

Aus der Medizinischen Klinik – Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität
München
Direktor: Professor Dr. med. M. Reincke
Pneumologie
Leiter: Prof. Dr. med. R.M. Huber

Lungenfunktionstest bei Mukoviszidose-Patienten
Vergleich der Impuls-Oszillometrie mit Ganzkörperplethysmographie
und Spirometrie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thomas Wiesböck
aus
München

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Jürgen Behr

Mitbetreuung durch den
habilitierten Mitarbeiter: PD Dr. med. R. Fischer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2010

meiner Frau und meinen Kindern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
2. Stand der Forschung	8
2.1. Geschichte der Impuls-Oszillometrie	8
2.2. Anwendungsgebiete der Impuls-Oszillometrie	8
2.3. Vergleich zwischen verschiedenen Lungenfunktionstestungsmethoden	9
2.4. Krankheitsbild der Mukoviszidose	11
2.5. Krankheitsverlauf bei Mukoviszidose	11
2.6. Prognose bei Mukoviszidose	13
2.7. Verlaufskontrolle bei Mukoviszidose	13
2.8. Darstellung des Verlaufes der Mukoviszidose	14
2.9. Bronchospasmodolysetest bei Mukoviszidose-Patienten	15
3. Fragestellung und Hypothesen	16
4. Patienten, Material und Methodik	17
4.1. Patienten	17
4.2. Material	17
4.3. Messgeräte	18
4.3.1. <i>Ganzkörperplethysmographie</i>	18
4.3.2. <i>Spirometrie</i>	19
4.3.2.1. Dynamische Lungenvolumina	21
4.3.2.2. Statische Lungenvolumina	21
4.3.2.3. Graphische Darstellung der Parameter	22
4.3.2.4. Differenzierung der Ventilationsstörungen	22
4.3.3. <i>Impuls-Oszillometrie</i>	23
4.4. Methodik und statistische Auswertung	26
4.4.1. <i>Allgemeine klinische Testbedingungen</i>	26
4.4.2. <i>EDV</i>	26
4.4.3. <i>Statistik</i>	26
4.4.3.1. Beschreibung der Daten	26
4.4.3.2. Spearman-Korrelationen und Streudiagramme	26
4.4.3.3. Vergleich anhand des Verlaufes	27
4.4.3.4. Vergleich anhand der Bronchospasmodolyse	27
4.4.3.5. ROC-Kurven	27
4.4.3.6. Trendanalyse	28
4.4.3.7. Beurteilung der Bronchospasmodolyse	28

5. Ergebnisse	29
5.1. Beschreibung der Daten	29
5.2. Vergleich der verschiedenen Messprinzipien	30
5.2.1. <i>Vergleich der Ganzkörperplethysmographie mit der Spirometrie</i>	30
5.2.1.1. Direkter Vergleich der Parameterdaten	30
5.2.1.2. Vergleich anhand des Verlaufes	31
5.2.1.3. Vergleich anhand der Bronchospasmyse	31
5.2.2. <i>Vergleich der Ganzkörperplethysmographie mit der Impuls-Oszillometrie</i>	32
5.2.2.1. Direkter Vergleich der Parameterdaten	32
5.2.2.2. Vergleich anhand des Verlaufes	33
5.2.2.3. Vergleich anhand der Bronchospasmyse	34
5.2.2.4. ROC-Kurven	35
5.2.3. <i>Vergleich der Spirometrie mit der Impuls-Oszillometrie</i>	36
5.2.3.1. Direkter Vergleich der Parameterdaten	36
5.2.3.2. Vergleich anhand des Verlaufes	37
5.2.3.3. Vergleich anhand der Bronchospasmyse	38
5.2.3.4. ROC-Kurven	39
5.3. Trendanalyse	41
5.3.1. <i>Trendanalyse anhand von Einzelfallverläufen</i>	41
5.3.2. <i>Trendanalyse anhand der Tendenz von Einzelfallverläufen</i>	42
5.3.3. <i>Trendanalyse anhand eindeutiger Parameterveränderungen</i>	42
5.4. Bronchospasmysetest	43
6. Diskussion	47
6.1. Darstellung des Patientengutes	47
6.1.1. <i>Datenerhebung</i>	47
6.1.2. <i>Repräsentanz der Daten</i>	47
6.1.3. <i>Anzahl der getesteten Patienten</i>	48
6.2. Diskussion der Methodik	48
6.2.1. <i>Studiendesign</i>	48
6.2.2. <i>Methodenspezifische Fehlerquellen</i>	49
6.3. Diskussion der Ergebnisse	50
6.3.1. <i>Vergleich der Ganzkörperplethysmographie mit der Spirometrie</i>	50
6.3.1.1. Direkter Vergleich der Parameterdaten	50
6.3.1.2. Vergleich anhand der Bronchospasmyse	51
6.3.1.3. Vergleich anhand des Verlaufes	52

6.3.2. <i>Vergleich der Ganzkörperplethysmographie mit der Impuls-Oszillometrie</i>	52
6.3.2.1. Korrelationen und Streudiagramme	52
6.3.2.2. Vergleich anhand der Bronchospasmolyse	54
6.3.2.3. Vergleich anhand des Verlaufes	54
6.3.2.4. ROC-Kurven	54
6.3.3. <i>Vergleich der Spirometrie mit der Impuls-Oszillometrie</i>	55
6.3.3.1. Korrelationen und Streudiagramme	55
6.3.3.2. Vergleich anhand der Bronchospasmolyse	56
6.3.3.3. Vergleich anhand des Verlaufes	57
6.3.3.4. ROC-Kurven	57
6.3.4. <i>Vergleich aller drei Verfahren</i>	58
6.3.4.1. Korrelationen und Streudiagramme	58
6.3.4.2. Vergleich anhand der Bronchospasmolyse	59
6.3.4.3. Vergleich anhand des Verlaufes	60
6.3.4.4. Vergleich der Beurteilung von Bronchospasmolyse und Verlauf	60
6.3.5. <i>Trendanalyse</i>	61
6.3.5.1. Chronologischer Verlauf mit Hilfe von Mittelwerten	61
6.3.5.2. Trendanalyse anhand der Einzelfallverläufe	62
6.3.5.3. Trendanalyse anhand eindeutiger Parameterveränderungen	63
6.3.6. <i>Bronchospasmolyse</i>	63
6.4. Schlussfolgerungen	64
7. Zusammenfassung	65
8. Literaturverzeichnis	67
9. Abbildungsnachweis	79
10. Anhang	80
10.1. Liste der verwendeten Abkürzungen	80
10.2. Danksagung	82
10.3. Lebenslauf	83

1. Einleitung

Eine möglichst genaue, die Lungenphysiologie widerspiegelnde Beurteilung der Lungenfunktion sollte auf der geeigneten Messtechnik basieren (Johnson et al., 1999). Heute stehen dafür viele, zum Teil grundverschiedene Methoden zur Verfügung, deren jeweilige Vor- und Nachteile beachtet werden müssen (Patouchas et al., 2008).

Die in der vorliegenden Studie zur Diskussion gebrachte Impuls-Oszillometrie zählt zu den neueren Lungenfunktionstests. Sie gehört zur Gruppe der oszillometrischen Verfahren, bei denen die wesentlichen Parameter auf der Grundlage einer äußeren Anregung ermittelt werden (Mead, 1969). Einer der bedeutendsten Vorteile dieses Prinzips ist die von der Mitarbeit des Patienten unabhängige Durchführbarkeit. So kann dieses Verfahren letztlich – bei geeigneter Adaption an den Probanden – an jeder Person egal welchen Alters oder Bewusstseinszustandes durchgeführt werden (Frei et al., 2005). Zudem ermöglicht die Impuls-Oszillometrie bei wesentlich geringerem technischem Aufwand, als dies zum Beispiel bei der Ganzkörperplethysmographie der Fall ist, eine unproblematischere, nicht auf wenige Standorte beschränkte Diagnostik.

All diese Vorteile, zu denen auch die Möglichkeit der Differenzierung der Funktionsparameter in periphere und zentrale Atemwege gehört, müssen gegen eventuelle Nachteile aufgewogen werden (Bisgaard et al., 1995).

Die Frage, in welchem Verhältnis, konkret bei Mukoviszidose-Patienten, die Impuls-Oszillometrie zur Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie steht, war Anlass dieser Studie. Der Studie liegen die klinischen Daten aus vier Jahren Verlaufskontrolle der Patienten in der Mukoviszidose-Ambulanz zugrunde. Ein Vergleich der Parameterinformationen aus den drei genannten Verfahren soll klären, ob die Impuls-Oszillometrie grundsätzlich eine ausreichende Beurteilung des Verlaufs ermöglicht. Nur dann wäre sie ein wichtiges ergänzendes und ökonomisch sinnvolles Instrument der Lungenfunktionsdiagnostik, wenn sie auch sicherlich nicht dazu geeignet ist, die anderen Methoden zu ersetzen.

2. Stand der Forschung

2.1. Geschichte der Impuls-Oszillometrie

Im Jahre 1956 beschrieben Dubois et al. erstmals eine oszillatorische Meßmethode für die mechanischen Eigenschaften der Lunge und des Thorax. Sie stellte ein Messprinzip dar, das aus der Wellentheorie bis dahin nur auf die Elektrizitätslehre angewandt worden war und nun auf die Mechanik übertragen wurde (Dubois et al., 1956). 1968 veröffentlichten Grimby et al. eine weitere grundlegende Arbeit über die Methode (Grimby et al., 1968) und 1971 publizierten Smidt und Muysers ihre Variante der monofrequenten Oszillometrie (Smidt et al., 1971). Multifrequente Oszillometrie ließ die Rechenleistung damaliger Computer nicht zu. Die für die praktische Verwirklichung entscheidende Idee kam 1976 von Korn, indem er den Vergleichswiderstand als Schlauch ausbildete, der für die Oszillationsfrequenz einen hohen, für die langsamere Atemfrequenz aber nur einen niedrigen Widerstand bot (Smidt et al., 1976). 1976 entwickelten Landser et al. ein Gerät, das mit mehreren Frequenzen arbeitete. Man testete alle Frequenzen bis zu 320 Hz durch, kam aber einhellig zu dem Schluss, dass für die atemmechanische Analyse Frequenzen über ca. 32 Hz nicht interessant sind (Landser et al., 1976).

1981 wurde von Müller und Vogel schließlich eine andere Technik, die Impuls-Oszillometrie, beschrieben, bei der anstelle des elektrisch erzeugten Frequenzgemisches, das über einen definierten Zeitraum appliziert wird, ein elektrischer Rechteck-Impuls gegeben wird, der durch die mechanischen Eigenschaften des nachgeschalteten Lautsprechers in ein Gemisch der gewünschten Frequenzen umgewandelt wird. Dadurch wurde die Methode wesentlich vereinfacht und praktikabler (Müller und Vogel, 1981).

2.2. Anwendungsgebiete der Impuls-Oszillometrie

Die Impuls-Oszillometrie wird zur Ergänzung der konventionellen Lungenfunktionsdiagnostik eingesetzt. Sie kann dazu dienen, die Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie zu objektivieren, da sie z.B. in zentrale und periphere Veränderungen differenzieren kann (Goldman, 2001). Da die Impuls-Oszillometrie nahezu unabhängig von der Mitarbeit des Patienten ist, erweitert sich ihr

Einsatzgebiet erheblich im Vergleich zur konventionellen Diagnostik (Reinhold et al., 1998). So kann die Altersgrenze auf zweijährige Kinder gesenkt werden. Außerdem können geriatrische Patienten und solche, die zu einer aktiven Mitarbeit nicht in der Lage sind, untersucht werden. Ebenso gehören arbeitsmedizinische Fragestellungen zum Anwendungsbereich.

Die sensitive Feststellung einer pulmonalen Obstruktion in Ruheatmung ist die hauptsächliche Aufgabe der Impuls-Oszillometrie, wobei, wie schon oben erwähnt, proximale von distalen Obstruktionen unterschieden und vom respiratorischen Kollaps abgegrenzt werden können. Zudem dient die Impuls-Oszillometrie der Erfassung extrathorakaler Atemwegsveränderungen wie Stenosen (Smith, 2002).

2.3. Vergleich zwischen verschiedenen Lungenfunktionstestungsmethoden

Um einen Vergleich zwischen der Ganzkörperplethysmographie und der Spirometrie herzustellen, wurden bei Schwabl et al. Parameteränderungen als Reaktion auf einen Bronchospasmolysetest bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COLD-Patienten) gemessen. Die größte Abweichung zum Vorwert wurde bei dem ganzkörperplethysmographischen Wert „totaler Atemwiderstand“ (R_{tot}) registriert. Bei den spirometrischen Messwerten zeigten die Werte Einsekundenkapazität (FEV_1) und Peak flow (PEF) die größten Veränderungen. Die Untersuchung zeigt, dass die ganzkörperplethysmographischen Messwerte am ehesten auch nur geringe Veränderungen nach einer Bronchospasmolyse aufwiesen. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei diesem Messverfahren die geringste Anzahl an Non-Respondern fand (Schwabl et al., 1990).

Durch Bronchoprovokation mit Metacholin versuchten Fichter et al. einen methodischen Vergleich zwischen polyfrequenter Oszillationsmethode und Ganzkörperplethysmographie bzw. Spirometrie. Es zeigte sich eine mittlere Korrelation für die oszillatorischen Parameter im unteren Frequenzbereich mit FEV_1 bzw. Atemwegwiderstand (R_{aw}). Hierbei ergab sich prozentual die größte Veränderung für die Reactance (größere Variabilität), gefolgt von R_{aw} , Resonanzfrequenz, oszillatorischer Resistance und FEV_1 . Die oszillatorischen Parameter wiesen mit steigender Frequenz eine abnehmende Empfindlichkeit auf.

Insgesamt waren Ganzkörperplethysmographie und Reactance bzw. Resonanzfrequenz vergleichbar empfindlich. Weniger empfindlich zeigte sich FEV₁, dieses hatte aber auch eine geringere Variabilität (Fichter et al., 1990). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Bisgaard et al. Die Reihenfolge mit Abnahme der Sensitivität wurde angegeben mit: respiratorische Reactance (X_{rs}) > spezifischer Atemwegswiderstand (sR_{aw}) > FEV₁. Das Ausmaß der Reaktion auf die Provokation variierte auch hier beträchtlich zwischen den angewandten Methoden. FEV₁ hatte im Gegensatz zu sR_{aw} , X_{rs} und respiratorischer Widerstand (R_{rs}) eine schlechtere Sensitivität, dafür aber eine ausgesprochen gute Reproduzierbarkeit (Bisgaard et al., 1995).

Ebenso Ziel einer Studie von Vink et al. war es, die Sensitivität und Spezifität der Impuls-Oszillometrie-Parameter (IOS-Parameter) zu evaluieren, um das Ausmaß einer Obstruktion zu quantifizieren. Verglichen wurden die IOS-Parameter mit FEV₁ und PEF. Um die Beziehung zwischen FEV₁, PEF und IOS-Parametern zu untersuchen, wurden Korrelationen nach Pearson berechnet. Zur Beschreibung der Sensitivität und Spezifität des Wechsels in PEF und IOS-Parametern als Antwort auf Provokation im Vergleich zu FEV₁ wurde mit Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven und mit der darunter liegenden Fläche (AUC) gerechnet. Resistance (R) und Reactance (X) korrelierten signifikant mit FEV₁. Die Kombination mit bester Sensitivität und Spezifität, um einen 15 %igen Abfall von FEV₁ zu entdecken, wurde erreicht, wenn eine Zunahme um 50 % verglichen mit dem Ausgangswert von R_5 als Trennpunkt verwendet wurde. Die Fläche unter der ROC-Kurve für Resistance bei 5 Hz (R_5) war dann größer als die für PEF und Resistance bei 10 Hz (R_{10}) (Vink et al., 2003).

Eine andere Form des Vergleichs zwischen IOS und herkömmlichen Lungenfunktionstests (cPFT) zeigte Al-Mutairi. Mit Hilfe des European Community Respiratory Health Survey I (ECRHS I) Fragebogens wurden die Diagnosen Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) gestellt und dann mit den Parametern der cPFT bzw. IOS verglichen. Die IOS zeigte eine bessere Sensitivität als die cPFT und hatte eine vergleichbare Spezifität im Erkennen gesunder oder kranker Personen (Al-Mutairi et al. 2007).

Hellinckx et al. führten einen Vergleich zwischen Impuls-Oszillometrie und Ganzkörperplethysmographie durch. Es wurde eine nur moderate Korrelation zwischen R_{aw} und R_{rs} aufgezeigt. Obwohl die mittleren Abweichungen gering waren, unterschätzte die Impuls-Oszillometrie merklich hohe Resistenzwerte,

wohingegen R_{rs} der Impuls-Oszillometrie bei niedrigen Resistancewerten eindeutig höhere Werte als R_{aw} annahm. Es wurde gefolgert, dass dies ein Indikator dafür sein könnte, dass die Impuls-Oszillometrie den Atemwiderstand bei kleinen Hertz-Werten überschätzt (Hellinckx et al., 2001).

2.4. Krankheitsbild der Mukoviszidose

Die Mukoviszidose ist die häufigste letale autosomal-rezessiv vererbte Krankheit in der weißen Bevölkerung (Davis et al., 1996). Die Häufigkeit beträgt 1:2500 Neugeborene und beruht zu 67,5 % auf der Mutation $\Delta F508$. Alle anderen Mutationen haben eine Häufigkeit von unter 2 % (Sheppard et al., 2001). Deutschlandweit gibt es etwa 6000 Mukoviszidose-Patienten. Die Geschlechterverteilung zeigt sich mit 52% männlichen und 48 % weiblichen Patienten nahezu ausgewogen (App, 2002). Bei 56 % der Fälle wird die Mukoviszidose im ersten Lebensjahr, bei 25 % im Alter von 1 – 3 Jahren und bei nur 4 % über dem 18. Lebensjahr diagnostiziert.

Das mediane Überlebensalter in Deutschland lag 2000 bei 31,2 Jahren. Historisch betrachtet muss hinzugefügt werden, dass 1940 dieser Wert bei einem Jahr lag und 1960 bei 10 Jahren (Hauber et al., 2001).

Die initialen Symptome bei Mukoviszidose, die zu einer Vorstellung bei einem Arzt führen, verteilen sich wie folgt: Bei 50,5 % der Patienten stehen respiratorische Symptome, bei 42,9 % die Malnutrition, bei 35 % Steatorrhoen, bei 18,8 % ein Mekoniumileus im Vordergrund der Symptomatik. Wie schon die initialen Symptome erahnen lassen, weisen 90 % aller Mukoviszidose-Patienten in Deutschland eine pulmonal betonte Verlaufsform auf. Pulmonale Komplikationen sind auch die Haupttodesursache (Rosenstein et al., 1998).

2.5. Krankheitsverlauf der Mukoviszidose

Die ersten makroskopischen Läsionen werden durch Hypersekretion und/oder Akkumulation von Sekreten mit erhöhter Konsistenz in den Bronchiolen verursacht (Zeulzer et al., 1949). Morphometrische Atemwegsuntersuchungen bei Mukoviszidose-Säuglingen haben Erweiterungen der Ausführgänge der submukösen, azinären Drüsen gezeigt, ein histopathologischer Befund, welcher schon vor Auftreten erster Atemwegsinfektionen nachweisbar ist (Sturgess et al.,

1982). Es wird deshalb vermutet, dass es eher die Hypersekretion als die bronchiale Infektion ist, welche zu primären histopathologischen Veränderungen führt. Die ersten, anfänglich viralen, später bakteriellen bronchialen Infekte stören die mukoziliäre Clearance zusätzlich. In der Folge kommt es zur Bronchiolitis und obstruktiven Bronchitis. Histopathologisch ist eine Hypertrophie der nach distal in die Bronchiolen verlegten submukösen Drüsen und eine erhöhte Anzahl an Becherzellen festzustellen. Bronchiektasen in kleinen Atemwegen, ausgeprägter in den Ober- als Unterlappen, sind die Folgen dieses Prozesses. In späteren Stadien werden eine obliterierende Bronchiolitis, eine massive pulmonale Überblähung mit regionalen Obstruktivemphysemen, eine interstitielle Pneumonitis, organisierte pneumonische Infiltrate und eine diffuse Alveolar-destruktion gefunden (Sobonya et al., 1986; Tomashefski et al., 1986). Die Restriktion der Lunge kommt durch eine extensive Fibrosierung des peribronchialen Gewebes zustande. Weitere histopathologische Befunde sind bronchiektatische Zysten, emphysematöse Bullae und subpleurale Zysten, welche letztlich zur Entwicklung von Pneumothoraces führen. Die Bronchialarterien sind erweitert. Dies kann zu Hämoptoe führen (Penketh et al., 1987).

Das pulmonale Verdachts- und Frühsymptom bei Mukoviszidose ist ein an Pertussis erinnernder, chronischer Husten. Im Säuglingsalter handelt es sich meist um einen trockenen Husten. Erst später wird der Husten „produktiv“. Des Weiteren fallen im Säuglings- und Kleinkindesalter die gehäuften Infekte (75 %) der oberen, aber auch der unteren Atemwege auf. Für den erfahrenen Kliniker ist bereits in diesem frühen Stadium der Erkrankung die pulmonale Überblähung feststellbar (Hamutcu et al., 2002).

Die Progredienz des pulmonalen Befalls steht in direkter Beziehung zur abundanten Sputumproduktion. Hier ist auch der wichtigste Ansatz zur Therapie zu suchen. Im weiteren Verlauf fallen Dyspnoe und Zyanose, Faszthorax, sowie Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel auf. Patienten mit Mukoviszidose entwickeln als Ausdruck der pulmonalen Destruktion nebst den Bronchiektasen auch ein progredientes Emphysem. Solche Emphysemlasen können im Sinne von pulmonalen Komplikationen platzen und führen, wenn pleuranah gelegen, zu Pneumothoraces (5 %), welche oft eine thorakoskopisch durchzuführende Pleurodese erfordern. Hämoptoe als Ausdruck der starken Entzündung der Bronchialschleimhaut ist ein weiteres, manchmal lebensbedrohliches Symptom, welches zur therapeutischen Intervention zwingt. Das Endstadium ist gekenn-

zeichnet durch die pulmonale Insuffizienz und die dadurch entstehende pulmonal-arterielle Hypertonie, welche zum Cor pulmonale führt (Kraemer, 2001).

2.6. Prognose bei Mukoviszidose

Anhand der epidemiologischen Daten konnten Prognosefaktoren für ein längeres Überleben identifiziert werden. Über die stärkste Aussagekraft verfügt die Lungenfunktion. Bei einer FEV₁ unter 30 % und einem PaO₂ unter 55 mmHg liegt die 2-Jahres-Mortalität bei 50 %. Eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Burkholderia cepacia* verkürzt ebenfalls die Lebenserwartung. Es hat jedoch erst der Übergang von der nichtmukoiden in die mukoide *Pseudomonas*form und damit der Übergang von der Besiedelung zur Infektion eine unmittelbare Verschlechterung der Lungenfunktion zur Folge. Die Besiedelung selbst scheint im Vergleich zu Patienten, die nicht besiedelt sind, ohne Auswirkungen auf die Lungenfunktion zu sein (Kerem et al., 1992).

2.7. Verlaufskontrolle bei Mukoviszidose

Die Verlaufskontrolle bei Mukoviszidose basiert bei Lungenmanifestation im Wesentlichen auf der Beurteilung der Lungenfunktion. Grundsätzlich ist es sinnvoll, alle drei Monate das Gewicht und bei Kindern auch die Größe zu bestimmen, da der Ernährungsstatus in enger Beziehung zur Funktion des Atemsystems steht. Zur direkten Beurteilung des pulmonalen Systems gehört die Auskultation und Perkussion, sowie die Bestimmung der etablierten Parameter, die sich aus der Spirometrie ergeben. Hierzu gehört an erster Stelle – vor allem bei Erwachsenen – die Bewertung der FEV₁. So wird gewöhnlich eine Absenkung der FEV₁ um 10 % als ein Zeichen der Verschlechterung der Lungenerkrankung bewertet. Werden Obstruktionen diagnostiziert, kann mit Hilfe der Postbronchodilatationsspirometrie eventuell eine Verbesserung nachgewiesen werden, die eine Behandlung mit Bronchodilatoren indizieren würde. Bei akuter respiratorischer Verschlechterung oder bei pulmonaler Hypertension sollte die Oxygenierung während des Schlafes kontrolliert werden, da sich bei Patienten, die tagsüber unter Umständen eine normale Sättigung aufweisen, deutlicher bzw. erst nachts die Verschlechterung bemerkbar macht. Patienten, die einen FEV₁-Wert unter

30 % des Sollwertes haben, sind besonders durch nächtliche Hypoxie und Hyperkapnie gefährdet (Wagener et al., 2003).

