

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

Impulsozilometrie und Inertgas-Auswaschverfahren-  
Anwendbarkeit und klinische Anwendungsmöglichkeiten bei Asthma  
bronchiale

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

vorgelegt von  
Steffi Anne Lenz

aus  
Freiberg  
2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Frederik Trinkmann

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	III
TABELLENVERZEICHNIS.....	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	VI
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 Asthma bronchiale.....	1
1.2 Geschichte der Messverfahren.....	6
1.3 Die neuen Messverfahren .....	7
1.4 Fragestellung.....	10
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>12</b>
2.1 Grundlagen.....	12
2.1.1 Konventionelle Lungenfunktionsdiagnostik.....	12
2.1.2 Neue Messverfahren .....	15
2.2 Studiendesign.....	22
2.2.1 Setting und Teilnehmer.....	22
2.2.2 Protokoll.....	23
2.2.3 Definition der Patientenkollektive.....	24
2.2.4 Zulässigkeit der Messkriterien des Gasauswaschverfahrens .....	24
2.2.5 Statistische Analyse.....	25
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>26</b>

4 DISKUSSION .....	32
4.1 Vor- und Nachteile verschiedener Gase im Rahmen der LCI-Messungen. .	37
4.2 Einfluss unterschiedlicher Parameter auf die Messergebnisse .....	40
4.3 Limitationen .....	42
5 ZUSAMMENFASSUNG .....	45
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	47
7 LEBENS LAUF .....	53
8 DANKSAGUNG .....	54

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>ACT</b>	Asthma-Kontroll-Test
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>AUC</b>	Area under the curve
<b>BTPS</b>	Body temperature pressure saturated
<b>CEV</b>	Kumulativ exhaliertes Volumen
<b>CO<sub>2</sub></b>	Kohlenstoffdioxid
<b>COPD</b>	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<b>ERS</b>	European Respiratory Society
<b>FDR</b>	Frequence dependency of resistance
<b>FeNO</b>	Fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid
<b>FRC</b>	Funktionelle Residualkapazität
<b>ICS</b>	Inhalative Kortikosteroide
<b>IOS</b>	Impulsoszillometrie
<b>ITC</b>	Intrathorakales Gasvolumen
<b>LABA</b>	Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika
<b>LAMA</b>	Langwirksame Muskarin-Antagonisten
<b>LCI</b>	Lung Clearance Index
<b>MBW</b>	Multiple-Breath-Washout/ Inertgas-Auswaschverfahren
<b>mMRC</b>	Modified British Medical Research Council
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>N<sub>2</sub></b>	Stickstoff
<b>O<sub>2</sub></b>	Sauerstoff
<b>RAW / R<sub>tot</sub></b>	Atemwegswiderstand
<b>ROC</b>	Receiver operating curve
<b>S<sub>acin</sub></b>	Azinäre Ventilationsinhomogenität
<b>SBW</b>	Single-Breath-Washout
<b>S<sub>cond</sub></b>	Konduktive Ventilationsinhomogenität

<b>SF<sub>6</sub></b>	Schwefelhexafluorid
<b>FEV<sub>1</sub>/VC</b>	Tiffeneau-Index
<b>TLCO/VA</b>	Transferfaktor-Koeffizient
<b>V<sub>t</sub></b>	Ruheatemzugvolumen, Tidalvolumen
<b>WHO</b>	World Health Organisation

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Definition der Schweregrade vor der Therapie. ....	4
Tabelle 2: Parameter der Spirometrie.....	13
Tabelle 3: Parameter der Bodyplethysmographie.....	14
Tabelle 4: Parameter kleine Atemwege .....	18
Tabelle 5: Parameter der Impulsozillometrie.....	21
Tabelle 6: mMRC-Dyspnoeskala, Modified British Medical Research Council .....	23
Tabelle 7: Definition der Patientenkollektive .....	24
Tabelle 8: Basisdaten der Studienprobanden.....	27
Tabelle 9: Reversibilitätstestung/ Broncholyse .....	27
Tabelle 10: Lungenfunktionsdiagnostik bei allen Studienprobanden .....	28
Tabelle 11: Lungenfunktionsdiagnostik Patienten mit normaler Lungenfunktion und Kontrollen.....	29

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: schematische Abbildung Rückatembeutel .....	8
Abbildung 2: Innocor® Messgerät .....	16
Abbildung 3: Innocor® Messgerät - Anschlüsse .....	16
Abbildung 4: Innocor® Messgerät - Gasflasche .....	16
Abbildung 5: Innocor® Messgerät -Halterung.....	17
Abbildung 6: schematische Darstellung eines SBW .....	18
Abbildung 7:Resistance und Reactance Verläufe der IOS einer Asthma bronchiale Patientin .....	21
Abbildung 8: schematische Darstellung der Impulsozillometrie .....	22
Abbildung 9: Studiengruppe insgesamt .....	26
Abbildung 10: Studiengruppe nach Ausschluss.....	26
Abbildung 11: ROC-Analyse.....	31

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt. Sie nimmt in Europa mit einem Gradienten von Ost nach West zu, wohingegen Asthma bronchiale in Entwicklungsländern seltener gesehen wird.

In den 90er Jahren nahm die Erkrankung in Deutschland stetig zu. Inzwischen beträgt die Prävalenz bei Kindern 9-14%, im Erwachsenenalter 4-5%. In den Leitlinien der GINA (Global Initiative for Asthma) wird die Anzahl der Asthmapatienten auf 6,9% geschätzt, womit die Krankheit in Deutschland 5,5 Millionen Menschen betrifft. Die Anzahl der Patienten mit Asthma bronchiale schwankt dabei weltweit je nach Land. So sind in Schweden lediglich 1,5% der Bevölkerung betroffen, in den USA hingegen fast 10% der Einwohner <sup>1</sup>.

Asthma tritt familiär gehäuft auf, die genetische Vererbung wird auf 60% geschätzt. Studien wie die GABRIEL-Studie (Consortium Large-Scale Genome-Wide Association Study of Asthma), die sich mit dem genetischen Hintergrund der Asthmaerkrankung beschäftigen, sollen einen besseren Einblick in die Erkrankung ermöglichen, genauso wie das Verständnis von Angriffspunkten, um die Symptome der Erkrankung besser zu kontrollieren. Als Konsequenz daraus, dass kindliches Asthma bei Jungen häufiger als bei Mädchen auftritt, ein Leben lang persistieren kann und oft mit einer Atopie vergesellschaftet ist, konzentrierte sich die GABRIEL-Studie in ihren Recherchen größtenteils auf atopische Mechanismen <sup>2</sup>.

In den letzten Jahren sind Atemwegserkrankungen, die vor allem die kleinen Atemwege (Azini) betreffen, auf dem Vormarsch. Zu diesen zählen insbesondere die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und das Asthma bronchiale <sup>1</sup>. Die Erkrankung Asthma bronchiale ist charakterisiert durch eine abnorm entzündete Schleimhaut der Atemwege, Keuchen und Atemnot. Bei einigen Patienten kommt es in Folge dessen zu irreversiblen Veränderungen, einem Umbau der Atemwege, zu einer Einschränkung des Luftstroms und auch zu chronischen Rückfällen im Verlauf <sup>3, 4</sup>. Die als "silent zone" bezeichneten kleinen Atemwege sind nicht so still wie bisher erwartet. Von diesen Orten gehen häufig Exazerbationen sowie erste Veränderungen der Atemwege aus. Auch das durch Sport ausgelöste und das nächtliche Asthma korrelieren mit Veränderungen der kleinsten Atemwege <sup>1</sup>.

Die klinischen und auch pathophysiologischen Erklärungen, die mit einer niedrigen Krankheitskontrolle assoziiert werden, sind vielfältig. Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass eine schwerere Erkrankung mit häufigeren Exazerbationen einhergeht, zu vermehrten Arztkontakten führt und vielfältigere Symptome zeigt <sup>5</sup>. Zusätzlich ist die Lungenfunktion von der Schwere der Krankheit beeinflusst, sie wird über eine erniedrigte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) und eine erniedrigte Vitalkapazität definiert <sup>6</sup>. Beide Parameter repräsentieren eher die zentralen Teile der an der Obstruktion beteiligten Atemwege. Die Beteiligung der peripheren Atemwege ist jedoch bei der Mehrzahl der Patienten mit Asthma bronchiale über alle Schweregrade der Erkrankung hinweg zu finden <sup>7</sup>. Gründe dafür könnten unter anderem die ständige Entzündung, Verdickung der Bronchialwände, Hypertrophie der glatten Muskeln und die vermehrte Schleimbildung sein. Die daraus resultierenden Schäden der kleinen Atemwege werden von den üblichen Messmethoden, wie beispielsweise der Spirometrie, häufig übersehen.

Da Asthma bronchiale ein Syndrom ist, dessen Ursprung bis heute wenig bekannt ist, sollte im Rahmen der GABRIEL-Studie weltweit die genetische Herkunft der Erkrankung und der Symptome geklärt werden. Diese Studie genotypisierte weltweit 10.365 Patienten mit bekanntem Asthma bronchiale und als Kontrollgruppe 16.110 lungengesunde Probanden. Insgesamt hatte man im Zeitraum von 2006 bis 2017 für diese Metaanalyse 23 individuelle Studien durchgeführt, welche später als Metaanalyse unter dem Namen GABRIEL-Projekt zusammengefasst wurden. Alle Teilnehmer wurden Subgruppen zugewiesen. Diese bestanden zum einen aus einer Gruppe mit Asthma, welches sich bereits im Kindesalter manifestiert hatte, also unter 16 Jahren, zum anderen aus einer Gruppe mit Asthma, welches sich im Erwachsenenalter nach dem 16. Lebensjahr manifestiert hat. Zudem fand eine Unterteilung in schweres und intermittierendes Asthma bei den Studienteilnehmern statt <sup>8</sup>.

In der GABRIEL-Studie wurden die Ergebnisse verschiedener weltweiter Studien zusammengefasst und mit dem Ziel, einen gemeinsamen genetischen Nenner zu finden, analysiert. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass bestimmte Gene Entzündungen hervorrufen, die aufgrund von Schädigungen auf der epithelialen Ebene entstehen. Zudem existieren Gene, die möglicherweise in den Verlauf eines Pathways eingreifen, der Atemwegsentzündungen und deren Umbau reguliert. Ferner konnte die Studie zeigen, dass Asthma eine heterogene Erkrankung ist, wobei die adoleszente Asthmaerkrankung stärker vom Major Histocompatibility Complex beeinflusst ist als die kindli-

che. Außerdem konnte bezüglich des kindlichen Asthmas ein Locus eines Chromosoms (17q) bestätigt werden, welches einen starken und spezifischen Effekt auf diese früh einsetzende Erkrankung hat <sup>9</sup>. Insgesamt hat diese Studie gezeigt, dass man mittels Genetik nicht das individuelle Risiko für eine Asthmaerkrankung abschätzen kann, da die unterschiedlichen Umwelteinflüsse der Probanden eine große Rolle spielen <sup>4</sup>.

Primäres Ziel der Asthmatherapie ist die Symptomkontrolle, die im Verlauf zur Abwesenheit von Symptomen und Exazerbationen führt. Leider sind bis zu 50% der Asthmapatienten medikamentös schlecht eingestellt <sup>6, 10</sup>. Diese Zahl blieb trotz therapeutischem Fortschritt im letzten Jahrzehnt fast unverändert <sup>5</sup>. Trotz mittlerweile existierenden effektiven Therapien bleibt ein schwerer Asthma-Verlauf kompliziert zu behandeln und führt zu enormen Kosten <sup>3, 4</sup>.

Die Mortalität betreffend liegen bezüglich der Asthmaerkrankungen folgende Daten vor: Stand 1964 verstarben 11,8 pro 100.000 Einwohner in Deutschland an Asthma bronchiale, d.h. mit einer vorsichtigen Schätzung sterben 1000 Personen pro Jahr an den Folgen eines Asthma bronchiale.

Eine Reduktion der Mortalität ist durch die Einnahme von inhalativen Kortikosteroiden möglich. Durch die bessere Akzeptanz dieser Medikamente als antientzündliche Basistherapie konnte die asthmabedingte Mortalität um ein Drittel gesenkt werden. Trotz allem erreichte die Erkrankung Asthma bronchiale bei den 2001 errechneten DALYs (disability-adjusted life-years) einen Platz in den Top 25. Diese Zahl ist besonders dramatisch, da vor allem Kinder und Jugendliche betroffen sind und beschwerdefreie Jahre möglich und asthmaassoziierte Todesfälle mit gut eingestellter Therapie vermeidbar wären <sup>1</sup>.

Asthma bronchiale wird anhand seiner Schweregrade und der klinischen Kontrolle beurteilt. Die Schweregrade des Asthma bronchiale beginnen bei einem intermittierenden, leichten Asthma bis hin zu schwergradigem, persistierendem Asthma, welches die alltäglichen Aktivitäten deutlich einschränkt. Die Einteilung beläuft sich auf vier Schweregrade, welche standardisiert anhand von Parametern wie der Menge an Anfällen, an Anfällen nachts, der FEV<sub>1</sub>, der maximalen Atemstromstärke (PEF) und weiterer Merkmale unterschieden werden. Diese Einteilung dient zur Einschätzung des Schwere-

grades bei Therapiebeginn sowie als Hilfestellung für die Einleitung einer neuen Therapie. Für die Beurteilung im Verlauf ist die Schweregradeinteilung weniger geeignet und wird hier vom Asthma-Kontroll-Test (ACT) abgelöst.

Tabelle 1: Definition der Schweregrade vor der Therapie.

Schweregrad		Definition				
		Anfälle tagsüber	Anfälle nachts	FEV1 bzw. PEF	PEF-Variabilität	weitere Merkmale
I	Intermittierendes Asthma	< 1x pro Woche	≤ 2x pro Monat	≥ 80%	< 20%	zeitliche begrenzte Exazerbationen (Stunden-Tage)
II	Leichtgradig persistierendes Asthma	> 1 x pro Tag bis < 1x pro Woche	> 2x pro Monat	≥ 80%	20-30%	Beeinträchtigung der körperlichen Aktivität und Schlaf bei Exazerbation
III	Mittelgradig persistierendes Asthma	täglich	> 1x pro Woche	60-80%	20-30%	Beeinträchtigung der körperlichen Aktivität und Schlaf bei Exazerbation, tgl. Bedarf an SABA
IV	Schwergradig persistierendes Asthma	täglich, hohe Variabilität, hohe Intensität	häufig bis ständig	≤60%	> 30%	Beeinträchtigung alltäglicher Aktivität, Einschränkungen im sozialen Umgang, Freizeit und Urlaub usw.

PEF: Peak expiratory flow, SABA:  $\beta_2$ -Agonist („Notfallspray“)<sup>1</sup>

Differentialdiagnostisch sollte zu einer Erkrankung mit Asthma bronchiale immer die Diagnose einer COPD in Erwägung gezogen werden. Diese ist über ein Vorhandensein von Husten und Auswurf über mindestens 3 Monate in jedem von 2 aufeinander folgenden Jahren definiert. Häufig besteht eine Atemwegsobstruktion, der das aktive Tabakrauchen als wichtigster Risikofaktor zugrunde liegt. Die Hauptursachen der Obstruktion sind eine Entzündung der kleinen Atemwege und eine Destruktion des Lungengewebes, das sogenannte Emphysem. Diese beiden pathophysiologischen Vorgänge sind je nach Patienten unterschiedlich ausgeprägt und schlagen sich dementsprechend variabel im Krankheitsbild des Patienten nieder. Die COPD zeichnet sich durch eine nicht vollständig reversible obstruktive Ventilationsstörung aus. Die Diagnose einer COPD sollte dabei anhand einer ausführlichen Anamnese erfolgen, welche

die Exposition und die charakteristischen Symptome erfragt. Zudem wird eine Lungenfunktionsprüfung vor und nach Bronchodilatation gefordert. Anhand der Symptomatik erfolgt die Einordnung in die Risikoklassen A-D nach GOLD <sup>11</sup>.

Im Allgemeinen ist zu obstruktiven Atemwegserkrankungen zu sagen, dass sie bereits früh eine Beteiligung der kleinen Atemwege aufzeigen können. Durch Multiple-Breath-Washouts (MBW) können daher entstehende Verteilungsstörungen bei der Ventilation erfasst werden. Die konventionellen Messverfahren (Spirometrie, Bodyplethysmographie) zeigen leider erst nach erheblicher Schädigung die Einschränkungen der kleinen Atemwege an und sind daher für eine Frühdiagnostik weniger gut geeignet. Daher verwenden wir im Folgenden die noch nicht standardmäßig klinisch genutzten Messverfahren gerade bei Patienten, die eine normale Spirometrie aufweisen, jedoch unseren Messungen nach einen erhöhten Lung Clearance Index (LCI) vorweisen. Dies ist jedoch noch kein direkter Beweis für eine vorliegende Erkrankung der kleinen Atemwege. Der LCI sollte also immer im klinischen Kontext und der gemessenen Standardparametern interpretiert werden <sup>12</sup>.

Ventilationsstörungen können mehrere Ursachen haben. Man unterteilt sie in obstruktive und restriktive Störungen, wobei hier nur auf die obstruktiven Störungen eingegangen werden soll. Obstruktive Störungen zeichnen sich durch eine Erhöhung des Atemwegwiderstandes und in der Spirometrie erniedrigte Parameter beim Tiffeneau-Index ( $FEV_1/VC$ ) aus. Die Einteilung des Schweregrades erfolgt über die  $FEV_1$ . Zudem lässt sich bei obstruktiven Erkrankungen ein vergrößertes Residualvolumen (RV) im Verhältnis zu einer normalen totalen Lungenkapazität (TLC) erkennen, was als Marker der relativen Überblähung gesehen wird. Die absolute Überblähung zeigt sich durch eine Erhöhung der TLC <sup>13</sup>.

Des Weiteren können Störungen der Konvektion beschrieben werden, die vor allem in den größeren, oberen Atemwegen auftreten.

Für unsere Arbeit sind vor allem die kleinen Atemwege von Interesse. Die kleinen Atemwege sind definiert über einen Lumendurchmesser unter 2mm. Physiologisch gesehen, stehen sie aber für lediglich 10% des Atemwegwiderstandes. Folglich spiegeln die Standardmessmethoden die Veränderungen der kleinen Atemwege eher schlecht wider <sup>14</sup>. Hier scheint eine behindernde Ursache die Limitation der Diffusion in den Azini zu sein. Diese betrifft die Interaktion von Diffusion und Konvektion in der Intermediären Zone und beginnt in den Azini.

