

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

Erkennung einer Adipositas-bedingten Obstruktion mit Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie

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

vorgelegt von

Nicola Angelika Scholl

aus

Bad Dürkheim

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Rudolf A. Jörres

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. Erika von Mutius

PD Dr. Kathrin Kahnert

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2023

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1 Einleitung.....	12
1.1 Kennzeichen der Adipositas	12
1.2 Adipositas-bedingte Veränderung der Lungenfunktion.....	13
1.3 Adipositas bei Patienten mit Asthma und COPD.....	16
1.4 Potential von Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und NO-Messung zur Erkennung einer Adipositas-bedingten Obstruktion.....	18
1.4.1 Ganzkörperplethysmographie.....	18
1.4.2 Spirometrie.....	20
1.4.3 Exhaliertes Stickstoffmonoxid (FeNO).....	20
2 Ziel und Fragestellung der Arbeit	21
3 Material und Methoden	22
3.1 Studiendesign	22
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	22
3.1.2 Patientenrekrutierung.....	22
3.2 Messungen und Messinstrumente.....	23
3.2.1 Anamnese und klinische Daten	23
3.2.2 FeNO-Messung	24
3.2.3 Ganzkörperplethysmographie bei normaler und veränderter Atemlage	24
3.2.4 Spirometrie.....	26
3.3 Statistische Auswertung.....	26
4 Ergebnisse.....	27
4.1 Beschreibung der Patientengruppen	27
4.2 Erkennen einer Adipositas-bedingten Obstruktion in der Ganzkörperplethysmographie ...	34
4.3 Vergleich mit Asthma- oder COPD-Kranken.....	46
4.4 Rückschlüsse aus der Spirometrie.....	56
5 Diskussion.....	66
5.1 Detaillierte Analyse und Bewertung der Ergebnisse.....	66

5.2	Mögliche Anwendung der Ergebnisse	72
5.3	Limitationen	74
5.4	Vergleich mit der Literatur	75
6	Zusammenfassung.....	77
7	Anhang.....	79
7.1	Patienteninformation und Einverständniserklärung.....	79
7.2	Anamnesebogen.....	85
7.3	ECRHS II Fragebogen	86
	Literaturverzeichnis	87
	Danksagung	90
	Lebenslauf	91
	Affidavit	93
	Publikationsliste	94

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 Veränderung der spezifischen, expiratorischen Atemwegswiderstände (sRtEX, in kPa*s) in normaler und willkürlich erhöhter Atemlage. Aufgetragen sind die expiratorischen totalen spezifischen Atemwegswiderstände nach willentlicher Erhöhung der Atemlage gegenüber den Werten in normaler Atemlage für jeden einzelnen Probanden. Hierbei sind die Adipösen ohne Atemwegsobstruktion (Gruppe 1), diejenigen mit reversibler Atemwegsobstruktion (Gruppe 2, s. Abbildung 2), Asthmatiker (Gruppe 3), Patienten mit COPD ohne oder mit Asthma (Gruppe 4+5) sowie normalgewichtige Lungengesunde (Gruppe 6) markiert. Für die Gruppen 1 und 2 ist in Abbildung 2 der Betrag der Änderung gezeigt, anhand dessen die Unterteilung in diese beiden Gruppen getroffen wurde.....	28
ABBILDUNG 2: sRtEX in normaler Atemlage versus Differenz von sRtEX zwischen normaler und erhöhter Atemlage bei Lungengesunden mit Adipositas. Es ist ersichtlich, dass mittels einer Abnahme von sRtEX um mindestens 1 kPa*s zwei Gruppen definiert werden können. In der blau markierten Gruppe 1 fanden sich nur Änderungen, deren Ausmaß um Null streute. Im Gegensatz dazu zeigte die rot markierte Gruppe 2 eine systematische Abnahme des spezifischen Atemwegswiderstandes, die in fast allen Fällen mindestens eine Einheit betrug. Diese numerisch vorgenommene Klassifikation stimmte mit derjenigen überein, die aus einer visuellen Inspektion der Atemschleifen resultierte	29
ABBILDUNG 3: Einteilung der Untergruppen 1-6. Zunächst erfolgte die Unterteilung in Adipöse und Normalgewichtige, bei Adipösen eine weitere Unterteilung, ob eine und, wenn ja, welche Lungenkrankheit vorlag. Die Unterteilung der lungengesunden Adipösen erfolgte anhand einer möglichen, durch Erhöhung der Atemlage hervorgerufenen Abnahme des expiratorischen Widerstandes	29
ABBILDUNG 4 Beispielkurve des sRaw eines Probanden der Gruppe 1 (lungengesunde Adipöse ohne Obstruktion). Links zu sehen ist die Atemschleife bei normaler Atemlage, rechts die Atemschleife nach willkürlicher Erhöhung der Atemlage. Beide Kurven ähneln sich stark; eine Widerstandserhöhung ist nicht erkennbar	30
ABBILDUNG 5 Beispielkurve des sRaw eines Probanden der Gruppe 2 (lungengesunde Adipöse mit Obstruktion). Links zu sehen ist die Atemschleife bei normaler Atemlage, rechts die Atemschleife nach willkürlicher Erhöhung der Atemlage. Während in der linken Kurve eine deutliche expiratorische Widerstandserhöhung zu sehen ist, normalisiert sich die Kurve durch Erhöhung der Atemlage.....	30
ABBILDUNG 6: Spezifische Atemwegswiderstände in kPa*s der Gruppen 1, 2 (gesunde Adipöse) und 6 (gesunde Normalgewichtige) bei normaler Atemlage (Medianwerte der jeweiligen Gruppe). Zusätzlich eingezeichnet sind die Normwerte der spezifischen Widerstände, die für den totalen und effektiven Widerstand als gleich angenommen wurden (40). Zu erkennen ist, dass zumindest für die totalen Widerstände die Werte der Gruppe 2 (Adipöse mit Atemwegsobstruktion) bei Ruheatmung außerhalb des Normbereichs von 1,2 kPa*s lagen. Im Gegensatz dazu waren die Werte von Gruppe 1 (Adipöse ohne Atemwegsobstruktion) und Gruppe 6 (Normalgewichtige) nicht wesentlich voneinander verschieden	35
ABBILDUNG 7: Spezifische Atemwegswiderstände in kPa*s der Gruppen 1, 2 (gesunde Adipöse) und 6 (gesunde Normalgewichtige) bei willkürlich erhöhter Atemlage (Medianwerte). Zusätzlich eingezeichnet sind die Normwerte der spezifischen Widerstände. Bei erhöhter Atemlage fielen die Werte der Gruppe 2 sehr stark im Vergleich zur normalen Atemlage (Vergleich Abbildung 6 = normale Atemlage) und lagen fast vollständig innerhalb des Normbereichs.....	36
ABBILDUNG 8: Änderung des sRtEX in kPa*s aufgetragen gegen die Änderung des Volumens in L, die bei willkürlicher Erhöhung der Atemlage auftraten. In allen drei Gruppen bestand eine große Varianz bei der Volumendifferenz. Ein Zusammenhang zwischen Volumenerhöhung und Widerstandsabnahme schien nicht zu bestehen und war statistisch nicht zu belegen.....	38
ABBILDUNG 9 Spezifische Atemwegswiderstände, in kPa*s, der Gruppen 1, 2 (gesunde Adipöse) und 6 (gesunde Normalgewichtige) bei normaler Atemlage. Zu erkennen ist die Widerstandserhöhung bei der Gruppe 2	40
ABBILDUNG 10 Spezifische Atemwegswiderstände, in kPa*s, der Gruppen 1, 2 (gesunde Adipöse) und 6 (gesunde Normalgewichtige) bei erniedrigter Atemlage. Durch die veränderte Atemlage kam es in allen Gruppen zu einer Widerstandserhöhung vor allem im expiratorischen Teil der Atemschleife, am stärksten bei den Gruppen 1 und 2.....	41

ABBILDUNG 11 Spezifischer Atemwegswiderstand in normaler Atemlage und Veränderung des sRtEX, in kPa*s, bei willkürlicher Erniedrigung der Atemlage für die beiden Gruppen der adipösen Probanden. Zum Vergleich sind ebenfalls die Werte der normalgewichtigen Lungengesunden der Gruppe 6 dargestellt. Vor allem bei der Gruppe 1 und teilweise auch bei Probanden der Gruppe 6 ist eine Widerstandserhöhung bei willkürlicher Erniedrigung der Atemlage zu erkennen	41
ABBILDUNG 12 Veränderung des spezifischen Atemwegswiderstands (in kPa*s) bei willkürlicher Erniedrigung der Atemlage um Differenzvolumen (in L). Dargestellt sind die adipösen Gruppen 1 und 2 sowie die normalgewichtige, lungengesunde Kontrollgruppe 6. Dabei geht tendenziell eine höhere Widerstandserhöhung mit nur geringerer Erniedrigung der Atemlage einher	42
ABBILDUNG 13: Beziehung zwischen FRC und ERV (in L) in den Gruppen 1, 2 und 6 unter normaler Atemlage. Die Gruppen 1 und 6 zeigten höhere Werte vor allem im ERV und auch bei FVC gegenüber der Gruppe 2. In den Gruppen 1 und 6 sah man auch eine große Varianz	43
ABBILDUNG 14: Beziehung zwischen RV und ERV (in L) in den Gruppen 1, 2 und 6 unter normaler Atemlage. Bei Gruppe 2 zeigten sich eher höhere Werte des RV und niedrigere ERV Werte gegenüber den anderen Gruppen.....	44
ABBILDUNG 15: Beziehung zwischen TLC und inspiratorischer VC (je in L) in den Gruppen 1, 2 und 6. Bei den Gruppen 1 und 6 zeigten sich höhere Werte für VC und TLC, jedoch mit großer Varianz. Bei Gruppe 2 war vor allem die VC erniedrigt, bei verhältnismäßig höherer TLC.....	45
ABBILDUNG 16 Vergleich der spezifischen Widerstände in kPa*s (Mediane) aller adipöser Probanden (lungengesund und -krank) in normaler Atemlage. Die Probanden mit COPD wurden zusammengefasst (Gruppe 4+5). Die Gruppen 2 sowie 4+5 zeigten eine Widerstandserhöhung fast aller Werte gegenüber dem Normbereich	47
ABBILDUNG 17 Vergleich der spezifischen Widerstände in kPa*s (Median) aller adipöser Probanden (lungengesund und -krank) in erhöhter Atemlage. Wieder wurden die Gruppen 4 und 5 zu einer COPD-Gruppe zusammengefasst. Nur bei der Gruppe der COPD-Erkrankten war weiterhin eine Widerstandserhöhung erkennbar	48
ABBILDUNG 18 Vergleich von sRtEX (in kPa*s) in Normalatmung (horizontale Achse) und in erhöhter Atemlage (vertikale Achse) in den Gruppen 2 und 4+5 (COPD). Eingezeichnet sind die Identitätslinie (Diagonale), sowie zwei Geraden, die den Normalwert von 1,2 kPa*s angeben. Man erkennt, dass bis auf einen Teilnehmer alle Teilnehmer in Normalatmung erhöhte Werte von sRtEX zeigten, bei Höheratmung jedoch im Wesentlichen nur die Patienten mit COPD. Die zugehörigen Änderungen der Atemschleifen sind in Abbildungen 5 (Gruppe 2) und 19 (COPD) dargestellt	49
ABBILDUNG 19 Beispielkurve des sRaw eines Probanden der Gruppe 5 (Asthma und COPD). Links zu sehen ist die Atemschleife bei normaler Atemlage, rechts die Atemschleife nach willkürlicher Erhöhung der Atemlage. In der normalen Atemlage ist eine deutliche expiratorische Widerstandserhöhung zu sehen, die sich bei Erhöhung der Atemlage kaum verändert.....	50
ABBILDUNG 20 Vergleich der spezifischen Widerstände (in kPa*s, Mediane) adipöser Probanden mit Asthma (Gruppe 3) oder COPD (Gruppen 4+5) in willkürlich erniedrigter Atemlage. Zum Vergleich sind die Daten der Lungengesunden Adipösen (Gruppen 1 und 2) eingeschlossen. Bei allen Gruppen kam es zu einer Erhöhung des spezifischen Widerstands, mit der deutlichsten Zunahme bei den COPD-Erkrankten (Gruppen 4+5), die noch stärker ausfiel als bei Gruppe 2. Besonders betroffen war der expiratorische totale Widerstand (sRtEX)	51
ABBILDUNG 21 Erhöhung von sRtEX bei Erniedrigung der Atemlage aufgetragen gegen den Ausgangswert bei Normalatmung (beide in kPa*s). Ferner ist als vertikale Linie die Normalwert-Linie für sRtEX (1,2 kPa*s) eingetragen. Zu erkennen ist, dass sehr viele Patienten eine deutliche Erhöhung des Atemwegswiderstandes bei Erniedrigung der Atemlage zeigten, vor allem solche mit normalen oder fast normalen Ausgangswerten. Ferner betraf dieses Phänomen in hohem Maße Patienten der Gruppe 1, was den diagnostischen Wert des Manövers der Erniedrigung der Atemlage unterstreicht. Man beachte, dass Normalpersonen (Gruppe 6) größtenteils nur einen geringfügigen Anstieg zeigten (s. Abbildung 11); diese Patienten sind der Übersichtlichkeit halber in obiger Abbildung weggelassen	52
ABBILDUNG 22 Boxplot der expiratorischen Stickstoffmonoxidkonzentration (FeNO, in ppb) aller Gruppen. Bei Gruppen 3 und 5 lag eine Asthma-Diagnose vor. Auch bei Gruppen 1 und 6 waren vereinzelt erhöhte Stickstoffmonoxid-Konzentrationen messbar (s. Text). Da alle einer Therapie bedürftigen Patienten	

medikamentös gut eingestellt waren, war der diagnostische Wert von FeNO sehr gering. Die Darstellung erfolgt in Form eines Boxplots, welcher den Median, die Quartile, die 10- und 90-Perzentile sowie die Ausreißer anzeigt.....	53
ABBILDUNG 23 Veränderung der expiratorischen Atemwegswiderstände (RtEX, in kPa*s) in normaler und willkürlich erhöhter Atemlage. Aufgetragen sind die expiratorischen totalen Atemwegswiderstände nach willentlicher Erhöhung der Atemlage gegenüber den Werten in normaler Atemlage für jeden einzelnen Probanden. Hierbei sind die Adipösen ohne Atemwegsobstruktion (Gruppe 1), diejenigen mit reversibler Atemwegsobstruktion (Gruppe 2, s. Abbildung 2), Asthmatiker (Gruppe 3), Patienten mit COPD ohne oder mit Asthma (Gruppe 4+5) sowie normalgewichtige Lungengesunde (Gruppe 6) markiert	54
ABBILDUNG 24 Beziehung zwischen statischen Lungenvolumina bei lungenkranken Adipösen mit Asthma (Gruppe 3), COPD (Gruppe 4) oder COPD und Asthma (Gruppe 5). Die Werte sind als Prozent der Sollwerte (EGKS) aufgetragen. Man erkennt, dass die Gruppe 5 tendenziell höhere Werte von RV und FRC aufwies.....	56
ABBILDUNG 25 Boxplot des expiratorisches Reservevolumen (ERV), das in einer langsamen Spirometrie nach der Messung von FRC bestimmt wurde. Verglichen werden die ERV-Werte (in L) für alle sechs Gruppen. Dabei zeigten Normalgewichtige die höchsten Werte, während sich die niedrigsten bei Gruppen 2, 4 und 5 fanden	57
ABBILDUNG 26 Boxplot der Z-Scores für FEV ₁ (Sollwerte aus GLI). Zusätzlich eingezeichnet ist eine Linie bei -1,645. Die Werte der Gruppen 2, 4 und 5 lagen zu einem großen Teil unter einem Wert von -1,645, der der unteren 5. Perzentile (LLN, lower limit of normal) entspricht. Auch für einzelne Probanden der Gruppe 1 war dies der Fall, hingegen praktisch nicht für die Gruppen 3 und 6.....	58
ABBILDUNG 27 Boxplot der Z-Scores für FVC (Sollwerte aus GLI). Zusätzlich eingezeichnet ist eine Linie bei -1,645. Die Werte der Gruppen 2, 4 und 5 lagen zu einem großen Teil unter einem Wert von -1,645, der der unteren 5. Perzentile (LLN, lower limit of normal) entspricht. Auch für einzelne Probanden der Gruppe 1 war dies der Fall, hingegen praktisch nicht für die Gruppen 3 und 6.....	59
ABBILDUNG 28 Boxplots der Tiffeneau-Werte. Man beachte die Ähnlichkeit der Werte der Gruppen 4, 5 und 2. Zu den statistischen Unterschieden s. Text.....	60
ABBILDUNG 29 Absolutwerte der Atemwegsflows (in L/s) in der Spirometrie. Gruppen 1, 3 und 6 sind sich ähnlich, dagegen zeigen Gruppe 2 und besonders COPD-Patienten schlechtere Werte. PEF = peak flow, MEF75/50/25= maximal expiratorischer Flow bei 75%/50%/25% der ausgeatmeten Luft. Diese Abbildung ist nur bedingt eine Darstellung der Fluss-Volumen-Kurve, da der Abstand zwischen PEF und MEF75 darstellungsbedingt größer ist als real gemessen. Zu den Ergebnissen der statistischen Vergleiche s. Text	62
ABBILDUNG 30 Relativwerte der Atemwegsflüsse zu FVC (L/s dividiert durch L, entsprechend 1/s) in der Spirometrie (Mediane). Dabei wurden Einzelwerte durch jeweils gemessenen FVC-Wert dividiert, um die eventuell bestehende Einschränkung der FVC auszugleichen. Zu den Ergebnissen der statistischen Vergleiche s. Text	63
ABBILDUNG 31 Darstellung von Z-Scores von FEV ₁ versus ERV %Soll. Zu erkennen ist, dass Gruppe 2 sowohl für FEV ₁ als auch für ERV niedrigere Werte zeigt, wobei es teilweise zu Überlappungen mit Probanden der Gruppe 2 kommt	64
ABBILDUNG 32 Verhalten des spezifischen totalen expiratorischen Atemwegswiderstands (sRtEX) in kPa*s (Mediane) bei willkürlicher Veränderung der Atemlage von normal zu erniedrigt oder erhöht. Dabei wird die Gruppe 6 der lungengesunden Normalgewichtigen als physiologische Referenz angesehen; der Normwert von 1,2 kPa*s ist ebenfalls eingezeichnet. Erhöhte Widerstände gibt es in normaler Atemlage nur bei den Gruppen 2 und 4+5 (COPD), wobei sich der Wert der Gruppe 2 beim Höheratmen fast normalisiert. Im Gegensatz dazu erniedrigt sich der Wert der Gruppe 4+5 zwar, bleibt aber weiter über die Norm erhöht. Beim Tieferatmen ist bei allen Gruppen eine Widerstandszunahme sichtbar, wobei das Ausmaß variiert	70

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 Anthropometrische Daten der Gruppen 1-6, mit Geschlecht, Alter (in Jahren) und BMI (in kg/m ²); angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung. In allen Gruppen lag ein höherer Frauenanteil vor, in der Kontrollgruppe ein niedrigeres Alter verglichen mit allen anderen Gruppen	31
TABELLE 2 Taillen- und Hüftumfang (in cm) und Waist-to-Hip Ratio, jeweils unterteilt in männlich und weiblich, der Gruppen 1-6. Die Werte mit der höchsten Waist-to-Hip Ratio fanden sich in den Gruppen 2 und 4, während die Normalgewichtigen, wie erwartet, im Normbereich lagen.....	32
TABELLE 3 Klinische Daten aus der Anamnese der Gruppen 1-6. Dabei wurde für die Symptome Kurzatmigkeit und Atemnot jeweils dokumentiert, ob diese bei leichter körperlicher Anstrengung oder bereits in Ruhe auftraten. Weiter wurde nach Symptomen wie anfallsartiger Luftnot, nächtlicher Atemproblematik bzw. bereits Diagnose eines OSAS und symptomatischer Hyperreagibilität der Atemwege gefragt.....	32
TABELLE 4 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER GANZKÖRPERPLETHYSMOGRAPHISCH ERMITTELTEN LUNGENVOLUMINA (IN L) UND SPEZIFISCHEN WIDERSTÄNDE (IN kPa*s), BEIDE IN NORMALER ATEMLAGE. TOT = TOTALER WIDERSTAND, EFF = EFFEKTIVER WIDERSTAND, IN = INSPIRATORISCH, EX = EXPIRATORISCH. VC* = INSPIRATORISCHE VITALKAPAZITÄT, STATT EXPIRATORISCHER, DESHALB KEIN SOLLWERT. DIE SOLLWERTE WURDEN GEMÄß EGKS (40) ERRECHNET.....	34
TABELLE 5 Ausmaß der willkürlichen Erhöhung und Erniedrigung der Atemlage durch die Probanden, Angaben in L. Für nähere Erläuterungen siehe Text	39
TABELLE 6 Darstellung der expiratorischen NO-Werte (Mittelwert und Standardabweichung in ppb) und Anzahl derjenigen Probanden mit anamnestischer Aerosol-Allergie und Einnahme von inhalativen Glukokortikoiden	54
TABELLE 7 Spirometrie: Prozent vom Soll für Werte FEV ₁ und FVC, zusätzlich Z-Score des Tiffeneau-Wertes für alle sechs Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung). Die relativ hohen Werte der Gruppen 4 und 5 sind auf die große Varianz der kleinen Gruppen (je nur 5 Probanden) zurückzuführen. [Auszug Einzelwerte Tiffeneau-Wert Z-Score Gruppe 4: 0,97 und 0,27; Gruppe 5: 1,46 und 0,17].....	61

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstructive Lungenerkrankung)
EOA	early onset atopic (Asthma)
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
FeNO	fraction expiratory nitric oxide (fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid)
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-6	Interleukin-6
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
LONA	late onset non atopic (Asthma)
MEF75	mean expiratory flow, mittlere Atemstromstärke bei 75% der ausgeatmeten Luft, entspricht FEF25
MEF50	mean expiratory flow, mittlere Atemstromstärke bei 50% der ausgeatmeten Luft, entspricht FEF50
MEF25	mean expiratory flow, mittlere Atemstromstärke bei 25% der ausgeatmeten Luft, entspricht FEF75
NO	Stickstoffmonoxid
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PEF	peak flow
ppb	parts per billion
Raw	Atemwegswiderstand
RtEX	Atemwegswiderstand während der Expiration
RV	Residualvolumen
sRaw	Totaler Atemwegswiderstand
sReff	Effektiver spezifischer Atemwegswiderstand
sReffEX	Effektiver spezifischer Atemwegswiderstand während der Expiration
sReffIN	Effektiver spezifischer Atemwegswiderstand während der Inspiration
sRtot	Spezifischer Atemwegswiderstand

sRtEX	Spezifischer Atemwegswiderstand während der Expiration
sRtIN	Spezifischer Atemwegswiderstand während der Inspiration
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TLC	Totale Lungenkapazität
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme
WHR	Waist-to-Hip Ratio

1 Einleitung

1.1 Kennzeichen der Adipositas

Adipositas ist definiert als ein für die Körpergröße zu großes Körpergewicht, gemessen am BMI. Der BMI berechnet sich als Körpergewicht in kg dividiert durch die Körpergröße in m zum Quadrat:

$$BMI = \frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2} \cdot$$

Dabei gelten Werte unter 25 kg/m² als normal, Werte ab 30 kg/m² als Adipositas Grad I, ab 35 kg/m² als Adipositas Grad II und ab 40 kg/m² als Adipositas Grad III bzw. Adipositas per magna. Werte zwischen 25 und 29,9 kg/m² werden als Übergewicht gewertet (1). Die Verwendung des BMI zur Klassifikation beruht zum einen auf seiner leichten Bestimmbarkeit, zum anderen auf empirischen Beobachtungen zur normalen Zunahme des Körpergewichts in der Wachstumsphase. Wenn auch der BMI ein grobes Maß ist und keine präzisen physiologischen Aussagen zulässt, besteht doch eine positive Korrelation zwischen einem hohen BMI und einer hohen Körperfettmasse. Zudem ist die Messung des BMI im Gegensatz zu derjenigen von Taillen- und Hüftumfang eindeutig standardisierbar und verlässlicher.

Der BMI ist deswegen aussagekräftig, weil vor allem die Zunahme der viszeralen Fettmasse mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und weiteren gesundheitlichen Komplikationen einhergeht. Ähnliches gilt für den Taillenumfang (2). Bei Werten ≥ 80 cm bei Frauen und ≥ 94 cm bei Männern sind die kardiovaskulären Risiken erhöht, und bei Taillenmaßen ≥ 88 cm bei Frauen und ≥ 102 cm bei Männern spricht man von abdomineller Adipositas, die mit einer weiteren Risikoerhöhung einhergeht (1). Zusätzlich kann der Taille-zu-Hüfte-Index bzw. die Waist-to-Hip Ratio (WHR) berechnet werden, bei der die Werte von Taillenumfang durch Hüftumfang geteilt werden. Man spricht bei erhöhten Werten von abdomineller Adipositas mit Grenzwerten bei Männern definiert als WHR von $\geq 0,94$ und $\geq 0,80$ bei Frauen (3).

In Deutschland liegt derzeit die Prävalenz für ein Übergewicht bei Frauen bei 53,0 %, bei Männern bei 67,1 %. Für Adipositas sind die Werte ähnlich, mit einer Prävalenz von 23,9 % bei Frauen und 23,3 % bei Männern (4). Hierbei nimmt die Prävalenz mit dem Alter zu. Zugleich muss bedacht werden, dass es durch die Abnahme der Knochendichte mit dem Alter zu einer Verminderung der Körpergröße und damit einem höheren BMI kommt. Die Prävalenzwerte für eine Adipositas stiegen über die Jahre an, während sie für Übergewicht auf hohem Niveau stabil sind. So lagen die Prävalenzwerte für Adipositas im Jahr 1998 bei Frauen bei 22,5 %, bei Männern bei 18,9 % (4).

Neben kardiovaskulären Erkrankungen ist die Adipositas als Risikofaktor für zahlreiche weitere chronische Krankheiten bekannt, darunter Störung des Zucker- und Fettstoffwechsels, der

Blutgerinnung, hormonelle Störungen beider Geschlechter, chronische Inflammation, Demenz, pulmonale und gastroenterologische Beeinträchtigungen, Karzinome (5), psychische Störungen sowie degenerative Veränderungen des Bewegungsapparates (1).

In Übereinstimmung mit den erhöhten Krankheitsrisiken zeigen Patienten mit einer Adipositas auch höhere Mortalitätsraten. Je stärker der BMI gegenüber einem Wert von unter 25 kg/m² erhöht ist, umso mehr steigt auch die Mortalität. Das Sterblichkeitsrisiko ist bei Personen mit Übergewicht (BMI 25 - 29,9 kg/m²) gegenüber normalgewichtigen Personen mit einem BMI von < 25,0 kg/m² um ca. 15 % erhöht, bei Personen mit Adipositas Grad III (BMI ≥ 40 kg/m²) um 173 % (1). Dies scheint vor allem für jüngere Altersgruppen zu gelten (6). Allerdings ist die Situation im höheren Alter insofern komplex, als ein leichtes Übergewicht mit einer höheren Lebenserwartung einherzugehen scheint, während Adipöse geringere Überlebensraten gegenüber Normalgewichtigen zeigen (1). Zudem kommt es durch Gewichtsverlust zum Beispiel im Rahmen einer bariatrischen Operation zu einer Senkung der Mortalität (7).

Die hohe Prävalenz der Adipositas spiegelt sich auch in den Gesundheitsausgaben wider (8). So wurden die direkten Kosten der Adipositas und ihrer Folgeerkrankungen sowie die indirekten Kosten durch Adipositas-bedingte Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit und Frührente in Deutschland auf ca. 13 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt (9).

In der Prävention und Therapie der Adipositas werden verschiedene Ansätze verfolgt, die regelhaft eine Steigerung der körperlichen Aktivität und eine Verminderung der täglichen Kalorienzunahme beinhalten. Empfohlen wird eine Therapie der Adipositas immer bei einem BMI ≥ 30 kg/m² oder bei Übergewicht und zusätzlicher durch das Körpergewicht verschlechterter oder bedingter Erkrankungen (1).

Hierbei spielen Allgemeinärzte die Hauptrolle, da sie meist im Erstkontakt mit dem Patienten stehen und die Patienten bei regelmäßigen Gesundheitsuntersuchungen sehen. Somit ist es von Interesse, zu eruieren, inwieweit diesen Ärzten praktikable Diagnoseinstrumente an die Hand gegeben werden können, anhand derer sie eine ausschließlich oder hauptsächlich durch Adipositas bedingte Erkrankung erkennen können. Dies gilt in besonderem Maße für die Lunge, da abträgliche Effekte auf die Lungenfunktion bei Personen mit Adipositas nicht selten sein dürften, wie die Ergebnisse dieser Arbeit nahelegen.

1.2 Adipositas-bedingte Veränderung der Lungenfunktion

Durch Adipositas kommt es zu vielfältigen Einflüssen auf die Lunge und die Lungenfunktion. Diese lassen sich im Wesentlichen in biochemische/immunologische und mechanische Effekte einteilen. Zu den erstgenannten gehört eine Erhöhung der Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF- α ,

IL-1 β und IL-6, die mit der Zunahme an Fettgewebe einhergeht (10). Zusätzlich produziert Fettgewebe endokrin Adipokine wie Leptin, Adiponectin, Visfatin und Resistin, die zu dem pro-inflammatorischen Zustand beitragen. Insgesamt bewirken diese Änderungen vermehrten oxidativen Stress und begünstigen Zellschaden und Zelltod (11). Alle diese Effekte sind bei einem erhöhtem BMI, der in der Regel mit einer Erhöhung der Fettmasse einhergeht, nachzuweisen.

Neben den genannten immunologischen Veränderungen gibt es auch mechanische Veränderungen, welche die Lungenfunktion bei Adipösen beeinflussen, und diese Faktoren werden möglicherweise in der wissenschaftlichen Diskussion unterschätzt. Dies mag zum Teil daran liegen, dass sie – wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt – nur mit einem gewissen apparativen Aufwand als kausale Faktoren in concreto nachweisbar sind, obwohl sie pathophysiologisch plausibel erscheinen (11, 12). So werden bei Adipösen durch die Zunahme der Fettmasse im Thorax- und Abdomenbereich sowohl das Diaphragma als auch die Interkostalmuskulatur bei der Inspiration behindert. Als unmittelbare Folge erfordert jeder Atemzug mehr Atemarbeit (11). Ferner nimmt die Compliance der Thoraxwand mit zunehmendem BMI ab, wobei die Fettverteilung ein wichtiger Einflussfaktor ist. Aus den genannten Gründen behindert eine zentrale Fettmasse aus mechanischen Gründen die Atmung, wobei Personen mit gleichem BMI jedoch unterschiedlicher Fettverteilung eine andersartige Verteilung der Einschränkungen erfahren (13).

Zu den genannten mechanischen Faktoren kommt ein weiterer wesentlicher Einfluss einer abdominellen vermehrten Masse hinzu. Hierbei spielt ein erhöhter intra-abdomineller Druck bei der Ansammlung von zentralem Fettgewebe eine Rolle. Dieser führt auf einsichtige Weise zu einer Volumenverdrängung im Thorax als Folge eines Zwerchfellhochstandes, mit der Folge eines reduzierten Lungenvolumens in Atemruhelage (FRC, funktionelle Residualkapazität), d.h. am Ende einer normalen Ausatmung (14). Dies führt zu einer Atemlage näher dem Residualvolumen (RV), d.h. dem kleinstmöglichen Volumen der Lunge. Nahe diesem Volumen treten auch bei einer gesunden Lunge eine Atemwegsobstruktion durch Kollaps der Atemwege sowie eine inhomogene Belüftung der Lunge auf. Diese Phänomene wurden bereits in der klassischen Physiologie als Charakteristika des „closing-volumes“ beschrieben (15, 16). Diese Veränderungen sind nur mit einem Ganzkörperplethysmographen oder ähnlich aufwendigen Verfahren zu detektieren. Die niedrigere Atemruhelage äußert sich auch in einer Reduktion des Volumens, das ausgehend von der Ruhelage noch maximal ausgeatmet werden kann (ERV, expiratorisches Reservevolumen) (17). Dieser Wert ist von Interesse, da er auch in einer Ruhespirometrie erfasst und somit mit einem wesentlich geringeren apparativen Aufwand detektiert und quantifiziert werden kann. Allerdings ist dieser Wert, wie alle Werte der Spirometrie, stärker von der Mitarbeit des Patienten abhängig als die ganzkörperplethysmographischen Parameter. Neben der BMI-abhängigen Verminderung von ERV und

FRC wird teils auch eine Reduktion der Totalen Lungenkapazität (TLC) in der Literatur genannt (11). Unter den genannten Parametern sind vermutlich die Reduktionen von ERV und FRC bei einer Zunahme der abdominellen Masse (Viszeraalfett) am deutlichsten zu erfassen, während die Abnahme der TLC oft nur marginal ausfällt (17).

In einer bei adipösen Patienten durchgeführten Spirometrie sind Unterschiede gegenüber normalgewichtigen Patienten oft nur schwer zu erkennen. Bei ausgeprägter Störung sind die Werte FEV₁ (Einsekundenkapazität) und FVC (forcierte Vitalkapazität) vermindert im Sinne einer restriktiven Ventilationsstörung (18). In Übereinstimmung damit ist der Quotient FEV₁/FVC (Tiffeneau-Wert) normal oder sogar übernormal. Ferner kann die expiratorische Fluss-Volumen-Kurve eine konkave Form vor allem in ihrem letzten Teil aufweisen (12), ähnlich einem leichtgradigen Asthma. Die Diagnose einer Adipositas-bedingten Obstruktion anhand dieser Kurve erfordert allerdings die Referenz eines plausiblen, verlässlichen Vergleichsstandards. In der vorliegenden Arbeit wurde auch die Fluss-Volumen-Kurve analysiert, wobei als Vergleichsstandard die in der Ganzkörperplethysmographie beobachteten Atemschleifen dienten.

Wenn lungengesunde Patienten mit Adipositas im Zuge einer normalen Ausatmung eine Atemwegs-obstruktion und Inhomogenität der Lungenbelüftung entwickeln, sollte dies in den Atemschleifen der Ganzkörperplethysmographie sichtbar sein. In der Ganzkörperplethysmographie wird der Atemfluss am Mund gegen das Verschiebevolumen der Lunge aufgetragen, welches ein Maß für das Volumen der Lunge und den aufzubringenden Druck darstellt (19). Die Steigung der Atemschleifen wird konventionell durch den spezifischen Atemwegswiderstand (sRaw) beschrieben, der in- und expiratorisch verschieden sein kann. Beim Auftreten einer endexpiratorischen Obstruktion sollten die Atemschleifen in ihrem expiratorischen Teil eine Öffnung anzeigen, die, oberflächlich betrachtet, derjenigen eines Lungenemphysems ähnelt. Derartige Veränderungen der Atemschleife sind seit langem bekannt (20), wurden aber bisher nicht systematisch analysiert.

Eine naheliegende Überlegung ist, zum Nachweis einer Adipositas-bedingten, allein durch Volumenverringerung der Lunge hervorgerufenen Atemwegsobstruktion das Volumen der Lunge artifiziell zu erhöhen. Sollte in diesem Falle die Obstruktion verschwinden, wäre von einer Störung auszugehen, die der Lunge von außen, das heißt durch die abdominelle Fettmasse aufgezwungen wird. Umgekehrt sollten Patienten mit einer normalen Funktion in Atemruhelage bereits bei einer geringfügigen Absenkung der Atemruhelage eine Obstruktion zeigen, da sie näher am Residualvolumen atmen als Normalgewichtige. Ein solcher Effekt könnte eine Belastungsdyspnoe bei körperlicher Anstrengung, d.h. vertiefter Atmung, mit erklären. Dieser Ansatz wurde noch nicht in der internationalen Literatur formuliert und systematisch untersucht. Diese Analyse wird in der vorliegenden Arbeit geleistet, in der Erwartung, dass die Ergebnisse klinisch relevant sind. Sollten zum Beispiel bei einer Adipositas-

Prävalenz von 25 % nur 10 % der Patienten eine rein Adipositas-bedingte Atemwegsobstruktion aufweisen und fälschlich als Atemwegserkrankte diagnostiziert und behandelt werden, wäre der resultierende Prozentsatz von 2,5% nicht mehr klein gegenüber den bekannten Prävalenzen für Asthma und COPD (12-Montasprävalenz des Asthmas von 6,3 %, Prävalenz der COPD zwischen 5 – 10 %) (21, 22). Hierbei erscheinen die Werte für Asthma von besonderer Bedeutung, da die klinische Erfahrung zeigt, dass überraschend viele Patienten mit Adipositas die Diagnose eines Asthmas aufweisen und umgekehrt adipöse Asthmatiker als schwierig zu therapieren gelten (11, 23).

