Aus Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

LMU Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Analyse der Spirometrie sowie der Atemschleifen der Ganzkörperplethysmographie auf ihren Informationsgehalt bezüglich Lungenüberblähung und Residualvolumen bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

An der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von

Jan Orszag

aus Bremen 2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. Rudolf A. Jörres
Mitberichterstatter:	PD Dr. Kathrin Kahnert
	PD Dr. Claudia Staab-Weijnitz

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: PD. Dr. med. Stefan Karrasch

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann Tag der mündlichen Prüfung: 20.01.2022

# INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	5
2. Fragestellung	8
3. Methodik	9
3.1. Patientengruppen	9
3.2. Messungen	10
3.2.1. Spirometrie	10
3.2.2. Ganzkörperplethysmographie	11
3.2.3. Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid	14
3.3. Statistische Analyse der Kohorten	16
3.3.1. COSYCONET-Kohorte (Gruppe 1)	16
3.3.2. LMU-Kohorte (Gruppe 2) und Vergleichs-Kohorte (Gruppe 3)	18
3.4. Analyse der Atemschleifen anhand der Rohdaten	18
3.4.1. Auswahl der ausgewerteten Daten	18
3.4.2. Extraktion der online-Messdaten der Ganzkörperplethysmographie	18
3.5. Mathematische Modelle zur Beschreibung der Atemschleifen	21
3.5.1. Mathematische Modelle basierend auf Phasenverschiebung	22
3.5.1.1. Modell 1 (Gauß-Funktion und Parabel)	24
3.5.1.2. Modell 2 (Modifikation von Modell 1)	24
3.5.1.3. Modell 3 (Polynom)	25
3.5.2. Modellierung der Druck- und Flusskurven anhand von Spline-Funktionen ohne	
Bezug auf die Phasenverschiebung	25
4. Ergebnisse	28
4.1. Abschätzung von RV/TLC aus der Spirometrie	28
4.1.1. Charakteristika der COPD-Kohorte COSYCONET	28
4.1.2. Analyse der COSYCONET-Kohorte	28

4.1.3. Abschätzung von RV/TLC aus der Spirometrie anhand der LMU-Kohorte	35
4.1.4. Vergleich zweier Ganzkörperplethysmographen in der Abschätzung von RV/TLC	
anhand der Spirometrie	39
4.2. Beschreibung der mathematischen Modelle zur Analyse der Atemschleifen	44
4.2.1. Modell 1. Gauß-Funktion	46
4.2.2. Modell 2. Gauß-Funktion (modifiziert)	51
4.2.3. Modell 3 (Polynom)	56
4.2.4. Modell 4 (B-Splines)	64
4.2.4.1. Erstes Beispiel einer Atemschleife	65
4.2.4.2. Weitergehende Analysen der Atemschleifen	70
4.2.4.3. Vergleich der verschiedenen Modellierungen der Atemschleifen	79
5. Diskussion	82
5.1. Abschätzung von RV/TLC aus der Spirometrie (COSYCONET)	83
5.2. Zusätzliche Auswertung der Atemschleifen (LMU-Kohorte)	88
5.3. Vergleich zweier Ganzkörperplethysmographen (Vergleichs-Kohorte)	89
5.4. Eignung mathematischer Modelle zur Beschreibung der Atemschleifen	90
5.5. Ausblick	93
6. Zusammenfassung	94
7. Literaturverzeichnis	97
8. Anhang	101
8.1. Abkürzungsverzeichnis	101
8.2. Tabellenverzeichnis	103
8.3. Abbildungsverzeichnis	105
8.4. R-Code	109
8.4.1. Integralberechnungen	109
8.4.2. Berechnungen der B-Splines in R	116

8.5. Mathematische Ansätze	
8.6. Eidesstattliche Erklärung	
8.7. Danksagung	

#### 1. **EINLEITUNG**

Die pathophysiologischen Alterationen, die mit der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) einhergehen, lassen sich auf verschiedene Weise erkennen und quantifizieren. Hierbei spielt die Messung der Lungenfunktion eine zentrale Rolle. Zu den etablierten, informativen Verfahren gehören die Spirometrie, die Ganzkörperplethysmographie und die Messung der CO-Diffusionskapazität. Jede dieser Methoden hat ihre Meriten bezüglich ihres zugeordneten Informationsgewinns, sowie Vor- und Nachteile in den Anforderungen an die Mitarbeit.

Während die Spirometrie aufgrund ihrer apparativen Einfachheit und geringen Kosten breiten Einsatz findet, erfordert die Ganzkörperplethysmographie einen größeren Aufwand und ist in der Regel nur bei Spezialisten (Pneumologen) zu finden. Ihr Vorteil gegenüber der Spirometrie ist die Möglichkeit, die Lungenvolumina vollständig zu erfassen und Druck-Volumen-Verhältnisse während Ruheatmung zu beschreiben. Ein weiterer Vorteil besteht in der weitgehenden Unabhängigkeit von der Mitarbeit der Patienten. Allerdings gibt es auch in dieser Messung ein Manöver, das erfahrungsgemäß fehleranfällig ist und eine gewisse Mitarbeit des Patienten erfordert. Dabei handelt es sich um die Verschlussdruckmessung (Shutter-Manöver), mit deren Hilfe das Lungenvolumen zum Zeitpunkt des Verschlusses gemessen wird. Zugleich wird dieses Manöver benötigt, um den Atemwegswiderstand zu berechnen.

Die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität beinhaltet ebenfalls eine Messung des Lungenvolumens, basierend auf der Verdünnung eines Inertgases, die naturgemäß nur das der Ventilation zugängliche Lungenvolumen erfassen kann. Die Differenz zwischen den Lungenvolumina, die mit verschiedenen Techniken gemessen werden, liefert nach gängiger Auffassung zusätzliche Informationen über das Ausmaß sog. gefesselter Luft (trapped air), das zu dem der Lungenüberblähung in Beziehung steht. Das Auftreten von trapped air hängt mit einem (vermehrten) Kollaps der Atemwege zusammen und wird entweder durch Inertgas-Verdünnung oder Ganzkörperplethysmographie quantifiziert [Criée et al., 2009, 2011; Gibson 2009; Ruppel 2012; Alter et al., 2020].

Vor allem bei der COPD wurde in einer Vielzahl von Untersuchungen das Ausmaß der Lungenüberblähung bzw. trapped air als klinisch bedeutsam identifiziert [O'Donnell et al., 2001; Santus et al., 2015; Stone et al., 2016; Hohlfeld et al., 2018; Struss et al., 2019; Vogel-Claussen et al., 2019]. Dies gilt u.a. für die Beziehungen zu körperlicher Belastbarkeit, Dyspnoe und Wirkung inhalativer Therapien [O'Donnell et al., 2017], sowie der Prognose der Erkrankung [Budweiser et al., 2008]. Aus diesem Grunde wäre es wünschenswert, generell neben Informationen über die Atemwegsobstruktion auch solche über die Lungenüberblähung zur Verfügung zu haben. Die Lungenüberblähung ist auch anderweitig bedeutsam, wie in Studien über Lunge-Herz-Interaktionen [Alter et al., 2018a, 2019] und diverse Komorbiditäten gezeigt wurde [Alter et al., 2018b]. In der Praxis steht allerdings oft nur die Spirometrie zur Verfügung, die zumindest primär keine Messwerte zur Überblähung liefert. Dennoch gibt es Beziehungen zwischen Überblähung und Obstruktion, und vor allem die Fluss-Volume-Kurve, die bei Patienten mit Lungenemphysem eine typische biphasische Form annimmt, sollte einen Schluss auf den Grad der Lungenüberblähung zulassen.

In der Tat wurde eine solche Arbeit unlängst publiziert [Das et al., 2019]. Diese Arbeit beinhaltet eine komplexe Analyse einer Reihe von Parametern der Fluss-Volumen-Kurve und ist somit für einen klinisch-orientierenden Gebrauch nur eingeschränkt nützlich. Vor allem ist sie wenig geeignet, um aus allgemein verfügbaren Basisdaten einer Spirometrie in einfacher Weise Schlüsse auf die Lungenüberblähung zu ziehen. Eine gänzliche andere Methode, um die Lungenvolumina im allgemeinen oder die Lungenüberblähung bzw. trapped air zu quantifizieren, wurde in anderen Studien mittels CT-Scans demonstriert [Busacker et al., 2009; Nambu et al., 2016]. Jedoch ist die benötigte Ausrüstung für derlei aufwendige Untersuchungen weitaus anspruchsvoller und komplexer in Handhabung als die Lungenfunktionsmessung, von der Strahlenbelastung abgesehen. Ferner stehen die Kosten dieser CT-Scans in krassem Verhältnis zur einfachen spirometrischen Lungenfunktionsdiagnostik.

Nach gängiger Meinung sollte die Öffnung der Atemschleifen, die im Ganzkörperplethysmographen erfasst wird, ebenfalls Informationen über Überblähung und trapped air beinhalten. Dies ist relevant, da eine Überblähung zwar im Verschlussdruckmanöver in Form der funktionellen Residualkapazität (FRC) bzw. des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) direkt gemessen werden kann, allerdings die Messung bisweilen aufgrund von Artefakten problematisch erscheint. Daher stellt sich die Frage, inwieweit bereits aus der Form der Atemschleifen, insbesondere ihrer Öffnung, auf den Grad einer Lungenüberblähung bzw. von trapped air geschlossen werden kann.

Interessant wäre es, die beobachteten Atemschleifen an ein physiologisches Lungenmodell anzukoppeln, derart, dass beispielsweise aus den Messdaten direkt ein Inhomogenitätsindex der Belüftung analog einem Shunt in der Beurteilung des Lungenkreislaufs angegeben werden könnte. Zu diesem Zweck erscheint es vernünftig, die Druck- und Fluss-Kurven der Ganzkörperplethysmographie durch einen möglichst kleinen Satz von möglichst unabhängigen Parametern zu beschreiben. Hierfür müssen verschiedene mathematische Ansätze erprobt und miteinander verglichen werden.

In der Literatur wird zwischen Lungenüberblähung und trapped air insofern unterschieden, als dass eine Erhöhung der totalen Lungenkapazität (TLC) oder der FRC als Indikator einer Überblähung gilt, während eine Erhöhung des Residualvolumens (RV) oder seines Anteils an der TLC (RV/TLC) als Indikator von trapped air gilt; allerdings sind die Begriffe nicht einheitlich definiert [Ruppel, 2012]. In der Regel sind vor allem bei Patienten mit COPD die Veränderungen dieser Messgrößen eng miteinander gekoppelt. Dies bedeutet nicht, dass sie gleichwertig sind,

wohl aber, dass für klinische Zwecke eine von ihnen ausreichend könnte, um den funktionellen Zustand des Patienten über die Obstruktion hinaus zu beschreiben. Hierhin gehört auch die Frage, ob eigentlich Ganzkörperplethysmographen verschiedener Hersteller die gleichen Messwerte liefern. Diese Frage ist niemals adressiert worden, so wichtig sie auch für die Interpretation der Messwerte ist. Zwar benutzen die Firmen intern Standards, um ihre Geräte zu kalibrieren, jedoch existieren im Gegensatz zum Spirometern keine verbindlichen Verfahren zum Vergleich der Plethysmographen verschiedener Hersteller, und ein systematischer Vergleich ist noch niemals erfolgt. Unterschiede zwischen den Plethysmographen verschiedener Hersteller sind umso mehr zu erwarten, als die Messungen deutlich diffiziler sind als die spirometrischen Messungen, was die Anzahl beeinflussender Faktoren und die Größe der Messsignale anbelangt.

Nach einer weit verbreiteten Meinung sollte die Differenz zwischen langsamer inspiratorischer Vitalkapazität (IVC) und forciert-exspiratorischer Vitalkapazität (FVC) Information über trapped air enthalten, derart, dass bei stärkerem Atemwegskollaps diese Differenz größer wird. Diese Frage ist jedoch niemals in der Literatur überprüft worden, und dies mag einen Grund auch darin haben, dass die Messung von IVC außerhalb Deutschlands wenig gebräuchlich ist. Da die Bestimmung von IVC jedoch nach wie vor in den deutschen Spirometrie-Leitlinien empfohlen ist [Criée et al., 2015], stellte sich die Frage, ob diese Messgröße tatsächlich die erwartete Information über trapped air enthält.

Aufbauend auf diesen Überlegungen werden in der vorliegenden Arbeit verschiedene Maße der Lungenüberblähung und trapped air miteinander verglichen, um dasjenige zu identifizieren, das am besten praktikabel und statistisch am verlässlichsten ist. Dabei zielt die Arbeit darauf ab, das identifizierte Maß aus anderen, leicht zugänglichen Messgrößen möglichst gut vorherzusagen, umgekehrt aber auch die Atemschleifen darauf zu prüfen, ob sie bei einer komplexeren Analyse, als sie bisher üblich ist, relevante Zusatzinformation über die Lungenüberblähung bzw. trapped air enthalten. Somit sollten die Informationen, die anhand vorhandener Messmethoden zur Verfügung stehen, detaillierter als bisher ausgewertet und soweit wie möglich für die klinische Praxis nutzbar gemacht werden. Die spezifischen Fragestellungen sind im folgenden Kapitel angegeben.

#### 2. FRAGESTELLUNG

Auf Basis der genannten Überlegungen verfolgte die gegenwärtige Arbeit das Ziel, herauszufinden, ob bei Patienten mit COPD in möglichst einfacher Weise aus Daten der Spirometrie unter Berücksichtigung der inspiratorischen Vitalkapazität Rückschlüsse auf den Grad der Lungenüberblähung gezogen werden können, ferner, ob eine detaillierte Analyse der Atemschleifen Rückschlüsse auf trapped air oder das Ausmaß der Lungenüberblähung zulässt. Somit stellten sich folgende konkreten Fragen:

- Inwiefern lässt sich bei Patienten mit COPD aus der Spirometrie der Grad der Lungenüberblähung oder trapped air abschätzen und welche Messgrößen der Spirometrie reichen dafür aus?
- Ist hierfür die inspiratorische Vitalkapazität in Relation zur forciert-exspiratorischen Vitalkapazität von Belang?
- Können Aussagen zur Lungenüberblähung bei COPD alleine aus den Atemschleifen der Ganzkörperplethysmographie ohne Berücksichtigung eines eventuell missglückten Verschlussdruckmanövers getroffen werden?
- Sind für diese Fragestellung die Werte des spezifischen Atemwegswiderstandes hinreichend oder bedarf es einer detaillierteren Analyse der Atemschleifen?
- Kann durch eine detaillierte Analyse der Atemschleifen ihre Form in einen Satz weniger Kenngrößen zusammengefasst werden, der eine eventuelle Ankopplung an physiologische Lungenmodelle erlaubt, in denen trapped air definiert werden kann?
- Ergeben sich bei Verwendung von Ganzkörperplethysmographen verschiedener Hersteller Hinweise auf systematische Unterschiede in der Messung der statischen Lungenvolumina?

Die genannten Fragen sollten durch die Auswertung von drei Datensätzen angegangen werden. Erstens einem Datensatz aus der COPD-Kohorte COSYCONET, der den Vorteil bot, sehr groß zu sein und mittels wiederholter Messungen bei Folgevisiten die gefundenen Beziehungen überprüfen zu können [Karch et al., 2016]. Hierbei wurden nur Daten herangezogen, die mit dem am häufigsten verwendeten Typ von Ganzkörperplethysmographen erhalten worden waren. Dieser Datensatz verfügte nicht über die Atemflüsse der Fluss-Volumen-Kurve, so dass deren möglicher Beitrag zur Vorhersage der Überblähung nicht ausgewertet konnte

Dies war mit dem zweiten Datensatz möglich, welcher Daten der Subkohorte von COSYCONET-Patienten umfasste, die im Studienzentrum LMU-Innenstadt gemessen worden waren. Für diese Patienten standen die Werte der Atemflüsse zur Verfügung, darüber hinaus die online erfassten Werte der Atemschleifen, die mittels spezieller, in dieser Arbeit entwickelter Algorithmen ausgewertet werden sollten. Zum dritten wurde ein Datensatz aus der COSYCONET-Kohorte verwendet, der in der ersten Analyse ausgeschlossen worden war, da er mit einem Ganzkörperplethysmographen eines anderen Herstellers gewonnen worden war. Somit war es im Vergleich zum ersten Datensatz möglich, zwei Ganzkörperplethysmographen unterschiedlicher Hersteller zu vergleichen. Die Kombination der drei Datensätze erlaubte somit, die genannten Fragen zu bearbeiten.

## 3. METHODIK

## 3.1. Patientengruppen

Die erste Gruppe entstammte der COSYCONET-Datenbank [Karch et al., 2016] und umfasste ein Kollektiv von n=1988 (1231/757 m/f) Patienten mit COPD vom spirometrischen GOLD-Schweregrad 1-4 (n=187/847/766/188) [Singh et al., 2019]. Sie diente dazu, die Fragestellung des prädiktiven Wertes der Spirometrie an einem großen Kollektiv mit ausreichender statistischer Sicherheit zu beantworten. Die Daten der zweiten Gruppe waren detaillierter als die der ersten Gruppe, allerdings war der Umfang des Datensatzes wesentlich geringer. Diese Gruppe diente dazu, sowohl zusätzliche spirometrische Parameter auf ihren Wert zu überprüfen als auch ganzkörperplethysmographische Atemschleifen im Detail auszuwerten und daraus möglichst aussagekräftige Parameter zu extrahieren. Zugleich konnten mit ihr die Ergebnisse der ersten Studie auf Reproduzierbarkeit in einem Teilkollektiv überprüft werden. Die Daten der ersten Gruppe wurden derart ausgewertet, dass die Analyse jeweils mit den Daten von 5 konsekutiven Visiten (V1-V5) im Abstand von 6, 18, 36 und 54 Monaten nach der Basisvisite (V1) erfolgte. Da sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Visiten ergaben, konnten die Daten zu einem finalen Modell zusammengefasst werden, so dass die endgültige Abschätzung auf insgesamt 7157 Einzelmessungen basierte. Die Daten waren so ausgewählt, dass nur Messungen mit dem Ganzkörperplethysmographen und Spirometer des Herstellers CareFusion (Höchberg) eingingen, um mögliche gerätebedingte Unterschiede so klein als möglich zu halten.

Die zweite Gruppe umfasste 90 Patienten (48/42 m/f), die aus unterschiedlichen Visiten der COYSCONET-Studie stammten, mit spirometrischen GOLD-Schweregraden 0-4 in der Häufigkeit n=14/1/28/40/5. Um eine möglichst weitgespannte Gruppe von Patienten zu erhalten, wurden in dieser Gruppe auch Patienten des früheren Schweregrades GOLD 0 eingeschlossen. Die Patienten entstammten sämtlich der Subkohorte von COSYCONET, die im Campus Innenstadt des LMU Klinikums untersucht wurde. Primär wurden die Patienten dieser Gruppe anhand einer möglichst störungsarmen Fluss-Druck-Schleife der Ganzkörperplethysmographie und deren Grad der Öffnung ausgewählt, da diese Gruppe primär dazu diente, eine detaillierte Analyse der Atemschleife vorzunehmen.

Die dritte Gruppe war eine Teilgruppe von 156 Patienten (75/81 m/f) der spirometrischen GOLD-Schweregrade 1-4 aus COSYCONET, die in einem Studienzentrum erhalten worden waren, das einen Ganzkörperplethysmographen und ein Spirometer eines anderen Herstellers (Fa. Ganshorn) verwendete. Der Vergleich mit der ersten Gruppe diente dazu, herauszufinden, ob und wieweit die Schätzfunktionen der Überblähung vom Typ des verwendeten Ganzkörperplethysmographen abhingen. Hierbei konnten Unterschiede der Spirometer aufgrund des sehr hohen Grades an Standardisierung dieser Geräte vernachlässigt werden, so dass mögliche Unterschiede auf den Ganzkörperplethysmographen zurückgeführt werden konnten.

Die Durchführung von COSYCONET einschließlich der Analysen der erhobenen Daten wurde durch positive Ethikvoten aller beteiligten Studienzentren einschließlich des LMU Klinikums München für unbedenklich befunden.

# 3.2. Messungen

Neben Alter, Gewicht, Größe und BMI der Patienten wurden folgende Messgrößen für die Analyse herangezogen:

- Spirometrie: FEV<sub>1</sub>, FVC, IVC, MEF25, MEF50, MEF75
- Ganzkörperplethysmographie: Rtot, Rin, Rex, sReff, RV, ERV, ITGV bzw. FRCpleth, TLC

#### 3.2.1. Spirometrie

Die Spirometrie ist international das Basisverfahren der Lungenfunktionsmessung und weit verbreitet [Miller et al., 2005; Criée et al., 2015]. Sie liefert wertvolle Information bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen. In den Messungen vollführt der Patient, im Allgemeinen in sitzender Position, mit einer Nasenklammer und unter festem Umschließen des Mundstücks, mehrere Ruheatmungszüge, um sich an die Atmung durch ein Mundstück zu gewöhnen. Anschließend sind zwei Varianten von Manövern möglich, um die Messwerte zu ermitteln. Bei Patienten mit nicht allzu stark eingeschränkter Lungenventilation wird empfohlen, nach den Ruheatmungszügen und vor der forcierten Exspiration mit einer tiefen Ausatmung und tiefen Einatmung zu beginnen. Die zweite, international eher verwendete Variante, die oft auch bei Patienten mit stärker eingeschränkter Kooperationsfähigkeit zur Anwendung kommt, besteht darin, direkt aus der Ruheatmung mit einer vollen Einatmung, d.h. ohne vorangegangene tiefe Ausatmung, zu beginnen.

Nachdem die Patienten auf die eine oder andere Art die maximale Einatmung erreicht haben, sollen sie ohne Verzögerung so kraftvoll und schnell wie möglich ausatmen und diese Ausatmung nach Möglichkeit solange vollführen, bis ein exspiratorisches Plateau erreicht ist. Nach gängigen Empfehlungen [Celli et al., 2015] soll die Ausatmung mindestens 6 Sekunden dauern, allerdings kann es bei Patienten mit massiver Atemwegsobstruktion vorkommen, dass 15 oder mehr Sekunden benötigt werden [Vogelmeier et al., 2017; Singh et al., 2019]. Auf diese Weise können gegebenenfalls die (langsame) inspiratorische Vitalkapazität (IVC), vor allem aber die forcierte Vitalkapazität (FVC) und die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>, forciert-exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde) bestimmt werden. Ferner können die Atemstromstärken zu verschiedenen Quartilen des Volumens, das während der Ausatmung noch in der Lunge verbleibt, bestimmt werden (MEF-Werte). Für nähere Informationen über den Aufbau von Spirometern, die unterschiedlichen Messprinzipien und die Durchführung der Messungen sei auf die Leitlinie zur Spirometrie der Deutschen Atemwegsliga verwiesen [Criée et al., 2015].

# 3.2.2. Ganzkörperplethysmographie

Die Vorteile des Ganzkörperplethysmographen gegenüber der Spirometrie liegen in zweierlei Gründen. Der Erste ist praktischer Natur und zeigt sich in der weitgehenden Unabhängigkeit von der Qualität der Mitarbeit der Patienten [Gibson et al., 2009; Criée et al., 2009, 2011]. Der Zweite ist methodologischer Natur und beinhaltet die Messbarkeit von Lungenvolumina, die nicht unmittelbar durch Atemmanöver erfasst werden können [Stocks et al., 2001; Gibson et al., 2009; Criée et al., 2009, 2011]. Das Prinzip des Ganzkörperplethysmographen beruht wesentlich auf dem Gesetz von Boyle-Mariotte, welches die Beziehung zwischen dem Volumen und Druck von Gasen bei konstanter Temperatur beschreibt. Daraus resultieren entsprechende Beziehungen zwischen relativen Volumenänderungen und relativen Druckänderungen. Bei zwei verschiedenen Volumina V bzw. Drücken P (Indices 1 und 2) ist das Produkt bei gleichbleibender Temperatur konstant:

(1) 
$$P_1 \cdot V_1 = P_2 \cdot V_2$$
.

Für die relativen Änderungen innerhalb eines Kompartiments folgt daraus die differentielle Formulierung des Gesetzes ( $\Delta$  steht für Änderungen):

(2) 
$$\Delta P/P = -\Delta V/V$$
.

Dies bedeutet, dass mithilfe relativer Druckänderungen relative Volumenänderungen erschlossen werden können. Entsprechend kann, wenn eine absolute Volumenänderung bekannt ist, aus der relativen Druckänderung über die relative Volumenänderung auf das zugrundeliegende absolute Volumen zurückgeschlossen werden. Die absolute Volumenänderung der Lunge ist gleich der absoluten Volumenänderung des Thorax und somit bei starrer Messkabine gleich der Volumenänderung der Luft in der Kabine außerhalb des Körpers. Die Volumenänderung in der Kabine kann ermittelt werden, da das Volumen der Kabine bekannt ist und die Druckänderung relativ zum Barometerdruck gemessen werden kann.

Konkret erfolgt die Messung derart, dass der Patient im Ganzkörperplethysmographen sitzt. Hierbei handelt es sich um eine abgeschlossene, starre Kabine von bekanntem Volumen. Das effektive Volumen wird dadurch errechnet, dass das aus dem Körpergewicht geschätzte Volumen des Patienten vom Volumen der Kabine abgezogen wird. Der Patient atmet durch einen Strömungsmesser, mit dessen Hilfe die Atemstromstärke gemessen werden kann. Aus dieser Stromstärke kann durch Integration das Volumen ermittelt werden. Bei den Strömungsmessern handelt es sich in der Regel um Pneumotachographen oder Ultraschallsensoren. Die Atmung erfolgt durch den Mund, und die Nase ist durch eine Klammer verschlossen. Um die Atemströmung zu erzeugen, vollführt der Patient natürlicherweise Thoraxbewegungen, die mit einer Kompression oder Dekompression der Lunge verbunden sind. Diese (relativ zum Atemzugvolumen kleinen) Kompressionsvolumina erzeugen die für die Strömung erforderlichen Drücke und werden "Verschiebevolumen" bezeichnet. Sie werden 1:1, jedoch spiegelbildlich in entsprechende Verschiebevolumina der Kabine, d.h. der außerhalb des Patienten befindlichen Kabinenluft umgesetzt. In der Kabine erzeugen die Verschiebevolumina Druckänderungen, die mit hochempfindlichen Sensoren erfasst werden können. Diese Sensoren werden zweckmäßigerweise so kalibriert, dass sie bei bekannten Kabinenvolumen gleich das Verschiebevolumen anzeigen. Das Verschiebevolumen ist eine rein physiologische Größe, die auf die Atemmechanik des Patienten zurückgeht, während der gemessene Kabinendruck naturgemäß von der Größe der Kabine abhängt.

Das Verhältnis des Verschiebevolumens zu der am Mund gemessenen Atemströmung wird als "spezifischer Atemwegswiderstand" (sRaw) bezeichnet. Dieser ist ein Maß für die Arbeit, die geleistet werden muss, um eine Strömung von 1 Liter pro Sekunde hervorzurufen. Das Verschiebevolumen ist zum einen größer, wenn der erforderliche Druck größer ist, weil eine Atemwegsobstruktion vorliegt. Zum anderen ist das Verschiebevolumen auch in Abwesenheit einer Obstruktion größer, wenn das zu komprimierende Lungenvolumen größer ist, da die erforderliche Druckänderung nun eine größere Volumenänderung erfordert. Somit stellt der spezifische Atemwegswiderstand eine integrative und hochinformative Größe zur Beschreibung der atemmechanischen Belastung des Patienten dar. Aus den beschriebenen Gründen ist er jedoch kein eigentlicher Atemwegswiderstand, da letzterer sich auf den treibenden Druck in den Alveolen beziehen muss. Wie groß dieser Druck ist, hängt bei gegebenem Verschiebevolumen von der Größe der Lunge ab. Somit muss dieses Volumen ermittelt werden, um zum eigentlichen Atemwegswiderstand (Raw) zu gelangen.

An dieser Stelle kommt das Gesetz von Boyle-Mariotte erneut zum Tragen. Die Schwierigkeit der Ermittlung des alveolären, treibenden Drucks besteht darin, dass dieser Druck nicht unmittelbar zugänglich ist und auch nicht über den Druck am Mund gemessen werden kann. Dies hat seinen Grund darin, dass zwischen dem alveolären Druck und dem Druck am Mund genau diejenige Druckdifferenz besteht, die bei gegebenem Atemwegswiderstand die Atemströmung antreibt. Die Situation ändert sich dann, wenn die Strömung unterbrochen wird und gleichzeitig Thoraxbewegungen erfolgen, welche alveoläre Druckänderungen erzeugen. Da keine Strömung erfolgt, kann theoretisch auch keine Druckdifferenz zwischen Mund und Alveolen auftreten; aus diesem Grunde sollten im Idealfall die alveolären Druckänderungen als Druckänderungen am Mund messbar sein.

In der Praxis können allerdings Messfehler auftreten, vor allem durch einen Kollaps der Atemwege während einer exspiratorischen Bewegung, mit der Folge, dass das am Mund gemessene Drucksignal kleiner ist als das alveoläre Signal und damit das Lungenvolumen überschätzt wird; dieser Fall tritt besonders bei schwerer COPD und Lungenemphysem auf. Je kleiner nämlich die Munddruckschwankung relativ zum gleichzeitig gemessenen Verschiebevolumen ausfällt, desto größer muss im Rückschluss die Lunge sein.

Die Messung erfolgt üblicherweise dadurch, dass am Ende einer normalen Ausatmung (bzw. kurze Zeit später) ein Ventil (Shutter) am Mund geschlossen wird, während gleichzeitig der Patient seine Atembewegungen fortführen soll. Mit Hilfe dieses Manövers kann die plethysmographisch gemessene funktionelle Residualkapazität (FRC<sub>pleth</sub>) bestimmt werden, d.h. das Volumen, welches sich am Ende einer normalen Ausatmung in der Lunge befindet. Dieses Volumen wird oft auch als intrathorakales Gasvolumen (ITGV) bezeichnet, da die Messung praktisch immer am Ende einer normalen Ausatmung erfolgt. Theoretisch umfasst der Begriff ITGV jedoch jedes Volumen, das zum Zeitpunkt des Verschlusses, d.h. möglicherweise auch bei einer anderen Atemlage gemessen wird.

Das mittels Shutter ermittelte Lungenvolumen dient gleichzeitig dazu, das Verschiebevolumen, welches in die Berechnung von sRaw eingeht, in einen alveolären Druck umzurechnen, der für die Bestimmung von Raw erfordert wird. Hierbei geht man davon aus, dass die bei Verschluss am Mund gemessenen alveolären Druckschwankungen relativ zum Verschiebevolumen von gleicher Größe sind wie die alveolären Druckschwankungen, die bei normaler Atmung relativ zum Verschiebevolumen erfolgen. Je nach Hersteller bzw. Berechnungsalgorithmus können die während des Shutter-Manövers direkt gemessenen Volumenwerte genommen werden, oder aber die Volumenwerte plus der Hälfte des Atemzugvolumens, um die Verhältnisse bei mittlerer Atemlage zu approximieren.

Wenn man nach Wiedereröffnung des Verschlusses eine tiefe Ausatmung vollführt, lässt sich das exspiratorische Reservevolumen (ERV) bestimmen, d.h. das Volumen, das noch ausgeatmet werden kann, bis man zum Residualvolumen (RV) gelangt. Somit kann durch Subtraktion von ERV von FRC<sub>pleth</sub> das RV bestimmt werden. Wenn man nach maximaler Ausatmung, d.h. auf dem Niveau von RV, maximal einatmet, erhält man die inspiratorische Vitalkapazität (IVC). IVC

addiert zu RV ergibt die totale Lungenkapazität (TLC). Somit lässt sich mit Hilfe des Ganzkörperplethysmographen die Lunge sowohl hinsichtlich ihrer Volumina als auch hinsichtlich ihrer Strömungswiderstände vollständig charakterisieren. Wichtig ist hierbei, dass die Messungen unter Ruheatmung erfolgen, anders als die forcierte Spirometrie, und somit Bedingungen beschreiben, denen der Patient während der normalen Atmung ausgesetzt ist.

Die Kurven, die bei der Auftragung der Atemströmung gegen das Verschiebevolumen erhalten werden, werden als "Atemschleifen" bezeichnet (siehe Abbildungen im Methoden- und Ergebnisteil). Sie können mehr oder weniger einer Geraden ähneln, wie es im Normalfall bei Gesunden zutrifft. Sie können jedoch auch mehr oder weniger geöffnet sein, d.h. eine Hysterese aufweisen, die Ausdruck einer Phasenverschiebung zwischen Druck und Fluss ist. Diese Phasenverschiebung ist in der Regel ein Indikator einer ungleichmäßigen Belüftung der Lunge, bis hin zu der Möglichkeit, dass ganze Bereiche der Lunge effektiv nicht oder fast nicht ventiliert werden (trapped air, gefesselte Luft). Unter anderem war es ein Ziel der vorliegenden Arbeit, zu eruieren, ob durch eine detaillierte Analyse der Atemschleifen ohne Verschlussdruckmanöver quantitative Informationen über den Belüftungsgrad der Lunge zu gewinnen sind.

Die Tatsache, dass die Atemschleifen oft von einer Geraden abweichen und auch nicht Linie auf Linie bei Inspiration und Exspiration laufen, bedingt, dass verschiedene Auswerteverfahren nicht die gleichen Ergebnisse liefern. Zum einen gibt es das Verfahren, den "totalen" Widerstand auszuwerten, indem man als Druckamplitude die Maximalamplitude und die zugehörigen Strömungswerte heranzieht [Criée et al., 2009]. Dies ist naturgemäß der maximale Widerstand, der aus den Atemschleifen abgeleitet werden kann. Aufgrund der Tatsache, dass er letztlich nur zwei Punkten beruht, ist er anfällig gegenüber Störungen und statistisch nicht sehr robust. Auf der anderen Seite spricht einiges dafür, diesen Wert, sofern er verlässlich gemessen ist, für informativ speziell zu den kleinen Atemwegen und trapped air zu halten.

Die alternative Auswertung besteht im Effekt darin, eine mittlere Steigung über die Atemschleife zu errechnen ("effektiver" Widerstand). Dies erfolgt über eine Integration der Druck-Volumen-Schleife und eine Integration der Fluss-Volumen-Schleife. Beide Integrale werden durcheinander dividiert, sodass sich von der Dimension her ein Atemwegswiderstand (Druck/Strömung) ergibt. Der Weg der Integration über verschiedene Areale der Atemschleifen wurde auch in dieser Arbeit ausgiebig untersucht, mit dem Ziel, mögliche Beschreibungen der Atemschleifen und ihrer Öffnung zu finden, die an Schätzwerte der Überblähung bzw. trapped air angekoppelt werden können.

## 3.2.3. Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid

Neben den mechanischen Faktoren, welche die Funktion der Lunge determinieren, spielt der Gasaustausch eine wesentliche Rolle für ihre Funktion. Das gebräuchlichste Verfahren zu seiner

Charakterisierung ist die Messung der Aufnahmefähigkeit von Kohlenmonoxid durch Bestimmung der single breath-Diffusionskapazität. Die Diffusionskapazität ist zum einen an den Zustand des Kapillarbetts der Lunge gekoppelt, zum anderen an die Ventilation und damit auch an den Grad der Überblähung; eine zunehmende Überblähung bzw. trapped air wird mit einer Verschlechterung des Gasaustauschs einhergehen. In der vorliegenden Analyse kam es allerdings primär auf einen anderen Messparameter der Diffusionskapazität an, der mit den mechanischen bestimmbaren Parametern enger zusammenhängt als die Gasaufnahme, in die auch das Kapillarbett eingeht. Hierbei handelt es sich um das sogenannte alveoläre Volumen (VA), das durch Verdünnung eines eingeatmeten, inerten Gases (Helium, Methan) bestimmt wird. Dieses Volumen stellt dasjenige dar, welches innerhalb der Atemanhaltezeit der single breath-Messung dem eingeatmeten Gas zugänglich ist. Es ist klar, dass dieses Volumen höchstens gleich demjenigen sein kann, das im Ganzkörperplethysmographen mehr oder weniger unabhängig von der Belüftung alleine durch seine Komprimierbarkeit ermittelt wird. Statt des alveolären Volumens können auch durch Verrechnungen mit anderen, direkt durch Atemmanöver ermittelbaren Volumina eine aus der Gasverdünnung resultierende FRC bzw. ein entsprechendes RV bestimmt werden. Die Differenz zwischen den plethysmographisch bestimmten und den durch Gasverdünnung bestimmten Volumina kann als Maß der Belüftung der Lunge dienen; je größer diese Differenz ist, umso größer ist der Anteil des Lungenvolumens, das nicht oder nur ungenügend belüftet wird. Dies war der Grund, warum in der vorliegenden Analyse die Messwerte der Diffusionskapazität zunächst in Betracht gezogen wurden.

Die Messung der Diffusionskapazität findet in der Weise statt, dass man nach einer tiefen Ausatmung in einem Vitalkapazitätsmanöver ein Prüfgas einatmet, den Atem für eine bestimmte Zeit (8-10 Sekunden) anhält und sodann wieder ausatmet. Das Prüfgas enthält das Inertgas, das dazu dient, den Verdünnungsfaktor auf die gesamte zugängliche Lunge zu bestimmen, sowie Kohlenmonoxid, dessen Aufnahme über die vorbestimmte Zeit gemessen wird, indem seine Konzentration in der Einatemluft und der Ausatemluft gemessen wird. Daraus kann bestimmt werden, wieviel Kohlenmonoxid aufgenommen wurde, wenn man zugleich die Verdünnung des Inertgases berücksichtigt, die sich ebenfalls durch den Vergleich der Konzentration in Einatemund Ausatemluft ergibt. Jeder Betrag von Kohlenmonoxid, der über diesen Verdünnungsfaktor hinaus in der Ausatemluft fehlt, muss auf eine Aufnahme durch das Blut zurückgeführt werden. Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid ist effektiv eine Leitfähigkeit für dieses Gas.

Bei Patienten mit einer COPD ist die Diffusionskapazität normalerweise vermindert, und die Diffusionskapazität ist diejenige Messgröße der Lungenfunktion, die am besten mit den CTmorphologischen Charakteristika eines Lungenemphysems korreliert [Kahnert et al., 2018]. Zwei Faktoren liegen der Verminderung der Diffusionskapazität bei der COPD zugrunde, zum einen verlängerte Diffusionsstrecken und verminderte Belüftung, zum anderen eine Reduktion des Kapillarbetts, die mit einer Zerstörung des alveolären Raums notwendigerweise einhergeht. Das Kapillarbett stellt insofern den wesentlichen Faktor dar, als der letztlich ratenlimitierende Faktor der Aufnahme von CO die Menge das in der Lunge vorhandenen Hämoglobins ist; dies ist auch der Grund, weshalb die Diffusionskapazität durch Anämie vermindert und durch Polyglobulie erhöht wird.

