

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde II mit Poliklinik
Schwerpunkt: Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Hofbeck

**Lung Clearance Index bei erwachsenen Patienten mit
Mukoviszidose**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von
Helena Sophie Rückel
Aus Mainz

2011

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Hofbeck

2. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Stern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Mukoviszidose (Cystische Fibrose)	1
1.2 Pulmonale Beteiligung bei Mukoviszidose	1
1.3 Lungenfunktion bei Mukoviszidose	3
2 Hypothese und Ziel der Studie	5
3 Material und Methodik	6
3.1 Studienprotokoll	6
3.2 Patienten.....	7
3.2.1 Einschlusskriterien	7
3.2.2 Ausschlusskriterien	7
3.3 Lungenfunktionsuntersuchungen	8
3.3.1 Spirometrie	9
3.3.2 Multiple Breath Washout.....	12
3.4 Datenerfassung	16
3.5 Statistik	16
4 Ergebnisse	18
4.1 Patientenkollektiv	18

4.2 Übersicht Patientendaten.....	18
4.3 Datenanalyse.....	20
5 Diskussion.....	26
6 Zusammenfassung.....	36
7 Anhang.....	38
7.1 Studienprotokoll.....	40
7.2 Ultraschallflowmeter mit Main- und Sidestream.....	42
Danksagung.....	43
Lebenslauf.....	45
Literaturverzeichnis.....	47

Abkürzungsverzeichnis

ATPS	Ambient Temperature Pressure Saturated
ATS	American Thoracic Society
BC	Burkholderia Cepacia
BTPS	Body Temperature Pressure Saturated
CF	Cystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene
DSR	Dead Space Reducer (Totraumreduzierer)
ERS	European Respiratory Society
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumens in einer Sekunde Einheit: Liter oder % vom Vorhersagewert
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HRCT	High Resolution Computed Tomography
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus
LCI	Lung Clearance Index
LCI _{wi}	LCI washin
LCI _{wo}	LCI washout
MEF	Maximaler expiratorischer Fluss
MBW	Multiple Breath Washout
PEF	Peak Expiratory Flow
PS	Pseudomonas Aeruginosa
R _s	Spearman rank correlation coefficient
SD	Standard Deviation
VC	Vitalkapazität

Tabellenverzeichnis

Tabelle 01	Übersicht der spirometrischen Messgrößen
Tabelle 02	Übersicht Patientendaten
Tabelle 03	Gesamtübersicht FEV1[%] und LCI-Werte mit Standardabweichung

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 01 Einzelteile der Messvorrichtung des MBW
- Abbildung 02 Zusammengebaute Messvorrichtung des MBW
- Abbildung 03 Proband während einer Messung
- Abbildung 04 Aufgezeichneter Messvorgang Multiple Breath Washout Technik
- Abbildung 05 Flussdiagramm Studienablauf
- Abbildung 06 FEV1[%] gebildet aus Mittelwerten versus LCI_{wi} bzw. LCI_{wo}
(jeweils Mittelwerte), jeweils $n=14$
- Abbildung 07 FEV1[%] versus LCI_{wi} / LCI_{wo} (Einzelwerte), jeweils $n=49$
- Abbildung 08 FEV1[%] SD versus FEV1[%] bzw. LCI_{wo}
- Abbildung 09 LCI_{wo} SD versus FEV1[%] bzw. LCI_{wo}
- Abbildung 10 Schemazeichnung des Ultraschallmessgerätes

1 Einleitung

1.1 Mukoviszidose (Cystische Fibrose)

Die Cystische Fibrose ist die häufigste autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung des Menschen und tritt in Europa mit einer Inzidenz zwischen 1/2500 und 1/1600 auf. Ursache der Erkrankung ist ein Mutations-Defekt des CFTR-Gens (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene) auf dem Chromosom 7. Das CFTR-Gen kodiert für ein Protein, das den transmembranösen Transport von Chlorid reguliert. CFTR-Transkripte kommen überwiegend in Epithelzellen von Pankreas, Darm, Geschlechtsorganen, Schweißdrüsen und Speicheldrüsen vor, wobei der Anteil an CFTR-mRNA in Drüsenzellen der Atemwege größer ist als in den eigentlichen epithelialen Mukosazellen. Durch das Fehlen bzw. die gestörte Funktion des CFTR-Proteins kann kein bzw. nur ungenügend Chlorid in die Zellen transportiert werden, was zu einem Anstieg der Natriumkonzentration in den Zellen führt. Es kommt zu schweren Störungen des Elektrolyttransports des Epithelgewebes (Schweißdrüsen, Tracheobronchialsystem, Pankreas, Speicheldrüsen, Nebenhoden und Darm) mit sekundärer Dyskranie und Funktionsstörung. Heterozygote Merkmals-Träger sind klinisch asymptomatisch.

Die pulmonale Beteiligung bei Cystischer Fibrose steht im Vordergrund der klinischen Symptomatik und ist letztlich lebenslimitierend.

1.2 Pulmonale Beteiligung bei Mukoviszidose

Die Funktion der Lunge bei Patienten mit Mukoviszidose verschlechtert sich in der Regel kontinuierlich mit fortschreitendem Erkrankungsalter bis zur chronischen respiratorischen Insuffizienz (22).

Die gestörte CFTR-Funktion bedingt die Sekretion eines sehr viskosen Sekrets, wodurch es zu persistierenden Infektionen und Entzündungsvorgängen kommt. Die chronische bakterielle Besiedlung der Lunge sowie die daraus gesteigerte Immunantwort führen zu strukturellen Veränderungen des Lungengewebes, zunächst insbesondere der peripheren Atemwege (43). Verdickte

Bronchialwände, Bronchiektasen und bronchiale Obstruktion der zentralen und/oder der peripheren Atemwege führen zu Ventilations- und Gasverteilungsstörungen sowie Diffusions- und Perfusionsveränderungen (20) (12).

Durch den gestörten transmembranösen Ionenaustausch des Bronchialepithels ist das Sekret im Bronchiallumen ungenügend hydriert, stark viskös und kann aufgrund der veränderten rheologischen Eigenschaften nur schlecht von einem im frühen Krankheitsstadium noch intaktem mukoziliärem Apparat abtransportiert werden, was in einer begleitenden Entzündung der Bronchialwände resultiert. Der sich akkumulierende Sekretfilm begünstigt eine bakterielle Besiedlung, ein destruktiver Entzündungsprozess wird in Gang gesetzt.

Entscheidend für die Prognose der Cystischen Fibrose ist der Zeitpunkt des Auftretens und das Ausmaß der im Krankheitsverlauf obligat auftretenden bakteriellen Besiedlung des Bronchialtrakts mit *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* und *Pseudomonas aeruginosa*. Die bakteriellen Infekte stören die mukoziliäre Clearance, als Folge kommt es zur Bronchiolitis und obstruktiven Bronchitis.

Bei einer erhöhten Neutrophilenzahl mit vermehrter Expression von neutrophiler Elastase und der Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 8 (IL-8) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF α), bei einer gleichzeitigen Erniedrigung antiinflammatorischer Zytokine, wie dem Interleukin 10 (IL-10), kommt es in Folge des Inflammationsprozesses zu strukturellen Wandveränderungen der Bronchiolen und zur Bildung von Bronchiektasen. Die zunächst obstruktive Lungenfunktionstörung geht mit zunehmenden Verlauf durch fibrosierte peribronchiale Strukturen in eine restriktive Lungenfunktionsstörung über (39) (27) (26).

1.3 Lungenfunktion bei Mukoviszidose

Die kontinuierlich fortschreitende Lungendestruktion mit Verschlechterung der Lungenfunktion wird durch Lungenfunktionsuntersuchungen, die zum diagnostischen Standard bei der Betreuung von Mukoviszidosepatienten gehören, regelmäßig überwacht. (43)

Die Spirometrie mit Bestimmung des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (Einsekundenkapazität, FEV1) gilt derzeit als Goldstandard bei der Beurteilung der Lungenfunktion von Patienten mit Mukoviszidose (32). Mit der Spirometrie können Pathologien im Bereich der oberen, luftleitenden Atemwege (= conducting airways) festgestellt werden. Die bei der Spirometrie erhobenen Parameter sind validierte und akzeptierte Prognosefaktoren bei Patienten mit Cystischer Fibrose, insbesondere bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (23) (42) (8) (35). Mit ihnen, vor allem der FEV1, lassen sich Prognosen bezüglich des Überlebens (13), sowie die Indikation für eine Lungentransplantation stellen (41) (28). Da die spirometrische Untersuchung eine aktive Mitarbeit des Patienten erfordert, kann sie etwa ab dem fünften Lebensjahr durchgeführt werden.

Darüber hinaus konnte in neueren Studien gezeigt werden, dass Indizes, welche aus Gasdilutionsuntersuchungen (multiple breath inert gas washout (MBW)) abgeleitet werden, möglicherweise äquivalent bzw. sensitiver als spirometrische Lungenfunktionsparameter sind, um pulmonale Veränderungen bei Säuglingen, (Klein-)Kindern und Adoleszenten zu erfassen (15) (19) (22) (32). Insbesondere in frühen Krankheitsstadien, in denen zunächst die peripheren, gasaustauschenden Bereiche der Lunge betroffen sind, scheint die FEV1 nicht sehr sensitiv zu sein, so dass die aus den Gasdilutionsuntersuchungen erhobenen Parameter von Relevanz sein könnten (22).

Die Gasdilutionsmethode wurde 1941 erstmals von Cournand zur Bestimmung von Ventilationsungleichgewichten angewendet. Während früher im Rahmen

der Gasdilutionsuntersuchungen Massenspektrometer zur Bestimmung der Lungenvolumina zur Anwendung kamen, werden heute zunehmend Ultraschallsensoren verwendet (14). Die Ultraschallsensoren, die weniger störanfällig und kostengünstiger als die Massenspektrometer sind, ermöglichen zudem durch eine weniger wuchtige Messvorrichtung eine ortsflexiblere Untersuchungsdurchführung (25). Im Gegensatz zur Spirometrie werden die Gasdilutionsuntersuchungen in der Ruheatmung durchgeführt und sind deshalb für die Anwendung bei unkooperativen Patienten (Säuglinge, Klein- und Schulkindern), wie auch bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Lungenfunktion, die kein forciertes Manöver durchführen können, geeignet.

Einer der abgeleiteten Indizes, der sog. Lung Clearance Index (LCI), erwies sich in klinischen Studien als besonders sensitiv zur Erfassung früher Veränderungen, vor allem der kleinen Atemwege bei Patienten mit Mukoviszidose (4) (20) (21) (32).

Definiert wird der LCI als Anzahl der „Lung-Turnovers“ (Verhältnis des kumulierten expiratorischen Tracer Gasvolumens zur funktionellen Residualkapazität), die benötigt werden, um eine eingewaschene Konzentration eines inerten Tracergases auf 1/40 der Ausgangskonzentration wieder auszuwaschen (9) (3).

Während die publizierten Studien Patienten unter 18 Jahren einschlossen, wissen wir über die Wertigkeit des LCI im Erwachsenenalter, insbesondere bei Patienten mit Mukoviszidose, derzeit noch wenig.

Es existieren lediglich Standards für die Anwendung der Multiple Breath Washout Technik mit Stickstoff (N_2) als inertem Gas bei Säuglingen und Kleinkindern (35).

Eine Standardisierung für die Anwendung anderer Tracergase (Helium, Schwefelhexafluorid) bzw. die Durchführung der MBW-Technik an Probanden/Patienten jenseits des Adoleszentenalters existiert nicht.

2 Hypothese und Ziel der Studie

Der Lung Clearance Index (LCI) ist ein valider, reproduzierbarer Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion bei erwachsenen Patienten mit Mukoviszidose. Ziel der Studie ist die Analyse der Aussagekraft des LCI im Hinblick auf seine Assoziation mit der Einsekundenkapazität (FEV1) und die Präzision wiederholter LCI-Messungen bei erwachsenen Patienten mit Mukoviszidose.

3 Material und Methodik

3.1 Studienprotokoll

Im Rahmen einer klinischen prospektiven interventionellen Phase-II-Studie (randomisiert, doppelblind, crossover) zur Untersuchung der antiinflammatorischen Wirkung von Amitriptylin auf pulmonale Funktionsparameter bei erwachsenen Patienten mit Cystischer Fibrose (clinicaltrials.gov CT00515229) wurde zum Zweck des Therapiemonitorings bei jedem Patienten Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt (Studienprotokoll s. Anhang). Jeder der Probanden durchlief drei Zyklen: einen Placebozyklus sowie zwei Zyklen in denen Amitriptylin verabreicht wurde.

Die dieser Promotionsarbeit zugrunde liegende Untersuchung beschränkt sich auf die Auswertung von den Lungenfunktionsuntersuchungen, die nicht im Rahmen der Verumphasen dieser Studie erfolgten. In die Datenanalyse gingen die Lungenfunktionsparameter der Untersuchungen zu Beginn jeder Behandlungsphase (Verumphase) bzw. zu Beginn und am Ende der Placebophase ein. Unberücksichtigt blieben Lungenfunktionsuntersuchungen während der Verumphasen, um einen Behandlungs-Bias durch die Pharmakotherapie zu vermeiden. Somit wurden die Parameter von maximal vier Untersuchungsterminen pro Patient statistisch ausgewertet.

