

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Chr. P. Speer

Diagnostische Relevanz der Impuls-Oszillometrie
im Vergleich zur Bodyplethysmographie
im Kindesalter

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Alexander Kraus
aus Bergrheinfeld

Würzburg, August 1999

Referent: Professor Dr. H. W. Kreth
Korreferent: Professor Dr. M. Schmidt
Dekan: Professor Dr. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 04. Juni 2002

Der Promovend ist Arzt

Meiner Familie gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Historischer Überblick	1
1.2 Problemstellung	3
1.3 Zielsetzung	4
2. MATERIAL UND METHODEN	6
2.1 Probandenauswahl	6
2.1.1 Normkollektiv	6
2.1.2 Kollektiv der Asthmatiker	7
2.2 Meßgeräte und Meßprinzipien	7
2.2.1 Der Pneumotachograph	7
2.2.2 Der Ganzkörperplethysmograph	9
2.2.3 Impuls - Oszillometrie - System (IOS)	14
2.3 Methoden und Auswertung	20
2.3.1 Spirometrie und Fluß - Volumen - Messung	20
2.3.2 Bodyplethysmographie	22
2.3.3 Impuls-Oszillometrie (IOS)	25
2.4 Vorbereitung und Durchführung der Messung	27
2.4.1 Vorbereitung	27
2.4.2 Durchführung	27
2.5 Statistik	28
2.5.1 Reliabilitätstestung	28
2.5.2 Referenzwerterstellung	31
2.5.3 Methodenvergleich	34
2.5.4 „Trapped air“	37
3. ERGEBNISSE	39
3.1 Reliabilitätstestung	39
3.1.1 Reproduzierbarkeit	39
3.1.1.1 Spirometrie und Fluß - Volumen - Messung	39
3.1.1.2 Ganzkörperplethysmographie	40
3.1.1.3 Impuls-Oszillometrie	42
3.1.2 Korrelation der IOS mit der Ganzkörperplethysmographie	44
3.2 Referenzwerterstellung	47
3.2.1 Nicht lineares Modell	47
3.2.2 Lineares Modell	48
3.2.2.1 Ganzkörperplethysmographie	49
3.2.2.2 Impuls-Oszillometrie	51

3.3	Methodenvergleich	53
3.3.1	Diskriminanzanalyse	55
3.3.2	Sensitivitätsindex	57
3.3.3	Sensitivitätsindex für Wiederholungsmessungen	60
3.4	„Trapped air“	60
4.	<i>DISKUSSION</i>	62
4.1	Methodenspezifische Fehlermöglichkeiten	62
4.2	Reliabilitätstestung	65
4.2.1	Reproduzierbarkeit	65
4.2.1.1	Spirometrie und Fluß - Volumen - Messung	65
4.2.1.2	Ganzkörperplethysmographie	66
4.2.1.3	Impuls - Oszillometrie - System IOS	68
4.2.2	Korrelation („Paralleltest – Reliabilität“)	69
4.3	Referenzwerterstellung	72
4.3.1	Nicht lineares Modell	72
4.3.2	Multipl. lineares Modell	74
4.3.2.1	Ganzkörperplethysmographie	74
4.3.2.2	Impuls-Oszillometrie	76
4.4	Methodenvergleich	79
4.4.1	Allgemeine Betrachtungen	79
4.4.2	Methodenvergleich	83
4.4.2.1	Impuls-Oszillometrie	84
4.4.2.2	Ganzkörperplethysmographie	86
4.4.3	„Trapped air“	87
4.4.4	Verlaufsbeobachtung und Einmaldiagnostik	88
5.	<i>ZUSAMMENFASSUNG</i>	90
6.	<i>LITERATURVERZEICHNIS</i>	92

1. Einleitung

1.1 Historischer Überblick

Die Geschichte der modernen Lungenfunktionsdiagnostik beginnt mit der spirometrischen Bestimmung der Vitalkapazität durch J. Hutchinson (1846).

Die prinzipielle Beschreibung eines Ganzkörperplethysmographen zur Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens findet sich bei Pflügler (1882) und Gad (1881).

1925 publizierte Fleisch seinen Pneumotachographen.

1927 wurde von von Neergard und Wirtz eine intrapleurale Methode zur Messung des Atemwegwiderstandes erläutert. Die Aufteilung in einen dynamischen (Strömungswiderstand) und statischen (Compliance) Anteil wurde vorgenommen. Diese Methode wurde später zur Ösophagusdruckmethode weiterentwickelt.

Erst 1956, nach Einführung einer empfindlichen Druckmessung, wurde die Anwendbarkeit des plethysmographischen Prinzips zur Messung des Strömungswiderstandes in den Atemwegen von DuBois et al. (1956) dargelegt.

Im selben Jahr wurde durch den selben Autor (DuBois et al., 1956) eine oszillatorische Meßmethode für die mechanischen Eigenschaften der Lunge und des Thorax vorgestellt.

In dieser Arbeit werden bereits die einzelnen mechanischen Widerstandskomponenten und die Möglichkeit der Nutzung eines breiten Frequenzspektrums erwähnt.

Vermutlich die scheinbar höhere Attraktivität der Ganzkörperplethysmographie bewirkte ein Schattendasein der Oszillometrie, bis sich Mitte der sechziger Jahre wieder Autoren (Grimby et al., 1968; Tanabe et al., 1965; Fischer et al.; 1968) mit dieser Methode befaßten.