## 1.2 Geschichte der Messverfahren

Die Spirometrie ist seit Jahrzehnten das Standardmessverfahren, um chronische Atemwegserkrankungen zu diagnostizieren und vor allem auch in Stadien einzuteilen. Dies gilt nicht nur für obstruktive Lungenerkrankungen, sondern auch für die zystische Fibrose, chronische Lungenerkrankungen bei Frühgeborenen und Asthma bronchiale. Ungeachtet dessen gibt es eindeutige Belege dafür, dass die Spirometrie aufgrund ihres physiologischen Prinzips nicht alle Bereiche der Lunge mit Parametern widerspiegeln kann. Insbesondere kleine Atemwege und die Verteilung und Belüftung der Lunge werden außen vor gelassen, weshalb die Spirometrie als Vorhersagewert nicht effektiv ist. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass die Spirometrie aufgrund ihres physiologischen Prinzips nicht in der Lage ist Veränderungen der kleinen Atemwege, sowie Verteilungsstörungen zu detektieren. Hinzu kommt, dass sie häufig nicht mit vorliegenden Symptomen korreliert.

Diese Mängel bedingen ein großes Interesse an alternativen Messmethoden wie der Impulsoszillometrie (IOS) oder Inertgas-Auswaschverfahren. Mit diesen Methoden gelingt, im Gegensatz zur Spirometrie, eine gute Darstellung der kleinen Atemwege und deren Funktion sowie die Kontrolle einer gleichmäßigen Belüftung der Lunge zu erreichen <sup>15, 16</sup>.

So wurde beispielsweise das Inertgas-Auswaschverfahren zum ersten Mal vor 67 Jahren beschrieben. In seiner 1952 erschienenen Arbeit zeigte Ward S. Fowler einen ersten Vergleich von Stickstoff-Auswaschverfahren über die Single-Breath-Methode. Im Rahmen seines Versuchs verglich er kardiopulmonal erkrankte Patienten mit gesunden Probanden. Sein Ziel war es, eine ungleichmäßige Gasverteilung in der Lunge nachzuweisen, da es bis zu diesem Zeitpunkt kein Messverfahren gab, welches die alveolare Belüftung, Diffusion und Zirkulation der Atemluft in Einem aufzeichnete <sup>17</sup>.

Allerdings wurde die von Fowler beschriebene Methode anfangs wenig gewürdigt, bis es im Laufe der Jahre schließlich zur Weiterentwicklung der Gasanalysatoren und von Computern kam. Dies ermöglichte die automatisierte Gasanalyse und exakte Messung der Volumina des gesamten Messvorgangs <sup>18</sup>.

Bezüglich der Inertgas-Auswaschverfahren bei Erwachsenen sind trotz allem bis heute nur wenige Daten verfügbar, von denen einige erst kürzlich publiziert wurden. Bis heute gelten offene Auswaschsysteme mit Nutzung von SF<sub>6</sub> und der Massenspektrometrie als Goldstandard, obwohl sie mit hohen Kosten verbunden sind und oft keine

behördliche Genehmigung erhalten. Als Folge daraus erhielten indirekte Messtechniken, wie die Stickstoff-MBW, eine Renaissance. Diese sind jedoch mit einigen technischen Schwierigkeiten, wie Leckagen oder der Stickstoff-Rückdiffusion, verbunden. Eine vor kurzem erfolgte Publikation der European Respiratory Society und der American Thoracic Society (ERS/ATS) zu diesem Thema war ein wichtiger Schritt in Richtung der Standardisierung der Gasauswaschverfahren<sup>19</sup>. Durch den Einsatz des photo-magneto-akustischen Multigasanalytators bei MBW-Messungen sind Messungen der Gaskonzentration von SF<sub>6</sub> (Schwefelhexafluorid) nun unkompliziert und mit hoher Genauigkeit möglich<sup>20</sup>. Die Einführung von geschlossenen Kreisläufen für die MBW-Messungen erleichtert die Anwendung wesentlich und spart darüber hinaus Kosten<sup>21</sup>.

### 1.3 Die neuen Messverfahren

#### *Multiple Breath Washout (MBW)*

Das MBW hat sich bei bestimmten Erkrankungen, wie der zystischen Fibrose oder bei leichten Atemwegobstruktionen, durch eine hohe Sensitivität als ein wertvolles Forschungswerkzeug hervorgetan. Mittels MBW lassen sich globale und lokale Ventilationsinhomogenitäten messen. Zudem spiegelt das Auswaschverfahren Abweichungen im respiratorischen Trakt im Vergleich zur gesunden Lunge wider. Hier werden vor allem die kleinen Atemwege repräsentiert. Daraus ergibt sich potentiell die Möglichkeit der frühzeitigen Erkennung einer Lungenerkrankung, also bereits in den sogenannten „stillen Jahren“, wenn die gemessene FEV<sub>1</sub> noch im Normbereich liegt<sup>22, 23</sup>. Der mit dem Inertgas-Auswaschverfahren bestimmte LCI zeigt nicht nur eine höhere Sensitivität als die konventionelle Spirometrie für frühe Lungenerkrankungen bei Kindern, sondern korreliert zudem eher mit zusätzlichen Befunden der Computertomographie<sup>24</sup>.

Auf dem Markt sind bereits unterschiedliche Mess- und Gasverfahren zu finden, deren Technologie in unterschiedlichem Maße mit den Empfehlungen übereinstimmen. Wichtig ist hierbei, dass es sich um ein inertes Gas handelt, welches nicht am Gasaustausch beteiligt ist oder in größeren Mengen in Blut oder Gewebe übertritt. Außerdem sollte das verwendete Gas bei der genutzten Konzentration sicher zu inhalieren sein. Zurzeit wird zwischen zwei verschiedenen Optionen von Gasverfahren unterschieden. Die erste Möglichkeit der Messung besteht über ein endogenes Messverfahren mit Stickstoff. Die zweite Möglichkeit, die im Rahmen unserer Studie zum Einsatz kam, aus der Nutzung eines exogenen Gases (Helium und Methan oder hier SF<sub>6</sub>)<sup>19</sup>.

Abhängig vom Gas gibt es zwei verschiedene Wege ein MBW durchzuführen:

1. Mit der Nutzung eines extrinsischen Gases, wie SF<sub>6</sub> oder Helium, wird eine Aufsättigung erreicht und die dazugehörige Auswaschphase startet ab dem Punkt der Aufsättigung.
2. Ein inertes intrinsisches Gas wie Stickstoff wird benutzt. Dabei gibt es keine Einwaschphase und für das Auswaschen des Stickstoffs wird üblicherweise 100% Sauerstoff verwendet.

Unabhängig vom eingesetzten Gas stoppt der Auswaschvorgang bei 1/40 (2,5%) der initialen Konzentration des Tracergases. Dieser Wert wurde als Endpunkt einer MBW-Messung festgelegt <sup>25</sup>.

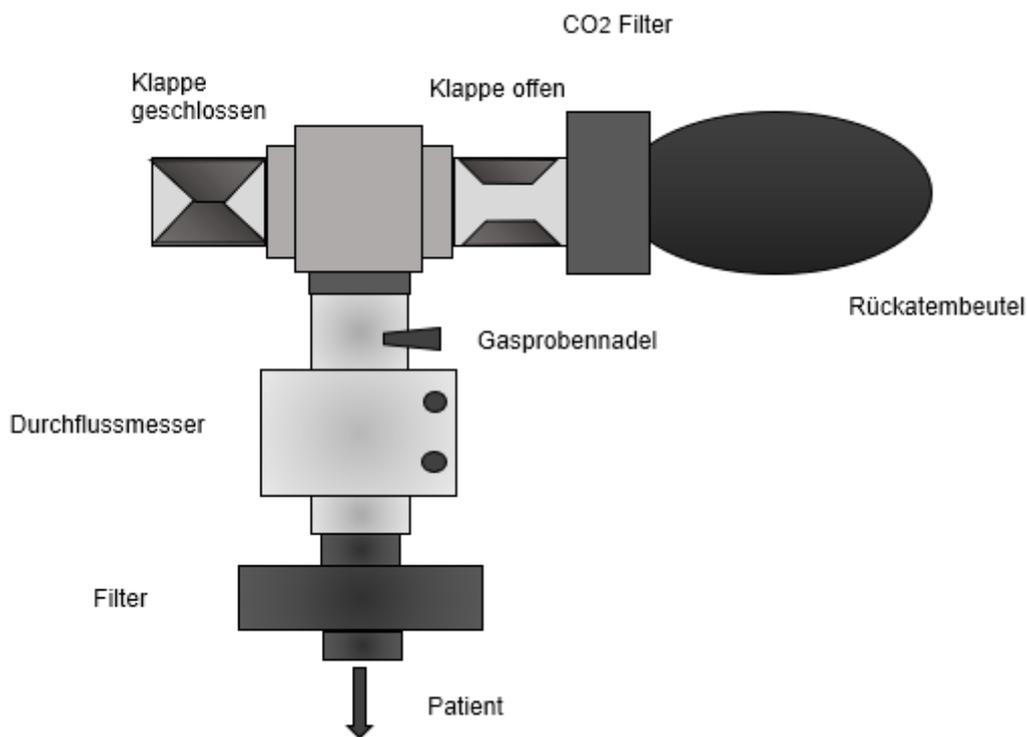


Abbildung 1: schematische Abbildung Rückatembeutel

Bisher ist das MBW trotz vieler Studien noch nicht als Routineuntersuchung in der Klinik etabliert. Dies könnte an den benötigten Ein- und Auswaschverfahren liegen, welche eine Dauer von bis zu 30 Minuten haben und deshalb teilweise schwer mit dem klinischen Setting vereinbar sind <sup>26</sup>. Um Zeit zu sparen ist deshalb ein geschlossenes Gassystem sinnvoll. Dieses System erlaubt das Ein- und Ausatmen über einen mit Raumluft und Tracergas gefüllten Atembeutel, wodurch eine schnellere Aufsättigung mit dem Tracergas möglich ist. Vorangegangene Studien mit geschlossenen Systemen zeigten einen Anstieg der CO<sub>2</sub>-Konzentration, welche die Studienergebnisse bezüglich verschiedener Atemmuster, niedriger Erfolgsraten und hohen Variabilitätsraten

in der funktionellen Reservekapazität beeinflussten. Dieses Problem konnte durch Einfügen eines CO<sub>2</sub>- Filters auf technisch einfache Art gelöst werden.

### *Impulsoszillometrie (IOS)*

Die IOS gilt als computergestützte Weiterentwicklung der klassischen oszillometrischen Atemwiderstandsmessung und ist aufgrund ihrer Aussagekraft zu strukturellen Eigenschaften der Atemwege, der Lungenkapazität, der Trägheit und zur Beurteilung der elastischen Rückstellkräfte der Lunge von Bedeutung. Eine impulsoszillometrische Messung kann die Standardverfahren der Lungenfunktionsdiagnostik nicht ersetzen, da vor allem Lungenvolumina wie das RV nicht erfasst werden. Dennoch verfügt dieses Verfahren über eine hohe Empfindlichkeit, gute Handhabbarkeit und somit ein hohes Potential als Vorhersagewert oder Screening-Parameter zur Früherkennung von Lungenerkrankungen. Von Vorteil ist die IOS bei eingeschränkter Kooperationsfähigkeit (Kinder, Ältere, Schwerkranke), bei Risikogruppen, bei Messungen am Arbeitsplatz und potenziell als Methode zur Früherkennung.

Mit der steigenden Häufigkeit von obstruktiven Lungenerkrankungen sowie einer steigenden Prävalenz des Asthma bronchiale, steigt auch die Nachfrage nach neuen Messverfahren. Diese sollen eine hohe Verfügbarkeit und Sensitivität haben. Das Ziel der modernen Lungenfunktionsdiagnostik ist es, mit vertretbarem technischem Aufwand auch bei geringer Kooperation seitens des Patienten optimale Messwerte zu erzielen und gleichzeitig die Patientenbelastung gering zu halten <sup>27</sup>. Bislang wird die IOS noch stiefmütterlich behandelt, obwohl sie sich durch eine sehr gute praktische Durchführbarkeit auszeichnet, da es nur wenige Ruheatemzüge zur Messung bedarf. Durch die Nutzung eines portablen Messgerätes bietet sie sich als gute Alternative im klinischen und ambulanten Bereich an <sup>28</sup>. Aufgrund einer unregelmäßigen Atmung, Schluckakten, inkorrektem Lippenschluss oder auch fehlender Stützung der Wangen kann es allerdings zu Artefakten kommen <sup>29</sup>.

Vorangegangene Arbeiten legen nahe, dass eine schlechte Kontrolle eines bestehenden Asthma bronchiale auf eine Ventilationsinhomogenität zurückzuführen sei. Diese lokale Ventilationsinhomogenität konnte mittels einiger Parameter belegt werden. Durch die Arbeit von McLeod et al., bei der die Ventilationsinhomogenität bei Kindern mit einem gut kontrollierten Asthma und einer normalen Lungenfunktion untersucht wurde, bestätigten sich diese Annahmen. Die verbliebene Erkrankung stellte weder

eine persistierende Entzündung dar, noch reflektierte sie einen Bronchospasmus, da der durchgeführte FeNO-Test (fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid) normwertig war und die Ventilationsinhomogenität auch nach der Verabreichung eines Bronchodilatators (hier Salbutamol) anhielt <sup>30</sup>.

Obwohl die pathophysiologischen Abnormitäten für Ventilationsinhomogenitäten noch unklar sind, ist es möglich, dass zu ihnen auch Faktoren wie luminale Entzündungen, die Ablagerung von Schleim, Albumin, Fibrin, Verdickung der Atemwegswände, Glattmuskulaturhyperplasie/-hypertrophie und Schleimhautmetaplasien zählen. Die bereits mehrfach erwähnte Ventilationsinhomogenität wird anhand des LCI gemessen. Sie gilt als Maßstab für obstruktive Lungenerkrankungen und kann anhand des MBW beurteilt werden. Die Durchführbarkeit konnte bereits bei Patienten mit COPD <sup>31-33</sup> und pulmonaler Hypertonie <sup>34</sup> gezeigt werden.

Die Ventilationsinhomogenität kann nicht nur mittels eines Gasauswaschverfahrens detektiert werden, sondern auch mit bildgebenden Verfahren, wie in einer Studie von Svenningsen gezeigt wird. In dieser Studie war die Ventilationsinhomogenität zeitlich und räumlich persistent. Sie verstärkte sich zunächst als Reaktion auf eine Bronchokonstriktion und verbesserte sich nach Gabe eines Bronchodilatators wieder. In der bildgebenden Diagnostik waren die Defekte der schlechten Belüftung umso ausgeprägter je höher das Alter der Patienten bzw. je schlechter die Lungenfunktion war. Weitere beeinflussende Faktoren waren auch Entzündungen der Atemwege, Hyperreagibilität und die Verdickung der Atemwege <sup>35</sup>.

Wichtige Erkenntnisse der Svenningsen-Studie zeigten bereits, dass die Ventilationsinhomogenität bei Patienten mit Asthma bronchiale im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht ist. Dies stellt zudem eine unabhängige Determinante der Überempfindlichkeitsreaktion der Atemwege dar. Eine Verbesserung stellt sich bei Bronchodilatation und durch inhalative Kortikosteroide (ICS) ein, eine Verschlechterung tritt dagegen während einer Exazerbation auf <sup>35</sup>. Diese Studie mit 18 Patienten, hat jedoch aufgrund ihrer Größe nur wenig Aussagekraft, weshalb es uns wichtig war, im Rahmen unserer Studie mit fast 150 Patienten ein größeres Kollektiv zu erfassen.

#### 1.4 Fragestellung

Sogar in Abwesenheit einer obstruktiven Lungenerkrankung beeinflussen dysfunktionale kleine Atemwege die Qualität des täglichen Lebens von Rauchern <sup>36</sup>. Kürzlich

konnte eine Studie von Forschern um Sugawara drei Subtypen von asthmatischem Husten unterteilen. So zeigten sie unter anderem unterschiedliche therapeutische Effekte von inhalativen Kortikosteroiden <sup>37</sup>. Eosinophile Atemwegsinfektionen sind bei Asthmaerkrankten häufig und zudem assoziiert mit einem besseren Ansprechen auf Kortikosteroide. Die Blut-Eosinophilie wird bereits bei Patienten mit schwer kontrollierbarem Asthma routinemäßig als Parameter herangezogen, um eine Antikörpertherapie als personalisierte Medizin planen zu können <sup>38</sup>. Einzelne Surrogat-Marker, wie die Menge der eosinophilen Granulozyten, Immunglobulin E und der FeNO-Test, haben insgesamt eine moderate diagnostische Genauigkeit <sup>39</sup>. Diesbezüglich wurde vor kurzem festgestellt, dass der FeNO-Test die Reaktion auf ICS bei Patienten mit unspezifischen respiratorischen Symptomen vorhersagt <sup>40</sup>. Dies könnte einen bestimmten Phänotyp oder ein bestimmtes Stadium der Asthmaerkrankung repräsentieren, welche nicht durch die üblichen Messmethoden erfasst wurden.

Aufgrund der oben aufgezeigten Argumente war es uns im Rahmen unserer Studie wichtig, neue Messmethoden zu analysieren und zu bewerten. Die vorrangig publizierte Literatur über IOS und Inertgas-Auswaschverfahren beschäftigt sich mit Kindern, wohingegen Daten zu Erkrankungen im Erwachsenenalter bisher weitestgehend fehlen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die Anwendbarkeit der MBWs mit SF<sub>6</sub> bei erwachsenen Patienten mit Asthma bronchiale zu klären und die Möglichkeit einer klinischen Anwendung zu evaluieren.

Des Weiteren sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche der Parameter des MBW und der IOS tragen signifikant zu einer genaueren Phänotypisierung bei?
2. Ist es möglich die Dauer einer Messung zu verkürzen? Beispielsweise mit einem früheren Endpunkt, um eine Anwendung in der täglichen ärztlichen Praxis zu ermöglichen?
3. Welche der gemessenen Parameter haben den größten Einfluss auf die Messungen?

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Grundlagen

#### 2.1.1 Konventionelle Lungenfunktionsdiagnostik

##### *Spirometrie*

Die Spirometrie ist das am häufigsten eingesetzte Verfahren zur Lungenfunktionsprüfung und erlaubt die Bestimmung inspiratorischer und expiratorischer Flüsse. Durch Integration des Atemstroms über die Zeit lassen sich daraus Atemvolumina errechnen. Zudem ist es möglich, die Spirometrie zur kontinuierlichen Messung der Ventilation zu nutzen oder, mittels willkürlicher und maximaler Atmungsmanöver, zur Bestimmung definierter Volumina und Atemstromstärken. Spirometrische Parameter können daher Aufschluss über Atemwegsobstruktionen, welche teilweise oder vollständig reversibel sein können, geben. Es lassen sich zudem Aussagen über eine gesteigerte Reagibilität des Bronchialsystems oder auch über Restriktionen und Überblähungen treffen. Zudem ist eine Aussage über die Funktionswerte unter Therapie möglich.