Die Patientenrekrutierung erfolgte zwischen Oktober 2006 und Juli 2007 entsprechend dem Phase-II-Protokoll. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen genehmigt. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Alle Lungenfunktionsuntersuchungen wurden im Lungenfunktionslabor der Abteilung Kinderheilkunde II der Universitätskinderklinik Tübingen durchgeführt.

3.2 Patienten

Die Rekrutierung, Aufklärung sowie der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte in der Mukoviszidoseambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien des Phase-II-Protokolls:

3.2.1 Einschlusskriterien

- Diagnose der Mukoviszidose mittels Schweißtest bzw. Mutationsnachweis
- Alter zwischen 18 und 50 Jahren
- Pulmonale Kolonisation mit Bakterien
- Kein aktuell vorhandener pulmonaler viraler Infekt
- Möglichkeit der Durchführung von Lungenfunktionsuntersuchungen
- Therapiedurchführung mit Amitriptylin sollte uneingeschränkt möglich sein

3.2.2 Ausschlusskriterien

- Bronchial – oder Trachealstenose, Tuberkulose, Thoraxtraumata, akute Pneumonie, ARDS
- Notwendigkeit einer intravenösen Antibiotikatherapie
- Einschluss der Probanden in andere Studien
- Schwangerschaft
- CYP 2D6 Genotyp, der mit einem verlangsamten Metabolismus von Amitriptylin vergesellschaftet ist
- Glaukomleiden, Krampfleiden, Herzinsuffizienz, Depression

3.3 Lungenfunktionsuntersuchungen

Bei allen Patienten wurden während der Phase-II-Studie an zwölf Terminen Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt. Zu Beginn und Ende eines jeden der drei Zyklen wurde eine „große Lungenfunktionsuntersuchung“ mit Messung des LCI und FEV1 durchgeführt, sowie zwischen den zwei grossen Lungenfunktionsuntersuchungen zwei „kleine Lungenfunktionsuntersuchungen“ mit Messung des FEV1.

In unsere statistische Auswertung wurden soweit möglich, d.h. sofern die Messkriterien der ERS/ARS erfüllt waren, Messungen technisch durchführbar waren und sofern der klinische Zustand der Patienten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt Messungen zugelassen hat, die Parameter von maximal vier grossen Lungenfunktionsuntersuchungen aufgenommen: Zu Beginn jeder Verumphase bzw. zu Beginn und Ende der Plazebophase.

Bei jedem einzelnen dieser vier Untersuchungstermine wurde angestrebt zwei valide LCI-Werte, sowie drei FEV1-Werte zu erhalten, aus denen dann jeweils Mittelwerte gebildet wurden. Diese dann jeweils eine grosse Lungenfunktionsuntersuchung widerspiegelnden Mittelwerte wurden erneut zu einem Mittelwert zusammengefasst (siehe Tabelle 3).

Aufgrund des zum Teil deutlich reduzierten Allgemeinzustandes der Patienten sowie aufgrund zeitweise bestehender technischer Probleme im Rahmen der Gasdilutionsuntersuchungen konnte nicht bei allen Patienten die komplette Anzahl der vorgesehenen Messungen pro Untersuchungstermin durchgeführt werden, bzw. die angestrebte Parameteranzahl erhoben werden. Auch wenn an einem Untersuchungstermin nicht die angestrebte Anzahl valider Parameter (drei FEV1-Werte, zwei LCI-Werte) erhoben werden konnte, wurden alle validen Werte pro Untersuchungstermin statistisch ausgewertet, wenn mindestens ein valider FEV1-Wert und ein valider LCI-Wert vorlagen.

Bei Patient ID 14 wurde durch den Studienleiter die Durchführung eines Wiederholungszyklus veranlasst, weshalb dieser Patient an insgesamt fünf Untersuchungsterminen eine grosse Lungenfunktionsuntersuchung erhielt. Bei allen dieser fünf Untersuchungstermine konnten valide Daten erhoben werden. (siehe Tabelle 3).

Alle Untersuchungen fanden in sitzender Position, nach genauer Einweisung durch einen erfahrenen Untersucher statt. Durch diesen wurden die Patienten angewiesen, in aufrechter Körperposition möglichst gleichmäßig zu atmen. Während der Spirometrie und der Multiple Breath Washout Gasdilutionsmethode wurden die nasalen Atemwege mit einer Nasenklammer verschlossen. Die bei den beiden Messungen verwendeten Mundstücke sollten durch die Lippen des Patienten rundherum fest umschlossen werden. Zuerst wurde die Spirometrie durchgeführt, die erhobenen Daten wurden direkt im Anschluss auf die von der European Respiratory Society (ERS) festgelegten Qualitätskriterien (1) (2) hin überprüft und ggf. wurden die Messungen wiederholt. Im Anschluss an die Spirometrie wurde die Heliumdilutionsmessung durchgeführt.

3.3.1 Spirometrie

Mit Hilfe der Spirometrie lassen sich einfach und nicht invasiv Lungenteilvolumina und Atemstromstärken bestimmen. Zum Einsatz kommt dieses Messverfahren in der Diagnostik obstruktiver Ventilationsstörungen, sowie zur objektiven Beurteilung durchgeführter Therapien.

Die Spirometrie wurde entsprechend den Standard-Empfehlungen der europäischen und amerikanischen pulmonologischen Fachgesellschaft ERS und ATS (34) (37) mit einem Jaeger Masterscreen PFT (Viasys, Hoechberg, Germany) durchgeführt. Es wurden nach Möglichkeit so viele Messungen durchgeführt, bis bei drei Messungen die Kriterien der ERS erfüllt waren. Verwendet wurde ein offenes Spirometer auf der Basis der Pneumotachographie. Der Patient atmet durch ein Lamellen enthaltene Sieb, durch die in diesem ein kleiner Strömungswiderstand entsteht, was eine Druckdifferenz zwischen Punkt A vor und Punkt B nach dem Sieb hervorruft. Der Druckabfall (A-B) bei laminarer Strömung ist direkt proportional zur Stromstärke, so dass sich die Atemstromstärke bestimmen lässt. Durch Integration des Flusses über die Zeit lässt sich das Atemvolumen berechnen. Die Parameter sind auf BTPS-Bedingungen (BTPS = body temperature pressure saturated) normiert, d.h. die erhobenen Daten gelten für 37°C und

100% relative Feuchte beim gegebenen Luftdruck. Expiratorische Lungenvolumina werden demzufolge direkt erfasst, während inspiratorische Größen, für die ATPS-Umgebungsbedingungen gelten, (ATPS = ambient temperature pressure) auf BTPS korrigiert werden müssen. (11)

Grundsätzlich wird zwischen den statischen und den dynamischen Lungenfunktionsparametern unterschieden, wobei der Unterschied in der Unabhängigkeit bzw. Abhängigkeit vom zeitlichen Ablauf des Spirogramms liegt. Die im Rahmen der Studie erhobenen Lungenfunktionsparameter mittels der Spirometrie waren die Vitalkapazität (VC), die forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekundenkapazität (FEV1), der Tiffeneau Wert (FEV1%), der expiratorische Spitzenfluss (PEF), sowie der maximal expiratorische Fluss (MEF 25 / 50 / 75) bei 25%, 50 % bzw. 75% der Vitalkapazität.

Als Vitalkapazität wird das Lungenvolumen zwischen maximaler Inspiration und Expiration bezeichnet. Die forcierte Vitalkapazität ist das Lungenvolumen, das nach maximaler Inspiration mit maximaler Geschwindigkeit ausgeatmet werden kann, wohingegen das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV1), auf das in der hier formulierte Fragestellung das Hauptaugenmerk gelegt wurde, das Atemvolumen widerspiegelt, das nach maximal möglicher Inspiration forciert mit maximaler Anstrengung in einer Sekunde ausgeatmet werden kann. Bei der Messung werden das Volumen gegen die Zeit (Volumen/Zeit-Kurve) und die Atemstromstärke gegen das Lungenvolumen (Fluss/Volumen-Kurve) aufgetragen. Das FEV1 wird in Volumeneinheiten (Liter) angegeben.

Die von uns in der Studie erhobenen FEV1 Werte sind prozentual auf die Normpopulation bezogen (FEV1 [%]). In der Fachliteratur wird dieser normierte FEV1 Wert häufig auch als FEV1% pred. bezeichnet.

Weitere durch die Spirometrie erhebbaren Parameter sind der expiratorische Spitzenfluss (PEF), der den maximalen Atemfluss bei maximaler expiratorischer Anstrengung beschreibt sowie der maximale expiratorische Fluss (MEF), der die maximale Atemstromstärke nach Ausatmung von 25%, 50% bzw. 75% der forcierten Vitalkapazität beschreibt.

Tabelle 01: Übersicht der spirometrischen Messgrößen

Parameter	Definition	Symbol	Einheit
Inspiratorische Vitalkapazität	Atemvolumen, das nach kompletter Expiration maximal eingeatmet werden kann	IVC	l
Forcierte Vitalkapazität	Atemvolumen, das nach kompletter Inspiration forciert maximal ausgeatmet werden kann	FVC	l
Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, Einsekundenkapazität	Atemvolumen, das nach maximaler Inspiration forciert in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann	FEV1	l
Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, angegeben in %	FEV1 prozentual angegeben bezogen auf die Normpopulation	FEV1%	%
Relative Einsekundenkapazität, Tiffeneau-Index	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sek., ausgedrückt in % der inspiratorischen Vitalkapazität	FEV1/IVC	%
Maximaler expiratorischer Spitzenfluss	Spitzenfluss bei maximaler expiratorischer Anstrengung	PEF	l / sec
Maximaler expiratorischer Fluss bei 50% der FVC	Maximale Atemstromstärke nach Ausatmung von 50% der FVC	MEF50% FEF50%	l / sec
Maximaler expiratorischer Fluss bei 25% der FVC	Maximale Atemstromstärke nach Ausatmung von 75% der FVC	MEF25% FEF75%	l / sec

3.3.2 Multiple Breath Washout

Der Lung Clearance Index (LCI) wurde mit der Heliumgasverdünnungsmethode bestimmt. Zur Dilutionsmessung (Verdünnungsmessung) wurde ein modifizierter Ultraschall-Fluss-Sensor (NDD, Medizintechnik AG 8005 Zürich, Schweiz) verwendet, der sowohl die Messung im Atemgashauptstrom als auch des sich in der Entwicklung befindlichen Atemgasseitenstrom ermöglichte (s. Anhang). Als Analysegerät kam ein Exhalyzer D (Ecomedics, Dürnten, Schweiz) zum Einsatz.

Die Patienten atmen dabei aus einem kontinuierlichen Bypass-Strom (Fluss 5-7 L/min) zunächst Raumluft ein. Dabei wird die Luft durch den in die Spirette eingebauten Totraumvolumenreduzierer (= Dead Space Reducer (DSR 1-3)) geleitet, den es für drei unterschiedliche Altersklassen gibt. Das zusammengesteckte System aus Totraumvolumenreduzierer und Spirette wird in den Messkopf, in den der Ultraschallsensor integriert ist, eingesetzt.