1971 veröffentlichten Smidt und Muyers ihre Variante der monofrequenten Oszillometrie. Der Flow ist bei der einzig möglichen Frequenz von 10 Herz konstant und braucht deshalb auch nicht gemessen werden. Registriert werden Drucksignal und der zeitliche Versatz seines Maximums im Vergleich zum bekannten Maximum des Flow, der Phasenwinkel genannt wird, um daraus Resistanz und Reaktanz zu berechnen. Auf der Basis dieses noch von Korn et al. (1979) weiterentwickelten Gerätes kam das Siregnost FD5 von Siemens auf den Markt. Über Erfahrungen mit dieser Methode

wurde ausführlich auf dem ersten Oszillometrie - Workshop diskutiert (Nolte und Korn, 1979).

Inzwischen hatten Landser et al. (1976) ein multifrequentes Oszillationsgerät entwickelt, das in den USA unter dem Namen Oszillair (Firma Jones) auf den Markt kam.

In den siebziger und achtziger Jahren wurden von verschiedenen Autoren (Peslin et al., 1972; Dorkin et al., 1988; Farre et al., 1989) Frequenzen bis hin zu 320 Hertz erprobt, jedoch kamen die Arbeitsgruppen zu dem Ergebnis, daß höhere Frequenzen als etwa 32 Hertz in der Lungenfunktionsdiagnostik unbedeutend sind.

Die bis 1988 erzielten Fortschritte wurden auf dem 2. Oszillometrie - Symposium vorgestellt (Smidt, 1989).

Müller und Vogel präsentierten schließlich 1981 die in dieser Arbeit verwendete Impuls-Oszillometrie. Es muß nun nicht mehr ein elektrisch erzeugtes Frequenzgemisch über einen bestimmten Zeitraum appliziert werden, sondern ein elektrischer Rechteck - Impuls wird durch die mechanischen Eigenschaften des nachgeschalteten Lautsprechers in das gewünschte Frequenzspektrum gewandelt.

Die Methodik wurde 1992 und 1993 auf der Tagung der Arbeitsgruppe Pathophysiologie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und beim 3. Oszillometrie - Workshop 1995 (Vogel et al., 1995) diskutiert. Nolte (1995) konstatiert in der Einführung zu diesem Symposium, daß „der Traum eines Atemphysiologen vom polyfrequenten Oszillationsimpuls, von der blitzschnellen Fourier - Analyse der gemessenen Impulsantwort und ihrer Auftrennung in Real- und Imaginäranteil (und hier wiederum in Compliance- und Inertance-Anteil) in Erfüllung gegangen“ sei.

1.2 Problemstellung

Zur Lungenfunktionsuntersuchung stehen einem versierten Untersucher eine Vielzahl apparativer Diagnostik zur Verfügung. Am weitesten verbreitet ist die Spirometrie (evtl. mit Fluß - Volumen - Messung), als Goldstandard gilt die Bodyplethysmographie (Hoffarth et al., 1990; Nolte, 1995).

Neben den hohen Anforderungen an die Arbeitsfähigkeit und -willigkeit haben die wichtigen spirometrischen Messungen den Nachteil, daß in einem unphysiologischen, forcierten Bereich gemessen wird. Die Ergebnisse sind nur indirekter und unspezifischer (Jerome et al., 1975) Ausdruck eines pulmonalen Problems. Zum Beispiel können sich ein Emphysem und ein Asthma bronchiale in der Fluß - Volumen - Kurve und FEV1 gleichen.

Die hohen technischen und methodischen Ansprüche der Bodyplethysmographie (Berzon und Riedel, 1975; Nolte et al., 1968) und daraus entstandene skeptische Prognosen beschreibt Nolte (1995): „..., eine zuverlässige Messung sei nur mit einem Atemphysiologen innerhalb der Kammer und einem Ingenieur außerhalb der Kammer zu realisieren, ...“. Dies ist vielleicht die Ursache für die geringe Verbreitung dieser Methode im angloamerikanischen Raum.

Insbesondere das Problem der Compliance nimmt im pädiatrischen Bereich mit absteigendem Alter zu, bis ab einem Alter unter etwa vier Jahren diese Diagnostik nicht mehr sinnvoll einzusetzen ist. Vereinfachte Abwandlungen der Plethysmographie (Dab und Alexander, 1976 und 1978) konnten dem auch nicht wesentlich entgegenreten.

Die Impuls-Oszillometrie (IOS) verspricht eine patientenunabhängige und schnelle Widerstandsbestimmung und bietet sich somit im pädiatrischen Bereich als Verfahren der Wahl an.

1.3 Zielsetzung

Die Prüfung der IOS im Vergleich zu den genannten herkömmlichen Methoden ist Ziel dieser Arbeit. Geprüft werden die Zuverlässigkeit der Verfahren bei Wiederholungsmessungen (*Reproduzierbarkeit*), die Korrelationen der Ergebnisse des neuen Verfahrens mit den herkömmlichen Methoden (*Paralleltest - Reliabilität*) und die Gültigkeit des Verfahrens durch Testung der Diskriminationsfähigkeit atemwegsgesunder Probanden von Kindern mit Asthma bronchiale anhand des individuellen Normwertes (*Validität*). Die Diskriminierungsschärfe der IOS und der Ganzkörperplethysmographie werden gegenübergestellt (*Methodenvergleich*) und die Eignung der Verfahren zur Verlaufsbeobachtung oder Primärdiagnostik einer obstruktiven Ventilationsstörung beurteilt.