Die Einschränkung der Atemfunktion äußert sich nicht nur in den Lungenfunktionsparametern, sondern auch in der Symptomatik der Patienten. Bis zu 40 % aller Adipösen geben Kurzatmigkeit bei körperlicher Belastung an, aber auch in Ruhe klagen Adipöse immer wieder über Dyspnoe (11). Neben den genannten mechanischen Faktoren könnte eine Rolle spielen, dass es mit Zunahme des BMI auch unter Ruheatmung zu einer Abnahme des Tidalvolumens (TV) und einer entsprechenden Erhöhung der Atemfrequenz kommt (13). Diese Veränderungen begünstigen das Gefühl von Kurzatmigkeit. Bemerkenswert ist, dass bei moderat Adipösen die kardiopulmonale Belastbarkeit lange erhalten bleibt und es oft zu einem Gefühl der Dyspnoe kommt, obwohl die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max) normal ist oder im unteren Normbereich liegt. Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, dass die Ursache der Dyspnoe in einer Störung der Lungenfunktion liegt. Erst bei Adipositas per magna nimmt auch die kardiopulmonale Belastbarkeit ab (13, 24) .

Die vorstehenden Überlegungen werden dadurch bestätigt, dass viele der funktionellen Änderungen und Symptome durch eine Gewichtsreduktion verringert werden können. So verbessern sich schon bei geringfügiger Reduktion des Körpergewichts, z.B. um nur zwei BMI-Punkte, die Werte von ERV, FRC und der spirometrischen Parameter, ferner sinkt das Gefühl von Dyspnoe (25) und benötigte Asthma-Medikation kann reduziert werden (11). Dabei scheint die Art der Gewichtsreduktion (Diäten, körperliche Aktivität, chirurgische Eingriffe wie Magen-Bypass oder Magenverkleinerungs-Operationen) keine Rolle zu spielen. Somit sind zumindest die mechanischen Veränderungen der Lunge bei Adipositas reversibel und durch eine Verminderung des Körpergewichts hervorzurufen.

1.3 Adipositas bei Patienten mit Asthma und COPD

Zusammenhänge zwischen Asthma und Adipositas werden schon lange diskutiert. Als gesichert gilt, dass die Adipositas einen wichtigen Risikofaktor zur Ausbildung eines Asthmas darstellt, gleich welcher Mechanismen die Hauptrolle spielt. So erhöht bereits eine Erhöhung des BMI um drei Punkte statistisch das Risiko für ein Asthma um 35 % (11). Zugleich sieht man bei adipösen Patienten mit Asthma eine schlechtere Kontrollierbarkeit der Krankheit, häufigere Krankenhausaufenthalte, schlechteres Ansprechen auf Asthmamedikation und vermehrte Verwendung von Notfallmedikation, verglichen mit normalgewichtigen Asthmapatienten (26); (11, 23).

Da es beim Asthma zu einer vermehrten Produktion von Zytokinen kommt, welche u.a. die Funktion der Bronchialmuskulatur beeinflussen, gilt der pro-inflammatorische Status, der bei adipösen Patienten vorliegt, als wichtiger Einflussfaktor auf das Asthma (27). Auch tritt eine bei Asthmatikern in der Regel vorliegende Hyperreagibilität der Atemwege bei Adipösen vermehrt auf (11). Eine bronchiale Hyperreagibilität konnte sogar experimentell durch eine Reduktion des Lungenvolumens hervorgerufen werden (28). Bei Asthmatikern beobachtet man auch bei Methacholin-Provokation eine relativ stärkere Reaktion der kleineren Atemwege verglichen mit den großen Atemwegen, wie der Vergleich der Änderungen von FVC und FEV₁ nahelegt. Bei Patienten mit Adipositas ist dieser Effekt noch stärker ausgeprägt (28). Diese Beobachtungen legen die Annahme nahe, dass bereits rein mechanische Effekte einer Adipositas zu einer verstärkten Reagibilität der Atemwege führen können, ohne dass zelluläre oder immunologische Mechanismen bemüht werden müssen.

In Arbeiten zur Phänotypisierung des Asthmas wurden verschiedentlich ein Phänotyp mit einem nicht-allergischen bzw. nicht-eosinophilen Asthma, bei gleichzeitiger Adipositas, beschrieben (27, 29, 30). In Anbetracht der vorstehenden Ausführungen stellt sich allerdings die Frage, inwieweit es sich bei vielen dieser Patienten überhaupt um Patienten mit einem genuinen Asthma handelt. Die Gruppe der adipösen Asthmatiker wurde durch Dixon et al. 2011 in solche mit EOA (early onset atopic) und LONA (late onset non atopic) Asthma eingeteilt. Beiden Gruppen wurden Reduktionen von FEV₁ und FVC (31) und zusätzlich eine bronchiale Hyperreagibilität (32) zugeschrieben. Letztere kann, wie erwähnt, auch bereits durch eine Reduktion des Lungenvolumens hervorgerufen werden. Es ist wahrscheinlich, dass Patienten mit Adipositas-bedingter Obstruktion sich vornehmlich in der LONA-Gruppe finden, während die EOA-Gruppe eher „konventionelle“ Asthmatiker mit einer gleichzeitigen Adipositas umfasst. Diese Frage ist jedoch nicht geklärt, da die Patienten in Hinblick auf ihre Lungenmechanik nicht so zielgerichtet analysiert wurden, wie dies in der vorliegenden Analyse angestrebt wird. Die Zuordnung der Patienten mit Adipositas-bedingter Obstruktion zu der LONA-Gruppe wird auch dadurch unterstrichen, dass diese Gruppe keine Inflammation, keine Reaktion auf Allergene, keine bronchiale Wandverdickung und deutlich weniger Exazerbationen als die EOA-Gruppe aufwies. Ferner trat nach Gewichtsreduktion im Gegensatz zur EOA-Gruppe eine signifikante Besserung der Lungenfunktion auf (26). Als Konsequenz stellt sich die Frage, ob nicht ein Großteil der LONA-Patienten in Wirklichkeit lungengesund ist und aufgrund einer Fehldiagnose, die auf Funktion und Symptomatik basiert, fälschlich ein Asthma zugeschrieben bekommt und dementsprechend nur geringfügig oder nicht von einer Asthma-Therapie profitiert.

Auch Patienten mit der Diagnose einer leichtgradigen COPD zeigen nicht selten Übergewicht oder Adipositas (33). Möglicherweise spielt hierbei eine Rolle, dass die Abwesenheit einer Allergie eine COPD-Diagnose begünstigt oder dass bei einer Inspektion der Atemschleifen des

Ganzkörperplethysmographen die Kurvenform fehlinterpretiert wird, ferner keine anfallsweise, sondern eine persistierende Luftnot vorliegt, vor allem bei körperlicher Belastung (22).

1.4 Potential von Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und NO-Messung zur Erkennung einer Adipositas-bedingten Obstruktion

Die eindeutige Erkennung einer Adipositas-bedingten Obstruktion bei an sich lungengesunden Patienten ist kein triviales Problem. Wie oben erläutert, dürfte hierfür die Spirometrie von untergeordneter Bedeutung sein, hingegen die Ganzkörperplethysmographie extrem wertvoll, da sie erlaubt, den Effekt einer Veränderung der Atemendlage unmittelbar zu erkennen. Patienten mit einer Allergie der Atemwege zeigen mit hoher Wahrscheinlichkeit erhöhte Werte des exhalieren Stickstoffmonoxids (34). Da ein Großteil der Asthmatiker ein allergisches Asthma aufweist (35), könnte der Messung des Stickstoffmonoxids insofern eine Bedeutung hinzukommen, als adipöse Patienten mit niedrigen Stickstoffmonoxidwerten eher eine Adipositas-bedingte Obstruktion aufweisen. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Arbeit alle diagnostische Information kombiniert, jedoch kam der Ganzkörperplethysmographie die Hauptrolle zu.

1.4.1 Ganzkörperplethysmographie

Zur Messung der Atemwegswiderstände und Beurteilung einer möglicherweise vorliegenden Obstruktion diene an erster Stelle die Ganzkörperplethysmographie. Die Messung im Ganzkörperplethysmographen basiert darauf, dass während der Atmung in der Lunge ein Überdruck oder Unterdruck gegenüber dem Normaldruck aufgebaut wird, der die Expiration oder Inspiration antreibt. Komplementär zum Überdruck oder Unterdruck in der Lunge zeigt die Luft in dem Kabinenvolumen des Ganzkörperplethysmographen außerhalb des Körpers einen Unterdruck oder Überdruck, da die Kabine über starre Wände verfügt. Je größer der Druck in der Lunge ist, bzw. je größer das zu komprimierende Volumen in der Lunge ist, desto größer müssen die entsprechenden Auslenkungen des Thorax ausfallen, und desto größer sind die in der Kabine gemessenen Druckschwankungen. Die erforderliche Thoraxbewegung, die von Druck und Lungenvolumen abhängt, wird als Verschiebevolumen bezeichnet und ist ein Maß der Arbeit, die während Ruheatmung vom Patienten geleistet werden muss, um eine Strömung von 1 Liter/Sekunde zu erreichen. Falls Unterschiede zwischen Inspiration und Expiration auftreten, sind diese unmittelbar anhand der unterschiedlichen erforderlichen Drücke zu erkennen. Gleiches gilt für Änderungen bei unterschiedlichen Volumina der Atemendlage. Die Atemschleifen, in denen Atemfluss gegen Verschiebevolumen aufgetragen wird, werden in der Regel durch ihre Steigung beschrieben. Je flacher diese Steigung ist, d.h. je mehr Verschiebevolumen erfordert wird, desto größer ist der spezifische Atemwegswiderstand ($sRaw$) (19). Bei der Analyse der Steigung unterscheidet man zwei Auswertungsmethoden (s. Methode), ferner können die Widerstandswerte für Inspiration bzw. Expiration getrennt berechnet werden ($sRtIN$, bzw.

sRtEX). Dies war in der vorliegenden Arbeit relevant, da eine Adipositas-bedingte Obstruktion primär während der Ausatmung zutage treten sollte, nicht jedoch während der Einatmung, in der sich die Atemlage vom Residualvolumen wegbewegt.

Zusätzlich kann durch ein Verschlussmanöver am Ende einer normalen Ausatmung die funktionelle Residualkapazität (FRC) bzw. das intrathorakale Gasvolumen zu diesem Zeitpunkt (ITGV) bestimmt werden. Diese Messung basiert auf der Anwendung des Boyle-Mariotte'schen-Gesetzes. Der Wert von FRC bzw. ITGV erlaubt es, den sRaw in einen Atemwegwiderstand (Raw) umzurechnen, der auf das jeweilige Lungenvolumen bezogen ist. Ferner können durch eine zusätzliche tiefe Expiration das expiratorische Reservevolumen (ERV) und somit das Residualvolumen (RV) bestimmt werden, darüber hinaus nach einer tiefen Einatmung die totale Lungkapazität (TLC).

Die genannten Volumina waren jedoch nicht der primäre Zielparameter der vorliegenden Studie, ebenso wenig der Raw, der auch bei normalgewichtigen Lungengesunden dem ITGV umgekehrt proportional ist. Vielmehr war die Hauptmessgröße der sRaw, der bei Lungengesunden idealerweise nicht vom Lungenvolumen abhängt. Dies hat seinen Grund darin, dass bei verringertem Lungenvolumen die Atemwege enger sind, zugleich aber weniger Volumen komprimiert werden muss, um den höheren Druck aufzubringen. Umgekehrt sind die Atemwege bei höherem Lungenvolumen weiter, sodass weniger Druck aufgebracht werden muss, allerdings ist das zu komprimierende Volumen größer. Durch diese sich kompensierenden Effekte bleiben das Verschiebevolumen und somit die Atemschleifen konstant, sofern ein Kollaps der Atemwege bei niedrigem Lungenvolumen vermieden wird.

Die Messung im Ganzkörperplethysmographen unter Ruheatmung bietet den zusätzlichen Vorteil, dass die Ruheatmungslage willkürlich verändert werden kann. Offensichtlich ist eine Spirometrie unter solchen Bedingungen nicht möglich. Die Änderungen der Atemschleife, die bei Veränderung der Atemlage auftreten, sind ein sehr deutliches Zeichen dafür, dass qualitative Änderungen im Sinne eines Atemwegskollaps oder seines Verschwindens auftreten. Entsprechend der Fragestellung dieser Arbeit wurden der Ganzkörperplethysmographie in Normalatemlage zwei weitere Widerstandsmessungen hinzugefügt, jeweils in willkürlich erhöhter und willkürlich erniedrigter Atemlage. Die Überlegung hierbei war, durch eine Erhöhung der Atemlage eine mögliche Adipositas-bedingte Obstruktion zum Verschwinden zu bringen. Im Gegenzug könnte in erniedrigter Atemlage zutage treten, dass der Patient bereits bedenklich nahe dem Residualvolumen atmet, sodass eine auch nur geringfügige Absenkung der Atemlage, wie sie zum Beispiel bei körperlicher Belastung auftreten kann, eine Adipositas-bedingte Obstruktion induziert, obgleich diese unter Normalatmung noch nicht sichtbar ist.

1.4.2 Spirometrie

Die Spirometrie ist die Messung mit der größten Praxisrelevanz und in vielen hausärztlichen Praxen verfügbar. Allerdings scheinen bei einer Vielzahl von Messungen Qualitätsprobleme zu bestehen (36). Sollte die Spirometrie zur Detektion einer Adipositas-bedingten Obstruktion geeignet sein, so wird dies sicher Messungen hoher Qualität erfordern. Dies gilt zum einen, da eine maximale Ausatmung erfordert wird, um eine mögliche restriktive Ventilationsstörung zu detektieren. Zum anderen muss das Atemmanöver insgesamt von hoher Qualität sein, um Veränderungen im Muster der maximalen expiratorischen Atemflüsse zu erkennen, die ebenfalls bei einer Adipositas-bedingten Obstruktion verändert sein könnten. In der vorliegenden Arbeit wurde angestrebt, Spirometrien bestmöglicher Qualität und Reproduzierbarkeit zu erhalten, um zu prüfen, ob zumindest unter diesen Bedingungen eine Adipositas-bedingte Obstruktion erkannt werden kann. Zu diesem Zweck wurden neben FEV₁ und FVC der Peak Flow (PF) sowie die expiratorischen Flüsse bei 75 %, 50 % und 25 % der FVC (MEF75, MEF50, MEF25; äquivalent FEF25, FEF50, FEF75) ermittelt.

1.4.3 Exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO)

Die Messung der expiratorischen Stickstoffkonzentration ist eine inzwischen in der klinischen Praxis gut etablierte, nicht-invasive Untersuchung zur Charakterisierung einer Atemwegsentzündung. Das ausgeatmete Stickstoffmonoxid entstammt im Wesentlichen den Atemwegen bzw. Bronchien und seine Konzentration hängt von der Ausatemrate ab. Aus diesem Grunde ist ein standardisiertes Messprotokoll vorbeschrieben, welches auch in dieser Untersuchung befolgt wurde (37). Die Konzentration wird angegeben als fraktioneller Anteil von Stickstoffmonoxid (FeNO), mit der Einheit ppb. FeNO gilt als Marker entzündlicher Prozesse in den Atemwegen, speziell einer eosinophilen bzw. allergischen Reaktion. FeNO ist bei Patienten mit allergischem Asthma, allerdings auch bei Patienten mit allergischer Rhinitis ohne Asthma, in der Regel erhöht. Die expiratorische Stickstoffmonoxidkonzentration hängt von weiteren Parametern wie Geschlecht, Alter, Rauchstatus und aktueller Infektlage ab (37), allerdings können diese Einflüsse bis zu gewissem Maße rechnerisch kompensiert werden. Dabei ist FeNO von besonderem Wert, um ein allergisches Asthma einzuschließen bzw. wahrscheinlich zu machen (34). Dies war der wesentliche Grund zur Messung des FeNO in der vorliegenden Untersuchung. Die in der Literatur angegebenen Cut-Off-Werte für den Ausschluss eines Asthma variieren und werden bis zu 55 ppb angegeben (34). Die finale Diagnose eines Asthma muss immer auch die klinischen Symptome und Zeichen einbeziehen und kann weder alleine auf der Spirometrie, noch dem FeNO beruhen (21). Daher wurden in dieser Studie auch die für Asthma relevanten Symptome erhoben.

2 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Basierend auf den vorgenannten Überlegungen hatte die vorliegende Arbeit das Ziel, die im Folgenden aufgeführten Fragen zu beantworten. Zu diesem Zweck wurde ein Kollektiv adipöser Patienten rekrutiert und mit einer normalgewichtigen Kontrollgruppe verglichen.

1. Finden sich Symptome einer Atemwegsobstruktion auch bei anamnestisch lungengesunden Personen mit Adipositas?
2. Gibt es Charakteristika der Atemschleifen in der Ganzkörperplethysmographie, die eine Adipositas-bedingte Atemwegsobstruktion nahelegen?
3. Gibt es Personen, bei denen bei einer willkürlichen Erhöhung der Atemendlage sich die Atemwegsobstruktion verringert oder ganz verschwindet, als Kennzeichen einer Adipositas-bedingten Obstruktion?
4. Wie hoch ist der Anteil dieser Personen und zeichnen sich diese durch spezielle Charakteristika aus?
5. Lässt sich das Vorliegen einer Adipositas-bedingten Obstruktion, gemessen an der Ganzkörperplethysmographie, auch aus der Spirometrie erkennen?
6. Wie hoch ist der Anteil der Personen, die bei einer willkürlichen Erniedrigung der Endlage in der Ganzkörperplethysmographie eine Atemwegsobstruktion zeigen, ohne dass diese bei einer normalen Atemendlage auftrat?
7. Bestehen Beziehungen zwischen diesem Phänomen und dem Grad der Adipositas oder anderen anthropometrischen Charakteristika?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie war als Querschnittsstudie angelegt. Hierbei dienten adipöse Patienten ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) als Fallgruppe und Normalgewichtige ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) als Kontrollgruppe. Bei den adipösen Patienten waren weder das Vorhandensein noch die Abwesenheit einer diagnostizierten Atemwegserkrankung Teil der Einschlusskriterien, allerdings waren nur leichtgradige Erkrankungen zugelassen, und die Teilnehmer mussten sich in stabilem Zustand befinden. Alle Untersuchungen dieser Studie erfolgten in einer Visite. Als erstes erfolgte eine Anamnese (s. Anhang 8.5) mit Fokus auf Atemwegserkrankungen und -symptomen unter Zuhilfenahme des Fragebogens „ECRHS II Score“ (s. Anhang 8.6). Ferner wurden Körpergröße, -gewicht, Hals-, Taillen- und Hüftumfang ermittelt. Zusätzlich fanden eine FeNO-Messung, eine Ganzkörperplethysmographie und zum Abschluss eine Spirometrie statt. Die Messungen fanden von Dezember 2017 bis April 2019 in der Ambulanz des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Ziemssenstr. 1, 80336 München, statt.

Die Durchführung der Studie wurde vor Beginn der Messungen durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität für unbedenklich befunden. Nach mündlicher Aufklärung und Lesen der Patienteninformation und des Datenschutzformulars unterzeichneten alle Teilnehmer eine Einverständniserklärung zur Teilnahme.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Fallgruppe war das Haupteinschlusskriterium eine bestehende Adipositas, d.h. ein aktueller BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Zusätzlich mussten die Patienten klinisch stabil, infektfrei und körperlich fit genug sein, die Anreise an die Ambulanz der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin anzutreten. Das Erfordernis der klinischen Stabilität galt insbesondere für die Patienten mit Atemwegserkrankung. Für die Kontrollgruppe galt als Einschlusskriterium ein normalgewichtiger BMI von $< 25 \text{ kg/m}^2$. Zudem mussten die Patienten infektfrei sein. In der Kontrollgruppe wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Lungenerkrankung diagnostiziert war; dies war in der Rekrutierung bei keinem Teilnehmer der Fall. In beiden Gruppen war das Mindestalter 18 Jahre. Im Nachhinein ausgeschlossen wurden in beiden Gruppen Personen, die keine reproduzierbaren Ergebnisse in der Ganzkörperplethysmographie oder Spirometrie produzieren konnten oder solche, bei denen die Messung abgebrochen werden musste. Dies war bei einer Teilnehmerin mit Adipositas der Fall.

3.1.2 Patientenrekrutierung

Zur Rekrutierung der Patienten wurde zunächst ein Großteil der allgemeinmedizinischen Lehrpraxen der LMU angeschrieben, mit der Bitte, Patienten mit Adipositas auf die Studie aufmerksam zu machen

und zur Teilnahme einzuladen. Zusätzlich wurden sämtliche Adipositas-Selbsthilfegruppen im Großraum München kontaktiert und die Studie bei einem der Gruppentreffen persönlich vorgestellt. Hierbei wurden den Gruppenteilnehmern der Ablauf der Messung, der Gewinn an persönlichen Gesundheitsdaten und die Bedeutung der Studie im Zusammenhang mit der allgemeinmedizinischen Behandlung von Adipösen erklärt. Zudem wurden im Intranet der Klinik und im klinikinternen Magazin „Klinik aktuell“ Anzeigen gesetzt, die alle adipösen und normalgewichtigen Mitarbeiter zur Teilnahme einluden. Darüber hinaus wurden lokale Selbsthilfegruppen für Asthma, COPD und Schlafapnoe zwecks Rekrutierung kontaktiert, ferner mehrere pneumologische und physiotherapeutische Praxen. Nach Kontaktaufnahme durch die möglichen Teilnehmer und der Verifizierung der Einschlusskriterien wurde ein Termin vereinbart.

3.2 Messungen und Messinstrumente

3.2.1 Anamnese und klinische Daten

Nachdem die Teilnehmer über die einzelnen Schritte der Untersuchung aufgeklärt worden waren, die Teilnehmerinformation gelesen und die Einverständniserklärung unterschrieben hatten, fand zunächst eine ausführliche Anamnese statt. Dabei wurden Informationen zu folgenden Punkten abgefragt (siehe Anhang, Kapitel 8.5):

- Name, Geburtsdatum, Beruf
- Raucherstatus
- Lungenerkrankungen und deren Medikation
- Allergien
- Komorbiditäten und deren Medikation
- Kurzatmigkeit
- Atemnot
- nächtliche Atmungsbeschwerden
- Symptomatische Überempfindlichkeit der Atemwege

Weiterhin wurden die Patienten gebeten, den ECRHS II-Fragebogen zur Beurteilung von Asthma-spezifischen Symptomen auszufüllen (siehe Anhang, Kapitel 8.6).

Im Anschluss wurden folgende anthropometrische Daten tagesaktuell erfasst:

- Körpergewicht und -größe
- Hals-, Taillen- und Hüftumfang

Zum Schluss der Visite wurden die in den Messungen erhaltenen Ergebnisse mit dem Patienten besprochen, besonders, ob es Anhalt für einen Einfluss der Adipositas auf die Atemleistung gab.

3.2.2 FeNO-Messung

Zu Beginn der Funktionsmessungen wurde der FeNO-Wert gemessen. Dies hatte seinen Grund darin, dass in der Literatur verschiedentlich berichtet wurde, dass eine Spirometrie den FeNO-Wert verändern kann (38). Der Ablauf der Messung wurde dem Patienten zunächst ausführlich erklärt und von der Untersucherin demonstriert. Die Messungen erfolgten mit einem Chemilumineszenz-Analysator der Firma ECO Medics. Die Teilnehmer wurden aufgefordert, maximal auszuatmen, sodann durch das Mundstück tief einzuatmen und nach tiefer Einatmung bei einer konstanten Flussrate von 50 ml/s auszuatmen, bis ein Plateau der NO-Konzentration erreicht wurde. Hierbei wurde durch visuelle (Halten eines Balles auf einer bestimmten Linie) und akustische Signale gewährleistet, dass so gut wie möglich die Ziel-Flussrate gehalten wurde. Es fanden immer mindestens zwei Messungen statt, bis sich der Wert reproduzieren ließ. Die Probanden trugen bei den Messungen keine Nasenklemme, um einen Verschluss des Gaumensegels bei Ausatmung gegen einen geringen Überdruck zu erzielen und somit eine Beimengung von nasalem NO zu vermeiden.

Die Messung des FeNO war mitarbeitsabhängig und für einige Patienten entweder vom Ablauf her unverständlich oder aus anderen Gründen nicht durchführbar. Insbesondere wurde eine langdauernde Expiration von bis zu 15 Sekunden Dauer verlangt, die von einigen Patienten nicht erbracht werden konnte. Deshalb sind bei diesen Patienten keine Messergebnisse vorhanden.

3.2.3 Ganzkörperplethysmographie bei normaler und veränderter Atemlage

Danach folgten die Messungen im Ganzkörperplethysmographen (19), die einen längeren Zeitraum (bis zu ca. 30 Minuten) in Anspruch nahmen. Zu diesem Zweck nahmen die Patienten in der Kabine des Ganzkörperplethysmographen Platz und wurden zunächst ausführlich über den Ablauf der Messungen instruiert. Bei geschlossener Kabinentür atmeten im Folgenden die Teilnehmer mit aufgesetzter Nasenklemme durch das Mundstück. Es folgten mehrere Atemmanöver:

1. Ruheatmung zur Bestimmung der Atemschleifen und des spezifischen Atemwegswiderstandes (sRaw)
2. Endexpiratorisches Verschlussdruck-Manöver zur Messung des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV, FRC) und in Kombination mit sRaw des Atemwegswiderstands (Raw) in normaler Atemlage
3. Erneute Ruheatmung nach Öffnen des Verschlusses
4. Maximale Expiration, bis ein Plateau erreicht wurde, zur Bestimmung des expiratorischen Reservevolumens (ERV)
5. Maximale Inspiration zur Bestimmung der inspiratorischen Vitalkapazität (IVC)

6. Forcierte, maximale Expiration für mindestens 6 Sekunden zur Bestimmung von FEV₁ und FVC
7. Erneute Ruheatmung, danach Öffnen der Kabinentür

Dabei wurde den Teilnehmern zu Punkt 2 erklärt, bei der Unterbrechung des Atemflusses zu versuchen, weiter normale Atembewegungen zu vollführen. Die Punkte 4-6 (Fluss-Volumen-Kurve) wurden durch die Untersucherin ausführlich demonstriert, mit besonderer Betonung, dass die forcierte Expiration „schlagartig“ erfolgen sollte und die Teilnehmer versuchen sollten, sowohl bei In- als auch bei Expiration ihr Lungenvolumen maximal auszunutzen. Diese ausführliche Erklärung half gerade bei Patienten, die noch nie an einer spirometrischen Messung teilgenommen hatten, reproduzierbare und glaubwürdige Werte zu erhalten.

Es folgten Messungen der Atemschleifen bei erhöhter und erniedrigter Atemlage, jeweils in getrennten Durchläufen mit zwischenzeitlicher Öffnung der Kabinentür und ausführlichen Erläuterungen. Um eine erhöhte endexpiratorische Atemlage zu erzielen, wurden die Teilnehmer aufgefordert, maximal einzuatmen und sodann zu versuchen, bei der Ausatmung nicht wieder auf das Ausgangsniveau (FRC) zu sinken, sondern für einige der folgenden Atemzüge auf einem höheren Niveau zu verbleiben. Das Verschlussdruck-Manöver wurde dann bei Stabilisierung der erhöhten Atemlage ausgelöst, jedoch so früh wie möglich, da eine konstante willkürliche Anhebung der Atemendlage nur über wenige Atemzüge möglich ist.

Analog erfolgten die Messungen bei erniedrigter Atemlage. Zu diesem Zweck wurden die Teilnehmer aufgefordert, maximal auszuatmen und bei der Einatmung zu versuchen, unter dem Ausgangsniveau des Lungenvolumens zu bleiben. Erneut wurde das Verschlussdruck-Manöver nach einigen Atemzügen auf konstant erniedrigter Atemlage ausgelöst.

Die willkürlichen Veränderungen der Atemlage wurden durch die Untersucherin auf dem Bildschirm des Ganzkörperplethysmographen verfolgt, derart, dass die Patienten gegebenenfalls in ihrer Atmung korrigiert werden konnten. Bei unzureichendem Messverlauf wurde die Untersuchung wiederholt. Die erhaltenen Atemschleifen und Messwerte galten als qualitativ akzeptabel, wenn sie frei von Artefakten waren und die bei den Verschlussdruck-Manövern erhaltenen Volumenwerte und die Volumenwerte, die als Kurve auf dem Bildschirm sichtbar waren, miteinander konsistent waren. Voruntersuchungen hatten gezeigt, dass es schwierig ist, Probanden vorab definierte Volumenänderungen der Atemlage abzuverlangen. Aus diesem Grunde wurden in der vorliegenden Untersuchung diejenigen Änderungen akzeptiert, welche die Teilnehmer spontan zeigten. In der Auswertung wurde dann geprüft, inwieweit die Variabilität der Volumenänderung das Ergebnis beeinflusste. Ein solcher Ansatz war auch geboten, um die Praktikabilität der willkürlichen Volumenänderungen unter Praxisbedingungen sicherzustellen.

3.2.4 Spirometrie

Als letztes erfolgte eine separate Spirometrie, obgleich spirometrische Werte bereits in der Endphase der ganzkörperplethysmographischen Messungen erhalten worden waren. Der Grund für die separate Spirometrie lag darin, dass die Probanden nach den verschiedenen Manövern im Ganzkörperplethysmographen möglicherweise nicht mehr die maximale Leistung in der Spirometrie erbrachten. Für die Fragestellung der Arbeit war es aber wesentlich, bestmögliche Spirometrien zu erhalten. Analog der Messung am Ende der Ganzkörperplethysmographie wurde der Patient wiederum angeleitet, nach maximaler Ausatmung tiefstmöglich einzuatmen, anschließend mit größtmöglicher Anstrengung maximal auszuatmen und die Ausatmung für mindestens 6 Sekunden fortzuführen, bis ein eindeutiges Plateau erreicht wurde (39). Diese Messungen wurden wiederholt, bis mindestens zwei reproduzierbare Fluss-Volumen-Kurven erfasst wurden. Je ausführlicher und genauer die Erklärung und je nachdrücklicher die Anleitung der Teilnehmer waren, umso besser schienen die Ergebnisse und umso weniger Wiederholungen von Messungen wurden benötigt. Diese Beobachtungen standen in Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung und Literaturdaten.

3.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Minima und Maxima berechnet. Zum Vergleich verschiedener Gruppen wurden unpaarige t-Tests, Mann-Whitney-U-Tests, einfache Varianzanalysen (ANONA) und post hoc-Tests nach Duncan verwendet. Dabei wurden entweder einzelne Gruppen oder alle Gruppen 1-6 untereinander verglichen (s. Gruppeneinteilung Kapitel 4.1). Teilweise wurden die Gruppen 4 (Probanden mit COPD) und 5 (Probanden mit Asthma und COPD) zur Gruppe 4+5 zusammengefasst, da beide Gruppen nur geringe Fallzahlen hatten, so die Teststärke erhöht werden konnte und die Diagnose einer COPD in diesem Fall als führend angenommen wurde. Darüber hinaus fanden Korrelationsanalysen nach Spearman, logistische Regressionsanalysen und Kovarianzanalysen (ANCOVA) Anwendung. Die Sensitivität und Spezifität von Parametern wurden mit ROC-Analysen (Receiver Operating Characteristics) ermittelt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Excel (Microsoft Excel, Version 2016), in welchem eine Datenbank für die Messergebnisse angelegt wurde. Basierend darauf wurden die Messergebnisse mit dem Programm SPSS (Version 26.0.0.1, IBM) weiter analysiert. Bei den oben genannten Tests wurden solche Ergebnisse als signifikant gewertet, die einen p-Wert $< 0,05$ zeigten. Die p-Werte werden in den folgenden Ergebnissen größtenteils explizit angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Patientengruppen

Zunächst wurden die Teilnehmer in zwei große Untergruppen eingeteilt: Adipöse (BMI ≥ 30 kg/m², n = 91) und Normalgewichtige (BMI < 25 kg/m², n = 23), bei einer Gesamtteilnehmerzahl von 114 Personen; Patienten mit einem BMI zwischen diesen beiden Grenzwerten wurden in die Studie nicht aufgenommen. Dabei betrug der durchschnittliche BMI der Gruppen bei den Adipösen $38,1 \pm 7,1$ kg/m² und bei den Normalgewichtigen $21,4 \pm 1,9$ kg/m². Analoge Unterschiede zeigten sich in Taillenumfang, Hüftumfang und Waist-to-Hip Ratio.

Das Durchschnittsalter der Adipösen ($51,5 \pm 13,7$ Jahre) lag deutlich über dem Alter der Normalgewichtigen ($36,3 \pm 14,4$ Jahre). Von den 91 Adipösen waren 68 Frauen und 23 Männer, bei den Normalgewichtigen nahmen 20 Frauen und 3 Männer teil.

Die Gruppe der adipösen Teilnehmer wurde weiter unterteilt in Lungengesunde (n=66) und Lungen-erkrankte (n=25), wobei zwischen Asthma (n=15), COPD (n=5) oder der Kombination von Asthma und COPD (n=5) unterschieden wurde. Die letzteren beiden Gruppen 4 und 5 wurden für viele der nachfolgenden Analysen als COPD-Gruppe 4+5 zusammengefasst. Um einen orientierenden Überblick über die Änderung der Lungenfunktion bei willkürlicher Atemlage zu erhalten, wurden für denjenigen Parameter, der die stärksten Änderungen zeigte (näheres siehe unten), nämlich den expiratorischen totalen Widerstand sRtEX, die Werte nach Erhöhung der Atemlage gegen die Werte bei normaler Atemlage aufgetragen (s. Abbildung 1).

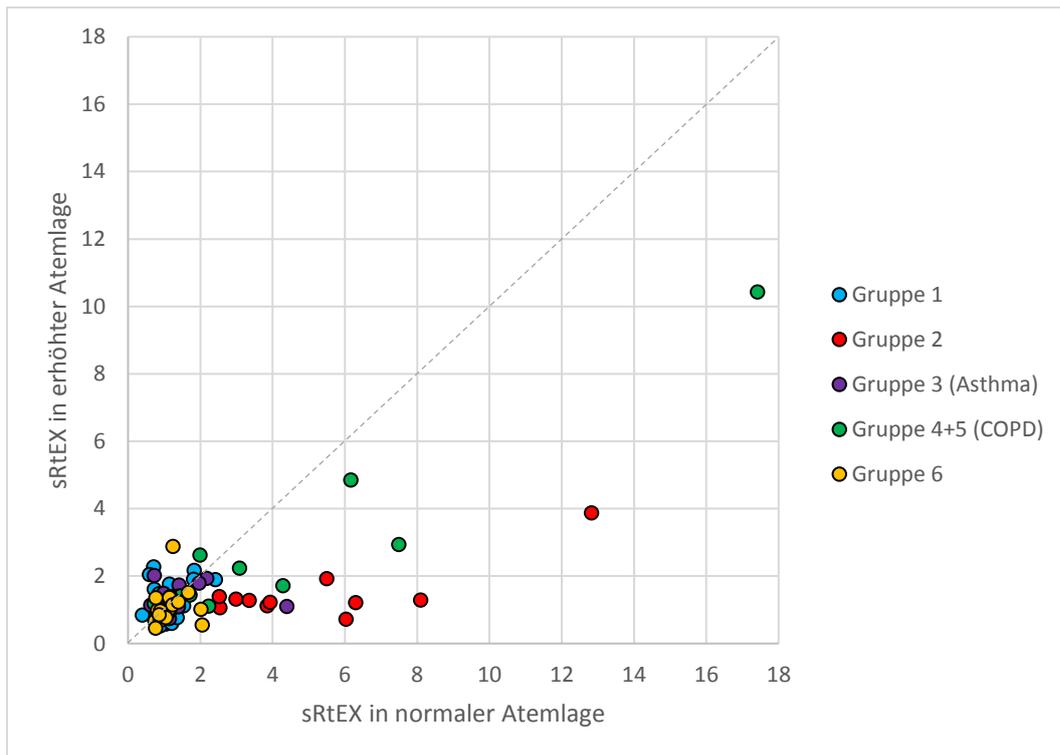


ABBILDUNG 1 Veränderung der spezifischen, expiratorischen Atemwegswiderstände (sRtEX, in $\text{kPa}\cdot\text{s}$) in normaler und willkürlich erhöhter Atemlage. Aufgetragen sind die expiratorischen totalen spezifischen Atemwegswiderstände nach willentlicher Erhöhung der Atemlage gegenüber den Werten in normaler Atemlage für jeden einzelnen Probanden. Hierbei sind die Adipösen ohne Atemwegsobstruktion (Gruppe 1), diejenigen mit reversibler Atemwegsobstruktion (Gruppe 2, s. Abbildung 2), Asthmatiker (Gruppe 3), Patienten mit COPD ohne oder mit Asthma (Gruppe 4+5) sowie normalgewichtige Lungengesunde (Gruppe 6) markiert. Für die Gruppen 1 und 2 ist in Abbildung 2 der Betrag der Änderung gezeigt, anhand dessen die Unterteilung in diese beiden Gruppen getroffen wurde

In dieser Abbildung sind die lungengesunden Adipösen bereits in zwei Gruppen unterteilt, je nach Verhalten von sRtEX. Die Unterteilung erfolgte in diejenigen Probanden, bei denen in der normalen Atemlage eine expiratorische Widerstandserhöhung vorlag, welche sich beim Höheratmen normalisierte (Gruppe 2), und solche ohne Widerstandserhöhung bei normaler Atmung, bei denen die Änderung zur erhöhten Atemlage keinen Unterschied der Atemschleife und der Widerstände zeigte (Gruppe 1). Wie in Abbildung 2 zu erkennen, konnten anhand der Veränderung des totalen spezifischen Widerstands in der Expiration (sRtEX) diese beiden Gruppen eindeutig definiert werden, wenn eine Widerstandsverminderung um mindestens $1 \text{ kPa}\cdot\text{s}$ zwischen erhöhter und normaler Atemlage als Kriterium gewählt wurde.