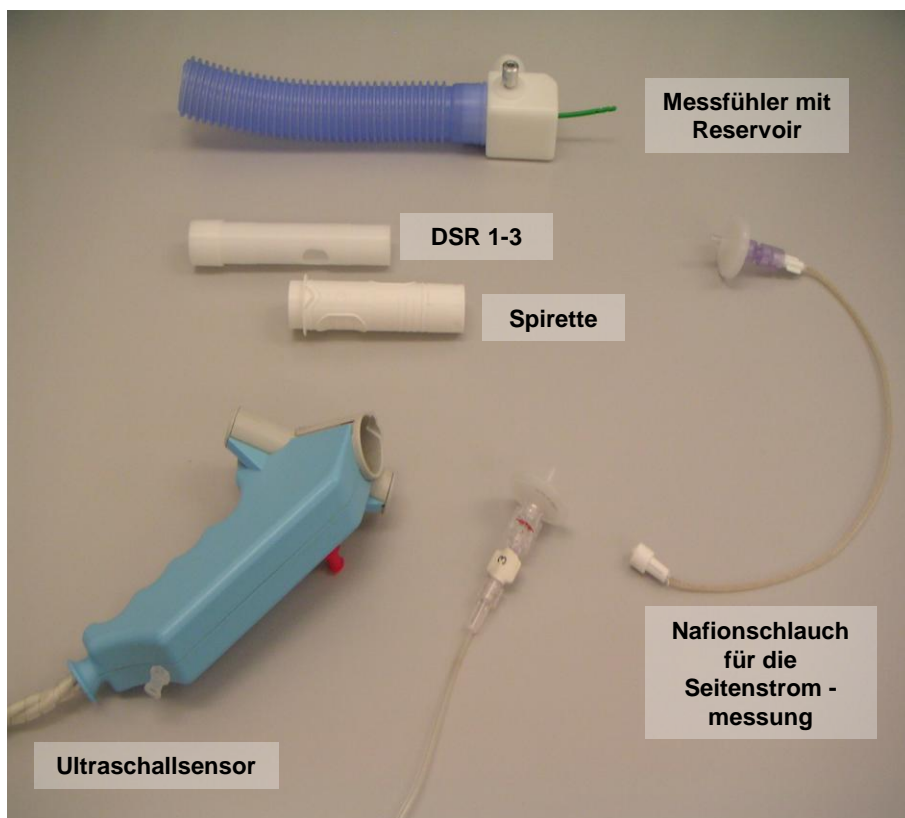


Abb. 01: Einzelteile der Messvorrichtung des MBW

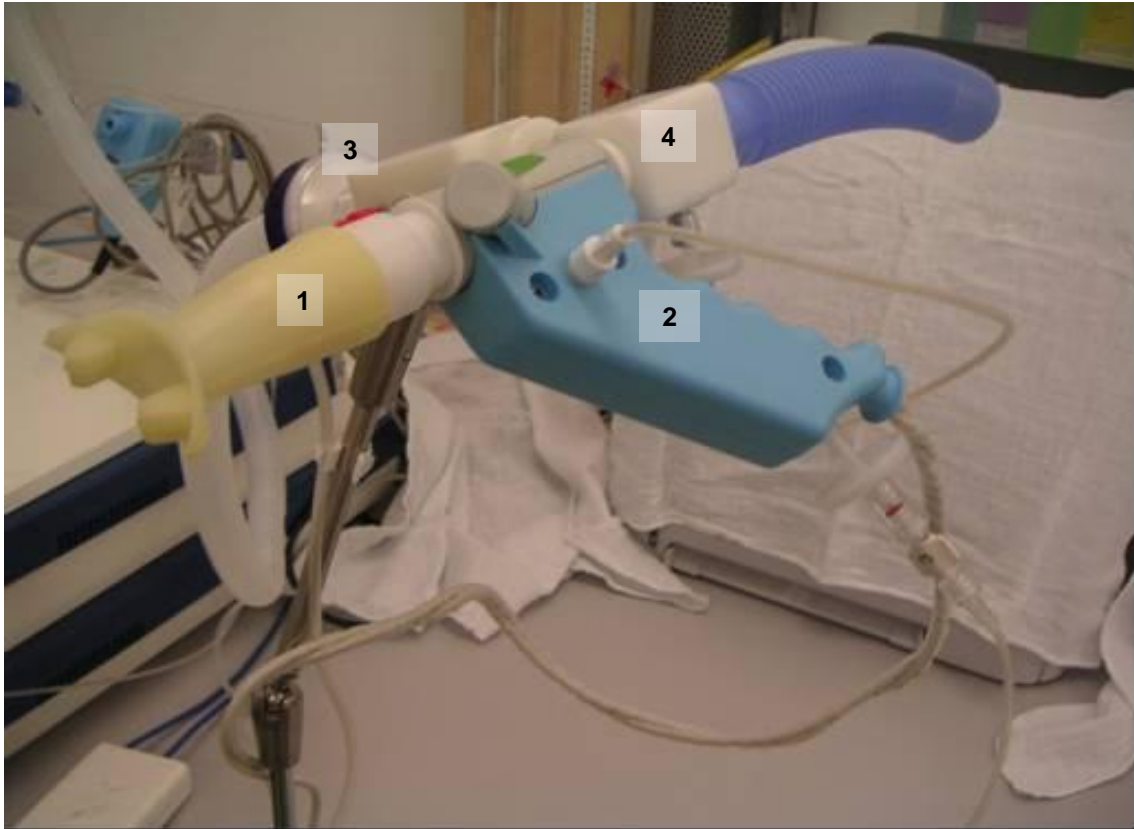


Abb. 02: Zusammengebaute Messvorrichtung des MBW

Legende: 1:Mundstück, 2:Ultraschallflowmeter, 3:Gaszufluss, 4:Bypass

Der Messvorgang wird auf einem Bildschirm, der vor dem Patient positioniert ist, aufgezeichnet. Dadurch ist es dem Untersucher möglich die jeweiligen Phasen einer Messung kontrolliert durchzuführen (S. Abb. 04).

Nach Erreichen einer konstanten Ruheatmung wird der Raumluft über einen elektronisch gesteuerten Ventilmechanismus Heliox (21% Sauerstoff, 79% Helium) als Tracergas dem Bypass-Fluss zugemischt, so dass eine inspiratorische Heliumkonzentration von ca 25% entsteht (entsprechend einer messbaren Molmassenänderung von 5-6g/mol). Sobald ein stabiles Steady-State-Niveau erreicht ist (= Ende des Einwaschvorgangs) wird die Heliox-Beimischung beendet und der Auswaschvorgang eingeleitet. Aus der Differenz der gemessenen endexpiratorischen Heliumkonzentrationen zu Beginn (He_{Beginn}) und am Ende (He_{Ende}) des Auswaschvorgangs lässt sich unter Berücksichtigung des kumulierten exspirierten Heliumgasvolumens (He_{exsp}) die Funktionelle Residualkapazität berechnen ($FRC_{He} = He_{\text{exsp}} / He_{\text{Beginn}} - He_{\text{Ende}}$).

Die Molmassenbestimmung erfolgte im Hauptatemstrom.

Der LCI berechnet sich dann aus dem Verhältnis des kumulierten expiratorischen Volumens (Vol_{exp}), das benötigt wird, um eine eingewaschene Konzentration eines inerten Gases auf 1/40 der Ausgangskonzentration wieder auszuwaschen, zur Funktionellen Residualkapazität. ($LCI = Vol_{\text{exp}}/FRC$). In Analogie zum LCI_{wo} lässt sich auch ein LCI_{wi} bestimmen. Dieser berechnet sich ab dem Start des Einwaschvorganges eines Gases in die Lunge bis zum Erreichen eines Steady States.

Die Analyse des LCI erfolgte getrennt nach Einwasch- und Auswasch-Phase.

In die Datenerfassung ging jeweils der Mittelwert aus zwei akzeptablen Einzelmessungen (ERS/ATS Kriterien) (1) (2) ein.

Durch die Möglichkeit des Austauschs der Spirette vor jeder Untersuchung sowie der Verwendung eines austauschbaren Filters, ist aus hygienischer Sicht die Anwendung der Multiple Breath Washout Technik unbedenklich (17), da die Spirette, die in den Messkopf eingesetzt wird, ausschließlich für Ultraschall durchlässig ist. Die Einzelteile der Messvorrichtung, die mit dem Atemstrom der gemessenen Person in Berührung kommen, wie der in die Spirette eingesetzte Totraumvolumenreduzierer, die Gänsegurgel und der Blockkonnektor, werden vor jeder neuen Messung desinfiziert.



Abb. 03: Proband während einer Messung zur Erhebung des LCI

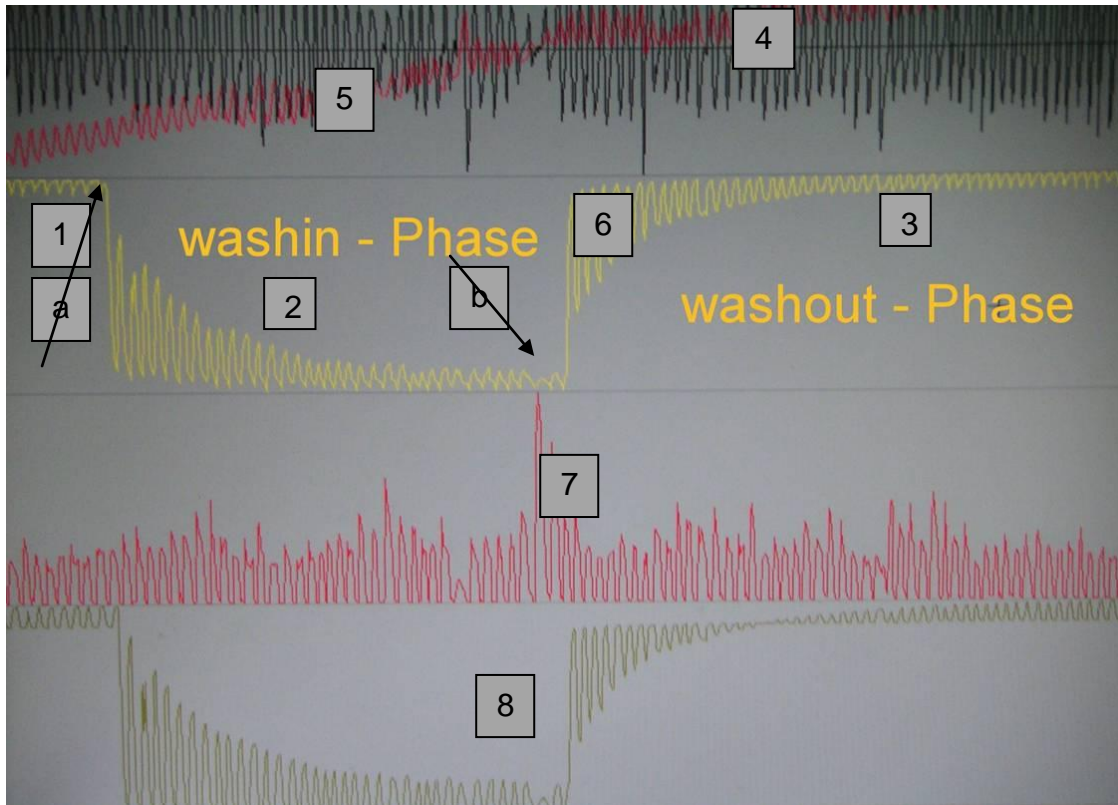


Abb. 04: Grafische Darstellung eines Messvorgangs der endexpiratorischen Heliumkonzentration

- Legende:
- 1: Zeit bis zum Erreichen einer konstanten Ruheatmung
 - a: Zumischung des Tracergases zum Bypass-Fluss
 - 2: Annäherung an ein stabiles Steady-State-Niveau während der Einwaschphase
 - b: Steady-State-Niveau erreicht = Ende des Einwaschvorgangs / Beginn des Auswaschvorgangs
 - 3: Auswaschphase
 - 4: Atemfluss
 - 5: integriertes Atemvolumen aus dem Fluss
 - 6: Molmassensignal im Hauptstrom
 - 7: exhalierendes NO
 - 8: Molmassensignal im Nebenstrom

3.4 Datenerfassung

Alle studienrelevanten Patientendaten wurden in pseudoanonymer Form in einem Case Report Form (CRF) erfasst. Folgende Daten wurden dokumentiert: Die Patientennummer, studienspezifische Prozeduren (Medikamentenverabreichung, Blutentnahme, Trachealsekretsammlung, Lungenfunktionsdaten), Ein- und Ausschlusskriterien, demographische Daten, Anamnese und Begleittherapie.

Der Datentransfer in die EDV-gestützte Datenbank erfolgte mittels Doppeleingabe durch die Studienassistentin des Pädiatrischen Sekretariats für Klinische Studien der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen.

3.5 Statistik

Es wurden, soweit bei jeder der grossen Lungenfunktionsuntersuchungen valide Daten erhoben werden konnten, die Parameter von maximal vier Untersuchungsterminen (= grosse Lungenfunktionsuntersuchung) pro Patient statistisch ausgewertet (Ausnahme ID 14 mit fünf Untersuchungsterminen).

Wenn möglich wurden zwei LCI – Messungen und drei FEV₁ – Messungen pro Untersuchungstermin an einzelnen Patienten zu arithmetischen Mitteln und Standardabweichungen von FEV₁[%] und LCI, getrennt nach Einwasch- (washin) und Auswasch-Phase (washout) zusammengefasst. Die inter-individuellen Zusammenhänge wurden gemessen mit dem Korrelationskoeffizient r , wie auch die intra-individuellen Zusammenhänge, dann aber nach dem Zentrieren der Beobachtungen um die individuellen Mittelwerte. Die Abhängigkeit der Reproduzierbarkeit der Messungen von der Größe der Messwerte wurde durch eine einfache lineare Regression vom Logarithmus der intraindividuellen Standardabweichung auf den individuellen Mittelwert geschätzt. Die Unsicherheit der Parameterschätzungen wurde durch 95%-Konfidenzintervalle ausgedrückt.

Bei den insgesamt 49 in die Statistik eingegangenen Lungenfunktionsuntersuchungen konnten 317 valide Einzelwerte erhoben werden (140 FEV1-Werte, 91 LCI_{wo}-Werte und 86 LCI_{wi}-Werte).

Bei Patient ID 5 konnten an einem Untersuchungstermin (Zyklus 3) valide LCI_{wo}-Werte, jedoch keine validen LCI_{wi}-Werte erhoben werden. Da aber bei allen vier Untersuchungsterminen valide LCI_{wo} - und FEV1-Werte erhoben wurden und die Auswertung immer getrennt nach LCI_{wi} und LCI_{wo} erfolgte, konnte trotzdem die Korrelation zwischen LCI_{wo} und FEV1 (mit N = 4) vorgenommen werden (siehe Tabelle 3).