Bei Verdacht auf restriktive Veränderungen werden Lungenvolumina bestimmt. Sollten FEV₁ und FVC erniedrigt und der FEV₁/forcierte Vitalkapazität (FVC)-Quotient normal sein, ist es angezeigt, die totale Lungkapazität und das Residualvolumen zu messen. Zudem stellen körperliche Belastungstests eine sensitive Methode zur Bestimmung der Verschlechterung oder Verbesserung der Lungenfunktion dar (Wagener et al., 2003).

2.8. Darstellung des Verlaufs der Mukoviszidose

Zur Beurteilung des Verlaufs bei Mukoviszidose werden in Studien verschiedene Möglichkeiten herangezogen. So versuchen Landau et al. mit Hilfe des klinischen Scores nach Cooperman einen Vergleich mit FEV₁/Vitalkapazität (VC) (Landau et al., 1973). Rosenberg et al. hingegen verwenden den Brasfield Chest Roentgenographic Score und korrelieren ihn mit FEV₁, wobei eine deutlich höhere Sensitivität bei FEV₁ erkannt wurde (Rosenberg et al., 1992). Auch der Ernährungszustand (Steinkamp et al. 2002) und Body mass index (BMI) (Moorcroft et al., 1997) zeigen einen engen Zusammenhang zum klinischen Verlauf und zur Lungenfunktion.

Goldstandard bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei Mukoviszidose in Bezug auf pulmonale Beteiligung ist jedoch die Spirometrie mit FEV₁. Ein Grossteil der Studien beschäftigt sich mit diesem Parameter. Es konnte festgestellt werden, dass ein FEV₁ %-Wert unter 30 % (und FVC unter 40 %) eine Mortalität von 50 % in den folgenden zwei Jahren bedeutet (Kerem et al., 1992). Einzelwerte von FEV₁ zu einem einzigen Zeitpunkt sind jedoch nicht für eine Aussage über das Ausmaß der Krankheit geeignet (Schluchter et al., 2002). Hierzu sind Messungen im Verlauf notwendig. Tägliche Parametererfassung mit Spirometrie erlaubt zudem, frühzeitig eine Exazerbation bei Mukoviszidose zu erkennen. Bei 90 % aller Infektexazerbationen konnte ein hochgradiger (mindestens 20 %) vorgängiger (durchschnittlich 33 Tage bei 20-120 Tagen) Abfall mindestens eines der täglich gemessenen Parameter festgestellt werden. Dies ist möglicherweise eine Indikation zur frühzeitigen Antibiotikagabe (Izbicki et al., 2000).

Judge et al. beschreiben jedoch, dass hochauflösende Computertomographie (HRCT-) Ergebnisse eine im Verlauf deutlichere Verschlechterung abbilden als in der Spirometrie darstellbar. In 15 % der Fälle zeigte sich in der Spirometrie noch keine Verschlechterung, die jedoch im HRCT bereits erkennbar war. Aber auch wenn man durch regelmäßige HRCT-Kontrollen die Therapie optimieren könnte, stellt sich das Problem der Strahlenbelastung und auch des apparativen Aufwandes (Judge et al., 2006).

2.9. Bronchospasmolysetest bei Mukoviszidose-Patienten

Hordvik et al. zeigten in ihrer Studie 1985, dass 19 von 20 Mukoviszidose-Patienten eine signifikante Bronchodilator-Antwort aufwiesen. FEV₁ änderte sich im Mittel um 8,1 % zum Vorwert. Zudem wurden intraindividuelle saisonale Schwankungen mit einem Gipfel im Winter beobachtet. 25 % der Mukoviszidose-Patienten waren in allen vier Jahreszeiten Responder (Hordvik et al., 1985). Goetghebeur et al. konnten dieses Ergebnis bestätigen, bemerkten aber, dass nur 9 % der Responder dem ATS-Standard entsprachen. Dieser geht bei Respondern von einem FEV₁ Anstieg um mehr als 12 % aus (Goetghebeur et al., 2002). Eine Studie von Haren et al. steht dem gegenüber. Hier erreichten 70 % aller Fälle eine klinisch relevante Bronchodilator-Antwort (hier festgelegt als Zunahme von FEV₁ um mehr als 15 %). Die Responder zeigten dosisabhängige Verbesserungen (van Haren et al., 1992). So sind Bronchodilatoren die mit am häufigsten verschriebenen Therapeutika bei Patienten mit Mukoviszidose. Es wurde jedoch lange nicht ausreichend belegt, dass die Bronchospasmolysetherapie tatsächlich von Nutzen ist (Brand, 2000). Ursache für das Reaktionsvermögen bei vielen Mukoviszidose-Patienten ohne Asthma bronchiale scheint nach Weinberger eine cholinerg vermittelte Veränderung, verbunden mit pulmonalem Schaden zu sein (Weinberger, 2002). Halfhide et al. empfehlen deshalb vor einer lebenslangen Bronchospasmolysetherapie einen Bronchospasmolyse-Test durchzuführen. Wenn eine Lungenfunktionsverbesserung von mehr als 10 % (FEV₁) eintritt, ist die Therapie nach einer initialen Phase von mehreren Wochen bei anhaltender Verbesserung fortzuführen (Halfhide et al., 2005).

3. Fragestellung und Hypothesen

In der vorliegenden Arbeit soll hauptsächlich die Frage erörtert werden, inwiefern bei Mukoviszidose-Patienten der Krankheitsverlauf praktikabler und effizienter dargestellt werden kann. Die bisherige Vorgehensweise mit Parametererhebung mit Hilfe der Ganzkörperplethysmographie und der Spirometrie, meist inklusive Bronchospasmodolysetest, ist zeitaufwändig und für den Mukoviszidose-Patienten strapaziös, insbesondere das Erfassen der Einsekundenkapazität. Da die Impuls-Oszillometrie ein weniger aufwändiges Messverfahren ist und so zur Vereinfachung der Diagnostik beitragen kann, stellen sich folgende Fragen:

- Inwieweit sind Ganzkörperplethysmographie, Spirometrie und Impuls-Oszillometrie bei Mukoviszidose-Patienten vergleichbar?
- Kann mit Hilfe der Impuls-Oszillometrie der Verlauf der Mukoviszidose dargestellt werden?
- Ist der Bronchospasmodolysetest im Verlauf bei Mukoviszidose-Patienten erforderlich?

Folgende Hypothesen müssen überprüft werden:

- Die Impuls-Oszillometrie gibt vergleichbare Informationen der Spirometrie und der Ganzkörperplethysmographie wieder.
- Der Verlauf der Mukoviszidose ist mit Hilfe der Impuls-Oszillometrie darstellbar.
- Die Reagibilität des Bronchialsystems auf Bronchospasmodolyse ändert sich im Verlauf bei Mukoviszidose-Patienten nicht wesentlich.

4. Patienten, Material und Methodik

4.1. Patienten

Dieser Arbeit liegen die Daten von 45 Patienten (26 männliche und 19 weibliche Patienten) zugrunde, die in regelmäßigen Abständen zwischen März 1998 und Oktober 2002 im Zentrum für erwachsene Mukoviszidose-Patienten vorstellig wurden. Allen gemein ist die Mukoviszidose-Erkrankung, deren Verlauf dort verfolgt wurde. Das Alter der Patienten zu Beginn der Untersuchungen lag zwischen 19 und 44 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung: 29 ± 7 Jahre).

Nur Patienten, die öfter als viermal zur Ambulanz kamen, wurden in die Studie aufgenommen, wodurch auch Aussagen über den Verlauf der Krankheit gewährleistet wurden. Der individuelle Erfassungszeitraum betrug $\frac{1}{2}$ Jahr bis $4\frac{1}{2}$ Jahre.

4.2. Material

Die einzelnen Daten wurden durch Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und Impuls-Oszillometrie ermittelt und in Form von Reports archiviert. Jeder Report beinhaltet folgende Daten:

Erfassungsdatum

Name, Alter, Gewicht und Größe des Patienten

Ganzkörperplethysmographie:

- Spezifischer Atemwiderstand sR_{tot}
- Intrathorakales Gasvolumen ITGV
- Atemwiderstand R_{tot}

Spirometrie:

- Atemzugvolumen AZV oder VT
- Expiratorisches Reservevolumen ERV
- Residualvolumen RV
- Totalkapazität TLC
- Vitalkapazität VC_{max}
- Einsekundenkapazität FEV_1

Fluss-Volumen-Diagramm:

- Peak flow PEF
- Maximaler expiratorischer Fluss bei 25, 50 und 75 % der forcierten Vitalkapazität $MEF_{25/50/75}$
- Inspiratorischer Spitzenfluss PIF

Impuls-Oszillometrie:

- Respiratorische Impedance Z_{respir}
- Resistance R bei 5 und 20 Hz
- Reactance X bei 5 Hz
- Resonanzfrequenz: Frequenz bei $X=0$ Hz
- Periphere und zentrale Resistance (Modellparameter)

Insgesamt stehen 622 Reports zur Verfügung, wovon 51,6 % zwei Datensätze enthalten, da in diesen Fällen vor und nach Bronchospasmolyse mit Salbutamol gemessen wurde.

4.3. Messgeräte

4.3.1. Ganzkörperplethysmographie

Die Ganzkörperplethysmographie dient der Analyse der gesamten pulmonalen Atemmechanik. Erfasst werden der spezifische Atemwiderstand sR_{tot} und das intrathorakale Gasvolumen (ITGV). Aus beiden lässt sich der Atemwegswiderstand R_{tot} berechnen. In der vorliegenden Studie handelte es sich um einen Ganzkörperplethysmographen mit geschlossener, volumenkonstanter Kabine. Im Gegensatz zur druckkonstanten Anordnung war hier eine höhere Signalqualität (v.a. ΔV_{box}) möglich. Die Kabine war über einen Pneumotachographen mit der Umgebung verbunden. Dieser bestimmt die Strömungsgeschwindigkeit F der Spontanatmung. Das durch die Thoraxexkursion entstehende Verschiebevolumen (dV_k) wurde über einen Druckwandler gemessen. Diese beiden Parameter wurden in einem x-y-Diagramm als Verschiebevolumen-Strömungskurve dokumentiert (Abbildung 1).

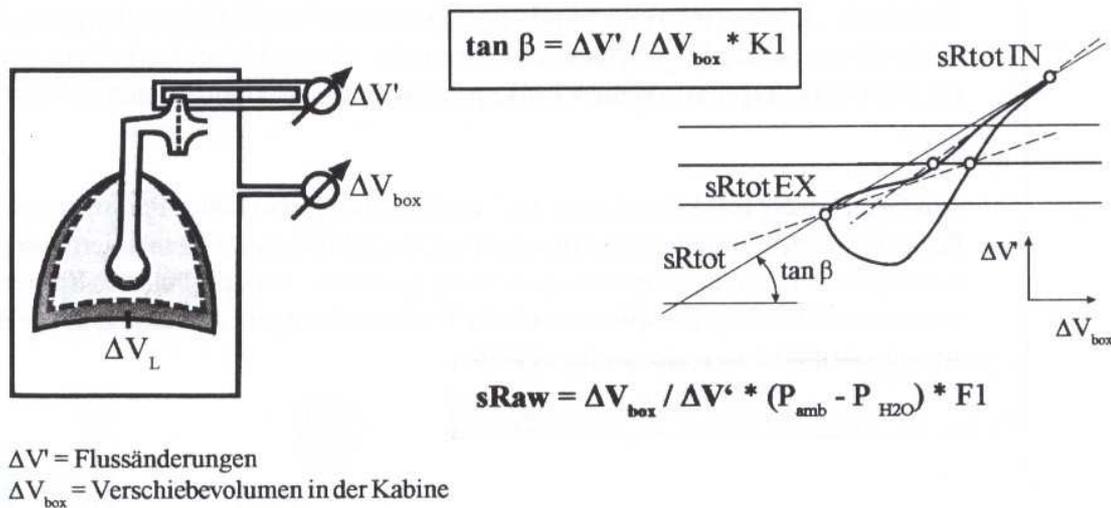


Abbildung 1: Bestimmung des spezifischen Atemwegswiderstand $s\text{Raw}$. Das Verschiebevolumen (V_{box}) wird als Kammerdruck und die Atemströmung ($\Delta V'$) mittels Pneumotachographen gemessen.

Der Atemfluss konnte zwischen Pneumotachograph und Mundstück durch einen Shutter unterbrochen werden, so dass der Proband sogenannte frustrane Atemzüge ausübte, bei denen es zwar zu einer Thoraxexkursion kommt, aber die Luftverschiebung in den Atemwegen ausbleibt. Die durch die Thoraxexkursionen entstehenden Volumenänderungen in der Kabine wurden von einem Druckwandler registriert (dV_k). Am Mund erfasste ein Manometer die Druckänderung (dP_M). Dokumentiert wurden diese Parameter wiederum in einem x-y-Diagramm als Verschiebevolumen (dV_k)-Druck(dP_M)-Kurve (Coates et al., 1997).

Nach Angaben des Herstellers ist für die Durchführung der Messung zunächst wichtig, dass der Patient ausgeglichen und stressfrei ist. Der Patient sitzt aufrecht in der fest verschlossenen Kabine und wird gebeten, normal durch den Pneumotachographen zu atmen. Der Kopf ist dabei gerade oder in leichter Extension. Die Nase ist mit einem Nasenklipp verschlossen. Die Lippen umschließen das Mundstück fest und dicht. Die Tests wurden unter Einhaltung dieser Vorgaben durchgeführt.

4.3.2. Spirometrie

Die Spirometrie dient der Erfassung von mobilisierbaren Lungenvolumina am Mund. Durch elektronische Messung der atemabhängigen Volumenschwankungen und Atemstromstärken werden die Atemvolumina bestimmt. Hierzu atmet der Proband oder Patient über ein Mundstück in einen Pneumotachograph.

Dieser besteht im Wesentlichen aus einem weitleumigen Rohr mit kleinem Strömungswiderstand. Die beim Atmen durch das Rohr entstehende Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende des Rohres wird mit zwei Druckaufnehmern gemessen. Die Differenz ist dabei nach dem Hagen-Poiseuillschen Gesetz der Atemstromstärke und somit auch dem pro Zeiteinheit den Querschnitt passierendem Volumen direkt proportional. Dieses wird durch Integration der Atemstromstärke von einem angeschlossenen Computer errechnet.

Es werden sowohl zeitlich abhängige Volumina, sogenannte dynamische Lungenvolumina, als auch zeitlich unabhängige, statische Lungenvolumina bestimmt.

Die spirometrischen Atemmanöver aus Ruhe-Spirometrie und forcierter Spirometrie werden in dem nachfolgend beschriebenen Ablauf kombiniert, so dass nur die forcierte Spirometrie zu messen ist. Die Prozedur läuft nach den American thoracic society (ATS)-Richtlinien folgendermaßen ab. Der Patient sitzt in aufrechter Position. Der Kopf ist gerade oder in leichter Extension. Das Mündstück hält der Patient fest zwischen den Zähnen, von den Lippen dicht umschlossen. Zunächst atmet der Patient in Ruhe. Nach Adaption erfolgt eine langsame, tiefe Expiration bis auf Residualvolumen-Niveau, bis am Ende ein Plateau erreicht ist. Anschließend inspiriert der Patient forciert bis auf das Niveau der totalen Lungenkapazität. Sofort danach atmet der Patient so schnell und tief wie möglich aus. Die Messung wird durch eine tiefe Inspiration bzw. Spontanatmung abgeschlossen. Das Manöver wird wenigstens dreimal wiederholt. Wenn bei mindestens zwei Versuchen der expiratorische Teil der Fluss-Volumen-Kurve deckungsgleich ist, kann man davon ausgehen, dass die Messung maximal war (Miller et al., 2005). In der vorliegenden Studie wurden die Messungen gemäß dieser Beschreibung durchgeführt.

4.3.2.1 Dynamische Lungenvolumina

Einsekundenkapazität FEV ₁	nach maximaler Inspiration innerhalb einer Sekunde maximal ausgeatmetes Volumen
Peak expiratory flow PEF	größter nach maximaler Inspiration erreichbarer Spitzenfluss
Peak inspiratory flow PIF	größter nach maximaler Expiration erreichbarer Spitzenfluss
Maximaler expiratorischer Fluss MEF	maximaler Fluss nach Ausatmen von 25, 50 und 75 % der forcierten expiratorischen Vitalkapazität

4.3.2.2 Statische Lungenvolumina

Atemzugvolumen AZV oder VT	Luftmenge, die pro Atemzug eingeatmet wird
Expiratorisches Reservevolumen ERV	Volumen, das nach normaler Expiration noch maximal ausgeatmet werden kann
Residualvolumen RV	Volumen, das nach maximaler Expiration in der Lunge verbleibt
Totalkapazität TL	nach maximaler Inspiration in der Lunge enthaltenes Volumen
Vitalkapazität VC _{max}	Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann

4.3.2.3 Graphische Darstellung der Parameter

Die spirometrischen Parameter werden in Zeit-Volumen-Kurven oder in Zeit-Fluss-Kurven dargestellt (Abbildung 2).

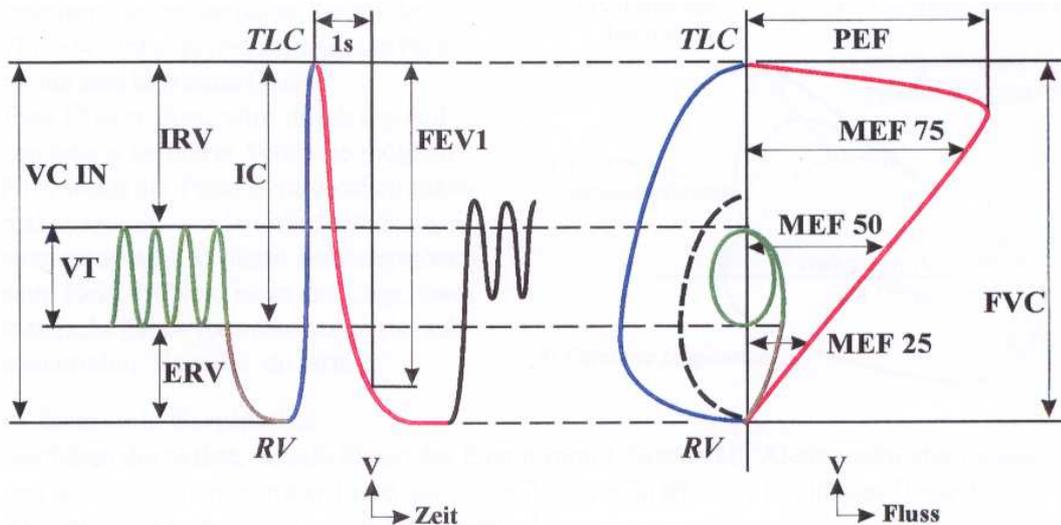


Abbildung 2: Mobilisierbare und nicht mobilisierbare Lungenvolumina sowie maximale expiratorische Flüsse. IRV=inspiratorisches Reservevolumen, ERV=expiratorisches Reservevolumen, VT=Atemzugvolumen, TLC=Totale Lungenskapazität, VC IN=inspiratorische Vitalkapazität, RV=Residualvolumen, FEV₁=forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, FVC=forcierte Vitalkapazität, PEF=expiratorischer Spitzenfluß, MEF_{75,50,25}=maximale expiratorische Flüsse als Prozent der FVC

4.3.2.4. Differenzierung der Ventilationsstörungen

Eine Obstruktion führt zu einer Einschränkung der ventilatorischen Flussreserven, so dass es zu einer typischen Deformation des gesamten Kurvenverlaufes kommt. Durch Verschiebung des Atemniveaus in Richtung Inspiration kann weniger Volumen eingeatmet werden, da eher die Obergrenze der Lungendehnbarkeit erreicht wird. Die Ausatmung ist behindert, was sich in den verringerten expiratorischen Flüssen widerspiegelt. Die FEV₁ ist absolut und relativ erniedrigt (Criée et al., 2006).

Die intrathorakale Obstruktion ist durch eine Abnahme von FEV₁, FEV₁%VC_{max}, PEF und MEF_{75/50/25%} gekennzeichnet. Atemruhe und Atemmittellage sind oft nach oben verschoben, wobei zwischen akuter und chronischer Änderung der Parameter differenziert werden kann (Pennock et al., 1981).

Bei restriktiven Ventilationsstörungen bleibt die eigentliche Form der Fluss-Volumen-Kurve weitgehend erhalten. Es kommt zur Verkleinerung des maximal mobilisierbaren Lungenvolumens. Die FEV₁ kann hierbei aber noch im Verhältnis

zur Vitalkapazität normwertig sein. Restriktive Ventilationsstörungen mit verminderter Vitalkapazität, aber normalem bronchialem Strömungswiderstand, sind durch Abnahme des absoluten Wertes von FEV_1 in gleichem Maße wie VC gekennzeichnet. Die relative FEV_1 entspricht der Norm.

Durch die Kombination von Obstruktion und Restriktion ist die Fluss-Volumen-Kurve in beiden Richtungen deformiert. Neben einer Erniedrigung der VC sind auch FEV_1 und $FEV_1\%V_{Cmax}$ erniedrigt (Criée et al., 2006).

4.3.3. Impuls-Oszillometrie

Mit der Impuls-Oszillometrie werden Atemwegwiderstände bestimmt. Diese ermittelt man jedoch im Gegensatz zur Ganzkörperplethysmographie mit Hilfe eines sogenannten Fremdstromverfahrens, bei dem die Parameter aufgrund einer äußeren Anregung (Impuls) ermittelt werden. Als Impulsgenerator (Abbildung 3) dient ein Lautsprecher, der mit einem rechteckigen Spannungsverlauf angesteuert wird und seine Membran daraufhin zwischen den beiden extremen Auslenkpositionen hin- und herbewegt.

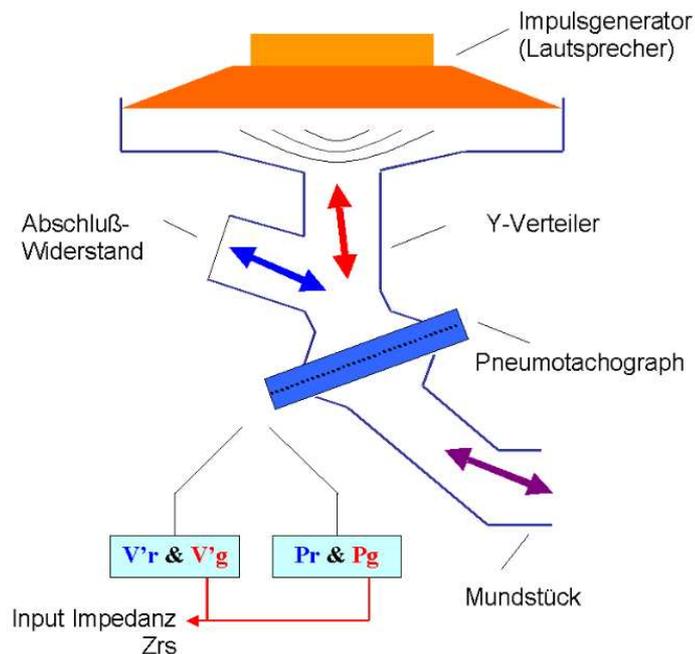


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Impuls-Oszillometers. Der Lautsprechergenerator erzeugt impulsförmige Signale, die dem Atemstrom des Patienten in einem Y-Verteiler überlagert werden und so in die Atemwege gelangen. Dabei atmet der Patient durch den Pneumotachographen und einen Abschlusswiderstand. V_g & P_g = künstliche Signale des Lautsprecher-generators. V_r & P_r = Atemsignale (V = Fluß; P = Druck)

Dadurch entsteht ein Verschiebevolumen von etwa 40 ml, welches als spikeförmiges Flusssignal der Spontanatmung aufgelagert wird. Ein Y-Stück ermöglicht einerseits die Auflagerung des Impulses auf die Atmung und andererseits die Atmung selbst. Im offenen Arm befindet sich ein Abschlusswiderstand von 0,1 kPa/l/s, der zusammen mit der Spannungsvorgabe des Impulsgenerators die Druckamplitude, die am respiratorischen System angreift, bestimmt. Diese Druckamplitude wird nun durch den Widerstand des pulmonalen Systems moduliert. Sensoren zwischen Proband – er atmet durch ein Mundstück, welches den Fuß des Y bildet – und Impulsgenerator registrieren Druck (Munddruck P_m) und Strömung (Mundströmung V'_m). Die aufgezeichneten Signale P_m und V'_m beinhalten sowohl die Atmungsaktivitäten als auch das künstliche Impulsgenerator-Signal. Durch Frequenzdiskrimination werden die Atmungs-Signale (V'_r und P_r) von den künstlichen Signalen (V'_g und P_g) getrennt. Ein solches Signal enthält als nichtperiodische Funktion ein kontinuierliches Frequenzspektrum und somit handelt es sich um eine multifrequente periodische Strömung. Die Frequenzen werden mit Fourier-Integralen berechnet. Durch diese schnelle Fourier-Transformation (FFT) werden die einzelnen Frequenzen zugänglich gemacht. Allein V'_g und P_g dienen der Bestimmung der Impedance (Z).