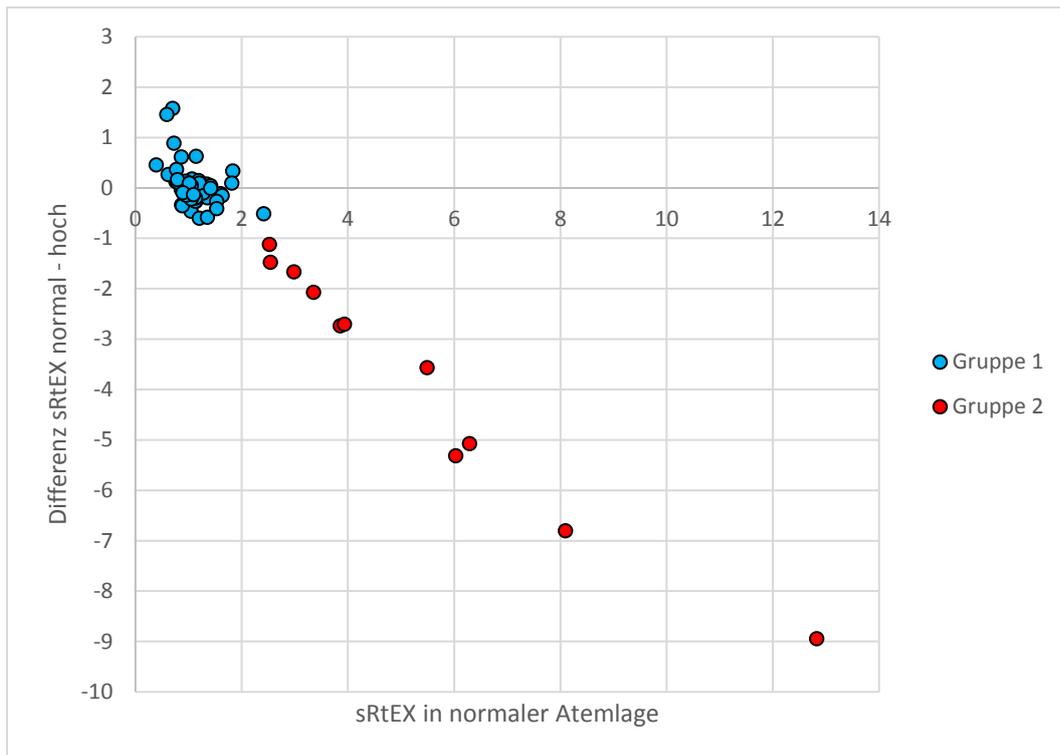


ABBILDUNG 2: sRtEX in normaler Atemlage versus Differenz von sRtEX zwischen normaler und erhöhter Atemlage bei Lungengesunden mit Adipositas. Es ist ersichtlich, dass mittels einer Abnahme von sRtEX um mindestens 1 kPa*s zwei Gruppen definiert werden können. In der blau markierten Gruppe 1 fanden sich nur Änderungen, deren Ausmaß um Null streute. Im Gegensatz dazu zeigte die rot markierte Gruppe 2 eine systematische Abnahme des spezifischen Atemwegswiderstandes, die in fast allen Fällen mindestens eine Einheit betrug. Diese numerisch vorgenommene Klassifikation stimmte mit derjenigen überein, die aus einer visuellen Inspektion der Atemschleifen resultierte

Auf diese Weise ergaben sich sechs Untergruppen, die in Abbildung 3 dargestellt sind.

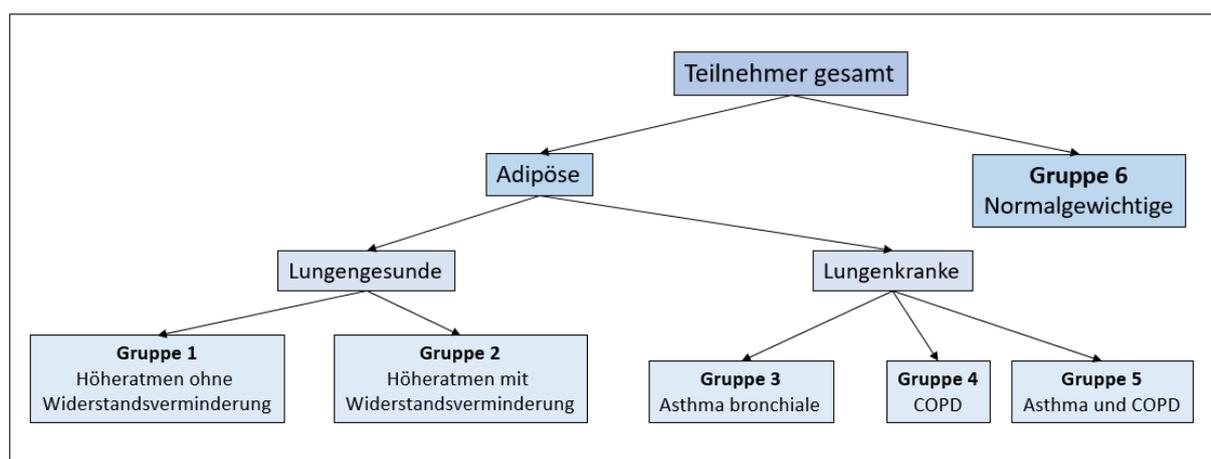


ABBILDUNG 3: Einteilung der Untergruppen 1-6. Zunächst erfolgte die Unterteilung in Adipöse und Normalgewichtige, bei Adipösen eine weitere Unterteilung, ob eine und, wenn ja, welche Lungenkrankheit vorlag. Die Unterteilung der lungengesunden Adipösen erfolgte anhand einer möglichen, durch Erhöhung der Atemlage hervorgerufenen Abnahme des expiratorischen Widerstandes

In den folgenden Abbildungen 4 und 5 sind Beispiele für Atemwegsschleifen des sRaw für die Gruppen 1 und 2 dargestellt.

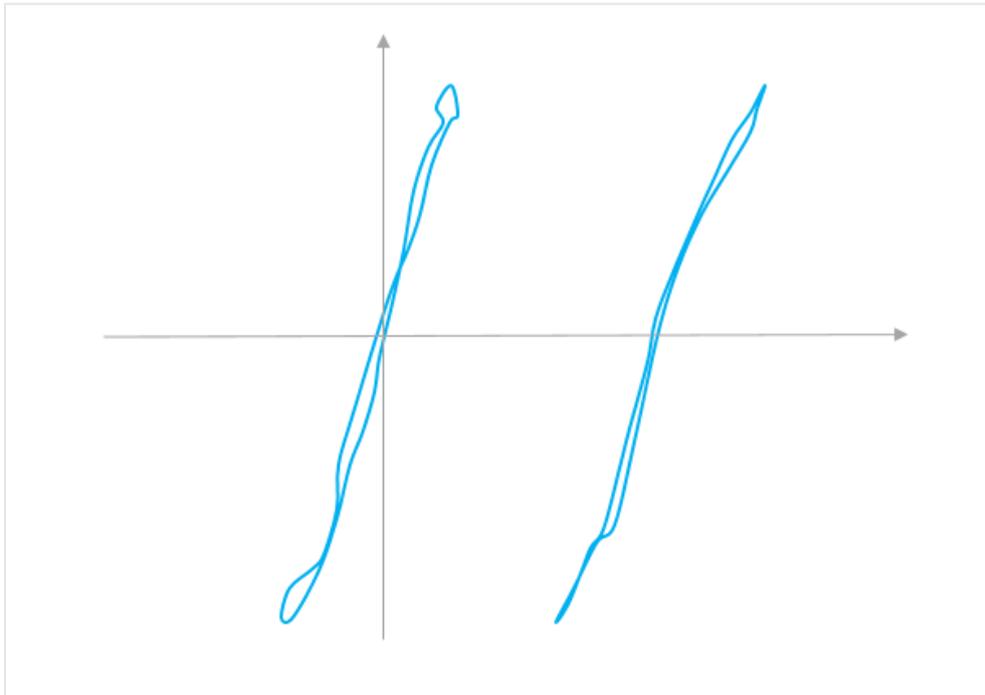


ABBILDUNG 4 Beispielkurve des sRaw eines Probanden der Gruppe 1 (lungengesunde Adipöse ohne Obstruktion). Links zu sehen ist die Atemschleife bei normaler Atemlage, rechts die Atemschleife nach willkürlicher Erhöhung der Atemlage. Beide Kurven ähneln sich stark; eine Widerstandserhöhung ist nicht erkennbar

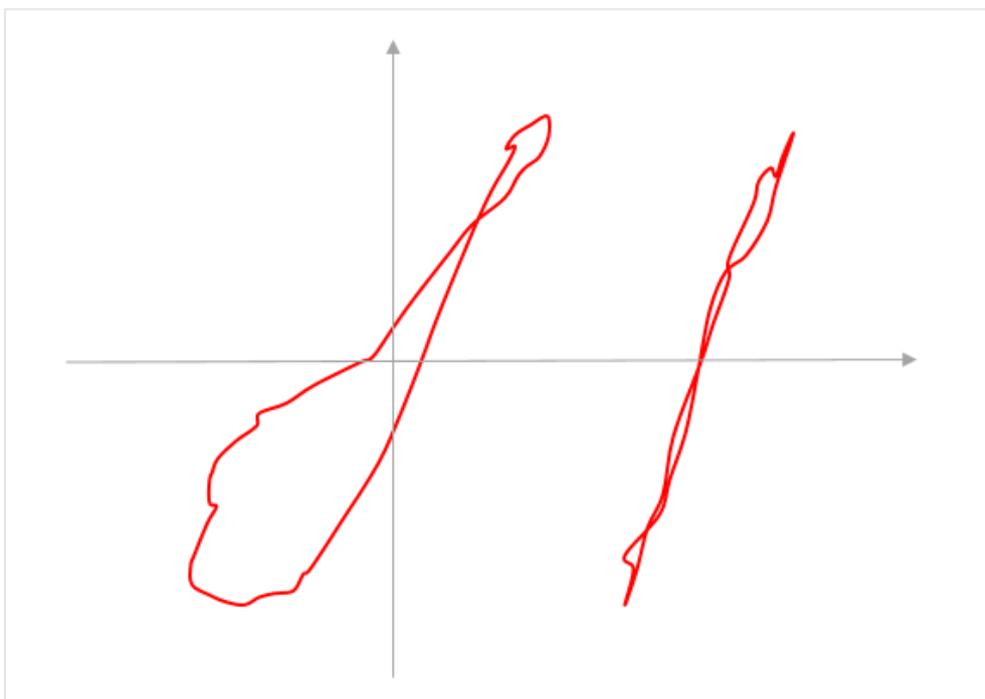


ABBILDUNG 5 Beispielkurve des sRaw eines Probanden der Gruppe 2 (lungengesunde Adipöse mit Obstruktion). Links zu sehen ist die Atemschleife bei normaler Atemlage, rechts die Atemschleife nach willkürlicher Erhöhung der Atemlage. Während in der linken Kurve eine deutliche expiratorische Widerstandserhöhung zu sehen ist, normalisiert sich die Kurve durch Erhöhung der Atemlage

In Tabelle 1 sind die anthropometrischen Daten für die 6 Untergruppen dargestellt.

TABELLE 1 Anthropometrische Daten der Gruppen 1-6, mit Geschlecht, Alter (in Jahren) und BMI (in kg/m²); angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung. In allen Gruppen lag ein höherer Frauenanteil vor, in der Kontrollgruppe ein niedrigeres Alter verglichen mit allen anderen Gruppen

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
	Adip. o. Obstr.	Adip. m. Obstr.	Asthma	COPD	Asthma+COPD	Normalgew.
Gesamt	55	11	15	5	5	23
Frauen	39	9	12	3	5	20
Männer	16	2	3	2	0	3
Alter	48,1 (± 12,2)	58,6 (± 14,7)	49 ± (12,3)	62,2 ± (7,2)	69,4 ± (12,9)	36,3 ± (14,4)
BMI	37,1 (± 6,9)	40,9 (± 6,9)	37,8 ± (6,5)	40,5 ± (10,0)	40,1 ± (8,7)	21,4 ± (1,9)

TABELLE 2 Taillen- und Hüftumfang (in cm) und Waist-to-Hip Ratio, jeweils unterteilt in männlich und weiblich, der Gruppen 1-6. Die Werte mit der höchsten Waist-to-Hip Ratio fanden sich in den Gruppen 2 und 4, während die Normalgewichtigen, wie erwartet, im Normbereich lagen

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
	Adip. o. Obstr.	Adip. m. Obstr.	Asthma	COPD	Asthma+COPD	Normalgew.
Taillenumfang w	109,9 (± 13,4)	120 ± (13,2)	109,1 (± 7,5)	124,3 (± 10,2)	120 (± 10,2)	74,6 (± 4,9)
Taillenumfang m	115,1 (± 11,6)	127,5 (± 13,4)	117,3 (± 7,5)	144 (± 8,5)		89,7 (± 0,6)
Hüftumfang w	129,4 (± 13,2)	132,7 (± 12,0)	129 (± 13,8)	126,3 (± 12,3)	132 (± 14,0)	93,6 (± 4,4)
Hüftumfang m	117,1 (± 9,8)	125,5 (± 3,5)	116 (± 6,1)	144,5 (± 24,7)		104 (± 5,3)
Waist-to-Hip ratio w	0,85 (± 0,08)	0,9 (± 0,09)	0,85 (± 0,06)	0,98 (± 0,04)	0,91 (± 0,05)	0,80 (± 0,05)
Waist-to-Hip ratio m	0,98 (± 0,06)	1,01 (± 0,08)	1,01 (± 0,09)	1,01 (± 0,11)		0,86 (± 0,04)

TABELLE 3 Klinische Daten aus der Anamnese der Gruppen 1-6. Dabei wurde für die Symptome Kurzatmigkeit und Atemnot jeweils dokumentiert, ob diese bei leichter körperlicher Anstrengung oder bereits in Ruhe auftraten. Weiter wurde nach Symptomen wie anfallsartiger Luftnot, nächtlicher Atemproblematik bzw. bereits Diagnose eines OSAS und symptomatischer Hyperreagibilität der Atemwege gefragt.

	Gruppe 1	%	Gruppe 2	in %	Gruppe 3	in %	Gruppe 4	in %	Gruppe 5	in %	Gruppe 6	in %
	Adip. o. Obstr.		Adip. m. Obstr.		Asthma		COPD		Asthma+COPD		Normalgew.	
Gesamtanzahl	55		11		15		5		5		23	
Anzahl Raucher	22	40,0	6	54,5	8	53,3	5	100,0	4	80,0	6	26,1
anfallsartige Luftnot	1	1,8	1	9,1	11	73,3	1	20,0	2	40,0	0	0,0
Kurzatmigkeit	38	69,1	9	81,8	10	66,7	5	100,0	5	100,0	0	0,0
bei Anstrengung	33	60,0	6	54,5	5	33,3	3	60,0	4	80,0		
in Ruhe u. Anstrengung	5	9,1	3	27,3	5	33,3	2	40,0	1	20,0		
Atemnot	10	18,2	5	45,5	7	46,7	4	80,0	3	60,0	0	0,0
bei Anstrengung	5	9,1	4	36,4	5	33,3	2	40,0	2	40,0		
in Ruhe u. Anstrengung	5	9,1	1	9,1	2	13,3	2	40,0	1	20,0		
nächtliche Atemprobleme	5	9,1	4	36,4	4	26,7	3	60,0	3	60,0	0	0,0
davon OSAS-Diagnose	2	3,6	3	27,3	2	13,3	1	20,0	2	40,0		
Hyperreagibilität	13	23,6	1	9,1	8	53,3	3	60,0	3	60,0	3	13,0

In Tabelle 2 ist zu erkennen, dass die Probanden in den Gruppen 2, 4 und 5 den größten Taillenumfang bei Frauen und Männern hatten, wobei die Gruppe 5 eine rein weibliche Gruppe war. Bei allen adipösen Gruppen bestand bis auf zwei Einzelpersonen (eine Frau und ein Mann) die Diagnose einer abdominellen Adipositas (ab 88 cm bei Frauen und 102 cm bei Männern). Dementsprechend war auch die Waist-to-Hip Ratio in den Gruppen 2, 4 und 5 am höchsten, wobei dieser Wert bei allen adipösen Gruppen auch pathologisch verändert war. Wie zu erwarten, zeigten dagegen die Normalgewichtigen auch einen normgerechten Taillenumfang.

Betrachtete man die gruppenspezifische Symptomatik in Tabelle 3, beobachtete man in allen Gruppen der Adipösen bei mindestens zwei Drittel der Probanden die Angabe von Kurzatmigkeit im Alltag, welche bei einigen bereits in Ruhe vorlag. Besonders bei den Gruppen 2 (Lungengesunde mit reversibler Obstruktion) und bei Lungenkranken trat auch Atemnot in Alltagssituationen auf. Weiter wurde erfragt, ob eine nächtliche Atemsymptomatik mit Atemaussetzern oder kurzzeitiger Atemnot auftrat; dies gaben ein Drittel der Patienten der Gruppe 2 und 60% der COPD-Probanden der Gruppen 4 und 5 an. In diesen Gruppen war auch der Anteil der Personen mit bereits diagnostiziertem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) am höchsten. Bei den Normalgewichtigen bestanden weder Kurzatmigkeit noch Luftnot.

Die Teilnehmer wurden auch nach einer symptomatischen Hyperreagibilität gegenüber Staub, Kälte oder Pollen gefragt, welche sich durch Symptome wie eine Atemnot oder starken Hustenreiz auszeichnete. Eine solche Symptomatik wurde vor allem von den lungenkranken Probanden angegeben, sowohl solchen mit COPD als auch solchen mit Asthma.

In der statistischen Testung konnten die Gruppen der adipösen Teilnehmer (Gruppen 1-5) signifikant von der normalgewichtigen Gruppe 6 anhand der klinischen Symptomatik unterschieden werden. Vergleich man die Gruppen der lungengesunden Adipösen ohne und mit Obstruktion (Gruppen 1 und 2), so ergaben sich im Chi-Quadrat-Test für die Symptome der Atemnot im Alltag und der nächtlichen Atemnot signifikante Unterschiede ($p = 0,049$ bzw. $p = 0,016$), während sich die Gruppen für die Symptome der Kurzatmigkeit und der anfallsartigen Luftnot nicht unterschieden. Bei dem Vergleich der lungengesunden Adipösen mit Obstruktion (Gruppe 2) mit den Probanden mit diagnostiziertem Asthma bronchiale (Gruppe 3) unterschieden sich die Gruppen nur anhand der anfallsartigen Luftnot ($p = 0,001$). Vergleich man schließlich die Gruppe der lungengesunden Adipösen mit Obstruktion (Gruppe 2) mit den Adipösen mit COPD, die aufgrund der jeweils kleinen Gruppengrößen zu einer Gruppe 4+5 zusammengefasst wurden, so waren die Gruppen nicht anhand der klinischen Symptomatik zu unterscheiden. Eine Einteilung der Gruppen anhand eines Klassifizierungsbaums mithilfe der klinischen Symptome war ebenfalls nicht möglich.

TABELLE 4 Mittelwerte und Standardabweichungen der ganzkörperplethysmographisch ermittelten Lungenvolumina (in L) und spezifischen Widerstände (in kPa*s), beide in normaler Atemlage. tot = totaler Widerstand, eff = effektiver Widerstand, IN = inspiratorisch, EX = expiratorisch. VC* = inspiratorische Vitalkapazität, statt expiratorischer, deshalb kein Sollwert. Die Sollwerte wurden gemäß EGKS (40) errechnet

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
	Adip. o. Obstr.	Adip. m. Obstr.	Asthma	COPD	Asthma+COPD	Normalgew.
ERV	0,77 (± 0,5)	0,28 (± 0,26)	0,76 (± 0,46)	0,34 (± 0,11)	0,33 (± 0,32)	1,31 (± 0,59)
ERV %Soll	68,0 (± 35,9)	28,6 (± 22,6)	71,7 (± 41,8)	41,4 (± 23,4)	50,4 (± 40,9)	104,9 (± 39,7)
IC	3,14 (± 0,77)	2,95 (± 0,70)	3,20 (± 0,45)	2,86 (± 0,96)	1,69 (± 0,56)	2,84 (± 0,63)
FRCpl	2,77 (± 0,67)	2,64 (± 0,73)	2,94 (± 0,73)	2,54 (± 0,37)	3,08 (± 0,49)	3,33 (± 0,74)
FRC %Soll	94,1 (± 11,9)	81,9 (± 11,1)	99,9 (± 13,5)	76,2 (± 6,9)	66,8 (± 11,9)	96,2 (± 7,5)
RV	1,99 (± 0,48)	2,50 (± 0,83)	2,18 (± 0,64)	2,20 (± 0,30)	2,76 (± 0,46)	2,03 (± 0,45)
RV %Soll	104,2 (± 19,1)	124,8 (± 38,1)	113,2 (± 21,8)	101,6 (± 22,2)	145,9 (± 32,9)	118,3 (± 18,4)
VC*	3,92 (± 0,81)	3,09 (± 0,56)	3,97 (± 0,50)	3,21 (± 0,87)	2,00 (± 0,37)	4,14 (± 0,85)
TLC	5,93 (± 1,00)	5,59 (± 1,24)	6,14 (± 0,76)	5,41 (± 0,85)	4,76 (± 0,81)	6,17 (± 1,08)
TLC %Soll	101,3 (± 12,3)	106,3 (± 27,0)	109,1 (± 8,8)	90,3 (± 11,6)	115,7 (± 31,3)	106,9 (± 7,4)
sRtot	0,88 (± 0,27)	2,01 (± 0,68)	1,06 (± 0,42)	1,52 (± 0,84)	2,58 (± 1,21)	0,79 (± 0,23)
sRtIN	0,88 (± 0,27)	1,46 (± 0,39)	1,01 (± 0,35)	1,24 (± 0,46)	1,78 (± 0,43)	0,75 (± 0,24)
sRtEX	1,10 (± 0,34)	5,26 (± 3,07)	1,43 (± 0,92)	2,67 (± 2,73)	6,63 (± 6,20)	1,13 (± 0,36)
sReff	0,69 (± 0,32)	1,36 (± 0,55)	0,89 (± 0,40)	1,23 (± 0,57)	1,75 (± 0,38)	0,55 (± 0,28)
sReffIN	0,61 (± 0,29)	1,01 (± 0,40)	0,78 (± 0,38)	1,04 (± 0,44)	1,42 (± 0,28)	0,47 (± 0,25)
sReffEX	0,80 (± 0,35)	1,78 (± 0,84)	1,02 (± 0,46)	1,43 (± 0,69)	2,26 (± 0,70)	0,68 (± 0,30)

4.2 Erkennen einer Adipositas-bedingten Obstruktion in der Ganzkörperplethysmographie

Um eine Adipositas-bedingte Einschränkung der Atemfunktion zu untersuchen, wurden zunächst die Gruppen 1 und 2 analysiert, da es sich bei beiden um die anamnestisch lungengesunden Adipösen handelte und angenommen wurde, dass eine mögliche Veränderung der Atemfunktion allein durch die Adipositas bedingt war. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, unterschieden sich beide Gruppen durch zwei Merkmale, erstens einen erhöhten Atemwegswiderstand in Normalatmung und zweitens eine Abnahme des Widerstandes bei erhöhter Atemlage in Gruppe 2, im Gegensatz zu Gruppe 1. Um diesen Unterschied besser zu verstehen, wurden alle Kenngrößen des spezifischen Atemwegswiderstandes (sRt, sRtIN, sRtEX, sReff, sReffIN und sReffEX) näher daraufhin analysiert, wie die Veränderungen bei Erhöhen der Atemlage ausfielen. Der spezifische Atemwegswiderstand wurde gewählt, da er sich direkt auf die Atemschleifen bezieht, während in den Atemwegswiderstand auch die Verschlussdruckmessungen eingehen.

Als Vergleichsgruppe galten die lungengesunden Normalgewichtigen der Gruppe 6, bei denen davon auszugehen war, dass keine Widerstandserhöhung der Atemwege vorlag und ebenso wenig eine Veränderung bei erhöhter Atemlage auftrat. Zum Zweck der Analyse wurden alle spezifischen

Widerstandsparameter in einem Netzdiagramm dargestellt, um sowohl das Muster der Ausgangswerte als auch das Muster und Ausmaß der durch Veränderung der Atemlage bedingten Änderungen zu visualisieren.

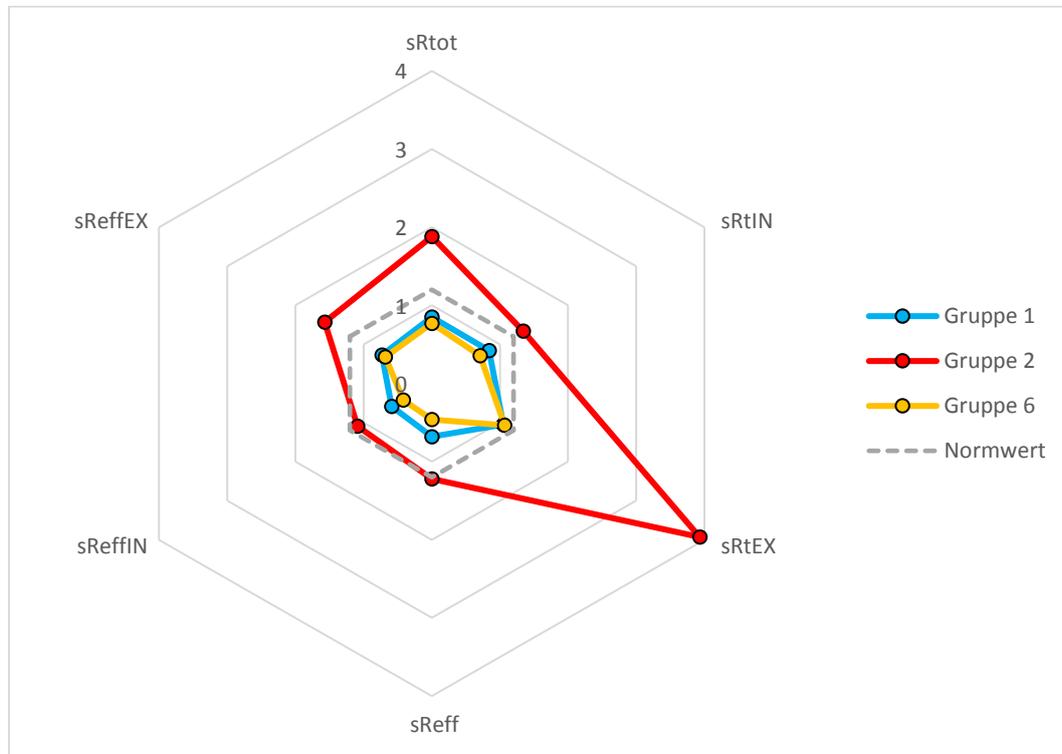


ABBILDUNG 6: Spezifische Atemwegwiderstände in kPa*s der Gruppen 1, 2 (gesunde Adipöse) und 6 (gesunde Normalgewichtige) bei normaler Atemlage (Medianwerte der jeweiligen Gruppe). Zusätzlich eingezeichnet sind die Normwerte der spezifischen Widerstände, die für den totalen und effektiven Widerstand als gleich angenommen wurden (40). Zu erkennen ist, dass zumindest für die totalen Widerstände die Werte der Gruppe 2 (Adipöse mit Atemwegsobstruktion) bei Ruheatmung außerhalb des Normbereichs von 1,2 kPa*s lagen. Im Gegensatz dazu waren die Werte von Gruppe 1 (Adipöse ohne Atemwegsobstruktion) und Gruppe 6 (Normalgewichtige) nicht wesentlich voneinander verschieden

In Abbildung 6 ist zu erkennen, dass die spezifischen Atemwegwiderstände der Gruppe 2 in der normalen Atemlage deutlich über denen der lungengesunden Adipösen sowie der Normalgewichtigen lagen; dies war besonders auffällig für die Expiration, wenn der totale Widerstand über die erreichten Spitzenwerte des Druckes ausgewertet wurde, d.h. für sRtEX. Dieser Parameter zeigte insbesondere bei Gruppe 2 die höchsten Werte, was sich physiologisch durch eine Adipositas-bedingte Verengung der Atemwege bei Expiration und damit verbundene Erhöhung des Widerstands sowie die Art der Auswertung über die Druckspitzen erklären lässt.

Aus Abbildung 6 ist ferner zu ersehen, dass zwischen den lungengesunden Adipösen der Gruppe 1 und den Normalgewichtigen praktisch kein Unterschied der Atemwegwiderstände vorlag, sowohl für

normale als auch für erhöhte Atemlage. Tendenziell ist zu erkennen, dass auch bei diesen Personen der totale expiratorische Widerstand die höchsten Werte aufwies. Der statistische Vergleich von Gruppe 2 versus Gruppe 1 und 6 erübrigte sich aufgrund der Definition dieser Gruppen (s. Abbildung 2). Beim Vergleich der Gruppen 1 und 6 zeigte Gruppe 6 für sR_{tIN} und $sReff_{IN}$ geringfügig niedrigere Werte (jeweils $p < 0,05$; Mann-Whitney-U-Test), nicht jedoch für die anderen vier Parameter, der Tendenz nach auch für $sReff$ ($p = 0,060$). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich mit einem unpaarigen T-Test. In einer Varianzanalyse (ANOVA) mit post hoc-Vergleichen nach Duncan fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 6, wohl aber ein Unterschied zu Gruppe 2. Abbildung 6 (normale Atemlage) unterstreicht, dass die in Abbildung 2 getroffene Unterscheidung zwischen den Gruppen 1 und 2 sinnvoll war und sich auf alle Messgrößen des spezifischen Atemwegswiderstands erstreckte, vor allem auf die expiratorischen. Gemäß der Fragestellung der Arbeit wurde als nächstes geprüft, ob und wie sich der spezifische Atemwegswiderstand bei willentlicher Erhöhung der Atemlage veränderte.

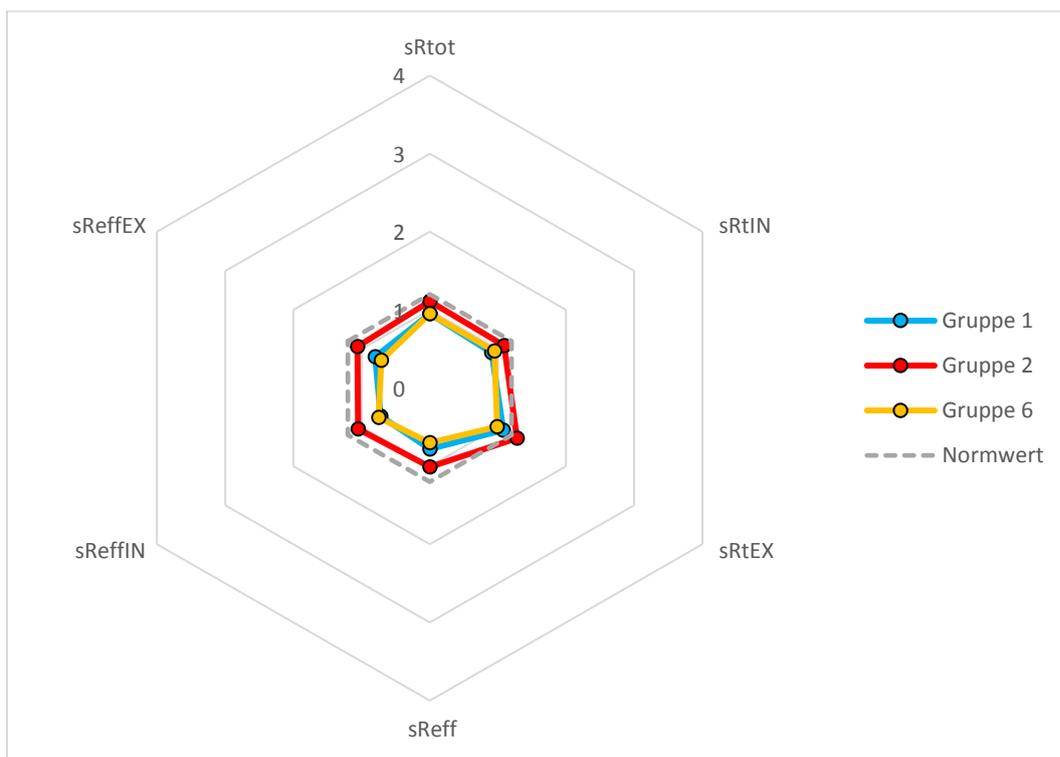


ABBILDUNG 7: Spezifische Atemwegswiderstände in $kPa \cdot s$ der Gruppen 1, 2 (gesunde Adipöse) und 6 (gesunde Normalgewichtige) bei willkürlich erhöhter Atemlage (Medianwerte). Zusätzlich eingezeichnet sind die Normwerte der spezifischen Widerstände. Bei erhöhter Atemlage fielen die Werte der Gruppe 2 sehr stark im Vergleich zur normalen Atemlage (Vergleich Abbildung 6 = normale Atemlage) und lagen fast vollständig innerhalb des Normbereichs

Ließ man folglich die Probanden ihre Atemlage aktiv erhöhen, veränderten sich vor allem die Werte der Gruppe 2 deutlich (Abbildung 7). Dabei war eine Reduktion des spezifischen Atemwegswiderstands

bei allen Messparametern zu erkennen, am auffälligsten beim sRtEX. Im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen und dem Normbereich zeigte sich, dass sich die Atemwegswiderstände durch die höhere Atemlage fast normalisierten. Ein Vergleich mittels ANOVA und post hoc-Tests nach Duncan ergab, dass auch bei erhöhter Atemlage die Gruppen 1 und 6 nicht statistisch voneinander verschieden waren, hingegen außer für sRtIN die Werte der Gruppe 2 immer noch, wenn auch geringfügig, gegenüber den Werten der anderen beiden Gruppen erhöht waren (jeweils $p < 0,05$). Ungeachtet dessen illustriert die Abbildung, dass bei Erhöhung der Atemlage zumindest eine massive Reduktion des spezifischen Atemwegswiderstandes auftrat. Diese Reduktion war auch bei Inspektion der Atemschleifen in allen Fällen klar zu erkennen (s. Abbildungen 4 und 5).

Da die willkürliche Erhöhung der Atemlage aus technischen Gründen ohne visuelle Rückkopplung erfolgte, war eine standardisierte Volumenerhöhung um beispielsweise 1 Liter nicht möglich. Selbst bei visueller Anzeige hätte erfahrungsgemäß nur ein Teil der Probanden einer quantitativen Vorgabe Folge geleistet. Dementsprechend variierten die Volumenwerte der Erhöhung der Atemlage zwischen den Gruppen und Probanden deutlich. Gleichwohl war der Effekt der Erhöhung zumindest in den Medianwerten sehr klar zu erkennen. Das Vorgehen, keine definierte Volumenerhöhung vorzugeben, wurde auch gewählt, da unter Praxisbedingungen eine derartige Standardisierung der Volumenerhöhung aufgrund der erforderlichen Mitarbeit unrealistisch ist.