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 21 Patienten mit Cystischer Fibrose für die Studie rekrutiert, über die studienrelevanten Abläufe und Maßnahmen sowie das Studien-Medikament aufgeklärt und hinsichtlich eines möglichen Studieneinschlusses protokollgemäß untersucht. Ein Patient mit CYP 2D6 Genotyp musste von der Studie ausgeschlossen werden, ein Patient lehnte die Teilnahme ab.

Somit konnten 19 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Ein Proband beendete die Teilnahme aus persönlichen Gründen, ein Proband beendete die Studienteilnahme aufgrund von Nebenwirkungen des verabreichten Medikaments. Die Messergebnisse von drei Patienten konnten wegen technischer Probleme während des Untersuchungsvorgangs nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. Nach der per-Protocol-Analyse gingen die Daten von 14 Patienten in die statistische Auswertung ein. Die fünf weiblichen und neun männlichen Probanden waren zwischen 21 und 49 (Median 29) Jahre alt.

4.2 Übersicht Patientendaten

- 7 Patienten besiedelt mit *Pseudomonas aeruginosa*
- 4 Patienten besiedelt mit MRSA und *Pseudomonas aeruginosa* (PS)
- 2 Patienten besiedelt mit *Burkholderia cepacia* (BC)
- 3 Patienten besiedelt mit *Sphingomonas*
- 1 Patient besiedelt mit *Citrobacter* und Klebsiellen
- 1 Patient besiedelt mit *Stenotrophomonas*

Tabelle 02: Übersicht Patientendaten

ID = Patientenidentifikationsnummer

ID	Alter	Gewicht [kg]	Grösse [cm]	Mutation	Nebendiagnosen	bakterielle Besiedlung
1	27	53,85	169	dF508 / -		BC, Serratia
4	21	89,53	176		Psoriasis	Sphingomonas
5	22	51,53	164	dF508 / dF508	latenter Diabetes	PS
6	23	59,78	176	dF508 / Y1092X		PS
7	25	54,64	169	dF508 / R347P		PS
8	23	68,74	171	dF508 / G85E		PS, MRSA
9	33	42,88	156	dF508 / -		PS
11	29	67,9	179	dF508 / 1717-1Ga	Diabetes (Insulinpflichtig)	PS
12	23	59,37	170	dF508 / dF508		Citrobacter, Klebsiella
13	49	60,08	173	dF508 / dF508		Stenotrophomonas
14	26	59,14	162		Diabetes (Insulinpflichtig)	Sphingomonas
16	40	60,24	165	dF508 / E92X	Diabetes (Insulinpflichtig)	PS
15	40	58,93	168	dF508 dF508		PS
17	30	68,41	173	dF508 dF508	Diabetes (Insulinpflichtig)	Sphingomonas, Proteus mirabilis

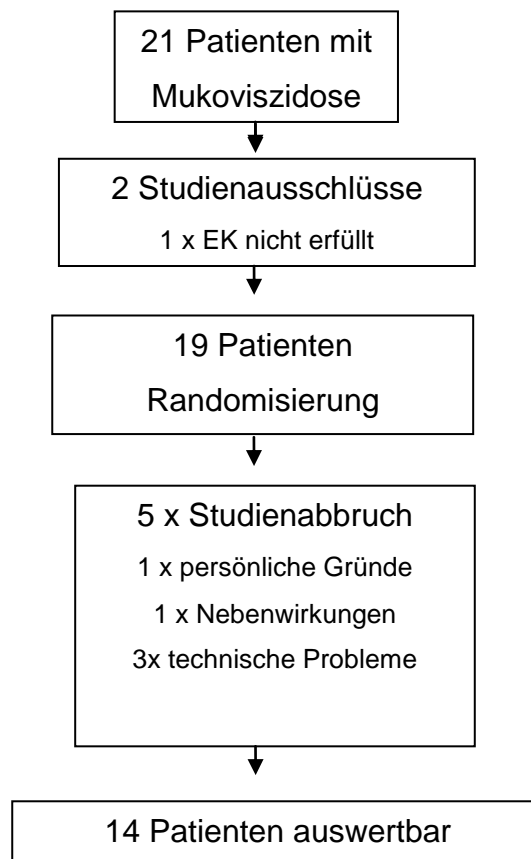


Abb.05 : Flussdiagramm Studienablauf

4.3 Datenanalyse

Es wurden 49 Lungenfunktionsuntersuchungen von 14 Patienten statistisch ausgewertet (1x5, 9x4, 2x3, und 2x1 Untersuchungen). Im Rahmen dieser 49 Lungenfunktionsuntersuchungen wurden 317 valide Daten erhoben: 140 FEV1-Werte, 91 LCI_{wo}-Werte und 86 LCI_{wi}-Werte.

Die Analyse des LCI erfolgte getrennt nach Einwasch- und Auswasch-Phase. (LCI washin (LCI_{wi}) bzw. LCI washout (LCI_{wo}))

Die Korrelation der Mittelwerte (n=14) zwischen LCI_{wi} und LCI_{wo} und der FEV1[%] Mittelwerte betrug $r = -0,73$ (CI -0,33 - -0,91, $p=0,04$) bzw. $r = -0,79$ (CI -0,44 - -0,93 $p=0,015$), s. Abbildung 06.

Die Analyse aller Einzelwerte der Patienten ergab keine relevante Änderung der Korrelationen zwischen LCI_{wi} , LCI_{wo} und $FEV1[\%]$ ($r=-0,71$ bzw. $r=-0,7$, jeweils $p<0,0001$), (s.Abbildung 07).

Tabelle 03: Übersicht FEV1[%] und LCI-Werte mit Standardabweichung

FEV1[%] = Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, angegeben in Prozent vom Vorhersagewert

LCI washin = Lung Clearance Index Einwasch-Phase

LCI washout = Lung Clearance Index Auswasch-Phase

ID = Patientenidentifikationsnummer (entspricht nicht der Anzahl der ausgewerteten Patienten)

N = Anzahl der Untersuchungstermine während der Studie, bei denen valide Daten für die Statistik erhoben wurden

MW = Mittelwert gebildet aus allen in die Statistik eingegangenen LCI - bzw. FEV1 – Werten
(Berechnungserklärung siehe auch Seite 8)

SD= Standardabweichung

ID	LCI washin			LCI washout			FEV1[%]		
	N	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD
1	3	11,7	0,5	3	12,0	0,9	3	58,4	3,4
4	4	7,9	0,6	4	8,2	0,5	4	98,1	3,0
5	3	8,4	0,8	4	9,8	0,4	4	70,8	8,8
6	4	11,7	1,6	4	12,4	2,1	4	21,9	1,3
7	4	11,2	1,4	4	11,5	1,1	4	66,7	3,1
8	1	8,8	-	1	9,1	-	1	50,5	-
9	1	10,2	-	1	12,8	-	1	27,6	-
11	4	13,1	2,1	4	10,5	0,9	4	38,0	0,8
12	4	8,0	0,6	4	7,5	0,5	4	87,6	3,3
13	4	9,3	0,9	4	9,2	0,6	4	54	3,1
14	5	7,7	0,8	5	7,3	0,6	5	79,9	2,7
15	3	12,4	0,7	3	11,5	1,4	3	34,6	3,7
16	3	9,6	0,3	3	9,8	1,0	3	53,5	4,4
17	4	7,6	0,7	4	7,7	0,5	4	72,2	0,8
Ø	3,4	9,8	0,9	3,4	10	0,9	3,5	58,1	3,2

Abb. 06: Mittlere FEV1[%] versus Mittelwerte von LCI_{wi} bzw. LCI_{wo} aller Untersuchungen der 14 Patienten

Korrelation der Mittelwerte zwischen LCI_{wi} bzw. LCI_{wo} und FEV1[%] $r = -0,73$ (CI -0,33 - -0,91, $p = 0,04$) bzw. $r = -0,79$ (CI -0,44 - -0,93 $p = 0,015$)

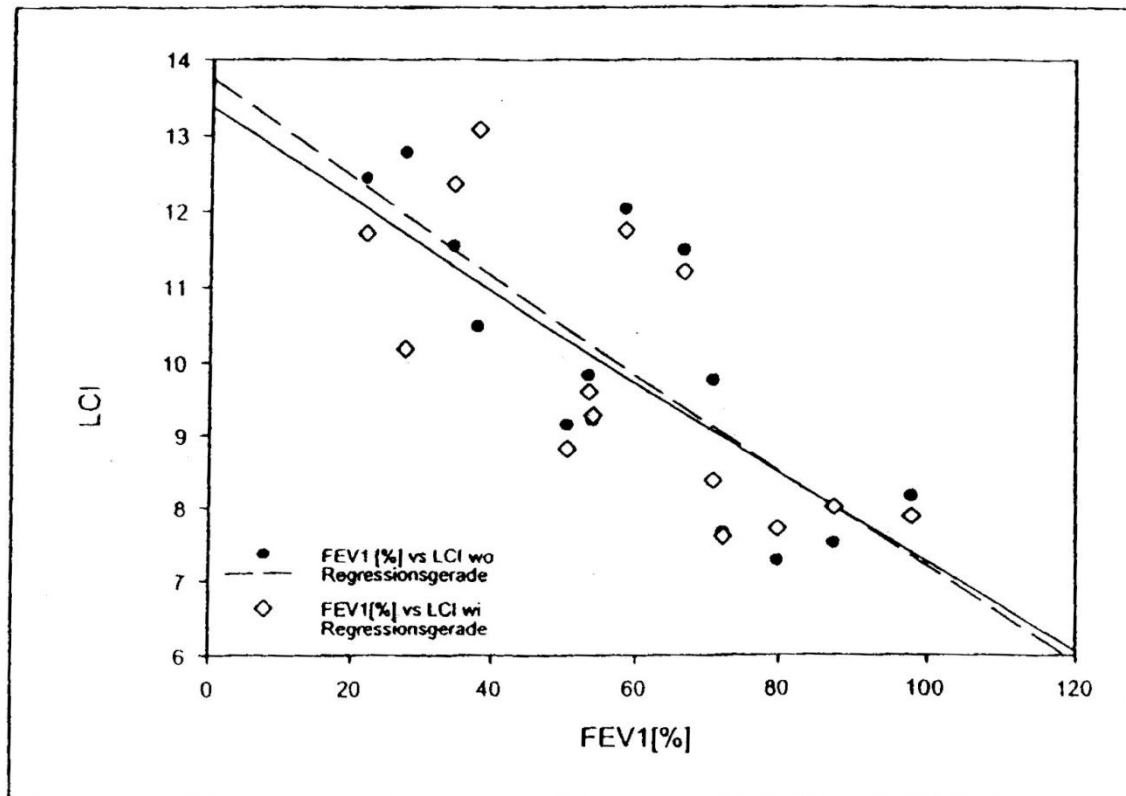
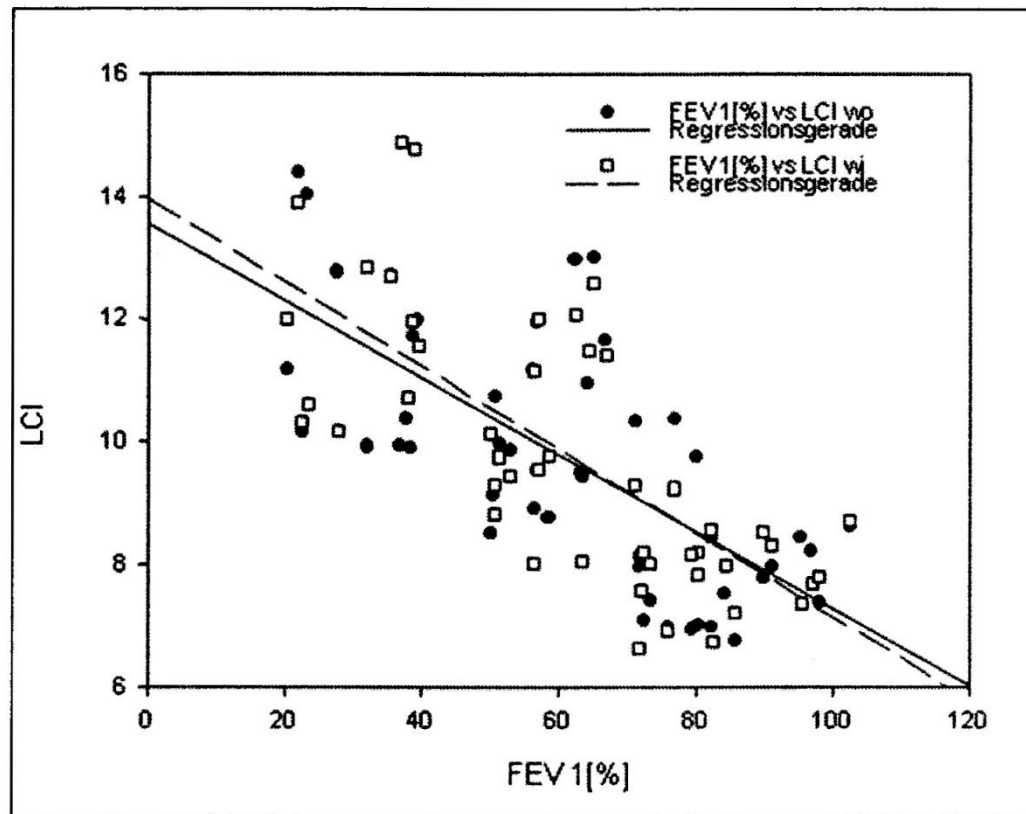