Die Impedance beschreibt einen Atemwiderstand, der zwei Komponenten beinhaltet, die Resistance (R) und die Reactance (X).

Die Resistance beinhaltet reelle Widerstände des Respirationstraktes und des Thorax. Diese werden größtenteils durch die Strömungswiderstände in den Atemwegen und kaum durch visköse Gewebswiderstände beeinflusst. Bewertet wird die Resistance bei fünf Hertz (R_5) zur Darstellung der totalen Atemwegs-Resistance und bei 20 Hertz (R_{20}) als Maß der proximalen Atemwegs-Resistance (Abbildung 4).

Die Reactance besteht aus zwei Komponenten, dem positiven, inertiven Anteil (Inertance I) und dem negativen, kapazitiven Anteil (Capacitance C). Die Inertance spiegelt die Trägheitswiderstände in den proximalen Atemwegen, der Thoraxstruktur und der Atemwege wider. Sie hat aber wegen ihres unspezifischen Verhaltens nur geringe klinische Relevanz. Die Capacitance beschreibt die Dehnungswiderstände im Lungen- und Thoraxgewebe sowie in geringem Maße im Bronchialsystem. Zudem geht die Kompressibilität des Atemgases mit ein. Als Parameter zur Darstellung der Reactance dienen die distale kapazitative

Reactance X_5 (X bei 5Hertz) und die Resonanzfrequenz F_{res} als Schnittpunkt der Frequenz bei $X = 0$.

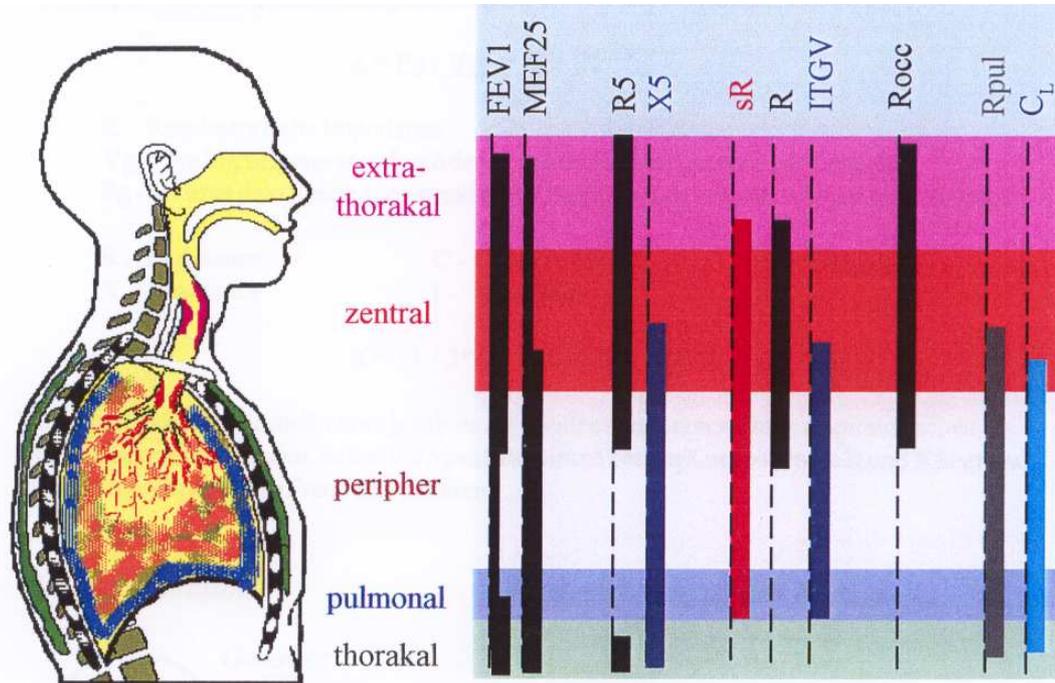


Abbildung 4: Vergleich von IOS (R_5 , X_5) zu Resistance- und Fluss-Volumen-Äquivalenten der forcierten Spirometrie (FEV1, MEF25), Ganzkörperplethysmographie (sR, R, ITGV), Occlusion (Rocc) und Compliance Messung (Rpul, CL)

Zusätzlich werden mit Hilfe eines 7-Elemente-Modells aus den gemessenen Spektralparametern von Resistance und Reactance sogenannte Strukturparameter errechnet. Hierzu gehören die zentrale Resistance (R_z) und die periphere Resistance (R_p).

Zur Durchführung des Tests sitzt der Patient in aufrechter Position. Der Kopf ist gerade oder in leichter Extension. Die Nase ist mit einem Nasenklipp verschlossen und die Wangen werden mit den Handflächen des Patienten fixiert, um den Upper-Airway-Shunt zu reduzieren. Um sonstige Artefakte zu vermeiden, hält der Patient das Mundstück fest zwischen den Zähnen und legt die Zunge unter das Mundstück. Um ein Leck auszuschließen sind die Lippen dicht um das Mundstück geschlossen (Smith, 2003).

4.4. Methodik und statistische Auswertung

4.4.1. Allgemeine klinische Testbedingungen

Bei jedem Mukoviszidose-Patienten wurde während der Vorstellung in der Mukoviszidose-Ambulanz, die entweder in meist unregelmäßigen Abständen zur Kontrolle oder durch Exazerbation veranlasst wurde, ein Lungenfunktionstest durchgeführt. In der Reihenfolge Impuls-Oszillometrie, Ganzkörperplethysmographie, Spirometrie wurden die jeweiligen Parameter erhoben. Die Bronchospasmolyse wurde patientenunabhängig mit einer Dosis von fünf Tropfen Salbutamol auf 3 ml NaCl erreicht. Die Inhalation dauerte ca. 10 Minuten, so dass die Folgetestung meist nach mindestens 10 Minuten erfolgte. Die Impuls-Oszillometrie wurde an einem separaten Messplatz durchgeführt. Die Spirometrie war im Ganzkörperplethysmographen integriert.

4.4.2. EDV

Die gesamten Daten wurden im Softwareprogramm SPSS 12.0.1 erfasst und weiterverarbeitet. Teile der Daten wurden in Microsoft Excel organisiert und strukturiert.

4.4.3. Statistik

4.4.3.1. Beschreibung der Daten

Die verschiedenen Variablen wurden bezüglich Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung beschrieben. Hier wurde, im Gegensatz zur weiteren Auswertung, zwischen männlichen und weiblichen Patienten unterschieden.

4.4.3.2. Spearman-Korrelationen und Streudiagramme

Im Anschluss wurde versucht, durch Spearman-Korrelationen einen Vergleich zwischen den Meßmethoden herzustellen. Aufgrund der verschiedenen Maßeinheiten der dieser Studie zugrunde liegenden Parameter wurden die Berechnungen durch den Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman-Rho durchgeführt. Signifikante Unterschiede wurden bei einer Signifikanz (p) kleiner als fünf Prozent (* $p < 0,01$ bis $p = 0,05$) angenommen. Als hochsignifikant wurden Werte unter einem Prozent (** $p = 0,01$ und kleiner) eingestuft. In Fällen hochsignifikanter Korrelation helfen zum Teil graphische Darstellungen,

Kurvenformen zu erkennen und zu beschreiben. Korrelationskoeffizienten mit Werten bis $\pm 0,2$ beschreiben eine sehr geringe, bis $\pm 0,5$ eine geringe, bis $\pm 0,7$ eine mittlere, bis $\pm 0,9$ eine hohe und über $\pm 0,9$ eine sehr hohe Korrelation.

4.4.3.3. Vergleich anhand des Verlaufs

Ein Vergleich wird mit Hilfe des Verlaufs vorgenommen. Dabei wurde von der Differenz zum jeweiligen Vorwert ausgegangen. Hieraus wurde ersichtlich, ob im Vergleich zum Vorwert eine Verbesserung, Verschlechterung oder ein stabiler Wert vorlag. Diese drei Möglichkeiten bilden jeweils eine Gruppe, die mit den anderen Verfahren kombiniert wurden. Anhand von Balkengraphiken wurde dargestellt, in wie viel Prozent der Fälle zwei oder mehr Verfahren die gleiche diagnostische Aussage treffen.

4.4.3.4. Vergleich anhand der Bronchospasmolyse

Die Reaktion auf die Bronchospasmolyse wurde von den jeweiligen Lungenfunktionstestgeräten erfasst. Mit Hilfe der Boxplot-Graphik wurde die Bandbreite der prozentualen Abweichung zum Wert vor der Bronchospasmolyse dargestellt. Streudiagramme mit Einblendung der Regressionsgeraden gaben einen Hinweis auf die Vergleichbarkeit der Reaktionen miteinander.

4.4.3.5. ROC-Kurven

Zum Vergleich der herkömmlichen Lungenfunktionstests mit der Impuls-Oszillometrie wurde auch die ROC-Kurve ermittelt. Sie gibt die Trennschärfe eines Diagnoseverfahrens an (Swets, 1988). Die ROC-Kurve nimmt eine rechtwinklige Form und somit die größte Fläche an, wenn die Messwerte bei Kranken und Gesunden sich nicht überlappen, so dass bei einem bestimmten Schwellenwert alle Kranken größere und alle Gesunden kleinere Werte haben (bzw. umgekehrt). Das andere Extrem sind Messwertverteilungen, die bei Kranken und Gesunden die gleichen sind, so dass die Messgröße keinerlei diagnostische Trennschärfe besitzt: in diesem Fall entspricht die ROC-Kurve der Winkelhalbierenden (Guggenmoos-Holzmann et al. 1996). Ergibt sich für zwei verschiedene Messverfahren eine ähnlich große Fläche, kann angenommen werden, dass die Verfahren eine dementsprechend vergleichbare Sensitivität und Spezifität haben. Die Fläche unterhalb der Kurve (AUC) nimmt Werte zwischen 0,5 und 1 an. Hat ein Testverfahren einen Wert über 0,8, wird er als nützlich angesehen (Lasko et al., 2005).

4.4.3.6. Trendanalyse

Im weiteren Verlauf wurde zur Abschätzung der Trendgenauigkeit eine Analyse der verschiedenen Einzelwerte auf einer zeitlichen Achse durchgeführt. Von jedem Patienten, bei dem mindestens drei Messwerte pro Jahr vorlagen, wurde ein Jahres-Mittelwert gebildet. Die Ordinate ergab sich dann aus dem Mittelwert der verschiedenen Patienten-Jahres-Mittelwerte eines bestimmten Alters. So wurde nicht jeder Patient einzeln beurteilt, sondern das Gesamtkollektiv ging in die graphische Darstellung ein. Beispielhaft wird in der vorliegenden Arbeit ein einzelner Patient dargestellt.

4.4.3.7. Beurteilung der Bronchospasmolyse

Zunächst wurde bei ausgewählten Parametern die Reaktion auf die Bronchospasmolyse graphisch dargestellt. In diesem Fall geht es nur darum, ob der Parameter auf eine Verschlechterung, eine Verbesserung oder auf einen gleichbleibenden Wert nach Bronchospasmolyse hindeutet.

Dann wurden zur Beurteilung der Aussagekraft des Bronchospasmolysetests bei Mukoviszidose-Patienten die Anzahl der Positiv-Ergebnisse ermittelt und der individuelle Nutzen anhand von prozentualer Darstellung gezeigt. Berechnet wurde die prozentuale Abweichung des Parameterwertes vor der Bronchospasmolyse von dem nach der Bronchospasmolyse. Dieser prozentuale Unterschied zeigt, wie groß der Einfluss der Bronchospasmolyse auf die Lungenfunktion ist. Dieser Wert wurde im Verlauf beobachtet, um festzustellen, ob sich die Reagibilität der Lunge ändert. Als Vergleich wurde der Goldstandard FEV₁% mit abgebildet.

Schließlich wurde der Quotient aus den einzelnen Parametermessungen nach und vor der Bronchospasmolyse gebildet. Jedes Ergebnis wurde einer von drei Gruppen zugeordnet: Verbesserung, Verschlechterung oder stabiler Wert. Diese drei Gruppen wurden schließlich graphisch anhand eines Balkendiagramms dargestellt.

5. Ergebnisse

5.1. Beschreibung der Daten

Von den 45 in die vorliegende Arbeit aufgenommenen Mukoviszidose-Patienten, sind 26 männlichen und 19 weiblichen Geschlechts. Das individuelle Alter zu Beginn der Untersuchungen liegt zwischen dem 19. und 44. Lebensjahr. Im Durchschnitt ist der Patient zu diesem Zeitpunkt 28,9 Jahre alt mit einer Standardabweichung von $\pm 6,8$ Jahren (Tabelle 1). Die beobachtete Zeitspanne pro Patient liegt zwischen einem halben und 4 ½ Jahren (Mittelwert: $3,14 \pm 1,1$). Die Anzahl der Testtage pro Patient schwankt zwischen 5 und 29 (Mittelwert: $13 \pm 5,7$).

	Anzahl	%	Mittleres Alter (Jahre)	SA	Bereich (Jahre)
Männer	26	57,8	30,9	6,3	19,3 - 43,8
Frauen	19	42,2	26,3	6,7	19,2 - 42,8
Gesamt	45	100	28,9	6,8	19,2 - 43,8

Tabelle 1: Alter der Patienten getrennt nach Geschlecht

Insgesamt liegen 943 Einzeltests vor, wovon 321 Wiederholungen nach Gabe von Salbutamol darstellen.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die wichtigen Parameter mit den im Patientengut ermittelten Mittelwerten.

n = 45	Minimum		Maximum		Mittelwert		Standardabweichung	
	männlich	Weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Alter	19,5	20,5	46,0	45,0	32,5	28,0	6,5	7,0
Gewicht	43,0	43,0	85,5	66,0	66,0	54,0	11,2	5,3
Größe	1,63	1,54	1,97	1,79	1,79	1,65	,073	,064
BMI	14,71	16,09	25,52	23,52	20,36	19,87	2,67	1,75
R_{tot}	,15	,20	1,47	1,36	,541	,520	,351	,343
SR_{tot}	,53	,56	9,26	5,69	2,94	2,00	2,26	1,54
VC_{max}	1,68	1,67	6,04	4,52	3,85	3,20	1,31	,85
FEV₁	,69	,88	4,51	3,86	2,26	2,22	1,20	,94
RF	8,46	8,75	34,75	28,73	19,52	17,33	6,63	6,06
R₅	,22	,25	,77	,75	,386	,444	,152	,138
R₂₀	,13	,22	,45	,41	,246	,306	,076	,056
R_z	,03	,11	,29	,31	,146	,212	,077	,064
R_p	,08	,12	1,39	1,00	,472	,412	,349	,266
X₅	-,61	-,52	-,05	-,06	-,214	-,199	,146	,132

Tabelle 2: Überblick der Patientendaten

5.2. Vergleich der verschiedenen Messprinzipien

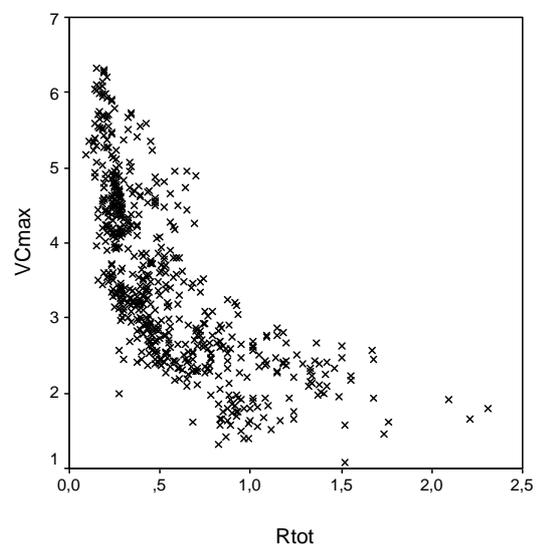
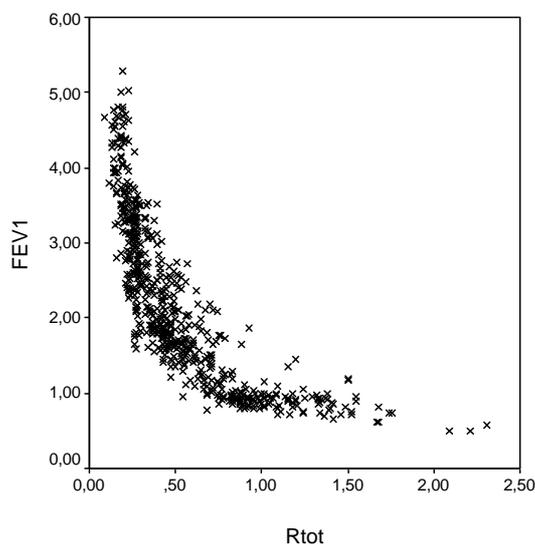
5.2.1. Vergleich der Ganzkörperplethysmographie mit der Spirometrie

5.2.1.1. Direkter Vergleich der Parameterdaten

Tabelle 3 zeigt bei einem Vergleich der Ganzkörperplethysmographie-Parameter mit denen der Spirometrie hochsignifikante hohe Korrelationen vor allem zwischen den Widerständen der Ganzkörperplethysmographie und VC_{max} bzw. FEV_1 . Als Streudiagramm dargestellt zeigt sich approximativ eine Exponentialverteilung der abgebildeten Parameter (Abbildungen 5 und 6).

n = 610	VC_{max}	FEV_1
Rtot	-,810**	-,917**
Signifikanz (2-seitig)	,000	,000
sRtot	-,638**	-,859**
Signifikanz (2-seitig)	,000	,000
ITGV	,016	-,305**
Signifikanz (2-seitig)	,685	,000

Tabelle 3: Korrelationen nach Spearman. Die Korrelationen sind bis auf ITGV/ VC_{max} auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.



Abbildungen 5 und 6: Streudiagramme der spirometrischen Parameter FEV_1 und VC_{max} gegen den totalen Atemwegswiderstand R_{tot} , bestimmt durch den Ganzkörperplethysmographen.

5.2.1.2. Vergleich anhand des Verlaufes

Beim Vergleich der Parameter in Hinsicht auf die Veränderung zum Vorwert zeigen 63,7 % der Fälle die gleiche Reaktionsrichtung. In diesen Fällen deuten sowohl Spirometrie als auch Ganzkörperplethysmographie einheitlich auf eine Verbesserung, Verschlechterung oder eine Konstanz der Werte hin (Abbildung 7). Jedoch kommen 28,8 % der Ergebnisse zu gegenteiligen Bewertungen. Vergleicht man R_{tot} mit VC_{max} zeigen 59,6 % die gleiche Tendenz und 34,2 % bilden einen entgegengesetzten Trend ab.

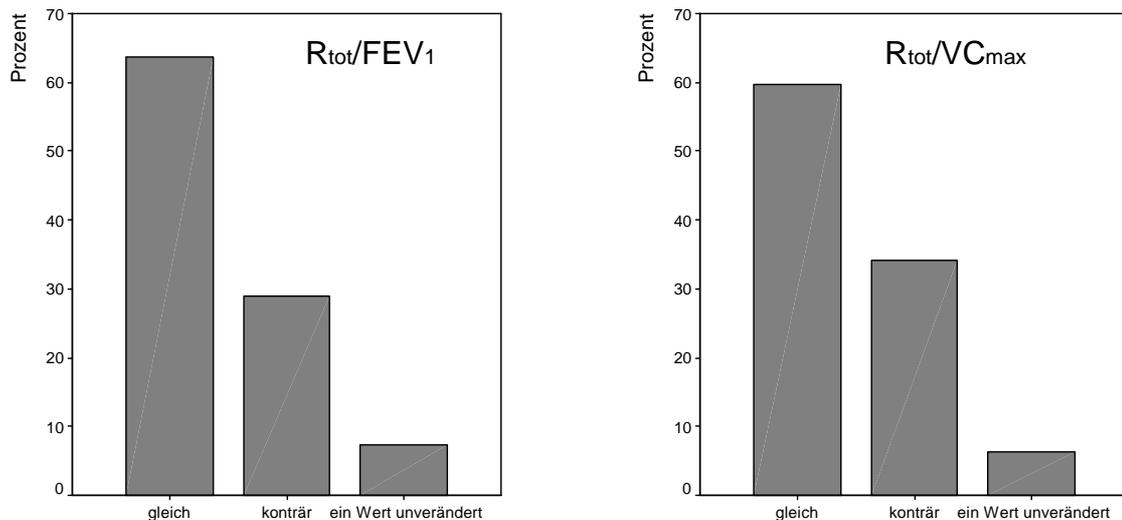


Abbildung 7: Parameteränderungen im Verlauf. „gleich“ = beide Messprinzipien beschreiben die gleiche Tendenz (Verschlechterung/Verbesserung). „konträr“ = es zeigt sich die gegen-teilige Einschätzung des Trends.

5.2.1.3. Vergleich anhand der Bronchospasmolyse

Messungen vor und nach Bronchospasmolyse zeigen keine einheitliche Verbesserung der Lungenfunktion. Kein geringer Anteil an Fällen zeigt sogar eine mehr oder weniger deutliche Verschlechterung der Lungenfunktion. Mit Hilfe der Boxplot-Graphik wird folgend der für uns wichtigste ganzkörperplethysmographische Parameter R_{tot} mit den Spirometrie-Parametern VC_{max} und FEV_1 verglichen. Hierbei zeigt sich für R_{tot} eine höhere Reagibilität als für VC_{max} oder FEV_1 (Abbildung 8). Auch weist R_{tot} auf eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion hin, die hier im Mittel bei 10,9 Prozentpunkten liegt, im Gegensatz zu 3,8 bei FEV_1 .

Stellt man die Parameterreaktion von R_{tot} und FEV_1 auf die Bronchospasmyse in Zusammenhang, so zeigt sich eine breite Streuung entlang der Regressionsgeraden (Abbildung 9).

Ein eindeutiger Trend ist daraus nicht ersichtlich, und der Korrelationskoeffizient (r) liegt mit $r = 0,36$ auch auf sehr niedrigem Niveau. Eine Bronchospasmyse wird somit von den beiden Verfahren unterschiedlich bewertet.