Alle Atemströmungen und -volumina und die daraus resultierenden Parameter werden auf BTPS-Bedingungen normiert (BTPS= „body temperature pressure saturated“). Daher gelten für alle erfassten Daten die Bedingungen 37°C und 100% relative Feuchtigkeit beim gegebenen Luftdruck. Daraus ist abzuleiten, dass expiratorische Lungenvolumina direkt erfasst werden können und die inspiratorischen Messwerte nach dem oben genannten Prinzip korrigiert werden müssen <sup>41</sup>.

Im Verlauf der Messung wird vom Spirometer eine Fluss-Volumen-Kurve erstellt, in der die Flussgeschwindigkeit des geatmeten Volumens dargestellt wird. Zudem wird der Tiffeneau- oder der FVC-Test (forcierte Vitalkapazität- Test) durchgeführt. Hierbei wird der Patient nach einer kurzen Eingewöhnungszeit gebeten, eine Ruheatmung durchzuführen. Sobald sich der Patient an das Gerät adaptiert hat, führt er unter Anleitung des medizinischen Fachpersonals 2-3 Tiffeneau-Manöver durch. Diese Manöver starten immer mit einer langsam pressenden Expiration, also einer maximalen Ausatmung. Danach kommt es zur vollständigen Inspiration und forcierten Expiration, bis ein deutliches Plateau im zeitlichen Volumenverlauf sichtbar ist <sup>42</sup>. Diese Manöver erfordern klare Instruktionen durch den Untersuchenden und eine gute Mitarbeit des Patienten.

Die als Fluss-Volumen- bzw. Volumen-Zeit-Kurven dargestellten Untersuchungsergebnisse tragen neben den numerisch ermittelten Parametern erheblich zur Interpretation der Messung bei.

Die im Folgenden aufgelisteten Parameter werden zum Vergleich herangezogen:

<i>Tabelle 2: Parameter der Spirometrie</i>	
<b>VC</b>	Inspiratorische Vitalkapazität
<b>FVC</b>	Forcierte Vitalkapazität
<b>FEV1</b>	Forciertes Expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde der Ausatmung im Tiffeneau-Test
<b>FEV1 % VC MAX</b>	Tiffeneau-Index
<b>PEF</b>	Maximale Atemstromstärke
<b>MEF 75</b>	Mittlere Atemstromstärke, bei 75% der FVC
<b>MEF50</b>	Mittlere Atemstromstärke, bei 50% der FVC
<b>MEF25</b>	Mittlere Atemstromstärke, bei 25% der FVC

Im hiesigen Versuch werden die Werte durch den MasterScreen Body (CareFusion 234 GmbH, Höchberg, Germany) von Jaeger aufgezeichnet.

### *Bodyplethysmographie*

Im klinischen Alltag wird in den meisten Praxen die Spirometrie zur Beurteilung der Lungenfunktion eines Patienten genutzt. Ein Hauptgrund für die Durchführung der Bodyplethysmographie sind die nicht mobilisierbaren Volumina und Widerstände in der Lunge, welche in der Spirometrie nicht gemessen werden können. Zusätzlich sollte berücksichtigt werden, dass durch unzureichende Instruktionen und mangelnde Compliance des Patienten die Qualität der Messungen nicht angemessen genug sein können. Daher bietet es sich an, mittels einer Bodyplethysmographie den Atemwegswiderstand direkt während der Ruheatmung zu bestimmen. Hier wird auch mittels Helium der Transferfaktor für Kohlenstoffmonoxid in einer Single-Breath-Methode bestimmt und anhand dem ventilierten Alveolarvolumen korrigiert (TLCO/VA). Der Unterschied ist definiert als  $\Delta$ TLCO. Auch hier erfolgt die Aufzeichnung mit dem MasterScreen Body von Jaeger. Folgende Werte werden mit der Bodyplethysmographie ermittelt:

<i>Tabelle 3: Parameter der Bodyplethysmographie</i>	
<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

### *Reversibilitätstestung der Atemwegsobstruktion*

Die Bronchospasmolyse hat klinische Bedeutung, da sie wichtige Informationen über die Reversibilität der Atemwegsobstruktion liefert und Aussagen über Therapie und Diagnose der zugrundeliegenden Erkrankung ermöglicht. Differentialdiagnostisch kann hierbei zwischen einer eher reversiblen (Asthma bronchiale, akute Bronchitis) und einer weniger reversiblen Erkrankung (COPD, Emphysem) unterschieden werden. Die Durchführung einer Bronchospasmolyse ist also bei jeder nachgewiesenen obstruktiven Ventilationsstörung und Überblähung indiziert.

Die Testung wurde mittels kurzwirksamer dualer Bronchodilatoren durchgeführt (Fenoterol 100µg, Ipratropium 40µg entsprechend Berodual Respimat 2 Hub, Böhringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany). Nach einer Wirkungszeit von 15 Minuten wird anschließend eine zweite Messung durchgeführt. Bei der nun folgenden Interpretation werden verschiedene Werte bezüglich ihrer Reversibilität beurteilt, wobei vor allem die Veränderung der FEV<sub>1</sub>, sowie des RVs und der Atemwegswiderstand RAW im Vordergrund stehen.

Indikationen für eine Bronchospasmolyse-Testung schließen eine bestehende Obstruktion (FEV<sub>1</sub>/FVC) <70% der Vorhersagen), eine Hyperinflation (RV/TLC >40%) und/oder auffällige Fluss-Volumen- oder Fluss- Druck-Kurven ein. Eine bronchospasmolytische Reaktion gilt als signifikant, wenn FEV<sub>1</sub> um mehr als 200ml ansteigt, was mindestens 12% mehr gegenüber dem Ausgangswert eines Erwachsenen sein müssen. Hier unterscheidet man zwischen partieller und kompletter Reversibilität. Zur spirometrischen Schweregradeinteilung werden die post-bronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub>-Werte herangezogen <sup>11</sup>.

## 2.1.2 Neue Messverfahren

### *Multiple-Breath-Washout (MBW)*

Das in unserer Studie genutzte Innocor® von Innovision stellt ein einfach anzuwendendes Messgerät für den stationären sowie den ambulanten Bereich dar. Innocor® ist ein kleines, tragbares, ungefähr 8 Kilogramm schweres Gerät, welches einen 3-Liter Atembeutel, der mit Testgas (94% O<sub>2</sub>, 1% SF<sub>6</sub> and 5% N<sub>2</sub>O, PulmoTrace ApS) gefüllt ist, besitzt <sup>43</sup>. Das hier genutzte Gerät läuft mit der vom Hersteller empfohlenen Software (Software Version 8.0 Beta 1). Mittels eines photoakustischen Gasanalysators in seinem Inneren ist es möglich, die Konzentration von SF<sub>6</sub> mit hoher Genauigkeit und zeitlicher Auflösung zu messen. Zudem ist ein weiterer Sauerstoffanalysator vor den photoakustischen Gasanalysator in Reihe geschaltet. Durch ein Mundstück atmet der Patient das Tracergas aus dem Rückatembeutel ein, wobei eine schnelle Aufsättigung mit Gas durch das geschlossene System erreicht wird. Ein serieller CO<sub>2</sub>-Filter vor dem Flowmeter erlaubt zudem die Rückatmung des Gases im geschlossenen System <sup>43</sup>.schematische Abbildung Rückatembeutel

Der in Serie geschaltete CO<sub>2</sub>-Filter entnimmt der Ausatemluft CO<sub>2</sub>. Der Patient atmet zunächst aus dem Rückatembeutel mit der dabei geschlossenen Luft-Klappe (Wash-in) das Gasgemisch und anschließend Raumluft mit geschlossener Klappe zum Beutel hin (Wash-out). Jeder Test besteht aus einer Ein- und Auswaschphase.

Anhand der drei konsekutiven Messungen werden Parameter wie die funktionelle Residualkapazität (FRC) bestimmt und globale (LCI) sowie lokale Ventilationsinhomogenitätsparameter ( $S_{acin}$ ,  $S_{cond}$ ) ermittelt.



Abbildung 2: Innocor® Messgerät

Zu sehen ist das tragbare Innocor Gerät mit Bildschirm (1) und Gasanschlüssen (2).



Abbildung 3: Innocor® Messgerät - Anschlüsse

Hier sind die verschiedenen Anschlüsse des Innocor® zu sehen. Es besteht die Möglichkeit eine Blutdruckmanschette (3) oder einen Sauerstoffsensor (SpO<sub>2</sub>) (4) anzuschließen. Darunter verlaufen die Kabel für die Einleitung des Gases (5) und für den Rückatembeutel (6).



Abbildung 4: Innocor® Messgerät - Gasflasche

Auf der Rückseite kann die SF6-Gasflasche (7) eingeschraubt werden.

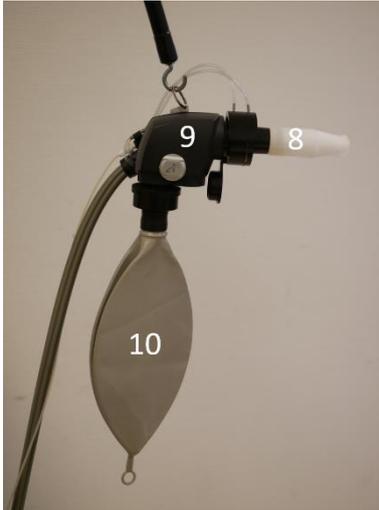


Abbildung 5: Innocor® Messgerät -Halterung  
& Mundstück

Am Haken des Metallarms hängt das Mundstück (8) und die Rückatmungsventileinheit mit Ventil (9), inklusive des Rückatembeutels (10). Das Mundstück ist je nach Patientenwunsch abnehmbar oder wird an der Aufhängung belassen.

Der LCI ist definiert als Quotient der Menge des kumulativ exhaliierten Volumens (CEV) und der funktionalen Reservekapazität. Gemessen wird, wie oft das Lungenvolumen umgeschlagen wurde (=Turnover), um das Tracergas „auszuwaschen“ und folglich die Konzentration des Tracergases auf 1/40 bzw. 2,5% der Ausgangskonzentration zu bringen. Hier kann auch rückwirkend der LCI-Stoppunkt bei 5% beobachtet werden. Je höher die Ventilationsinhomogenität der Lunge des Probanden ist, desto mehr Turnover sind erforderlich und desto höher wird das CEV <sup>44</sup>.

Im Folgenden soll nun näher auf die Phase III-Parameter und die entstehende Ventilationsinhomogenität eingegangen werden. Die spezielle Verteilung der Luft in der Lunge erfolgt durch Konvektion und Diffusion. Dabei generieren drei prinzipielle Mechanismen Ungleichmäßigkeiten bei der Verteilung der Luft. Dazu gehört die von der Konvektion abhängige Inhomogenität (CDI) in den luftleitenden Atemwegen. Diese findet in den Atemwegen proximal der Bronchioli terminales statt. Auch zählt dazu die eher selten auftretende Limitation der Diffusion bei pathologisch veränderten azinären Strukturen und eine Interaktion der Konvektion und Diffusion, die im Bereich der intermediären Zone auf der Höhe der Diffusion-Konvektions-Front entsteht.

Diese Diffusion-Konvektions-Front scheint in gesunden Lungen im Bereich des azinären Eingangs zu liegen. Die Inhomogenität der Ventilation wird durch MBW-Tests mittels des Tracergases und den bei den Messungen entstehenden Phase III-Parametern ermittelt.

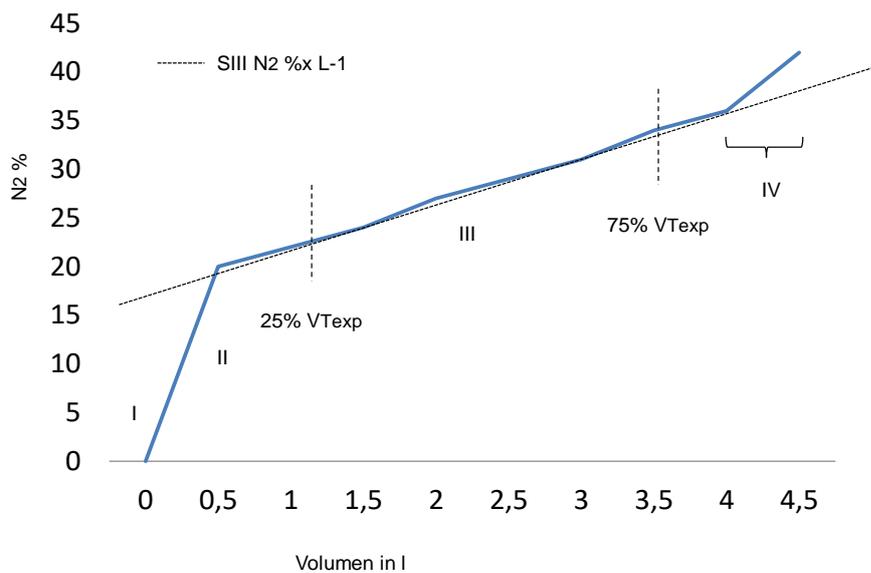


Abbildung 6: schematische Darstellung eines SBW

Durch das obige Bild (Abbildung 6) soll das Zustandekommen der Phase III-Parameter verdeutlicht werden. Hier ist ein typischer Verlauf einer Single-Breath-Messung (SBW) mit N<sub>2</sub> zu sehen. SIII wird zwischen 25% und 75% des ausgeatmeten Volumens angenommen, um zu verhindern, dass bereits Veränderungen durch Parameter der vierten Phase entstehen. Die vier Phasen werden wie folgt beschrieben:

Phase I: absoluter Totraum

Phase II: bronchiale Phase

Phase III: alveolare Phase

Phase IV: schnell zunehmende Phase am Ende der Expiration

Die Normierung der SIII-Parameter auf die alveoläre Konzentration des inerten Gases ist wegen der Vergleichbarkeit über mehrere Atemzüge notwendig.

<b>SIII</b>	Phase III Parameter
<b>SnIII</b>	Normierter/ standardisierter Phase III Parameter
<b>DCDI</b>	Diffusion convection-interaction-dependent inhomogeneity
<b>S<sub>acin</sub></b>	DCDI Beitrag zum ersten Atemzug von SnIII
<b>S<sub>cond</sub></b>	Rate des Anstiegs von SnIII von 1,5-6 TOs, und CDI Beitrag zu SnIII
<b>CDI</b>	Convection-dependent inhomogeneity

TOs: Turnover (Umwälzung des Lungenvolumens)

CDI ergibt sich aus den Unterschieden in der spezifischen Ventilation zwischen Teilen der Lunge, die Verästelungen in den luftleitenden Atemwegen bilden und der Füllung und Leerung dieser Abschnitte mit Luft. CDI trägt somit zu einer Erhöhung von  $S_{III}$  bei SBWs bei und generiert einen kontinuierlichen Anstieg von  $S_{nIII}$  bei den folgenden Atemzügen des MBW. DCDI, welche vor allem am Eingang des azinären Bereichs auftritt, lässt  $S_{nIII}$  ansteigen, wenn strukturelle Asymmetrien an Verzweigungen der Bronchiolen vorliegen. Dies bedeutet beispielsweise Unterschiede in der Querschnittsfläche und/ oder nachfolgenden Abschnitten der Lunge. In der gesunden, erwachsenen Lunge ist DCDI der Haupteinflussfaktor auf  $S_{III}$  beim SBW. Beim MBW erreicht die Verteilung des DCDI ihr Maximum nach ungefähr fünf Atemzügen.

Vorliegende Daten zeigen, dass die MBW Analyse der  $S_{nIII}$  Analyse theoretisch, experimentell und anhand von Lungenmodellen bei gesunden Erwachsenen überlegen ist. Diese soll helfen die Ventilationsinhomogenität der DCDI und CDI Mechanismen, welche durch die klinischen Parameter  $S_{cond}$  und  $S_{acin}$  widergespiegelt werden, zu unterscheiden. Um eine Bestimmung der beiden Phase III-Parameter durchzuführen, muss  $S_{III}$  und die Gaskonzentration genau bestimmt werden. Dies erfolgt bis hin zu Atemzügen mit sehr niedriger Gaskonzentration und ist nicht übertragbar auf alle anderen Auswaschsysteme.

$S_{III}$  hängt von mehreren direkten und indirekten Faktoren ab. Folgende wurden bei lungengesunden Erwachsenen gefunden: das präinspiratorische Lungenvolumen, ein- und ausgeatmete Volumina und die Geschwindigkeit des Flusses der Volumina. Idealerweise sollten diese Faktoren zwischen den Probanden gleich beibehalten werden, um eine genaue Position der Diffusion und Konvektion beizubehalten und zu ermöglichen, dass auftretende Änderungen als die Veränderungen der korrespondierenden Lungenabschnitte erkannt werden. Ein Anhalten der Atmung am Ende der Inspiration flacht die Werte des  $S_{III}$  ab und sollte somit verhindert werden. Als ein weiterer Störfaktor ist der Herzschlag bekannt. Dieser durchmischt durch seine pulsierende Bewegung die in der Lunge befindlichen Gase. Außerdem ist es möglich, dass die kardiogenen Schwingungen diejenigen von  $S_{III}$  überlagern und ein Signalrauschen entsteht. Die automatisierte Kalkulation von  $S_{nIII}$  durch einen Algorithmus ist möglich, eine subjektive Beobachtung ist jedoch notwendig, um die Kalkulation zu überprüfen<sup>19</sup>.

### *Impulsoszillometrie (IOS)*

Die IOS dient der Ermittlung des Atemwegswiderstandes. Bei der IOS wird die Ruheatmung des Probanden mit impulsförmigen Schwingungen (Oszillationen) überlagert, die durch einen externen Generator erzeugt werden. Während dieser Oszillationen atmet der Patient über ein Mundstück mit einem definierten Abschlusswiderstand Raumluft ein. Am Mundstück werden die Strömung und die der Strömung überlagerten Schwingungen registriert und der für den oszillatorischen Luftstrom benötigte Druck gemessen <sup>45</sup>. Durch die IOS wird so ein Wechselstromwiderstand ermittelt. Dieser ist im Vergleich zum Atemwegswiderstand ( $R_{tot}$ ) der Bodyplethysmographie etwas erhöht, da die Impedanzmessung Teilwiderstände, wie den Widerstand der Thoraxwand und des Lungengewebes, beinhaltet. Somit unterscheiden sich die beiden Messungen im Hinblick auf den zeitlichen Zusammenhang zwischen Druck und Fluss <sup>27</sup>.