Die Diffusionskapazität wird in der Regel angegeben als gesamte Kapazität für die Lunge (TLCO) oder als Kapazität pro Liter (KCO) des erreichbaren alveolären Lungenvolumens (VA). In der vorliegenden Arbeit wurden TLCO und KCO nur explorativ zur Charakterisierung der Patienten in der Gruppe 2 (LMU-Kohorte, n=90) herangezogen, und als interessanterer Parameter galt VA, in dem Bestreben, auf diese Weise relevante Informationen über trapped air zu gewinnen. In der Gruppe 1 standen zwar ebenfalls Werte aus den Messungen der Diffusionskapazität zu Verfügung, jedoch waren in Ermanglung der detaillierten Informationen über die Atemschleifen keine weiterführenden Analysen zu trapped air möglich. Ein weiterer Grund, die Diffusionskapazität aus dieser Analyse wegzulassen, war die Absicht, Schätzwerte der Überblähung bzw. trapped air allein auf der Basis der Spirometrie zu gewinnen.

# 3.3. Statistische Analyse der Kohorten

Für alle Analysen wurde das Programmpaket SPSS (Version 25 und 26, IBM Corp., Armonk, NY, USA) genutzt, ferner zu Erstellung von Grafiken das Programmpaket MedCalc (MedCalc® Statistical Software, Version 19.6; MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgien). Darüber hinaus fand in der Analyse der Originalmessdaten der Atemschleifen die Software R (R-Studio, Version 1.0.143) Anwendung. Statistische Signifikanz wurde für p-Werte < 0,05 angenommen.

#### **3.3.1.** COSYCONET-Kohorte (Gruppe 1)

Die Werte der kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben, die der kategorialen Variablen als Anzahl bzw. Prozentwert. Um die Überblähung bzw. trapped air zu beschreiben, wurden verschiedene Variablen geprüft, zum einen die Werte von RV und FRC als Prozent der Sollwerte [Quanjer et al., 1993], zum anderen die Werte des Quotienten RV/TLC, entweder als unmittelbarer Wert oder ebenfalls in Prozent vom Soll [Quanjer et al., 1993]. Dieser Ansatz wurde gewählt, da nicht von vornherein klar war, welche Messgrößen für den vorliegenden Zweck besonders geeignet waren.

Die Einführung von RV/TLC ohne Bezug auf den Sollwert war insofern unproblematisch, als die möglichen anthropometrischen Determinanten in allen Analysen als Einflussgrößen mitgeführt wurden. Hierbei handelte es sich um die Kovariaten Geschlecht, Alter, Größe und BMI. Diese wurden neben den spirometrischen Messgrößen als Prädiktoren in multiplen linearen Regressionsanalysen eingeschlossen. Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen konnten nur zum Teil durch eine entsprechende additive, kategoriale Variable erfasst werden. Da sich teilweise unterschiedliche Regressionskoeffizienten ergaben, erfolgten die Hauptanalysen für die Geschlechter getrennt.

Bei der Identifikation der relevanten Prädiktoren wurde eine schrittweise Prozedur befolgt, allerdings nicht mit automatischer Auswahl der Variablen, sondern systematisch aufeinander aufbauend. Alle oben genannten abhängigen Messgrößen der Überblähung bzw. trapped air wurden separat analysiert; hierbei stellte sich heraus, dass die Güte der Prädiktion für RV/TLC am besten war. Als finale abhängige, vorauszusagende Größe wurde der unmittelbare Wert von RV/TLC gewählt, um die zusätzliche Komplikation durch den Bezug auf einen Sollwert zu umgehen. Nachdem diese Entscheidung auf der Basis der Daten der Gruppe 1 getroffen wurde, erfolgten die Analysen der Daten der Gruppe 3 nur noch für RV/TLC. In Gruppe 2 wurden explorativ auch die anderen Kenngrößen der Überblähung mit analysiert, da durch die Auswertung der Atemschleifen wesentliche Zusatzinformation zu Verfügung stand, von der nicht von vornherein anzunehmen war, dass sie mit RV/TLC am besten korrelierte.

Unter den spirometrischen Parametern als Prädiktoren erfolgte die Auswahl dergestalt, dass zuerst die oben genannten Kovariaten als Prädiktoren gewählt wurden, sodann FEV<sub>1</sub> hinzugefügt wurde, sodann FVC, sodann IVC. Die Güte der Anpassung der Modelle wurde anhand der adjustierten R<sup>2</sup>-Werte vergleichsweise ermittelt, und die Güte der Vorhersage durch einen Vergleich der residualen Standardabweichungen (RSD). Die Identifikation eines angemessenen Modells erfolgte auf der Basis der Daten der Visite 1 aus der COSYCONET-Kohorte (Gruppe 1). Für das finale Modell, mit FEV<sub>1</sub> und FVC als Prädiktoren aus der Spirometrie, wurden dann die Daten der Visiten 2, 3, 4 und 5 dazu verwendet, exakt dieses Modell nachzurechnen und die Werte der Regressionskoeffizienten zwischen den Visiten 1-5 zu vergleichen.

Da sich keine systematischen Unterschiede ergaben, wurde dann ein finales gemischtes lineares Modell gewählt, in dem die Korrelation zwischen den Daten wiederholter Messungen eines Patienten berücksichtigt wurde. Dieses finale Modell wurde auch dazu benutzt, Nomogramme zu erstellen, aus denen, für Männer und Frauen getrennt, der Wert von RV/TLC aus den Werten von FEV<sub>1</sub> und FVC geschätzt werden kann. Ferner wurden Nomogramme erstellt, aus denen sich ermitteln lässt, ob eine Lungenüberblähung vorliegt in dem Sinn, dass RV/TLC den oberen Grenzwert überschreitet, der sich aus den Sollwerten der EGKS ergibt [Quanjer et al., 1993]. Hierbei wurde der aus den Sollwerten abgeleitete mittlere Quotient von RV/TLC plus 1,645 mal residualer Standardabweichung (RSD) als oberer Grenzwert (Upper Limit of Normal, ULN) definiert. Die Güte der Vorhersage einer Überblähung wurde anhand von ROC-Kurven und der korrespondierenden Werte der Area Under the Curve (AUC) bewertet.

#### 3.3.2. LMU-Kohorte und Vergleichs-Kohorte

Für diese Kohorten erfolgten analoge statistische Analysen wie für die Gruppe 1. Der Hauptunterschied in Gruppe 2 war, dass zusätzlich die exspiratorischen Atemflüsse (MEF 25-75% bzw. äquivalent FEF 75-25) als Prädiktoren genommen wurden, um deren zusätzlichen prädiktiven Wert zu prüfen. In Gruppe 2 wurden ferner Parameter als Prädiktoren geprüft, die sich aus einer Formanalyse der Atemschleifen der Patienten ergaben. Ferner wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt, in der die Daten der COSYCONET- und Vergleichs-Kohorte zusammengefasst wurden, wobei eine Indikatorvariable die Gruppenzugehörigkeit bezeichnete. In dieser Analyse wurde geprüft, ob diese Indikatorvariable mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen verbunden war. Dies diente dem Zweck, herauszufinden, ob Unterschiede zwischen den Ganzkörperplethysmographen zweier verschiedener Hersteller bestanden.

#### 3.4. Analyse der Atemschleifen anhand der Rohdaten

#### 3.4.1. Auswahl der ausgewerteten Daten

Um die unterschiedlichen deskriptiven Modelle anhand von Daten zu untersuchen, erfolgte eine Auswahl von Patienten aus der COSYCONET-Subkohorte Innenstadt der LMU (Gruppe 2). Hierbei wurde angestrebt, ein breites Spektrum von Schwerengraden der COPD einzuschließen und zugleich Kurven auszuwählen, die möglichst wenig Artefakte und Störsignale aufwiesen. Um auch Patienten mit (fast) normaler Lungenfunktion einzuschließen, wurden Patienten des früheren GOLD-Grades 0 hinzugefügt, da auch diese eine klinische Diagnose einer COPD aufwiesen. Eine solche Diagnose war für alle Patienten in COSYCONET erforderlich.

#### 3.4.2. Extraktion der online-Messdaten der Ganzkörperplethysmographie

Zur Kennzeichnung der Patienten wurden die Identifikationsnummer innerhalb COSYCONET, Geschlecht, Größe, Alter, Aufnahmedatum, Temperatur (Kabine), Luftfeuchtigkeit und Barometerdruck aus den Datenfiles extrahiert. Im nächsten Schritt wurden die vom Ganzkörperplethysmographen erzeugten und im Computer gespeicherten Originalmessdaten (Format J-Lab) in jeweils separate Excel-Files als CSV-Datei ausgelesen, gespeichert und mit speziell geschriebenen Programmen in der Programmiersprache R ausgewertet. Der Anfang eines solchen Datenfiles (ohne Header) ist in Tabelle 1 dargestellt.

Flow[ml/s]	dVbox_comp[0.1 ml]	dVbox_org[0.1 ml]	dVolume[ml]
<u>Trial 0</u>			
47	0	0	0
201	73	68	3
374	137	128	11
524	194	180	21
629	241	223	34
720	292	271	48
835	345	323	64
964	389	370	84
1090	435	422	105
1217	467	462	129
1265	490	494	155

**Tabelle 1: Extrahierte Datei aus dem Ganzkörperplethysmographen als Rohdaten**. Anfangsteil einer Datei mit ganzkörperplethysmographischen Originalmessdaten, die in ein Excel-File im CSV-Format konvertiert wurden. Die Originalbezeichnungen wurden beibehalten, die Messpunkte beziehen sich auf einen zeitlichen Abstand von 20 ms

Unter dem Header der Daten befinden sich 4 Spalten. Die erste Spalte beinhaltet den Fluss (mL pro Sekunde), rechts davon das korrigierte Verschiebevolumen entsprechend der Druckänderung in der Kabine, daneben das unkorrigierte Verschiebevolumen in Milliliter und schließlich das differentielle Atemzugvolumen am Mund (ml pro Zeitintervall). Diese Werte wurden von den Sensoren aufgenommen und in Abständen von 20 ms im Speicher des Computers abgelegt bzw. auf Festplatte gesichert. Jede von maximal 5 Atemschleifen wurde durch die Bezeichnung TRIAL 0-4 markiert, zusätzlich wurde die beste nach eingebauten Qualitätskriterien markiert. In der vorstehenden Analyse wurde diese Auswahl allerdings nicht berücksichtigt.

Da die extrahierten Daten Rohdaten darstellten und insbesondere nicht in nachvollziehbarer Weise für die Effekte von Temperatur, Druck und Feuchte (BTPS) korrigiert waren, wurde eine heuristische Korrektur durchgeführt. Die mangelhafte Berücksichtigung der BTPS-Bedingungen machte sich am auffälligsten in einer Volumendrift bemerkbar, indem das ausgeatmete Volumen vom eingeatmeten verschieden war. Für die weitere Auswertung war aber wesentlich, dass die Atemschleifen geschlossen waren. Aus diesem Grunde wurde ein Schenkel der Atmung so skaliert, dass sich geschlossene Atemschleifen ergaben, der andere Schenkel blieb unverändert. Eine Atemschleife wurde definiert als ein Verlauf von Fluss und Druck von einem Nulldurchgang des Flusses bis zum nächsten. Im Folgenden ist die Korrektur in einem Diagramm (Abbildung 1) sowie den dazugehörigen Skalierungsformeln (1) bis (3) dargestellt. Zwecks Korrektur wurden alle Flusswerte und alle durch Integration erhaltenen Volumenwerte eines Schenkels um einen Faktor korrigiert derart, dass der Anschluss an den anderen Schenkel gegeben war. Der Faktor wurde Atemzug für Atemzug neu bestimmt und nur auf den jeweiligen Atemzug angewendet. Das Drucksignal blieb hierbei unverändert.

(1) Korrekturfaktor = 
$$\frac{V_{max}}{V_{max} - V_{end}}$$

(2) 
$$V_{nln} = V_{max} - \left(\frac{V_{max}}{V_{insp}}\right) / \left(\frac{V_{max}}{V_{max} - V_{end}}\right)$$

(3) 
$$F_k = F/(\frac{V_{max}}{V_{max} - V_{end}})$$

V<sub>nln</sub>: neue korrigerte inspiratorische Voluminamessungen; V<sub>max</sub>: maximal erreichtes Volumen; V<sub>nsp</sub>: inspiratorischer Voluminamessungen; V<sub>end</sub>: letzter gemessener Volumenwert; F<sub>k</sub>: korrigierte Flusswerte; F: Flusswerte



**Abbildung 1: Korrektur von Atemschleifen**. Im linken Teilbild A sind die originalen Rohdaten der Flussvolumenkurve zu sehen mit unterschiedlichen Volumen am Anfang und Ende eines Atemzyklus. Im Teilbild B (rechts) ist die korrigierte Fluss-Volumenkurve aufgetragen

Mit diesen korrigierten Daten wurden anschließend die Flussdruckschleifen sowie die Volumen-Druck- bzw. Volumen-Fluss-Schleifen aufgetragen und deren Zeiten, Strecken und Flächen berechnet und ins Verhältnis gesetzt, gegebenenfalls getrennt für Inspiration und Exspiration. Die Berechnung der Quotienten am Beispiel der Fluss-Volumen-Kurve erfolgte wie in (4) angegeben:

(4) 
$$Q_{Volumenfluss} = \int_{F_{inspi}} dF_i \cdot V_i(F_i) \cdot 1/\int_{F_{exspir}} dF_e \cdot V_e(F_e)$$

 $F_i$  und  $V_i$ sind über die Zeit gemessene Datenpunkte vom Fluss und Volumen der Inspiration; Inspiratorische Phase:  $0 - F_{>0}$ ;  $F_e$  und  $V_e$  sind über die Zeit gemessene Datenpunkte von Fluss und Volumen der Exspiration. V(F) Volumenmesswerte in Abhängigkeit vom Fluss; exspiratorische Phase der Atemschleife:  $F_{>0} - n$ .; analog dazu wurden auch die Flächen von Druck-Volumen-Kurven, Fluss-Druck-Kurven sowie alleinige Fluss- und Druckkurven (versus Zeit) berechnet. Die Analyse der Daten fokussierte auf zwei Ansätze. Zum ersten wurde versucht, Steigungen, sowohl globaler als auch lokaler Art, in den Atemschleifen zu definieren. Dieser Ansatz allerdings führte zu einer Vielzahl schwer zu übersehender und auszuwertender Parameter. Der andere Ansatz bestand darin, die Öffnung der Schleifen, in der die wesentliche Information über eine inhomogene Belüftung und trapped air zu vermuten ist, auf verschiedene Arten zu beschreiben. Hierzu wurden sowohl Fluss-Volumen- als auch Druck-Volumen-Kurven (analog der Auswertung von sRaw effektiv) herangezogen, ferner Fluss-Druck-Kurven, welche die Atemschleifen direkt beschreiben. Diese Parameter wurden sowohl über den gesamten Atemzyklus als auch getrennt für Inspiration und Exspiration ausgewertet. Die Auswertungen erfolgten ohne Zuhilfenahme der mathematischen Modelle, welche die Atemschleifen beschreiben sollten, direkt durch numerische Integration (Aufsummieren) der Originalmesswerte, nachdem die Fluss- und Volumenwerte so skaliert wurden waren, dass sich geschlossene Volumenkurven ergaben. Die Routinen in R, die für diesen Zweck geschrieben wurden, sind im Anhang zu finden.

Die Flächen der Flussdruckschleifen, Druckvolumen- und Flussvolumenschleifen wurden normiert und nicht-normiert berechnet. Weiter wurden Quotienten von Flächen für In- und Exspiration errechnet, als auch Quotienten der Druck- und Fluss-Volumenflächen unabhängig von der In- oder Exspirationsphase.

Die Flächen und Quotienten aus In- zu Exspirationsflächen dieser Kurven wurden anschließend in den statistischen Analysen zusammen mit den übrigen Prädiktoren der Lungenüberblähung bzw. trapped air getestet. Für weitere Erläuterungen zu den Berechnungen und Umrechnungen der Rohdaten in der Programmiersprache R siehe Anhang 8.3.

## 3.5. Mathematische Modelle zur Beschreibung der Atemschleifen

Ziel dieser Ansätze war es, nach Möglichkeit zu einem praktikablen "Tool" zu gelangen, welches mit einem Satz weniger Parameter eine Vielzahl verschiedener Atemschleifen beschreiben konnte. Die in dieser Arbeit verfolgten Beschreibungsansätze kann man in zwei verschiedene Gruppen aufteilen.

Der erste Ansatz zielte darauf ab, dass die Parameter im optimalen Fall eine physiologische Interpretation erlauben sollten. Zu diesem Zweck bot sich die vereinfachte Annahme eines Zwei-Kompartimenten-Systems an, in dem zwei Lungenkompartimente unterschiedlicher Größe und Dehnbarkeit über Atemwege unterschiedlichen Widerstandes miteinander verbunden waren. Modelle dieser Art können sowohl unter (quasi-)statischen Bedingungen als auch unter dynamischen Bedingungen formuliert werden. Die Schwierigkeit lag darin, in den dynamischen Modellen die Lunge mit einer endlichen Zahl von Parametern so zu beschreiben, dass die vorhergesagten Kurven auch die Schätzung dieser Parameter erlaubten. Ungeachtet dieser Schwierigkeiten wurde dieser Ansatz als erstes verfolgt. Der basale Ansatz bestand darin, die Phasenverschiebung zwischen Druck und Fluss auszuwerten. Hierbei bestand die Hoffnung, durch einen bestimmten Satz an Phasenfunktionen, welche die Beziehung zwischen Druck und Fluss beschreiben, die Situation derart kompakt ausdrücken zu können, dass durch Variationen weniger Parameter das volle Spektrum an beobachteten Atemschleifen erzeugt werden konnte. Hierbei war die leitende Idee, einen Teil der Phasenverschiebung einer dynamischen Komponente und einen weiteren Teil einer quasi-statischen Komponente der inhomogenen Lungenbelüftung zuordnen zu können.

Der zweite Ansatz war rein deskriptiver Natur und nicht direkt auf eine physiologische Interpretation der Parameter ausgerichtet. Er bestand darin, sowohl die Flusskurve als auch die Druckkurve durch bestimmte Funktionen zu beschreiben, im wesentlichen Polynome. Somit sollten unter Hintanstellung der Phaseninterpretation die Rohdaten der Atemschleifen möglichst gut beschrieben werden, nachdem sie durch vorherige Berechnungen, z.B. (gleitende) Mittelwertbildungen und näherungsweisen BTPS-Ausgleich, aufgearbeitet worden waren. Die leitende Maxime war wie beim ersten Ansatz, die Vielfalt verschiedener Atemschleifen mit einem möglichst kleinen Satz von Parametern zu beschreiben. Dem lag die Annahme zugrunde, dass auch in dem Fall, dass die einzelnen Parameter keine physiologische Interpretation erlaubten, doch ihre Kombination an physiologische Plausibilitätsüberlegungen und Daten zumindest formal anzukoppeln sein könnte.

#### 3.5.1. Mathematische Modelle basierend auf Phasenverschiebung

Oszillierende, sich zeitlich wiederholende Schwankungen von Zustandsgrößen, wie sie beim Einund Ausatmen auftreten, lassen sich im Idealfall als Sinuskurven beschreiben. Wenn zwei Sinuskurven, die in Phase sind, in X-Y-Koordinaten aufgetragen werden, resultiert eine Gerade, die durch den Nullpunkt geht. Die Steigung dieser Geraden hängt vom Verhältnis der Amplituden ab. Dieser Fall beschreibt einen rein ohmschen Widerstand. Anders verhält es sich, wenn elastische (kapazitive) und/oder trägheitstragende (induktive) Elemente vorliegen. Dies ist in der Lunge der Fall, insbesondere für die kapazitiven Anteile aufgrund der Kompression von Luftkompartimenten. Hierbei laufen Druck und Fluss außer Phase.

Der maximale Druck ist dann erreicht, wenn der Umkehrpunkt der Kompression erreicht ist und somit der Fluss einen Nulldurchgang zeigt. In diesem Sinne eilt bei einer sinusförmigen Kurve der Fluss dem Druck voraus (Phasenverschiebung  $\pi/2$  entsprechend 90°). Dies ist der Fall, wenn das System alleine einen kapazitiven Widerstand (komprimierbares Volumen) umfasst. Wenn ein Trägheitselement vorhanden ist, verhält es sich umgekehrt, indem zuerst der Druck messbar wird und dann der Fluss folgt, sodass die Phasenverschiebung das umgekehrte Vorzeichen (- $\pi/2$  entsprechend -90°) aufweist.

Falls eine Mischung kapazitiver, induktiver und resistiver (ohmscher) Elemente vorliegt, kann die Phasenverschiebung verschiedene Werte annehmen. Zusätzlich macht sich in jedem der genannten Fälle (außer dem ohmschen Widerstand) bemerkbar, dass die Phasenverschiebung von der Frequenz abhängt.

Diese Abhängigkeit könnte man nutzen, indem man den Patienten bei verschiedenen Frequenzen im Ganzkörperplethysmographen atmen lässt. Allerdings wurde dieser Weg in der vorliegenden Arbeit nicht weiterverfolgt. Dies hatte seinen Grund darin, dass zu einem der COSYCONET-Datensatz nur Messungen unter Ruheatmung enthielt, zum anderen es sich in Vorversuchen als extrem schwierig herausstellte, bei Patienten, die in kontrollierten Atemmanövern nicht geübt waren, reproduzierbare, nicht durch Artefakte gestörte Atemschleifen bei verschiedenen Atemfrequenzen und gegebenenfalls Atemzugtiefen zu erhalten. Da die vorliegende Arbeit auf die Auswertung von Signalen, wie sie üblicherweise bei klinischen Messungen anfallen und realisierbar sind, abzielte, wurde die (natürliche) Ruheatemfrequenz jedes Patienten als gegeben genommen.

Die Darstellung der Signale von Fluss und Druck in einem X-Y-Diagramm führt zu Kurven wie in Abbildung 2 dargestellt. Im linken Teil ist der Fall zu sehen, in dem keine Phasenverschiebung auftritt, rechts der Fall mit einer Phasenverschiebung von 90° bei gleichen Signalamplituden, in der Mitte der Fall einer Phasenverschiebung von 0,2 (Bogenmaß), entsprechend einer Phasenverschiebung von ca. 11,5°. Eine solche Phasenverschiebung kommt typischerweise zustande durch eine Kombination eines ohmschen Widerstandes mit einem kapazitiven Element (komprimierbares Lungenvolumen), möglicherweise in Anwesenheit eines Trägheitselementes. Die genaue Bestimmung der Verschaltung verschiedener Elemente ist allerdings nur durch Bestimmung der Frequenzabhängigkeit möglich. Für die gegenwärtige Arbeit war relevant, dass nach aller Wahrscheinlichkeit neben den ohmschen Widerständen die kapazitiven Elemente in der Lunge dominieren und es daher sinnvoll ist, eine Kombination von Widerstand und komprimierbarem Lungenvolumen den weiteren Überlegungen zugrunde zu legen.

Unter physikalischen Gesichtspunkten ist es sinnvoll, den Druck als treibenden Faktor und den Fluss als Ergebnis anzusehen. Aus diesem Grunde wurde angestrebt, die Phasenverschiebung des Flusses relativ zu der Phase des Druckes zu beschreiben, wobei die komplexe Form der Atemschleifen erforderte, dass die Phasenverschiebung nicht über den Atemzyklus konstant war, sondern variierte und besonders während der Ausatmung zunahm.



Abbildung 2: In den 3 Teilbildern sind 2 Sinuskurven gegeneinander aufgetragen mit unterschiedlichen Phasenverschiebungen. Im Teilbild A mit keiner Phasenverschiebung; im Teilbild B mit einer Phasenverschiebung von 0,2; im Teilbild C eine Phasenverschiebung von  $\pi/2$ 

Die Beschreibung der Phase des Flusses relativ zum Druck erfolgte derart, dass gewissermaßen "parallel" die gemessenen zeitlichen Kurven von Druck und Fluss derartig verformt werden können, dass die Druckkurve ein Sinussignal darstellt. Es ist klar, dass angesichts der Dynamik der Atmung eine solche Skalierung nur begrenzt gültig sein kann, gleichwohl war dies die erste Näherung, um die Phasenverschiebung zugleich zu beschreiben und verständlich zu machen. Basierend auf diesen Annahmen wurden drei mathematische Varianten daraufhin geprüft, inwieweit sie die Phasenverschiebung zugleich möglichst flexibel, möglichst einfach und möglichst realitätsnah beschreiben können (Modelle 1-3), insbesondere was die Öffnung der Atemschleifen anbelangt. Ausgangspunkt war die einfache Auftragung zweier Sinussignale, die jeweils den Druck und Fluss repräsentierten und sodann unter Hinzunahme einer Phasenverschiebung und gegebenenfalls Anpassungen der Amplituden zwischen In- und Exspiration eine passende Schleifenöffnung erzeugten.

#### 3.5.1.1. Modell 1 (Gauß-Funktion und Parabel)

Um das Flusssignal zu beschreiben, wird es als Sinuskurve angesetzt, jedoch im Vergleich zur laufenden, im Atemzyklus zunehmenden Phase des Drucks moduliert durch eine Gauß-Funktion, welche das An- und Abklingen der Phase während der Ausatmung beschreibt, moduliert durch den zusätzlichen Produktterm einer Parabel, welche den Anschluss der Phase zwischen den Atemzyklen gewährleistet, d.h. die Phasenverschiebung ist zu Beginn und zum Ende Null.

### 3.5.1.2. Modell 2 (Modifikation von Modell 1)

Um eine Asymmetrie im Verlauf der Phase zu erhalten, wurde die Zeitachse in der Gauß-Funktion verformt, indem ein (natürlicher) Logarithmus des Zeitverlaufs im Exponenten eingebaut wurde. Da die gewünschte Änderung vor allem den zweiten Teil der Ausatmung betreffen sollte, um zu typischen Formen der exspiratorischen Atemschleife zu gelangen, wurde die Zeitachse im Logarithmus invertiert, sodass die Funktion eine rückläufige Änderung der Phase beschrieb.

#### 3.5.1.3. Modell 3 (Polynom)

Die unter den Modell 1 und 2 erhaltenen Kurven erwiesen sich als nur begrenzt flexibel und angemessen zur Beschreibung der Atemschleifen mittels des Ansatzes, eine Phasenfunktion des Flusses relativ zum Druck innerhalb einer Sinusfunktion anzusetzen. Ein größerer Grad an Freiheit kann mit Polynomen erzielt werden, allerdings möglicherweise um den Preis einer größeren Zahl schwer interpretierbarer Parameter. Gleichwohl ist eine gewisse Mindestzahl von Parametern erforderlich, um Randbedingungen Genüge zu tun, die sinnvollerweise verlangt werden müssen. Für jede dieser Bedingungen steigt der erforderliche Grad des Polynoms. In die Wahl dieser Bedingungen gingen die Erfahrungen aus den Modellen 1 und 2 ein.

Folgende Bedingungen wurde an das Polynom gestellt. Erstens sollte am Anfang und Ende eines jeden Atemzyklus die Phasenverschiebung Null sein, um physiologische unsinnige Phasensprünge zwischen den Atemzyklen zu vermeiden. Zweitens sollten die Ableitungen stetig sein, um einen Knick in der Phasenkurve zu vermeiden. Zugleich sollten genügend Freiheitsgrade vorhanden sein, um eine Vielfalt von Kurven zu beschreiben. Andererseits sollte die Zahl der Parameter möglichst klein sein, einerseits, um ihre mögliche Interpretation zu erleichtern, andererseits, um bei einer eventuellen Anwendung auf numerischen Daten die Stabilität von Schätzungen möglichst hoch zu halten, indem die Anpassung an bloße Fluktuationen vermieden wird. Aus diesen Bedingungen ergab sich als beste Lösung ein Polynom 6. Grades mit 7 Parameters, von denen 4 Parameter frei wählbar waren, um die Kurvenform der Atemschleifen zu beschreiben, während die anderen 3 aus den Randbedingungen resultierten.

# 3.5.2. Modellierung der Druck- und Flusskurven anhand von Spline-Funktionen ohne Bezug auf die Phasenverschiebung

Da auch unter der Verwendung von Polynomen sich der Ansatz über die Phasenfunktion als nur begrenzt effizient erwies, wurde ein weiterer, direkter Ansatz zur Beschreibung der Druck- und Fluss-Kurven gewählt. Dies erfolgte auch vor dem Hintergrund, dass die Transformation (zeitliche Verformung) der Druckkurve zu einer Sinuskurve, die dem Ansatz der Phasenverschiebung zugrunde lag, zur einer möglichen, unphysiologischen Verzerrung der Flusskurve führte. Ferner erwies sich die Ankopplung der Parameter an ein hypothetisches Lungenmodell als schwierig. In die Phasenverschiebung sind sowohl dynamische als auch statische Faktoren involviert, und deren Trennung erwies sich als nicht verlässlich möglich.

Aus diesem Grunde erschien es attraktiv, einen rein deskriptiven Ansatz zu verfolgen und die Verläufe von Druck und Fluss durch standardisierte Polynome zu beschreiben. Die physiologische Erzeugung dieser Kurven erforderte notwendigerweise, dass die Kurve und ihre Ableitungen gewissen Stetigkeitsbedingungen genügten. Für diesen Zweck bot es sich an, die Polynome in Form von sogenannten Splines anzusetzen, d.h. normierten Polynomen, welche bestimmte Stetigkeitsbedingungen automatisch erfüllen. Allerdings war hierbei das Problem zu lösen, die Zahl der Splines und entsprechenden Parameter möglichst klein zu halten.

Wenn man die Splines in gleichmäßigen Intervallen über die Kurven verteilte, hätte man eine größere Anzahl benötigt, um auch diejenigen Kurvenabschnitte gut zu beschreiben, in denen rasche Änderungen stattfinden. Dies hätte umgekehrt dazu geführt, in den Abschnitten, in denen sich die Kurven wenig verändern, zu viele Spline-Funktionen anzusetzen. Dieses Problem konnte gelöst werden, indem man die Abschnittspunkte, an denen Splines ineinander übergingen, d.h. die jeweiligen Intervalle der Spline-Funktionen, variabel gestaltete und die Abschnittspunkte entsprechend der (lokalen) Kurvenform wählte. Dies allerdings warf das zusätzliche Problem auf, die Anzahl der Splines und ihre Abschnittspunkte optimal zu wählen. Damit verband sich das Problem, dass die Fluss- und die Druckkurve eine unterschiedliche Dynamik zeigten, mit der Folge, dass die Abschnittspunkte beider Kurven verschieden waren.

Umgekehrt erwies es sich als wenig opportun, gleiche Abschnittspunkte für beide Kurven zu erzwingen, da dies zu einer drastischen Zunahme der erforderlichen Spline-Funktionen führte. Gleichwohl wurde auch dieser Ansatz verfolgt, in der Hoffnung, anhand der Spline-Funktionen zumindest statistische Muster identifizieren zu können, die für bestimmte Kurvenformen und möglicherweise pathophysiologischen Bedingungen charakteristisch waren.

Zur Approximation der Rohdaten wurden kubische B-Splines verwendet. Kubische B-Splines sind glatte, aufgrund des kubischen Grades zweimal stetig differenzierbare Kurven, die durch kubische Polynome mit den dazugehörigen Koeffizienten definiert werden, und zwar abschnittsweise derart, dass beim Übergang von einem Abschnitt (Spline) zum nächsten die geforderten Bedingungen erfüllt sind. Die abschnittweise Anpassung erlaubt es, auch komplexe Kurven durch ein Polynom zu beschreiben, das aufgrund der Tatsache, dass es nur dritten Grades ist, weniger Gefahr bietet, Oszillationen zu produzieren, wie sie typischerweise beim Gebrauch höherer Grade auftreten. Dies ist ein brauchbarer Kompromiss zwischen Robustheit und Flexibilität, daher werden kubische B-Splines oft in Wissenschaft und Technik zur Beschreibung von Daten eingesetzt.

Die Analysen erfolgten unter Zuhilfenahme eines speziellen Programmpakets (Splines-Package, Version 3.3.1) in der Programmiersprache R. Die Abschnittspunkte (Knoten) wurden vom Programm gewählt, wobei verschiedene Anzahlen miteinander verglichen wurden. Eine suffiziente Anpassung in den Analysen des Flusses ließ sich mit einer Knotenanzahl von 7 erreichen, ohne in ein sogenanntes Overfitting zu geraten (siehe Ergebnis). Beim Druck waren teilweise andere, sowohl geringere als auch höhere Knotenzahlen erforderlich, doch war im Mittel die ausreichende Anzahl derjenige des Flusses gleich.

Zwecks Überprüfung und Visualisierung wurden die vom R-Programmmodul ausgegebenen Knotenpunkte dazu verwendet, die Splines in Excel darzustellen. Dies ist in Abbildung 3 dargestellt anhand des Beispiels einer Flusskurve. Die allgemeine Formel für B-Splines setzt sich stückweise aus einzelnen Funktionen zusammen, die mittels einer Schaltfunktion ( $N_{i,0}$ ) für das entsprechende Intervall *i* zwischen den Knoten "angeschaltet" und "ausgeschaltet" werden. Hierbei ist die unabhängige Variable (X-Achsee) mit *u* bezeichnet. Entsprechend lautet die Formel für derartige, stückweise zusammengesetzte und an den Übergängen stetig differenzierbare Splines wie folgt:

(5) 
$$N_{i,0}(u) = \begin{cases} 1 & wenn \ u_i \leq u < u_{i+1} \\ 0 & falls \ nicht \end{cases};$$

(6) 
$$N_{i,p(u)} = \frac{u - u_i}{u_{i+p} - u_i} N_{i,p-1}(u) + \frac{u_{i+p+1} - u}{u_{i+p+1} - u_{i+1}} N_{i+1,p-1}(u)$$

Die für das spezielle Beispiel verwendeten Spline-Funktionen sehen aus wie in Abbildung 3 dargestellt.



Abbildung 3: Schematische Aufzeichnung von Spline-Funktionen mit 7 Knotenpunkten. In Teilbild A sind Splines ersten Grades abgebildet, in Teilbild B B-Splines zweiten Grades, die zusammengenommen mit den Randbedingungen und 7 Knotenpunkten insgesamt 9 kubische Splines darstellen

Während Abbildung 3 nur die Komponentenfunktionen der Splines dargestellt sind, ist die Summe im rechten Teilbild von Abbildung 4 dargestellt. Diese Abbildung illustriert, dass in diesem Beispiel durch Aufsummierung der einzelnen Splines die Messdaten des Flusses sehr gut beschrieben werden konnten. Hierbei waren die Amplituden, welche einzelne Splines zu dem Gesamtsignal beitragen, sowie die optimalen Knotenpunkte durch den in R implementierten Algorithmus auf Basis der Messdaten bestimmt worden. Der Algorithmus wurde in analoger Weise auch auf alle Drucksignale angewendet.



**Abbildung 4: Resultierende Flusskurve aus den Spline-Funktionen.** Im linken Teilbild sind die Originaldaten aufgetragen; im rechten Teilbild ein durch B-Splines erlangter Fit aus den Rohdaten und den Formeln (5, 6) mit den 7 Knotenpunkten

#### 4. ERGEBNISSE

# 4.1. Abschätzung von RV/TLC aus der Spirometrie anhand der COSYCONET-Kohorte

#### 4.1.1. Charakteristika der COPD-Kohorte COSYCONET

Aus den Patienten, die an Visite V1 teilnahmen, wurden diejenigen ausgewählt, die für alle in dieser Analyse ausgewerteten Messparameter vollständige Daten aufwiesen, sowie die spirometrischen Schwergrade GOLD 1-4 aufwiesen; damit waren Patienten des früheren GOLD-Grades 0 ausgeschlossen. Insgesamt resultierten n=1988 Patienten; ihre COPD-Schweregrade verteilten sich über die Werte 1-4 wie folgt: 187/847/766/188. Eine detaillierte Beschreibung dieser Patienten ist in Tabelle 2 zu finden. Zu beachten ist, dass nur Daten herangezogen wurden, die mit einem Ganzkörperplethysmographen der Fa. CareFusion gewonnen worden waren.

Zum Zwecke der Prüfung der Reproduzierbarkeit wurden die Daten bei den Visiten V2 bis V5 herangezogen. Naturgemäß nahm die Anzahl der Patienten über die Visiten ab, sodass bei Visite 5 nur noch 777 Patienten, die für jede Visite geforderten Kriterien erfüllten. Die Charakteristika dieser Patienten bei den einzelnen Visiten sind in Tabelle 3 dargestellt.

#### 4.1.2. Analyse der COSYCONET-Kohorte

Es wurde die im Methodenteil beschriebene Analysestrategie verfolgt. Wenn man als Prädiktoren FEV<sub>1</sub>%Soll, FVC %Soll, IVC %Soll sowie die Kovariaten, Geschlecht, Alter, BMI und Größe einführte, ließen sich die verschiedenen im Methodenteil aufgeführten Kenngrößen von Überblähung bzw. trapped air mit einem einheitlichen, maximalen Satz von Prädiktoren daraufhin vergleichen, welche der Kenngrößen die beste Abschätzung erlaubte. Zu diesem Zweck wurden die (adjustierten) R<sup>2</sup>-Werte als Gütemaße der Anpassung miteinander verglichen. Der Vergleich

ergab, dass aus der Regressionsanalyse die beste Vorhersage von Überblähung bzw. "trapped air" für RV/TLC möglich war ( $R^2$ = 0,680), gefolgt von RV/TLC %Soll, RV %Soll, FRC %Soll und TLC %Soll (adjustiertes  $R^2$ =0,675, 0,425, 0,560, 0,288). Dies spiegelte sich auch in der Tatsache wider, dass die residuale Standardabweichung (RSD) am kleinsten war.

Obwohl IVC statistisch signifikant zur Vorhersage beitrug, war in der Kombination mit FEV<sub>1</sub> %Soll und FVC %Soll als Prädiktoren sowohl im R<sup>2</sup>-Wert als auch in der residualen Standardabweichung der Informationsgewinn nur winzig. Da IVC als Messparameter außerhalb Deutschlands kaum erhoben wird und das Ziel der Analysen eine möglichst breit einsetzbare Hilfestellung zur Abschätzung der Lungenüberblähung bzw. trapped air war, wurde IVC aus allen folgenden Analysen weggelassen.

Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen zeigten sich nicht nur durch eine Parallelverschiebung der abhängigen Variablen, sondern auch darin, dass die Regressionskoeffizienten zumindest der Tendenz nach Unterschiede aufwiesen. Es wäre der beabsichtigten einfachen Anwendbarkeit nicht zuträglich gewesen, diese Unterschiede mit Hilfe von Interaktionstermen zwischen der Variable "Geschlecht" und den numerischen Regressionskoeffizienten zu berücksichtigen. Die ohne IVC erhaltenen Regressionskoeffizienten von FEV<sub>1</sub>%Soll und FVC %Soll aus Visite 1 sind in Abbildung 5 als Balken zu sehen. Letztere Analyse wurde in gleicher Weise für die Daten der Visiten V2 bis V5 durchgeführt; auch diese Daten sind in Abbildung 5 dargestellt. Zusätzlich sind die 95%-Konfidenz-Intervalle gezeigt. Diese zeigen schon im visuellen Vergleich, dass keine signifikanten Unterschiede der Regressionskoeffizienten zwischen den Visiten bestanden.