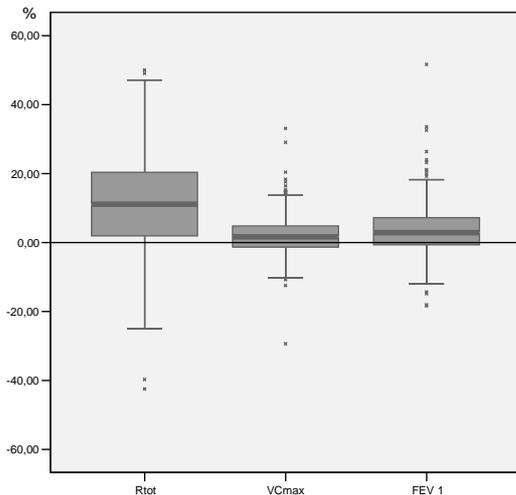


Abbildung 8: Parameter als Abweichung in Prozent zum Wert vor Bronchospasmyse

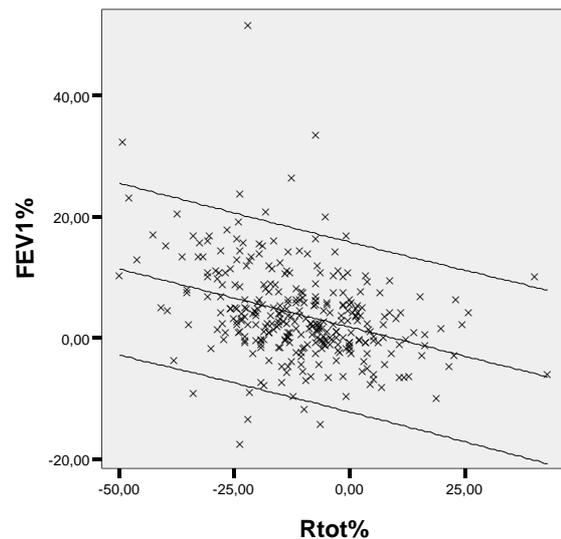


Abbildung 9: lineare Regression von FEV_1 % in Abhängigkeit von R_{tot} %, mit 95 % Konfidenzintervall

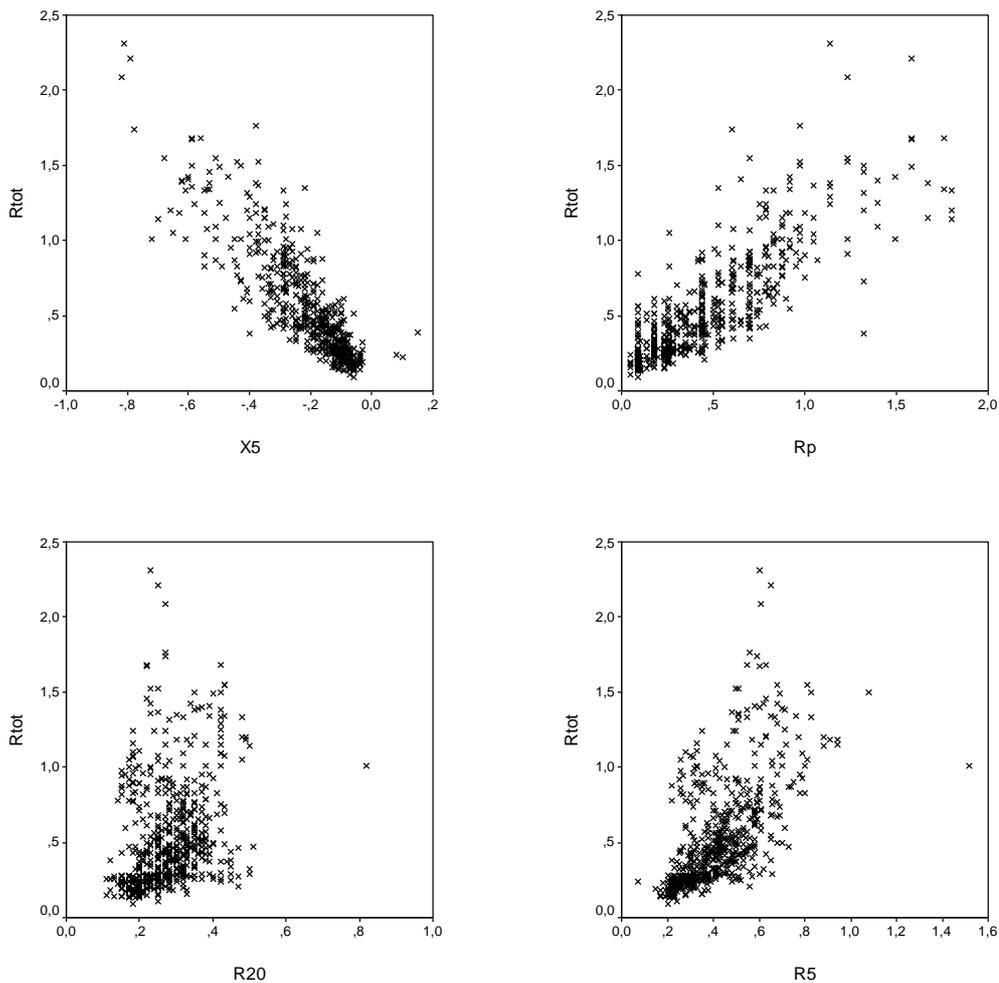
5.2.2. Vergleich der Ganzkörperplethysmographie mit der Impuls-Oszillometrie

5.2.2.1. Direkter Vergleich der Parameterdaten

Ein Vergleich von Ganzkörperplethysmographie und Impuls-Oszillometrie zeigt hochsignifikante Korrelationen, vor allem zwischen den Widerständen der Ganzkörperplethysmographie und der Reactance bzw. R_p . In den Streudiagrammen ergeben sich erwartungsgemäß außer R_{tot} / X_5 positive Zusammenhänge. Die Streuung stellt sich bei R_{tot} / X_5 und R_{tot} / R_p am geringsten dar (Tabelle 4 und Abbildungen 10 - 13).

n = 610	VT	RF	Zr%	R5%	R20%	Rz	Rp	x5
Rtot in %	-,196**	,768**	,832**	,753**	,447**	,472**	,840**	-,872**
Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
sRtot in %	-,112**	,727**	,750**	,665**	,376**	,367**	,760**	-,794**
Signifikanz (2-seitig)	,006	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
ITGV in %	,030	,282**	,231**	,151**	-,040	-,081*	,279**	-,295**
Signifikanz (2-seitig)	,466	,000	,000	,000	,319	,045	,000	,000

Tabelle 4: Korrelationen nach Spearman. ** bzw. * die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 bzw. 0,05 signifikant.



Abbildungen 10-13: Streudiagramme; Vergleich Ganzkörperplethysmographie: totaler Atemwegswiderstand (R_{tot}) mit Impuls-Oszillometrie: Reactance bei 5Hz (X_5), periphere Resistance (R_p) und Resistance bei 5 bzw. 20 Hz (R_5/R_{20}).

5.2.2.2. Vergleich anhand des Verlaufes

Mit 56,3 % stimmen R_{tot} und R_5 am besten in ihren Aussagen über den jeweilig dargestellten Zustand der Lungenfunktion überein (Abbildung 14). Jedoch bilden 33,3 % einen entgegengesetzten Trend ab. Vergleicht man R_{tot} mit X_5 ,

kommen zwar nur 55,6 % der Testergebnisse zur gleichen Trendbeurteilung, dafür werden aber auch mit 27,4 % etwas weniger Trends konträr beurteilt.

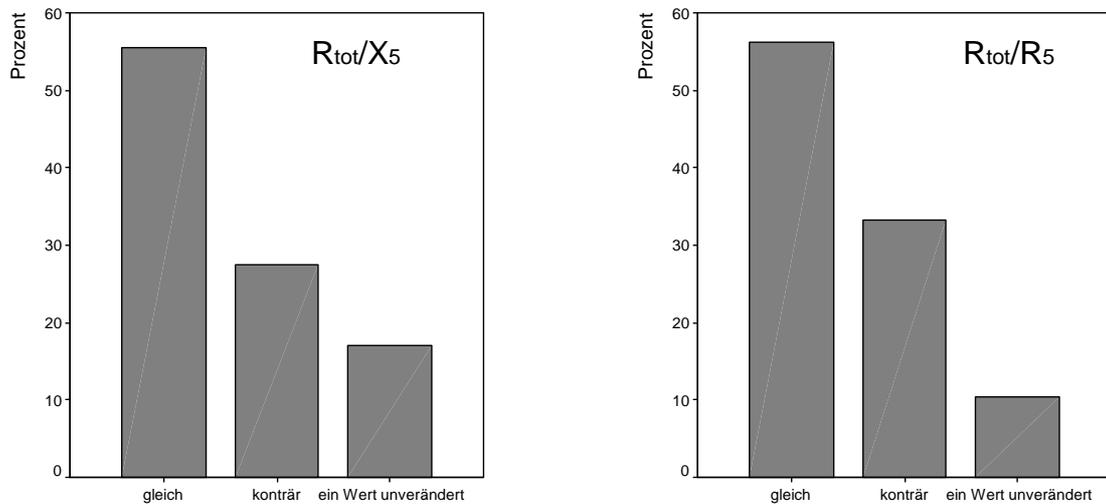


Abbildung 14: Parameteränderungen im Verlauf. „gleich“ = beide Messprinzipien beschreiben die gleiche Tendenz (Verschlechterung/Verbesserung). „konträr“ = es zeigt sich die gegenteilige Einschätzung des Trends.

5.2.2.3. Vergleich anhand der Bronchospasmolyse

Vergleicht man wieder die Messung der Reaktion auf die Bronchospasmolyse, so zeigt sich dass der Ganzkörperplethysmograph und die Impuls-Oszillometrie mehrheitlich eine Verbesserung der Lungenfunktion anzeigen. Im einzelnen stellen R_{tot} (10,9 %) und X_5 (8,4 %) dies am deutlichsten dar. X_5 hat dabei eine etwas höhere Variabilität als R_{tot} (Abbildung 15).

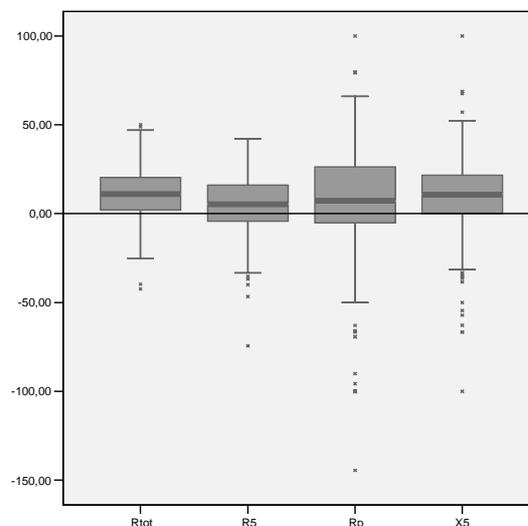
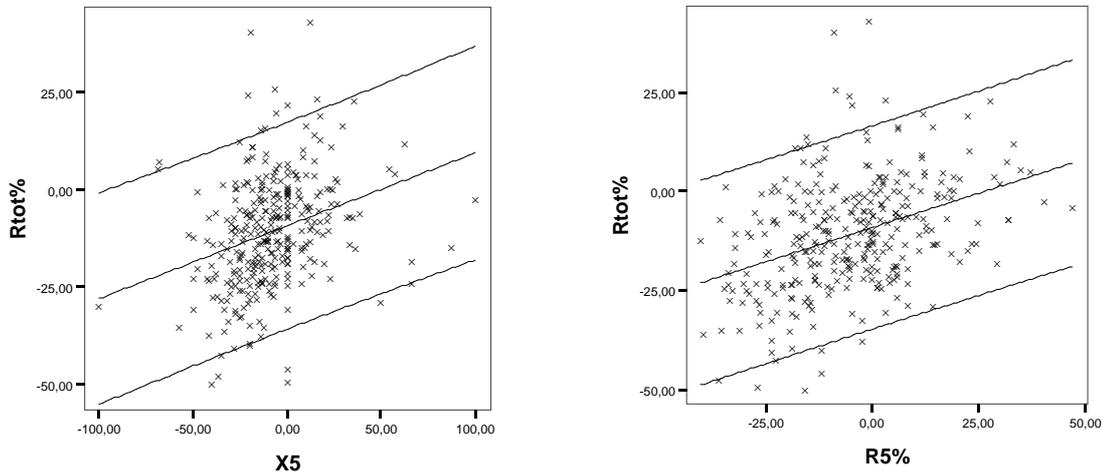


Abbildung 15: Parameter als Abweichung in Prozent zum Wert vor Bronchospasmolyse.

Im Streudiagramm (Abbildungen 16 und 17) zeigt sich am Beispiel von X_5 und R_{tot} eine breite Streuung um die Regressionslinie. Die Korrelation liegt im niedrigen Niveau von $r = 0,306$. Vergleicht man R_{tot} mit R_5 , liegt die Korrelation bei $r = 0,381$. Große Veränderungen nach Bronchospasmyse in R_{tot} gehen nicht automatisch mit einer entsprechenden Tendenz in X_5 einher.



Abbildungen 16 und 17: mit 95% Konfidenzintervall.

Lineare Regression von $R_{tot}\%$ in Abhängigkeit von X_5 bzw. $R_5\%$,

5.2.2.4. ROC-Kurven

Anhand der ROC-Kurve können verschiedene Messgrößen hinsichtlich ihrer Trennschärfe verglichen werden. Es wird ein Schwellenwert festgelegt, der die Parameterwerte in physiologische und pathologische Testergebnisse teilt. In folgendem Verfahren wird der Schwellenwert bei $FEV_1/VC\% = 70$ angesetzt (Criée et al., 2006). Abbildung 18 zeigt, dass bei R_{tot} und X_5 die Fläche unter der Kurve am größten ist. Die Trennschärfe beider Parameter in Bezug auf FEV_1 ist sehr gut vergleichbar. In Tabelle 5 sind die einzelnen Flächenmaße aufgeführt.

AUC bei	R_{tot}	R_p	$R_5\%$	X_5
$FEV_1/VC70\%$	0,89	0,82	0,80	0,84

Tabelle 5: Fläche unter der ROC-Kurve (AUC).

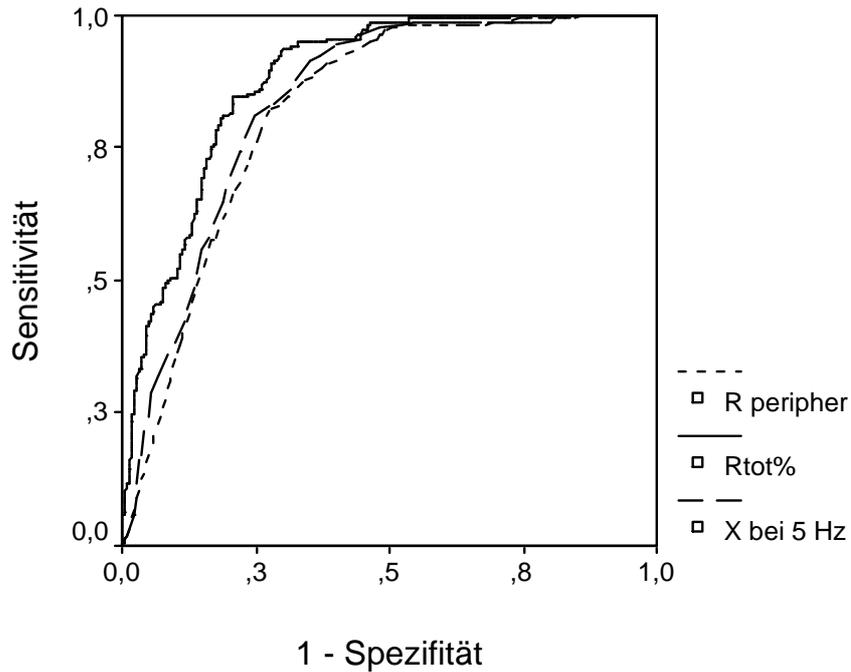


Abbildung 18: Die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve beschreibt das Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität von R peripher, Rtot% und X5 in Bezug auf FEV₁/VC% = 70

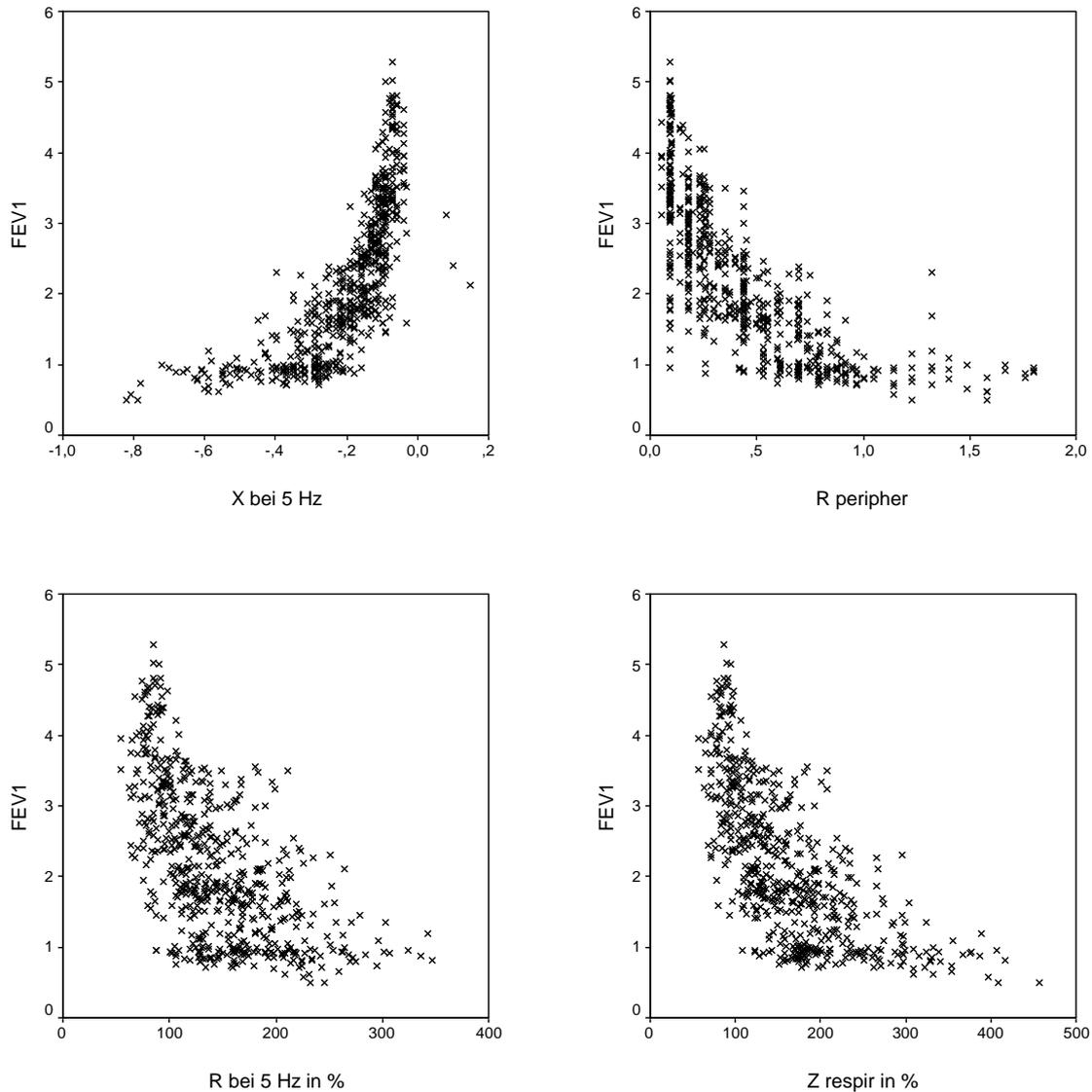
5.2.3. Vergleich der Spirometrie mit der Impuls-Oszillometrie

5.2.3.1. Direkter Vergleich der Parameterdaten

Auch der Vergleich von Spirometrie und Impuls-Oszillometrie ergibt die signifikantesten und höchsten Korrelationen bei R_p und X₅. Besonders für FEV₁ findet man gute Korrelationen. Die Streudiagramme stellen sich ähnlich wie bereits beim Vergleich Ganzkörperplethysmographie mit Spirometrie als approximativ exponentiell verteilt dar (Tabelle 6 und Abbildungen 19 - 22).

n = 610	VT	RF	Zr%	R5%	R20%	Rz	Rp	X5
VCmax	,377**	-,597**	-,648**	-,552**	-,251**	-,403**	-,768**	,793**
Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
FEV1	,228**	-,726**	-,749**	-,648**	-,304**	-,394**	-,833**	,870**
Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000

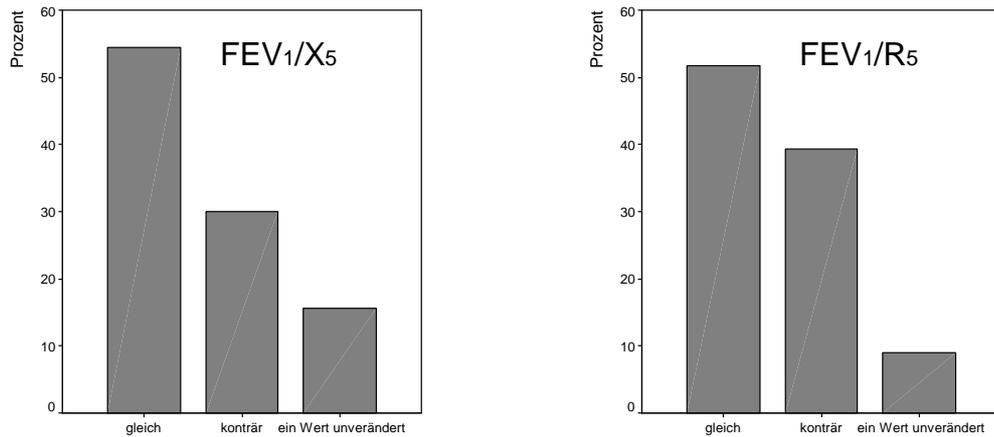
Tabelle 6: Korrelationen nach Spearman. ** bzw. * die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 bzw. 0,05 signifikant.



Abbildungen 19 bis 22: Streudiagramme; Vergleich Spirometrie: Einsekundenkapazität (FEV₁) mit Impuls-Oszillometrie: Reactance bei 5Hz (X₅), periphere Resistance (R peripher), Resistance bei 5Hz (R) und respiratorische Impedanz (Z respir).

5.2.3.2. Vergleich anhand des Verlaufes

Weitestgehende Übereinstimmung in der Beurteilung des Verlaufes besteht zwischen FEV₁ und X₅. Hier kommen beide Methoden in 54,5 % der Fälle zu einer einheitlichen Tendenz. Bei FEV₁ und R₅ sind es 51,7 %. Bei FEV₁/X₅ sind 29,9 % der Testergebnisse konträr, bei FEV₁/R₅ 39,3 % (Abbildungen 23 und 24). R_p schneidet mit 45,3 % Übereinstimmung vergleichsweise schlecht ab.



Abbildungen 23 und 24: Parameteränderungen im Verlauf. „gleich“ = beide Messprinzipien beschreiben die gleiche Tendenz (Verschlechterung/Verbesserung). „konträr“ = es zeigt sich die gegenteilige Einschätzung des Trends.

5.2.3.3. Vergleich anhand der Bronchospasmolyse

Es zeigt sich bei der Beurteilung der Bronchospasmolyse durch die Spirometrie eine geringe Variabilität etwas über der 0 % Marke. X₅ reagiert größtenteils ebenfalls positiv auf die Bronchospasmolyse, jedoch mit einer höheren Variabilität, als dies bei FEV₁ der Fall ist (Abbildung 25).

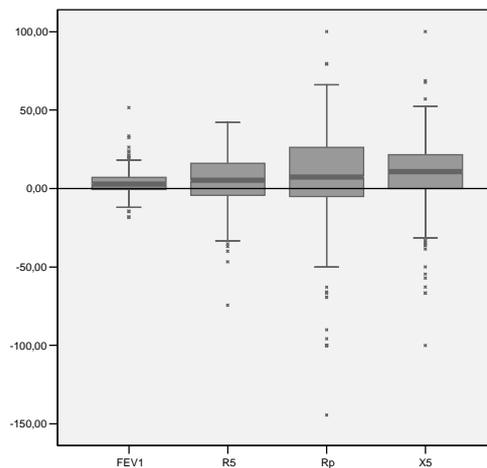


Abbildung 25: Parameter als Abweichung in Prozent zum Wert vor Bronchospasmolyse.

Der Grad der Reaktion auf die Bronchospasmolyse korreliert auf niedrigstem Niveau. Es lässt sich nicht erkennen, dass eine hohe Parameter-

Veränderung des einen Verfahrens mit einer hohen Parameterveränderung des anderen einhergeht. Am Beispiel von FEV₁ und R₅ ist $r = 0,197$ (Abbildung 26).