Die Tatsache, dass Unterschiede im Volumen, um das die Atemlage erhöht wurde, zugelassen wurden, warf die Frage auf, ob die Veränderungen der spezifischen Atemwegswiderstände von diesem Volumen abhängen und ob es systematische Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Zu diesem Zweck ist in Abbildung 8 die Volumendifferenz gegen die Widerstandsdifferenz aufgetragen.

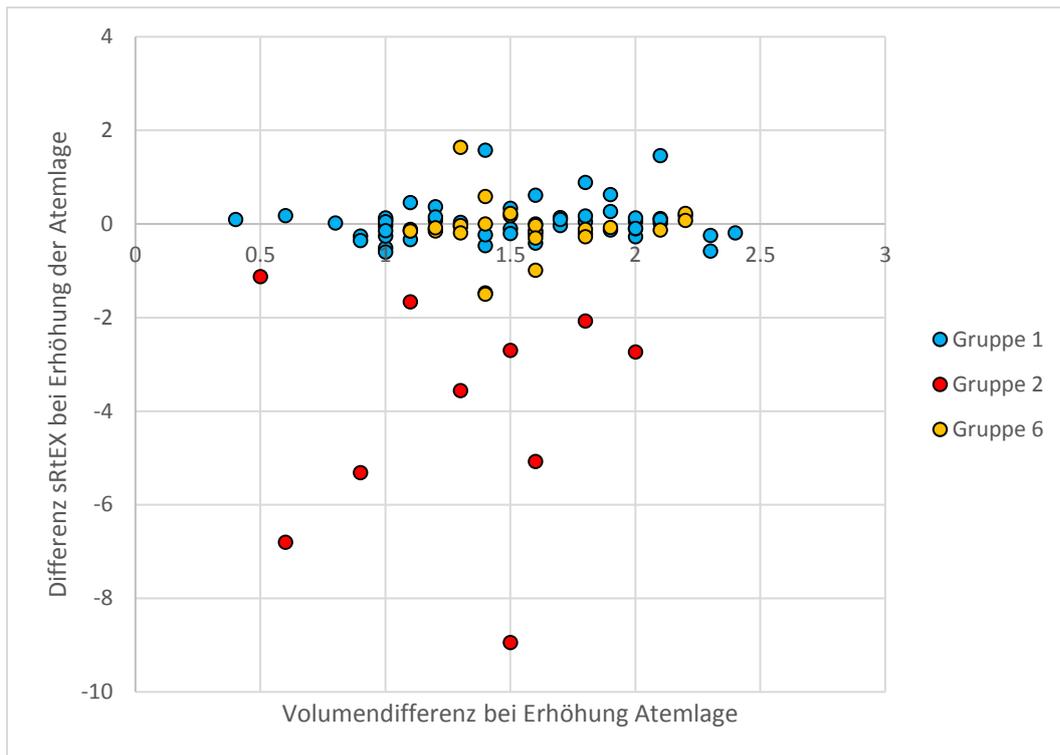


ABBILDUNG 8: Änderung des sRtEX in kPa*s aufgetragen gegen die Änderung des Volumens in L, die bei willkürlicher Erhöhung der Atemlage auftraten. In allen drei Gruppen bestand eine große Varianz bei der Volumendifferenz. Ein Zusammenhang zwischen Volumenerhöhung und Widerstandsabnahme schien nicht zu bestehen und war statistisch nicht zu belegen

Aus Abbildung 8 wird deutlich, dass eine erhebliche Streubreite in dem Ausmaß der Volumenveränderung bestand und keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden (ANOVA). Dabei variierte die Volumendifferenz zwischen 0,4 L und 2,4 L. Umgekehrt war die korrespondierende Differenz in sRtEX für Gruppe 2 hochsignifikant ($p < 0,001$) von den Gruppen 1 und 6 verschieden (ANOVA, Duncan), wie bereits in Abbildung 2 zu erkennen. Eine Korrelationsanalyse (Spearman) ergab für keine der drei Gruppen eine signifikante Beziehung zwischen der Volumen- und der Widerstandsänderung. Für die gegenwärtige Arbeit war primär von Bedeutung, dass die Volumenerhöhung bei Gruppe 2 zwar variabel ausfiel und dennoch bereits eine geringe Volumenerhöhung zu einer Verminderung des spezifischen Widerstands führte.

TABELLE 5 Ausmaß der willkürlichen Erhöhung und Erniedrigung der Atemlage durch die Probanden, Angaben in L. Für nähere Erläuterungen siehe Text

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
	Adip. o. Obstr.	Adip. m. Obstr.	Asthma	COPD	Asthma+COPD	Normalgew.
Erhöhung Atemlage						
Median	1,50	1,29	1,59	1,36	0,56	1,57
Mittelwert	1,50	1,40	1,60	1,40	0,60	1,50
Standardabweichung	0,48	0,47	0,43	0,23	0,17	0,32
Minimum	0,40	0,50	0,80	1,00	0,40	1,10
Maximum	2,40	2,00	2,40	1,60	0,80	2,20
Erniedrigung Atemlage						
Median	0,56	0,37	0,49	0,30	0,16	0,79
Mittelwert	0,50	0,20	0,50	0,30	0,20	0,90
Standardabweichung	0,37	0,36	0,36	0,07	0,05	0,41
Minimum	0,10	0,10	0,10	0,20	0,10	0,10
Maximum	1,90	1,10	1,30	0,40	0,20	1,50

Mit der Widerstandserniedrigung bei Erhöhung der Atemlage wurde also eine bereits in der normalen Atemlage bestehende, reversible Einschränkung der Lungenfunktion identifiziert. Wie an dem Verhältnis der Probandenzahlen von Gruppe 1 und 2 zu sehen ist, betraf dies 11/66, d.h. 17% der untersuchten adipösen Lungengesunden. Gleichwohl könnten auch die Probanden der Gruppe 1 eine Obstruktion entwickeln, wenn sie beispielsweise im Rahmen körperlicher Anstrengung tiefere Atemzüge vollführen, während dies bei Normalgewichtigen nicht auftritt. Aus diesem Grunde wurden die Probanden zusätzlich aufgefordert, die Atemlage willkürlich zu senken.

Bei Analyse der Änderung der spezifischen Atemwegswiderstände bei Erniedrigung der Atemlage wird deutlich, dass bei allen Gruppen, in geringem Maße sogar bei den Normalgewichtigen, insbesondere die expiratorischen Widerstände zunahmen. Bemerkenswert war, dass auch bei den lungengesunden Adipösen, die bei Normalatmung keine Obstruktion aufwiesen (Gruppe 1), es zu einem deutlichen Anstieg kam, der jedoch nicht so stark ausfiel wie derjenige in Gruppe 2, die bereits unter Normalatmung eine Obstruktion aufwies. Diese Sachlage ist in den Abbildungen 9 und 10 verdeutlicht. Ein statistischer Vergleich mittels ANOVA und Duncan-post hoc-Test ergab, dass die Gruppe 2 bei den inspiratorischen Widerständen sRtIN und sReffIN Werte zeigte, die von denen der anderen beiden Gruppen 1 und 6 verschieden waren ($p < 0,05$), während sich für die anderen Parameter aufgrund der großen Streuung innerhalb der Gruppen kein eindeutiges Bild ergab. Hierbei ist Abbildung 9 mit Abbildung 6 identisch, bis auf eine Veränderung der Skala, die der besseren Vergleichbarkeit mit Abbildung 10 dient, welche die Ergebnisse bei Erniedrigung der Atemlage zeigt. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass eine Einschränkung der Atemfunktion durch Adipositas nicht allein durch Untersuchungen in normaler Atemlage zu erfassen ist und Adipositas-assoziierte Veränderungen teilweise erst bei Annäherung der Atemlage an das RV neu auftreten. Wie in Abbildung 10 zu sehen,

trat die Widerstandserhöhung in Gruppe 1 bei sehr vielen Probanden auf und war teils größer als in Gruppe 2, in der allerdings durch die bereits erhöhten Ausgangswerte der Median der Absolutwerte höher war (s. Abbildung 9).

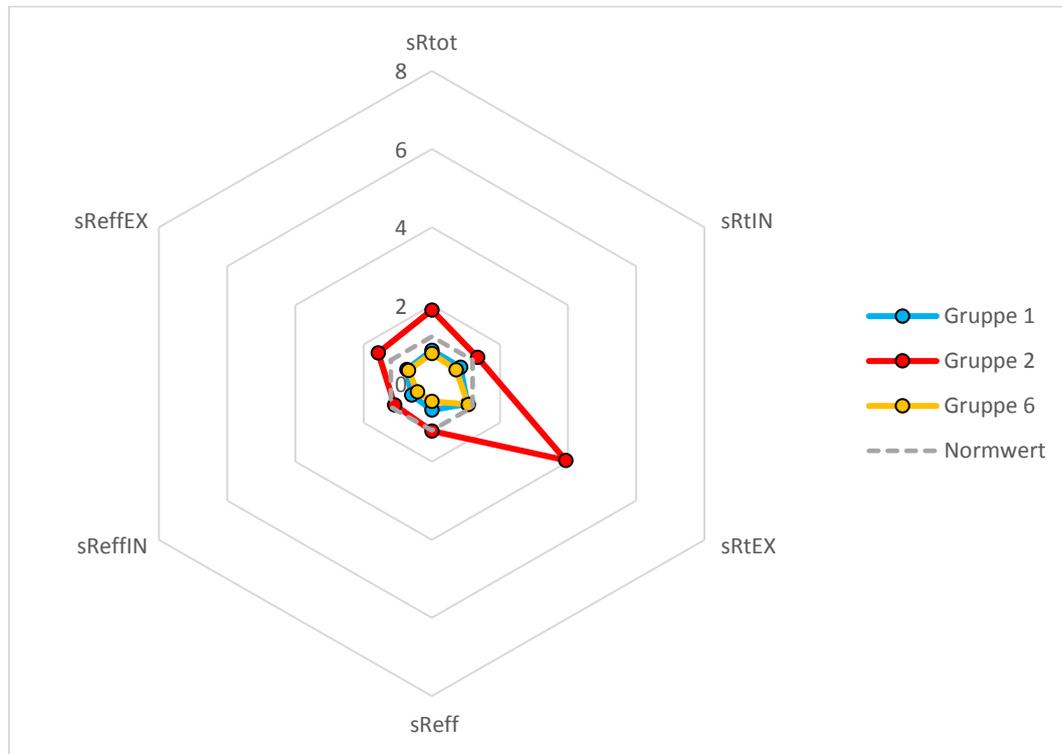


ABBILDUNG 9 Spezifische Atemwegswiderstände, in kPa*s, der Gruppen 1, 2 (gesunde Adipöse) und 6 (gesunde Normalgewichtige) bei normaler Atemlage. Zu erkennen ist die Widerstandserhöhung bei der Gruppe 2

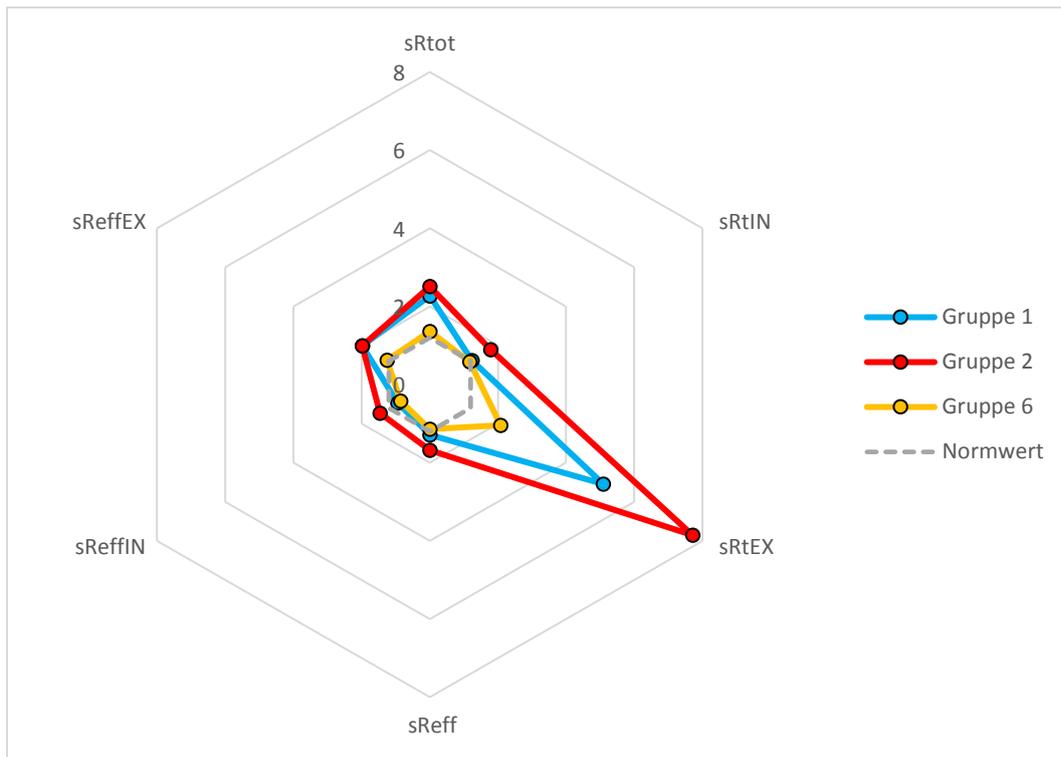


ABBILDUNG 10 Spezifische Atemwegswiderstände, in $\text{kPa}\cdot\text{s}$, der Gruppen 1, 2 (gesunde Adipöse) und 6 (gesunde Normalgewichtige) bei erniedrigter Atemlage. Durch die veränderte Atemlage kam es in allen Gruppen zu einer Widerstandserhöhung vor allem im expiratorischen Teil der Atemschleife, am stärksten bei den Gruppen 1 und 2

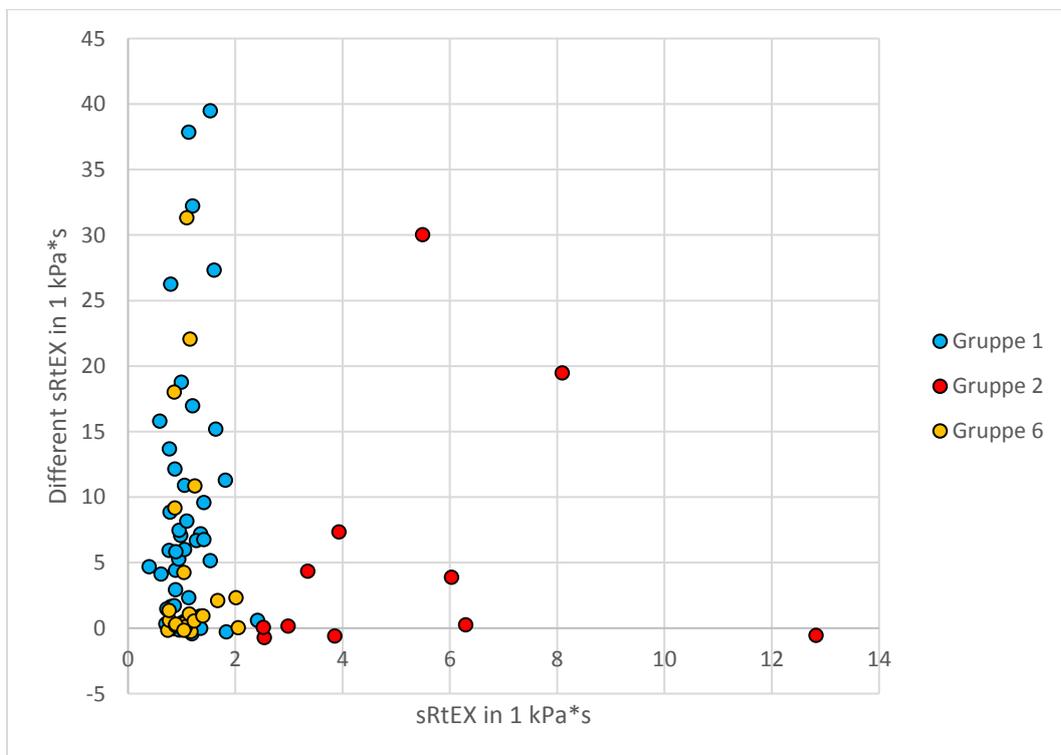


ABBILDUNG 11 Spezifischer Atemwegswiderstand in normaler Atemlage und Veränderung des $sRtEX$, in $\text{kPa}\cdot\text{s}$, bei willkürlicher Erniedrigung der Atemlage für die beiden Gruppen der adipösen Probanden. Zum Vergleich sind ebenfalls die Werte der normalgewichtigen Lungengesunden der Gruppe 6 dargestellt. Vor allem bei der Gruppe 1 und teilweise auch bei Probanden der Gruppe 6 ist eine Widerstandserhöhung bei willkürlicher Erniedrigung der Atemlage zu erkennen

Zwischen dem Ausmaß der Erniedrigung der Atemlage und der Erhöhung des spezifischen Atemwegswiderstandes bestanden keine für die Praxis verwertbaren Beziehungen, wie in Abbildung 11 zu erkennen. Insbesondere wird deutlich, dass bei Probanden der Gruppe 1 teils große Erniedrigungen der Atemlage nicht von einer messbaren Erhöhung des spezifischen Widerstandes begleitet waren. Andererseits fanden sich Probanden dieser Gruppe, bei denen auch eine geringfügige Absenkung bereits ausreichte, um zu einer Widerstandserhöhung zu führen.

Aufgrund dieser Heterogenität war es von Interesse, mögliche Prädiktoren der Widerstandserhöhung in Gruppe 1 zu identifizieren, um möglicherweise eine Messung bei veränderter Atemlage überflüssig zu machen. Zu diesem Zweck erfolgte eine Regressionsanalyse mit einer Anzahl anamnestisch leicht zugänglicher Charakteristika der Probanden einschließlich Körpermaßen. Hierbei war nur die Waist-to-Hip Ratio ein schwacher, für praktische Zwecke unbrauchbarer Prädiktor eines Anstiegs von sRtEX bei Erniedrigung der Atemlage (korrigiertes R-Quadrat = 0,064; $p = 0,034$).

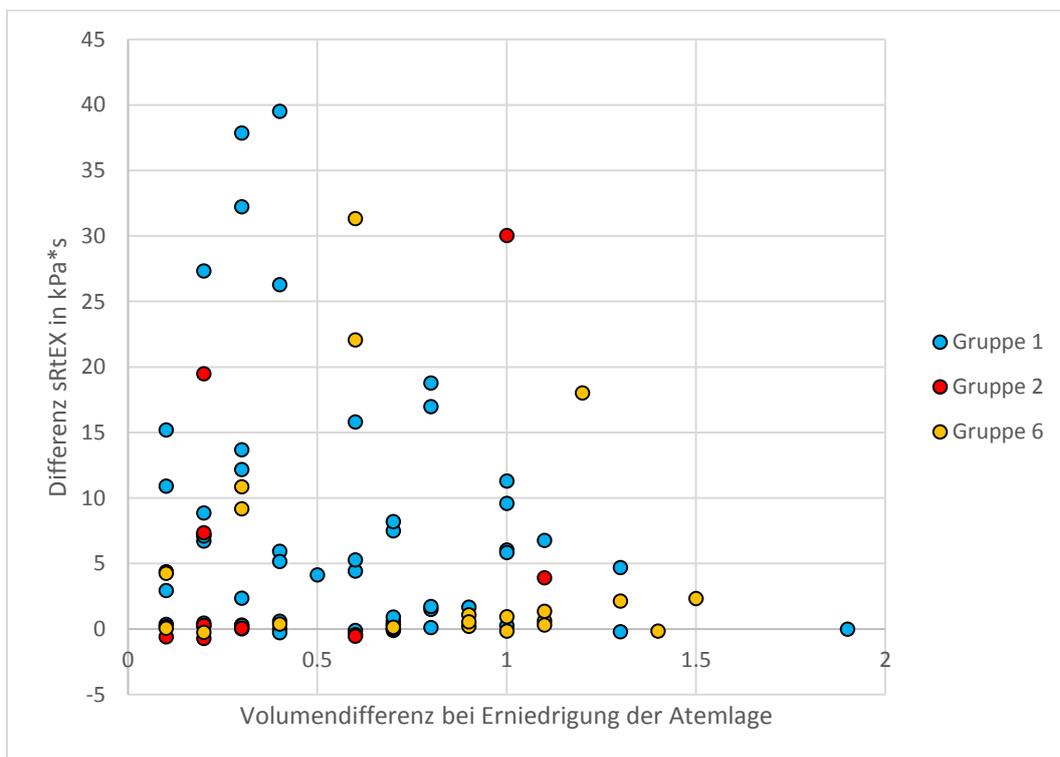


ABBILDUNG 12 Veränderung des spezifischen Atemwegswiderstands (in $\text{kPa}\cdot\text{s}$) bei willkürlicher Erniedrigung der Atemlage um Differenzvolumen (in L). Dargestellt sind die adipösen Gruppen 1 und 2 sowie die normalgewichtige, lungengesunde Kontrollgruppe 6. Dabei geht tendenziell eine höhere Widerstandserhöhung mit nur geringerer Erniedrigung der Atemlage einher

Aus Abbildung 12 wird deutlich, dass vor allem bei den Probanden der Gruppe 2 eine Senkung der Atemlage nur in sehr geringem Maße möglich war und damit auch die weitere Widerstandserhöhung nur gering ausfiel. Da diese Probanden jedoch bereits bei Normalatmung eine Obstruktion aufwiesen,

war die Frage nach einer zusätzlichen Obstruktion bei Erniedrigung der Atemlage klinisch sekundär. Die Tatsache, dass bei Gruppe 1 eine Tendenz zu sehen war, dass bei einer hohen Volumendifferenz die Widerstandserhöhung im Allgemeinen geringer ausfiel, deutet darauf hin, dass Probanden, die zu einer solchen Absenkung noch in der Lage waren, auch nur ein geringes Risiko trugen, beispielsweise bei körperlicher Belastung eine expiratorische Obstruktion zu entwickeln.

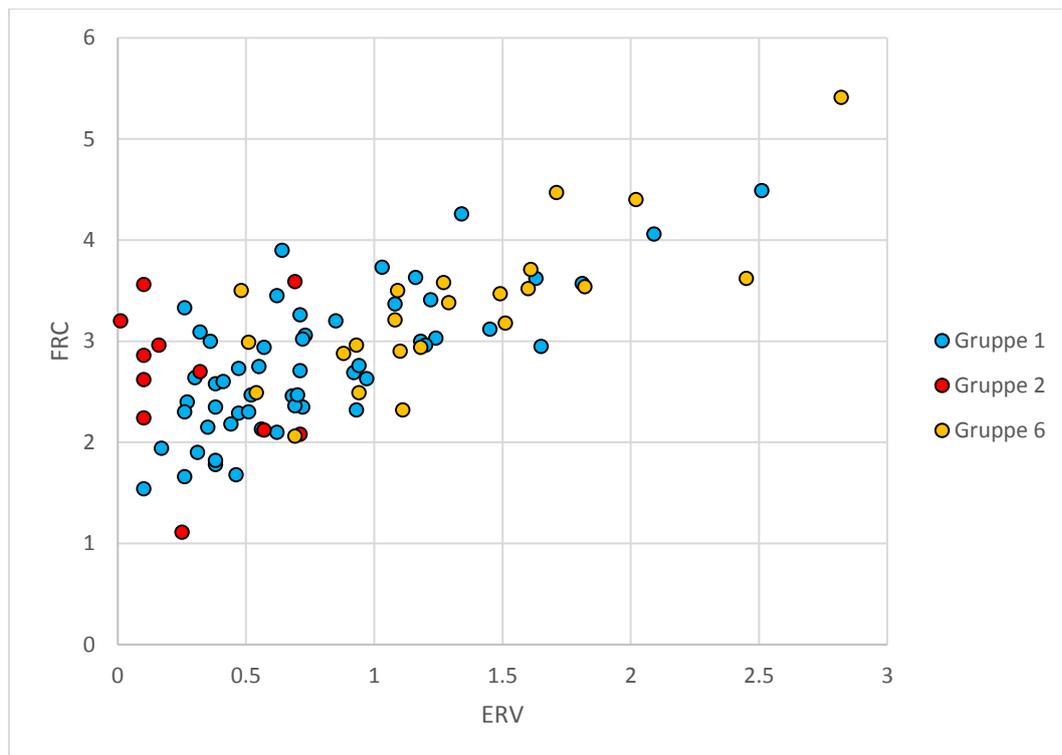


ABBILDUNG 13: Beziehung zwischen FRC und ERV (in L) in den Gruppen 1, 2 und 6 unter normaler Atemlage. Die Gruppen 1 und 6 zeigten höhere Werte vor allem im ERV und auch bei FVC gegenüber der Gruppe 2. In den Gruppen 1 und 6 sah man auch eine große Varianz

Bei der Messung im Ganzkörperplethysmographen werden ebenfalls statische Lungenvolumina erfasst. Zu erwarten ist, dass FRC und ERV bei Lungengesunden positiv korreliert sein sollten, sofern RV als konstant anzunehmen ist. In der Tat war diese Beziehung über alle Probanden gemittelt, vor allem aber bei Gruppe 1 und Gruppe 6 zu erkennen (Abbildung 13). Die Mittelwerte und Standardabweichungen, auch in Prozent vom Soll, sind Tabelle 4 zu entnehmen. Bei Gruppe 2 zeigte ERV im Allgemeinen niedrige Werte, als Ausdruck dessen, dass ERV der einzige Parameter der Ruhespirometrie war, anhand dessen diese Gruppe ansatzweise zu erkennen war (s. Kapitel Spirometrie). Beim Vergleich der Gruppen 1 und 2 waren die ERV-Werte in Gruppe 2 signifikant niedriger als die von Gruppe 1 ($p < 0,01$; Mann-Whitney-U-Test), während für FVC kein signifikanter Unterschied bestand ($p = 0,67$). Eine ROC-Analyse mit ERV als Prädiktor zur Unterscheidung der

Gruppen 1 und 2 ergab, dass bei einem ERV von $< 0,26$ L gemäß Youden-Index die höchste Erkennungssicherheit ($AUC = 0,836$; 95%KI 0,695 - 0,976) für eine Adipositas-bedingte Obstruktion (Gruppe 2) im Vergleich zu adipösen Patienten ohne Obstruktion bestand (Sensitivität = 0,964; Spezifität = 0,636). Für ERV in Prozent vom Soll (EGKS) war $AUC = 0,821$ und der optimale Cut-off-Wert betrug 32% vom Sollwert.

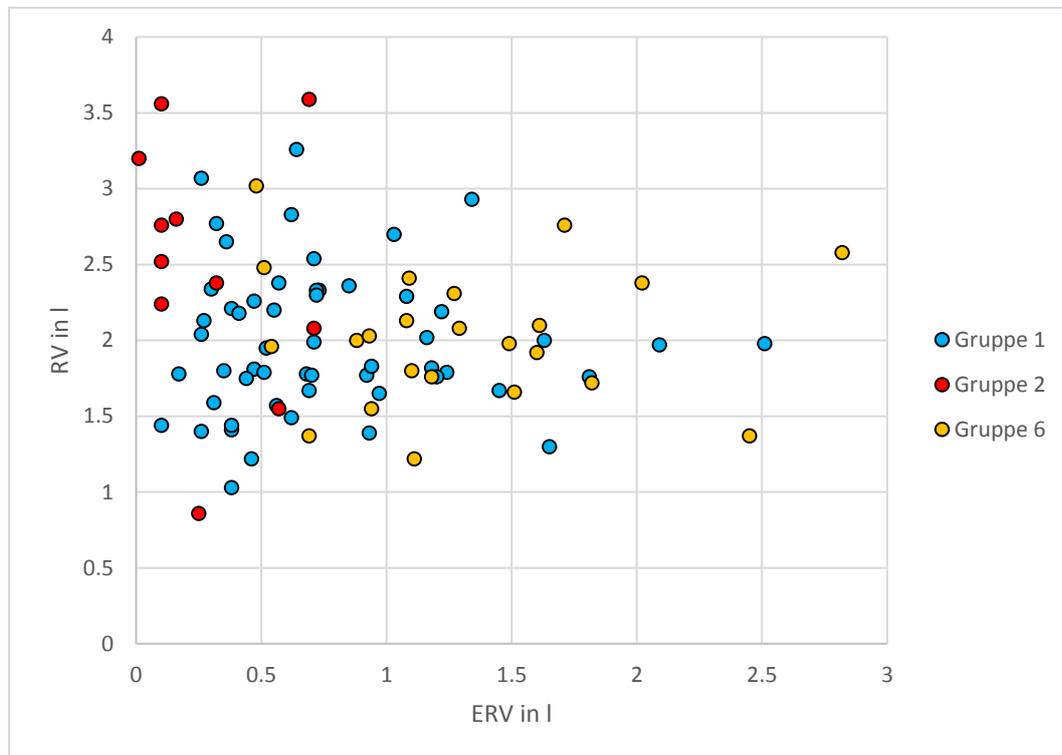


ABBILDUNG 14: Beziehung zwischen RV und ERV (in L) in den Gruppen 1, 2 und 6 unter normaler Atemlage. Bei Gruppe 2 zeigten sich eher höhere Werte des RV und niedrigere ERV Werte gegenüber den anderen Gruppen

Die Reduktion von ERV in Gruppe 2 gegenüber Gruppe 1 ging nur mit einer geringfügigen Erniedrigung von FRC einher (s. Abbildung 13) und war in der Hauptsache auf eine Erhöhung von RV zurückzuführen (s. Abbildung 14), die statistisch signifikant war ($p < 0,018$; Mann-Whitney-u-Test). Weder für FRC noch für RV ergaben sich wesentliche Änderungen, wenn statt Absolutwerten die Werte in Prozent vom Soll (EGKS) verwendet wurden ($RV \%Soll$ $p = 0,034$). Als nächstes wurden mögliche Unterschiede der totalen Lungkapazität (TLC) und der langsamen inspiratorischen Vitalkapazität (VC) analysiert.

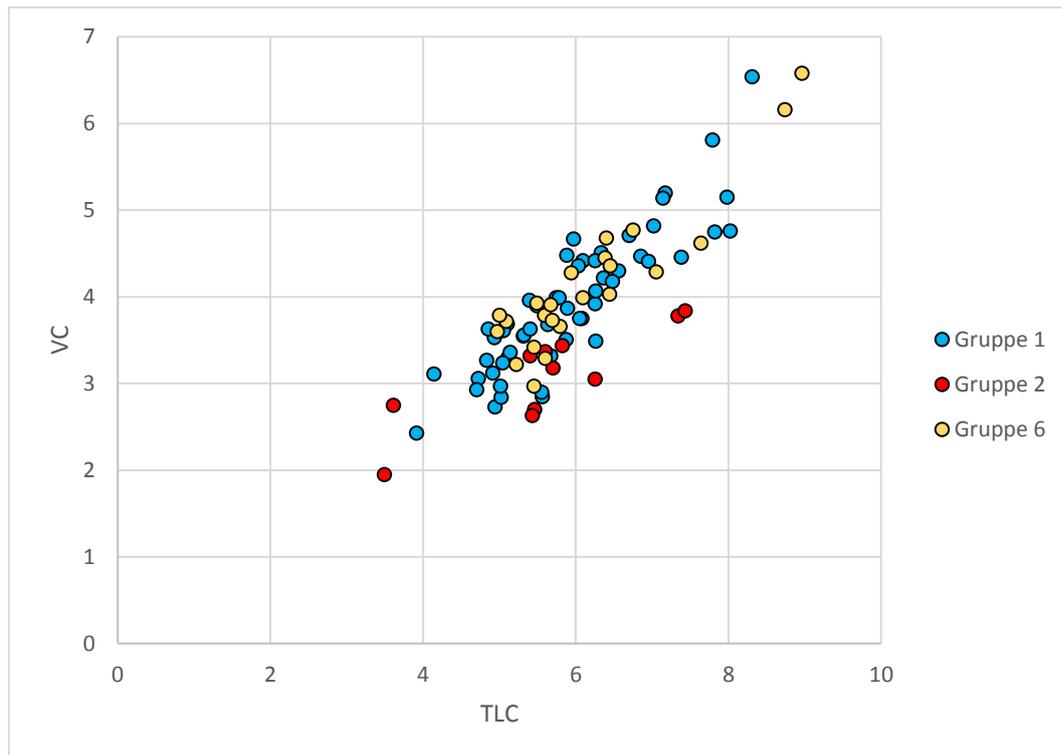


ABBILDUNG 15: Beziehung zwischen TLC und inspiratorischer VC (je in L) in den Gruppen 1, 2 und 6. Bei den Gruppen 1 und 6 zeigten sich höhere Werte für VC und TLC, jedoch mit großer Varianz. Bei Gruppe 2 war vor allem die VC erniedrigt, bei verhältnismäßig höherer TLC

Weder als Absolutwerte noch in Prozent vom Soll unterschieden sich die Werte von TLC in den Gruppen 1 und 2. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Werte der inspiratorischen VC, konsistent damit, dass bei gegebener TLC die Werte der inspiratorischen VC invers zu den Werten von RV sind (s. Abbildung 15). Daher war es von Interesse, die Werte von TLC zwischen den Gruppen 1 und 2 zu vergleichen, beziehungsweise zu analysieren, ob die Beziehung zwischen TLC und VC unterschiedlich war. Wenn man eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchführte, um die Beziehung zwischen VC und TLC zu beschreiben, fand sich eine signifikante Erniedrigung von VC bei gegebenem Wert von TLC, die damit einherging, dass die Änderung von VC mit TLC in Gruppe 2 geringer ausfiel (Interaktionsterm, $p = 0,003$). Der Wert von VC in der Erkennung von Gruppe 2 versus Gruppe 1 bestätigte sich in einer ROC-Analyse (AUC = 0,804; Sensitivität = 0,709, Spezifität = 0,818), bei einem Cut-Off-Wert von 3,5 L. Eine analoge Analyse für die Werte in Prozent vom Soll erfolgte, indem versuchsweise die Sollwerte von FVC verwendet wurden; dies sollte korrekt sein, da bei Gesunden IVC und FVC identisch sein sollten und die Abweichungen von den mittleren Normwerten in dieser Analyse nicht verwendet wurden. In diesem Falle lag der Wert von AUC bei 0,691 und der optimale Cut-Off-Wert bei 87 %Soll (FVC GLI).

Allgemein geht aus dem Vergleich der Atemvolumina hervor, dass es hier keine scharfen Grenzen zur Unterscheidung zwischen den Teilnehmern mit oder ohne Adipositas-bedingter Obstruktion gab,

obwohl sich aus ERV und VC zumindest Hinweise gewinnen lassen. Dies zeigte sich auch in den Ergebnissen einer logistischen Regressionsanalyse zur Unterscheidung der Gruppen 1 und 2. Hierbei stellten sich die Absolutwerte von ERV und VC sowie der Taillenumfang als relevante Prädiktoren heraus, während Alter, Geschlecht, Größe und BMI entfielen. Die entsprechende ROC-Kurve mit der aus der logistischen Regression errechneten Wahrscheinlichkeit hatte eine AUC von 0,921 (95%KI 0,843 – 0,998). Wenn man ERV und VC als Prozent vom Soll ausdrückte (EGKS), dann ergab sich eine AUC von 0,907 und statt des Taillenumfangs erschien das Alter als Prädiktor. Somit ist auch aus Größen, die keiner Ganzkörperplethysmographie bedürfen bereits eine Aussage über das Bestehen einer Adipositas-bedingten Obstruktion möglich.

4.3 Vergleich mit Asthma- oder COPD-Kranken

In den vorstehenden Ausführungen wurden nur die Daten von anamnestisch lungengesunden Adipösen betrachtet. Als nächstes war zu betrachten, inwieweit die Lungenfunktion von anamnestisch Lungenerkrankten durch eine Adipositas beeinflusst wird und ob man den Einfluss der Adipositas gegebenenfalls erkennen kann. Hierbei interessierte vor allem die Frage, ob durch eine willkürliche Anhebung der Atemlage eine in Ruheatmung bestehende Obstruktion reduziert oder zum Verschwinden gebracht werden kann, sodass der Patient fälschlicherweise als lungengesund klassifiziert wird. Darüber hinaus war zu klären, welches Ausmaß eine Adipositas-bedingte Obstruktion im Vergleich zu typischen Obstruktionen von Personen einnimmt, die tatsächlich eine Atemwegserkrankung aufweisen. Im vorliegenden Fall konnte die Diagnose einer obstruktiven Atemwegserkrankung als sicher angenommen werden, obwohl die Möglichkeit besteht, als lungengesunder, adipöser Patient fälschlich eine Obstruktion zugeschrieben zu bekommen. Bei diesen Vergleichen wurde nach Lungenkrankheit unterschieden in die Gruppen 3 (Asthma), 4 (COPD) und 5 (Asthma und COPD). Alle diese Patienten waren zugleich adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Zur Vereinfachung der Analyse wurden die Gruppe mit COPD und die Gruppe mit COPD und Asthma zusammengefasst (Gruppen 4+5).

