmlichen Standardmessverfahren nicht zugänglich sind. Dies trifft vor allem auf die kleinen Atemwege zu, die mittels MBW-Messungen abgebildet werden können.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. GOLD: Global strategy for the Diagnosis, Management and prevention of COPD, Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2020.
2. Pauwels, RA, Buist, AS, Calverley, PM, Jenkins, CR, Hurd, SS, Committee, GS: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 163: 1256-1276, 2001.
3. Hurd, S: The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest*, 117: 1S-4S, 2000.
4. Lopez-Campos, JL, Tan, W, Soriano, JB: Global burden of COPD. *Respirology*, 21: 14-23, 2016.
5. Halbert, RJ, Natoli, JL, Gano, A, Badamgarav, E, Buist, AS, Mannino, DM: Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 28: 523-532, 2006.
6. Barnes, PJ: Small airways in COPD. *N Engl J Med*, 350: 2635-2637, 2004.
7. Steppuhn, H, Kuhnert, R, Scheidt-Nave, C: 12-Monats-Prävalenz der bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *Journal of Health Monitoring 2017 2(3)*, 2017.
8. Forum of International Respiratory Societies: The Global Impact of Respiratory Disease - Second Edition. 2017.
9. Vogelmeier, C, Buhl, R, Burghuber, O, Criege, CP, Ewig, S, Godnic-Cvar, J, Hartl, S, Herth, F, Kardos, P, Kenn, K, Nowak, D, Rabe, KF, Studnicka, M, Watz, H, Welte, T, Windisch, W, Worth, H, unter Mitwirkung der folgenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e, V, Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e, V: [Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie*, 72: 253-308, 2018.
10. Tuder, RM, Petrache, I: Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*, 122: 2749-2755, 2012.

11. Hogg, JC, Chu, F, Utokaparch, S, Woods, R, Elliott, WM, Buzatu, L, Cherniack, RM, Rogers, RM, Sciurba, FC, Coxson, HO, Pare, PD: The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 350: 2645-2653, 2004.
12. Hogg, JC, Macklem, PT, Thurlbeck, WM: Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*, 278: 1355-1360, 1968.
13. Carroll, N, Elliot, J, Morton, A, James, A: *The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma*. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, 1993.
14. Hamid, Q, Song, Y, Kotsimbos, TC, Minshall, E, Bai, TR, Hegele, RG, Hogg, JC: *Inflammation of small airways in asthma*. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, 1997.
15. Hamutcu, R, Rowland, JM, Horn, MV, Kaminsky, C, MacLaughlin, EF, Starnes, VA, Woo, MS: *Clinical findings and lung pathology in children with cystic fibrosis*. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, 2002.
16. Robinson, PD, Goldman, MD, Gustafsson, PM: Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration*, 78: 339-355, 2009.
17. van den Berge, M, Ten Hacken, NHT, Cohen, J, Douma, WR, Postma, DS: Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. *Chest*, 139: 412-423, 2011.
18. Hogg, JC, Pare, PD, Hackett, TL: The Contribution of Small Airway Obstruction to the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Physiol Rev*, 97: 529-552, 2017.
19. Weibel, ER: (Ed.) *Morphometry of the Human Lung*, 1963.
20. Martin, C, Frija, J, Burgel, PR: Dysfunctional lung anatomy and small airways degeneration in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 8: 7-13, 2013.
21. Macklem, PT: The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med*, 157: S181-183, 1998.
22. Macklem, PT, Mead, J: Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol*, 22: 395-401, 1967.
23. Hogg, JC, Timens, W: The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*, 4: 435-459, 2009.

