

Bestimmung der funktionellen Residualkapazität und des  
Lung-Clearance-Index mittels Helium-Gas  
Verdünnungsmethode und Ultraschallflowmeter bei  
gesunden Probanden

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Walter, Tobias Johannes

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. L. Sieverding
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Hetzel

# 1. Inhalt

1. Inhalt .....	3
1.1 Abkürzungsverzeichnis .....	5
1.2 Abbildungsverzeichnis .....	7
1.3 Tabellenverzeichnis .....	7
1.4 Grafikverzeichnis .....	7
2. Einleitung .....	9
3. Hypothesen und Ziele der Studie .....	11
3.1 Hypothesen .....	11
3.1.1 Vergleichbarkeit der Messmethoden .....	11
3.1.2 Lung Clearance Index .....	11
3.2 Ziele .....	11
4. Material und Methoden .....	12
4.1 Studienprotokoll .....	12
4.2 Studienablauf und Untersuchungsmethoden .....	12
4.3.1 Studiendurchführung .....	13
4.3.2 Eichung .....	14
4.3.3 Hygiene .....	15
4.4 Lungenfunktionsdiagnostik .....	15
4.4.1 Bodyplethysmographie .....	16
4.4.2 Multiple Breath Washout (MBW) .....	20
4.5.1 Datenerfassung .....	24
4.5.2 Statistik .....	24
5. Ergebnisse .....	25
5.1 Probandenkollektiv .....	25
5.2 Studienablauf .....	26
5.3 Patientendaten .....	28
5.3.1 Intraindividuelle Korrelation innerhalb eines Messtages .....	29
5.3.2 Intraindividuelle Korrelation zu beiden Messzeitpunkten .....	29
5.4. Normalverteilung der Messergebnisse .....	30
5.4.1 Verteilungen .....	30
5.5 Vergleich der Funktionellen Residualkapazität der beiden Messmethoden .....	31
5.5.1 Vergleich $FRC_{He}$ mit $FRC_{pleth}$ .....	31

5.5.2	Lineare Anpassung der $FRC_{He}$ an die $FRC_{pleth}$ .....	33
5.5.3	Vergleich $FRC_{He}$ Washin/Washout.....	34
5.5.4	Vergleich Spirometrie Daten mit Daten der Global Lung Initiative (GLI)....	36
5.6	Lung Clearance Index.....	38
5.6.1	Bivariate Anpassung des der Mittelwerte beider Messungen in der Auswaschphase des Lung Clearance Index ( $LCI-Exsp_{MS\_MW(1+2)}$ ) nach Alter .....	38
5.6.2	$LCI$ -Korrelation Washin-Washout .....	39
5.6.3	$LCI$ Washout nach Gewichtsklassen .....	40
6.	Diskussion.....	42
6.1	Vergleich $FRC_{pleth}$ mit $FRC_{He}$ .....	42
6.1.1	Vergleich $FRC_{He}$ Ein-und Auswaschmethode.....	43
6.1.2	Intra-individuelle Korrelation $FRC_{pleth}$ und $FRC_{He}$ .....	43
6.1.3	Vergleich der Spirometrisch am Bodyplethysmographen ermittelten Ergebnisse mit Daten der Global Lung Initiative .....	44
6.2	Vergleich $FRC_{pleth}$ mit $FRC_{He}$ Washout.....	45
6.3	Lung Clearance Index ( $LCI$ ) .....	48
6.4	Conclusio.....	50
6.5	Zusammenfassung .....	51
7.	Anhang.....	52
7.1	Ultraschallflowmeter mit Main- und Sidestream .....	52
7.2	Grafiken.....	53
7.2.1:	Grafiken zur Korrelation innerhalb eines Messtages.....	53
7.2.2	Grafiken zur $FRC$ Korrelation zwischen Messtagen.....	54
7.2.3	Grafiken zur $LCI$ Verteilung .....	55
7.3	Studienprotokoll .....	58
7.4	Danksagung .....	58
7.5	Lebenslauf .....	60
7.6	Literaturverzeichnis.....	62

## 1.1 Abkürzungsverzeichnis

ATPS	ambient temperature pressure saturated
ATS	American Thoracic Society
BTPS	body temperature pressure saturated
ERS	European Respiratory Society
FEV1	forciertes expiratorischen Volumen in einer Sekunde
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FRC <sub>He</sub>	Funktionelle Residualkapazität mit multiple breath washout und Heliumdilutionsmethode bestimmt
FRC <sub>MBW</sub>	Funktionelle Residualkapazität mit multiple breath washout bestimmt
FRC <sub>pleth</sub>	Funktionelle Residualkapazität, bodyplethysmographisch bestimmt
FRC <sub>Insp-MS</sub>	Funktionelle Residualkapazität mit multiple breath washout und Heliumdilutionsmethode in Einschwaschphase und Hauptatemstrom bestimmt
FRC <sub>Exps</sub>	Funktionelle , mit multiple breath washout und Heliumdilutionsmethode in Auswaschphase und Hauptatemstrom bestimmt
FVC	Forcierte Vitalkapazität
LCI	Lung Clearance Index

LCI <sub>Insp-MS</sub>	Lung Clearance Index mit Heliumdilutionsmethode in Einwaschphase und Hauptatemstrom bestimmt
LCI <sub>ExpS-MS</sub>	Lung Clearance Index mit Heliumdilutionsmethode in Auswaschphase und Hauptatemstrom bestimmt
LCI <sub>HE</sub>	Lung Clearance Index mit Heliumdilutionsmethode in Auswaschphase und Hauptatemstrom bestimmt
LCI <sub>SF6</sub>	Lung Clearance Index mit Sulfurhexaflouriddilutionsmethode in Auswaschphase und Hauptatemstrom bestimmt
MBW	Multiple Breath Washout
PEF	Peak expiratory flow
SD	Standard Deviation
VC	Vitalkapazität

## **1.2 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 01 Einzelteile der Messvorrichtung des MBW

Abbildung 02 Aufgezeichneter Messvorgang Multiple Breath Washout Technik

Abbildung 03 Ultraschallmessgerät im Schema

Abbildung 05 Flussdiagramm Studienablauf

## **1.3 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 01: Alters-und Geschlechterverteilung

Tabelle 02: Mittelwerte beider Messungen in der Auswaschphase des Lung Clearance Index (LCI-Exsp MS\_MW(1+2)) nach Alter

Tabelle 03:  $FRC_{\text{pleth}}$  MW(1+2)

Tabelle 04: Intraindividuelle Korrelation innerhalb eines Messtages

Tabelle 05: Intraindividuelle Korrelation zu beiden Messzeitpunkten

Tabelle 06: Vergleich  $FRC_{\text{He}}$  mit  $FRC_{\text{pleth}}$

Tabelle 07: Vergleich  $FRC_{\text{He}}$  Washin/Washout

Tabelle 08: Vergleich Spirometrie Daten mit Daten der Global Lung Initiative (GLI)

Tabelle 09: LCI-Korrelation Washin-Washout

Tabelle 10: LCI-Exps MS\_MW Altersverteilung

Tabelle 11: LCI-Insp MS\_MW Altersverteilung

Tabelle 12: LCI Washout nach Gewichtsklassen

## **1.4 Grafikverzeichnis**

Grafik 01: Absolutwerte  $FRC_{\text{He}}$

Grafik 02: Absolutwerte  $FRC_{\text{pleth}}$

Grafik 03: Vergleich  $FRC_{\text{He}}$  mit  $FRC_{\text{pleth}}$

Grafik 04: Lineare Anpassung der  $FRC_{He}$  an die  $FRC_{pleth}$

Grafik 05: Vergleich  $FRC_{He}$  Washin/Washout

Grafik 06: Vergleich Spirometrie Daten mit Daten der Global Lung Initiative (GLI)

Grafik 07: Bivariate Anpassung von LCI-Exsp  $MS_{MW}(1+2)$  nach Alter

Grafik 08: Intra-Individuelle Korrelation innerhalb eines Messtages in Liter an Messtag 1

Grafik 09: Intra-Individuelle Korrelation innerhalb eines Messtages in Liter an Messtag 2

Grafik 10: Intra-Individuelle Korrelation zwischen beiden Messtagen für die MBW Messung

Grafik 11: Intra-Individuelle Korrelation zwischen beiden Messtagen für die Bodyplethysmographische Messung

Grafik 12: Bivariate Anpassung von LCI-Exsp  $MS_{MW}(1+2)$  nach Gewicht

Grafik 13: Bivariate Anpassung von LCI-Exsp  $MS_{MW}(1+2)$  nach Größe

Grafik 14: Bivariate Anpassung von LCI-Exsp  $MS_{MW}(1+2)$  nach BSA



## 2. Einleitung

### Geschichte und Entwicklung der Lungenfunktionsmessungen im Kindesalter

In den letzten Jahrzehnten haben sich das Wissen und die Fragestellungen in der Lungenfunktionsdiagnostik stark verändert. Vor allem der Bereich der pädiatrischen Lungenfunktion untersteht einem ständigen, dynamischen Wandel. Die klassischen Lungenfunktionsverfahren wie Spirometrie, Bodyplethysmographie oder CO – Diffusionsmessung sind häufig erst ab dem Schulalter aussagekräftig durchführbar, da eine aktive Mitarbeit und inhaltliches Verstehen der Atemmanöver nötig sind. Daher sind sie für den pädiatrischen Bereich nur bedingt einsetzbar. Da das Hauptmanifestationsalter chronisch pulmonaler Erkrankungen bei Kindern aber im deutlich jüngeren Alter liegt, war und ist es Gegenstand intensiver Forschungen, Verfahren zu entwickeln, die ohne aktive Mitarbeit aussagekräftige Befunde liefern. Die Prävalenz von einigen pulmonalen Erkrankungen im Kindesalter steigt seit Jahren in den Industriestaaten an, so manifestiert sich beispielsweise Asthma bronchiale bei 80-90% der Erkrankten heute bereits vor dem 5. Lebensjahr. Bei der Mukoviszidose zeigte sich ebenfalls, dass es schon im frühen Krankheitsstadium Lungenveränderungen gibt (Downie et al. 2007; Gustafsson 2005, 2007), es allerdings noch an klinisch validen Untersuchungsmethoden mangelt, diese früher zu detektieren. Auch in der Neonatologie wären genauere und wenig invasive Lungenfunktionsmethoden wünschenswert: Auf der einen Seite, um die akute perinatale Therapie der kleinen Patienten mit teilweise unreifer Lunge zu verbessern, auf der anderen Seite, um Lungenveränderungen, die im Zuge der intensiven Behandlung entstehen, möglichst früh zu entdecken und zu behandeln.

Es präsentiert sich also ein erheblicher Bedarf an adäquaten, nicht invasiven Messmethoden vor allem im frühen Kindesalter.

Es konnte in den letzten Jahren in vielen internationalen Studien gezeigt werden, dass Messungen mit einer Gasdilutionsmethode (Multiple breath gas washout (MBW)) möglicherweise sensitiver sind, um Lungenveränderungen gerade bei sehr jungen Patienten (Säuglingen) oder Kleinkindern zu detektieren. Hier erwies sich der Lung Clearance Index (LCI) in klinischen Studien als gut geeigneter robuster

Parameter um frühe Veränderungen in den kleinen Atemwegen bei chronischen Lungenerkrankungen wie Mukoviszidose, zu erfassen (Downie et al. 2007; Gustafsson 2005, 2007). 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 (Aurora 2006; Kraemer et al. 1986).

Erstmals wurde die Gasdilutionsmethode 1941 von Cournand zur Bestimmung von Ventilationsungleichgewichten verwendet. Lange Zeit wurden im Rahmen der Gasdilutionsmessungen Massenspektrometer eingesetzt, heute werden hauptsächlich Ultraschallsensoren verwendet (Cournand et al. 1941). Diese sind kostengünstiger und kleiner als die davor verwendeten Massenspektrometer.

Die Gasdilutionsmethode ermöglicht Messungen in Ruheatmung und ist deswegen sowohl für die Anwendung bei unkooperativen Patienten wie Säuglingen und Kleinkindern, als für Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion ohne die Möglichkeit eines forcierten Atemmanövers, gut geeignet.

Im Rahmen der Tübinger NO – Diffusionsstudie befasst sich die vorliegende Arbeit mit dem Vergleich einer bodyplethysmographisch bestimmten funktionellen Residualkapazität ( $FRC_{\text{pleth}}$ ) gegenüber der mittels Helium-Gas Verdünnungsmethode und Multiple Breath Washout Technik (MBW) bestimmten  $FRC_{\text{He}}$ . Es soll die Reproduzierbarkeit und Validität des neuen, mitarbeitersunabhängigeren Verfahrens belegt werden. Die weitere Auswertung der NO-Diffusion ist Teil einer weiteren Arbeit und nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Zusätzlich erfolgt eine Referenzerstellung für den Lung Clearance Index (LCI), der ebenfalls mithilfe der MBW – Technik und Helium-Gas Verdünnungsmethode bestimmt wird. Dieser wurde bislang hauptsächlich mit Sulfurhexafluorid als Tracergas bestimmt (Fuchs et al. 2006), in unserer Studie wurde Helium als Tracergas verwendet. In unserer Studie wurden erwachsene Probanden miteingeschlossen, da über die Wertigkeit und den Verlauf des LCI mit zunehmendem Alter bislang wenig bekannt ist.

## **3. Hypothesen und Ziele der Studie**

### **3.1 Hypothesen**

#### **3.1.1 Vergleichbarkeit der Messmethoden**

Die mit der Helium multiple breath mit Ultraschallflowmeter bestimmte Funktionelle Residualkapazität ( $FRC_{He}$ ), weicht nur unwesentlich von der Standardmethode einer bodyplethysmographisch bestimmten FRC ( $FRC_{pleth}$ ) ab.

#### **3.1.2 Lung Clearance Index**

Ebenfalls ist der Lung Clearance Index bei Lungengesunden ein vom Alter unabhängiger Parameter. Die in dieser Studie verwendete Methode mit Helium als Tracergas, ist mit der Standardmethode Sulfurhexafluorid ( $SF_6$ ) als Tracergas vergleichbar.

### **3.2 Ziele**

Ziel der NO- Diffusionsstudie ist es, einen neuen Weg der Diffusionsmessung zu beschreiten, der am Ende eine Messung in jedem Lebensalter, unabhängig von der Patientenmitarbeit ermöglicht.

In unserem Versuchsansatz wird eine minimale Menge NO als Diffusionsgas während einer Multiple Breath FRC – Messung mit eingewaschen, um aus den Ein- und Auswaschkurven auf die Diffusionskapazität zu schließen. Um zuvor die Validität der Multiple Breath Washout Methode zu bestätigen, wurden 107 Lungengesunde Nichtraucher im Alter von 6-45 Jahren gemessen. Alle Probanden wurden erst nach ausführlicher Anamnese und dem Ausschluss chronischer und akuter Lungenerkrankungen in die Studie eingeschlossen. Mit den Standardmethoden der Spirometrie und Bodyplethysmographie wurden zur Überprüfung der Lungengesundheit die forcierte Einsekundenkapazität, die Vitalkapazität und der Peakflow, sowie die Funktionelle Residualkapazität, die Totale Lungenkapazität und

der spezifische Atemwegswiderstand gemessen. Ebenfalls wurde an diesem Messplatz die Diffusionskapazität mithilfe der Helium Einatemzugmethode bestimmt. Ziel der Auswertung dieser Arbeit ist, die Vergleichbarkeit der beiden Messmethoden zu belegen. Dazu werden die an beiden Messplätzen ermittelten Werte der funktionalen Residualkapazität (FRC) miteinander verglichen.

Ein weiteres Ziel ist der Vergleich des gemessenen Lung Clearance Index (LCI) aus der MBW-Methode mit Helium als Tracergas mit den Werten der Standardmethode und Sulfurhexafluorid (SF<sub>6</sub>) als Tracergas.

## **4. Material und Methoden**

### ***4.1 Studienprotokoll***

Im Rahmen der klinischen prospektiven interventionellen Phase-I NO-Diffusionsstudie, wurden zur Frage der Korrelation der  $FRC_{pleth}$  und der  $FRC_{He}$ , bei 107 gesunden Probanden verschiedenste Lungenfunktionsparameter mittels Bodyplethysmographie bzw. Gasdilution erfasst. (Studienprotokoll s. Anhang) 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.