Für den beschriebenen Versuchsaufbau müssen individuelle Referenzwerte berechnet werden. Normwerte vieler Arbeitsgruppen wurden von Quanjer et al. (1989) zusammengestellt. Auffällig ist die enorme Variabilität der Normwerte bei verschiedenen Autoren unabhängig vom bestimmten Parameter. Dieses „Dilemma“ (Baur et al., 1996) mit den Normwerten, von Ulmer (1994) unter dem Titel „Was ist normal?“ publiziert, macht das Ergebnis des Methodenvergleichs je nach herangezogenem Normwert praktisch beliebig beeinflussbar. Für die Bodyplethysmographie und die IOS werden deshalb eigene Referenzwerte erstellt.

Da die Normwerte für beide Methoden anhand derselben Population erstellt werden, können die interindividuellen Schwankungen um einen Normwert beider Methoden verglichen werden. Würden Normwernerstellungen anderer Autoren herangezogen werden, wäre die Vergleichbarkeit durch die unterschiedlichen Probanden und der damit verbundenen zufälligen Variabilität stark eingeschränkt. Hohe interindividuelle Schwankungen muß sich bei der Klassifizierung eines Probanden als „krank“ natürlich auch in einem höherem Grenzwert niederschlagen.

Außerdem wurden die Referenzwerte für die Oszillometrie auf den verschiedensten Geräten festgelegt (Duiverman et al., 1985; Hantos et al., 1985; Landser et al., 1982; Lierl et al., 1986; Solymar et al., 1985; Cogswell et al., 1975). Die von Duiverman et al.

(1985) erstellten und von der Fa. Jaeger seit 1996 auf ihrem System installierten Normwerte wurden auch nicht mit der IOS bestimmt, sondern mit dem Oszillair (Fa. Jones).

Eine Normwernerstellung mit folgendem Methodenvergleich für die Spirometrie ist im Rahmen dieser Arbeit aufgrund des Versuchsaufbaus nicht sinnvoll. Es würde bei dieser stark mit arbeitsabhängigen Untersuchung eine Gruppe geübter Atemwegserkrankter, die mit der Spirometrie oft seit langem vertraut sind, mit einer Gruppe ungeübter atemwegsgesunder, die Spirometrie das erste Mal durchführten, verglichen.

Die Aufteilung oszillatorischer Widerstände in periphere und zentrale Anteile wird in dieser Arbeit nicht vorgenommen (zumal dies auch keinen Einfluß auf das Ergebnis hätte). Die vom Hersteller angebotene Graphik mit der Verteilung der Einzelwiderstände im thorakalen System, eine graphische Aufarbeitung dieses Konzeptes, erwies sich bereits im Vorfeld als wenig aussagefähig und wird hier deshalb nicht mit aufgenommen.

2. Material und Methoden

2.1 Probandenauswahl

In der vorliegenden Arbeit wurden neun- bis elfjährige Kinder männlichen und weiblichen Geschlechts untersucht.

2.1.1 Normkollektiv

Die Probanden werden gewogen und gemessen. Wer in Größe oder Gewicht außerhalb des 2σ Bereiches der altersspezifischen Perzentilenkurve (Prader et al, 1988) lag, wurde ausgeschlossen.

Kinder, die an einer akuten oder chronischen Erkrankung der Lunge oder der Atemwege litten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Dies schließt auch Probanden ein, bei denen sich bei den gleichzeitig durchgeführten herkömmlichen Methoden auffällige Ergebnisse zeigten.

Weiterhin wurde bei der Untersuchung und Anamnese vor allem auf das Vorkommen von Allergien, Medikamenteneinnahme und Familienanamnese hinsichtlich Lungen- und Atemwegserkrankungen geachtet.

Die Normwerterstellung erfolgte anhand der Meßdaten von 87 Kindern aus Jugendgruppen, Kindern Klinikangehöriger und Klinikpatienten.

Tabelle 1: Zusammensetzung des Normkollektivs.

	9 Jahre	10 Jahre	11 Jahre	Summe
weiblich	14	22	15	51
männlich	10	15	11	36
Summe	24	37	26	87

2.1.2 Kollektiv der Asthmatiker

Das Kollektiv der 38 asthmakranken Kinder stammt aus den Patienten der Pneumologischen Ambulanz der Universitäts - Kinderklinik der Universität Würzburg.

Tabelle 2: Zusammensetzung des Asthmatikerkollektivs.

	9 Jahre	10 Jahre	11 Jahre	Summe
weiblich	7	3	3	13
männlich	13	5	7	25
Summe	20	8	10	38

2.2 Meßgeräte und Meßprinzipien

Die Messungen wurden mit einem „Master - Screen - System“ der Firma Erich Jaeger GmbH Würzburg durchgeführt.

Das System besteht aus einem volumenkonstanten Bodyplethysmographen (2.2.2) und dem IOS - Gerät (2.2.3), die beide online mit einem PC verbunden waren.

Während der Messung atmet der Proband Umgebungsluft ein, die entsprechend den physiologischen Bedingungen erwärmt und mit Wasser aufgesättigt wird. Um dadurch verursachte Artefakte zu vermeiden, wurde eine Computerkompensation (BTPS - Korrektur durch ASC, siehe 4.1) benutzt.