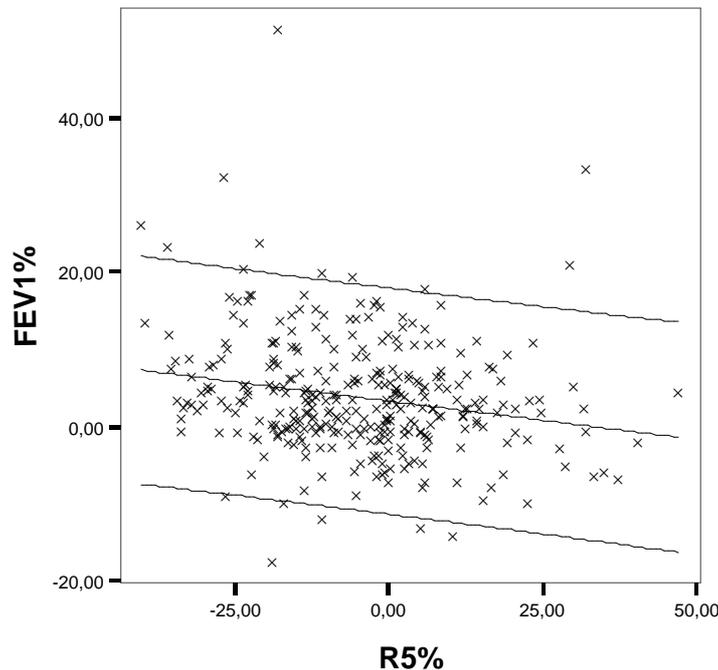


Abbildung 26: Lineare Regression von FEV₁% in Abhängigkeit von R₅%, mit 95% Konfidenzintervall.

5.2.3.4. ROC-Kurven

Wenn man nun auch bei dem Vergleich zwischen Spirometrie und Impuls-Oszillometrie die ROC-Kurve darstellt, so zeigt sich, dass mit dem herkömmlichen Verfahren in diesem Fall bei FEV₁ nur eine minimal feinere Trennschärfe erreicht wird als mit der Impuls-Oszillometrie (Abbildung 27). Der IOS-Parameter X₅ (0,93) hat trotzdem fast eine ebenso hohe Trennschärfe wie FEV₁ (0,933). Als Schwellwert wird hier $R_{\text{tot}} = 0,3$ (kPa/s/l) herangezogen (Criée et al., 2009) (vgl. Tabelle 7).

AUC	FEV ₁	X ₅	R _p
R_{tot} = 0,3	0,933	0,930	0,906

Tabelle 7: Fläche unter der ROC-Kurve (AUC)

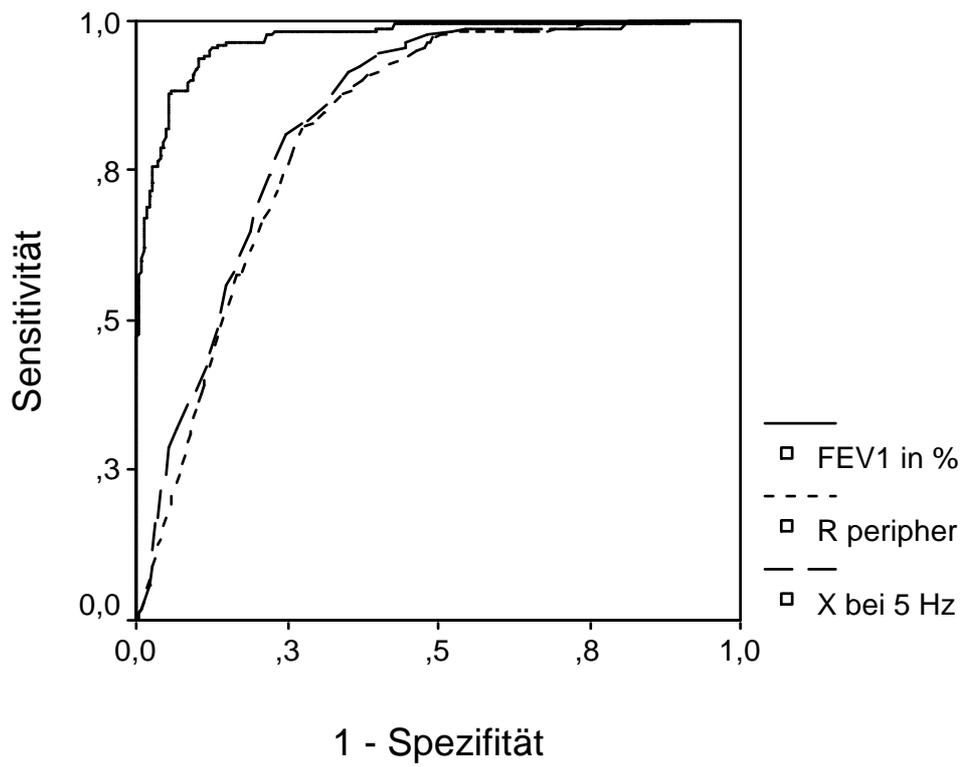
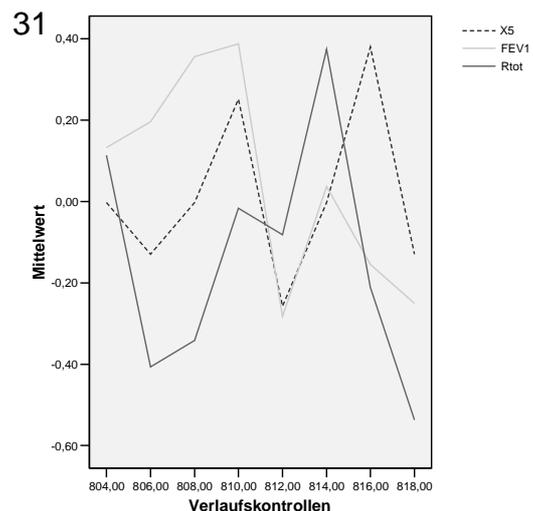
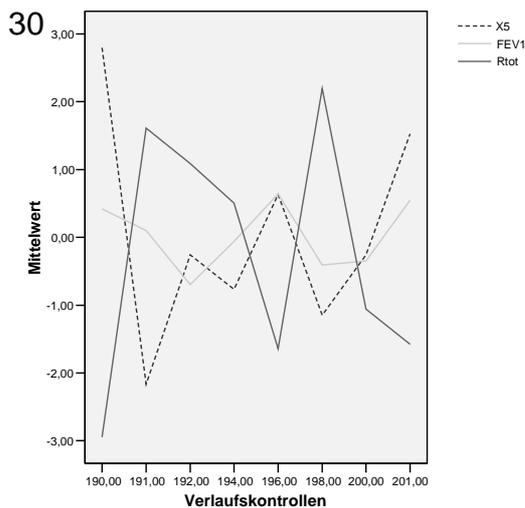
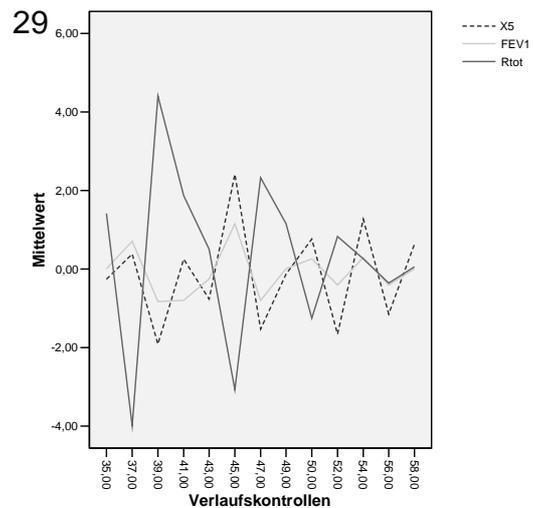
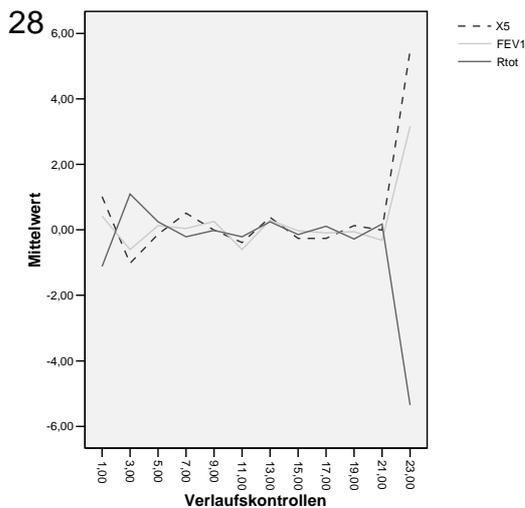


Abbildung 27: Die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve beschreibt das Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität von FEV1%, R peripher und X5 in Bezug auf $R_{tot} = 0,3$.

5.3. Trendanalyse

5.3.1. Trendanalyse anhand von Einzelfallverläufen

In den folgenden Abbildungen 28-31 werden die Verläufe von vier Patienten dargestellt. Die Ordinate gibt hierbei die mittlere Standardabweichung vom Mittelwert zum Parameterwert der letzten Kontrolle an. Somit lassen sich parameterunabhängig alle Parameter miteinander vergleichen.



Abbildungen 28 bis 31: Vergleich der Parameter aufgrund des Verlaufes anhand von vier exemplarischen Patienten. „Mittelwert“ ist die Änderung im Verlauf als mittlere Standardabweichung vom Mittelwert.

Die Abbildungen 28 und 29 zeigen, dass R_{tot} , FEV_1 , R_5 und X_5 den Trend in großer Übereinstimmung abbilden, wobei zu berücksichtigen gilt, dass, wie oben schon beschrieben, R_{tot} und R_5 zu den anderen Parametern gegenläufig sind.

Betrachtet man die Trendgraphiken bzw. die Korrelationen der Trenddaten, so zeigt sich, dass bei 60% der Patienten die Beurteilung des Verlaufs von R_{tot} und FEV_1 hochsignifikant bzw. signifikant ähnlich ist. Bei R_{tot} und X_5 sind es nur 36% ($R_{\text{tot}}/R_5 = 31\%$; $FEV_1/X_5 = 29\%$; $FEV_1/R_5 = 22\%$).

5.3.2. Trendanalyse anhand der Tendenz von Einzelfallverläufen

Wenn man bei jedem Patienten die Werte der verschiedenen Parameter gegen die individuelle Zeitachse aufträgt und eine Regressionsgerade bildet, lässt sich ein Trend darstellen. Betrachtet man den Trend eines jeden einzelnen Patienten, so zeigt sich anhand der Ganzkörperplethysmographie (R_{tot}) bei 27 von 45 (60 %) Patienten eine Verschlechterung der Lungenfunktion. Wendet man das gleiche Prinzip bei der Spirometrie (FEV_1) und der Impuls-Oszillometrie (X_5) an, so zeigt sich eine Verschlechterung in 30 von 45 (67 %) bzw. 34 von 45 (76 %) Fällen. Der andere Teil der Patienten weist jeweils eine Verbesserung auf.

Zu einem übereinstimmenden Trend kommen bei R_{tot} mit FEV_1 76 %, bei R_{tot} mit X_5 67 % und bei FEV_1 mit X_5 64 % der Fälle. In 53 % der Fälle stimmen alle drei Trendinformationen überein.

5.3.3. Trendanalyse anhand eindeutiger Parameterveränderungen

Filtert man nur die Verlaufsmomente heraus, in denen alle drei Verfahren eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 0,5 der Standardabweichung haben, so zeigt sich, dass 64 von 73 Fälle (88 %) den gleichen Trend aufzeigen. Ganzkörperplethysmographie mit Spirometrie allein betrachtet weist 93 % Übereinstimmung auf, Spirometrie mit Impuls-Oszillometrie 92 % und Ganzkörperplethysmographie mit Impuls-Oszillometrie 90 %.

5.4. Bronchospasmodolysetest

Nach Durchführung der Bronchospasmodolyse kommt es bei den verschiedenen Messverfahren nicht zu einheitlichen Ergebnissen. So weist R_{tot} in 77,3 % der Fälle auf eine Verbesserung der Lungenfunktion hin. FEV_1 und X_5 können das nur in 65,7 % der Fälle bestätigen (Abbildung 32).

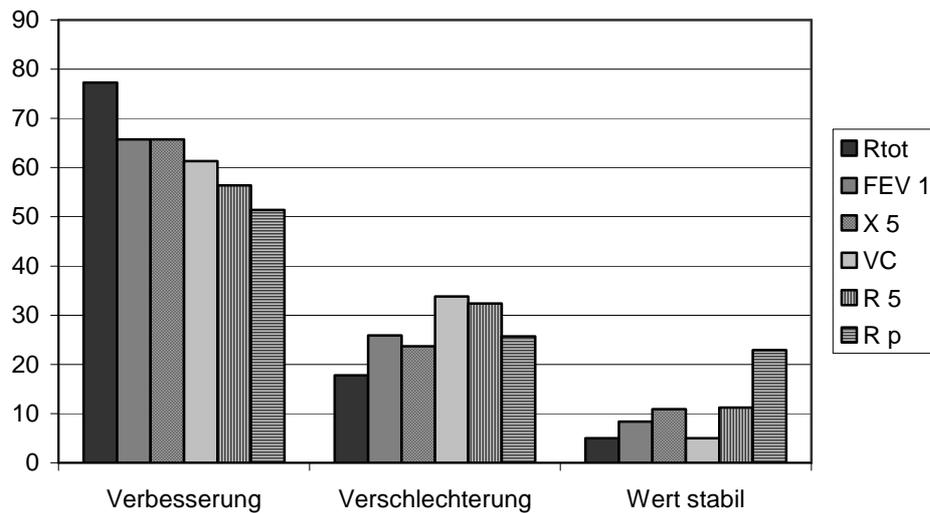
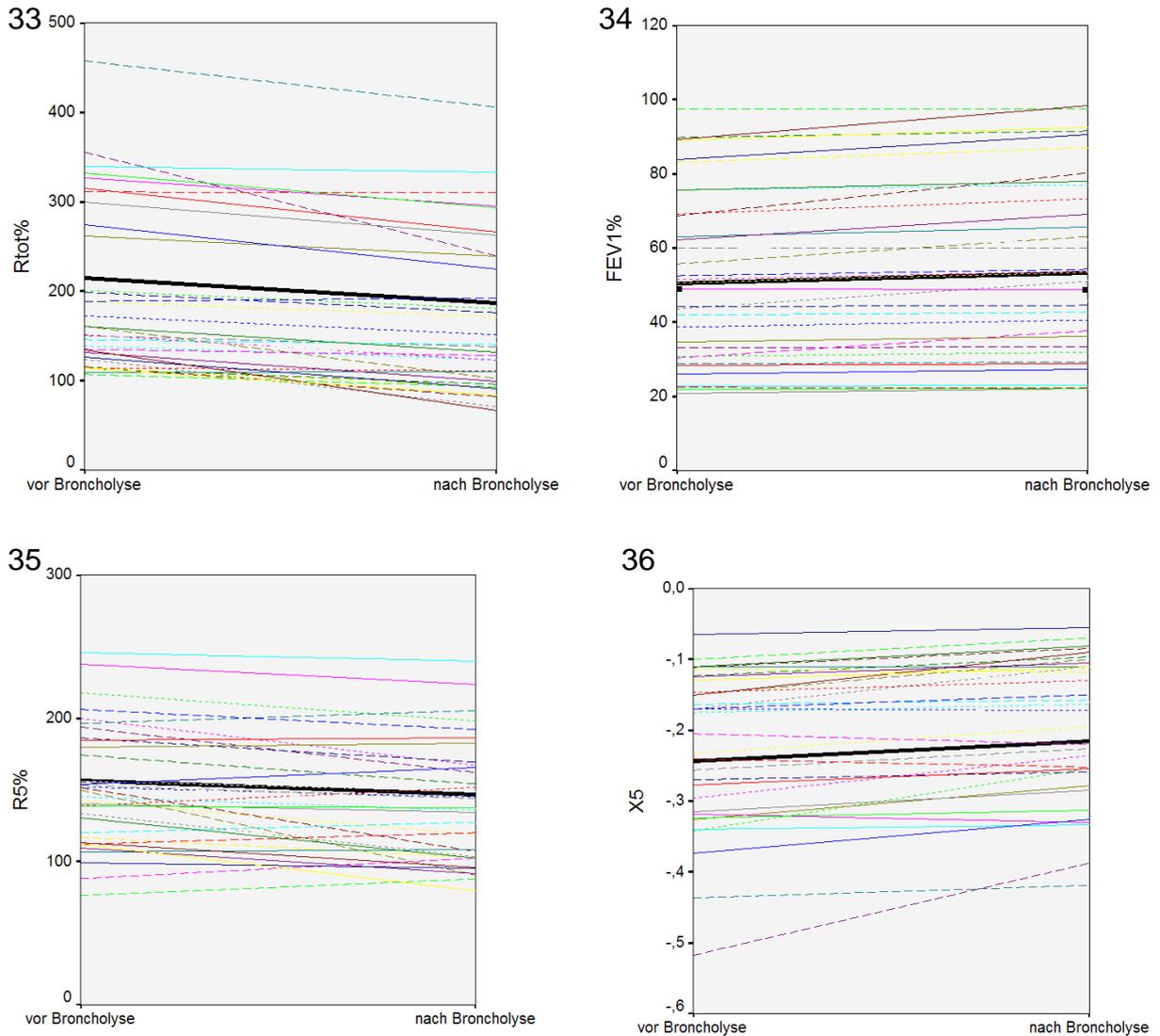


Abbildung 32: Beurteilung der Bronchospasmodolyse durch die verschiedenen Parameter in Prozent: Ganzkörperplethysmographie (R_{tot}), Spirometrie (FEV_1 , VC), und Impuls-Oszillometrie (X_5 , R_5 , R_p)

Zur weiteren Einschätzung der Vergleichbarkeit der Verfahren dient folgende Graphikserie. Die Abbildungen 33-36 zeigen die jeweilige Veränderung des Parameters auf die Bronchospasmodolyse. Der erste Wert spiegelt den mittleren Ausgangswert eines Patienten vor Bronchospasmodolyse wider. Der zweite Wert zeigt das Mittel nach Bronchospasmodolyse, so dass jede Linie die durchschnittliche Reaktion eines Patienten auf die Bronchospasmodolyse darstellt.



Abbildungen 33 bis 36: Darstellung der Beurteilung der Bronchospasmolyse durch die verschiedenen Parameter. Abgebildet ist der jeweilige Mittelwert eines Patienten vor und nach Broncholyse. Hervorgehobene schwarze Linie: Mittelwert aller Messungen.

Für $R_{tot} \%$ und X_5 zeigen sich im Mittel (hervorgehobene schwarze Linie) deutliche Reaktionen auf die Bronchospasmolyse ($R_{tot} \%$: -13,1 %; X_5 : -11,7 %). Das Mittel für $FEV_1 \%$ und R_5 stellt eine deutlich geringere Veränderung dar ($FEV_1 \%$: +5,3 %; R_5 : -6,3 %).

Bei der näheren Analyse der Bronchospasmolysetest-Daten nur für die Spirometrie zeigt sich, dass 39 von 321 (12 %) der Testungen nach dem ATS-Standard eine signifikante Reaktion aufweisen. Das bedeutet eine Verbesserung des FEV_1 -Parameters um mindestens 12 %. Diese 39 Einzelmessungen beziehen sich auf 19 Patienten, so dass 42 % der Patienten mindestens einmal eindeutig

auf die Bronchospasmolyse reagierten. Im Verlauf der Tests reagierten 22 % der Patienten mehr als einmal und 11 % waren in ihrem Durchschnittswert Responder.

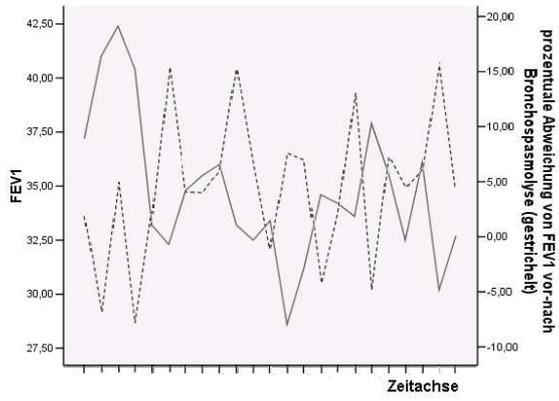
Eine voll reversible Obstruktion liegt bei 6,7 % (7 von 321 Einzeltestungen) der Patienten vor. Der FEV₁ % - Wert liegt in diesem Fall vor der Bronchospasmolyse unter 70 und danach darüber. Somit weisen knapp 10 % aller Testungen auf eine partiell reversible Atemwegobstruktion hin. Schließlich zeigen 87,9 % der Einzeltestungen eine fixierte Obstruktion.

Die Reagibilität im Verlauf bei einem Patienten schwankt stark und korreliert meist auf sehr niedrigem Signifikanzniveau negativ (bei 25 von 33 Patienten) mit FEV₁ % (Tabelle 8). In den Abbildungen 37–40 ist diese Reagibilität durch die prozentuale FEV₁-Änderung und der Verlauf von FEV₁ % anhand von vier exemplarischen Einzelverläufen graphisch dargestellt. Parallele Verläufe sind kaum zu erkennen, was die schlechte Korrelation verdeutlicht.

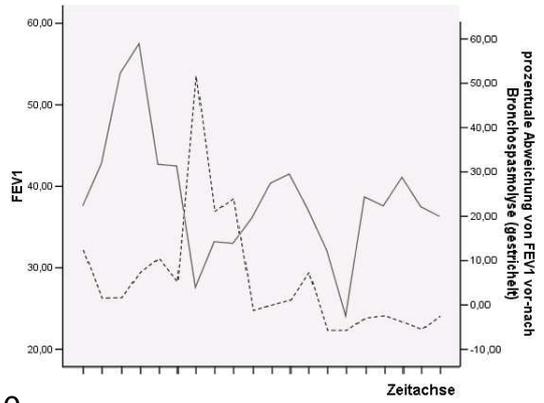
Abbildung	37	38	39	40
n	23	17	20	16
FEV ₁ %2 / FEV ₁ %	-,592**	-,257	-,226	-,084
Signifikanz	0,0029	0,3188	0,3379	0,7578

Tabelle 8: Korrelationen nach Pearson zwischen prozentualer Änderung von FEV₁ zum Wert vor Broncholyse (FEV₁%2) und FEV₁ %. ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

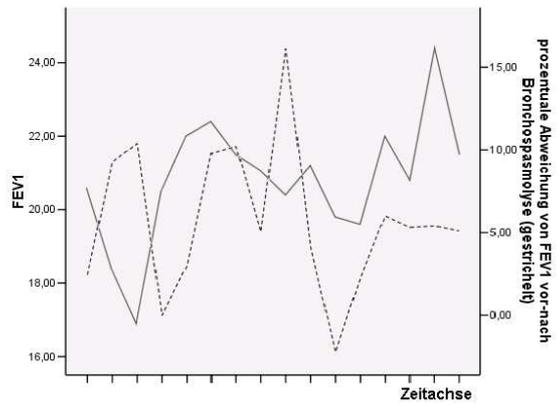
37



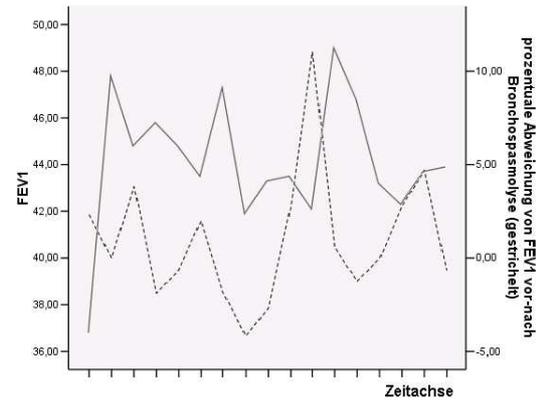
38



39



40



Abbildungen 37 bis 40: Reaktion auf Bronchospasmyse im Verlauf von vier exemplarischen Patienten. Durchgezogene Linie: FEV1; gestrichelte Linie: prozentuale Abweichung von FEV1 vor zu nach Lyse.

6. Diskussion

6.1. Darstellung des Patientengutes

6.1.1. Datenerhebung

Die in die Studie aufgenommenen Patienten waren in einem Alter zwischen 19 und 44 Jahren. Eine gute Mitarbeit bei der Durchführung der Lungenfunktionstests kann in diesem Alter, noch dazu bei der Routine seitens der Patienten durch die vielen Verlaufskontrollen aufgrund ihrer Grunderkrankung, vorausgesetzt werden. Das ist Bedingung, um einen Vergleich zwischen den verschiedenen Lungenfunktionstestverfahren herstellen zu können. Gerade die Generierung der Einsekundenkapazität erfordert vom Patienten eine gute Mitarbeit (Eigen et al., 2001).