Die Messwerte Resistance (R) und Reactance (X) der IOS werden in Form eines Impedanzspektrums aufgezeichnet und später frequenzabhängig dargestellt. Ausgewertet wird die Resistance bei 5 und 20Hz (R5, R20), die Reactance bei 5Hz (X5) sowie die Fläche unter der Reactance-Kurve (Ax). R5 liefert vor allem Informationen über die gesamten Atemwege. Im Gegensatz dazu gilt die Reactance X5 als Maßeinheit für die elastischen und volumeninhärenten Eigenschaften der Lunge. Sie wird vor allem von Wandeigenschaften der Bronchien und peripheren obstruktiven Veränderungen beeinflusst. Gemessene Werte, die die Sollwertempfehlung um 30-50% überschreiten sind als pathologisch definiert.

Um den Schweregrad der Obstruktion zu ermitteln und auch um festzulegen, ob sich eine Obstruktion zentral oder peripher befindet, können Parameter, wie der totale Atemwiderstand, die Reactance, die Resonanzfrequenz der Atemwege und auch die Frequenzabhängigkeit der Resistance und Reactance, weiterhelfen.

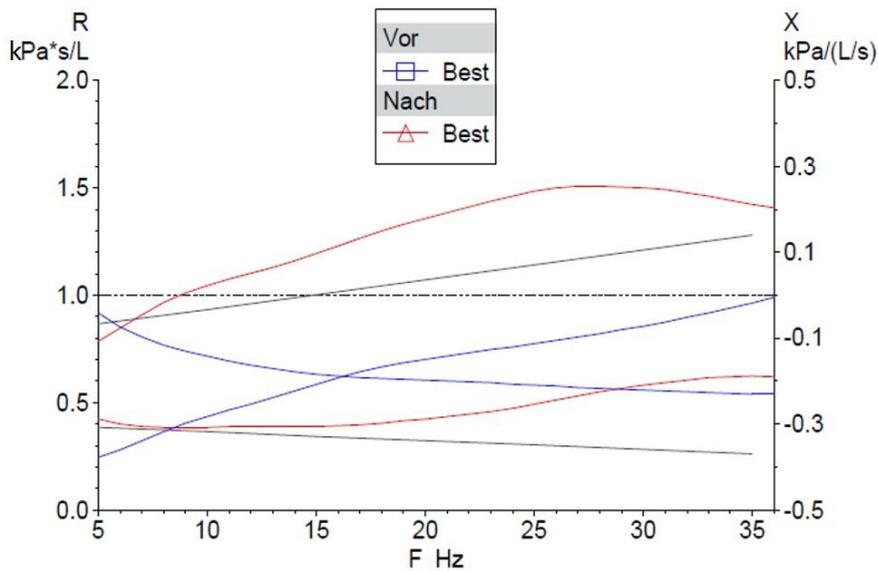


Abbildung 7: Resistance und Reactance Verläufe der IOS einer Asthma bronchiale Patientin (blau: vor der Broncholyse, rot: post-bronchodilatatorisch)

Die Erfassung peripherer Obstruktionen ist mittels flussabhängiger Messverfahren (Pneumotachographie) limitiert. Diese peripheren Obstruktionen können jedoch impulsoszillometrisch erfasst werden. Sie zeichnen sich durch einen erhöhten totalen Atemwiderstand  $R_5$ , einen stärker frequenzabhängigen Resistanceverlauf mit Anstieg der FDR (absolut und relativ), einer Abnahme der Lungenreactance  $X_5$  und auch einer Zunahme der Resonanzfrequenz  $F_{res}$  aus. Im Gegensatz dazu ist bei zentralen Obstruktionen ein Resistanceverlauf  $X(f)$  im Normbereich sowie eine nahezu normale  $F_{res}$  und eine niedrige FDR zu finden. Zudem ist  $R_{20}$  im Vergleich zu  $R_5$  erhöht <sup>46</sup>.

Die Messungen der IOS werden mit dem MasterScreen IOS von Jaeger durchgeführt. Folgende für uns relevante Messwerte werden dabei erhoben:

Tabelle 5: Parameter der Impulsoszillometrie	
<b>R5Hz</b>	Resistance bei 5 Hz
<b>X5Hz</b>	Reactance bei 5Hz
<b>F<sub>res</sub></b>	Resonanzfrequenz
<b>AX</b>	Bewertung Broncholyseerfolg (Fläche unter der Kurve)
<b>D5-20%</b>	Maßfunktion der kleinen Atemwege (Abweichung der Kurve)

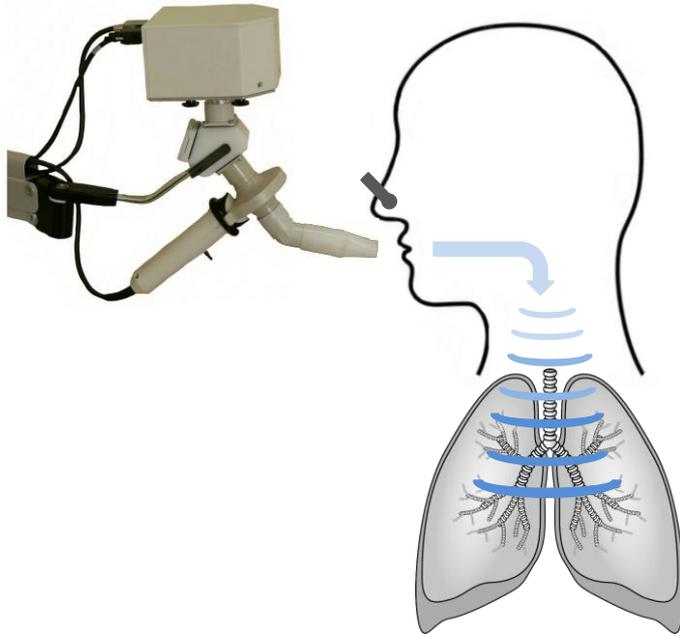


Abbildung 8: schematische Darstellung der Impulsoszillometrie

## 2.2 Studiendesign

Durchgeführt wird eine klinisch prospektive Studie mit erwachsenen Asthmapatienten, die in zwei Gruppen eingeteilt werden können. Zum einen Studienteilnehmer, die bereits unter einer bekannten Asthma Erkrankung leiden oder erstdiagnostiziert wurden und zum anderen einer pulmonal gesunden Kontrollgruppe. Diese werden bezüglich verschiedener Parameter mittels IOS und Inertgas-Auswaschverfahren verglichen. Das Studienprotokoll wurde vom Ethikkomitee II der Medizinischen Fakultät Mannheim (Universität Heidelberg) bewilligt, gemäß der Deklaration von Helsinki protokolliert und auf [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) eingetragen. Darüber hinaus lagen seitens der Studienteilnehmer alle Einverständniserklärungen vor ihrem Einschluss in die Studie vor.

### 2.2.1 Setting und Teilnehmer

In der pneumologischen Ambulanz werden Patienten mit bekanntem Asthma bronchiale rekrutiert. Zusätzlich zur standardmäßig durchgeführten Bodyplethysmographie erfolgten Messungen mittels IOS und MBW. Dies geschieht an einem einzigen Tag. Als Vergleichsgruppe werden die Messwerte von lungengesunden Probanden herangezogen. In der vorliegenden Arbeit wurden 91 Patienten mit Asthma bronchiale und 47 lungengesunde Probanden bezüglich ihrer Messwerte in den konventionellen Lungenfunktionsdiagnostiken und insbesondere bezüglich ihrer Parameter bei der Impulsoszillometrie und dem Inertgas-Auswaschverfahren mit SF<sub>6</sub> verglichen.

## 2.2.2 Protokoll

Alle Patienten führen drei aufeinander folgende MBW-Messungen durch. Hierzu tragen die Studienteilnehmer einen Nasenclip und atmen eine Gas-Luft-Mischung mit 0,2% SF<sub>6</sub> ein. Die Probanden werden dazu angehalten, langsam und ruhig, einer physiologischen Ruheatmung nahekommend (12 Atemzüge/ Minute, Atemzugvolumen 1 Liter) <sup>47</sup>, zu atmen. Nach Erreichen der Äquilibration mit SF<sub>6</sub> atmet der Proband Raumluft ein und wird gebeten, weiterhin mit der gleichen Frequenz und Tiefe zu atmen. In der Ausatemluft wird nun die Konzentration des Tracergases gemessen bis diese schließlich auf einen Wert unter 2,5% fällt und die Messung beendet ist <sup>43</sup>.

Nur Patienten, die den im Verlauf beschriebenen Kollektiven nach ATS/ERS Kriterien angehören, werden in unsere Studie aufgenommen. Zudem müssen bei jedem Probanden mindestens zwei technisch einwandfreie LCI-Messungen vorliegen, um in die finale Analyse eingeschlossen zu werden. Alle Lungenfunktionstests wurden nach Abschluss von zwei erfahrenen Ärzten unabhängig voneinander überprüft.

Zur Beurteilung des eigenen Empfindens der Ausprägung des Asthma bronchiale werden alle Probanden vor den Untersuchungen gebeten, sich anhand der mMRC-Dyspnoeskala (Modified British Medical Research Council) einzuschätzen.

Tabelle 6: mMRC-Dyspnoeskala, Modified British Medical Research Council

mMRC-Grad	Beschreibung
0	Atemnot bei schweren Anstrengungen
1	Atemnot bei schnellem Gehen oder bei leichten Anstiegen
2	Langsameres Gehen als Gleichaltrige aufgrund von Atemnot
3	Atemnot bei Gehstrecke von 100m
4	Atemnot bei An-/Ausziehen

Einteilung der Dyspnoe (Atemnot) von COPD-Patienten. Je höher der Grad, desto stärker ist die Atemnot.

### 2.2.3 Definition der Patientenkollektive

*Tabelle 7: Definition der Patientenkollektive*

<b>Einschlusskriterien Asthma</b>	<b>Gesunde Kontrolle</b>
Klinische Vorgeschichte und/oder Diagnose durch einen Spezialisten	Keine Lungenerkrankung in der Geschichte
Respiratorische Symptome kompatibel mit Asthma, die über die Zeit variieren (Niesen, Dyspnoe, Brustenge, Husten)	Abwesenheit von Dyspnoe, Husten und Thoraxschmerz
Variable und/oder reversible obstruktive Ventilationsstörung ( $\pm$ Hyperreagibilität der Atemwege)	< 10 Packungsjahre, laut eigener Aussage
Ausschluss einer anderen Erklärung für die Symptome	normale Lungenfunktion (Tiffeneau-Index, TLC, TLCO/VA). > 80%

### 2.2.4 Zulässigkeit der Messkriterien des Gasauswaschverfahrens

- **Atemmuster**
  - stabiles Tidalvolumen, keine Hyperventilation, keine Hypoventilation
  - kein Husten
  - klinisch und computergestützt analysiert
- **Schwankungen**
  - unter 10% des Mittelwertes der FRC und des LCI über alle drei Messungen hinweg
  - sorgfältige Prüfung bei Abweichungen, die größer als 10% jedoch unter 25% sind
  - Ausschluss > 25%
- **Keine Leckage**
  - kontinuierliche Messung (in- und expiratorisch) der SF<sub>6</sub>-Konzentration während des Einwaschens
  - kein plötzlicher Abfall der Gaskonzentration während des Wash-ins
- **Beendigung des Tests**
  - Mindestens drei aufeinanderfolgende Atemzüge, welche mit der Atemgaskonzentration unter 1/40 des Ausgangswertes der Gaskonzentration liegen
- **Test-Bedingungen**
  - kein übermäßiges Schlucken (klinisch zu bewerten)
  - ausreichende Intervalle/Pausen zwischen den Tests (doppelt so lang wie die Einwaschzeit)

### 2.2.5 Statistische Analyse

Mittelwerte sind im Folgenden als  $\pm$  Standardabweichung angegeben oder dementsprechend anderweitig gekennzeichnet. Unterschiede zwischen Gruppen mit kontinuierlichen Variablen wurden mit der t-Verteilung (Student's t-Test) für unverbundene Stichproben beurteilt. Die Chi<sup>2</sup>-Verteilung wurde zum Vergleich von kategorialen Variablen genutzt. Der Variationskoeffizient (VarK) wurde anhand der gültigen MBW-Messungen als Standardabweichung/Mittelwert errechnet. Die Berechnung der Stichproben stützt sich auf bereits veröffentlichte Daten <sup>48</sup>.

Eine Gesamtkohorte von 60 Probanden stellt bei einem Konfidenzintervall von 95% eine Differenz des LCI von  $1,8 \pm 0,4$  mit einer Zuteilung der Patienten und Kontrollen von 2:1 dar. Als statistisch signifikant wurde ein  $\alpha$ -Fehler von weniger als 5% in einem zweiseitigen Testverfahren eingestuft. Für die Datenanalyse wurde R Statistical Software (v3.4.2, Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) genutzt <sup>49</sup>. Asthma Patienten, die bei den Standard-Messverfahren eine normale Lungenfunktion erreichten, wurden in eine Subgruppe unterteilt. Die dabei erreichten Parameter sind genauer definiert als eine normale FEV<sub>1</sub> (>80% der Vorhersagen) und einer abwesenden Obstruktion in der Spirometrie (FEV<sub>1</sub>/FVC>70%). Alle Lungenfunktionsparameter, die sich zwischen Asthma Probanden mit normaler Lungenfunktion und den gesunden Kontrollen in der univariaten Analyse unterschieden ( $p < 0,05$ ), wurden bezüglich ihres Alters in ein regularisiertes generalisiertes lineares Modell eingeschlossen. Basierend auf einem 10-fachen Kreuzvalidierungsansatz wurde die L1-Regularisierung zur Parameterselektion verwendet. Die diagnostische Performance wurde mittels ROC-Analyse und Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) evaluiert.

### 3 ERGEBNISSE

Die uns vorliegenden Daten wurden anhand von insgesamt 147 Probanden erhoben. Ausgeschlossen werden mussten fünf der Asthma bronchiale Probanden (3,4%) aufgrund der oben beschriebenen spezifischen Kriterien für das MBW-Testverfahren. Ebenso erfolgte der Ausschluss von vier Patienten (2,7%), welche nur eine gültige Messung vorweisen konnten. Die finale Analyse wurde also bei insgesamt 91 Patienten mit Asthma bronchiale (66%) und 47 gesunden Kontrollen (34%) durchgeführt (Abbildung 9: Studiengruppe insgesamt, Abbildung 10: Studiengruppe nach Ausschluss). Die Grundeigenschaften hierzu sind in Tabelle 8: Basisdaten der Studienprobanden abgebildet.

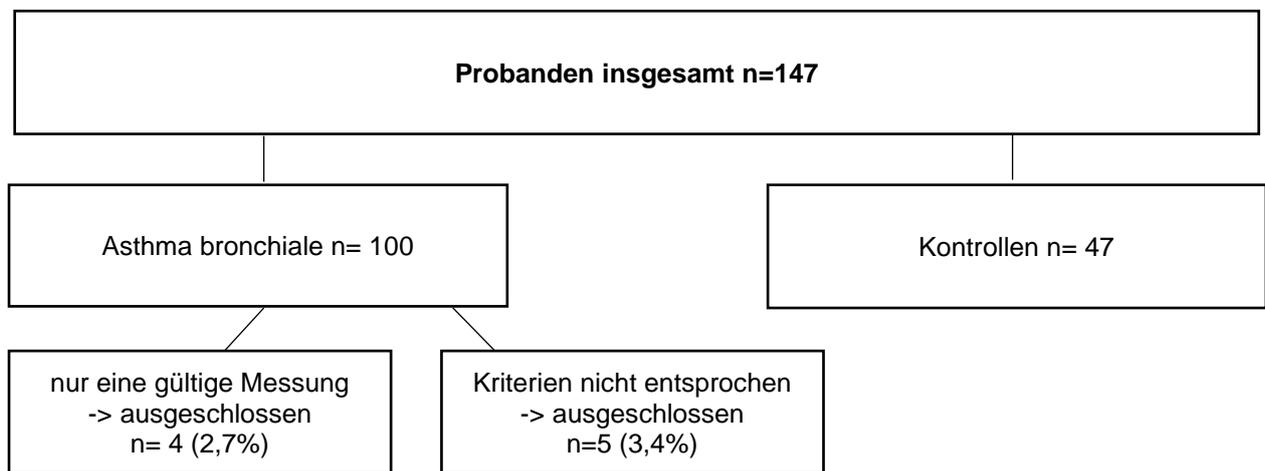


Abbildung 9: Studiengruppe insgesamt

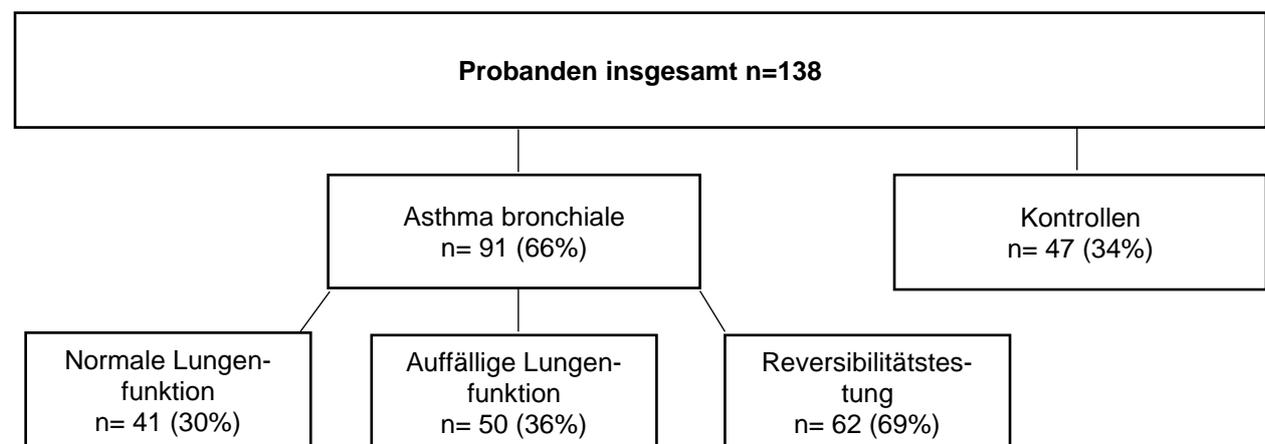


Abbildung 10: Studiengruppe nach Ausschluss

Tabelle 8: Basisdaten der Studienprobanden

		Asthma (n=91)		Kontrollen (n=47)		
	Einheit	Wert	Bereich	Wert	Bereich	p-Wert
<b>Alter</b>	Jahre	55±18	17-88	47±19	21-85	0,02*
<b>Größe</b>	cm	173±10	152-198	170±9	145-188	0,02*
<b>Gewicht</b>	kg	79±21	50-132	81±17	45-123	0,54
<b>mMRC</b>		1,1±1,2	0-4	0	0	<0,0001*
<b>Raucher</b>						
ja/ex/nie	n	18/36/37		4/12/31		0,02*
	%	20/40/40		9/25/66		

mMRC: modified Medical Research Council Dyspnea Skala. \*statistisch signifikant p<0,05

Die Reversibilitätstestung wurde bei 63 Probanden (69% der Asthma-Patienten) durchgeführt, weitere Informationen dazu sind in Tabelle 9 zu finden.