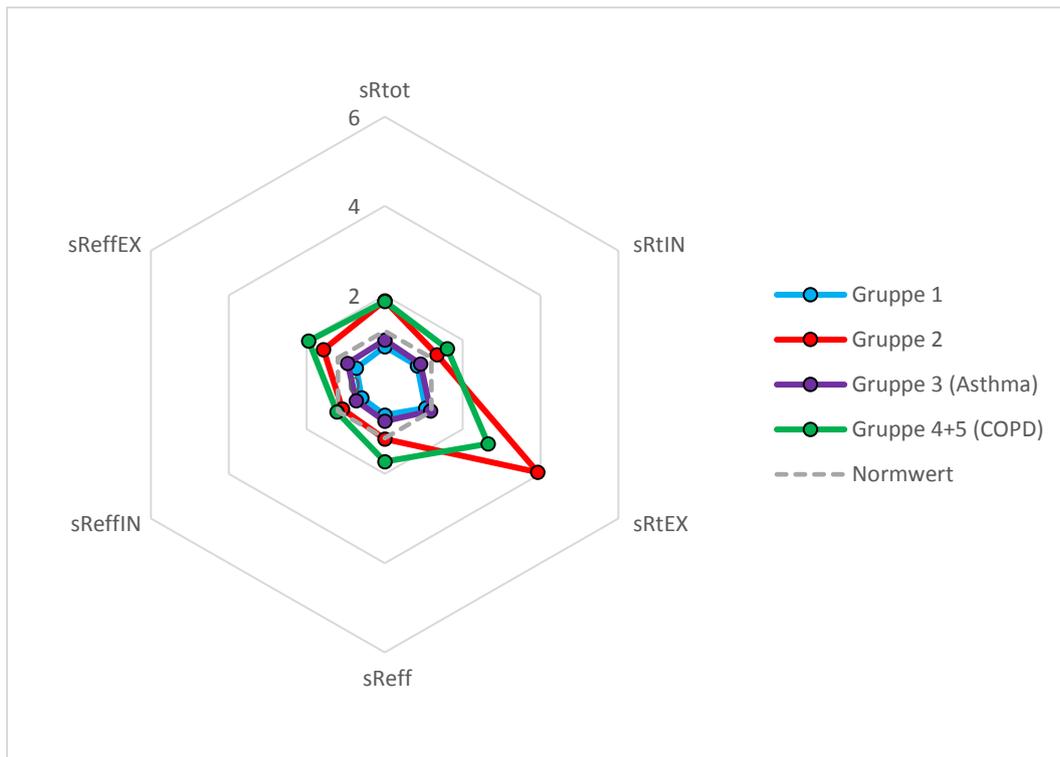


ABBILDUNG 16 Vergleich der spezifischen Widerstände in $\text{kPa}\cdot\text{s}$ (Mediane) aller adipöser Probanden (lungengesund und -krank) in normaler Atemlage. Die Probanden mit COPD wurden zusammengefasst (Gruppe 4+5). Die Gruppen 2 sowie 4+5 zeigten eine Widerstandserhöhung fast aller Werte gegenüber dem Normbereich

Entsprechend den Erwartungen zeigte die Gruppe 4+5 in Ruheatmung bereits über den Normbereich erhöhte Werte (s. Abbildung 16), insbesondere für den totalen expiratorischen Atemwegswiderstand, der gleichwohl im Median nicht so stark erhöht war wie bei den Adipösen mit Atemwegsobstruktion (Gruppe 2); im Mittelwert waren beide Gruppen sogar gleich. Die statistische Testung zeigte keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Atemwegswiderstände in normaler Atemlage bei den Gruppe 2 und der zusammengefassten COPD-Gruppe 4+5 (jeweils $p > 0,1$; Mann-Whitney-U-Test). Damit zeigten die COPD-Patienten in normaler Atemlage ähnlich erhöhte Werte der Atemwegswiderstände wie die Gruppe 2 der lungengesunden Adipösen mit Adipositas-bedingter Obstruktion. Betrachtete man nun die Gruppe 3 der Asthmatiker, so zeigte sich in der statistischen Testung kein signifikanter Unterschied zu den lungengesunden Adipösen ohne Obstruktion der Gruppe 1 ($p > 0,05$; Mann-Whitney-U-Test); beide Gruppen zeigten Widerstandswerte innerhalb des Normbereiches. Verglich man die Gruppen 2, 3 (Asthma) und 4+5 (COPD) in einer Varianzanalyse (ANOVA) mit post hoc-Vergleichen nach Duncan, fanden sich Unterschiede zur Gruppe 3 der Asthmatiker, jedoch nicht zwischen den Gruppen 2 und 4+5 (COPD), in Übereinstimmung mit den vorhergehenden Analysen.

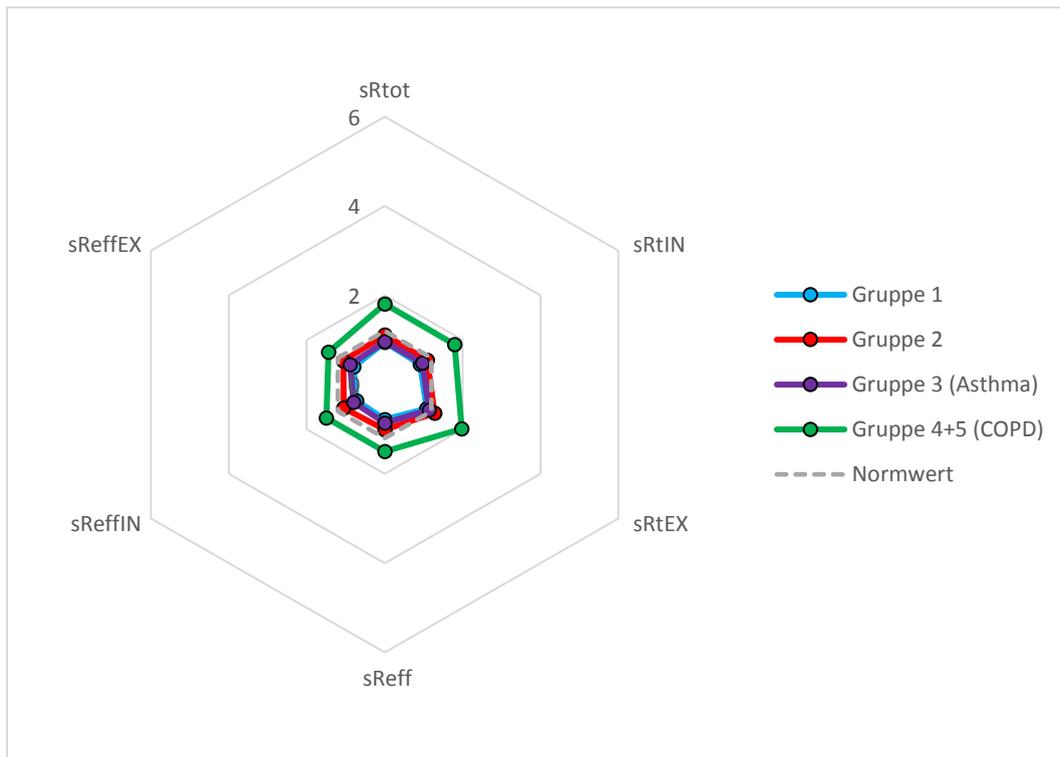


ABBILDUNG 17 Vergleich der spezifischen Widerstände in kPa*s (Median) aller adipöser Probanden (lungengesund und -krank) in erhöhter Atemlage. Wieder wurden die Gruppen 4 und 5 zu einer COPD-Gruppe zusammengefasst. Nur bei der Gruppe der COPD-Erkrankten war weiterhin eine Widerstandserhöhung erkennbar

Erhöhten die Patienten willentlich die Atemlage, sah man die in Abbildung 17 dargestellten veränderten Atemwegswiderstände. Dabei fiel auf, dass sich durch die Erhöhung der Atemlage die Widerstände der Probanden mit COPD zwar verringerten, jedoch weiterhin auf einem über den Normbereich hinaus erhöhten Wert lagen, während sich die Werte der Gruppe 2 (Adipositas-bedingte Obstruktion) normalisiert hatten. Bei den Asthmatikern der Gruppe 3 sah man keine erheblichen Änderungen der Messwerte. Somit verhielten sich die Asthmatiker mit Adipositas im Wesentlichen wie die Lungengesunden mit Adipositas ohne dadurch bedingte Obstruktion.

In der statistischen Testung konnte ein signifikanter Unterschied bei den Werten sRtIN ($p = 0,024$; Mann-Whitney-U-Test) und sRtEX ($p = 0,041$) zwischen den Gruppen 2 und Gruppe 4+5 festgestellt werden. Die anderen Parameter unterschieden sich nicht, vermutlich wegen der hohen Streuung der Messwerte. Um diese komplexe Situation zu verstehen, werden im Folgenden die Einzelwerte betrachtet.

In Abbildung 18 sind die Werte des expiratorischen Atemwegswiderstandes, die bei Höheratmung erzielt wurden, gegen diejenigen bei Normalatmung aufgetragen. Dieser wurde gewählt, da er die Veränderung der Atemschleife am besten beschreibt. Man erkennt, dass die Population der Patienten mit COPD (Gruppe 4+5) heterogen war, jedoch bis auf einen Patienten auch während Normalatmung

bereits erhöhte Werte von sRtEX aufwies (vertikale Linie). Dies galt auch per definitionem für Gruppe 2. Beim Höheratmen normalisierten sich bei fast allen Patienten der Gruppe 2 die Werte von sRtEX (horizontale Linie), nur zwei Patienten wiesen weiter deutlich erhöhte Werte auf. Bei den Patienten mit COPD (Gruppe 4+5) normalisierten sich die Werte nur bei drei Patienten, die bereits als Ausgangswerte nur geringfügige Erhöhungen aufwiesen. Ein Patient lag sowohl vorher als auch nachher im Normbereich. Vor allem dann, wenn der Ausgangswert über dem Doppelten des Normalwertes lag, war bei Patienten mit COPD kein Rückgang in den Normalbereich zu beobachten, im Gegensatz zu fast allen Probanden mit Adipositas-bedingter Obstruktion. Diese Daten demonstrieren, zusammengenommen mit den in Abbildung 17 dargestellten Medianwerten bei Erhöhung der Atemlage, dass bei Patienten mit COPD und Übergewicht, die ein gewisses Mindestmaß an Obstruktion zeigten, die Obstruktion durch das Atemmanöver der willentlichen Erhöhung der Atemlage nicht verschwand, im Gegensatz zu den Probanden mit Adipositas-bedingter Obstruktion.

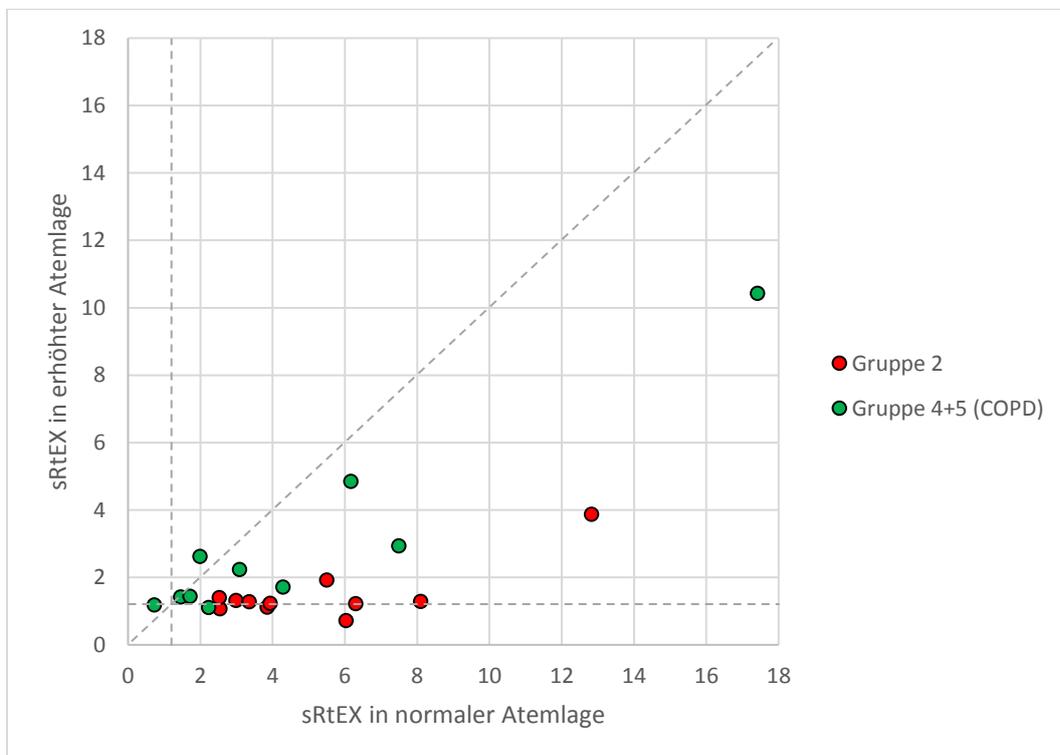


ABBILDUNG 18 Vergleich von sRtEX (in kPa*s) in Normalatmung (horizontale Achse) und in erhöhter Atemlage (vertikale Achse) in den Gruppen 2 und 4+5 (COPD). Eingezeichnet sind die Identitätslinie (Diagonale), sowie zwei Geraden, die den Normalwert von 1,2 kPa*s angeben. Man erkennt, dass bis auf einen Teilnehmer alle Teilnehmer in Normalatmung erhöhte Werte von sRtEX zeigten, bei Höheratmung jedoch im Wesentlichen nur die Patienten mit COPD. Die zugehörigen Änderungen der Atemschleifen sind in Abbildungen 5 (Gruppe 2) und 19 (COPD) dargestellt

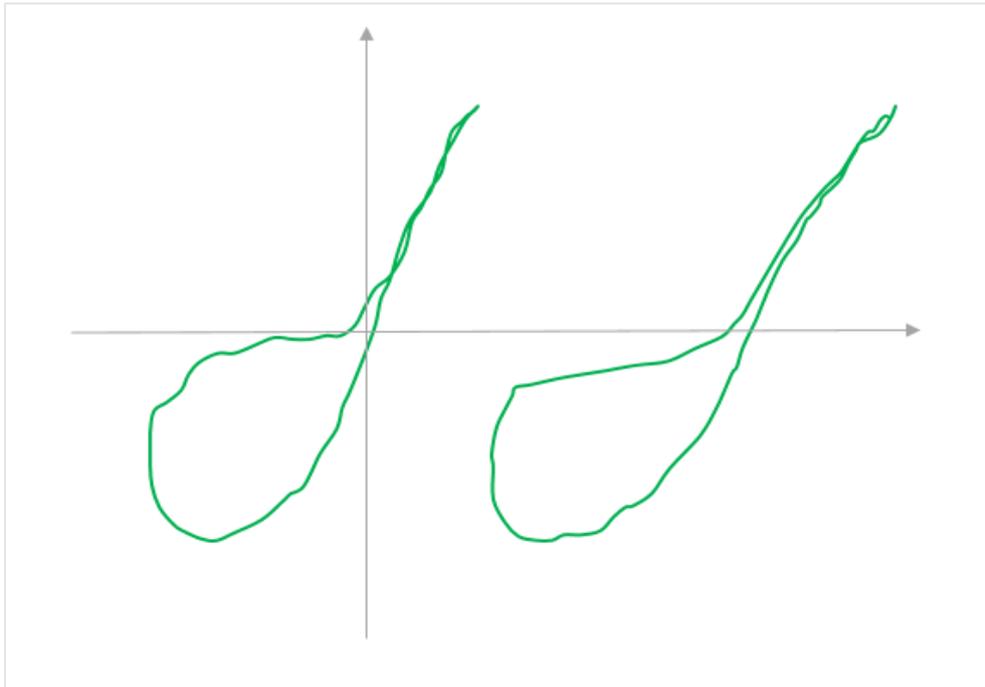


ABBILDUNG 19 Beispielkurve des sRaw eines Probanden der Gruppe 5 (Asthma und COPD). Links zu sehen ist die Atemschleife bei normaler Atemlage, rechts die Atemschleife nach willkürlicher Erhöhung der Atemlage. In der normalen Atemlage ist eine deutliche expiratorische Widerstandserhöhung zu sehen, die sich bei Erhöhung der Atemlage kaum verändert

Zieht man in Betracht, dass die in diese Studie rekrutierten Patienten mit COPD ausweislich ihrer Funktionsdaten zumeist keine ausgeprägte Ventilationsstörung aufwiesen, ferner zumindest teilweise auch die Beteiligung einer Adipositas-bedingten Obstruktion anzunehmen war, erklären sich vermutlich die Überlappungen in den Antworten der Gruppen 2 und 4+5, die in Abbildung 18 zu erkennen sind. Somit dürfte die Gefahr, einem Patienten mit COPD diese Diagnose abzusprechen und stattdessen eine rein Adipositas-bedingte Atemwegsobstruktion anzunehmen, gering sein. Gleichwohl ließen einige der Atemschleifen in der Gruppe 4+5 den Verdacht aufkommen, dass eine Adipositas-bedingte Obstruktion einen wesentlichen Anteil an der beobachteten Funktionsstörung trägt.

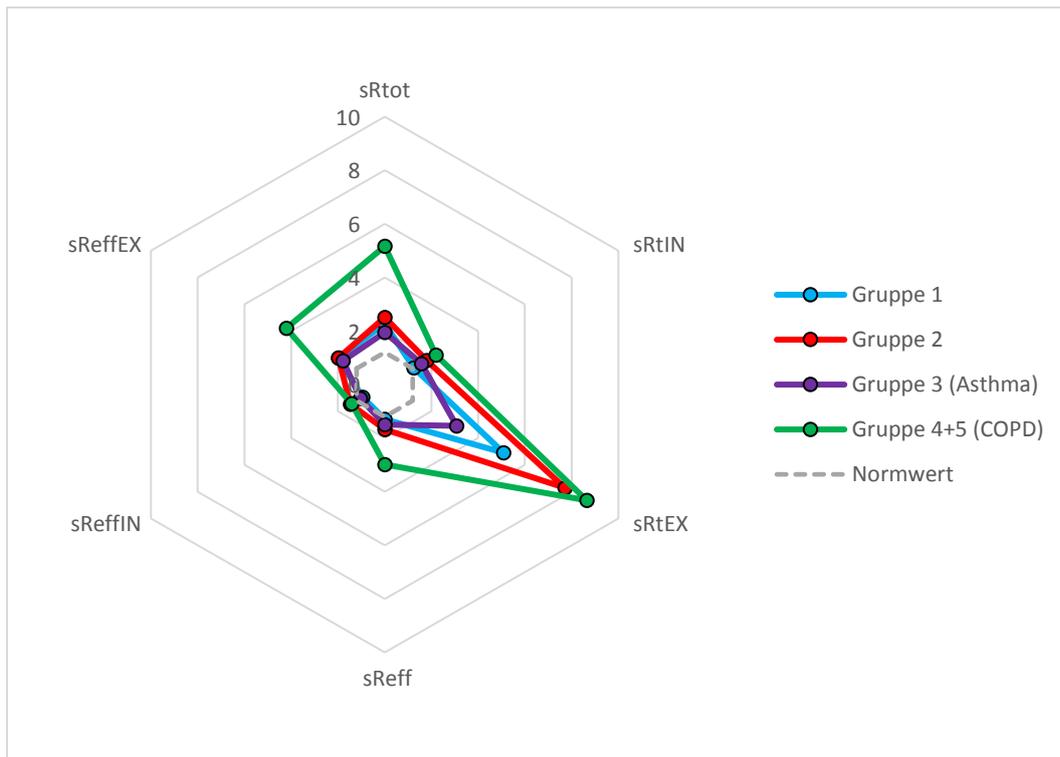


ABBILDUNG 20 Vergleich der spezifischen Widerstände (in $\text{kPa}\cdot\text{s}$, Mediane) adipöser Probanden mit Asthma (Gruppe 3) oder COPD (Gruppen 4+5) in willkürlich erniedrigter Atemlage. Zum Vergleich sind die Daten der lungengesunden Adipösen (Gruppen 1 und 2) eingeschlossen. Bei allen Gruppen kam es zu einer Erhöhung des spezifischen Widerstands, mit der deutlichsten Zunahme bei den COPD-Erkrankten (Gruppen 4+5), die noch stärker ausfiel als bei Gruppe 2. Besonders betroffen war der expiratorische totale Widerstand ($sRtEX$)

Analog den in Kapitel 4.2 durchgeführten Analysen bei willentlicher Erniedrigung der Atemlage wurden auch für die Teilnehmer mit Atemwegserkrankung entsprechende Messungen vorgenommen (s. Abbildung 20). Während die Asthmatiker nur relativ kleine Änderungen der Widerstände zeigten, trat eine erhebliche Zunahme vor allem für die adipösen Patienten mit COPD auf. Diese betraf im Gegensatz zu Gruppe 2 (adipöse Lungengesunde mit Obstruktion) nicht nur den expiratorischen totalen Widerstand, sondern alle erhobenen Widerstandsparameter, mit Ausnahme der inspiratorischen, bei denen durch die Inspiration die Erniedrigung der Atemlage wieder teils kompensiert wurde. Ein analoges Bild ergab sich, wenn statt Mediane die Mittelwerte ausgewertet wurden. Die Abbildung verdeutlicht, warum Patienten mit COPD durch eine Erniedrigung der Atemlage besonders beeinträchtigt werden und somit eine Tendenz zur Lungenüberblähung zeigen. Der Effekt betraf auch diejenigen Patienten mit COPD, deren Atemwegswiderstand in Normalatmung im Normbereich lag, und es waren keine wesentlichen Unterschiede zwischen den adipösen Lungengesunden (Gruppen 1 und 2) und den Teilnehmern mit COPD (Gruppe 4+5) zu erkennen. Dies ist in Abbildung 21 noch einmal veranschaulicht; die Abbildung zeigt die Erhöhung von $sRtEX$ bei willentlicher Erniedrigung der Atemlage gegen den Ausgangswert von $sRtEX$ bei normaler Atemlage aufgetragen.

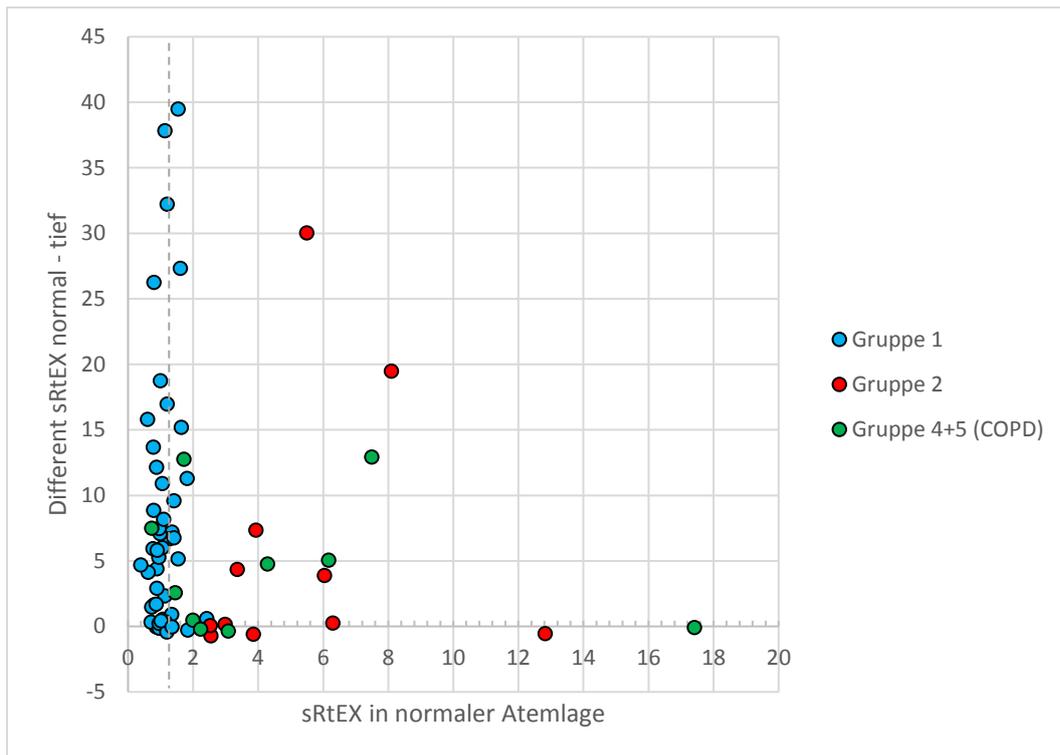
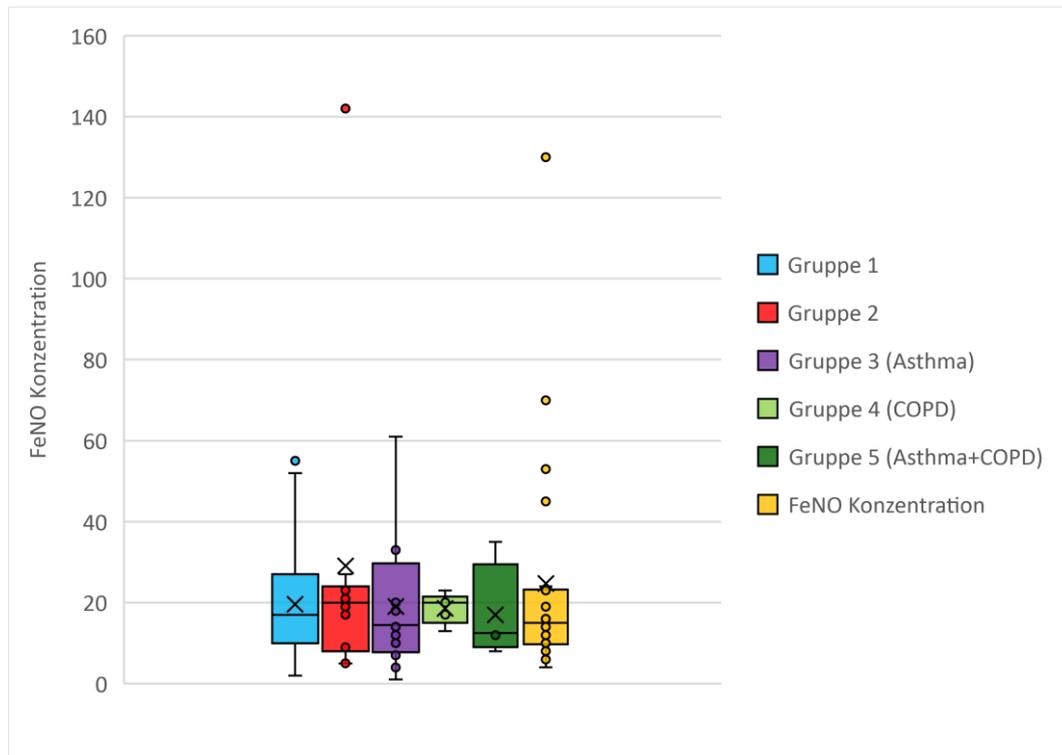


ABBILDUNG 21 Erhöhung von sRtEX bei Erniedrigung der Atemlage aufgetragen gegen den Ausgangswert bei Normalatmung (beide in kPa*s). Ferner ist als vertikale Linie die Normalwert-Linie für sRtEX (1,2 kPa*s) eingetragen. Zu erkennen ist, dass sehr viele Patienten eine deutliche Erhöhung des Atemwegwiderstandes bei Erniedrigung der Atemlage zeigten, vor allem solche mit normalen oder fast normalen Ausgangswerten. Ferner betraf dieses Phänomen in hohem Maße Patienten der Gruppe 1, was den diagnostischen Wert des Manövers der Erniedrigung der Atemlage unterstreicht. Man beachte, dass Normalpersonen (Gruppe 6) größtenteils nur einen geringfügigen Anstieg zeigten (s. Abbildung 11); diese Patienten sind der Übersichtlichkeit halber in obiger Abbildung weggelassen



ABILDUNG 22 Boxplot der expiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration (FeNO, in ppb) aller Gruppen. Bei Gruppen 3 und 5 lag eine Asthma-Diagnose vor. Auch bei Gruppen 1 und 6 waren vereinzelt erhöhte Stickstoffmonoxid-Konzentrationen messbar (s. Text). Da alle einer Therapie bedürftigen Patienten medikamentös gut eingestellt waren, war der diagnostische Wert von FeNO sehr gering. Die Darstellung erfolgt in Form eines Boxplots, welcher den Median, die Quartile, die 10- und 90-Perzentile sowie die Ausreißer anzeigt

Zur weiteren Charakterisierung wurde eine Messung der expiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration durchgeführt (FeNO). Wie bereits in Kapitel 1.4.3. beschrieben, gibt es keine einheitliche Grenzwertsetzung für die FeNO-Messung, jedoch wird aus Abbildung 22 ersichtlich, dass es sowohl bei den Asthmatikern (Gruppe 3), als auch bei den lungengesunden Adipösen ohne Obstruktion (Gruppe 1) und den Normalgewichtigen (Gruppe 6) zu einzelnen erhöhten Konzentrationsmessungen kam. Auch zeigte Gruppe 5 (Adipöse mit Asthma und COPD) gegenüber Gruppe 4 (adipöse COPD-Patienten) tendenziell höhere Werte, was auf die zusätzliche Asthmadignose bei Gruppe 5 hindeutete. Dieser Vergleich diente hauptsächlich dazu, Patienten der Gruppe 2, bei denen kein Asthma zu vermuten stand, von Patienten mit Asthma abzusetzen, in der Erwartung, dass ein niedriger FeNO-Wert einen weiteren Hinweis auf eine Adipositas-bedingte Obstruktion geben könnte. Jedoch waren die Streuungen so groß, ferner ein Teil der Asthmatiker mit Kortikosteroiden therapiert, sodass sich keine verlässliche Diagnostik ableiten ließ.

TABELLE 6 Darstellung der expiratorischen NO-Werte (Mittelwert und Standardabweichung in ppb) und Anzahl derjenigen Probanden mit anamnestischer Aerosol-Allergie und Einnahme von inhalativen Glukokortikoiden

	Gruppe 1 Adip. o. Obstr.	Gruppe 2 Adip. m. Obstr.	Gruppe 3 Asthma	Gruppe 4 COPD	Gruppe 5 Asthma+COPD	Gruppe 6 Normalgew.
FeNO	n=55	n=11	n=15	n=5	n=5	n=23
Mittelwert	19,6	29,1	19,1	18,6	17,0	24,7
Standardabw.	12,4	40,4	16,7	3,8	12,2	28,6
Allergiker	n=20	n = 2	n=12	n=1	n=2	n=10
Kortison inh.	n=1	n = 0	n=5	n=1	n=2	n=0

Als nächstes stellte sich die Frage, ob sich das funktionsanalytische Bild anders darstellte, wenn anstelle des spezifischen Atemwegswiderstandes der Atemwegswiderstand verwendet wurde. Hierbei ist zu beachten, dass sich der Atemwegswiderstand aus dem spezifischen Atemwegswiderstand durch Berücksichtigung des Lungenvolumens ergibt. Aus diesem Grunde sind die entsprechenden Widerstandswerte alle um den gleichen Faktor verschieden, sodass es genügt, einen einzigen zu betrachten. Zu diesem Zweck wurde RtEX ausgewählt, der sRtEX entsprach. Die Abbildung 1 entsprechende Abbildung für RtEX ist in Abbildung 23 dargestellt.

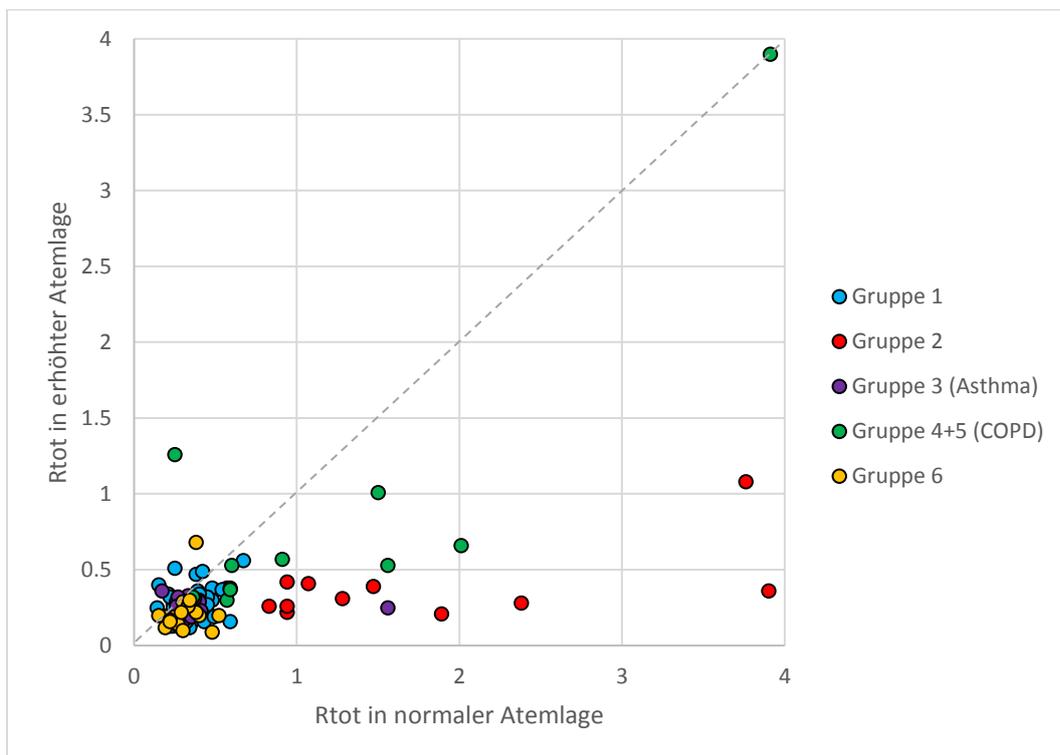


ABBILDUNG 23 Veränderung der expiratorischen Atemwegswiderstände (RtEX, in kPa*s) in normaler und willkürlich erhöhter Atemlage. Aufgetragen sind die expiratorischen totalen Atemwegswiderstände nach willentlicher Erhöhung der Atemlage gegenüber den Werten in normaler Atemlage für jeden einzelnen Probanden. Hierbei sind die Adipösen ohne Atemwegsobstruktion (Gruppe 1), diejenigen mit reversibler Atemwegsobstruktion (Gruppe 2, s. Abbildung 2), Asthmatiker (Gruppe 3), Patienten mit COPD ohne oder mit Asthma (Gruppe 4+5) sowie normalgewichtige Lungengesunde (Gruppe 6) markiert

Verglichen mit Abbildung 1 erkennt man ein ähnliches Muster, jedoch mit Werten nach Erhöhung der Atemlage, die nach unten verschoben sind; dies ist besonders gut bei der Gruppe der normalgewichtigen Lungengesunden (Gruppe 6) zu erkennen. Eine solche Verschiebung ist physiologisch zwingend insofern, als der Atemwegswiderstand in erster Näherung umgekehrt proportional dem Lungenvolumen ist. Dies war ein wesentlicher Grund, den spezifischen Atemwegswiderstand zur Erkennung einer Adipositas-bedingten Obstruktion heranzuziehen. Nur eine Reduktion des spezifischen Atemwegswiderstandes ist in der Lage, eine Reduktion des Atemwiderstandes unabhängig von Volumenverschiebungen darzustellen. Ein zweiter Grund war, dass der spezifische Atemwegswiderstand allein anhand der Atemschleifen bestimmt werden kann, während die Bestimmung des Atemwegswiderstandes die zusätzliche Bestimmung des Lungenvolumens mittels Verschlussdruckmessung erfordert, die eine zusätzliche Quelle von Variabilität und Fehlern darstellt. In Abbildung 23 ist ersichtlich, dass die Gruppe 4+5 erhöhte Werte gegenüber Gruppe 2 bei Erhöhung der Atemlage zeigte, als Indiz dafür, dass die Obstruktion durch dieses Manöver nicht zum Verschwinden gebracht wurde.

In den bisherigen Analysen wurden die Gruppen 4 und 5 zusammengefasst, um eine hinreichende Gruppengröße zu erzielen. Um zu eruieren, ob zwischen diesen Gruppen (ungeachtet eines möglichen Bias bei der Rekrutierung) ein Unterschied bestand, erfolgten einige Analysen, in denen zwischen den beiden Gruppen getrennt wurde.