2.2.1 Der Pneumotachograph

Der Pneumotachograph mißt die Geschwindigkeit eines Gases pro Zeiteinheit. Dies beruht auf folgendem Prinzip (Abb. 1):

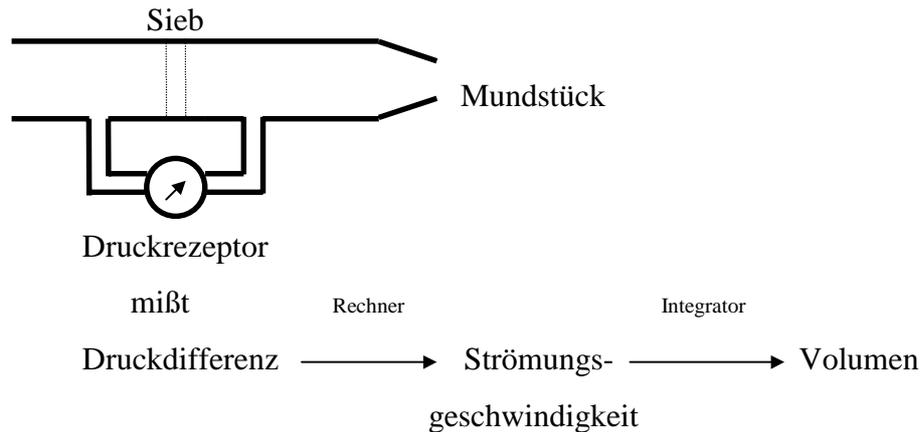


Abb. 1: Schematische Darstellung eines Pneumotachographen (Abgewandelt nach: Fabel, 1995). Erklärung siehe Text. Das geheizte (kein Niederschlag), feinmaschige (geringer Widerstand) Sieb verhindert störende Wirbelbildung. Registriert werden Volumen und Volumen pro Zeiteinheit = Strömungsgeschwindigkeit. Der benutzte Pneumotachograph hat einen Eigenwiderstand von $0,036 \text{ kPa} / \text{l}^* \text{s}$.

Die Strömung eines Gases in einem Rohr induziert über dessen Länge eine Druckdifferenz. Diese kann mit einem empfindlichen Druckrezeptor gemessen werden und wird elektronisch verstärkt. Da die Druckdifferenz pro Längeneinheit zur Strömungsgeschwindigkeit proportional ist (Hagen - Poiseuille - Gesetz), kann nach Eichung die Strömungsgeschwindigkeit direkt ermittelt werden. Durch Integration erhält man das entsprechende Volumen.

Es handelt sich um eine Messung im offenen System, da die Versuchsperson Außenluft einatmet. Damit ist automatisch eine Konstanz von Temperatur und Gaszusammensetzung während der Inspiration gegeben.

Die Pneumotachographie eignet sich also primär gut zur Erfassung des dynamischen Parameters Strömung = Flow und kommt somit bei der Fluß - Volumen - Messung zum Einsatz. Durch Integration lassen sich auch alle erforderlichen (statischen) Volumina der Spirometrie erfassen, was die Versuchsanordnung vereinfacht und zu einer relativ trägheitsarmen und widerstandslosen Registrierung der Meßwerte führt. Alternativ dazu kann man die Spirometrie mit Trocken- und Wasserspirometer durchführen.

2.2.2 Der Ganzkörperplethysmograph

Das Prinzip der Bodyplethysmographie beruht auf der Annahme, daß sich Druck- und Volumenänderungen in der Lunge, die direkten Messungen nur schwer zugänglich sind, in Druck- und Volumenänderungen des Plethysmographen, die direkt meßbar sind, widerspiegeln. Dies kann man vereinfacht in folgender Gleichung ausdrücken:

$$P_{Lunge} \times V_{Lunge} = P_{Body} \times V_{Body}$$

Anmerkung: Das Lungenvolumen V_{Lunge} entspricht dem intrathorakalen Gasvolumen ITGV.

Erschwert wird das Errechnen der Ergebnisse durch Berücksichtigung von Größen, die bei unbehinderter Atmung und bei sogenannten frustranen Atembewegungen erhalten wurden. Weiterhin müssen Eichfaktoren mit einbezogen werden.

Gerätebeschreibung

Der Ganzkörperplethysmograph, auch Bodyplethysmograph genannt, ist eine luftdicht verschließbare Kammer zur Aufnahme des Patienten.

In der Kammer befindet sich ein Pneumotachograph, der die Strömungsgeschwindigkeit (F) der Spontanatmung bestimmt (2.2.1). Ein Druckwandler (Hube Control AG, Wuerenlos, Schweiz) mißt die durch die Thoraxexkursion entstehende Druckänderung (dP_K). Diese Druckänderung ist dem Verschiebevolumen (dV_K) proportional, das durch die Thoraxexkursion ausgelöst würde. Die Aufzeichnung erfolgt als Verschiebevolumen (dV_K) - Strömungs (F) - Kurve in einem x-y-Diagramm (siehe I, S. 11)

Durch einen Shutter zwischen Pneumotachograph und Mundstück kann der Atemfluß unterbrochen werden und der Proband führt frustrane Atemzüge durch, d.h. Thorax- und Zwerchfellexkursionen ohne Luftverschiebungen in den Atemwegen. Währenddessen mißt ein Manometer die Druckänderung am Mund (dP_M) und der Druckwandler (dP_K) ist

proportional zu dV_K) bestimmt die Volumenänderung in der Kammer (dV_K). Die Aufzeichnung erfolgt als Verschiebevolumen (dV_K) - Druck (dP_M) - Kurve in einem x-y-Diagramm (siehe II, S. 11).

Da die Volumenänderung in der Kammer hier indirekt über einen Druckwandler registriert wird, wobei das Kammervolumen in Wirklichkeit unverändert bleibt, bezeichnet man diese Meßanordnung als volumenkonstante Plethysmographie.

Im Gegensatz dazu wird bei der „volume displacement plethysmography“ (d. h. druckkonstant) die Volumenänderung in der Kammer direkt mit einem Spirometer oder einem Pneumotachographen bestimmt. Hierbei bleibt folglich der Kammerdruck konstant. Unter anderem wegen der höheren Trägheit kommt dieses System nur noch selten zur Anwendung.