Abb.07: FEV1[%] versus LCI_{wi} bzw. LCI_{wo} (Einzelwerte), jeweils n=49

Keine relevante Änderung der Korrelationen zwischen LCI_{wi} bzw. LCI_{wo} und FEV1[%] bei Analyse aller Einzelwerte $r=-0,71$ bzw. $r=-0,7$, jeweils $p<0,0001$

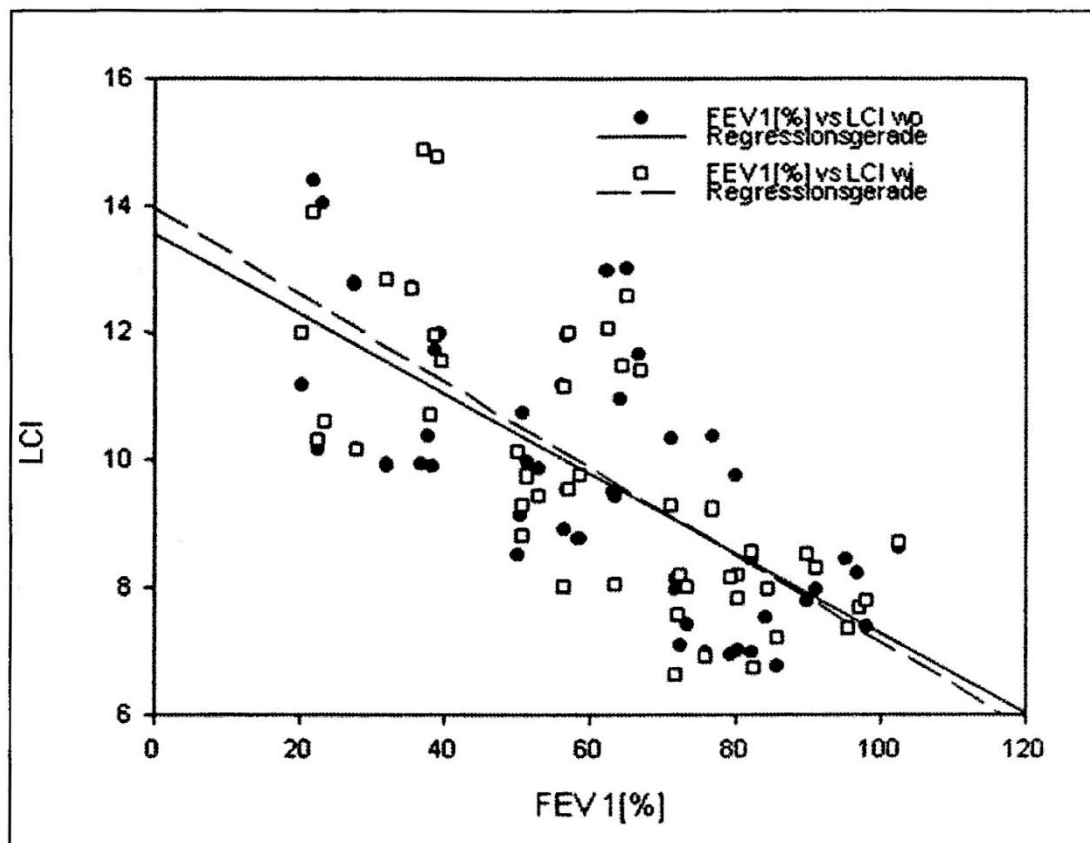


Bei der Berechnung der intra-individuellen Korrelation von LCI und FEV1 nach Zentrierung der Beobachtungen um den individuellen Mittelwert ergab sich kein signifikanter Zusammenhang ($r=-0,05$ für LCI washin bzw. $r=0,16$ für LCI washout).

Die Analyse der Reproduzierbarkeit der LCI-Messungen in Abhängigkeit vom individuellen Mittelwert ergab einen Anstieg der individuellen Standardabweichung (SD) mit zunehmendem LCI bzw. abfallendem FEV1[%]. Hinsichtlich der SD zeigte sich kein Unterschied zwischen LCI_{wi} und LCI_{wo}. Beispielhaft dargestellt ist der Anstieg der individuellen Standardabweichung (SD) mit zunehmendem LCI bzw. abfallendem FEV1[%]. für den LCI washout in Abb. 08.

Abb. 08: LCI_{wo} SD versus FEV1[%] bzw. LCI_{wo}

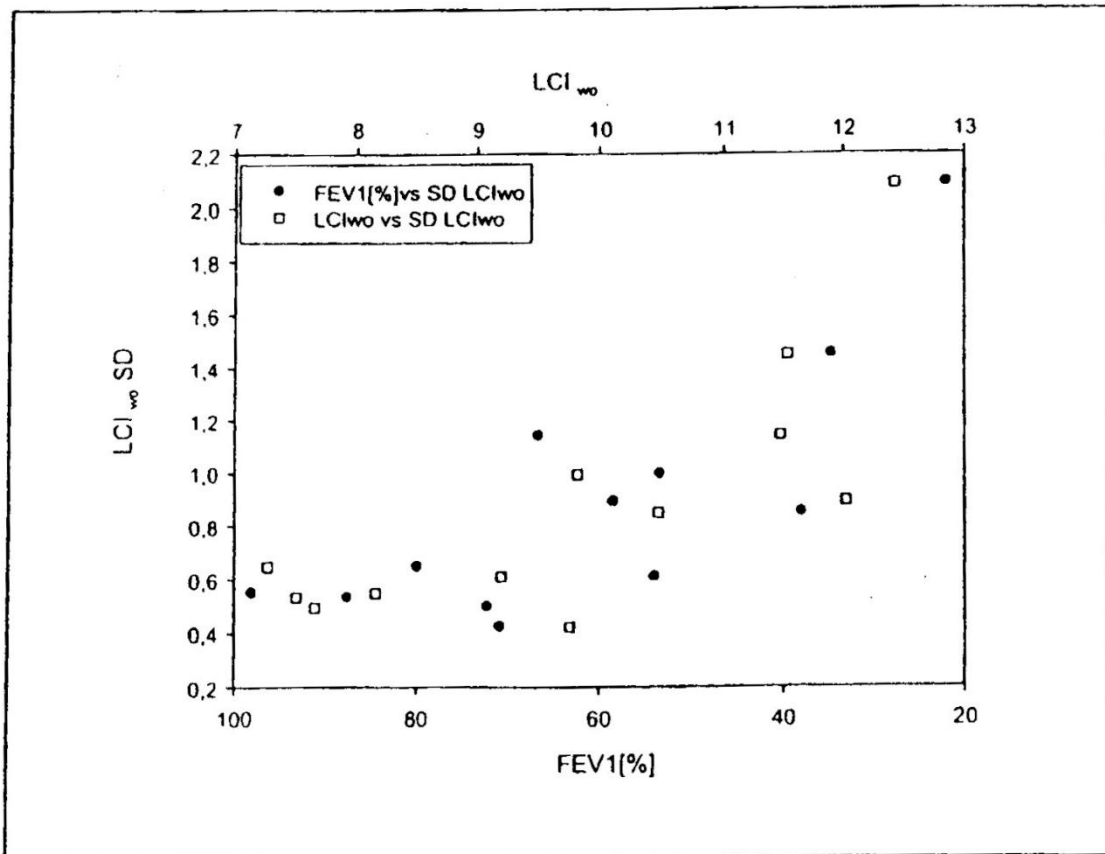
Zunahme der LCI Standardabweichung mit steigenden LCI-Werten bzw. fallenden FEV1[%] Werten



Demgegenüber zeigte sich keine Änderung der Standardabweichung der FEV1[%] bei abnehmendem FEV1[%] bzw. zunehmendem LCI (s. Abb. 09).

Abb. 09: FEV1[%] SD versus FEV1[%] bzw. LCI wo

Konstante Standardabweichung des FEV1[%] bei abnehmenden FEV1[%] Werten



5 Diskussion

Das in einer Sekunde forciert ausgeatmete Volumen (FEV₁) gilt derzeit als Gold-Standard zur Beurteilung der Lungenfunktion bei Patienten mit Mukoviszidose und stellt einen validen prognostischen Faktor dar (8) (23) (32) (42). Die Messung des FEV₁ erfolgt nach standardisierten Richtlinien der ATS/ERS im Rahmen der Spirometrie. Diese ist für den geübten Untersucher einfach durchzuführen und gut reproduzierbar. Die technischen Voraussetzungen zur Durchführung der Spirometrie sind im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden, wie beispielsweise der Bodyplethysmografie oder der Gasverdünnungsmethode, einfach, so dass die Spirometrie sicherlich zu den am weitverbreitesten Lungenfunktionstests zählt. Die Untersuchung ist bei den besonders infektionsgefährdeten CF-Patienten hygienisch unbedenklich (2), bedarf keines großen zeitlichen Aufwands und ist wenig belastend für den gering beeinträchtigten Patienten.

Die Messung des FEV₁ setzt eine aktive Mitarbeit des Patienten für die Durchführung forcierter Atemmanöver voraus und ist deshalb bei Kindern unter sechs Jahren, bzw. bei geistig retardierten Patienten nicht bzw. nur mit einem erheblichen zeitlichen Mehraufwand durchführbar. Darüber hinaus ist sie für den pulmonal deutlich beeinträchtigten Patienten (z.B. fortgeschrittenes Stadium der Mukoviszidose) durch die Notwendigkeit der forcierten Atemmanöver nur eingeschränkt geeignet und durchführbar. Desweiteren sind die im Rahmen der Spirometrie erhobenen Lungen ventilationsparameter, wie die inspiratorische und forcierte Vitalkapazität, das FEV₁ sowie der Tiffeneau Index sowohl vom ventilierten Totraum als auch vom Atemzugvolumen abhängig. Veränderungen des Atemmusters während der spirometrischen Untersuchung beeinflussen somit die erhobenen Parameter. Dieses Phänomen könnte insbesondere bei kleinen Kindern, die noch keine kontrollierte Atmung während einer Messung einhalten können, von Bedeutung sein.

Alternative bzw. ergänzende mit arbeitsunabhängige Messparameter zur Beurteilung der Lungenfunktion, erscheinen angesichts dieser Nachteile der spirometrischen Messungen sinnvoll und notwendig.

Aktuelle Untersuchungen zeigen (15) (19) (22) (32), dass Lungenfunktionsparameter, die mittels Gasverdünnungsmethoden, wie der von uns angewandten Multiple Breath Washout Technik gewonnen werden, möglicherweise eine sensitivere Lungenfunktionsdiagnostik bei Patienten mit Mukoviszidose ermöglichen (15) (19) (22) (32), wobei der Lung Clearance Index (LCI) als potentiell sehr sensitiver Lungenfunktionsparameter im Mittelpunkt derzeit laufender Forschungsprojekte steht.

Im Gegensatz zur Messung des FEV1 im Rahmen der Spirometrie setzt die Messung des LCI mit der Gasverdünnungsmethode keine aktive Mitarbeit des Patienten voraus. Die Erhebung des Lung Clearance Index erfolgt im Unterschied zum FEV1 während der Atemruhelage, so dass der LCI im Gegensatz zu dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde grundsätzlich zur Lungenfunktionsuntersuchung vom Säuglings- bis ins Erwachsenenalter geeignet zu sein scheint, und die Lungenfunktionsuntersuchung Patienten mit Mukoviszidose sehr erleichtert.

Jedoch werden nicht nur die im Rahmen der Spirometrie erhobenen Lungenfunktionsparameter durch Änderungen des Atemmusters beeinflusst: Schwankungen der Atemfrequenz sowie der Funktionellen Residualkapazität beeinflussen auch den Lung Clearance Index. (18) (10). Diese Einflussfaktoren könnten zur Erklärung der beobachteten leichten Abnahme des LCI mit zunehmendem Alter herangezogen werden (25) (19) (1), da das Atemzugvolumen und die Funktionelle Residualkapazität mit steigendem Alter zunehmen, die Atemfrequenz hingegen abnimmt (23). Um interindividuelle Vergleiche anstellen zu können, ist die Erarbeitung altersbezogener Referenzwerte für den Lung Clearance Index sicherlich sinnvoll und notwendig. Im Gegensatz zu der FEV1 - Messung ist die LCI Bestimmung jedoch mit einem deutlich höheren zeitlichen Aufwand verbunden. Je größer das Lungenvolumen, und je schlechter die Ventilation der Lunge (z.B. bei ausgeprägter Atemwegsobstruktion), desto länger gestaltet sich die Ein- bzw. Auswasch-Phase (bis zu 15 Minuten für einen Messvorgang). Nachteilig ist im Rahmen der Gasverdünnungsmethode auch die fehlende Möglichkeit der Befeuchtung des verwendeten Inhalationsgasgemischs (2% Luftfeuchtigkeit), welches

insbesondere bei Patienten mit Mukus-Problemen (Mukoviszidose, Ziliendyskinesie, Bronchitis fibroblastica) zu verzögerter Drainage und Hustenreiz führen kann.