In Abbildung 24 sind die absoluten Werte von RV und FRC aufgetragen; man erkennt einen im Mittel höheren Grad von Überblähung (FRC) und trapped air (RV) bei den Patienten mit COPD und Asthma, nicht jedoch mit COPD ohne Asthma, verglichen mit Asthma. Bis auf einen Patienten waren die Abweichungen vom Normwert nicht sehr hoch, als Ausdruck der Tatsache, dass für die Studie nur Patienten mit relativ leichtgradiger COPD und Adipositas rekrutiert werden konnten. Die relativ geringfügigen Veränderungen der Ausgangswerte bei einigen Patienten mit COPD legen überdies den Verdacht nahe, dass die Adipositas zu einer Reduktion der COPD-bedingten Lungenüberblähung führte. Dieser Verdacht geht konform mit der Inspektion einiger der Atemschleifen, die eher denjenigen der Gruppe 2 ähnelten als typischen Atemschleifen bei COPD. Da die vorliegende Untersuchung auf den Diagnosen basierte, die von den Patienten bei Rekrutierung angegeben wurden, ist diese Möglichkeit nicht auszuschließen, vor allem, wenn bei Adipositas gleichzeitig eine positive Raucheranamnese vorlag. Dies war bei insgesamt 9 von 10 Patienten mit COPD der Fall (s. Tabelle 3).

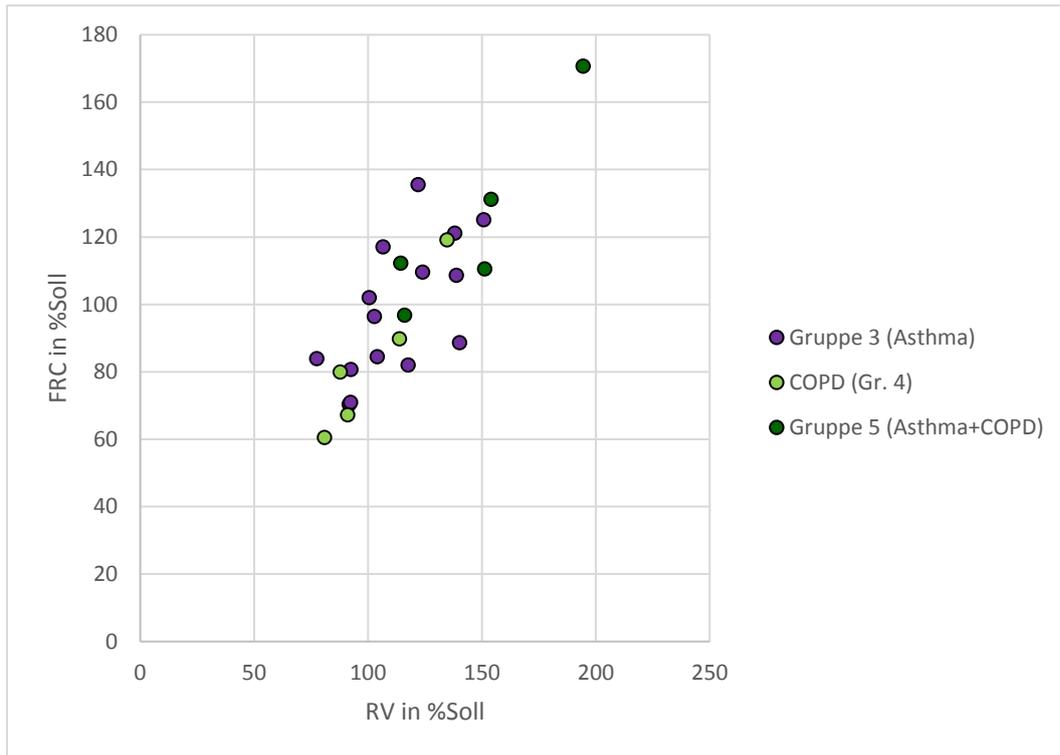


ABBILDUNG 24 Beziehung zwischen statischen Lungenvolumina bei lungenkranken Adipösen mit Asthma (Gruppe 3), COPD (Gruppe 4) oder COPD und Asthma (Gruppe 5). Die Werte sind als Prozent der Sollwerte (EGKS) aufgetragen. Man erkennt, dass die Gruppe 5 tendenziell höhere Werte von RV und FRC aufwies

4.4 Rückschlüsse aus der Spirometrie

Aus der langsamen Spirometrie, wie sie üblicherweise mit einer Ganzkörperplethysmographie zwecks Bestimmung von RV und TLC gekoppelt ist, wurden die Parameter RV und VC (inspiratorisch, langsam) bereits im Zusammenhang mit der Ganzkörperplethysmographie in Kapitel 4.2 ausgewertet. Im vorliegenden Kapitel wird diese Analyse auf die Fluss-Volumen-Kurve ausgeweitet, d.h. die dynamischen Volumina und Atemflüsse wurden mit einbezogen. Bekanntlich geht eine Adipositas zumindest mit einer Tendenz in Richtung einer restriktiven Ventilationsstörung einher. Hierbei zeigen die Fluss-Volumen-Kurven eine Neigung (41) zu einer überproportionalen Reduktion der Flussraten am Ende der Ausatmung. Somit wäre denkbar, dass auch das Muster der expiratorischen Flussraten Informationen über eine Adipositas-bedingten Obstruktion mit sich führt. Es ist klar, dass hierbei eine diagnostische Differenzierung gegenüber Asthma sowie Störungen der Funktion der kleinen Atemwege schwierig ist. Aus diesem Grunde wurde im Folgenden mit verschiedenen Ansätzen versucht, diese Frage zu beantworten.

Zu diesem Zweck wurde auch das ERV als Bestandteil einer langsamen Spirometrie in die Analyse einbezogen. Die Verteilung der ERV-Werte über die Diagnosegruppen ist in Abbildung 25 dargestellt.

Man erkennt, dass die Gruppen 2, 4 und 5 erniedrigte Werte zeigten. Dies wurde in einer Varianzanalyse (ANOVA) mit post hoc-Test nach Duncan überprüft; hierbei wurden die Gruppen 4 und 5 aufgrund der geringen Fallzahlen und der Tatsache, dass zwischen ihnen statistisch kein Unterschied bestand (t-Test), zur Gruppe 4+5 zusammengefasst. Es bestätigte sich, dass hinsichtlich ERV die Gruppe 4+5 und die Gruppe 2 nicht statistisch voneinander verschieden waren, wohl aber von den Gruppen 1 und 3, die ebenfalls nicht statistisch voneinander verschieden waren, sowie von Gruppe 6, die von allen Gruppen verschieden war. Dieses Ergebnis wurde im Prinzip durch eine Analyse der ERV-Werte in Prozent vom Soll (EGKS) bestätigt. Es unterstreicht, dass ERV bei der Erkennung einer Adipositasbedingten Atemwegsobstruktion unter lungengesunden Adipösen von Wert ist (s. Kapitel 4.2), zeigt aber zugleich, dass ERV keinen Wert hat in der Differenzierung gegenüber Adipösen mit COPD.

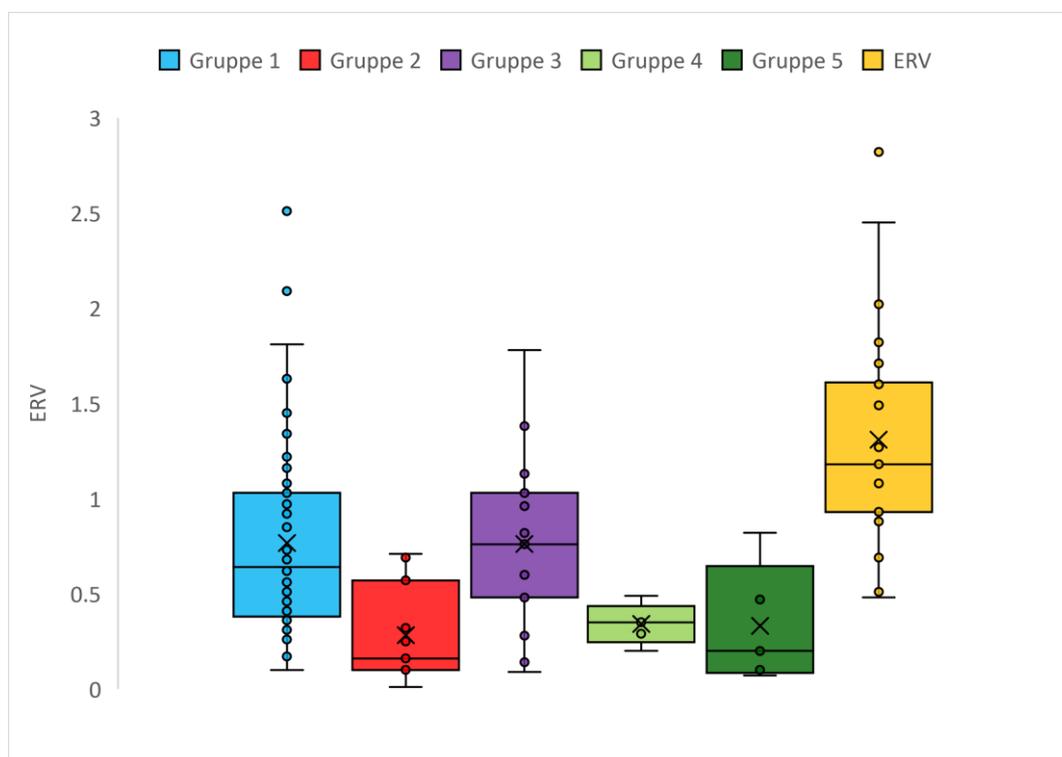


ABBILDUNG 25 Boxplot des expiratorischen Reservevolumen (ERV), das in einer langsamen Spirometrie nach der Messung von FRC bestimmt wurde. Verglichen werden die ERV-Werte (in L) für alle sechs Gruppen. Dabei zeigten Normalgewichtige die höchsten Werte, während sich die niedrigsten bei Gruppen 2, 4 und 5 fanden

Auffällig war, dass auch in Gruppe 1 und in Gruppe 3 sich einzelne Probanden mit sehr niedrigen Werten von ERV fanden. Im Vergleich dazu gab es in der Gruppe der Normalgewichtigen kaum Probanden mit einem verminderten Wert von ERV. Die Veränderung von ERV bei den Probanden mit COPD dürfte am ehesten durch einen expiratorischen Atemwegskollaps bedingt sein, der zu einem reduzierten ERV führt, obgleich die Ruheatemlage im Sinne von FRC angehoben ist und somit im Prinzip

mehr Volumen zur Verfügung stehen sollte. Im Falle des Asthma bronchiale, aber auch der COPD ist alleine aufgrund der ERV-Daten nicht zu entscheiden, inwieweit die Adipositas einen Beitrag zur Reduktion dieses Parameters korrespondierend zu einer Adipositas-bedingten Atemwegsobstruktion lieferte. Für diese Differenzierung sind die gezielten, willentlichen Veränderungen der Atemlage im Ganzkörperplethysmographen vermutlich von größerem Wert.

In den nächsten Schritten wurden sukzessive Parameter der Fluss-Volumen-Kurve beziehungsweise forcierten Spirometrie in die Analyse eingeführt. Dies erschien deswegen wichtig, weil in der klinischen Praxis eines Hausarztes allenfalls die Spirometrie als Basisuntersuchung zur Verfügung steht, nicht aber die Ganzkörperplethysmographie oder ein ähnliches Verfahren. Abbildung 26 zeigt die Werte des forciert expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV_1); diese Werte wurden anhand der Z-Scores dargestellt, die sich aus den Sollwertformeln der GLI ergaben (42). Die Z-Scores wurden gewählt, da sie die anthropometrischen Charakteristika in bestmöglicher Weise berücksichtigen; eine Darstellung in Prozent vom Sollwert ergab ein ähnliches Bild. Dabei war zu sehen, dass sich für die Gruppen 2, 4 und 5 niedrigere Werte fanden gegenüber den Gruppen 1, 3 und 6.

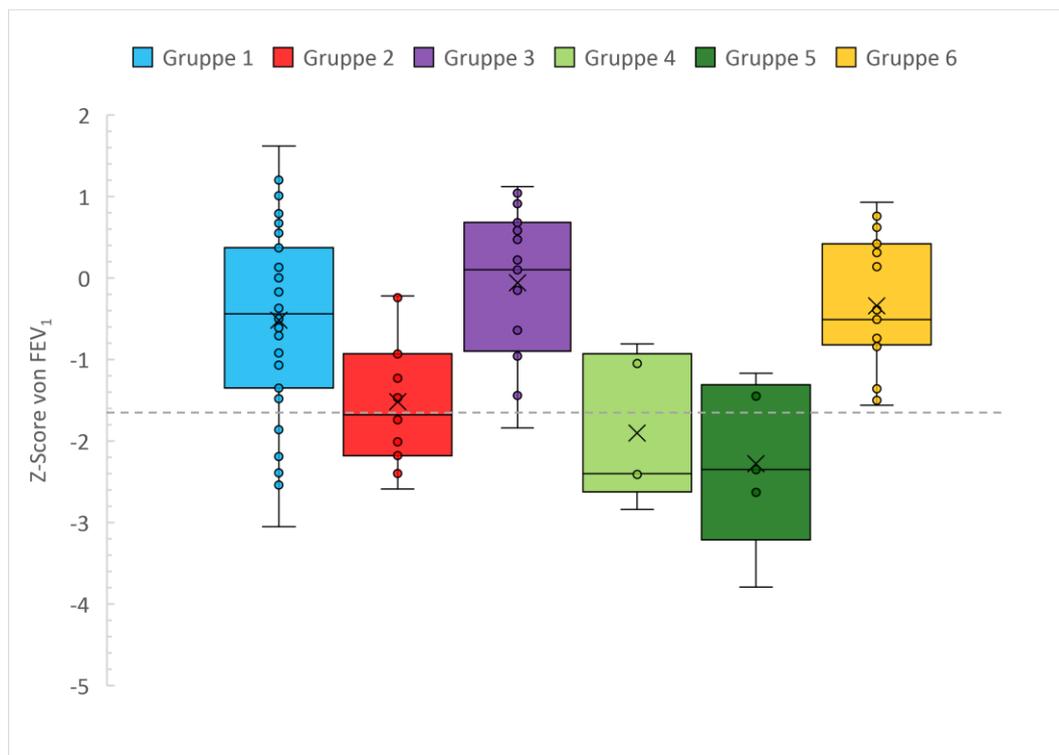


ABBILDUNG 26 Boxplot der Z-Scores für FEV_1 (Sollwerte aus GLI). Zusätzlich eingezeichnet ist eine Linie bei -1,645. Die Werte der Gruppen 2, 4 und 5 lagen zu einem großen Teil unter einem Wert von -1,645, der der unteren 5. Perzentile (LLN, lower limit of normal) entspricht. Auch für einzelne Probanden der Gruppe 1 war dies der Fall, hingegen praktisch nicht für die Gruppen 3 und 6

In einer Varianzanalyse (ANOVA) mit post hoc-Test nach Duncan für die Z-Scores, bei der die Gruppen 4+5 der Probanden mit COPD zusammengefasst wurden, waren die Gruppe 4+5 und 2 von den anderen Gruppen 1, 3 und 6 statistisch verschieden, während sich unter den letzteren kein statistischer

Unterschied finden konnte. Für die Prozent vom Sollwert von FEV₁ war die Gruppe 4+5 statistisch verschieden zum einen zur Gruppe 2 und zum anderen zu den Gruppen 1, 3 und 6, wobei die letzteren untereinander nicht verschieden waren. Wenn man mit einem Mann-Whitney-U-Test die Gruppen 1 und 2 miteinander verglich, fand sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,005$ bzw. $0,003$), allerdings ist dieser Vergleich wegen der Multiplizität paariger Tests mit Vorsicht zu betrachten. Diese Daten ließen die Vermutung aufkommen, dass FEV₁ begrenzt zur Erkennung von adipösen Lungengesunden mit Atemwegsobstruktion geeignet ist.

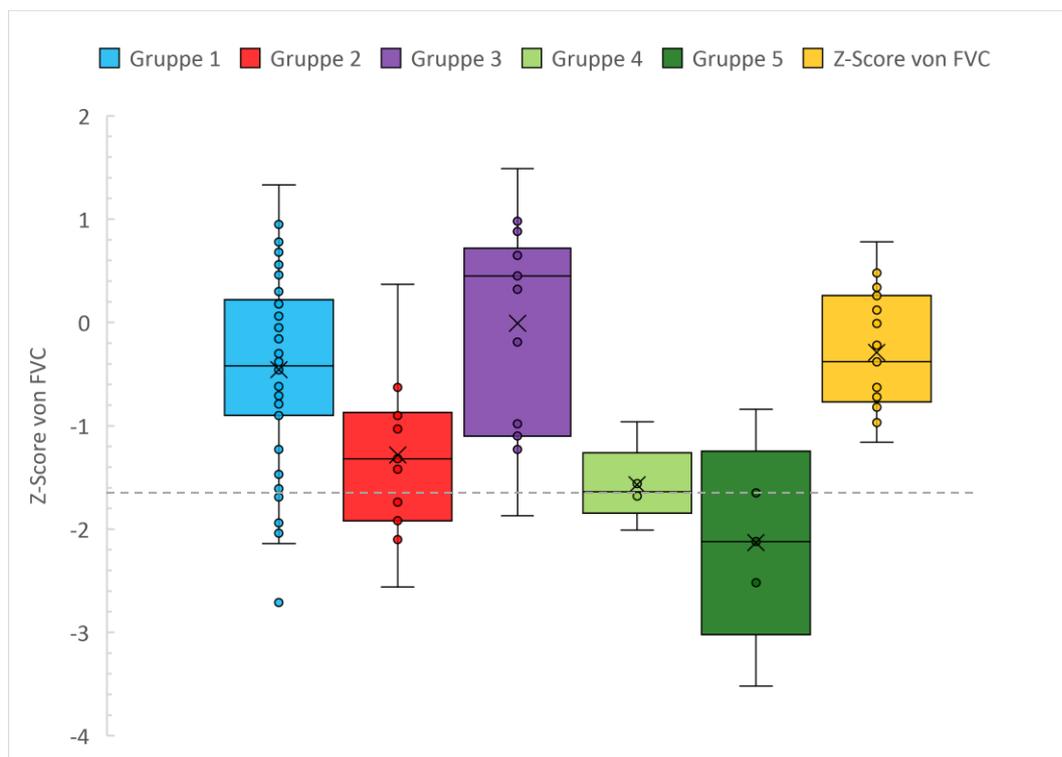


ABBILDUNG 27 Boxplot der Z-Scores für FVC (Sollwerte aus GLI). Zusätzlich eingezeichnet ist eine Linie bei $-1,645$. Die Werte der Gruppen 2, 4 und 5 lagen zu einem großen Teil unter einem Wert von $-1,645$, der der unteren 5. Perzentile (LLN, lower limit of normal) entspricht. Auch für einzelne Probanden der Gruppe 1 war dies der Fall, hingegen praktisch nicht für die Gruppen 3 und 6

Ebenfalls zur forcierten Spirometrie gehört die forcierte Vitalkapazität (FVC), die entsprechenden Daten in Form von Z-Scores sind in Abbildung 27 als Boxplots dargestellt. Es ergab sich das gleiche Bild wie für FEV₁. Statistisch gesehen waren die Z-Scores von FVC für die Gruppen 4+5 und 2 von den anderen Gruppen verschieden und wie bei FEV₁ auch waren bei dem Vergleich der Prozente vom Soll zwischen den Gruppen 4+5, der Gruppe 2 und den Gruppen 1, 3 und 6 statistische Unterschiede vorhanden. Im paarigen Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test waren die Gruppen 1 und 2 analog den Ergebnissen zu FEV₁ voneinander verschieden ($p = 0,006$ bzw. $0,004$). Diese Beobachtungen deuteten darauf hin, dass auch FVC bei der Differenzierung der Gruppen 1 und 2 einen begrenzten Wert hat.

In der klinischen Praxis ist der Quotient von FEV₁ und FVC (Tiffeneau-Wert) von großer Bedeutung. Dieser Wert findet auch in die Kriterien zur Erkennung einer COPD nach GOLD (43) Eingang, sowie in die Algorithmen zur Verdachtsdiagnose einer obstruktiven Atemwegserkrankung (39). Hierbei gilt ein Tiffeneau-Wert von < 0,7, bzw. ein Z-Score < -1,645 als Kriterium. In Abbildung 28 sind die Quotienten von FEV₁ zu FVC als Boxplot aufgetragen, ferner sind zusätzlich in Tabelle 7 die Z-Scores angegeben.

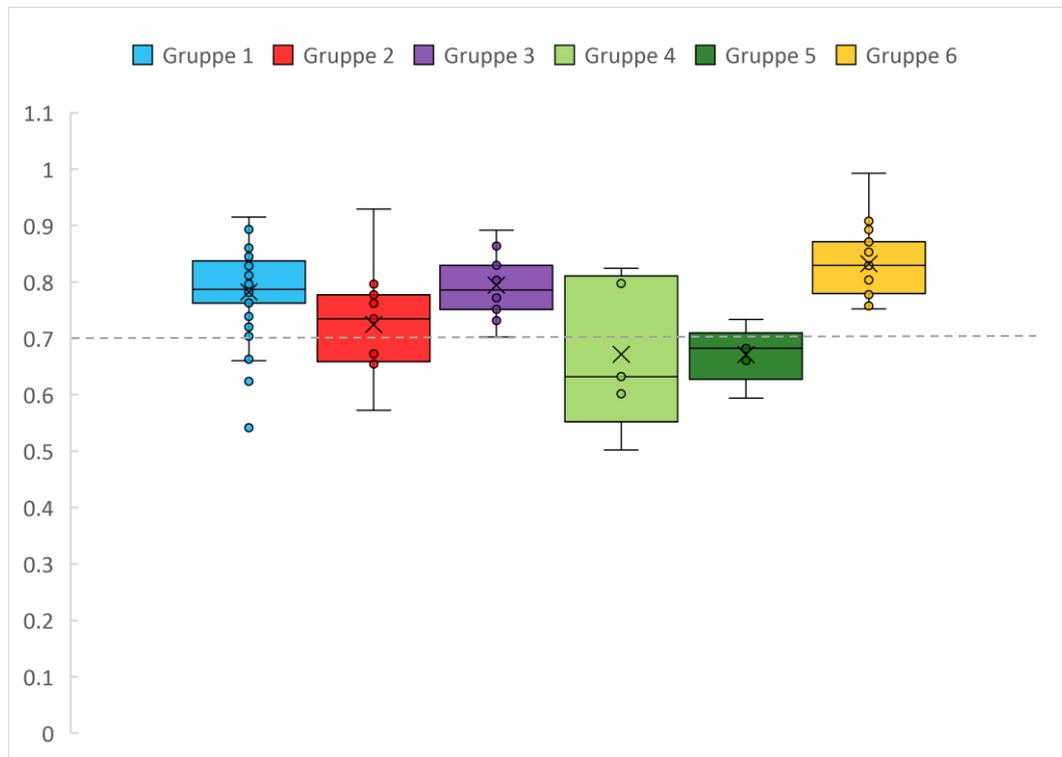


ABBILDUNG 28 Boxplots der Tiffeneau-Werte. Man beachte die Ähnlichkeit der Werte der Gruppen 4, 5 und 2. Zu den statistischen Unterschieden s. Text

Ein Vergleich der Quotienten mittels Varianzanalyse und post hoc-Test ergab, dass die Gruppe 4+5 und die Gruppe 2 als nicht voneinander verschieden gelten konnten und dass ferner Gruppe 6 (normalgewichtige Lungengesunde) von den anderen Gruppen bezüglich des Tiffeneau-Wertes verschieden war. Die Gruppen 1 und 3 waren nicht eindeutig zu separieren, in jedem Fall aber von den Gruppe 4+5 sowie Gruppe 6 verschieden. Wenn man den Z-Score zur Analyse heranzog, ließ sich keine Gruppe mehr abgrenzen. Die ähnlichen Werte für den Tiffeneau-Index der Gruppen 1 und 2 sind in Zusammenschau mit den signifikant verschiedenen Werten von FEV₁ und FVC Ausdruck der Tatsache, dass sowohl FEV₁ als auch FVC in ungefähr gleichem Umfang eingeschränkt waren und somit, funktionell gesehen, eine restriktive Ventilationsstörung vorlag. Bezüglich der hohen Tiffeneau-Werte in der Gruppe der Patienten mit Asthma ist zu bemerken, dass alle eingeschlossenen Patienten mit Asthma in stabilem Zustand und medikamentös gut eingestellt waren. Zusammengenommen deuteten diese

Beobachtungen darauf hin, dass der Quotient FEV₁ zu FVC nur sehr eingeschränkt zur Erkennung einer Atemwegsobstruktion geeignet war, die auf Adipositas zurückzuführen war.

TABELLE 7 Spirometrie: Prozent vom Soll für Werte FEV₁ und FVC, zusätzlich Z-Score des Tiffeneau-Wertes für alle sechs Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung). Die relativ hohen Werte der Gruppen 4 und 5 sind auf die große Varianz der kleinen Gruppen (je nur 5 Probanden) zurückzuführen. [Auszug Einzelwerte Tiffeneau-Wert Z-Score Gruppe 4: 0,97 und 0,27; Gruppe 5: 1,46 und 0,17]

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
Anzahl	55	11	15	5	5	23
FEV1 Proz. Soll	93,7 (± 14,4)	78,3 (± 10,6)	99,3 (± 11,9)	70,4 (± 15,3)	63,66 (± 12,2)	95,6 (± 9,6)
FVC Proz. Soll	94,1 (± 11,9)	81,9 (± 11,1)	99,9 (± 13,5)	76,2 (± 6,9)	66,8 (± 11,9)	96,2 (± 7,5)
Z-Score Tiffeneau	-0,19 (± 0,83)	-0,52 (± 1,05)	-0,10 (± 0,94)	-0,85 (± 1,46)	-0,58 (± 1,16)	-0,15 (± 0,73)

In Abbildung 28 ist zusätzlich die Linie bei einem Wert von 0,7 eingezeichnet, die als spirometrisches Kriterium für das Bestehen einer COPD nach GOLD gilt (44). Zu erkennen ist, dass eine Reihe von Patienten mit COPD dieses Kriterium erfüllten, jedoch nicht alle dieser Patienten, sodass sich in der untersuchten Patientengruppe auch Patienten des früher üblichen, inzwischen nicht mehr offiziell geführten Schweregrades „GOLD 0“ befanden. Auch von den Patienten der Gruppe 2 zeigten einige FEV₁/FVC-Quotienten < 0,7, während dieses bei keinem der Patienten mit Asthma zutraf. Wenn also eine Fehlklassifikation auf Basis der Spirometrie auf Patienten der Gruppe 2 zutraf, dann die fälschliche Zuordnung zu einer COPD.

Als nächstes stellte sich die Frage, welche Informationen über das Vorhandensein einer Adipositas-bedingten Obstruktion aus den Atemflüssen abzulesen war. In Abbildung 29 sind die Mediane der Atemflüsse in absoluten Werten (L/s) aufgetragen. Man erkennt, dass die niedrigsten Werte bei Patienten mit COPD auftraten, intermediäre Werte bei Probanden der Gruppe 2 und hohe Werte bei Probanden der Gruppe 1 sowie bei adipösen Asthmatikern und normalgewichtigen Lungengesunden.

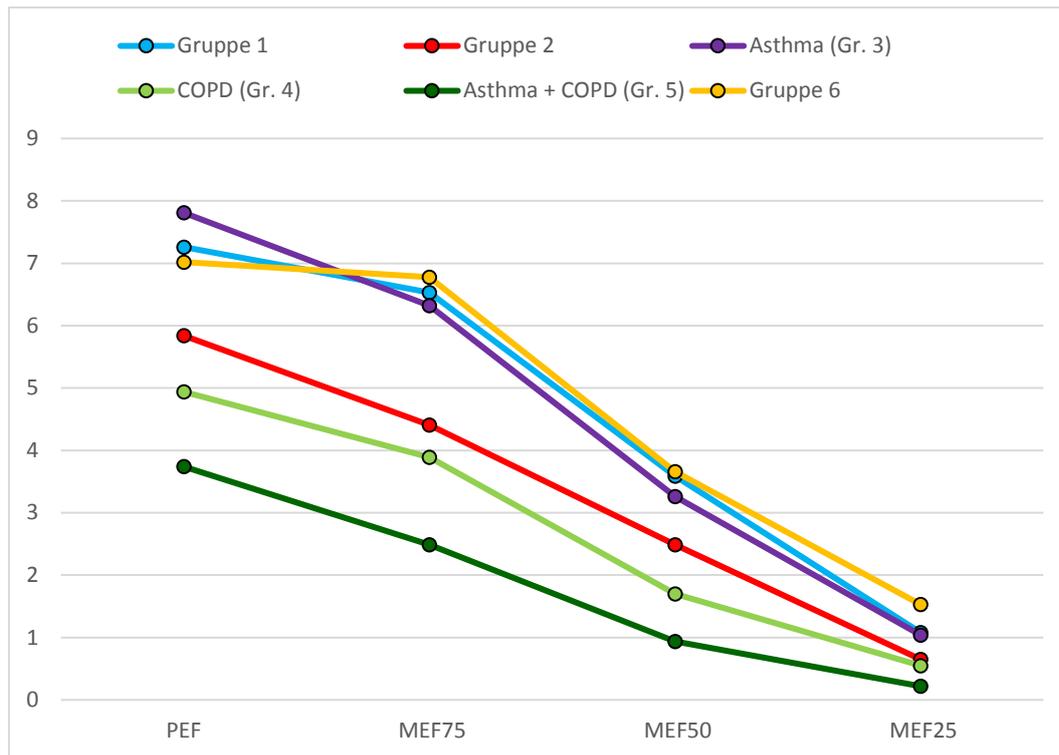


ABBILDUNG 29 Absolutwerte der Atemwegsflows (in L/s) in der Spirometrie. Gruppen 1, 3 und 6 sind sich ähnlich, dagegen zeigen Gruppe 2 und besonders COPD-Patienten schlechtere Werte. PEF = peak flow, MEF75/50/25= maximal expiratorischer Flow bei 75%/50%/25% der ausgeatmeten Luft. Diese Abbildung ist nur bedingt eine Darstellung der Fluss-Volumen-Kurve, da der Abstand zwischen PEF und MEF75 darstellungsbedingt größer ist als real gemessen. Zu den Ergebnissen der statistischen Vergleiche s. Text

Zur näheren Analyse wurden die Werte der Gruppen mithilfe einer ANOVA sowie post hoc-Tests nach Duncan verglichen; hierbei wurden die Gruppen 4 und 5 wieder zur Gruppe 4+5 zusammengefasst. Dabei konnten für die Parameter PEF, MEF50 und MEF25 die Gruppen 2 und 4+5 statistisch von den Gruppen 1, 3 und 6 unterschieden werden, während die Gruppen 2 und 4+5 voneinander nicht verschieden waren, ähnlich die Gruppen 1, 3 und 6. Bezüglich MEF75 war zusätzlich die Gruppe 2 von der Gruppe 4+5 statistisch verschieden. Diese klaren Unterschiede konnten darauf zurückzuführen sein, dass unterschiedliche anthropometrische Merkmale zwischen den Gruppen vorlagen. Aus diesem Grund wäre die Verwendung von Sollwerten zur besseren Vergleichbarkeit der Gruppen sinnvoll. Bedauerlicherweise stehen für die Parameter PEF, MEF75, MEF50 und MEF25 nur heterogene Sollwerte zur Verfügung, deren Vergleichbarkeit nicht klar ist.

Zumindest für FEF2575 und FEF75 existieren neuere Sollwerte nach GLI (42). Diese Sollwerte wurden herangezogen, um MEF50 und MEF25 zu bewerten. Hierbei ergab sich, dass für FEF2575 die Gruppe 4+5 (Patienten mit COPD) von den anderen Gruppen unterschieden war, während diese statistisch gesehen gleiche Werte zeigten. Für FEF75 konnte die Gruppe 2 weder von der Gruppe 4+5 noch von den statistisch nicht verschiedenen Gruppen 1, 3 und 6 unterschieden werden. Dieses Ergebnis

unterstrich, dass für die in Abbildung 29 dargestellten Unterschiede zumindest teilweise Unterschiede der anthropometrischen Charakteristika verantwortlich waren. Ferner ist möglich, dass die Werte des Atemflusses durch die Unterschiede in FVC beeinflusst wurden, da die sie definierenden Prozentsätze als Prozent von FVC definiert sind.

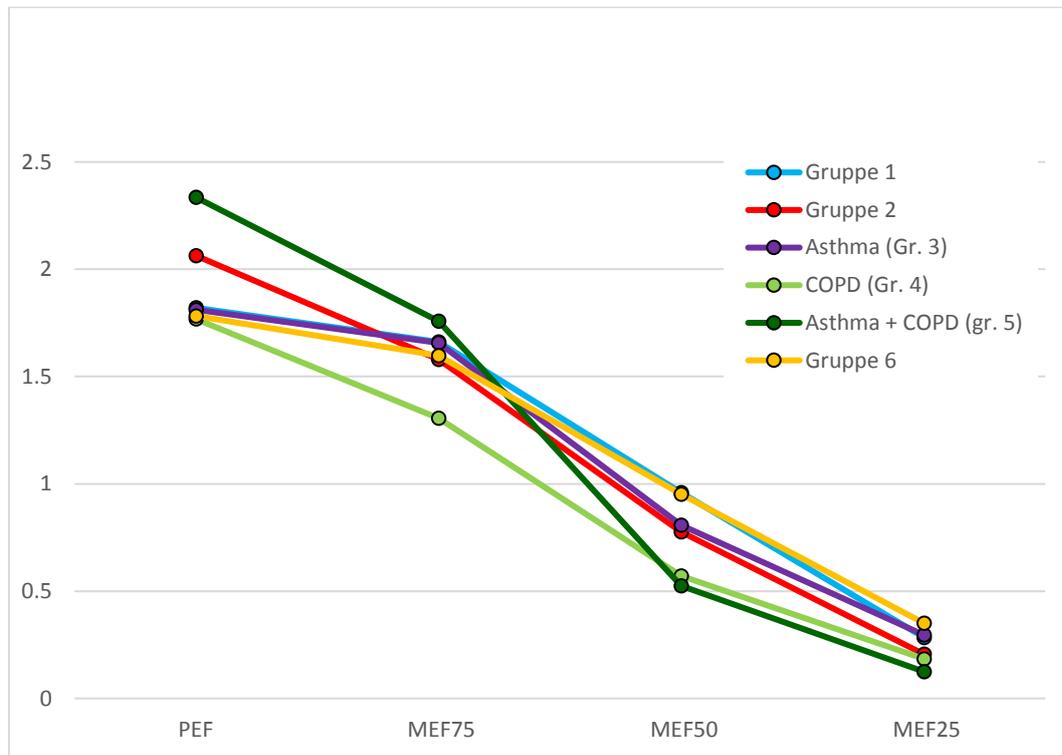


ABBILDUNG 30 Relativwerte der Atemwegsflüsse zu FVC (L/s dividiert durch L, entsprechend 1/s) in der Spirometrie (Mediane). Dabei wurden Einzelwerte durch jeweils gemessenen FVC-Wert dividiert, um die eventuell bestehende Einschränkung der FVC auszugleichen. Zu den Ergebnissen der statistischen Vergleiche s. Text

Um dem Problem der heterogenen Sollwerte zu entgehen und zugleich die Form der Fluss-Volumen-Kurve in der Analyse zu berücksichtigen, bot es sich an, alle Atemflüsse auf FVC zu normieren, d.h. auf Fluss-Volumen-Kurven gleicher Größe in der Volumenachse. Die entsprechenden Werte sind in Abbildung 30 dargestellt. Bezüglich PEF bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, vermutlich aufgrund der intrinsisch hohen Streuung dieses Parameters. Bezüglich MEF75 konnte die Gruppe 4+5 von den Gruppe 1, 3 und 6 verschieden war, während Gruppe 2 (lungen-gesunde Adipöse mit Obstruktion) eine Mittelstellung einnahm. Im MEF50 war die Gruppe 4+5 von allen anderen separiert, die ihrerseits nicht voneinander verschieden war. Bezüglich MEF25 war Gruppe 2 nur von Gruppe 6 klar unterschieden, ebenso wie Gruppe 4+5, während zwischen den Gruppen 4+5 und 2 kein signifikanter Unterschied bestand.