Meßprinzip

Bestimmung des Atemwegwiderstandes:

Analog dem Ohm - Gesetz ist der Atemwegwiderstand (R) definiert als Verhältnis des Druckabfalls entlang der Gesamtlänge der Atemwege (dP) zu der sich darauf einstellenden Stromstärke (F):

$$R = \frac{dP}{F}$$

Die o. g. Meßanordnung liefert u. a. folgende Größen:

- **Strömungsgeschwindigkeit = Fluß (F)** (= Nenner der Formel von R)
- Volumenänderung in der Kammer (dV_K), bei frustraner und unbehinderter Atmung
- Druckänderung am Mund (dP_M), gemessen bei geschlossenem Shutter
- Verschiebevolumen - Strömungs - Kurve
- Verschiebevolumen - Druck - Kurve

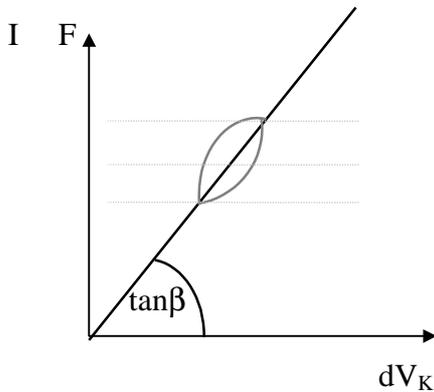
Nach dem „Prinzip der kommunizierenden Röhren“ entspricht bei geschlossenem Shutter die Druckänderung am Mund (dP_M) der Druckänderungen in den Alveolen (dP_A).

$$- dP_M \sim dP_A$$

Der **Druckabfall entlang der Atemwege (dP)** (Zähler der Formel von R) errechnet sich aus der Differenz zwischen Munddruck und Alveolardruck zu Beginn der Inspiration. Zu diesem Zeitpunkt ist die Störungsgröße „Luftdehnungsarbeit“ noch zu vernachlässigen. Da der Munddruck bei geöffnetem Shutter dem Umgebungsdruck entspricht, und somit als Referenzwert dient, gilt:

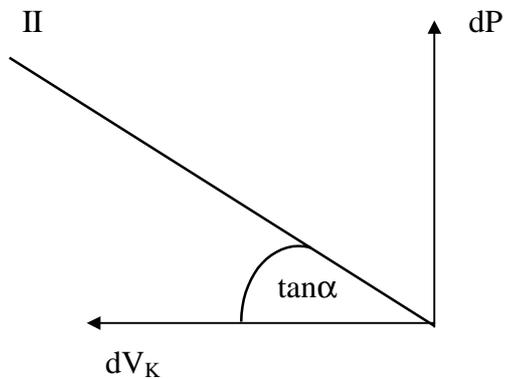
$$- dP \sim dP_A \sim dP_M$$

R wurde definiert als das Verhältnis von dP zu dem sich *darauf einstellenden* F. Diese Zuordnung wird unter Zuhilfenahme des Verschiebevolumens (dV_K) getroffen:



Verschiebevolumen - Strömungs- Kurve
(Ruheatmung, Shutter geöffnet)

$$I \tan \beta = \frac{F}{dV_K} = \frac{1}{sR}$$



Verschiebevolumen- Druck- Kurve
(Atmung bei geschlossene Shutter)

$$II \tan \alpha = \frac{dP}{dV_K}$$

Atemwegswiderstand = II/I

$$R = \frac{\tan \alpha}{\tan \beta} = \frac{dP}{F}$$

Unter Berücksichtigung der Umgebungsdrücke, des testpersonenspezifischen Faktors, des Eichfaktors der Kabinendruckeichung und eines Korrekturfaktors für das Sieb im Pneumotachographen wird der Atemwegswiderstand folgendermaßen berechnet:

$$R = \frac{\tan\alpha}{\tan\beta} \times (P_{Umg} - P_{H_2O}) \times \frac{V_{Body} - V_{Patient}}{V_{Body}} \times k - R_{Sieb} \times \left(ITGV + \frac{VT}{2} \right)$$

Alternative Berechnung von R:

$\tan\alpha \sim 1/ITGV$ (siehe unten)

$\tan\beta \sim 1/sR$

$R = \tan\alpha / \tan\beta \sim sR/ITGV$

Gleichung I stellt die eigentliche Widerstandsmessung dar, weil hier dargestellt wird, wie Druck und Fluß zusammenspielen ($R=dP/F$). Aus ihr geht somit die spezifische Resistanz (sR) hervor. Es darf hier nicht vergessen werden, daß dV_K indirekt über den *Druckwandler* errechnet wurde!

Da hier jedoch nicht beachtet wird, daß die Druckänderungen in der Kammer durch Druckänderungen der Lunge mit einem *individuellen* Lungenvolumen ausgelöst werden (Gleichung unter 2.2.2), ist diese Bestimmung physikalisch unzureichend.

Gleichung II kann somit als eine Kalibrierung auf die individuellen Verhältnisse des Probanden interpretiert werden, da hier berücksichtigt wird, welche Druckänderung der Probandenlunge die Druckänderung in der Kammer ausgelöst hat.

Unter Berücksichtigung beider Kurven bzw. beider Gleichungen wird der Atemwegswiderstand errechnet.

Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumen (ITGV)

Das ITGV stellt das Volumen dar, welches nach einer normalen Ausatmung in den Lungen verbleibt.