Das ist vor allem deshalb erwähnenswert, da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie handelt. Eine Voraussetzung standardisierter Bedingungen ist hierbei immer problematisch.

6.1.2. Repräsentanz der Daten

Vergleicht man die Durchschnittswerte der in dieser Studie erhobenen Daten mit denen einer gesamtdeutschen Erhebung an Mukoviszidose erkrankter erwachsener Patienten, so zeigt sich, dass in Bezug auf VC und FEV₁ der Mittelwert für VC % bzw. FEV₁ % gesamtdeutsch bei 71 bzw. 55 Prozent und in der vorliegenden Studie bei 78 bzw. 60 Prozent liegt (Steinkamp et al., 2002). Es ist ausreichend ersichtlich, dass es sich um ein chronisch lungenkrankes Patientengut handelt, so dass insgesamt die Ergebnisse der vorliegenden Studie in gewisser Hinsicht zunächst eher für Mukoviszidose-Patienten gelten mit der dieser Krankheit eigenen Lungenpathologie.

Da in die vorliegende Studie nicht nur die Testergebnisse der ambulant versorgten Patienten aufgenommen wurden, sondern auch die, die während eines Klinikaufenthaltes, somit in einer Phase klinischer Exazerbation, erhoben wurden, ist ein breites Spektrum pathophysiologisch interessanter Lungenzustände erfasst. Gerade in der Beurteilung der Vergleichbarkeit der Parameter ist es von Interesse, diese auch in den Extremsituationen vorzunehmen, weil unter Umständen gerade hier die Stärken und Schwächen der einzelnen Tests liegen.

6.1.3. Anzahl der getesteten Patienten

Die Anzahl von 45 in die Studie aufgenommenen Patienten wäre für sich genommen in manchen Tests zu klein gewesen, um aussagekräftige Ergebnisse zu liefern. Die Patienten wurden jedoch wiederholt in der Ambulanz vorgestellt, so dass sich der Datensatz auf 943 Einzelmessungen summiert. Da es um die Vergleichbarkeit verschiedener Testverfahren geht, ist die Anzahl der Einzeltests von größerer Bedeutung als die Patientenzahl. Die hohe Zahl der Einzelmessungen ermöglicht es, Gruppen zu bilden, um gezielte Aussagen generieren zu können. Auch wird durch die mehrmalige Messung zu verschiedenen Zeitpunkten pro Patient die Beurteilung der Trendentwicklung ermöglicht. Die Patienten wurden über mehrere Jahre mehrmals im Jahr getestet, so dass sich daraus ein Verlauf darstellen lässt.

6.2. Diskussion der Methodik

6.2.1. Studiendesign

Die vorliegende Studie basiert auf retrospektiv analysierten Messdaten. Diese wurden im Rahmen der klinischen Kontrolle bei Mukoviszidose-Patienten routinemäßig durch ausgebildetes Personal erhoben. Identische Messbedingungen können nicht gewährleistet werden. Ebenso mangelt es bei der Durchführung der Tests an einer konsequenten Standardisierung. So wird im klinischen Alltag z.B. die Messung nach Bronchospasmolyse nicht immer nach den vorgegebenen 10 Minuten durchgeführt, sondern es liegt, zumindest anhand der Protokolle, eine Spannbreite von einer bis 183 Minuten vor. Im Mittel wurde nach 47 Minuten erneut gemessen. Die Verteilung der Messzeitdaten ist dreigipfelig. Die Gipfel liegen bei ca. 100, 46 und 12 Minuten (Abbildung 41). Da sich diese Studie aber bewusst auf eine retrospektive Datenerhebung bezieht, sind die Ergebnisse zwar nicht vergleichbar mit prospektiv durchgeführten Studien, spiegeln dafür aber bei geeigneter Darstellung die reale Situation in der Klinik wider.

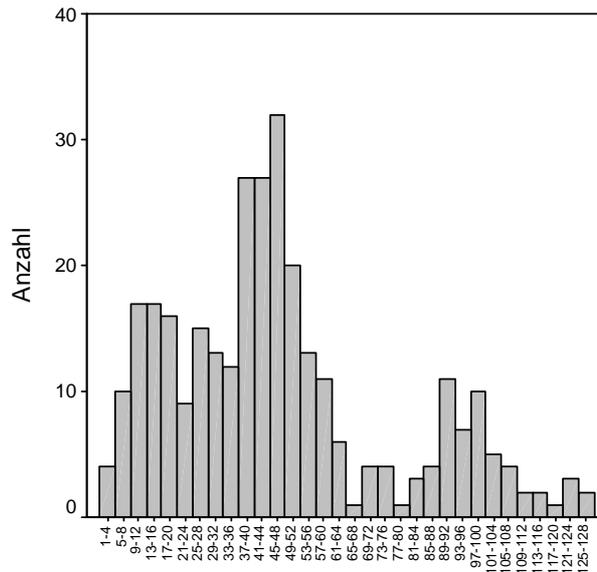


Abbildung 41: Verteilung der Wirkzeit des Bronchospasmolytikums

6.2.2. Methodenspezifische Fehlerquellen

Trotz der automatisierten und durch Computer aufgearbeiteten Testdaten kann eine fehlerlose Diagnostik bei den in dieser Studie beteiligten Verfahren nicht garantiert werden. Die Präsentation der Messwerte kann zwar fehlerfrei sein, aber daraus kann nicht auf eine einwandfreie technische Messwertaufnahme geschlossen werden. Die einzelnen Verfahren sind jeweils eigenen Fehlermöglichkeiten ausgesetzt. So können z.B. bei der Spirometrie die fehlende maximale Mitarbeit bei der forcierten Expiration, bei der Ganzkörperplethysmographie Stress und bei der Impuls-Oszillometrie nicht fixierte Backen zu verfälschten Messergebnissen führen, die retrospektiv nicht mehr als solche erkennbar sind. Hinzu kommen die Differenzen im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie. So wirkt sich eine Exazerbation der Mukoviszidose bei Lungenbeteiligung unterschiedlich auf die einzelnen Messmethoden aus. Ein schwer kranker Patient wird z.B. bei der forcierten Expiration keine gute Mitarbeit leisten können, wohingegen diese bei der Impuls-Oszillometrie gar nicht nötig ist. Ein Patient, der nur zur Kontrolle kommt, wird wiederum beide Tests mit einer höheren Wahrscheinlichkeit optimal durchführen können.

Diese Fehlermöglichkeiten sind Teil der Ergebnisse und müssen bei deren Beurteilung berücksichtigt werden.

6.3. Diskussion der Ergebnisse

6.3.1. Vergleich der Ganzkörperplethysmographie mit der Spirometrie

6.3.1.1. Direkter Vergleich der Parameterdaten

Im direkten Vergleich geht es nicht darum, eine Übereinstimmung der beiden Testverfahren nachzuweisen, sondern die Art und Weise der Beziehung der Verfahren zueinander aufzuzeigen, um im späteren Verlauf einen Vergleich aller drei hier verwendeten Verfahren miteinander herstellen zu können. Der Vergleich der Parameter zeigt, dass eine enge Beziehung - zwischen R_{tot} mit FEV_1 sogar sehr hohe Korrelation - besteht und die Parameter gegenläufig sind. Das Streudiagramm der Parameter FEV_1 und R_{tot} zeigt, dass kein linearer Zusammenhang besteht (Abbildung 5). Vielmehr wird deutlich, dass der Verteilung approximativ eine Exponentialgleichung zugrunde liegt. Dies könnte vermuten lassen, dass ein hoher Anteil an Fällen vorliegt, in denen Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie zu konträren Resultaten kommen. Anhand Abbildung 42 lässt sich aber erkennen, dass nur relativ wenige Werte in den Bereichen liegen, die auf eine uneinheitliche Beurteilung der Lungenfunktion hinweisen.

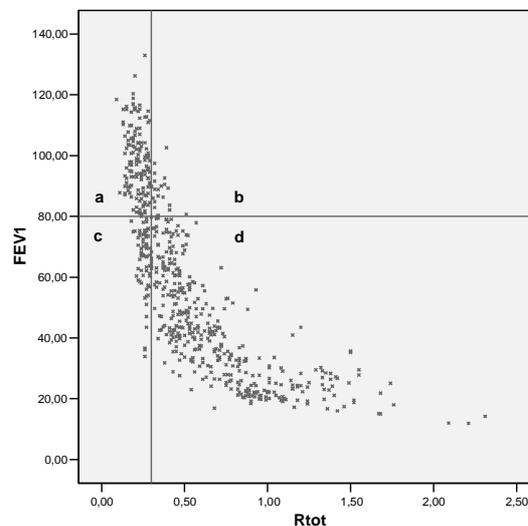


Abbildung 42: Streudiagramm mit Sektor-
grenzen; horizontal: FEV_1 % = 80; vertikal:
 $R_{tot} = 0,3$

Darüber hinaus kann aufgrund der Werteverteilung festgestellt werden, dass die höhere Variabilität der Messparameter bei guter Lungenfunktion d.h. FEV_1 % \geq 80 bzw. $R_{tot} \leq 0,3$ (Sektor a) auf Seite der Spirometrie liegt, während sie im pathologischen Bereich (Sektor d) bei der Ganzkörperplethysmographie zunimmt.

6.3.1.2. Vergleich anhand der Bronchospasmolyse

Frühere Studien haben sich damit befasst, verwertbare Aussagen über den Vergleich von Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie zu gewinnen. Von Bisgaard et al. wurde der Vergleich anhand der Parameterveränderungen infolge eines Bronchoprovokationstests mit Abbildung als Dosis-Wirkungskurven durchgeführt. (Bisgaard et al., 1995). Diese Studie zeigt, dass sR_{aw} mit einer höheren Sensibilität aufwarten kann als FEV_1 . Ebenso verhält es sich, wenn der Vergleich bei Bronchospasmolyse durchgeführt wird (Houghton et al., 2005 und Houghton et al., 2007). Die in der vorliegenden Studie erhobene, relativ geringe Veränderung der Messparameter R_{tot} um 10,9 % bzw. FEV_1 um 3,8 % ergibt sich vermutlich aus dem Patientengut. Bei COLD Patienten z.B. liegt die Reaktion auf Bronchospasmolyse im Mittel bei einer Verbesserung von R_{tot} um 50 % bzw. FEV_1 um 20 - 40 %. Auch war in der vorliegenden Studie die Wirkdauer des Spasmolytikums nicht einheitlich. Dies wurde dagegen in der Studie Schwabel et al. durch Kontrolle nach je 15 und 30 Minuten gewährleistet. Trotzdem kann der Unterschied der Sensibilität bestätigt werden (Schwabel et al., 1990).

Smith et al. zeigen, dass mit Hilfe der Ganzkörperplethysmographie Veränderungen der Lungenfunktion nach Bronchospasmolyse nachweisbar sind, die in der Spirometrie nicht erkannt werden. Dies wird auf verschiedene Ursachen zurückgeführt; einerseits auf die erforderliche Mitarbeit des Patienten bei der Spirometrie, andererseits auf lungenphysiologische Ursachen wie Atemwegskollaps und Recoil (Smith et al., 1992)

Die unterschiedliche Bewertung der Bronchospasmolyse von Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie wird auch durch die Messung verschiedener lungenphysiologischer Einheiten verursacht. Somit stellen die Ganzkörperplethysmographie und die Spirometrie in verschiedener Hinsicht sich ergänzende Methoden dar. Durch vergleichende Untersuchungen von Berzon et al. wurden hochsignifikante Korrelationen zwischen ganzkörperplethysmographischen und spirometrischen Messgrößen zur Feststellung restriktiver und obstruktiver Ventilationsstörungen sowie zum Nachweis einer Residualvolumenvergrößerung gewonnen. Unterschiede in den Ergebnissen beider Methoden, auch verdeutlicht dadurch, dass eine große Parameteränderung bei einem Messverfahren nicht immer mit einer großen Veränderung bei dem anderen

einhergeht, werden hier als wertvolle zusätzliche Informationen angesehen (Berzon et al., 1975).

6.3.1.3. Vergleich anhand des Verlaufes

Erst in der Gesamtbetrachtung aller drei Messverfahren – Ganzkörperplethysmographie, Spirometrie und Impuls-Oszillometrie - wird ein annähernder Vergleich möglich und sinnvoll. Die in der vorliegenden Arbeit aufgeführten Ergebnisse verdeutlichen, dass Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie den Verlauf der Lungenfunktion unterschiedlich abbilden. Dies ist nach dem Vergleich anhand der Bronchospasmyse auch nicht anders zu erwarten, da auch diese einen Verlauf abbildet. So kommen 34 % der Testergebnisse der Spirometrie zu einer anderen Verlaufsbeurteilung als die der Ganzkörperplethysmographie. Allerdings muss man berücksichtigen, dass sowohl die zeitlichen Abstände als auch der klinische Zustand der Patienten zwischen den Tests stark variieren. Zudem wird immer nur der direkt folgende Wert gegen den Vorwert gerechnet, so dass erst durch die Menge der Tests die Aussage an Signifikanz gewinnt.

6.3.2. Vergleich der Ganzkörperplethysmographie mit der Impuls-Oszillometrie

Beim Vergleich der Ganzkörperplethysmographie mit der Impuls-Oszillometrie ist zu beachten, dass bei diesen beiden Verfahren eine Atmungswiderstandsbestimmung vorgenommen wird. Es wird also, im Gegensatz zu oben genanntem Vergleich im Grunde die gleiche Komponente der Lungenfunktion bewertet.

6.3.2.1. Korrelationen und Streudiagramme

Die bei allen Parametern der Impuls-Oszillometrie erkennbare deutlich bessere Korrelation mit R_{tot} als mit sR_{tot} war zu erwarten, da dieser spezifisch ganzkörperplethysmographische Messwert nicht physikalisch auf die Impuls-Oszillometrie übertragen werden kann (Tabelle 4).

Die Korrelation der Resistance-Parameter R_5 bzw. R_{20} mit den Resistance-Parametern R_{tot} bzw. sR_{tot} ergibt keine sehr hohen Werte. Die geringe Korrelation, vor allem mit R_{20} , lässt sich durch die lungenphysiologisch verschiedenen Angriffspunkte erklären. R_5 hingegen bildet die totale Resistance ab, korreliert jedoch mit R_{tot} bei einem Wert von $r = 0,753$ nur auf knapp hohem Niveau. Nach

Müller et al. bewertet die durch die IOS erfasste Resistance eine schwere Obstruktion im Gegensatz zur Ganzkörperplethysmographie geringer (Müller et al., 1989). Bei Patienten mit Mukoviszidose besteht meist eine komplexe Lungenfunktionsstörung. So besteht bei 99,7 % Lungenbeteiligung aller Mukoviszidose-Patienten zwar nur bei 40 % eine reversible Obstruktion, irreversible Obstruktionen fanden sich jedoch bei allen Patienten mit Lungenbeteiligung. Dazu kommt bei 62 % Hämoptyse und bei 10 % Hämoptoe als Ausdruck von Entzündungsreaktionen (Penketh et al., 1987). CT-morphologisch zeigen sich in 72 % der Fälle schwerer pulmonaler Beteiligung bei Mukoviszidose Bronchiektasen, 63 % weisen eine Verdickung der Atemwege auf, in 42 % kommen Infektions- bzw. Entzündungszeichen zur Darstellung und in 75 % zeigen sich Air trapping bzw. Hypoperfusion (Loeve et al., 2009). Dies alles kann ähnlich wie bei reiner schwerer Obstruktion Ursache für die niedrigen Korrelationen von R_5 bzw. R_{20} mit den Widerstandsparametern der Ganzkörperplethysmographie sein.

Als Beurteilung des Gesamtwiderstands des pulmonalen Systems zeigt die Impedanz eine etwas bessere Korrelation mit der Ganzkörperplethysmographie. Mathematisch generiert sich die Impedanz aus der Resistance R_5 und der Reactance X_5 . Der hohe Korrelationskoeffizient von $r = 0,832$ rührt demnach von der Komponente X_5 her, die in der Untersuchung mit $r = 0,872$ eine ebenfalls hohe Korrelation mit R_{tot} zeigt (Tabelle 4). Ein Einfluss seitens der Erkrankung des zugrundeliegenden Patientengutes auf die Korrelation der Widerstands-Parameter kann nicht ausgeschlossen werden. So werden eventuell Schleimpfropfen, Zerstörung des Lungenparenchyms durch Bronchiektasen und chronische Entzündung in jeweils unterschiedlichen Parameterreaktionen dargestellt. Es kann also sein, dass R_5 in seinen zentralen Anteilen stärker irritiert wird als die Reactance mit dem peripheren pulmonalen Anteil.

Die Streudiagramme lassen vor allem bei der Gegenüberstellung von R_{tot} mit der Resistance die Abweichung von dem linearen Zusammenhang in Richtung zu niedriger Bewertung hoher R_{tot} -Werte erkennen (Abbildungen 12 und 13). Dieses bereits angesprochene Phänomen wird auch von Hellinckx et al. (2001) beschrieben. Grund hierfür kann demnach auch ein Shunt der oberen Luftwege sein, das heißt, ein Verlust des oszillatorischen Flusses in die Backen. Teile dieses Verlustes können durch Fixieren der Backen mit den Händen eliminiert werden. Gänzlich aufheben lässt sich dieses Shunt-Phänomen jedoch nicht (Cauberghs et al., 1989).

6.3.2.2. Vergleich anhand der Bronchospasmolyse

Auch bei der Bewertung der Reaktion auf Bronchospasmolyse zeigen sich annähernd identische Ergebnisse bei R_{tot} und der Reactance X_5 . Die Reactance liegt zwar mit einer mittleren Parameteränderung von 8,4 % hinter R_{tot} (10,9 %), weist aber eine etwas höhere Reagibilität auf. Das kommt vor allem bei dem aus den Spektralparametern von Reactance und Resistance berechneten Strukturparameter R_p (periphere Resistance) zur Geltung. Hier ist die Spannweite der Reaktion am größten. Zu gleichem Ergebnis kommen Borrill et al.; hier ist die Reaktion auf die Bronchospasmolyse, abgebildet durch $sGaw$ seitens des Ganzkörperplethysmographen, nahezu doppelt so hoch wie R_5 und RF (IOS) (Borrill et al. 2005).

R_5 vermittelt ein uneinheitliches Bild und bewertet eine Bronchospasmolyse in vielen Fällen (im Gegensatz zu R_{tot} und X_5) als Verschlechterung der Lungenfunktion.

Singh et al. zeigten in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie die Einschätzung der Bronchospasmolyse über 26 Stunden. Auch hier wird die Reaktion durch R_{aw} ausgeprägter abgebildet als dies durch R_5 und R_{20} der Fall ist. In genannter Studie reagiert X_5 uneinheitlich (Singh et al., 2006)

6.3.2.3. Vergleich anhand des Verlaufes

Der Vergleich anhand des Verlaufs erfordert die gemeinsame Betrachtung aller drei Messverfahren. Darauf wird im Folgenden detailliert eingegangen. Ähnlich wie im oben dargestellten Vergleich von Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie zeigt sich auch beim Verlauf z.B. zwischen R_{tot} und R_5 , dass der Trend unterschiedlich bewertet wird. Nur 56,5 % der Fälle (56,7 % bei R_{tot}/X_5) zeigen die gleiche Tendenz an. Wegen der in beiden Fällen stattfindenden Messung des Widerstandes wäre ein deutlich höherer Grad an Übereinstimmung zu erwarten gewesen.

6.3.2.4. ROC-Kurven

Beim Vergleich der Trennschärfe von Ganzkörperplethysmographie und IOS in Bezug auf FEV_1/VC von 70 % zeigt sich erneut, dass die größte Annäherung zwischen R_{tot} und X_5 besteht. Die Flächen unter der Kurve von R_{tot} (0,89) und X_5 (0,84) sind nahezu identisch. Diesmal spiegelt auch die Resistance R_5 % mit einer etwas kleineren Fläche von 0,80 nahezu gleiche Ergebnisse wider.

Für sich genommen haben diese Ergebnisse keine besondere Aussagekraft, da die Trennwerte auf FEV_1 beruhen. Dieser Parameter hat in sich eine eigene Spezifität und Sensitivität und kann daher nicht als sicherer Trennwert betrachtet werden. Für den Vergleich der beiden Verfahren Ganzkörperplethysmographie und Impuls-Oszillometrie zeigt er sich aber dennoch brauchbar, zumal sowohl R_{tot} als auch X_5 oberhalb der AUC Grenze von 0,8 liegen.

6.3.3. Vergleich der Spirometrie mit der Impuls-Oszillometrie

Während bei der Spirometrie z.B. eine Reduktion des in einer Sekunde forciert ausgeatmeten Volumens (ausgedrückt durch FEV_1) indirekt auf eine Lungenfunktionsstörung hinweist, die nicht unmittelbar eine Obstruktion bedeutet, sondern eher als Flusslimitation bezeichnet werden muss, misst die Impuls-Oszillometrie den Atmungswiderstand und somit direkt den Grad der Limitation. Hieraus ergeben sich, wie bereits oben erwähnt, grundsätzliche Unterschiede in der Lungenfunktionsprüfung.

6.3.3.1. Korrelationen und Streudiagramme

Die Unterschiede der Spirometrie und Impuls-Oszillometrie spiegeln sich auch in den Korrelationen bzw. Streudiagrammen wider. Es zeigen sich breite Streuungskurven nichtlinearen uneinheitlichen Typs (Abbildungen 19-22). Auch in dieser Analyse zeigt sich wieder, dass die Reactance bei 5 Hertz ($r = 0,738$) die engste Beziehung zu FEV_1 hat. R_5 korreliert mit FEV_1 nur noch mit $r = -0,601$ (Tabelle 6). Dies steht allerdings im Widerspruch zu anderen Studien, die für die Resistance höhere Korrelationskoeffizienten als für die Reactance angeben (Vink et al., 2003). Diese Unterschiede resultieren wahrscheinlich aus der Grunderkrankung der Probanden.

Gerade die Streuungskurven weisen darauf hin, dass die Reactance im pathologischen Bereich eine höhere Variabilität besitzt, während FEV_1 im physiologischen Bereich variabler ist. Diese Beziehung der Parameter zueinander lässt sich am ehesten durch die oben erwähnten, lungenphysiologisch verschiedenen Ansatzpunkte erklären. Berücksichtigt man die Art der Parametergenerierung und die Physiologie, kann man schließlich von einer nachweisbaren Beziehung sprechen.

Moreau et al. kommen auf niedrigere Korrelationskoeffizienten. Der Vergleich z.B. von FEV₁ mit X₅ zeigt nur einen Wert von 0,59. Allerdings wurde die Berechnung nach Pearson durchgeführt. Zudem gingen in die Analyse nur 30 Messungen ein (Moreau et al., 2009). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Song et al., die bei 114 Kindern mit und ohne Asthma Spirometrie und IOS durchführten. Hier zeigten sich zwar signifikante, aber niedrige Korrelationen. Es wird der Einsatz der IOS dort vorgeschlagen, wo Spirometrie nicht durchführbar ist (Song et al., 2008).

6.3.3.2. Vergleich anhand der Bronchospasmolyse

Beim Versuch, die Spirometrie mit der Impuls-Oszillometrie anhand der Bronchospasmolyse zu vergleichen, zeigt sich, wie schon beim Vergleich Ganzkörperplethysmographie mit Spirometrie gesehen, dass FEV₁ mit einer geringen Wertänderung auf die Applikation reagiert, wohingegen die IOS-Parameter mit höheren Änderungen aufwarten. Dies liegt an der allgemein geringen Variabilität von FEV₁. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen Bisgaard et al.; auch hier liegt die höhere Sensitivität bei den IOS-Parametern (Bisgaard et al., 1995). Dies wird auch von Evans et al. bestätigt. Sie zeigten, dass die IOS-Parameter auf eine Bronchoprovokation durch körperliche Bewegung bei Raumtemperatur und kalter Luft sensitiver reagieren, indem sie über einen längeren Zeitraum beide Provokationstypen differenzierten (Evans et al., 2005). Die höhere Sensitivität wurde auch nach Hyperventilation festgestellt (Rundell et al., 2005)

Bidad et al. führten bei 125 schwangeren Frauen, die zum Teil an Asthma erkrankt waren, eine Bronchospasmolyse durch und kontrollierten vor und nach Gabe der Bronchospasmolytika die Lungenfunktion durch Spirometrie und IOS. Wie schon bei Bisgaard et al. und den in der vorliegenden Studie erbrachten Ergebnissen reagieren die IOS Parameter, vor allem Impedanz bei 5Hz und R5, im Mittel signifikant stärker auf die Bronchospasmolyse. Dies geht, übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, mit einer im Gegensatz zur Spirometrie größeren Streuung der IOS-Parameter einher. Die Ursache wird jedoch nicht erörtert (Bidad et al., 2008). Zu wiederum ähnlichen Ergebnissen kommen Park et al. und empfehlen, die IOS als ergänzende

Untersuchung durchzuführen, um die Mehrinformation mit in die Diagnostik einfließen zu lassen (Park et al., 2007).