24. Verbanck, S, Schuermans, D, Van Muylem, A, Melot, C, Noppen, M, Vincken, W, Paiva, M: Conductive and acinar lung-zone contributions to ventilation inhomogeneity in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 157: 1573-1577, 1998.
25. Jones, PW: Issues concerning health-related quality of life in COPD. *Chest*, 107: 187S-193S, 1995.
26. Agustí, A, Calverley, PM, Celli, B, Coxson, HO, Edwards, LD, Lomas, DA, MacNee, W, Miller, BE, Rennard, S, Silverman, EK, Tal-Singer, R, Wouters, E, Yates, JC, Vestbo, J, Evaluation of, CLtIPSEi: Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*, 11: 122, 2010.
27. Bhatt, SP, Balte, PP, Schwartz, JE, Cassano, PA, Couper, D, Jacobs, DR, Jr., Kalhan, R, O'Connor, GT, Yende, S, Sanders, JL, Umans, JG, Dransfield, MT, Chaves, PH, White, WB, Oelsner, EC: Discriminative Accuracy of FEV1:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA*, 321: 2438-2447, 2019.
28. Graham, BL, Steenbruggen, I, Miller, MR, Barjaktarevic, IZ, Cooper, BG, Hall, GL, Hallstrand, TS, Kaminsky, DA, McCarthy, K, McCormack, MC, Oropez, CE, Rosenfeld, M, Stanojevic, S, Swanney, MP, Thompson, BR: Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 200: e70-e88, 2019.
29. Crieë, CP, Baur, X, Berdel, D, Bosch, D, Gappa, M, Haidl, P, Husemann, K, Jorres, RA, Kabitz, HJ, Kardos, P, Kohler, D, Magnussen, H, Merget, R, Mitfessel, H, Nowak, D, Ochmann, U, Schurmann, W, Smith, HJ, Sorichter, S, Voshaar, T, Worth, H: [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie*, 69: 147-164, 2015.
30. Jackson, H, Hubbard, R: Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ*, 327: 653-654, 2003.
31. Deutsche Atemwegsliga: Empfehlungen zur Ganzkoerperplethysmografie. 2009.
32. Crieë, CP: Whole-body plethysmography. *Med Klin (Munich)*, 105: 652-660, 2010.
33. Darling, RC, Cournand, A, Mansfield, JS, Richards, DW: Studies on the Intrapulmonary Mixture of Gases. I. Nitrogen Elimination from Blood and Body Tissues during High Oxygen Breathing. *J Clin Invest*, 19: 591-597, 1940.



34. Subbarao, P, Milla, C, Aurora, P, Davies, JC, Davis, SD, Hall, GL, Heltshe, S, Latzin, P, Lindblad, A, Pittman, JE, Robinson, PD, Rosenfeld, M, Singer, F, Starner, TD, Ratjen, F, Morgan, W: *Multiple-Breath Washout as a Lung Function Test in Cystic Fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report*. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, 2015.
35. Robertson, JS, Siri, WE, Jones, HB: Lung ventilation patterns determined by analysis of nitrogen elimination rates; use of mass spectrometer as a continuous gas analyzer. *J Clin Invest*, 29: 577-590, 1950.
36. Kane, M, Rayment, JH, Jensen, R, McDonald, R, Stanojevic, S, Ratjen, F: Correcting for tissue nitrogen excretion in multiple breath washout measurements. *PLoS One*, 12: e0185553, 2017.
37. Lenherr, N, Ramsey, KA, Jost, K, Hornwall, L, Singer, F, Yammine, S, Latzin, P: Leaks during multiple-breath washout: characterisation and influence on outcomes. *ERJ Open Res*, 4, 2018.
38. Sullivan, L, Forno, E, Pedersen, K, Nielsen, JG, Weiner, DJ: Nitrogen back-diffusion during multiple-breath washout with 100% oxygen. *Eur Respir J*, 50, 2017.
39. Gustafsson, PM, Robinson, PD, Lindblad, A, Oberli, D: Novel methodology to perform sulfur hexafluoride (SF<sub>6</sub>)-based multiple-breath wash-in and washout in infants using current commercially available equipment. *J Appl Physiol (1985)*, 121: 1087-1097, 2016.
40. basi Schöberl GmbH & Co. KG; Im Steingerüst 57; D-76437 Rastatt: *Datenblatt - Schwefelhexafluorid*. Online: [https://www.basigas.de/share/datenblaetter/technische\\_gase/Schwefelhexafluorid.pdf](https://www.basigas.de/share/datenblaetter/technische_gase/Schwefelhexafluorid.pdf), Stand: 19.06.2020.
41. Horsley, AR, Gustafsson, PM, Macleod, KA, Saunders, C, Greening, AP, Porteous, DJ, Davies, JC, Cunningham, S, Alton, EW, Innes, JA: Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 63: 135-140, 2008.
42. Aurora, P, Bush, A, Gustafsson, P, Oliver, C, Wallis, C, Price, J, Stroobant, J, Carr, S, Stocks, J, London Cystic Fibrosis, C: *Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis*. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, 2005.