Die Bestimmung des ITGV beruht auf dem Boyle - Mariotte - Gesetz für den Zustand idealer Gase bei isothermen Bedingungen:

$$\mathbf{P * V = const.}$$

Angewendet auf die Bodyplethysmographie gilt folglich:

in der Atemruhelage (statische Bedingungen):

$$P_A * ITGV = const.$$

mit Druck in den Alveolen (P_A) ~ Umgebungsdruck (P_{Umg}), da in der Atemruhelage bei geöffnetem Shutter keine Druckdifferenz besteht.

$$\mathbf{I P_{Umg} * ITGV = const.}$$

während der Atmung (dynamische Bedingungen):

$$(P_A + dP_A) * (ITGV + dITGV) = const.$$

$$\text{mit } dITGV \sim dV_K$$

mit $P_A \sim P_{Umg}$ bei geöffnetem Shutter (s.o.)

mit $dP_A \sim dP_M$ bei geschlossenem Shutter zu Beginn der Inspiration (s.o.)

$$\mathbf{II (P_{Umg} + dP_M) * (ITGV + dV_K) = const.}$$

I ~ II ~ const. (Boyle - Mariotte - Gesetz)

$$\mathbf{P_{Umg} * ITGV \sim (P_{Umg} + dP_M) * (ITGV + dV_K)}$$

umformen liefert: $ITGV \sim dV_K (P_{Umg} + dP_M) / dP_M$

$$\text{mit } dP_M \ll P_{Umg}$$

$$\mathbf{ITGV \sim (dV_K / dP_M) * P_{Umg}}$$

Analog der Berechnung des Atemwegwiderstandes R müssen weitere Faktoren in der ITGV - Bestimmung mit eingehen. Es gilt:

$$ITGV = \frac{1}{\tan\beta} \times (P_{Umg} - P_{H_2O}) \times \frac{V_{Body} - V_{Patient}}{V_{Body}} \times k - R_{Sieb} \times (ITGV + \frac{VT}{2})$$

Vergleiche mit tan α aus Verschiebevolumen - Druck - Kurve (II):

$$ITGV \sim (1 / \tan\alpha) \sim dV_K / dP_M$$

d. h. ITGV wird direkt aus der Kurve bestimmt.

Residualvolumen und totale Lungenkapazität

Residualvolumen RV und totale Lungenkapazität TLC werden unter Zuhilfenahme der spirometrischen Größen expiratorisches Reservevolumen ERV und Vitalkapazität VC errechnet (Abb. 6).

2.2.3 Impuls - Oszillometrie - System (IOS)

Meßprinzip

Die Oszilloresistometrie dient ebenso wie die Ganzkörperplethysmographie der Ermittlung von Atmungswiderständen, die in der Lungenmechanik aus Druck - Flow - Verhältnissen bestimmt werden (2.2.2). Während die Bodyplethysmographie die durch Atmung erzeugten Strömungen (= Flow) und Drücke zur Widerstandsberechnung heranzieht, wird bei der IOS das Druck - Flow - Signal von einem externen Generator erzeugt und die Reaktion des pulmonalen Systems darauf gemessen.

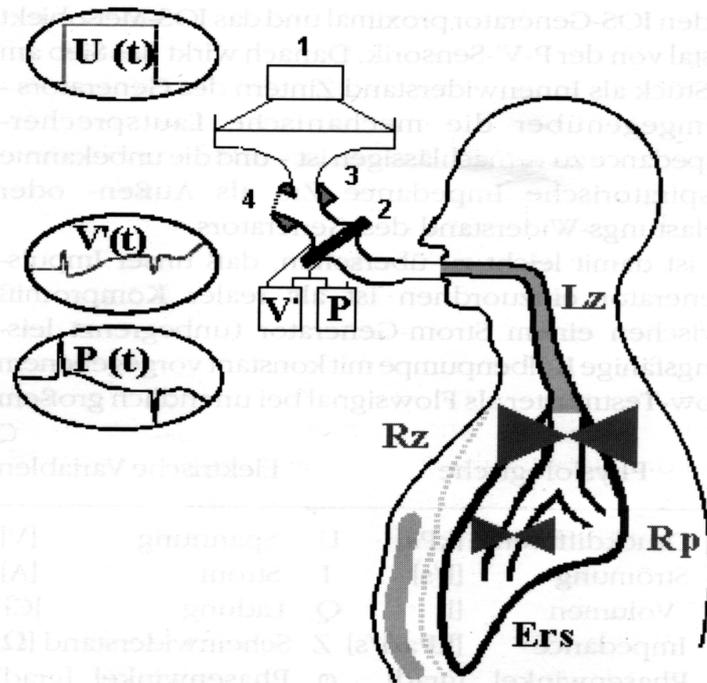


Abb. 2: Prinzip der Impuls-Oszillometrie: Zwischen Impulsgenerator und zu messendem System stellt sich ein Gleichgewicht ein, welches durch Sensoren gemessen wird (Smith et al., 1995).

Als Impulsgenerator wird ein Lautsprecher (1 in Abb. 2) verwendet. Durch Ansteuerung mit einem rechteckigem Spannungsverlauf $U(t)$ wird die Membran des Lautsprechers zwischen den beiden extremen Auslenkpositionen hin und her bewegt. Dies erzeugt ein Verschiebevolumen von etwa 40 ml, welches als spikeförmiges Flowsignal der Spontanatmung aufgelagert wird.