6.3.3.3. Vergleich anhand des Verlaufs

Im Vergleich der Parameter FEV_1 und X_5 zeigt sich bei Analyse der Trendinformationen ein uneinheitliches Bild. Dass nur in 54,8 % der Trend gleich beurteilt wird, kann in diesem Fall letztendlich an den verschiedenen Ansatzpunkten in der Generierung der Testergebnisse liegen.

Auch Larsen et al. wies bei einer Verlaufsstudie Unterschiede zwischen IOS- und Spirometrie-Parametern nach. Es wurden an Asthma erkrankte Kinder über einen Zeitraum von 48 Wochen nach Therapiebeginn kontrolliert. Ein IOS-Parameter (X_A) zeigte verglichen mit der Spirometrie eine anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion über eine verlängerte Zeitspanne. Es wird die Möglichkeit in Erwägung gezogen, dass dies eine anhaltende Verbesserung der Funktion der kleinen Atemwege widerspiegelt (Larsen et al., 2009). Auch in der vorliegenden Studie kann dies ein Grund für die nicht einheitliche Beurteilung des Verlaufs sein.

Schließlich ist bei dieser Art des Vergleichs zu berücksichtigen, dass in die Auswertung nur die Tendenz und nicht die Wertigkeit eingeht. Werte, die eigentlich als stabil betrachtet werden können (mit nur minimaler Wertänderung), werden in dieser Auswertung hinsichtlich ihrer positiven oder negativen Tendenz betrachtet. Dennoch lässt der Vergleich der Messverfahren aufgrund der hohen Anzahl an Tests verlässliche Aussagen zu.

6.3.3.4. ROC-Kurven

Schaut man erneut zum Vergleich der Verfahren auf die ROC-Kurven, so bestätigen sich die Aussagen der vorausgegangenen Ergebnisse. Nimmt man R_{tot} 0,3 kPa/(1/s) als Trennparameter, so zeigt sich für FEV_1 und die Reactance ein nahezu identisches, gutes Ergebnis. Beide Parameter haben eine gute diagnostische Trennschärfe. Zu berücksichtigen ist, dass dies der Fall ist, obwohl es sich bei X_5 und R_{tot} um Widerstände handelt.

Vink et al. variierten den Trennwert. Eine Verschlechterung der Lungenfunktion nach Applikation von Methacholin um 20 bzw 15 % von FEV_1 stellt die beiden Trennwerte dar. Es wurde gezeigt, dass die 20 % Änderung besser von

PEF erkannt wurde. Bei 15 % Änderung war R_5 im Vorteil. Daher wird angenommen, dass kleine Änderungen leichter von R_5 erkannt werden (Vink et al., 2003).

6.3.4. Vergleich aller drei Verfahren

Die in dieser Arbeit zu vergleichenden Messprinzipien haben mindestens eine Gemeinsamkeit, die sich am ehesten am Beispiel der Obstruktion erklären lässt. So misst keines der Verfahren die Obstruktion der Lunge direkt. Bei der Spirometrie wird mit Hilfe der Einsekundenkapazität das Volumen gemessen, welches der Patient in einer Sekunde forciert ausatmen kann. Verringert sich dieses Volumen, lässt dies mehrere Schlüsse zu, unter anderem eine Obstruktion. Auf andere Weise, aber ebenfalls durch indirekte Messung, geschieht es bei den anderen Tests. Die Ganzkörperplethysmographie misst allein den Atemwegswiderstand und man schließt bei einer Erhöhung auf eine Obstruktion. Genauso verhält es sich mit der Impedance der Impuls-Oszillometrie.

Dieser Aspekt darf deshalb nicht vernachlässigt werden, weil dadurch erklärbar wird, dass keines der Verfahren als absolut betrachtet werden kann. So zeigt sich bei einem Vergleich von zwei Verfahren miteinander unter Umständen, dass beide einen Parameter gleich schlecht bestimmen. Ebenso beweist eine Übereinstimmung nicht die Richtigkeit der Ergebnisse.

Vergleicht man alle drei in dieser Arbeit analysierten Verfahren miteinander, lassen sich vielmehr Schlüsse ziehen, wie das Verhältnis der Verfahren zueinander einzuordnen ist. Signifikante Unterschiede bzw. Übereinstimmungen lassen sich statistisch aber sehr wohl erkennen und darstellen.

Es zeigt sich beim Gesamtvergleich, dass das apparativ aufwändigste Verfahren der Ganzkörperplethysmographie in allen Vergleichen jeweils die stabileren Parameter liefert. Spirometrie und Impuls-Oszillometrie zeigen hingegen unterschiedliche Stärken und Schwächen.

6.3.4.1. Korrelationen und Streudiagramme

Dass Ganzkörperplethysmographie und Impuls-Oszillometrie in enger Beziehung stehen, wird an den Korrelationen und Streudiagrammen am deutlichsten sichtbar. Dies beruht darauf, dass in beiden Verfahren die Atemwegswiderstände gemessen werden. Gerade die Streudiagramme zeigen, dass die Spirometrie, sowohl im Vergleich mit der Ganzkörperplethysmographie als auch

mit der Impuls-Oszillometrie, keine Linearität aufweist. Nur bei dem Vergleich Ganzkörperplethysmographie und Impuls-Oszillometrie ist dies der Fall.

6.3.4.2. Vergleich anhand der Bronchospasmolyse

Die Reaktion der verschiedenen Lungenfunktionstests auf diverse, die Lungenfunktion beeinflussende Faktoren wie Bronchospasmolyse und verschiedene Formen von Bronchoprovokation, ist ein probables Instrument, die daraus resultierenden Parameteränderungen miteinander zu vergleichen. Dies wurde in vielen Studien als Ausgangspunkt verwendet (Bisgaard et al., 1995; Rundell et al., 2005; Park et al., 2007; Bidad et al., 2008; Evans et al., 2005).

In der Bewertung der Bronchospasmolyse zeigen auch wieder die Ganzkörperplethysmographie und die Impuls-Oszillometrie ein ähnliches Reaktionsvermögen. Beide bewerten die Bronchospasmolyse deutlich höher als die Spirometrie (Houghton et al., 2004). Daraus kann man schließen, dass beide erstgenannten Verfahren sensibler und deutlicher eine Veränderung, in diesem Fall eine Verbesserung, der Lungenfunktion darstellen.

Dies liegt, wie schon erwähnt, an den verschiedenen Aspekten der Lungenfunktion, die von den einzelnen Verfahren bewertet werden. FEV₁ bewertet direkt das ausgeatmete Volumen. Die Ganzkörperplethysmographie misst Atemwegwiderstände und Conductance während das Lungenvolumen kontrolliert wird. IOS misst Widerstand und Compliance, aber nicht volumenabhängig. Die Bronchospasmolyse bewirkt eine komplexe Änderung der Lungenphysiologie, die dann jedes Verfahren auf seine Art bewertet (Borrill et al., 2005).

Die Reaktion auf die Bronchospasmolyse wird von der Ganzkörperplethysmographie und von der Spirometrie einheitlicher mit einer Verbesserung der Lungenfunktion bewertet. Zumindest, wenn man jeweils die Mittelwerte der Patienten zu Hilfe nimmt. Hier zeigt sich bei den Werten der Impuls-Oszillometrie (R₅ und X₅) ein wesentlich uneinheitlicheres Bild. Betrachtet man jedoch die Einzeltests eines Patienten, so wird deutlich, dass die intraindividuelle Variabilität in allen vier aufgeführten Beispielen sehr hoch ist.

Schließlich zeigt sich, dass die Amplitude der Reaktion auf die Bronchospasmolyse von R_{tot} und X₅ ähnlich stark ist. Andererseits sind R_{tot} und FEV₁ besser vergleichbar in Bezug auf die Stetigkeit.

Wie die meisten Autoren, die den Vergleich anhand der Bronchospasmolyse unternahmen, kommen Olaguibel et al. zu dem Schluß, dass die

Impulsoszillometrie ein gut durchführbares Verfahren ist, das eine Reproduzierbarkeit aufweist und mit den herkömmlichen Verfahren korreliert (Olaguibel et al., 2005).

6.3.4.3. Vergleich anhand des Verlaufes

Im Vergleich anhand des Verlaufes zeigt sich, dass der Verlauf am einheitlichsten von R_{tot} und FEV_1 dargestellt wird. Warum in diesem Ergebnis der Vergleich R_{tot} mit X_5 schlechter abschneidet, bleibt zu klären. Sicherlich hängt das unter anderem damit zusammen, dass die Parameter der Impuls-Oszillometrie eine höhere intraindividuelle Variabilität aufweisen, als dies bei der Ganzkörperplethysmographie oder Spirometrie der Fall ist.

Aber auch der beste Vergleich von Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie mit 63,8 % ist zum Rückschluss von einem auf den anderen Parameter nicht ausreichend.

6.3.4.4. Vergleich der Beurteilung von Bronchospasmolyse und Verlauf

Die Reaktion auf die Bronchospasmolyse kann man genauso darstellen wie die Beurteilung des Verlaufes. Die Information der Ergebnisse wird dabei auf die Aussage Verbesserung, Verschlechterung und Gleichbleiben der Testergebnisse reduziert. Tabelle 9 zeigt noch einmal die Einzelergebnisse zusammengefasst auf. „Gleich“ drückt in dieser Tabelle aus, dass *beide* Verfahren z.B. eine Verbesserung anzeigen.

Mit 62,3 % werden bei R_{tot} und X_5 die meisten Bronchospasmolyse-Tests gleich beurteilt. Hier steht R_{tot}/FEV_1 etwas zurück (im Gegensatz zur Verlaufsbeurteilung). Erstaunlich ist jedoch, dass zugleich auch die meisten gegenläufigen Beurteilungen bei R_{tot}/X_5 vorhanden sind. Allgemein lässt sich aber sagen, dass bei der Beurteilung der Bronchospasmolyse weniger Fehler gemacht werden wie bei der Beurteilung des Verlaufes – bis auf R_{tot}/X_5 mit etwa gleich vielen gegenläufigen Ergebnissen. Hierbei ist sicherlich auf den Faktor Zeit besonders zu achten. Die Messungen der Bronchospasmolyse-Tests folgten viel dichter aufeinander als die des Verlaufes, die zudem in unserer Analyse nicht in zeitgleichen Abständen stattfanden. In den undefinierten Zeitabständen kann sich die komplexe Lungenfunktion bei Mukoviszidose-Patienten geändert haben. Diese Änderungen werden dann durch die einzelnen Parameter unterschiedlich abgebildet.

Beurteilung	Bronchospasmolyse			Verlauf		
	gleich	gegenläufig	eines unverändert	gleich	gegenläufig	eines unverändert
R_{tot}/FEV_1	61,1	25,5	13,4	63,8	28,8	7,4
R_{tot}/X_5	62,3	26,8	10,9	56,7	26,5	16,8
FEV_1/X_5	57,0	25,5	17,4	54,8	29,9	15,4

Tabelle 9: Vergleich sowohl zwischen Verlauf und Bronchospasmolyse als auch zwischen den Parametern von Ganzkörperplethysmographie (R_{tot}), Spirometrie (FEV_1) und Impuls-Oszillometrie (X_5). „gleich“ = Parameteränderung wird von beiden Verfahren gleich bewertet. „gegenläufig“ = Trend wird von den Verfahren konträr bewertet. „eines unverändert“ = ein Parameterwert hat sich nicht geändert

Auch bei der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse bleibt das schlechte Ergebnis von R_{tot}/X_5 bei der Beurteilung des Verlaufes unerklärlich. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass hier die wenigsten gegenläufigen Ergebnisse zustande kommen, was in der klinischen Beurteilung wichtiger ist. Auch sind am meisten Fälle vorhanden, in denen ein Wert (meist X_5) unverändert bleibt. Das deutet darauf hin, dass X_5 im Verlauf – im Gegensatz zur Bronchospasmolyse – eine geringere Variabilität aufzeigt, als die anderen Parameter.

6.3.5. Trendanalyse

6.3.5.1. Chronologischer Verlauf mit Hilfe von Mittelwerten

Die Trendanalyse stellt bei chronisch lungenkranken Patienten wie Mukoviszidose-Patienten eine wichtige, die Therapie beeinflussende Komponente der Diagnostik dar. Können pulmonale Beteiligung bei Mukoviszidose oder Exazerbationen frühzeitig erkannt werden, verbessert sich der Erfolg einer Therapie deutlich (Weiser et al., 2007).

Die Darstellung des Verlaufs zeigt eine große intraindividuelle Streubreite der Parameter und auch beim Parametervergleich.

In den meisten Fällen stellen R_{tot} und X_5 den Verlauf mit größeren Amplituden dar. Dies ist auf die höhere Sensitivität zurückzuführen. Trotz der höheren Amplituden zeigen sich R_{tot} und X_5 im Verlauf uneinheitlicher als R_{tot} mit FEV_1 . Das ist ein Zeichen für höhere Spezifität der beiden Parameter.

Schäfer et al. kommen aufgrund ihrer Studie zu dem Schluß, dass bei Lungenfunktionsparametern im Verlauf nicht der jeweilige Vergleich mit dem interindividuellen Sollwert aussagekräftig ist, sondern vielmehr der individuelle Basiswert. Es wurden Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und Mundver-

schlußdruck durch jeweils mehrere Messungen über 28–39 Tage im Verlauf durchgeführt (Schäfer et al., 2002)

Wie es dazu kommt, dass der Verlauf bei vielen Messungen abschnittsweise uneinheitlich oder gar gegenläufig beurteilt wird, bleibt zu klären. Hier dient vielleicht das klinische Bild als Erklärung, das in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurde. Denkbar sind der Einfluss von Messfehlern, Stress und Infektexazerbation.

6.3.5.2. Trendanalyse anhand der Einzelfallverläufe

Unter Zuhilfenahme einer Regressionsgeraden wurde der Trend der Lungenfunktion eines jeden Patienten dargestellt. Dieses Verfahren reduziert die Aussagekraft der Einzelmesswerte auf die Gesamtinformation, also ob eine Verschlechterung oder Verbesserung der Lungenfunktion in einem bestimmten Zeitabschnitt stattgefunden hat. Extremwerte können hierbei die Gerade beeinflussen. Einige Geraden haben nahezu keine Steigung, wurden aber dennoch gleichwertig als Verbesserung bzw. Verschlechterung eingestuft. Ebenso spielt die in dieser Analyse vorhandene unterschiedliche Anzahl an Messungen eine Rolle. Denn wenn bei einem Patienten viele Messungen durchgeführt werden und es einen Ausreißer gibt, fällt er nicht so ins Gewicht, als wenn dieser Ausreißer bei einem Trend der sich auf wenige Messungen bezieht vorhanden ist.

Es lässt sich erkennen, dass die Trendbeurteilung von den einzelnen Verfahren zu teilweise unterschiedlichen Ergebnissen führt. Trotz oben genannter Probleme wäre eine erhöhte Anzahl an Übereinstimmungen zu erwarten gewesen. Für die herkömmlichen Verfahren spricht in dieser Analyse die beste Übereinstimmung mit 76 % der Fälle. Die Impuls-Oszillometrie fällt in diesem Vergleich weit zurück. Dies kann an der höheren, schon innerhalb eines Tages messbaren Variabilität der Impuls-Oszillometrieparameter liegen (Goldman et al., 2002).

In 76 % der Fälle wurde, gemessen mit X5, eine Verschlechterung der Lungenfunktion beobachtet. Im Gegensatz zu Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie, die nur bei 67 % bzw. 60 % eine Verschlechterung aufzeigten. Aufgrund der höheren Sensivität von X5 ist es möglich, dass durch die Impuls-Oszillometrie die tatsächliche Verschlechterung besser dargestellt wird.

6.3.5.3. Trendanalyse anhand eindeutiger Parameterveränderungen

Durch die Analyse ausgewählter eindeutiger Parameterveränderungen soll festgestellt werden, ob größere Parameterveränderungen von allen drei Verfahren

identisch bewertet werden. Analog der Trendanalyse der Einzelfallverläufe zeigt sich hier eine hohe Übereinstimmung. Aber auch in dieser Analyse stimmen die Parameter der Ganzkörperplethysmographie und der Spirometrie am besten überein. Letztendlich bleibt aber zu beachten, dass es in allen Verfahren, auch bei starken Parameterveränderungen, Fälle gibt, die zu gegenläufigen Ergebnissen kommen. Alle drei Verfahren kommen erst mit dem klinischen Verlauf zu einer verlässlichen Trendinformation.

6.3.6. Bronchospasmolysetest

Sinn und Zweck der Bronchospasmolysetherapie bei Mukoviszidose-Patienten wird in der Literatur kontrovers und breit diskutiert. (z.B. Hordvik et al., 1985; van Haren et al., 1991; Ziebach et al., 2001; Heijerman et al., 2009). Ob der Bronchospasmolysetest bei jeder Verlaufskontrolle der Patienten erforderlich und sinnvoll ist, bleibt fraglich. Da bei Mukoviszidose-Patienten die Einschränkung der Lungenfunktion zu einem Teil obstruktiver Natur ist, bietet es sich an, diese auf ihre Reversibilität hin zu testen. Wie die vorliegende Studie aber zeigt, ist bei Mukoviszidose-Patienten nicht mit einer konstanten Besserung bzw. Verschlechterung der Reagibilität zu rechnen. Es zeigt sich ein von der Lungenfunktion nahezu unabhängiges Verhalten der Bronchospasmolyse-Reaktion. Daher kann man nicht davon ausgehen, dass ein einmaliger Bronchospasmolyse-Test die Reagibilität der Lunge ausreichend genau widerspiegelt. Das begründet wahrscheinlich auch den unterschiedlichen Anteil an Respondern in vorausgegangenen Studien, die wie bei Goetghebeur et al. auf dem Datensatz von Einzeltests beruhen (Goetghebeur et al., 2002). Der vorliegenden Studie nach zu urteilen, pendeln die meisten Patienten zwischen Responder und Non-Responder. Daraus lassen sich keine klinischen Konsequenzen ableiten.

Somit fällt es bei Mukoviszidose-Patienten schwer, eine Empfehlung abzugeben, ob eine Therapie mit Bronchodilatoren immer oder zumindest in den meisten Fällen zu einem besseren Ergebnis führt. Auch der Nutzen des wiederholten Bronchospasmolyse-Tests bei der Verlaufskontrolle von Mukoviszidose-Patienten ist in Anbetracht der Verlaufskurven der einzelnen Patienten fraglich, da er unter Umständen nicht die klinische Situation widerspiegelt, sondern ein labiles Lungensystem, das unterschiedlich auf die Bronchospasmolyse reagiert.

6.4 Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine enge Beziehung zwischen der Ganzkörperplethysmographie und der Impuls-Oszillometrie. Beide Verfahren messen Widerstände und können daher eher miteinander in Verbindung gebracht werden als mit der Spirometrie. Keines der Verfahren zeigt eine absolute Übereinstimmung mit dem anderen. Es wird daraus gefolgert, dass sich die Methoden hilfreich ergänzen, da jedes Verfahren eigene Informationen durch Abbildung verschiedener Aspekte der Lungenfunktion enthält. Ein Ersatz von Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie durch die Impuls-Oszillometrie kann nicht empfohlen werden. Eine eigenständige überbrückende Verlaufsbeurteilung der Lungenfunktion bei Mukoviszidose-Patienten durch die Impuls-Oszillometrie zwischen Kontrollen durch die herkömmlichen Verfahren wäre denkbar. Der Nutzen eines solchen Vorgehens müsste in weiterführenden Studien evaluiert werden.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Impuls-Oszillometrie zur Messung der Lungenfunktion gehört zu den Fremdstromverfahren, bei denen die Parameter durch ein dem normalen Atemstrom des Patienten überlagertes künstliches Signal generiert werden. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beurteilung des Verhältnisses der Impuls-Oszillometrie zu den Standardverfahren Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie bei Mukoviszidose-Patienten.

In die Beurteilung der Verfahren geht auch die Untersuchung der Trendinformationen und die Bewertung der Bronchospasmolyse ein.

Methoden: Alle 45 in diese Studie aufgenommenen Patienten waren an Mukoviszidose erkrankt und nahmen in unregelmäßigen Abständen an Verlaufskontrollen teil. In der Mehrzahl der Fälle wurde zu diesem Anlass ein Bronchospasmolyse-Test durchgeführt. Bei jedem Patienten wurden ganzkörperplethysmographische, impuls-oszillometrische und spirometrische Daten erhoben. Die Daten wurden elektronisch erfasst und mit Hilfe von SPSS berechnet und ausgewertet. Grundlagen der Erörterung des Verhältnisses der drei Verfahren bilden Korrelationen, Streudiagramme, ROC-Kurven und Trenddiagramme.

Ergebnisse: Die höchsten Korrelationen ergeben sich beim Vergleich zwischen Ganzkörperplethysmographie und Impuls-Oszillometrie. Die Spirometrie, verglichen mit den beiden anderen Verfahren, kommt auf niedrigere Korrelationen. In der Beurteilung der Reaktion der Lungenfunktion auf eine Bronchospasmolyse zeigt die Ganzkörperplethysmographie die höchste Amplitude, dicht gefolgt von der Impuls-Oszillometrie, dann Spirometrie. Im Vergleich der Verlaufsbeurteilung zeigt die Ganzkörperplethysmographie mit der Spirometrie die größere Übereinstimmung. Parameter der Impuls-Oszillometrie reagieren in mehr Fällen uneinheitlich.

Unter Zuhilfenahme der ROC-Kurven zeigt sich zwischen Ganzkörperplethysmographie und Impuls-Oszillometrie eine vergleichbare Trennschärfe.

Schlussfolgerung: Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine enge Beziehung zwischen der Ganzkörperplethysmographie und der Impuls-Oszillometrie. Beide Verfahren messen Widerstände und können daher eher miteinander in Verbindung gebracht werden als mit der Spirometrie. Keines der Verfahren zeigt eine absolute Übereinstimmung mit dem anderen. Es wird daraus gefolgert, dass sich die Methoden hilfreich ergänzen, da jedes Verfahren eigene Informationen

durch Abbildung verschiedener Aspekte der Lungenfunktion enthält. Ein Ersatz von Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie durch die Impuls-Oszillometrie kann nicht empfohlen werden. Eine eigenständige überbrückende Verlaufsbeurteilung der Lungenfunktion bei Mukoviszidose-Patienten durch die Impuls-Oszillometrie zwischen Kontrollen durch die herkömmlichen Verfahren wäre denkbar. Der Nutzen eines solchen Vorgehens müsste in weiterführenden Studien evaluiert werden.

8. Literaturverzeichnis

Al-Mutairi, S.S.; Sharma, P.N.; Al-Alawi, A.; Al-Deen, J.S. (2007)

Impulse oscillometry: an alternative modality to the conventional pulmonary function test to categorise obstructive pulmonary disorders.

Clin Exp Med 7(2):56-64

App, E.M. (2002)

Mukoviszidose (Zystische Fibrose)

Klinische Pneumologie, Hrsg. Matthys, Seeger

Berzon, R.; Riedel, E. (1975)

Einige Gedanken zur Ganzkörperplethysmographie

Z Erkr Atmungsorgane 142:173-84

Bidad, K.; Heidarnazhad, H.; Kazemnejad, A.; Pourpak, Z. (2008)

Impulse oscillometry in comparison to spirometry in pregnant asthmatic females.