### ***4.2 Studienablauf und Untersuchungsmethoden***

Probandenkollektiv

Die Rekrutierung erfolgte aus dem Bekannten-Kreis der Prüfärzte, sowie über Aushänge im Klinikumsbereich der Universitätsklinik Tübingen und entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien des Prüfprotokolls.

#### Einschlusskriterien

- Gesunde Probanden im Alter von 6 bis 45 Jahren
- Eine Lungenfunktionsprüfung ist ohne Einschränkung möglich
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung des Probanden und des Erziehungsberechtigten (bei Probanden unter 18 Jahren)

#### Ausschlusskriterien:

- Vorliegen einer pulmonologischen, neuromuskulären, kardiologischen Erkrankung
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Schwangerschaft
- Medikamenteneinnahme
- Nikotin-/ Alkohol-/ Drogenabusus
- Positive Familienanamnese bezüglich hyperreagiblem Bronchialsystem

Es wurden 107 Probanden eingeschlossen, die sich im Alter von 6- 45 Jahren befanden. Die Probanden wurden ihren Altersgruppen entsprechend gleichmäßig rekrutiert. Es wurden 8 Altersgruppen mit etwa 13 Probanden gebildet, mit den Abstufungen 6- 10, 11-15, 16-20, 21-25, 26-30, 31-35, 36-40, 41- 45 Jahren. Das Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern betrug 51:56, kann also als nahezu ausgeglichen bewertet werden.

### **4.3.1 Studiendurchführung**

Die Studienunterlagen wurden dem Probanden rechtzeitig, d.h. mindestens 1 Tag vor der ersten Messung zugestellt. Bei Einschluss in die Studie erfolgte ein ausführliches Aufklärungsgespräch über die studienbedingten Vorgänge und Risiken durch den Leiter der Studie. Die Aufklärung erfolgte in einer dem Alter des Patienten angemessenen Weise. Danach willigte der Proband (der Erziehungsberechtigte bei Probanden unter 18 Jahren) in die Studie mit der Unterschrift unter die Einwilligungserklärung ein. Anschließend erfolgte ein ausführliches Anamnesegespräch durch den Prüfarzt, um die Ein- und Ausschlusskriterien festzustellen.

Danach wurde bei den weiblichen Probanden im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest mittels Urinprobe durchgeführt.

Per Los wurde die Reihenfolge der Messplätze ermittelt. Es wurden zwei unterschiedliche Geräte während der Messungen eingesetzt: ein Bodyplethysmograph bzw. Spirometer der Firma Viasys (Hoechberg, Germany), sowie ein Ultraschallflowmeter der Firma Ecomedics (Dürnten, Schweiz). Am Ende der Untersuchungen erfolgte jeweils die Durchführung einer kapillären Blutgasanalyse.

### **4.3.2 Eichung**

Die Geräte wurden vor jedem Messtag neu geeicht, die Eichprotokolle wurden in einem Ordner im Lungenfunktionslabor abgelegt.

Beim Bodyplethysmograph wurden über ein automatisches Eichprogramm der konstante Kabinendruck und der Pneumotachygraph überprüft. Zusätzlich wurde eine manuelle Volumeneichung durch den Benutzer durchgeführt, dabei wurde eine 3 Liter Eichpumpe der Firma Jaeger (Viasys, Hoechberg, Germany) verwendet, die eine maximale Abweichung von 0.5% besitzt. Damit wurde 10mal eine In- und- Expiration simuliert, die maximal zulässige Abweichung betrug 3,5%

Die Eichung des Exhalyzer D umfasste eine Volumeneichung mit einer 1 Liter Eichpumpe der Firma Jaeger (Viasys, Hoechberg, Germany), die bei bestehendem Bypass-Flow durchgeführt wurde. Hierbei wurden 14 In- und- Expirationen simuliert, die eine Abweichung von maximal +- 2% ergeben durften. Da an diesem Gerät keine forcierten Flussmessungen durchgeführt wurden, war eine 1 Liter Pumpe ausreichend. Entsprechend der Gewichtsklasse der Probanden wurden unterschiedliche, in Spiretten eingebaute Totraumvolumenreduzierer verwendet. Für Probanden <40 kg Spirettengröße 2, >40 kg Spirettengröße 3. Weiterhin wurde der Heliumzufluss eingestellt. Über einen Drehknopf am Exhayzer D kann der

Helioxeinstrom reguliert werden. Er wurde auf einen Wert zwischen 5-6 g/mol eingestellt, was einer inspiratorischen Heliumkonzentration von ca. 25% entspricht.

### **4.3.3 Hygiene**

An allen Geräten wurden neue Mundstücke und Nasenklammern für die Probanden bereitgestellt, am Exhalyzer D wurde vor jedem Probanden die Spirette gewechselt, Die Siebe der Pneumotachographen wurden entsprechend der Vorgaben des Herstellers gewechselt. Alle Gebrauchsstücke wurden hygienisch desinfiziert und aufbereitet.

## **4.4 Lungenfunktionsdiagnostik**

Die Lungenfunktionsdiagnostik umfasst im allgemeinen Ventilations- und Diffusionsmessungen, ergänzt durch die Blutgasanalyse. Die Lungenfunktionstests zählen zu den basalen pneumologischen Untersuchungsmethoden, sowohl in der pädiatrischen als auch in der internistischen Pneumologie. Sie können Hinweise auf bronchopulmonale Veränderungen geben, selbst wenn Auskultations- und Perkussionsbefund unauffällig sind. Man unterscheidet bei den Ventilationsmessungen die Spirometrie und die Bodyplethysmographie (Bölskei und Ulmer 2001; Lindemann 2003). Bei den Probanden wurde im Rahmen der Studie an 2 verschiedenen Messzeitpunkten (siehe Studienprotokoll, Anhang) jeweils bodyplethysmographisch die Funktionelle Residualkapazität ( $FRC_{pleth}$ ) bestimmt sowie spirometrisch das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV1) gemessen. Ebenfalls wurden an denselben Terminen die Funktionelle Residualkapazität ( $FRC_{He}$ ) und der Lung Clearance Index (LCI) mit der Heliumgasverdünnungsmethode gemessen.

#### 4.4.1 Bodyplethysmographie

Die Bodyplethysmographie wurde entsprechend den Standard-Empfehlungen der ERS/ATS (Frey et al. 2000) mit einem Jaeger Masterscreen PFT (Viasys, Hoechberg, Germany) durchgeführt. Die Standardempfehlungen umfassen folgende Punkte: Mindestsicherheitsstandards beziehen sich auf den Aufbau der Messanlage, die Sicherheit der Luftventile, die regelmäßige Wartung und der Aufsicht der Probanden während der Messung. Die Standards für die Dokumentation verpflichten den Untersucher zur Aufbewahrung der gedruckten Messergebnisse und Eichprotokolle. Die Hygienestandards schreiben die Desinfektion oder den Austausch der Bereiche mit Patientenkontakt vor. Für die technische Ausrüstung sind ebenfalls entsprechende Standards zu erfüllen: Mundstücke müssen eine altersgerechte Größe haben, ggf. kann eine Gesichtsmaske eingesetzt werden. Der Widerstand und der Totraum der eingesetzten Apparatur sollte so gering wie möglich sein, optimalerweise sollte der Widerstand  $< 20\%$  des intrinsischen Atemwegswiderstands des Probanden betragen, der Totraum weniger als 1 ml pro Kilogramm Körpergewicht. Die eingesetzten Ventile müssen einerseits Sicherheitsstandards als auch Messspezifische Mindeststandards erfüllen: Die Ventilposition muss für den Untersucher jederzeit ersichtlich sein, unvermitteltes Schließen des Ventils muss ein Alarmsignal auslösen, eine Ventilfehlfunktion darf niemals einen Verschluss auslösen und die Ventile sollten so leise wie möglich arbeiten. Die Geräte müssen regelmäßig hinsichtlich Fluß und Volumen sowie Kabinendruck kalibriert werden.

Für die Datenerfassung wurden die Referenzwerte von Zapletal verwendet (Zapletal et al. 1976).



## Messprinzipien der Bodyplethysmographie

Die Bodyplethysmographie spielt eine zentrale Rolle in der Lungenfunktionsdiagnostik und dient der Ermittlung des Atemwegwiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens. Der Proband befindet sich in einer luftdichten Kammer und atmet über einen Pneumotachographen ein und aus.

Der Atemwegwiderstand  $R_{aw}$  ist definiert als transbronchialer Druckunterschied ( $\Delta P$ ) der zwischen Alveolen und Mund besteht und der benötigt wird um ein bestimmtes Volumen pro Zeiteinheit (Atemflow  $f$ ) zu bewegen:

$$R_{aw} = \Delta P / f \quad (1)$$

Aus den Druckänderungen in der Kammer ( $\Delta P_k$ ) und dem gleichzeitig bei ruhiger Ventilation gemessenem Atemfluss wird im Rahmen des „Resistance Atemmanövers“ das Druck- Strömungsdiagramm und die Beziehung zwischen beiden Größen ermittelt. Um  $\Delta P$  aus Gleichung (1) zu ermitteln, muss jedoch die Änderung des Alveolardrucks bekannt sein. Der Alveolardruck entspricht dem einfach zu ermittelndem Druck am Mundstück  $\Delta P_{Mo}$ , der entsteht, wenn der Proband einen Inspirationsversuch gegen den Verschluss des Atemrohres durchführt. Durch gleichzeitige Messung der Kammerdruckverschiebung kann das Verschlussdruck- oder „Shutter“- Diagramm erzeugt werden, und so der Zusammenhang zwischen  $\Delta P_{Mo}$  und  $\Delta P_k$  ermittelt werden. Somit lässt sich die Alveolardruckänderung Mithilfe der aus dem Resistance Manövers bekannten  $\Delta P_k$  berechnen und in die Gleichung einsetzen.

Das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) kann ebenfalls aus der Verschlussdruckkurve ermittelt werden. Es entspricht der bodyplethysmographisch bestimmten FRC ( $FRC_{pleth}$ ), wenn der Verschluss des Atemrohres genau am Ende einer normalen Expiration erfolgt. Atmet der in der Kammer sitzende Proband

Umgebungsluft ein, so entspricht die Kammervolumenänderung dem Negativ des Inspirationsvolumens. Unter Anwendung des Boyle- Mariotte-Gesetzes, welches besagt, dass das Produkt aus Druck und Volumen in einem abgeschlossenen System unter isothermen Bedingungen konstant bleibt, lässt sich für den Zustand während des Verschlussmanövers die folgende Gleichung (3) aufstellen:

$$\text{TGV} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{\text{Mo}}} * (P_{\text{atm}} - P_{\text{H}_2\text{O}}) \quad (3)$$

$\Delta V$  bezeichnet die Volumenänderung in der Kabine durch den Inspirationsversuch des Probanden und lässt sich über eine Eichkonstante aus der Kammerdruckschwankung  $\Delta P_K$  ermitteln.  $P_{\text{atm}}$  ist der Umgebungsdruck,  $P_{\text{H}_2\text{O}}$  der Wasserdampf-Partialdruck.

Das mittels dieser Methodik erfasste Volumen beinhaltet alle intrathorakal lokalisierten komprimierbaren Luftvolumina, auch wenn sie nicht in offener Verbindung zum Tracheobronchialbaum stehen (z.B. Pneumothorax, Trapped-Air - Bezirke)

Die Ganzkörperplethysmographische Volumenmessung kann verfälscht werden durch:

- Druckschwankungen, z. B durch Öffnen der Zimmertür, die von außen auf die Kammer einwirken;
- Volumenschwankungen zwischen In- und Expirationsluft durch Erwärmung und Anfeuchtung in der Lunge bzw. Abkühlung im Bodyplethysmographen;
- Miterfassung größerer intraabdomineller Gasansammlungen;
- Auswirkungen der in Abhängigkeit von der Atemfrequenz, „polytropen Zustandsänderungen“, infolge von Temperatur- und Druckverschiebungen durch die thorakalen Atemexkursionen (eingeschränkte Anwendbarkeit des Boyle-Mariotteschen Gesetzes);

Zusätzliche Fehlerquellen bei der Durchführung der Bodyplethysmographie bei Kindern:

- Leck durch unkorrekten Sitz des Mundstückes; bzw. fehlerhafter Lippenschluß.
- künstliche Stenose durch Komprimierung des Mundstückes;
- Anhebung des endexpiratorischen Volumenniveaus und Überschätzung des TGV durch erhöhte Atemfrequenz;
- fehlerhaftes Verschlussmanöver durch Wangenaufblasen oder Pressen;
- Kammerdruckschwankungen durch Unruhe des Probanden;
- Fehlerhafte Druckmessung durch Störungen in der Druckübertragung, Eichfehler oder Lecks an der Kabine.

Als die wichtigsten Parameter, die im Rahmen der Bodyplethysmographie gemessen werden, sind die Funktionelle Residualkapazität (FRC), das Residualvolumen (RV), die Atemfrequenz (BF) und der Atemwegswiderstand ( $s_{\text{Reff}}$ ) zu nennen. Die Parameter sind auf BTPS-Bedingungen (BTPS = body temperature pressure saturated) normiert d.h. die erhobenen Daten gelten für 37° 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.

#### 4.4.2 Multiple Breath Washout (MBW)

Ultraschallflowmeter mit Hauptstrom und Seitenstrommessung.

Der Lung Clearance Index (LCI) sowie die Funktionelle Residualkapazität ( $FRC_{He}$ ) wurden 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 Entwicklung befindlichen Atemgasseitenstrom ermöglichte (s. Anhang). Als Analysegerät kam ein Exhalyzer D (Ecomedics, Dürnten, Schweiz) zum Einsatz (Buess et al. 1986a, 1986b). Das verwendete System enthält einen in eine Spirette eingebauten Totraumvolumenreduzierer (= Dead Space Reducer (DSR 1-3) den es für drei unterschiedliche Gewichtsklassen gibt. Es kamen in unserer Studie DSR 2 bis 40 kg und DSR 3 für über 40 kg zum Einsatz. Das zusammengesteckte System aus Totraumvolumenreduzierer und Spirette wird in den Messkopf, in den der Ultraschallsensor integriert ist, eingesetzt.

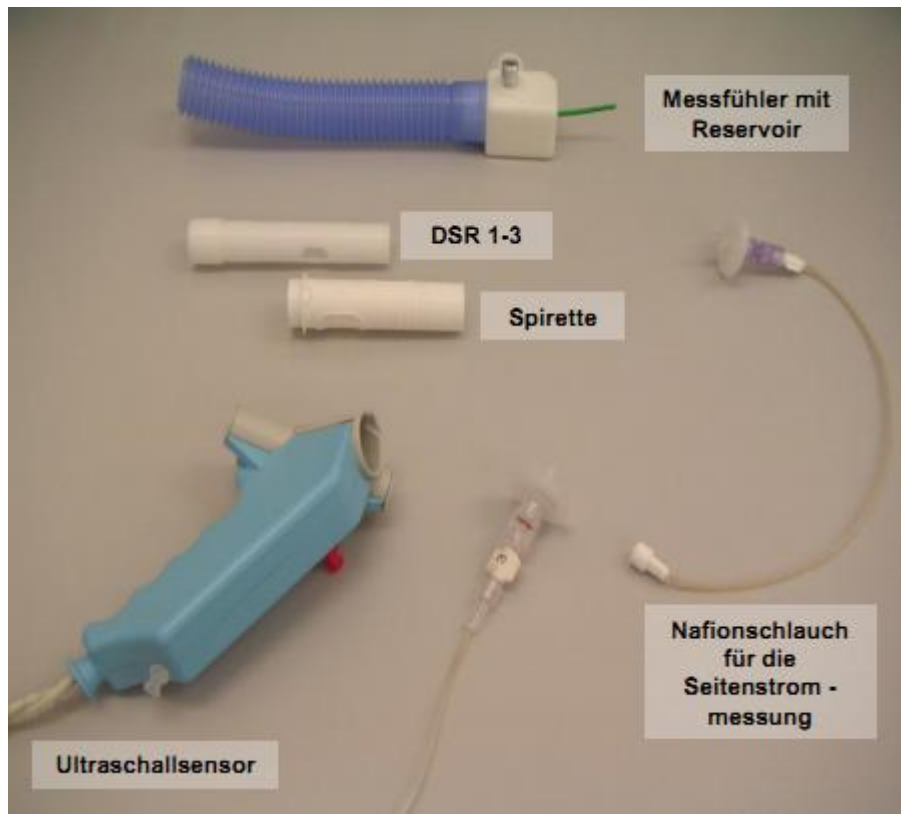


Abb. 1 Einzelteile der Multiple Breath Washout Messvorrichtung

Zu Beginn des Messvorgangs atmen die Probanden aus einem kontinuierlichen Bypass-Strom (Fluß: 5-7 L/min) zunächst Raumluft. Nach Erreichen einer konstanten Ruheatmung wird der Raumluft über einen elektronisch gesteuerten Ventilmechanismus Heliox (21% Sauerstoff, 79% Helium) als inertes Tracergas zugemischt, so dass eine inspiratorische Heliumkonzentration von ca. 25% resultiert (entsprechend einer messbaren Molmassenänderung von ca. 5-6mmol/l). Sobald ein stabiles Steady-State-Niveau erreicht ist (keine expiratorische Konzentrationsänderung mehr) wird die Heliox-Beimischung beendet und der Auswaschvorgang eingeleitet. Aus der Differenz der gemessenen endexpiratorischen Heliumkonzentrationen zu Beginn ( $He_{\text{Beginn}}$ ) und am Ende ( $He_{\text{Ende}}$ ) des Auswaschvorganges lässt sich unter Berücksichtigung des kumulierten

expirierten Heliumgasvolumens ( $He_{\text{exp}}$ ) die funktionelle Residualkapazität berechnen ( $FRC_{\text{He}} = He_{\text{exp}} / He_{\text{Beginn}} - He_{\text{Ende}}$ ).