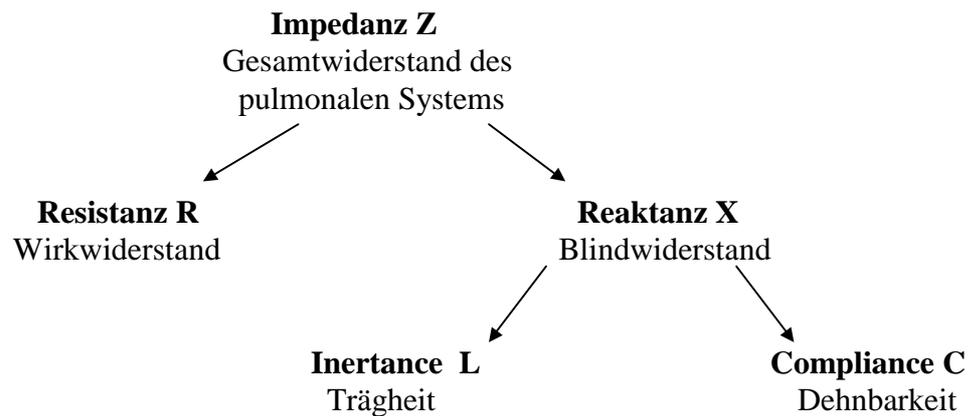
Die ungestörte Atmung von Außenluft wird durch ein Y-Stück (3 in Abb. 2) ermöglicht. Der Abschlußwiderstand (4 in Abb. 2) von 0,1 kPa/(l/s) bestimmt zusammen mit der Spannungsvorgabe des Lautsprechers die Druckamplitude, die am respiratorischen System angreift.

Die erzeugte Druckamplitude wird durch den Widerstand des pulmonalen Systems moduliert. Zum Beispiel wird ein hoher Atemwegswiderstand einen großen Druckanstieg verbunden mit geringer Strömung erzeugen und umgekehrt. Strömung $\dot{V}(t)$ (mit $\dot{V} = F$) und Druck $P(t)$ werden durch Sensoren (2 in Abb. 2) zwischen Proband und Impulsgenerator registriert.

Die Druck - Flow - Relation P/F heißt **Impedanz Z** und ist ein Maß für den Gesamtwiderstand des respiratorischen Systems.

Resistanz und Reaktanz

Physikalisch handelt es sich bei der Impedanz Z um einen Wechselstromwiderstand. Analog einem elektrischen Schwingkreis mit Spule, Kondensator und ohmschen Widerstand läßt sich die physiologische Impedanz des pulmonalen Systems folgendermaßen aufschließen:



Impedanz: Als zusammengesetzte Größe reflektiert sie den Gesamtwiderstand des pulmonalen Systems.

Resistanz: Sie entspricht dem realen Anteil der Impedanz. Hier wird Energie in Form von v.a. Reibung verloren. Im elektrischen Schaltkreis entspricht sie dem ohmschen Widerstand, als physiologische Größe stellt sie also den Strömungswiderstand in den Atemwegen und die viskösen Widerstände in Lunge und Thorax dar.

Formel: $R = P_{\text{real}}/F$; Einheit $\text{kPa} \cdot \text{s/l}$

Reaktanz: Als imaginärer Anteil der Impedanz entsteht die Reaktanz erst durch die Handlung „Atmen“ und ist vom Ausmaß der Handlung abhängig. Ein weiterer Gegensatz zum realen Anteil ist, daß die Reaktanz nur berechenbar, nicht meßbar ist.

Inertance: Sie ist ein Maß für die Trägheit von Lunge und Thorax und hat kaum klinische Relevanz.

Compliance: Die Volumendehnbarkeit entspricht im elektrischem Schaltkreis dem kapazitiven Widerstand. Am Lungenmodell steht sie für Widerstände, die

durch Dehnung von v.a. Bronchialsystem, Lunge und Thoraxwand entstehen.

Wie bereits durch die Worte „imaginär“ und „real“ angedeutet, sind bei der mathematischen Berechnung der verschiedenen Widerstände Gleichungen aus dem Bereich der komplexen Zahlen involviert, für die besondere mathematische Regeln gelten. Auf die Herleitung wird deshalb hier verzichtet (s. Kremer 1966, Weber, 1971). Das Verhältnis der Widerstände untereinander ist jedoch leicht an der Gaußschen Ebene der komplexen Zahlen ersichtlich, welche eine reelle Achse für die Resistanz R und eine imaginäre Achse für die Reaktanz X enthält (Abb. 3).

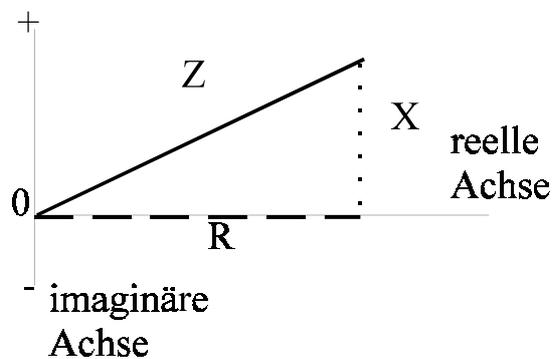


Abb. 3: Das Verhältnis der Größen von Impedanz, Resistanz und Reaktanz wird in der Gaußschen Ebene der komplexen Zahlen ersichtlich.