Tabelle 9: Reversibilitätstestung/ Broncholyse (Asthma n=63)

		Absolutwerte		Positivrate	
	Einheit	Wert	SD	n	%
<b>FEV<sub>1</sub></b>	%	13	±12	24	38
<b>RV</b>	%	9	±20	13	21
<b>D5-20</b>	%	24	±51	18	29
<b>Ax</b>	%	34	±46	24	38

FEV<sub>1</sub>: >12% und 200 ml Anstieg beschrieben in <sup>50</sup>, RV: >20% Abfall laut <sup>51</sup>, D5-20 >50%, und AX: >50% Abfall laut <sup>52</sup>. Andere Abkürzungen sind identisch mit Tabelle 10: Lungenfunktionsdiagnostik bei allen Studienprobanden.

Der Test fiel in 38% der Fälle für FEV<sub>1</sub> und AX positiv aus, sowie in 21% der Fälle für RV und 29% der Fälle für D5-20.

Alle abgebildeten Lungenfunktionsparameter der Asthmapatienten und der gesunden Kontrollen unterschieden sich bis auf die TLC, funktionelle Reservekapazität gemessen bei der Bodyplethysmographie und die ΔTLCO (Tabelle 10: Lungenfunktionsdiagnostik bei allen Studienprobanden).

Tabelle 10: Lungenfunktionsdiagnostik bei allen Studienprobanden

		Asthma (n=91)		Kontrollen (n=47)		
	Einheit	Wert	Bereich	Wert	Bereich	p-Wert
<b>Spirometrie</b>						
FEV <sub>1</sub> /VC	%Soll	84±14	42-112	99±7	84-115	<<0,001*
FEV <sub>1</sub> /FVC	%	72±10	44-92	83±6	71-99	<<0,001*
FEV <sub>1</sub>	%Soll	80±20	22-132	101±13	65-135	<<0,001*
VC	%Soll	95±18	42-132	102±13	64-124	0,01*
MEF <sub>75</sub>	%Soll	61±27	11-122	96±25	48-162	<<0,001*
MEF <sub>50</sub>	%Soll	48±26	10-127	88±27	35-170	<<0,001*
MEF <sub>25</sub>	%Soll	36±23	9-107	67±28	13-141	<<0,001*
<b>Bodyplethysmographie</b>						
TLC	%Soll	109±18	65-153	108±11	87-128	0,60
RV	%Soll	143±51	48-451	125±27	79-201	<0,01*
RV/TLC	%	45±11	22-80	37±8	21-57	<<0,001*
FRC <sub>pleth</sub>	L	3,4±0,9	1,1-6,0	3,1±0,5	2,3-4,2	0,05
<b>Transferfaktor</b>						
TLCO/VA	%Soll	88±15	62-122	96±10	80-116	<0,001*
TLCO	%Soll	79±16	41-125	87±10	66-108	<0,001*
ΔTLCO	%pt	12±9	0-44	11±8	0-33	0,50
<b>Impulsoszillometrie</b>						
D5-20	%	40±41	0-265	14±11	0-47	<0,001*
Ax	-	1,5±1,8	0,0-10,8	0,3±0,2	0,0-1,1	<0,001*
F <sub>res</sub>	Hz	19±8	6-44	11±4	3-22	<0,001*
<b>Multiple Breath Washout</b>						
LCl <sub>2,5</sub>	-	8,6±1,8	5,5-13,6	7,0±0,9	5,7-8,9	<0,001*
LCl <sub>5</sub>	-	6,6±1,3	4,5-10,4	5,6±0,6	4,5-7,0	<0,001*
FRC <sub>MBW</sub>	L	2,7±0,9	1,0-6,1	3,1±0,8	1,8-4,6	0,01*
S <sub>acin</sub>	L <sup>-1</sup>	0,17±0,15	-0,2-0,65	0,07±0,09	-0,35-0,21	<0,001*
S <sub>cond</sub>	L <sup>-1</sup>	0,06±0,04	-0,03-0,18	0,04±0,04	-0,07-0,13	<0,01*

FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, (F)VC: (forcierte) Vitalkapazität, MEF: Maximaler expiratorischer Fluss bei 75, 50 and 25% der FVC, TLC: totale Lungenkapazität, RV: Residualvolumen, TLCO/(VA): Transferkoeffizient (VA= ventiliertes Alveolarvolumen), FRC: funktionelle Residualkapazität, D5-20: Maßfunktion der kleinen Atemwege (Abweichung der Kurve), AX: Fläche unter der Reactance-Kurve, F<sub>res</sub>: Resonanzfrequenz, LCI: Lungen -Clearance Index mit Stopp-Punkt 2.5% und 5%, S<sub>acin</sub>: Ventilationsinhomogenitäts-Parameter im azinären Bereich, S<sub>cond</sub>: Ventilationsinhomogenitäts-Parameter im konduktiven Bereich. %Soll: Prozent des Erwarteten, %pt: Prozentpunkte, \*statistisch signifikant p<0.05.

Beide Lungen-Clearance-Indizes (LCl<sub>2,5</sub> und LCl<sub>5</sub>) sind bei Asthma Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erhöht (p< 0,001). Ebenfalls erhöht und signifikant unterschiedlich sind die Werte der kleinen Atemwege S<sub>acin</sub> und S<sub>cond</sub> (p<0,001 und p<0,01). Der Variationskoeffizient für Probanden mit Asthma bronchiale beträgt 3,4 für den LCl<sub>2,5</sub> und 3,5 für den LCl<sub>5</sub>. Es wurden keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich von LCl<sub>2,5</sub> (3,0%, p=0,28) und LCl<sub>5</sub> (3,2%, p=0,37) gefunden. Bei den Parame-

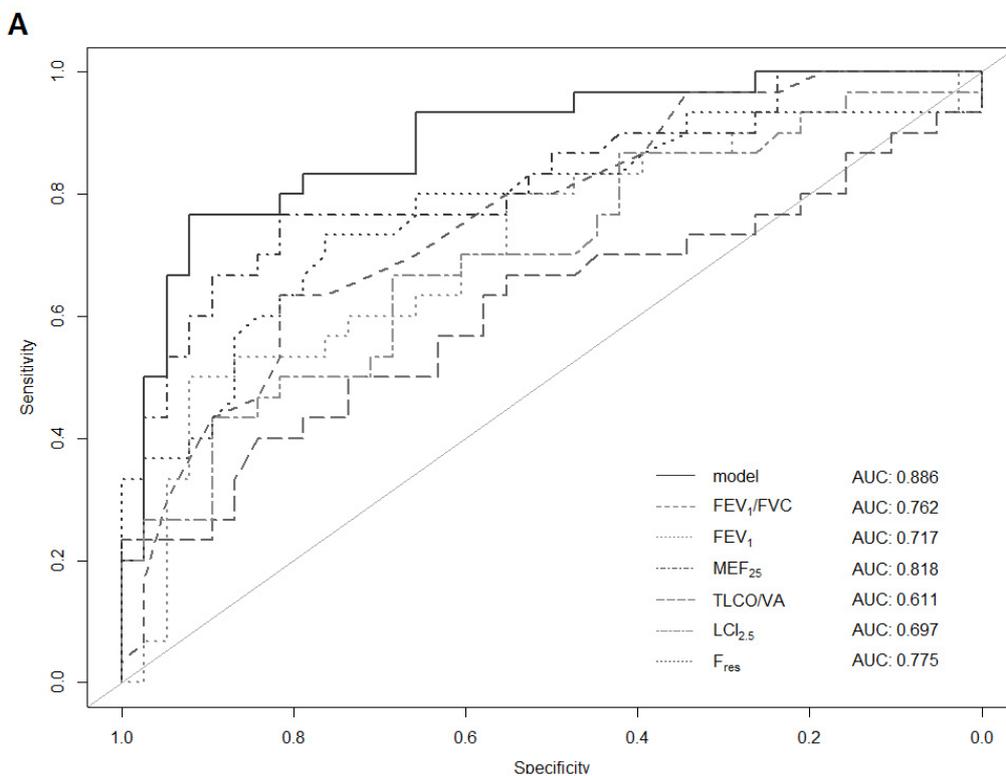
tern der lokalen Ventilationsinhomogenität zeigten sich größere Variationen. Der Variationskoeffizient für  $S_{acin}$  betrug 42% und 82% für  $S_{cond}$  bei Probanden mit der Grunderkrankung Asthma bronchiale, im Vergleich zu 39% ( $p=0,74$ ) und 127% ( $p=0,17$ ) der Kontrollprobanden. 41 Asthma-Patienten wiesen bei den Lungenfunktionstests normale Ergebnisse in der Spirometrie auf. Diese Ergebnisse und Details sind in Tabelle 11 aufgelistet.

Tabelle 11: Lungenfunktionsdiagnostik Patienten mit normaler Lungenfunktion und Kontrollen						
		Asthma (n=41)		Kontrollen (n=47)		
	Einheit	Wert	Bereich	Wert	Bereich	p-Wert
<b>Spirometrie</b>						
FEV <sub>1</sub> /VC	%Soll	93±9	79-112	99±7	84-115	<0,001*
FEV <sub>1</sub> /FVC	%	79±5	70-87	83±6	71-99	<0,001*
FEV <sub>1</sub>	%Soll	95±12	81-132	101±13	65-135	<0,001*
VC	%Soll	104±11	74-132	102±13	64-124	0,73
MEF <sub>75</sub>	%Soll	84±19	53-122	96±25	48-162	<0,01*
MEF <sub>50</sub>	%Soll	68±23	32-127	88±27	35-170	<0,001*
MEF <sub>25</sub>	%Soll	47±23	13-107	67±28	13-141	<0,001*
<b>Bodyplethysmographie</b>						
TLC	%Soll	109±15	73-146	108±11	87-128	0,65
RV	%	129±30	48-208	125±27	79-201	0,45
RV/TLC	%	40±8	22-57	37±8	21-57	0,05
FRC <sub>pleth</sub>	L	3,1±0,8	1,1-4,7	3,1±0,5	2,3-4,2	0,95
<b>Transferfaktor</b>						
TLC <sub>CO/VA</sub>	%Soll	87±15	63-122	96±10	80-116	<0,01*
TLC <sub>CO</sub>	%	82±15	50-125	87±10	66-108	0,07
ΔTLC <sub>CO</sub>	%pt	8±5	0-20	11±8	0-33	0,14
<b>Impulsoszillometrie</b>						
D5-20	%	27±27	0-130	14±11	0-47	<0,01*
Ax	-	0,9±1,1	0,0-5,0	0,3±0,2	0,0-1,1	<0,01*
F <sub>res</sub>	Hz	16±7	6-36	11±4	3-22	<<0,001*
<b>Multiple Breath Washout</b>						
LCI <sub>2,5</sub>	-	7,9±1,4	6-12	7,0±0,9	5,7-8,9	<0,001*
LCI <sub>5</sub>	-	6,2±1,1	4,5-7,0	5,6±0,6	4,5-7,0	<0,01*
FRC <sub>MBW</sub>	L	2,6±0,7	1,2-4,4	3,1±0,8	1,8-4,6	<0,01*
S <sub>acin</sub>	L <sup>-1</sup>	0,12±,14	-0,2-0,65	0,07±0,09	-0,35-0,21	0,05
S <sub>cond</sub>	L <sup>-1</sup>	0,05±0,04	-0,03-0,17	0,04±,04	-0,07-0,13	0,22

FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, (F)VC: (forcierte) Vitalkapazität, MEF: Maximaler expiratorischer Fluss bei 75, 50 and 25% der FVC, TLC: totale Lungenkapazität, RV: Residualvolumen, TLC<sub>CO</sub>(VA): Transferkoeffizient (VA= ventiliertes Alveolarvolumen), FRC: funktionelle Residualkapazität, D5-20: Maßfunktion der kleinen Atemwege (Abweichung der Kurve), AX: Fläche unter der Reactance-Kurve, F<sub>res</sub>: Resonanzfrequenz, LCI: Lungen -Clearance Index mit Stopp-Punkt 2.5% und 5%, S<sub>acin</sub>: Ventilationsinhomogenitäts-Parameter im azinären Bereich, S<sub>cond</sub>: Ventilationsinhomogenitäts-Parameter im konduktiven Bereich. %Soll: Prozent des Erwarteten, %pt: Prozentpunkte, \*statistisch signifikant p<0,05.

Im generalisierten, linearisierten Modell blieben folgende Werte auch nach Korrektur für das Alter als Prädiktoren für eine Erkrankung mit Asthma bronchiale: FEV<sub>1</sub>/FVC, die mittlere expiratorische Atemstromstärke bei 25% der FVC, LCI<sub>2,5</sub>, FRC<sub>MBW</sub>, Bewertung des Broncholyse-Erfolgs, Resonanzfrequenz und TLCO/VA. ROC-Analysen zeigten eine AUC von 0,886 für die Differenzierung von gesunden Kontrollen, die die diagnostische Aussagekraft der einzelnen Parameter überstieg (Abbildung 11: ROC-Analyse).

Die diagnostische Genauigkeit ist insgesamt niedriger, wenn nur Parameter der konventionellen Lungenfunktionsdiagnostik eingeschlossen wurden (AUC=0,819, p<0,05, Figure B). Bezüglich des LCI konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden: LCI<sub>5</sub> (AUC=0,683) und LCI<sub>2,5</sub> (AUC=0,697, p=0,27). Die mittlere Auswaschzeit bis zu einem LCI<sub>2,5</sub> beträgt bei gesunden Kontrollen 102±37s und bei Patienten mit Asthma bronchiale 102±39s. Sobald man den LCI<sub>5</sub> als Stoppunkt des Wash-outs nutzt, reduzieren sich die Zeiten signifikant: bei Gesunden um 24s (p<<0,001) und bei Erkrankten um 28s (p<<0,001).



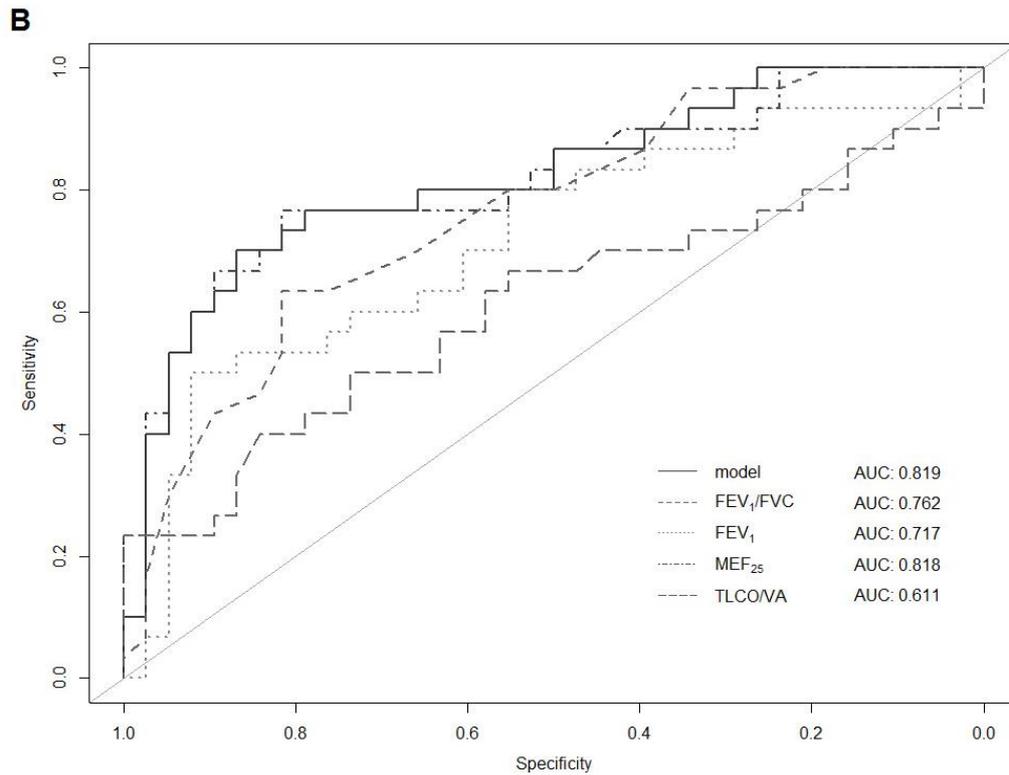


Abbildung 11: ROC-Analyse

Diagnostische Aussagekraft. ROC Analyse zur Differenzierung der Asthma bronchiale Patienten mit normaler, konventioneller Lungenfunktion ( $n=41$ ,  $FEV_1 \geq 80\%$  der Vorhersagen,  $FEV_1/FVC \geq 70\%$ ) und gesunden Kontrollen ( $n=47$ ). A gute diagnostische Aussagekraft ( $AUC= 0,886$ ) des Models, bei Einschluss der durch Regularisierung identifizierten Prädiktoren. B signifikant niedrigere Präzision ( $AUC=0,819$ ,  $p<0,05$ ), wenn nur Parameter der konventionellen Lungenfunktion eingeschlossen werden.

## 4 DISKUSSION

Es war uns möglich anhand unserer Studie aufzuzeigen, dass MBW-Messungen bei Asthma bronchiale Patienten durchführbar sind. In den vorliegenden Daten sind die Messwerte der globalen und lokalen Ventilationsinhomogenitäten der Asthma bronchiale Patienten im Vergleich zu denen lungengesunder Kontrollen erhöht. Diese Unterschiede bleiben auch dann bestehen, wenn man Patienten mit Asthma bronchiale, die über normale Lungenfunktionsparameter verfügen, mit gesunden Kontrollen vergleicht. MBW-Messungen können also zusätzliche Informationen liefern, um Patienten mit Asthma bronchiale zu identifizieren, die mit den herkömmlichen Standardmessverfahren übersehen werden. Die Genauigkeit unseres Vorhersagemodells wurde durch die Berücksichtigung der Kriterien der Beatmungsheterogenität sowie der Parameter der kleinen Atemwege erheblich verbessert. Die Möglichkeit eines früheren Stoppunktes bei 5% statt bei 2,5% wirkt sich, wie sich bei unseren Messungen gezeigt hat, nicht auf die Diagnoseleistung des LCI aus, verkürzt aber die Dauer des Auswaschvorgangs erheblich.