Der  $LCl_{\text{exp}}$  berechnet sich dann aus dem Verhältnis des kumulierten expiratorischen Volumens ( $Vol_{\text{exp}}$ ), das benötigt wird, um eine eingewaschene Konzentration eines inerten Gases auf 1/40 der Ausgangskonzentration wieder auszuwaschen, zur Funktionellen Residualkapazität. ( $LCl_{\text{exp}} = Vol_{\text{exp}}/FRC$ ). In Analogie zum  $LCl_{\text{exp}}$  lässt sich auch ein  $LCl_{\text{insp}}$  bestimmen. Der  $LCl_{\text{insp}}$  wird analog entsprechend der Änderung der Gaszusammensetzung bis zum steady state berechnet. Die Parameter wurden primär unter ATPS (ATPS = ambient temperature pressure) Bedingungen erfasst und im Rahmen der Qualitätskontrolle bei der Auswertung auf BTPS-Bedingungen (BTPS = body temperature pressure saturated) normiert d.h. die erhobenen Daten gelten für 37° und 100% relative Feuchte beim gegebenen Luftdruck.

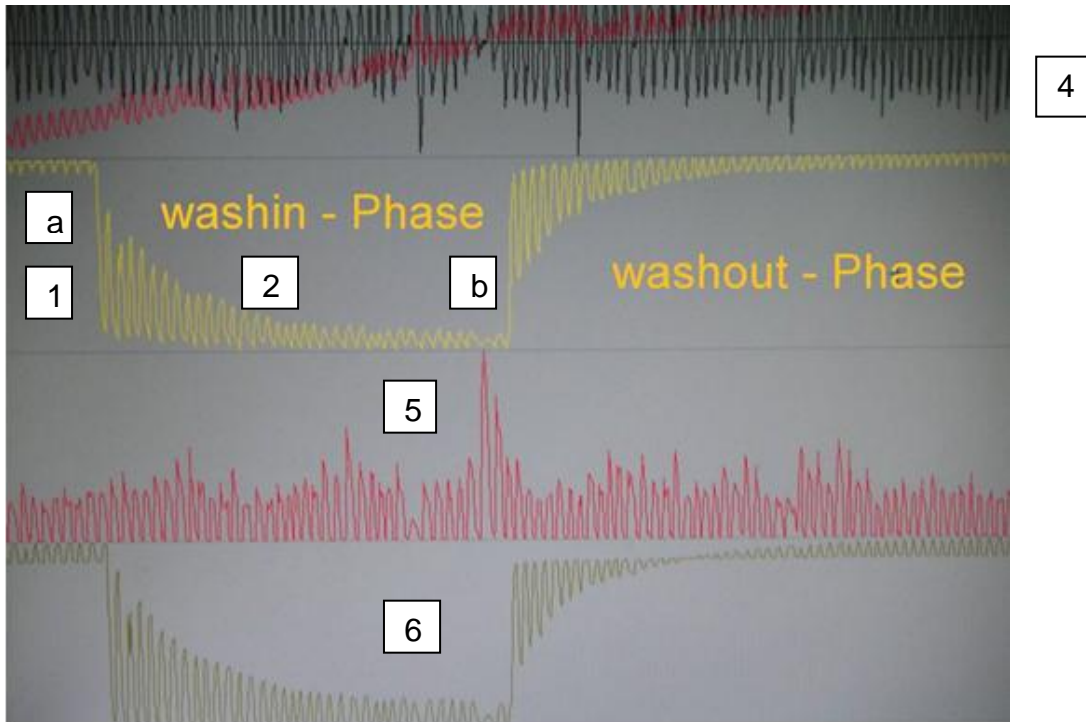


Abb. 02:

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: Atemfluss (schwarz) und integriertes Atemvolumen aus dem Fluss (rot)
- 4: Molmassensignal im Hauptstrom
- 5: exhalierendes NO
- 6: Molmassensignal im Nebenstrom

Während der Messungen wurde den Probanden eine beruhigende Bilderfolge mit klassischer Musik gezeigt, um ein möglichst gleichmäßiges Atemmuster zur Verbesserung der Auswertung zu erreichen

### 4.5.1 Datenerfassung

Alle Daten wurden in pseudoanonymisierter Form in einer Datentabelle erfasst.

Folgende Daten wurden dokumentiert: ID-Nummer jedes Probanden, Probandenspezifische Daten (Alter, Größe, Gewicht, Datum der Messungen), Daten der Eichprotokolle, Methämoglobin aus Blutgasanalyse, Lungenfunktionsparameter.

Der Datentransfer in die Datentabelle wurde per Doppeleingabe von den Doktoranden der Studie durchgeführt (Frey et al. 2000a; Frey et al. 2000b).

### 4.5.2 Statistik

Insgesamt wurden bei 107 Probanden im Alter von 6 – 45 Jahren jeweils zu 2 verschiedenen Zeitpunkten im mittleren Abstand von 12 Tagen jeweils 3 Messdurchgänge am Bodyplethysmographen und am Spiroson mit Helium-Einwaschmethode durchgeführt. Vor Beginn wurde per Los über die Reihenfolge entschieden. Insgesamt gingen 1180 Einzelmessungen in die Statistik ein. 538 MBW Messungen und 642 Bodyplethysmographie Messungen. (Siehe Flussdiagramm 1). Die bodyplethysmographische Auswertung wurde nach den Qualitätskriterien der ATS/ERS (Frey et al. 2000) durchgeführt. An jedem Messtag wurde von der Gerätesoftware der Mittelwert von 3 validen Messungen erfasst.

Die Auswertung des MBW  $FRC_{He}$  und des LCI wurde nach dem Prinzip bestes Wissen aus 3 Messungen durchgeführt. Messungen, die die Qualitätskriterien des Herstellers nicht erfüllten, wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen. Bei den Kriterien handelte es sich um die Mindest- Ein-und-Auswaschlänge, die Molmassenänderung des Tracergases, Leckagen bei unzureichendem Sitz des Mundstücks und Tidalvolumina außerhalb des altersspezifischen Normbereichs.

Es erfolgte eine intra-individuelle Korrelation zwischen den beiden Messzeitpunkten mit Hilfe eines Bland-Altman-Plots. Es konnten die Nullhypothese der Korrelation der Messwerte zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten für beide Messmethoden bestätigt werden, so dass für die weitere Auswertung die Mittelwerte zu beiden Messzeitpunkten verwendet wurden. (siehe Grafiken 1 und Tabelle 1) Bei den nun



weiter verwendeten Mittelwerten aus beiden Messtagen konnte eine Normalverteilung gezeigt werden (siehe Grafiken 2). Im durchgeführten Bland-Altman-Plot zeigte sich eine systematische Abweichung zwischen der höher gemessenen  $FRC_{\text{pleth}}$  und der  $FRC_{\text{He}}$  mit einer mittleren Differenz von 0,7 (siehe Grafik 3). In der nachfolgenden bivariaten Anpassung zeigte sich, dass die Anpassung einer linearen Regressionsgeraden folgt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Probandenkollektiv

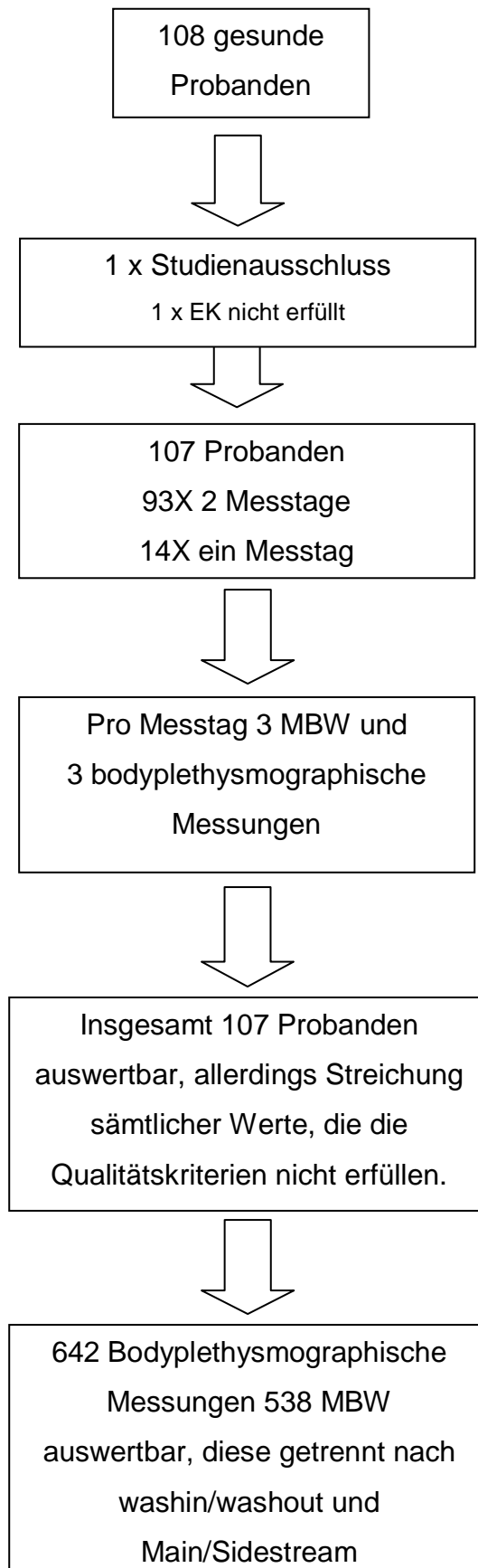
Tabelle 01: Alters- und Geschlechterverteilung

5-9 J		10-14J		15-19J		20-24J		25-29J		30-34J		35-39J		40-45J	
M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W
4	7	10	7	8	5	6	7	10	6	5	3	6	5	9	9

Es zeigt sich eine homogene Verteilung über die verschiedenen Altersabschnitte mit Ausnahme eines unterrepräsentierten Bereichs zwischen 30 – 34 Jahren.

## 5.2 Studienablauf

Abb. 04



Es wurden insgesamt 108 gesunde Probanden im Rahmen der ESNOD-01 Studie untersucht (Ein- und Ausschlusskriterien siehe Methodenteil). Bei einem Probanden wurde trotz unauffälliger Anamnese eine pathologische Lungenfunktion gemessen, so dass 107 Probanden in die Auswertung eingingen. Bei 93 Probanden wurden an 2 Terminen im medianen Abstand von 12,6 Tagen Messungen durchgeführt, bei 13 Probanden aus persönlichen und terminlichen Gründen nur eine Messung. Bei 3 Probanden konnten aus technischen Gründen keine den Qualitätskriterien entsprechenden Messungen durchgeführt werden.

Die Messungen verliefen weitgehend unauffällig, zwei Probanden klagten nach der NO-Messung über leichte Kopfschmerzen, die aber zu keinem Messabbruch führten. Die 50 weiblichen und 56 männlichen Patienten waren zwischen 6 und 45 (Median 25 Jahre) Jahre alt.

### 5.3 Patientendaten

**Tabelle 02: FRC-He-Exps-MS\_MW(1+2)**

	<b>5-9</b>	<b>10-14</b>	<b>15-19</b>	<b>20-24</b>	<b>25-29</b>	<b>30-34</b>	<b>35-39</b>	<b>40-44</b>	<b>45+</b>
N	11,0	15,0	13,0	13,0	16,0	8,00	11,0	15,0	2,00
Mittelwert	0,95	1,51	2,41	2,89	2,51	2,96	2,69	2,69	3,71
Std.-Abw.	0,21	0,31	0,63	0,84	0,57	0,35	0,81	0,50	0,56
Min.	0,68	0,99	1,38	1,70	1,77	2,31	1,61	1,67	3,31
Max.	1,24	1,98	3,61	4,37	3,72	3,46	3,72	3,47	4,11
Spannweite	0,55	0,99	2,23	2,67	1,96	1,15	2,11	1,79	0,80

**Tabelle 03: FRC-Pleth MW(1+2)**

	<b>5-9</b>	<b>10-14</b>	<b>15-19</b>	<b>20-24</b>	<b>25-29</b>	<b>30-34</b>	<b>35-39</b>	<b>40-44</b>	<b>45+</b>
N	11	17	13	13	16	8	11	16	2
Mittelwert	1,4	2,04	3,16	3,52	3,35	3,77	3,41	3,53	4,68
Std.-Abw.	0,32	0,44	0,7	0,84	0,65	0,57	0,86	0,72	1,14
Min.	0,87	1,26	2,22	2,57	2,44	2,9	2,12	1,87	3,88
Max.	2,07	2,7	4,22	5,24	4,73	4,6	4,51	4,51	5,49
Std.-Fehler	0,1	0,11	0,19	0,23	0,16	0,2	0,26	0,18	0,81

### 5.3.1 Intraindividuelle Korrelation innerhalb eines Messtages

Tabelle 04: Intraindividuelle Korrelation innerhalb eines Messtages

	1.Messung Mittelwerte	3.Messung Mittelwerte	Standardfehler (95% KI)
FRC <sub>He</sub> 1. Messtag (I)	2,45	2,47	0,05 (0,13/-0,08)
FRC <sub>He</sub> 2. Messtag (I)	2,51	2,50	0,04 (0,06/-0,08)

Intraindividuelle Korrelation innerhalb eines Messtages, beispielhaft dargestellt jeweils am Vergleich der 1. und 3. Messung. (siehe Graphik 08, Anhang).

### 5.3.2 Intraindividuelle Korrelation zu beiden Messzeitpunkten

Tabelle 05: Intraindividuelle Korrelation zu beiden Messzeitpunkten

Methode	1.Messung Mittelwerte(SD)	2.Messung Mittelwerte(SD)	Standardfehler (95% KI)
FRC pleth (I)	3,08(1,01)	3,07(1,00)	0,01 (0,04/-0,06)
FRC He Exps MS (I)	2,39(0,88)	2,43(0,81)	0,04 (0,12/-0,04)

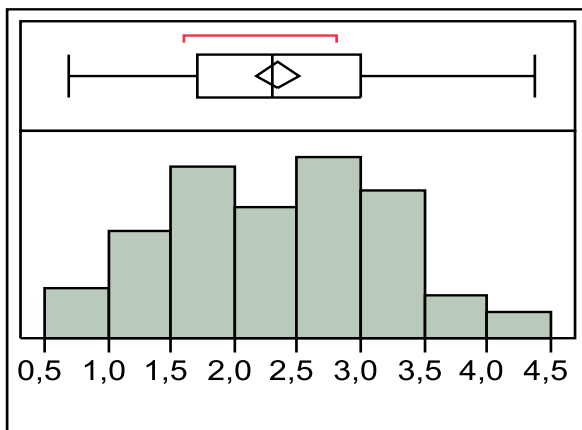
Die Tabelle zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen der ersten und zweiten Messung, mit einem Standardfehler kleiner 0,01 für die FRC<sub>pleth</sub> und eine intraindividuelle Schwankung für die FRC<sub>He</sub> von 0,04. (siehe Graphik09, Anhang)

## 5.4. Normalverteilung der Messergebnisse

### 5.4.1 Verteilungen

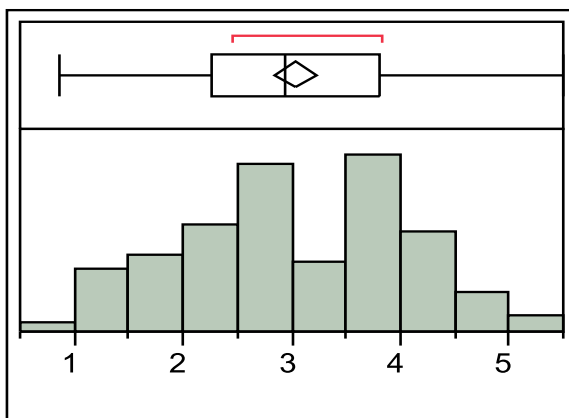
Grafik 01: Absolutwerte  $FRC_{He}$

**Absolutwerte  $FRC_{He}$  in Liter (l)**



Grafik 02: Absolutwerte  $FRC_{pleth}$

**Absolutwerte  $FRC_{pleth}$  in Liter (l)**



Sowohl bei den bodyplethysmographischen, als auch bei den Heliumauswasch Ergebnissen liegt eine Normalverteilung vor.