Aus diesem Grunde konnten die Daten der Visiten V1 bis V5 zusammengefasst werden. Da die Datenpunkte der verschiedenen Visiten dadurch statistisch miteinander verbunden waren, dass sie von den gleichen Patienten stammten, wurde ein gemischtes Regressionsmodel verwendet, dass diese Abhängigkeit berücksichtigte. Ferner erfolgten die Analysen getrennt für Männer und Frauen. Dies war auch deswegen ratsam, weil die oberen Grenzwerte (Upper Limit of Normal, ULN) zwischen Männer und Frauen gemäß EGKS [Quanjer et al., 1993] verschieden ausfallen.

Die über alle Visiten erhaltenen Regressionskoeffizienten von FEV<sub>1</sub> %Soll, FVC %Soll, Alter, Größe und BMI für die Vorhersage von RV/TLC sind für beide Geschlechter getrennt in Tabelle 4 dargestellt. Hierbei betrugen die RSD für Männer bzw. Frauen 0,0616 bzw. 0,0603. Um die Anwendbarkeit dieser Ergebnisse zu erhöhen, wurden für die beiden zentralen Prädiktoren FEV<sub>1</sub> %Soll und FVC %Soll Nomogramme erstellt (Abbildung 6), die eine direkte Ablesung des vorhergesagten Wertes von RV/TLC erlauben. Hierbei wurden die Prädiktoren auf feste Werte gesetzt (siehe Legende der Abbildung).



Abbildung 5: Koeffizienten für die follow-up-Visiten für die Vorhersage von RV/TLC in den Regressionsmodellen für die Visiten V1 bis V5 (COSYCONET-Kohorte). In der Abbildung (oben für Männer, unten für Frauen) sieht man die aus den multivariaten Analysen zu erwartenden Änderungen in RV/TLC basierend auf den Prädiktoren FEV<sub>1</sub>%Soll, FVC %Soll, Alter, Größe und BMI für Männer und Frauen getrennt. Die konsekutiven, farblich unterschiedlich markierten Balken repräsentieren die Visiten V1-V5. Modifiziert nach Alter et al. [2020]

	Alle n = 1988	Männer n = 1231	Frauen n = 757
Basisdatan			
Alter [Jahren]	65.1 + 8.4	65 8 + 8 3	638+83
Größe [cm]	171 + 9	$176 \pm 7$	$163 \pm 7$
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	$26.6 \pm 5.2$	272 + 49	257 + 54
Packyears	49.6 + 36.0	54.1 + 38.6	42.0 + 29.6
	,0 = 0 0,0	0 .,1 = 00,0	,=,=
Lungenfunktion			
GOLD 1/2/3/4	187/847/766/188	116/523/470/122	71/324/296/66
FEV <sub>1</sub> [%Soll] (GLI)	$53,1 \pm 18,4$	$53,0 \pm 18,8$	$53,3 \pm 17,9$
FVC [%Soll] (GLI)	$78.8 \pm 18.8$	$78.8 \pm 19.1$	$78.9 \pm 18.2$
RV [%Soll] (EGKS)	$176,1 \pm 51,4$	$170,2 \pm 50,3$	$185,6 \pm 51,8$
TLC [%Soll] (EGKS)	$119,4 \pm 18,2$	$114,9 \pm 16,6$	$126,5 \pm 18,4$
RV/TLC	$0,547 \pm 0,107$	$0,531 \pm 0,109$	$0,574 \pm 0,098$
Überblähung (RV/TLC > ULN)	1377 (69,3 %)	801 (65,1 %)	576 (76,1 %)

**Tabelle 2: Basisdaten der COSYCONET-Kohorte (Visite 1).** Mittelwerte und Standardabweichung sindgezeigt, bzw. absolute Zahlen und %.  $FEV_1$  = forcierte Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität;RV = Residualvolumen; TLC = totale Lungenkapazität, Überblähung definiert als RV/TLC über demindividuellen mittleren Sollwert (EGKS) + 1,645 \* residuale Standardabweichung (Upper Limit of Normal)

	Visite 2 n = 1787	Visite 3 n = 1545	Visite 4 n = 1060	Visite 5 n = 777
Tage nach Visite 1	197 ± 32	$575\pm50$	$1119\pm70$	$1658\pm72$
Basisdaten				
Geschlecht [m/f]	1130/657	946/599	662/398	472/305
Alter [Jahre]	$65,5\pm8,3$	$66,2\pm8,2$	$67,3 \pm 8,1$	$68{,}4\pm8{,}0$
Größe [cm]	$171\pm9$	$171\pm9$	$172\pm9$	$171\pm9$
BMI [kg/m²]	$26,7\pm5,2$	$26,6\pm5,\!2$	$26,7\pm5,2$	$26,4 \pm 4,9$
Lungenfunktion				
FEV <sub>1</sub> [%Soll]	$53,0\pm18,\!4$	$52{,}5\pm18{,}6$	$52,8 \pm 18,6$	$53,7 \pm 19,3$
FVC [%Soll]	$79,0 \pm 18,9$	$78,5 \pm 19,4$	$78,8 \pm 19,5$	$80,1\pm19,8$
RV/TLC	$0{,}545\pm0{,}107$	$0{,}552\pm0{,}108$	$0{,}549 \pm 0{,}110$	$0,551 \pm 0,110$

**Tabelle 3: Basisdaten der Patienten zu den Zeitpunkten Visite 2 bis Visite 5.** Mittelwerte und Standardabweichungen sind gegeben, bzw. absolute Zahlen.  $FEV_1$  = forcierte Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität; RV = Residualvolumen; TLC = totale Lungenkapazität

	Männer				
		95%	95%KI		
	Koeffizient	Untere Grenze	<b>Obere Grenze</b>	p-Wert	
FEV <sub>1</sub> [%Soll]	-0,00228	-0,00244	-0,00212	<0,001	
FVC [%Soll]	-0,00244	-0,00260	-0,00229	<0,001	
Alter [Jahre]	0,00232	0,00209	0,00256	<0,001	
Größe [cm]	-0,00161	-0,00188	-0,00133	<0,001	
BMI [kg/m²]	-0,00190	-0,00238	-0,00160	<0,001	
Konstanter Term	1,02851	0,97358	1,08343	<0,001	

	Frauen				
		95%	95%KI		
	Koeffizient	Untere Grenze	<b>Obere Grenze</b>	p-Wert	
FEV <sub>1</sub> [%Soll]	-0,00228	-0,00249	-0,00207	<0,001	
FVC [%Soll]	-0,00243	-0,00263	-0,00223	<0,001	
Alter [Jahre]	0,00300	0,00272	0,00328	<0,001	
Größe [cm]	-0,00094	-0,00130	-0,00059	<0,001	
BMI [kg/m²]	-0,00140	-0,00181	-0,00099	<0,001	
Konstanter Term	0,88230	0,81658	0,94800	<0,001	

Tabelle 4: Ergebnisse der multiplen gemischten Regressionsanalysen mit RV/TLC als abhängiger Variablen aus der COSYCONET-Kohorte. Regressionskoeffizienten und das 95%- Konfidenzintervall des gemischten Regressionsanalysemodells der Visiten V1 bis V5 sind gezeigt.  $FEV_1 =$ forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität; FVC = forciert-exspiratorische Vitalkapazität; 95% KI = 95%-Konfidenzintervall. Wenn man die zeilenweise gegebenen Koeffizienten mit C1 bis C5 bezeichnet, kann der vorhergesagte Wert von RV/TLC berechnet werden wie folgt: C1 \* FEV<sub>1</sub> %Soll + C2 \* FVC %Soll + C3 \* Alter + C4 \* Größe +C5 \* BMI + Konstanter Term

Die Nomogramme in Abbildung 6 wurden für ein Alter von 65 Jahren und einen BMI von 25 kg/m<sup>2</sup> berechnet, wobei für Männer eine Größe von 175 cm und für Frauen eine solche von 165 cm angenommen wurde. Andere Werte für Alter und BMI können aus Tabelle 4 mittels der entsprechenden Koeffizienten abgeleitet werden. Die Nomogramme sind für Männer und Frauen getrennt dargestellt, entsprechend den unterschiedlichen Ergebnissen in Tabelle 4.

Um die Anwendung zu vereinfachen, wurden auch Regressionsanalysen ohne die Kovariaten, d.h. nur mit FEV<sub>1</sub>%Soll und FVC %Soll als Prädiktoren durchgeführt. Derer Ergebnisse sind in Abbildung 7 dargestellt. Wie im Vergleich mit Abbildung 6 zu erkennen ist, sind die Nomogramme ähnlich, wenngleich für Frauen Unterschiede zu erkennen sind.



Abbildung 6: Voraussage von RV/TLC durch FEV<sub>1</sub>, FVC und die anthropometrischen Kovariaten. Die Nomogramme sind wie folgt zu lesen. Man sucht die für den Patienten gegebene Kombination der Werte von FEV<sub>1</sub>%Soll und FVC %Soll und markiert den zugehörigen Schnittpunkt. Dieser Schnittpunkt liegt im Allgemeinen zwischen einer der Linien, welche die Werte von RV/TLC angeben, die mit den entsprechenden Zahlen markiert sind. Durch Interpolation kann man dann den individuellen Schätzwert von RV/TLC näherungsweise bestimmen. Der durch diese visuelle Interpolation gegebene Fehler ist vernachlässigbar verglichen mit der mittleren residualen Standardabweichung (Schätzfehler) von 0,0609, welche sich aus der Schätzgleichung selbst ergab. Die Nomogramme beziehen sich auf ein Alter von 65 Jahren und einen BMI von 25 kg/m<sup>2</sup>, wobei für Männer eine Größe von 175 cm und für Frauen eine solche von 165 cm angenommen wurde. Modifiziert nach Alter et al. [2020]



**Abbildung 7: Vorhersage von RV/TLC anhand von FEV1 und FVC.** Vorhersage durch nach Geschlecht getrennte Nomogramme analog zu Abbildung 6, jedoch ohne Berücksichtigung der Kovariaten Alter und BMI. Modifiziert nach Alter et al. [2020]

Die Vorhersagegüte, die aus Tabelle 4 sowie den Abbildungen 6 und 7 zu ersehen ist, führte zu der Frage, ob auch qualitativ (im Sinne von ULN) eine Vorhersage der Lungenüberblähung bzw. trapped air zu leisten ist. Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 dargestellt. In diesen Abbildungen geht nur das Alter als zusätzlicher Prädiktor ein, da die EGKS-Gleichungen für RV/TLC nur das Alter und das Geschlecht als Prädiktoren enthalten [Quanjer et al., 1993]. Zu erkennen ist, dass



Abbildung 8: Prädiktion der Lungenüberblähung bzw. trapped air (RV/TLC > ULN) für Männer und Frauen anhand der Ergebnisse von Tabelle 4. Die Abbildungen sind zu lesen wie folgt: analog wie in den Nomogrammen aus Abbildung 6 und 7 sucht man die Werte von  $FEV_1$  % Soll und FVC % Soll und markiert den daraus resultierenden Schnittpunkt. Befindet sich dieser Schnittpunkt links von der Alterslinie des zu untersuchten Patienten, ergibt sich daraus die Vorhersage einer Überblähung im Sinne von RV/TLC > ULN. Liegt der Schnittpunkt rechts von der Alterslinie, ist nach Vorhersage RV/TLC < ULN, d.h. es liegt keine Überblähung vor. Modifiziert nach Alter et al. [2020]

Ferner konnte die hohe Genauigkeit in ROC-Kurven für verschiedene Prädiktoren bzw. Kombinationen von Prädiktoren selbst unter Ausschluss der Kovariaten gezeigt werden (Abbildung 9). Der Prädiktor FEV<sub>1</sub> %Soll konnte die Überblähung (RV/TLC > ULN) mit einer AUC von 0.882 vorhersagen, der Prädiktor FVC %Soll mit einer AUC von 0,869, beide kombiniert AUC von 0,899. Die optimalen Cut-off-Werte für FEV<sub>1</sub>%Soll oder FVC %Soll alleine gemäß dem Youden-Index lagen bei 52.3 %Soll bzw. 53.3 %Soll.

Die hohe Prädiktionsgenauigkeit für eine Überblähung ließ sich auch in einer Teilgruppe von Patienten des Schweregrades GOLD 1-2 verifizieren. Dieses Ergebnis ist von diagnostischem Wert, da nach aller klinischen Erfahrung Patienten der Schweregrade 3 und 4 immer eine Überblähung aufweisen, während dies bei Patienten der Schweregrade 1 und 2 nicht zwingend der Fall sein muss. Wurden zu FEV<sub>1</sub> % Soll und FVC % Soll noch die Kovariaten Alter, Größe und BMI als Prädiktoren gewählt, ergab sich für die gesamte Kohorte ein AUC-Wert von 0.880 und für die Teilgruppe mit GOLD 1-2 ein AUC-Wert von 0.792. In all diesen Berechnungen wurden die separaten Gleichungen für Frauen und Männer verwendet.



Abbildung 9: ROC-Kurven für die Vorhersage von RV/TLC anhand verschiedener Sätze von Prädiktoren. In der Abbildung können für verschiedene Prädiktoren bzw. derer Kombinationen die einzelnen ROC-Kurven abgelesen werden. Zu erkennen ist, dass die Unterschiede zwischen den Sätzen der Prädiktoren im Allgemeinen klein waren. Das rechte Teilbild zeigt zudem, dass auch bei Patienten mit einem geringen bis mittleren spirometrischen Schweregrad der COPD die Vorhersage überraschend gut funktionierte

#### 4.1.3. Abschätzung von RV/TLC aus der Spirometrie anhand der LMU-Kohorte

Aus den Patienten von COSYCONET, die an COSYCONET teilnahmen, wurden insgesamt 90 Patienten (M=48; F=42) der Schweregrade GOLD 0-4 ausgewählt; die Charakteristika sind in Tabelle 5 angegeben.

Analog zur COSYCONET-Kohorte (4.1.2.) wurden die gleichen statistischen Modelle verwendet. Daher wurden FEV<sub>1</sub> %Soll, FVC %Soll sowie die Kovariaten Geschlecht, Alter, BMI und Größe als Prädiktoren eingeführt, um deren statistische Wertigkeit zur Abschätzung von RV/TLC in analoger Weise zu bestimmen. Allerdings war der Unterschied, dass aufgrund der geringen Kohortengröße die Regressionen nicht nach Geschlecht getrennt durchgeführt wurden, sondern eine binäre Variable für das Geschlecht Verwendung fand. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Ergebnisse zwischen den Geschlechtern, daher erfolgten die nachfolgenden Analysen für beide Geschlechter zusammen ohne eine Variable für das Geschlecht.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt und zeigen, dass wie in der COSYCONET-Kohorte sowohl FEV<sub>1</sub> %Soll als auch FVC %Soll als Prädiktoren bedeutsam waren, ferner Alter, Größe und BMI. Somit konnte das Ergebnis der COSYCONET-Kohorte selbst an dieser kleinen Gruppe bestätigt werden, als Beleg der Validität und Robustheit der Ergebnisse. Hauptsächlich allerdings diente die kleinere Gruppe zu zwei weiteren Zwecken.
	Alle n = 90	Männer n = 48	Frauen n = 42
Rasisdatan			
	CO. 0. 7. 7.		(0.1
Alter [Jahren]	$69,0 \pm 7,5$	$69,8 \pm 8,2$	$68,1 \pm 6,/$
Größe [cm]	$168 \pm 9$	$176 \pm 7$	$161\pm 6$
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	$26,2 \pm 4,4$	$26,9 \pm 4,5$	$25,4 \pm 4,2$
Lungenfunktion			
GOLD 0/1/2/3/4	14/1/28/40/5	7/0/15/22/4	7/1/13/18/3
FEV <sub>1</sub> [%Soll] (GLI)	$50,6\pm17,2$	$49,97 \pm 17,8$	$51,3\pm16,6$
FVC [%Soll] (GLI)	$71,3\pm16,32$	$69,72\pm16,1$	$73,1 \pm 16,7$
RV [%Soll] (EGKS)	$175,5\pm56,0$	173,1 ±57,0	$177,7\pm55,5$
TLC [%Soll] (EGKS)	$119,2 \pm 19,5$	$115,1 \pm 17,9$	$125,3\pm19,9$
RV/TLC	$0,567 \pm 0,108$	$0,554 \pm 0,110$	$0,582 \pm 0,095$
Überblähung (RV/TLC > ULN)	59 (65,5 %)	30 (62,5 %)	29 (69,0 %)

**Tabelle 5: Basisdaten der LMU-Kohorte.** Die Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichungen gegeben, bzw. als absolute Zahlen und %.  $FEV_1$  = forcierte Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität; RV = Residualvolumen; TLC = totale Lungenkapazität. Die Überblähung wurde definiert als RV/TLC über dem individuellen mittleren Sollwert (EGKS) + 1,645 \* residuale Standardabweichung (Upper Limit of Normal, ULN)

		95%		
	Koeffizient	Untere Grenze	<b>Obere Grenze</b>	p-Wert
FEV <sub>1</sub> [%Soll]	-0,002809	-0,003810	-0,001808	<0,001
FVC [%Soll]	-0,002677	-0,003714	-0,001640	<0,001
Alter [Jahre]	0,003101	0,001265	0,00255	0,011
Größe [cm]	-0,002136	-0,00188	-0,004938	0,021
BMI [kg/m²]	-0,004097	-0,003615	-0,000658	0,007
Konstanter Term	1,154580	0,867302	1,4418590	<0,001

**Tabelle 6: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen mit RV/TLC als abhängiger Variablen aus der LMU-Kohorte.** Angegeben sind Koeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle des Regressionsmodells der LMU-Kohorte bei Verwendung der Prädiktoren der COSYCONET-Kohorte. FEV<sub>1</sub> = forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität; FVC = forcierte exspiratorische Vitalkapazität; 95% KI = 95%-Konfidenzintervall. Der Vorhersagewert von RV/TLC kann mit den Koeffizienten C1 bis C5 berechnet werden wie folgt: C1 \* FEV<sub>1</sub> %Soll + C2 \* FVC %Soll + C3 \* Alter + C4 \* Größe +C5 \* BMI + Konstanter Term

Zum einen standen in der LMU-Kohorte auch Werte der Atemflüsse zur Verfügung. Nach konventioneller Meinung [z.B. Das et al., 2019] liegt wesentliche Information zur Überblähung bzw. zu trapped air in den mittleren Atemflüssen. Deswegen wurden in dieser Kohorte die mittleren Atemflüsse auf ihre Vorhersagefähigkeit für RV/TLC überprüft. Diese Analyse erfolgte

zum ersten mit den Werten von MEF75, MEF50 und MEF25 als Absolutwerten, da hierfür keine neueren Sollwerte zur Verfügung stehen; hierbei wurden die oben genannten Prädiktoren beibehalten, insbesondere FEV<sub>1</sub> %Soll und FVC %Soll. Die genannten Atemflüsse erwiesen sich nicht als statistisch signifikante zusätzliche Prädiktoren, und zugleich blieben die anderen Prädiktoren statistisch signifikant.

Im nächsten Schritt wurden FEF75 (entsprechend MEF25) und FEF2575 (näherungsweise gleich MEF50 angenommen) als zusätzliche Prädiktoren in Form ihrer Z-Scores eingeführt, da diese vermittels der neueren GLI-Sollwerte ausgedrückt werden können (Quanjer et al., 2012). Auch in diesem Fall waren die zusätzlichen Prädiktoren nicht statistisch signifikant, während außer dem Alter die anderen Prädiktoren signifikant blieben (Tabelle 7). Diese Daten ließen es als im Nachhinein als gerechtfertigt erscheinen, dass in der COSYCONET-Kohorte die Atemflüsse keine Verwendung als Prädiktoren fanden.

Zum zweiten fand die LMU-Kohorte Verwendung dafür, die Relevanz von Messgrößen abzuschätzen, die durch eine detaillierte Analyse der Atemschleifen erhalten wurden. Zusätzlich wurden die konventionellen Messgrößen des totalen und effektiven Atemwegswiderstandes ausgewertet. Darüber hinaus gingen auch die errechneten absoluten Flächen bzw. Quotienten aus den inspiratorischen und exspiratorischen Flächen der Fluss-Druck-Kurven, Druck-Volumen-Kurven oder Fluss-Volumen-Kurven der Ganzkörperplethysmographie mit ein.

Darüber hinaus wurde geprüft, welche der Werte, die sich aus der Analyse der Atemschleifen ergaben, einen prädiktiven Wert zusätzlich zu den Prädiktoren FEV<sub>1</sub>%Soll, FVC %Soll, Alter, Größe und BMI hatten; der BMI spielt eine Rolle in der Messung der Lungenüberblähung [Alter et al., 2018b]. Hierzu wurden naturgemäß nur Größen verwendet, die sich ohne Verschlussdruckmessung bestimmen ließen. In Voranalysen war gefunden worden, dass von den selbst errechneten Parametern QVD den größten prädiktiven Wert für RV/TLC hatte. Aus diesem Grunde wurden als zusätzliche Prädiktoren sR<sub>eff</sub>, sR<sub>tot</sub> und QVD eingeführt. Bei QVD handelte es sich um den Quotienten der Fläche der Druck-Volumen-Kurve dividiert durch die Fläche der Fluss-Volumen-Kurve.

Es stellte sich heraus, dass s $R_{eff}$  und s $R_{tot}$  keine signifikanten Prädiktoren waren, wohl allerdings QVD. Daher wurde wegen der Kollinearitäts-Problematik die Analyse ohne s $R_{eff}$  und s $R_{tot}$  wiederholt. Das Ergebnis ist in Tabelle 8 zu sehen. In diesem Falle war FEV<sub>1</sub>%Soll, im Gegensatz zu FVC %Soll, nicht mehr signifikant, und die Güte der Anpassung von RV/TLC war gegenüber der Verwendung von FEV<sub>1</sub>%Soll und FVC %Soll alleine verbessert (adjustiertes  $R^2 = 0,756$  vs. 0,646, residuale Standardabweichung = 0,054 vs. 0,065). Führte man QVD statt FEV<sub>1</sub>%Soll und FVC %Soll alle Standardabweichung = 0,054 vs. 0,065).

Spirometrie vorhanden war und nur eine Bestimmung der Atemschleifen vorlag, so war die Güte der Anpassung reduziert ( $R^2 = 0.668$ , residuale Standardabweichung = 0.062).

Als weitere Messgröße wurde das aus der Messung der Diffusionskapazität abgeleitete alveoläre Volumen (VA) hinsichtlich seiner Beziehung zu Charakteristika der Atemschleifen ausgewertet. Sowohl die Absolutwerte dieses Volumens als auch die Werte in Prozent des Sollwertes als auch die Differenzen zur ganzkörperplethysmographisch gemessenen TLC oder FRC erwiesen sich als stark variabel und nicht in praktisch verwertbarer Weise mit der Öffnung der Atemschleifen korreliert. Aus diesem Grund wurde die Analyse von VA nicht weiter verfolgt.

		95%		
	Koeffizient	<b>Untere Grenze</b>	<b>Obere Grenze</b>	p-Wert
FEV <sub>1</sub> %Soll	-0,002698	-0,004418	-0,000979	0,002
FVC %Soll	-0,004153	-0,005579	-0,002727	<0,001
FEF2575 [Z-Score]	0,007514	-0,024668	0,039695	0,642
FEF75 [Z-Score]	0,004703	-0,017195	0,026600	0,668
Alter [Jahre]	0,0015495	-0,001028	0,00255	0,233
Größe [cm]	0,0015486	-0,003528	-0,00133	0,013
BMI [kg/m²]	-0,001972	-0,00238	-0,00160	0,013
Konstanter Term	-0,004391	-0,008350	1,795920	< 0.001

Tabelle 7: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen aus der LMU-Kohorte mit RV/TLC als<br/>abhängiger Variablen mit den mittleren Atemflüssen (analog zu Tabelle 6). Angegeben sind<br/>Koeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle des Regressionsmodells der LMU-Kohorte bei Verwendung<br/>der Prädiktoren der COSYCONET-Kohorte und zwei zusätzlichen Atemflüssen. FEV1 = forcierte<br/>exspiratorische Einsekundenkapazität; FVC = forcierte exspiratorische Vitalkapazität; FEF2575 und<br/>FEF75 entsprechend MEF2575= mittlere exspiratorische Atemflüsse zwischen 25% und 75% nach<br/>Beginn der Ausatmung, bzw. Fluss bei 75% der Ausatmung. 95% KI = 95%-Konfidenzintervall

		95%		
	Koeffizient	<b>Untere Grenze</b>	<b>Obere Grenze</b>	p-Wert
FEV <sub>1</sub> [%Soll]	-0,000943	-0,001962	0,000075	0,072
FVC [%Soll]	-0,002005	-0,002891	-0,001120	<0,001
QVD	0,000635	0,000434	0,000836	0,004
Alter [Jahre]	0,002478	0,000944	0,004013	0,002
Größe [cm]	-0,002744	-0,003984	-0,001504	<0,001
BMI [kg/m²]	-0,002744	-0,005395	-0,000150	<0,037
Konstanter Term	1,021947	0,780266	1,263627	<0,001

Tabelle 8: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen mit RV/TLC als abhängiger Variablen aus der LMU-Kohorte mit dem Flächenquotienten QVD der Atemschleifen (analog zur Tabelle 6). Gezeigt sind Koeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle des Regressionsmodells der LMU-Kohorte bei Verwendung der Prädiktoren der COSYCONET-Kohorte und zusätzlichem Parameter QVD. FEV<sub>1</sub> = forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität; FVC = forcierte exspiratorische Vitalkapazität; QVD = Quotient zweier Flächen, die aus der Atemschleife berechnet wurden (siehe Text); 95%KI = 95%-Konfidenzintervall

# 4.1.4. Vergleich zweier Ganzkörperplethysmographen in der Abschätzung von RV/TLC anhand der Spirometrie

Die dritte und letzte Gruppe war eine Gruppe von 156 Patienten aus COSYCONET mit GOLD-Schweregraden 1-4, zur deren Erhebung ein Ganzkörperplethysmograph und Spirometer eines anderen Herstellers (Fa. Ganshorn) benutzt worden waren. Diese Gruppe war in der Analyse der COSYCONET-Kohorte (siehe 4.1.2.) ausgeschlossen worden, um die mögliche Variabilität seitens der Verwendung unterschiedlicher Ganzkörperplethysmographen zu eliminieren. Zunächst wurden diese Daten (Visite 1) analog 4.1.2. für Männer und Frauen getrennt analysiert. Sodann wurden sie zusammen mit den Daten aus 4.1.1. bzw. 4.1.2. analysiert, wobei der Typ des Ganzkörperplethysmographen als zusätzliche Variable eingeführt wurde. Dieser Vergleich diente dazu, herauszufinden, ob und wieweit die Schätzfunktion von RV/TLC vom Typ des verwendeten Plethysmographen abhing. Die Frage ist deswegen wichtig, weil zwar die Firmen intern Standards benutzen, um ihre Geräte zu kalibrieren, jedoch im Gegensatz zum Spirometern keine verbindlichen Verfahren zum Vergleich der Geräte verschiedener Hersteller existieren und ein solcher Vergleich auch noch niemals erfolgt ist. Unterschiede zwischen Ganzkörperplethysmographen verschiedener Hersteller sind umso mehr von Bedeutung, als die plethysmographischen Messungen deutlich diffiziler sind als die spirometrischen Messungen, was die Anzahl beeinflussender Faktoren und die Größe der Messsignale anbelangt.

	Alle	Männer	Frauen
	n = 156	n = 75	n = 81
Basisdaten			
Alter [Jahre]	$64,1 \pm 9,2$	$66,2 \pm 8,3$	$62,2 \pm 9,6$
Größe [cm]	$170,8\pm9,7$	$177,9\pm7,6$	$164,3 \pm 6,4$
BMI [kg/m²]	$26,5\pm4,9$	$27,2 \pm 3,9$	$25,9 \pm 6,7$
Lungenfunktion			
GOLD 1/2/3/4	13/73/52/18	6/35/25/9	7/38/27/9
FEV <sub>1</sub> [%Soll] (GLI)	$52,8\pm18,6$	$52,3 \pm 18,4$	$53,2\pm18,9$
FVC [%Soll] (GLI)	$80,5 \pm 17,3$	$80,1 \pm 16,5$	$80,\!8\pm18,\!0$
RV/TLC	$0,\!476\pm0,\!110$	$0,\!449 \pm 0,\!099$	$0,504 \pm 0,114$

**Tabelle 9: Basisdaten zur Vergleichs-Kohorte (Gruppe 3).** Die Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichungen gegeben. FEV<sub>1</sub> = forcierte Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität; RV = Residualvolumen; TLC = totale Lungenkapazität

	Vergleichs-Kohorte, Männer					
		95%	95%KI			
	Koeffizient	Untere Grenze	<b>Obere Grenze</b>	p-Wert		
FEV <sub>1</sub> [%Soll]	-0,003603	-0,005151	-0,002055	<0,001		
FVC [%Soll]	-0,000866	-0,002381	0,000650	0,259		
Alter [Jahre]	0,002675	0,000362	0,004989	0,024		
Größe [cm]	-0,000423	-0,002902	0,002056	0,735		
BMI [kg/m²]	0,005710	0,000365	0,011054	0,037		
Konstanter Term	0,449728	-0,098611	0,998068	0,106		

		Vergleichs-Kohorte, Frauen				
		95%				
	Koeffizient	Untere Grenze	Obere Grenze	p-Wert		
FEV <sub>1</sub> [%Soll]	-0,003436	-0,004601	-0,002271	<0,001		
FVC [%Soll]	-0,001456	-0,002649	-0,000263	0,017		
Alter [Jahre]	0,003951	0,002402	0,005501	<0,001		
Größe [cm]	-0,000260	-0,002540	0,002021	0,821		
BMI [kg/m²]	-0,003551	-0,006043	-0,001059	0,006		
Konstanter Term	0,693217	0,261100	1,125333	0,002		

# Tabelle 10: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen mit RV/TLC als abhängiger Variablen in der Vergleichs-Kohorte (Gruppe 3) nach Geschlecht getrennt. Gegeben sind die

Regressionskoeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle des Regressionsmodells der Vergleichs-Kohorte.  $FEV_1 =$  forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität; FVC = forcierte exspiratorische Vitalkapazität; 95% KI = 95%-Konfidenzintervall. Der Vorhersagewert von RV/TLC kann mit den Koeffizienten C1 bis C5 berechnet werden wie folgt: C1 \*  $FEV_1$  %Soll + C2 \* FVC %Soll + C3 \* Alter + C4 \* Größe +C5 \* BMI + konstanter Term

In Tabelle 9 sind die Basisdaten der 156 Patienten der Vergleichs-Kohorte gegeben, die einen spirometrischen Schweregrad GOLD 1-4 aufwiesen. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse von Regressionsanalysen bezüglich RV/TLC, die für Männer und Frauen analog den Analysen der COSYCONET-Kohorte nach Geschlecht getrennt erfolgten. Es ist zu erkennen, dass zumindest die Abhängigkeiten von FEV<sub>1</sub> % Soll, Alter und BMI in beiden Geschlechtern verblieben, und die Nicht-Signifikanzen dürften den stark eingeschränkten Fallzahlen zuzuschreiben sein.

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse dargestellt, die erhalten wurden, wenn Männer und Frauen gemeinsam analysiert wurden. Diese Analyse dient zum Vergleich mit der nachfolgenden Analyse. Man erkennt, dass der Term für das Geschlecht signifikant und das Geschlecht "Frau" mit einer signifikanten Erhöhung des Mittelwertes von RV/TLC um ca. 0,06 verbunden war.

	Vergleichs-Kohorte					
		95%	95%KI			
	Koeffizient	Untere Grenze	Obere Grenze	p-Wert		
FEV <sub>1</sub> [%Soll]	-0,003224	-0,004185	-0,002263	<0,001		
FVC [%Soll]	-0,001303	-0,002276	-0,000330	0,009		
Alter [Jahre]	0,003467	0,002108	0,004826	<0,001		
Größe [cm]	-0,000686	-0,002392	0,001020	0,428		
BMI [kg/m²]	-0,001047	-0,003538	0,001445	0,408		
Geschlecht [w]	0,061662	0,027202	0,096122	0,001		
Konstanter Term	0,581702	0,191595	0,971810	0,004		

**Tabelle 11: Regressionsanalyse für RV/TLC der Vergleichs-Kohorte für Männer und Frauen zusammengenommen einschließlich der Abhängigkeit vom Geschlecht.** Gezeigt sind Regressionskoeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle des Regressionsmodells der Pneumologen-Kohorte. FEV<sub>1</sub> = forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität; FVC = forcierte exspiratorische Vitalkapazität. Die Tabelle zeigt, dass das Geschlecht "Frau" mit einer signifikanten Verschiebung des Mittelwertes von RV/TLC verbunden war

Die nächste Analyse erfolgte für die zentrale Frage, ob systematische Unterschiede zwischen den zwei Typen von Ganzkörperplethysmographen in Hinsicht auf RV/TLC bestanden. Hierzu wurden diejenigen Daten aus Visite 1 von COSYCONET herangezogen, die von Patienten der Schweregrade 1-4 stammten und mit Plethysmographen des Herstellers CareFusion oder Ganshorn erhalten wurden, d.h. es handelt sich um den Zusammenschluss der Kohorten aus 4.1.2. und 4.1.4. mit der Fallzahl n=2144=1988+156.

Das Ergebnis ist in Tabelle 12 dargestellt. Man erkennt, dass der Plethysmograph des Herstellers Ganshorn (Vergleichs-Kohorte) verglichen mit demjenigen des Herstellers CareFusion (COSYCONET 4.1.2.) einen um 0,069, d.h. 7%, geringeren Wert von RV/TLC bei gleichen anderen Prädiktoren, insbesondere FEV1 und FVC, impliziert. Dies weist indirekt darauf hin, dass FRC im Verschlussdruckmanöver niedriger gemessen wird. In Abbildung 10 sind adjustierte Werte von RV/TLC gegen FEV1 %Soll aufgetragen, um den systematischen Unterschied zu verdeutlichen.

	<b>COSYCONET-</b> plus Vergleichs-Kohorte					
		95%	95%KI			
	Koeffizient	Untere Grenze	Obere Grenze	p-Wert		
FEV <sub>1</sub> [%Soll]	-0,002169	-0,002406	-0,001932	<0,001		
FVC [%Soll]	-0,002467	-0,002698	-0,002236	<0,001		
Alter [Jahre]	0,002573	0,002251	0,002896	<0,001		
Größe [cm]	-0,001429	-0,001828	-0,001030	<0,001		
BMI [kg/m²]	-0,001908	-0,002434	-0,001381	<0,001		
Geschlecht [w]	0,030785	0,023272	0,038297	<0,001		
Plethysmograph*	-0,068574	-0,078673	-0,058475	<0,001		
Konstanter Term	1,010776	0,925920	1,095632	<0,001		

**Tabelle 12: Kombinierte Regressionsanalyse für RV/TLC der COSYCONET-Kohorte und Vergleichs-Kohorte für Männer und Frauen zusammengenommen einschließlich der Abhängigkeit vom Typ des Ganzkörperplethysmographen.** Gezeigt sind Regressionskoeffizienten und 95% Konfidenzintervalle des Regressionsanalysemodells einschließlich eines Terms für den Typ des Ganzkörperplethysmographen. FEV<sub>1</sub> = forcierte exspiratorische Einsekundenkapazität; FVC = forcierte exspiratorische Vitalkapazität; 95% KI = 95%-Konfidenzintervall. \*Der Plethysmograph, der in der COSYCONET-Kohorte Verwendung fand, diente als Referenz, so dass der Term für den Plethysmographen-Typ die Abweichung angibt, die dem Plethysmographen der Vergleichs-Kohorte zuzuordnen war



Abbildung 10: Vergleich der Kohorten und deren Ganzkörperplethysmographen bzgl. RV/TLC Dargestellt sind die nach Alter, Größe, BMI und Geschlecht adjustierten (siehe Tabelle 12) Werte von RV/TLC, die gegen FEV<sub>1</sub>%Soll aufgetragen sind. Man erkennt, dass bei gleichem FEV<sub>1</sub>%Soll die Datenpunkte des Ganzkörperplethysmographen Ganshorn relativ zum Ganzkörperplethysmographen CareFusion vertikal verschoben sind, als Ausdruck der Tatsache, dass die statischen Lungenvolumina unterschiedlich gemessen wurden. Die eingezeichneten Linien stellen gleitende Mittelwerte nach LOESS dar

Es stand zu vermuten, dass dieser Unterschied primär auf einen Unterschied der Messung von FRC zurückzuführen war. Bei einem angenommenen FRC-Wert von 6 Litern und einem RV-Wert von 5 Litern sowie einer TLC von 10 Litern wäre RV/TLC 0,5. Wenn FRC um 0,8 Liter niedriger gemessen wird, ergeben sich Werte von 5,2 bzw. 4,2 bzw. 9,2 Litern, entsprechend einem Wert von RV/TLC von 0,46, d.h. um 0,04 geringer als im ersten Fall. Abbildung 11 zeigt für die gemessenen Werte von FRC %Soll (EGKS) eine analoge Grafik wie für RV/TLC, wobei die Werte von FRC adjustiert für Alter, Größe, BMI und Geschlecht gegen FEV1 %Soll aufgetragen sind. Die eingezeichneten Linien verdeutlichen, dass die Werte von FRC, die in der Vergleichs-Kohorte mit einem Ganzkörperplethysmographen der Fa. Ganshorn gemessen wurden, verglichen mit den Werten, die in der COSYCONET-Kohorte mit einem Ganzkörperplethysmographen der Fa. Ganshorn gemessen sollwert (EGKS) niedriger lagen. Entsprechende Regressionsanalysen ergaben unterschiedliche Abweichungen je nach eingesetzten Kovariaten, jedoch bestätigten sie, dass die Abweichung in FRC im Mittel mindestens 500 mL betrug. Diese Unterschiede dürften auf unterschiedliche Berechnungen im Verschlussdruckmanöver zurückgehen.



Abbildung 11: Vergleich der Kohorten und deren Ganzkörperplethysmographen bzgl. FRC. Dargestellt sind die nach Alter, Größe, BMI und Geschlecht adjustierten Werte von FRC, die gegen FEV<sub>1</sub> %Soll aufgetragen sind. Man erkennt, dass bei gleichem FEV<sub>1</sub> %Soll die Datenpunkte des Ganzkörperplethysmographen Ganshorn relativ zum Ganzkörperplethysmographen CareFusion um einen erheblichen Betrag vertikal verschoben sind, als Ausdruck der Tatsache, dass die statischen Lungenvolumina im Verschlussdruckmanöver unterschiedlich gemessen wurden. Die eingezeichneten Linien stellen gleitende Mittelwerte nach LOESS dar

#### 4.2. Beschreibung der mathematischen Modelle zur Analyse der Atemschleifen

Die mathematischen Modelle, die im Methodenteil beschrieben sind, werden hier in konkreten, empirischen Fallanalysen dargestellt, welche die Vor- und Nachteile sowie ihre Limitierungen illustrieren. Die zugrundeliegenden Modelle sind im Methodenteil skizziert. Weiterführende mathematische Explikationen dieser Modelle, sowie in Excel durchgeführte Operationen und in der Programmiersprache R geschriebener Code finden sich im Appendix.