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen bereits veröffentlichter Daten pädiatrischer Patienten mit Asthma bronchiale überein. Trotz gut kontrollierter Erkrankung und einer normalen  $FEV_1$  konnten mittels unserer Messungen noch bestehende Ventilationsinhomogenitäten gezeigt werden. Darüber hinaus war auffällig, dass es bei den Messdaten signifikante Unterschiede zwischen denen von Erwachsenen mit Asthmaerkrankung und denen von Kontrollen in Bezug auf den Bereich der Ventilationsheterogenität der kleinen Atemwege gab.

Hier war zu sehen, dass beim Einschluss aller Asthma bronchiale Patienten bei beiden Parametern der kleinen Atemwege signifikante Unterschiede vorlagen. Diese Unterschiede sind im azinären Bereich deutlich ausgeprägter als im konduktiven. Bei näherer Betrachtung der Patientengruppe mit normaler Lungenfunktion wurde deutlich, dass hier lediglich ein signifikanter Unterschied seitens des azinären Bereichs der kleinen Atemwege vorliegt und dieser im konduktiven Bereich nicht zu sehen ist.

Diesbezüglich passend liegt eine Studie von Macleod et al. vor, welche die Ventilationsinhomogenität bei asthmakranken Kindern mit normaler  $FEV_1$  hinsichtlich der kleinen Atemwege untersuchte. Hierzu wurden bei beiden Gruppen im Abstand von einer

Woche jeweils zwei Messungen durchgeführt, welche eine reguläre Lungenfunktionsdiagnostik einschließlich Broncholyse-Testung und ein Multiple-Breath-Washout mit SF<sub>6</sub> inkludierten. Genau wie in unserer Studie hatten die an Asthma erkrankten Kinder mit normaler FEV<sub>1</sub> einen signifikant höheren LCI im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Macleod-Studie konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der Parameter der kleinen Atemwege zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Trotz allem ist diese Studie einer der ersten Versuche aufzuzeigen, dass es auch bei gut kontrolliertem Asthma bronchiale zu Ventilationsinhomogenitäten kommen kann <sup>30</sup>.

Darüber hinaus zeigte eine Studie von Zwitterloot et al. eine moderate, aber statistisch signifikante Erhöhung des LCI bei einer kleinen Gruppe von Kindern mit Asthma bronchiale. In dieser Studie konnte eine Wirkung der Therapie mittels Bronchodilatator mit Salbutamol im Hinblick auf die Ventilationsinhomogenität nachgewiesen werden. Dies ist vereinbar mit anderen bereits bestehenden Studienergebnissen <sup>30</sup>, die zeigen, dass eine ungleiche Belüftung der Lunge trotz eines gut kontrollierten Asthmas bestehen bleibt.

Es wurde auch eine sehr kleine Gruppe von vier Patienten mit positivem Bronchodilatator-Test herausgefiltert. Bei dieser kleinen Untergruppe war ein Abfall des LCI zu sehen. Dies lässt den Rückschluss zu, dass der Abfall nur auf eine Verminderung der Ventilationsinhomogenität zurückzuführen sein kann. Es liegt hier somit eine bessere Belüftung der Lunge zugrunde. Diese Veränderung war bereits in der Spirometrie zu sehen, konnte aber folglich durch die LCI-Messung bestätigt werden <sup>53</sup>.

Um die Ventilationsinhomogenität der Asthma bronchiale Patienten besser nachweisen zu können, kann zusätzlich zu den Standardtests nicht nur das Gasauswaschverfahren zu Hilfe genommen, sondern auch die bildgebende Diagnostik verwendet werden. Hier lässt sich auf eine von Svenningsen et al. im Jahr 2016 durchgeführte Studie zurückgreifen, deren Ergebnisse im Folgenden verdeutlicht werden sollen. Verglichen wurden hier die Spirometrie, MBWs mit N<sub>2</sub> und das MRT mit einer vorher definierten hyperpolarisierten Gasmischung. Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist eine Berücksichtigung der zeitlichen Komponente der jeweiligen Messungen (MBW, MRT) sehr wichtig. Beim MBW wird die Messung über mehrere Minuten hinweg durchgeführt, während der Proband entspannt ein- und ausatmet. Dagegen kann bei einer Bildgebung mittels MRT die Ventilationsinhomogenität nur als Momentaufnahme abgebildet

werden, da sich das Zeitfenster auf 8-10s beschränkt und somit nur ein kurzer Zeitraum der Luftverteilung wiedergegeben wird.

Anomalien, die mithilfe der Magnetresonanztomographie visuell dargestellt werden konnten, entsprachen einer signifikant schlechten Kontrolle der Asthmaerkrankung bei Erwachsenen. Hier zeigte der LCI eine schwächere Korrelation mit dem Asthma-Kontrollfragebogen (ACQ), welcher beinahe statistische Signifikanz erreichte. Der LCI korrelierte zudem gut mit offensichtlich schlecht ventilierten Arealen der Lunge, zeigte sich aber im multivariaten Modell nicht als unabhängiger Prädiktor der Asthmakontrolle. Nichtsdestotrotz ist die Studie aufgrund ihrer Größe in ihrer Aussagekraft zu schwach <sup>35</sup>.

Die Anwendung von MBWs in der Behandlung von respiratorisch erkrankten Patienten erfasst einige wichtige Informationen. In einer von Kjellberg et al. publizierten Studie konnte ein „Subtyp der kleinen Atemwege“ bei Asthma Patienten identifiziert werden. Diese Studie zeigte, dass durch IOS und MBW sich ergänzende Informationen zur Verfügung gestellt werden, wobei hier das MBW die sensitivere und auch diskriminierendere Methode zu sein scheint. Bei 23% der Asthmapatienten mit normaler FEV<sub>1</sub> wurden veränderte D5-20-Werte und bei 45% der Patienten veränderte LCI-Werte gemessen. Einfache klinische Parameter (FEV<sub>1</sub>, Rauchen und eine Eosinophilie im Blut) sagten also das Vorhandensein einer veränderten Funktion der kleinen Atemwege voraus. All diese Elemente liefern potenzielle Informationen für eine Phänotypisierung der Asthmaerkrankung <sup>54</sup>.

Die vorangegangenen Ergebnisse korrespondieren mit den von uns gemessenen Parametern bei Patienten mit Asthma bronchiale. Sowie auch mit früheren Berichten von IOS und MBW-Messungen bei COPD-Patienten. Die Erkrankung der kleinen Atemwege in frühen Stadien der Erkrankung wurde bereits mit der IOS detektiert und mit dem Vorhandensein von typischen Symptomen, wie beispielsweise Dyspnoe, verbunden <sup>55</sup>.

In frühen Stadien ist die IOS den Standard-Messmethoden überlegen, da sie bei Patienten mit normaler Lungenfunktion starke Raucher und auch frühe Stadien der COPD erkennen kann. Die Parameter der kleinen Atemwege gemessen mit der IOS spiegeln die Veränderungen der kleinen Atemwege also besser wider. Gerade Werte wie F<sub>res</sub> und R5-20 stellen strukturelle Veränderungen gut dar <sup>56</sup>.

Ebenso wurde gezeigt, dass der LCI generell bei Patienten mit COPD erhöht ist und auch synchron zur GOLD-Eingruppierung ansteigt. Gerade bei frühen Atemwegsveränderungen bei Patienten mit einer normalen FEV<sub>1</sub> scheint er als beste Maßeinheit zu fungieren. Diese Ergebnisse sind im gleichen Maße reproduzierbar und haben die gleichen Limitationen wie die bei Messungen von Patienten mit zystischer Fibrose<sup>31</sup>. Sogar bei Abwesenheit einer spirometrisch messbaren Obstruktion kann der LCI bereits erhöht sein<sup>33</sup>.

Die Erkrankung der kleinen Atemwege ist nicht nur bei Patienten mit Asthma und COPD zu sehen, sondern auch bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Eine Kombination der Messmethoden IOS und MBW konnte erfolgreich gesunde und nicht gesunde Kontroll-Patienten von denen mit pulmonaler Hypertonie unterscheiden. Auch hier war die azinäre Ventilationsinhomogenität im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erhöht<sup>48</sup>.

Erstaunlicherweise zeigten die traditionellen Parameter der kleinen Atemwege (MEF) in vorangegangenen Studien keinen weiteren diagnostischen Wert und wurden dort sogar als unspezifisch eingestuft<sup>48, 56</sup>.

Zusammenfassend und nach Beurteilung dieser neuen Daten hinsichtlich der kleinen Atemwege ergibt sich die Notwendigkeit, diese aufgrund ihres diagnostischen Einflusses zu nutzen. Im klinischen Rahmen sollten in Zukunft also einige Aspekte dieser neuen Messverfahren berücksichtigt werden.

Vor kurzem konnten Trinkmann et al. bereits zeigen, dass lediglich zwei Messungen eines MBWs ausreichen, um valide LCI-Werte zu erreichen.

Im klinischen Alltag wird das MBW allerdings noch nicht in der Routine eingesetzt, was insbesondere am zeitlichen Aufwand dieses Messverfahrens liegen dürfte. Dieser beträgt bei einer Dreifach-Messung bei Gesunden im Durchschnitt 462s, bei Asthmatikern 469s und bei Patienten mit COPD 592s. Aufgrund dessen zeigten Trinkmann et al. bereits, dass es möglich ist, die Anzahl der Messdurchgänge von 3 auf 2 zu reduzieren, was die Washout-Zeit deutlich verkürzt. Auswertungen der Studie zeigten, dass beim Einschluss der ersten beiden MBW-Messungen der LCI in allen Patientengruppen (Asthma, COPD, Sarkoidose) im Mittel stabil blieb, genauso wie in den gesunden Kontrollen:  $0,9 \pm 0,08\%$ . Die Testzeit reduzierte sich dabei im Durchschnitt um 155s, bei COPD-Patienten sogar um 200s, was bei einer gesamten Messzeit von durchschnitt-

lich 592s einen signifikanten zeitlichen Unterschied macht <sup>48</sup>. Diese Ergebnisse konnten durch eine Studie mit an zystischer Fibrose erkrankten Kindern bestätigt werden, bei der N<sub>2</sub> als Tracergas genutzt wurde <sup>57</sup>. Bezüglich des gleichen Messgases (SF<sub>6</sub>) ließ sich unsere Whitin-test-repeatability mit bereits publizierten Arbeiten über gesunde Erwachsene durchaus vergleichen. Die Standardabweichung betrug zwischen 2,5 und 4,5% für den LCI <sup>21, 24, 48, 58</sup>. Bei den Untersuchungen von pädiatrischen Patienten liegen die Standardabweichungen mit 3,2 bis 8,5% etwas höher <sup>59-61</sup>. Ebenso wurden größere Standardabweichungen für die Parameter der lokalen Ventilationsinhomogenität gezeigt, wobei deren Variabilität mit 17 bis 73% in den gesunden Kontrollen deutlich größer war als bei COPD-Patienten <sup>62</sup>. Zudem ist es uns in dieser Studie möglich gewesen, mindestens zwei erfolgreiche Messungen bei fast 90% der Patienten mit Asthma bronchiale und den gesunden Kontrollen durchzuführen. Wenn es realisierbar wäre einen früheren Stoppunkt zu wählen, wie es sich aus unseren Ergebnissen oben ableiten lässt, würde die Erfolgsrate bei den Messungen noch weiter ansteigen. Es wurde hierfür ein Vorhersagealgorithmus entwickelt, um den LCI zuverlässig von früheren Stoppunkten mit angemessener Genauigkeit zu extrapolieren. Dies hat das Potenzial, die Auswaschzeit um bis zu 41% zu verkürzen, wenn ein Vorhersagewert von 10% verwendet wird <sup>60</sup>. Eine ähnliche Zeitreduktion des Auswaschvorgangs kann möglicherweise erreicht werden, wenn der LCI über die bayesianische Statistik geschätzt wird <sup>63</sup>. In Übereinstimmung mit unseren Studienergebnissen ist der LCI bei 5% auch bei Kindern und Jugendlichen ein zuverlässiger Parameter <sup>64</sup> und dies sogar mit der gleichen diagnostischen Aussagekraft wie der übliche Stoppunkt bei 2,5% <sup>26</sup>. Nichtsdestotrotz erfordert dieser vorzeitige Endpunkt der MBW-Messungen separate Normwerte.

Laut einer Studie aus dem letzten Jahr gab es sogar die Überlegung, anstatt einem MBW-Test nur noch einen Single-Breath-Test durchzuführen. In dieser großangelegten Studie wurden 194 Probanden mit Asthma bronchiale und 224 gesunde Kontrollen bezüglich ihrer Parameter verglichen. Dazu gehörten nicht nur die Parameter der kleinen Atemwege, sondern auch die individuelle klinische Geschichte, Spirometrie, Eosinophile im Blut und der FeNO Test. Die Ergebnisse der Studie besagen, dass ein Single-breath-Test weniger sensitiv ist als die MBW-Tests, er aber trotzdem ein Marker einer schweren Erkrankung sein kann <sup>65</sup>.

Von daher bietet es sich an, den Test durchzuführen, auch wenn es durch eine eingeschränkte Compliance oder andere Hindernisse nur zu einem verwertbaren Messdurchgang kommt. Bei Möglichkeit einer Mehrfach-Messung sollte diese aber aufgrund der Datenlage bevorzugt werden.

#### 4.1 Vor- und Nachteile verschiedener Gase im Rahmen der LCI-Messungen.

Abgeleitete MBW-Indizes unterscheiden sich je nach Gasauswahl und Setup deutlich voneinander. Es existieren mehrere verschiedene Messmethoden und Gase, die bei den LCI-Messungen in Frage kommen. Standardmäßig in Benutzung sind aktuell Helium, Stickstoff und SF<sub>6</sub> wobei letzteres in unserer Studie eingesetzt wurde. Helium ist sehr viel leichter als die anderen genannten Gase und generiert systematisch höhere LCI-Werte. Darüber hinaus unterscheidet sich das Diffusionsgleichgewicht in den vergrößerten peripheren Atemwegen bei Patienten mit Emphysem zwischen den Gasen. Andere Nachteile bezüglich SF<sub>6</sub> sind seine vergleichsweise hohen Kosten und seine limitierte Verfügbarkeit, da es eines der stärksten Treibhausgase ist. Hier ist jedoch zu betonen, dass das in der Studie zu den Messungen genutzte Innocor® von Innovision allein schon aufgrund der Nutzung eines geschlossenen Gassystems deutlich kleinere Mengen an Gas verbraucht <sup>25</sup>.

Die Wahl, ein intrinsisches Gas wie Stickstoff für die MBW-Messungen zu nutzen, hat den Vorteil, dass der Sauerstoff, der für den Part des Washouts benötigt wird, flächendeckend vorhanden und bezahlbar ist. Ein weiterer Vorteil ist, dass Stickstoff bereits in allen Teilen der Lunge vorhanden ist <sup>25</sup>.

Das Argument, das MBW-System mit SF<sub>6</sub> sei zu teuer und zu komplex, um in der klinischen Routine eingesetzt zu werden, wird häufig genannt. Außerdem sei die Innocor®-Version und die benötigte SF<sub>6</sub>-Gasmischung nicht zertifiziert, beziehungsweise schwierig erhältlich. Um die klinische Anwendung zu erleichtern und den oben erwähnten Problemen aus dem Weg zu gehen, wurde seitens Innovision ein Innocor®-System eingeführt, welches zusammen mit dem benötigten Gas, für den klinischen Nutzen zugelassen ist und eine weniger komplexe und vor allem günstigere Alternative zum Massenspektrometersystem darstellt <sup>66</sup>.

Die im Folgenden aufgezählten Argumente verdeutlichen, warum wir SF<sub>6</sub> als Tracer-gas nutzen:

- 1) Da  $N_2$  nicht mit klinisch verfügbaren Technologien gemessen werden kann, ist es notwendig, sich auf indirekte Messungen zu stützen. Das bedingt die Annahme, dass aufgezeichnete Gase, die nicht Sauerstoff ( $O_2$ ) oder Kohlendioxid ( $CO_2$ ) sind,  $N_2$  sein müssen. Am LCI-Messpunkt, an dem die  $N_2$ -Konzentration nur etwa 2% beträgt, liegt die Fähigkeit die  $N_2$ -Konzentration genau zu bestimmen, deutlich unter der, die in der Konsenserklärung von Robinson et al. empfohlen wird <sup>19</sup>.
- 2) Ein Auswaschen mit 100%  $O_2$  entspricht nicht dem mit Raumluft durchgeführten: Während des Auswaschens von  $N_2$  mit 100%  $O_2$  ändert sich die Gasviskosität um  $\geq 10\%$ , was während des Tests eine signifikante dynamische Änderung der Verzögerungszeit des Gasanalysators verursacht und den Fließwiderstand in den oberen Atemwegen beeinflusst. Der  $O_2$ -Fluss durch die Alveolarmembran in schlecht belüfteten Regionen mit endkapillaren  $O_2$ -Sättigungen  $< 98\%$  wird auch beim Atmen von 100%  $O_2$  beeinflusst. Da dieser Effekt in gut belüfteten Regionen geringer ist, ändert sich die Verteilung der Belüftung.
- 3) Da  $N_2$  in Blut und Gewebe löslich ist, wird die Auswaschkurve durch gleichzeitiges Auswaschen von  $N_2$  aus Blut und Gewebe beeinflusst (Rückdiffusion) <sup>66</sup>. Zudem beschreiben Robinson et al. <sup>19</sup> in ihrem Consensus Statement die Unklarheit des physiologischen Impacts der Nutzung von 100% Sauerstoff. Darüber hinaus sind die Schwellenwerte, ab denen das Alter, Schlaf-Status und Sedierung mit der Zufuhr von 100% Sauerstoff interagieren weitgehend unbekannt <sup>67, 68</sup>.
- 4)  $N_2$  hat eine höhere Diffusionsrate und eine kleinere molekulare Masse im Vergleich zu dem bei uns verwendeten  $SF_6$  <sup>69</sup>.
- 5) Bei der Messmethode des  $N_2$ -Washouts wird zudem über Leckagen diskutiert, die die Messungen und somit die daraus ermittelten Parameter verfälschen. Diese zu identifizieren kann herausfordernd sein. Laut aktuellen Berichten hängt der Einfluss dieser Leckagen vom Ort der Messung, vom Atemmuster, der Dauer und der Größe des Lecks sowie dem Stadium des Washouts ab <sup>69</sup>. Der Einfluss von inspiratorischen Leaks ist bei Washouts mit  $SF_6$  deutlich von denen mit  $N_2$  zu unterscheiden, da dieses Auswaschverfahren mit Raumluft abläuft. Aufgrund dessen ist es nicht möglich, dass die Konzentration von  $SF_6$  im System verändert wird, sondern nur der inspiratorische Flow. Dieser wird bei unserem System jedoch nicht genutzt um Werte wie die FRC und den LCI zu berechnen, weshalb unsere Methode also weniger anfällig für Lecka-

gen ist <sup>70</sup>. Aufgrund des in unserem Versuchsablauf verwendeten, geschlossenen Systems kann ein inspiratorisches Leak leicht anhand eines vorübergehenden Abfalls der Gaskonzentration während der Inspiration erkannt werden.