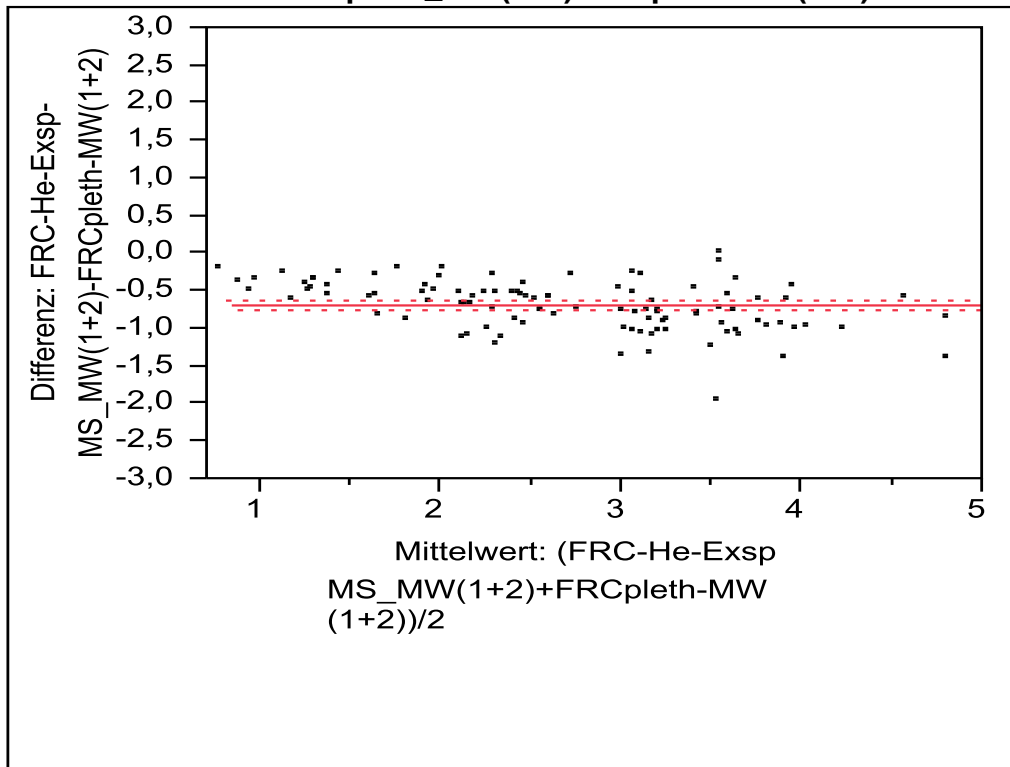
## 5.5 Vergleich der Funktionellen Residualkapazität der beiden Messmethoden

### 5.5.1 Vergleich $FRC_{He}$ mit $FRC_{pleth}$

Grafik 03: Vergleich  $FRC_{He}$  mit  $FRC_{pleth}$

**Paarweise**

**Differenz:  $FRC_{He-Exsp-MS\_MW(1+2)} - FRC_{pleth-MW(1+2)}$**



FRC-He-Exsp-MS_MW(1+2)	2,34	t-Wert	-21,7
FRCpleth-MW(1+2)	3,08	Freiheitsgrade	103
Mittlere Differenz	-0,7015	Wahrsch. >  t	<,0001*
Std.-Fehler	0,03234	Wahrsch. > t	1,0000
95% KI oben	-0,6374	Wahrsch. < t	<,0001*
95% KI unten	-0,7657		
N	104		
Korrelation	0,95125		

Tabelle 06: Vergleich  $FRC_{He}$  mit  $FRC_{pleth}$ 

	$FRC_{He}$ (l)	$FRC_{pleth}$ (l)
Mittelwert	2,34	3,03
Std.-Abw.	0,86	1,02
Std.-Fehler Mittelwert	0,08	0,10
95% KI oben Mittelwert	2,51	3,22
95% KI unten Mittelwert	2,17	2,83
N	104	107

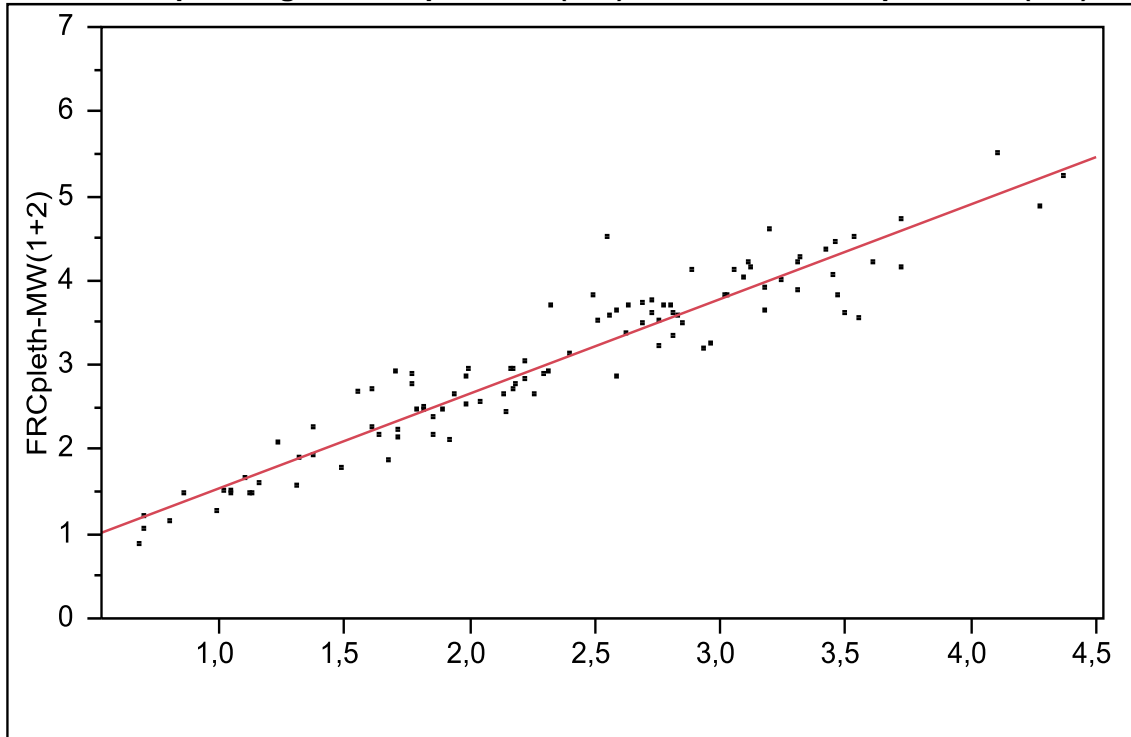
Es zeigt sich eine systematische Abweichung der höher gemessenen  $FRC_{pleth}$  gegenüber der  $FRC_{He}$ . Der Bland-Altman-Plot zeigt die systematische Abweichung, die auch in der Regressionsgeraden wiedergegeben wird.



## 5.5.2 Lineare Anpassung der $FRC_{He}$ an die $FRC_{pleth}$

Grafik 04: Lineare Anpassung der  $FRC_{He}$  an die  $FRC_{pleth}$

### Bivariate Anpassung von $FRC_{pleth-MW(1+2)}$ nach $FRC_{He-Exsp-MS\_MW(1+2)}$



— Lineare

### Lineare Anpassung

$$FRC_{pleth-MW(1+2)} = 0,42 + 1,12 \cdot FRC_{He-Exsp-MS\_MW(1+2)}$$

### Übersicht der Anpassung

$r^2$	0,904884
$r^2$ korrigiert	0,903952
Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung	0,314779
Mittelwert der Zielgröße	3,03875
Beobachtungen (oder Summe Gewichte)	104

### Varianzanalyse

Quelle	Freiheitsgrade	Summe Quadrate	Mittlere Quadrate	F-Wert
Modell	1	96,15097	96,1510	970,3797
Fehler	102	10,10676	0,0991	<b>Wahrsch. &gt;</b>

Quelle	Freiheitsgrade	Summe Quadrate	Mittlere Quadrate	F-Wert
K. Summe	103	106,25774		F <,0001*

#### Parameterschätzer

Term	Schätzer	Std.-Fehler	t-Wert	Wahrsch.> t
Achsenabschnitt	0,4219153	0,089496	4,71	<,0001*
FRC-He-Exsp-MS_MW(1+2)	1,1196397	0,035942	31,15	<,0001*

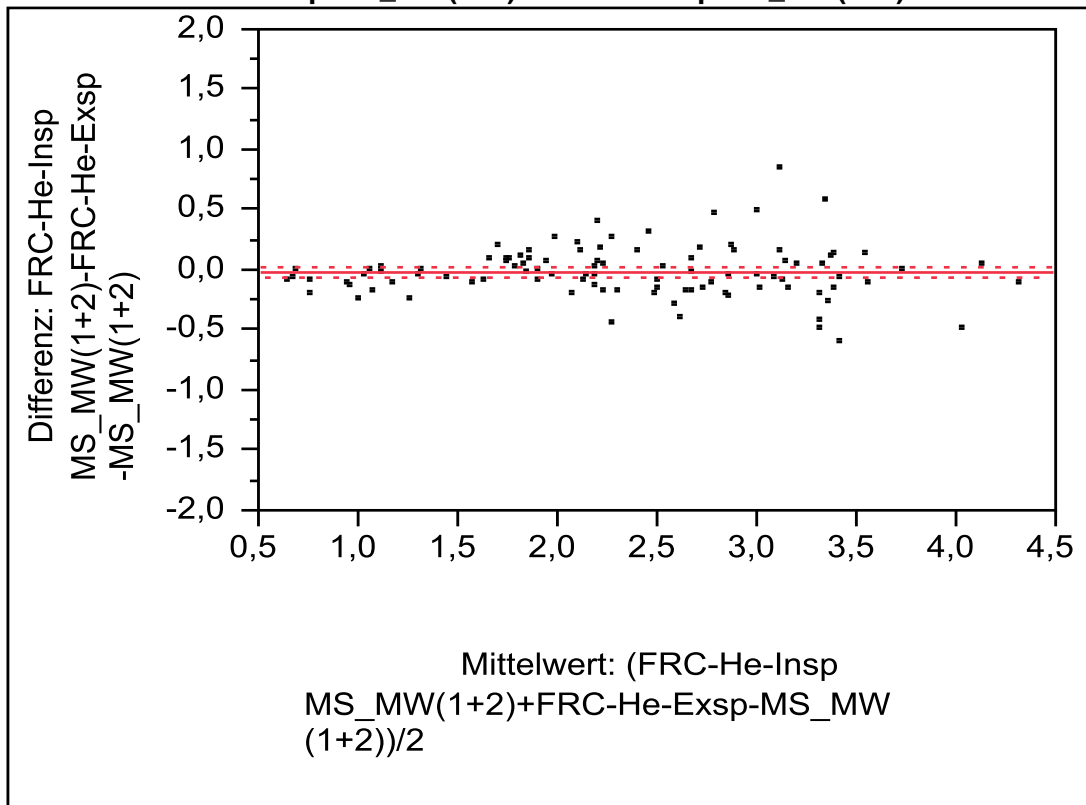
Die Bivariate Anpassung folgt einer linearen Regressionsgeraden, daher zeigt sich eine konstante Abweichung durch die gesamte Messreihe.

### 5.5.3 Vergleich FRCh Washin/Washout

Graphik 05: Vergleich  $FRC_{He}$  Washin/Washout

#### Paarweise

Differenz:  $FRC_{He-Insp-MS\_MW(1+2)} - FRC_{He-Exsp-MS\_MW(1+2)}$



FRC-He-Insp-MS_MW(1+2)	2,31895	t-Wert	-1,01439
FRC-He-Exsp-MS_MW(1+2)	2,34098	Freiheitsgrade	99

Mittlere Differenz	-0,022	Wahrsch. >  t	0,3129
Std.-Fehler	0,02172	Wahrsch. > t	0,8436
95% KI oben	0,02107	Wahrsch. < t	0,1564
95% KI unten	-0,0651		
N	100		
Korrelation	0,96853		

Tabelle 07: Vergleich  $FRC_{He}$  Washin/Washout

	<b>FRC-Exsp MS_MW(1+2)</b>	<b>FRC-Insp- MS_MW(1+2)</b>
N	100	100
Mittelwert	2,34	2,32
Std.-Abw.	0,86	0,87

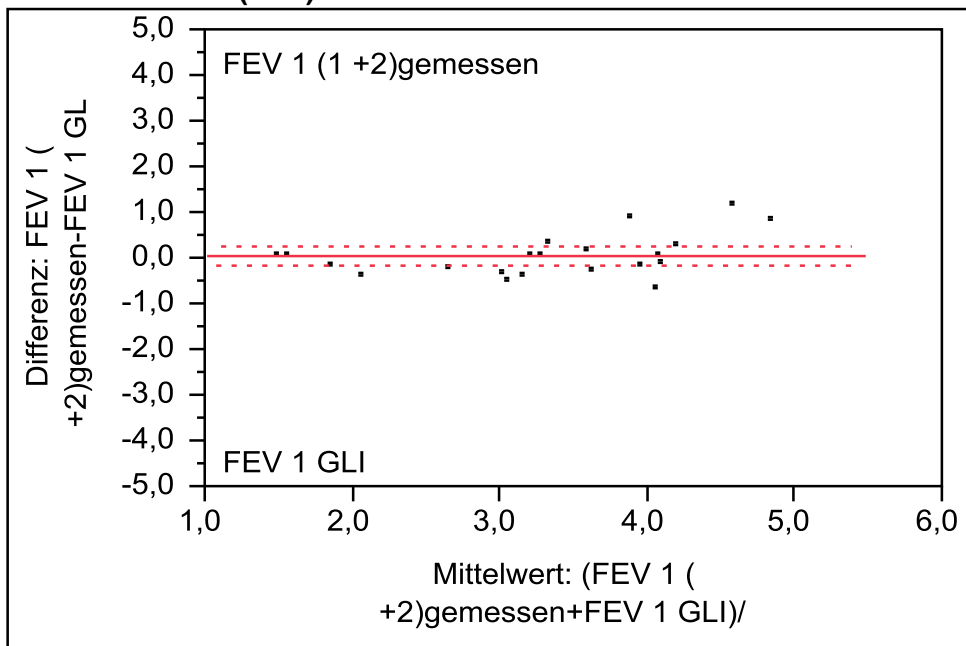
### 5.5.4 Vergleich Spirometrie Daten mit Daten der Global Lung Initiative (GLI)

Die Global Lung Initiative stellt internationale Normwerte für FEV1 bereit. Es erfolgte ein Stichprobenartiger Vergleich unserer gemessenen Daten für FEV1 mit den Normwerten der Global Lung Initiative.