Als letzter Schritt wurde versucht, anhand aller Parameter der Fluss-Volumen-Kurve eine Erkennung von Gruppe 2 im Sinne einer Abgrenzung von Gruppe 1 zu leisten. Zu diesem Zweck wurden die Parameter MEF75, MEF50, MEF25, jeweils relativ zu FVC, ferner die Z-Scores von FEV₁ und FVC sowie der Tiffeneau-Wert in einer logistischen Regression untersucht. Bei dieser Analyse wurde wegen der Kollinearität der Prädiktoren schrittweise vorgegangen, indem möglicherweise relevante Prädiktoren jeweils hinzugefügt wurden. Der Z-Score von FEV₁ war ein signifikanter Prädiktor ($p = 0,010$), entsprechend dem Ergebnis der ANOVA (s. oben). Der Z-Score von FVC war ebenfalls ein signifikanter Prädiktor ($p = 0,012$). Der Tiffeneau-Wert war nicht signifikant ($p = 0,073$). Gleiches galt für die Flüsse MEF75, MEF50, MEF25 relativ zu FVC. Damit verblieben FEV₁ und FVC als Kandidaten für die Erkennung einer Adipositas-bedingten Obstruktion. Wurden beide als Prädiktoren eingeschlossen, ergab sich kein sinnvolles Ergebnis wegen des hohen Grades an Kollinearität zwischen den beiden Parametern. In einem schrittweisen Verfahren verblieb FEV₁ als Prädiktor. Wenn ERV als Prozent vom Sollwert (EGKS) dem FEV₁-Wert als Prädiktor hinzugefügt wurde, war der Z-Score von FEV₁ ($p = 0,023$) nach wie vor signifikant, zugleich aber auch ERV ($p = 0,003$). Wenn der Tailenumfang hinzugefügt wurde, erwies er sich als nicht signifikant. Das Vorzeichen der Koeffizienten war derart, dass bei einer Erniedrigung von FEV₁ und einer Erniedrigung von ERV die Wahrscheinlichkeit dafür stieg, eine Adipositas-bedingte Obstruktion aufzuweisen. Die Verteilung der Werte von FEV₁ und ERV für die Gruppen 1 und 2 der Patienten mit Adipositas ohne oder mit Adipositas-bedingter Obstruktion ist in Abbildung 31 gezeigt.

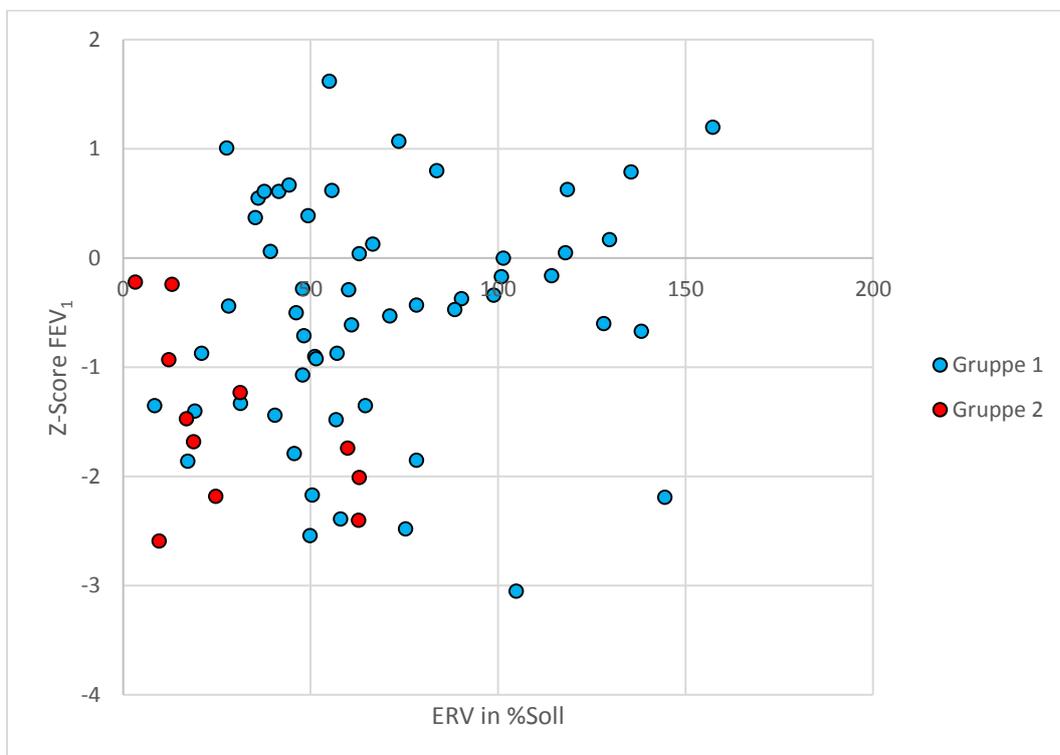


ABBILDUNG 31 Darstellung von Z-Scores von FEV₁ versus ERV %Soll (EGKS). Zu erkennen ist, dass Gruppe 2 sowohl für FEV₁ als auch für ERV niedrigere Werte zeigt, wobei es teilweise zu Überlappungen mit Probanden der Gruppe 2 kommt

In einer ROC-Analyse wurde versucht, den Grad der Vorhersagekraft zu quantifizieren. Mit der Wahrscheinlichkeit zu einer Zugehörigkeit zu Gruppe 2 versus Gruppe 1, die sich aus der logistischen Regressionsanalyse mit FEV₁-Z-Score und ERV in Prozent vom Soll ergab, fand sich eine AUC von 0,907 (95%-KI: 0,836 – 0,979). Mit einem Cut-Off-Wert von 0,13 für die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit ergaben sich eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 80%. Wenn auch die spezifischen numerischen Kriterien der Validierung in einem größeren Kollektiv bedürfen, zeigt doch dieses Ergebnis, dass zumindest der Ausschluss einer Adipositas-bedingten Obstruktion anhand der Spirometrie mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich ist. Im Vergleich dazu bot die Ganzkörperplethysmographie mit willkürlicher Erhöhung der Atemlage, die als Referenz diente, eine Sensitivität und Spezifität von 100%.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Gegenstand, das Vorkommen einer Adipositas-bedingten Atemwegsobstruktion sowie Methoden zur Detektion einer solchen Obstruktion zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden Personen mit Adipositas rekrutiert, die keine Anamnese einer Atemwegserkrankung aufwiesen, darüber hinaus Patienten mit Adipositas und der Diagnose einer obstruktiven Atemwegserkrankung, sowie lungengesunde Normalgewichtige. In der Gruppe der lungengesunden Adipösen zeigten 11 von 66 Probanden im Ganzkörperplethysmographen eine Atemwegsobstruktion, die bei willkürlicher Erhöhung der Atemlage verschwand, als Zeichen der Tatsache, dass sie durch eine Reduktion des Lungenvolumens, nicht aber durch eine Atemwegserkrankung bedingt war. Damit wurde gezeigt, dass erstens eine Atemwegsobstruktion bei einem gewissen Teil adipöser Probanden vorkommt und, dass sie zweitens durch ein einfaches Atemwegsmanöver im Ganzkörperplethysmographen als eine Adipositas-bedingte Obstruktion identifiziert werden konnte. Bei den Adipösen mit obstruktiver Atemwegserkrankung ($n = 25$) war auch eine Reduktion des spezifischen Atemwegswiderstandes zu sehen, jedoch führte diese nicht in den Normbereich zurück, falls eine pathologische Erhöhung vorlag. Die lungengesunden Normalgewichtigen ($n = 23$) zeigten keine Effekte einer willkürlichen Erhöhung der Atemlage. Mittels Spirometrie war ebenfalls eine Erkennung derjenigen Patienten möglich, die im Ganzkörperplethysmographen als Patienten mit Adipositas-bedingter Obstruktion identifiziert worden waren, wenngleich diese Erkennung nur zu einem gewissen Grade gelang. Diese Daten zeigen, dass eine Adipositas-bedingte Atemwegsobstruktion vor allem im Ganzkörperplethysmographen mit einfachen Mitteln erkannt werden kann. Inwieweit diese der Lunge von außen aufgezwungene Obstruktion zu Fehldiagnosen und Fehlbehandlungen der Patienten führt, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

5.1 Detaillierte Analyse und Bewertung der Ergebnisse

Nachdem in Kapitel 4 die Ergebnisse der Arbeit beschrieben wurden, sollen diese im Folgenden kritisch diskutiert und in den klinischen Kontext gestellt werden.

Die 114 Teilnehmer, die in die vorliegende Arbeit eingeschlossen wurden, wurden in 6 Untergruppen eingeteilt. Hierbei waren die Hauptkriterien, ob die Teilnehmer lungengesund waren oder nicht, sowie ob sie adipös waren oder nicht. Die gesamte Teilnehmerzahl war zwar relativ klein verglichen mit großen klinischen Studien, jedoch für die Beschreibung des Phänomens einer Adipositas-bedingten Obstruktion, ohne Anspruch auf eine repräsentative Darstellung, sowie die Erprobung von Detektionsmethoden ausreichend. Naturgemäß war die Verteilung der klinischen Charakteristika in den Untergruppen variabel, so konnte keine ausgeglichene Geschlechterverteilung und Altersstruktur erreicht werden, wodurch zum Beispiel eine der Untergruppen (Gruppe 5, Adipöse mit Asthma und COPD) ganz

aus weiblichen Teilnehmern bestand. Entsprechend variierten die Gruppen bezüglich BMI, Körperparameter wie Taillen- und Hüftumfang und Raucherstatus (s. Tabellen 1, 2 und 3). Das war insofern erwünscht, als damit mögliche Prädiktoren leichter aufgefunden werden konnten. Aufgrund der kleinen Gruppenzahl, insbesondere bei den lungenkranken Adipösen der Gruppen 3, 4 und 5, war allerdings die statistische Vergleichbarkeit eingeschränkt und Teststärke vermindert. Dies wurde bei der statistischen Auswertung durch Zusammenfassung von Gruppen berücksichtigt. Da diese Gruppen nur eine Art Kontrolle darstellten, war diese Einschränkung nicht von entscheidender Bedeutung. Insgesamt lag der Schwerpunkt der Darstellung der Ergebnisse auf der Präsentation von Grafiken, die es erlaubten, die Güte von Beziehungen bzw. Stärke von Unterschieden orientierend wahrzunehmen und auf diese Weise die Sinnhaftigkeit der Ergebnisse der statistischen Testungen zu bewerten.

Bei jedem Probanden wurden Daten aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Ganzkörperplethysmographie, Spirometrie und Messung der FeNO-Konzentration erhoben. In der standardisierten Anamnese berichteten die adipösen Probanden je nach Untergruppe in 67-100% der Fälle über Kurzatmigkeit im Alltag, während keiner der Normalgewichtigen dies angab. Vor allem die COPD-Erkrankten und die Adipösen der Gruppe 2 mit Adipositas-bedingter Obstruktion gaben eine subjektive Einschränkung der Lungenfunktion mit Kurzatmigkeit, Atemnot und nächtlicher Atemproblematik an, wobei rein aus der Anamnese noch keine verlässlichen Rückschlüsse auf die Ursache gezogen werden können. Da jedoch auch in Gruppe 1 (adipöse Probanden ohne Obstruktion) in ca. 70% der Fälle Kurzatmigkeit im Alltag angegeben wurde, wird deutlich, dass auch eine ausführliche Anamnese allenfalls hinweisend auf einen Einfluss der Adipositas auf die Lungenfunktion sein kann. Dabei könnten vor allem eine Kurzatmigkeit bereits in Ruhe, welche sich bei körperlicher Anstrengung verschlechtert und in Atemnot resultiert kann, auf diesen Einfluss hindeuten. Auch anhand der Körpermaße konnte nur eine Tendenz abgelesen werden, derart, dass eine Adipositas-bedingte Obstruktion eher bei Personen mit einem größeren Taillenumfang und dementsprechend auch einer höheren Waist-to-Hip Ratio zu finden ist. Diese Tendenz ist durch den als kausal anzunehmenden Mechanismus nachvollziehbar, weil gerade die abdominelle Adipositas zu einem Zwerchfellhochstand und damit zur Beeinflussung der Lungenfunktion führen kann.

In der Ganzkörperplethysmographie konnte der Einfluss der Adipositas sowohl detektiert als auch quantifiziert werden. Die Wertigkeit verschiedener Messparameter wurde statistisch miteinander verglichen und in anschaulichen Netzdiagrammen visualisiert. Dabei erwies sich besonders der totale spezifische expiratorische Widerstand, $sRtEX$, als aussagekräftig in dem Sinne, dass er besonders deutliche Unterschiede zeigte. Daher wurde er bei den lungengesunden Adipösen zur Differenzierung zwischen Vorliegen (Gruppe 2) und Nichtvorliegen (Gruppe 1) einer Adipositas-bedingten Obstruktion herangezogen. Obgleich die Übergänge zwischen beiden Gruppen naturgemäß fließend sind, war eine

klare Abgrenzung und somit Definition der Gruppen möglich. Es ist plausibel, dass der expiratorische Widerstand bedeutsam war, da in dieser Phase der Atmung die Adipositas-bedingte Obstruktion an erster Stelle zu Tage tritt. Ferner zeigte der totale Atemwegswiderstand die Öffnung der Atemschleifen in stärkerem Maße als der effektive Atemwegswiderstand an.

Die Definition, die der Gruppe 2 (Adipöse mit Adipositas-bedingter Obstruktion) zugrunde lag, umfasste zwei Kriterien: zum einen, dass der spezifische Widerstand in Normalatmung erhöht war, zum anderen, dass er bei Erhöhung der Atemlage wesentlich abnahm. Damit war eine relativ saubere Trennung möglich (s. Abbildung 2). Es erwies sich nicht als praktikabel, den Probanden das genaue Ausmaß in Litern vorzugeben, um das sie ihre Atemlage willkürlich erhöhen sollten. Dies hätte mit der gleichzeitigen Anforderung, möglichst wenig verzerrte Atemzüge durchzuführen, eine längere Einübung erfordert, die mit dem Bestreben, ein in der Praxis anwendbares Verfahren zu definieren, nicht vereinbar gewesen wäre. Zumindest über alle Probanden gesehen korrelierte das Ausmaß der Erhöhung in Litern nicht mit dem Ausmaß der Änderung des spezifischen Widerstandes, so dass die Forderung nach einer Normierung im Nachhinein nicht begründet erscheint.

Um das Verhalten des Atemwegswiderstandes bei Veränderung der Atemlage zusammenfassend darzustellen, sind die Mediane von sRtEX für alle Gruppen in Abbildung 32 aufgetragen. Hierbei wurden, wie auch in den meisten der anderen Analysen, die Probanden mit der Diagnose einer COPD ohne und mit gleichzeitigem Asthma in die Gruppe 4+5 zusammengefasst. Als Normalbefund und Referenz ist die Gruppe 6 zu betrachten, die niedrige (normale) Widerstandswerte in normaler und erhöhter Atemlage zeigte und nur einen geringen Anstieg des Widerstands bei Erniedrigung der Atemlage, trotz teilweise beträchtlicher Absenkung (s. Abbildung 12). Bei Normal- und Höheratmen lagen in den Gruppen der lungengesunden Adipösen ohne Obstruktion bzw. adipösen Asthmatiker (Gruppen 1 und 3) die Werte ebenfalls im niedrigen Bereich. Anders verhielt es sich jedoch bei einer Erniedrigung der Atemlage, bei der in beiden Gruppen eine Zunahme des Widerstandes zu erkennen war. Dies deutet möglicherweise darauf hin, dass beide Gruppen eine Störung in der Funktion der kleinen Atemwege aufweisen, die bei den Asthmatikern Ausdruck der Erkrankung ist, bei den lungengesunden Adipösen hingegen Ausdruck der Tatsache, dass diese Personen aufgrund der bereits reduzierten funktionellen Residualkapazität empfindlicher auf eine Absenkung der Atemlage reagieren. Bemerkenswert ist auch die Überlegung, dass bei den Adipösen, die einen normalen Atemwegswiderstand in normaler Atemlage aufwiesen, die Erhöhung des Widerstandes bei Absenkung der Atemlage zu einer Belastungsdyspnoe beitragen könnte.

Als deutliche Abweichung von den genannten Gruppen ist die Gruppe der Adipösen mit Adipositas-bedingter Obstruktion (Gruppe 2) zu erkennen. Diese Gruppe weist in normaler Atemlage eine deutliche Widerstandserhöhung auf, als Ausdruck der Adipositas-bedingten Obstruktion. Dass diese

Obstruktion nicht permanent, sondern Adipositas-bedingt ist, zeigte sich in der Tatsache, dass sich bei Erhöhung der Atemlage der Atemwegswiderstand nahezu normalisierte. Wenn diese Probanden ihre Atemlage absenkten, wie dies zum Beispiel bei hinreichend starker körperlicher Belastung auftreten könnte, erhöhte sich der Atemwegswiderstand massiv. Dies war eine weitere Bestätigung der Hypothese, dass das Lungenvolumen beziehungsweise seine Reduktion bei diesen Probanden eine entscheidende Rolle für das Auftreten und Ausmaß einer Atemwegsobstruktion spielte.

Die Gruppe der adipösen Probanden mit COPD (Gruppe 4+5) diente in dieser Studie unter anderem dazu, zu eruieren, ob das Manöver der willkürlichen Erhöhung der Atemlage bei diesen Probanden zu einem Verschwinden der Atemwegsobstruktion führte. Wäre dies der Fall, wäre dieses Manöver nicht geeignet, eine Adipositas-bedingte von einer tatsächlichen, auf eine Lungenerkrankung zurückgehenden Atemwegsobstruktion zu unterscheiden. Es zeigte sich, dass die Adipösen mit COPD eine nur geringfügige und nicht ansatzweise in den Normbereich führende Reduktion ihres Atemwegswiderstandes zeigten, wenn sie die Atemlage willkürlich erhöhten. Eine solche geringfügige Abnahme ist aus lungenmechanischen Gründen plausibel. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass die Gefahr, einem Patienten mit COPD mit besagtem Manöver sozusagen seine COPD abzusprechen, gering ist, beziehungsweise nicht besteht und dass lungengesunde Personen mit Adipositas-bedingter Obstruktion eindeutig identifiziert werden können. Die Teilnehmer mit COPD zeigten eine massive Zunahme des Atemwegswiderstandes bei willkürlicher Absenkung der Atemlage. Dies ist zu erwarten, da Störungen in der Funktion der kleinen Atemwege, wie sie bei der COPD ausgeprägt sind, bei einer Erniedrigung der Atemlage sich exponentiell verstärken sollten. Diese Beobachtung ist neu und könnte ein weiterer Baustein bei der Erklärung der Belastungsluftnot bei adipösen Patienten mit COPD sein. Es ist bemerkenswert, dass bei Absenkung der Atemlage sowie normaler Atemlage die Patienten mit Adipositas-bedingter Obstruktion ähnlich hohe Werte wie die adipösen Patienten mit COPD zeigten. Dies unterstreicht die massive Bedeutung dieser Art von Obstruktion bei zumindest einer Teilgruppe von Adipösen und macht verständlich, warum in der klinischen Praxis adipöse Patienten leicht Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung diagnostiziert und behandelt werden können.

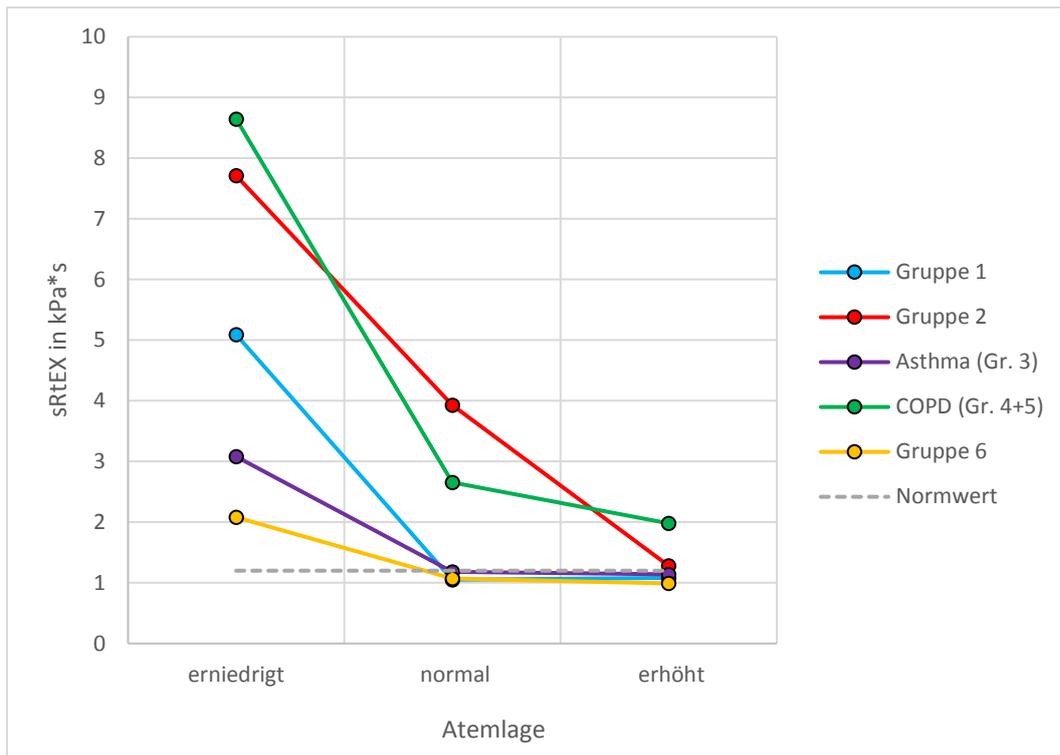


ABBILDUNG 32 Verhalten des spezifischen totalen expiratorischen Atemwegwiderstands (sRtEX) in $\text{kPa}\cdot\text{s}$ (Mediane) bei willkürlicher Veränderung der Atemlage von normal zu erniedrigt oder erhöht. Dabei wird die Gruppe 6 der lungengesunden Normalgewichtigen als physiologische Referenz angesehen; der Normwert von $1,2 \text{ kPa}\cdot\text{s}$ ist ebenfalls eingezeichnet. Erhöhte Widerstände gibt es in normaler Atemlage nur bei den Gruppen 2 und 4+5 (COPD), wobei sich der Wert der Gruppe 2 beim Höheratmen fast normalisiert. Im Gegensatz dazu erniedrigt sich der Wert der Gruppe 4+5 zwar, bleibt aber weiter über die Norm erhöht. Beim Tieferatmen ist bei allen Gruppen eine Widerstandszunahme sichtbar, wobei das Ausmaß variiert

Die vorstehenden Ausführungen lassen sich dahingehend zusammenfassen, dass eine Adipositasbedingte Obstruktion in der Ganzkörperplethysmographie sowohl eindeutig diagnostiziert als auch durch das Atemmanöver der willkürlichen Erhöhung der Atemlage von einer COPD differenziert werden kann. Die übliche Messung im Ganzkörperplethysmographen in normaler Atemlage ist somit nicht ausreichend und muss durch das beschreibende Atemmanöver ergänzt werden. Ferner können bei adipösen Probanden ohne Erhöhung des Atemwegwiderstands durch eine willkürliche Erniedrigung der Atemlage Hinweise auf eine mögliche Einschränkung der Lungenfunktion zum Beispiel bei körperlicher Anstrengung gefunden werden. Die beschriebenen Messungen erweitern die Möglichkeiten der Ganzkörperplethysmographie in klinisch anwendbarer und aussagekräftiger Weise für eine Population, deren Zunahme in Zukunft zu erwarten ist. Zudem wird deutlich, dass allein mit der Ganzkörperplethysmographie dieser neue Wissensgewinn möglich ist, da unter den üblichen Messverfahren der Lungenfunktion keines dazu geeignet ist, Messwerte bei verschiedenen Lungenvolumina zu erheben.

Die Spirometrie ist als Lungenfunktionsmessverfahren wesentlich weiter verbreitet als die Ganzkörperplethysmographie und steht auch außerhalb pneumologischer Praxen zur Verfügung. Diese erfordert zur Erstellung einer Fluss-Volumen-Kurve notwendigerweise ein maximales, forciertes Atemmanöver, welches naturgemäß nicht in erhöhter Atemlage erfolgen kann. Die für experimentelle Zwecke teils verwendeten partiellen Fluss-Volumen-Kurven, welche nach submaximaler Einatmung erhalten werden, sind für den vorliegenden Zweck offenbar nicht geeignet. Aus diesem Grunde war es nicht von vornherein zu erwarten, dass eine Adipositas-bedingte Obstruktion auch in der Fluss-Volumen-Kurve mit hinreichender Sicherheit detektiert werden könnte. Am ehesten sollten die Flüsse bei niedrigen Lungenvolumina eine Rolle spielen, dagegen würde allerdings sprechen, wenn die adipösen Probanden in der Lage wären, trotz der Einschränkung der funktionellen Residualkapazität bis auf das Residualvolumen auszuatmen und wenn das Residualvolumen unverändert wäre.

Diese Probleme wurden bei der Betrachtung der Ergebnisse aus der Spirometrie deutlich. Zwar waren die dynamischen Atemflüsse (PEF, MEF75/50/25) unterschiedlich für die lungengesunden Adipösen mit und ohne Obstruktion (Gruppe 2 und 1), sie ließen jedoch keine Unterscheidung zwischen Adipositas-bedingter Obstruktion und COPD zu, außer für den MEF75. Darüber hinaus ließen die Lungenvolumina FEV₁ und FVC eine Unterscheidung zwischen den lungengesunden Gruppen 1 und 2 zu, wobei FEV₁ und FVC im gleichen Maß erniedrigt waren, sodass der Tiffeneau-Wert normwertig blieb. Diese Einschränkungen sind aus der Literatur bekannt (12). Eine wichtige Kenngröße war das expiratorische Reservevolumen (ERV), da es angibt, wie sehr die funktionelle Residualkapazität im Vergleich zum Residualvolumen reduziert ist. In der Tat war das ERV bei Gruppe 2 deutlich kleiner als bei Gruppe 1. Bei Verwendung von FEV₁ und ERV konnten die Adipösen mit Atemwegsobstruktion (Gruppe 2) von denen ohne Obstruktion (Gruppe 1) mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit getrennt werden, wie in Abbildung 31 verdeutlicht. Bei Wahl einer geeigneten „Trenngeraden“, beispielsweise auf Basis einer linearen Diskriminanzanalyse, ließ sich bei einer Sensitivität von 100% eine Spezifität von immerhin 80% erreichen. Wie in Abbildung 31 zu erkennen, gehen bestimmte Kombinationen von FEV₁ und ERV mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit einher, keine Adipositas-bedingte Obstruktion aufzuweisen. Somit war eine Obstruktion bedingt durch Adipositas in der Spirometrie zwar zu erkennen, eine Differenzierung zwischen Adipositas-bedingter Obstruktion und Lungenerkrankung wie Asthma oder COPD jedoch allein mit der Spirometrie nicht möglich, zumal der einzige zwischen diesen Gruppen verschiedene Parameter (MEF75) nur eine geringe Trennschärfe aufwies. Andererseits ist nicht von vornherein zu erwarten, dass Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie kongruente Ergebnisse liefern, da nicht nur die Messgrößen, sondern auch die Bedingungen, unter denen sie gemessen werden, verschieden sind (forcierte Atmung versus Ruheatmung). Die Ganzkörperplethysmographie bietet den einzigartigen Vorteil, Messungen nach Interventionen, zum Beispiel einer willkürlichen Veränderung der Atemlage, durchführen zu können und dabei plausible

Ergebnisse zu liefern. Das war der Grund, warum die Diagnose einer Adipositas-bedingten Obstruktion über die Messungen definiert wurde, die im Ganzkörperplethysmographen durchgeführt wurden.

Die Messung der expiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration (FeNO) erfolgte unter der Annahme, dass Patienten mit Asthma, vor allem solche allergischer Natur, überwiegend erhöhte Werte von FeNO aufweisen sollten, sofern sie nicht mit inhalativen Kortikosteroiden therapiert werden (45). Dies war bei einem Teil der Patienten der Fall und könnte mit einer der Gründe gewesen sein, warum sich FeNO als nicht informativ erwies. Das schließt nicht aus, dass bei unbehandelten, neu diagnostizierten Patienten hohe NO-Werte für ein allergisches Asthma bronchiale sprechen würden, auch dann, wenn eine Adipositas oder sogar gleichzeitig eine Adipositas-bedingte Obstruktion vorliegt. Das FeNO würde bei unbehandelten adipösen Patienten eher dem Ausschluss eines (allergischen) Asthma bronchiale dienen, sodass eine Atemwegobstruktion mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Adipositas zurückzuführen wäre. Es sei noch einmal betont, dass eine Adipositas-bedingte Obstruktion und ein Asthma bronchiale sich in keiner Weise ausschließen. Die Adipositas-bedingte Obstruktion wäre diejenige Obstruktion, die nach optimaler Asthmatherapie verbleibt, da sie durch die gegebenen Medikamente nicht verändert werden kann. Eine solche residuale Obstruktion wäre auch die Erklärung dafür, dass sich in Therapiestudien durchgängig adipöse Asthmatiker als weniger effektiv therapierbar erweisen als normalgewichtige Asthmatiker (11, 46).

5.2 Mögliche Anwendung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit hatte zwei Ziele, zum einen, das Verständnis einer Adipositas-bedingten Obstruktion zu verbessern und eine grobe Abschätzung ihrer Häufigkeit vorzunehmen, zum anderen, praktikable Methoden zur Verfügung zu stellen, um eine Adipositas-bedingte Obstruktion diagnostizieren zu können. Dabei wiederum stellten sich zwei Fragen. Die erste Frage war, überhaupt eine Obstruktion zu erkennen, die zweite Frage, diese Obstruktion, die der Lunge sozusagen von außen aufgeprägt wird, von einer Obstruktion zu unterscheiden, die auf eine genuine Lungenerkrankung wie Asthma oder COPD zurückgeht. Die erste Frage konnte mithilfe des Ganzkörperplethysmographen leicht beantwortet werden, da eine Obstruktion in den Atemschleifen unmittelbar sichtbar war. Die zweite Frage ließ sich beantworten, indem die Patienten aufgefordert wurden, ihre Atemlage willkürlich zu erhöhen, da nach diesem Manöver sich die Werte der Adipösen mit Atemwegobstruktion normalisierten, hingegen die Werte der Patienten mit echter Lungenerkrankung nicht (s. Abbildung 32). Im Vergleich dazu war die Spirometrie in gewissem Umfang geeignet, die erste Frage zu beantworten, jedoch weniger dazu, die zweite Frage aussagekräftig anzugehen.

Diese Ergebnisse legen folgende Strategie nahe, um im ambulanten Setting die Diagnose einer Adipositas-bedingten Obstruktion und deren Differenzierung zu einer „echten“ Atemwegserkrankung zu erreichen und niedergelassenen Ärzten eine entsprechende Hilfestellung zu geben. Kommt ein

adipöser Patient mit der Symptomatik einer obstruktiven Atemwegserkrankung in die Praxis, sollte zunächst, wie üblich, eine ausführliche Anamnese mit dem Schwerpunkt auf den respiratorischen Symptomen stattfinden. Dabei sollten Symptome wie Atemnot und Kurzatmigkeit in Ruhe mit Verschlechterung bei körperlicher Belastung sowie nächtliche Atemprobleme erfragt werden (s. die anamnestischen Fragen im Anhang 8.5). Wie in Tabelle 3 gezeigt, ist diese Symptomatik bei adipösen Patienten mit Adipositas-bedingter Obstruktion im Vergleich zu solchen ohne Obstruktion deutlich stärker ausgeprägt. Die nächtliche Luftnot weist darauf hin, dass die Einengung der Lunge durch Adipositas sich in liegender Position selbst in Ruhe bemerkbar macht und somit eine weitere Parallele zum Asthma bronchiale besteht. Zur Differenzierung gegenüber einem Asthma bronchiale sollte weiter nach Allergien und vor allem nach anfallsartiger Luftnot gefragt werden, die gemäß den in Tabelle 3 gezeigten Ergebnissen bei Patienten mit Asthma häufig anzutreffen waren, hingegen bei Patienten mit Adipositas-bedingter Obstruktion nicht. Die Raucheranamnese war in dieser Hinsicht nicht hilfreich, wohl aber zur Differenzierung von einer COPD. Ferner sollten Messungen von Taillen- und Hüftumfang erfolgen, denn ein großer Taillenumfang und entsprechend eine hohe Waist-to-Hip Ratio als Zeichen einer abdominellen Adipositas ließen die Diagnose einer Adipositas-bedingten Obstruktion wahrscheinlicher erscheinen, wie in Tabelle 2 zu erkennen. Der BMI für sich genommen war nicht aussagekräftig. Somit ergeben sich durch eine sorgfältige Anamnese sowie elementare anthropometrische Kenngrößen bereits Hinweise darauf, dass eine Obstruktion Adipositas-bedingt und weder einem Asthma noch einer COPD zuzurechnen ist.

Eine weitere Präzisierung zumindest im Sinne des Ausschlusses einer Adipositas-bedingten Obstruktion kann durch die Spirometrie erbracht werden, die als Methode auch außerhalb pneumologischer Praxen verbreitet ist. Die höchste Aussagekraft ist zu erzielen, wenn die Werte von FEV_1 und ERV gemeinsam betrachtet werden, wie in Abbildung 31 gezeigt. Allerdings zeigt diese Abbildung, dass es auch Adipöse ohne Atemwegsobstruktion gibt, die in ERV und FEV_1 ähnliche Werte wie die Adipösen mit Atemwegsobstruktion zeigen.

Eine zweifelsfreie Erkennung von Patienten mit Adipositas-bedingter Obstruktion ist nur im Ganzkörperplethysmographen möglich, und dies nur, wenn zusätzlich zur normalen Atmung Atemzyklen bei willkürlich erhöhter Atemlage gemessen werden. Diese Aussage mag trivial erscheinen, weil genau dadurch eine Adipositas-bedingte Obstruktion definiert wurde. Jedoch machen die Messungen und ihre Interpretation deutlich, dass diese Definition sinnvoll ist. Sie ist deshalb angemessen, weil eine Adipositas-bedingte Obstruktion mechanistisch auf eine Verringerung des Lungenvolumens zurückzuführen ist und folglich ihr Verschwinden bei erhöhtem Lungenvolumen die natürliche Konsequenz darstellt.

5.3 Limitationen

Aufgrund der vorwiegenden Rekrutierung über Selbsthilfegruppen ist es möglich, dass in der vorliegenden Arbeit der Anteil von Personen mit Adipositas-bedingter Obstruktion höher lag als in der Gesamtpopulation. Zudem beteiligten sich insgesamt mehr Frauen als Männer an der Studie. Dies kann Ausdruck dessen sein, dass Frauen eher geneigt sind, sich präventiv mit ihrer Gesundheit auseinander zu setzen. Entsprechend sind sie in den meisten Präventionsangeboten überrepräsentiert (47). Als Kontrollgruppe wurde eine Gruppe von normalgewichtigen Lungengesunden gewählt. Die Probanden dieser Gruppe waren durchschnittlich 10 bzw. 20 Jahre jünger als die ebenfalls lungengesunden Adipösen ohne bzw. mit Atemwegsobstruktion. Somit kann ein altersbedingter Einfluss auf die Lungenfunktion nicht völlig ausgeschlossen werden, auch wenn er in der statistischen Analyse nicht zutage trat. Um einen möglichen Effekt von Alter und Geschlecht zu minimieren, wurden, wenn möglich, standardisierte Werte wie Z-Scores oder Prozent vom Soll verwendet, bei denen für Geschlecht und Alter adjustiert wurde.

Die quantitative Definition einer Adipositas-bedingten Obstruktion durch eine Widerstandsverminderung um $-1 \text{ kPa} \cdot \text{s}$ des $sRtEX$ bei Erhöhung der Atemlage bei gleichzeitig erhöhtem Ausgangswert wurde ad hoc gewählt, da sie zu klaren Ergebnissen führte und durch die Verteilung der Daten nahegelegt wurde. Diese Definition muss im Rahmen größerer Studien überprüft und gegebenenfalls angepasst werden. Ferner sollte der Einfluss einer Gewichtsreduktion darauf untersucht werden, ob sich diese in die gegebene Definition einpasst in dem Sinne, dass eine Reduktion des Widerstandes in Normalatmung mit einer entsprechenden Reduktion des Widerstandes bei willkürlicher Erhöhung der Atemlage einhergeht.