43. Horsley, AR, O'Neill, K, Downey, DG, Elborn, JS, Bell, NJ, Smith, J, Owers-Bradley, J: Closed circuit rebreathing to achieve inert gas wash-in for multiple breath wash-out. *ERJ Open Res*, 2, 2016.
44. Lum, S, Gustafsson, P, Ljungberg, H, Hulskamp, G, Bush, A, Carr, SB, Castle, R, Hoo, AF, Price, J, Ranganathan, S, Stroobant, J, Wade, A, Wallis, C, Wyatt, H, Stocks, J, London Cystic Fibrosis, C: *Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests*. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, 2007.
45. Usemann, J, Yammine, S, Singer, F, Latzin, P: Inert gas washout: background and application in various lung diseases. *Swiss Med Wkly*, 147: w14483, 2017.
46. Kraemer, R, Baldwin, DN, Ammann, RA, Frey, U, Gallati, S: *Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis*. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, 2006.
47. Robinson, PD, Latzin, P, Verbanck, S, Hall, GL, Horsley, A, Gappa, M, Thamrin, C, Arets, HG, Aurora, P, Fuchs, SI, King, GG, Lum, S, Macleod, K, Paiva, M, Pillow, JJ, Ranganathan, S, Ratjen, F, Singer, F, Sonnappa, S, Stocks, J, Subbarao, P, Thompson, BR, Gustafsson, PM: Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J*, 41: 507-522, 2013.
48. Fowler, WS: Lung function studies; uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *J Appl Physiol*, 2: 283-299, 1949.
49. Paiva, M: Gas transport in the human lung. *J Appl Physiol*, 35: 401-410, 1973.
50. Gronkvist, M, Bergsten, E, Gustafsson, PM: Effects of body posture and tidal volume on inter- and intraregional ventilation distribution in healthy men. *J Appl Physiol (1985)*, 92: 634-642, 2002.
51. Engel LA, PM: Gas Mixing and Distribution in the Lung. *Marcel Dekker, Inc, New York*, 1985.
52. Haefeli-Bleuer, B, Weibel, ER: Morphometry of the human pulmonary acinus. *Anat Rec*, 220: 401-414, 1988.
53. Verbanck, S, Schuermans, D, Van Muylem, A, Paiva, M, Noppen, M, Vincken, W: Ventilation distribution during histamine provocation. *J Appl Physiol (1985)*, 83: 1907-1916, 1997.

54. Engel, LA: Gas mixing within the acinus of the lung. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 54: 609-618, 1983.
55. Crawford, AB, Makowska, M, Paiva, M, Engel, LA: Convection- and diffusion-dependent ventilation maldistribution in normal subjects. *J Appl Physiol (1985)*, 59: 838-846, 1985.
56. Downie, SR, Salome, CM, Verbanck, S, Thompson, B, Berend, N, King, GG: Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation. *Thorax*, 62: 684-689, 2007.
57. Verbanck, S, Schuermans, D, Meysman, M, Paiva, M, Vincken, W: Noninvasive assessment of airway alterations in smokers: the small airways revisited. *Am J Respir Crit Care Med*, 170: 414-419, 2004.
58. Verbanck, S, Schuermans, D, Paiva, M, Meysman, M, Vincken, W: *Small airway function improvement after smoking cessation in smokers without airway obstruction*. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, 2006.
59. Koo, TK, Li, MY: A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*, 15: 155-163, 2016.
60. Horsley, AR, Alrumuh, A, Bianco, B, Bayfield, K, Tomlinson, J, Jones, A, Maitra, A, Cunningham, S, Smith, J, Fullwood, C, Pandyan, A, Gilchrist, FJ: Lung clearance index in healthy volunteers, measured using a novel portable system with a closed circuit wash-in. *PLoS One*, 15: e0229300, 2020.
61. Fuchs, SI, Eder, J, Ellemunter, H, Gappa, M: Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*, 44: 1180-1185, 2009.
62. Bell, AS, Lawrence, PJ, Singh, D, Horsley, A: Feasibility and challenges of using multiple breath washout in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 13: 2113-2119, 2018.
63. Trinkmann, F, Lenz, SA, Schafer, J, Gawlitza, J, Schroeter, M, Gradinger, T, Akin, I, Borggreffe, M, Ganslandt, T, Saur, J: Feasibility and clinical applications of multiple breath wash-out (MBW) testing using sulphur hexafluoride in adults with bronchial asthma. *Sci Rep*, 10: 1527, 2020.
64. Shaw, M, Oppelaar, MC, Jensen, R, Stanojevic, S, Davis, SD, Retsch-Bogart, G, Ratjen, FA: The utility of moment ratios and abbreviated endpoints of the