Die ersten Modellbeschreibungen (s. Kapitel 3.5.1.) bezogen sich auf den Ansatz einer Phasenverschiebung der Kurve des Flusses gegenüber einer angenommenen Sinuskurve des Druckes.

Verlaufen die zwei Kurven in Phase, wie beim gesunden Probanden, würde im X- Y-Diagramm eine Diagonale entstehen. Bekanntermaßen entsteht bei verschiedenen Pathologien der Lungen durch Diskrepanz zwischen Druck und Fluss, zumeist in Exspiration, eine Phasenverschiebung und somit Öffnung der Atemschleife. Für alle Beispiele, die im Folgenden gezeigt sind, wurde die Periodenlänge auf 1 normiert und die Zeitachse t von 0,00 Sekunden bis 1 Sekunde in 0,01s-Schritten unterteilt. Damit hatte die Kreisfrequenz  $\omega$  den Wert  $2\pi/T=2\pi$ , wobei die T = 1 der gewählten Periodenlänge entsprach. In diesem Ansatz gelangte man zu einer Öffnung der Atemschleifen, durch eine Phasenverschiebung ( $\varphi_0$ ) in der Sinuskurve des Flusses, wobei die Amplituden (*A*) von Fluss und Druck unverändert blieben (Abbildung 12). Für den Druck (x) gilt somit:

(7) 
$$x = A \cdot \sin(\omega \cdot t)$$

und für den Fluss (y) entsprechend:

(8)  $y = A \cdot \sin(\omega \cdot t + \varphi_0)$ 

Ein Beispiel mit einer Phasenverschiebung von 0,2 ist in Abbildung 12 dargestellt.



**Abbildung 12: Phasenverschiebung**. Zwei Sinuskurven mit einer Phasenverschiebung des Y-Wertes gegenüber des X-Wertes von 0,2

Bei der Betrachtung realer Atemschleifen fällt die Asymmetrie zwischen Ein- und Ausatmung auf. Diese Asymmetrie hat zwei Aspekte, zum einen eine unterschiedliche mittlere Steigung der Fluss-Druck-Kurve, zum anderen die Tatsache, dass die Öffnung während Exspiration in der Regel größer ist als die Öffnung während der Inspiration. Dies bedeutet, dass man in einem ersten Ansatz die Phase um unterschiedliche Werte in Inspiration und Exspiration variieren kann, jedoch so, dass sich für den Atemzyklus der Gesamtwert  $2\pi$  entsprechend der gewählten Periode T=1 ergibt. Die Änderung der Phase zeigt somit gegenüber einer gleichmäßig zunehmenden Phase einen Knick, der bei dem Nulldurchgang des Flusses auftritt. Dieser Verlauf der Phase ist in Abbildung 13 (linkes Teilbild) illustriert, der korrespondierende Verlauf des Flusses im rechten Teilbild. Die entsprechende Atemschleife ist in Abbildung 14 (rechtes Teilbild) dargestellt.



**Abbildung 13: Einzelkurven**. Auftragung der veränderten Phase  $(0-2\pi)$  des Flusses (linkes Teilbild), sowie des veränderten Flusses als phasenverschobene Sinuskurve (Knickpunkt bei x=0,34).

Der Unterschied in der Steigung zwischen In- und Exspiration durch die "Knickformel" hat leider zu Folge, dass nicht nur ein Knick am Ende der Exspiration und Anfang der Inspiration entsteht, welches oft in den Schleifen zu erkennen ist, sondern auch am Ende der Inspiration und Anfang der Exspiration, was physiologisch nur schwer zu erklären wäre (s. Abbildung 14).



Abbildung 14: Atemschleife mit Phasenverschiebung. Auftragung der 2 Sinuskurven von Fluss und Druck gegeneinander, wobei diejenige des Flusses eine augenblicklich einsetzende unterschiedliche Rate der Phasenverschiebung beim Übergang in die Exspiration aufweist

Jedoch sieht man folgende Einschränkungen dieser sehr einfachen Änderungen in der Form der Fluss-Druck-Schleifen. Erstens fällt auf, dass die unterschiedliche Öffnung der Schleifen in Inund Exspiration sich nicht alleine durch eine einfache Phasenverschiebung bestimmen lässt. Nur das Ausmaß der Öffnung lässt sich damit verändern. Zweitens sind die Flächen im Flussdiagramm (rechtes Teilbild Abbildung 13) in In-und Exspiration unterschiedlich, d.h. die Integration der Flüsse über die Zeit führt zu unterschiedlichen Volumina. Diese Situation ist physiologisch nicht akzeptabel, da sie zu einer steten Drift der Volumina führen würde.

Somit bestand die Schwierigkeit, die Atemschleifen angemessen zu modellieren, in zweierlei Punkten. Erstens sollten die Schleifen möglichst keine Knicke im Verlauf haben, zweitens sollten sie auch von der Amplitude her asymmetrisch modellierbar sein. Zunächst wurde das erste Problem angegangen. Um eine Phase zu erzeugen, die keine Sprünge aufweist, müsste sie hinreichend glatt sein, zusätzlich näherungsweise eine identische Steigung am Ende und Anfang eines jeden Atemzyklus aufweisen. Zum zweiten sollte das Ziel sein, die In- und Exspiration der Flusskurve so zu beschreiben, dass deren Flächen einen Quotienten von eins ergeben, um daraus ein angemessenes Modell der Atmung zu generieren. Die im folgenden dargestellten Modelle 1-3 sollten gemäß diesem Ansatz eruieren, mit welchen mathematischen Bausteinen welche Fluss-Kurven bzw. Fluss-Druck-Schleifen erzeugt werden konnten, wobei der treibende Druck immer als Sinuskurve angenommen wurde,

#### 4.2.1. Modell 1. Gauß-Funktion

Eine einfache Möglichkeit, eine glatt verlaufende Kurve zu erzeugen, die am Anfang und am Ende auf Null geht, wäre eine Gaußfunktion, die mit einer passenden Parabel multipliziert wird, sodass sie am Anfang und am Ende einer Periode Null wird. Hierbei könnte durch eine geeignete Phasenverschiebung der Peak der Gaußfunktion nach Belieben gelegt werden. In der Tat zeigte die Implementierung einer Gauß-Funktion verbunden mit einer Parabel als Modulation der Phasenfunktion, dass die gewünschte Verformung in der Flusskurve erzeugen werden konnte. Die Parabel wurde so gewählt, dass die Phase einen glatten Anschluss am Ende einer Periode zeigte. Für den Druck (x) gilt damit ein einfacher Sinus mit fester Frequenz und linearer Phasenzunahme.

(9)  $x = A \cdot \sin(\omega \cdot t + \varphi_0)$ 

und für den Fluss (y) eine Sinusfunktion mit einer modulierten Phase:

(10) 
$$y = A \cdot \sin(\rho \cdot \vartheta \cdot z + \omega \cdot t).$$

Hierbei wurde die zeitabhängige Phase mit einem Modulationsparameter z als Produkt zweier Anteile dargestellt, zum einen der Gauß-Funktion

(11) 
$$\rho = \left(\frac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi \cdot \sigma^2}}\right) \cdot e^{\left(-\frac{1}{2} \cdot \left(\frac{t-\mu}{\sigma}\right)^2\right)},$$

zum anderen einer symmetrischen Parabel, die zu den Zeitpunkten Null und T den Wert Null aufweist und somit die Gauß-Funktion auf Null zwingt

(12) 
$$\vartheta = t\left(1 - \left(\frac{t}{T}\right)\right),$$

so dass sich ergibt:

(13) 
$$y = A \cdot \sin\left(\left(\frac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi \cdot \sigma^2}}\right) \cdot e^{\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{t-\mu}{\sigma}\right)^2\right)} \cdot t\left(1-\left(\frac{t}{T}\right)\right) \cdot z + \omega \cdot t\right).$$

Hierbei ist  $\omega = 2 \cdot \pi$ , da T auf den Wert 1 normiert ist. Hierbei gibt es drei Parameter, zum einen den Zeitpunkt  $\mu$ , bei dem das Maximum der Gauß-Funktion auftritt, zum anderen den Parameter  $\sigma$ , der die Breite der Gauß-Funktion beschreibt, zum dritten die relative Amplitude z, die die maximale Phasenverschiebung seitens der Gaußfunktion beschreibt. Die effektive maximale Phasenverschiebung ergibt sich durch Multiplikation mit dem Parabelwert zum Zeitpunkt  $\mu$ . Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 15 und 16 gezeigt.



Abbildung 15: Komponenten der Phase. Das linke Teilbild zeigt die symmetrische Parabel, die dazu diente, den kontinuierlichen Anschluss der Phase nach jeder Atemperiode zu gewährleisten. Das rechte Teilbild zeigt die resultierende Phase, die einen linear ansteigenden Teil enthält, der mit einer Gauß-Funktion mal der Parabel mal dem Modulationsparameter z additiv hinzukommt. Die Kurve wurde mit den Parameterwerten für  $\sigma = 6, \mu = 2, z = 70$  kreiert.



Abbildung 16: Atemschleife (Druck-Fluss-Kurve), die mit dem Gauß-Ansatz und den Parameterwerte aus Abbildung 15 (rechtes Teilbild) erhalten wurde. Es ist zu sehen, dass die Asymmetrie zwischen ein und Ausatmung stärker geworden ist, allerdings zeigt die Kurve am Ende der Exspiration eine Diskontinuität in ihrer Steigung, die darauf zurückzuführen ist, dass die Phase (rechtes Teilbild in Abbildung 15) zwar stetig anschließt, jedoch nicht glatt, da eine Stetigkeit der Steigungen in diesem Modell nicht gefordert wurde

Bei der Betrachtung der zugehörigen Fluss-Volumen-Graphen und Druck-Volumen-Graphen in Abbildung 17 fallen besonders in der Exspiration Unterschiede auf, in denen sich Phasenverschiebungen während der Exspiration äußern, die für die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung typisch sind und sowohl das Vorhandensein von trapped air als auch einen erhöhten Widerstand in der Ausatmung anzeigen. Die entsprechenden Zeitverläufe sind in Abbildung 18 und 19 gezeigt, hierbei ist zusätzlich eine Flächenkorrektur angewandt, um die Gleichheit der einund Ausatemvolumina zu garantieren.



**Abbildung 17: Volumen-bezogene Kurven.** Y-Achse: Volumen; X-Achse: Druck bzw. Fluss. Die Kurven wurden mittels einer für den Fluss durch eine Gauß-Funktion veränderten Phase mit den Parameterwerten  $\sigma = 6, \mu = 2, z = 70$  erzeugt. In beiden Kurven sind Asymmetrien zwischen Ein- und Ausatmung zu erkennen, ferner Unterschiede in der Form



**Abbildung 18: Phaseneffekt im Zeitverlauf.** Im linken Teilbild ist die Flusskurve aufgetragen, welche mittels einer durch die Gauß-Funktion veränderten Phase mit den Parameterwerten  $\sigma = 6$ ,  $\mu = 2$ , z = 70 über die Zeit erhalten wurde. Zusätzlich erkennt man auch einen kleinen Knick um den Nullpunkt, der aus der Flächenkorrektur und den entsprechend adjustierten Amplituden von In- und Exspiration resultierte. Im rechten Teilbild ist der entsprechende zeitabhängige Volumenverlauf aufgetragen

Die Gauß-Funktion zur Phasenverschiebung der Sinuskurve des Flusses relativ zum Druck sowie die kleine zusätzliche Phasenverschiebung  $\varphi_0$  in der Sinuskurve des Druckes bedeutete, dass vier Parameter ( $\sigma$ , z,  $\mu$ ,  $\varphi_0$ ) erforderlich waren, um sowohl die Fluss- als auch die Druckkurve zu modellieren. Um die Variationsbreite zu veranschaulichen, die durch unterschiedliche Werte dieser vier Parameter realisiert werden konnte, sind in Abbildung 20 Atemschleifen für ein Spektrum von Parameterwerten angegeben.



Abbildung 19: Gaußfunktion-Modifizierte Flussschleife (Vergleich zur Sinuskurve). Vergleich des zeitlichen Verlaufs der Flusskurve (orange) und der Druckkurve (blau). Die Druckkurve zeigt im Verhältnis zu einer reinen Sinuskurve eine kleine Phasenverschiebung ( $\varphi_0$ ). Diese wurde so gewählt, dass ein möglichst großer Teil der beiden Kurven während der Inspiration näherungsweise in Phase war, um die Öffnung der Atemschleifen in der Inspiration zu minimieren



**Abbildung 20: Modellvarianten des Gauß-Funktionsmodells.** Die Abbildung zeigt in Erweiterung von Abbildung 16 Fluss-Druck-Kurven (Atemschleifen), die mit der Gauß-Funktion für verschiedene Parameterwerte erhalten wurden. Teilbild I:  $\sigma = 12, \mu = 5, z = 77, \varphi vom Druck = 0,12$ ; Teilbild II:  $\sigma = 9, \mu = 3, z = 70, \varphi vom Druck = 0,12$ ; Teilbild III:  $\sigma = 3, \mu = 4, z = 70, \varphi vom Druck = 0,12$ ; Teilbild IV:  $\sigma = 5, \mu = 5, z = 80, \varphi vom Druck = 0,16$ ; Teilbild V: : $\sigma = 4, \mu = 2, z = 70, \varphi vom Druck = 0,12$ ; Teilbild VI : $\sigma = 3, \mu = 4, z = 90, \varphi vom Druck = 0,24$ 

Wenn auch verschiedene, realistisch aussehende Atemschleifen dargestellt werden konnten, zeigten sich doch auch Grenzen des Gauß-Funktionsmodells für die Phase, insbesondere am Ende der Exspiration, was sich in einem Knick am Übergang zwischen dem Ende der Exspiration und Anfang der Inspiration bemerkbar machte. Aus diesem Grunde wurde im nächsten Schritt die Phasenfunktion modifiziert.

#### 4.2.2. Modell 2. Gauß-Funktion (modifiziert)

Die beschriebene Einschränkung im Bereich der Exspiration des Gauß-Funktionsmodells führte zu folgender Überlegung. In welchem Maße kann die Phase in einen harmonischen Übergang gebracht werden, so dass es nicht zum Stetigkeitsverlust zwischen zwei Atemzyklen kommt? Dies wäre gegeben, wenn die Phase an Anfang und Ende dieselbe Steigung hätte.

Durch die Implementierung eines Logarithmus in der Potenz der Gauß-Funktion zwingt man die Steigung am Anfang der Phase auf 0, was allein mit einer einfachen Parabel nicht möglich war.

Für den Druck gilt:

(14) 
$$x = A \cdot \sin(\omega \cdot t + \varphi_0)$$

und für den Fluss (y) eine Sinusfunktion mit einer modulierten Phase:

(15) 
$$y = A \cdot \sin(\rho \cdot \vartheta \cdot z + \omega \cdot t).$$

Für den Fluss gilt somit aus der modifizierten Gaußformel mit LN :

(16) 
$$\rho = \left(\frac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi \cdot \sigma \cdot \delta}}\right) \cdot e^{\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln(\delta) - \mu}{\sigma}\right)^2\right)}$$

(17) 
$$y = A \cdot \sin\left(\left(\frac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi \cdot \sigma \cdot \delta}}\right) \cdot e^{\left(-\frac{1}{2}\left(\frac{\ln(\delta) - \mu}{\sigma}\right)^{2}\right)} \cdot t\left(1 - \left(\frac{t}{T}\right)\right) \cdot z + \omega \cdot t\right)$$

 $\delta = 10 - r$ ;  $r \in [0,10]$  rückwärts laufende alternative Zeitskala für  $\delta$  in 0,1 – Schritten

Die möglichen Parameter, mit denen die Phase bzw. Schleife modellierbar sind, beschränken sich auf 2 Parameter plus einen Faktor (z), der die Gewichtung der modulierten "Gauß-Funktion" beeinflusst, was in den Graphen sichtbare Folgen hat und einen harmonischen Verlauf der Schleife gewährt. Zusätzlich wurde auch hier wie in Modell 1 der Wert  $\varphi_0$  für den Druck so gewählt, dass möglichst eine geringe Öffnung in der Inspiration entstand.



**Abbildung 21: Modifizierte Gauß-Funktions-Atemschleife.** Die Flusskurve der modifizierten Phasen-Gauß-Funktion (Y-Achse) mit den Werten  $\sigma = 0.92$ ,  $\mu = 1.7$  und z = 55 ist gegen die Druckkurve (X-Achse) dargestellt



**Abbildung 22: Modifizierte Gaußfunktion und resultierende Phase.** Im linken Teilbild ist die logarithmisch modifizierte Normalverteilung mit den Parameterwerten  $\sigma = 0.92$ ,  $\mu = 1.7$  und z = 55 zu sehen, wobei für die gewünschten Zwecke der Logarithmus in Gleichung 17 vom Wert 10 auf den Wert 0 läuft. Im rechten Teilbild sieht man die aus der modifizierten Gauß-Funktion und Parabel resultierende Phase

Im Unterschied zum ersten Modell ohne den Logarithmus zeigen sich hier in den Fluss-Volumenund Druck-Volumen-Kurven die erhöhten Variationsmöglichkeiten in der Exspiration, bei stets erhaltener Stetigkeit der Übergänge (Abbildung 21 bis 24).



Abbildung 23: Druck-Volumen bzw. Fluss-Volumen-Kurve (modifiziertes Gauß-Funktionsmodell). (Y-Achse: Volumen; X-Achse: Druck bzw. Fluss dargestellt): Druck- und Flussvolumenflächen zeigen die mit der Gauß-Funktion veränderte Phase mit den gewählten Parameterwerten  $\sigma = 0.92$ ,  $\mu = 1.7$  und z = 55. Wie schon in Abbildung 17 von Modell 1 sind die Unterschiede von Fluss und Druck in der Exspiration deutlich erkennbar



Abbildung 24: Aus einer modifizierten Gauß-Funktion entstandene Flusskurve bzw. Volumenkurve. Im linken Teilbild ist Flusskurve, die durch die modifizierte Gauß-Funktion und die gewählten Parameterwerte  $\sigma = 0.92$ ,  $\mu = 1.7$  und z = 55 erhalten wurde, gegen die Zeit aufgetragen. Des Weiteren erkennt man wie in Abbildung 18, dass am Anfang und Ende der Flusskurve dieselbe Steigung vorhanden ist. Im rechten Teilbild ist das resultierende Volumenverhalten gegen die Zeit aufgetragen

Auf Basis der frei veränderbaren Parameterwerte sind in Abbildung 25 einige Beispiele dieser modifizierten Gauß-Funktions-Phasen als Fluss-Druck-Kurven dargestellt.





-1

-1,5

1,5

1

0,5

0

-0,5

-1

-1,5

-2



**Abbildung 25: Modellvarianten des modifizierten Gauß-Funktionsmodells.** Die Abbildung zeigt in Ergänzung zu Abbildung 21 die Fluss-Druck-Kurven (Atemschleifen), die mit der modifizierten Gauß-Funktion für verschiedene Parameterwerte erhalten wurden. Teilbild I:  $\sigma = 1$   $\mu = 2,4$ , z = 40,  $\varphi$  *vom Druck* = 0,1; Teilbild II:  $\sigma = 1, \mu = 2,2, z = 50, \varphi$  *vom Druck* = 0,13; Teilbild III:  $\sigma = 0,8$ ,  $\mu = 1,7, z = 40, \varphi$  *vom Druck* = 0,12; Teilbild IV:  $\sigma = 1,8, \mu = 2,2, z = 25, \varphi$  *vom Druck* = 0,02; Teilbild V:  $\sigma = 0,86, \mu = 1,5, z = 40, \varphi$  *vom Druck* = 0,1; Teilbild VI:  $\sigma = 0,7, \mu = 1,3, z = 40, \varphi$  *vom Druck* = 0,1; Teilbild VII:  $\sigma = 0,95, \mu = 1,2, z = 40, \varphi$  *vom Druck* = 0,1; Teilbild VIII:  $\sigma = 0,86, \mu = 1, z = 40, \varphi$  *vom Druck* = 0,1

Die Anzahl verschiedenartiger, gut darstellbarer Fluss-Druckschleifen ist durch die Hinzunahme des Logarithmus in der Gauß-Funktion gestiegen. Physiologisch ungewöhnliche Knicke im Übergang von Ex- zu Inspiration sind dadurch nicht vorhanden. Dennoch sind durch extrem gesetzte Parameter auch Fluss-Druck-Schleifen möglich, die physiologisch so nicht existieren könnten (siehe Abbildung 25, Teilbild LN VII und LN VIII). Der Fluss verhält sich z.B. in diesen Schleifen am Ende exspiratorischen Phase entgegen dem Druck.

Dennoch ist durch die geringe Anzahl von veränderbaren Parametern eine gewisse Einschränkung gegeben, was sich in der Form des exspiratorischen Anteiles des Atemzyklus zeigt. Eine Teilgruppe von COPD-Patienten lässt sich mit den gezeigten Beispielen hinsichtlich ihrer Atemschleifen abbilden, auch näherungsweise einige typische Schleifen von Patienten mit Asthma oder Adipositas-bedingter Atemwegsobstruktion. Andere Fluss-Druck-Schleifen des Modells lassen sich physiologisch nur schwer erklären (z.B. Abbildung 25, Teilbild VIII) und würden weitere Korrekturen benötigen (z.B. Amplitudenkorrektur). Vor allem aber lassen sich bei den Modellen 1 und 2 aus den möglichen Veränderungen der Parameter und daraus sich ergebenden Fluss-Druck-Kurven nur schwer sinnvolle Beziehungen zu bekannten physiologischen Parameter erschließen. Dies war der Grund, den beschriebenen Phasenansatz zurück-zustellen und im Folgenden zu einer anderen Beschreibung der Phasenfunktion überzugehen.

#### 4.2.3. Modell 3 (Polynom)

In diesem Modell wurde der Ansatz beibehalten, die Phase der Flusskurve relativ zu der Phase der Druckkurve zu beschreiben. Jedoch wurde unter der Annahme, damit eine größere Flexibilität zu haben, die Phasenkurve des Flusses durch ein Polynom 6. Grades beschrieben. Ein derartiges Polynom hat insgesamt 7 Parameter, die als Koeffizienten der verschiedenen Potenzterme einschließlich der Konstanten (Potenz 0) auftreten. Wenn man allerdings Stetigkeit und Glattheit beim Übergang von einem Atemzyklus zum anderen verlangt, reduziert sich die Zahl der frei wählbaren Parameter deutlich. Im vorliegenden Fall blieben nur 4 Parameter übrig, mit denen die Abweichungen der Phasenkurve von einer Geraden beschrieben werden konnten. Welche Werte diese Parameter haben, muss auf Basis der Daten durch einen Schätzalgorithmus bestimmt werden, falls der Polynomansatz auf reale Daten angewendet wird. Im vorliegenden Kapitel werden fiktive Parameterwerte (Koeffizienten) eingesetzt, um das qualitative Verhalten des Polynomansatzes zu studieren. Eine allgemeine Herleitung ist in Anhang 8.5. zu finden.

Für den Druck gilt analog wie bei den Modellen 1 und 2, dass er als Sinuskurve beschrieben wird:

(18) 
$$x = A \cdot \sin(\omega \cdot t + \varphi_0).$$

Hierbei zeigt die Phase den üblichen linearen Anstieg über den Atemzyklus. Der Fluss wird ebenfalls durch eine Sinuskurve beschrieben, mit dem Unterschied, dass nun die Phase durch ein Polynom gegeben ist, das die Abweichung von der Geraden der Druckphase beschreibt. Diese Phase wird in Formel 19 als g(t) bezeichnet und ist in Formel 20 explizit als Polynom dargestellt:

(19) 
$$y(t) = \sin(g(t)),$$

(20a) 
$$g(t) = \sum_{k=0}^{6} a_k \cdot t^k$$
, ausgeschrieben:

(20b) 
$$g(t) = a_0 + a_1 \cdot t + a_2 \cdot t^2 + a_3 \cdot t^3 + a_4 \cdot t^4 + a_5 \cdot t^5 + a_6 \cdot t^6$$
.

An das Polynom wurden verschiedene Bedingungen gestellt. Erstens sollte es sich zu Beginn eines Atemzyklus und zum Ende eines Atemzyklus um den Wert  $2\pi$  unterscheiden, um einen stetigen Anschluss zu gewährleisten. Zweitens sollte es zu Beginn eines Atemzyklus die gleiche Steigung haben wie am Ende eines Atemzyklus, d.h. die Ableitung nach der Zeit sollte stetig sein. Die Ableitung errechnet sich zu:

(21) 
$$\frac{dg}{dt} = \omega(t) = \sum_{k=1}^{6} a_k \cdot k \cdot t^{k-1}.$$

Setzt man in die Formeln 20a und 21 die beiden Zeitpunkte 0 (Beginn des Atemzyklus) und T (Ende des Atemzyklus) ein, so ergeben sich Gleichungen für die Koeffizienten, speziell die Gleichungen 22a und 22b.

(22a) 
$$a_0 + 2\pi = a_0 + a_1 \cdot T + a_2 \cdot T^2 + a_3 \cdot T^3 + a_4 \cdot T^4 + a_5 \cdot T^5 + a_6 \cdot T^6$$
,

(22b) 
$$a_1 = a_1 + a_2 \cdot 2T + a_3 \cdot 3T^2 + a_4 \cdot 4T^3 + a_5 \cdot 5T^4 + a_6 \cdot 6T^5$$
,

oder vereinfacht mit der Periode T=1:

(23a) 
$$2\pi = a_1 + a_2 + a_3 + a_4 + a_5 + a_6$$
.

(23b) 
$$0 = a_2 \cdot 2 + a_3 \cdot 3 + a_4 \cdot 4 + a_5 \cdot 5 + a_6 \cdot 6.$$

Hierbei nimmt die Phase zum Zeitpunkt 0 den Wert  $a_0$  an. Aus diesen Gleichungen werden  $a_5$ und  $a_6$  eliminiert bzw. als Funktion der übrigen Koeffizienten dargestellt. Multipliziert man Gleichung 23a mit 6 und subtrahiert davon Gleichung 23b, so ergibt sich:

(24a) 
$$12\pi - (6a_1 + 4a_2 + 3a_3 + 2a_4) = a_5.$$

Multipliziert man Gleichung 23a mit 5 und subtrahiert davon Gleichung 23b, so ergibt sich:

(24b) 
$$10\pi - (5a_1 + 3a_2 + 2a_3 + a_4) = -a_6.$$

Als weitere Bedingung kann man fordern, dass der Nulldurchgang der Kurve bei einer Fraktion  $\alpha$  der Periode T erfolgt, d.h. mit  $a_0 = 0$ :

(25) 
$$\pi = a_1 \cdot (\alpha T) + a_2 \cdot (\alpha T)^2 + a_3 \cdot (\alpha T)^3 + a_4 \cdot (\alpha T)^4 + a_5 \cdot (\alpha T)^5 + a_6 \cdot (\alpha T)^6.$$

Damit lässt sich  $a_4$  als Funktion der anderen Koeffizienten ausdrücken:

$$(26)a_4 = \frac{\left(2\cdot\pi\cdot\alpha^6 - \pi - a_1\cdot T\cdot\alpha\cdot\left(\alpha^5 - 1\right) - a_2\cdot T^2\cdot\alpha^2\cdot\left(\alpha^4 - 1\right) - a_3\cdot T^3\cdot\alpha^3\cdot\left(\alpha^3 - 1\right)\right) - \left(\left(6\cdot\left(2\cdot\pi - a_1\cdot T\right) - 4\cdot a_2\cdot T^2 - 3\cdot a_3\cdot T^3\cdot\alpha^5\cdot\left(\alpha - 1\right)\right) - 1\right)}{T^4\cdot\alpha^4\cdot\left(\alpha^2 - 1\right) - 2\cdot T^4\cdot\alpha^5\cdot\left(\alpha - 1\right)}$$

Wenn man den Ausdruck für  $a_4$  in den Formeln 24a und 24b für die Koeffizienten  $a_5$  und  $a_6$  verwendet, ergeben sich die in den Formeln 27a und 27b angegebenen Ausdrücke:

(27a) 
$$a_5 = 6 \cdot \frac{(\omega - a_1 T^2) - 4 \cdot a_2 \cdot T^2 - 3 \cdot a_3 \cdot T^3 - 2 \cdot a_4 \cdot T^4}{T^5}$$

(27b) 
$$a_6 = \frac{\omega - a_1 \cdot T - a_2 \cdot T^2 - a_3 \cdot T^3 - a_4 \cdot T^4 - a_5 \cdot T^5}{T^6}$$

Damit sind die Rechnungen darauf reduziert, die Koeffizienten  $a_1$ ,  $a_2$  und  $a_3$  sowie den Parameter  $\alpha$  anzugeben, um eine Kurve zu erstellen. Die anderen Koeffizienten errechnen sich daraus. Wie oben erläutert, wurden die Bedingungen  $a_5$  und  $a_6$  so gewählt, dass das Polynom g(t) bei 0 startet und bei T die gleiche Steigung hat wie zur Zeit=0.  $a_4$  wird bestimmt durch  $\alpha$ , welches den relativen Zeitpunkt angibt, bei dem der Fluss gegen die Zeit aufgetragen den Wert 0 hat.

 $a_1$  bis  $a_3$  sind frei wählbar, um verschiedene Kurvenformen zu realisieren. Wenn man beispielsweise wählt:  $a_0 = 0$ ,  $a_1 = 2$ ,  $a_2 = 2$ ,  $a_3 = 5$ , sowie für  $\alpha$ , d.h. den Nulldurchgang des Flusses innerhalb eines Atemzyklus der Länge T, den Wert 0,4 wählt, so ergeben sich die in Abbildungen 26, 27, 28 und 29 dargestellten Graphen. Abbildung 26 zeigt die Phase des Flusses als Funktion der Zeit. Hierbei ist die Zeitachse invertiert dargestellt, da sich zeigte, dass durch diese zusätzliche Option eine größere Flexibilität in der Darstellung von Kurvenformen erreicht werden konnte. Abbildung 28 zeigt die entsprechenden Druck- und Fluss-Volumenkurven. In Abbildung 29 ist die entsprechende Atemschleife dargestellt, wobei für den Druck ein strikt sinusförmiger Verlauf gewählt wurde.



**Abbildung 26: Durch ein Polynom resultierende Phase.** Die Abbildung zeigt die über das Polynom errechnete Phase des Flusssignals, wenn die im Text genannten Parameterwerte eingesetzt wurden. Zu beachten ist, dass in diesem Fall die Zeitachse invertiert wurde und somit der Nulldurchgang des Signals, entsprechend einer Phase von  $\pi$ , bei der relativen Zeit 1 - 0.4 = 0.6 erreicht wurde. Ferner ist zu erkennen, dass die Phase um den Betrag  $2\pi$  zunimmt und dass am Anfang und Ende die Steigungen gleich sind



Abbildung 27: Aus einem Polynom entstandene Flusskurve bzw. Volumenkurve. Im linken Teilbild ist die Amplituden-korrigierte Flusskurve mit einem leichten, allerdings unvermeidbaren Knick beim Übergang von In- zu Exspiration gegen die Zeit aufgetragen. Eine Amplitudennormierung musste erfolgen, um die Bilanz von Ein- und Ausatemvolumen zu gewährleisten. Im rechten Teilbild ist das integrierte Volumensignal dargestellt, aus dem zu erkennen ist, dass das Volumen am Ende des Atemzyklus wieder auf seinen Ausgangswert zurückgeht



Abbildung 28: Aus einem Polynom entstandene Druck-Volumen- bzw. Fluss-Volumen-Kurve. Das linke Teilbild zeigt die Kurve von Volumen (senkrechte Achse) gegen Druck (waagerechte Achse). Das rechte Teilbild zeigt die zugehörige Fluss-Volumen-Schleife, in dem das Volumen wiederum auf der senkrechten Achse und der zugehörige Fluss auf der waagerechten Achse dargestellt ist. Die Abweichungen von der Kreis- bzw. Ellipsenform sind durch die Phasenfunktion des Flusses bedingt, während der Druck eine reine Sinusfunktion war. Die Phasenfunktion war durch ein Polynom gegeben, welches die Parameterwerte  $a_0 = 0$ ,  $a_1 = 2$ ,  $a_2 = 2$ ,  $a_3 = 5$  sowie  $\alpha = 0,4$  aufwies (vergleiche Abbildung 23). In der Sinusfunktion des Druckes wurde zusätzlich eine Phasenverschiebung von  $\varphi_0 =$ -0,1 eingeführt, um eine bessere Darstellung insbesondere der Inspiration zu erreichen. Diese Verschiebung wurde nachträglich eingeführt und entsprach im Prinzip einer inversen Verschiebung  $a_0 =$ 0,1 der Phase des Flusses



**Abbildung 29: Atemschleife mit Polynom-Phasenfunktion.** Atemschleife, die zu den Abbildungen 26-28 gehört. Zu diesem Zweck ist das Flusssignal gegen das Drucksignal aufgetragen. Die Phase des Flusses war durch ein Polynom gegeben ( $a_0 = 0$ ,  $a_1 = 2$ ,  $a_2 = 2$ ,  $a_3 = 5$ ,  $\alpha = 0,4$ ). Der Druck entspricht einer einfachen Sinuskurve, mit einer zusätzlichen Phasenverschiebung  $\varphi_0 = -0,1$  (siehe Legende zu Abbildung 28)

Mit den Parametern der Polynom-Funktion für die Phasenverschiebung der Sinuskurve des Flusses und der Verschiebungsphase  $\varphi_0$  in der Sinuskurve des Drucks standen insgesamt fünf Parameter zu Verfügung, um die Flusskurve und die Druckkurve so zu modellieren, dass verschiedene Formen von Atemschleifen realisiert werden konnten. Ferner zeigte sich, dass es je nach Wahl der Parameter erforderlich war, die Zeitachse zu invertieren. Ein Überblick möglicher Varianten von Atemschleifen ist in Abbildung 30 gegeben.







































Abbildung 30: Varianten des Polynommodells für die Phase des Flusses. Die Abbildung zeigt in Ergänzung zu Abbildung 29 verschiedene Fluss-Druck-Kurven (Atemschleifen), die mit der Polynomfunktion der Phase des Flusses für verschiedene Parameterwerte erhalten wurden. Die Parameterwerte sind für die jeweiligen Teilbilder angegeben. Es wird deutlich, dass ein breites Spektrum von Atemschleifen mit dem Polynom-Ansatz beschrieben werden kann. Gleichwohl war es schwierig, bestimmte Typen von Schleifen darzustellen, und bei solchen mit einer starken Asymmetrie zwischen Ein- und Ausatmung Artefakte konnten während der Einatmung im Sinne einer Phasenumkehr auftreten. Teilbild I:  $a_1 = 6, 1, a_2 = 0, a_3 = 0, \alpha = 0, 5s$  und  $\varphi$  vom Druck = 0; Teilbild II:  $a_1 = 5, 7, a_2 = 0, \beta$  $a_3 = 0, \alpha = 0.51$  s und  $\varphi$  vom Druck = 0; Teilbild III:  $a_1 = 6.3, a_2 = 0, a_3 = 4, \alpha = 0.51$  s und  $\varphi$  vom Druck = -0,02; Teilbild IV:  $a_1 = 4,9, a_2 = 1, a_3 = 5, \alpha = 0,54s$  und  $\varphi$  vom Druck = -0.05; Teilbild V:  $a_1 = 4$ ,  $a_2 = 2$ ,  $a_3 = 4$ ,  $\alpha = 0.55s$  und  $\varphi$  vom Druck = -0.05; Teilbild VI:  $a_1 = -0.05$ ; Teilbild VI:  $a_2 = -0.05$ ; Teilbild VI:  $a_3 = -0.05$ ; Teilbild VI:  $a_4 = -0.05$ ; Teilbild VI:  $a_5 = -0.05$ ; Teilbild VI:  $a_5$ 4,  $a_2 = 1$ ,  $a_3 = 5$ ,  $\alpha = 0.55s$  und  $\varphi$  vom Druck = -0.05; Teilbild VII:  $a_1 = 5$ ,  $a_2 = 13$ ,  $a_3 = 1$ ,  $\alpha = 1000$ 0,46s und  $\varphi$  vom Druck = 0,14; Teilbild VIII:  $a_1 = 6,2, a_2 = -4, a_3 = 6, \alpha = 0,48s$  und  $\varphi$  vom Druck = -0,02; Teilbild IX:  $a_1 = 4, a_2 = 15, a_3 = 10, \alpha = 0,42s$  und  $\varphi$  vom Druck = 0,15; Teilbild X:  $a_1 = 4$ ,  $a_2 = 14$ ,  $a_3 = 9$ ,  $\alpha = 0,42s$  und  $\varphi$  vom Druck = 0,15; Teilbild XI:  $a_1 = 4$ ,  $a_2 = 4$ ,  $a_3 = 4$ ,  $a_4 = 4$ ,  $a_5 = 4$ ,  $a_7 = 4$ ,  $a_8 = 4$ , 14,  $a_3 = 4$ ,  $\alpha = 0,42s$  und  $\varphi$  vom Druck = 0,15; Teilbild XII:  $a_1 = 4$ ,  $a_2 = 14$ ,  $a_3 = -4$ ,  $\alpha = 0,42s$ und  $\varphi$  vom Druck = 0,1; Teilbild XIII:  $a_1 = 3,5, a_2 = 14, a_3 = 9, \alpha = 0,42s$  und  $\varphi$  vom Druck = 0,08; Teilbild XIV:  $a_1 = 3,3$ ,  $a_2 = 16$ ,  $a_3 = 0$ ,  $\alpha = 0,42s$  und  $\varphi$  vom Druck = 0,1; Teilbild XV:  $a_1 = 0,000$ 3,3,  $a_2 = 14$ ,  $a_3 = -10$ ,  $\alpha = 0,42s$  und  $\varphi$  vom Druck = 0; Teilbild XVI:  $a_1 = 3,3$ ,  $a_2 = 12$ ,  $a_3 = 12$  $-10, \alpha = 0.42s$  und  $\varphi$  vom Druck = 0.1; Teilbild XVII:  $a_1 = 0, a_2 = 15, a_3 = -65, \alpha = 0.4s$  und  $\varphi$  vom Druck = 0,05; Teilbild XVIII:  $a_1 = -01$ ,  $a_2 = 10$ ,  $a_3 = -65$ ,  $\alpha = 0,4s$  und  $\varphi$  vom Druck = 0,05; Teilbild XIX:  $a_1 = 6,1, a_2 = -11, a_3 = 30, \alpha = 0,45s$  und  $\varphi$  vom Druck = 0,05; Teilbild XX:  $a_1 = 6, a_2 = -3, a_3 = 25, \alpha = 0.4s$  und  $\varphi$  vom Druck = 0.2

Um die Leistungsfähigkeit des Polynom-Ansatzes zu explorieren, wurde versucht, gemessene Atemschleifen möglichst gut zu beschreiben. Ein Beispiel hierfür ist in Abbildung 31 gezeigt. Im linken Teilbild finden sich die Original-Messwerte eines Patienten, während die beiden anderen Teilbilder Modellierungen zeigen, die den Teilbildern XVIII u. XX in Abbildung 30 entsprechen.



Abbildung 31: Vergleich zweier Polynommodellvarianten mit Rohdaten einer Atemschleife. Im linken Teilbild finden sich die Originaldaten einer Atemschleife, in den beiden anderen Teilbildern zwei Polynom-Modellierungen, die den Modellen XVIII und XX aus Abbildung 28 entsprechen

Die Atemschleifen aus Abbildung 31 wiesen auf folgende Probleme hin. Trotz visueller Ähnlichkeit zu den Rohdaten (linkes Teilbild) ist der Verlauf der Flusswerte am Ende der Exspiration vor allem im rechten Teilbild für längere Zeit nahe null oder sogar leicht positiv, bei stets vorhandenem negativem Druck, was in der Realität nur schwerlich vorkommen dürfte. Weitere Probleme sind in Abbildung 30 zu erkennen. So generiert man durch die weite Öffnung der Schleife in der Exspiration in manchen Atemschleifen große Überschneidungen (Achterform) in der Inspiration. Dies mag bei dem einen oder anderen COPD-Patienten in der Ganzkörperplethysmographie unter gewissen Gegebenheiten vorkommen, erzeugt durch ein Trägheitsverhalten der Lunge oder durch Artefakte, jedoch in weitaus geringerer Größe als in diesen generierten Atemschleifen vorhanden. Unter Umständen könnte man dieses Verhalten des Modells mit einer Amplitudenkorrektur zumindest teilweise beheben, was allerdings die Einführung eines weiteren Parameters bedeuten würde. Dies würde die Sinnhaftigkeit des Modells in Frage stellen, da es das Ziel war, die Zahl der Parameter der Modelle möglichst gering zu halten.

Auch wenn die Möglichkeiten der Schleifenmodellierung mit dem Polynommodel vielfältiger wurden, war die Interpretierbarkeit der einzelnen Parameter fraglich. Besonders im Modell 3 standen die auswählbaren Parameter (a<sub>1</sub>-a<sub>3</sub>) in einer komplexen Beziehung zueinander, was ihrem Effekt auf die Form der Atemschleife anging. Dadurch erschien es sehr unwahrscheinlich, eine gut interpretierbare Beziehung zu den Parametern eines physiologischen bzw. physikalischen Modells herzustellen.

## 4.2.4. Modell 4 (B-Splines)

In den bislang beschriebenen Modellen, denen der Ansatz der Phasenverschiebung der Flusskurve zugrunde lag, d.h. der zeitlichen Verformung einer Sinuskurve, zeigte sich eine eingeschränkte Flexibilität in der Modellierung der Flusskurve. Eine höhere Flexibilität, die gleichzeitig weitgehenden Stetigkeitsforderungen genügt, ist durch eine abschnittsweise Anpassung standardisierter Polynome gegeben, die üblicherweise mit Hilfe sogenannter Splines realisiert wird. Da diese Splines abschnittsweise definiert werden, enthalten sie nicht nur Polynomkoeffizienten, sondern auch sogenannte Knotenpunkte, an denen ein Spline in einen anderen übergeht. Die Wahl von Knotenpunkten ermöglicht eine sehr viel flexiblere Modellierung von Kurven als sie mit einem gewöhnlichen Polynom möglich wäre. Andererseits wird dadurch die Zahl der Parameter erhöht.

Somit bestünde ein weiterer Ansatz darin, an die Originalmessdaten Spline-Funktionen anzupassen und die Knotenpunkte dieser Splines sowie ihre Koeffizienten als Kenngrößen der Kurven zu nehmen, die möglicherweise zu physikalischen bzw. physiologischen Charakteristika, beispielsweise Plateaus oder Knicks der Flussrate korrespondieren. Es gibt verschiedene Typen von Spline-Funktionen, die sich durch den Polynomgrad unterscheiden. In dieser Arbeit wurden B-Splines gewählt, welche Polynomen zweiten Grades entsprechen, ferner wurde die Zahl der Knotenpunkte nach einigen numerischen Experimenten auf 7 festgelegt. Diese Zahl der Knotenpunkte gewährleistete genügend Flexibilität, ohne gleichzeitig die Zahl der Parameter übermäßig ansteigen zu lassen (siehe Methodenteil 3.5.2.), und es war mit den 7 Knotenpunkten möglich, jede Art von Kurven ungeachtet ihrer Dynamik anzupassen. Die Berechnung der Splines erfolgte mit dem Package splines Version 3.3.1 in der Programmierumgebung R (R-Code s. Anhang).

## 4.2.4.1. Erstes Beispiel einer Atemschleife

Nachdem die Daten in R eingelesen und normiert worden waren, wurde als erstes der Fluss angepasst. Dies ist anhand der Atemschleife aus Abbildung 32 in Abbildung 33 gezeigt. Die 7 Knotenpunkte sind durch vertikale Linien markiert. Offenbar reichten sie aus, um die Daten des Flusses hinreichend gut zu beschreiben. Als nächstes wurde die Druckkurve in analoger Weise mittels Splines beschrieben (Abbildung 34). Hierzu wurden zum ersten für diese Kurve optimale Knotenpunkte gesucht, zum zweiten wurden die Daten mittels der Knotenpunkte der Flusskurve beschrieben. Dies diente dem Zweck, zu eruieren, ob auf diese Weise die Zahl der Parameter reduziert werden konnte und gleichzeitig durch die Wahl gleicher Knotenpunkte, d.h. gleicher Zeitintervalle, eine mögliche physiologische Interpretation vereinfacht werden konnte. Die mit Hilfe der Zeitkurven sich ergebenen Atemschleifen ist in Abbildung 35 dargestellt. Zu erkennen ist, dass die Atemschleife glatter läuft, indem die B-Splines hohe Frequenzen aus den Rohdaten herausfiltern. Ungeachtet dessen ist die aus den Splines berechnete Atemschleife der Originalatemschleife sehr ähnlich. Dies zeigt, dass im Prinzip Atemschleifen durch kombinierte Splines gut beschrieben werden können.



Abbildung 32: Rohdaten einer Fluss(y)-Druck(x)-Kurve (Atemschleife) eines Patienten



Abbildung 33: Mit B-Splines erzeugte Anpassung der Rohdaten des Flusses. Beispiel einer Flusskurve aus Abbildung 32, in der die Datenpunkte gegen die Zeit aufgetragen sind. Die durchgezogene Linie stellt den Anpassung mittels B-Splines bei 7 Knotenpunkten dar. Die Zeitachse ist auf das Intervall  $[0, 2\pi]$  normiert. Die vertikalen Linien stellen die Knotenpunkte der Splines dar



Abbildung 34: Mit B-Splines erzeugte Anpassung der Rohdaten des Druckes. Beispiel der Druckkurve, die Abbildung 32 korrespondiert und in der die Datenpunkte gegen die Zeit aufgetragen sind. Die durchgezogene Linie stellt den Anpassung mittels B-Splines bei 7 Knotenpunkten dar. Die Zeitachse ist auf das Intervall  $[0, 2\pi]$  normiert. Die vertikalen Linien stellen die Knotenpunkte der Splines dar



**Abbildung 35: Aus den jeweiligen Splines resultierende Atemschleife.** Atemschleife aus den Flussund Druckkurven, die in den Abbildungen 33 und 34 als angepasste Funktionen gezeigt sind. Man vergleiche mit den Rohdaten aus Abbildung 32

In den Atemschleifen ist zu erkennen, dass In- und Exspiration unterschiedlich komplex sind. Um diese Tatsache besser zu verstehen, wurden die In- und Exspiration der Fluss- und Druckkurven separat betrachtet. Hierbei fallen folgende Gegebenheiten ins Auge. Erstens verlaufen in diesem Beispiel in der Inspiration die Kurven von Druck und Fluss fast parallel. Zweitens sieht man durch Vergleich der Knotenpunkte in den Abbildungen 33 und 34 (vertikale Linien) vor allem im exspiratorischen Teil Unterschiede in der Wahl der Knotenpunkte. In Abbildung 36 (linkes

Teilbild) ist der Verlauf der Druck-Flusskurve während der Inspiration dargestellt, sowie zum Vergleich eine Sinuskurve. Man erkennt unmittelbar, dass die Kurven von Druck und Fluss weitgehend parallel verlaufen. Während der Exspiration (Abbildung 36, rechtes Teilbild) ist dies anders. Aufgrund der unterschiedlichen Zeitpunkte, an denen der Minimalwert auftritt, werden die Knotenpunkte während des Anpassungsprozesses unterschiedlich gewählt, wie in Tabelle 13 gezeigt. Abbildung 37 veranschaulicht den entsprechenden Verlauf der Phasen relativ zu einem Sinus.

Knotenpunkte	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Fluss	0.9653	2.030	2.3478	2.5405	2.8871	3.4115	5.79795
Druck	1.0005	2.0515	2.6362	2.9904	4.0036	5.8568	5.97616

**Tabelle 13: Knotenpunkte der B-Splines für die Atemschleife aus Abbildung 32.** Knotenpunkte für Fluss und Druck, die in den Abbildungen 33 und 34 als vertikale Linien gezeigt sind. Die Knotenpunkte wurden für die beiden Signale getrennt berechnet. Die Zahl der Knotenpunkte war auf 7 festgelegt. Die Zeitachse ist auf das Intervall  $[0, 2\pi]$  normiert



Abbildung 36: Verlauf der durch die Splines generierten Fluss- bzw. Druck-Kurven über die Zeit. Im linken Teilbild ist die Inspiration von Fluss- und Druckkurve plus als Referenz eine Sinuskurve gezeigt. Im rechten Teilbild ist analog die Exspiration von Fluss- und Druckkurve sowie als Referenz wiederum eine Sinuskurve dargestellt; hierbei wurden die Kurven zwecks leichterer Vergleichbarkeit invers aufgetragen

Ungeachtet der Differenzen zwischen den Knotenpunkten (Tabelle 13) war zumindest für die Druckkurve die Anpassung nicht wesentlich unterschiedlich, wenn diese Kurve nicht mit ihren eigenen Knotenpunkten, sondern mit denjenigen des Flusses berechnet wurde (Abbildung 38). Ein ähnliches Bild ergab sich überraschenderweise, wenn die Flusskurve mit den Knotenpunkten des Druckes errechnet wurde (Abbildung 38). Dies hing möglicherweise mit der Tatsache zusammen, dass die Atemschleife aus Abbildung 32 relativ gleichmäßig und ohne abrupte Änderungen verlief, ein Fall, der bei den Atemschleifen anderer Patienten nicht gegeben sein muss. Um zu überprüfen, welche anderen Formen von Atemschleifen zu Abweichungen führen, erfolgten weitere Analysen, die im Folgenden dargestellt sind.



Abbildung 37: Verlauf der Phasen von Fluss- (schwarz) und Druckkurve (rot) auf der Y-Achse über einen Atemzyklus des Zeitintervalls [0,  $2\pi$ ]. Die Phasen beschreiben die Abweichungen von einer Sinuskurve, die durch einen linearen Anstieg von 0 bis  $2\pi$  gekennzeichnet wäre. Man erkennt die Differenz zwischen Druck und Fluss besonders in der zweiten Phase des Atemzyklus (Ausatmung). Man erkennt ebenfalls, dass die Phase der Druckkurve weniger stark von der Diagonalen abweicht als die Phase der Flusskurve, wie man auch Abbildung 36 (rechtes Teilbild) entnehmen kann



Abbildung 38: Druckdaten und angepasste B-Splines mit den für die Druckkurve errechneten Knotenpunkten (blaue Linie) und mit den aus der Flusskurve erhaltenen Knotenpunkten (rote Linie) übertragen auf den Druck. Man erkennt, dass in diesem Fall die Übernahme der Knotenpunkte nicht mit wesentlichen Abweichungen verbunden war



Abbildung 39: Flussdaten und angepasste B-Splines mit den für die Flusskurve errechneten Knotenpunkten (grüne Linie) und mit den aus der Druckkurve erhaltenen Knotenpunkten (blaue Linie) übertragen auf den Fluss. Man erkennt, dass in diesem Fall die Übernahme der Knotenpunkte ebenfalls nicht mit wesentlichen Abweichungen verbunden war und die einzige deutliche Abweichung unmittelbar nach Beginn der Exspiration auftrat

#### 4.2.4.2. Weitergehende Analysen der Atemschleifen

In den Analysen von Abschnitt 4.2.4.1. zeigte das Verhalten der B-Splines ungeachtet der Knotenwahl überraschenderweise einen nur unwesentlichen Unterschied in den Anpassungen (Abbildung 38 und 39). Dies ließ die Frage offen, ob dieses Verhalten für die gewählte Atemschleife spezifisch und bei anderen Atemschleifen nicht aufzufinden war. Umgekehrt würde das bedeuten, dass die Knotenpunkte stark an Informationsgehalt verlieren würden, wenn sie mit einem relativ großen Toleranzspielraum gewählt werden könnten. Die Knotenpunkte werden gemäß der Dynamik der Kurven, d.h. der Größe der momentanen zeitlichen Änderungen gewählt und sollten daher speziell Kurven mit großen, abrupten Phasenverschiebungen kennzeichnen. Diese Kurven wiederum sollten ein besonders hohes Maß an inhomogener Belüftung korrespondierend zu Überblähung und trapped air anzeigen. Wenn die Knotenpunkte relativ frei gewählt werden könnten, würde dies implizieren, dass sie nicht gut zur Charakterisierung der Fluss-Druckkurven geeignet wären. Ferner würde sich dann vermutlich die Wahrscheinlichkeit dafür reduzieren, dass sie maßgeblich zu physiologischen und physikalischen Eigenschaften der Lunge in Beziehung gesetzt werden könnten. Um dieser Frage nachzugehen, wurde ein Spektrum von weiteren Fluss- und Druckkurven analysiert, die eine höhere zeitliche Dynamik aufwiesen.

Zum tieferen Verständnis ist es nützlich, sich die Problematik der Knotenpunkte in größerem Detail vor Augen zu führen. Ihre Berechnung richtet sich, wie erwähnt, primär nach der Stärke der Veränderung der Kurve über die Zeit. Wenn eine hohe Dynamik im Fluss vorhanden ist, jedoch nicht im Druck, werden die errechneten Knotenpunkte für die Fluss- und Druckkurve niemals identisch sein. Dies hat zwei Folgen. Erstens wird ein Satz von Knotenpunkten, der für den Fluss optimal gewählt ist, nur in Ausnahmefällen zu einer guten Anpassung der Druckkurve führen. Zweitens beziehen sich die Koeffizienten der Splines in diesem Fall auf unterschiedliche Zeitintervalle, sodass ihre Vergleichbarkeit eingeschränkt ist. Die Nichtübertragbarkeit der Knotenpunkte ist schon dann gegeben, wenn in der Inspiration der Flusskurve Fluktuationen vorhanden sind, die in der Druckkurve in dieser Form nicht auftreten. Neben einer möglichen mangelhaften Anpassung des Drucksignals in der Inspiration würde das für die Knotenpunktverteilung bedeuten, dass in der Inspiration Knotenpunkte vergeben würden, welche angesichts einer fixen Zahl von 7 Knotenpunkten in der Exspiration fehlen würden, um eine ausreichend gute Anpassung des Signals zu gewährleisten. Eine höhere Zahl von Knotenpunkten war für die Anpassung der Einzelkurven jedenfalls nicht erforderlich (siehe Abbildung 33) und hätte die Gefahr einer übermäßigen Anpassung (overfitting) mit sich gebracht, indem einzelne zufällige, pathophysiologisch bedeutungslose Fluktuationen der Kurven durch übermäßige Anpassungen mit abgebildet statt geglättet würden. Im Folgenden sind ausgewählte Beispiele dargestellt, welche die Problematik der Übertragung von Knotenpunkten zwischen Druck und Fluss deutlich machen.

Im ersten Beispiel einer Druckkurve (Abbildung 40) wird in der Inspiration deutlich, dass nicht viele Knotenpunkte gesetzt wurden, um diesen Teil der Kurve zu beschreiben. Die Anpassungen nach den Knotenpunkten des Druckes und den Knotenpunkten des Flusses waren in diesem Teil nahezu identisch, zugleich entsprachen ihnen ähnliche Knotenpunkte (Tabelle 14). Die auf 7 begrenzte Gesamtzahl der Knotenpunkte führte vermutlich dazu, dass die Dynamik der Inspiration nicht in genügendem Detail erfasst wurde, weil die Knotenpunkte zu Beschreibung der Dynamik im Übergang von Inspiration zur Exspiration erforderlich waren.



Abbildung 40: Druckdaten und angepasste B-Splines mit den für die Druckkurve errechneten Knotenpunkten (blaue Linie) und mit den aus der Flusskurve erhaltenen Knotenpunkten (rote Linie). Die Abweichungen der Kurven von den Datenpunkten sind hier im Gegensatz zum Beispiel aus Abbildung 38 wesentlich größer
Knotenpunkte	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Fluss	0.26379	1.84631	3.08221	3.19872	3.34663	4.03528	6.04104
Druck	0.33146	1.87641	2.99323	3.40300	4.08893	5.10142	6.01890

**Tabelle 14: Knotenpunkte der B-Splines für die Atemschleife, der die Druckkurve aus Abbildung 40 entspricht.** Zwei Sätze von Knotenpunkten, die für Fluss und Druck getrennt berechnet wurden. Diese sind bis auf die anfänglichen Knotenpunkte einander ähnlich, führen aber doch in der Inspiration zu Diskrepanzen, wie in Abbildung 40 gezeigt

Im zweiten Beispiel einer Druckkurve (Abbildung 41) zeigte sich ebenfalls in der Inspiration eine schlechte Anpassung (rote Linie) mit den Knotenpunkten der Flusskurve, was sich dann in der Exspiration zum Teil fortsetzte. Zugleich trat eine Diskrepanz zu der Kurve auf, die mit den Knotenpunkten des Drucks angepasst wurde. Ähnlich zu Abbildung 40 waren in diesem Beispiel die Sätze der Knotenpunkte sehr ähnlich (Tabelle 15).



Abbildung 41: Druckdaten und angepasste B-Splines mit den für die Druckkurve errechneten Knotenpunkten (blaue Linie) und mit den aus der Flusskurve erhaltenen Knotenpunkten (rote Linie). Die Diskrepanzen zeigen, dass unter starken dynamischen Bedingungen eine Übertragung der Knotenpunkte selbst dann schwierig war, wenn sich die gesetzten Knotenpunkte nicht stark voneinander unterschieden

Knotenpunkte	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Fluss	0.76220	1.75652	2.55833	3.00240	3.74763	5.20004	6.08437
Druck	0.83325	1.72758	2.52073	3.29791	4.06677	4.31880	5.83704

Tabelle 15: Knotenpunkte der B-Splines für die Atemschleife, der die Druckkurve aus Abbildung41 entspricht. Zwei Sätze von Knotenpunkten, die für Fluss und Druck getrennt berechnet wurden

Das nächste Beispiel für die Fluss- und Druckkurve eines weiteren Patienten ist in den Abbildungen 42 und 43 dargestellt, die zugehörigen Knotenpunkte sind in Tabelle 16 gegeben. Die hochfrequenten Änderungen in der Inspiration sowie in der Nähe des Nulldurchganges des Flusses absorbieren einen großen Teil der Freiheitsgrade, die durch eine begrenzte Zahl von 7 Knotenpunkten gegeben ist. Man erkennt, dass die Druckkurve mit den Knotenpunkten des Flusses in der Exspiration keine gute Anpassung lieferte (Abbildung 43) und dass die Kurve aufgrund der fixen Knotenpunkte parallel zu der Flusskurve verlief. Diese Probleme ließen sich durch eine höhere Zahl von Knotenpunkten nur um den Preis der Anpassung auch von Artefakten und Rauschen in der Kurve lösen. Wenn in diesem Fall die Beschreibung der Kurven durch die Übertragung von Knotenpunkten litt, bedeutet dies noch nicht, dass die dynamisch geglättete Anpassung zur Phänotypisierung und Übertragung auf physiologische Korrelate prinzipiell ungeeignet ist. Um zu eruieren, unter welchen Bedingungen die Diskrepanzen auftraten, wurden viele weitere Beispielkurven analysiert, von den eine Auswahl im Folgenden gegeben ist.



Abbildung 42: Flusskurve mit der B-Spline-Anpassung (grüne Linie) und den errechneten Knotenpunkten (vertikale rotgestrichelte Linien) gegen die normierte Zeit aufgetragen

Knotenpunkte	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Fluss	0.41852	0.46648	1.895241	2.01948	2.32610	2.44194	3.09996
Druck	0.56439	1.86170	1.98729	2.29058	2.55219	3.08842	4.11979

Tabelle 16: Knotenpunkte der B-Splines für die Atemschleife, der die Flusskurve in Abbildung 43 und die Druckkurve in Abbildung 44 entspricht. Zwei Sätze von Knotenpunkten, die für Fluss und Druck getrennt berechnet wurden. Es sind deutliche Differenzen zu erkennen

In Beispiel von Abbildung 44 zeigte sich eine recht genaue Anpassung der Druckkurve mit den Knotenpunkten aus der B-Spline-Anpassung des Flusses. Der Grund dürfte darin liegen, dass Druck- und Flusskurve praktisch proportional zueinander war. Dem entspricht die Beobachtung, dass die entsprechende Atemschleife keine nennenswerte Öffnung aufwies (Abbildung 45). Dennoch war zu beobachten, dass trotz dieser ähnlichen Verläufe der Fluss- und Druckkurven die Koeffizienten teils deutlich auseinanderlagen (Tabelle 17).



Abbildung 43: Druckkurve mit zwei Anpassungen, nämlich durch die eigens für die Druckkurve errechneten Knotenpunkte (rot) und die aus der Anpassung der Flusskurve entstandenen Knotenpunkte (blau). Zur Verdeutlichung ist noch einmal die Flusskurve aus Abbildung 42 mit der entsprechenden Anpassung dargestellt. Es ist zu erkennen, dass das unterschiedliche dynamische Verhalten von Fluss zu Druck in der Exspiration zu großen Abweichungen führt (blaue versus rote Linie)



Abbildung 44: Druckkurve eines Patienten mit zwei Anpassungen, einmal mit den Knotenpunkten des Druckes (blau Linie) und zum anderen mit den Knotenpunkten des Flusses (rote Linie). Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung sowohl der Kurven untereinander als auch in Relation zu den Rohdaten

Knotenpunkte	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Fluss	0.65340	2.53050	2.590184	3.01070	3.17859	4.52413	5.91165
Druck	0.70970	2.38606	3.018228	3.13828	4.03992	4.08686	5.33887

 Tabelle 17: Knotenpunkte der B-Splines für die Atemschleife, der die Druckkurve in Abbildung 44

 entspricht. Zwei Sätze von Knotenpunkten, die für Fluss und Druck getrennt berechnet wurden



Abbildung 45: Rohdaten einer Atemschleife eines Patienten, bei der praktisch keine Öffnung der Atemschleife zu erkennen war. Gehörig zu Abbildung 44 und Tabelle 17

Im nächsten Beispiel (Abbildung 46) bestand eine gute Übereinstimmung beider Anpassungen außer am Ende der Exspiration. Dabei unterschieden sich die Knotenpunkte beider Anpassungen teils deutlich (Tabelle 18).



Abbildung 46: Beispiel einer Druckkurve eines Patienten, bei der die Ungenauigkeit der B-Spline-Anpassung mit den Knotenpunkten des Flusses am Ende der Exspiration auffällt

Knotenpunkte	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Fluss	1.37926	2.02241	2.32439	3.27368	3.34327	4.26086	5.52879
Druck	1.75060	2.05221	2.24961	2.99548	3.06107	4.05648	5.89390

 Tabelle 18: Knotenpunkte der B-Splines für die Atemschleife, der die Druckkurve in Abbildung 46

 entspricht. Zwei Sätze von Knotenpunkten, die für Fluss und Druck getrennt berechnet wurden

Im nächsten Beispiel einer Druckkurve (Abbildung 47) zeigte sich, dass die B-Spline-Anpassung mittels der Knotenpunkte der Flusskurve (rote Linie) nur minimal von der Anpassung mittels der

Knotenpunkte der Druckkurve (blaue Linie) abwich, obwohl ein großer Unterschied im Verlauf zwischen Fluss- und Druckkurve bestand, wie durch Vergleich mit dem linken Teilbild von Abbildung 48 zu sehen ist. Dieser unterschiedlichen Dynamik entsprach eine deutlichen Öffnung der Atemschleife (rechtes Teilbild in Abbildung 48). In diesem Beispiel lagen die Knotenpunkte beider Anpassungen zumindest zum Teil eng beieinander (Tabelle 19).



Abbildung 47: Druckkurve eines weiteren Patienten, bei welchem die B-Spline-Anpassungen mit den Knotenpunkten des Drucks (blaue Linie) sowie des Flusses (rote Linie) gut übereinstimmten. Die Auftragung erfolgte gegen die normierte Zeit



Abbildung 48: Flusskurve mit B-Splines und entsprechende Atemschleife der Druck- und Flussdaten. Im linken Teilbild ist die Flusskurve gezeigt, die zu der Druckkurve von Abbildung 47 gehört, sowie die Anpassung mit den Knotenpunkten des Flusses (grüne Linie) für das normierte Zeitintervall  $[0, 2\pi]$ . Im rechten Teilbild ist die korrespondierende Atemschleife aufgetragen

Knotenpunkte	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Fluss	0.77662	1.77544	2.31440	2.45544	2.84247	4.19502	5.81440
Druck	0.90665	1.78019	2.31196	2.37993	3.06107	4.05648	5.89390

**Tabelle 19: Zwei Sätze von Knotenpunkten, die für Fluss und Druck getrennt berechnet wurden.** Dargestellt sind die Knotenpunkte der B-Splines für die Atemschleife, der die Druckkurve in Abbildung 47 und der Flusskurve von Abbildung 48 (linkes Teilbild) entspricht

Im letztgenannten Beispiel ist die unterschiedliche Dynamik von Fluss und Druck insbesondere in der Exspiration ersichtlich. Das warf die Frage auf, inwieweit auch die Flusskurve mit den Knotenpunkten des Drucks angepasst werden konnte und ob die geringere zeitliche Dynamik des Drucks ausreichte, um eine gute Anpassung für den Fluss zu erreichen. Die Ergebnisse sind für den Fluss in Abbildung 49 dargestellt. Im Vergleich der beiden Anpassungen bzw. mit den Rohdaten fällt die enorme Abweichung auf. Diese ist mittels der Dynamik des Flusses zu erklären. Flusskurven zeigten bei obstruktiven Atemwegserkrankungen stärkere dynamische Verläufe als die dazugehörigen Druckkurven. Wo der Fluss in der Exspiration stark abnimmt und damit noch einen Wendepunkt in der Kurve erzeugt, bleibt der Druck erhalten bzw. nimmt noch weiter zu und war damit im Verlauf durch eine geringe Zahl von Knotenpunkten zu beschreiben. Die erhöhte Dynamik im Fluss hatte zur Folge, dass in den Bereichen, in denen schnelle Änderungen stattfanden, mehrere Knotenpunkte gesetzt werden mussten, um eine ausreichende Anpassung zu generieren. Andererseits war es beim Druck nicht zwingend notwendig, an Bereichen Knotenpunkte zu setzen, an denen es gleichmäßig weitergeht. Die Zahl von Knotenpunkten des Drucks an diesen Stellen war zu gering, um die relativ rasche Änderung angemessen zu beschreiben.



Abbildung 49: Rohdaten einer Flusskurve mit den Anpassungen durch B-Spline, die entweder durch die Knotenpunkte der Flusskurve (grüne Linie) oder durch Knotenpunkte der zugehörigen Druckkurve erfolgten (blaue Linie)

Die vorgenannten Beispiele zeigen, dass die Anwendung von Knotenpunkten der Flusskurve auf die Druckkurve und umgekehrt nur in Einzelfällen zu akzeptablen Resultaten führte. Dies bedeutet, dass die Knotenpunkte separat berechnet müssen und sich daher die Anzahl der Parameter, die zur Beschreibung der Kurven erfordert werden, wesentlich erhöht. Ferner können

die Zeitpunkte, an denen die dynamischen Änderungen der Kurve zutage treten, nicht mit einem gemeinsamen Satz von Punkten beschrieben werden.

Immer wieder führten schnelle Fluktuationen in der Fluss- oder Druckkurve bei B-Spline-Berechnungen die Knotenpunkte teilweise in Bereiche der Kurven, an denen keine größere Pathologie der obstruktiven Lungenerkrankung zu erwarten gewesen wäre, jedoch zufällige Störungen des Signals vorlagen. Das führte umgekehrt dazu, dass für Bereiche, in denen eine genauere Anpassung der Kurven durch B-Splines von Nöten gewesen wäre, nicht mehr ausreichend viele Knotenpunkte zur Verfügung standen. Um dieses Problem zu reduzieren, wurde durch Berechnung von gleitenden Mittelwerten (Moving average) versucht, hochfrequente Fluktuationen zu glätten, um eine möglichst geringe Anzahl von Knotenpunkten zur Beschreibung nutzen zu müssen. Der gleitende Mittelwert wurde berechnet über 5 Datenpunkte links und 5 Datenpunkte rechts vom aktuellen Datenpunkt, also durch Mittelung von insgesamt 11 Datenpunkten, wie in der folgenden Formel dargestellt.

$$D_{mittelt\ 1} = \frac{D_{1-11}}{11}$$

Hierbei wurde am Ende und Anfang eines ausgewählten Atemzyklus derart gemittelt, dass am Ende die Anfangsdatenpunkte zyklisch angeschlossen wurden; für den Anfang wurde analog verfahren. Zur Überprüfung wurden die Daten auch als Phasendiagramm ausgewertet. Zu diesem Zweck wurden sowohl der Druck als auch der Fluss auf absolute Amplituden von 1 normiert, analog einer Sinuskurve.

Um zu eruieren, welchen Erfolg die Glättungsprozedur hatte, wurde ihr Effekt an einer Reihe von Atemschleifen untersucht. In Abbildung 50 ist im linken Teilbild die nicht geglättete Originalkurve und rechten Teilbild die über 11 Datenpunkte geglättete Version dargestellt. Man erkennt, dass das hochfrequente Rauschen eliminiert wurde, ohne dass gleichzeitig die Dynamik der Kurve in relevantem Umfang verwischt wurde. Allerdings war der numerische Gewinn ebenfalls gering, so dass die Glättung für die Splines nicht weiterverfolgt wurde.

Ein zusätzliches Problem bestand darin, dass die Amplituden der in- und exspiratorischen Flüsse angepasst werden mussten, um zu gewährleisten, dass ein- und ausgeatmete Volumina gleich waren. Durch diese Normierung der Amplituden konnte allerdings ein Knick beim Nulldurchgang entstehen, der nachträglich durch Skalierung auf die ursprünglichen Amplituden wieder eliminiert werden musste. Dieser Knick korrespondierte zu unterschiedlichen Steigungen der Phasenkurven bei 0 und  $2\pi$ , die im Phasendiagramm, das in Abbildung 51 gezeigt ist, ansatzweise zu erkennen sind.



Abbildung 50: Rohdaten einer Atemschleife (linkes Teilbild), sowie über 11 Punkte geglättete Version (rechtes Teilbild)



Abbildung 51: Phasenkurve des Drucks relativ zu einem Sinus nach Normierung der Druckkurve auf eine Amplitude von 1 für Inspiration und für Exspiration (blau). Zusätzlich ist die konstante Phasenzunahme eines Sinus gezeigt

# 4.2.4.3. Vergleich der verschiedenen Modellierungen der Atemschleifen

In den vorstehenden Kapiteln wurden verschiedene Ansätze zur Beschreibung der Atemschleifen dargestellt. Diese Ansätze folgten Prinzipien, die zu einer unterschiedlich guten Anpassung der Atemschleifen führen konnten. Im vorliegenden Kapitel wird für eine ausgewählte, für Patienten mit COPD typische Atemschleife die Güte der Anpassung illustriert. In Abbildung 52 sind die geglätteten Rohdaten der Atemschleife eines Patienten zu sehen; es handelt sich um die gleiche Atemschleife wie in Abbildung 50. Im linken Teilbild von Abbildung 53 findet sich die Beschreibung mittels Modulation der Phase der Flusskurve relativ zur Druckkurve unter Verwendung

einer modifizierten Gauß-Funktion (Modell 2, Kapitel 4.2.2.). Das mittlere Teilbild von Abbildung 53 illustriert die Anpassung durch ein Polynom siebten Grades (Modell 3, Kapitel 4.2.3.), während das rechte Teilbild das Ergebnis einer Anpassung mittels B-Splines veranschaulicht (Modell 4, Kapitel 4.2.4.), wobei die Knotenpunkte für Fluss und Druck getrennt gewählt wurden.

Offensichtlich war die Anpassung mittels B-Splines diejenige, welche die Daten (Abbildung 52) am besten approximiert. Bei Modell 2 fällt auf, dass die Ausatmung, insbesondere ihre mittlere und finale Phase, nur qualitativ beschrieben wird. Bei Modell 3 ergeben sich Diskrepanzen der Art, dass die Atemschleife eine zu große Öffnung aufweist und sogar für die Inspiration eine Phasenverschiebung zwischen Druck und Fluss auftritt. Mit einer höheren Zahl von Parametern (Freiheitsgraden) wäre zweifelsohne eine bessere Beschreibung möglich gewesen, doch um den Preis einer erheblichen Zunahme an Parametern, die zur Beschreibung der Atemschleife bzw. der zugrundeliegenden Fluss- und Druckkurven erforderlich gewesen wären.

Es ist anzunehmen, dass eine eventuelle Anbindung der Parameter aus Modell 2 und 3 an Parameter eines physiologischen Modells zu teilweise irreführenden quantitativen Schlüssen über die zugrundeliegenden Störungen führen würde. Modell 4 (B-Splines) war in der Beschreibung eindeutig überlegen, jedoch um den Preis einer größeren Zahl von Parametern und darüber hinaus unterschiedlicher Knotenpunkte für Fluss und Druck. Wie aus den Abbildungen 33-49 zu ersehen, ist es nicht möglich, mit einer kleinen Zahl gemeinsamer Knotenpunkte alle vorkommenden Atemschleifen angemessen zu beschreiben, auch wenn dies in einzelnen Fällen möglich war. Die große Zahl von Parametern in den B-Splines ließ es ebenfalls kaum möglich erscheinen, diese Parameter jemals in einer plausiblen und durchsichtigen Weise an Parameter eines physiologischen Modells anzukoppeln, wie z.B. Parameter der Inhomogenität der Belüftung oder der Asymmetrie der Atemwegswiderstände zwischen Ein- und Ausatmung.

Somit erwies sich der Versuch, die Form der Atemschleifen kompakt zu beschreiben, um sie mit dem Grad inhomogener Ventilation, Überblähung oder trapped air in Verbindung zu bringen, als extrem schwierig und wenig aussichtsreich. Gleichwohl lieferte die Formanalyse der Atemschleifen einen Beitrag zur Abschätzung dieser Größen anhand eines rein deskriptiven Parameters, welcher aus den empirischen Daten ermittelt wurde. Dieser ergab sich als Quotient der Fläche der Druck-Volumen-Kurve dividiert durch die Fläche der Fluss-Volumen-Kurve, als Modifikation der Berechnung des effektiven spezifischen Atemwegswiderstandes. Diese Größe, QVD genannt, wurde in den Regressionsanalysen, in denen Überblähung bzw. trapped air aus Messgrößen der Spirometrie abgeschätzt wurden, als zusätzlich relevant identifiziert (s. Kapitel 4.1.3.). Auch lieferte der deskriptive Parameter QVD für sich alleine bereits eine gewisse Vorhersage des Grades von Überblähung bzw. trapped air bei Patienten mit COPD.



**Abbildung 52: Geglättete Originaldaten einer Atemschleife bei einem Patienten mit COPD.** Die Kurve ist die gleiche wie in Abbildung 50 (rechtes Teilbild) gezeigt, wird aber zum bequemeren Vergleich mit Abbildung 53, in der die Ergebnisse verschiedener Modellierungen gezeigt sind, noch einmal wiederholt



Abbildung 53: Beschreibung der in Abbildung 52 gezeigten Daten mittels der Modelle 2-4. Das linke Teilbild bezieht sich auf die modifizierte Gaußfunktion, um die Phase des Flusses relativ zur einer sinusförmig transformierten Druckkurve zu beschreiben und damit die Atemschleife darzustellen. Das mittlere Teilbild beruht ebenfalls auf dem Ansatz, die Phasenbeziehungen zu beschreiben, jedoch wurde hierfür ein Polynom 7. Grades mit entsprechenden Randbedingungen gewählt. Das rechte Teilbild beruht auf einer getrennten Beschreibung der Fluss- und Druckkurve durch B-Splines mit unabhängig voneinander gewählten Knotenpunkten, derer Zahl auf jeweils 7 festgelegt wurde

# 5. **DISKUSSION**

Ziel dieser Arbeit war es zum einem, aus den Daten der Spirometrie einen Schätzwert für Lungenüberblähung bzw. trapped air zu berechnen. Dies war anhand der Standardmessgrößen FEV<sub>1</sub> und FVC überraschend gut möglich. Die Analyse erfolgte anhand eines großen Datensatzes hoher Qualität (COSYCONET), in dem allerdings die Atemflüsse fehlten. Diese waren in der Subkohorte des LMU Klinikums vorhanden, stellten sich jedoch als statistisch irrelevant heraus, was die Abschätzung von Lungenüberblähung bzw. trapped air anbelangte. Die am verlässlichsten schätzbare Zielgröße war RV/TLC, d.h. das Verhältnis des Residualvolumens zur totalen Lungenkapazität. In der Kombination mit der Spirometrie konnte ferner gezeigt werden, dass ein Flächenquotient, der aus den Atemschleifen des Ganzkörperplethysmographen errechnet werden konnte, eine geringfügige zusätzliche Verbesserung der Schätzung erbrachte. Dies wäre relevant für den Fall, dass eine Spirometrie und eine Messung der Atemschleifen vorliegen, jedoch kein verlässliches Verschlussdruckmanöver.

Das zweite Ziel dieser Arbeit war, eine detaillierte Analyse der im Ganzkörperplethysmographen erhaltenen Atemschleifen durchzuführen und daraus möglicherweise einen Index für die nicht ventilierten Lungenvolumina abzuleiten. Zu diesem Zweck wurden die Atemschleifen, vor allem die zwischen Druck und Fluss bestehende Phasenbeziehung, mit einer Reihe von Ansätzen beschrieben. Hierbei stellte sich heraus, dass die parametrische Modellierung in der Regel diffizil war und schwerlich eine Übertragung auf ein physiologisch interpretierbares Lungenmodell erlaubte. Daher dürfte es unwahrscheinlich sein, dass - über die mittels Verschlussdruckmanöver messbaren statischen Lungenvolumina hinaus - weitergehende Informationen über die Belüftung der Lunge, insbesondere trapped air, alleine aus den Atemschleifen zu gewinnen sind.

Die genannten Daten beruhten auf Messungen, die mit dem Ganzkörperplethysmographen einer Firma mit größter Verbreitung am Markt erfolgten. Die dritte Kohorte war eine Teilkohorte von COSYCONET, die mit Hilfe eines Plethysmographen eines anderen Herstellers untersucht und in der ersten Analyse ausgeschlossen worden war. Sie erlaubte es, als drittes Ziel der Arbeit zu prüfen, ob die gefundenen Beziehungen vom verwendeten Gerät abhingen. Zwar war dies im Prinzip nicht der Fall, was die Regressionskoeffizienten von FEV<sub>1</sub> und FVC für die Schätzung von RV/TLC anbelangte, jedoch fand sich eine systematische Differenz der gemessenen statischen Lungenvolumina, die ein für die klinische Interpretation relevantes Ausmaß annahm.

Somit ist das praktisch verwertbare Hauptergebnis dieser Arbeit, dass der Grad der Lungenüberblähung bzw. trapped air bei Patienten mit COPD anhand zweier Standardmessgrößen der Spirometrie gut abgeschätzt werden kann. Dies ist vor allem für allgemeinmedizinische Praxen relevant; auch unter diesen Bedingungen kann daher indirekt eine Aussage über den Grad der Lungenüberblähung bei COPD getroffen werden. Die nicht unbeträchtlichen Unterschiede der Messwerte statischer Lungenvolumina zwischen den Ganzkörperplethysmographen verschiedener Hersteller implizieren einen Handlungsbedarf, vor allem, wenn man den Vergleich mit Sollwerten in Betracht zieht. Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Analysen zuerst und die Ergebnisse der Modellanalysen der Atemschleifen als zweites diskutiert.

# 5.1. Abschätzung von RV/TLC aus der Spirometrie (COSYCONET)

Das Ziel dieser Teiluntersuchung war, für den Fall, dass keine Ganzkörperplethysmographie zur Verfügung steht, einen möglichst einfach zu berechneten Schätzwert der Lungenüberblähung bzw. trapped air bei Patienten mit COPD anhand von Daten der Spirometrie zu erhalten. Diese Abschätzung beruhte alleine auf FEV<sub>1</sub> und FVC, da sich die Atemflüsse in zwei weiteren Untersuchungen als nicht relevant herausgestellt hatten. Die Messgröße, die mit der größten Genauigkeit vorauszusagen war, war das Verhältnis von RV zu TLC in Verbindung mit elementaren anthropometrischen Kenngrößen. Bemerkenswert war, dass die inspiratorische Vitalkapazität IVC als zusätzlicher Prädiktor nicht relevant war. Die Abschätzung von trapped air bzw. Lungenüberblähung konnte auch bei der Beschränkung auf nur zwei Messgrößen der Spirometrie mit einer Genauigkeit erfolgen, die für praktische Zwecke ausreichend war. Die Ergebnisse ließen sich in einfachen Nomogrammen darstellen, sowohl für den Wert von RV/TLC als auch für das Vorhandensein eines signifikant erhöhten Wertes von RV/TLC. Der Vorteil des als optimal identifizierten Ansatzes ist, dass er keines komplexen Algorithmus bedurfte und dass selbst anhand von in Papierform vorliegenden Standardmesswerten der Spirometrie eine Aussage getroffen werden kann.

Die Ergebnisse basierten auf Regressionsanalysen, die schrittweise in Kombination mit pathophysiologischer Vorinformation erfolgten. Zunächst wurde unter den Messgrößen der Lungenüberblähung bzw. trapped air diejenige identifiziert, die mit einem umfassenden Satz von Prädiktoren mit der größten Genauigkeit vorherzusagen war. Diese Analyse erfolgte mit den Daten der Visite 1 der COSYCONET-COPD-Kohorte, da deren Umfang eine hohe statistische Teststärke gewährleistete. Das so erhaltene statistische Modell wurde dann auf die Daten der Visiten 2-5 der gleichen Patienten angewandt, um seine Reproduzierbarkeit bzw. statistische Robustheit zu bestimmen. Obwohl diese Visiten nicht unabhängige Kohorten repräsentierten, sondern die Folgevisiten jeweils Teilpopulationen der Patienten aus Visite 1 umfassten, erfolgten doch die Messungen unabhängig voneinander in Zeitintervallen von bis zu 18 Monaten. Ferner erfolgten sie in denselben Zentren, so dass die methodologische Vergleichbarkeit gesichert war. Die Zeitintervalle waren groß genug, um Änderungen des funktionellen Status der Patienten zu ermöglichen; auf diese Weise wurde eine gewisse Heterogenität eingeführt, die für den Zweck der wiederholten Analysen förderlich war. Wenn sich unter diesen Umständen herausstellte, dass die Schätzfunktion für RV/TLC stabil war, würde das ihre Gültigkeit unterstreichen. In der Tat waren die Ergebnisse der fünf Regressionsanalysen miteinander statistisch kompatibel. Dies rechtfertigte es, ein finales Modell unter Heranziehung aller Daten zu berechnen und in Nomogrammen zu präsentieren.

Die Genauigkeit der Abschätzung von RV/TLC anhand der Spirometrie spiegelte sich wider in der engen Korrespondenz zwischen dem vorhergesagten Wert und dem Sollwert, der anhand der lange eingeführten Formel nach EGKS [Quanjer et al., 1993] erhalten wurde. Wenn man in die Formel bzw. das Nomogramm für FEV<sub>1</sub> und FVC numerische Werte von 100% der Sollwerte nach GLI einsetzte, und zwar für ein Alter von 65 Jahren, einen BMI von 25 kg/m<sup>2</sup> und eine Größe von 175 cm für Männer und 165 cm für Frauen, so ergaben sich für RV/TLC aus dem Regressionsmodell vorhergesagte Werte, die denen sehr ähnlich waren, die aus den Formeln der EGKS erhalten wurden (Männer: 0,376 vs. 0,393, Frauen: 0,415 vs. 0,411). Dieses Ergebnis veranschaulicht, dass die gefundene Schätzfunktion, die aus einer COPD-Kohorte abgeleitet worden war, kompatibel mit Sollwerten war, die aus einer Normalpopulation abgeleitet wurden. Die Güte der Vorhersage von RV/TLC verbesserte sich nicht, wenn die Werte von FEV<sub>1</sub> und FVC durch Z-Scores ausgedrückt wurden, statt in Prozent vom Sollwert. Diese Übereinstimmung geht vermutlich auf die Tatsache zurück, dass in der Regressionsformel das Alter explizit vorkam, denn die Diskrepanzen zwischen Z-Scores und Werten in Prozent vom Soll gehen überwiegend auf die Altersabhängigkeit zurück, indem die Standardabweichung des Normbereichs vom Alter abhängt. Aus diesem Grunde wurden als Prädiktoren die Werte in Prozent vom Soll vorgezogen, da sie besser eingeführt und für den Anwender leichter interpretierbar sind.

In dieser Arbeit wurde mit RV/TLC eine Messgröße analysiert, die üblicherweise eher mit trapped air (gefesselte Luft) als mit Lungenüberblähung in Zusammenhang gebracht wird. Gleichwohl stehen zumindest bei der COPD beide Entitäten in engsten Zusammenhang, da ein übermäßig ausgeprägter Kollaps der peripheren Atemwege in der Regel mit einer Erhöhung von sowohl RV als auch ITGV einhergeht. Das Ausmaß der Beziehung und der Grad der Korrelation können schwanken, so ist vermutlich bei Patienten mit Asthma die Verbindung weniger stark ausgeprägt. Auch wurde gefunden, dass beim Vorliegen von COPD und Bronchiektasen RV relativ zu ITGV um einen kleinen Betrag geringer ist als bei Patienten mit COPD ohne Bronchiektasen [Kahnert et al., 2020]. Gleichwohl werden in der vorliegenden Arbeit die beiden Begriffe "Überblähung" und "trapped air" mehr oder weniger austauschbar verwendet. Für die Zwecke einer klinischen Einordnung des Patienten und die erreichbare Genauigkeit von Abschätzungen aus der Spirometrie dürfte die Differenzierung ohnedies zu weit gehen.

Die Lungenüberblähung steht in engem Zusammenhang mit dem Kollaps der Atemwege, der vor allem während der Exspiration auftritt, und zwar umso stärker, je höher der intrapleurale Druck ausfällt. Aus diesem Grund würde man erwarten, dass eine während langsamer tiefer Ausatmung und nachfolgender tiefer Einatmung gemessene Vitalkapazität (IVC) größer ausfällt als eine Vitalkapazität, die unter forcierter Ausatmung gemessen wird. Dementsprechend war die Erwartung, dass bei Patienten mit COPD die IVC größer ist als die FVC und die Differenz das Ausmaß des Atemwegskollapses und somit von trapped air und Lungenüberblähung anzeigt. Überraschenderweise war in den Regressionsanalysen der Gewinn an Information durch IVC nur marginal und dem Informationsgehalt von FVC so stark unterlegen, dass er völlig vernachlässigbar war und eventuelle statistische Signifikanzen nur auf die hohe Fallzahl zurückgingen.

Die wahrscheinlichste Erklärung dürfte darin liegen, dass das Manöver der IVC-Messung weniger gut definiert ist als das der FVC-Messung, indem die Länge der vorangegangenen Ausatmung stark variiert, und damit auch der Messwert der nachfolgenden Inspiration. Dass die Länge der Ausatmung eine Rolle spielte, wird auch durch die Beobachtung nahegelegt, dass die Variabilität der Messwerte von Visite zu Visite für FVC höher ausfiel als für FEV<sub>1</sub>. Übliche Empfehlungen zur Spirometrie beinhalten zumeist eine Mindestdauer der Ausatmung von 6 Sekunden, jedoch wurde in den Empfehlungen von GOLD [Vogelmeier et al., 2017] festgestellt, dass Patienten mit COPD 15 oder mehr Sekunden benötigen können, um die Ausatmung so weit fortzuführen, dass ein Plateau erreicht wird. Demgegenüber erstreckt sich die Messung von FEV<sub>1</sub> über nur eine Sekunde und ist daher vom Zeitfaktor weniger abhängig, wenngleich von der Tiefe der vorangegangenen Einatmung sowie der Kraft der Ausatmung.

Zu bemerken ist auch, dass die Messung von IVC nur in wenigen Ländern, vor allem in Deutschland, üblich ist und in internationalen Empfehlungen nicht vorkommt, im Gegensatz zur FVC. Dies war ein weiteres Argument, den möglichen Gewinn an prädiktivem Wert durch Einschluss von IVC zu vernachlässigen. Hinzu kam das Argument, dass mit dem Einschluss von IVC eine Messgröße hinzukam, die mit FVC eng korreliert war, jedenfalls enger, als beide Messgrößen mit FEV<sub>1</sub> korreliert waren, und dass dies die Verlässlichkeit der statistischen Schätzung affizieren kann. Die wichtigste Folgerung betraf die pathophysiologischen Begründungen und die Erwartung eines klinischen Mehrwertes von IVC. Dieser ist offenbar nicht gegeben, wenn man bereits FEV<sub>1</sub> und FVC als Messwert zur Verfügung hat. Dieses an einem großen Datensatz hoher Qualität gewonnene Ergebnis legt nahe, auch entsprechende Empfehlungen und Leitlinien, in denen die Messungen von IVC empfohlen wird, zu revidieren [Criée et al., 2015].

Die numerischen Schätzwerte für RV/TLC wiesen eine mittlere residuale Standardabweichung (RSD) von 0,06 bis 0,07 auf, ein Wert, der bemerkenswerterweise niedriger war als die entsprechende Standardabweichung, die in den Sollwerten der EGKS angegeben ist [Quanjer et al., 1993]. Die EGKS-Gleichungen wurden in der vorliegenden Arbeit gewählt, da sich bei einer Analyse adipöser Patienten mit COPD gezeigt hatte, dass sie anderen, neueren Sollwertgleichungen überlegen waren [Alter et al., 2018b]. Dies war relevant, da in der gegenwärtigen Studie adipöse Patienten nicht ausgeschlossen wurden. In einer Studie aus dem Jahre 2019 [Das et al., 2019], die erschien, nachdem die vorstehenden Analysen durchgeführt worden waren, wurde ebenfalls das Problem der Abschätzung von RV/TLC aus der Spirometrie thematisiert. Zu diesem Zweck wurde eine Kohorte von 215 Patienten mit COPD herangezogen. Die Autoren zogen aus der Spirometrie auch die Form der Fluss-Volumen-Kurve in Gestalt der Atemflüsse heran, die sich in der gegenwärtigen Arbeit als nicht informativ erwiesen. Der vorgeschlagene Algorithmus ist wesentlich komplexer als der hier entwickelte und erfordert mit den Atemflüssen Information, die über die Standardparameter FEV<sub>1</sub> und FVC hinausgeht. Die Autoren konnten eine Lungenüberblähung (RV/TLC > ULN, Upper Limit of Normal) mit einer Area Under the Curve (AUC) von 0,95 bei einer Subkohorte von 173 COPD-Patienten vorhersagen. Allerdings schlossen sie nur Patienten der spirometrischen Schweregrade 2-4 ein, obgleich aus klinischer Perspektive Patienten des spirometrischen Schweregraden die weitaus meisten Patienten eine signifikante Lungenüberblähung bzw. trapped air zeigen werden, auch wenn das individuelle Ausmaß verschieden ist, während dies bei niedrigeren Schweregraden keineswegs automatisch der Fall ist.

Dies war der Grund, weshalb in der vorliegenden Arbeit Patienten des spirometrischen Schweregrades 1 eingeschlossen wurden und sogar eine Subanalyse mit Patienten der Schweregrade 1 und 2 stattfand. Entsprechend fand sich eine signifikante Erhöhung von RV/TLC bei 12,1%, 52,1%, 89,3% und 97,8% der Patienten der Schweregrade 1-4. Aus diesen Zahlen geht hervor, dass gerade die Schweregrade 1 und 2 die diagnostisch interessanten Fälle sind, da bei ihnen nur in einem kleinen Prozentsatz oder allenfalls der Hälfte der Patienten von einer signifikanten Überblähung auszugehen ist, im Gegensatz zu den Patienten der Schweregrade 3 und 4. Die qualitative Vorhersage durch die Nomogramme in der vorliegenden Arbeit ist also gerade bei den niedrigeren Schweregraden für den Arzt informativ.

Auf dem ersten Blick erscheint es erstaunlich, dass alleine durch die Prädiktoren FEV<sub>1</sub> und FVC, mit oder ohne Einbezug anthropometrischer Daten, eine relativ gute Abschätzung von RV/TLC möglich war. Um diesen Zusammenhang zu verstehen, sollte man die charakteristische Fluss-Volumen-Kurve von COPD-Patienten näher betrachten. Bei gesunden Patienten liegt der Punkt, der 1 Sekunde nach Beginn der Exspiration erreicht ist, sehr viel näher an FVC als der Punkt, an dem der Peak-flow erreicht wird; dies entspricht einem hohen Quotienten von FEV<sub>1</sub> zu FVC. Insofern geht die Form der Fluss-Volumen-Kurve in die beiden Werte FEV<sub>1</sub> und FVC und den Quotienten FEV<sub>1</sub>/FVC ein. Bei Patienten mit COPD verschiebt sich der genannte 1-Sekunden-Punkt weg von FVC in Richtung des Peak-flow; dies korrespondiert einer größeren Differenz von FEV<sub>1</sub> zu FVC und einem kleineren Quotienten FEV<sub>1</sub>/FVC. Da das Auftreten einer Atemwegsobstruktion bei der COPD in der Regel mit einer stark konkaven Form der Fluss-Volumen-Kurve assoziiert ist, beinhalten die beiden Werte FEV<sub>1</sub> und FVC und ihre Differenz somit indirekt Information über die Kurvenform im Sinne der Atemflüsse. In einer linearen Regressionsanalyse, wie in der vorliegenden Arbeit verwendet, geht die Differenz zweier Messgrößen mit in das Ergebnis ein. Man könnte mit gleichem Ergebnis den Wert von FVC durch die Differenz zwischen FVC und FEV<sub>1</sub> unter Beibehaltung von FEV<sub>1</sub> ersetzen. Dies könnte erklären, warum der einfache Ansatz, der in der gegenwärtigen Arbeit als ausreichend gefunden wurde, keine nennenswert schlechteren Ergebnisse lieferte als ein komplexerer Ansatz [Das et al., 2019].

FEV<sub>1</sub> und FVC waren unabhängige Prädiktoren mit sehr ähnlichen Koeffizienten (siehe Tabelle 4) und in der Vorhersagekraft praktisch gleichwertig. Interessant ist, dass für Männer die Nomogramme sehr ähnlich ausfielen, wenn die anthropometrischen Informationen als Prädiktoren weggelassen wurden, bei Frauen allerdings ein deutlicher Unterschied zu sehen war (siehe Abbildung 4 und 5) Das spricht für zusätzliche modifizierende Effekte auf RV/TLC bei Frauen, die durch die eingeschlossenen Prädiktoren der Spirometrie nicht vollständig abgedeckt wurden. Zwar konnten solche Prädiktoren unter den verfügbaren Messgrößen nicht identifiziert werden, doch könnte dies mit einem erweiterten Satz von Lungenfunktionsgrößen möglich sein. Der Unterschied könnte damit zusammenhängen, dass die Lungenfunktion bei Frauen in stärkerem Maße durch anthropometrische Faktoren beeinflusst wird als bei Männern, wie es sich beispielsweise in einem unterschiedlichen Effekt des BMI auf die statischen Lungenvolumina bemerkbar machen könnte.

Obwohl die Vorhersage von RV/TLC erstaunlich gut allein durch FEV<sub>1</sub> und FVC möglich war, war doch ein nicht weiter reduzierbar Restfehler vorhanden, der in der Größenordnung von 6-7% lag, wenn RV/TLC als Prozent ausgedrückt wurde. Hierbei stellte sich die Frage, ob diese Restvariabilität einen unvermeidlichen Fehler darstellt, der *per se* keine weitere Information trägt, oder ob in ihr noch Information über eine individuell unterschiedliche Konstellation steckt, die den pathophysiologischen Charakteristika einzelner Patienten korrespondiert. Daher erscheint die Frage von Interesse, ob der individuelle Unterschied zwischen dem Grad der Überblähung, der durch die Spirometrie anhand einer forcierten Exspiration vorhergesagt wird, und dem Grad der Überblähung, der im Ganzkörperplethysmographen während Ruheatmung tatsächlich gemessen wird, Information über strukturelle Veränderung der Lunge, potentielle externe Einflüsse (z.B. durch Adipositas) oder andere Charakteristika eines funktionellen Phänotyps enthält. Diese Frage ging über die Fragestellung der vorstehenden Arbeit hinaus und erfordert zu ihrer Beantwortung zusätzliche Daten vor allem aus der Bildgebung.

Die vorstehend diskutierten Ergebnisse wurden in einer internationalen Zeitschrift publiziert [Alter P, Orszag J, Kellerer C, Kahnert K, Speicher T, Watz H, Bals R, Welte T, Vogelmeier CF, Jörres RA (2020). Prediction of air trapping or pulmonary hyperinflation by forced spirometry in COPD patients: results from COSYCONET. ERJ Open Res 6:00092-2020].

# 5.2. Zusätzliche Auswertung der Atemschleifen (LMU-Kohorte)

Um die Frage nach der Bedeutung der Atemflüsse für die Abschätzung von RV/TLC zu beantworten, wurde eine Teilkohorte von COSYCONET herangezogen, die im Studienzentrum des LMU Klinikums München (Arbeitsmedizin/Pneumologie) rekrutiert und untersucht worden war. Die Daten dieser Teilkohorte waren zwar Teil der gesamten COSYCONET-Kohorte (siehe Kapitel 5.1.), umfassten aber noch andere Daten, darunter die Atemflüsse, deren Werte aus den lokal gespeicherten Messprotokollen extrahiert wurden. Die zweite Fragestellung, die mit dieser Teilkohorte adressiert wurde, war diejenige nach der Information, die in der Form der Atemschleifen enthalten ist. Diese Frage hatte zwei Teilaspekte, erstens einen praktischen und zweitens einen prinzipiellen.

Der praktische Aspekt war durch die Überlegung begründet, dass bei der Ganzkörperplethysmographie die Verschlussdruckmessung (Shutter) den am stärksten mitarbeitsabhängigen Part darstellt und Fehler bei dieser Messung und folglich der Bestimmung der statischen Lungenvolumina immer wieder vorkommen. Da die Atemschleife und der korrespondierende spezifische Atemwegswiderstand ohne Verschlussdruckmessung bestimmt werden, war es von Interesse, zu eruieren, ob alleine aus der Form der Atemschleife Informationen über die statischen Lungenvolumina, insbesondere FVC und RV, gewonnen werden können. Diese Frage war auch prinzipiell von Interesse, um anhand einer detaillierten Analyse der Form und des zeitlichen Verlaufs der Atemschleifen möglicherweise Indices der Inhomogenität der Lungenbelüftung zu entwickeln, welche die Information aus den statischen Lungenvolumina ergänzten.

Wenngleich die statistische Teststärke (Power) durch die Fallzahl von n=90 im Vergleich zur gesamten COSYCONET-Kohorte eingeschränkt war, ließ sich doch die Aussage treffen, dass bei Einschluss von FEV<sub>1</sub> und FVC die Atemflüsse keinen zusätzlichen Beitrag zur Abschätzung von RV/TLC lieferten. Die Validität dieser Aussage wurde dadurch unterstrichen, dass die Koeffizienten von FEV<sub>1</sub> und FVC im Rahmen der statistischen Fehlergrenzen mit den Koeffizienten kompatibel waren, die aus der viel größeren Gesamtkohorte gewonnen worden waren. Somit erschien der Ansatz, die Abschätzung von RV/TLC alleine mittels FEV<sub>1</sub> und FVC vorzunehmen, gerechtfertigt.

Die zusätzliche Frage nach der Information, die in der Form der Atemschleife enthalten war, wurde durch eine Beschreibung dieser Schleifen mit numerischen Kenngrößen angegangen. Hierzu wurden sowohl die Druck-Fluss-Kurven als auch die Druck-Volumen-Kurven als auch die Fluss-Volumen-Kurven jeweils in- und exspiratorisch in Form von Flächen und Steigungen beschrieben. Hierbei wurde eine Reihe von verschiedenen Auswertemöglichkeiten geprüft.

Ein Problem ergab sich daraus, dass die zeitlich hoch aufgelösten Originalmesswerte, die aus der Datenbank des Ganzkörperplethysmographen extrahiert werden mussten, einer zusätzlichen

Kalibration und Normierung bedurften. Darüber hinaus wiesen die Originalmesswerte teilweise ein hohes Rauschen auf und mussten für eine Reihe von Auswertungen über die Zeit geglättet werden. Ferner war es erforderlich, zur Erhöhung der statistischen Verlässlichkeit über bis zu vier Atemschleifen eines Patienten zu mitteln. Bei den verschiedenartigen Auswertungen wurden unter anderem Äquivalente des konventionellen effektiven spezifischen Atemwegswiderstands erhalten, aber auch weitere, neuartige Parameter. Unter diesen erwies sich in der statistischen Analyse der Beziehung zu RV/TLC der "QVD" genannte Parameter als primär aussagekräftig. Der Parameter QVD war der Quotient aus Gesamtfläche der Druck-Volumen-Kurve dividiert durch die Gesamtfläche der Fluss-Volumen-Kurve einer entsprechenden Atemschleife. Dieser Parameter ist im Prinzip nach seiner Definition dem effektiven spezifischen Atemwegswiderstand sR<sub>eff</sub> ähnlich. Er wurde allerdings direkt aus den unnormierten Atemschleifen gewonnen und als Mittelwert von vier Messungen berechnet. Hierbei wurden die Quotienten für die einzelnen Kurven berechnet und sodann gemittelt.

Welche Art von Berechnung der Bestimmung von sR<sub>eff</sub> im verwendeten Ganzkörperplethysmographen und den ausgegebenen Werten zugrunde lag, ließ sich nicht eruieren, da die Software der Firma nicht zugänglich war. Jedoch war der Parameter QVD in der Regressionsanalyse dem sR<sub>eff</sub> überlegen, obgleich seine Korrelation mit sR<sub>eff</sub> sehr hoch war. Ferner stellte sich heraus, dass eine Anzahl anderer, die Atemschleife beschreibender Parameter weniger informativ als QVD war. Dies galt überraschenderweise auch für eine getrennte Auswertung von In- und Exspiration. Die in Kapitel 4.2. dargestellten Ansätze zur parametrischen Beschreibung der Atemschleifen, die parallel zu der direkten numerischen Analyse der Atemschleifen entwickelt wurden, wurden aufgrund der dort geschilderten Probleme nicht verwendet, da sich die Information auf zu viele Kurvenparameter verteilte, wenn man die Atemschleifen hinreichend genau parametrisch beschreiben wollte.

Gleichwohl war der statistische Beitrag des Parameters QVD in der Abschätzung von RV/TLC verglichen mit FEV<sub>1</sub> und FVC gering. Ferner war die Aussagekraft deutlich geringer als die von FEV<sub>1</sub> und FVC, wenn QVD alleine zur Prädiktion verwendet wurde. Dies zeigt, dass zwar prinzipiell in der Form der Atemschleife bzw. dem Wert von sR<sub>eff</sub> Information über trapped air bzw. Lungenüberblähung vorliegt, diese jedoch der in der forcierten Exspiration enthaltenen Information unterlegen ist. Aus den genannten Gründen erscheint es aussichtslos, alleine aus der Atemschleife den Grad der Überblähung verlässlich abschätzen zu wollen, falls die Verschluss-druckmessung fehlerhaft war.

# 5.3. Vergleich zweier Ganzkörperplethysmographen (Vergleichs-Kohorte)

Die Messungen der ersten Kohorte wurde nur mit einem Typ vom Ganzkörperplethysmograph durchgeführt, der von einem international weit verbreiteten Hersteller stammte. In COSYCONET war dieser Hersteller in allen Studienzentren bis auf eines vertreten; die Daten dieses Studienzentrums wurden in der Analyse der COSYCONET-Kohorte (siehe 5.1.) nicht berücksichtigt. Dieser Ausschluss erschien gerechtfertigt, da für Ganzkörperplethysmographen keine international verbindlichen Standards zur Prüfung der Übereinstimmung existieren, anders als für die Spirometrie. Zwar führen die Hersteller der Ganzkörperplethysmographen selber sorgfältige Überprüfungen durch, um die Korrektheit der gemessenen Volumina und Widerstände zu gewährleisten, jedoch handelt es sich bei diesen Prüfapparaturen wiederum i.d.R. um Eigenbauten, die ihrerseits fehlerhaft sein könnten. Ein Vergleich der Messungen zweier Typen von Ganzkörperplethysmographen ist derzeit aus der Literatur nicht bekannt; auch waren den Herstellern solche Vergleiche nicht geläufig.

Die Mehrzahl der Studienzentren aus COYCONET verwendete ein Gerät der Firma CareFusion (Jaeger, Viasys, Vyair), das eine abweichende Studienzentren ein Gerät der Firma Ganshorn. Daher bot sich ein Vergleich der Geräte innerhalb von COSYCONET an, zumal das eine Studienzentrum relativ viele Patienten zu COSYCONET beisteuerte und durch die gleiche Rekrutierungsprozedur die Vergleichbarkeit der Patienten gesichert war. Die Ergebnisse des Vergleichs beider Plethysmographen zeigten eine teils beträchtliche, vom spirometrischen Schweregrad der COPD abhängige Diskrepanz in den statischen Lungenvolumina, die sich zum einen in RV/TLC und zum anderen in FRC<sub>pleth</sub> äußerte. Es ist anzunehmen, dass die primäre Differenz auf die Vergleich der Messwerte mit Sollwerten, ihre klinische Interpretation sowie die Durchführung multizentrischer Studien relevant sein dürfte. Die Ergebnisse wurden den Herstellern mitgeteilt und haben bereits zu einer Überprüfung und teils auch Veränderung der Algorithmen geführt. Gleichwohl wäre ein systematischer Vergleich der Geräte an einer definierten Gruppe von Patienten für die Zukunft wünschenswert.

# 5.4. Eignung mathematischer Modelle zur Beschreibung der Atemschleifen

Bei der Analyse der Atemschleifen wurden verschiedene Ansätze verfolgt, um diese einerseits möglichst genau und in ihrem gesamten Spektrum von Formen, andererseits möglichst sparsam und mit einer minimalen Anzahl von Parametern zu beschreiben. Hierbei war ein weiteres Ziel, die Parameter auf eine möglichst plausible und eindeutige Weise physiologisch interpretierbaren Größen zuzuordnen.

Im ersten Modell wurde versucht, die Phase des Flusses mit Hilfe einer Gauß-Funktion in dem Sinne zu verändern, dass es im Verlauf zu einer zeitlich abhängigen Änderung der Phase relativ zur Phase des Druckes kam. Durch Multiplikation mit einer geeigneten Parabel wurde der kontinuierliche Anschluss der Atemzyklen aneinander sichergestellt. Die so erzeugte Phasenverschiebung führte zu einer Öffnung der Atemschleife speziell im exspiratorischen Teil. Die Anzahl der Parameter, die nötig war, um diese Schleifen zu modellieren, beschränkte sich auf 4. Hierbei ergaben sich zwei Probleme, zum einen Knicks der Kurven beim Nulldurchgang am Ende der Exspiration, zum anderen ungewollte Öffnungen der Atemschleifen auch in der Inspiration.

Aus diesem Grunde wurde die Beschreibung erweitert, indem die Gauß-Funktion mit einer logarithmischen Funktion kombiniert wurde, um die Phasenverschiebung stärker asymmetrisch über einen Atemzyklus zu gestalten. Hierdurch konnten zwar glattere Verläufe generiert werden, jedoch war gleichzeitig die Vielfalt der darstellbaren Kurven noch nicht groß genug, um alle praktisch beobachteten Kurven zu modellieren. Auch ergaben sich für einige Parameterkombinationen physiologisch nicht plausible Atemschleifen. Gleichwohl war im Vergleich zur einfachen Gauß-Funktion die Zahl der Parameter ebenfalls nur 4.

Die beobachteten Schwierigkeiten führten zu der Überlegung, mittels eines allgemeineren Ansatzes eine adäquate Beschreibung zu erreichen. Dieser Ansatz bestand darin, ein Polynom für den Phasenverlauf des Flusses anzunehmen. Da ein Polynom n-ten Grades durch insgesamt n+1 Parameter (Koeffizienten) beschrieben wird, konnte der Grad des Polynoms nicht beliebig hoch gewählt werden, wenn die Zahl der Parameter überschaubar bleiben sollte. Ferner hätte ein zu hoher Grad des Polynoms die Gefahr mit sich gebracht, zu viele durch Zufall bedingte Fluktuationen mit zu modellieren. Der Vergleich von Polynomen verschiedenen Grades ergab, dass ein Grad von 6 ausreichend groß war, um eine Vielfalt von Kurven zu beschreiben, und auf der anderen Seite eine noch überschaubare Zahl von Parameter implizierte.

Das Polynom hatte den Vorteil, dass in besonders einfacher Weise die Bedingungen der Stetigkeit sowie der Stetigkeit der Ableitung (Glattheit) zu Beginn und Ende eines Atemzyklus erreicht werden konnten. Beide Bedingungen führten zu einer Reduktion der Parameterzahl um 2, so dass 5 von 7 Parametern als frei wählbar verblieben. Die initiale Phase wurde auf 0 festgelegt, so dass ein weiterer Parameter entfiel und nur noch 4 Parameter verblieben. Von diesen wurden 3 Parameter mit den Koeffizienten a<sub>1</sub>, a<sub>2</sub> und a<sub>3</sub> identifiziert, während der vierte Parameter als relativer Zeitpunkt gewählt wurde, zu welchen der Fluss innerhalb eines Atemzyklus den Wert 0 erreichte.

Einer der Nachteile des Polynomansatzes war, dass die Parameter bezüglich ihres Einflusses auf die Kurvenform keine unmittelbare einsichtige Bedeutung hatten. Ferner war die Beziehung der Parameter zum Endergebnis verwickelt, sodass für eine gute Anpassung in einem Bereich der Kurve bisweilen der Preis einer wenig guten Anpassung in einem anderen Bereich gezahlt werden musste. Dies äußerte sich darin, dass teilweise 8-förmige Atemschleifen resultierten, mit einer inversen, physiologischen wenig plausiblen Öffnung im inspiratorischen Sektor. Entsprechend

konnten Flüsse auftreten, die den Druckänderungen entgegengesetzt waren. Die Dynamik der Flussverteilung über die Zeit brachte auch mit sich, dass die in- und exspiratorischen Volumina nicht zwingend gleich groß waren und daher durch einen weiteren Parameter auf die gleiche Größe gebracht werden mussten. Dieser Parameter würde dem Verhältnis der mittleren in- und exspiratorischen Widerstände entsprechen. Wenngleich auf diese Weise in vielen Fällen eine gute Beschreibung erreicht werden konnte, war doch unbefriedigend, dass dieser Amplitudenfaktor separat gewählt werden musste, obgleich von physiologischer Seite her anzunehmen ist, dass Atemwegswiderstände und Phasenverschiebungen eng miteinander zusammenhängen.

Als Alternative zum Polynommodell wurde eine direkte Beschreibung der Druck- und Flusskurven durch B-Splines auf ihre Eignung geprüft, die Atemschleifen möglichst akkurat und nachvollziehbar zu beschreiben. Die Splines bestehen aus standardisierten Polynomen, die allerdings nicht über den gesamten Atemzyklus, sondern jeweils stückweise an konsekutive Zeitintervalle des Atemzyklus angepasst wurden. Der Übergang zwischen zwei konsekutiven Intervallen ist durch einen Knotenpunkt markiert. Die Dichte der Knotenpunkte spiegelt somit die Dynamik der Kurven wider, da der Grad der gewählten Splines 3 (kubisch) und somit keine beliebige Dynamik innerhalb eines Zeitintervalls möglich war.

Ein Problem ergab sich daraus, dass Druck- und Flusskurve eine unterschiedliche zeitliche Dynamik zeigten und somit die optimalen Knotenpunkte für beide Signale verschieden waren. Die Zahl der Knotenpunkte war auf 7 Knoten in einem Atemzyklus plus Anfangs- und Endknoten festgelegt. Diese Begrenzung erfolgte, weil sonst auch Artefakte und Rauschen modelliert worden wären, und sie war ein Kompromiss aus Anpassungsfähigkeit und Fehleranfälligkeit. Ferner führten Fluktuationen unter Umständen dazu, dass in Bereichen des Flusses eine hohe Zahl an Knotenpunkten gelegt wurde, in denen keine besonderen pathophysiologischen Ereignisse zu erwarten waren. Dies galt vor allem für die Inspiration, mit der Folge, dass weniger Knotenpunkte für die komplexere Exspiration zu Verfügung standen. Sobald allerdings für Fluss als auch Druck die Knotenpunkte separat errechnet wurden, ein Fall, der bei einer Reihe von Kurven erprobt wurde, nahm die Zahl der Parameter noch einmal deutlich zu. Ferner war die Möglichkeit, Druck und Fluss über die Parameter direkt miteinander zu vergleichen, eingeschränkt, auch erschien auch die Möglichkeit einer Anbindung an ein physiologisches Model weiter erschwert.

In den vorstehenden Analysen wurden gegebenenfalls die Knotenpunkte des Flusses für den Druck verwendet. Eine Alternative wäre gewesen, Fluss und Druck und die gemeinsamen Knotenpunkte in einem einzigen Durchgang gemeinsam zu schätzen. Dies hätte eine wesentliche Modifikation der verfügbaren Schätzalgorithmen erfordert. Da nicht zu erwarten stand, dass hierdurch eine merkliche Verbesserung erreicht werden konnte, wurde auf diesen zusätzlichen Aufwand verzichtet. Die mathematischen Modellierungen der Kurven ergaben, dass man zwar die Atemschleifen mit einer nicht allzu hohen Zahl von Parametern beschreiben konnte, diese dann jedoch einen derartig deskriptiven Charakter annahmen, dass es unrealistisch war, sie an ein mathematischphysiologisches Modell einer inhomogenen Lunge anzukoppeln. Geblieben wäre allenfalls die Möglichkeit, über statistische Klassifikationsalgorithmen die Atemschleifen vermittels der Koeffizienten bestimmten rein phänomenologisch gefassten Typen zuzuordnen. Mit den heutigen numerischen Möglichkeiten hätte man, analog der Bildverarbeitung, dann allerdings gleich die Rohdaten ohne jede Anpassung klassifizieren können. Dies hätte nicht dem Ziel der Arbeit entsprochen, den Koeffizienten nach Möglichkeit eine physiologische Bedeutung zuordnen zu können. Ferner war zu beachten, dass die in der Software verwendete mathematische BTPS-Korrektur, welche die physikalische BTPS-Korrektur ersetzt hat, zu zusätzlichen Problemen führte, da sie die Form der Atemschleifen veränderte. Aus diesem Grunde erscheint es auch für die Zukunft wenig aussichtsreich, durch eine detaillierte Analyse der Form der Atemschleifen zusätzliche Informationen zu gewinnen, die über die Information hinausgehen, welche bereits in den Standardparametern des Ganzkörperplethysmographen enthalten ist. Dies allerdings mit verschiedenen Ansätzen gefunden zu haben, ist ein Ergebnis dieser Arbeit.

#### 5.5. Ausblick

Die vorliegenden Daten zeigten, dass der Quotient RV/TLC, der am verlässlichsten aus den Daten der Spirometrie abschätzbar war, noch einen Restfehler von ca. 6-7 % aufwies, wenn er anhand von FEV<sub>1</sub> und FVC in Kombination mit anthropometrischen Größen bestimmt wurde. Somit handelt es sich um denjenigen Grad an air trapping, wie er anhand der Spirometrie zu erwarten ist. Da bei der COPD verschiedene Phänotypen, insbesondere chronisch-obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem, auftreten, wäre es von Interesse, herauszufinden, ob aus der Differenz zwischen ganzkörperplethysmographisch gemessenem und spirometrisch vorhergesagtem Wert von RV/TLC Informationen über verschiedene Phänotypen gewonnen werden können. Ferner legen die Ergebnisse nahe, dass derartige Analysen für Männer und Frauen getrennt durchgeführt werden sollten, da die Beziehungen zu den Prädiktoren unterschiedlich ware. Dies zeigte sich auch darin, dass der Einfluss anthropometrischer Prädiktoren unterschiedlich war. Diese Beobachtungen fügen sich gut zu neuesten Analysen von COSYCONET-Daten, die nahelegen, dass bei Männern und Frauen Art und Grad der Zusammenhänge der Messgrößen der Lungenfunktion unterschiedlich ausfallen können.

### 6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Diagnostik und Beurteilung obstruktiver Lungenerkrankungen umfasst neben der Anamnese in der Regel Lungenfunktionsmessungen, die von unterschiedlicher Komplexität sein können und unter Verwendung unterschiedlicher Apparaturen und Messverfahren zustande kommen. Die wichtigsten Verfahren sind die Spirometrie und die Ganzkörperplethysmographie. Letztere liefert unter anderem Information über den Grad der Lungenüberblähung bzw. den Anteil schlecht belüfteter Lungenbereiche (trapped air, gefesselte Luft). Diese werden in der Regel durch die funktionelle Residualkapazität (FRC) bzw. das Residualvolumen (RV) beschrieben. Das RV wird oft als Anteil an der totalen Lungenkapazität (TLC) beschrieben, und dieser Anteil wird als RV/TLC bezeichnet. Die Spirometrie wird bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zur Einteilung in Schweregrade verwendet und beschreibt wichtige Aspekte der Lungenfunktionseinschränkung, vor allem die Atemwegsobstruktion. Der Grad der Lungenüberblähung bzw. trapped air steuern weitere wichtige Informationen bei, derer Bedeutung für den klinischen Zustand, die Beurteilung medikamentöser Effekte und die Prognose des Verlaufs gezeigt wurde. Jedoch ist ein Ganzkörperplethysmograph in der Regel nur in spezialisierten pneumologischen Praxen und Kliniken vorhanden. Aus diesem Grunde ist es sinnvoll, zu prüfen, inwieweit Informationen über die genannten Lungenvolumina aus der Spirometrie ableitbar sind. Dieses Problem ist sogar dann relevant, wenn ein Ganzkörperplethysmograph zur Verfügung steht, da die Messung der genannten Volumina über ein spezielles Manöver erfolgt, das eine gewisse Mitarbeit des Patienten verlangt und daher bisweilen mit Fehlmessungen verbunden ist.

Auf Basis dieser Überlegungen verfolgte die vorliegende Arbeit die Fragestellung, zu eruieren, ob und mit welcher Genauigkeit der Grad der Lungenüberblähung bzw. trapped air aus anderen Messungen abgeschätzt werden kann. Dies erfolgte zum einen anhand der Messgrößen der Spirometrie. Das Ziel war, eine möglichst einfache, praktisch handhabbare Formel zu finden sowie zu prüfen, ob und inwieweit die Atemflüsse bei verschiedenen Volumina eine Rolle spielen. Darüber hinaus wurde untersucht, ob Ganzkörperplethysmographen verschiedener Hersteller Unterschiede ihrer Messwerte zeigen; diese Frage ist für die Abschätzung und Beurteilung statischer Lungenvolumina offensichtlich relevant. Zu diesem Zweck wurden (1) die Daten einer großen COPD-Kohorte (COSYCONET) herangezogen, ferner (2) detaillierte Daten einer Subkohorte von COSYCONET (LMU Klinikum München), sowie (3) die Daten einer weiteren Subkohorte von COSYCONET, die mit einem Ganzkörperplethysmographen eines anderen Herstellers gewonnen worden waren (Vergleichs-Kohorte).

Die Daten der LMU-Innenstadt-Kohorte wurden (4) zugleich dafür verwendet, eine detaillierte Analyse der Atemschleifen zu leisten, die im Ganzkörperplethysmographen gemessen wurden, mit dem Ziel, aus ihrer Form Informationen über Lungenüberblähung und trapped air abzuleiten. Dahinter stand die Überlegung, in dem Falle, dass das Verschlussdruckmanöver keine glaubwürdigen Messwerte lieferte, dennoch aus den Atemschleifen quantitative Schlüsse zu ziehen. Um diese Aufgabe zu leisten, wurden die Atemschleifen auf verschiedene Weise mathematisch modelliert, mit dem Ziel, eine zugleich möglichst gute und kompakte Beschreibung zu erzielen. Diese Strategie war auch durch die Überlegung motiviert, Parameter, welche die Form der Kurven beschrieben, möglicherweise an ein Mehrkompartimentenmodell der Lunge koppeln zu können.

Die COSYCONET-Kohorte umfasste nach Auswahl eines geeigneten Subkollektivs 1988 Patienten mit bis zu 4 Folgevisiten, mit dem Ergebnis, dass insgesamt 7157 Messungen zur Verfügung standen. Es wurden nur Messungen eingeschlossen, die mit Ganzkörperplethysmographen eines bestimmten Herstellers erhoben worden waren. Hierbei stellte sich der Quotient RV/TLC als diejenige Messgröße heraus, welche die beste Abschätzung anhand der Spirometrie erlaubte; daher wurde die Auswertung auf diesen Quotienten fokussiert. Als weiteres Ergebnis fand sich, dass für Männer und Frauen unterschiedliche Formeln für RV/TLC angebracht waren. Die maßgeblichen Prädiktoren aus der Spirometrie waren FEV<sub>1</sub> und FVC, jeweils in Prozent vom Sollwert (GLI), ferner Alter, BMI und Größe. Der mittlere Fehler der Schätzung von RV/TLC lag in der Größenordnung von 0,06. In analoger Weise war es möglich, dass Bestehen einer klinisch signifikanten Erhöhung von RV/TLC mit guter Genauigkeit aus der Spirometrie abzuschätzen, und dies sogar für Patienten der COPD-Schweregrade 1 und 2. Die Ergebnisse konnten in Form von Nomogrammen übersichtlich und praktisch handhabbar dargestellt werden.

Die analoge Analyse der LMU-Kohorte (n=90) führte zu einem ähnlichen Ergebnis bezüglich FEV<sub>1</sub> und FVC, ergab jedoch zusätzlich, dass die Atemflüsse bei der Abschätzung von RV/TLC keine Rolle spielten. Zusätzlich fand sich, dass in der Vergleichs-Kohorte bei gleichen Werten von FEV<sub>1</sub>, FVC und Kovariaten der Wert von RV/TLC um einen Betrag um ca. 0,07 niedriger lag als in der COSYCONET-Kohorte. Dies war offensichtlich auf den Ganzkörperplethysmographen zurückzuführen, der von einem anderen Hersteller stammte. Zusätzliche Analysen legten nahe, dass die Unterschiede im Wesentlichen durch eine unterschiedliche Messung der funktionellen Residualkapazität (FRC) beim Verschlussdruckmanöver bedingt waren.

Die mathematischen Auswertungen der Atemschleifen, die mit den Daten der LMU-Kohorte erfolgten, ergaben, dass sowohl mit Ansätzen, welche die Phasenverschiebung zwischen Druck und Fluss beschrieben, als auch mit verschiedenen Polynomansätzen, welche Druck- und Flusskurve direkt beschrieben, befriedigende Beschreibungen der Atemschleifen zu erzielen waren. Die Polynomansätze umfassten neben freien Polynomen auch die Beschreibung der Flussund Druckkurven mittels kubischer B-Splines. Allerdings stellte sich in der Regel die Zahl der erforderlichen Parameter als groß heraus, ferner waren sie so miteinander gekoppelt, dass eine physiologische Interpretation nicht möglich war. Als weitere Schwierigkeit ergab sich, dass eine optimale Beschreibung mit möglichst wenig Parametern dazu führte, dass die Bezugszeitpunkte in den Fluss- und Druckkurven nicht mehr die gleichen waren. In der alternativen, rein numerischen Beschreibung der Atemschleifen erwies sich als beste Option eine Beschreibung der Öffnung der Schleifen mit einem Parameter, der Ähnlichkeit zu der Auswertung des effektiven Atemwegswiderstandes aufwies. Dieser Parameter war sogar ein zusätzlicher, statistisch signifikanter Prädiktor von RV/TLC über die Prädiktoren FEV<sub>1</sub> und FVC hinaus, allerdings war der Zugewinn an Genauigkeit gering, so dass im Falle eines fehlgeschlagenen Verschlussdruckmanövers die Abschätzung von RV/TLC aus der Spirometrie ausreichen sollte.

Die vorliegende Arbeit erbrachte somit die folgenden Hauptergebnisse: Eine Beschreibung der Atemschleifen, die im Ganzkörperplethysmographen erhalten werden, erfordert ausgefeilte mathematische Modellierungen, die sich nicht in einfacher, praktikabler Weise in Algorithmen zur Abschätzung von Lungenüberblähung bzw. trapped air umsetzen lassen, für den Fall, dass das Verschlussdruckmanöver unglaubwürdige Werte liefert. Andererseits erwies sich die Spirometrie als überraschend guter Prädiktor des Quotienten RV/TLC bei Patienten mit COPD. Im Gegensatz zur Erwartung trugen die Atemflüsse keine zusätzlichen Informationen zur Abschätzung bei, vielmehr genügten die Standardmessgrößen FEV1 und FVC im Verein mit anthropometrischen Daten. Dies war vermutlich deshalb der Fall, weil das Verhältnis dieser beiden Messgrößen zusammen mit ihren absoluten Werten die Fluss-Volumen-Kurve bei Patienten mit COPD bereits sehr gut beschreibt. Diese Ergebnisse können unmittelbar angewendet werden, vor allem in Form einfacher Nomogramme, die in dieser Arbeit sowie der entsprechenden Publikation dargestellt sind. Ein weiteres wichtiges Ergebnis war, dass die Ganzkörperplethysmographen zweier gut am Markt vertretener Hersteller deutliche Unterschiede in den Werten von RV/TLC ergaben, die auf das Verschlussdruckmanöver zurückgeführt werden konnten. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, für Ganzkörperplethysmographen ähnliche Vergleichsmessungen bzw. Standardisierungsprozeduren durchzuführen, wie diese für Spirometer bereits etabliert sind. Die beschriebenen Resultate wurden bei Patienten mit COPD erhalten, und es bleibt künftigen Analysen vorbehalten, zu prüfen, inwieweit die Formeln zur Abschätzung von RV/TLC anhand der Spirometrie auch für gesunde Personen oder Patienten mit anderen Atemwegserkrankungen gelten.

# 7. LITERATURVERZEICHNIS

Alter P, Jörres RA, Watz H, Welte T, Gläser S, Schulz H, Bals R, Karch A, Wouters EFM, Vestbo J, Young D, Vogelmeier CF (2018a). Left ventricular volume and wall stress are linked to lung function impairment in COPD. Int J Cardiol 261:172-178.

Alter P, Rabe KF, Schulz H, Vogelmeier CF, Jörres RA (2018b). Influence of body mass on predicted values of static hyperinflation in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 13:2551-2555.

Alter P, Watz H, Kahnert K, Pfeifer M, Randerath W J, Andreas S, Waschki B, Kleibrink BE, Welte T, Bals R, Schulz H, Biertz F, Young D, Vogelmeier CF (2018c). Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling. Respir Med 137:14-22.

Alter P, Mayerhofer BA, Kahnert K, Watz H, Waschki B, Andreas S, Biertz F, Bals R, Vogelmeier CF, Jörres RA (2019). Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 14:2163-2172.

Alter P, Orszag J, Kellerer C, Kahnert K, Speicher T, Watz H, Bals R, Welte T, Vogelmeier CF, Jörres RA (2020). Prediction of air trapping or pulmonary hyperinflation by forced spirometry in COPD patients: results from COSYCONET. ERJ Open Res 6:00092-2020.

Budweiser S, Jörres RA, Pfeifer M (2008). Treatment of Respiratory Failure. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 3:605-618.

Burack A, Newell Jr. John D, Keefe T, Hoffmann E, Granaroth J, Castro M, Fain F, Wenzel S (2009). A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. Chest 135:48-56

Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, MacNee W, Make BJ, Rennard SI, Stockley RA, Vogelmeier C, Anzueto A, Au DH, Barnes PJ, Burgel PR, Calverley PM, Casanova C, Clini EM, Cooper CB, Coxson HO, Dusser DJ, Fabbri LM, Fahy B, Ferguson GT, Fisher A, Fletcher MJ, Hayot M, Hurst JR, Jones PW, Mahler DA, Maltais F, Mannino DM, Martinez FJ, Miravitlles M, Meek PM, Papi A, Rabe KF, Roche N, Sciurba FC, Sethi S, Siafakas N, Sin DD, Soriano JB, Stoller JK, Tashkin DP, Troosters T, Verleden GM, Verschakelen J, Vestbo J, Walsh JW, Washko GR, Wise RA, Wouters EF, ZuWallack RL; ATS/ERS Task Force for COPD Research (2015). An Official American Thoracic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 191:4-27. Crieé CP, Berdel D, Heise D, Jörres RA, Kardos P, Köhler D, Leupold W, Magnussen H, Marek W, Merget R, Mitfessel H, Rasche K, Rolke M, Smith HJ, Sorichter S, Worth H (2009). Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). Dustri-Verlag, Dr. Karl Feistle, München 2009.

Criée CP, Sorichter S, Smith H J, Kardos P, Merget R, Heise D, Berdel D, Köhler D, Magnussen H, Marek W, Mitfessel H, Rasche K, Rolke M, Worth H, Jörres RA (2011). Working Group for Body Plethysmography of the German Society for Pneumology and Respiratory Care. Body plethysmography--its principles and clinical use. Respir Med 105:959-971.

Criée CP, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jörres RA, Kabitz HJ, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schürmann W, Smith HJ, Sorichter S, Voshaar T, Worth H (2015). Leitlinie zur Spirometrie: Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. Nachdruck aus Pneumologie 69:147-164.

Das N, Topalovic M, Aerts JM, Janssens W (2019). Area under the forced expiratory flowvolume loop in spirometry indicates severe hyperinflation in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 14:409-418.

Gibson G (2009). Clinical Tests of Respiratory Function Third Edition, Publisher: Hodder Arnold; ISBN -13 978-0-340-92561-4.

Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann H-C, Hiltl S, Bauersachs J, Welte T (2018). Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. Lancet Respir Med 6:368-378.

Kahnert K, Alter P, Young D, Lucke T, Heinrich J, Huber R M, Behr J, Wacker M, Biertz F, Watz H, Bals R, Welte T, Wirtz H, Herth F, Vestbo J, Wouters EF, Vogelmeier CF, Jörres RA (2017). The revised GOLD 2017 COPD categorization in relation to comorbidities. Respir Med 134:79-85.

Kahnert K, Jobst B, Biertz F, Biederer J, Watz H, Huber RM, Behr J, Grenier PA, Alter P, Vogelmeier CF, Kauczor HU, Jörres RA (2018). Relationship of spirometric, body plethysmographic, and diffusing capacity parameters to emphysema scores derived from CT scans. Chron Respir Dis 16: 1-10. Kahnert K, Jörres RA, Kauczor HU, Biederer J, Jobst B, Alter P, Biertz F, Mertsch P, Lucke T, Lutter JI, Trudzinski FC, Behr J, Bals R, Watz H, Vogelmeier CF, Welte T (2020). Relationship between clinical and radiological signs of bronchiectasis in COPD patients: Results from COSYCONET. Respir Med 172:106117.

Karch A, Vogelmeier C, Welte T, Bals R, Kauczor H U, Biederer J, Heinrich J, Schulz H, Gläser S, Holle R, Watz H, Korn S, Adaskina N, Biertz F, Vogel C, Vestbo J, Wouters EFM, Rabe KF, Söhler S, Koch A, Jörres RA, COSYCONET Study Group (2016). The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. Respir Med 114:27-37.

Kellerer C, Jankrift N, Jörres RA, Klütsch K, Wagenpfeil S, Linde K, Schneider A (2019). Diagnostic accuracy of capnovolumetry for the identification of airway obstruction - results of a diagnostic study in ambulatory care. Respir Res 20:92.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J, ATS/ERS Task Force (2005). Standardisation of spirometry. Eur Respir J 26:319-338.

Nambu A, Zach J, Schroeder J, Jin G, Kim S, Kim Y, Schnell C, Bowler R, Lynch D (2016). Quantitative computed tomography measurements to evaluate airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship to physiological measurements, clinical index and visual assessment of airway disease. Eur J Radiol 85:2144-2151

O'Donnell D E (2001). Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. Med Sci Sports Exerc 33:S647-655.

O'Donnell D E, Casaburi R, Frith P, Kirsten A, De Sousa D, Hamilton A, Xue W, Maltais F (2017). Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD. Eur Respir J 49:1601348.

Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MSM, Zheng J, Stocks J, ERS Global Lung Function Initiative (2012). Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 40:1324-1343.

Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC (1993). Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 16:5-40. Ruppel GL (2012). What is the clinical value of lung volumes? Respir Care 57:26-35; discussion 35-38.

Santus P, Radovanovic D, Di Marco S, Valenti V, Raccanelli R, Blasi F, Centanni S, Bussotti M (2015). Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 10:1917-1923.

Singh D, Agusti A, Antonio Anzueto, Barnes P J, Bourbeau J, Celli BR, Criner GJ, Frith P, Halpin DMG, Han M, Varela M L, Martinez F, Montes de Oca M, Papi A, Pavord I, Roche N, Sin D, Stockley R, Vestbo J, A Wedzicha J, Vogelmeier C (2019). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report. Eur Respir J 18;53.

Stocks J, Godfrey C, Beadsmore C, Bar-Yishay E, Casttile R (2001). ERS/ATS Task force on standards for infant respiratory function testing. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. Eur Respir J 17:302-12.

Stone IS, Barnes NS, James WY, Midwinter D, Boubertakh R, Follows R, John L, Petersen SE (2016). Lung Deflation and Cardiovascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med 193:717-726.

Struss N, Bauersachs J, Welte T, Hohlfeld JM (2019). Left heart function in COPD: Impact of lung deflation. Herz 44:477-482.

Vogel-Claussen J, Schönfeld CO, Kaireit TF, Voskrebenzev A, Czerner CP, Renne J, Tillmann HC, Berschneider K, Hiltl S, Bauersachs J, Welte T, Hohlfeld JM (2019). Effect of Indacaterol/Glycopyrronium on pulmonary perfusion and ventilation in hyperinflated patients with chronic obstructive pulmonary disease (CLAIM). A double-blind, randomized, crossover trial. Am J Respir Crit Care Med 199:1086-1096.

Vogelmeier CF, Criner GJ, Anzueto M, Barnes P, Bourbeau J, Celli BR, Chen E, Decramer M, Fabbri L, Frith P, Halpin DMG, Varela M V L, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin D, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A (2017). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med 195:557-582.

# 8. ANHANG

# 8.1. Abkürzungsverzeichnis

<u>Spirometrie</u>

FEV <sub>1</sub>	Forciert-exspiratorische Vitalkapazität [Liter]
FVC	Forcierte Vitalkapazität [Liter]
MEF(25,50,75)	Maximale forciert-exspiratorische Atemflüsse bei 25,50,75% der inspiratorischen Vitalkapazität [L/s]
MEF2575	Mittlerer exspiratorischer Fluss zwischen 75 und 25% der inspiratorischen Vitalkapazität [L/s]
FEF(25,50,75)	Maximale forciert-exspiratorische Atemflüsse bei 25,50,75% der exspiratorischen Vitalkapazität (invers zu MEFs) [L/s]
FEF2575	Mittlerer exspiratorischer Fluss zwischen 75 und 25% der exspiratorischen Vitalkapazität, entspricht MEF2575 [L/s]
IVC	(langsame) inspiratorische Vitalkapazität [Liter]
Ganzkörperplethysmographie	
R <sub>aw</sub>	Atemwegswiderstand [kPa*s/L]
SR <sub>aw</sub>	Spezifischer Atemwegswiderstand [kPa*s]
SR <sub>eff</sub>	Spezifischer Atemwegswiderstand (effektiv) [kPa*s]
SR <sub>tot</sub>	Spezifischer Atemwegswiderstand (total) [kPa*s]
ERV	Exspiratorisches Reservevolumen [Liter]
FRC <sub>pleth</sub>	Funktionelle Residualkapazität (plethysmographisch) [Liter]
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen [Liter]
RV	Residualvolumen [Liter]
TLC	Totale Lungenkapazität [Liter]
Diffusionskapazität/Gasverdün	nung
TLCO	Diffusionskapazität für CO (Transferfaktor) [mmol/l/kPa]
КСО	Volumenbezogene Diffusionskapazität für CO (Transferkoeffizient) [mmol/kPa]
VA	Alveoläres Volumen [Liter]

# Andere Abkürzungen

BMI	Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )
BTPS	Body Temperature Pressure Saturated
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
EGKS	Europäische Gemeinschaft für Kohle und Stahl
ERS	European Respiratory Society
GLI	Global Lung Function Initiative
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Tabelle 1: Extrahierte Datei aus dem Ganzkörperplethysmographen als Rohdaten	19
Tabelle 2: Basisdaten der COSYCONET-Kohorte (Visite 1)	31
Tabelle 3: Basisdaten der Patienten zu den Zeitpunkten Visite 2 bis Visite 5	32
Tabelle 4: Ergebnisse der multiplen gemischten Regressionsanalysen mit RV/TLC	
als abhängiger Variablen aus der COSYCONET-Kohorte	32
Tabelle 5: Basisdaten der LMU-Kohorte	36
Tabelle 6: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen mit RV/TLC als	
abhängiger Variablen aus der LMU-Kohorte	36
Tabelle 7: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen aus der LMU-Kohorte	
mit RV/TLC als abhängiger Variablen mit den mittleren Atemflüssen	
(analog zu Tabelle 6)	38
Tabelle 8: Ergebnisse der multiplen gemischten Regressionsanalysen mit	
RV/TLC als abhängigen Variablen aus den Flüssen aus der LMU-	
Kohorte mit dem Flächenparameter QVD der Atemschleifen	38
Tabelle 9: Basisdaten zur Vergleichs-Kohorte (Gruppe 3)	39
Tabelle 10: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen mit RV/TLC als abhängiger	
Variablen in der Vergleichs-Kohorte (Gruppe 3) nach Geschlecht getrennt	40
Tabelle 11: Regressionsanalyse für RV/TLC der Vergleichs-Kohorte für Männer	
und Frauen zusammengenommen einschließlich der Abhängigkeit vom	
Geschlecht	41
Tabelle 12: Kombinierte Regressionsanalyse für RV/TLC der COSYCONET-Kohorte	
und Vergleichs-Kohorte für Männer und Frauen zusammengenommen	
einschließlich der Abhängigkeit vom Typ des Ganzkörperplethys-	
mographen	42
Tabelle 13: Knotenpunkte für Fluss und Druck, die in den Abbildungen 30 und 31	
als vertikale Linien gezeigt sind	68

Tabelle 14: Zwei Sätze von Knotenpunkten, die für Fluss und Druck getrennt berechnet wurden

72

Tabelle 15: Zwei Sätze von Knotenpunkten, die für Fluss und Druck getrennt	
berechnet wurden	72
Tabelle 16: Zwei Sätze von Knotenpunkten, die für Fluss und Druck getrennt	
berechnet wurden	73
Tabelle 17: Zwei Sätze von Knotenpunkten, die für Fluss und Druck getrennt	
berechnet wurden	74
Taballa 10, Zana' Citara and Kastanana Ita atta Cita Flavora d Davida attactive	
Tabelle 18: Zwei Satze von Knotenpunkten, die für Fluss und Druck getrennt	
berechnet wurden	75
Tabelle 19: Zwei Sätze von Knotenpunkten, die für Fluss und Druck getrennt	
berechnet wurden	76

Abbildung 1: Korrektur von Atemschleifen	20
Abbildung 2: In den 3 Teilbildern sind 2 Sinuskurven gegeneinander aufgetragen mit unterschiedlichen Phasenverschiebungen)	24
Abbildung 3: Schematische Aufzeichnung von Spline-Funktionen mit 7 Knoten- punkten	27
Abbildung 4: Resultierende Flusskurve aus den Spline-Funktionen	28
Abbildung 5: Koeffizienten für die follow-up-Visiten für die Vorhersage von RV/TLC in den Regressionsmodellen für die Visiten V1 bis V5 (COSYCONET- Kohorte).	30
Abbildung 6: Voraussage von RV/TLC durch FEV <sub>1</sub> , FVC und die anthropometrischen Kovariaten	33
Abbildung 7: Vorhersage von RV/TLC anhand von FEV1 und FVC; Nomogramm	33
Abbildung 8: Prädiktion der Lungenüberblähung bzw. trapped air (RV/TLC > ULN) für Männer und Frauen anhand der Ergebnisse von Tabelle 4	34
Abbildung 9: ROC-Kurven für die Vorhersage von RV/TLC anhand verschiedener Sätze von Prädiktoren	35
Abbildung 10: Vergleich der Kohorten und deren Ganzkörperplethysmographen bzgl. RV/TLC	42
Abbildung 11: Vergleich der Kohorten und deren Ganzkörperplethysmographen bzgl. FRC	43
Abbildung 12: Zwei Sinuskurven mit einer Phasenverschiebung des Y-Wertes gegenüber des X-Wertes von 0,02	44
Abbildung 13: Einzelkurven	45
Abbildung 14: Atemschleife mit Phasenverschiebung	45
Abbildung 15: Komponenten der Phase	47
Abbildung 16: Atemschleife (Druck-Fluss-Kurve)	48

Abbildung 17:	Volumen-Kurven	48
Abbildung 18:	Phaseneffekt im Zeitverlauf	49
Abbildung 19:	Gaußfunktion-Modifizierte Flussschleife (Vergleich zur Sinuskurve)	49
Abbildung 20:	Modellvarianten des Gaußfunktionsmodells	50
Abbildung 21:	Modifizierte Gaußfunktionsatemschleife	52
Abbildung 22:	Modifizierte Gaußfunktion und die resultierende Phase	52
Abbildung 23:	Druck-Volumen bzw. Fluss-Volumen-Kurve (modifizierte Gaußfunktionsmodell)	53
Abbildung 24:	Aus einer modifizierte Gaußfunktion entstandene Flusskurve bzw. Volumenkurve	55
Abbildung 25:	Modellvarianten des modifizierten Gaußfunktionsmodells	53
Abbildung 26:	Durch ein Polynom resultierende Phase	58
Abbildung 27:	Aus einem Polynom entstandene Flusskurve bzw. Volumenkurve	58
Abbildung 28:	Aus einem Polynom entstandene Druck- bzw. Flussvolumenkurve	59
Abbildung 29:	Atemschleife mit Polynom-Phasenfunktion	59
Abbildung 30:	Varianten des Polynommodells für die Phase des Flusses	63
Abbildung 31:	Vergleich zweier Polynommodellvarianten an einer Rohdatenschleife	64
Abbildung 32:	Rohdaten von einer Fluss- (y) Druck-Kurve (x) eines Patienten	66
Abbildung 33:	Mit B-Spline erzeugte Anpassung der Flussrohdaten	66
Abbildung 34	Mit B-Splines erzeugte Anpassung der Rohdaten des Druckes	67
Abbildung 35:	Die aus den jeweiligen Splines resultierende Atemschleife	67
Abbildung 36:	Verlauf der durch die Splines generierten Fluss- bzw. Druck Kurven über die Zeit	68
Abbildung 37:	Verlauf der Phasen von Fluss- (schwarz) und Druckkurve (rot) auf der Y-Achse über einem Atemzyklus des Zeitintervalls $[0, 2\pi]$	69

Abbildung 38:	Druckdaten und angepasste B-Splines mit den für die Druckkurve	
	errechneten Knotenpunkten (blaue Linie) und mit den aus der Flusskurve	e
	erhaltenen Knotenpunkten (rote Linie)	69
Abbildung 39:	Flussdaten und angepasste B-Splines mit den für die Flusskurve	
	errechneten Knotenpunkten (grüne Linie) und mit den aus der	
	Druckkurve erhaltenen Knotenpunkten (blaue Linie).	70
Abbildung 40:	Druckdaten und angepasste B-Splines mit den für die Druckkurve	
	errechneten Knotenpunkten (blaue Linie) und mit den aus der	
	Flusskurve erhaltenen Knotenpunkten (rote Linie).	71
Abbildung 41:	Druckdaten und angepasste B-Splines mit den für die Druckkurve	
	errechneten Knotenpunkten (blaue Linie) und mit den aus der	
	Flusskurve erhaltenen Knotenpunkten (rote Linie).	72
Abbildung 42:	Flusskurve mit der B-Spline-Anpassung (grüne Linie) und den	
-	errechneten Knotenpunkten (vertikale rotgestrichelte Linien) gegen	
	die normierte Zeit aufgetragen	73
Abbildung 43:	Druckkurve mit zwei Anpassungen, nämlich durch die eigens für die	
-	Druckkurve errechneten Knotenpunkte (rot) als auch die aus der	
	Anpassung der Flusskurve entstandenen Knotenpunkte (blau)	74
Abbildung 44:	Druckkurve eines Patienten mit zwei Anpassungen, einmal mit den	
U	Knotenpunkten des Druckes (blau Linie) und zum anderen mit den	
	Knotenpunkten des Flusses	74
Abbildung 45:	Rohdaten einer Atemschleife eines Patienten, bei dem praktisch keine	
6	Öffnung der Atemschleife zu erkennen war	75
Abbildung 46:	Beispiel einer Druckkurve eines Patienten, bei dem die Ungenauigkeit	
	der B-Spline-Anpassung (mit den Knotenpunkten des Flusses) am	
	Ende der Exspiration auffällt	75
Abbildung 47:	Druckkurve eines weiteren Patienten, bei welchem die B-Spline-	
	Anpassungen mit den Knotenpunkten des Drucks (blaue Linie)	
	sowie des Flusses (rote Linie) gut übereinstimmten	76

Abbildung 48: Flusskurve mit B-Spline und die resultierende Atemschleife der
	Splines der Druck und Flussdaten	76
Abbildung 49:	Rohdaten einer Flusskurve mit den Anpassungen durch B-Spline, die entweder durch die Knotenpunkte der Flusskurve (grüne Linie) oder durch Knotenpunkte der zugehörigen Druckkurve erfolgten	77
Abbildung 50:	Rohdaten einer Atemschleife (linkes Teilbild), sowie über 11 Punkte geglättete Version (rechtes Teilbild)	79
Abbildung 51:	Phasenkurve des Drucks relativ zu einem Sinus nach Normierung der Druckkurve auf eine Amplitude von 1 für Inspiration und für Exspiration	79
Abbildung 52:	Geglättete Originaldaten einer Atemschleife bei einem Patienten mit COPD	81
Abbildung 53:	Beschreibung der in Abbildung 52 gezeigten Daten mittels der Modelle 2-4	81

#### 8.4. R-Code für die Berechnungen der Atemschleifen

# 8.4.1. Integralberechnungen

```
#Daten laden
setwd("~/Dropbox/OUT/R/Input")
setwd("C:/Users/IRQ/Dropbox/OUT/R/Input/")
# # Libraries
library(splines)
library(rms)
library(freeknotsplines)
library(mgcv)
library(dplyr)
library(openxlsx)
library(ggplot2)
# # master data
# # Trials is a number
# # PatId is character
patExtrVals <- function(PatId, Trials){</pre>
  dat
          <-read.csv2("masterdataall.csv", header=TRUE)</pre>
  dat[, "PatId"] <- as.character(dat[, "PatId"])</pre>
  Pat1 <- dat$PatId== PatId & dat$Trial== Trials
  dataPat1 <- dat[Pat1, ]</pre>
  # # Calculations
  Т
    <- length(dataPat1$Time)
  Х
    <- dataPat1$Time/(T/(2*pi))
  F <- dataPat1$F/500
  D <- dataPat1$D/200</pre>
  Do <- dataPat1$Do/200
  V <- dataPat1$V
  # F
  w3<-max(V)
  # #
  l <- length(V)</pre>
  w2 <- V[1]
  ##FLuss Korrektur
  Fk <- F/(w3/(w3-w2))
  ##Volumenkorrektur
  Vmax<-which.max(V)
  Vi <- V[1:Vmax]
  Vmax1 <- Vmax+1
  Ve <- V[Vmax1:1]</pre>
  Vik <- w3-(w3-Vi)/(w3/(w3-w2))
  Vk <- c(Vik,Ve)
  # w3
  # max(Fk)
  # min(Fk)
  ### Here we start to intergral Flow / Volume.
  ##Fläche FLuss/Volumen
  #We differenciate between Inspiration and Exspiration
  #that is define by Flow, if Flow is Pos=Insp, neg=exspi.
  Fkins <-subset(Fk, Fk >=0)
  Fkins <-subset(Fk, Fk >=0)
       <-length(Fkins)
  lf
  ldV <- length(Vk)
  #in order to mutiply with deltaV we need to shift the corrected Volumen
column
  VVVshiftx <- Vk[2:ldV]
  VVVshiftxx <- Vk[ldV]
  VVVshift <- c(VVVshiftx, VVVshiftxx)
  deltaVVxx <- VVVshift-Vk
  insertVk
            <- (Vk[1])
  #there is no deltaV1, thats why we need an extra (V[1])
  deltaVVV
               <-c(insertVk,deltaVVxx)
  # #
  QTrialVF
              <- Fk*deltaVVV[1:ldV]
  #Here we devide the hole in In- and Exspiration
```

```
InspiratorVF <-QTrialVF[1:lf]</pre>
  ExspiratVF <- QTrialVF[lf:l]</pre>
  #And finally sum up these two
  InspVF <- sum(InspiratorVF)</pre>
  ExspVF <- sum(ExspiratVF)</pre>
       <- ExspVF/InspVF
  OVF
  InspVF # # To keep
  ExspVF # # To keep
        # # To keep
  QVF
  # the quotient we needed :QVF
  ###Now the same with Pressure
  ##Fläche Volumen/Druck
  Dins <- subset(D, D >=0)
  ldd <- length(Dins)</pre>
  QTrialVD <- D*deltaVVV[1:ldV]
  InspiratorVD <- QTrialVD[1:ldd]</pre>
  ExspiratVD <- QTrialVD[ldd:l]
               <- sum(InspiratorVD)
  InspVD
               <- sum(ExspiratVD)
  ExspVD
  QVD
               <- ExspVD/InspVD
  -
InspVD # # To keep
  ExspVD # #
              To keep
  QVD # # To keep
  ### The last one is also very similar. Its Flow against the Pressure
  #Integral von Flussdruckschleife
  Fkins <- subset(Fk, Fk >=0)
#Fkexp <-subset(F, F <=0)</pre>
  Fkinend <-length(Fkins)</pre>
  Fkexp <-length(Fkins)-1
  #FKexpend <- length(Fkexp)</pre>
  #we just need to shift D this time instead of V,
  ld <- length(D)
DDDshiftx <- D[2:1d]
  DDDshiftxx <- D[ld]
  DDDshift <- c(DDDshiftx, DDDshiftxx)
  deltaDDxx <- DDDshift-D
            <- (D[1])
<- c(insert,deltaDDxx)
  insert
  deltaDDD
  # #
            <- Fk*deltaDDD[1:ld]
  OTrial
  #Same extracation again to get the inspiration and expiration
  #part. then sum up.
  Fend
          <- length(F)
  Inspirator <- QTrial[1:Fkexp]</pre>
  Exspirat <- QTrial[Fkexp:Fend]
             <- sum(Inspirator)
  Insp
  Exsp
             <- sum(Exspirat)
             <-Exsp/Insp # # To keep
  0
  totInspi <- sum(Inspirator) # # To keep</pre>
  totExpir <- sum(Exspirat) # # To keep</pre>
  resuData <- data.frame( InspVD = InspVD, ExspVD = ExspVD, QVD = QVD, InspVF =
InspVF, ExspVF = ExspVF, QVF = QVF,
ExpInspRa = Q, totInspi = totInspi, totExpir = totExpir
  )
  return(resuData)
}
allTrials <- data.frame()
# # Only patients with/out pictures CT
dat <- read.csv2("masterdataall.csv", header=TRUE) # # change data input</pre>
dat[, "PatId"] <- as.character(dat[, "PatId"])</pre>
# # Data with IDs and trials that has two columns.
#datIds created data
datIds <- read.csv2("masterdataPatIDallTrialspick.csv", header=TRUE)</pre>
#allIDs <- unique(dat[, "PatId"])</pre>
allIDs <- as.character(datIds[, "PatId"])</pre>
allIDs <- unique(allIDs)</pre>
```

```
dat.
         <-read.csv2("masterdataall.csv", header=TRUE)
allIDsNotIn <- !(allIDs %in% dat[, "PatId"])</pre>
NotInmasterdata <- allIDs[allIDsNotIn]</pre>
allIDs <- allIDs[!allIDsNotIn]</pre>
#TrialID <- c(2, 2, 4, 1, 1, 1, 3, 1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 1, 2, 2, 3, 4, 4,
3, 3, 2, 3, 2, 3, 1, 2, 3, 4, 3, 3, 3, 2, 3, 2, 4, 2)
TrialID <- datIds[, "TrialID"]</pre>
allTrials <- data.frame()
# z <-9
for(jj in allIDs) {
  for(ii in 1:4){
                    <- data.frame(patExtrVals(PatId = jj, Trials = ii), Trial =
   prueba
ii, PatIDs = jj)
   prueba$PatIDs <- as.character(prueba$PatIDs)</pre>
                  <- rbind(allTrials, prueba)
   allTrials
 }
}
ii
jj
head(allTrials)
#allTrials
# # Medians by Columns
filPati <- allTrials[, "PatIDs"] == "711580554SEC" #zeile versteh ich nicht</pre>
ncol(allTrials)
colMedians <- apply(allTrials[, -c(ncol(allTrials)-1, ncol(allTrials))], 2,</pre>
function(x) median(x, na.rm = T))
colMedians
colMeans <- apply(allTrials[, -c(ncol(allTrials)-1, ncol(allTrials))], 2,</pre>
function(x) mean(x, na.rm = T))
colMeans
# Maxima für Druck und FluÃ?? berechnen
# Trial = tt
# #------
# To replace
varIDs <- allIDs
# To define for each patient
allIDs2 <- datIds[, "PatId"]
#TrialID <- rep(3, length(allIDs))</pre>
IDClass <- paste(allIDs2, TrialID, sep = "-")</pre>
dat[, "IDClass"] <- paste(dat[, "PatId"], dat[, "Trial"], sep = "-")</pre>
allTrials[, "IDClass"] <- paste(allTrials[, "PatIDs"], allTrials[, "Trial"],
sep = "-")
allTrials[, "IDClass"]
dat[, "IDClass"]
datToSave <- data.frame()</pre>
datFinal <- data.frame()</pre>
for(jj in IDClass) {
  indIDs <- dat[, "IDClass"] %in% jj</pre>
  subDat <- dat[indIDs , ]
indIDs2 <- allTrials[, "IDClass"] %in% jj</pre>
  subDat2 <- allTrials[indIDs2 ,]</pre>
  #indIDs
  # #_____
  # # tt <-3
  #ppid <- allTrials$PatIDs[tt]</pre>
  #ppid
  #maxFK <- dat$PatId==ppid & dat$Trial==tt</pre>
  dataPatmaxF <- subDat</pre>
  #dataPatmaxF <- dat[maxFK, ]</pre>
```

```
#dataPatmaxF
maxFT1 <- max(dataPatmaxF$F)/500
         <- min(dataPatmaxF$F)/500
minFT1
maxDT1 <- max(dataPatmaxF$D)/200</pre>
minDT1
          <- min(dataPatmaxF$D)/200
addD <- subset(dataPatmaxF$F,dataPatmaxF$F>0)/200
addDV <- length(addD)</pre>
minDT1add <- minDT1+(dataPatmaxF$D[addDV]/200)</pre>
InspNorm <- subDat2$totInsp/(maxFT1*maxDT1)</pre>
IExpirNorm <- subDat2$totExpir/(maxFT1*maxDT1)</pre>
Expir
         <- subDat2$totExpir
Inspir
          <- subDat2$totInsp
# InspNorm to keep
IExpirNormD <- subDat2$totExpir/(maxDT1)</pre>
IExpirNormF <- subDat2$totExpir/(maxFT1)</pre>
IExpirNorm <- subDat2$totExpir/(maxFT1*maxDT1)</pre>
            <- (subDat2$totExpir+subDat2$totInsp)/(maxFT1*maxDT1)
IIE
             <- (subDat2$totExpir+subDat2$totInsp) / (maxDT1)
TTED
IIEF
            <- (subDat2$totExpir+subDat2$totInsp) / (maxFT1)
# ExpiNorm to keep
ExpirNormD <- subDat2$totExpir/(-minDT1add)</pre>
ExpirNormF <- subDat2$totExpir/(-minFT1)</pre>
ExpirNorm <- subDat2$totExpir/(minFT1*minDT1add)</pre>
           <- (subDat2$totExpir+subDat2$totInsp)/(minFT1*minDT1add)
ΤE
IED
            <- (subDat2$totExpir+subDat2$totInsp) / (-minDT1add)
TEF
            <- (subDat2$totExpir+subDat2$totInsp) / (-minFT1)
#ExpirNorm to keep
#ExpirNormF # to keep
#ExpirNormD # to keep
#allTrials$totExpir
#plot(dataPatmaxF$D,dataPatmaxF$F, "1")
\#abline(v=0, h=0)
## Widerstandsberechnung
#PosDruck/Volumen Flaeche
#dataPatmaxF$V
w3<-max(dataPatmaxF$V)
# #
l <- length(dataPatmaxF$V)</pre>
w2 <- dataPatmaxF$V[1]
##FLuss Korrektur
Fk1 <- (dataPatmaxF$F/(w3/(w3-w2)))/500
Fk <- Fk1/max(Fk1)
##Volumenkorrektur
Vmax<-which.max(dataPatmaxF$V)</pre>
Vi <- dataPatmaxF$V[1:Vmax]
Vmax1 <- Vmax+1
Ve <- dataPatmaxF$V[Vmax1:1]</pre>
Vik <- w3-(w3-Vi)/(w3/(w3-w2))
Vk <- c(Vik,Ve)
ld <-length(dataPatmaxF$D)</pre>
#Posit
posD <- subset(dataPatmaxF$D, dataPatmaxF$D>0)
lposD <- length(posD)</pre>
lposD2 <- length(posD)-1</pre>
posVk <- Vk[1:lposD]
posVk2 <-Vk[1:lposD2]</pre>
mVk <-c(Vk[ld], posVk2)</pre>
IntDV <- (posVk-mVk) *posD</pre>
posDV <- sum(IntDV)</pre>
#posDV
#Neg Druck/Volumen Fl?che
negD <- subset(dataPatmaxF$D, dataPatmaxF$D<0)</pre>
lnegD <- length(negD)</pre>
lnegD1 <- l-(lnegD+1)</pre>
lnegD2 <-l-lnegD</pre>
12 <- 1-1
negVk <- (Vk[lnegD1:12])</pre>
nmVk <- Vk[lnegD2:1]</pre>
```

```
length(nmVk)
  negIntDV <- (nmVk-negVk)*(dataPatmaxF$D[lnegD2:1])</pre>
  negDV <- sum(negIntDV)</pre>
  #Zeit Inpiratio /Exp
  TimeI <- lposD
  TimeE <- lnegD
  TimeI
  #negFV
  #dataPatmaxF$D[lnegD2:1]
  #Druck/Volumen flaeche:
  DVf <- posDV+negDV
  #plot(Vk,dataPatmaxF$D, "1")
  #lines(Vk, Fk, "l")
  #abline(v=0, h=0)
  #Fluss/volumen
  #pos Flussfl?che
  posF <- subset(Fk, Fk>0)
  lposF <- length(posF)</pre>
  lposF2 <- length(posF)-1</pre>
  posFVk <- Vk[1:lposF]</pre>
  posFVk2 <-Vk[1:lposF2]</pre>
 m2Vk <-c(Vk[ld], posFVk2)</pre>
  #m2Vk
  #posVk
 IntFV <- (posFVk-m2Vk) *posF</pre>
 posFV <- sum(IntFV)*max(Fk1)</pre>
  #posFV
  #Neg Fluss/Volumen Fl?che
 negF <- subset(Fk, Fk<0)</pre>
  lnegF <- length(negF)</pre>
  lnegF1 <- l-(lnegF+1)</pre>
  lnegF2 <-l-lnegF</pre>
  12 <- 1-1
 negVk2 <- (Vk[lnegF1:12])</pre>
 nmVk2 <- Vk[lnegF2:1]</pre>
 nmVk2
  length(nmVk2)
  negIntFV <- (nmVk2-negVk2)*Fk[lnegF2:1]</pre>
 negFV <- sum(negIntFV) *max(Fk1)</pre>
 negFV
#Gesamt Fluss Volumen:
  (negFV+posFV)
  #lines(dataPatmaxF$D, Fk, "1")
  #abline(h=0, v=0)
 # plot(dataPatmaxF$D/max(dataPatmaxF$D),Fk, "1")
  \#abline(h=0, v=0)
  #Inspirat. Widerstand
 Ri <- 1/(posDV/posFV) # to keep
  #Exspir. Widerstand # to keep
 Re <- 1/(negDV/negFV) # to keep
  #Gesamt Widerstand
  Rg <- 1/((posDV+negDV)/(posFV+negFV))</pre>
  #X Achse
  #xA <-c(0, max(dataPatmaxF$D))</pre>
  #Inspirat. Widerstand
  #yRi <- c(0, (max(dataPatmaxF$D)*Ri))</pre>
  #Exspir. Widerstand
  #yRe <- c(0, (max(dataPatmaxF$D) *Re))</pre>
  #Gesamt Widerstand
  #yRg <- c(0, (max(dataPatmaxF$D)*Rg))</pre>
  #Plot von allen Widerständen
  #lines(xA, yRi, "l", col="purple")
#lines(xA, yRe, "l", col="green")
  #lines(xA, yRg, "l", col="black")
  #plot(Vk,Fk,"1", col="red")
#abline(v=0, h=0)
  #lines(Vk,dataPatmaxF$D/(200*maxDT1), "l", col="blue")
  #1/(negDV/negFV)
  #negDV
```

```
#neaFV
  #Streckenberechnung
  #Delta F
  ldF
            <- length (dataPatmaxF$F)
  Fkshiftx <- dataPatmaxF$F[2:ldF]</pre>
  Fkshiftxx <- dataPatmaxF$F[ldF]</pre>
  Fkshift <- c(Fkshiftx, Fkshiftxx)</pre>
  deltaFkxx <- Fkshift-dataPatmaxF$F
  insertFk <- (dataPatmaxF$F[1])</pre>
  DeltaF
            <- c(insertFk, deltaFkxx)
  #Delta D
  ld
             <- length(dataPatmaxF$D)
  DDDshiftx <- dataPatmaxF$D[2:1d]</pre>
  DDDshiftxx <- dataPatmaxF$D[ld]</pre>
  DDDshift <- c(DDDshiftx, DDDshiftxx)
  deltaDDxx <- DDDshift-dataPatmaxF$D</pre>
             <- (dataPatmaxF$F[1])
  insert
  deltaDDD <- c(insert,deltaDDxx)</pre>
  FDdistance <- sqrt(((deltaDDD)^2)+(DeltaF)^2)</pre>
  FDdisins <- (sum(FDdistance[1:lposF]))*(lposF*20)</pre>
  FDdisex
             <- sum(FDdistance[lposF:ldF])*((ldF-lposF)*20)
  FDdisins
 FDdisex
 ii
 jj
  datToSave <- data.frame(PatiId = jj,</pre>
                            TrialInspNorm = InspNorm, ExpirNorm = ExpirNorm,
ExpirNormD = ExpirNormD,
                           ExpirNormF = ExpirNormF, Expir = Expir, Inspir =
Inspir, IEpirNorm = IExpirNorm, IExpirNormD = IExpirNormD,
                           IExpirNormF = IExpirNormF, IIE = IIE, IIED = IIED,
IIEF = IIEF, IE = IE, IED = IED, IEF = IEF, Ri = Ri, Re = Re, Rq =
Rg,FDdisins = FDdisins, FDdisex = FDdisex, posDV = posDV,negDV = negDV, posFV
= posFV, negFV = negFV, TimeI = TimeI, TimeE = TimeE)
  datFinal <- rbind(datFinal, datToSave)</pre>
  #dataPatmaxF
  # # Graph
  jpeg(paste(jj, "jpeg", sep="."), width = 900, height = 700)
  par(mfrow=c(1,2))
  plot(dataPatmaxF$D/max(dataPatmaxF$D), dataPatmaxF$F/max(dataPatmaxF$F),
"l", col="blue")
  abline (v=0, h=0)
  xA <-c(0,max(dataPatmaxF$D))</pre>
  #Inspirat. Widerstand
  yRi <- c(0, (max(dataPatmaxF$D)*Ri))</pre>
  #Exspir. Widerstand
  vRe <- c(0, (max(dataPatmaxF$D)*Re))</pre>
  #Gesamt Widerstand
  yRg <- c(0, (max(dataPatmaxF$D)*Rg))</pre>
  #Plot von allen Widerst?nden
  lines(xA, yRi, "l", col="purple")
  lines(xA, yRe, "1", col="green")
lines(xA, yRg, "1", col="black")
  plot(Vk,dataPatmaxF$D/max(dataPatmaxF$D), "1", col="blue")
  lines(Vk, dataPatmaxF$F/max(dataPatmaxF$F),"1", col="green")
  abline(v=0, h=0)
 dev.off()
}
ii
jj
FDdisex
FDdisins
wb <- createWorkbook( "FinalDataSet")</pre>
addWorksheet(wb, "SumaryEachPatient")
writeData(wb, sheet = "SumaryEachPatient", datFinal)
```

```
saveWorkbook(wb, file = "dataplusall.xlsx", overwrite = TRUE)
# #
write.table(datFinal, file = "datFinal2.csv", sep = ";", dec = ",")
#I extracted to the excel sheet, the Integral of the Inspiration and
expiration of D/V, F/V and
#finally the F/D and their quotients. With them i calculated the specific
resistence.
# # Crating similar IDs in dataPatmaxF
dat$PatId2 <- paste(dat$PatId, dat$Trial, sep = "-")</pre>
# # subsetting the master data based on the datFinal patients
dataPatmaxFSubSet <- dat[dat$PatId2 %in% datFinal$PatiId, ]</pre>
# #-----
# # Graphs
-----
par(mfrow=c(1,2))
plot(dataPatmaxF$D/max(dataPatmaxF$D), dataPatmaxF$F/max(dataPatmaxF$F), "1",
col="blue")
abline (v=0, h=0)
xA <-c(0,max(dataPatmaxF$D))</pre>
#Inspirat. Widerstand
yRi <- c(0, (max(dataPatmaxF$D)*Ri))</pre>
#Exspir. Widerstand
yRe <- c(0, (max(dataPatmaxF$D)*Re))</pre>
#Gesamt Widerstand
yRg <- c(0, (max(dataPatmaxF$D)*Rg))</pre>
#Plot von allen Widerstaenden
lines(xA, yRi, "1", col="purple")
lines(xA, yRe, "l", col="green")
lines(xA, yRg, "l", col="black")
plot(Vk,dataPatmaxF$D/max(dataPatmaxF$D), "1", col="blue")
lines(Vk, dataPatmaxF$F/max(dataPatmaxF$F),"1", col="green")
abline(v=0, h=0)
###Here I pasted the loop for the shift, to calculate it back. Probably you
know that part much better than i do.
###
deltaD <- D-Do
plot(deltaD,Vk, "l")
ld <-length(deltaD)</pre>
1d
optTsfin <- data.frame()</pre>
for(ii in 1:length(deltaD)){
  t.<− ii
            <- deltaD[1:t-1]
  deltaDx
  deltaDxx <- deltaD[t:ld]</pre>
  deltaDxxx <- c(deltaDxx, deltaDx)</pre>
  plot(deltaD,Vk, "l", col="blue")
  lines (deltaDxxx, Vk, "1" , col="red")
  fit1
           <- lm(Vk~deltaDxxx)
  lines(deltaDxxx, predict(fit1, data.frame(x=x)), col="green", lwd=1)
  #fit2 <- lm(Vk~deltaD)</pre>
  # summary(fit1)
  # # names(fit1)
           <- coef(fit1)[1:2]
  betas
           <- summary(fit1)$r.squared
  Rsa
  #Rsqfin <- rbind(Rsqfin, Rsq)</pre>
           <- cbind(Rsq, ii, int=betas[1], slp=betas[2])
  optTs
  optTsfin <- rbind(optTsfin, optTs)</pre>
 row.names(optTsfin) <- NULL</pre>
optimalT <- optTsfin[which(optTsfin$Rsq==max(optTsfin$Rsq)), ]</pre>
sh <-optimalT[2:2]</pre>
a <-coef(fit1)[2:2]
b <-coef(fit1)[1:1]</pre>
```

```
shh <- sh
ldd <- ld-shh
Vkx <- Vk[ldd:ld]
Vkxx <- Vk[1:ldd-1]
Vkxxx <- c(Vkx, Vkxx)
Dnew <- Do -(b/a)+(1/a)*(Vkxxx)
plot(Dnew, Fk , "l", col="blue")
#c <-coef(fit2)[2:2]
#d <-coef(fit2)[1:1]
#Dtest <- Do -(b/a)+(1/a)*(Vk)
#plot(Dtest, Fk , "l", col="blue")
```

### 8.4.2. Berechnungen der B-Splines in R

```
#Daten laden
#setwd("~/Dropbox/Doc")
setwd("C:/Users/IRQ/Dropbox/Doc")
dat <-read.csv2("r44410.csv", header=TRUE)</pre>
library(splines)
library(rms)
library(freeknotsplines)
library(mgcv)
T <-length(dat$x)
x <-dat$x/(T/(2*pi))
F <-dat$F/(max(dat$F))</pre>
D <-dat$D/(max(dat$D))</pre>
dx <-(2*pi)/T
plot(x,F)
##Integralberechnung vom Fluss
PosdtF <- ifelse(F > 0, F^*dx, 0)
NegdtF <- ifelse(F < 0, F^*dx, 0)
IposF <- sum(PosdtF)</pre>
InegF <- sum(NegdtF)</pre>
FQInt <-(-InegF/IposF)</pre>
FQInt
##Flächenkorrektur Fluss
y <-ifelse(F > 0, F*FQInt, F)
plot(x,y)
##Integralberechnung vom Druck
#PosdtD <- ifelse(D > 0, D*dx, 0)
\#NegdtD <- ifelse(D < 0, D*dx, 0)
#IposD <- sum(PosdtD)</pre>
#IposD
#InegD <- sum(NegdtD)</pre>
#IneqD
#DQInt <- ifelse((IposD/-InegD) < 1, (IposD/-InegD)^-1,(IposD/-InegD))</pre>
#Knotenwahlknots
#fit.search.numknots(x,y, degree=2, minknot=5, maxknot=10)
xy.freektF <- freelsgen(x, y, degree = 2, numknot = 7)</pre>
knots <-xy.freektF@optknot
knot.s
plot(x,y)
abline(h=0)
#Fit Fluss
fitf <-ols(y ~ bs(x,degree=2, df=2,knots=knots))</pre>
lines(x, predict(fitf, data.frame(x=x)), col="green", lwd=2)
abline(v = knots, lty = 3, col = "red")
#Koeffizienten
cosa <- bs(x, df=2, degree=2, knots=knots)</pre>
coef <- as.matrix(fitf$coefficients)[-1]</pre>
yHat <- cosa%*%coef + as.matrix(fitf$coefficients)[1]</pre>
plot(x,yHat)
```

```
# # Prediction more Xs Inspiration
maxVal <- max(x, na.rm = T)</pre>
minVal <- min(x, na.rm = T)</pre>
Xnews <- seq(minVal, maxVal, by= 0.005)</pre>
yHat2I<- predict(fitf, data.frame(x=Xnews))</pre>
# # Prediction more Xs Exspiration
maxVal <- max(x, na.rm = T)</pre>
minVal <- min(x, na.rm = T)</pre>
Xnews <- seq(minVal, maxVal, by= 0.005)</pre>
yHat2E<- predict(fitf, data.frame(x=Xnews))</pre>
#fit.search.numknots(x,y, degree=2, minknot=5, maxknot=10)
xy.freektD <- freelsgen(x, D, degree = 2, numknot = 7)</pre>
knotsD <-xy.freektD@optknot</pre>
plot(x,D)
fitd <-ols(D ~ bs(x,degree=2, df=2,knots=knotsD))</pre>
lines(x, predict(fitd, data.frame(xx=x)), col="red", lwd=2)
lines(x, predict(fitd, data.frame(x=x)), col="red", lwd=2)
abline(v = knots, lty = 3, col = "green")
#Koeffizienten Druck
cosaD <- bs(x, df=2, degree=2, knots=knotsD)</pre>
coefd <- as.matrix(fitd$coefficients)[-1]</pre>
DHat <- cosaD%*%coefd + as.matrix(fitd$coefficients)[1]</pre>
plot(x,DHat)
# # Prediction more Xs Pressur Inspiration
maxVal <- max(x, na.rm = T)</pre>
minVal <- min(x, na.rm = T)</pre>
Xnews <- seq(minVal, maxVal, by= 0.005)</pre>
DHat2I<- predict(fitd, data.frame(x=Xnews))</pre>
# # Knowing the Y zero for Pressure Exhale
dataPruebaDE <- data.frame(x = x, y = DHat)
DHat2E<- predict(fitd, data.frame(x=Xnews))</pre>
##general Sinus
xx <- seq(0, 2*pi, by=0.005)
yy <- sin(xx)
yyI <-subset(yy,yy > 0)
yyE <-subset(yy,yy < 0)</pre>
#sin inhale Flow
FI <- subset(yHat2I, yHat2I>0)
FI1<- FI/ max(FI)</pre>
llI <- length(FI1)</pre>
tI <-seq(0, 111, by=1)[-1]*0.005
plot(tI,FI1)
FI1
coefsinI <-max(tI/pi)</pre>
xxI <-xx*coefsinI
points(xxI,yy, col="blue")
abline(h=0)
#sin exhale Flow
FE <- subset(yHat2E, yHat2E<0)</pre>
FE1 <- FE/ (-1*(min(FE)))</pre>
llE <-length(FE1)</pre>
tEF <-seq(0,11E, by=1)[-1]*0.005
plot(tEF,FE1)
abline(h=0)
coefsinE <- max(tEF)/pi</pre>
xxE <-xx*coefsinE
points(xxE,-yy, col="red")
```

```
#sin inhale Pressure
DI <- subset(DHat2I, DHat2I>0)
DI1<- DI/ max(DI)
llDI <- length(DI1)</pre>
tID <-seq(0, llDI, by=1)[-1]*0.005
plot(tID,DI1)
coefsinE <-max(tID/pi)</pre>
xxIp <-xx*coefsinE</pre>
points(xxIp,yy, col="blue")
abline(h=0)
points(tI,FI1, col="red")
#sin exhale Pressure
DE <- subset(DHat2E, DHat2E<0)</pre>
DE1 <- DE/ (-1*(min(DE)))
lldE <-length(DE1)</pre>
tE <-seq(0,11dE, by=1)[-1]*0.005
length(-DE1)
plot(tE,-DE1)
abline(h=0)
coefsinE <- max(tE)/pi</pre>
xxE <-xx*coefsinE</pre>
points(xxE,yy, col="green")
points(tEF,-FE1, col="red")
#Arcsin vom Fluss Inhale
arcsinFI <- asin(FI1)</pre>
lastFI <-length(arcsinFI)</pre>
j <-c(1:lastFI)</pre>
maxarcsinFI <-which.max(arcsinFI)</pre>
arcsinIFnorm <- ifelse(j < maxarcsinFI, arcsinFI, (arcsinFI[maxarcsinFI]-</pre>
arcsinFI) +arcsinFI[maxarcsinFI])
plot(tI,arcsinIFnorm)
#Arcsin vom Fluss exhale
arcsinFE <- asin(-FE1)</pre>
lastFE <- length(arcsinFE)</pre>
maxarcsinFE <- which.max(arcsinFE)</pre>
n <-c(1:maxarcsinFE)</pre>
i <-c(1:lastFE)</pre>
arcsinFenorm <-ifelse(i < maxarcsinFE, arcsinFE, (arcsinFE[maxarcsinFE]-</pre>
arcsinFE) +arcsinFE[maxarcsinFE])
plot(tEF, arcsinFenorm)
arcsinIFnorm[length(arcsinIFnorm)]
arcsinFenorm[1]+pi
#Arcsin Fluss Gesamt
arcsinFEnorm2 <-arcsinFenorm+pi</pre>
arcsinF <- c(arcsinIFnorm, arcsinFEnorm2)</pre>
tIFl <-length(tI)</pre>
tEFl <- length(tEF)</pre>
ttF <-seq(1, tIFl+tEFl, by=1)</pre>
ttF <- ttF*0.005
length(arcsinF)
plot(ttF, arcsinF)
points(tto,arcsinD, col="red")
#Arcssin vom Druck inhale
arcsinDI <-asin(DI1)</pre>
maxarcsinDI <- which.max(arcsinDI)</pre>
lastDI <- length(arcsinDI)</pre>
k <- c(1:lastDI)</pre>
arcsinDInorm <- ifelse(k < maxarcsinDI, arcsinDI, (arcsinDI[maxarcsinDI]-</pre>
arcsinDI)+arcsinDI[maxarcsinDI])
plot(tID, arcsinDInorm)
```

```
#Arcsin vom Druck exhale
arcsinDE <-asin(-DE1)</pre>
maxarcsinDE <- which.max(arcsinDE)</pre>
lastDE <- length(arcsinDE)</pre>
1 < -c(1:lastDE)
arcsinDEnorm <- ifelse(1 < maxarcsinDE, arcsinDE, (arcsinDE[maxarcsinDE]-</pre>
arcsinDE) +arcsinDE[maxarcsinDE])
plot(tE, arcsinDEnorm)
#Arcsin Druck Gesamt
arcsinDEnorm2 <-arcsinDEnorm+pi</pre>
arcsinD <- c(arcsinDInorm, arcsinDEnorm2)</pre>
tIDde <-length(tID)</pre>
tEde <- length(tE)</pre>
tto <-seq(1, tEde+tIDde, by=1)</pre>
tto <- tto*0.005
length(arcsinD)
plot(tto, arcsinD,"l")
lines(ttF, arcsinF,"l", col="red")
#delta t
deltat=0.0025
DI1[11]
maxDI1 <- which.max(DI1)</pre>
DIt <- DI1[1:maxDI1]</pre>
deltaDI = (DIt[20] - DIt[19])*0.5
wert = DIt[20]
DIt[DIt<(wert+deltaDI) & DIt>(wert-deltaDI)]
wert
maxyy <- which.max(yy)</pre>
yyt <- yy[1:maxyy]</pre>
deltay = (yy[20] - yy[19]) * 0.5
timepos <- which(TRUE == (yyt<(wert+deltay) & yyt>(wert-deltay)))
tID[timepos]
yyt[yyt<(wert+deltay) & yyt>(wert-deltay)]
```

```
yyt[timepos]
```

# 8.5. Mathematischer Ansatz zur Beschreibung der Atemschleifen - Phasenfunktion als Polynom für einen beliebigen Polynomgrad

Im Folgenden wird die zur Beschreibung verwendete Phasenfunktion allgemein hergeleitet, auch wenn sie in der Anwendung auf ein Polynom 6. Grades beschränkt wurde, um die Zahl der Koeffizienten numerisch beherrschbar zu halten. Das Ziel war, das Flusssignal relativ zum Drucksignal als Sinus mit vorgezogener oder verzögerter Phase zu beschreiben. Hierzu wird der Druck als Sinusfunktion x(t) angesetzt:

(1) 
$$x(t) = \sin(\omega \cdot t)$$
.

Hierbei ist die Phase der Zeit t proportional. Der Fluss y(t) wird ebenfalls als Sinusfunktion angesetzt, jedoch mit einer Phase, die von der Zeit eine polynomiale Abhängigkeit zeigt:

(2) 
$$y(t) = \sin(g(t) + \varphi)$$
.

Die geforderten Randbedingungen für g(t) sind ein glatter Anschluss am Ende einer Atemperiode, d.h. bei der Phase  $2\pi$ , sowie das Fehlen eines Knicks im Übergang zu einer neuen Periode, d.h. eine gleiche Steigung der Phase zu den Zeitpunkten 0 und  $2\pi$ . Diese Bedingungen können in folgende Formeln gefasst werden:

(3a) 
$$g(0) = g_0$$
,

(3b) 
$$g(T) = g_0 + 2\pi$$
,

(3c) 
$$\left. \frac{dg(t)}{dt} \right|_{t=0} = \frac{dg(t)}{dt} \right|_{t=T}$$
.

Ein allgemeines Polynom des Grades n für die Phase hat die Form

(4) 
$$g(t) = \sum_{j=0}^{n} a_j \cdot t^j$$

und ist durch n+1 Koeffizienten bestimmt. Die Ableitung ist wie folgt und enthält nur noch n Koeffizienten, da  $a_0$  dabei in der Summe entfällt:

(5) 
$$\frac{dg(t)}{dt} = \sum_{j=1}^{n} a_j \cdot j \cdot t^{j-1} = a_1 + 2a_2 \cdot t + 3a_3 \cdot t^2 + \dots + (n-1)a_{n-1} \cdot t^{n-2} + na_n \cdot t^{n-1} .$$

Aus den Bedingungen (3a) und (3b) ergibt sich folgende Beziehung:

(6) 
$$g(T) = \sum_{j=0}^{n} a_j \cdot T^j = g_0 + 2\pi = g_0$$

Zusammengenommen hebt sich der konstante Term  $g_0$  im Polynom weg, so dass als Bedingung folgt:

Aus der Forderung glatter Differenzierbarkeit bei t=0 und t= T ergibt sich

(8) 
$$\left. \frac{dg(t)}{dt} \right|_{t=0} = a_1 = \frac{dg(t)}{dt} \bigg|_{t=T} = \sum_{j=1}^n a_j \cdot j \cdot T^{j-1}$$
.

Die Terme a1 auf beiden Seiten heben sich weg, so dass folgt

(9) 
$$0 = \sum_{j=2}^{n} a_j \cdot j \cdot T^{j-1} = 2a_2 \cdot T + 3a_3 \cdot T^2 + 4a_4 \cdot T^3 + \dots + (n-1)a_{n-1} \cdot T^{n-2} + na_n \cdot T^{n-1}.$$

Multiplikation von (9) mit T/n ergibt:

(10) 
$$0 = \sum_{j=2}^{n} a_{j} \cdot \frac{j}{n} \cdot T^{j} = \frac{2}{n} a_{2} \cdot T^{2} + \frac{3}{n} a_{3} \cdot T^{3} + \frac{4}{n} a_{4} \cdot T^{4} + \dots + \frac{n-1}{n} a_{n-1} \cdot T^{n-1} + a_{n} \cdot T^{n} \cdot T^{n-1} + \dots + \frac{n-1}{n} a_{n-1} \cdot T^{n-$$

Wir eliminieren nun  $a_n$  mittels (7) und (10). Subtraktion von (7) und (10) ergibt, da sich die Terme  $a_n$  wegheben:

(11) 
$$2\pi = \sum_{j=1}^{n} a_{j} \cdot T^{j} - \sum_{j=2}^{n} a_{j} \cdot \frac{j}{n} \cdot T^{j} = a_{1} \cdot T - \sum_{j=2}^{n-1} \left(\frac{j}{n} - 1\right) \cdot a_{j} \cdot T^{j},$$
$$2\pi - a_{1} \cdot T = -\sum_{j=2}^{n-1} \left(\frac{j}{n} - 1\right) \cdot a_{j} \cdot T^{j},$$
$$\sum_{j=2}^{n-1} \left(\frac{j}{n} - 1\right) \cdot a_{j} \cdot T^{j} = a_{1} \cdot T - 2\pi.$$

Man isoliere den Term  $a_{n-1}$  in der Summe links:

$$(\frac{n-1}{n}-1) \cdot a_{n-1} \cdot T^{n-1} + \sum_{j=2}^{n-2} \left(\frac{j}{n}-1\right) \cdot a_j \cdot T^j = a_1 \cdot T - 2\pi ,$$
  
$$(-\frac{1}{n}) \cdot a_{n-1} \cdot T^{n-1} + \sum_{j=2}^{n-2} \left(\frac{j}{n}-1\right) \cdot a_j \cdot T^j = a_1 \cdot T - 2\pi ,$$

$$\frac{1}{n} \cdot a_{n-1} \cdot T^{n-1} - \sum_{j=2}^{n-2} \left(\frac{j}{n} - 1\right) \cdot a_j \cdot T^j = 2\pi - a_1 \cdot T$$

Im Ergebnis findet man:

(12) 
$$a_{n-1} = \frac{n \cdot (2\pi - a_1 \cdot T) - \sum_{j=2}^{n-2} (n-j) \cdot a_j \cdot T^j}{T^{n-1}}.$$

Damit ist  $a_{n-1}$  als Funktion von  $a_1 \dots a_{n-2}$  dargestellt. Dieser Wert von  $a_{n-1}$  kann nun in (7) verwendet werden, um auch  $a_n$  wie folgt zu berechnen:

(13) 
$$a_{n} \cdot T^{n} + \sum_{j=1}^{n-1} a_{j} \cdot T^{j} = 2\pi$$
$$a_{n} = \frac{2\pi - \sum_{j=1}^{n-1} a_{j} \cdot T^{j}}{T^{n}} = \frac{2\pi - a_{1} \cdot T - a_{2} \cdot T^{2} - \dots - a_{n-2} \cdot T^{n-1} - a_{n-1} \cdot T^{n-1}}{T^{n}} \cdot T^{n-1} \cdot$$

Explizit eingesetzt zeigt sich nach einigen Umformungen, dass auch  $a_n$  nur von  $a_1 \dots a_{n-2}$  abhängt:

$$a_{n} = \frac{2\pi - \sum_{j=1}^{n-2} a_{j} \cdot T^{j} - a_{n-1} \cdot T^{n-1}}{T^{n}} ,$$

(14) 
$$a_n = \frac{(n-1)\cdot(a_1\cdot T - 2\pi) + \sum_{j=2}^{n-2}(n-j-1)\cdot a_j\cdot T^j}{T^n} .$$

Somit werden die Koeffizienten  $a_1 \ ... \ a_{n-2}$  gewählt, daraus  $a_{n-1}$  und  $a_n$  gemäß (12) und (13) berechnet und diese Koeffizienten  $a_1 \ ... \ a_n$  sodann in (4) zusammen mit  $a_0 = g_0$  verwendet, um für beliebige Argumente (Zeiten) die zugehörigen Phasen g(t) zu berechnen. Diese können dann in einer Graphik der Zeiten 0 bis T aufgetragen werden. Es sollten sich ansteigende Werte von 0 bis  $2\pi$  ergeben. Diese Phasen g(t) als Funktion von t können dann in (2) eingesetzt werden, um zusammen mit (1) die Atemschleifen darzustellen.

Fordert man zusätzlich, dass bei  $t = \alpha \cdot T$  der Wert  $g(\alpha \cdot T) = g_0 + \pi$  erreicht wird, d.h. relativ zu  $g_0 = a_0$  die Phase so verändert ist, dass die Sinusfunktion den Wert 0 annimmt, so ergibt sich aus (4) nach Elimination von  $a_0$  die Formel

(15) 
$$\pi = \sum_{j=1}^{n} a_{j} \cdot (\alpha \cdot T)^{j}$$
$$= a_{1} \cdot (\alpha \cdot T)^{1} + a_{2} \cdot (\alpha \cdot T)^{2} + a_{3} \cdot (\alpha \cdot T)^{3} + \dots + a_{n-1} \cdot (\alpha \cdot T)^{n-1} + a_{n} \cdot (\alpha \cdot T)^{n}$$

Die  $\alpha \cdot T$  und ihre Potenzen sind feste Zahlen, da  $\alpha$  und T vorgegeben sind.  $a_n$  und  $a_{n-1}$  sind durch (12) und (13) als Funktionen von  $a_1$ ,...,  $a_{n-2}$  gegeben. Ziel ist es, einen weiteren Koeffizienten zu eliminieren. Wir verwenden (7), multiplizieren mit  $\alpha^n$ , um  $a_n$  zu eliminieren, erhalten

$$2\pi \cdot \alpha^n = a_1 \cdot T \cdot \alpha^n + a_2 \cdot T^2 \cdot \alpha^n + a_3 \cdot T^3 \cdot \alpha^n + \dots + a_{n-1} \cdot T^{n-1} \alpha^n + a_n \cdot T^n \alpha^n.$$

und sodann durch Subtraktion von Formel (15)

$$2\pi \cdot \alpha^{n} - \pi = a_{1} \cdot T\alpha \cdot (\alpha^{n-1} - 1) + a_{2} \cdot T^{2}\alpha^{2} \cdot (\alpha^{n-2} - 1) + a_{3} \cdot T^{3}\alpha^{3} \cdot (\alpha^{n-3} - 1) + \dots + a_{n-2} \cdot T^{n-2}\alpha^{n-2} \cdot (\alpha^{2} - 1) + a_{n-1} \cdot T^{n-1}\alpha^{n-1} \cdot (\alpha - 1)$$

Verwenden von (12) ergibt nach einer Reihe von Rechnungsschritten unter Verwendung von  $(\alpha - 1)(\alpha + 1) = \alpha^2 - 1$  eine Formel für a<sub>n-2</sub>:

$$\frac{2\pi \cdot \alpha^{n} - \pi - a_{1} \cdot T\alpha \cdot (\alpha^{n-1} - 1) - a_{2} \cdot T^{2}\alpha^{2} \cdot (\alpha^{n-2} - 1) - a_{3} \cdot T^{3}\alpha^{3} \cdot (\alpha^{n-3} - 1) - \dots - a_{n-3} \cdot T^{n-3}\alpha^{n-3} \cdot (\alpha^{3} - 1)}{-T^{n-2}\alpha^{n-2} \cdot (1 - \alpha)^{2}} - \frac{\left[n \cdot (2\pi - a_{1} \cdot T) - \sum_{j=2}^{n-3} (n - j) \cdot a_{j} \cdot T^{j}\right]\alpha}{T^{n-2} \cdot (1 - \alpha)} = a_{n-2}$$

Als Beispiel für den Fall n=6, der in der vorliegenden Arbeit Anwendung fand, ergeben sich für  $a_4$ ,  $a_5$  und  $a_6$  die folgenden Formeln. Hierbei wird zuerst  $a_5$  berechnet, sodann  $a_6$ ;  $a_4$  ist in einer Form angegeben, die unmittelbar aus  $a_1$ - $a_3$  zu errechnen ist:

$$a_{4} = \frac{1}{T^{4} \cdot (1-\alpha)} \cdot \begin{bmatrix} \alpha \left( 4 \cdot a_{2} \cdot T^{2} + 3 \cdot a_{3} \cdot T^{3} - 6 \cdot (2\pi - a_{1} \cdot T) \right) + \\ \frac{a_{1} \cdot T\alpha \cdot (\alpha^{5} - 1) + a_{2} \cdot T^{2} \alpha^{2} \cdot (\alpha^{4} - 1) + a_{3} \cdot T^{3} \alpha^{3} \cdot (\alpha^{3} - 1) - 2\pi \cdot \alpha^{6} + \pi}{\alpha^{4} \cdot (1-\alpha)} \end{bmatrix}$$

$$a_5 = \frac{6 \cdot (2\pi - a_1 \cdot T) - 4 \cdot a_2 \cdot T^2 - 3 \cdot a_3 \cdot T^3 - 2 \cdot a_4 \cdot T^4}{T^5}$$

$$a_6 = \frac{2\pi - a_1 \cdot T - a_2 \cdot T^2 - a_3 \cdot T^3 - a_4 \cdot T^4 - a_5 \cdot T^5}{T^6} \ .$$

Weiterführende Analysen, in denen versucht wurde, die Kurven von Fluss und Druck mit den Parametern eines Zweikompartimenten-Modells auf der Basis von Differentialgleichungen zu beschrieben, führten zu keinen anwendbaren Ergebnissen, und zwar aus zwei Gründen. Erstens gingen Parameter wie lokaler Widerstand, Kompartimentengröße und Lungencompliance in so verwickelter Form in die Endgleichungen ein, dass nur Kombinationen, nicht aber Einzelparameter realistischerweise abschätzbar waren. Zweitens waren die Modelle nur für den Fall einer gleichmäßigen Phasenverschiebung, d.h. einer symmetrischen Ein- und Ausatmung, in geschlossener Form darstellbar. Die interessanten Fälle sind aber jene einer asymmetrischen Atmung mit unterschiedlichen Widerständen in Ein- und Ausatmung.

# 8.6. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Analyse der Spirometrie sowie der Atemschleifen der Ganzkörperplethysmographie auf ihren Informationsgehalt bezüglich Lungenüberblähung und Residualvolumen bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form an einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München den 20. Januar 2022

Jan Orszag

## 8.7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Dies gilt zunächst für das gesamte COSYCONET-Konsortium, aus dem die umfangreichen Daten der ersten Kohorte stammen, ohne die eine aussagekräftige, präzise Analyse nicht möglich gewesen wäre. Zum zweiten gilt mein Dank den Study Nurses des LMU Klinikums (Dr. Tanja Lucke, Dr. Jana Graf, Dr. Veronika Graf), die als Doktoranden über die Jahre für die qualitativ hochwertige Erhebung der Daten der LMU-Kohorte gesorgt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Rudolf Jörres für die Überlassung des Themas, die ausgezeichnete Betreuung und die unerschöpfliche Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. Ronald Herrera bedanken, der mich stets in Fragen und Problemen zu R-basierten Programmierungen mit cleveren Lösungen und Ideen unterstützte.

Für die Durchsicht der Arbeit gilt mein zusätzlicher Dank Herrn Prof. Dr. Peter Alter, Marburg.

Meinen Eltern, meinem Bruder, meiner Tochter Sophia und meinen Freunden danke ich für ihre vielen Ermutigungen und Zusprüche und die Geduld während der Arbeit an dieser Dissertation.