Die Probanden mit obstruktiver Lungenerkrankung wurden als solche nur anhand der Diagnose definiert, die bereits vor Teilnahme von einem Arzt gestellt worden war, und nicht weiter in Stadien unterteilt, z.B. GOLD-Schweregrade bei der COPD (44) oder Schweregrade beim Asthma bronchiale (48). Auch hatten die in dieser Arbeit eingeschlossenen Probanden mit der Diagnose eines Asthma bronchiale bereits, falls erforderlich, eine medikamentöse Therapie, ein Umstand, der vermutlich zu den fast normalen Messwerten der Gruppe der Asthmatiker geführt hat. Somit konnte die Differenzierung einer Adipositas-bedingten Obstruktion von einem nicht therapierten Asthma durch diese Arbeit nicht erfolgen. Die bei COPD erhaltenen Ergebnisse legen jedoch nahe, dass unter diesen Umständen die Messung im Ganzkörperplethysmographen mit willkürlicher Erhöhung der Atemlage ebenfalls aussagekräftig wäre, möglicherweise in Kombination mit einem Bronchoprovokationstest (49). Allerdings ist zu bemerken, dass eine Reduktion der funktionellen Residualkapazität, wie sie für Adipositas charakteristisch ist, ebenfalls mit einer Erhöhung der unspezifischen Atemwegempfindlichkeit einher geht (50).

5.4 Vergleich mit der Literatur

Die vorliegende Arbeit zeigt einen Weg, um eine Adipositas-bedingte Obstruktion der Atemwege mithilfe der Ganzkörperplethysmographie zu definieren, sowie anhand der Spirometrie Hinweise auf eine solche Obstruktion zu gewinnen. In der Tat konnte in der Ganzkörperplethysmographie eine Adipositas-bedingte Obstruktion sehr klar über die willkürliche Erhöhung der Atemlage identifiziert werden, während sich in der Spirometrie zumindest Hinweise auf das Vorliegen einer solchen Obstruktion fanden.

Vor allem die Ergebnisse, die sich auf die willkürliche Erhöhung der Atemlage beziehen, sind neu und illustrieren den mechanischen Einfluss der Adipositas auf die Lungenfunktion in plastischer Weise. Veränderungen der Atemschleifen wurden bisher nur qualitativ beschrieben (20), das in dieser Arbeit vorgeschlagene diagnostische Atemmanöver für die Ganzkörperplethysmographie jedoch nicht. Allerdings gibt es eine Arbeit, die eine ähnliche Prozedur für die Impulsozillometrie anwandte, jedoch für Adipositas allgemein ohne die in der vorliegenden Arbeit getroffene entscheidende Differenzierung (51). Mithilfe des Kriteriums eines erhöhten Atemwegwiderstandes und seiner Reduktion bei Erhöhung der Atemlage fand bei den anamnestisch lungengesunden Adipösen bei 11 von 66 Probanden entsprechend 16,7% eine Adipositas-bedingte Obstruktion. In Ermangelung entsprechender Vergleichsdaten aus der Literatur soll dieser Wert im Folgenden dazu dienen, die klinischen Implikationen dieser Beobachtung abzuschätzen. Nimmt man eine Prävalenz der Adipositas innerhalb der Bundesrepublik von 23% an (4), so ergäbe sich eine Prävalenz der Adipositas-bedingten Obstruktion von ca. 3,8%. Vergleicht man dies mit den Prävalenzen für Asthma (6,3%, (21)) und COPD (5-10%, (22)) so deutet dies auf eine nicht vernachlässigbare Prävalenz und klinische Bedeutung hin. Dies gilt vor allem, wenn man in Rechnung stellt, dass ein Teil dieser Personen möglicherweise auf der Basis von Symptomen und Funktionseinschränkungen medikamentös behandelt wird, ohne dass dies kausal gerechtfertigt wäre. Dies gilt vor allem für die Nebenwirkungen einer möglichen Behandlung mit Kortikosteroiden, während vergleichsweise eine ungerechtfertigte Behandlung mit Bronchodilatoren weniger bedenklich wäre (21). Aus diesen Gründen ist die Erkennung einer Adipositas-bedingten Obstruktion von klinischer Relevanz. Andererseits sollte man beachten, dass die Häufigkeit einer Atemwegsobstruktion durch Adipositas in der vorliegenden Studie möglicherweise überschätzt wurde, da durch die Art der Rekrutierung, die teilweise über Selbsthilfegruppen erfolgte, möglicherweise eine überdurchschnittlich hohe Anzahl von Adipösen mit Atemproblemen rekrutiert wurde.

Die Annahme, dass die Atemwegsobstruktion auf dem mechanischen Einfluss der Adipositas basiert, wird auch dadurch plausibel gemacht, dass eine Gewichtsabnahme zum Beispiel durch eine bariatrische Operation zu einer deutlichen Verbesserung der spirometrischen Messgrößen wie FEV₁

und FVC führte (52). Auch kann es bei Asthmatikern zu einer deutlichen Verminderung der klinischen Symptomatik nach Gewichtsreduktion im Rahmen einer bariatrischen Operation kommen (25), wobei sich allerdings im Nachhinein die Frage der korrekten präoperativen Asthma-Diagnose stellt und die Möglichkeit besteht, dass die Lungenfunktionseinschränkung durch Adipositas das klinische Bild präoperativ bestimmte. Der Einfluss immunologischer Faktoren (s. Kapitel 1.2) spielt bei der Veränderung der Lungenfunktion durch Adipositas möglicherweise eine kleinere Rolle, als bisher in der Literatur beschrieben (11). Insbesondere bei Patienten mit unveränderter Lungenfunktion trotz Gewichtsverlust sowie mit Therapieresistenz bei diagnostizierter Lungenerkrankung könnten diese Mechanismen einen relevanten Einfluss haben.

Der Vorteil der Ganzkörperplethysmographie lag darin, den Effekt einer willkürlichen Veränderung der Atemlage darstellen zu können. Als apparativ und messtechnisch relativ aufwendiges Verfahren steht sie allerdings nur in sehr begrenztem Umfang zur Verfügung. Daher stellt sich die Frage, ob es auch andere Verfahren zur Messung der Lungenfunktion gibt, die während Ruheatmung erfolgen und gleichzeitig weniger aufwendig sind. Diese Messungen könnten möglicherweise auch bei willkürlich erhöhter Atemlage zur Diagnose einer Adipositas-bedingten Obstruktion dienen. Zurzeit kommen nur die Impulsoszillometrie und die Kapnovolumetrie als derartige Verfahren in Frage. Sie wurden in zwei weiteren Doktorarbeiten im Wesentlichen anhand des Probandenkollektivs dieser Arbeit ausgewertet.

6 Zusammenfassung

Obstruktive Lungenerkrankungen wie Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sind weltweit häufig und bedürfen beträchtlicher Ressourcen zu ihrer Therapie. Ähnliche Symptome und Funktionsstörungen können auch bei lungengesunden Personen durch eine Adipositas hervorgerufen werden. Dies beruht vermutlich darauf, dass das Lungenvolumen am Ende einer normalen Ausatmung (funktionelle Residualkapazität) durch einen Zwerchfellhochstand reduziert ist und die Atmung damit nur wenig oberhalb des Residualvolumens erfolgt. Dies begünstigt einen Kollaps der Atemwege am Ende einer normalen Ausatmung, der als Atemwegsobstruktion zu Tage tritt. Falls die Obstruktion alleine auf eine derartige Volumenreduktion zurückgeht, sollte sie verschwinden, wenn das Lungenvolumen vergrößert wird. Dies kann durch willkürliche Anhebung der endexpiratorischen Atemlage erfolgen. Eine derartige Anhebung und ihr Effekt können im Ganzkörperplethysmographen in Form der Atemkurve und der Atemschleifen unmittelbar verfolgt werden. Daher hatte diese Arbeit das Ziel, festzustellen, ob diese Prozedur sinnvolle Ergebnisse liefert und praktikabel ist sowie den Prozentsatz Adipöser mit einer derartigen Atemwegsobstruktion zu bestimmen. Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob sich auch aus der Spirometrie Hinweise auf eine derartige Obstruktion ergeben, obwohl das beschriebene Atemmanöver in dieser Messung nicht erfolgen kann.

Zu diesem Zweck wurden 114 Probanden rekrutiert, darunter 66 lungengesunde Adipöse, 15 Patienten mit Asthma, 5 Patienten mit COPD, 5 Patienten mit COPD und Asthma, sowie 23 normalgewichtige lungengesunde Kontrollpersonen. Nach einer ausführlichen Anamnese, in der nach Symptomen und Risikofaktoren gefragt wurde, sowie der Erhebung anthropometrischer Daten einschließlich Taillen- und Bauchumfang erfolgten die Messungen im Ganzkörperplethysmographen, und zwar in normaler Atemlage, in willkürlich erhöhter Atemlage, sowie in willkürlich erniedrigter Atemlage. Letztere Messungen dienten dazu, das Risiko einer Obstruktion bei Probanden abzuschätzen, die keine Adipositas-bedingte Obstruktion aufwiesen. Darüber hinaus wurden Fluss-Volumen-Kurven in mehrfacher Wiederholung und möglichst hoher Qualität gemessen, um spirometrische Messwerte zur Verfügung zu haben. Ferner wurde die Konzentration des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (FeNO) als möglicher Marker einer mit Asthma assoziierten Atemwegsentzündung gemessen. Die statistische Auswertung erfolgte über Varianzanalysen, logistische Regressionsanalysen, Diskriminanzanalysen sowie die Erstellung von Receiver Operating Characteristics (ROC). Die Definition einer Adipositas-bedingten Obstruktion war dann erfüllt, wenn ein lungengesunder Teilnehmer mit Adipositas eine Atemwegsobstruktion (gemessen als spezifischer expiratorischer totaler Atemwegswiderstand) in Normalatmung aufwies, sowie eine markante Abnahme (mindestens 1 kPa*s) bei willkürlicher Erhöhung der Atemlage.

Anhand des genannten Kriteriums konnten 11 von 66 lungengesunden Adipösen als Personen mit einer Adipositas-bedingten Atemwegsobstruktion erkannt werden. Nach Erhöhung der Atemlage war der Atemwegswiderstand normal oder fast normal. Eine Erhöhung der Atemlage führte zwar auch bei den Patienten mit COPD (mit oder ohne Asthma) zu einer Reduktion des Widerstandes, jedoch blieb dieser im Mittel deutlich erhöht. Bei den Patienten mit Asthma ergaben sich nur geringe Effekte, ebenso bei den lungengesunden Normalgewichtigen. Die Erniedrigung der Atemlage führte in allen Fällen zu einer Erhöhung auch des spezifischen Atemwegswiderstandes, der theoretisch zumindest über einen gewissen Bereich unverändert sein sollte. Besonders bemerkenswert war die Erhöhung bei den lungengesunden Adipösen ohne Adipositas-bedingte Obstruktion. Diese lässt sich dahingehend interpretieren, dass eine solche Obstruktion erst bei vertiefter Atmung, zum Beispiel während körperlicher Anstrengung, auftritt und wesentlich zur Luftnot beiträgt, während sie bei Normalatmung nicht zu erkennen ist. In der Spirometrie, die langsame und forcierte Manöver umfasste, erwies sich die Kombination der Einsekundenkapazität mit dem expiratorischen Reservevolumen als besonders aussagekräftig, vor allem zum Ausschluss einer über den Ganzkörperplethysmographen definierten Adipositas-bedingten Obstruktion. Die Symptome der Adipösen mit Adipositas-bedingter Obstruktion waren denjenigen von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen ähnlich, auch was die nächtlichen Symptome anging. Der Unterschied zum Asthma lag darin, dass eine anfallsweise Luftnot wesentlich weniger häufig berichtet wurde. Somit waren durch eine Kombination aus Spirometrie und Anamnese Probanden mit Adipositas-bedingter Obstruktion zu einem gewissen Anteil zu erkennen, wenngleich die definitive Bestätigung eines Ganzkörperplethysmographen bedurfte.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten unterstreichen die Prävalenz und das Ausmaß einer Adipositas-bedingten Atemwegsobstruktion selbst dann, wenn man in der Rekrutierung Auswahleffekte annimmt. Zugleich ist mit der Methode der willkürlichen Anhebung der Atemendlage ein Verfahren angegeben und erprobt, das in pneumologischen Praxen und Kliniken ohne Schwierigkeiten eingesetzt werden kann. Spirometrie und Anamnese können, wie in dieser Arbeit beschrieben, auch für den nicht-pneumologischen Facharzt bereits starke Hinweise liefern. Die Erkennung einer Adipositas-bedingten Obstruktion bei Lungengesunden ist insofern von Bedeutung, als sie unnötige medikamentöse Therapien vermeiden lässt. Darüber hinaus ist sie auch bei Personen mit obstruktiver Lungenerkrankung relevant, da sie eine Komponente der Obstruktion beschreibt, die mit einer respiratorischen Therapie nicht beseitigt werden kann. Die Bedeutung fehldiagnostizierter obstruktiver Atemwegserkrankungen wird durch die hohe Prävalenz einer Adipositas sowie die Tatsache, dass mehr als 15% der untersuchten lungengesunden Adipösen eine Adipositas-bedingte Obstruktion aufwiesen, unterstrichen.

7 Anhang

7.1 Patienteninformation und Einverständniserklärung

Verantwortlicher Studienleiter:

PD Dr. rer. nat. Rudolf Jörres

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der LMU

Ziemssenstr. 1

80336 München

Telefon 089/4400-52466

Probanden-Information und Einverständniserklärung

Titel der Untersuchung

Analyse der Atemwegswiderstände bei Adipositas: Differenzierung zwischen Adipositas-bedingter Obstruktion, Asthma und COPD

Sehr geehrte Teilnehmer und Teilnehmerinnen,

dieses Formular soll dazu dienen, Sie über die geplante Untersuchung aufzuklären und Ihr Einverständnis für eine Teilnahme zu erhalten. Bevor Sie sich dafür entscheiden, an dieser Untersuchung teilzunehmen, lesen Sie bitte sorgfältig dieses Informationsblatt durch und besprechen Sie eventuell verbleibende Fragen mit dem Studienleiter. Die Probanden-Information beschreibt Einzelheiten der Untersuchung und was bei einer Teilnahme erwartet wird.

Für die Teilnahme befindet sich am Ende dieser Probanden-Information ein Formular für Ihr schriftliches Einverständnis, ohne das ein Einschluss in diese Studie nicht möglich ist.

Welche Beobachtungen liegen dieser Untersuchung zugrunde?

Übergewichtige und adipöse Personen (Adipositas = pathologisch erhöhtes Körpergewicht, Body-Mass-Index von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) erhalten etwa doppelt so häufig wie Normalgewichtige die Diagnose eines Asthma oder einer COPD (Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung). Dem liegt eine Einschränkung der Lungenfunktion zugrunde. Allerdings kommt bei einigen Patienten immer wieder der Verdacht auf, dass es sich um eine Fehldiagnose handeln könnte. Adipositas kann zu einem Zwerchfellhochstand führen, so dass die Lunge sozusagen „von unten“ verkleinert ist. Entsprechend sind die Atemwege verengt, so dass das Atmen schwerer fällt und die Atemwege zugleich stärker auf äußere Reize reagieren. Dies kann dann wie Asthma oder COPD „aussehen“, ohne dass eine eigentliche Lungenerkrankung besteht. Die mechanischen Wirkungen einer Adipositas bestehen somit in einer „Verkleinerung“ der Lunge und zeigen sich auch darin, dass solche Patienten oft schlechter als Normalgewichtige auf Medikamente ansprechen.

In der ambulanten Diagnostik von Atemwegserkrankungen verwendet man meist eine sogenannte Spirometrie. Hierbei werden die Patienten aufgefordert, tief einzuatmen und so kräftig wie möglich auszuatmen. Die Ausatemkurven adipöser Patienten sind allerdings nicht unbedingt leicht zu interpretieren. Sie ähneln oft denen, die man von Patienten mit Asthma kennt, ohne jedoch in allen Einzelheiten für Asthma typisch zu sein. Das lässt Zweifel an der Diagnose eines Asthmas aufkommen. Darüber hinaus ist es natürlich möglich, dass bei Patienten mit „echtem“ Asthma die Wirkungen einer Adipositas zu denen des Asthmas hinzutreten und dieses verstärken. Somit ist bei Patienten mit Adipositas die Unterscheidung zwischen „echtem“ Asthma und einer Störung durch Adipositas selbst für den Experten schwierig. Sie ist oft unmöglich, wenn nur eine Spirometrie erfolgte.

Es gibt aber noch andere Verfahren der Lungenfunktionsmessung, vor allem die sogenannte Ganzkörperplethysmographie. Diese Messung ist aufwendiger als die Spirometrie, liefert jedoch wesentliche zusätzliche Informationen. Vor allem erlaubt sie es viel besser, eine allein durch Adipositas bedingte Störung der Lungenfunktion zu erkennen und von einer „echten“ Störung zu unterscheiden. Zum einen nämlich sieht man den Messkurven den Unterschied viel leichter an. Zum anderen kann man ein spezielles Atemmanöver durchführen, mit dessen Hilfe man sehr gut erkennen kann, ob die Störung der Lungenfunktion auf Adipositas zurückgeht. In Anbetracht der steigenden Zahl adipöser Patienten (gut ein Viertel der deutschen Bevölkerung) ist diese Unterscheidung für die klinische Praxis wichtig, um Fehldiagnosen und die unnötige Gabe von Medikamenten zu vermeiden. Alle vorliegenden Beobachtungen deuten darauf hin, dass die beschriebenen Störungen der Lungenfunktion keineswegs bei jedem Patienten mit Adipositas zu finden sind. Daher müssen sie in jedem Einzelfall abgeklärt werden. Dazu aber braucht man verlässliche, praktikable Verfahren.

Worum geht es in dieser Untersuchung?

Zum einen soll geprüft werden, wie groß die Bandbreite der Störungen der Lungenfunktion ist, die durch Adipositas bedingt sind. Zur Beantwortung dient die Ganzkörperplethysmographie als zentrale Messung. Sie gibt einen detaillierteren Überblick über die Atemvolumina und Atemwegswiderstände. Diese Messung wird durch ein alternatives Verfahren (Oszillationsmessung) unterstützt.

Zum zweiten wird die konventionelle Spirometrie durchgeführt. Sie hat den Vorteil, sehr verbreitet und gut eingeführt zu sein. Allerdings krankt sie daran, dass die übliche Auswertung kaum Rückschlüsse auf den möglichen Effekt einer Adipositas zulässt. Wir gehen jedoch davon aus, durch eine innovative Auswertung konventioneller Spirometriemessungen auch aus diesen verlässlichen Hinweisen zu gewinnen. Hierfür muss ein geeignetes Rechenverfahren entwickelt werden. Dessen Ergebnis richtet sich an der Ganzkörperplethysmographie aus, die gewissermaßen als „Goldstandard“ dient.

Zusätzlich soll eine mögliche Diagnose eines „echten“ Asthmas mit einer Messung des Stickstoffmonoxids (NO) in der Ausatemluft unterstützt werden (FeNO-Messung). NO ist in der Atemluft bei Patienten mit entzündlichen Vorgängen des asthmatischen Typs in den Atemwegen erhöht und lässt damit eine Diagnose oder einen Ausschluss der Krankheit zu. In die Bewertung der Daten sollen weitere Messgrößen wie BodyMass-Index (BMI) und Bauchumfang einfließen, ebenso klinische Daten.

Als Resultat wird ein für die breite klinische Praxis tauglicher Algorithmus angestrebt, der es erlaubt, eine durch Adipositas bedingte Störung der Lungenfunktion zu erkennen. Es sei noch einmal betont, dass man diese Frage bei jedem einzelnen Patienten mit Adipositas prüfen muss, da keineswegs alle eine klinisch relevante Lungenfunktionsstörung zeigen. Umso wichtiger ist es, das Risiko einer Fehldiagnose und Fehlmedikation zu verringern.

Was wird während der Untersuchung auf Sie zukommen?

Die geplanten Untersuchungen umfassen Lungenfunktionsmessungen mithilfe der Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und Oszillationsmessung (Messung des Atemwegwiderstands). Bei der Ganzkörperplethysmographie sitzen Sie in einer Art gläserner Telefonzelle und atmen über ein Mundstück ein und aus. Zunächst werden Sie aufgefordert, ruhig und normal zu atmen, dann Ihre Atemlage erst zu erhöhen („sich aufzupumpen“), dann zu erniedrigen, schließlich wieder zu normalisieren. Es folgen Atemmanöver mit tiefer Ausatmung und tiefer Einatmung. Ferner erfolgt eine separate Messung mit tiefer Ein- und Ausatmung mit einem Gerät außerhalb des Ganzkörperplethysmographen, bei der der Widerstand Ihrer Atemwege durch ein Oszillationsverfahren gemessen wird. Für die FeNO-Messung atmen Sie lediglich langsam über ein spezielles Mundstück aus. Abschließend folgen normale Spirometrien, bei denen Sie ebenfalls über ein Mundstück tief ein- und schnell ausatmen, während Ihr Atemfluss gemessen wird.

Bei allen Messungen werden Sie angeleitet und alle Atemmanöver werden Ihnen erklärt. Jede dieser Messungen erfolgt drei- bis maximal fünfmal. Es werden keinerlei invasive Untersuchungen vorgenommen (z.B. Blutentnahme) und auch keine Medikamente verabreicht. Die Messungen erfolgen durch eine Doktorandin der Humanmedizin unter Aufsicht durch Ärzte der Ambulanz für Arbeits- und Umweltmedizin.

Wer nimmt an dieser Untersuchung teil?

Teilnehmen können erwachsene normalgewichtige ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) und adipöse Personen ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), die entweder lungengesund sind oder die Diagnose einer Lungenerkrankung aufweisen (COPD des Schweregrads GOLD 1, alternativ des früheren Schweregrads GOLD 0; Patienten mit leichtgradigem Asthma). Alle Teilnehmer müssen während der Untersuchung in stabilem klinischen Zustand sein und sind gehalten, ihre Medikation wie üblich zu nehmen. Sie müssen ihr Einverständnis vor einer Teilnahme schriftlich erklären.

Welche Vor- und Nachteile gibt es?

Aus der Studienteilnahme könnten sich insofern unmittelbare Vorteile für Sie ergeben, als eine durch Adipositas bedingte Störung der Lungenfunktion, falls vorhanden, eindeutig diagnostiziert würde. Vor allem aber hoffen wir, Daten zu gewinnen, um eine diagnostische Beurteilung alleine anhand des verbreiteten Verfahrens der Spirometrie vornehmen zu können. Das wäre ein echter Fortschritt für die klinische Praxis, von dem viele Patienten profitieren könnten. Nachteile oder Risiken sind nicht zu erwarten.

Können Sie die Untersuchung abbrechen?

Die Teilnahme erfolgt auf freiwilliger Basis. Falls Sie nach dem Lesen dieses Informationsblattes und nach Gesprächen mit den Studienleitern nicht an dieser Untersuchung teilnehmen möchten, bitten wir Sie, dies ohne Bedenken zu sagen. Des Weiteren können Sie jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen, auch wenn Sie sich schon für eine Teilnahme ausgesprochen und die Einwilligungserklärung unterzeichnet haben, ohne dass dies irgendeinen sonstigen Einfluss hat. Ebenso können Sie auf Entscheidung des Studienleiters zu jedem Zeitpunkt aus der Untersuchung genommen werden.

Wie vertraulich werden die ermittelten Daten behandelt?

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode. Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Studienleiter (Herr PD Dr. R.A. Jörres), Stellvertreter (Frau Dr. K. Kahnert). Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Die Unterlagen werden im Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin über 10 Jahre aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Weitere Informationen

Die Untersuchung wurde von einer unabhängigen Ethikkommission begutachtet. Ethische Bedenken gegen die Durchführung bestehen nicht. Falls nach Ihrer Teilnahmeentscheidung die Untersuchung so verändert wird, dass Ihre Entscheidung, weiterhin teilzunehmen, beeinflusst werden könnte, wird Sie der Studienleiter darüber informieren und prüfen, ob Sie weiterhin in der Untersuchung verbleiben möchten. Sollten Sie weitere Fragen zur Untersuchung oder zu Ihren Rechten als Patient / Patientin haben oder Unklarheiten bestehen, wenden Sie sich bitte an den Studienleiter. Wir weisen darauf hin, dass keine verschuldensunabhängige sowie keine spezielle Wege-Unfallversicherung für Sie abgeschlossen wurden, da der Ort der Untersuchung mittels öffentlicher Verkehrsmittel leicht erreichbar ist.

Kontaktadresse

Name des Studienleiters:	PD Dr. rer. nat. Rudolf Jörres
Adresse, Telefon	Ziemssenstr. 1, Tel: 089/4400-52466
Patienten-Nummer	_____

Probanden-Einverständniserklärung

Titel der Untersuchung:

**Analyse der Atemwegswiderstände bei Adipositas:
Differenzierung zwischen Adipositas-bedingter Obstruktion,
Asthma und COPD**

Mit meiner Unterschrift bestätige ich folgendes:

- Ich wurde umfassend über das Wesen und die Bedeutung der Untersuchung aufgeklärt.
- Ich habe die Patientenaufklärung gelesen und deren Inhalt verstanden.
- Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zur geplanten Untersuchung zu stellen.
- Ich bin bereit, an der vorgenannten Untersuchung teilzunehmen.
- Meine Teilnahme an dieser Untersuchung erfolgt freiwillig.
- Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass dies irgendeinen Einfluss auf meine weitere medizinische Behandlung hat. Ebenso kann der Studienleiter mich jederzeit aus der Untersuchung nehmen.

Name des Probanden/der Probandin in Blockschrift _____

Unterschrift des Studienleiters _____

Ort, Datum

Unterschrift des Probanden/der Probandin

Datenschutzrechtliche Einwilligung

Titel der Untersuchung:

Analyse der Atemwegswiderstände bei Adipositas: Differenzierung zwischen Adipositas-bedingter Obstruktion, Asthma und COPD

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten.

Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Studienleiter (PD Dr. R.A. Jörres), Stellvertreter (Dr. K. Kahnert), sowie der zuständigen Mitarbeiterin (N. Scholl, Doktorandin der Medizin). Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Die Unterlagen werden in Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin über 10 Jahre aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung meiner persönlichen Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Name des Probanden/der Probandin in Blockschrift _____

Unterschrift des Studienleiters _____

Ort, Datum

Unterschrift des Probanden/der Probandin

7.2 Anamnesebogen

Anamnese

Allgemeine Patientendaten

- Alter, Geburtsdatum, Beruf, Nikotin (Rauchen aktuell, pack years)

Gesundheitszustand

- Wurde bei Ihnen eine respiratorische Grunderkrankung diagnostiziert? Z.B.: Asthma, COPD, Heuschnupfen (mit Grading, wenn möglich)? Wird diese medikamentös behandelt? Haben Sie Allergien? Wenn ja, welche?
- Bestehen sonst weitere Erkrankungen/Komorbiditäten? Wie werden diese medikamentös behandelt?

Respiratorische Symptome

- Ist bei Ihnen im Alltag schon einmal Kurzatmigkeit aufgetreten? In welchen Situationen tritt diese Kurzatmigkeit auf (leichte körperliche Anstrengung, spontan in Ruhe)? Tritt zusätzlich ein Druck/Engegefühl im Thorax auf? Tritt die Kurzatmigkeit anfallsartig auf?
- Ist bei Ihnen im Alltag auch schon einmal Kurzatmigkeit aufgetreten? In welchen Situationen tritt diese Atemnot auf (leichte körperliche Anstrengung, spontan in Ruhe)? Tritt zusätzlich ein Druck/Engegefühl im Thorax auf? Tritt die Atemnot anfallsartig auf?
- Haben Sie nachts Atemprobleme, z.B. Aufwachen wegen Luftnot? Haben Sie dabei auch ein thorakales Engegefühl? Besteht die Diagnose Schlafapnoe? Treten nachts sonstige respiratorische Schlafprobleme auf?
- Besteht bei Ihnen eine symptomatische Überempfindlichkeit der Atemwege (Auslöser: Staub, Kälte, Pollen; Klinik: Kratzen im Hals, Husten, Dyspnoe)?
- Haben Sie sonstige respiratorische Symptome, die bisher nicht erfragt wurden?

7.3 ECRHS II Fragebogen

ECRHS II Screening Questionnaire

Area number	<input type="checkbox"/>	1-3		
Personal number	<input type="checkbox"/>	4-8		
Sample	<input type="checkbox"/>			9

**TO ANSWER THE QUESTIONS PLEASE CHOOSE THE APPROPRIATE BOX
IF YOU ARE UNSURE OF THE ANSWER PLEASE CHOOSE 'NO'**

1. Have you had wheezing or whistling in your chest at any time in the last 12 months? NO YES
 10

IF 'NO' GO TO QUESTION 2, IF 'YES':

1.1. Have you been at all breathless when the wheezing noise was present? NO YES
 11

1.2. Have you had this wheezing or whistling when you did not have a cold? NO YES
 12

2. Have you woken up with a feeling of tightness in your chest at any time in the last 12 months? NO YES
 13

3. Have you been woken by an attack of shortness of breath at any time in the last 12 months? NO YES
 14

4. Have you been woken by an attack of coughing at any time in the last 12 months? NO YES
 15

5. Have you had an attack of asthma in the last 12 months? NO YES
 16

6. Are you currently taking any medicine (including inhalers, aerosols or tablets) for asthma? NO YES
 17

7. Do you have any nasal allergies including hay fever? NO YES
 18

8. What is your date of birth? DAY MONTH YEAR
 19-24

9. What is today's date? DAY MONTH YEAR
 25-30

10. Are you male or female? MALE FEMALE
 31

THANK YOU FOR YOUR HELP
If you don't mind being telephoned at home or at work by one of the study team, please write your telephone number below: 32
 33
 34

(DAY).....(EVE).....

Literaturverzeichnis

1. Hauner H, Moss A, Berg A, Bischoff SC, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie. 2014;08(04):179-221.
2. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001;322(7288):716-20.
3. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario Schaffrath A, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut; 2013.
4. Mensink G, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.
5. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2009;9:88.
6. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *Jama*. 2003;289(2):187-93.
7. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *The New England journal of medicine*. 2007;357(8):741-52.
8. Lehnert T, Streltchenia P, Konnopka A, Riedel-Heller SG, König HH. Health burden and costs of obesity and overweight in Germany: an update. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2015;16(9):957-67.
9. Knoll K-P, Hauner H. Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland. Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie. 2008;2(04):204-10.
10. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2015;23(3):512-8.
11. Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2016;11:28.
12. Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax*. 2008;63(12):1110-7.
13. Brazzale DJ, Pretto JJ, Schachter LM. Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2015;20(5):715-21.
14. Wang S, Sun X, Hsia TC, Lin X, Li M. The effects of body mass index on spirometry tests among adults in Xi'an, China. *Medicine*. 2017;96(15):e6596.
15. Tammeling GJ, Quanjer PH. *Contours of Breathing*. Ingelheim am Rhein: Boehringer Ingelheim Internal GmbH; 1980.
16. West JB. *Pulmonary pathophysiology: the essentials*. 3 ed. Gardner JN, editor. Baltimore: Williams & Wilkins; 1987.
17. Littleton SW, Tulaimat A. The effects of obesity on lung volumes and oxygenation. *Respiratory medicine*. 2017;124:15-20.
18. Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N, et al. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *American journal of epidemiology*. 2004;159(12):1140-9.
19. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, et al. Body plethysmography--its principles and clinical use. *Respiratory medicine*. 2011;105(7):959-71.
20. Nolte D. Druck-Strömungs-Diagramm der Lungen bei Adipositas. *Klinische Wochenschrift*. 1969;47(20):1119-20.

21. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 3. Auflage. 2018;Version 1:13-4.
22. Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*. 2018;61(05):e1-e40.
23. Sivapalan P, Diamant Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: current knowledge and future needs. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2015;21(1):80-5.
24. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7238):827-32.
25. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(3):508-15.e1-2.
26. Bates JH. Physiological Mechanisms of Airway Hyperresponsiveness in Obese Asthma. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2016;54(5):618-23.
27. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2012;42(5):650-8.
28. Torchio R, Gobbi A, Gulotta C, Dellacà R, Tinivella M, Hyatt RE, et al. Mechanical effects of obesity on airway responsiveness in otherwise healthy humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2009;107(2):408-16.
29. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(4):315-23.
30. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(3):218-24.
31. Holguin F, Bleeker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(6):1486-93.e2.
32. Sideleva O, Black K, Dixon AE. Effects of obesity and weight loss on airway physiology and inflammation in asthma. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2013;26(4):455-8.
33. Karch A, Vogelmeier C, Welte T, Bals R, Kauczor HU, Biederer J, et al. The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respiratory medicine*. 2016;114:27-37.
34. Karrasch S, Linde K, Rucker G, Sommer H, Karsch-Volk M, Kleijnen J, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax*. 2017;72(2):109-16.
35. Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamäki J, Tuomisto LE, Andersén H, Piirilä P, et al. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. *BMC pulmonary medicine*. 2020;20(1):9.
36. Schneider A, Gindner L, Tilemann L, Schermer T, Dinant GJ, Meyer FJ, et al. Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC pulmonary medicine*. 2009;9:31.
37. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(5):602-15.
38. American Thoracic Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(8):912-30.
39. Criée CP, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, et al. Standardization of spirometry: 2015 update. *Pneumologie*. 2015;69(3):147-64.

40. Cirée CP, Berdel D, Heise D, Jörres RA, Kardos P, Köhler D, et al. Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). München: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle; 2009. 5-7 p.
41. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *Journal of Applied Physiology*. 2010;108(1):206-11.
42. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *The European respiratory journal*. 2012;40(6):1324-43.
43. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(6):532-55.
44. GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2020 [Available from: <http://goldcopd.org/>].
45. Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(2):800-3.
46. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *The European respiratory journal*. 2006;27(3):495-503.
47. Kolip P. Gender sensitive health promotion and prevention. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2008;51(1):28-35.
48. Global Initiative for Asthma. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020 [Available from: www.ginasthma.org].
49. Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, Hautmann H, Jörres RA. Whole-Body Plethysmography in Suspected Asthma: A Prospective Study of Its Added Diagnostic Value in 302 Patients. *Deutsches Arzteblatt international*. 2015;112(24):405-11.
50. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(5):925-7.
51. Oppenheimer BW, Berger KI, Segal LN, Stabile A, Coles KD, Parikh M, et al. Airway dysfunction in obesity: response to voluntary restoration of end expiratory lung volume. *PloS one*. 2014;9(2):e88015.
52. Borasio N, Neunhaeuserer D, Gasperetti A, Favero C, Baiocco V, Bergamin M, et al. Ventilatory Response at Rest and During Maximal Exercise Testing in Patients with Severe Obesity Before and After Sleeve Gastrectomy. *Obesity surgery*. 2020.

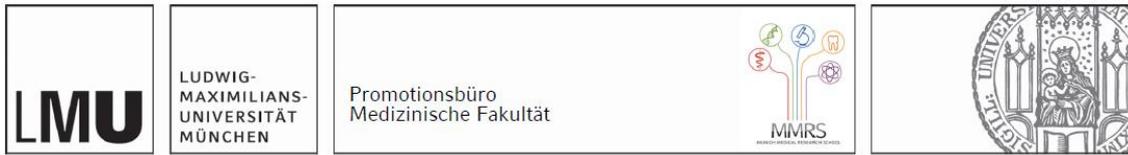
Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Professor Nowak für die Möglichkeit der Promotion an seinem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin am Klinikum der Ludwig-Maximilian-Universität München danken. Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Jörres gilt mein größter Dank. Seine Unterstützung, Vertrauen, Geduld und Motivation haben mich in den letzten Jahren begleitet und mich das selbstständige wissenschaftliche Arbeiten gelehrt.

Weiter möchte ich den Kollegen Herrn PD Dr. Karrasch und Frau PD Dr. Kahnert für die produktiven Gespräche und guten Ratschläge danken. Auch Frau Dr. Graf gebührt mein Dank für die Bekanntmachung mit der Arbeitsmedizin. Den Kolleginnen der poliklinischen Ambulanz danke ich für die Praxisanleitung vor Ort.

Mein Dank gilt auch Frau Hackenberg für lange Gespräche, Frau Dr. Benninger-Döring, welche stets auf die Wissenschaftlichkeit meiner Arbeit achtete, Herrn Jung für seine Begleitung und meiner Schwester Elena für das gute Beispiel, mit dem sie mir immer vorangeht. Zuletzt danke ich meinen Eltern, Petra und Stephan, insbesondere meinem Vater, für ihre Geduld und den Zuspruch, den ich immer von ihnen erhalten habe.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Scholl, Nicola Angelika

—

Name, Vorname

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

„Erkennung einer Adipositas-bedingten Obstruktion mit Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie“

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

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

Bremen, 27.08.2023

Ort, Datum

Nicola Angelika Scholl

Unterschrift Doktorandin

Publikationsliste

Jörres, Rudolf A et al. "A new approach for the detection of obesity-related airway obstruction in lung-healthy individuals." *Respiratory medicine*, vol. 205 107025. 3 Nov. 2022, doi:10.1016/j.rmed.2022.107025