Grafik 06: Vergleich Spirometrie Daten mit Daten der Global Lung Initiative (GLI)

#### Paarweise

#### Differenz: FEV 1 (1 +2) - FEV 1 GLI



FEV 1 (1 +2)gemessen	3,32714	t-Wert	0,364793
FEV 1 GLI	3,29048	Freiheitsgrade	20
Mittlere Differenz	0,03667	Wahrsch. >  t	0,7191
Std.-Fehler	0,10051	Wahrsch. > t	0,3595
95% KI oben	0,24633	Wahrsch. < t	0,6405
95% KI unten	-0,173		
N	21		
Korrelation	0,90687		

Tabelle 08: Vergleich Spirometrie Daten mit Daten der Global Lung Initiative (GLI)

Beispielhaft für 3 Altersbereiche mit jeweils 7 Probanden in Liter

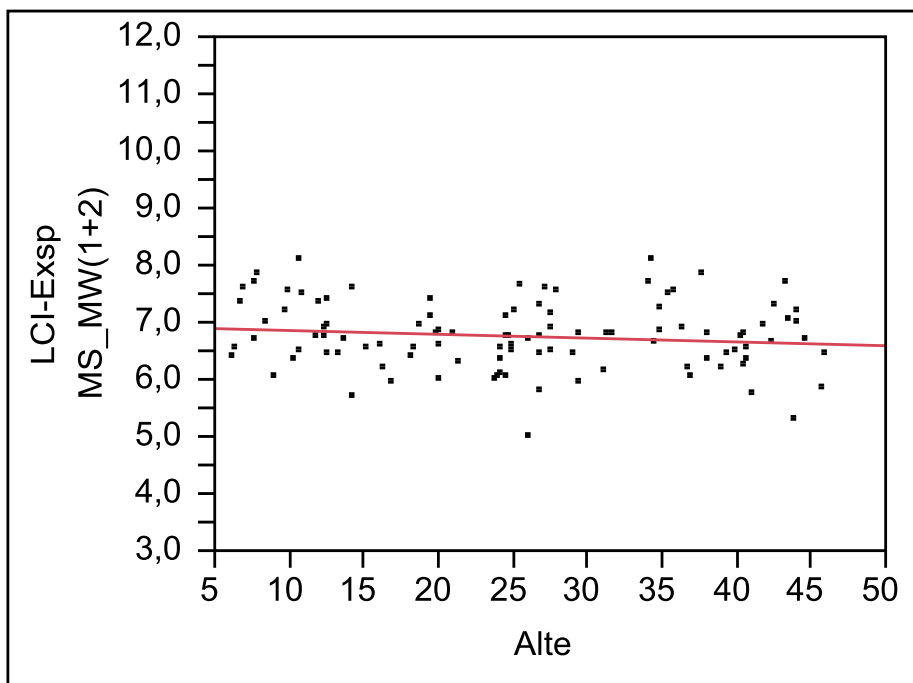
<b>Altersbereich(in Jahren)</b>		<b>FEV1 Studie</b>	<b>FEV1 GLI</b>
6-18 (N7)	MW	2,31	2,47
18-35(N7)	MW	3,97	3,65
35-45(N7)	MW	3,72	3,80

## 5.6 Lung Clearance Index

Grafik 07: Bivariate Anpassung des der Mittelwerte beider Messungen in der Auswaschphase des Lung Clearance Index (LCI-Exsp MS\_MW(1+2)) nach Alter

### 5.6.1 Bivariate Anpassung des der Mittelwerte beider Messungen in der Auswaschphase des Lung Clearance Index (LCI-Exsp MS\_MW(1+2)) nach Alter

Bivariate Anpassung nach Alter, Größe, Gewicht und BSA zeigen einen nahezu unabhängigen Verlauf bzw. eine leichte Abnahme im Verlauf des Anstiegs der Einzelnen Größen. (Beispielhaft dargestellt nach Alter, weitere Grafiken siehe Anhang, Grafik 5-7)



#### Lineare Anpassung

$$\text{LCI-Exsp MS\_MW}(1+2) = 6,92 - 0,0067 \cdot \text{Alter}$$

### 5.6.2 LCI-Korrelation Washin-Washout

Tabelle 09: LCI-Korrelation Washin-Washout

	<b>LCI-Exsp MS_MW(1+2)</b>	<b>LCI-Insp- MS_MW(1+2)</b>
N	104	102
Mittelwert	6,75	6,27
Std.- Abw.(CV)	0,59(8,7%)	0,53(8,5%)

Im Vergleich der Einwasch – und Auswaschdaten des LCI, zeigt sich eine Abweichung der Mittelwerte von 6,75 l in der Auswaschphase zu 6,27 l in der Einwaschphase. Die kann mit einer ungenügenden Auswaschlänge zusammenhängen, die vor allem bei Probanden mit großen Lungenvolumina auftauchen kann. Die Auswaschlänge ist aber noch in den für die Qualitätskontrolle gültigen Rahmen. Für die bessere Vergleichbarkeit mit den Daten anderer Studien, wurden aber die Auswaschdaten (LCI washout) verwendet. Die Unterschiedliche Anzahl an Messungen erklärt sich durch die Qualitätskontrolle. Messungen mit unzureichend langer Auswaschzeit wurden nicht in die Auswertung mit aufgenommen.

Tabelle 10: LCI-Exps MS\_MW Altersverteilung

<b>LCI-Exsp MS_MW(1+2)</b>									
<b>Alter</b>									
	<b>5-9</b>	<b>10-14</b>	<b>15-19</b>	<b>20-24</b>	<b>25-29</b>	<b>30-34</b>	<b>35-39</b>	<b>40-44</b>	<b>45</b>
N	11,0	15,0	13,0	13,0	16,0	8,00	11,0	15,0	2,00
Mittelwert	7,09	6,90	6,61	6,46	6,74	7,03	6,76	6,69	6,13
Std.-Abw.	0,60	0,61	0,42	0,34	0,72	0,62	0,62	0,60	0,43

Tabelle 11: LCI-Insp MS\_MW Altersverteilung

**LCI-Insp-MS\_MW(1+2)**

<b>Alter</b>									
	<b>5-9</b>	<b>10-14</b>	<b>15-19</b>	<b>20-24</b>	<b>25-29</b>	<b>30-34</b>	<b>35-39</b>	<b>40-45</b>	<b>45+</b>
N	11,0	15,0	12,0	13,0	16,0	6,00	11,0	16,0	2,00
Mittelwert	6,68	6,57	6,19	6,09	6,14	6,06	6,26	6,11	5,84
Std.-Abw.	0,85	0,56	0,37	0,37	0,42	0,42	0,51	0,37	0,13

**5.6.3 LCI Washout nach Gewichtsklassen**

Tabelle 12: LCI Washout nach Gewichtsklassen

<b>Gewichtsklassen</b>			
	<b>&lt;40</b>	<b>&gt;40</b>	<b>Gesamt</b>
N	14,0	90,0	104
Mittelwert	7,06	6,70	6,75
Std.-Abw.	0,65	0,57	0,59
Min.	6,06	4,99	4,99
Max.	8,09	8,08	8,09



<b>Gewichtsklassen</b>			
	<b>&lt;40</b>	<b>&gt;40</b>	<b>Gesamt</b>
CV (%)	9,19	8,53	8,77

Die Auswertung des LCI zeigt einen Gesamtmittelwert von 6,75 (SD 0,59), in den Untergruppen der Gewichtsklassen > 40 kg zeigt sich ein Mittelwert von 6,7 (SD 0,57), bzw. < 40 kg ein Mittelwert von 7,06 (SD 0,65)

## 6. Diskussion

Im Rahmen der Tübinger NO-Diffusionsstudie ESNOD 01 wurde in dieser Arbeit die Validität der Multiple Breath Washout Technik (MBW) mittels Helium-Gas Verdünnungsmethode und Ultraschallflowmeter ermittelt. Die Auswertung der NO-Diffusion ist Teil einer anderen, noch nicht abgeschlossenen Arbeit. Es wurde ein Vergleich zum bestehenden Standard Verfahren, der Bodyplethysmographie, hinsichtlich der Bestimmung der Funktionellen Residualkapazität (FRC) durchgeführt. Zusätzlich wurde ein weiterer, relativ neuer Lungenfunktionsparameter, der Lung Clearance Index (LCI) ebenfalls mit der Multiple Breath Washout Technik erhoben, und mit internationalen Daten verglichen.

### 6.1 Vergleich $FRC_{pleth}$ mit $FRC_{He}$

Die plethysmographische Bestimmung der Lungenvolumina mit Hilfe des Bodyplethysmographen stellt nach wie vor den Goldstandard zur Messung der Funktionellen Residualkapazität dar (Caussade et al. 2008; Zapletal et al. 1976). Um die Genauigkeit der Multiple Breath Washout Technik zu ermitteln, wurden die Ergebnisse der Funktionellen Residualkapazitätsmessung des Multiple Breath Washout ( $MBW_{exp}$ ) in Main - ( $MBW_{exp-MS}$ ) und Sidestream ( $MBW_{insp-SS}$ ) mit den Ergebnissen der Bodyplethysmographie verglichen. Die prinzipiell gut geeignete Sidestream (Fuchs et al. 2008) Messmethode befindet sich noch in der Weiterentwicklung, so dass in die Auswertung nur die Mainstreammessungen miteinbezogen wurden.

### 6.1.1 Vergleich $FRC_{He}$ Ein- und Auswaschmethode

Wir entschieden uns aufgrund der besseren Vergleichbarkeit für die international anerkannte Auswaschmethode (Aurora 2006; Aurora et al. 2005a). Die Korrelation zwischen Washout und Washin ist jedoch sehr hoch, so dass in Zukunft wohl die einfache Durchführung eines Einwaschvorganges für die  $FRC$  Bestimmung ausreichend erscheint.

Bei der Auswertung im Rahmen der Datenqualitätskontrolle muss am Ende der Einwaschphase eine ausreichend lange, stabile Atemruhelage vorhanden sein. Nur dann kann der Messzyklus in die Auswertung mit einbezogen werden. Dieses Kriterium wurde bei der Auswertung unserer Daten befolgt. Daher sind nur Messungen in die Auswertung mit eingegangen, die sowohl die Qualitätskriterien für Ein – und Auswaschphase erfüllt haben. Innerhalb dieser Messwerte zeigten sich nur kleine Differenzen, so war der Mittelwert aller Messungen in der Auswaschphase 2,34 Liter, in der Einwaschphase 2,32 Liter, die Mittlere Differenz betrug 0,022 und der Standard Fehler war 0,021 (siehe Kapitel 5.5.3).

Dieses Vorgehen hätte Vorteile vor allem bei Lungenerkrankten wie z.B. Mukoviszidose Patienten, da der Untersuchungsablauf deutlich verkürzt wäre, und die Belastung durch das trockene Atemgasgemisch reduziert werden würde.

### 6.1.2 Intra-individuelle Korrelation $FRC_{pleth}$ und $FRC_{He}$

Die  $FRC_{He}$  Werte zeigen sich hinsichtlich ihrer intra-individuellen Korrelation sowohl an beiden Messtagen als auch innerhalb der 3 durchgeführten Messungen eines Messtages gut reproduzierbar.

Beispielhaft dargestellt ist die intraindividuelle Korrelation innerhalb eines Messtages an der ersten und dritten Messung jeweils zu beiden Messzeitpunkten. Die Mittelwerte der ersten und dritten Messung der  $FRC_{He}$  betragen 2,45 bzw. 2,47 Liter (Standardfehler (95% KI) 0,05 (0,13/-0,08)) am ersten Messtages, sowie 2,51 bzw. 2,5 Liter (Standardfehler (95% KI) 0,04 (0,06/-0,08)) am zweiten Messtages.

Die Intraindividuelle Korrelation innerhalb eines Messtages konnte bei der  $FRC_{pleth}$  Messung nicht durchgeführt werden, da dass Software gestützte

Auswertungsprogramm des Bodyplethsmographen einen Mittelwert aus 3 validen Messungen ausgibt. (Entsprechend den Vorgaben des Standards)

In der Intraindividuellen Korrelation zu beiden Messzeitpunkten zeigten sich für die  $FRC_{pleth}$  Messungen Mittelwerte von 3,08 (SD 1,01) für den ersten Messzeitpunkt bzw. 3,07 (SD 1,0) für die zweite Messung (Standardfehler (95% KI) 0,01 (0,04/-0,06). In der  $FRC_{He}$  Messreihe wurde während der ersten Messung ein Mittelwert von 2,39 (SD 0,88) erhoben, in der Messreihe des zweiten Tages ein Mittelwert von 2,43 (SD 0,81), der Standardfehler betrug 0,04 (95% KI 0,12/-0,04).

### **6.1.3 Vergleich der spirometrisch am Bodyplethsmographen ermittelten Ergebnisse mit Daten der Global Lung Initiative**

Die Global Lung Initiative (GLI) stellt als Vereinigung weltweit Normwerte für Lungenfunktionsparameter zur Verfügung. Diese beziehen sich ebenfalls auf gesunde Probanden. Die Normwerte liegen für dynamische Lungenfunktionsparameter vor, es wurde daher exemplarisch ein Vergleich unserer bodyplethsmographisch ermittelten Spirometrie Ergebnisse mit den Daten der Global-Lung Initiative durchgeführt. Es wurden insgesamt 21 Probandendaten über alle Altersgruppen ausgewählt und mit den aktuellen Normwerten verglichen. Hier zeigte sich eine gute Korrelation mit einer mittleren Differenz von 0,036 (Standardfehler 0,10 (KI 95% 0,21/-0,17) zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Damit wurde die Validität unserer Messreihe belegt.

## 6.2 Vergleich $FRC_{pleth}$ mit $FRC_{He}$ Washout

In unseren Ergebnissen des Methodenvergleichs zwischen der Standardmethode  $FRC_{pleth}$  und der MBW  $FRC_{He}$  washout zeigte sich in der statistischen Analyse Mithilfe eines Bland-Altman-Plots eine systematische Abweichung mit einer mittleren Differenz von 0,7 ( $FRC_{He}$  2,34,  $FRC_{pleth}$  3,03). Mithilfe einer Linearen Anpassung ( $FRC_{pleth} = 0,42 + 1,12 \cdot FRC_{He}$ ), die einer linearen Regressionsgeraden folgt, kann aber eine bestehende Korrelation nachgewiesen werden.

Diese beobachtete systematische Abweichung ist in erster Linie methodenbedingt. Die  $FRC_{pleth}$  erfasst alle lufthaltigen Strukturen von Thorax und Oberbauch und somit nicht nur die am Gasaustausch teilnehmenden Areale. Daher kommt es zu den ermittelten, höheren Messwerten, die aber nachweislich über das gesamte Probandenspektrum konstant sind.

Weitere methodische Unterschiede der beiden Verfahren sind bei der Ermittlung der Messwerte nicht relevant.

Im Gegensatz zur Bodyplethysmographie und auch zur Spirometrie mit Messung des FEV1% setzt die Messung Mithilfe der MBW Technik keine aktive Mitarbeit des Patienten voraus. Die Messungen erfolgen während der Ruheatemlage, somit ist der MBW grundsätzlich zur Lungenfunktionsuntersuchung vom Säuglings- bis ins Erwachsenenalter geeignet. Lungenventilationsparameter sind sowohl vom ventilierten Totraum wie auch vom Atemzugvolumen abhängig. Zudem werden die Parameter durch starke Schwankungen der Atemfrequenz beeinflusst (Horsley et al. 2008). Da somit die Veränderung des Atemmusters während der Messung Einfluss auf die erhobenen Lungenfunktionsparameter hat, ist bei Anwendung der Methode gerade bei kleinen Kindern, die noch keine kontrollierte Atmung während eines Versuchs einhalten können, dieses Phänomen bei der Interpretation der Parameter zu berücksichtigen. Messungen, bei denen zu viele, unkontrollierte Atembewegungen eine Auswertung verfälschten, wurden allerdings nicht in die Auswertung einbezogen. Zur Ablenkung sahen die Probanden eine Bildfolge als Animation.

In verschiedenen Publikationen wurde ebenfalls eine Abweichung der Auswaschverfahren beschrieben. Gappa et al. (Gappa et al. 1993) und andere

Autoren fanden eine systematische Überschätzung der FRC mittels Bodyplethysmographie gegenüber dem Stickstoffauswaschverfahren auch bei gesunden Säuglingen. Als mögliche Erklärungen werden das bei kleinen Kindern besonders häufige Kollabieren der Atemwege sowie eine Stimulierung der Ruheatmung infolge CO<sub>2</sub>-Anreicherung während der bodyplethysmographischen Messungen angeführt.