- multiple breath washout test in preschool children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 55: 649-653, 2020.
65. Hannon, D, Bradley, JM, Bradbury, I, Bell, N, Elborn, JS, O'Neill, K: *Shortened Lung Clearance Index is a repeatable and sensitive test in children and adults with cystic fibrosis*. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, 2014.
66. Elliot, JG, Donovan, GM, Wang, KCW, Green, FHY, James, AL, Noble, PB: Fatty airways: implications for obstructive disease. *Eur Respir J*, 54, 2019.
67. van Huisstede, A, Rudolphus, A, Castro Cabezas, M, Biter, LU, van de Geijn, GJ, Taube, C, Hiemstra, PS, Braunstahl, GJ: Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax*, 70: 659-667, 2015.
68. Yammine, S, Lenherr, N, Nyilas, S, Singer, F, Latzin, P: Using the same cut-off for sulfur hexafluoride and nitrogen multiple-breath washout may not be appropriate. *J Appl Physiol (1985)*, 119: 1510-1512, 2015.
69. Jensen, R, Stanojevic, S, Gibney, K, Salazar, JG, Gustafsson, P, Subbarao, P, Ratjen, F: Multiple breath nitrogen washout: a feasible alternative to mass spectrometry. *PLoS One*, 8: e56868, 2013.
70. Nielsen, N, Nielsen, JG, Horsley, AR: Evaluation of the impact of alveolar nitrogen excretion on indices derived from multiple breath nitrogen washout. *PLoS One*, 8: e73335, 2013.
71. Guglani, L, Kasi, A, Starks, M, Pedersen, KE, Nielsen, JG, Weiner, DJ: Difference between SF6 and N2 Multiple Breath Washout kinetics is due to N2 back diffusion and error in N2 offset. *J Appl Physiol (1985)*, 2018.
72. Bayfield, KJ, Horsley, A, Alton, E, Irving, S, Bush, A, Davies, JC: Simultaneous sulfur hexafluoride and nitrogen multiple-breath washout (MBW) to examine inherent differences in MBW outcomes. *ERJ Open Res*, 5, 2019.

## 7 EIGENE PUBLIKATIONEN

1. Michels, J, Saur, D, Roth, K, Saur, J, Trinkmann, F: Lung Clearance Index bei Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen. *Pneumologie*, 70, 2016.
2. Trinkmann, F, Roth, K, Saur, D, Borggreffe, M, Saur, J, Michels, J: Novel lung function tests in patients with interstitial lung disease (ILD). *European Respiratory Journal*, 48: PA803, 2016.
3. Trinkmann, F, Saur, D, Roth, K, Borggreffe, M, Kaden, J, Michels, JD, Saur, J: Multiple breath washout (MBW) using sulfur hexafluoride – Proof of concept in COPD. *European Respiratory Journal*, 48: 3440, 2016.
4. Trinkmann, F, Goetzmann, J, Saur, D, Schroeter, M, Akin, I, Borggreffe, M, Saur, J, Michels, J: Lung clearance index (LCI) in pulmonary disease and healthy controls – can fewer measurements eventually be more? *European Respiratory Journal*, 50, 2017.
5. Trinkmann, F, Gotzmann, J, Saur, D, Schroeter, M, Roth, K, Stach, K, Borggreffe, M, Saur, J, Akin, I, Michels, JD: Multiple breath washout testing in adults with pulmonary disease and healthy controls - can fewer measurements eventually be more? *BMC Pulm Med*, 17: 185, 2017.
6. Trinkmann, F, Götzmann, J, Schroeter, M, Saur, D, Roth, K, Akin, I, Borggreffe, M, Saur, J, Michels, JD: Neue Lungenfunktionsparameter zur Evaluation von Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen. *Pneumologie*, 71: S1-S125, 2017.
7. Trinkmann, F, Götzmann, J, Saur, D, Schroeter, M, Akin, I, Borggreffe, M, Saur, J, Michels, JD: Lung clearance index (LCI) bei Lungenkranken und Gesunden – sind weniger Messungen mehr? *Pneumologie*, 72: S22-S23, 2018.