Schließlich berichteten sowohl Schulzke et al. <sup>71</sup> als auch Robinson et al. <sup>19</sup>, dass das zur Durchführung von LCI-Tests erforderliche SF<sub>6</sub>-Gemisch häufig nicht allgemein verfügbar und nicht genehmigt ist. Diese Aussage unterliegt allerdings einem Missverständnis. Das mit dem Innocor®-System verwendete Gemisch besteht aus einem handelsüblichen 150ml-Gastank, welcher in der Europäischen Union, den USA und Kanada sowie in allen anderen europäischen Ländern, in denen Innocor® verwendet wird, erhältlich und zugelassen ist.

Trotz der allgemein bekannten Probleme der indirekten N<sub>2</sub>-Messung und der physiologischen Auswirkungen von reinem O<sub>2</sub> haben Forschungen gezeigt, dass die N<sub>2</sub>-Rückdiffusion möglicherweise viel wichtiger ist als bisher angenommen <sup>66</sup>.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte stets darauf geachtet werden, welches Gas für die Messung gewählt wurde. Momentan existieren noch keine soliden Referenzwerte für die MBW-Messungen mit SF<sub>6</sub>. Jedoch wurden in Messungen mit N<sub>2</sub> bereits verändernde Variablen, wie das Alter als Haupteinflussfaktor spezifiziert und deshalb als Kontroll-Variable in unser Modell mit einbezogen <sup>72</sup>. Dagegen scheint der Einfluss der Körpergröße bei Probanden über sechs Jahren vernachlässigbar zu sein, wobei sich ein nonlinearer Abfall bei der Nutzung von SF<sub>6</sub> als Tracergas zeigte <sup>73</sup>. Zusammen genommen stellen diese beiden Erkenntnisse eine wichtige Information für die Praxis dar und sollten in weiteren Untersuchungen abgeklärt werden.

Eine Studie aus dem Jahre 2010 vergleicht den N<sub>2</sub>-LCI mit dem nach der Goldstandardmethode erhaltenen SF<sub>6</sub>-LCI <sup>68</sup>. Hierbei wurden signifikante Unterschiede festgestellt. Die Autoren schlussfolgerten, dass unabhängige normative Werte und somit Interventionsstudien erforderlich sind, um die Rolle eines N<sub>2</sub>-LCI als Ergebnisgröße in klinischen Studien bei Mukoviszidose-Patienten zu klären. Die Übereinstimmungsgrenze zwischen N<sub>2</sub>- und SF<sub>6</sub>-LCI bei Mukoviszidose-Patienten lag bei >7 LCI-Einheiten und damit weit über der behandlungsbedingten Änderung, die in der Ivacaftor-Studie von 2,1 Einheiten berichtet wurde <sup>67</sup>.

Im vorangegangenen Teil wurde bereits über die Unterschiede der Gase diskutiert und aus diesen unterschiedlichen Gasen und ihren Eigenschaften ergeben sich nun weitere Herausforderungen. Es gibt keine allgemein gültigen, festen Grenzwerte für die LCI-Messungen wie bei den konventionellen Messverfahren. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2018 von Gugliani et al. <sup>74</sup> beschäftigt sich deshalb mit den unterschiedlichen Messergebnissen von N<sub>2</sub> und SF<sub>6</sub> und deren Differenzen beim gemessenen LCI-Wert. Hierzu wurde eine simultane Messung bei Kindern mit zystischer Fibrose und den dazu passenden gesunden Kontrollen durchgeführt. Simultan deshalb, damit es nicht wie bei vorangegangenen Studien zu Verfälschungen kommen kann. Es wurden also zwei Geräte, der Exhalyzer-D für N<sub>2</sub>-MBW und das Innocor® für SF<sub>6</sub>-MBW in Reihe geschaltet und eine normale Messung durchgeführt. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass nun beide Gase bei ihrer Messung dasselbe Atemmuster hatten und nach Beenden des Vorgangs anhand der beiden Gassignale ausgewertet werden konnten. Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass es Probleme mit der indirekten Messung von N<sub>2</sub> beim N<sub>2</sub>-Messgerät gibt und dass nach Elimination der Fehler und der Stickstoff back diffusion fast keine Unterschiede zwischen den beiden Gasen mehr bestehen. In Gruppen bestehend aus gesunden Kontrollen werden durch verschiedene Studien aber LCI-Unterschiede zwischen 8-10% zwischen beiden Gasen angegeben, wobei die Ergebnisse der N<sub>2</sub>-Messungen deutlich höher ausfallen. Wenn man alle technischen Fehler ausschließt, bleibt seitens des N<sub>2</sub> immer noch seine Rückdiffusion und unterschiedliche Werte bei LCI und FRC <sup>74</sup>.

Auch wenn bei Gugliani et al. nur eine zahlenmäßig kleine Studie vorliegt, sind die Ergebnisse relevant. Trotz allem braucht es aber zu diesem Thema größere Studien, welche es ermöglichen sollen, Normwerte festzulegen und eine genaue Abweichung zwischen den verschiedenen Gasen zu berechnen.

#### 4.2 Einfluss unterschiedlicher Parameter auf die Messergebnisse

Bezüglich der Ventilationsinhomogenität und der Phase-III-Parameter gibt es laut eines Consensus-Statements folgende neue Erkenntnisse, welche auch Auswirkung auf die Übertragbarkeit unserer Studie haben.

Bis zu einer formalen Bestätigung und einem Vergleich der Ventilationsinhomogenitäten bei Gruppen unterschiedlichen Alters mit variierenden V<sub>d</sub>, V<sub>t</sub> und FRC sollten Stu-

dien, die die SnIII-Analyse einbeziehen, idealerweise zusätzlich zur normalen Studien-  
gruppe eine Vergleichsgruppe aufweisen und unkorrigierte und korrigierte Werte dar-  
legen. Auch formale, objektive Qualitätskontrollen und eine Schwelle für die Akzeptanz  
eines Tests, sowie Ausschlusskriterien bezüglich der Atemmuster sollten vorliegen <sup>19</sup>.

Bei den Patientenkollektiven war es für uns höchste Priorität für ideale Bedingungen  
zu sorgen. Der Anteil der Patienten mit Asthma bronchiale war mit 91 Patienten fast  
doppelt so hoch, wie der der gesunden Kontrollen (47 Probanden). Dies war jedoch  
nach der Sortierung in Asthma-Patienten mit auffälliger und normaler Lungenfunktion  
nicht mehr relevant, da sich die Größe der Gruppen danach nur noch um 6 Probanden  
unterschied. Insgesamt waren die Kontrollen im Durchschnitt 8 Jahre jünger, 3cm klei-  
ner und wogen 2kg mehr. Bei den Patienten mit Asthma bronchiale gab es einen deut-  
lich höheren Raucheranteil und auch mehr Patienten, die eine Raucheranamnese auf-  
weisen.

Diese Raucheranamnese könnte laut einer vorangegangenen Studie von Verbanck  
auch zu Veränderungen der kleinen Atemwege führen. In der Studie aus dem Jahr  
2004 stellte sich heraus, dass  $S_{cond}$  und  $S_{acin}$  auf früheste Veränderungen der kleinen  
Atemwege reagieren können, insbesondere wenn die Raucher weniger als 10 Pa-  
ckungsjahre vorzuweisen hatten. In diesen frühen Stadien fiel ein Abfall des Transfer-  
faktors auf, der sehr gut die vorliegende Ventilationsinhomogenität widerspiegeln kann  
und nicht zwingend auf die Zerstörung des Parenchyms hindeutet. In weiter fortge-  
schrittenen Raucherstadien existieren unterschiedliche Muster der Parameter der klei-  
nen Atemwege, die die Zerstörung des Parenchyms charakterisieren.

In einer weiteren Studie sollten also bei der Auswahl der Patientenkollektive möglichst  
gleiche Voraussetzungen in Bezug auf den Tabakkonsum gewählt werden. Dies haben  
wir auf Grund der dann zu geringen Gruppengröße vernachlässigt <sup>75</sup>.

In vorangegangenen Studien wurden bereits Fragebögen zur Patientenzufriedenheit  
während den MBW-Messungen ausgefüllt und ausgewertet. Bei diesen Fragebögen  
kam heraus, dass die Wash-in Protokolle gut durchzuführen waren. Auch die Nach-  
frage, ob ein offenes oder geschlossenes System bevorzugt würde, ergab keine signi-  
fikante Differenz. Im Vergleich erzeugten beide Messsysteme jedoch unterschiedliche  
Gasmengen und Messzeiten. Die größte Unannehmlichkeit bei 43% der Probanden,  
sei aber der zu tragende Nasenclip gewesen <sup>21</sup>.

In Summe lässt sich sagen, dass sich unsere Ergebnisse gut in die bereits bestehende Literatur der pädiatrischen Kohorten und auch der anderen Testgase einfügen und somit die routinemäßige Verwendung der MBWs erleichtern können.

#### 4.3 Limitationen

Diese von uns durchgeführte Studie beschäftigt sich mit Erwachsenen Patienten, die an Asthma bronchiale erkrankt sind. Andere Erkrankungen wie COPD, Sarkoidose oder interstitielle Lungenerkrankungen werden mit unseren Studienergebnissen nicht abgedeckt und sollten in zukünftigen Studien anhand des gleichen Schemas verglichen werden. Aufgrund der Konzentration auf die Erkrankung Asthma bronchiale sollten die Ergebnisse nicht leichtfertig auf andere Erkrankungen übertragen werden. Hinzu kommt auch, dass sich unsere Arbeit hauptsächlich mit dem LCI beschäftigt, der sich anhand der Messung mit SF<sub>6</sub> als Resultat eines MBW berechnet. Daher ist eine unkritische Übertragung auf Messungen mit anderen Testgasen mit Vorsicht zu genießen.

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse sollten einige Punkte beachtet werden. Der erste Nachteil unserer Studie ist, dass zu Beginn der Messungen bei den Asthma bronchiale Patienten keine Einteilung in den Schweregrad der Erkrankung stattgefunden hat. Auch ein Asthmakontrolltest lag nicht vor. Die Patienten wurden lediglich anhand der mMRC-Dyspnoe-Skala durch den Untersuchenden eingeschätzt. Zurückliegende Einflussfaktoren oder Ereignisse, die im ACT abgefragt werden, sind somit nicht dokumentiert. Es fehlen Angaben über die Asthma-Aktivität innerhalb der letzten vier Wochen und ob in diesem Zeitraum eine Kurzatmigkeit aufgetreten ist. Außerdem wurden die Asthmabeschwerden bezüglich ihres zeitlichen Auftretens (in der Nacht oder am frühen Morgen) nicht abgefragt. Auch Informationen über den Einsatz der Bedarfsmedikation und der Kontrolle des Asthmas sollten in zukünftigen Studien mit erörtert werden. In unserem Fall war es nicht möglich, all diese zusätzlichen Informationen für jeden Studienteilnehmer zu beschaffen. Wir empfinden dies auch nicht als allzu großen Nachteil, da es in unserer Studie primär um die Evaluation der Durchführbarkeit ging. Ebenso wurde auch auf das Durchführen von Messungen der Labormarker und der Durchführung des FeNO-Tests verzichtet. Letztere zeigten keinen Unterschied zwischen Kindern mit Asthma bronchiale und gesunden Kontrollen, bei deren Messungen der LCI signifikant erhöht war <sup>30</sup>.

In einer weiteren Studie wäre es also sinnvoll, unsere Ergebnisse zu bestätigen und zusätzlich bei allen Patienten und Probanden vor den Messungen den ACT durchzuführen, um eine genauere Vorhersage bezüglich der Krankheitsaktivität zu erhalten.

Eine Medikamentenanalyse wurde von unserer Seite aus nicht durchgeführt und könnte auch im Hinblick auf den Unterschied der Asthma Erkrankten mit normaler und auffälliger Lungenfunktion eine Rolle spielen.

Unser Querschnittsdesign erlaubt keine Schätzungen bezüglich der minimal clinically important difference der MBW-Messungen mit Schwefelhexafluorid im Vergleich zu  $N_2$ . Aufgrund der hohen Intra-test-repeatability sollten kleine longitudinale Veränderungen der Patientenparameter identifiziert werden können. Trotz allem ist diesbezüglich weitere Forschung nötig. Insgesamt tragen unsere Ergebnisse aber dazu bei eine weitere Wissenslücke im Bereich der MBW-Messungen bei Erwachsenen zu schließen. Die so oft thematisierte personalisierte Medizin sollte nicht auf einen einzelnen Biomarker reduziert werden, weshalb die durch unsere MBW- Messungen veranschaulichte Bewertung der Beatmungsheterogenität ein weiterer Baustein sein kann, um die Phänotypisierung von Patienten mit Asthma bronchiale voranzutreiben.

### *Schlussfolgerung*

Es ist möglich und sinnvoll MBW-Messungen mit  $SF_6$  als Tracergas bei Asthma bronchiale Patienten durchzuführen. Sowohl die globalen (LCI), als auch die lokalen ( $S_{acin}$ ,  $S_{cond}$ ) Ventilationsinhomogenitäten sind im Vergleich mit pulmonal gesunden Probanden erhöht. Es bleiben jedoch Unterschiede bei der Gruppe der Asthma-Patienten bestehen, die in der Spirometrie keine Obstruktion zeigen. Die mit einem MBW gemessenen Parameter können also zusätzliche Informationen, gerade über die Parameter der kleinen Atemwege enthalten, die dazu genutzt werden können, Asthma-Patienten mit einer veränderten Ventilation zu identifizieren, die durch die üblichen Tests bisher noch nicht erkannt werden.

Der LCI, als wichtigster MBW-Parameter wird durch das Einsetzen eines früheren Endpunktes, wie bereits aufgezeigt, nicht in seiner Aussagekraft getrübt. Jedoch wird damit die Dauer des Auswaschvorgangs deutlich verkürzt. Die Reproduzierbarkeit war für beide LCI Stopppunkte hoch. Hier zeigten  $S_{acin}$  und  $S_{cond}$  eine größere Variabilität.

Wie in unserer Studie gezeigt ist es sinnvoll, die IOS und auch MBWs zusätzlich zu den üblichen Messmethoden durchzuführen. In Zukunft sollen in unserer pneumologischen Ambulanz weitere Messungen mit Probanden mit verschiedensten Lungenerkrankungen durchgeführt werden. Ziel ist es hierbei unter anderem Normwerte für Messungen mit SF<sub>6</sub> für die verschiedenen Patientenkollektive zu definieren.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten Jahren sind Atemwegserkrankungen, die vor allem die kleinen Atemwege betreffen, auf dem Vormarsch. Dazu gehört auch die Erkrankung Asthma bronchiale, welche eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt ist. Sie nimmt in Europa mit einem Gradienten von Ost nach West zu, wohingegen Asthma bronchiale in Entwicklungsländern seltener gesehen wird.

In Verbindung mit der Obstruktion der Erkrankung steht eine Ventilationsinhomogenität, die mit der von uns genutzten Methode des Multiple-Breath-Washouts (MBW) und der Impulsoszillometrie (IOS) erfasst werden kann. Beim Asthma bronchiale liegen die meisten bereits erfassten Daten in Form von pädiatrischen Patientenkollektiven vor, wohingegen Daten zu erwachsenen Asthma bronchiale Patienten kaum vorhanden sind. Ein weiteres Problem ist, dass als Tracergas für die Messungen meist Stickstoff, anstatt Schwefelhexafluorid ( $\text{SF}_6$ ), wie bei unserer Studie, verwendet wurde. Dieser ist jedoch bezüglich seiner technischen Anwendbarkeit mit einigen Problemen, wie beispielsweise der Stickstoff back diffusion behaftet.

Die MBWs sind seit Jahren eine bekannte Technik in der Objektivierung der Lungenfunktion und auch Unterstützung der Standardmessverfahren. Leider waren die Kosten dafür bislang zu hoch, um sie routinemäßig in der Klinik zu etablieren. Erst durch die Entwicklung eines neuen photo-magneto-akustischen Gasanalysators und der benötigten Hardware konnte eine Kostenreduktion und die Messung am Patientenbett ermöglicht werden. Durch Einführen eines geschlossenen Systems wurde auch die Menge des benötigten Gases reduziert und die Einwaschzeit deutlich verkürzt.

Aufgrund dessen war es unser Ziel, in einer prospektiven, klinischen Studie die Anwendbarkeit von MBWs mit  $\text{SF}_6$  als Tracergas zu ermitteln und dies vor allem in einem Kollektiv mit erwachsenen Asthmapatienten zu tun. Methodisch wurden bei 147 Probanden eine Bodyplethysmographie, eine IOS und ein MBW mit  $\text{SF}_6$  durchgeführt. Die Parameter des MBW repräsentieren globale Ventilationsinhomogenitäten anhand des Lung Clearance Index (LCI), azinäre Veränderungen anhand des Wertes  $S_{\text{acin}}$ . Die konduktive Ventilationsinhomogenität wird anhand von  $S_{\text{cond}}$  wiedergespiegelt. All diese Parameter wurden anhand von drei aufeinander folgenden Messungen ermittelt. Der LCI wurde für die Endpunkte bestimmt, an denen die  $\text{SF}_6$ -Konzentration auf 2,5% bzw. 5% abgefallen war.

In die finale Analyse wurden 138 Probanden mit validen Datensätzen eingeschlossen, darunter 91 Patienten mit Asthma bronchiale (66%) und 47 Kontrollen (34%). Die Ergebnisse des  $LCI_{2,5}$  und  $LCI_5$  der Asthma bronchiale Patienten waren signifikant höher als die der gesunden Kontrollen ( $p < 0,001$ ). Auch die Parameter der IOS waren pathologisch verändert. Zudem konnte festgestellt werden, dass sich die Aussagekraft des LCI bei Verwendung des früheren Endpunktes (5%) nicht ändert.