Andererseits wird die FRC bei bestehenden Verteilungsstörungen mittels Fremdgastechniken, d.h. Heliumauswaschverfahren, unterschätzt, da lediglich Lungenbezirke erfasst werden, die mit den oberen Atemwegen kommunizieren (Brown et al. 1998). Es ist bekannt, dass auch bei Gesunden Inhomogenitäten der Ventilation bestehen können. Die Diskrepanz zwischen  $FRC_{\text{pleth}}$  und  $FRC_{\text{He}}$  lässt Rückschlüsse auf die Größe der „Trapped Gas“-Areale zu (Christensson et al. 1981; Hammer et al. 1998; Eber et al. 1994; Lindemann 2003; Castile et al. 2004; Kraemer et al. 1986). Dieser Erklärungsansatz sollte in unserer Studie aufgrund der unauffälligen pulmonalen Anamnese der Probanden allerdings keine sehr große Rolle spielen. Ein zusätzlicher Faktor kommt der korrekten Körperhaltung zu (Grönkvist et al. 2002), hier wurde während der Studie aber auf eine aufrecht sitzende Haltung während der gesamten Messung geachtet.

Eine weitere Rolle dürfte das von uns verwendete Tracergas spielen. Während die meisten Studien Sulfurhexafluorid (SF<sub>6</sub>) als Tracergas verwendeten, entschieden wir uns für ein Heliumgasgemisch, das sich in der Anwendung, (Umwelt-)Verträglichkeit und auch bezüglich der Herstellungskosten als gut geeignet erwies (Ostlund et al. 1994, 1992; Schulze et al. 1994). Helium hat nicht erst als inertes Gas mit seiner geringen Blutlöslichkeit seine Anwendung in der Lungenfunktion im Rahmen des MBW gefunden. Lange schon werden mit der Spirometrie über Fremdgasverdünnungsmethoden mit Helium als Inertem Gas, Lungenvolumina wie das Residualvolumen und die funktionelle Residualkapazität bestimmt (Lindemann 2003; Tepper und Asdell 1992). Im Rahmen dieser Fremdgasverdünnungsmethoden zeigte sich Helium als messmethodisch gut anwendbar und problemlos hinsichtlich potentieller Nebenwirkungen. Eine 1993 durchgeführte vergleichende Untersuchung, in der die Gasverdünnungsmethode mit Helium als Tracergas mit der N<sub>2</sub> Auswaschtechnik verglichen wurde, hat die Eignung von Helium als Gas in der Lungenfunktion unterstrichen (Yuksel et al. 1993).

Ursprünglich verwendete Tracergase wie 100%iger Sauerstoff zur Auswaschung des in der Lunge enthaltenen  $N_2$ , erscheinen aufgrund der toxischen Sauerstoffwirkung und der Lungenfunktionsbeeinflussung, weniger geeignet (Hammer et al. 1998). Allerdings musste bei dieser Methode das in der Lunge befindliche  $N_2$  nur ausgewaschen werden. Durch die Notwendigkeit des Einwaschen eines Messgases kommt es zu einer Verlängerung des Messvorganges, wodurch es bei inkompletter Einwaschung zu einer Unterschätzung der FRC kommen kann (Horsley et al. 2008). Die Daten wurden nach den Empfehlungen des Herstellers validiert, und Untersuchungen mit unzureichend langer Einwaschphase nicht in die Auswertung übernommen. Da es sich bei dem in der Studie verwendeten Setting noch um ein in der Weiterentwicklung befindliches Modul handelte, könnte bei Probanden mit großer FRC und entsprechend langer Einwaschphase, eine inkomplette Einwaschung eine Rolle bei der Unterschätzung der FRC spielen.

Eine weitere wichtige Rolle für reproduzierbare und valide Messungen der FRC und des LCI Mithilfe der MBW-Technik kommt dem für die Bedürfnisse und Anforderungen zugeschnittenem Equipment zu (Frey et al. 2000a; Fuchs und Gappa 2010; Fuchs und Gappa 2009; Latzin et al. 2007; Latzin et al. 2008). Eine Optimierung der Totraumberechnung und eine optimierter Temperaturmodell wie von Latzin et al. beschrieben, kam in unserer Studie noch nicht zum Einsatz. Dies könnte sich gerade bei den Messungen im unteren Gewichtsbereich und bei kleinen Tidalvolumina ausgewirkt haben.

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. Im Gegensatz zur ursprünglichen Methode, bei der das in der Lunge enthaltene  $N_2$  nur ausgewaschen wurde, kommt es durch die Notwendigkeit des Einwaschens von Gasen in die Lunge zu einer Verlängerung des Messvorgangs, insbesondere bei Vorliegen von Lungenfunktionsstörungen, wodurch es bei einer inkompletten Einwaschung zu einer Unterschätzung der Funktionellen Residualkapazität kommen könnte (Horsley et al. 2008).

### **6.3 Lung Clearance Index (LCI)**

Als zusätzlicher Parameter wurde der Lung Clearance Index (LCI) im Probandenkollektiv untersucht. Der Lung Clearance Index zeigte sich in vielen internationaler Studien als genauer, reproduzierbarer und sensitiver Faktor bei der Detektion von Lungenbelüftungsstörungen bei Kindern mit chronischen Lungenerkrankungen wie z.B. der Mukoviszidose. Es konnte gezeigt werden, dass die Messung des Lung Clearance Index Mithilfe der des multiple breath inert gas washout bei Patienten mit Mukoviszidose einen sensitiveren Parameter darstellt, als die Messung des FEV1 (Fuchs et al. 2009; Fuchs et al. 2012; Fuchs und Gappa 2011; Horsley et al. 2008; Gustafsson et al. 2003a; Gustafsson et al. 2008; Gustafsson 2005; Gustafsson et al. 2003b; Kraemer et al. 2005; Lum et al. 2007). Bezüglich seiner Wertigkeit bei anderen chronischen Lungenerkrankungen wie Asthma und der chronischen Lungenerkrankung des Frühgeborenen, zeigen erste Studien erfolgversprechende Ansätze. Die Veränderungen in den kleinen Atemwegen sind bei diesen Krankheiten subtiler und in den peripheren Atemwegen angesiedelt, so dass erst weitere klinische Studien zur Etablierung folgen müssen (Fuchs und Gappa 2011; Macleod et al. 2009; Downie et al. 2007; Eber et al. 1994; Gustafsson 2007). Da sich unsere Daten auf gesunde Probanden beziehen, wurden ein Vergleich der Ergebnisse mit Studien an gesunden Probanden (Schibler et al. 2002; Schibler und Henning 2001) oder der jeweiligen gesunden Kontrollgruppe durchgeführt (Fuchs et al. 2009; Fuchs und Gappa 2011). Hier zeigten sich in der großen Multi-Center Studie LCI Werte an gesunden Kindern und Jugendlichen von 6,3 (SD 0,4) bis 6,9 (SD 0,4). In unserem Probandenkollektiv zeigte sich ein Mittelwert über alle Probanden von 6,75 (SD 0,59) in der Auswaschphase bzw. 6,27 (SD 0,53) über die Einwaschphase. Bei Unterteilung der Gruppen nach Gewichtsklassen größer und kleiner 40 kg zeigt sich über 40 kg ein Mittelwert von 6,7 (SD 0,57) bzw. 6,2 (SD 0,44) unterteilt in Ein- und Auswaschphase. In der Gruppe unter 40 kg ein Mittelwert von 7,06 (SD 0,65) bzw. 6,67 (SD 0,77). Die Grenze von 40 kg wurde aufgrund eines unterschiedlichen Totraumvolumenreduzierers für die beiden Gewichtsklassen vorgenommen (siehe Kapitel 4.3). Die oben beschriebenen Resultate unserer Studie liegen somit etwas



über den internationalen Messergebnissen anderer Studien (Fuchs und Gappa 2011). Die Daten der Multi-Center Studie wurden ausnahmslos mit den Tracergas Sulfurhexafluorid (SF<sub>6</sub>) gemessen. Aktuelle Studien zeigen eine signifikante Abweichung beim Vergleich der Tracergase Helium und SF<sub>6</sub> (Fuchs und Gappa 2009). Fuchs et.al. konnten zeigen, dass bei gesunden Probanden der Lung Clearance Index (LCI) mit einer mittleren Abweichung von 0,7 (95% K.I von (-1,108;-0,311)) höher gemessen wurde (Mittelwert LCI SF<sub>6</sub> 7,0, Mittelwert LCI He 7,7). Die in unserer Studie erhobenen Daten zeigen ebenfalls eine Abweichung des LCI (Mittelwert (SD) 6,75 (0,59)) im Vergleich zu einer großen Multi-Center-Studie (Mittelwert (SD) 6,3 (0,49)) (Fuchs et al. 2012).

Daher scheint die Rolle des Tracergases eine nicht unerhebliche Rolle als einer der Gründe für die Abweichung des Lung Clearance Index unserer Probanden zu spielen. Eine Ursache könnten die Viskositätsunterschiede der eingesetzten Gase sein. Ebenfalls scheinen zusätzliche Faktoren die unterschiedliche Verteilung des Helium Gas Gemisches im Vergleich zum SF<sub>6</sub> zu in der Lunge zu beeinflussen (Fuchs und Gappa 2009).

Zudem wird der LCI durch starke Schwankungen der Atemfrequenz sowie der FRC beeinflusst. (Grönkvist et al. 2002). Die beschriebenen Einflussfaktoren könnten zur Erklärung der leichten Abnahme des LCI mit zunehmendem Alter herangezogen werden (siehe 5.5.1), da das Atemzugvolumen und die Funktionelle Residualkapazität mit steigendem Alter zunimmt, die Atemfrequenz hingegen ab. (Grönkvist et al. 2002) Diese Ergebnisse konnten in unserer Studie bestätigt werden, der LCI zeigte sich als nahezu Alters-, - Gewicht-, - und Größenunabhängig und reproduzierbar, sowohl innerhalb des Messzyklus von 3 Messungen an einem Messtag, als auch bei der Wiederholungsmessung, die im Durchschnitt nach 12 Tagen stattfand.

## **6.4 Conclusio**

Die Bestimmung der funktionellen Residualkapazität und des Lung-Clearance-Index mittels Helium-Gas Verdünnungsmethode und Ultraschallflowmeter zeigt sich in unserer klinischen Studie als reproduzierbares, valides Verfahren der Lungenfunktionsdiagnostik. Die beobachteten Abweichungen der FRC Messwerte im Vergleich zum Standardverfahren der Bodyplethysmographie sind methodenbedingt und zeigen eine konstante, lineare Anpassung durch die gesamte Messreihe. Daher kann das neue Verfahren als valides Messverfahren eingestuft werden. Die zusätzliche Auswertung des Lung Clearance Index, der sich aus der Funktionellen Residualkapazität berechnen lässt, bestätigt diese These. Im Vergleich mit den Daten einer Multi Center Studie zeigt sich eine nur leichte Abweichung nach oben. Diese kann ebenfalls methodenbedingt erklärt werden, da das in unserer Studie verwendete Tracergas Helium im Vergleich zum häufiger verwendeten Sulfurhexafluorid (SF<sub>6</sub>), eine Überschätzung des LCI vermuten lässt.

## **6.5 Zusammenfassung**

Im Rahmen eines Teilprojekts der Tübinger NO-Diffusionsstudie, untersuchten wir die Validität und Reproduzierbarkeit einer neuen Lungenfunktionsmesstechnik. Es handelte sich dabei um die Multiple Breath Washout (MBW) Technik mit Ultraschallflowmeter und Molmassenmessung im Gegensatz zum bisherigen Goldstandard der MBW Technik mit Massenspektrometer. Die Messungen erfolgten an 107 Probanden im Alter von 6 – 45 Jahren im Lungenfunktionslabor der Universitätskinderklinik Tübingen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Validität und Reproduzierbarkeit der MBW – Methode belegt. Der Lung Clearance Index (LCI) zeigte sich als weitgehend Altersunabhängiger Parameter. Die Ergebnisse des LCI sind zudem gut mit den internationalen Daten vergleichbar. In der klassischen Auswaschphase liegen sie oberhalb in der Einwaschphase unterhalb der bislang publizierten Daten. Da der LCI sich aus der FRC berechnet wird, ist die ermittelte Abweichung nach unten der  $FRC_{HE}$  Messungen von der Standardmethode Bodyplethysmographie methodenbedingt zu erklären.

Die Frage des am besten geeigneten Tracergases kann noch nicht abschließend beantwortet werden. Mit dem von uns verwendeten Helium scheint eine Überschätzung des LCI gegenüber Schwefelhexafluorid und reinem Sauerstoff möglich. Dies bestätigen unsere Daten der Auswaschphase, allerdings zeigen die Daten der Einwaschphase eine gute Korrelation mit den internationalen Daten (Fuchs et al. 2012), sowie eine lineare Regression mit den Ergebnissen der Auswaschphase. Ursächlich sind unterschiedliche Molmasse und Diffusions-Ventilationseigenschaften der verwendeten Gase.

Zusammenfassend kann Bestimmung der FRC und des LCI Mithilfe der Ultraschall-Gas-Verdünnungsmethode, hinsichtlich der Validität und der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse als sinnvolle Ergänzung der klassischen Lungenfunktionsmessungen gesehen werden. Im Bereich unkooperativer Patienten wie kleinen Kindern und zur frühen Detektion von Lungenveränderungen bei chronischen Lungenerkrankungen, zeigen sich klare Vorteile der MBW - Gasverdünnungsmethode (Aurora et al. 2004; Aurora 2006; Aurora et al. 2005a; Aurora et al. 2005b). Die Erstellung von Leitlinien und Standardisierung der Untersuchungsabläufe müssen die nächsten Ziele bei der weiteren Implementierung in den klinischen Alltag sein.

## 7. Anhang

### 7.1 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, nnd Medical Technologies, Dürnten/Zürich, Schweiz) wird bei jedem Atemzug die Molmasse der Atemgase im Atemstrom bestimmt. Das Prinzip des bei der Multiple-Breath- Washout Technik angewandten Ultraschalls wurde vielfach beschrieben (Plaut und Webster 1980; Scalfaro et al. 2000). Es beruht auf der Eigenschaft des Schalls, in einem strömenden Medium: Der Schall wird durch die Bewegung des strömenden Mediums beschleunigt oder gebremst (Fuchs et al. 2006; Wauer et al. 2003). In Entwicklung befindet sich ein auf dem Spiroson basierendes Prototypensystem, das zusätzlich zum Ultraschallhauptstromsensor einen Ultraschallseitenstromsensor besitzt, auf den hier jedoch nicht näher eingegangen werden soll (Fuchs et al. 2008; Fuchs et al. 2006). 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.

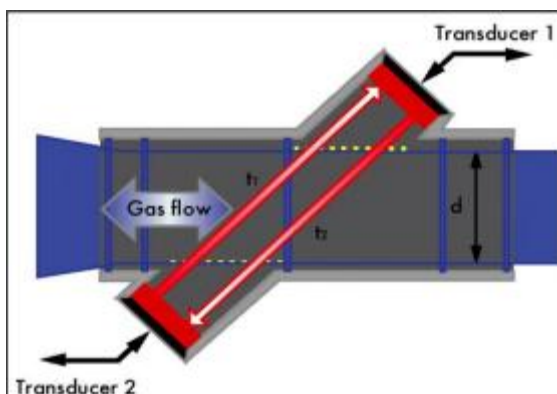


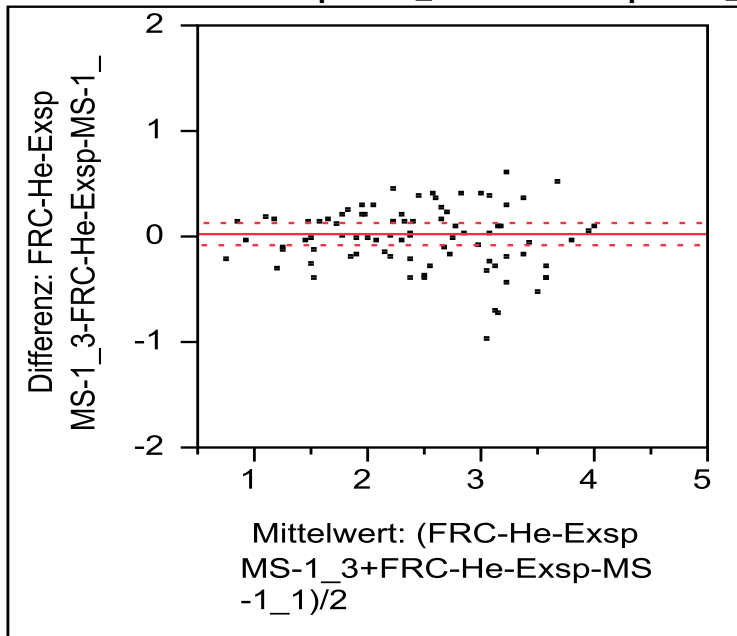
Abb. 3 Ultraschallmessgerät im Schema

## 7.2 Grafiken

### 7.2.1: Grafiken zur Korrelation innerhalb eines Messtages

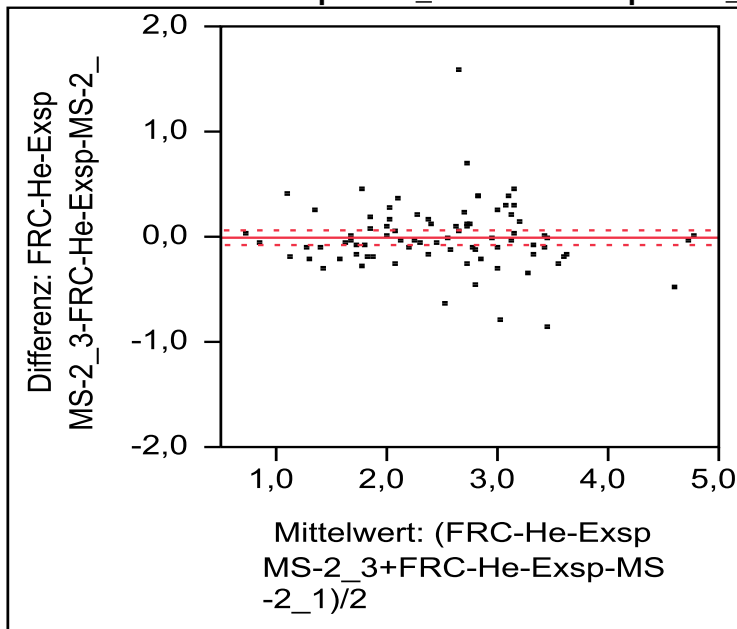
Grafik 08: Intra-Individuelle Korrelation innerhalb eines Messtages in Liter an Messtag 1

Differenz:  $\text{FRC-He-Exsp-MS-1}_3 - \text{FRC-He-Exsp-MS-1}_1$  in Liter



Grafik 09: Intra-Individuelle Korrelation innerhalb eines Messtages in Liter an Messtag 2

Differenz:  $\text{FRC-He-Exsp-MS-2}_3 - \text{FRC-He-Exsp-MS-2}_1$

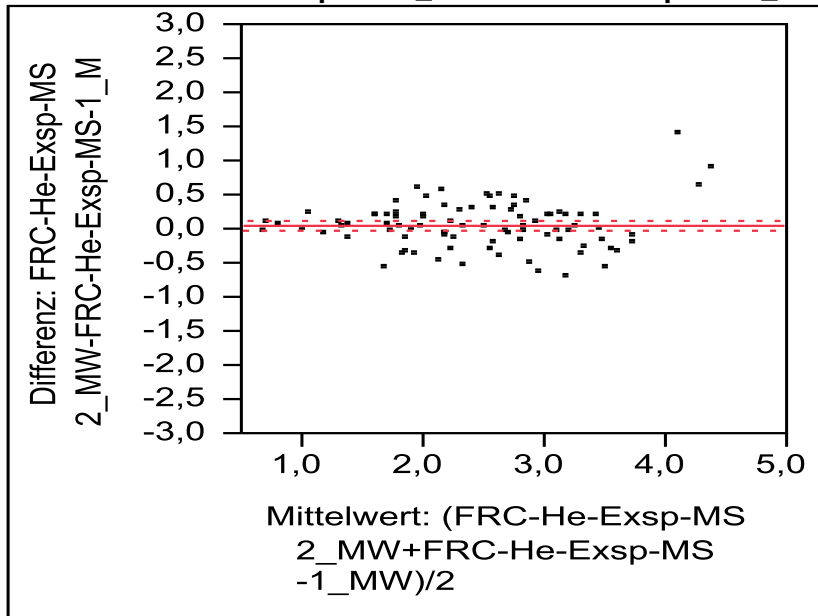


## 7.2.2 Grafiken zur FRC Korrelation zwischen Messtagen

Grafik 10: Intra-Individuelle Korrelation zwischen beiden Messtagen für die MBW Messung

**Paarweise**

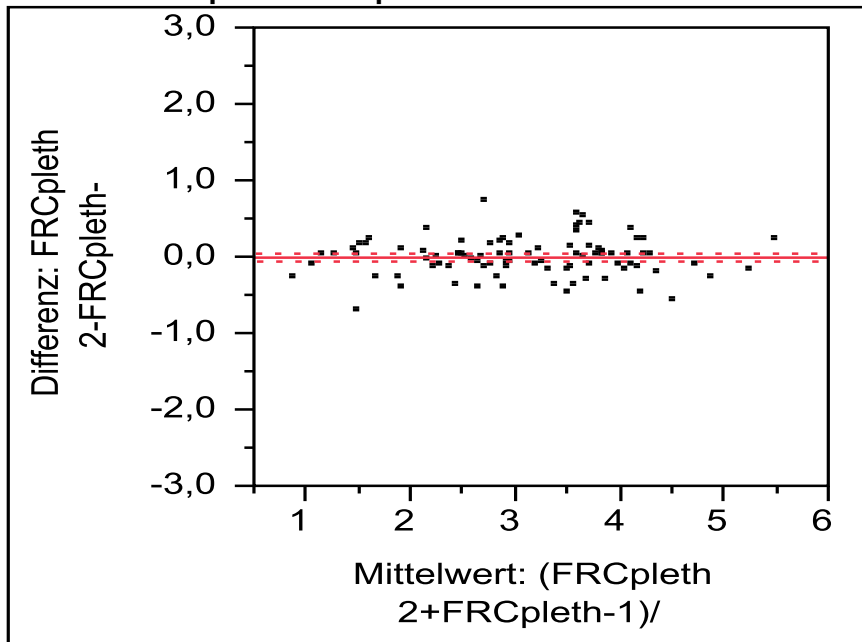
**Differenz: FRC-He-Exsp-MS-2\_MW-FRC-He-Exsp-MS-1\_MW in Liter**



Grafik 11: Intra-Individuelle Korrelation zwischen beiden Messtagen für die Bodyplethysmographische Messung

**Paarweise**

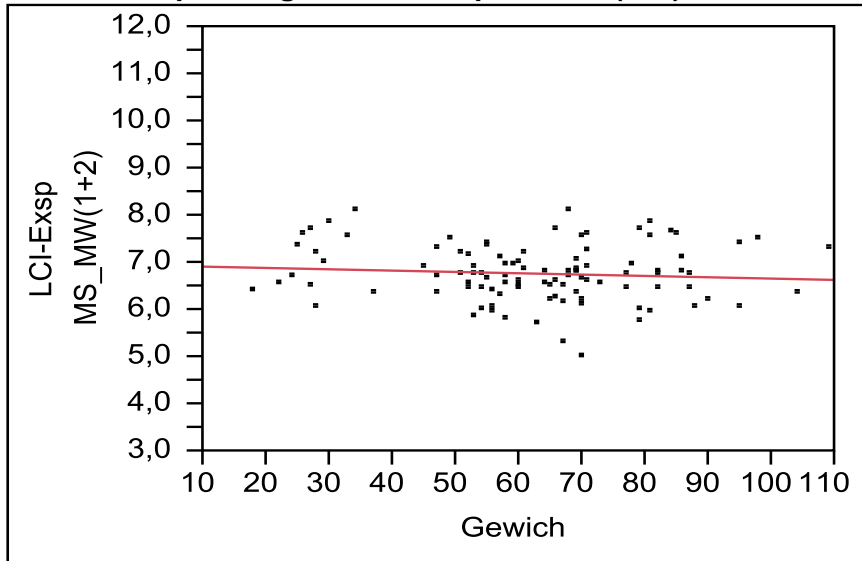
**Differenz: FRCpleth-2-FRCpleth-1 in Liter**



## 7.2.3 Grafiken zur LCI Verteilung

Grafik 12: Bivariate Anpassung von LCI-Exsp MS\_MW(1+2) nach Gewicht

### Bivariate Anpassung von LCI-Exsp MS\_MW(1+2) nach Gewicht in Kg



— Lineare Anpassung

### Lineare Anpassung

LCI-Exsp MS\_MW(1+2) = 6,9278999 - 0,0028205\*Gewicht

### Übersicht der Anpassung

r <sup>2</sup>	0,008088
r <sup>2</sup> korrigiert	-0,00164
Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung	0,592755
Mittelwert der Zielgröße	6,751675
Beobachtungen (oder Summe Gewichte)	104

### Varianzanalyse

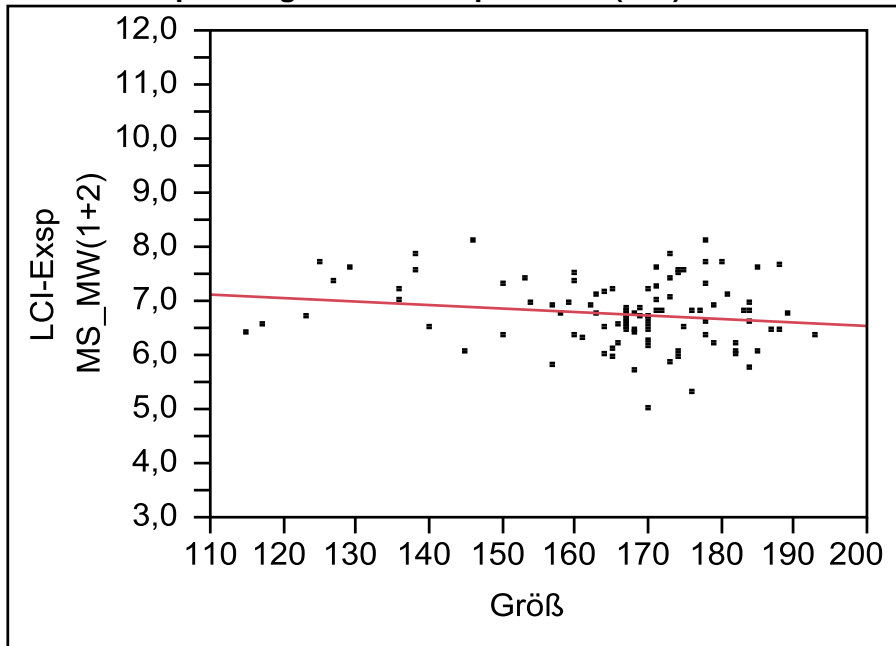
Quelle	Freiheitsgrade	Summe Quadrate	Mittlere Quadrate	F-Wert
Modell	1	0,292221	0,292221	0,8317
Fehler	102	35,838623	0,351359	<b>Wahrsch. &gt; F</b>
K. Summe	103	36,130844		0,3639

### Parameterschätzer

Term	Schätzer	Std.-Fehler	t-Wert	Wahrsch.> t
Achsenabschnitt	6,9278999	0,201789	34,33	<,0001*
Gewicht	-0,00282	0,003093	-0,91	0,3639

Grafik 13: Bivariate Anpassung von LCI-Exsp MS\_MW(1+2) nach Größe

## Bivariate Anpassung von LCI-Exsp MS\_MW(1+2) nach Größe in cm



— Lineare

**Lineare Anpassung**

$$\text{LCI-Exsp MS\_MW(1+2)} = 7,8252534 - 0,0064498 \cdot \text{Größe}$$

**Übersicht der Anpassung**

$r^2$	0,030598
$r^2$ korrigiert	0,021094
Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung	0,585991
Mittelwert der Zielgröße	6,751675
Beobachtungen (oder Summe Gewichte)	104

**Varianzanalyse**

Quelle	Freiheitsgrade	Summe Quadrate	Mittlere Quadrate	F-Wert
Modell	1	1,105544	1,10554	3,2195
Fehler	102	35,025300	0,34339	<b>Wahrsch. &gt; F</b>
K. Summe	103	36,130844		0,0757

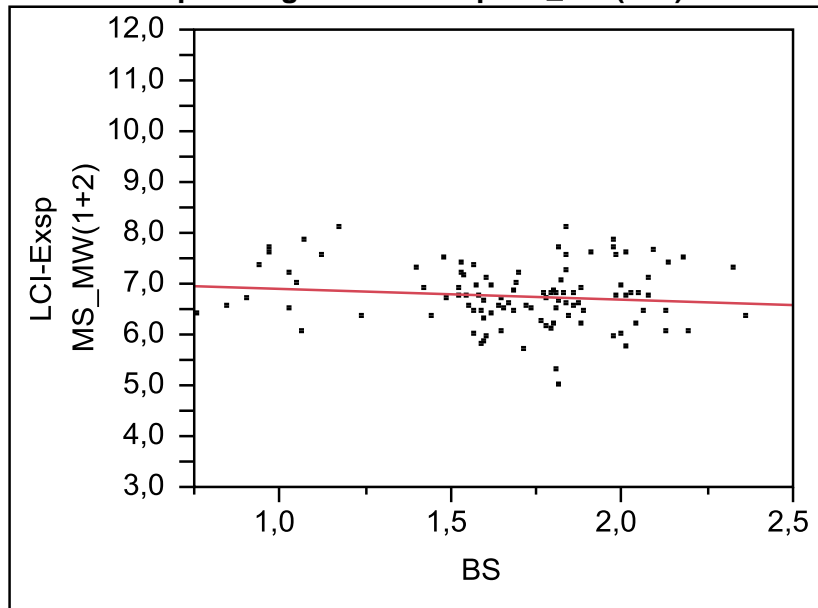
**Parameterschätzer**

Term	Schätzer	Std.-Fehler	t-Wert	Wahrsch.> t
Achsenabschnitt	7,8252534	0,601077	13,02	<,0001*
Größe	-0,00645	0,003595	-1,79	0,0757



Grafik 14: Bivariate Anpassung von LCI-Exsp MS\_MW(1+2) nach BSA

## Bivariate Anpassung von LCI-Exsp MS\_MW(1+2) nach BSA



— Lineare

## Lineare Anpassung

$$\text{LCI-Exsp MS\_MW(1+2)} = 7,1100832 - 0,2123994 \cdot \text{BSA}$$

## Übersicht der Anpassung

$r^2$	0,01455
$r^2$ korrigiert	0,004888
Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung	0,590822
Mittelwert der Zielgröße	6,751675
Beobachtungen (oder Summe Gewichte)	104

## Varianzanalyse

Quelle	Freiheitsgrade	Summe Quadrate	Mittlere Quadrate	F-Wert
Modell	1	0,525691	0,525691	1,5060
Fehler	102	35,605153	0,349070	<b>Wahrsch. &gt; F</b>
K. Summe	103	36,130844		0,2226

## Parameterschätzer

Term	Schätzer	Std.-Fehler	t-Wert	Wahrsch.> t
Achsenabschnitt	7,1100832	0,297749	23,88	<,0001*
BSA	-0,212399	0,173079	-1,23	0,2226

### **7.3 Studienprotokoll**

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wird mit der Lungenfunktionsuntersuchung begonnen. Die Probanden nehmen in ungeordneter Reihenfolge an der Studie teil. Nach einer ausführlichen Instruktion des Probanden wird eine bodyplethysmographische Untersuchung durchgeführt, anschließend die Bestimmung des Kohlenmonoxidtransferfaktors (Single-Breath-Methode). Diese werden nach Standardkriterien der ATS/ERS durchgeführt und sind seit Jahren in der Routine etablierte Methoden. Zur Bestimmung des Kohlenmonoxidtransferfaktors ist die Inhalation des Testgases Nr. 1 (CO 0,262%, He 9,49%, 90,248% Synthetische Luft) für 3x10s (Single-Breath) notwendig. Danach erfolgt die Messung des Stickstoffmonoxidtransferfaktors. Hierfür atmet der Proband für ca. 3 Minuten ein Luftgemisch aus 21% Sauerstoff, 5ppm Stickstoffmonoxid, 25% Helium und 54% Stickstoff bis zum Erreichen von Steady-State-Bedingungen. Die ein- bzw. ausgeatmete Konzentration an Stickstoffmonoxid und Helium wird kontinuierlich gemessen und daraus dann die Diffusionskapazität berechnet. Für jede Untersuchungsmethode werden jeweils drei valide Meßwerte erhoben (entpr. jeweils 3 Meßzyklen). Eine Kapillarblutentnahme aus einer Fingerbeere zur Bestimmung der Blutgase (pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>), des hämoglobingebundenen Kohlenmonoxids (COHb) und des Methämoglobingehaltes (MetHb) schließt sich der Lungenfunktionsuntersuchung an. Eine Untersuchung dauert durchschnittlich maximal eine Stunde. Jeder Proband durchläuft die gesamte Untersuchung zweimal im Abstand von ca. einer Woche zur Bestimmung der intraindividuellen Variabilität. Danach gilt die Untersuchung als beendet. Die gesamte Studie gilt als beendet, wenn die notwendige Anzahl an Probanden untersucht und die statistische Auswertung durch den zuständigen Statistiker validiert worden ist.

### **7.4 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. L. Sieverding danke ich für die Überlassung dieses Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Tobias Pantalitschka für die intensive, kontinuierliche und gute Betreuung vor allem während der umfangreichen Lungenfunktionsmessungen. Durch seine Kompetenz und Begeisterungsfähigkeit hat er mich ebenfalls für das Thema begeistert.

Bei Herrn Dr. med. Winfried Baden bedanke ich mich für die geduldige und kompetente, weiterführende Betreuung der Arbeit. Durch seine Unterstützung und seine Ratschläge konnte die Arbeit beendet werden.

Ein herzlicher Dank geht auch an Frau Heidi Ulmer (MTA), die mich hervorragend und immer Hilfsbereit im Lungenfunktionslabor eingearbeitet hat.

Bei Herrn Dr. Blumenstock aus dem Institut für Medizinische Biometrie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen bedanke ich mich für die tolle Hilfe bei der statistischen Auswertung. Ohne Ihn wären die Datenberge kaum zu erklimmen gewesen.

Ein großer Dank geht an meine Eltern, meine Schwester Lena Walter und an meine Frau Gudrun Walter, die mich in der ganzen Zeit des Studiums und der Doktorarbeit immer unterstützt haben, und mir in manch schwieriger Phase der Arbeit eine große Stütze waren.

Natürlich gilt ein herzlicher Dank den vielen freiwilligen Probanden, sich für unsere Studie zur Verfügung gestellt haben.

## 7.5 Lebenslauf

### Tobias Walter

#### Persönliche Daten:

---

Geburtstag: 08.05.1979 in Filderstadt  
 Staatsangehörigkeit: Deutsch  
 Eltern: Dr. rer. nat. Christina Walter, Biologin  
 Dr. med. Hans-Gerhard Scheel-Walter, Facharzt für Kinder  
 und Jugendmedizin

#### Schulbildung:

---

1990 - 1999 Besuch des Kepler-Gymnasiums Tübingen  
 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife  
 1986 - 1990 Grundschule im Aischbach, Tübingen

#### Hochschulstudium:

---

November 2008 Staatsexamen  
 März 2004 1. Ärztliche Prüfung (Physikum)  
 April 2002 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität  
 Tübingen

#### Praktika und Famulaturen:

---

August 2007 - Juli 2008 Praktisches Jahr  
 3.Tertial: Pädiatrie  
 Klinikum am Steinenberg, Reutlingen  
 2.Tertial: Chirurgie  
 Klinikum am Steinenberg, Reutlingen  
 1.Tertial: Innere Medizin  
 Klinikum am Steinenberg, Reutlingen  
 Oktober 2006- Februar 2007 Famulaturen in einer Anästhesiologischen Intensivstation  
 sowie einer Abteilung für Innere Medizin in Bordeaux,  
 Frankreich  
 März/April 2006 Auslandsaufenthalt in Neuseeland mit Famulatur auf einer  
 Allgemeinmedizinischen Station im Krankenhaus  
 Tauranga, Neuseeland  
 August 2005 Famulatur in der Kinderarztpraxis Dr. Scheel, Mössingen  
 März 2005 Famulatur in allgemeiner Kinderheilkunde, UKT Tübingen  
 August 2004 Famulatur im Fachgebiet Innere Medizin, Kardiologie  
 Deutsches Herzzentrum Berlin

---

**Berufliche Tätigkeit:**

---

Mai 2009 – Juni 2011

Assistenzarzt in der Klinik für Kinder und Jugendmedizin  
am Kreisklinikum Reutlingen

Juli 2011 - andauernd

Assistenzarzt Universitäts- Kinderklinik Tübingen, Abteilung  
II, Kinderkardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin.

## 7.6 Literaturverzeichnis

- Aurora, P.; Gustafsson, P.; Bush, A.; Lindblad, A.; Oliver, C.; Wallis, C. E.; Stocks, J. (2004): Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. In: *Thorax* 59 (12), S. 1068–1073.
- Aurora, Paul (2006): Multiple-breath washout in preschool children--FRC and ventilation inhomogeneity. In: *Paediatr Respir Rev* 7 Suppl 1, S. S14-6.
- Aurora, Paul; Bush, Andrew; Gustafsson, Per; Oliver, Cara; Wallis, Colin; Price, John et al. (2005a): Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 171 (3), S. 249–256.
- Aurora, Paul; Kozłowska, Wanda; Stocks, Janet (2005b): Gas mixing efficiency from birth to adulthood measured by multiple-breath washout. In: *Respir Physiol Neurobiol* 148 (1-2), S. 125–139.
- Bölcseki, Pál L.; Ulmer, Wolfgang T. (2001): Die Lungenfunktion. Methodik und klinische Anwendungen ; 23 Tabellen. 6. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Brown, R.; Leith, D. E.; Enright, P. L. (1998): Multiple breath helium dilution measurement of lung volumes in adults. In: *Eur. Respir. J* 11 (1), S. 246–255.
- Buess, C.; Pietsch, P.; Guggenbühl, W.; Koller, E. A. (1986a): A pulsed diagonal-beam ultrasonic airflow meter. In: *J. Appl. Physiol* 61 (3), S. 1195–1199.
- Buess, C.; Pietsch, P.; Guggenbühl, W.; Koller, E. A. (1986b): Design and construction of a pulsed ultrasonic air flowmeter. In: *IEEE Trans Biomed Eng* 33 (8), S. 768–774.
- Castile, Robert G.; Iram, Durdana; McCoy, Karen S. (2004): Gas trapping in normal infants and in infants with cystic fibrosis. In: *Pediatr. Pulmonol* 37 (5), S. 461–469.
- Caussade, Solange; Pulgar, Dahiana; Vega-Briceno, Luis; Viviani, Paola; Diaz, Carla; Contreras, Ilse; Sanchez, Ignacio (2008): Plethysmographic lung volumes in normal Chilean children and adolescents. In: *Pediatr. Pulmonol* 43 (9), S. 866–873.
- Christensson, P.; Arborelius, M.; Kautto, R. (1981): Volume of trapped gas in lungs of healthy humans. In: *J Appl Physiol* 51 (1), S. 172–175.
- Downie, Sue R.; Salome, Cheryl M.; Verbanck, Sylvia; Thompson, Bruce; Berend, Norbert; King, Gregory G. (2007): Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation. In: *Thorax* 62 (8), S. 684–689.
- Eber, E.; Steinbrugger, B.; Modl, M.; Weinhandl, E.; Zach, M. S. (1994): Lung volume measurements in wheezy infants: comparison of plethysmography and gas dilution. In: *Eur. Respir. J* 7 (11), S. 1988–1994.
- Frey, U.; Stocks, J.; Coates, A.; Sly, P.; Bates, J. (2000a): Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/ American Thoracic Society. In: *Eur. Respir. J* 16 (4), S. 731–740.
- Frey, U.; Stocks, J.; Sly, P.; Bates, J. (2000b): Specification for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on

- Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. In: *Eur. Respir. J* 16 (5), S. 1016–1022.
- Fuchs, S. I.; Gappa, M. (2010): Equipment for multiple breath washout. In: *Eur. Respir. J.* 35 (2), S. 458; author reply 458-9.
- Fuchs, Susanne I.; Buess, Christian; Lum, Sooky; Kozłowska, Wanda; Stocks, Janet; Gappa, Monika (2006): Multiple breath washout with a sidestream ultrasonic flow sensor and mass spectrometry: a comparative study. In: *Pediatr. Pulmonol* 41 (12), S. 1218–1225.
- Fuchs, Susanne I.; Eder, Johannes; Ellemunter, Helmut; Gappa, Monika (2009): Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. In: *Pediatr. Pulmonol* 44 (12), S. 1180–1185.
- Fuchs, Susanne I.; Ellemunter, Helmut; Eder, Johannes; Mellies, Uwe; Grosse-Onnebrink, Jörg; Tümmler, Burkhard et al. (2012): Feasibility and variability of measuring the Lung Clearance Index in a multi-center setting. In: *Pediatr. Pulmonol* 47 (7), S. 649–657.
- Fuchs, Susanne I.; Gappa, Monika (2009): Helium cannot simply be exchanged for SF<sub>6</sub> in multiple breath washout. In: *Eur. Respir. J* (34), S. 204s.
- Fuchs, Susanne I.; Gappa, Monika (2011): Lung clearance index: clinical and research applications in children. In: *Paediatr Respir Rev* 12 (4), S. 264–270.
- Fuchs, Susanne I.; Sturz, J.; Junge, S.; Ballmann, M.; Gappa, M. (2008): A novel sidestream ultrasonic flow sensor for multiple breath washout in children. In: *Pediatr. Pulmonol* 43 (8), S. 731–738.
- Gappa, M.; Fletcher, M. E.; Dezateux, C. A.; Stocks, J. (1993): Comparison of nitrogen washout and plethysmographic measurements of lung volume in healthy infants. In: *Am. Rev. Respir. Dis* 148 (6 Pt 1), S. 1496–1501.
- Cournand, A.; Baldwin, E. D.; Darling, R. C.; Richards, D. W. (1941): Studies on intrapulmonary mixture of Gases. IV. The significance of the pulmonary emptying rate and a symplified open circuit measurement of residual air. In: *J. Clin. Invest.* 20 (6), S. 681–689.
- Grönkvist, Mikael; Bergsten, Eddie; Gustafsson, Per M. (2002): Effects of body posture and tidal volume on inter- and intraregional ventilation distribution in healthy men. In: *J. Appl. Physiol* 92 (2), S. 634–642.
- Gustafsson, P. M.; Aurora, P.; Lindblad, A. (2003a): Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. In: *Eur. Respir. J* 22 (6), S. 972–979.
- Gustafsson, P. M.; Jong, P. A. de; Tiddens, H. A. W. M.; Lindblad, A. (2008): Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. In: *Thorax* 63 (2), S. 129–134.
- Gustafsson, Per M. (2005): Inert gas washout in preschool children. In: *Paediatr Respir Rev* 6 (4), S. 239–245.
- Gustafsson, Per M. (2007): Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. In: *Pediatr. Pulmonol* 42 (2), S. 168–176.

- Gustafsson, Per M.; Källman, Sigun; Ljungberg, Henrik; Lindblad, Anders (2003b): Method for assessment of volume of trapped gas in infants during multiple-breath inert gas washout. In: *Pediatr. Pulmonol* 35 (1), S. 42–49.
- Hammer, J.; Numa, A.; Newth, C. J. (1998): Total lung capacity by N<sub>2</sub> washout from high and low lung volumes in ventilated infants and children. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 158 (2), S. 526–531.
- Horsley, A. R.; Gustafsson, P. M.; Macleod, K. A.; Saunders, C.; Greening, A. P.; Porteous, D. J. et al. (2008): Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. In: *Thorax* 63 (2), S. 135–140.
- Kraemer, R.; Zehnder, M.; Meister, B. (1986): Intrapulmonary gas distribution in healthy children. In: *Respir Physiol* 65 (2), S. 127–137.
- Kraemer, Richard; Blum, Andrea; Schibler, Andreas; Ammann, Roland A.; Gallati, Sabina (2005): Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 171 (4), S. 371–378.
- Latzin, P.; Sauter, L.; Thamrin, C.; Schibler, A.; Baldwin, D.; Hutten, G. J. et al. (2007): Optimized temperature and deadspace correction improve analysis of multiple breath washout measurements by ultrasonic flowmeter in infants. In: *Pediatr. Pulmonol* 42 (10), S. 888–897.
- Latzin, Philipp; Thamrin, Cindy; Kraemer, Richard (2008): Ventilation inhomogeneities assessed by the multibreath washout (MBW) technique. In: *Thorax* 63 (2), S. 98–99.
- Lindemann, Hermann (2003): Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern. 2. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer.
- Lum, Sooky; Gustafsson, Per; Ljungberg, Henrik; Hülskamp, Georg; Bush, Andrew; Carr, Siobhán B. et al. (2007): Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. In: *Thorax* 62 (4), S. 341–347.
- Macleod, K. A.; Horsley, A. R.; Bell, N. J.; Greening, A. P.; Innes, J. A.; Cunningham, S. (2009): Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. In: *Thorax* 64 (1), S. 33–37.
- Morris, M. G.; Gustafsson, P.; Tepper, R.; Gappa, M.; Stocks, J. (2001): 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. In: *Eur. Respir. J.* 17 (3), S. 529–536.
- Ostlund, A.; Linnarsson, D.; Lind, F.; Sporrang, A. (1994): Relative narcotic potency and mode of action of sulfur hexafluoride and nitrogen in humans. In: *J. Appl. Physiol* 76 (1), S. 439–444.
- Ostlund, A.; Sporrang, A.; Linnarsson, D.; Lind, F. (1992): Effects of sulphur hexafluoride on psychomotor performance. In: *Clin Physiol* 12 (4), S. 409–418.
- Plaut, D. I.; Webster, J. G. (1980): Ultrasonic measurement of respiratory flow. In: *IEEE Trans Biomed Eng* 27 (10), S. 549–558.
- Scalfaro, P.; Cotting, J.; Sly, P. D. (2000): In vitro assessment of an ultrasonic flowmeter for use in ventilated infants. In: *Eur. Respir. J* 15 (3), S. 566–569.



Schibler, A.; Hall, G. L.; Businger, F.; Reinmann, B.; Wildhaber, J. H.; Cernelc, M.; Frey, U. (2002): Measurement of lung volume and ventilation distribution with an ultrasonic flow meter in healthy infants. In: *Eur. Respir. J* 20 (4), S. 912–918.

Schibler, A.; Henning, R. (2001): Measurement of functional residual capacity in rabbits and children using an ultrasonic flow meter. In: *Pediatr. Res* 49 (4), S. 581–588.

Schulze, A.; Schaller, P.; Töpfer, A.; Kirpalani, H. (1994): Measurement of functional residual capacity by sulfur hexafluoride in small-volume lungs during spontaneous breathing and mechanical ventilation. In: *Pediatr. Res* 35 (4 Pt 1), S. 494–499.

Stocks, J. (1999): Respiratory function testing in early childhood: where have we come from and where are we going? In: *Pediatr Pulmonol Suppl* 18, S. 24–28.

Stocks, Janet (2004): Infant respiratory function testing: is it worth all the effort? In: *Paediatr Anaesth* 14 (7), S. 537–540.

Stocks, Janet; Coates, Allan; Bush, Andrew (2007): Lung function in infants and young children with chronic lung disease of infancy: the next steps? In: *Pediatr. Pulmonol* 42 (1), S. 3–9.

Stocks, Janet; Thia, Lena P.; Sonnappa, Samatha (2012): Evaluation and use of childhood lung function tests in cystic fibrosis. In: *Curr Opin Pulm Med* 18 (6), S. 602–608.

Tepper, R. S.; Asdell, S. (1992): Comparison of helium dilution and nitrogen washout measurements of functional residual capacity in infants and very young children. In: *Pediatr. Pulmonol* 13 (4), S. 250–254.

Wauer, Juliane; Leier, Tim U.; Henschen, Matthias; Wauer, Roland R.; Schmalisch, Gerd (2003): In vitro validation of an ultrasonic flowmeter in order to measure the functional residual capacity in newborns. In: *Physiol Meas* 24 (2), S. 355–365.

Yuksel, B.; Greenough, A.; Chan, V.; Russell, R. R. (1993): Comparison of helium dilution and nitrogen washout measurements of functional residual capacity in premature infants. In: *Pediatr. Pulmonol* 16 (3), S. 197–200.

Zapletal, A.; Paul, T.; Samánek, M. (1976): [Normal values of static pulmonary volumes and ventilation in children and adolescents]. In: *Cesk Pediatr* 31 (10), S. 532–539.