## 8 LEBENS LAUF

### Persönliche Informationen

---

Name	Daniel Harald Saur
Geburtsdatum	28.07.1990
Geburtsort	Mannheim
Nationalität	Deutsch
Familienstand	Ledig

### Ausbildung

---

04/2015 – Aktuell	Promotionsverfahren
12/2019	Abschluss Studiengang Humanmedizin
10/2015 - 12/2019	Universität Rostock <ul style="list-style-type: none"><li>• Studiengang Humanmedizin</li></ul>
04/2013 – 03/2015	Georg-August-Universität Göttingen <ul style="list-style-type: none"><li>• Studiengang Humanmedizin</li></ul>
10/2012 – 03/2013	Franz-Anton-Mai Schule Mannheim <ul style="list-style-type: none"><li>• Ausbildung Rettungsassistent</li></ul>
02/2007 - 06/2010	Kurpfalz-Gymnasium Mannheim <ul style="list-style-type: none"><li>• Abitur</li></ul>
09/2001 – 01/2007	Carl-Benz-Gymnasium Ladenburg

### Berufliche Tätigkeiten

---

04/2015 – 09/2015	Wissenschaftliche Hilfskraft in dem Projekt „Multiple-Breath-Washout“, I. Medizinischen Klinik der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg <ul style="list-style-type: none"><li>• Rekrutierung und Instruktion der Probanden</li><li>• Vorbereitung von und Durchführung der Untersuchungen</li><li>• Dateneingabe und -verarbeitung</li></ul>
-------------------	--

## **Sprachkenntnisse**

---

Deutsch	Muttersprache
Englisch	Fließend
Latein	Latinum

## 9 DANKSAGUNG

Ich danke allen, die zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben:

**Herrn Professor Dr. med. Martin Borggrefe**, Direktor der I. Medizinischen Universitätsklinik, Fakultät für klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg, für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit in seiner Klinik durchzuführen.

Meinem Doktorvater, **Herrn Priv.-Doz. Dr.med. Frederik Trinkmann**, I. Medizinischen Universitätsklinik, Fakultät für klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg, für die exzellente Betreuung, die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit, intensive wissenschaftliche Förderung, die ständige Hilfsbereitschaft und die vielen wertvollen Ratschläge und Anregungen bei Problemen.

Meinem Bruder, **Herrn Sebastian Saur**, M.Sc. Psychologie, für die außerordentlich vielen, hilfreichen Ratschläge und wertvollen Anregungen bei der statistischen Auswertung, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

**Frau Dr. med. Julia Michels**, Oberärztin in der I. Medizinischen Universitätsklinik, Fakultät für klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg und Bereichsleiterin der Pneumologie für die ständige Hilfsbereitschaft, Geduld bei Problemen, sowie die vielen Hinweise, die zum tieferen Verständnis der COPD beigetragen haben.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen des Lungenfunktionslabors, **Frau Sabrina Krämer** und **Frau Maria Moritz**, für die Hilfsbereitschaft während der gesamten Studiendauer und die Unterstützung bei der Teilnehmerrekrutierung.

Für die finanzielle Unterstützung der Arbeit, danke ich **Frau Ester Knorr**, dem **Markedsmodningsfonden (Dänemark)** und der **Universität Heidelberg**.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, **Herrn Prof. Dr. med. Joachim Saur** und **Frau Eva-Maria Saur**, nicht nur für die große Geduld und die ununterbrochene Unterstützung, sondern auch dafür, dass sie mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten. Auch meiner Schwester, **Frau Patricia Saur**, danke ich, für das Korrekturlesen der Arbeit.