Es war uns möglich anhand unserer Studie aufzuzeigen, dass MBW-Messungen bei Asthma bronchiale Patienten durchführbar sind. In den vorliegenden Daten sind die globalen und lokalen Ventilationsinhomogenitäten der Asthma bronchiale Patienten im Vergleich zu denen lungengesunder Kontrollen erhöht. Diese Unterschiede bleiben auch dann bestehen, wenn man Patienten mit Asthma bronchiale, die über normale Lungenfunktionsparametern verfügen, mit denen von gesunden Kontrollen vergleicht. MBW-Messungen können also zusätzliche Informationen liefern, um Patienten mit Asthma bronchiale zu identifizieren, die mit den herkömmlichen Standardmessverfahren übersehen werden. Die Genauigkeit unseres Vorhersagemodells wurde durch die Berücksichtigung der Kriterien der Beatmungsheterogenität sowie der Parameter der kleinen Atemwege erheblich verbessert. Die Möglichkeit eines früheren Stopppunktes bei 5% statt bei 2,5% wirkt sich, wie sich bei unseren Messungen gezeigt hat, nicht auf die Diagnoseleistung des LCI aus, verkürzt aber die Dauer des Auswaschvorgangs deutlich.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Kroegel, CC, Ulrich: (Ed.) *Klinische Pneumologie : das Referenzwerk für Klinik und Praxis*, Stuttgart [u.a.], Thieme, 2014.
2. Kay, AB: Allergy and allergic diseases. First of two parts. *The New England journal of medicine*, 344: 30-37, 2001.
3. Smith, DH, Malone, DC, Lawson, KA, Okamoto, LJ, Battista, C, Saunders, WB: A national estimate of the economic costs of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 156: 787-793, 1997.
4. Moffatt, MF, Gut, IG, Demenais, F, Strachan, DP, Bouzigon, E, Heath, S, von Mutius, E, Farrall, M, Lathrop, M, Cookson, WOCM: A Large-Scale, Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma. *New England Journal of Medicine*, 363: 1211-1221, 2010.
5. Rabe, KF, Vermeire, PA, Soriano, JB, Maier, WC: Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *The European respiratory journal*, 16: 802-807, 2000.
6. Larsson, K, Stallberg, B, Lisspers, K, Telg, G, Johansson, G, Thuresson, M, Janson, C: Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR). *Respiratory research*, 19: 12, 2018.
7. Carr, TF, Altisheh, R, Zitt, M: Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organization Journal*, 10: 20, 2017.
8. Dausset, CNdGaFJ: *A GABRIEL Consortium Large-Scale Genome-Wide Association Study of Asthma*. 2019. Online: [https://www.cnrgh.fr/gabriel/study\\_description.html](https://www.cnrgh.fr/gabriel/study_description.html), Stand: 03.03.2019
9. Moffatt, MF, Kabesch, M, Liang, L, Dixon, AL, Strachan, D, Heath, S, Depner, M, von Berg, A, Bufe, A, Rietschel, E: Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*, 448: 470, 2007.
10. Partridge, MR, van der Molen, T, Myrseth, SE, Busse, WW: Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC pulmonary medicine*, 6: 13, 2006.
11. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., DAeV, unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie: S2k  
-  
*Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)*. 2018, AWMF-Register Nr. 020/006. Online: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-006l\\_S2k\\_COPD\\_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung\\_2018-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf), Stand: 21.01.2018.

12. Husemann, K, Kohlhäufel, M: Lung clearance index. *Der Pneumologe*, 12: 490-499, 2015.
13. Kroegel, CC, Ulrich: (Ed.) *Klinische Pneumologie : das Referenzwerk für Klinik und Praxis*, Stuttgart [u.a.], Thieme, 2014.
14. Bjermer, L: Targeting small airways, a step further in asthma management. *The clinical respiratory journal*, 5: 131-135, 2011.
15. Aurora, P, Bush, A, Gustafsson, P, Oliver, C, Wallis, C, Price, J, Stroobant, J, Carr, S, Stocks, J: Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 171: 249-256, 2005.
16. Hjalmarson, O, Sandberg, K: Abnormal lung function in healthy preterm infants. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 165: 83-87, 2002.
17. Fowler, WS, Cornish, ER, Jr., Kety, SS: Lung function studies. VIII. Analysis of alveolar ventilation by pulmonary N<sub>2</sub> clearance curves. *The Journal of clinical investigation*, 31: 40-50, 1952.
18. Kraemer, R, Meister, B: Fast real-time moment-ratio analysis of multibreath nitrogen washout in children. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*, 59: 1137-1144, 1985.
19. 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. *The European respiratory journal*, 41: 507-522, 2013.
20. Clemensen, P, Christensen, P, Norsk, P, Gronlund, J: A modified photo- and magnetoacoustic multigas analyzer applied in gas exchange measurements. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*, 76: 2832-2839, 1994.
21. 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 research*, 2, 2016.
22. Horsley, A, Siddiqui, S: Putting lung function and physiology into perspective: cystic fibrosis in adults. *Respirology (Carlton, Vic)*, 20: 33-45, 2015.
23. Kent, L, Reix, P, Innes, JA, Zielen, S, Le Bourgeois, M, Braggion, C, Lever, S, Arets, HG, Brownlee, K, Bradley, JM, Bayfield, K, O'Neill, K, Savi, D, Bilton, D, Lindblad, A, Davies, JC, Sermet, I, De Boeck, K: Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 13: 123-138, 2014.
24. 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.

25. Usemann, J, Yammine, S, Singer, F, Latzin, P: Inert gas washout: background and application in various lung diseases. *Swiss medical weekly*, 147: w14483, 2017.
26. 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. *BMJ open respiratory research*, 1: e000031, 2014.
27. Winkler, J, Hagert-Winkler, A, Wirtz, H, Hoheisel, G: [Modern impulse oscillometry in the spectrum of pulmonary function testing methods]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 63: 461-469, 2009.
28. Janssens, JP, Nguyen, MC, Herrmann, FR, Michel, JP: Diagnostic value of respiratory impedance measurements in elderly subjects. *Respiratory medicine*, 95: 415-422, 2001.
29. Vogel, J, Smidt, U: *Impuls-Oszillometrie: Analyse der Atemmechanik in Ambulanz und Klinik, Epidemiologie und experimenteller Forschung*, Pmi-Verlag-Gruppe, 1994.
30. Macleod, KA, Horsley, AR, Bell, NJ, Greening, AP, Innes, JA, Cunningham, S: Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. *Thorax*, 64: 33-37, 2009.
31. Bell, AS, Lawrence, PJ, Singh, D, Horsley, A: Feasibility and challenges of using multiple breath washout in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13: 2113, 2018.
32. Fährndrich, S, Lepper, P, Trudzinski, F, Seibert, M, Wagenpfeil, S, Bals, R: Lung clearance index is increased in patients with COPD-LCI measurements in the daily routine. *J Pulm Respir Med*, 6: 354, 2016.
33. Trinkmann, F, Saur, D, Roth, K, Borggreffe, M, Kaden, JJ, Michels, JD, Saur, J: Multiple breath washout (MBW) using sulfur hexafluoride—Proof of concept in COPD. *Eur Respiratory Soc*, 2016.
34. Trinkmann, F, Gawlitza, J, Kunstler, M, Schafer, J, Schroeter, M, Michels, JD, Stach, K, Dosch, C, Saur, J, Borggreffe, M, Akin, I: Small Airway Disease in Pulmonary Hypertension-Additional Diagnostic Value of Multiple Breath Washout and Impulse Oscillometry. *Journal of clinical medicine*, 7, 2018.
35. Svenningsen, S, Nair, P, Guo, F, McCormack, DG, Parraga, G: Is ventilation heterogeneity related to asthma control? *The European respiratory journal*, 48: 370-379, 2016.
36. García-Quero, C, Carreras, J, Martínez-Cerón, E, Casitas, R, Galera, R, Utrilla, C, Torres, I, García-Río, F: Small Airway Dysfunction Impairs Quality of Life Among Smokers With No Airflow Limitation. *Archivos de bronconeumologia*, 2019.
37. Sugawara, H, Saito, A, Yokoyama, S, Tsunematsu, K, Takahashi, H: Comparison of therapeutic effects of inhaled corticosteroids on three subtypes of cough variant asthma as classified by the impulse oscillometry system. *Respiratory research*, 20: 41, 2019.

38. Buhl, R, Humbert, M, Bjermer, L, Chanez, P, Heaney, LG, Pavord, I, Quirce, S, Virchow, JC, Holgate, S: Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respiratory Soc*, 2017.
39. Korevaar, DA, Westerhof, GA, Wang, J, Cohen, JF, Spijker, R, Sterk, PJ, Bel, EH, Bossuyt, PM: Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine*, 3: 290-300, 2015.
40. Price, DB, Buhl, R, Chan, A, Freeman, D, Gardener, E, Godley, C, Gruffydd-Jones, K, McGarvey, L, Ohta, K, Ryan, D, Syk, J, Tan, NC, Tan, T, Thomas, M, Yang, S, Konduru, PR, Ngantcha, M, d'Alcontres, MS, Lapperre, TS: Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*, 6: 29-39, 2018.
41. Criée, C-P, Baur, X, Berdel, D, Bösch, D, Gappa, M, Haidl, P, Husemann, K, Jörres, R, Kabitz, H-J, Kardos, P: Leitlinie zur Spirometrie. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 69: 147-164, 2015.
42. Bösch, D, Criée, C-P: *Lungenfunktionsprüfung : Durchführung – Interpretation – Befundung*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2013.
43. Gonem, S, Singer, F, Corkill, S, Singapuri, A, Siddiqui, S, Gustafsson, P: Validation of a photoacoustic gas analyser for the measurement of functional residual capacity using multiple-breath inert gas washout. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 87: 462-468, 2014.
44. Innovision: <Innocor+LCI+Method+A-3(1).pdf>. 2013.
45. Kroegel, CC, Ulrich: (Ed.) *Klinische Pneumologie : das Referenzwerk für Klinik und Praxis*, Stuttgart [u.a.], Thieme, 2014.
46. Smith, H, Vogel, J, Arnold, J, Eichler, R: Impuls-Oszillometrie in der Früherkennung obstruktiver Atemwegserkrankungen. *Sonderausgabe IOS, Firma Jaeger Höchberg*, 1997.
47. Verbanck, S, Schuermans, D, Van Muylem, A, Paiva, M, Noppen, M, Vincken, W: Ventilation distribution during histamine provocation. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*, 83: 1907-1916, 1997.
48. 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 pulmonary medicine*, 17: 185, 2017.
49. Team, RC: *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. 2017, R Foundation for Statistical Computing. Online: <https://www.r-project.org/>, Stand:
50. Pellegrino, R, Viegi, G, Brusasco, V, Crapo, R, Burgos, F, Casaburi, R, Coates, A, Van Der Grinten, C, Gustafsson, P, Hankinson, J: Interpretative strategies for lung function tests. *European respiratory journal*, 26: 948-968, 2005.

51. McCartney, CT, Weis, MN, Ruppel, GL, Nayak, RP: Residual Volume and Total Lung Capacity to Assess Reversibility in Obstructive Lung Disease. *Respiratory care*, 61: 1505-1512, 2016.
52. Smith, HR, P.; Goldman, M.: *Lung Function testing: European Respiratory Society Monograph*, Sheffield (UK), European Respiratory Society, 2005.
53. Zwitserloot, A, Fuchs, SI, Müller, C, Bisdorf, K, Gappa, M: Clinical application of inert gas Multiple Breath Washout in children and adolescents with asthma. *Respiratory medicine*, 108: 1254-1259, 2014.
54. Kjellberg, S, Houltz, BK, Zetterstrom, O, Robinson, PD, Gustafsson, PM: Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. *Respiratory medicine*, 117: 92-102, 2016.
55. Crisafulli, E, Pisi, R, Aiello, M, Vigna, M, Tzani, P, Torres, A, Bertorelli, G, Chetta, A: Prevalence of Small-Airway Dysfunction among COPD Patients with Different GOLD Stages and Its Role in the Impact of Disease. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 93: 32-41, 2017.
56. Su, ZQ, Guan, WJ, Li, SY, Ding, M, Chen, Y, Jiang, M, Chen, XB, Zhong, CH, Tang, CL, Zhong, NS: Significances of spirometry and impulse oscillometry for detecting small airway disorders assessed with endobronchial optical coherence tomography in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13: 3031-3044, 2018.
57. Foong, RE, Harper, AJ, Skoric, B, King, L, Turkovic, L, Davis, M, Clem, CC, Rosenow, T, Davis, SD, Ranganathan, S, Hall, GL, Ramsey, KA: The clinical utility of lung clearance index in early cystic fibrosis lung disease is not impacted by the number of multiple-breath washout trials. *ERJ open research*, 4, 2018.
58. Grillo, L, Irving, S, Hansell, DM, Nair, A, Annan, B, Ward, S, Bilton, D, Main, E, Davies, J, Bush, A, Wilson, R, Loebinger, MR: The reproducibility and responsiveness of the lung clearance index in bronchiectasis. *The European respiratory journal*, 46: 1645-1653, 2015.
59. Aurora, P, Gustafsson, P, Bush, A, Lindblad, A, Oliver, C, Wallis, CE, Stocks, J: Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax*, 59: 1068-1073, 2004.
60. Gronbaek, J, Hallas, HW, Arianto, L, Pedersen, K, Thomsen, A, Chawes, BL, Bisgaard, H: New time-saving predictor algorithm for multiple breath washout in adolescents. *Pediatric research*, 80: 49-53, 2016.
61. Robinson, PD, Stocks, J, Aurora, P, Lum, S: Abbreviated multi-breath washout for calculation of lung clearance index. *Pediatric pulmonology*, 48: 336-343, 2013.
62. Husemann, K, Berg, N, Engel, J, Port, J, Joppek, C, Tao, Z, Singer, F, Schulz, H, Kohlhauf, M: Double tracer gas single-breath washout: reproducibility in healthy subjects and COPD. *The European respiratory journal*, 44: 1210-1222, 2014.

63. Mahar, RK, Carlin, JB, Ranganathan, S, Ponsonby, AL, Vuillermin, P, Vukcevic, D: Bayesian modelling of lung function data from multiple-breath washout tests. *Statistics in medicine*, 37: 2016-2033, 2018.
64. Yammine, S, Singer, F, Abbas, C, Roos, M, Latzin, P: Multiple-breath washout measurements can be significantly shortened in children. *Thorax*, 68: 586-587, 2013.
65. Kjellberg, S, Viklund, E, Robinson, PD, Zetterstrom, O, Olin, AC, Gustafsson, P: Utility of single versus multiple breath washout in adult asthma. *Clinical physiology and functional imaging*, 2018.
66. Nielsen, JG: Lung clearance index: should we really go back to nitrogen washout? *European Respiratory Journal*, 43: 655-656, 2014.
67. Ratjen, FA, Sheridan, H, Lee, P-S, Song, T, Stone, A, Davies, J: Lung clearance index as an endpoint in a multicenter randomized control trial of Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have mild lung disease. In: *B35 PATHOGENESIS AND CLINICAL ISSUES IN CYSTIC FIBROSIS*. American Thoracic Society, 2012, pp A2819-A2819.
68. Tiddens, HA, Donaldson, SH, Rosenfeld, M, Pare, PD: Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively? *Pediatric pulmonology*, 45: 107-117, 2010.
69. 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 research*, 4, 2018.
70. Nielsen, JG: Impact of leaks in sulfur hexafluoride and nitrogen multiple-breath washout systems. *ERJ open research*, 4: 00119-02018, 2018.
71. Schulzke, SM, Frey, U: Consensus statement on inert gas washout measurement: at the threshold of clinical use. *Eur Respiratory Soc*, 2013.
72. Verbanck, S, Thompson, BR, Schuermans, D, Kalsi, H, Biddiscombe, M, Stuart-Andrews, C, Hanon, S, Van Muylem, A, Paiva, M, Vincken, W, Usmani, O: Ventilation heterogeneity in the acinar and conductive zones of the normal ageing lung. *Thorax*, 67: 789-795, 2012.
73. Lum, S, Stocks, J, Stanojevic, S, Wade, A, Robinson, P, Gustafsson, P, Brown, M, Aurora, P, Subbarao, P, Hoo, AF, Sonnappa, S: Age and height dependence of lung clearance index and functional residual capacity. *The European respiratory journal*, 41: 1371-1377, 2013.
74. 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. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*, 2018.
75. Verbanck, S, Schuermans, D, Meysman, M, Paiva, M, Vincken, W: Noninvasive assessment of airway alterations in smokers: the small airways revisited. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 170: 414-419, 2004.

## 7 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Lenz, Steffi Anne  
Geburtsdatum: 05.09.1987  
Geburtsort: Freiberg/ Sachsen  
Familienstand: ledig  
Vater: Dr. ing. Wolfgang Lenz  
Mutter: Michaela Lenz

### SCHULISCHER WERDEGANG

1994 – 1998                      Grundschule Bliesransbach  
1998 – 2007                      Willi-Graf-Gymnasium Saarbrücken  
15.06.2007                      Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2014/15                      Beginn des Studiums der Humanmedizin  
    An der Universität Heidelberg, Fakultät Mannheim  
13.09.2016                      Erster Abschnitt der  
    Ärztlichen Prüfung (M1)  
2016 – 2019                      Klinischer Abschnitt des Studiums

## 8 DANKSAGUNG

Ich danke 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.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herr Priv.-Doz. Dr.med. Frederik Trinkmann, I. Medizinische Universitätsklinik, Fakultät für klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg, für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Dr.med. Trinkmann gilt zudem mein Dank, da er diese Arbeit erst möglich machte und mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt hat.

Unsere zahlreichen und unermüdlichen fachlichen Gespräche, seine Ratschläge und Anmerkungen, die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit immer wieder neue Aspekte und Ansätze entdecken ließen, haben mich und meine Arbeit ständig begleitet und unterstützt. Auch die vielen nichtwissenschaftlichen und motivierenden Gespräche haben meine Arbeit bereichert.

Ebenso danke ich Herrn Jan Simon, Frau Anne Lenz, Herrn Dr. René Schellenberg, Frau Leonie Hofmann und Herrn Arne Hermanns für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Außerdem danke ich den medizinisch-technischen Assistentinnen des Lungenfunktionslabors Frau Sabrina Krämer und Frau Maria Moritz für die Unterstützung und Hilfsbereitschaft während der gesamten Studiendauer.

Besonders herzlich möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie und meinen Freunden für die unermüdliche Stärkung und Motivierung danken, sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken.