

**Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dennis Nowak**

**Vergleich von Kapnovolumetrie, Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie
zur Beurteilung der Antwort auf einen Bronchospasmolysetest**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt durch
Ken Dario Milbers
aus
Düren

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Rudolf Jörres

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Nikolaus Kneidinger

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:
Dr. Stefan Rakete

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.03.2023

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1. Obstruktive Atemwegserkrankungen	1
1.2. Bronchodilatationstest	2
1.3. Alternative Messverfahren im Bronchospasmolyse-Test	3
1.4. Parameter der Kapnovolumetrie	4
2. Fragestellung	6
3. Patienten und Methoden	6
3.1. Auswahl der Patienten und Studiendesign	6
3.1.1. Patienten	6
3.1.2. Studiendesign	7
3.2. Lungenfunktionsmessung	8
3.2.1. Spirometrie	8
3.2.2. Ganzkörperplethysmographie	9
3.3. Bestimmung des (spezifischen) Atemwegswiderstandes	10
3.4. Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens	11
3.5. Bronchodilatationstest	12
3.6. Provokationstest	13
3.7. Kapnovolumetrie	13
3.8. Datenanalyse	16
4. Ergebnisse	16
4.1. Charakteristika der Patienten	16
4.1.1. Basisdaten	16
4.1.2. Lungenfunktion	18
4.1.3. Kapnovolumetrie	19
4.2. Relative Wertigkeit der Messgrößen in der Unterscheidung zwischen COPD und Asthma	20
4.3. Broncholyse-Antworten	22
4.3.1. Spirometrie	22
4.3.2. Ganzkörperplethysmographie	24
4.3.3. Beziehungen der Antworten in der Spirometrie und der Ganzkörperplethysmographie	29
4.3.4. Kapnovolumetrie	36
4.3.5. Ergebnisse dargestellt in Entscheidungsbäumen	46

5. Diskussion.....	51
6. Zusammenfassung.....	58
7. Literaturverzeichnis.....	60
8. Anhang	63
8.1. Verzeichnis der Abbildungen.....	63
8.2. Verzeichnis der Tabellen.....	66
8.3. Verzeichnis der Abkürzungen.....	67
8.4. Danksagung	69
8.5. Eidesstattliche Erklärung	70

1. Einleitung

1.1. Obstruktive Atemwegserkrankungen

Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere Asthma bronchiale und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), spielen im klinischen Praxisalltag aufgrund des hohen Behandlungsaufwands eine nicht unerhebliche Rolle. Ihre Diagnose, Beurteilung und korrekte Langzeitversorgung sind durch viele Empfehlungen und Leitlinien geregelt [GOLD 2020, GINA, Deutsche Atemwegsliga eV]. Gleichwohl können sie speziell für Fachärzte, die keine Pneumologen sind, eine Herausforderung darstellen, vor allem, da das Repertoire der Messinstrumente begrenzt ist. Die vorliegende Arbeit untersucht, inwieweit eine einfach anzuwendende Messtechnik hier von Nutzen ist.

Die COPD ist eine persistierende Erkrankung, die durch eine chronische Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist und meistens begleitet wird von respiratorischen Symptomen wie Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung, mit zusätzlichem produktiven Husten [GOLD 2020]. Diese Hauptsymptome werden hervorgerufen durch strukturelle und entzündliche Veränderungen der Atemwege, die in einer Obstruktion und/oder einer Destruktion des Lungenparenchyms (Emphysem) münden. Die Ursachen liegen in Noxen, vor allem Zigarettenrauch, sowie Innenraum- und Arbeitsplatzbelastungen; ferner spielen genetische Faktoren, insbesondere alpha-1-Antitrypsinmangel [Fähndrich et al., 2017], eine Rolle. In den entwickelten Ländern ist das Inhalationsrauchen von Tabak die Hauptursache einer COPD, neben Belastungen am Arbeitsplatz, zum Beispiel bei Landwirten oder Schweißern, während die Innenraumbelastung durch offene Feuer in Ländern der Dritten Welt einen wesentlichen Anteil beisteuert. Darüber hinaus spielen die Entwicklung der Lunge und die Zahl von Atemwegsinfektionen im Kindesalter eine Rolle für das Risiko, eine COPD zu entwickeln. Die COPD kann zusammen mit einem Asthma bronchiale auftreten [GOLD 2020], und eine Hyperreagibilität der Atemwege stellt einen signifikanten prognostischen Faktor dar [Hospers et al., 2000].

Die COPD geht im Verlauf oft mit akuten Verschlechterungen der Symptome und Lungenfunktion im Rahmen sogenannter Exazerbationen einher, und die Exazerbationen verschlechtern die Prognose [GOLD 2020]. Sie ist oft mit weiteren chronischen Begleiterkrankungen, vor allem solchen kardiovaskulärer Art, vergesellschaftet, und die Multimorbidität geht mit einer Steigerung der Mortalitätsrate einher [GOLD 2020]. Der Schweregrad einer COPD wird eingeteilt entweder anhand des Grades der spirometrisch erfassten Atemwegsobstruktion (GOLD-Grade 1-4) oder anhand der Symptome und Exazerbationen (GOLD-Gruppen A-D). Hierbei ist die Vorgabe, dass die Lungenfunktion nach Inhalation eines Bronchodilatators (z.B. Ipatropiumbromid oder Salbutamol oder eine Kombination aus beiden) bestimmt wird, um der Diagnose und Einstufung die irreversible Komponente der Funktionsstörung zugrunde zu legen. Nach GOLD wird gefordert, dass der Quotient des Einsekundenvolumens (FEV₁) und der Forcierten Vitalkapazität (FVC) unter 0,7 liegt; die weitere Einteilung erfolgt dann mittels FEV₁ in Prozent vom Sollwert.

Obgleich die COPD mit irreversiblen Störungen der Struktur und Funktion der Lungen einhergeht, ist sie einer zumindest symptomatischen Behandlung zugänglich [GOLD 2020]. Ihre Behandlung umfasst, wie die aller obstruktiven Atemwegserkrankungen, die Gabe inhalativer Bronchodilatatoren, beim Asthma bronchiale oft in Verbindung mit inhalativen Corticosteroiden. Unter den Bronchodilatatoren unterscheidet man die kurzwirksamen Beta-Sympathikomimetika (SABA) und kurzwirksamen Anticholinergika (SAMA), die teils auch als Kombinationspräparate vorliegen, und die langwirksamen Beta-Sympathikomimetika (LABA) und langwirksamen Anticholinergika (LAMA), die ebenfalls auch als Kombipräparate vorliegen können. LABA und LAMA stellen in der Regel die Basis der Erhaltungstherapie dar, während SABA und SAMA in der Regel nach Bedarf gegeben werden. Die Wirksamkeit dieser Medikamente wird zum einen durch die Effekte auf Symptome, Lungenfunktion und Exazerbationen im Langzeitverlauf bestimmt, zum anderen in akuten Tests, bei denen diese Medikamente eingeatmet werden und bei denen die Lungenfunktion vor und nach Einatmung bestimmt wird. Dies sind die sogenannten Bronchodilatationstests, oft auch vereinfacht Broncholyse-Tests oder Bronchospasmolyse-Tests genannt.

1.2. Bronchodilatationstest

Die genannten Tests sind in der klinischen Praxis gut eingeführt und haben den Vorteil, keine spezielle Ausrüstung außer einem Gerät zur Messung der Lungenfunktion zu benötigen. Sie sind daher, anders als Provokationstests, auch außerhalb pneumologischer Praxen ohne Risiko für den Patienten und zusätzlichen apparativen Aufwand durchführbar. Zur Bewertung eines positiven Effekts wurden verschiedene Kriterien beschrieben. Unter diesen ist die Forderung einer Zunahme der Einsekundenkapazität (FEV₁) um mindestens 12 % gegenüber dem Ausgangswert am meisten verbreitet [Criée et al., 2015]. Zugleich wird dabei eine Zunahme des absoluten Volumens um mindestens 200 mL gefordert, um auszuschließen, dass bei sehr geringen Ausgangswerten geringfügige absolute Änderungen von FEV₁ als positiv gewertet werden. Diese Kriterien sind am weitesten verbreitet, allerdings immer wieder als ungenügend kritisiert worden, so dass alternative Kriterien vorgeschlagen wurden [z.B. Quadrelli et al., 1999]. Auch wurde die Reproduzierbarkeit der Bronchospasmolysetests in Frage gestellt [z.B. Calverley et al., 2003]. Gleichwohl sind sie ein wichtiges Werkzeug, um beim individuellen Patienten zumindest Akuteffekte festzustellen. Es versteht sich von selbst, dass vor der Gabe des Bronchodilatators eine eventuell vorhandene Medikation mit Bronchodilatatoren so weit als möglich abgesetzt werden sollte, um nicht ein negatives Ergebnis des Tests zu präjudizieren.

Die zur Beurteilung des Bronchospasmolyse-Tests eingesetzte Spirometrie ist bekanntermaßen von der Mitarbeit des Patienten abhängig [Criée et al., 2015], und die daraus resultierenden Probleme werden noch verstärkt, wenn nicht nur seitens der Patienten, sondern auch seitens des durchführenden Personals Defizite bestehen. Um das erstgenannte Problem anzugehen, kann der Ganzkörperplethysmograph eingesetzt werden, mit dessen Hilfe der Atemwegswiderstand während

Ruheatmung erfasst werden kann, ohne eine besondere Mitarbeit vom Patienten zu verlangen. Auch hierfür wurden Kriterien einer positiven Broncholyse vorgeschlagen [Criée et al., 2009], allerdings sind diese nicht scharf definiert. So wurde eine Abnahme des (spezifischen) Atemwegswiderstandes um 20 % als Hinweis auf eine Antwort, und eine Abnahme um 50 % als sicher positive Antwort vorgeschlagen. Da die Ganzkörperplethysmographie im Felde der Wissenschaft international verglichen mit der Spirometrie wenig verwendet wird, gibt es keine umfassenden, validierten Daten dazu, inwieweit die Bronchospasmolyse-Antworten, die mit verschiedenen Methoden gemessen wurden, vergleichbar sind. Dies gilt auch für andere Verfahren wie die Impulsoszillometrie [Park et al., 2019] oder die Unterbrechermethode [Raywood et al., 2016; Mauger-Hamel et al., 2020], mit denen versucht wurde, die Antwort in einem Bronchospasmolyse-Test zu quantifizieren, ohne den relativ hohen Grad der Mitarbeit vom Patienten zu verlangen, den die Spirometrie erfordert. Hierfür sind allerdings teils beträchtliche Investitionen in die Messgeräte erforderlich.

1.3. Alternative Messverfahren im Bronchospasmolyse-Test

Diese Umstände und die genannten Schwächen der Spirometrie werfen die Frage auf, ob es auch andere Verfahren gibt, mit denen die Antwort in einem Bronchospasmolyse-Test bestimmt werden kann und die zugleich apparativ weniger aufwendig sind. Hier könnte die Kapnographie eine Möglichkeit bieten. Diese ist in Form einer Auftragung der Konzentration von Kohlendioxid (CO_2) gegen das ausgeatmete Volumen, d.h. als Kapnovolumetrie, gut geeignet, um obstruktive Ventilationsstörungen zu erkennen [Kellerer et al., 2019], und die Parameter, die den Verlauf der Kurve beschreiben, können sogar zu Messgrößen der konventionellen Lungenfunktion in Beziehung gesetzt werden [Kellerer et al., 2020]. Zwar ist an sich ein schneller CO_2 -Sensor zur Messung erforderlich, doch kann in modernen Ultraschall-Spirometern über die Messung der Schallgeschwindigkeit die Molmasse der ausgeatmeten Luft bestimmt werden, aus der dann unter gewissen Modellannahmen die CO_2 -Konzentration errechnet werden kann. Daher erfolgt die Messung mittels eines Software-Algorithmus, und es ist kein spezieller Sensor erforderlich. Das erspart zum einen eine Wartung und Kalibrierung, zwei Punkte, die in der Praxis durchaus von Bedeutung sind, zum anderen fallen keine zusätzlichen apparativen Kosten an.

Die Messung erfolgt mit einem Gerät, das sonst zur Spirometrie eingesetzt wird. Da die Situation in der klinischen Praxis nicht alleine von medizinischen und wissenschaftlichen Erfordernissen abhängt, sondern auch von ökonomischen Faktoren und personellen Gegebenheiten, wie etwa durch Fluktuation des Personals, ist ein weitgehend mitarbeitsfreies und zugleich kostengünstiges Verfahren zur Erfassung obstruktiver Ventilationsstörungen von hohem Interesse. Dies betrifft nicht nur die diagnostische Anwendung, sondern auch den Einsatz im Rahmen eines Bronchospasmolyse-Tests, der valide Werte sowohl vor als auch nach der Inhalation eines Bronchodilatators verlangt, um möglicherweise nur geringe auftretende Änderungen verlässlich zu erfassen.

1.4. Parameter der Kapnovolumetrie

Daher stellt sich die Frage, ob und inwieweit zu erwarten ist, dass die Kapnovolumetrie zur Messung der Antwort in einem Bronchospasmolyse-Test geeignet ist. Die bei der Kapnovolumetrie erhaltene Kurve wird in verschiedene Phasen unterteilt, die durch eine Reihe von Parametern beschrieben werden können (Abbildung 1A).

Phase 1 stellt die Auswaschung des Totraums dar und ist durch eine CO_2 -Konzentration von Null gekennzeichnet.

Phase 2 stellt den Übergang zum alveolären Raum dar und repräsentiert die Mischungsvorgänge innerhalb der Bronchien. Je geringer diese ausfallen oder je geringer das bronchiale Volumen ist, desto kürzer ist diese Phase und desto größer ist die Steigung der CO_2 -Kurve, die mit „ s_2 “ abgekürzt wird. Je inhomogener die Belüftung verläuft, desto mehr Mischung findet bronchial statt, und desto flacher ist die Kurve.

Phase 3 stellt den Beitrag des alveolären Raums dar, in dem der Gasaustausch stattfindet und aus dem folglich das CO_2 stammt. Idealisiert wäre eine konstante Kurve im Sinne eines Plateaus zu erwarten, doch selbst beim Gesunden nimmt die CO_2 -Konzentration im alveolären Raum während der Ausatmung zu, so dass sich eine ansteigende Kurve ergibt. Bei Patienten mit inhomogener Belüftung der Lunge kommt hinzu, dass zu Beginn der Ausatmung gut belüftete Lungenbereiche mit relativ niedriger CO_2 -Konzentration und am Ende der Ausatmung schlecht belüftete Lungenbereiche mit relativ hoher CO_2 -Konzentration ausgeatmet werden. Dies führt mit zunehmendem Grad der Störung zu einer Zunahme der Steigung. Dieser Fall ist insbesondere bei der COPD gegeben, und bei schwerer COPD mit ausgeprägtem Lungenemphysem kann dies dazu führen, dass der Übergang zwischen Phase 2 und Phase 3 verwischt und nur noch schwer zu erkennen ist [Klütsch, 2019]. Daraus geht hervor, dass die Kapnovolumetrie vor allem zur Erkennung der Störungen geeignet ist, die bei einer COPD vorliegen, und entsprechend ist ihr diagnostischer Wert hier am höchsten [Klütsch, 2019; Kellerer et al., 2019]. Die Parameter der CO_2 -Kurve, welche diese Störung beschreiben können, sind zum einen die Steigung der Phase 3, s_3 , sodann das Verhältnis der Steigungen der Phasen 3 und 2, s_3/s_2 , sowie der Winkel alpha zwischen den Geraden. Es gibt noch weitere Parameter, die zur Beschreibung geeignet sind [Kellerer et al., 2020], doch wurden diese in der vorliegenden Arbeit nicht weiter analysiert, da sie großenteils redundant sind.

Bei Patienten mit Asthma findet man, vermutlich als Ausdruck einer residualen Bronchokonstriktion bei relativ homogener Belüftung, zumindest eine Tendenz zu einer steileren Phase 2, die sich in einem größeren Wert von s_2 [Klütsch, 2019] sowie in einem reduzierten Volumen dieser Phase [Kellerer et al., 2020] niederschlagen kann.

Bei Patienten mit COPD ist mit einer Obstruktion sowohl der kleinen als auch der großen Atemwege zu rechnen. Erstere sollte weitgehend fixiert sein und daher nur gering auf einen Bronchodilatator

ansprechen, währende letztere eher einen positiven Effekt zeigen sollte. Daher wären primär Änderungen in Phase 2 zu erwarten. Zugleich jedoch sind solche der Phase 3 nicht ausgeschlossen, da die Inhomogenität auch von der Verteilung der Belüftung seitens der Bronchien abhängt. Die Inhomogenität der Belüftung hängt eng mit dem Ausmaß einer Lungenüberblähung zusammen [Kellerer et al., 2020]. Dass die Lungenüberblähung durch Bronchodilatatoren reduziert wird und diese Reduktion wesentlich für die Reduktion der Dyspnoe und die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit verantwortlich ist, wurde vielfach gezeigt [z.B. O'Donnell et al., 2001]. Aus den genannten Gründen ist nicht von vornherein klar, welche Parameter der Kapnovolumetrie eine Veränderung nach Inhalation eines Bronchodilatators zeigen und welche dieser Änderungen welchen geänderten Messgrößen der Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie entsprechen könnten.

Bei Patienten mit Asthma bronchiale wären primär Änderungen der Parameter zu erwarten, die der Phase 2 entsprechen. Dazu gehören Änderungen der Totraumvolumina nach Bohr oder Fowler (siehe Abbildung 1A). Hinzu kommen mögliche Änderungen des sogenannten Schwellenvolumens (threshold volume), das wie die beiden genannten Toträume den Vorteil hat, relativ robust zu sein, da sein Anfangspunkt nicht eigens berechnet werden muss, sondern der Beginn der Ausatmung ist. Aus diesen Gründen müssen die genannten Fragen in einer klinisch-experimentellen Arbeit geklärt werden, denn man kann die Antworten nicht aus vorhandenem pathophysiologischem Wissen ableiten. Dies gilt auch dann, wenn in einer unlängst publizierten Arbeit [Kellerer et al., 2020] eine detaillierte und physiologisch plausible Entsprechung zwischen konventionellen Lungenfunktionsmessgrößen und Parametern der Kapnovolumetrie im Rahmen diagnostischer Entscheidungen aufgezeigt wurde. Entsprechungen, die diagnostisch relevant sind, müssen aber nicht zwingend Änderungen nach akuten Interventionen entsprechen. Darüber hinaus ist, wie oben erwähnt, die Beziehung zwischen den Antworten der konventionellen Lungenfunktionsmessgrößen bei Bronchospasmolyse-Tests keineswegs geklärt.

Zur Untersuchung dieser Fragen ist es erforderlich, Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen derart zu messen, dass auch die Ergebnisse der konventionellen Lungenfunktion einschließlich der Ganzkörperplethysmographie vorliegen. Dies ist nur in einer pneumologischen Praxis bzw. Klinik der Fall. In pneumologischen Kliniken, einschließlich der Ambulanzen, liegt allerdings häufig ein stark selektioniertes Patientengut vor, so dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Verhältnisse in Frage steht. Gleichwohl bietet es sich an, die Daten in einer pneumologischen Praxis zu erheben, auch dann, wenn Unterschiede der Patienten verglichen mit typischen Patienten allgemeinmedizinischer Praxen wahrscheinlich sind. Ein Problem, dem die vorliegende Arbeit wie jede Arbeit zu einem derartigen Thema ausgesetzt ist, ist die Tatsache, dass die Patienten oft bereits vorbehandelt sind und daher die Bronchospasmolyse-Antwort geringer als im unbehandelten Fall ausfallen sollte. Dies erfordert die Messung eines breiten Spektrums und einer hinreichend großen Zahl von Patienten, in der Erwartung, dass zumindest einige aufgrund ihres klinischen Zustands oder auch mangelhafter Adhärenz zur Medikation hinreichend große Antworten zeigen.

2. Fragestellung

Aus den vorstehenden Überlegungen ergab sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit, den Stellenwert der Kapnovolumetrie bei der Beurteilung von Bronchodilatationstests zu eruieren. Die einzelnen Fragen sind im Folgenden präzisiert.

- Welche Änderungen kapnovolumetrischer Messgrößen treten bei einem konventionellen Bronchospasmolyse-Test bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen auf?
- Welche Änderungen spirometrischer Messgrößen treten bei diesem Test auf?
- Welche Änderungen ganzkörperplethysmographischer Messgrößen treten bei diesem Test auf?
- Welche Zusammenhänge zeigen die Änderungen der kapnovolumetrischen Größen untereinander?
- In welcher Beziehung stehen die Änderungen der kapnovolumetrischen Messgrößen zu denen der spirometrischen und ganzkörperplethysmographischen Messgrößen?
- Lassen sich Schwellenwerte der Änderungen der kapnovolumetrischen Messgrößen definieren, die den konventionellen Kriterien einer positiven Bronchospasmolyse-Antwort im Sinne spirometrischer und ganzkörperplethysmographischer Messgrößen entsprechen?

Diese Fragen wurden prospektiv in einer pneumologischen Praxis untersucht, in der alle benötigten Vergleichsdaten der konventionellen Lungenfunktionsmessung zur Verfügung standen.

3. Patienten und Methoden

3.1. Auswahl der Patienten und Studiendesign

3.1.1. Patienten

Die untersuchten Personen stammten aus dem Patientenkollektiv der Pneumologischen Praxis Starnberg (Dr. Klütsch, Dr. Walch, Dr. Weber). Sie waren überwiegend zur Kontrolluntersuchung mit bereits gesicherten Diagnosen der COPD oder des Asthma anwesend, teilweise waren sie erstmals vorstellig und neu diagnostiziert. Die Indikation zur Broncholyse wurde ausschließlich nach klinischen Kriterien (z.B. Verschlechterung der Erkrankung) unabhängig von der vorliegenden Untersuchung gestellt. Die Diagnosen wurden auf der Basis vorliegender klinischer und funktioneller Daten etabliert. Ihre Sicherung erfolgte mit Hilfe der aktuellen Leitlinien [GOLD, 2020; GINA, 2020; Deutsche Atemwegsliga eV, 2020; Vogelmeier et al., 2017; Buhl et al., 2017] und beinhaltete unter anderem die Ergebnisse einer standardisierten Spirometrie [Miller et. al., 2005; Criée et al., 2015] und Ganzkörperplethysmographie [Criée et al., 2009] sowie ggf. einer Messung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid [Stanojevic et al., 2017]. Die verwendeten Sollwerte basierten auf denen der EGKS [Quanjer

et al., 1993], für die Spirometrie auf den von der Global Lung Function Initiative (GLI) angegebenen Werten [Quanjer et al., 2012]. Weiterführenden Untersuchungen wie kapilläre Blutgasanalysen während Ruhe oder Belastung, Laborwerte oder Röntgenaufnahmen des Thorax wurden von den behandelnden Ärzten ggf. zur Diagnosesicherung herangezogen, jedoch im Rahmen des Vergleichs der Lungenfunktionsgrößen, welcher Gegenstand der vorliegenden Studie war, nicht ausgewertet.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren wie folgt: alle Patienten mussten volljährig sowie physisch und geistig in der Lage sein, den Anforderungen einer Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie mit nachfolgender Kapnovolumetrie gewachsen zu sein. Nicht volljährige Patienten wurden nicht in die Studie aufgenommen. Als Ausschlusskriterium galt die Ablehnung des Patienten, an der Studie teilzunehmen, jedoch geschah dies nach der ausführlichen Aufklärung in keinem Fall.

Als Basisdaten wurden bei allen Teilnehmern Alter, Geschlecht, Gewicht und Körpergröße erhoben, dazu die Diagnose sowie die Erfragung des Raucherstatus und die Zeitdauer und Intensität des aktiven Rauchens, die in die entsprechende Anzahl der pack years (py) umgerechnet wurde.

Die Untersuchung lag der Ethikkommission des Klinikums der LMU zur Beurteilung vor, und alle untersuchten Patienten gaben ihr Einverständnis, an den zusätzlichen Messungen der Kapnovolumetrie teilzunehmen. Die Teilnehmer wurden von den Ärzten im der Untersuchung vorhergehenden Arztgespräch über den Zweck und Aufwand dieser zusätzlichen Untersuchung aufgeklärt, ferner vom Untersucher direkt vor der Kapnovolumetrie instruiert. Zur Aufklärung gehörte auch der Hinweis, dass die gewonnenen Daten entsprechend den Datenschutzrichtlinien pseudonymisiert gespeichert und wissenschaftlich ausgewertet wurden.

3.1.2. Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine nicht verblindete, prospektive diagnostische Studie. Vor und nach einem im Rahmen der klinischen Routineabklärung durchgeführten Bronchodilatationstest wurde eine Kapnovolumetrie durchgeführt. Bei jedem Patienten wurde eine Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie durchgeführt. Danach erfolgte die kapnovolumetrische Messung, um zeitnah eine derartige Messung zum Vergleich zu haben, falls Verzögerungen in der weiteren Behandlung auftreten sollten. Sodann wurde vom Arzt die Entscheidung getroffen, eine Broncholyse durchzuführen oder nicht. Falls die Broncholyse erfolgte (n=90, Gruppe B), wurden mindestens 15 Minuten später erneut eine Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie durchgeführt, gefolgt von einer die Kapnovolumetrie. Es ist bekannt, dass die bronchodilatatorische Wirkung, falls sie eintritt, nach 15 Minuten voll entwickelt ist und ein Plateau über mindestens 3 Stunden aufweist. Daher war anzunehmen, dass die erhobenen Messwerte sich auf den gleichen funktionellen Zustand bezogen.

Bei einigen Patienten (n=10, Gruppe P) wurden nicht die Werte, die initial gemessen wurden, als Vergleichswerte für den Zustand nach Broncholyse gewählt, sondern die Werte, die sich nach einem inhalativen Provokationstest mit Methacholin ergaben. In diesem Fall wurden die Patienten nach

Gabe der höchsten Methacholindosis mittels Spirometer und Ganzkörperplethysmograph gemessen und unmittelbar im Anschluss daran mittels Kapnovolumetrie. Sodann inhaillierten die Patienten den Bronchodilatator (Salbutamol, 2 Hübe, jeweils 100 µg, mit Spacer), und es wurden wie obenstehend beschrieben die Effekte nach mindestens 15 Minuten gemessen.

Bei einer Reihe von Patienten (n=45, Gruppe D), die initial zusätzlich mittels Kapnovolumetrie gemessen wurden, wurde seitens des Arztes die Entscheidung gefällt, keinen Bronchospasmolyse-Test durchzuführen. Diese Patienten wurden nicht ausgeschlossen, da mit ihnen - zusammen mit den Basisdaten der anderen Patienten - als sekundäre Fragestellung die diagnostische Wertigkeit der kapnovolumetrischen Basiswerte evaluiert wurde.

3.2. Lungenfunktionsmessung

3.2.1. Spirometrie

Die Spirometrie gehört zu den lange eingeführten Standardverfahren und ist weltweit die am weitesten verbreitete Methode der Lungenfunktionsmessung. Dies äußert sich darin, dass sowohl für die Provokationstestung als auch für den Bronchodilatationstest international akzeptierte Vorschläge vorliegen. Die Spirometrie kann verschiedenen Protokollen folgen. Das ausführlichste umfasst eine Ruheatmung, sodann eine tiefe Ausatmung, gefolgt von einer tiefen Einatmung und einer forcierten maximalen Exspiration. Das Volumen, das aus der Endlage der Normalatmung maximal ausgeatmet werden kann, ist das Exspiratorische Reservevolumen, ERV. Am Ende der Ausatmung erreicht die Lunge ihr Residualvolumen, RV, das nur über die Ganzkörperplethysmographie bestimmt werden kann (s.u.). Das Volumen, das nach maximaler Ausatmung maximal eingeatmet werden kann, ist die Inspiratorische Vitalkapazität, IVC. Nach maximaler Einatmung ist die Totale Lungenkapazität, TLC, erreicht. Die anschließende forcierte Ausatmung wird fortgesetzt, bis keine weitere Volumenänderung mehr auftritt, das entsprechende Volumen wird Forcierte Vitalkapazität, FVC, genannt.

Die Ausatmung soll gemäß gängigen Empfehlungen [z.B. Criée et al., 2015] über mindestens 6 Sekunden erfolgen, jedoch kann bei schwer obstruktiven Patienten der Fall auftreten, dass selbst nach 15 Sekunden noch kein Plateau auftritt. Der Verlauf der forcierten Ausatmung liefert wertvolle weitere Information. Die wichtigste und am meisten robuste Kenngröße der Spirometrie ist das forciert exspiratorische Volumen in 1 Sekunde, FEV₁, das auch als Einsekundenkapazität bezeichnet wird. Zur Beurteilung einer Obstruktion wird oft das Verhältnis FEV₁/FVC berechnet, das konventionell auch als Tiffeneau-Wert bezeichnet wird. Zu beachten ist allerdings, dass bei schwergradiger Obstruktion und dem Vorliegen einer COPD oft sowohl FEV₁ als auch FVC erniedrigt sind, so dass dieser Quotient an Informationsgehalt verliert. Ähnliches kann bei restriktiven Ventilationsstörungen aufgrund von Adipositas auftreten.

In der Regel wird die Messung in Form einer Fluss-Volumen-Kurve aufgetragen, in der die Strömungsrate gegen das (ausgeatmete) Volumen aufgetragen wird. Die Form dieser Kurve nimmt bei

Gesunden oder Patienten mit restriktiven Ventilationsstörungen diejenige eines Dreiecks an, während bei Patienten mit Asthma oder chronischer Bronchitis die Strömung mit zunehmender Ausatmung überproportional stark abnimmt und so eine konkave Kurvenform zustande kommt. Patienten mit Emphysem sind durch eine biphasische Kurve gekennzeichnet, in der eine initial stärkere Ausatemrate von einem rapiden Einbruch und einer nachfolgend niedrigen Flussrate gefolgt ist. Die Form der Kurve kann beschrieben werden durch den Peak Flow, sodann die Ausatemraten, die bei 75, 50 und 25 % der Vitalkapazität beobachtet werden (MEF75, MEF50, MEF25), äquivalent dazu die Raten bei 25, 50 und 75 % des ausgeatmeten Volumens (FVC), die als FEF25, FEF50 und FEF75 bezeichnet werden. Ferner kann die mittlere Strömung zwischen 25 und 75 % des Volumens berechnet werden, die als MMEF7525 bezeichnet wird.

Die Bewertung einer bronchialen Provokation mittels Spirometrie erfolgt internationalen Empfehlungen zufolge in der Regel über die Provokationskonzentration oder -dosis, die zu einem Abfall des FEV₁ um 20 % gegenüber dem Ausgangswert bzw. dem Kontrollwert führt [American Thoracic Society, 2000; Criée et al., 2015]. Alternativ können auch Änderungen um nur 15 % bereits als positiv gewertet werden und zur Beendigung des Tests führen; dies war in der vorliegenden Studie der Fall.

Bei der Bronchodilatation gilt eine Zunahme von FEV₁ um 12 % als Zeichen einer positiven Antwort, wobei zugleich eine Differenz von mindestens 200 mL gefordert wird, um auszuschließen, dass absolut gesehen sehr geringe Änderungen bei sehr geringen Ausgangswerten als positiv gewertet werden [American Thoracic Society, 2000; Criée et al., 2015]. In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Kriterien einer positiven Antwort miteinander verglichen, da nicht von vornherein klar ist, dass das klinisch akzeptierte Kriterium auch dasjenige ist, das am besten möglichen Änderungen in Messwerten der Kapnografie entspricht.

3.2.2. Ganzkörperplethysmographie

Die Ganzkörperplethysmographie ist eine Lungenfunktionsuntersuchungsmethode, die unter Ruheatmung die Druckschwankungen innerhalb der Lunge indirekt über Druckschwankungen außerhalb des Körpers registriert. Die Ganzkörperplethysmographie ist geeignet, sowohl den Atemwegswiderstand als auch statische Volumina der Lunge, insbesondere das intrathorakale Gasvolumen, zu bestimmen. Der Patient sitzt während der Messung in einer starren, geschlossenen Kabine, in der sich der Druck beim Ein- und Ausatmen spiegelbildlich zu den entsprechenden Druckänderungen in der Lunge ändert.

Die Methode der Ganzkörperplethysmographie geht auf Entwicklungen seitens DuBois im Jahr 1956 zurück. Im klinischen Bereich und in Praxen niedergelassener Pneumologen gilt die Ganzkörperplethysmographie als Diagnoseverfahren der ersten Wahl [Criée et al., 2011]. Sie stellt eine herausragende Methode zu Überprüfung der Lungenfunktion dar, da sie bei nur geringen

Anforderungen an die Mitarbeit der Patienten den spezifischen Atemwegswiderstand inklusive Atemschleifen, das intrathorakale Gasvolumen und alle daraus ableitbaren Parameter liefern kann. Die Mitarbeitsabhängigkeit dieser Methode ist in jedem Fall geringer als bei der Spirometrie, und der zeitliche Mehraufwand ist akzeptabel. Der hohe apparative Aufwand und die hohen Anschaffungskosten erklären jedoch, wieso die Ganzkörperplethysmographie fast nur in Kliniken und bei Spezialisten zu finden sind [Criée et al., 2011]. In der vorliegenden Untersuchung stand ein Ganzkörperplethysmograph zur Verfügung, mit dessen Hilfe u.a. die Antwort im Bronchospasmolyse-Test bestimmt werden konnte.

3.3. Bestimmung des (spezifischen) Atemwegswiderstandes

Die Kabine des Ganzkörperplethysmographen weist eine minimale Undichtigkeit auf, um eine Kabinendruckerhöhung durch die Körperwärme des Patienten auszugleichen. Während der Untersuchung atmet der Patient durch einen Pneumotachographen oder anderen Sensor zur Erfassung des Atemflusses [Criée et al., 2011]; aus der Strömung kann mittels Integration das Volumen bestimmt werden. Bei der Einatmung erhöht sich das Lungenvolumen des Patienten, um den erforderlichen Unterdruck zu erzeugen. Dies führt dazu, dass sich das Luftvolumen in der Kabine, d.h. außerhalb des Körpers, verringert und somit der Kabinendruck erhöht. Auf diese Weise kann man in Ruheatmung beobachten, welche Druckänderung nötig ist, um einen gewissen, am Mund messbaren Fluss zu erzeugen [Criée et al., 2011]. Bei der Ausatmung verhält es sich umgekehrt. Die entscheidende Größe ist das sogenannte Verschiebevolumen. Darunter versteht man das Volumen, das zur Erzeugung des Druckes in der Lunge erforderlich ist. Es ist umso größer, je größer die Lunge ist und je größer der zur Erzeugung eines bestimmten Flusses erforderliche Druck ist. Das Verschiebevolumen ist exakt die Volumenänderung, die sich in die Druckänderung in der Kabine umsetzt und so messbar wird. Die durch Auftragung des Atemflusses gegen das Verschiebevolumen erhaltenen Kurven bezeichnet man als „Atemschleifen“. Der spezifische Atemwegswiderstand *sRaw* entspricht der reziproken Steigung der Atemschleifen und gibt an, wieviel Verschiebevolumen erforderlich ist, um die beobachtete Atemströmung zu erzeugen. Steigung und Form sind bestimmten Krankheitsbildern zuzuordnen, wie Asthma oder obstruktive Bronchitis mit flachen Atemschleifen als Ausdruck einer Obstruktion, oder eher golfschlägerartigen Kurven, die Hinweise auf eine inhomogene Lungenbelüftung geben und vornehmlich einem Lungenemphysem entsprechen. Der *sRaw* stellt eine Art normierter Atemarbeit dar, indem er die Kompressionsarbeit (Verschiebevolumen) beschreibt, die während eines Atemzyklus aufgebracht werden muss. Diese ist allerdings nicht nur dann größer, wenn aufgrund eines erhöhten Widerstandes der Atemwege mehr Druck aufgebracht werden muss, sondern auch dann, wenn bei gleichbleibendem Druck das Volumen der Lunge, d.h. der zu komprimierenden Luft zunimmt. Zur Bestimmung des eigentlichen Atemwegswiderstandes *Raw* ist es daher erforderlich, das Volumen der Lunge zu kennen, das in der Regel über die Messung des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) bestimmt wird.

3.4. Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens

Die Messung des intrathorakalen Gasvolumens beruht auf dem Gesetz von Boyle & Mariotte, nach dem bei konstanter Temperatur das Produkt aus Druck und Volumen konstant bleibt. Wie oben beschrieben, kommt es durch die Atembewegungen jeweils zu einer Kompression oder Expansion des im Thorax eingeschlossenen Gasvolumens. Während in der Atemruhelage, also am Ende einer Ausatmung, der Druck in der Lunge dem Außendruck entspricht, vergrößert sich bei Einatmung das Volumen der Lunge, wodurch wiederum der Druck fällt [Criée et al., 2011]. Wenn man diesen Druck messen könnte, ließe sich aus seinen Änderungen das Lungenvolumen bestimmen, indem das Gesetz von Boyle & Mariotte angewendet wird. Das Problem besteht jedoch darin, dass der (alveoläre) Druck in der Lunge nur invasiv messbar ist, denn der Munddruck, der einzig messbar ist, ist gerade durch die Druckänderungen entlang der Bronchien verändert. Diese Druckänderungen sind es, die den Atemstrom antreiben. Das impliziert, dass man unter den Bedingungen eines unterbrochenen Atemstroms den alveolären Druck als Munddruck messen könnte, da ja in Abwesenheit eines Flusses kein Druckgradient auftritt. Diese Idee kommt in folgender Weise zur Anwendung.

Am Ende einer normalen Ausatmung verschließt ein Shutter kurzzeitig das Mundstück; daher besteht kein Atemfluss mehr, ebenso kein Druckabfall aufgrund des Atemwegswiderstandes. Der Patient vollführt inspiratorische und exspiratorische Atembewegungen gegen den Verschluss und erzeugt hierbei Druckschwankungen in der Lunge. Die Änderung des Drucks am Mundstück wird durch ein Manometer bestimmt. Der gemessene Druck entspricht dann dem Druck in den Lungenalveolen, d.h. dem intrapulmonalen Druck. Die den Druckänderungen entsprechenden Volumenänderungen der Lunge stellen Verschiebevolumina dar und können durch die Änderung des Kabinendrucks bestimmt werden [Criée et al., 2011]. Somit kann die Gleichung von Boyle & Mariotte angewendet und das zunächst unbekannte Lungenvolumen, welches dem intrathorakalen Gasvolumen, ITGV, bzw. der Funktionellen Residualkapazität, FRC, entspricht, bestimmt werden [Criée et al., 2011].

Der Verschluss erfolgt wegen der Gefahr der Luftnot nur für einen kurzen Moment, und das Manöver stellt denjenigen Teil der Ganzkörperplethysmographie dar, bei dem am ehesten Fehler auftreten. Selbst wenn die Messwerte ungültig sind, stehen aber immer noch diejenigen des sRaw zu Verfügung, die alleine aus den Atemschleifen ohne Verschlussdruckmessung bestimmt werden können. Dies ist vor allem bei Provokationstests von Bedeutung, da Patienten bei der dadurch induzierten Luftnot eher dazu neigen, bei der Verschlussdruckmessung Mängel der Mitarbeit zu produzieren. Es ist aus den genannten Gründen ratsam, in der Antwort sowohl auf Bronchodilatationstests als auch auf Provokationstests sRaw und Raw parallel zu betrachten. Man kann so einerseits Mitarbeitsmängel umgehen, andererseits Antworten, die auf eine Änderung des Lungenvolumens zurückgehen, von solchen, die auf eine Änderung der Weite der Atemwege zurückgehen, trennen.

Mit weiteren, durch eine Spirometrie bestimmten Messgrößen, vor allem ERV und IVC, kann nun auf die totale Lungenkapazität, TLC, und das Residualvolumen, RV, geschlossen werden. RV ergibt sich als ITGV minus ERV, und TLC ergibt sich als RV plus IVC [Criée et al., 2011]. Auf diese Weise lassen sich alle relevanten statischen Lungenvolumina ermitteln.

Die Ganzkörperplethysmographie ist in Deutschland weit verbreitet, im Gegensatz zu vielen anderen Ländern. Sie wird unter anderem gerne bei Provokationstests eingesetzt, da sie eine größere Aussagekraft für die Diagnose eines Asthma bronchiale als die Spirometrie besitzt [Schneider et al., 2015]. Hierbei wird ein Anstieg von sRaw um 100 % gegenüber dem Ausgangswert, mit einer gewissen absoluten Mindeständerung, als positive Antwort gewertet. Dieses Kriterium kann als etabliert gelten. Dies gilt allerdings nicht für die Bezifferung einer Antwort auf einen Bronchodilatationstest. Hierfür wurden in den Empfehlungen der Atemwegsliga Änderungen um 20 % bzw. 50 % vorgeschlagen, allerdings liegen keine Daten vor, um diese Festsetzungen empirisch zu begründen. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit die Bronchospasmolyse-Antwort mittels Ganzkörperplethysmograph gemessen und ebenfalls ausgewertet, vor allem in der Beziehung zu der etablierten Beurteilung mittels Spirometrie.

3.5. Bronchodilatationstest

Der Bronchodilatationstest erfolgte in standardisierter Weise, wobei die Empfehlungen der Fachgesellschaft befolgt wurden [Criée et al. 2015]. Die Entscheidung zur Durchführung des Tests wurde auf der Basis der dem Arzt vorliegenden klinischen und funktionellen Daten getroffen. Er erfolgte durch Inhalation des kurzwirksamen Beta-Sympathomimetikums Salbutamol (SalbuHexal® N 100 µg, 2 Hübe), das als Dosieraerosol mit Hilfe eines Spacers gemäß Herstellerempfehlungen appliziert wurde. Am Ende einer tiefen Ausatmung, zu welcher der Patient aufgefordert war, wurde durch den Untersucher ein Hub des Aerosols in den Spacer injiziert. Der Patient wurde dann aufgefordert, zügig aus dem Spacer einzutauen, sodann den Atem für 10 Sekunden anzuhalten und danach durch die Nase langsam auszuatmen. Dieser Vorgang erfolgte zweimal, so dass insgesamt 200 µg Salbutamol appliziert wurden.

Die Spirometrie erfolgte nach dem Prinzip der „verbundenen Messungen“ unmittelbar im Anschluss an die Ganzkörperplethysmographie vor der Inhalation, ebenfalls die Kapnovolumetrie. Nach einer Wartezeit von mindestens 15 Minuten nach Inhalation wurden die Ganzkörperplethysmographie einschließlich Spirometrie sowie im Anschluss die Kapnovolumetrie wiederholt. Diese Zeit ist ausreichend, um mit Salbutamol das Plateau der Wirkung zu erreichen und somit die Vergleichbarkeit zwischen den nachfolgenden Messungen sicherzustellen.

3.6. Provokationstest

Bei der Methacholinprovokation wurde zunächst unter Ruhebedingungen die Lungenfunktion gemessen. Im Gegensatz zu internationalem Usus erfolgte zusätzlich zu einer Spirometrie eine Ganzkörperplethysmographie, um den Atemwegswiderstand und den Grad der Überblähung der Lunge zu bestimmen. In einer vorangegangenen Arbeit [Schneider et al., 2015] konnte nämlich gezeigt werden, dass der Atemwegswiderstand eine bronchiale Hyperreakтивität, die mit der Diagnose eines Asthma bronchiale konform geht, verlässlicher zu erkennen erlaubt als die Spirometrie. Es folgte eine Inhalation der Trägerlösung (NaCl), um einen Leerwert zu ermitteln. Bei sehr stark reagiblen Patienten können hier bereits Änderungen der Lungenfunktion zu verzeichnen sein; dies war in der vorliegenden Studie nicht der Fall. Im Anschluss erfolgte in ansteigender Dosierung die stufenweise inhalative Applikation der bronchokonstriktiven Substanz Methacholinchlorid mittels Vernebler. Zwischen den einzelnen Stufen (maximal drei) wurden die Einsekundenkapazität FEV_1 und der spezifische Atemwegswiderstand $sRaw$ gemessen. Der Test wurde nicht durchgeführt, wenn der Ausgangswert von $sRaw$ über $0,5 \text{ kPa*s}$ lag. Die Dosis wurde so lange erhöht, bis die Maximaldosis erreicht war, oder der Patient eine Abnahme von FEV_1 um mindestens 15 % zeigte, oder aber eine Verdopplung von $sRaw$ und zugleich einen Wert von mindestens $0,3 \text{ kPa*s}$ absolut, oder aber $sRaw$ am Ende auf einen Absolutwert von $0,5 \text{ kPa*s}$ anstieg. In diesen Fällen galt der Provokationstest als positiv. Am Schluss der Provokation erhielt der Patient Salbutamol inhalativ verabreicht, um die bronchiale Verengung wieder zu beseitigen, falls er funktionell oder symptomatisch reagiert hatte; dies war in dieser Studie immer der Fall. Die Kapnographie erfolgte zum Ersten unmittelbar nach der Lungenfunktionsmessung, die nach der letzten gegebenen Dosis erfolgte, zum Zweiten nach der Lungenfunktionsmessung, mit der die Wirkung der Bronchodilatatorgabe bestätigt wurde. Die Provokationstests erfolgten unter den vorgeschriebenen Vorsichtsmaßnahmen, und ein Arzt mit Erfahrung in der Notfallmedizin war jederzeit erreichbar.

3.7. Kapnovolumetrie

Wie oben beschrieben, wurde nach Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie anhand der gemessenen Werte individuell vom zuständigen Arzt entschieden, ob eine Broncholyse durchgeführt werden sollte. Vor die Verabreichung des Bronchodilatators wurde die Kapnovolumetrie geschaltet. Hierzu wurde das Messgerät „SpiroScout“ (Ganshorn, Niederlauer, Version LF8) mit einem Einmal-Mundstück bestückt und den Patienten übergeben. Ferner mussten die Patienten eine Nasenklammer aufziehen, um die Atemluft gänzlich durch den Messkanal des Kapnovolumeters zu leiten.

Die Anweisung zur Untersuchung war, das Mundstück mit den Lippen zu umschließen und dann in Ruhe ein- und auszuatmen. Es wurde zusätzlich darauf hingewiesen, dass keine speziellen Atemmanöver wie bei der Spirometrie gefordert oder gewünscht waren, da sie die Messung unter

Ruheatmung gestört hätten. Die Software des Geräts wertete die ersten drei Atemzyklen als Probemessungen und verwarf diese, um sodann die folgenden 5 Atemzyklen als Messwerte zu erfassen. Die Messung nahm je nach Atemrhythmus zwischen 30-60 Sekunden in Anspruch. Die Software konnte abgebrochene oder gestörte Atemzüge erkennen, z.B. falls ein Patient zwischendurch absetzte oder hustete, und verwarf diese. Die Kurven der einzelnen Atemzüge konnten in Echtzeit auf dem Monitor des angeschlossenen Computers mitverfolgt werden. Nach erfolgreicher Messung errechnete die Software des Gerätes einen Mittelwert der Parameter aus den verwertbaren Atemzügen, und diese wurden ausgegeben.

Nach Gabe des Bronchodilatators und der obligatorischen 15-minütigen Wartezeit wurden Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie wiederholt. Diesen Messungen folgte die Kapnovolumetrie wie im vorigen Absatz beschrieben. Zum Schluss wurden alle berechneten Parameterwerte der Kapnovolumetrie ausgedruckt und die Werte zwecks späterer Auswertung in eine Excel-Tabelle übertragen.

Das verwendete Gerät bestimmte die CO₂-Konzentration der Ausatmeluft aus der Molmasse der Luft, die durch eine Messung der Schallgeschwindigkeit mittels Ultraschall ermittelt wurde. Anhand spezieller Algorithmen konnten die Einflüsse von Luftfeuchte und Temperatur herausgerechnet werden, so dass eine sehr gute Abschätzung von CO₂ erfolgte, obwohl kein spezieller CO₂-Sensor zum Einsatz kam. Die Vorteile der Ultraschallmessung sind, dass sie wartungsfrei ist und nicht der Kalibrierung bedarf, da sie auf den elementaren physikalischen Prinzipien der Laufzeitmessung beruht, die schwerlich in der Kalibrierung gestört werden können.

Die kapnovolumetrischen Kennzahlen, die vom Gerät der Version LF8 ausgewertet wurden, sind in Abbildung 1A illustriert. Sie umfassten drei verschiedene Arten von Toträumen, nämlich das Schwellenvolumen vom Beginn der Ausatmung bis zum ersten Anstieg der CO₂-Konzentration, sodann die über eine Bilanzbetrachtung ermittelten Toträume nach Bohr und Fowler. Bei letzterem wird die Steigung der Phase 3 berücksichtigt, bei ersterem nicht. Beide Toträume sind wie das Schwellenvolumen auf den Anfang der Ausatmung bezogen. Ferner wurden die Steigungen der Phasen 2 und 3 bestimmt im Sinne der prozentualen Änderungen von CO₂ bei einer gegebenen Volumenänderung innerhalb dieser beiden Phasen. Die Beziehung zwischen den Steigungen wurde über den Winkel (alpha) zwischen den beiden Steigungsgeraden beschrieben, der zwischen den theoretischen Extremwerten 90 Grad (senkrechter Anstieg in Phase 2, horizontaler Verlauf in Phase 3) und 180 Grad (beide Steigungen gleich, Phasen 2 und 3 ununterscheidbar) variieren kann. Als Alternative konnte der Quotient s₃/s₂ errechnet werden. Je größer dieser ist, desto unterschiedlicher sind die Steigungen, je näher er an 1 liegt, desto ähnlicher sind die Steigungen.

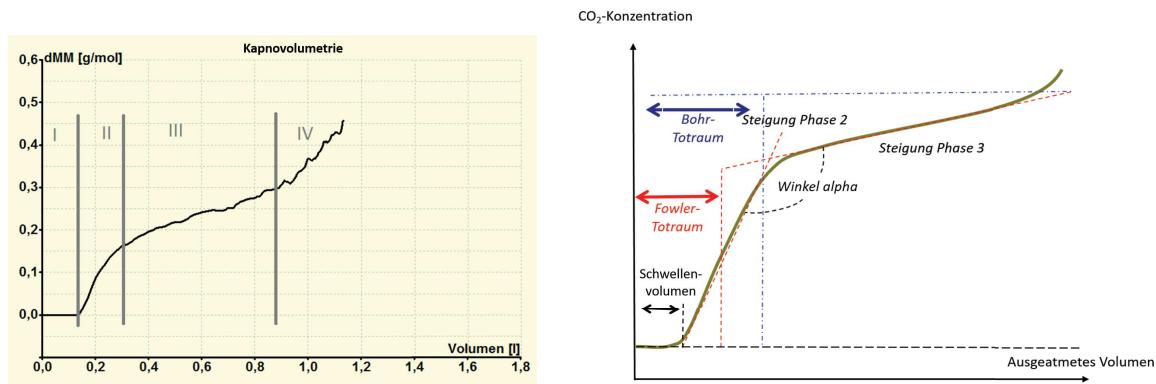


Abbildung 1A: Beispiel einer kapnovolumetrischen Kurve mit ihren Phasen (links) sowie Schema mit den Definitionen der wichtigsten Parameter (rechts). Abschnitt I: Totraumphase, Abschnitt II: alveolare Mischphase, Abschnitt III: Plateauphase, Abschnitt IV: Verschlussphase (nicht ausgewertet bzw. nicht relevant unter Ruheatmung). Die Parameter sind rechts dargestellt. Sie umfassen die beiden Steigungen s_2 und s_3 , den Winkel alpha zwischen ihnen, sowie die Totraum-Volumina nach Bohr und Fowler, die auf einem Vergleich bzw. einer Balance von CO_2 -Mengen (Fläche = Konzentration x Volumen) jeweils links und rechts beruhen, ferner das Schwellenvolumen bis zum ersten Anstieg der CO_2 -Konzentration

Name: Milbers	31 Jahre	BMI: 28,3 kg/m ²
Vorn.: Ken Dario	188 cm	Fett:
Geb.: 25.02.1988	100 kg	MTA:
IDNR: 53	männlich	Arzt:

27.05.2019 / 16:10 Temperatur: 28,3 °C Luftdruck abs./rel.: 943/969 hPa Luftfeuchte: 41 %rel 27.05.2019 / 16:11
Sollwerte: ERS 1993, Zapletal Ganshorn SpiroScout LF8.5M SR2

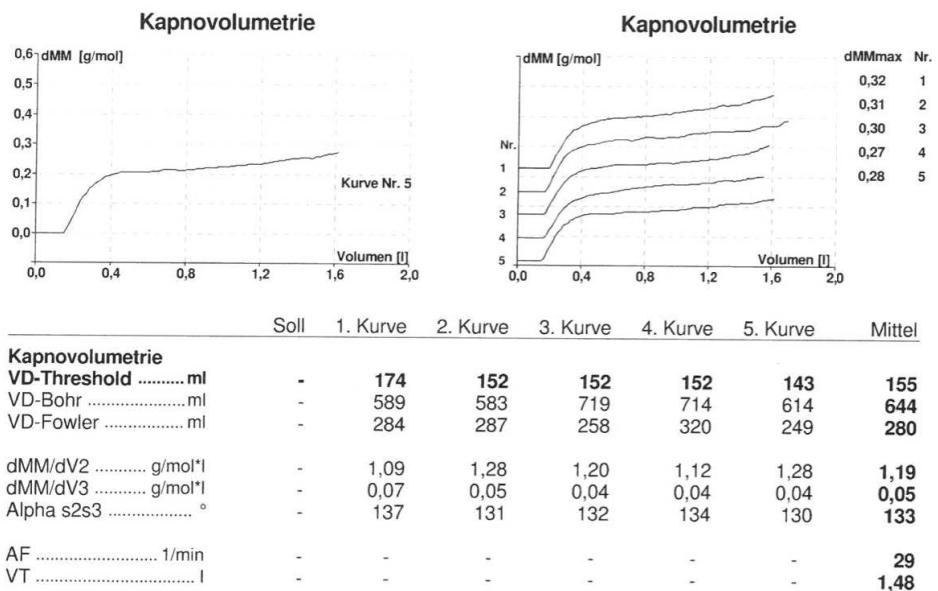


Abbildung 1B: Beispiele der kapnovolumetrischen Kurven eines lungengesunden Probanden mit den dazugehörigen Messparametern. Links ist eine ausgewählte Kurve zu sehen, rechts zusätzlich vier vorher erzeugte Kurven, ferner sind die Mittelwerte der Parameter der 5 Kurven angegeben. dMM/dV2 entspricht s_2 , dMM/dV3 entspricht s_3 , VD-Threshold dem Schwellenvolumen, AF der Atemfrequenz, VT dem Atemzugvolumen. VD entspricht den Toträumen (dead-space volume)

3.8. Datenanalyse

Die Beschreibung der Daten erfolgte über Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) oder Standardfehler (SEM), nötigenfalls wurden die Daten logarithmisch transformiert, um die Schiefe der Verteilungen näherungsweise zu beheben. Für alle Messgrößen der Lungenfunktion und der Kapnovolumetrie wurden die Änderungen der Werte nach minus vor Bronchospasmolyse berechnet; diese Werte wurden entweder als Absolutwerte genommen oder als Änderungen relativ zu den Werten vor Bronchospasmolyse. Diese Änderungen wurden mit denjenigen verglichen, die in Leitlinien oder Empfehlungen als Kriterien angegeben sind. Für die Spirometrie waren das eine Zunahme von FEV₁ um mindestens 12 % und gleichzeitig um mindestens 200 mL [Criée et al., 2015], für die Ganzkörperplethysmographie war das eine Abnahme des (spezifischen) Atemwegswiderstandes um mindestens 20 % oder 50 % [Criée et al., 2009].

Für die Parameter der Kapnovolumetrie wurde bestimmt, welche Änderungen diesen Änderungen am besten entsprachen, falls sich überhaupt von Null verschiedene Änderungen auftraten. Hierzu fanden für einzelne dieser Parameter Receiver Operating Characteristics (ROC) Analysen mit den konventionellen Kriterien als Bezugswerten Anwendung. Hierbei wurde auf eine Adjustierung für Kovariate verzichtet, um das Ergebnis praktisch verwertbar zu halten. Gleichwohl wurden die physiologischen Beziehungen näher eruiert, und dies erfolgte unter Einschluss von Kovariaten wie Alter, Geschlecht und Diagnose mittels linearer sowie logistischer Regressionsanalysen. Alle statistischen Analysen wurden mittels des Programmpakets SPSS (Version 26, IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt, und es wurde ein p-Wert <0,05 als signifikant angesehen. Wo immer möglich, sind die p-Werte explizit angegeben, um in Anbetracht der vielen Vergleiche dem Leser eine Einschätzung des Risikos falsch-positiver Ergebnisse zu ermöglichen.

4. Ergebnisse

4.1. Charakteristika der Patienten

4.1.1. Basisdaten

Die Gruppen der Patienten werden in Tabelle 1 beschrieben. Zusätzlich sind die Diagnosen gezeigt. Hierbei umfasst Gruppe D diejenigen Patienten, die nur eine Ausgangsmessung aufwiesen, da ein nachfolgender Bronchospasmolysetest vom behandelnden Arzt als nicht indiziert angesehen wurde. Diese Patienten wurden in den folgenden Analysen zur Bronchospasmolyse ausgeschlossen, wohl aber fanden sie Eingang in die Analysen der sekundären Fragestellung zum diagnostischen Wert der Kapnovolumetrie (siehe 4.2.).

In Tabelle 1 sind Patienten mit der Diagnose eines Asthma bronchiale und einer COPD gemeinsam dargestellt. In den Broncholyse-Antworten werden sie auch separat betrachtet. Entsprechend finden

sich in Tabelle 2 die Basischarakteristika nach COPD, Asthma und sonstigen Diagnosen aufgeschlüsselt. Zu sehen ist, dass in Alter, Pack Years und Raucherstatus signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen bestanden.

	Gruppe B	Gruppe P	Gruppe D	Alle
Anzahl	90	10	43	143
Diagnosen (COPD/Asthma/sonst)	48/31/11	1/9/0	31/10/2	80/50/13
Geschlecht (m/w)	43/47	5/5	19/24	67/76
Alter (J)	67,2 ± 14,6	53,5 ± 16,7	67,2 ± 14,3	66,2 ± 15,0
Größe (cm)	170,7 ± 10,3	172,2 ± 9,2	170,6 ± 9,2	170,8 ± 9,9
Gewicht (kg)	79,8 ± 19,9	80,1 ± 15,0	75,8 ± 19,3	78,6 ± 19,4
BMI (kg/m ²)	27,5 ± 5,9	27,0 ± 4,6	26,0 ± 5,5	27,0 ± 5,7
Pack Years	23,2 ± 23,0	5,0 ± 10,8	26,6 ± 21,6	23,0 ± 22,4
Raucherstatus (nie/ex/aktiv)	37/38/15	8/2/0	13/20/10	58/60/25

Tabelle 1: Basischarakteristika der Patienten der drei **Untersuchungsgruppen**. Gezeigt sind Anzahlen sowie Mittelwerte und Standardabweichungen

	COPD	Asthma	Sonstige	P-Wert
Anzahl	80	50	13	-
Geschlecht (m/w)	42/38	19/31	6/7	0,272
Alter (J)	70,0 ± 9,7	60,1 ± 18,8	66,5 ± 18,3	0,001
Größe (cm)	170,1 ± 10,1	171,4 ± 9,2	172,3 ± 11,1	0,641
Gewicht (kg)	77,6 ± 19,0	78,4 ± 18,7	86,2 ± 24,2	0,330
BMI (kg/m ²)	26,9 ± 5,4	26,7 ± 5,8	28,9 ± 6,8	0,452
Pack Years	36,1 ± 19,5	6,7 ± 13,2	4,6 ± 11,3	<0,001
Raucherstatus (nie/ex/aktiv)	9/49/22	38/9/3	11/2/0	<0,001

Tabelle 2: Basischarakteristika der Patienten der drei **Diagnosegruppen**. Gezeigt sind Anzahlen sowie Mittelwerte und Standardabweichungen, ferner die P-Werte für den Vergleich der drei Diagnosegruppen (ANOVA bzw. Kontingenztafeln)

4.1.2. Lungenfunktion

Tabelle 3 zeigt die Ausgangswerte der Lungenfunktion, die in den drei Gruppen gemessen wurden.

	Gruppe B	Gruppe P	Gruppe D	Alle
FEV ₁ (L)	1,71 ± 0,88	2,43 ± 0,77	1,77 ± 0,89	1,78 ± 0,89
FEV ₁ (%Soll) (GLI)	59,7 ± 20,8	74,5 ± 18,8	63,5 ± 25,7	61,9 ± 22,4
FVC (L)	2,59 ± 1,08	3,16 ± 1,03	2,60 ± 0,93	2,63 ± 1,04
FVC (%Soll) (GLI)	69,9 ± 16,2	75,4 ± 15,3	71,9 ± 18,1	70,9 ± 16,7
FEV ₁ /FVC	0,65 ± 0,14	0,78 ± 0,09	0,66 ± 0,15	0,66 ± 0,14
FEV ₁ /FVC Z-Score (GLI)	-1,46 ± 1,45	-0,21 ± 1,32	-1,32 ± 1,72	-1,33 ± 1,55
FEF ₂₅₇₅ Z-Score (GLI)	-1,74 ± 1,02	-1,19 ± 1,16	-1,49 ± 1,32	-1,63 ± 1,13
FEF ₇₅ Z-Score (GLI)	-0,58 ± 0,95	-0,11 ± 1,18	-0,39 ± 1,00	-4,84 ± 0,98
FRC _{pleth} (%Soll) (EGKS)	141,9 ± 38,7	121,5 ± 23,2	139,7 ± 40,0	139,9 ± 38,4
RV %Soll (EGKS)	135,2 ± 47,6	116,3 ± 47,1	131,1 ± 59,8	132,6 ± 51,4
TLC %Soll (EGKS)	109,0 ± 20,1	98,6 ± 8,8	107,8 ± 18,5	107,9 ± 19,1
RV/TLC (%)	57,7 ± 13,5	47,1 ± 11,6	56,4 ± 16,0	56,6 ± 14,3
RV/TLC (%Soll) (EGKS)	140,2 ± 25,9	132,5 ± 28,0	136,5 ± 34,6	138,6 ± 8,8
Raw _{eff} (kPa*s/L)	0,45 ± 0,25	0,55 ± 0,16	0,39 ± 0,29	0,44 ± 0,26
sRaw _{eff} (kPa*s)	2,37 ± 1,61	2,43 ± 1,00	2,19 ± 2,16	2,32 ± 1,76

Tabelle 3: Lungenfunktionswerte der Patienten der drei **Untersuchungsgruppen**. Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen

Analog sind in Tabelle 4 die Lungenfunktionswerte nach den drei Diagnosegruppen aufgeschlüsselt. Zwischen diesen drei Gruppen bestanden in allen Messgrößen signifikante Unterschiede. Diese Unterschiede bestanden auch, wenn nur die beiden Gruppen der Patienten mit COPD oder Asthma miteinander verglichen wurden. Die Folgerung ist, dass diese beiden Diagnosegruppen anhand aller Lungenfunktionsmessgrößen mehr oder weniger gut voneinander unterschieden werden konnten. Um die relative Wertigkeit zur Unterscheidung zu bestimmen, erfolgten schrittweise Diskriminanzanalysen und logistische Regressionsanalysen (siehe 4.2.).

	COPD	Asthma	Sonstige	P-Wert
FEV ₁ (L)	1,40 ± 0,63	2,24 ± 0,97	2,37 ± 0,79	p<0,001
FEV ₁ (%Soll) (GLI)	51,1 ± 18,2	74,1 ± 20,8	81,6 ± 13,6	p<0,001
FVC (L)	2,38 ± 0,85	2,98 ± 1,20	2,91 ± 1,10	p<0,001
FVC (%Soll) (GLI)	66,2 ± 15,3	77,0 ± 17,4	76,7 ± 12,9	p<0,001
FEV ₁ /FVC	0,58 ± 0,12	0,75 ± 0,09	0,82 ± 0,09	p<0,001
FEV ₁ /FVC Z-Score (GLI)	-2,15 ± 1,27	-0,50 ± 1,09	0,57 ± 1,37	p<0,001
FEF ₂₅₇₅ Z-Score (GLI)	-2,11 ± 0,89	-1,17 ± 1,11	-0,49 ± 1,04	p<0,001
FEF ₇₅ Z-Score (GLI)	-0,78 ± 0,88	-0,24 ± 0,99	0,31 ± 0,85	p<0,001
FRC _{pleth} (%Soll) (EGKS)	154,1 ± 39,4	125,5 ± 28,7	107,4 ± 22,3	p<0,001
RV %Soll (EGKS)	152,2 ± 52,4	111,5 ± 38,9	93,3 ± 31,7	p<0,001
TLC %Soll (EGKS)	113,5 ± 19,8	102,9 ± 14,6	92,6 ± 17,6	p<0,001
RV/TLC (%)	61,3 ± 12,7	47,6 ± 12,8	45,5 ± 13,9	p<0,001
RV/TLC (%Soll) (EGKS)	148,6 ± 26,3	129,1 ± 28,1	113,4 ± 18,4	p<0,001
Raw _{eff} (kPa*s/L)	0,52 ± 0,27	0,37 ± 0,22	0,25 ± 0,14	p<0,001
sRaw _{eff} (kPa*s)	2,94 ± 1,94	1,66 ± 1,15	1,05 ± 0,46	p<0,001

Tabelle 4: Lungenfunktionswerte der Patienten der drei **Diagnosegruppen**. Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen, ferner die P-Werte für den Vergleich der drei Diagnosegruppen (ANOVA bzw. Kontingenztafeln)

4.1.3. Kapnovolumetrie

Insgesamt 99 Patienten wiesen eine valide Kapnovolumetrie vor und nach der Bronchospasmolyse auf. Tabelle 5 zeigt die Ausgangswerte der Kapnovolumetrie, die in den drei Gruppen gemessen wurden. Hierbei wurden die Steigung der Phase 3 und der Steigungsquotient zusätzlich analog einem vorher verwandten Verfahren [Kellerer et al., 2019] logarithmisch transformiert (nach Addition von 0,03 bzw. 0,05), da sie schief verteilt waren und die arithmetischen Mittelwerte kein angemessenes Bild lieferten. Analog sind in Tabelle 6 die Werte nach den drei Diagnosegruppen aufgeschlüsselt. Signifikante Unterschiede bestanden in allen Messgrößen außer dem Schwellenvolumen und dem Bohr-Totraum. Diese Unterschiede ergaben sich auch bei einer nichtparametrischen Testung nach Kruskal-Wallis, die erfolgte, um den Abweichungen von der Normalverteilung Rechnung zu tragen. Wenn man den Vergleich auf die Gruppen mit COPD oder Asthma einschränkte, fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Bohr-Totraum und der Steigung der Phase 3. Um die relative Wertigkeit der kapnovolumetrischen Messgrößen zu bestimmen, erfolgten ebenfalls schrittweise lineare Diskriminanzanalysen und logistische Regressionsanalysen (siehe 4.2.).

	Gruppe B	Gruppe P	Gruppe D	Alle
Schwellenvolumen (mL)	95,3 \pm 32,3	83,5 \pm 23,0	97,9 \pm 34,0	95,2 \pm 32,2
Bohr-Totraum (mL)	403,9 \pm 206,5	362,2 \pm 168,8	419,6 \pm 215,0	405,8 \pm 205,9
Fowler-Totraum (mL)	156,7 \pm 50,3	140,3 \pm 37,9	170,0 \pm 56,4	159,6 \pm 51,8
Steigung Phase 2, s2	2,16 \pm 1,13	2,04 \pm 0,78	2,05 \pm 0,98	2,12 \pm 1,06
Steigung Phase 3, s3	0,37 \pm 0,19	0,34 \pm 0,27	0,38 \pm 0,31	0,37 \pm 0,23
\log_{10} (s3 + 0,03)	-0,45 \pm 0,22	-0,55 \pm 0,34	-0,47 \pm 0,29	-0,46 \pm 0,25
Steigungsquotient s3/s2	0,20 \pm 0,12	0,17 \pm 0,11	0,21 \pm 0,14	0,20 \pm 0,12
\log_{10} (s3/s2 + 0,05)	-0,65 \pm 0,20	-0,72 \pm 0,23	-0,65 \pm 0,24	-0,65 \pm 0,22
Winkel alpha s2 / s3 (Grad)	139,4 \pm 12,1	136,4 \pm 14,0	140,1 \pm 13,5	139,4 \pm 12,6

Tabelle 5: Kapnovolumetrische Werte der Patienten der drei **Untersuchungsgruppen**. Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen

	COPD	Asthma	Sonstige	P-Wert
Schwellenvolumen (mL)	100,6 \pm 31,9	87,92 \pm 28,6	89,5 \pm 42,3	0,074
Bohr-Totraum (mL)	508,5 \pm 724,5	367,0 \pm 218,1	381,0 \pm 132,8	0,348
Fowler-Totraum (mL)	171,2 \pm 49,7	141,7 \pm 44,4	155,3 \pm 71,4	0,006
Steigung der Phase 2, s2	1,93 \pm 1,09	2,33 \pm 0,97	2,50 \pm 1,04	0,042
Steigung der Phase 3, s3	0,41 \pm 0,24	0,35 \pm 0,22	0,23 \pm 0,16	0,019
\log_{10} (s3 + 0,03)	-0,41 \pm 0,21	-0,51 \pm 0,28	-0,66 \pm 0,24	<0,001
Steigungsquotient s3/s2	0,24 \pm 0,12	0,16 \pm 0,11	0,10 \pm 0,08	<0,001
\log_{10} (s3/s2 + 0,05)	-0,57 \pm 0,19	-0,72 \pm 0,20	-0,86 \pm 0,19	<0,001
Winkel alpha s2 / s3 (Grad)	144,0 \pm 11,3	134,9 \pm 11,3	127,7 \pm 12,0	<0,001

Tabelle 6: Kapnovolumetrische Werte der Patienten der drei **Diagnosegruppen**. Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen, ferner die P-Werte für den Vergleich der drei Diagnosegruppen (ANOVA bzw. Kontingenztafeln). Für nichtparametrische Tests ergaben sich die gleichen Muster

4.2. Relative Wertigkeit der Messgrößen in der Unterscheidung zwischen COPD und Asthma

In einer schrittweisen Diskriminanzanalyse, in welcher die in Tabelle 3 angegebenen Lungenfunktionsmessgrößen miteinander verglichen wurden, fanden sich FEV₁/FVC sowie der Z-Score von FEF75 als diejenigen Größen, die als am meisten bedeutsam und signifikant identifiziert wurden, um Asthma und COPD voneinander zu unterscheiden. Alle anderen Messgrößen der Lungenfunktion waren

demgegenüber redundant, und 77,2 % der Fälle wurden richtig klassifiziert. Führte man zur Kontrolle mit den gleichen Variablen eine logistische Regressionsanalyse durch, so wurden die gleichen Variablen als am meisten relevant identifiziert. Das Ergebnis ist in dem Streudiagramm der Abbildung 2 veranschaulicht.

Für die kapnovolumetrischen Parameter fanden sich der Winkel alpha und der Fowler-Totraum als signifikant, wenn die in Tabelle 5 angegebenen Parameter in einer Diskriminanzanalyse schrittweise auf ihre Wertigkeit untersucht wurden. Die Klassifikationssicherheit betrug 68,2 %. Das Ergebnis ist in dem Streudiagramm der Abbildung 3 dargestellt. Dieses Ergebnis wurde in einer logistischen Regressionsanalyse bestätigt. Wenn man statt des Quotienten s_3/s_2 den logarithmisch transformierten Quotienten anbot, wurde dieser zusammen mit dem Fowler-Totraum ausgesucht, und die Klassifikationssicherheit betrug 70,5 %. Die korrespondierende Abbildung war Abbildung 3 sehr ähnlich und wird daher nicht gezeigt.

Wenn man sowohl die Lungenfunktionsmessgrößen als auch die kapnovolumetrischen Parameter einschloss, fanden sich die gleichen Ergebnisse wie für die Lungenfunktion alleine, d.h. FEV₁/FVC und der Z-Score von FEF75 waren die relevanten Messgrößen. Dies zeigte, dass in dem untersuchten Kollektiv die kapnovolumetrischen Parameter verglichen mit der Spirometrie von nachgeordneter Bedeutung waren, sofern es um die Diagnose COPD versus Asthma ging.

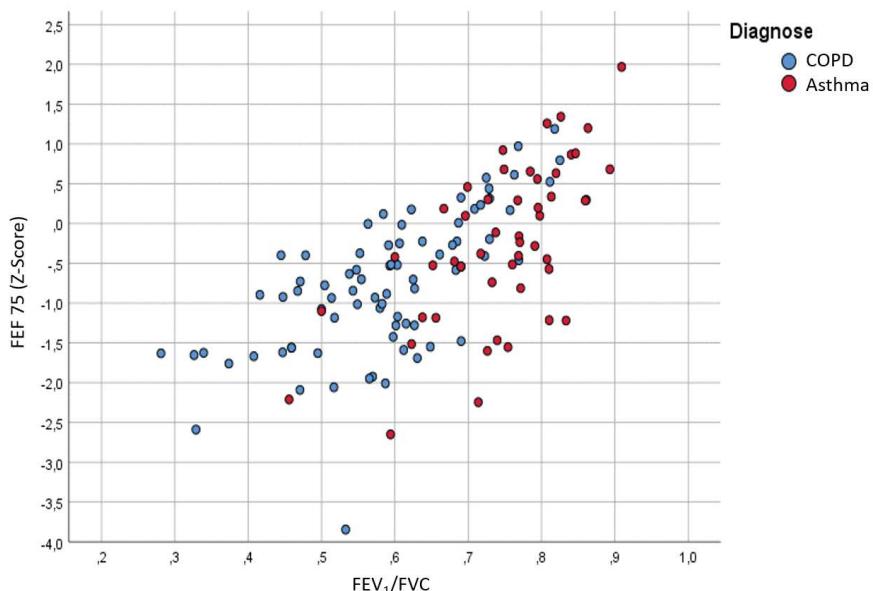


Abbildung 2: Streudiagramm des Z-Scores von FEF75 versus den Quotienten FEV₁/FVC mit den beiden Gruppen der Patienten mit COPD oder Asthma markiert. Diese beiden Messgrößen wurden in Diskriminanzanalysen innerhalb der Lungenfunktionsgrößen als am meisten relevant für die Unterscheidung identifiziert

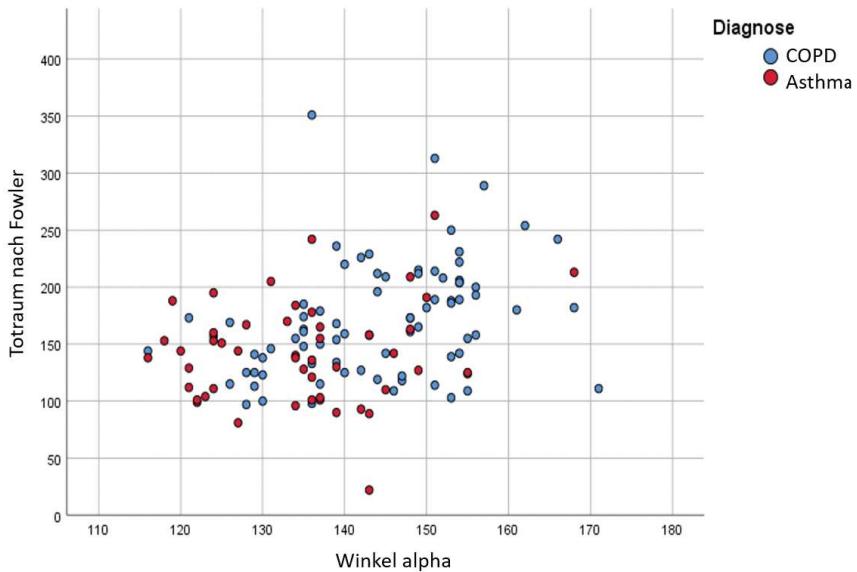


Abbildung 3: Streudiagramm des Fowler-Totraums versus Winkel alpha mit den beiden Gruppen der Patienten mit COPD oder Asthma markiert. Diese beiden Messgrößen wurden in Diskriminanzanalysen innerhalb der Kapnovolumetrie als am meisten relevant für die Unterscheidung identifiziert

4.3. Broncholyse-Antworten

4.3.1. Spirometrie

Die Antwort eines Bronchospasmolysetests wird üblicherweise mittels FEV_1 gemessen. In Abbildung 4 sind die Werte von FEV_1 nach Inhalation von Salbutamol gegen die Werte, die vorher gemessen wurden, aufgetragen. Man erkennt, dass die Mehrzahl der Werte oberhalb der eingezeichneten Diagonallinie liegen, d.h. eine gewisse Antwort auf Salbutamol auftrat, allerdings bei vielen Patienten die Antwort klein ausfiel und einige sogar Verschlechterungen von FEV_1 zeigten.

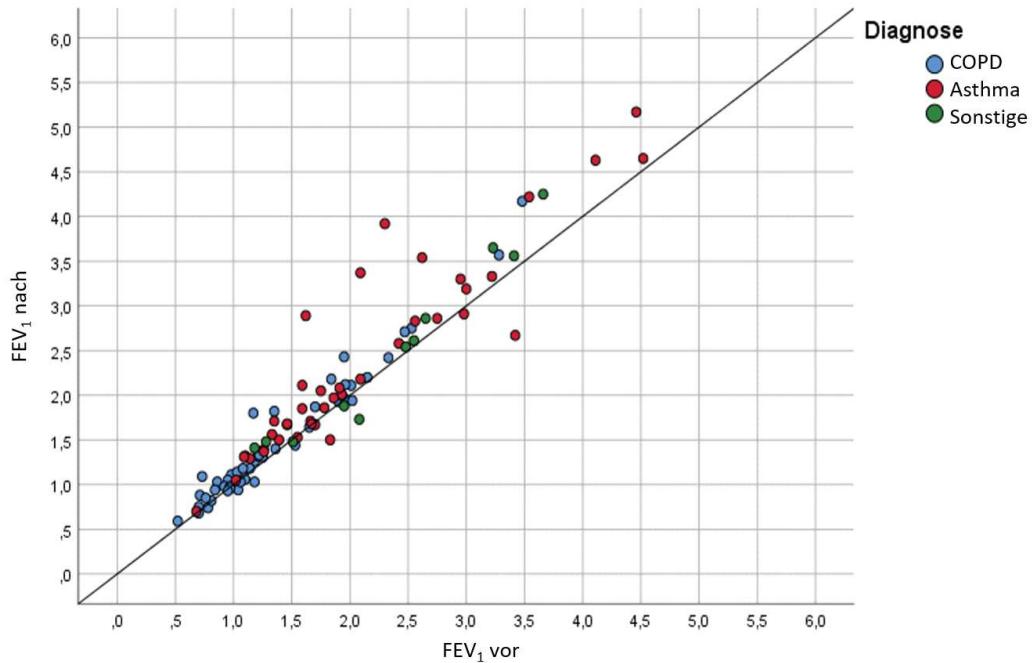


Abbildung 4: Absolute Werte von FEV₁ (L) nach Inhalation des Bronchodilatators versus Werte davor. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner ist die Identitätslinie als Diagonale eingezeichnet, um positive Antworten leichter erkennen zu lassen

Als Kriterium für eine positive Antwort ist eine Zunahme von FEV₁ um mindestens 12 % bei einer gleichzeitigen Zunahme um mindestens 200 mL etabliert. Daher sind in Abbildung 5 die prozentuale und die absolute Änderung von FEV₁ gegeneinander aufgetragen. Insgesamt zeigten 31/100 Patienten eine Verbesserung um mindestens 12 %, 31/100 Patienten um mindestens 200 mL, und 25/100 Patienten um mindestens 12 % und gleichzeitig 200 mL (Tabelle 7). Die genannten drei Kriterien waren erfüllt bei 11/49, 10/49 und 7/49 Patienten mit COPD, ferner bei 16/40, 17/40 und 15/40 Patienten mit Asthma, sowie bei 4/11, 4/11 und 3/11 Patienten aus der Gruppe der Sonstigen.

		$\Delta \text{FEV}_1 \geq 200 \text{ mL}$		Gesamt
		nein	ja	
$\Delta \text{FEV}_1 \geq 12 \%$	nein	63	6	69
	ja	6	25	31
Gesamt		69	31	100

Tabelle 7: Zusammenfassende Tabelle der positiven spirometrischen Antworten auf die Inhalation von Salbutamol, entweder als Zunahme von FEV₁ um mindestens 12 % oder als Zunahme um mindestens 200 mL. In der überwiegenden Zahl der Fälle (25/31) koinzidierten beide Kriterien

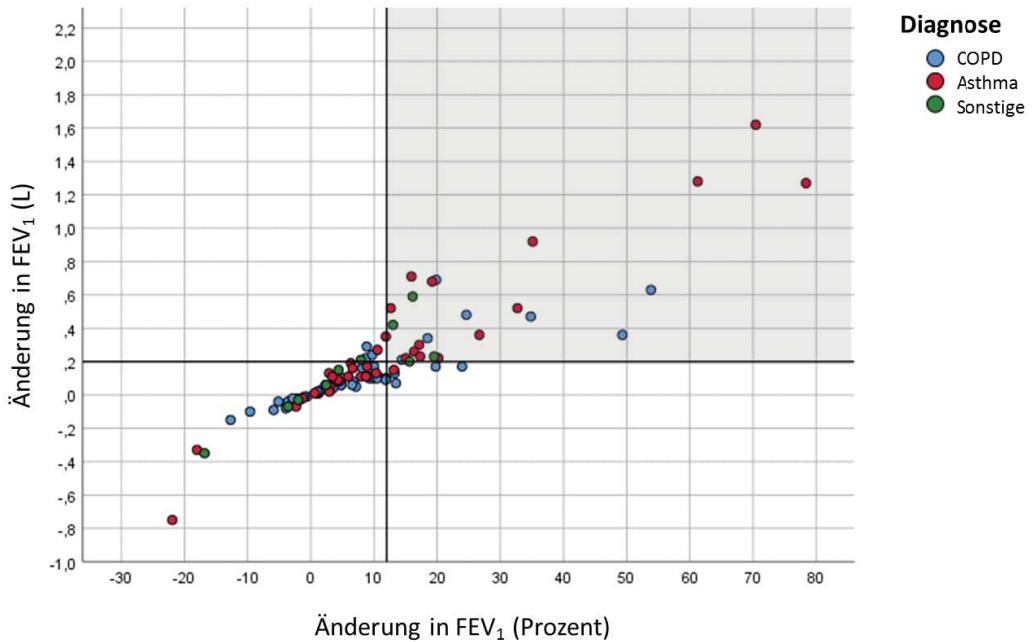


Abbildung 5: Absolute Änderungen von FEV₁ (L, vertikale Achse) nach Inhalation des Bronchodilatators versus prozentuale (relative) Änderungen (horizontale Achse). Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, darüber hinaus sind Markierungslinien bei einer prozentualen Änderung von 12 % und einer absoluten Änderung von 200 mL eingetragen. Eine positive Bronchospasmolyse-Antwort im konventionellen Sinne zeigten die Patienten im oberen rechten Quadranten

4.3.2. Ganzkörperplethysmographie

Alternativ kann die Antwort auf einen Bronchospasmolyse-Test mittels der Widerstände gemessen werden, die im Ganzkörperplethysmographen bestimmt werden. Hier ist die Literatur nicht eindeutig, was die zu wählende Messgröße und die minimal erforderliche Änderung angeht [Criée et al., 2009]. In der vorliegenden Arbeit werden daher sowohl der spezifische Atemwegswiderstand sRaw als auch der Atemwegswiderstand Raw ausgewertet und die beiden Kriterien einer Abnahme um mindestens 20 % sowie einer Abnahme um mindestens 50 % ausgewertet [Criée et al., 2009].

In Abbildung 6 sind die Werte von sRaw (effektiv) nach Inhalation von Salbutamol gegen die Werte, die vorher gemessen wurden, aufgetragen, in Abbildung 7 analog die Werte von Raw (effektiv). In beiden Abbildungen ist zu erkennen, dass die große Mehrzahl der Patienten mit einer Abnahme der Atemwegswiderstände reagierte und dieser Anteil größer war als der Anteil in der Spirometrie (vgl. Abbildung 2).

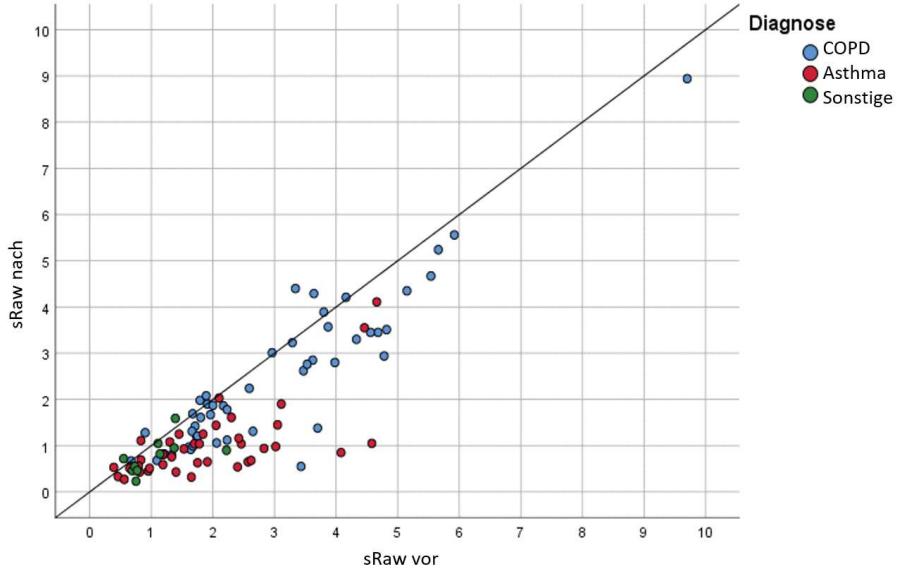


Abbildung 6: Absolute Werte von sRaw (kPa*s) nach Inhalation des Bronchodilatators versus Werte davor. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner ist die Identitätslinie als Diagonale eingezeichnet, um positive Antworten leichter erkennen zu lassen

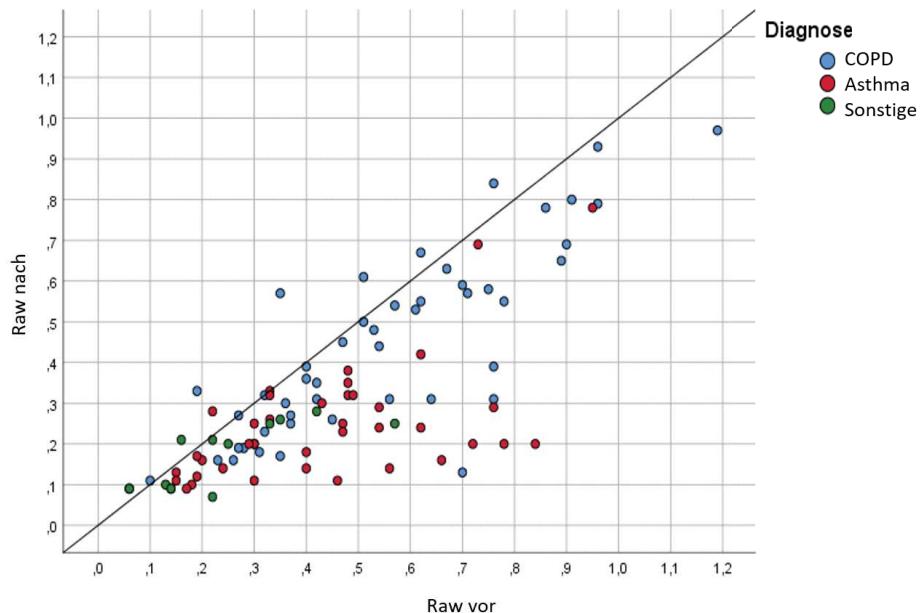


Abbildung 7: Absolute Werte von Raw (kPa*s/L) nach Inhalation des Bronchodilatators versus Werte davor. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner ist die Identitätslinie als Diagonale eingezeichnet, um positive Antworten leichter erkennen zu lassen

In den Abbildungen 8 und 9 sind für sRaw und Raw die prozentualen Änderungen gegen die absoluten Ausgangswerte aufgetragen und Linien eingezeichnet, welche 20 % und 50 % Abnahme markieren. Zusätzlich ist zu Vergleichszwecken eine Linie für eine Änderung um 33 % eingetragen.

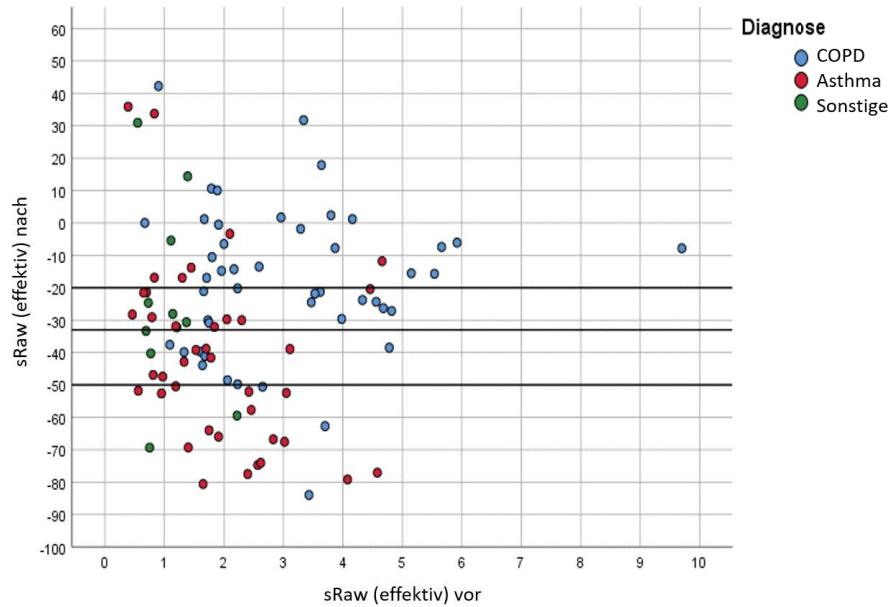


Abbildung 8: Prozentuale Änderungen von sRaw (effektiv) nach Inhalation des Bronchodilatators versus absolute Werte von sRaw (kPa*s) davor. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner sind zwei Linien zu Abnahmen um 20 % und 50 % eingezeichnet, entsprechend vorgeschlagenen Kriterien [Criée et al., 2015], ferner eine zusätzliche Linie bei 33 %

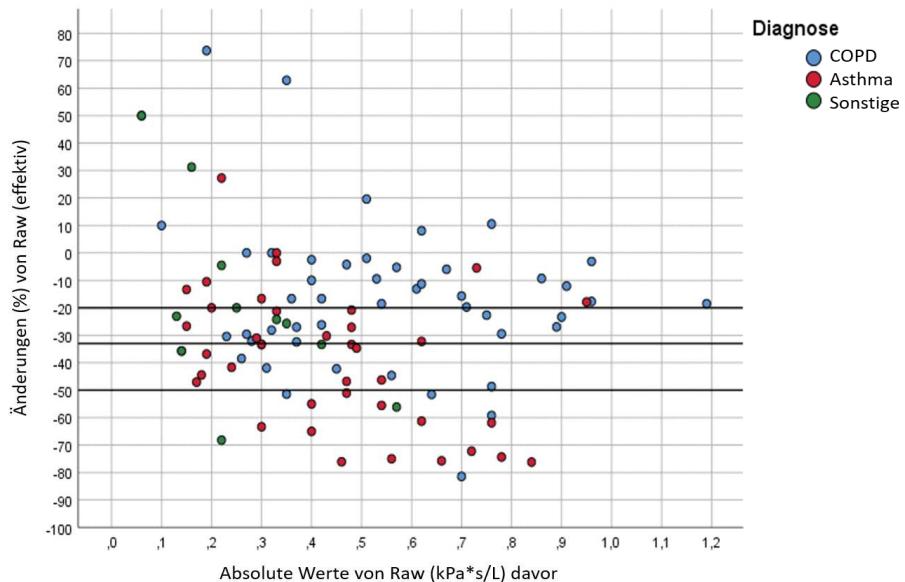


Abbildung 9: Prozentuale Änderungen von Raw (effektiv) nach Inhalation des Bronchodilatators versus absolute Werte von Raw (kPa*s/L) davor. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner sind zwei Linien zu Abnahmen um 20 % und 50 % eingezeichnet, entsprechend vorgeschlagenen Kriterien [Criée et al., 2015], ferner eine zusätzliche Linie bei 33 %

Insgesamt zeigten 64/98, 39/98 und 22/98 Patienten eine Abnahme von sRaw (effektiv) um 20, 33 bzw. 50 %. Dies war bei 24/48, 11/48 und 3/48 Patienten mit COPD, 33/40, 24/40 und 17/40

Patienten mit Asthma und 7/10, 4/10 und 2/10 Patienten aus der Gruppe der Sonstigen der Fall. Für Raw (effektiv) galt, dass 59/99, 37/99 und 19/99 Patienten insgesamt, sowie 21/48, 10/48 und 4/48 Patienten mit COPD, 31/40, 23/40 und 13/40 Patienten mit Asthma und 7/11, 4/11 und 2/11 Patienten aus der Gruppe der Sonstigen die entsprechenden Änderungen zeigten. Die Korrespondenz der Änderungen von sRaw und Raw ist in Abbildung 10 dargestellt. Sie zeigt, dass die Änderungen von Raw und sRaw weitgehend parallel verliefen, wenngleich im Bereich niedriger Änderungen tendenziell die Effekte in Raw größer waren als die in sRaw.

Eine weitere Frage war die nach der Beziehung zwischen den Änderungen der Widerstände, wenn diese als Effektivwerte (wie oben) oder als Werte des totalen Atemwegswiderstandes sRtot bzw. Rtot betrachtet wurden. Dies ist insofern von Bedeutung, als beide Auswertungen der Atemschleifen zu unterschiedlichen Ergebnissen gerade bei Patienten mit Atemwegsobstruktion führen können, ferner – entgegen den Empfehlungen [Criée et al., 2009] – in der klinischen Praxis nach wie vor die Auswertung nach totalem Widerstand die gebräuchlichere ist. Abbildung 11 zeigt die prozentualen Änderungen von sRaw (total) gegen diejenigen von sRaw (effektiv), und Abbildung 12 entsprechend diejenigen von Raw (total) gegen diejenigen von Raw (effektiv).

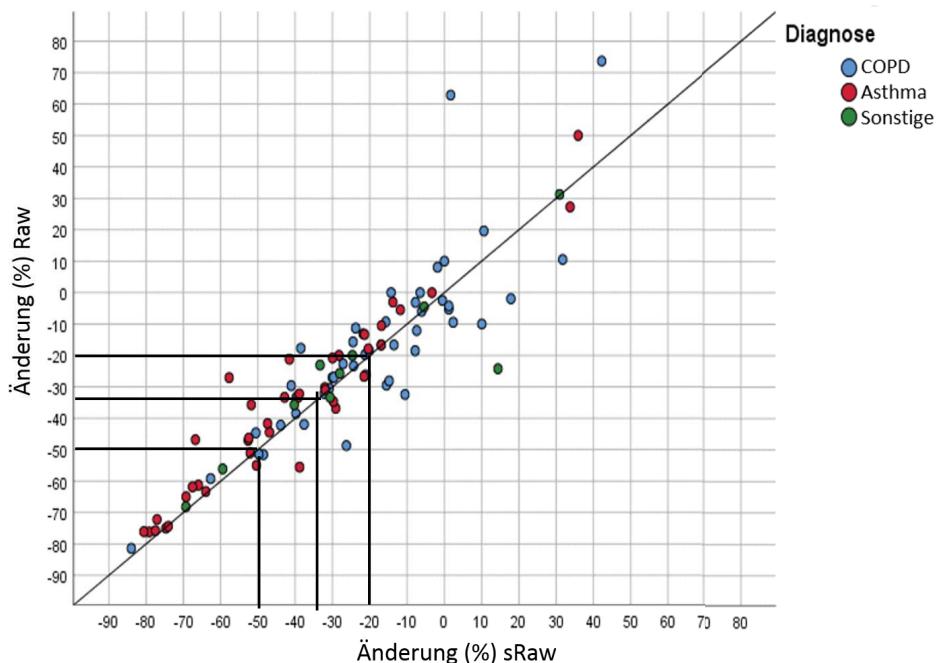


Abbildung 10: Prozentuale Änderungen von Raw nach Inhalation des Bronchodilatators versus die parallel erhobenen prozentualen Änderungen von sRaw, beide als Effektivwerte. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner die Identitätslinie zur leichteren Bewertung von Unterschieden, darüber hinaus Markierungslinien für Änderungen um -20, -33 und -50 %. Diese zeigen, dass nur bei der Forderung einer Änderung um mindestens 50 % eine gute Übereinstimmung der Antworten im Bronchospasmolyse-Test auftrat

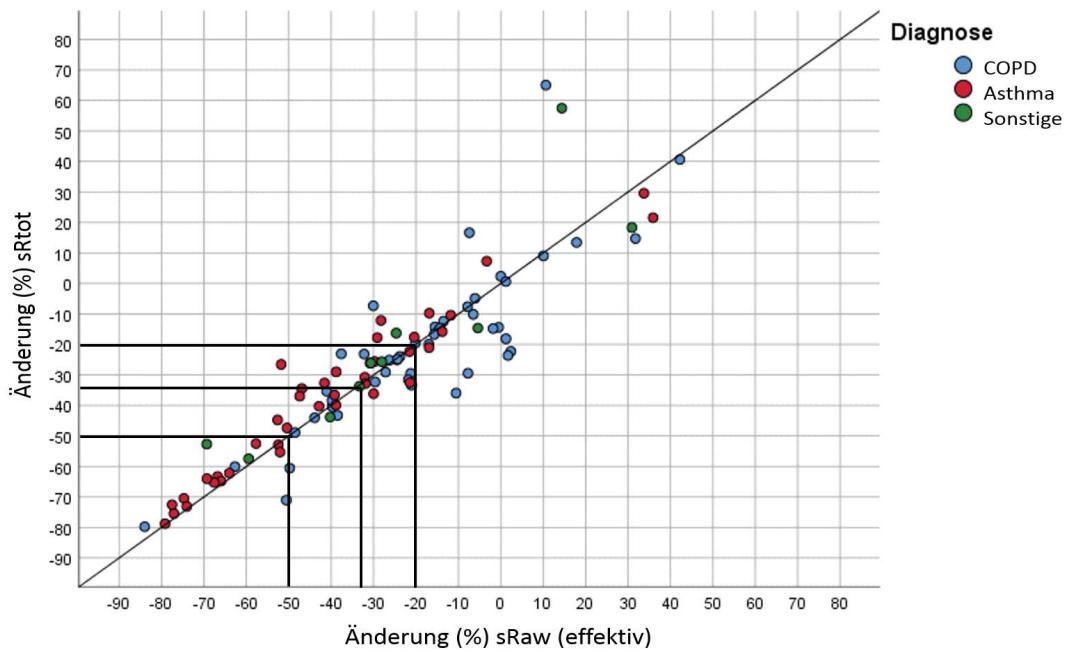


Abbildung 11: Prozentuale Änderungen von sRaw (total) versus Änderungen von sRaw (effektiv) nach Inhalation des Bronchodilatators. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner ist die Identitätslinie zur leichteren Bewertung von Unterschieden eingezeichnet. Ein Datenpunkt mit einer extrem hohen Änderung von sRtot, nicht aber sReff liegt außerhalb des Rahmens der Graphik. Darüber hinaus sind Markierungslinien für Änderungen um -20, -33 und -50 % eingefügt. Diese zeigen Abweichungen der Antworten auch für eine Änderung um 50 %

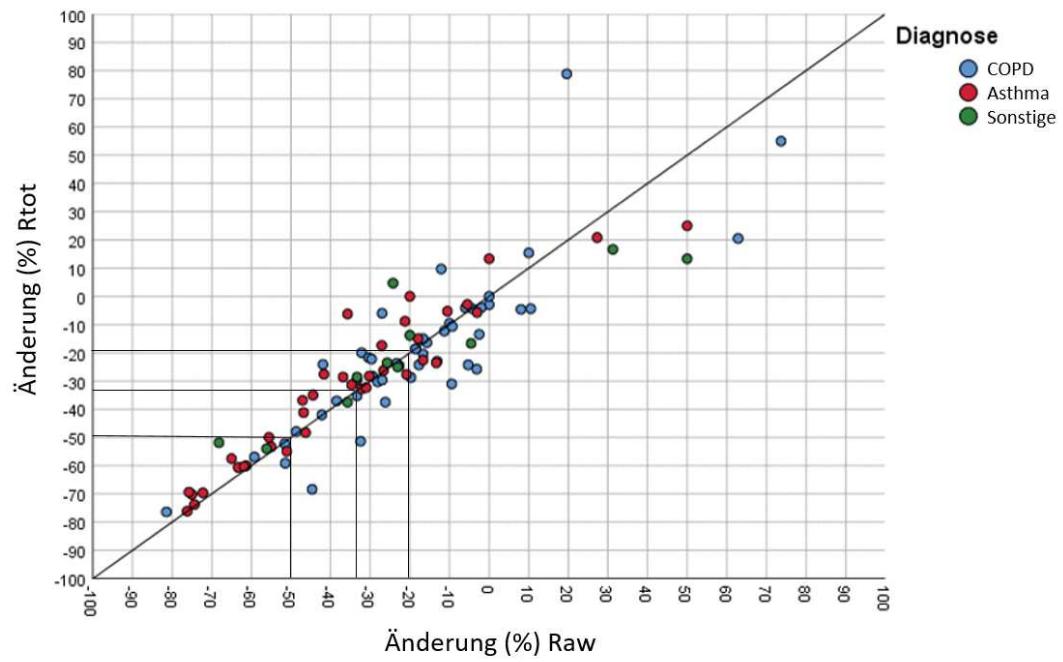


Abbildung 12: Prozentuale Änderungen von Raw (total) versus Änderungen von Raw (effektiv) nach Inhalation des Bronchodilatators. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner ist die Identitätslinie zur leichteren Bewertung von Unterschieden eingezeichnet. Ein Datenpunkt mit einer extrem hohen Änderung von Rtot, nicht aber Reff liegt außerhalb des Rahmens der Graphik. Darüber hinaus sind Markierungslinien für Änderungen um -20, -33 und -50 % eingefügt. Diese zeigen Abweichungen der Antworten auch für eine Änderung um 50 %

4.3.3. Beziehungen der Antworten in der Spirometrie und der Ganzkörperplethysmographie

Um die Charakteristika der Bronchospasmolyse-Antwort bezüglich der konventionellen Lungenfunktion möglichst gut zu verstehen, wurden die Antworten, die mittels Spirometrie gemessen wurden, denen gegenübergestellt, die mittels Ganzkörperplethysmographie erhalten wurden. Abbildung 13 zeigt die prozentuale Antwort von sRaw aufgetragen gegen die prozentuale Antwort von FEV₁, Abbildung 14 analog Raw versus FEV₁. Hierbei sind immer die Effektivwerte des Widerstandes gewählt. Die Abbildungen 15 und 16 zeigen analog die Beziehungen von sRaw und Raw aufgetragen gegen die absoluten Änderungen von FEV₁. Aus den genannten Grafiken ist zu ersehen, dass die Beziehungen zwischen den spirometrischen und den ganzkörperplethysmographischen Änderungen erstaunlich schwach waren und keines der Kriterien zu einer hochgradigen Übereinstimmung führte. Um die Korrelationen mit der Spirometrie weiter auszuloten, wurden ebenfalls die Änderungen der Atemflüsse analysiert. Diese zeigten allerdings keine Korrelationen mit den Atemwegswiderständen, die von denen mit FEV₁ wesentlich verschieden waren.

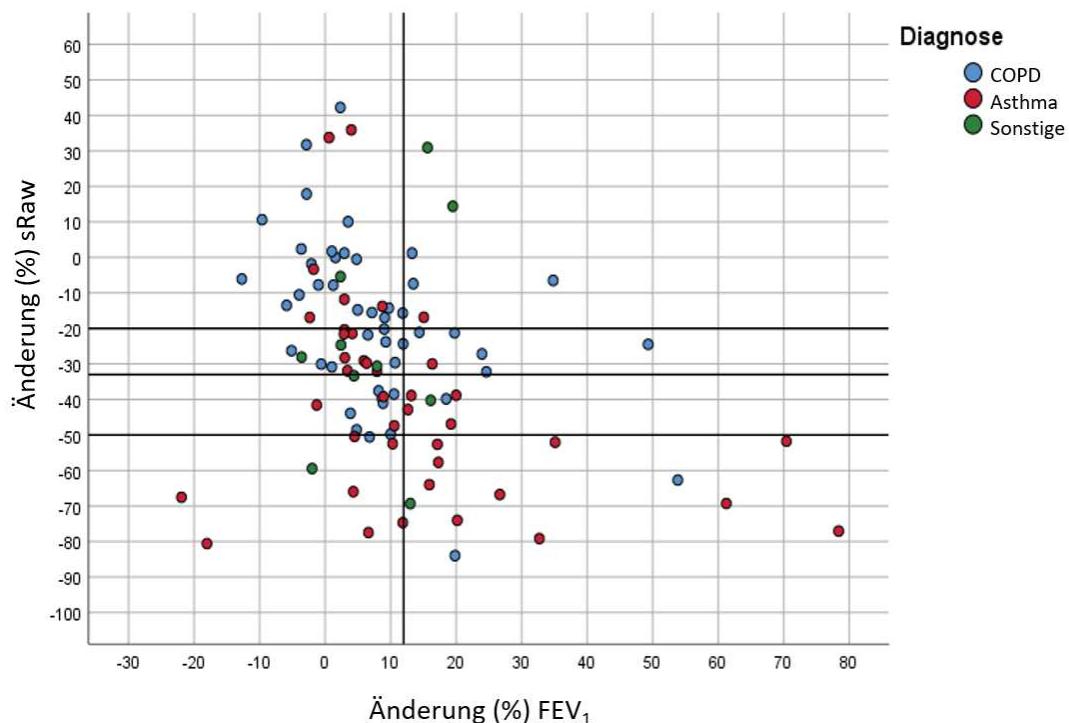


Abbildung 13: Prozentuale Antwort von sRaw (effektiv) nach Inhalation von Salbutamol aufgetragen gegen die prozentuale Antwort von FEV₁. Zusätzlich sind Hilfslinien eingezeichnet, die definierte prozentuale Antworten markieren

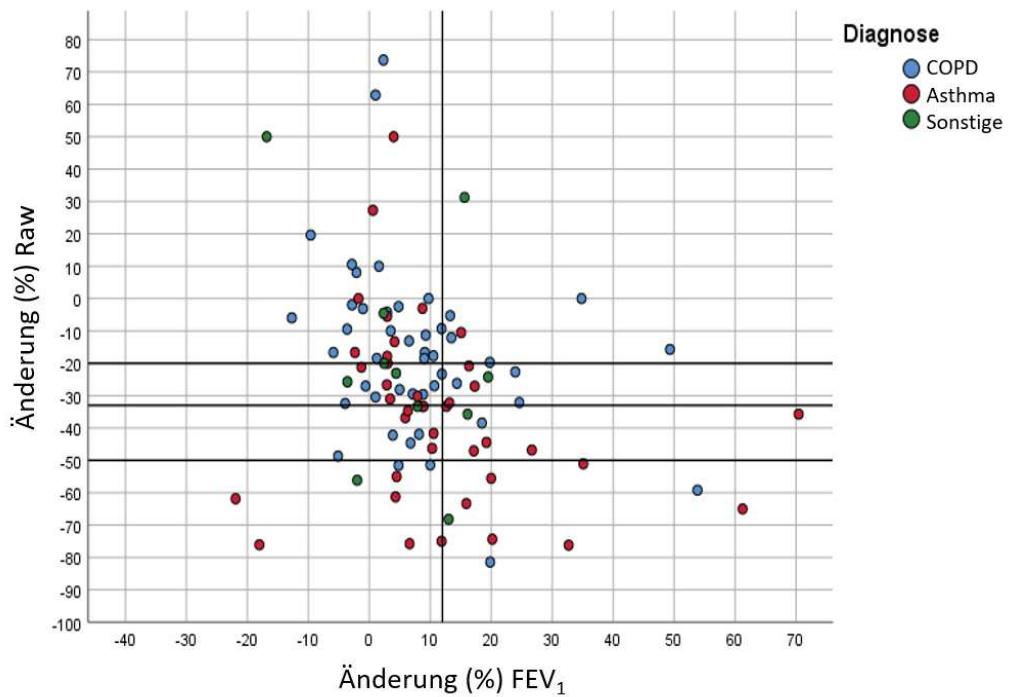


Abbildung 14: Prozentuale Antwort von Raw (effektiv) nach Inhalation von Salbutamol aufgetragen gegen die prozentuale Antwort von FEV₁. Zusätzlich sind Hilfslinien eingezeichnet, die definierte prozentuale Antworten markieren

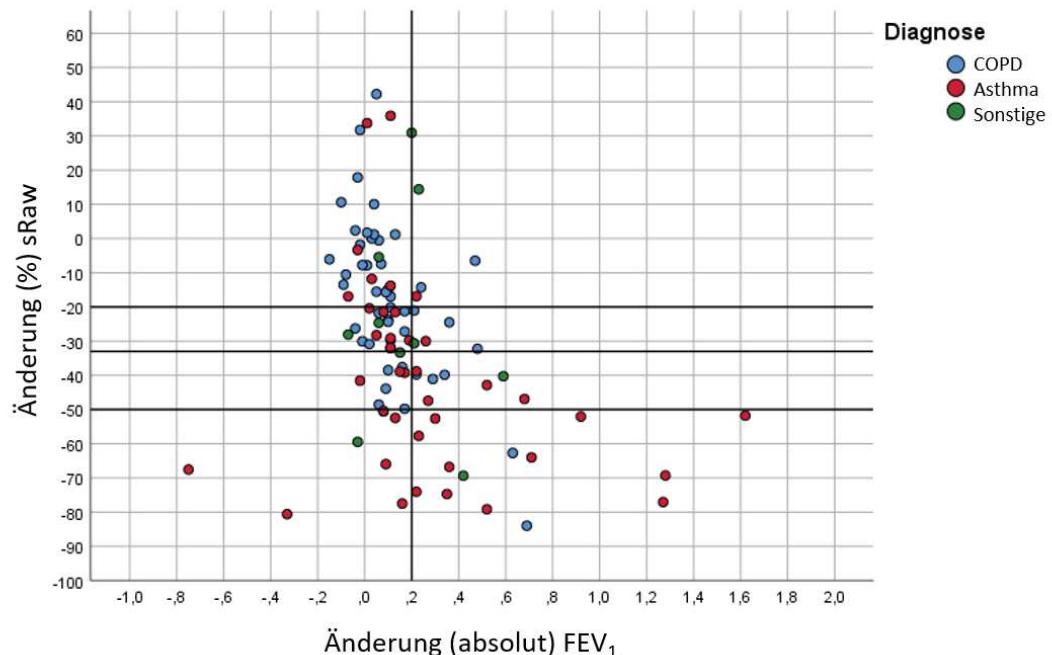


Abbildung 15: Beziehung von sRaw (effektiv) nach Inhalation von Salbutamol aufgetragen gegen die absoluten Änderungen von FEV₁. Zusätzlich sind Hilfslinien eingezeichnet, die definierte prozentuale bzw. absolute Antworten markieren

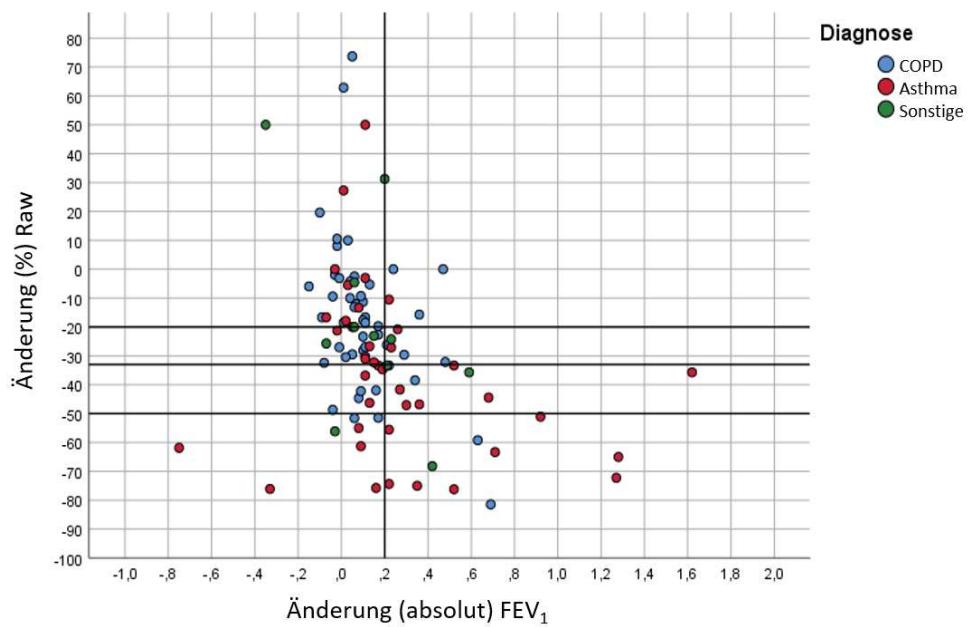


Abbildung 16: Beziehung von Raw (effektiv) nach Inhalation von Salbutamol aufgetragen gegen die absoluten Änderungen von FEV₁. Zusätzlich sind Hilfslinien eingezeichnet, die definierte prozentuale bzw. absolute Antworten markieren

Zur weiteren Überprüfung ist in Abbildung 17 die prozentuale Änderung von sRaw gegen diejenige von FEV₁ aufgetragen, analog Abbildung 13, jedoch sind die Patienten markiert, die eine positive Antwort auf die Bronchodilatation zeigten im Sinne einer Zunahme von FEV₁ um mindestens 12 % und 200 mL. Die entsprechende Grafik für Raw ist in Abbildung 18 zu finden.

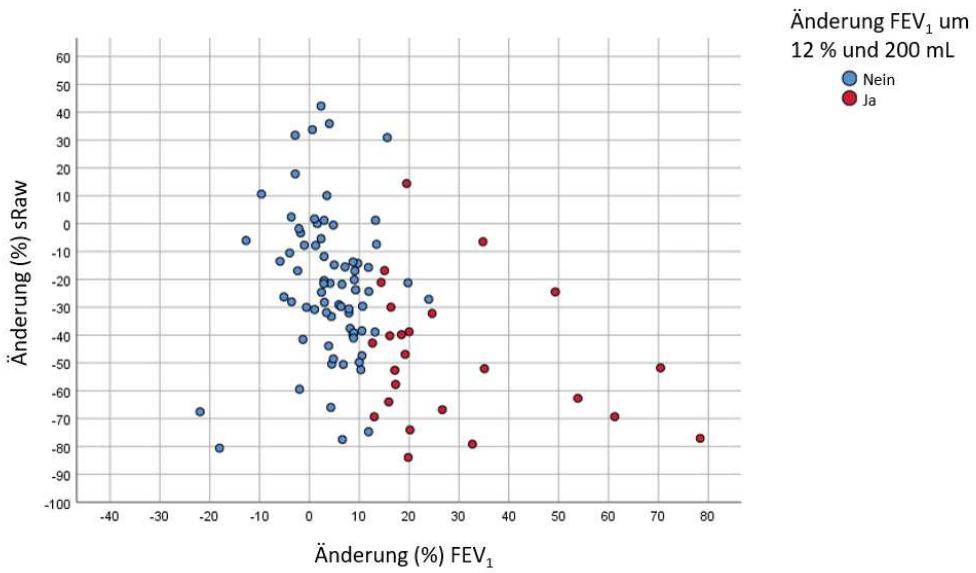


Abbildung 17: Prozentuale Antwort von sRaw (effektiv) nach Inhalation von Salbutamol aufgetragen gegen die prozentuale Antwort von FEV₁ wie in Abb. 13. Markiert sind diejenigen Patienten, die für FEV₁ eine positive Antwort zeigten in dem Sinne, dass FEV₁ um mindestens 12 % und 200 mL zunahm

Den Abbildungen 17 und 18 ist zu entnehmen, dass eine positive Bronchospasmolyse-Antwort für FEV₁ mit einer Abnahme der Atemwegswiderstände einherging, eine solche jedoch häufig auch bei negativer Antwort im Sinne von FEV₁ auftrat. Um zu klären, welche Änderungen der Atemwegswiderstände am besten einer positiven Antwort von FEV₁ korrespondierten, wurden Kurven der Receiver Operating Characteristics (ROC) erstellt und mit dem Youden-Kriterium auf den optimalen Entscheidungswert von sRaw und Raw ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass für sRaw (effektiv) eine Abnahme um 35 % und für Raw eine Abnahme um 33 % optimal war. Die ROC-Kurven sind in Abbildung 19 dargestellt, die entsprechenden Werte der Area Under the Curve (AUC) in Tabelle 8.

Wenn man die positiven Antworten in FEV₁ tabellarisch gegen die positiven Antworten in sRaw (effektiv) auftrug, ergaben sich für Änderungen von sRaw um 20 % bzw. 33 % bzw. 50 % die Sensitivitäten von 88,0 bzw. 72,0 bzw. 52,0 % sowie die Spezifitäten von 42,5 bzw. 72,6 bzw. 87,7. Alle diese Zusammenhänge waren statistisch signifikant (jeweils $p < 0,001$; Vierfeldertafel, Fisher's exact test). Ferner ist zu erkennen, dass nach dem Youden-Kriterium (maximale Summe von Sensitivität und Spezifität) der Wert von 35 % den Werten von 20 % sowie 50 % als geforderte Änderungen von sRaw leicht überlegen war.

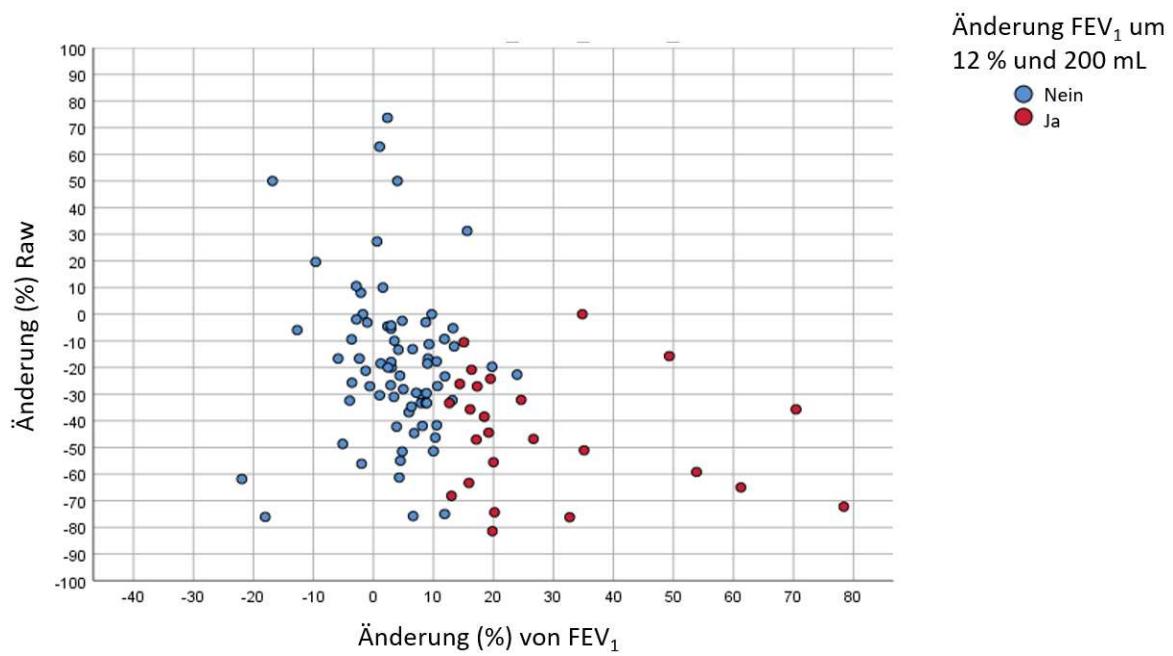


Abbildung 18: Prozentuale Antwort von Raw (effektiv) nach Inhalation von Salbutamol aufgetragen gegen die prozentuale Antwort von FEV₁ wie in Abb. 14. Markiert sind diejenigen Patienten, die für FEV₁ eine positive Antwort zeigten in dem Sinne, dass FEV₁ um mindestens 12 % und 200 mL zunahm

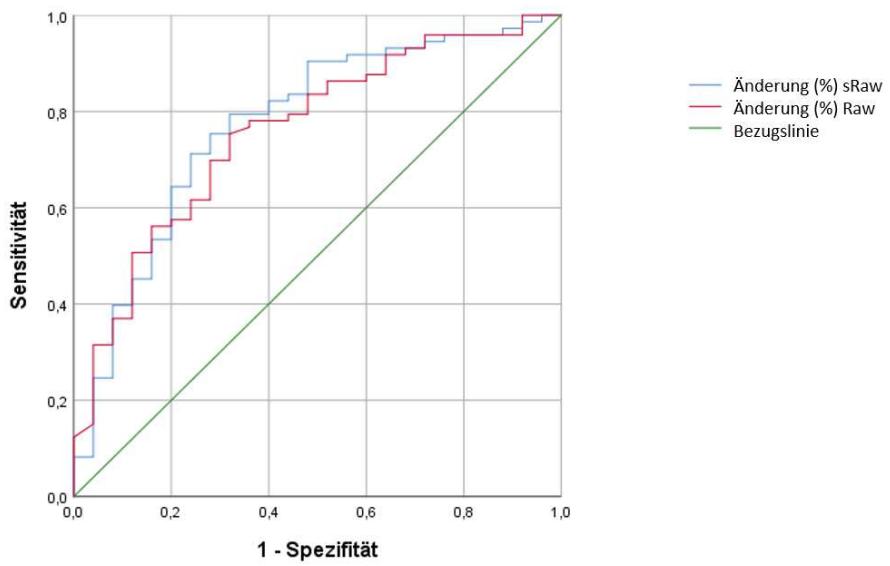


Abbildung 19: ROC-Kurven für die Änderungen von sRaw und Raw (jeweils effektiv) zur Detektion einer positiven Bronchospasmolyse-Antwort (FEV₁) von mindestens 12 % und 200 mL. Die entsprechenden AUC-Werte sind in Tabelle 8 zu finden

Variablen	Fläche e	Standardfehl er	Asymptotisch e Signifikanz	Asymptotisches 95%KI	
				Untergrenze	Obergrenze
Δ% sRaw (effektiv)	,774	,056	<,001	,665	,884
Δ% Raw (effektiv)	,759	,054	<,001	,652	,866

Tabelle 8: Area Under the Curve (AUC) für die Änderungen von sRaw und Raw (beides Effektivwerte) zur Detektion einer positiven Bronchospasmolyse-Antwort von mindestens 12 % und 200 mL entsprechend den ROC-Kurven aus Abbildung 19. Zusätzlich sind die 95%-Vertrauensintervalle für AUC angegeben

Die in Abbildung 17 und 18 dargestellten Veränderungen der Atemwegswiderstände sind als prozentuale Werte ausgedrückt, und die in der Literatur vorgeschlagenen Kriterien für eine positive Antwort beziehen sich auf eine derartige Änderung. Für FEV₁ werden jedoch eine prozentuale und eine absolute Änderung gefordert. Um Hinweise darauf zu erhalten, ob eine absolute Änderung auch für die Atemwegswiderstände erforderlich ist, sind in Abbildung 20 und 21 die jeweiligen absoluten Änderungen gegen die prozentualen Änderungen aufgetragen, und es ist markiert, ob die Antwort im Sinne von FEV₁ positiv oder negativ war. Zu erkennen ist, dass durch Hinzunahme der absoluten Änderungen vermutlich keine Verbesserungen der Vorhersage zu erzielen sind. Dies bestätigte sich in einer logistischen Regressionsanalyse, in der die absoluten und relativen Änderungen als Prädiktoren der Bronchospasmolyse-Antwort ausgewertet wurden. Hierbei erwiesen sich die absoluten Änderungen als nicht signifikant ($p>0,05$), falls die prozentualen Änderungen eingeschlossen wurden. Ferner erwies sich sowohl für die absoluten wie auch die prozentualen Änderungen sRaw als überlegen gegenüber Raw, was die Korrespondenz zu den Änderungen in FEV₁ anbelangte.

Als nächste Frage wurde untersucht, ob statt absoluter Änderungen die Absolutwerte der Atemwegswiderstände, wie sie vor und nach Broncholyse bestanden, eine Ergänzung zu den relativen Änderungen darstellten, welche dazu führte, die Korrelation mit dem spirometrischen Ergebnis zu verbessern. Dies war für die Ausgangswerte von sRaw und Raw vor Inhalation nicht der Fall. Hingegen ergab sich die Vermutung, dass dies für die Werte nach Inhalation zutreffen könnte. Dies ist für sRaw in Abbildung 22 illustriert und wurde mit Hilfe logistischer Regressionsanalysen untersucht. Dabei stellte sich allerdings heraus, dass auch die nach Inhalation von Salbutamol gemessenen Absolutwerte keinen signifikanten Mehrwert gegenüber den prozentualen Änderungen der Atemwegswiderstände hatten ($p>0,05$).

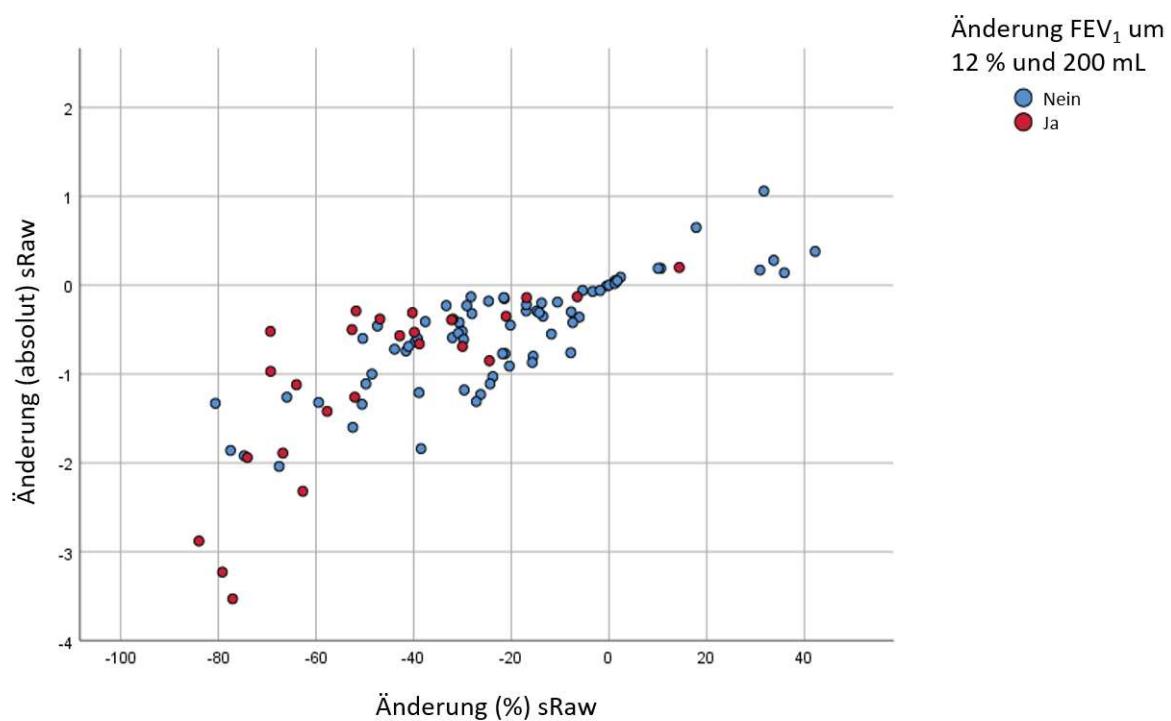


Abbildung 20: Absolute (kPa*s) versus prozentuale Änderungen von sRaw für Patienten mit positiver oder negativer Bronchospasmolyse-Antwort im Sinne von FEV₁

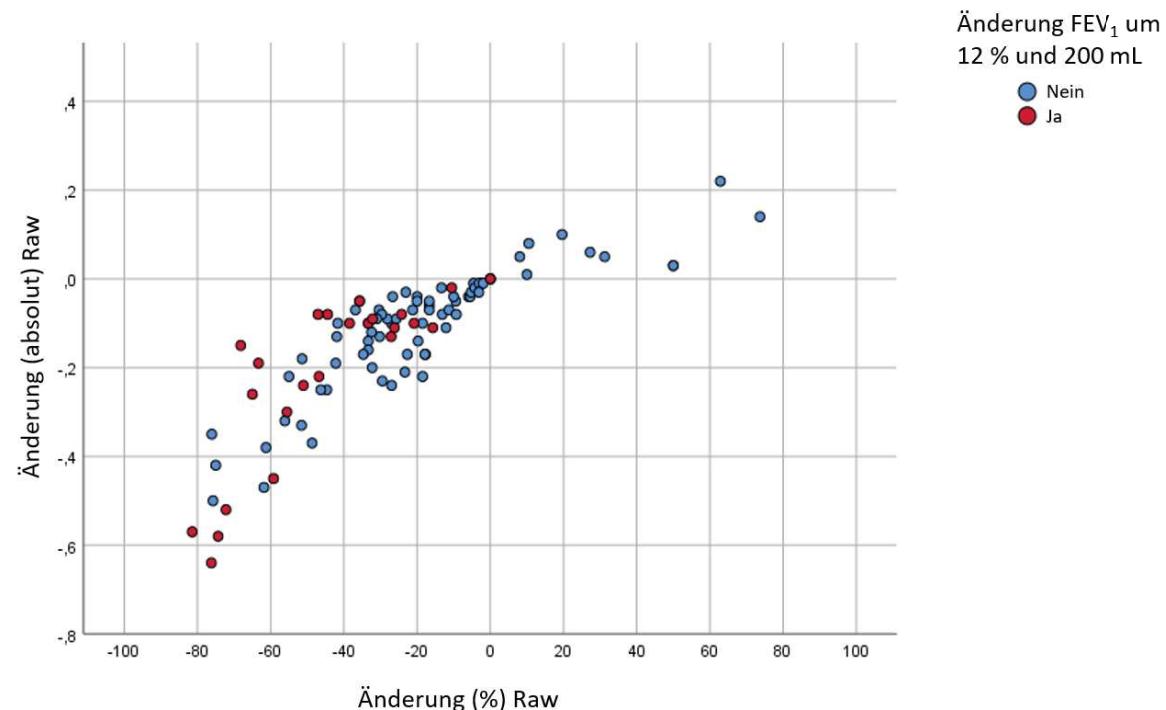


Abbildung 21: Absolute versus prozentuale Änderungen von Raw für Patienten mit positiver oder negativer Bronchospasmolyse-Antwort im Sinne von FEV₁

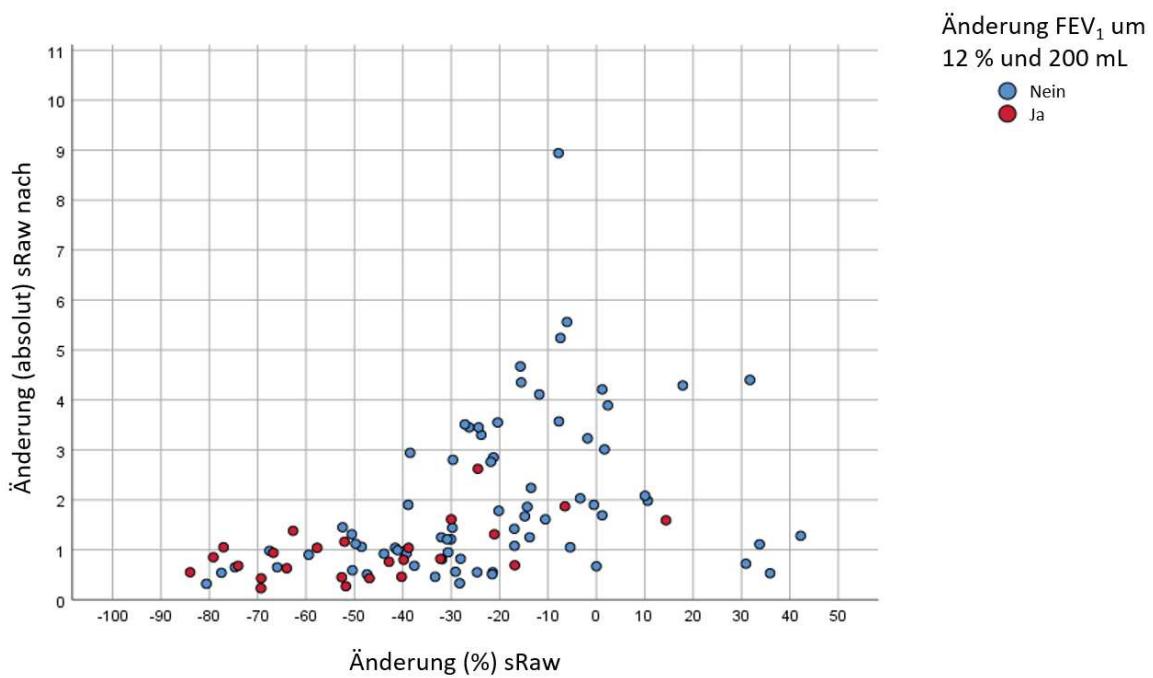


Abbildung 22: Absolutwerte von sRaw nach Inhalation versus prozentuale Änderungen von sRaw für Patienten mit positiver oder negativer Bronchospasmolyse-Antwort im Sinne von FEV₁

Diese Ergebnisse legen nahe, dass (a) nur eine mäßig starke Beziehung zwischen den Antworten der Spirometrie und der Ganzkörperplethysmographie auf die Inhalation von Salbutamol bestand, (b) sRaw in dieser Hinsicht die wichtigste Messgröße der Ganzkörperplethysmographie darstellte, (c) die prozentuale Änderung von sRaw nicht durch Hinzunahme weiterer Messgrößen bezüglich ihrer Vorhersagekraft für eine positive Antwort in FEV₁ verbessert werden konnte. Für den Vergleich mit der Kapnovolumetrie bedeutet dies, dass eine gute Vorhersagekraft bezüglich der spirometrischen Standardkriterien nur erreicht werden konnte, wenn die kapnovolumetrischen Parameter eine brauchbare Beziehung zu den spirometrischen Messgrößen zeigten, und es nicht ausreichte, eine enge Beziehung zu den Messgrößen der Ganzkörperplethysmographie zu zeigen, da diese nur relativ schwach mit der spirometrischen Antwort korrelierte.

4.3.4. Kapnovolumetrie

Zunächst wurde geprüft, welche der kapnovolumetrischen Messgrößen überhaupt Veränderungen im Vergleich der Werte vor und nach Bronchospasmolyse-Test im Gesamtkollektiv aufwiesen. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede (jeweils $p<0,001$, Wilcoxon-Paardifferenzen-Test) im Schwellenvolumen sowie den Toträumen nach Bohr und Fowler, ferner den Steigungen der Phasen 2 und 3, nicht jedoch im Quotienten der Steigungen bzw. dem Winkel alpha. Ferner war das Tidalvolumen nach Broncholyse im Mittel um ca. 130 mL erhöht, während die Atemfrequenz unverändert war.

Sodann wurde geprüft, ob in der Gruppe der Patienten, die gemäß Spirometrie eine positive Bronchospasmolyse-Antwort zeigten (Änderungen um mindestens 5 % und 200 mL), analoge Unterschiede auftraten. Das Muster der Änderungen war das gleiche wie in der Gesamtgruppe. Ferner wurde eine Gruppe von Patienten definiert, die weder in dem einen noch in dem anderen spirometrischen Kriterium positiv waren und somit definitiv eine negative Antwort in der Broncholyse aufwiesen. Auch hier trat das gleiche Muster der Änderungen auf. Somit reagierte die Kapnometrie regelhaft auf die Inhalation von Salbutamol.

Zur Veranschaulichung sind in den Abbildungen 23 bis 28 die Werte nach Broncholyse versus die Werte vor Broncholyse für das Schwellenvolumen, die Toträume nach Bohr und Fowler, sowie die Steigungen der Phasen 2 und 3 und den Winkel alpha aufgetragen. Hierbei sind die Probanden hervorgehoben, die eine positive Antwort von FEV₁ im Sinne von Änderungen um mindestens 12 % und 200 mL zeigten.

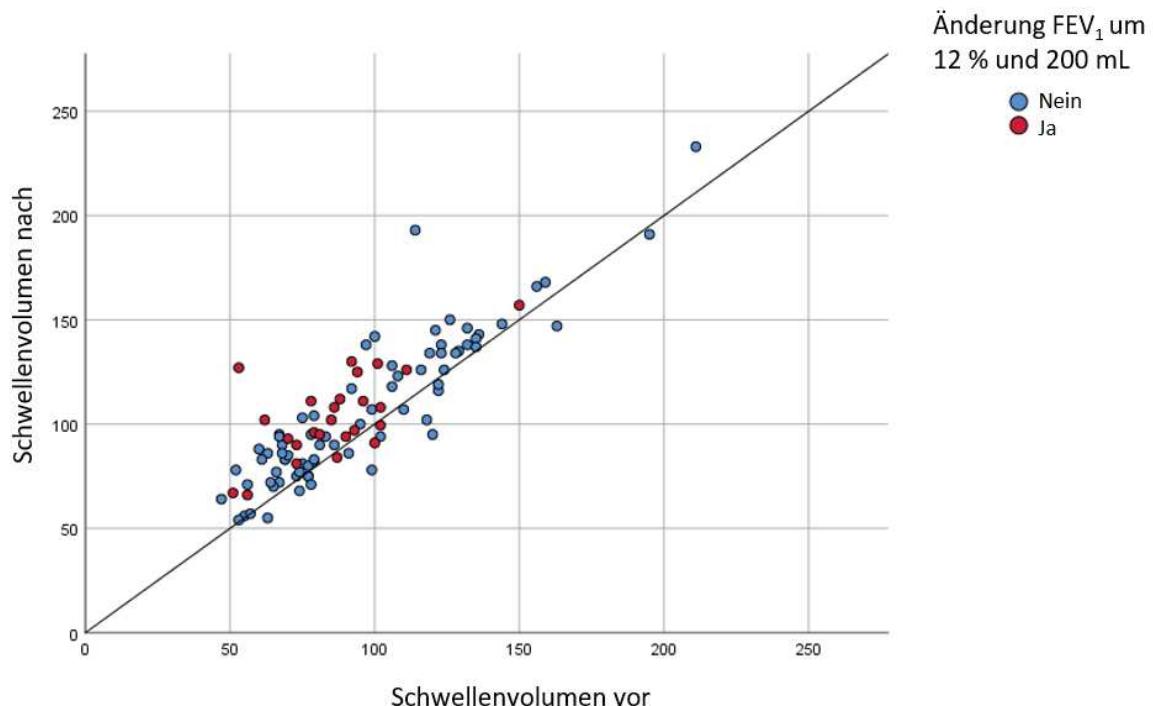


Abbildung 23: Absolutwerte des Schwellenvolumens vor Inhalation versus absolute Änderung des Schwellenwertes nach Inhalation des Bronchodilatators

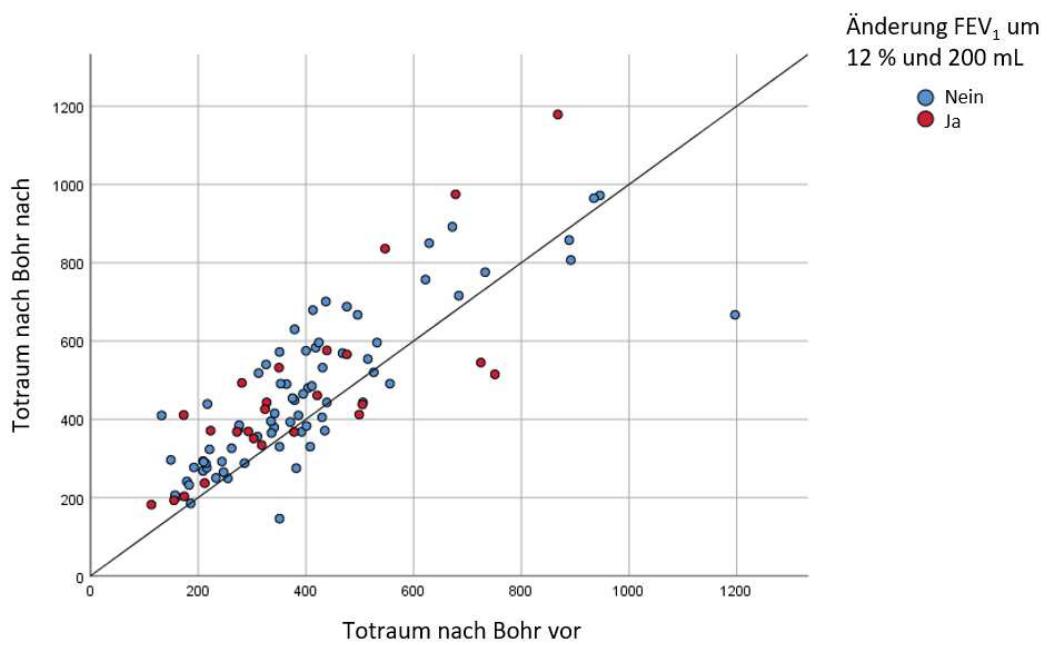


Abbildung 24: Absolutwerte des Totraums nach Bohr nach Inhalation versus Absolutwerte vor Inhalation des Bronchodilatators

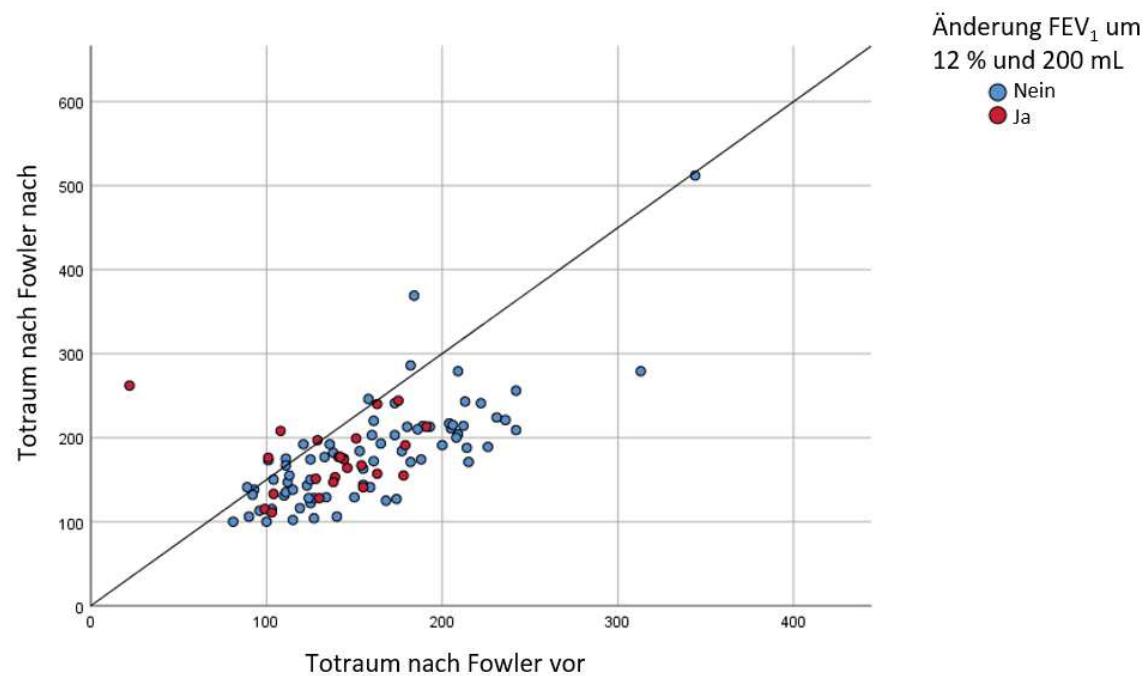


Abbildung 25: Absolutwerte des Totraums nach Fowler nach Inhalation versus Absolutwerte vor Inhalation des Bronchodilatators

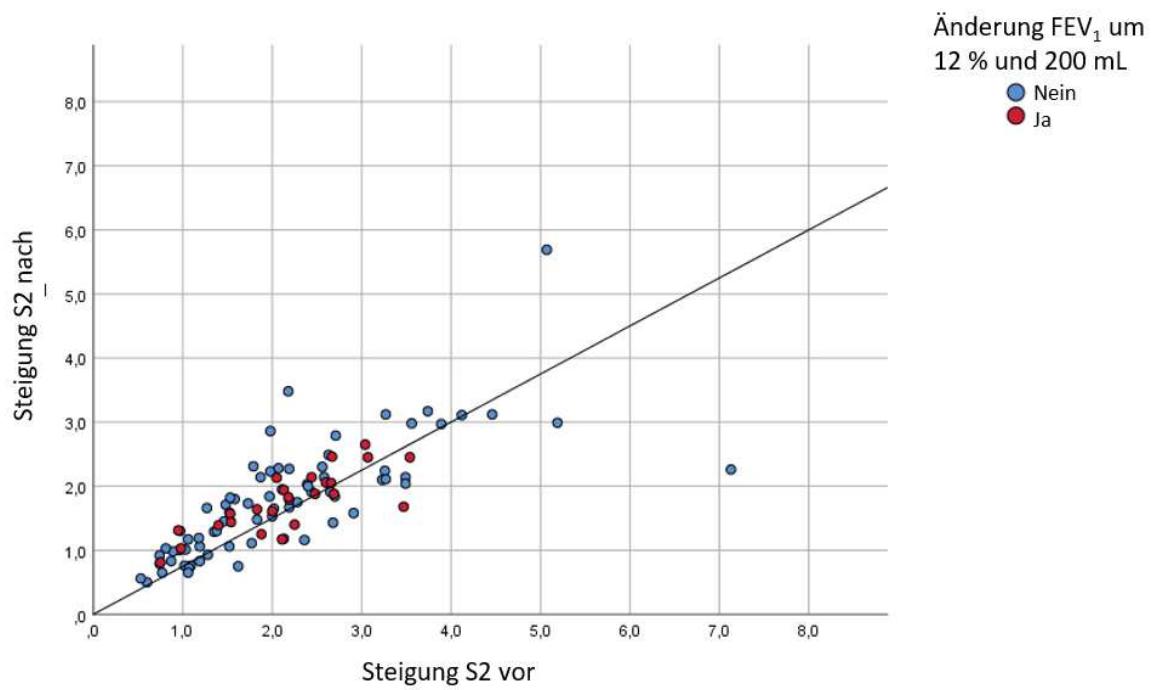


Abbildung 26: Absolutwerte der Steigung S2 nach Inhalation versus Absolutwerte vor Inhalation des Bronchodilatators

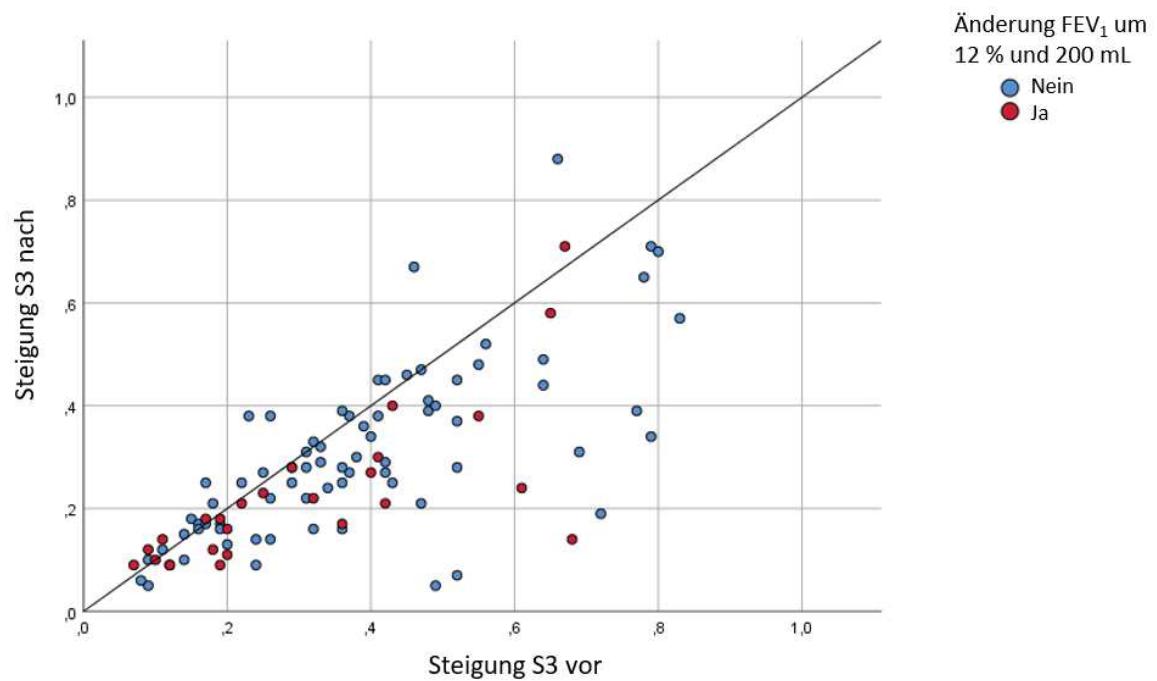


Abbildung 27: Absolutwerte der Steigung S3 nach Inhalation versus Absolutwerte vor Inhalation des Bronchodilatators

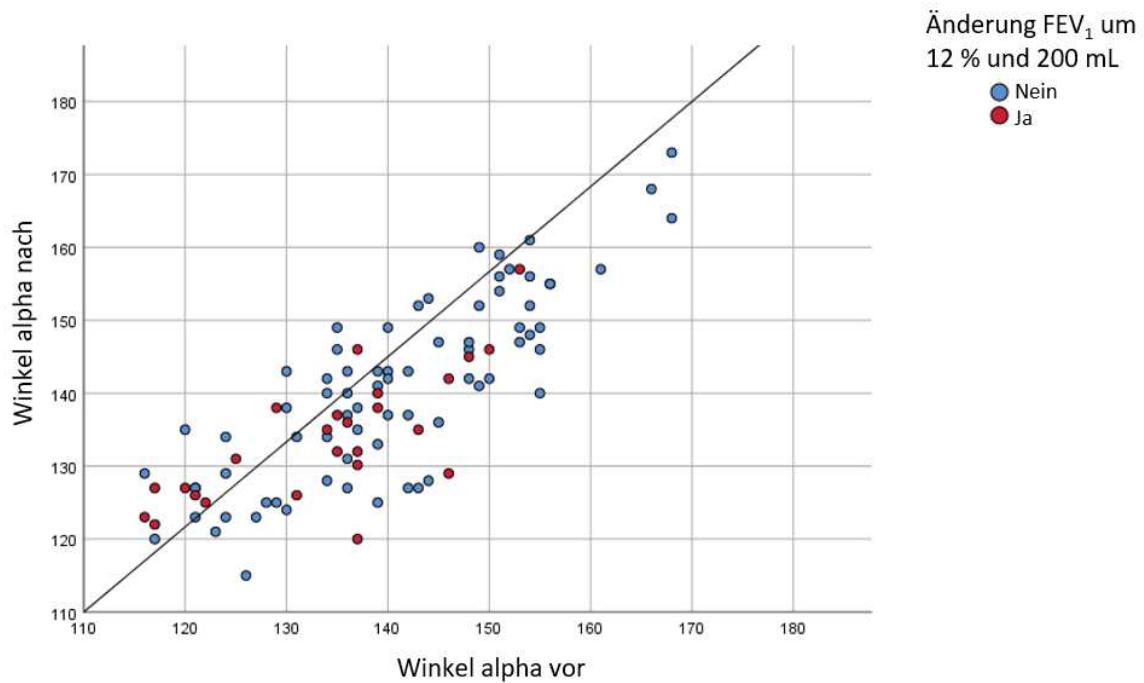


Abbildung 28: Absolutwerte der Winkel alpha nach Inhalation versus Absolutwerte vor Inhalation des Bronchodilatators

Aus den vorstehenden Abbildungen ist ersichtlich, dass zum einen in der Regel die Werte nach Inhalation von den Werten vor Inhalation von Salbutamol im Mittel verschieden waren, zugleich jedoch Unterschiede zwischen den Probanden mit positivem versus negativem Bronchospasmolyse-Test nicht unmittelbar zu erkennen waren. Um die Frage der Erkennung durch die Kapnovolumetrie zu beantworten, wurden zunächst die Änderungen nach-minus-vor mittels eines nichtparametrischen Tests (Mann-Whitney-U-Test) zwischen den Gruppen mit positiver und negativer Bronchospasmolyse-Antwort verglichen; hierbei diente die spirometrische Änderung um mindestens 12 % und 200 mL als Referenz. Nur die absoluten ($p=0,024$) und relativen ($p=0,023$) Änderungen des Schwellenvolumens zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Dieses Ergebnis wurde mittels einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse überprüft. Hierbei fand sich ebenfalls, dass nur die prozentualen Änderungen des Schwellenvolumens ein signifikanter ($p=0,028$) Prädiktor der spirometrischen Bronchospasmolyse-Antwort war. Die Vorhersagegüte wurde anhand von ROC-Kurven überprüft, die in Abbildung 29 gezeigt sind. Wie zu erkennen, war die Vorhersagegüte gering, mit einer AUC von 0,652 (95%KI: 0,529 bis 0,775).

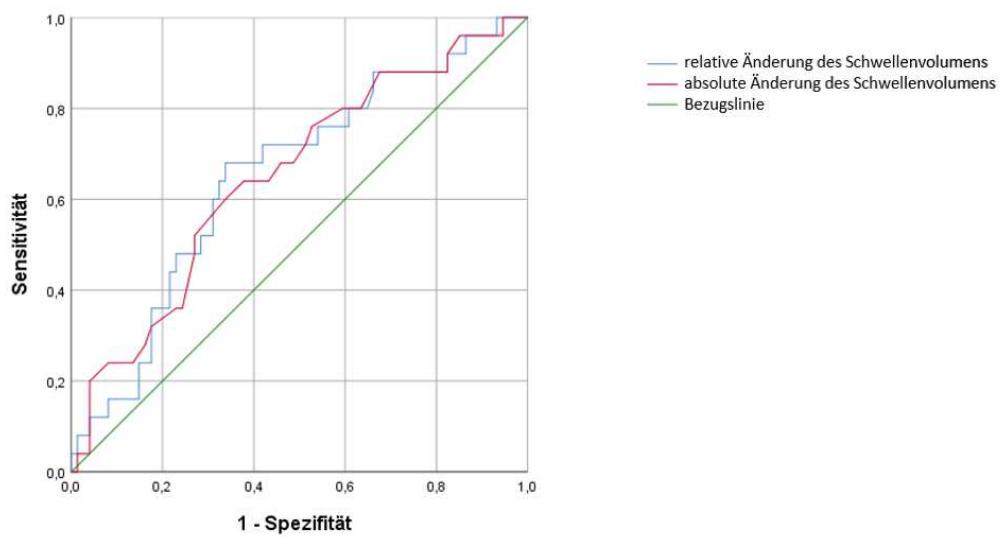


Abbildung 29: ROC-Kurven für die absoluten und relativen Änderungen des Schwellenvolumens der Kapnovolumetrie relativ zu der spirometrischen Antwort auf die Inhalation von Salbutamol als vorauszusagender Variabler

Im nächsten Schritt wurde geprüft, ob die Absolutwerte der kapnovolumetrischen Parameter vor Inhalation, also die Ausgangswerte, einen prädiktiven Wert hatten. Dies war nicht der Fall.

Hingegen ergab sich, dass einzelne absolute kapnovolumetrische Parameterwerte nach Inhalation mit der spirometrischen Bronchospasmolyse-Antwort assoziiert waren. In einer schrittweisen linearen Diskriminanzanalyse wurden die Steigung der Phase 2 ($p=0,005$) sowie der Winkel alpha ($p=0,011$) als diejenigen Parameter identifiziert, die am besten zur Erkennung der Bronchospasmolyse-Antwort geeignet waren. Diese beiden Parameter sind in Abbildung 30 gegeneinander aufgetragen.

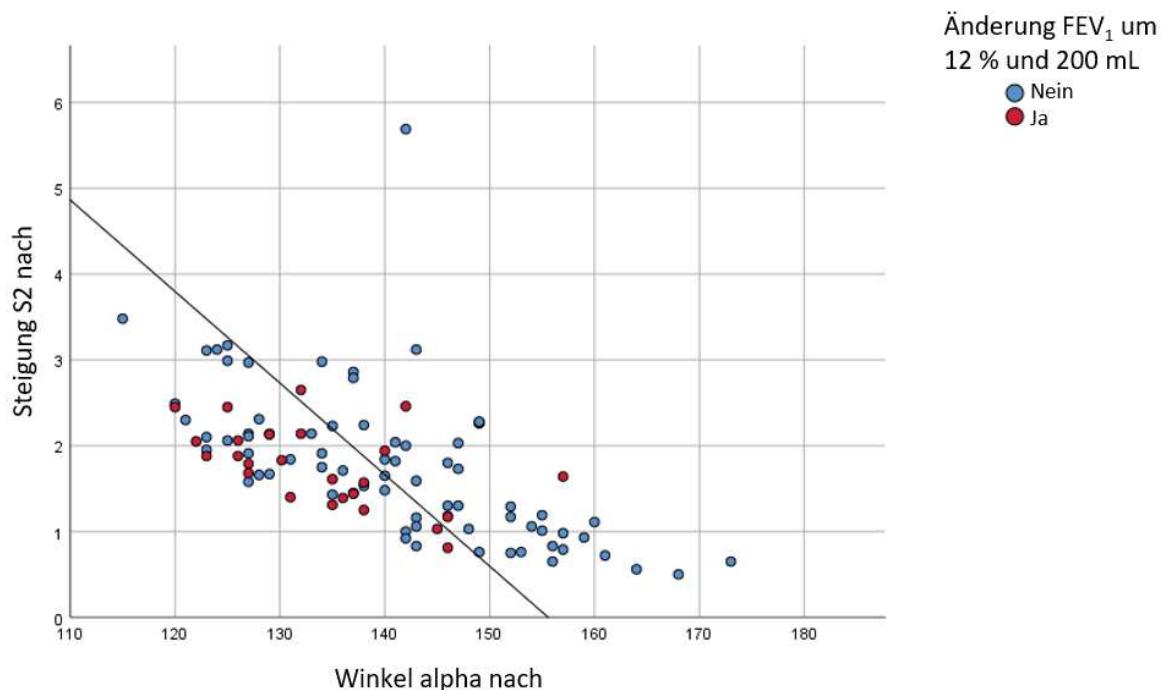


Abbildung 30: Werte der Steigung der Phase 2 gegenüber dem Winkel alpha nach Inhalation von Salbutamol. Probanden mit positiver Bronchospasmolyse-Antwort gemäß Spirometrie sind markiert. Zusätzlich ist die optimale trennende Gerade gemäß Diskriminanzanalyse eingetragen

Um die Güte der Erkennung zu beurteilen, wurde die mittels Diskriminanzanalyse vorhergesagte Wahrscheinlichkeit der Gruppeneinteilung in einer ROC-Analyse weiter untersucht. Das Ergebnis ist in Abbildung 31 dargestellt. Die entsprechende AUC betrug 0,730 (95%-KI: 0,618 bis 0,843).

Alternativ erfolgte die Analyse mittels logistischer Regression. Hierbei wurde zusätzlich zur Steigung der Phase 2 ($p=0,013$) und dem Winkel alpha ($p=0,006$) die Steigung der Phase 3 ($p=0,037$) als relevant identifiziert. Die entsprechende ROC-Kurve ist in Abbildung 32 dargestellt. Die AUC betrug 0,764 (95%-KI: 0,665 bis 0,863). Dieses Konfidenzintervall überlappte sich mit dem oben für die Diskriminanzanalyse gegebenen Intervall.

Wenn man die logistische Regression mit den Steigungen der Phasen 2 und 3 sowie dem Winkel alpha gemessen nach Inhalation des Bronchodilatators zur Prädiktion anhand einer berechneten Wahrscheinlichkeit verwendete, ergaben sich mit dem optimalen cut-off-Wert nach dem Youden-Kriterium eine Sensitivität von 64 % und eine Spezifität von 78,4 %. Allerdings war das Maximum breit und andere cut-off-Werte ergaben Sensitivitäten von 72 % bis 84 % mit entsprechend reduzierten Werten der Spezifität.

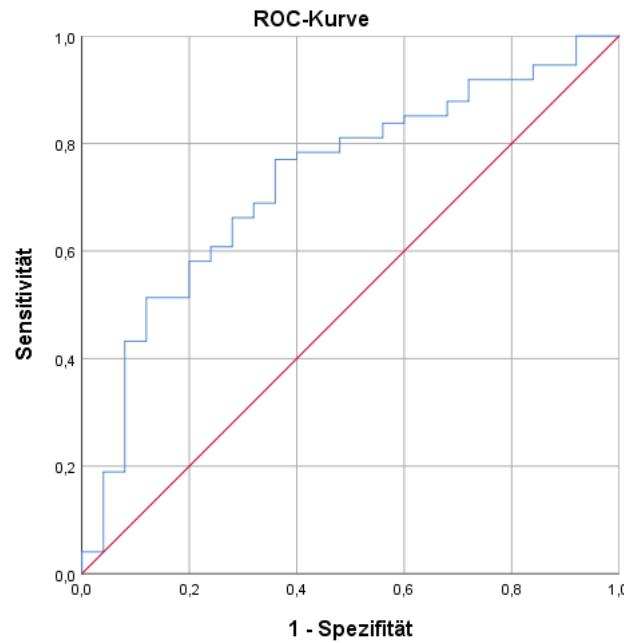


Abbildung 31: ROC-Kurve für die Vorhersage einer positiven spirometrischen Bronchospasmolyse-Antwort anhand der Steigung der Phase 2 sowie des Winkels alpha, die nach Inhalation gemessen wurden. Die Vorhersage basierte auf den Wahrscheinlichkeiten gemäß der linearen Diskriminanzfunktion, deren Trenngerade in Abbildung 29 dargestellt ist

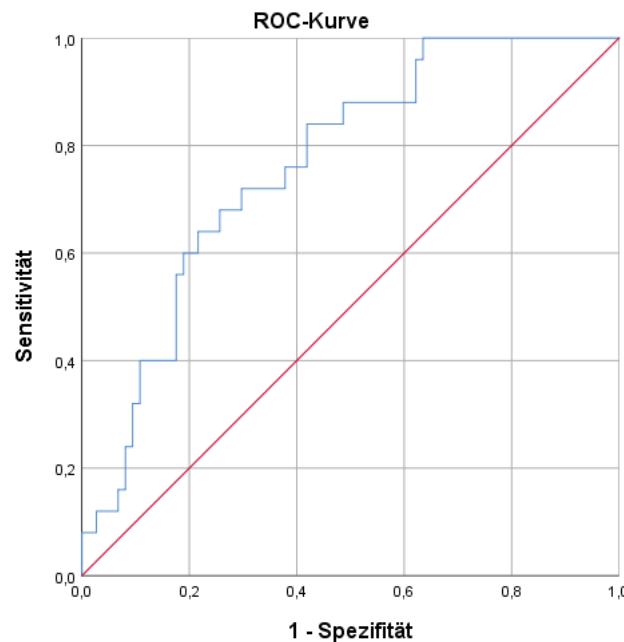


Abbildung 32: ROC-Kurve für die Vorhersage einer positiven spirometrischen Bronchospasmolyse-Antwort anhand der Steigungen der Phasen 2 und 3 sowie des Winkels alpha, die nach Inhalation gemessen wurden. Die Vorhersage basierte auf einer logistischen Regressionsanalyse (siehe Text)

Da im Prinzip ungeachtet der geringen Korrelation zwischen der spirometrischen und der ganzkörperplethysmographischen Antwort auf die Inhalation eines Bronchodilatators eine starke positive Beziehung zwischen der kapnovolumetrischen und der ganzkörperplethysmographischen Antwort bestehen könnte, wurden diese im Folgenden geprüft. Hierbei wurde wie folgt vorgegangen.

Zunächst wurden wieder mittels Mann-Whitney-U-Test die Änderungen der kapnovolumetrischen Parameter zwischen den Gruppen mit positiver und negativer Broncholyse gemäß Spirometrie verglichen. Die Änderungen im Totraum nach Bohr ($p=0,056$), in der Steigung der Phase 2 ($p=0,062$) und in der Steigung der Phase 3 ($p=0,056$) zeigten nur einen grenzwertigen Zusammenhang mit der ganzkörperplethysmographischen Antwort im Sinne einer Abnahme des effektiven spezifischen Atemwegswiderstandes um mindestens 50 %. Dafür gab es eine stärkere Korrelation mit den absoluten Änderungen des Totraumes nach Fowler ($p=0,003$) und dem Schwellenvolumen ($p=0,017$), aber auch den relativen Veränderungen des Schwellenvolumens ($p=0,003$), sowie der Toträume nach Fowler ($p=0,001$) und Bohr ($p=0,013$).

Um die relative Wertigkeit dieser Änderungen zu bestimmen, erfolgte zunächst eine lineare Diskriminanzanalyse. Hierbei fanden sich die absoluten Änderungen des Totraums nach Fowler ($p=0,006$) sowie konsekutiv der Steigung der Phase 3 ($p=0,002$) als bedeutsame Prädiktoren.

Im nächsten Schritt wurde das Kriterium einer positiven Bronchospasmolyse-Antwort in sRaw (effektiv) in Anlehnung an das in Kapitel 4.3.3 gefundene Ergebnis abgeschwächt, indem nur noch eine Abnahme um 33 % gefordert wurde. Im Vergleich der Gruppen mit positiver versus negativer Bronchospasmolyse-Antwort fand sich folgendes Resultat. Die Änderungen in der Steigung der Phase 2 ($p=0,013$) und der Steigung der Phase 3 ($p=0,024$) zeigten nun einen signifikanten Zusammenhang mit der ganzkörperplethysmographischen Antwort im Sinne einer Abnahme des effektiven spezifischen Atemwegswiderstandes um mindestens 33 %. Zugleich verstärkte sich die Beziehung zu den absoluten Änderungen des Totraumes nach Fowler ($p<0,001$) und des Schwellenvolumens ($p=0,010$), aber auch den relativen Veränderungen des Schwellenvolumens ($p=0,002$) sowie des Totraumes nach Fowler ($p<0,001$). Diese Beobachtungen deuteten an, dass die Abschwächung des ganzkörperplethysmographischen Kriteriums zu einer Verbesserung der Beziehung zur Kapnovolumetrie führte.

Wurde die Anforderung an sRaw (effektiv) weiter abgeschwächt auf eine Abnahme um nur 20 %, wurden die Unterschiede zwischen den entsprechenden Gruppen bezüglich der kapnovolumetrischen Parameter geringer und einzige Unterschiede im Fowler-Totraum waren noch hoch signifikant. Dieses Ergebnis legte die Vermutung nahe, dass diejenige Änderung in sRaw (effektiv), die am ehesten dem spirometrischen Kriterium eines positiven Bronchospasmolyse-Tests entsprach, zugleich die engste Beziehung zu den Änderungen der kapnovolumetrischen Parameter zeigte. Aus diesem Grunde erfolgten die weiteren Analysen unter Zugrundelegung einer Änderung von sRaw (effektiv) um mindestens 33 %.

Eine Diskriminanzanalyse mit den absoluten und relativen Änderungen der kapnovolumetrischen Parameter ergab, dass die absoluten Änderungen des Totraums nach Fowler ($p=0,002$) sowie die prozentuale Änderung in der Steigung der Phase 3 ($p=0,001$) am bedeutsamsten waren. Diese beiden Parameter sind in Abbildung 33 gegeneinander aufgetragen, wobei die Patienten mit positiver Antwort in sRaw (effektiv, mindestens 33 %) markiert sind. Zur Überprüfung erfolgte eine logistische Regressionsanalyse mit schrittweiser Auswahl. Hierbei wurden die gleichen kapnovolumetrischen Parameter als relevant identifiziert ($p=0,014$ bzw. $p=0,042$). Eine ROC-Kurve für die errechnete Wahrscheinlichkeit, zur Gruppe der Patienten mit positiver Bronchospasmolyse-Antwort zu gehören, ist in Abbildung 34 gezeigt. Die AUC betrug 0,735 (95%KI: 0,635 bis 0,835). Somit war das Ergebnis, dass eine positive Bronchospasmolyse-Antwort im Ganzkörperplethysmographen durch kapnovolumetrische Parameter mit einer gewissen Sicherheit erkannt werden konnte, vor allem dann, wenn die Antwort über eine Änderung von mindestens 33 % in sRaw (effektiv) definiert wurde. Bemerkenswerterweise fiel das Ergebnis deutlich schlechter aus, wenn eine Änderung um mindestens 33 % in sRaw (total) gefordert wurde. Darin äußerte sich vermutlich die hohe Variabilität von sRaw (total), die den im Vergleich zu sRaw (effektiv) größeren Änderungen entgegensteht.

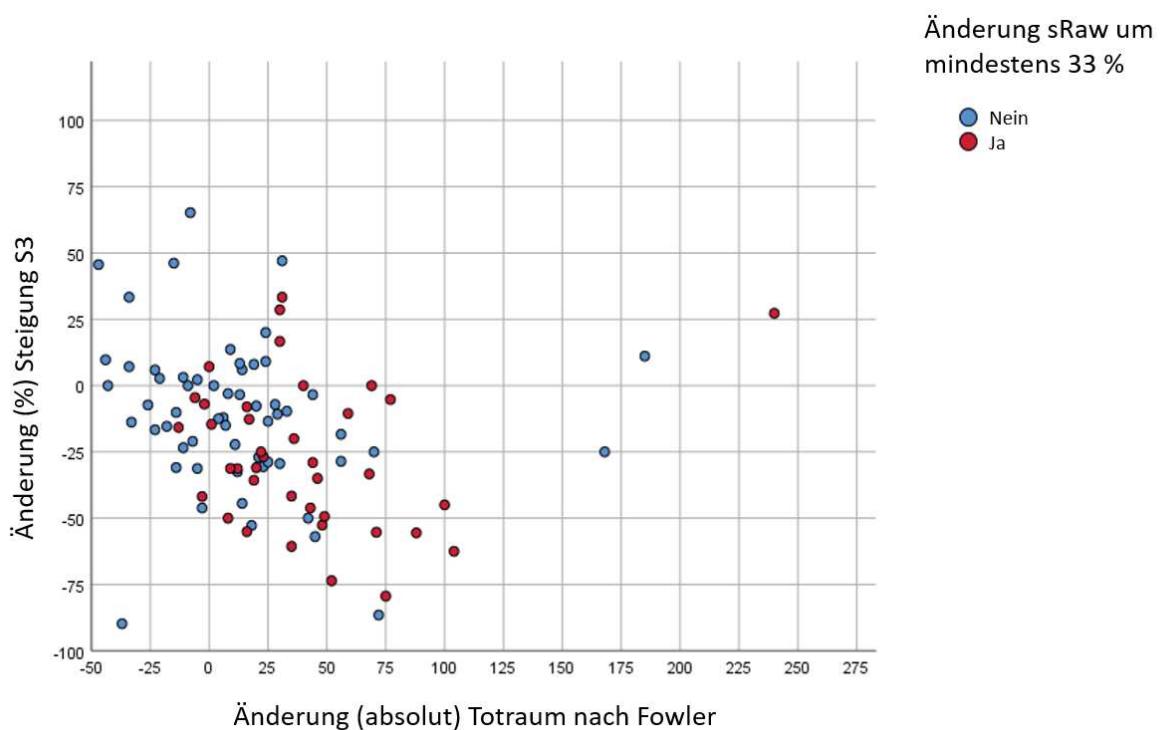


Abbildung 33: Prozentuale Änderung der Steigung S3 aufgetragen gegen die absolute Totraumänderung (in mL) gemäß Fowler. Die positive Antwort wurde über eine Abnahme von sRaw (effektiv) um mindestens 33 % definiert

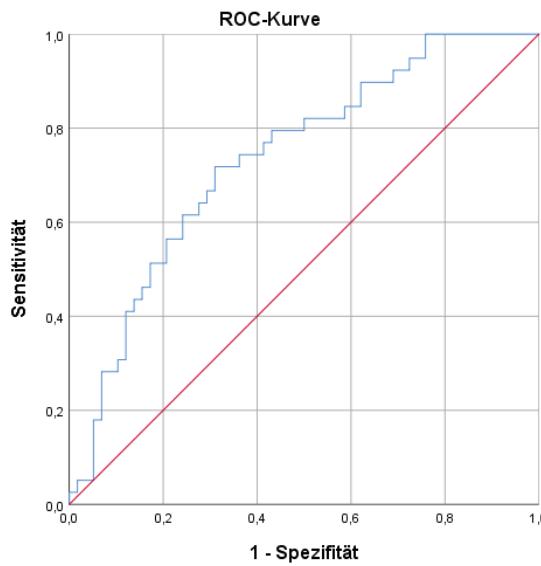


Abbildung 34: ROC-Kurve für die Vorhersage einer positiven Bronchospasmolyse-Antwort in sRaw (effektiv, mindestens 33 %) anhand der prozentualen Änderungen der Steigung der Phasen 3 sowie der absoluten Änderung des Totraums nach Fowler (siehe Text)

4.3.5 Ergebnisse dargestellt in Entscheidungsbäumen

Die vorstehend dargestellten Ergebnisse zeigen, dass zwar eine wechselseitige Beziehung zwischen den Antworten bestand, die mittels Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und Kapnovolumetrie nach Inhalation eines Bronchodilatators auftraten, diese jedoch nur von begrenzter Stärke waren. Anhand der Daten ist klar, dass es immer einen gewissen Prozentsatz von Patienten geben wird, der, gemessen an der Spirometrie, falsch eingeordnet wird und dessen positive oder negative Bronchospasmolyse-Antwort nicht erkannt wird. Andererseits kann es Konstellationen geben, in denen eine korrekte Zuordnung mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich ist, sei es als Bestätigung einer positiven Antwort oder als Ausschluss einer positiven Reaktion. Für die Praxis wäre es wichtig zu wissen, wann ein solcher Fall vorliegt, auch wenn er zu einer Minderheit von Patienten gehört.

Daher wurden mittels eines statistischen Standardverfahrens (Exhaustive CHAID) Klassifikations- und Entscheidungsbäume konstruiert, mit dem ausdrücklichen Ziel, informative Konstellationen von Parameterwerten zu identifizieren [Kellerer et al., 2020]. Bei der Konstruktion der Bäume wurde zwar die Bonferroni-Korrektur gleichzeitig bestimmter Wahrscheinlichkeiten berücksichtigt, jedoch die Anforderung der Gruppengröße abgeleiteter Knoten von der Standardeinstellung $n=50$ auf $n=25$ oder $n=10$ abgesenkt, um überhaupt aussagekräftige Bäume zu erhalten. Diese Bäume können aufgrund der relativ geringen Fallzahl nicht als endgültige Vorschläge gelten, obwohl sie mittels 10-facher Kreuzvalidierung überprüft wurden bzw. auf dieser beruhen, gleichwohl sind sie als Orientierung nützlich und können Anhaltspunkte geben, welche spezifischen Änderungen welcher Parameter

informativ sind und welche nicht. Neben dem Kriterium einer eindeutig positiven Antwort im Sinne einer Zunahme von FEV_1 um mindestens 12 % und 200 mL wurde dasjenige einer eindeutig negativen spirometrischen Antwort ausgewertet, in dem Sinne, dass FEV_1 weder um mindestens 12 % noch um mindestens 200 mL zunahm.

Als erstes wurde geprüft, inwieweit Änderungen der Widerstände, die im Ganzkörperplethysmographen gemessen wurden, eine spirometrische Antwort im Sinne einer Zunahme von FEV_1 um mindestens 12 % und 200 mL voraussagen können. Es fand sich mit einer Mindestknotengröße von $n=25$, dass die prozentualen Änderungen von sRaw die besten Prädiktoren waren, sowohl für den totalen als auch den effektiven Widerstand, welche die praktisch gleiche Vorhersagekraft hatten. Allerdings waren die Bäume auf die Tiefe 1 beschränkt, und darüber hinaus waren keine weiteren Differenzierungen möglich. Das Ergebnis für sRaw (effektiv) ist in Abbildung 35 dargestellt. Mittels eines cut-off-Wertes der prozentualen Abnahme um 29 % war eine Änderung der Wahrscheinlichkeit positiver spirometrischer Broncholyse-Antworten von 25,3 % auf 40,8 % bzw. 10,0 % möglich. Dies unterstreicht, dass eine negative Bronchospasmolyse-Antwort eher als eine positive vorauszusagen ist, allerdings mit Änderungen der a priori-Wahrscheinlichkeit um nur den Faktor von ca. 2. Der Wert von 29 % entspricht ungefähr dem mit anderen Methoden gefundenen Wert von 33 oder 35 %.

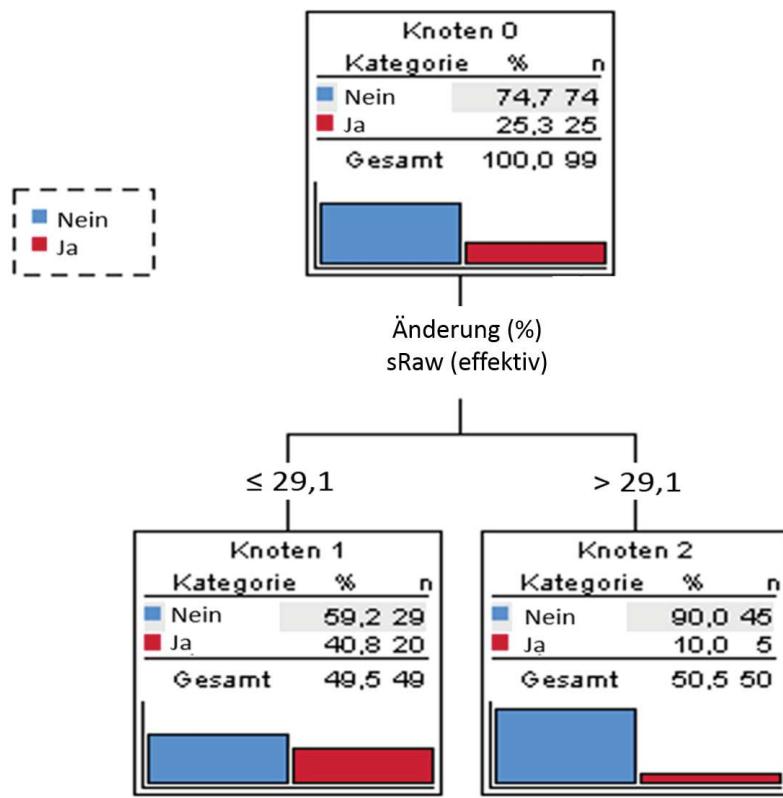


Abbildung 35: Binärer Entscheidungsbaum bzgl. einer positiven spirometrischen Broncholyse-Antwort ($\Delta \text{FEV}_1 \geq 12\%, \geq 200 \text{ mL}$) für die Änderungen ganzkörperplethysmographischer Messgrößen, hier dargestellt für die prozentuale Änderung in sRaw (effektiv), die als bester Parameter unter den Änderungen der ganzkörperplethysmographischen Messgrößen identifiziert wurde; das Ergebnis für sRaw (total) war praktisch identisch. Der Baum wurde unabhängig davon erhalten, ob die minimale Knotengröße $n=10$ oder $n=25$ betrug. Nähere Erläuterungen im Text

Als nächstes wurde geprüft, welche Parameter und welche Änderungen von Parametern der Kapnovolumetrie relevant sein könnten, um eine Zunahme von FEV_1 um mindestens 12 % und 200 mL voraussagen zu können. Hierbei wurden sowohl die Änderungen als auch die absoluten Werte nach Inhalation des Bronchodilatators dem Suchalgorithmus angeboten, da letztere sich ebenfalls als informativ erwiesen hatten (siehe Kapitel 4.3.4). Das Ergebnis, welches mit $n=10$ als minimaler Knotengröße erhalten wurde, um einen möglichst weit verzweigten Baum zu erhalten, ist in Abbildung 36 dargestellt. Man erkennt, dass der Quotient s_3/s_2 nach Broncholyse der primäre Entscheidungsparameter war. War dieser Quotient niedrig, war das Schwellenvolumen nach Broncholyse der nächste Parameter. Falls dieses Volumen hoch war, stieg die Wahrscheinlichkeit eines

positiven Bronchospasmolyse-Tests von 25,3 % auf 57,1 %. Lag der Wert des Schwellenvolumens niedrig, war kein Informationsgewinn zu erzielen, da die Wahrscheinlichkeit im Bereich von 25 % verblieb. Wenn der Quotient s_3/s_2 hoch war, wurde die Änderung im Schwellenvolumen relevant. Wenn diese Änderung klein war, lag mit hoher Wahrscheinlichkeit kein positiver Test vor, da die Wahrscheinlichkeit auf 3,2 % fiel. War die Änderung groß, ließ sich mit einer finalen Wahrscheinlichkeit von 26,3 % kein Informationsgewinn gegenüber der a priori-Wahrscheinlichkeit von 25,3 % erzielen. Dieses Ergebnis ist zwar aufgrund der geringen Fallzahlen nur als Hinweis zu verstehen, illustriert aber in besonderer Weise, dass man nicht bei jedem Patienten einen Hinweis auf das Vorhandensein oder die Abwesenheit einer spirometrischen Broncholyse-Antwort erwarten darf. Nur in zwei von insgesamt 4 terminalen Kombinationen (Knoten 3-6) war eine relevante Aussage möglich, und zwar in Richtung eines Einschlusses (Knoten 4) oder eines Ausschlusses (Knoten 5). Diese Knoten umfassten 52 von insgesamt 99 Fällen, also ca. 50 %. Die erreichte gesamte Klassifikationssicherheit von 77,8 % umfasste auch die nicht-informativen Knoten 3 und 6 und spiegelte daher die erreichbare Vorhersagegüte in den Knoten 4 und 5 nicht wider.

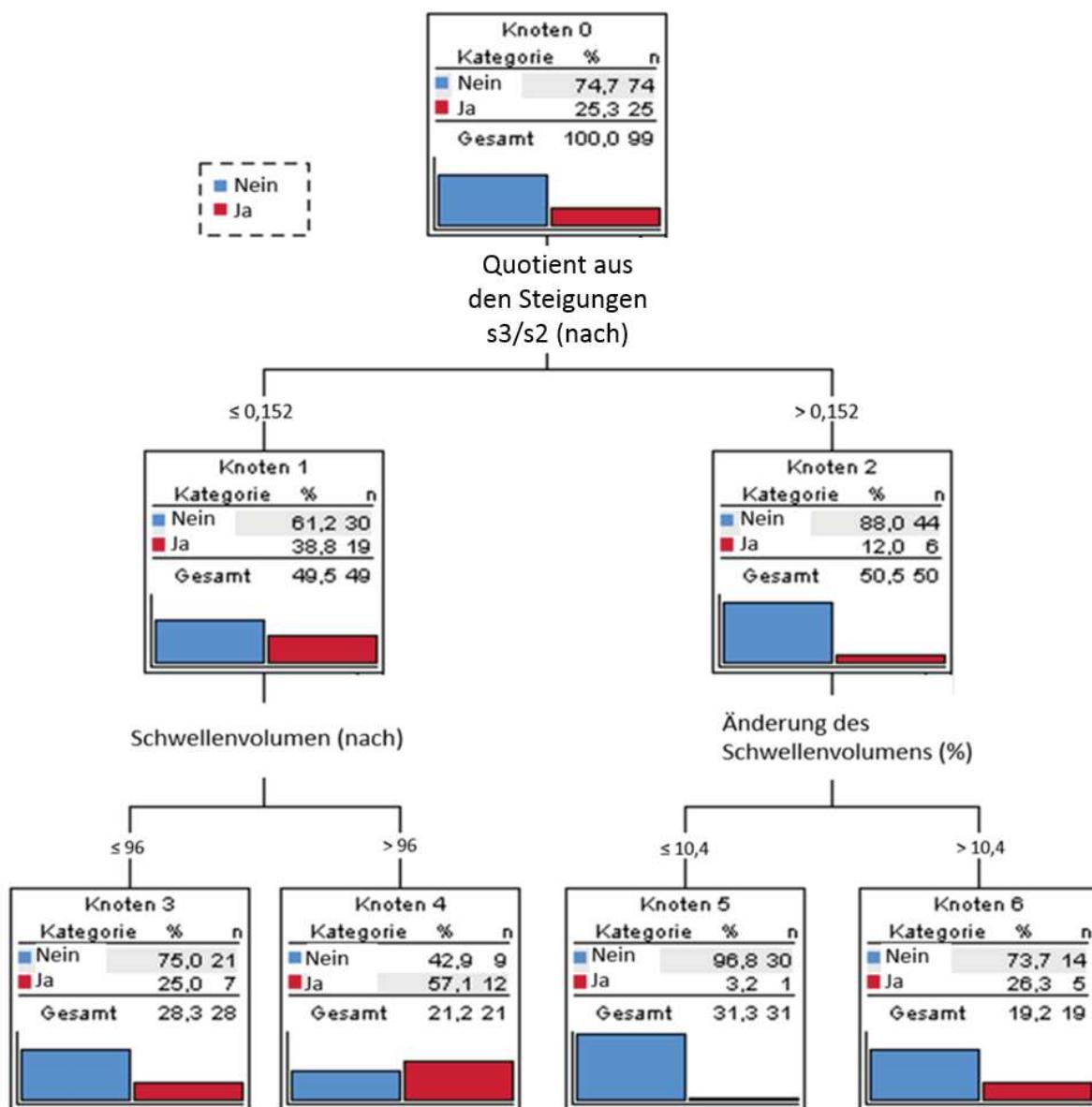


Abbildung 36: Binärer Entscheidungsbaum bzgl. einer positiven spirometrischen Broncholyse-Antwort ($\geq 12\%$, ≥ 200 mL) für die Änderungen und Absolutwerte der kapnovolumetrischen Messgrößen, die dem Suchalgorithmus gemeinsam angeboten und als beste Parameter identifiziert wurden. Man erkennt, dass unter zwei Bedingungen (Endknoten) die Wahrscheinlichkeit einer Broncholyse-Antwort entweder deutlich gesenkt oder erhöht werden konnte, während zwei weitere Bedingungen (Endknoten) gegenüber der Ausgangsverteilung nicht informativ waren. Nähere Erläuterungen im Text

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit die Kapnovolumetrie im Bronchospasmolyse-Test einsetzbar und zur Erfassung der Atemwegsantwort nach Inhalation eines Bronchodilatators geeignet ist. Als Referenz diente die etablierte Messung der Einsekundenkapazität, für die üblicherweise eine definierte prozentuale und absolute Änderung gefordert ist. Zum weiteren Vergleich diente die Antwort in der Ganzkörperplethysmographie, für die allerdings nur unzulängliche Daten aus Studien verfügbar sind, obwohl sie in der klinischen Praxis ebenfalls häufig eingesetzt wird. Die Übereinstimmung zwischen Spirometrie und Kapnovolumetrie war nur mäßig, allerdings galt das auch für die Übereinstimmung zwischen Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie. Da die Messungen an den gleichen Patienten erfolgten, waren diese Unterschiede vermutlich darauf zurückzuführen, dass die drei Methoden verschiedene Charakteristika der Lunge messen und darüber hinaus teils eine forcierte Atmung erfordern, teils in Ruheatmung erfolgen. Die Tatsache, dass die Konkordanz zwischen Spirometrie einerseits und Kapnovolumetrie oder Ganzkörperplethysmographie andererseits ähnlich hoch war, deutet darauf hin, dass insgesamt die Kapnovolumetrie nicht schlechter abschnitt als die Ganzkörperplethysmographie. Aus den Daten wurde auch klar, dass die in der Literatur angegebenen und in der klinischen Praxis verwendeten Daten zur Äquivalenz von Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie zumindest fragwürdig sind und weitere Studien erfordern. Mit einem versuchsweisen Entscheidungsbaum ließ sich zeigen, dass mittels Kapnovolumetrie bei etwa 50 % der Patienten eine zumindest wahrscheinlichkeitsbasierte Aussage bezüglich des Bestehens oder Nichtbestehens einer positiven Bronchospasmolyse-Antwort zu treffen war und dass diese Patienten anhand charakteristischer Parameterwerte zu erkennen waren. Somit könnte bei Fehlschlägen oder Undurchführbarkeit der Spirometrie die kapnographische Messung mindestens denjenigen diagnostischen Wert im Bronchospasmolyse-Test haben, welchen den Daten zufolge auch die Ganzkörperplethysmographie hatte.

Hintergrund der Studie

Die Untersuchung ging von zwei Voraussetzungen aus, die insbesondere in Hausarztpraxen vorliegen. Erstens ist neben der Messung der Lungenfunktion selbst der Bronchospasmolyse-Test der einzige weitere, unter den gegebenen Bedingungen durchführbare Funktionstest, mit dessen Hilfe die Atemwege des Patienten in einer Weise charakterisiert werden können, die diagnostische oder therapeutische Konsequenzen hat. Ein Provokationstest mit Methacholin oder Histamin oder eine Kaltluftprovokation sind unrealistisch. Zweitens hängt die Aussagekraft des Tests an der Validität der Lungenfunktionsmessung. Diese ist nach den vorliegenden Daten in nicht-pneumologischen Facharztpraxen oft nur in eingeschränktem Maße gewährleistet [Schneider et al., 2009], denn die Spirometrie, die maximal als Messverfahren zur Verfügung steht, erfordert eine hinreichend gute Mitarbeit des Patienten. Mängel der Mitarbeit sind jedoch alles andere als selten [Schneider et al., 2009], gleich ob sie der Patientenklientel geschuldet sind, z.B. aufgrund des Alters oder von Verständigungsproblemen, oder auf eine mangelhafte Anleitung durch das Personal zurückgehen.

Aus diesem Grund sind Verfahren der Lungenfunktionsmessung, die weniger stark von der Mitarbeit abhängen als die Spirometrie, grundsätzlich von Interesse.

Unter diesen Verfahren nimmt die Kapnovolumetrie [Kellerer et al., 2019] eine besondere Stelle ein, da sie im Gegensatz zur Impulsoszillometrie [Winkler et al., 2009; Bednarek et al., 2020] oder dem Unterbrecherverfahren [Beydon, 2006] in einigen Geräten mittels Ultraschallmessung erfolgen kann und somit in ultraschallbasierten Spirometern [Kellerer et al., 2019] keine zusätzlichen Sensoren oder andere Messapparaturen erforderlich. Es bedarf somit keiner zusätzlichen Investition für den Arzt, falls er ein ultraschallbasiertes Spirometer zur Verfügung hat. Dies erscheint als die einzige realistische Option, da unwahrscheinlich ist, dass beispielsweise ein Facharzt für Allgemeinmedizin, der viele medizinische Fachgebiete abzudecken hat, eine signifikante Zusatzinvestition allein für pneumologische Zwecke tätigen wird. Aus den genannten Gründen war es naheliegend, die Wertigkeit der Kapnovolumetrie zwecks Erfassung einer Bronchospasmolyse-Antwort zu untersuchen.

Spirometrische Ergebnisse der Bronchospasmolyse-Tests

In Übereinstimmung mit internationalen (GOLD, GINA) und nationalen (Deutsche Atemwegsliga) Empfehlungen wurde die Antwort auf die Inhalation des Bronchodilatators primär über die Spirometrie bestimmt. Hierbei fand das übliche Kriterium Anwendung, dass die Zunahme der Einsekundenkapazität FEV₁ mindestens 12 % und zugleich mindestens 200 mL betragen sollte [Criée et al., 2015]. Dosis und Art des Bronchodilatators entsprachen den Leitlinien. Da die Messungen in einer pneumologischen Facharztpraxis stattfanden, war das Problem insuffizienter Spirometrien sekundär, da von einer maximal erreichbaren Qualität der Messungen ausgegangen werden konnte. Unter den 143 Patienten hatten 50 die Diagnose eines Asthma bronchiale, 80 diejenige einer COPD, und 13 die weiterer Lungenerkrankungen. Insgesamt 25 Patienten zeigten eine positive Antwort im Sinne der oben genannten Kriterien, wobei zumeist dann, wenn das eine der Teilkriterien erfüllt war, auch das andere erfüllt war, allerdings auch Abweichungen vorkamen (siehe Abbildung 5). Unter den Patienten mit Asthma zeigten verglichen mit der COPD prozentual mehr Patienten eine positive Antwort, und bei denen, deren Antwort negativ war, war davon auszugehen, dass die Effekte der Langzeittherapie insbesondere mit langwirksamen Bronchodilatatoren eine positive Antwort verhinderten. Die Tatsache, dass die Patienten mit COPD eine geringere Rate an positiven Antworten zeigten, entsprach der Erwartung und der klinischen Erfahrung, dass diese Patienten eher irreversible oder wenig reversible obstruktive Veränderungen der Atemwege zeigen, die auf einen Bronchodilatator nicht oder nur geringfügig ansprechen.

Ganzkörperplethysmographische Ergebnisse der Bronchospasmolyse-Tests

In der klinischen Praxis von Pneumologen stellt der Ganzkörperplethysmograph ein zentrales Werkzeug zur Ermittlung der Lungenfunktion dar. Sein Vorteil ist nicht nur, Messwerte zu liefern, die der Spirometrie unzugänglich sind, insbesondere die Funktionelle Residualkapazität (FRC), das Residualvolumen (RV) und die Totale Lungenkapazität (TLC), sondern dass die Messungen unter Ruheatmung erfolgen und somit wesentlich weniger von der Mitarbeit abhängen als die Spirometrie.

Diese Tatsache lässt schon vermuten, dass die beiden Messverfahren nicht bezüglich der Maßzahlen der Atemwegsobstruktion äquivalent sind. Zwar korreliert im Allgemeinen der ganzkörperplethysmographisch ermittelte (spezifische) Atemwegswiderstand mit den spirometrischen Größen FEV₁ oder dem Quotienten FEV₁/FVC (Tiffeneau-Wert), doch können die individuellen Abweichungen beträchtlich sein. In der Literatur finden sich keine Angaben zur Korrespondenz zwischen den Antworten der Ganzkörperplethysmographie und der Spirometrie auf die Inhalation eines Bronchodilatators, und entsprechend sind die Empfehlungen für die Praxis vage. In den deutschen Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie [Criée et al., 2009] wurde angegeben, dass eine Abnahme des Atemwegswiderstandes um mindestens 20 % eine Teilreversibilität belege, jedoch erst eine Abnahme um 50 % Sicherheit gewährleiste. Hierbei wurde offengelassen, ob es sich um den Atemwegswiderstand Raw oder den spezifischen Atemwegswiderstand sRaw handeln soll. Diese sind keineswegs äquivalent, da sich ihre prozentualen Änderungen unterscheiden, wenn sich die funktionelle Residualkapazität und damit der Grad der Lungenüberblähung ändert. Letzteres ist regelhaft als Konsequenz der Inhalation von Bronchodilatatoren zu beobachten und stellt einen wesentlichen Anteil der therapeutischen Wirkung insbesondere bei der COPD dar [Rossi et al., 2015].

Entsprechend der allgemeinen Empfehlung der Gesellschaft [Criée et al., 2009] ist ferner davon auszugehen, dass die Auswertung im Sinne des effektiven Widerstandes erfolgen soll, nicht im Sinne des totalen Widerstandes, der nach aller Erfahrung und entgegen den Empfehlungen in der ganz großen Mehrzahl der Praxen nach wie vor zur Beurteilung herangezogen wird. Diese beiden Widerstände sind jedoch ebenfalls nicht äquivalent. In die Änderung des totalen Widerstandes wird im Allgemeinen die Änderung des exspiratorischen Widerstandes stärker eingehen als diejenige des inspiratorischen Widerstandes, während diese Asymmetrie bei dem effektiven Widerstand nicht so sehr zu Buche schlägt. Einige Daten liegen vor zur Korrespondenz zwischen Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie bei inhalativen Provokationstests [Schneider et al., 2015], doch dürften diese nicht auf den Bronchospasmolyse-Test übertragbar sein, da nicht von einer Symmetrie zwischen Zunahme und Abnahme der Atemwegsobstruktion auszugehen ist. Diese Feststellungen legen den Schluss nahe, dass man keineswegs von einer engen Entsprechung der Antworten von Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie bei einem Bronchospasmolyse-Test ausgehen sollte.

Dies war in der Tat der Fall, und diejenigen Änderungen der Atemwegswiderstände, die am besten der spirometrischen Antwort entsprachen, lagen bei 33 und 35 % und somit zwischen den vorgeschlagenen Werten von 20 und 50 % [Criée et al., 2009]. Die maximal erreichbare Erkennungssicherheit war durch eine AUC von ca. 0,75 charakterisiert, d.h. für klinische Zwecke brauchbar, aber nicht sehr verlässlich in jedem Einzelfall. Interessant war, dass der spezifische Atemwegswiderstand sRaw dem Atemwegswiderstand Raw leicht überlegen war. Dies war insofern plausibel, als der Atemwegswiderstand von der FRC abhängt, die in der Regel nach Inhalation eines Bronchodilatators abnimmt, hingegen sRaw näherungsweise von FRC unabhängig ist [Criée et al., 2011] und daher von einer möglichen Abnahme von FRC nach Inhalation kaum affiziert wird. Wenn man versuchte, die ganzkörperplethysmographischen Messgrößen in einen einfachen Entscheidungsalgorithmus für

einen positiven Test zu integrieren, war das Ergebnis sehr einfach (siehe Abbildung 35). Nur die Änderung des effektiven spezifischen Widerstandes, alternativ auch des totalen spezifischen Widerstandes, war informativ, und alle anderen Messgrößen einschließlich der Absolutwerte nicht zusätzlich informativ. Anders verhielt es sich mit der Kapnovolumetrie (siehe unten).

Aus diesen Beobachtungen lässt sich ableiten, dass man der Einheitlichkeit wegen einen Bronchospasmolyse-Test primär mittels der Spirometrie bewerten und sich darüber klar sein sollte, dass die Antwort im Ganzkörperplethysmographen zwar mit dieser Antwort korreliert, ihr aber nicht äquivalent ist. Den Abbildungen 13 und 14 ist zu entnehmen, dass es sehr wohl Patienten gab, deren Atemwegswiderstände um mindestens 50 % abnahmen, die aber nicht die geforderte Mindeständerung von 12 % in FEV₁ erreichten (linke untere Quadranten). In diesem Fall würde die Behauptung einer positiven Bronchospasmolyse-Antwort alleine auf den Widerständen beruhen. Darüber hinaus gab es Patienten, die eine Änderung in FEV₁ um mindestens 12 % zeigten, jedoch nicht einmal eine Abnahme der Widerstände um 20 % erreichten (rechte obere Quadranten). Diese Gruppe würde Patienten beinhalten, die, falls die Änderung in FEV₁ zugleich mindestens 200 mL beträgt, in der Ganzkörperplethysmographie nicht als positiv erkannt würden. Dies stellt möglicherweise einen Unterschied dar im Vergleich zu der umgekehrten Situation eines Provokationstests mit Zunahme der Atemwegsobstruktion, in dem die Sensitivität der Ganzkörperplethysmographie durchgängig sehr hoch ist [Schneider et al., 2015].

Die vorliegende Studie umfasste relativ kleine Fallzahlen von Patienten, die zudem in der Regel bereits medikamentös vorbehandelt waren. Es wäre wünschenswert, in größeren Kollektiven sowohl vorbehandelter als auch nicht behandelter Personen die Aussagekraft der Ganzkörperplethysmographie relativ zur Spirometrie zu überprüfen, insbesondere die hier gefundenen Prozentzahlen einer Abnahme von 33-35 %, die am besten zur Spirometrie korrespondierten. Diese Analysen sollten getrennt für Asthma und COPD erfolgen, da aufgrund der Unterschiede in den Charakteristika der Obstruktion (zentral/peripher, reversibel/irreversibel) und der unterschiedlichen Sensitivität verschiedener Messparameter für diese Charakteristika die Beziehungen und Schwellenwerte unterschiedlich ausfallen könnten.

Kapnovolumetrische Ergebnisse der Bronchospasmolyse-Tests

Die kapnovolumetrische Messung lieferte eine Reihe von Parametern zur Bestimmung der Reaktion des Atemtraktes der Patienten auf die Bronchospasmolyse. Im Prinzip bestand eine Beziehung zur spirometrischen Antwort, jedoch muss jeder dieser Parameter eigens ausgewertet und kritisch betrachtet werden, da sie sich deutlich unterschiedlich verhielten, anders als die Widerstände in der Ganzkörperplethysmographie, die stark miteinander korreliert waren. Zugleich fanden sich Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen, die diagnostisch eingesetzt werden könnten und in dieser Studie mit ausgewertet wurden, um einen Vergleich mit vorliegenden Daten zu ermöglichen [Klütsch, 2019; Kellerer et al., 2019].

Man sollte erwarten, dass nach einer Bronchospasmolyse eine Zunahme des Totraumvolumens erfolgte, sowie eine Abflachung der Steigung S3 aufgrund einer homogeneren Belüftung der Lunge. Der erste Effekt wäre vorwiegend bei den Patienten mit Asthma zu vermuten, da bei diesen die Trennung der Phasen 2 und 3 relativ leicht möglich ist, andererseits die Steigung der Phase 3 relativ flach verlief. Der zweite Effekt sollte vorwiegend bei den Patienten mit COPD zu beobachten sein, bei denen die Steigung der Phase 3 größer war und somit mehr Raum für eine Abnahme gab, andererseits die Messung der Steigung der Phase 2 sowie der Totraumvolumina durch eine Verwischung des Übergangs in Phase 3 erschwert war. Eine Änderung in Phase 3 setzte voraus, dass die mechanischen Störungen der Lungenperipherie, die sich in einer steilen Phase 3 äußerten, einer Veränderung durch einen Bronchodilatator zugänglich waren.

Ob diese Annahmen zutrafen, war vor Beginn der Studie unklar. Ihre Ergebnisse zeigten zumindest, dass sie nicht bei allen Patienten zutrafen und eine starke Heterogenität der Antworten bestand. Einige Patienten mit Asthma reagierten mit der erwarteten Totraumvergrößerung, andere wieder mit einer signifikanten Abflachung der Plateauphase 3. Die Patienten mit COPD reagierten ebenfalls sehr individuell, sogar in Unabhängigkeit der Schweregrade der GOLD-Klassifikation, beispielsweise mit Änderungen in den Phasen 2 oder 3 derart, dass sich der Winkel alpha zwischen den Steigungen änderte, oder aber mit einer Abflachung in beiden Steigungen, so dass der Winkel Alpha nahezu unverändert blieb. Hier war kein systematisches Muster erkennbar. Aus diesem Grunde wurden die Daten aller Patienten gemeinsam analysiert.

Die Abbildungen 23 bis 25 zeigen im Mittel Effekte der Inhalation des Bronchodilatators im Sinne der Zunahme des Schwellenvolumens und des Totraumvolumens nach Bohr, sowie einer Abnahme des Totraumvolumens nach Fowler. Allerdings waren keine oder nur geringe systematische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen derer zu erkennen, die in der Spirometrie ein positives oder negatives Ergebnis des Tests zeigten. Ähnliches galt für die Steigung der Phase 2, die tendenziell zunahm, sowie die Steigung der Phase 3 und den Winkel alpha zwischen den Steigungen der beiden Phasen, die nach Inhalation abnahmen. Diese Beobachtungen illustrierten, dass im Mittel sehr wohl Effekte der Bronchospasmolyse detektiert werden konnten, allerdings die Entsprechung zur spirometrischen Antwort nicht hoch war. Ähnliches galt für die Antwort im Ganzkörperplethysmographen.

Gleichwohl waren in einigen Abbildungen Tendenzen zu erkennen, die sich in einer geringen, aber statistisch signifikanten Vorhersagekraft beispielsweise der Änderungen des Schwellenvolumens äußerten (siehe Abbildung 29). Im Laufe der Analyse zeigte sich, dass auch die nach Inhalation gemessenen Absolutwerte der kapnovolumetrischen Parameter eine Vorhersagekraft für einen spirometrisch positiven Bronchospasmolyse-Test besaßen. Inwieweit diese Tatsache eine Folge der Auswahl der Patienten darstellte, ist unklar. Die Absolutwerte erwiesen sich als teilweise relevant, wenn sie zusammen mit den Änderungen der Parameter für prädiktive Zwecke ausgewertet wurden. Dies zeigte sich in einer Diskriminanzanalyse und einer logistischen Regressionsanalyse, in welcher der Wert des Winkels alpha nach Inhalation zusammen mit der Änderung der Steigung der Phase 2

als beste Parameter identifiziert wurden (siehe Abbildung 30-33). Ebenfalls war dies zu erkennen in der Konstruktion eines Entscheidungsbaums, in dem das Schwellenvolumen nach Inhalation eine Rolle spielte (siehe Abbildung 36).

Wenn man eine Abnahme des effektiven spezifischen Atemwegswiderstandes um mindestens 33 % als Kriterium eines positiven Bronchospasmolyse-Tests forderte, erlaubten die Änderungen des Totraumvolumens nach Fowler sowie der Steigung der Phase 3 eine passable Vorhersage einer positiven Reaktion (siehe Abbildungen 33 und 34). Hierbei ist einerseits bemerkenswert, dass die Entsprechung beider Verfahren, die unter Ruheatmung angewendet wurden, nicht größer war als diejenige zwischen Spirometrie und Kapnovolumetrie. Andererseits erschien es bemerkenswert, dass sich die Steigung der Phase 3 änderte, welche die Inhomogenität der Lungenbelüftung anzeigt. Diese Inhomogenität geht auch in die ganzkörperplethysmographischen Messungen ein, da Atemschleifen, die als Ausdruck inhomogener Ventilation vor allem im exspiratorischen Teil geöffnet sind, nach Inhalation eines Bronchodilatators oft nicht nur steiler werden, sondern auch eine verringerte Öffnung als Indikator einer mehr homogenen Belüftung zeigen.

Der in Abbildung 36 gezeigte Entscheidungsbaum kann aufgrund der geringen Fallzahl nur als vorläufiger Hinweis auf die Anwendbarkeit der Kapnovolumetrie zur Erkennung einer positiven Bronchospasmolyse-Antwort gelten. Er zeigt, dass unter zwei Bedingungen eine gewisse Aussage möglich ist. Wenn das Verhältnis der Steigungen der Phasen 3 und 2 nach Inhalation hoch blieb und zugleich die prozentuale Änderung des Schwellenvolumens klein ausfiel, war eine positive spirometrische Antwort auf die Inhalation des Bronchodilatators unwahrscheinlich. Dieser Kombination entsprach eine Veränderung der Odds Ratio entgegen einem spirometrisch positiven Test um den Faktor 10,1. Wenn umgekehrt das Verhältnis der Steigungen der Phasen 3 und 2 gering blieb, gleichzeitig aber das Schwellenvolumen nach Inhalation des Bronchodilatators hoch war, stieg die Wahrscheinlichkeit für einen spirometrisch positiven Test bedeutend an, entsprechend einer Odds Ratio von 3,9. Diese Aussagen waren in ca. 50 % der Patienten möglich, während in den übrigen ca. 50 % keine Aussage für oder gegen eine positive Bronchospasmolyse-Antwort möglich war. Die genannten Beobachtungen deuten an, dass der Einsatz der Kapnovolumetrie zu diesem Zweck sinnvoll sein kann, sofern man den Anspruch aufgibt, für alle Patienten eine Aussage treffen zu wollen. Beschränkt man sich auf gewisse Kombinationen von Parametern und Messwerten, ist das Ergebnis viel verlässlicher, als es eine über alle Patienten gemittelte Analyse, beispielsweise mittels Diskriminanzanalyse oder logistischer Regressionsanalyse, nahelegt.

Die Erfahrungen in der Anwendung der Kapnovolumetrie waren überwiegend positiv, zumal das Gerät aufgrund des Ultraschall-Prinzips keiner Kalibrierung bedurfte. Auch dürfte außerhalb pneumologischer Fachpraxen relevant sein, dass die Anforderungen an die Schulung des Personals für eine korrekte Durchführung geringer sind als für die Spirometrie. Hierbei soll die Kapnovolumetrie die Spirometrie nicht ersetzen; allerdings ist die Wahrscheinlichkeit größer, auch mit wenig geschultem Personal brauchbare Ergebnisse zu erhalten. Seitens der Patienten wurde die Messung als deutlich

angenehmer empfunden als die Spirometrie, entweder alleine oder in Kombination mit der Ganzkörperplethysmographie, da nur für maximal eine Minute in Ruhe durch das Mundstück zu atmen war.

Allerdings ist auch die Kapnovolumetrie nicht ganz unabhängig von der Mitarbeit oder Tagesform der Patienten. Bei Patienten mit COPD war relevant, dass sie teilweise auf die sog. Lippenbremse angewiesen waren, die dazu dient, durch einen Gegendruck den Kollaps der Atemwege bei der Ausatmung zu reduzieren. Diese Möglichkeit entfällt bei einer längeren Atmung durch ein Mundstück. Das führte bei Patienten mit COPD höherer Schweregrade teils zu Unterbrechungen des Messablaufs, da sie durch Abgehen vom Mundstück eine gewisse Zeit zum Regenerieren benötigten. Dieses Problem macht sich allerdings auch bei der Ganzkörperplethysmographie bemerkbar und führt in der Spirometrie ebenfalls zu variablen Ergebnissen. Auch ist klar, dass Patienten mit einer derart schweren Atemwegserkrankung nicht die Hauptzielgruppe der Kapnovolumetrie sind, weder was den diagnostischen Einsatz angeht noch den Einsatz zur Detektion einer positiven Bronchospasmolyse.

Ausblick

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen, dass zumindest bei einem Teil von Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung eine Aussage über das Vorliegen einer positiven Bronchospasmolyse-Antwort gemäß Spirometrie auch mittels einer in Ruheatmung durchgeföhrten Kapnovolumetrie getroffen werden konnte. In summa war jedoch die Verlässlichkeit nicht sehr hoch, allerdings galt das Gleiche auch für die Ganzkörperplethysmographie, die in vielen Praxen zumindest zusätzlich zur Bestimmung einer derartigen Antwort eingesetzt wird. Es wäre die Aufgabe weiterer Studien, die Umstände zu bestimmen, in denen sich eine Entsprechung ergibt oder keine solche besteht. Die Beobachtung, dass eine Abnahme der Atemwegswiderstände um 33-35 % am besten den spirometrischen Kriterien eines positiven Bronchospasmolyse-Tests entsprach, zeigte, dass auch hier der Bedarf nach Validierung besteht, wenn man sie mit der eher vagen Empfehlung einer Abnahme um 20 oder 50 % vergleicht. Der Entscheidungsbaum für die Kapnovolumetrie zeigte, dass in diesem Fall die Patienten identifiziert werden konnten, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer entweder positiven oder negativen Broncholyse auszugehen war. Im Fall der Ganzkörperplethysmographie war das mit den ausgewerteten Messgrößen nicht möglich, ist aber nicht prinzipiell ausgeschlossen. Daher sollte eine weitere Studie erfolgen, in der sowohl die Kapnovolumetrie als auch die Ganzkörperplethysmographie bei einer größeren Anzahl von Patienten erneut analysiert werden. Selbst in dem Fall, dass sich die ultraschallbasierte Kapnovolumetrie nicht in der Praxis durchsetzen sollte, wären klare Kriterien für die Ganzkörperplethysmographie für die klinische Praxis von Pneumologen von Wert, zumal sich ähnlich wie bei den Provokationstests die Frage stellt, ob gerade die Abweichungen zwischen den Testergebnissen nicht besonders informativ für den klinischen Zustand der Patienten sind.

6. Zusammenfassung

In der Diagnose obstruktiver Atemwegserkrankungen spielt naturgemäß die Lungenfunktion eine zentrale Rolle. Sie dient auch zur Quantifizierung von Tests, in denen die Reagibilität der Atemwege bestimmt wird. Dazu gehört der Bronchospasmolyse-Test, in dem eine bestimmte Dosis eines Bronchodilatators inhaliert und sodann die Antwort der Atemwege bestimmt wird. Dieser Test ist zur Bestimmung des therapeutischen Potentials beim einzelnen Patienten und teils auch zur Differentialdiagnose zwischen Asthma und COPD von Bedeutung. Gemäß internationalen Empfehlungen wird die Antwort üblicherweise mittels Spirometrie gemessen. Dabei allerdings handelt es sich um ein Verfahren, das stark von der Mitarbeit der Patienten sowie der Güte der Anleitung abhängt. Gerade in allgemeinmedizinischen Praxen bestehen hier Defizite. Dies ist bedauerlich, da unter den diagnostischen Verfahren, die eine Intervention beinhalten, nur der Bronchospasmolyse-Test für die allgemeinmedizinische Praxis geeignet ist. Unter den alternativen, wenig von der Mitarbeit der Patienten abhängigen und zugleich mit minimalem Investitionsaufwand behafteten Verfahren ist die ultraschallbasierte Kapnovolumetrie von besonderem Interesse. Ziel dieser Arbeit war es, ihre Wertigkeit zu Detektion einer positiven oder negativen Bronchospasmolyse-Antwort zu eruieren, wobei als Referenz die Antwort in der Spirometrie galt. Zum Vergleich wurde auch die Ganzkörperplethysmographie ausgewertet, für die ebenfalls die Datenlage unbefriedigend ist, obgleich sie in pneumologischen Praxen regelhaft zur Bemessung einer Bronchospasmolyse-Antwort herangezogen wird.

Insgesamt 143 Patienten einer pneumologischen Praxis wurden im Rahmen der Studie gemessen, von denen 100 im Rahmen der Routinediagnostik einen Bronchodilatator inhalierten, darunter 10 nach einem vorangegangenen Bronchoprovokationstest. Die Atemwegsantwort wurde mittels Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie bestimmt. Bei 99 Patienten konnten valide Messungen mittels ultraschallbasierter Kapnovolumetrie vor und nach der Inhalation des Bronchodilatators erzielt werden. Die vergleichende Analyse der Ausgangswerte der Kapnovolumetrie bestätigte ihren Wert zur diagnostischen Unterscheidung von Patienten mit Asthma versus COPD. Gemessen an dem Standardkriterium einer Zunahme der Einsekundenkapazität FEV₁ um mindestens 12 % und 200 mL gegenüber dem Ausgangswert zeigten insgesamt 25 Patienten eine positive Bronchospasmolyse-Antwort. Ferner zeigten 65 % eine Antwort im Sinne einer Abnahme des spezifischen Atemwegswiderstandes um mindestens 20 % und 22 % eine Abnahme um mindestens 50 %, entsprechend den Vorschlägen der Fachgesellschaft. Allerdings korrelierten diese Antworten nur teilweise mit denen der Spirometrie, entsprechend einer Sensitivität von 72 % und einer Spezifität von 73 %.

In ähnlicher Weise war auch die Antwort in der Kapnovolumetrie nur teilweise mit derjenigen in der Spirometrie gekoppelt. Zwar zeigten die meisten Messgrößen der Kapnovolumetrie klare Änderungen nach Inhalation des Bronchodilatators, doch lagen auch bei Kombination von Messgrößen durch multivariate Analysen die prädiktiven Werte in der gleichen Größenordnung wie für die Ganzkörperplethysmographie. Umgekehrt war auch die Korrelation der Atemwegsantworten zwischen Kapno-

volumetrie und Ganzkörperplethysmographie nur mäßig. Gleichwohl fand sich als positives Ergebnis, dass der optimale Unterscheidungswert der Atemwegswiderstände zur Trennung einer positiven von einer negativen Bronchospasmolyse-Antwort nicht bei 20 % oder 50 %, sondern bei 33-35 % Abnahme lag. In der Kapnovolumetrie spielten nicht nur die Änderungen, sondern auch die Absolutwerte nach dem Test eine Rolle. Ein versuchsweise erstellter Entscheidungsbaum zeigte, dass in ca. 50 % der Patienten eine Aussage über eine vermutlich positive oder negative Bronchospasmolyse-Antwort möglich war, während in den übrigen ca. 50 % keine Aussage möglich war, gemessen an der spirometrischen Antwort. Diese Fälle waren anhand der Kombinationen der Parameterwerte zu erkennen. Somit weiß der Untersucher, wann er eine Aussage treffen kann, und wann nicht.

Die vorgelegten Daten zeigen, dass mit Hilfe der Kapnovolumetrie zumindest bei einem Teil der Patienten eine Aussage über das Ergebnis eines konventionellen Bronchospasmolyse-Tests möglich ist. Die Korrelation mit dem spirometrischen Ergebnis war ungefähr so gut wie die der Ganzkörperplethysmographie, die in pneumologischen Praxen regelhaft zur Bewertung einer Bronchospasmolyse-Antwort eingesetzt wird. Diese Daten unterstreichen, dass die Antworten, die mit verschiedenen Messverfahren erhalten werden, keinesfalls gleichwertig sind und dass in einer größeren Studie möglichst genaue Kriterien erarbeitet werden sollten, die es erlauben, sowohl diejenigen Patienten zu identifizieren, in denen die Antworten deckungsgleich sind, als auch diejenigen, in denen sie verschieden sind. Das würde es erlauben, zumindest bei einem Teil der Patienten verlässlich eine Information über die Wirkung eines Bronchodilatators zu erhalten auch dann, wenn keine valide Spirometrie zu erzielen ist.

7. Literaturverzeichnis

Deutsche Atemwegsliga e.V. 2020. <https://www.atemwegsliga.de/> (zuletzt aufgerufen 31.10.2020)

GINA (The Global Initiative for Asthma) 2020. <https://ginasthma.org/> (zuletzt aufgerufen 31.10.2020)

GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) <https://goldcopd.org/> (zuletzt aufgerufen 31.10.2020)

Bednarek, M., Grabicki, M., Piorunek, T., Batura-Gabryel, H. (2020). Current place of impulse oscillometry in the assessment of pulmonary diseases. *Respiratory Medicine* 170:105952.

Beydon, N. (2006). Interrupter resistance: what's feasible? *Paediatric Respiratory Reviews*: 16798594.

Buhl, R., Bals, R., Baur, X., Berdel, D., Criée, C. P., Gappa, M., Gillissen, A., Greulich, T., Haidl, P., Hamelmann, E., Kardos, P., Kenn, K., Klimek, L., Korn, S., Lommatsch, M., Magnussen, H., Nicolai, T., Nowak, D., Pfaar, O., Rabe, K. F., Riedler, J., Ritz, T., Schultz, K., Schuster, A., Spindler, T., Taube, C., Taube, K., Vogelmeier, C., von Leupoldt, A., Wantke, F., Weise, S., Wildhaber, J., Worth, H., Zacharasiewicz, A., Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V.; Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.; und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.R (2017). Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma – Guideline of the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology. *Pneumologie* 71(12):849-919.

Calverley, P.M.A., Burge, P.S., Spencer, S., Anderson, J.A., Jones, P.W. (2003). Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 58(8):659-64.

Criée, C. P., 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, R. A. (2009). Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). Springer Verlag ISBN 978-3-87185-394-4.

Criée, C. P., 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, R. A., Working Group for Body Plethysmography of the German Society for Pneumology and Respiratory Care Medicine (2011). Body plethysmography – its principles and clinical use. *Respiratory Medicine* 105(7):959-71.

Criée, C. P., Baur, X., Berdel, D., Bösch D., Gappa, M., Haidl, P., Husemann, K., Jörres, R. A., Kabitz, H.-J., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Merget, R., Mitfessel, H., Nowak, D., Ochmann, U., Schürmann, W., Smith, H.-J., Sorichter, S., Voshaar, T., Worth, H. (2015). Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine 69(3):147-64.

Fähndrich, S., Biertz, F., Karch, A., Kleibrink, B., Koch, A., Teschler, H., Welte, T., Kauczor, H. U., Janciakauskiene, S., Jörres, R. A., Greulich, T., Vogelmeier, C. F., Bals, R. (2017). Cardiovascular risk in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Research* 2017 Sep 15;18(1):171.

Hospers, J. J., Postma, D. S., Rijcken, B., Weiss, S. T., Schouten, J. P. (2000). Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 356(9238):1313-7.

Kellerer, C., Schneider, A., Klütsch, K., Husemann, K., Sorichter, S., Jörres, R.A. (2020). Correspondence between Capnogrammetric and Conventional Lung Function Parameters in the Diagnosis of Obstructive Airway Diseases. *Respiration* 99(5):389-397.

Kellerer, C., Jankrift, N., Jörres, R. A., Klütsch, K., Wagenpfeil, S., Linde, K., Schneider, A. (2019). Diagnostic accuracy of capnogrammetry for identification of airway obstruction – results of a diagnostic study in ambulatory care. *Respiratory Research* 15;20(1):92.

Klütsch, K. (2019). Differenzierung obstruktiver Atemwegserkrankungen mittels Kapnogrammetrie unter den Bedingungen der klinischen Praxis. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät. DOI: 10.5282/edoc.25051.

Mauger-Hamel, P., Du Boisbaudry, C., Léon, K., Alavi Z., Giroux-Metges, M.-A. (2020). Relationship between baseline and post-bronchodilator interrupter resistance and specific airway resistance in preschool children. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 124(4):366-372.

Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C. P. M., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Pellegrino, F., Viegi, G., Wanger, J. (2005). Standardisation of spirometry. *The European Respiratory Journal* 26(2):319-38.

O'Donnell, D. E., Forkert, L., Webb, K.A. (2001). Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *The European Respiratory Journal* 18(6):914-20.

Park, J.H., Lee, J.H., Kim, H.-J., Jeong, N., Jang, H.-J., Kim, H.-K., Chan Sun Park, C.S. (2019). Usefulness of impulse oscillometry for the assessment of bronchodilator response in elderly patients with chronic obstructive airway disease. *Journal of Thoracic Disease* 11(4):1485-1494.

Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., van der Grinten, C. P. M., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Miller, M.R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Wanger, J. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *The European Respiratory Journal* 26(5):948-968.

Quadrelli, S.A., Roncoroni, A.J., G C Montiel, G.C. (1999). Evaluation of bronchodilator response in patients with airway obstruction. *Respiratory Medicine* 93(9):630-6.

Quanjer, P. H., Tammeling, G. J., Cotes, J. E., Fabbri, L. M., Matthys, H., Pedersen, O. F., Peslin, R., Roca, J., Sterk, P. J., Ulmer, W. T. (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. *The European Respiratory Journal* 16:85-100.

Quanjer, P., Stocks, J., Stanojevic, S., Cole, T., Baur, X., Hall, G., Culver, B. (2012). All-age multi-ethnic reference values for spirometry: The global lung function initiative (GLI). *The European Respiratory Journal* 48: 1602-1611.

Raywood, E., Lum, S., Aurora, P., Pike, K. (2016). The bronchodilator response in preschool children: A systematic review. *Pediatric Pulmonology* 51(11):1242-1250.

Rossi, A., Aisanov, Z., Avdeev, S., Di Maria, G., Donner, C. F., Izquierdo, J.L., Roche, N., Similowski, T., Watz, H., Worth, H., Miravitles, M. (2015). Mechanisms, assessments and therapeutic of lung hyperinflation in COPD. *Respiratory Medicine* 109(7):785-802.

Schneider, A., Gindner, L., Tilemann, L., Schermer, T., Dinant, G.J., Meyer, F.A., Szecsenyi, J. (2009). Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulmonary Medicine* 1471-2466-9-31.

Schneider, A., Schwarzbach, J., Faderl, B., Hautmann, H., Jörres, R.A. (2015). Whole-Body Plethysmography in Suspected Asthma: A Prospective Study of Its Added Diagnostic Value in 302 Patients. *Deutsches Ärzteblatt* 112(24):405-11.

Stanojevic, S., Graham, BL., Cooper, BG., Thompson, BR., Carter, K. W., Francis, R. W., Hall, G. L. Global Lung Function Initiative TLCO working group; Global Lung Function Initiative (GLI) TLCO. (2017). Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *The European Respiratory Journal* 50(3):1700010.

Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., Chen, R., Decramer, M., Fabbri, L. M., Frith, P., Halpin, D. M. G., López Varela, M. V., Nishimura, M., Roche, N., Rodriguez-Roisin, R., Sin, D. D., Singh, D., Stockley, R., Vestbo, J., Wedzicha, J. A., Agustí, A. (2017). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstrructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195(5):557-582

Winkler, J., Hagert-Winkler, A., Wirtz, H., Hoheisel, G. (2009). Pneumologie: Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden. *Pneumologie* DOI: 10.1055/s-0029-1214938

8. Anhang

8.1. Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1A:** Beispiel einer kapnovolumetrischen Kurve mit ihren Phasen (links) sowie Schema mit den Definitionen der wichtigsten Parameter (rechts). Abschnitt I: Totraumphase, Abschnitt II: alveoläre Mischphase, Abschnitt III: Plateauphase, Abschnitt IV: Verschlussphase (nicht ausgewertet bzw. nicht relevant unter Ruheatmung). Die Parameter sind rechts dargestellt. Sie umfassen die beiden Steigungen s_2 und s_3 , den Winkel alpha zwischen ihnen, sowie die Totraum-Volumina nach Bohr und Fowler, die auf einem Vergleich bzw. einer Balance von CO_2 -Mengen (Fläche = Konzentration \times Volumen) jeweils links und rechts beruhen, ferner das Schwellenvolumen bis zum ersten Anstieg der CO_2 -Konzentration
- Abb. 1B:** Beispiele der kapnovolumetrischen Kurven eines lungengesunden Probanden mit den dazugehörigen Messparametern. Links ist eine ausgewählte Kurve zu sehen, rechts zusätzlich vier vorher erzeugte Kurven, ferner sind die Mittelwerte der Parameter der 5 Kurven angegeben. $d\text{MM}/dV_2$ entspricht s_2 , $d\text{MM}/dV_3$ entspricht s_3 , VD-Threshold dem Schwellenvolumen, AF der Atemfrequenz, VT dem Atemzugvolumen. VD entspricht den Toträumen (dead-space volume)
- Abb. 2:** Streudiagramm des Z-Scores von FEF75 versus den Quotienten FEV_1/FVC mit den beiden Gruppen der Patienten mit COPD oder Asthma markiert. Diese beiden Messgrößen wurden in Diskriminanzanalysen innerhalb der Lungenfunktionsgrößen als am meisten relevant für die Unterscheidung identifiziert
- Abb. 3:** Streudiagramm des Fowler-Totraums versus Winkel alpha mit den beiden Gruppen der Patienten mit COPD oder Asthma markiert. Diese beiden Messgrößen wurden in Diskriminanzanalysen innerhalb der Kapnovolumetrie als am meisten relevant für die Unterscheidung identifiziert
- Abb. 4:** Absolute Werte von FEV_1 (L) nach Inhalation des Bronchodilatators versus Werte davor. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner ist die Identitätslinie als Diagonale eingezeichnet, um positive Antworten leichter erkennen zu lassen
- Abb. 5:** Absolute Änderungen von FEV_1 (L, vertikale Achse) nach Inhalation des Bronchodilatators versus prozentuale (relative) Änderungen (horizontale Achse). Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, darüber hinaus sind Markierungslinien bei einer prozentualen Änderung von 12 % und einer absoluten Änderung von 200 mL eingetragen. Eine positive Bronchospasmolyse-Antwort im konventionellen Sinne zeigten die Patienten im oberen rechten Quadranten
- Abb. 6:** Absolute Werte von $s\text{Raw}$ ($\text{kPa} \cdot \text{s}$) nach Inhalation des Bronchodilatators versus Werte davor. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner ist die Identitätslinie als Diagonale eingezeichnet, um positive Antworten leichter erkennen zu lassen
- Abb. 7:** Absolute Werte von Raw ($\text{kPa} \cdot \text{s}/\text{L}$) nach Inhalation des Bronchodilatators versus Werte davor. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner ist die Identitätslinie als Diagonale eingezeichnet, um positive Antworten leichter erkennen zu lassen
- Abb. 8:** Prozentuale Änderungen von $s\text{Raw}$ (effektiv) nach Inhalation des Bronchodilatators versus absolute Werte von $s\text{Raw}$ ($\text{kPa} \cdot \text{s}$) davor. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner sind zwei Linien zu Abnahmen um 20 % und 50 % eingezeichnet, entsprechend vorgeschlagenen Kriterien [Criée et al., 2015], ferner eine zusätzliche Linie bei 33 %
- Abb. 9:** Prozentuale Änderungen von Raw (effektiv) nach Inhalation des Bronchodilatators versus absolute Werte von Raw ($\text{kPa} \cdot \text{s}/\text{L}$) davor. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner sind zwei Linien zu Abnahmen um 20 % und 50 % eingezeichnet, entsprechend vorgeschlagenen Kriterien [Criée et al., 2015], ferner eine zusätzliche Linie bei 33 %

Abb. 10: Prozentuale Änderungen von Raw nach Inhalation des Bronchodilatators versus die parallel erhobenen prozentualen Änderungen von sRaw, beide als Effektivwerte. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner die Identitätslinie zur leichteren Bewertung von Unterschieden, darüber hinaus Markierungslinien für Änderungen um -20, -33 und -50 %. Diese zeigen, dass nur bei der Forderung einer Änderung um mindestens 50 % eine gute Übereinstimmung der Antworten im Bronchospasmolyse-Test auftrat

Abb. 11: Prozentuale Änderungen von sRaw (total) versus Änderungen von sRaw (effektiv) nach Inhalation des Bronchodilatators. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner ist die Identitätslinie zur leichteren Bewertung von Unterschieden eingezeichnet. Ein Datenpunkt mit einer extrem hohen Änderung von sRot, nicht aber sReff liegt außerhalb des Rahmens der Graphik. Darüber hinaus sind Markierungslinien für Änderungen um -20, -33 und -50 % eingefügt. Diese zeigen Abweichungen der Antworten auch für eine Änderung um 50 %

Abb. 12: Prozentuale Änderungen von Raw (total) versus Änderungen von Raw (effektiv) nach Inhalation des Bronchodilatators. Markiert sind die Gruppen COPD, Asthma und Sonstige, ferner ist die Identitätslinie zur leichteren Bewertung von Unterschieden eingezeichnet. Ein Datenpunkt mit einer extrem hohen Änderung von Rtot, nicht aber Reff liegt außerhalb des Rahmens der Graphik. Darüber hinaus sind Markierungslinien für Änderungen um -20, -33 und -50 % eingefügt. Diese zeigen Abweichungen der Antworten auch für eine Änderung um 50 %

Abb. 13: Prozentuale Antwort von sRaw (effektiv) nach Inhalation von Salbutamol aufgetragen gegen die prozentuale Antwort von FEV₁. Zusätzlich sind Hilfslinien eingezeichnet, die definierte Antworten markieren

Abb. 14: Prozentuale Antwort von Raw (effektiv) nach Inhalation von Salbutamol aufgetragen gegen die prozentuale Antwort von FEV₁. Zusätzlich sind Hilfslinien eingezeichnet, die definierte Antworten markieren

Abb. 15: Beziehung von sRaw (effektiv) nach Inhalation von Salbutamol aufgetragen gegen die absoluten Änderungen von FEV₁. Zusätzlich sind Hilfslinien eingezeichnet, die definierte Antworten markieren

Abb. 16: Beziehung von Raw (effektiv) nach Inhalation von Salbutamol aufgetragen gegen die absoluten Änderungen von FEV₁. Zusätzlich sind Hilfslinien eingezeichnet, die definierte prozentuale bzw. absolute Antworten markieren

Abb. 17: Prozentuale Antwort von sRaw (effektiv) nach Inhalation von Salbutamol aufgetragen gegen die prozentuale Antwort von FEV₁ wie in Abb. 13. Markiert sind diejenigen Patienten, die für FEV₁ eine positive Antwort zeigten in dem Sinne, dass FEV₁ um mindestens 12 % und 200 mL zunahm

Abb. 18: Prozentuale Antwort von Raw (effektiv) nach Inhalation von Salbutamol aufgetragen gegen die prozentuale Antwort von FEV₁ wie in Abb. 14. Markiert sind diejenigen Patienten, die für FEV₁ eine positive Antwort zeigten in dem Sinne, dass FEV₁ um mindestens 12 % und 200 mL zunahm

Abb. 19: ROC-Kurven für die Änderungen von sRaw und Raw (jeweils effektiv) zur Detektion einer positiven Bronchospasmolyse-Antwort (FEV₁) von mindestens 12 % und 200 mL. Die entsprechenden AUC-Werte sind in Tabelle 8 zu finden

Abb. 20: Absolute versus prozentuale Änderungen von sRaw für Patienten mit positiver oder negativer Bronchospasmolyse-Antwort im Sinne von FEV₁

Abb. 21: Absolute versus prozentuale Änderungen von Raw für Patienten mit positiver oder negativer Bronchospasmolyse-Antwort im Sinne von FEV₁

Abb. 22: Absolutwerte von sRaw nach Inhalation versus prozentuale Änderungen von sRaw für Patienten mit positiver oder negativer Bronchospasmolyse-Antwort im Sinne von FEV₁

- Abb. 23: Absolutwerte des Schwellenvolumens vor Inhalation versus absolute Änderung des Schwellenwertes nach Inhalation des Bronchodilatators
- Abb. 24: Absolutwerte des Totraums nach Bohr nach Inhalation versus Absolutwerte vor Inhalation des Bronchodilatators
- Abb. 25: Absolutwerte des Totraums nach Fowler nach Inhalation versus Absolutwerte vor Inhalation des Bronchodilatators
- Abb. 26: Absolutwerte der Steigung S2 nach Inhalation versus Absolutwerte vor Inhalation des Bronchodilatators
- Abb. 27: Absolutwerte der Steigung S3 nach Inhalation versus Absolutwerte vor Inhalation des Bronchodilatators
- Abb. 28: Absolutwerte der Winkel alpha nach Inhalation versus Absolutwerte vor Inhalation des Bronchodilatators
- Abb. 29: ROC-Kurven für die absoluten und relativen Änderungen des Schwellenvolumens der Kapnovolumetrie relativ zu der spirometrischen Antwort auf die Inhalation von Salbutamol als vorauszusagender Variabler
- Abb. 30: Werte der Steigung der Phase 2 gegenüber dem Winkel alpha nach Inhalation von Salbutamol. Probanden mit positiver Bronchospasmolyse-Antwort gemäß Spirometrie sind markiert. Zusätzlich ist die optimale trennende Gerade gemäß Diskriminanzanalyse eingetragen
- Abb. 31: ROC-Kurve für die Vorhersage einer positiven spirometrischen Bronchospasmolyse-Antwort anhand der Steigung der Phase 2 sowie des Winkels alpha, die nach Inhalation gemessen wurden. Die Vorhersage basierte auf den Wahrscheinlichkeiten gemäß der linearen Diskriminanzfunktion, deren Trenngerade in Abbildung 29 dargestellt ist
- Abb. 32: ROC-Kurve für die Vorhersage einer positiven spirometrischen Bronchospasmolyse-Antwort anhand der Steigungen der Phasen 2 und 3 sowie des Winkels alpha, die nach Inhalation gemessen wurden. Die Vorhersage basierte auf einer logistischen Regressionsanalyse (siehe Text)
- Abb. 33: Prozentuale Änderung der Steigung S3 aufgetragen gegen die absolute Totraumänderung (in mL) gemäß Fowler. Die positive Antwort wurde über eine Abnahme von sRaw (effektiv) um mindestens 33 % definiert
- Abb. 34: ROC-Kurve für die Vorhersage einer positiven Bronchospasmolyse-Antwort in sRaw (effektiv, mindestens 33 %) anhand der prozentualen Änderungen der Steigung der Phasen 3 sowie der absoluten Änderung des Totraums nach Fowler (siehe Text)
- Abb. 35: Binärer Entscheidungsbaum bzgl. einer positiven spirometrischen Broncholyse-Antwort ($\geq 12\%$, ≥ 200 mL) für die Änderungen ganzkörperplethysmographischer Messgrößen, hier dargestellt für die prozentuale Änderung in sRaw (effektiv), die als bester Parameter unter den Änderungen der ganzkörperplethysmographischen Messgrößen identifiziert wurde; das Ergebnis für sRaw (total) war praktisch identisch. Der Baum wurde unabhängig davon erhalten, ob die minimale Knotengröße $n=10$ oder $n=25$ betrug. Nähere Erläuterungen im Text
- Abb. 36: Binärer Entscheidungsbaum bzgl. einer positiven spirometrischen Broncholyse-Antwort ($\geq 12\%$, ≥ 200 mL) für die Änderungen und Absolutwerte der kapnovolumetrischen Messgrößen, die dem Suchalgorithmus gemeinsam angeboten und als beste Parameter identifiziert wurden. Man erkennt, dass unter zwei Bedingungen (Endknoten) die Wahrscheinlichkeit einer Broncholyse-Antwort entweder deutlich gesenkt oder erhöht werden konnte, während zwei weitere Bedingungen (Endknoten) gegenüber der Ausgangsverteilung nicht informativ waren. Nähere Erläuterungen im Text

8.2. Verzeichnis der Tabellen

- Tab. 1:** Basischarakteristika der Patienten der drei **Untersuchungsgruppen**. Gezeigt sind Anzahlen sowie Mittelwerte und Standardabweichungen
- Tab. 2:** Basischarakteristika der Patienten der drei **Diagnosegruppen**. Gezeigt sind Anzahlen sowie Mittelwerte und Standardabweichungen, ferner die P-Werte für den Vergleich der drei Diagnosegruppen (ANOVA bzw. Kontingenztafeln)
- Tab. 3:** Lungenfunktionswerte der Patienten der drei **Untersuchungsgruppen**. Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen
- Tab. 4:** Lungenfunktionswerte der Patienten der drei **Diagnosegruppen**. Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen, ferner die P-Werte für den Vergleich der drei Diagnosegruppen (ANOVA bzw. Kontingenztafeln)
- Tab. 5:** Kapnovolumetrische Werte der Patienten der drei **Untersuchungsgruppen**. Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen
- Tab. 6:** Kapnovolumetrische Werte der Patienten der drei **Diagnosegruppen**. Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen, ferner die P-Werte für den Vergleich der drei Diagnosegruppen (ANOVA bzw. Kontingenztafeln). Für nichtparametrische Tests ergaben sich die gleichen Muster
- Tab. 7:** Zusammenfassende Tabelle der positiven spirometrischen Antworten auf die Inhalation von Salbutamol, entweder als Zunahme von FEV₁ um mindestens 12 % oder als Zunahme um mindestens 200 mL. In der überwiegenden Zahl der Fälle (25/31) koinzidierten beide Kriterien
- Tab. 8:** Area Under the Curve (AUC) für die Änderungen von sRaw und Raw (beides Effektivwerte) zur Detektion einer positiven Bronchospasmolyse-Antwort von mindestens 12 % und 200 mL entsprechend den ROC-Kurven aus Abbildung 19. Zusätzlich sind die 95%-Vertrauensintervalle für AUC angegeben

8.3. Verzeichnis der Abkürzungen

AF	Atemfrequenz (pro Minute)
Alpha s ₂ s ₃	Winkel zwischen dMM/dV ₂ und dMM/dV ₃ im Kapnogramm (Grad°)
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index (Kg/m ²)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
dMM/dV ₂	Steigung der alveolären Mischphase im Kapnogramm (Grad°)
dMM/dV ₃	Steigung der alveolären Plateauphase im Kapnogramm (Grad°)
EGKS	Europäische Gemeinschaft für Kohle und Stahl
FEV ₁	Einsekundenkapazität in der Spirometrie (Liter)
FRC	Funktionelle Residualkapazität (Liter)
FVC	Funktionelle Vitalkapazität (Liter)
GINA	Global INiative For Asthma
GLI	Global Lung Function Initiative
GOLD	Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität in der Spirometrie (Liter)
log	Dekadischer Logarithmus
py	pack year - Anzahl der Raucherjahre bezogen auf 1 Packung Zigaretten (20 Stück) pro Tag pro Jahr.
Raw	Atemwegswiderstand (kPa*s/l)
Reff	Effektiver Atemwegswiderstand (kPa*s/l)
ROC	Receiver Operator Characteristics
RV	Residualvolumen (Liter)
sRaw	Spezifischer Atemwegswiderstand (kPa*s)
sReff	Spezifischer effektiver Atemwegswiderstand (kPa*s)
TLC	Totale Lungenkapazität (Liter)

VA Alveolarvolumen (Liter)

VT Tidal- bzw. Atemzugvolumen (Liter)

8.4. Danksagung

Hiermit möchte ich mich besonders für die hervorragende und erstklassige Betreuung bei Herrn PD Dr. Rudolf A. Jörres der Arbeitsmedizin der LMU bedanken, ohne dessen Heranführung an die wissenschaftliche Arbeitsweise und didaktische, sowie fachliche Expertise diese Dissertation kaum in der vorliegenden Version entstanden wäre.

Zudem bedanke ich mich bei dem gesamten Team der Lungenfacharztpraxis Starnberg für die wunderbare Zusammenarbeit, welche diese Arbeit erst ermöglicht hat. Besonders möchte ich mich bei den Ärzten Frau Dr. Walch, Herrn Dr. Klütsch und Dr. Weber bedanken, die mir immer mit Fachwissen zur Seite standen. Auch gilt mein herzlicher Dank dem Praxispersonal, welches mir bei allen fachlichen Angelegenheiten weiterhelfen konnte.

8.5. Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

**Vergleich von Kapnovolumetrie, Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie
zur Beurteilung der Antwort auf einen Bronchospasmolysetest**

selbstständig angefertigt habe, 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 Quelle einzeln nachgewiesen habe.

Des Weiteren erkläre ich, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form, auch nicht teilweise, an einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht oder veröffentlicht wurde und ich noch keine Dissertation bestanden oder nicht bestanden habe.

Nörvenich, den 20.04.2023

Ken Dario Milbers