Eur Respir J 32(6):1673-5

Bisgaard, H.; Klug, B. (1995)

Lung function measurement in awake young children;

Eur Respir J 8: 2067-75

Borrill, Z.L. ; Houghton, C.M. ; Woodcock, A.A. ; Vestbo, J. ; Singh, D. (2005)

Measuring bronchodilation in COPD clinical trials

Br J Clin Pharmacol 59(4) :379-84

Brand, P.L.P. (2000)

Bronchodilators in cystic fibrosis

J R Soc Med 93(Suppl.38) :37-39

Castrejon Vazquez, M.I.; Ramirez Cruz, N.E.; Montero Mora, P. (2001)
Comparative study on diagnostic probes: spirometry versus plethysmography in asymptomatic adult asthmatics
Rev Alerg Mex 48:38-41

Cauberghe, M.; van de Woestijne, K.P. (1989)
Effect of upper airway shunt and series properties on respiratory impedance measurements
American Physiol Society 2274-9

Coates, A.L.; Peslin, R.; Rodenstein, D.; Stocks, J. (1997)
Measurement of lung volumes by plethysmography
Eur Respir J 19(6):1415-27

Criée, C.-P.; Berdel, D.; Heise, D.; Kardos, P.; Köhler, W.; Leupold, W.; Magnussen, H.; Marek, W.; Merget, R.; Mitfessel, H.; Rolke, M.; Sorichter, S.; Worth, W.; Wuthe, H. (2006)
Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie
Pneumologie 60(9):576-84

Criée, C.-P.; Berdel, D.; Heise, D.; Jörres, R.A.; Kardos, P.; Köhler, D.; Leupold, W.; Magnussen, H.; Marek, W.; Merget, R.; Mitfessel, H.; Rasche, K.; Rolke, M.; Smith, H.-J.; Sorichter, S.; Worth, H. (2009)
Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie
Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle ISBN 978-3-87185-394-4

Davis, P.B.; Drumm, M.; Konstant, M. (1996)
Cystic fibrosis
Am J Respir Crit Care Med; 154: 1229-56

Dubois, A.B.; Brody, A.W.; Lewis, D.H.; Burgess, B.F. (1956)
Oscillation mechanics of lungs and chest in man.
J Appl Physiol 8: 587-94

Eigen, H; Bieler, H; Grant, D; Christoph, K; Terrill, D; Heilman, D.K.; Abrosius, W.T.; Tepper, R.S. (2001)

Spirometric pulmonary function in healthy preschool children

Am J Respir Crit Care Med 163: 619-623

Evans, T.M.; Rundell, K.W.; Beck, K.C.; Levine, A.M.; Baumann, J.M. (2005)

Airway Narrowing Measured by Spirometry and Impulse Oscillometry Following Room Temperature and Cold Temperature Exercise

Chest 128:2412-19

Fichter, J.; Thiele, J.; Fabel, H (1990)

Methodischer Vergleich von polyfrequenter Oszillationsmethode, transkutaner O₂-Druckmessung und Ganzkörperplethysmographie bei Bronchoprovokation mit Metacholin;

Pneumologie 44: 624-6

Frei, J.; Jutla, J.; Kramer, G.; Hatzakis, G.E.; Ducharme, F.M.; Davis, G.M. (2005)

Impulse oscillometry: reference values in children 100 to 150cm in height and 3 to 10 years of age.

Chest 128(3): 1266-73

Goetghebeur, D.; Sarni, D.; Grossi, Y.; Leroyer, C.; Ghezzi, H.; Milic-Emili, J.; Bellet, M. (2002)

Tidal expiratory flow limitation and chronic dyspnoea in patients with CF

Eur Respir J 19(3): 492-8

Goldman, M.D. (2001)

Clinical application of forced oscillation.

Pulm Pharmacol Ther 14(5) :341-50

Goldman, M.D.; Carter, R.; Klein, R.; Fritz, G.; Carter, B.; Pachucki, P. (2002)

Within- and between-day variability of respiratory impedance, using impulse oscillometry in adolescent asthmatics.

Pediatr Pulmonol 34:312-9

Grimby, G.; Takishima, T.; Graham, W.; Macklem, P.; Mead, J. (1968)
Frequency dependence of flow resistance in patients with obstructive lung disease
J Clin Invest 47(6): 1455-65

Guggenmoos-Holzmann, I.; Wernecke, K.-D. (1996)
Medizinische Statistik
Blackwell Wissenschaftsverlag Berlin

Halfhide, C.; Evans, H.J.; Couriel, J. (2005)
Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis
Cochrane Database Syst Rev. CD003428

Hamutcu, R.; Rowland, J.M.; Horn, M.V.; Kaminsky, C.; MacLaughlin, E.F.;
Starnes, V.A.; Woo, M.S. (2002)
Clinical Findings and Lung Pathology in Children with Cystic Fibrosis
Am J Respir Crit Care Med 165:1172-1175

Hauber, H.P.; Reinhardt, D.; Pforte, A. (2001)
Epidemiologie der CF-Erkrankung
Cystische Fibrose, Hrsg. Reinhardt, D.; Götz, M; Kraemer, R.; Schöni, M.H.

Heijerman, H.; Westerman, E.; Conway, S.; Touw, D; Döring, G. (2009)
Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic
fibrosis: A European consensus.
J Cyst Fibros 8(5):295-315

Hellinckx, J; Cauberghs, M.; De Boeck, K.; Demedts, M. (2001)
Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation
technique and body plethysmography.
Eur Respir J 18: 564-70

Hordvik, N.L.; König, P.; Morris, D.; Kreutz, C.; Barbero, G.G. (1985)
A Longitudinal Study of Bronchodilator Responsiveness in CF
Am Rev Respir Dis 131: 889-93

Houghton, C.M.; Woodcock, A.A.; Singh, D. (2004)

A comparison of lung function methods for assessing dose-response of salbutamol.

Br J Clin Pharmacol 58(2):134-41

Houghton, C.M.; Woodcock, A.A.; Singh, D. (2005)

A comparison of plethysmography, spirometry and oscillometry for assessing the pulmonary effects of inhaled ipratropium bromide in healthy subjects and patients with asthma.

Br J Clin Pharmacol 59(2):152-9

Houghton, C.M.; Lawson, N.; Borrill, Z.L.; Wixon, C.L.; Yoxall, S.; Langley, S.J.; Woodcock, A., Singh, D. (2007)

Comparison of the effects of salmeterol/fluticasone propionate with fluticasone propionate on airway physiology in adults with mild persistent asthma

Respir Res 8:52

Izbicki, G.; Trachsel, D.; Rutishauser, M.; Perruchoud, A.P.; Tamm, M. (2000)

Früherkennung pulmonaler Infektexazerbationen bei Patienten mit cystischer Fibrose mittels täglicher Spirometrie

Schweiz med Wochenschr 130: 1361-5

Johnson, B.D.; Beck, K.C.; Zeballos, R.J.; Weisman, I.M. (1999)

Advances in pulmonary laboratory testing.

Chest 116(5):1377-87

Judge, E.P.; Dodd, J.D.; Masterson, J.B.; Gallagher, C.G. (2006)

Pulmonary abnormalities on high-resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis.

Chest 130(5):1424-32

Kerem, E.; Reisman, J.; Corey, M.; Canny, G.J.; Levison, H. (1992)

Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis.

N Engl J Med Apr 30; 326(18): 1187-91

Kraemer R. (2001)

Atemwegserkrankungen / Pathologie und Pathophysiologie.

Cystische Fibrose, Hrsg. Reinhardt D.; Götz M.; Kraemer R.; Schöni M.H.

Landau, L.I.; Phelan, P.D. (1973)

The Spectrum of CF (A Study of Pulmonary Mechanics)

Am Rev Respir Dis 198(3): 593-602

Landser, F.J.; Nagles, J.; Demedts, M.; Billiet, L.; van de Woestijne, K.P. (1976)

A new method to determine frequency characteristics of the respiratory system

J Appl Physiol 41(1): 101-6

Larsen, G.L.; Morgan, W.; Heldt, G.p.; Mauger, D.T.; Boehmer, S.J.; Chinchilli,

V.M.; Lemanske, R.F.; Martinez, F.; Strunk, R.C.; Szeffler, S.J.; Zeiger, S.R.;

Taussig, L.M.; Bacharier, L.B.; Guilbert, T.W.; Radford, S.; Sorkness, C.A. (2009)

Impulse oscillometry versus spirometry in a long-term study of controller therapy for pediatric asthma.

J Allergy Clin Immunol 123(4):861-7

Lasko, T.A.; Bhagwat, J.G.; Zou, K.H.; Ohno-Machado, L. (2005)

The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics.

J Biomed Inform 38(5):404-15

Loeve, M.; van Hal, P.T.; Robinson, P.; de Jong, P.A.; Lequin, M.H.; Hop, W.C.;

Williams, T.J.; Nossent, G.D.; Tiddens, H.A. (2009)

The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease

Thorax 64(19):876-82

Mead, J. (1969)

Contribution of compliance of airways to frequency-dependent behavior of lungs

J Appl Physiol 26(5):670-3

Miller, M.R.; Hankinson, J.; Brusasco, V.; Burgos, F.; Casaburi, R.; Coates, A.; Crapo, R.; Enright, P; van der Grinten, C.P.M.; Gustafsson, P.; Jensen, R.; Johnson, D.C.; MacIntyre, N.; McKay, R.; Navajas, D.; Pedersen, O.F.; Pellegrino, R.; Viegi, G.; Wanger, J.; (2005)

Standardisation of spirometry

Eur Respir J 26: 319-38

Moorcroft, A.J.; Dodd, M.E.; Webb, A.K. (1997)

Long-term change in exercise capacity, body mass, and pulmonary function in adults with cystic fibrosis

Chest 101(4): 338-43

Moreau, L.; Crenesse, D.; Berthier, F.; Albertini, M. (2009)

Relationship between impulse oscillometry and spirometric

Acta Paediatr 98(6):1019-23

Müller, E.; Harzendorf, E.; Merker, G.; Pleger, E.; Wilke, A.; Vogel, J. (1989)

Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz und Vergleichbarkeit oszillationsmechanischer Parameter

Pneumologie 1989 Jul; 43(7): 339-47

Olaguíbel, J.M.; Álvarez-Puebla, M.J.; Anda, M.; Gómez, B.; García, B.E.; Tabar, A.I.; Arroabarren, E. (2005)

Comparative analysis of the bronchodilator response measured by impulse oscillometry (IOS), spirometry and body plethysmography in asthmatic children

J Invest Allergol Clin Immunol 15(2):102-106

Park, J.-W.; Lee, Y.-W.; Jung, Y.-H.; Park, S.-E.; Hong, C.-S. (2007)

Impulse oscillometry for estimation of airway obstruction and bronchodilation in adults with mild obstructive asthma.

Ann Allergy Asthma Immunol 98:546-552

- Patouchas, D.; Efremidis, G.; Karkaoulias, K.; Zoumbos, N.; Goumas, P.; Spiropoulos, K. (2008)
Lung function measurements in traditional bakers.
Acta Biomed. 79(3):197-203
- Penketh, A.R.L.; Wise, A.; Mearns, M.B.; Hodson, M.E.; Batten, J.C. (1987)
Cystic fibrosis in adolescents and adults
Thorax 42:526-32
- Pennock, B.E.; Rogers, R.M.; McCaffree, D.R. (1981)
Changes in measured spirometric indices. What is significant?
Chest 80(1):97-9
- Reinhold, P.; Smith, H.-J.; Close, R.; Genicot, B.; Lekeux, P. (1998)
Validation of impulse oscillometry in Friesian and Blue Belgian calves with respect to changes in extrathoracic upper airway resistance.
Res Vet Sci 65:93-102
- Rosenberg, S.M.; Howatt, W.F.; Grum, C.M. (1992)
Spirometry and Chest Roentgenographic Appearance in Adults with cystic fibrosis
Chest 101(4): 961-4
- Rosenstein B.J.; Cutting G.R. (1998)
The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement
J Pediatr 132:589-595
- Rundell, K.W.; Evans, T.M.; Baumann, J.M.; Kertesz, M.F. (2005)
Lung function measured by impulse oscillometry and spirometry following eucapnic voluntary hyperventilation.
Can Respir J 12(5):257-63
- Schäfer, T.; Happel, A.; Islamova, S., Schläfke, M.E.; Ulmer, W. (2002)
Zur Stabilität lungenfunktionsanalytischer Parameter: Spirometrie, Bodyplethysmographie und Mundverschlussdruck (P0.1)
Pneumologie 56(11):679-83

Schluchter, M.D.; Konstan, M.W.; Davis, P.B. (2002)

Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in CF
Stat Med 21(9): 1271-87

Schwabl, H.; Schwabl, U.; Ulmer, W.T. (1990)

Bronchospasmodysetest mit Anticholin und Sympathikomimetikum: Unterschiede
zwischen Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie.
Pneumologie 44: 360-1

Sheppard, D.N.; Lansdell, K.A.; Ostefgaard, L.S. (2001)

Cystic fibrosis

Encyclopedia of Genetics, edited by ECR Reeve, Chicago/London

Singh, D.; Tal-Singer, R.; Faiferman, I.; Lasenby, S.; Henderson, A.; Wessels, D.;
Goosen, A.; Dallow, N.; Vessey, R.; Goldman, M. (2006)

Plethysmography and impulse oscillometry assessment of tiotropium and
ipratropium bromide; a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over
study in healthy subjects.

Br J Clin Pharmacol 61(4):398-404

Smidt, U.; Muysers, K. (1971)

A simplified oscillation method with electronic signal handling for the determination
of airway impedance.

Bull Physiopathol Respir 7(1): 281-90

Smidt, U.; Löllgen, H.; von Nieding, G.; Franetzki, M.; Korn, V.; Prestele, K. (1976)

A new oscillation method for determining resistance to breathing

Verh Ges Lungen-Atmungsforsch 6: 211-20

Smith, H.-J. (2002)

Klinische Anwendung und Interpretation der Impuls-Oszillometrie

Viasys Healthcare Jaeger

Smith, H.-J. (2003)

Impuls-Oszillometrie (IOS)

9. Erfurter Tage; Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen

monade agentur für kommunikation GmbH; Leipzig 2003

Smith, H.R.; Irvin, C.G.; Cherniack, M.D. (1992)

The Utility of Spirometry in the Diagnosis of Reversible Airways Obstruction.

Chest 101(6):1577-81

Sobonya R.E.; Taussig L.M. (1986)

Quantitative aspects of lung pathology in cystic fibrosis.

Am Rev Respir Dis 134: 290-295

Song, T.W.; Kim, K.W.; Kim, E.S.; Kim, K.E., Sohn, M.H. (2008)

Correlation between spirometry and impulse oscillometry in children with asthma

Acta Paediatrica 97:51-54

Steinkamp, G.; Wiedemann, B. (2002)

Relationship between nutritional status and lung function in cystic Fibrosis: cross sectional and longitudinal analysis

Thorax 57(7): 596-601

Sturgess J.; Imrie J. (1982)

Quantitative evaluation of the development of tracheal submucosal glands in Infants with cystic fibrosis and control infants.

Am J Pathol 106: 303-11

Swets, J.A. (1988)

Measuring the accuracy of diagnostic systems.

Science 240:1285-93

Tomashefski J.F.; Bruce M.; Goldberg H.I.; Dearborn G.G.; Tandler B. (1986)

Regional distribution of macroscopic lung disease in cystic fibrosis.

Am Rev Respir Dis 133: 535-40

van Haren, E.H.J.; Lammers, J.-W.J.; Festen, J.; Van Herwaarden, C.L.A. (1991)
Bronchodilator response in adult patients with CF: effects on large and small
airways

Eur Respir J 4(3): 301-7

Vink, G.R.; Arets, H.G.M.; van der Laag, J.; van der Ent, C.K. (2003)

Impulse Oscillometry: A Measure for Airway Obstruction.

Pediatr Pulmonol 35(3): 214-9

Vogel, J.; Smidt, U. (1994)

Impuls-Oszillometrie

pmi Verlagsgruppe GmbH, Frankfurt am Main

Wagener, J.S.; Headley, A.A. (2003)

Cystic Fibrosis: Current Trends in Respiratory Care.

Respir Care 48(3): 234-45

Weinberger, M. (2002)

Airways Reactivity in Patients with Cystic Fibrosis

Clinic Rev Allergy Immun 23: 77-85

Weiser, G.; Kerem, E. (2007)

Early intervention in CF: how to monitor the effect

Pediatr Pulmonol 42(11):1002-7

Zentrum für Qualitätsmanagement (2001)

Qualitätssicherung Mukoviszidose; Überblick über den Gesundheitszustand der
Patienten in Deutschland 2001

Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen (Stern M.; Sens B.; Busse O.;
Wiedemann B.)

Zeulzer W.W.; Newton W.A. (1949)

The pathogenesis of fibrocystic disease of the pancreas. A study of 36 cases with special reference to the pulmonary lesions.

Pediatrics 4: 53-69

Ziebach, R.; Pietsch-Breitfeld, B.; Bichler, M.; Busch, A.; Riethmüller, J; Stern, M. (2001)

Bronchodilatory effects of salbutamol, ipratropium bromide, and their combination: double-blind, placebo-controlled crossover study in cystic fibrosis.

Pediatr Pulmonol 31:431-5

9. Abbildungsnachweis

- Abbildung 1: 9. Erfurter Tage; Prävention von Arbeitsbedingungen Gesundheitsfragen und Erkrankungen; Sonderdruck; *Seite 537 Abbildung 2*;
Herausgeber: Romano Grieshaber, Wolfgang Schneider, Hans-Christoph Scholle;
- Abbildung 2: 9. Erfurter Tage; Prävention von Arbeitsbedingungen Gesundheitsfragen und Erkrankungen; Sonderdruck; *Seite 519 Abbildung 1*;
Herausgeber: Romano Grieshaber, Wolfgang Schneider, Hans-Christoph Scholle;
- Abbildung 4: 9. Erfurter Tage; Prävention von Arbeitsbedingungen Gesundheitsfragen und Erkrankungen; Sonderdruck; *Seite 575 Abbildung 16*;
Herausgeber: Romano Grieshaber, Wolfgang Schneider, Hans-Christoph Scholle;

10. Anhang

Liste der verwendeten Abkürzungen

ATS	=	American thoracic society
AUC	=	Area under curve (Fläche unter der Kurve bei ROC)
AZV	=	Atemzugvolumen
BMI	=	Body mass index (Körpermassenzahl)
bzw.	=	beziehungsweise
CF	=	cystic fibrosis, zystische Fibrose (Mukoviszidose)
COLD	=	chronic obstructive lung disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
COPD	=	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
cPFT	=	conventional pulmonary function test (herkömmlicher Lungenfunktionstest)
Dr.	=	Doktor
ECRHS	=	European Community Respiratory Health Survey
ERV	=	expiratorisches Reservevolumen
et al.	=	et alii, et aliae, (und andere)
FEV ₁	=	Forced Expiratory Volume in 1 second (Einsekundenkapazität)
FFT	=	Fast Fourier Transform (schnelle Fourier-Transformation)
FVC	=	forcierte Vitalkapazität
HRCT	=	High Resolution-Computertomographie (hochauflösende CT)
Hz	=	Hertz
IOS	=	Impuls-Oszillometrie
ITGV	=	intrathorakales Gasvolumen
kPa	=	Kilopascal
l	=	Liter
MEF	=	maximaler expiratorischer Fluss
ml	=	Milliliter
mmHg	=	Millimeter Hydrargyrum (Quecksilber)
p (-Wert)	=	probability (Signifikanz(-wert))
PaO ₂	=	Sauerstoffpartialdruck

		Ausatmung in Liter pro Sekunde)
r	=	Korrelationskoeffizient
R _{5/10/20}	=	Resistance (Widerstand) (R5/10/20 Resistance bei 5/10/20 Hertz)
R _{aw}	=	Atemwegswiderstand
RF	=	Resonanzfrequenz
ROC	=	Receiver Operating Characteristic
R _p	=	periphere Resistance (Widerstand)
R _{rs}	=	respiratorische Resistance (Widerstand)
R _{tot}	=	total Resistance (totaler Atemwiderstand)
RV	=	Residualvolumen
R _z	=	zentrale Resistance (Widerstand)
s	=	Sekunde
SD	=	Standard Deviation (Standardabweichung)
sR _{aw}	=	spezifische Resistance (Widerstand) der Atemwege; spezifischer Atemwegswiderstand
sR _{tot}	=	spezifische totale Resistance; spezifischer totaler Atemwiderstand
TLC	=	total lung capacity (Totalkapazität)
v.a.	=	vor allem
VC _(max)	=	(maximale) Vitalkapazität
vgl.	=	vergleiche
VT	=	Tidalvolumen (Atemzugsvolumen)
X	=	Reactance
X _{rs}	=	respiratorische Reactance
Z	=	Impedance
Z _r	=	respiratorische Impedance

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor R.M. Huber für die freundliche Überlassung des Themas.

Ich bedanke mich vor allem bei Herrn PD Dr. med. Rainald Fischer, der mich über viele Monate und letztlich Jahre bei Planung, Durchführung und Auswertung dieser Studie bestens betreute und mich in das wissenschaftliche Arbeiten einführte.

Weiterhin danke ich Herrn Dipl. Ing. H.J. Smith von der Firma Erich Jaeger GmbH in Höchstätt, der mir sein einzigartiges Wissen was die Impuls-Oszillometrie angeht zur Verfügung gestellt hat.

Für statistische Fragen standen mir dankenswerterweise die Mitarbeiter des Instituts für Biomathematik der LMU-München zu Verfügung.

Ein herzliches Dankeschön auch meiner Schwägerin Frau Dr. Agnes Walter, die sich die große Mühe machte, die gesamte Arbeit zu korrigieren und sehr hilfreiche Verbesserungsvorschläge einbrachte.

Schließlich möchte ich meinen innigsten Dank meiner Frau aussprechen, die mir in dieser nicht immer einfachen Zeit zur Seite stand. Natürlich gilt mein Dank auch unseren Kindern, die viele Stunden auf ihren Papa verzichten mussten und mich immer wieder durch ihr Dasein ermutigten.

Gott sei Dank!

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Wiesböck
Vorname:	Thomas
Geboren am:	2. August 1975
Geboren in:	München
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Konfession:	römisch-katholisch
Familienstand:	verheiratet
Kinder:	Leonhard (2002) Vincent (2003) Emilia (2005) Lucida (2006) Linus (2009)

Schulbildung

Sept. 1982 – Juli 1986	Grundschule Karlsfeld
Sept. 1986 – Juli 1989	Josef-Effner-Gymnasium Dachau
Sept. 1986 – Juli 1992	Elly-Heuss-Realschule München Abschluss: Mittlere Reife
Sept. 1992 – Juli 1993	Asam-Gymnasium München
Sept. 1993 – Juli 1995	Ignaz-Taschner-Gymnasium Dachau Abschluss: Abitur

Zivildienst

Okt. 1995 – Okt. 1996	Kreisklinik Dachau – Unfallchirurgie
-----------------------	--------------------------------------

Hochschulbildung

Nov. 1996 – Sept. 2003	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität-München
März 2000	Ärztliche Vorprüfung
März 2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
September 2003	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

November 2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

August 2000 Städt. Krankenhaus München-Harlaching –
Kinderabteilung

September 2000 Kinderarztpraxis Christian Anders – Berlin

Februar 2001 Krankenhaus für Naturheilweisen – München

April 2001 Kreisklinik Dachau – Gefäßchirurgie

Praktisches Jahr

Okt. 2003 – Feb. 2004 Inneres Trimester: städtisches Krankenhaus München-
Neuperlach (Akutgeriatrie)

Feb. 2004 – Mai 2004 Chirurgisches Trimester: Kinderchirurgische Klinik des
Dr. von Haunerschen Kinderspitals

Mai 2004 – Sep. 2004 Pädiatrie (Wahlfach): Dr. von Haunersches Kinderspital

Berufliche Nebentätigkeiten

Juli – Sept. 1995 und Mitarbeit in Behindertenwohngruppen, Franziskuswerk
Apr. 1998 Schönbrunn

März – Okt. 1997 und Laborarbeit in der klinischen Immunologie,
Aug. 1998 – Jan. 1999 Innenstadt Klinikum LMU-München

Nov. 2002 – Aug. 2003 Stationsarbeit, GSD-Seniorenwohnpark Vaterstetten

Berufliche Tätigkeit

Mai 2005 – April 2010 Assistenzarzt Chirurgie an der Maria-Theresia-Klinik
München

Mai 2010 – Sep. 2010 Assistenzarzt Innere Medizin an der Kreisklinik
Ebersberg

seit Oktober 2010 Krankenhaus Neuwittelsbach München