Da für die Durchführung von Helium - Dilutionsmessungen zur Messung des LCI derzeit noch keine Standards existieren, wurden diesbezüglich die Empfehlungen des Herstellers (Ecomedics, Dürnten, Schweiz) umgesetzt. Die Anzahl der Messzyklen je Untersuchung wurde aufgrund der oben erwähnten Beeinträchtigung durch das trockene Gasgemisch auf zwei Doppelbestimmungen beschränkt, um Atemwegsirritationen zu vermeiden. Diese zwei Messzyklen konnten aufgrund des teilweise sehr reduzierten Gesundheitszustandes, sowie aufgrund teilweise bestehender technischer Probleme nicht von allen Patienten durchlaufen werden. Wegen der vor der LCI-Messung durchgeführten Spirometrie ist eine dadurch bedingte Beeinflussung der LCI-Werte nicht auszuschließen. Tiefe, bei der Spirometrie durchgeführte Inspirationen, verändern den Atemwegsdurchmesser und die Atemruhelage während darauffolgender Ruheatmung. Da allerdings nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass aufgrund des starken Hustenreizes, der durch die Einatmung des trockenen Gasgemischs ausgelöst wird, es zur Kollabierung von Alveolen mit anschließender Verfälschung einer spirometrischen Untersuchung kommt, wurde bei den von uns durchgeführten Untersuchungen die Gasdilutionsmethode nach der Spirometrie durchgeführt. So konnten wir eine Verzerrung des als Gold-Standard geltenden FEV1 durch die Gasdilutionsmethode ausschließen.

Welches Tracer-Gas im Rahmen der Gasverdünnungsmethode zur Anwendung kommen sollte, muss noch abschließend beurteilt werden. Um die Exhalyzer-Messungen mit ausreichender Präzision zu ermöglichen ist ein großer Molmassensprung erforderlich, der durch die Anwendung eines Tracergases mit sehr hoher oder niedriger Molmasse erreicht werden kann. Die ursprüngliche Verwendung von 100%igem Sauerstoff zur Auswaschung des in der Lunge enthaltenen N_2 erscheint angesichts der Beeinflussung der Lungenfunktion durch eine mögliche Abnahme des Atemzugvolumens unter

reinem Sauerstoff sowie dessen toxischer Wirkung mit Atelektasenbildung und Entwicklung eines toxischen Lungenödems weniger geeignet (38). Durch Verwendung alternativer Gase wie Sulfurhexafluorid oder Helium, die eine sehr geringe Blutlöslichkeit haben und nur in sehr niedrigen Konzentrationen in die Lungen eingewaschen werden, lässt sich die Beeinflussung des Atemmusters reduzieren (31). Im Gegensatz zur ursprünglichen Methode, bei der das in der Lunge enthaltene N_2 nur mit 100% Sauerstoff ausgewaschen wurde, kommt es durch die Notwendigkeit des Einwaschens von Gasen in die Lunge bei der heute angewandten Multiple Breath Washout Technik (mit Einwasch- und Auswasch-Phase) zu einer Verlängerung des Messvorgangs. Insbesondere beim Vorliegen von Lungenfunktionsstörungen kann es bei einer inkompletten Einwaschung (beispielsweise durch einen zu schnellen Abbruch der Einwaschphase durch den Untersucher am Computer) zu einer Unterschätzung der Funktionellen Residualkapazität kommen (23), und damit zu verfälschten LCI-Werten. Auch wenn in Analogie zum LCI_{wo} ein LCI_{wi} bestimmt werden kann, ist der LCI_{wo} aktuell der Parameter, auf den das Hauptaugenmerk gelegt wird. Die von uns erhobenen Daten, die getrennt nach LCI_{wo} und LCI_{wi} ausgewertet wurden, zeigen keine relevanten Unterschiede bzgl. der gebildeten LCI-Mittelwerte pro Untersuchungstermin bzw. deren Standardabweichung.

Untersuchungen an grösseren Patientenkollektiven, ob möglicherweise die ausschließliche Einwaschung (unter Verzicht auf die Auswasch-Phase) eines Gases zur Bestimmung der FRC und damit des LCI ausreichen könnte, stehen noch aus. Sulfurhexafluorid (SF_6) eignet sich als ein Gas mit hoher Dichte sehr gut für die Anwendung bei Gasverdünnungsmethoden, zählt aber als fluorierter Kohlen-Wasserstoff zu den die Ozonschicht schädigenden Gasen. Aufgrund dieses Phänomens, sowie der, wenn auch nur gering ausgeprägten Beeinflussung der mentalen Leistungsfähigkeit durch die narkotische Wirkung von SF_6 während der Lungenfunktionsmessung (36), die für Helium bis jetzt in der Literatur nicht beschrieben ist, haben wir bei unserer Studie angesichts der nicht unerheblichen, notwendigen Tracergasmengen von der Anwendung von SF_6 abgesehen. Stattdessen verwendeten wir ein Heliumgasgemisch, das sich

in der Anwendung, (Umwelt-)Verträglichkeit und letztlich auch bezüglich der Herstellungskosten als gut geeignet erwies.

Helium hat nicht erst als inertes Gas mit seiner geringen Blutlöslichkeit seine Anwendung in der Lungenfunktion zur Erhebung des Lung Clearance Index gefunden. Lange schon werden mit der Spirometrie über Fremdgasverdünnungsmethoden mit Helium als Inertem Gas, Lungenvolumina wie das Residualvolumen und die funktionelle Residualkapazität bestimmt (29). Im Rahmen dieser Fremdgasverdünnungsmethoden zeigte sich Helium als messmethodisch gut anwendbar und problemlos hinsichtlich potentieller Nebenwirkungen. Auch eine 1992 durchgeführte vergleichende Untersuchung, in der die Gasverdünnungsmethode mit Helium als Tracergas mit der N₂ Auswaschtechnik verglichen wurde, hat die Eignung von Helium als Gas in der Lungenfunktion unterstrichen (36). Im Rahmen dieser Studie wurden gute vergleichbare und reproduzierbare FRC-Werte mit Helium als Gas erhoben (40). Da sich der LCI als Verhältnis des kumulierten expiratorischen Tracergas-Volumens zur Funktionellen Residualkapazität versteht, und somit ein von der FRC abgeleiteter Lungenfunktionsparameter ist, gehen wir davon aus, dass sich auch der LCI gut mit Helium als Tracergas erheben lässt.

In der von uns durchgeführten Studie untersuchten wir die Aussagekraft des LCI in Hinblick auf seine Korrelation mit der Einsekundenkapazität (FEV₁) sowie die Präzision wiederholter LCI-Messungen bei erwachsenen Patienten mit Mukoviszidose. Die von uns im Rahmen der durchgeführten Messungen erhobenen Daten zeigen eine negative Korrelation zwischen dem LCI und der Einsekundenkapazität FEV₁[%] (Korrelation der Mittelwerte (n=14) zwischen LCI_{wi} und FEV₁[%] $r = -0,73$ (CI -0,33 - -0,91, $p=0,04$), LCI_{wo}. $r = -0,79$ (CI -0,44 - -0,93 $p=0,015$) (s. Abb. 06). Das heißt, dass bei den von uns gemessenen Patienten der LCI umso höher war, je niedriger deren FEV₁[%] war. Ausserdem konnten wir durch die Analyse der Reproduzierbarkeit der LCI-Messungen in Abhängigkeit vom individuellen Mittelwert einen Anstieg der individuellen Standardabweichung mit zunehmendem LCI bzw. abfallendem FEV₁[%] nachweisen (s. Abb. 08), wobei sich jedoch keine Änderung der

Standardabweichung der FEV1[%] bei abnehmendem FEV1[%] bzw. zunehmendem LCI ergab (s. Abb. 09).

Als mögliche Ursache für den beschriebenen Anstieg der individuellen Standardabweichung mit zunehmendem LCI bzw. fallendem FEV1[%] ist eine durch das visköse Sekret bedingte intrapulmonale Verteilungsstörung denkbar: Das visköse Sekret bedingt u.a. die bei der CF bestehende bronchiale Obstruktion der zentralen und/oder der peripheren Atemwege, die zu Ventilations- und Gasverteilungsstörungen sowie zu Diffusions- und Perfusionsveränderungen führt (12) (20), was sich letztlich auch in einer Überhöhung der Funktionellen Residualkapazität widerspiegelt (25) (5) und damit den LCI-Wert beeinflusst.

Somit kann angenommen werden, dass der Lung Clearance Index möglicherweise ein sensibler Parameter ist, um in frühen Krankheitsstadien im Bereich der peripheren Atemwege auftretende Veränderungen der intrapulmonalen Verteilung aufzuzeigen, wohingegen der Parameter bei bereits weit fortgeschrittener Lungendestruktion in Abhängigkeit von der aktuellen Obstruktion deutliche Schwankungen aufweisen kann. Die im Unterschied zum LCI relativ konstant bleibende Standardabweichung der FEV1[%] mit fallenden FEV1[%]-Werten (s. Abb. 09) ist möglicherweise auf die fehlende Erfassung von kleinsten Veränderungen der Lungenfunktion zurückzuführen. Gustafsson führt als Erklärungsmodell für die inkomplette Korrelation zwischen FEV1[%] und LCI das unterschiedliche Atemverhalten während der verschiedenen Messvorgänge an (Ruheatmung bei der Gasdilutionsmethode, forcierte Atemmanöver bei der Spirometrie) (21).

Der LCI wird durch starke Veränderungen des Atemzugvolumens, der Atemfrequenz sowie durch Veränderungen der FRC, außerhalb des physiologischen Bereichs beeinflusst. Während Atemzugvolumen und die Atemfrequenz durch die grafische Darstellung der Messung kontrolliert werden können, ist die Funktionelle Residualkapazität nicht beeinflussbar bzw. kontrollierbar. Solange sich jedoch die Änderungen der Funktionellen Residualkapazität innerhalb des physiologischen Bereichs bewegen, ändert sich der Lung Clearance Index dadurch nicht (25).

Die von uns nachgewiesene negative Korrelation zwischen dem LCI und dem FEV₁, bestätigen die von Aurora und Gustafsson mit SF₆ als Tracergas erhobenen Daten von an CF erkrankten Kindern (5) (21).

In zahlreichen Studien an erkrankten CF-Kindern und Jugendlichen wurden Untersuchungstechniken, die im Rahmen des Monitorings von CF-Patienten zum Einsatz kommen, hinsichtlich ihrer Sensitivität sowie der Detektierbarkeit struktureller Lungenveränderungen, die zu einer eingeschränkten Lungenfunktion führen, untersucht und verglichen (5) (6) (7) (21) (22) (25). Im Rahmen dieser Studien wurden insbesondere die Spirometrie, aber auch das HRCT (High Resolution Computer Tomography) mit der Gasdilutionsmethode und dem Lung Clearance Index als Parameter genau untersucht und verglichen.

Gustafsson und Aurora zeigten, dass durch Erhebung des Lung Clearance Index bei CF Patienten, deren FEV₁-Werte noch im physiologischen Bereich liegen, klinisch noch inapparente Lungenveränderungen aufgedeckt werden können (5) (21). In einer Studie an 43 CF-Kindern und 28 gesunden Kindern (3-18 Jahre) wurde der LCI mit der Spirometrie bezüglich der Detektion von Ventilationsinhomogenitäten verglichen: 10 von 43 der gemessenen CF-Kindern (23%) hatten reduzierte FEV₁-Werte, der LCI hingegen war bei 27 von 43 Kindern (63%) pathologisch erhöht (21). In einer anschließend durchgeführten Studie (6) zum Vergleich des FEV₁ mit dem LCI zur Prüfung der Sensitivität hinsichtlich der frühen Erkennung von Lungenfunktionsstörungen bei 22 an Mukoviszidose erkrankten Kindern und einer Kontrollgruppe (33 Kinder), wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe bei den CF-Patienten höhere, auffällige LCI-Werte gemessen. (Differenz der Mittelwerte 5,1, 95% CI 4,1–6,1) Das gemessene FEV₁ bei den CF Kindern fiel niedriger als in der Kontrollgruppe aus (Differenz der Mittelwerte -2,3, 95% CI -2,9-1,7). Eine signifikante negative Korrelation zwischen LCI und FEV₁ ($r^2 = 0,62$, $p < 0,0005$) konnte somit bei den an CF erkrankten Kindern nachgewiesen werden (6). 53% der gemessenen an CF erkrankten Kinder erzielten noch physiologische FEV₁-Werte, während bei allen – mit einer einzigen Ausnahme

– erhöhte LCI-Werte gemessen wurden. Im Jahr 2007 untersuchte Gustafsson die Korrelation zwischen dem LCI und der Spirometrie und deren Sensitivität und Spezifität im Vergleich zum HRCT in Bezug auf die Diagnostizierbarkeit von strukturellen Lungenveränderungen wie beispielsweise Bronchiektasen (22). Anhand von 44 CF-Patienten (<20 Jahren) wurde gezeigt, dass die Sensitivität bzgl. der Detektion struktureller Lungenveränderungen für den LCI zwischen 85-94% lag, für die FEV1 hingegen nur bei 19-26%, und dass der LCI mit dem HRCT besser korreliert, als die FEV1. ($R_s +0,85$ gegenüber $-0,62$). (R_s = Spearman rank correlation coefficient). Die Spezifität bzgl. der Detektion struktureller Lungenveränderungen wie Bronchiektasen lag für den LCI zwischen 43 und 65%, für das FEV1 zwischen 75-88%. 25 von 27 Patienten mit pathologischen CT-Befunden wiesen erhöhte LCI-Werte auf, was darauf hindeutet, dass ein physiologischer LCI-Wert bei Patienten mit CF eine strukturelle Lungenveränderung unwahrscheinlich macht und im Fall eines LCI-Anstiegs das HRCT die strukturelle Lungenveränderung bestätigen kann (22).

Diese Ergebnisse ließen Gustafsson und Aurora zu der Hypothese kommen, dass gering ausgeprägte Lungenfunktionsstörungen möglicherweise nur schwer mit der Spirometrie zu erfassen sind, und der LCI hierfür ein sensitiverer Parameter sein könnte. Da im Rahmen der Cystischen Fibrose primär die peripheren Atemwege von der Lungendestruktion betroffen sind und dies zu Ventilationsinhomogenitäten führt, werden diese vom LCI sehr sensitiv erfasst (7) (25) (21). Der LCI ist nach den bisherigen Daten wahrscheinlich sogar sensitiver als das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (16), das für eine geringe Sensitivität bzgl. der Detektion pathologischer Veränderungen peripherer Atemwege bekannt (33) (24).

Publizierte Daten zum LCI bei Mukoviszidose existieren jedoch bisher nahezu ausschließlich für das Kindesalter, im Erwachsenenalter ist nur wenig bekannt: Horsley veröffentlichte 2007 erstmals Daten über das Verhalten des Lung Clearance Index bei gesunden Probanden sowie an CF erkrankten Erwachsenen (25). Neben den CF-Patienten und gesunden Erwachsenen wurden auch einige gesunde Kinder im Alter zwischen 6-16 Jahren in die Studie eingeschlossen. Untersucht wurde von Horsley u.a. die Veränderung des LCI

mit dem Alter sowie die Spirometrie mit dem LCI bei erwachsenen Patienten mit CF verglichen. Die erhobenen Daten zeigen, dass bei gesunden Personen über 16 Jahren keine Korrelation zwischen LCI und Alter nachweisbar ist, und nur bei kombinierter Auswertung der beiden untersuchten Kohorten (Erwachsene und Kinder) eine schwache, aber dennoch statistisch signifikante Korrelation mit dem Alter besteht. (Pearson $r^2=0.16$, $p<0.002$). Die in der Studie erhobenen LCI-Werte bewegen sich bei gesunden Erwachsenen zwischen 5.9-7.5 (Mittelwert LCI 6,7; SD 0,4). Bei an CF erkrankten Erwachsenen liegen die LCI-Werte mit einem Mittelwert von 12.8 (SD 3,6; range 6,3–20,4) bedeutend höher. Bei den gemessenen gesunden Kindern unter 16 Jahren lagen die LCI-Werte zwischen 5.3–7.3. (Mittelwert LCI 6,3 ; SD 0,5) (25).

Diese Ergebnisse von Horsley bestätigen die zuvor von Gustafsson bereits für den LCI bei Kindern veröffentlichten Referenzwerte, die mit SF₆ als Tracergas erhoben wurden. Dabei lag der mediane LCI-Wert zwischen 6.33 (SD 0.42) und 6.89 (SD 0.44) (19). Dies deckt sich mit den von Aurora erhobenen Daten im Jahr 2006. Der mittlere LCI-Wert für Kleinkinder lag hier bei 7.2 (SD 0.6), für Vorschulkinder bei 6.8 (SD 0.4) und für Schulkinder bei 6.4 (SD 0.5) (1).

Die von Horsley erhobenen LCI-Werte an gesunden Erwachsenen wichen nur geringfügig voneinander ab (6.0–7.8/Median 6.7, SD 0.4). Die LCI-Werte innerhalb der gemessenen CF-Population zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine größere Streuung (6.3-20.4, Median 12.8, SD 3.6). Auch die in der CF-Gruppe erhobenen FEV₁-Werte (Median 68% (SD 23)) zeigten eine größere Streuung im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der die FEV₁-Werte im physiologischen Bereich lagen und die Standardabweichung (SD) deutlich kleiner ausfiel (102%; SD 12). Eine negative Korrelation zwischen LCI und FEV₁ ($r^2 = 0.69$, $p < 0.0001$) konnte nachgewiesen werden. Zehn der von Horsley gemessenen, erwachsenen CF-Patienten hatten ein FEV₁>80%, wobei 9 von 10 CF-Patienten einen pathologisch erhöhten LCI-Wert hatten. Im Gegensatz dazu war der LCI nur bei zwei der gesunden Erwachsenen mit Werten von 7.7. bzw. 7.8 erhöht. So lag in dieser Studie die Sensitivität bzgl. des Nachweises einer auffälligen Lungenfunktion bei Patienten mit Cystischer Fibrose für den LCI bei 97% versus 70% für die FEV₁ (25). Somit zeigen die

Daten von Horsley, dass auch bei Erwachsenen CF- Patienten mit physiologischen FEV₁-Werten, der LCI deutlich erhöht sein kann, wodurch möglicherweise eine klinisch noch inapparente Lungenfunktionsstörung aufgezeigt werden könnte. Das beschriebene Phänomen deckt sich mit den Erkenntnissen von Gustafsson und Aurora, die dieses bereits vorher an Kindern nachweisen konnten.

Die von uns an erwachsenen CF-Patienten nachgewiesene negative Korrelation von LCI und FEV₁ bestätigen die von Horsley mit SF₆ erhobenen Daten. Die umweltfreundlichere und kostengünstigere Anwendung von Helium als Tracergas scheint keinen Nachteil hinsichtlich der Genauigkeit der Messungen aufzuweisen.

Um abschließend die starke Streuung des LCI innerhalb von CF-Populationen beurteilen zu können, ist es sicherlich notwendig, vergleichende Untersuchungen zwischen verschiedenen CF-Populationen in unterschiedlichen Krankheitsstadien durchzuführen.

Da sich in unseren Daten der LCI als nahezu altersunabhängiger, reproduzierbarer, gewichts- und größenunabhängiger Parameter erwiesen hat, was sich mit den Daten von Kraemer, Horsley und Aurora deckt (30) (7) (25), wäre somit der aus der Heliumgasverdünnungsmethode erhobene LCI auch für Messungen von Longitudinalverläufen geeignet und würde die Langzeitüberwachung der Cystischen Fibrose verbessern.

Notwendig ist die Etablierung internationaler Standardisierungen zur Durchführung der Gasddilutionsmethode mit alternativen Gasen wie Helium oder Sulfurhexafluorid und die Erarbeitung von Referenzwerten nach ERS-Standards für das Erwachsenenalter (31), um eine Anwendung in der klinischen Routine auch für diese Altersgruppe zu ermöglichen.

Seit kurzem ist ein Ultraschallmesssystem zur Untersuchung des LCI in allen Altersklassen wie es in unserer Studie zum Einsatz kam kommerziell erhältlich, so dass die Methode nicht mehr nur wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten bleibt, sondern auch in der klinischen Routine etabliert werden kann.

6 Zusammenfassung

Die Spirometrie mit Bestimmung des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde gilt derzeit als Gold-Standard bei der Beurteilung der Lungenfunktion von Patienten mit Cystischer Fibrose. Da die spirometrische Untersuchung eine aktive Mitarbeit des Patienten erfordert, kann sie jedoch erst etwa ab dem fünften Lebensjahr durchgeführt werden.

Im Gegensatz dazu kann der Lung Clearance Index (LCI), der aus Gasdilutionsuntersuchungen abgeleitet wird, in jedem Alter, d.h. auch im Säuglings- und Vorschulalter, durchgeführt werden, da die Messung in Atemruhelage erfolgt und somit mitarbeitersunabhängig ist. Durch das Vermeiden forciertes Atemmanöver ist die Untersuchung für Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion weniger belastend als die Spirometrie.

In der klinischen Routine könnte sich der LCI möglicherweise bei gering ausgeprägten Lungenfunktionsstörungen als vorteilhaft gegenüber der FEV₁ erweisen. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die FEV₁ oft noch in physiologischen Bereichen liegt, während der LCI bereits pathologisch erhöht ist, und somit sensitiver zu sein scheint als die FEV₁.

In der von uns durchgeführten Studie untersuchten wir die Aussagekraft des LCI im Hinblick auf seine Korrelation mit der Einsekundenkapazität (FEV₁[%]) und auf die Präzision wiederholter LCI-Messungen bei erwachsenen Patienten mit Mukoviszidose. Zur Erhebung des Lung Clearance Index mittels der Gasdilutionsuntersuchung wurde Helium als Tracergas verwendet.

In der Datenanalyse an 19 erwachsenen Patienten ergab sich dabei eine signifikante negative Korrelation der Mittelwerte zwischen LCI und FEV₁[%]. Die Analyse der Genauigkeit der LCI-Messungen in Abhängigkeit vom individuellen Mittelwert ergab einen Anstieg der individuellen Standardabweichung mit zunehmendem LCI bzw. abfallendem FEV₁[%], wohingegen sich keine Änderung der Standardabweichung der FEV₁[%] bei abnehmendem FEV₁[%] bzw. zunehmendem LCI ergab.

Auch wenn der LCI aufgrund dieser nachgewiesenen höheren Streuung bei schwer lungenbeeinträchtigten Patienten eine Präzisionslücke aufweist und

somit die Überwachung der Lungenfunktion in fortgeschrittenen Krankheitsstadien erschweren könnte, erscheint der LCI gut für die Überwachung leichter Lungenfunktionsstörungen geeignet und um gering ausgeprägte, frühe Lungenfunktionsstörungen zu erkennen und diese entsprechend frühzeitig behandeln zu können. Da der LCI sich als ein nahezu alterunabhängiger sowie reproduzierbarer, gewichts- und größenunabhängiger Parameter erwiesen hat, ist der LCI gerade für Messungen von Longitudinalverläufen geeignet und verbessert damit die Langzeitüberwachung der Cystischen Fibrose.

Somit erscheint es sinnvoll, die Gasdilutionsmethode in der klinischen Routine neben dem Einsatz der Spirometrie zu etablieren, wozu jedoch noch die Erarbeitung von Leitlinien und die Standardisierung von Messabläufen notwendig sind.

Seit kurzem ist ein Ultraschallmesssystem zur Untersuchung des LCI kommerziell erhältlich, so dass die Methode nicht mehr nur im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen angewendet werden kann, sondern nach und nach in der klinischen Routine etabliert werden kann.

7 Anhang

Studienkode	APA-II	
EudraCT-Nummer	2006-002259-33	
Protokolltitel	antiinflammatorische Wirkung von Amitriptylin auf pulmonale Funktionsparameter bei erwachsenen Patienten mit Cystischer Fibrose	
Studiendesign	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, cross over	
Geplante Probandenanzahl	18 erwachsene Patienten mit Cystischer Fibrose	
Studiendauer	Start	8/2006
	Vorraussichtliche Studiendauer	8 Monate
	Studiendauer (klinischer Teil)/Patient	20 Wochen
Fragestellung	Reduziert Amitriptylin die pulmonale Ceramidexpression, Apoptose von Leukozyten, die Pseudomonaskolonisierung und die proinflammatorische Aktivität und verbessert es die Lungenfunktion?	
Primäres Ziel	Verbesserung der Lungenfunktion, insbesondere Anstieg der FEV1 Erhebung des Lung Clearance Index um die Korrelation zwischen FEV1 und LCI zu bestimmen	
Sekundäre Ziele	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anstieg der CO-Diffusion 2. Pulmonale Ceramidexpression 3. Verminderung der Zytokinkonzentrationen, LBP und Abfall von IL-10 in Sputum und Serum 4. Leukozytenabfall (Degranulierung) im Sputum, 5. Verringerung der Pseudomonas Kolonisation 6. cDNA-Micro-Chip-Analyse von Infektionsparametern im Serum 7. Exacerbationen 	

Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none">1. Nachweis v. cystischer Fibrose2. Patienten älter 18 Jahre (<50 Jahre)3. Keine weiteren Grunderkrankungen4. Pulmonale Bakterienkolonisation5. Keine Anzeichen einer pulmonalen Exacerbation6. Therapieeinhaltung ist ohne Einschränkung möglich7. Lungenfunktionsuntersuchungen sind durchführbar
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none">1. Poor metabolizer für Amitriptylin (CYP2D6 Genotyp)2. Glaukom, Krampfleiden, Herzinsuffizienz, Depression3. Zeichen einer akuten pulmonalen Infektion (Bronchialstenose, Trachealstenose, Tuberkulose, Thoraxtraumata, akute Pneumonie, Pneumothorax, ARDS)4. Intravenöse antibiotische Therapie während der letzten vier Wochen5. Teilnahme an anderen Studien6. Schwangerschaft
Verabreichung der Medikation	Amitriptylin 1 x 25 mg, 1 x 50 mg, 1 x 75 mg oral Placebo: 1 x 25 mg oral

7.1 Studienprotokoll

	Untersuchungszeitpunkte			
	vor Studien- beginn	während der Studie		nach Studien- teilnahme
		3 Zyklen	Auswasch- phase	
	Tag 0	Tage 1–29, 57-85, 113-141	Tage 30-56, 86-112, 142-164	Tag 165
Einschluss- kriterien	•			
Ausschluss- kriterien	•			
Demographische Daten	•			
Herzfrequenz	•	•		•
Blutdruck	•	•		•
Gewicht	•	•		•
Blutbild ¹	•	•		•
Klinische Chemie ²	•	•		•
EKG		•		
Lungenfunktions- untersuchung ³		•		
Röntgen – Thorax ⁴		•		
Antibiose	•	•	•	•
Inhalation	•	•	•	•
Trachealsekret	•	•		•
Amitriptylingabe ⁵		•		
Serum ⁶	•	•		•
Nebenwirkungen		•	•	
Gravierende Nebenwirkungen		•	•	
Studienende			•	
Follow-up				•
Abschlussbefund				•

1. Blutbild: Leukozyten, Differentialblutbild, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten
2. Klinische Chemie: CRP, Kreatinin, Harnstoff, IgG
3. Durchführung durch das Team der Lungenfunktionsdiagnostik des Universitätsklinikums Tübingen
4. Diagnostik: (nur bei medizinischer Indikation)
5. Einnahme der verabreichten Medikation 2x / Tag
6. Serum: Trennung, Gefrieren, Einreichung zur Zytokinbestimmung, Einreichung zur cDNA-Analyse

7.2 Ultraschallflowmeter mit Main- und Sidestream

Bei dem in der Studie angewendetem Gasdilutionsmessverfahren wurde der Exhalayzer D, Eco Medics AG, Dürnten, Schweiz mit speziell entwickelter Spiroware Software genutzt.

Über ein Ultraschallmessgerät (Spiroson, ndd Medical Technologies, Dürnten/Zürich, Schweiz) wird Atemzug für Atemzug die Molmasse der Atemgase im Atemstrom bestimmt. Das Prinzip des bei der Multiple-Breath-Washout Technik angewandten Ultraschalls wurde vielfach beschrieben und beruht auf der Eigenschaft, dass Schall, der durch ein strömendes Medium geht, durch die Bewegung von diesem beschleunigt oder gebremst wird (16).

In Entwicklung befindet sich ein auf dem Spiroson basierendes Prototypsystem, das zusätzlich zum Ultraschallhauptstromsensor einen Ultraschallseitenstromsensor besitzt, auf den hier jedoch nicht näher eingegangen werden soll.

Der Ultraschallsensor zur Analyse des Hauptatemstroms besteht aus zwei sich gegenüberliegenden Ultraschalltransmittern (Sender und Empfänger). Zwischen den beiden Messfühlern liegt die auswechselbare Spirette, durch die die geatmete Luft strömt. Von den Messfühlern werden kontinuierlich Ultraschallwellen in den Atemstrom gesendet. Durch eine 45°-Anordnung der gegenläufigen Ultraschall-Transmitter kann durch Änderung der Schalllaufzeiten sowohl die Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit des Gases, sowie die Molmasse der ein- und ausgeatmeten Gase bestimmt werden.

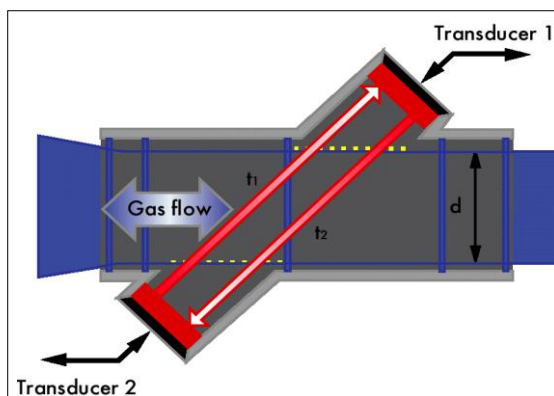


Abb. 10: Schemazeichnung des Ultraschallmessgerätes

Danksagung

Eine Promotionsarbeit wie diese wäre nicht möglich ohne das effektive Zusammenwirken vieler Akteure und Kräfte, denen ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aussprechen möchte.

Herrn Prof. Dr. med. M. Hofbeck danke ich für die Überlassung dieses Themas.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Tobias Pantalitschka für die intensive, kontinuierliche und gute Betreuung.

Bei Herrn Dr. med. Winfried Baden möchte ich mich herzlichst für die weiterführende Betreuung der Arbeit bedanken. Durch seine engagierte Unterstützung konnte die Arbeit beendet werden.

Ohne Frau Heidi Ulmer (MTA) hätte diese Arbeit gar nicht erst entstehen können. Vielen Dank für die gute Einarbeitung durch Sie, die allzeit freundliche und effektive Zusammenarbeit sowie die fachliche und vor allem menschliche Unterstützung im Lungenfunktionslabor und „umzu“.

Herr Dr. R. Vonthein aus dem Institut für Medizinische Biometrie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen hat mir die Statistik näher gebracht und mir bei meinen erforderlichen statistischen Betrachtungen wirksame Unterstützung zukommen lassen - auch Ihm sei vielmals gedankt!

Danken möchte ich auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für pädiatrische Pulmonologie der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, insbesondere Herrn Dr. med. W. Baden (Oberarzt) und Herrn Dr. J. Riethmüller (Studienleitung).

Zuletzt möchte ich mich herzlichst bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium ermöglicht, und mich in allen Situationen stets emotional und tatkräftig unterstützt und getragen haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Helena Sophie Rückel

Geboren: 19.03.1984 in Mainz

Familienstand: ledig

Vater: Dr. med. Andreas Rückel, Facharzt für Innere Medizin, Gastroenterologie

Mutter: Dr. med. Elisabeth Rückel, Fachärztin für Allgemeinmedizin

Schulischer Werdegang

Grundschulzeit 1990-1994

Gymnasialzeit 1994-2003

Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife: 2003

Universitärer Werdegang

2003: Studium der Medizin an der Albert Szent György Universität Szeged (Ungarn)

2005: Ablegung des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung

2005: Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

2008: Beginn des Praktischen Jahrs an der Technischen Universität München

13.11.2009: Staatsexamen an der Technischen Universität München

Famulaturen

- 2005: Famulatur Innere Medizin am Klinikum Bremen Mitte
- 2006: Famulatur Dermatologie am Klinikum Bremen Mitte
- 2007: Famulatur Krankenhaus Meghnagar (Indien)
- 2007: Famulatur Kinderkardiologie in der Kinderuniversitätsklinik
Tübingen

Praktisches Jahr

- Erstes Tertial: Innere Medizin, Krankenhaus Schwabing München
- Zweites Tertial: Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Rechts der Isar
München
- Drittes Tertial: Chirurgie, Krankenhaus Schwabing München

Beruflicher Werdegang

- 01.02.– 30.04.2010: Assistenzärztin im Bereich Gynäkologie und Geburtshilfe
Sozialstiftung Bamberg, Klinikum am Bruderwald
Leitung: Herr Prof. Dr. med. B. Schauf
- Seit Mai 2010: Assistenzärztin im Bereich Gynäkologie und Geburtshilfe
Klinikum Nürnberg
Leitung: Frau Prof. Dr. med. C. Brucker

Literaturverzeichnis

- (1) ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30
- (2) ATS/ERS statement: raised volume forced expirations in infants: guidelines for current practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Dec 1;172:1463-71
- (3) Aurora P. Multiple-breath washout in preschool children--FRC and ventilation inhomogeneity. *Paediatr Respir Rev* 2006;7 Suppl 1:S14-S16
- (4) Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Feb 1;171:249-56
- (5) Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59:1068-73
- (6) Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59:1068-73
- (7) Aurora P, Kozłowska W, Stocks J. Gas mixing efficiency from birth to adulthood measured by multiple-breath washout. *Respir Physiol Neurobiol* 2005 Aug 25;148(1-2):125-39
- (8) Aurora P, Whitehead B, Wade A, Bowyer J, Whitmore P, Rees PG, et al. Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1999 Nov 6;354(9190):1591-3
- (9) Becklake Mr. A new index of the intrapulmonary mixture of inspired air. *Thorax* 1952 Mar;7(1):111-6
- (10) Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991 Jun;179(3):783-8
- (11) C.-P.Criée. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie. 2006. Ev. Krankenhaus Gö-Weende, Abt. Pneumologie, Beatmungsmedizin / Schlaflabor, 37120 Bovenden-Lengeln.

- (12) Casaulta-Aebischer C, Kraemer R. The lung clearance index as an estimate of ventilation inequalities in patients with cystic fibrosis. Update on Childhood Asthma . 1993. Birkhäuser Verlag Basel.
- (13) Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. Am J Epidemiol 1996 May 15;143(10):1007-17
- (14) Cournand A, Baldwin E, Darling RC, et al. Studies of intrapulmonary mixture of gases. The significance of the pulmonary emptying rate and a simplified open circuit measurement of residual air. J Clin Invest 20, 681-689. 1941
- (15) Downie SR, Salome CM, Verbanck S, Thompson B, Berend N, King GG. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation. Thorax 2007 Aug;62(8):684-9
- (16) Fuchs SI, Buess C, Lum S, Kozłowska W, Stocks J, Gappa M. Multiple breath washout with a sidestream ultrasonic flow sensor and mass spectrometry: a comparative study. Pediatr Pulmonol 2006 Dec;41(12):1218-25
- (17) Fuchs SI, Gappa M, Waltner-Romen M, Ellemunter H. Hygienic safety of an ultrasonic flow sensor for multiple breath washout. Pediatr Pulmonol 2009 Jan;44(1):99-100
- (18) Gronkvist M, Bergsten E, Gustafsson PM. Effects of body posture and tidal volume on inter- and intraregional ventilation distribution in healthy men. J Appl Physiol 2002 Feb;92(2):634-42
- (19) Gustafsson PM. Inert gas washout in preschool children. Paediatr Respir Rev 2005 Dec;6(4):239-45
- (20) Gustafsson PM. Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. Pediatr Pulmonol 2007 Feb;42(2):168-76
- (21) Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. Eur Respir J 2003 Dec;22(6):972-9
- (22) Gustafsson PM, de Jong PA, Tiddens HA, Lindblad A. Multiple-Breath Inert Gas Washout And Spirometry Vs. Structural Lung Disease In Cystic Fibrosis. Thorax Online First, published on August 3, 2007 as 10.1136/thx.2007.0777784

- (23) Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1997 Apr;52(4):313-7
- (24) Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968 Jun 20;278(25):1355-60
- (25) Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod K, Saunders CJ, Greening AP, Porteous D, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2007 Aug 3
- (26) Jacquot J, Tabary O, Clement A. Hyperinflammation in airways of cystic fibrosis patients: what's new? *Expert Rev Mol Diagn* 2008 Jul;8(4):359-63
- (27) Jacquot J, Tabary O, Le RP, Clement A. Airway epithelial cell inflammatory signalling in cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40(9):1703-15
- (28) Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992 Apr 30;326(18):1187-91
- (29) Klinke R. SS. *Lehrbuch der Physiologie*. 2001.
- (30) Kraemer R, Zehnder M, Meister B. Intrapulmonary gas distribution in healthy children. *Respir Physiol* 1986 Aug;65(2):127-37
- (31) Latzin P, Thamrin C, Kraemer R. Ventilation inhomogeneities assessed by the multibreath washout (MBW) technique. *Thorax* 2008 Feb;63(2):98-9
- (32) Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hulskamp G, Bush A, Carr SB, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax* 2007 Apr;62(4):341-7
- (33) Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967 Mar;22(3):395-401
- (34) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005 Aug;26(2):319-38
- (35) Morris MG, Gustafsson P, Tepper R, Gappa M, Stocks J. The bias flow nitrogen washout technique for measuring the functional residual capacity in infants. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. *Eur Respir J* 2001 Mar;17(3):529-36

- (36) Ostlund A, Sporrang A, Linnarsson D, Lind F. Effects of sulphur hexafluoride on psychomotor performance. *Clin Physiol* 1992 Jul;12(4):409-18
- (37) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005 Nov;26(5):948-68
- (38) Pillow JJ, Frerichs I, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: global and regional ventilation inhomogeneity. *Pediatr Pulmonol* 2006 Feb;41(2):105-21
- (39) Puchelle E. [Early bronchial inflammation in cystic fibrosis]. *J Soc Biol* 2002;196(1):29-35
- (40) Robert S., Tepper. Comparison of Helium Dilution and Nitrogen Washout Measurements of Functional Residual Capacity in Infants and Very Young Children. *Pediatric Pulmonology* 13, 250-254. 1992
- (41) Robinson W, Waltz DA. FEV(1) as a guide to lung transplant referral in young patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000 Sep;30(3):198-202
- (42) Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001 Oct;56(10):746-50
- (43) Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002 Sep;34(3):228-31