Aus Abbildung 3 folgt (Satz des Pythagoras):
$$Z = \sqrt{R^2 + X^2}$$

Zur praktischen Erläuterung der Bestimmung von Resistanz und Reaktanz wird die vereinfachte Darstellung einer monofrequenten sinusförmigen Strömungskurve in Abbildung 4 betrachtet:

Dem Flow $\dot{V}(t)$ eilt die Acceleration (= Beschleunigung) $\ddot{V}(t)$ voraus, das Volumen $V(t)$ hinkt hinterher. Ebenso verhält es sich mit der daraus entstehenden Reibung $P_R(t)$, Dehnung $P_C(t)$ und Trägheit $P_L(t)$, deren Überlagerung den Gesamtdruck $P(t)$ ergibt. φ ist das Maß für die Phasenverschiebung zwischen $P(t)$ und $\dot{V}(t)$.

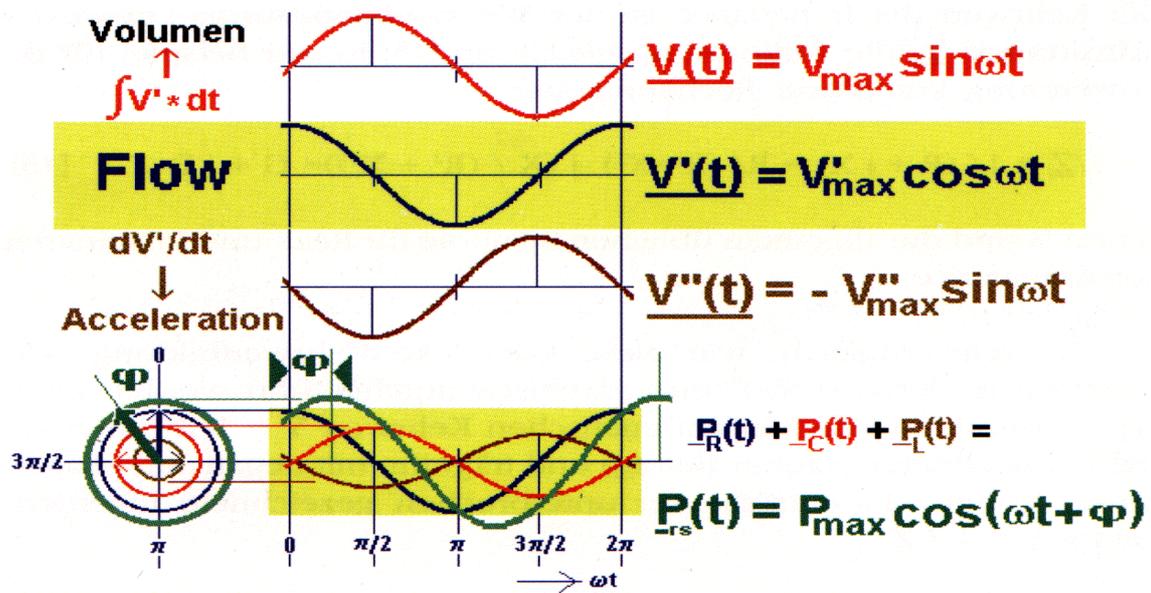


Abb. 4: Monofrequente sinusförmige Strömung im Zeitverlauf und im Kreisdiagramm (Vogel et al., 1995).

Es besteht folglich ein exakt zu bestimmender, mathematischer Zusammenhang zwischen den resultierenden Drücken, der hier nicht weiter erläutert wird, und aus dem sich Resistanz und Reaktanz errechnen lassen. Zur Veranschaulichung ein Beispiel anhand Abbildung 4:

Am Zeitpunkt $\pi/2$ hat $P_R(t)$ einen Nulldurchgang, so daß sich der Gesamtdruck $P(t)$ nur aus $P_C(t)$, welcher dem Compliance Druck entspricht, und $P_L(t)$, welcher dem Inertance (= Trägheit) Druck entspricht, zusammensetzt. Zu dem Zeitpunkt $\pi/2$ stellt der Gesamtdruck $P(t)$ folglich nur die Reaktanz als Summe von Inertance und Compliance (Anmerkung: Inertance + Compliance = Reaktanz) dar.

Am Zeitpunkt π ist es umgekehrt. $P_C(t)$ und $P_L(t)$ sind hier null, so daß der gemessene Gesamtdruck $P(t)$ nur durch den Reibungsdruck $P_R(t)$ der Strömung, und damit durch die Resistanz bestimmt wird.

Mathematisch läßt sich die Aufspaltung der Impedanz in ihre Teilwiderstände Resistanz und Reaktanz unter Zuhilfenahme des Phasenwinkels φ zu jedem beliebigen Zeitpunkt vornehmen. Das Verhältnis von Impedanz, Resistanz und Reaktanz untereinander wurde oben anhand der Gaußschen Ebene erläutert.

Frequenzanalyse

Die IOS mißt die Impedanz des pulmonalen Systems mit einem einzigen Impuls für alle Frequenzen zwischen 5 und 35 Hertz. Die monofrequente periodische Strömung in Abb. 4 geht somit über in eine multifrequente periodische Strömung.

Dafür ist es nötig, ein kontinuierliches Frequenzspektrum zwischen 5 und 35 Hertz zu erzeugen und aus dem zeitlichen Verlauf von Druck- und Flowsignal den Anteil der betreffenden Frequenz separat zu ermitteln um daraus die jeweilige frequenzspezifische Impedanz als komplexen Quotienten zu berechnen.

Der Lautsprecher wird durch einen rechteckigen Spannungsverlauf angesteuert (1 in Abb. 2) und erzeugt somit mit jeder Umpolung einen Flow - Impuls. Ein Impuls enthält als nichtperiodische Funktion ein kontinuierliches Frequenzspektrum, d. h. es handelt sich somit um eine multifrequente periodische Strömung (Abb. 5).

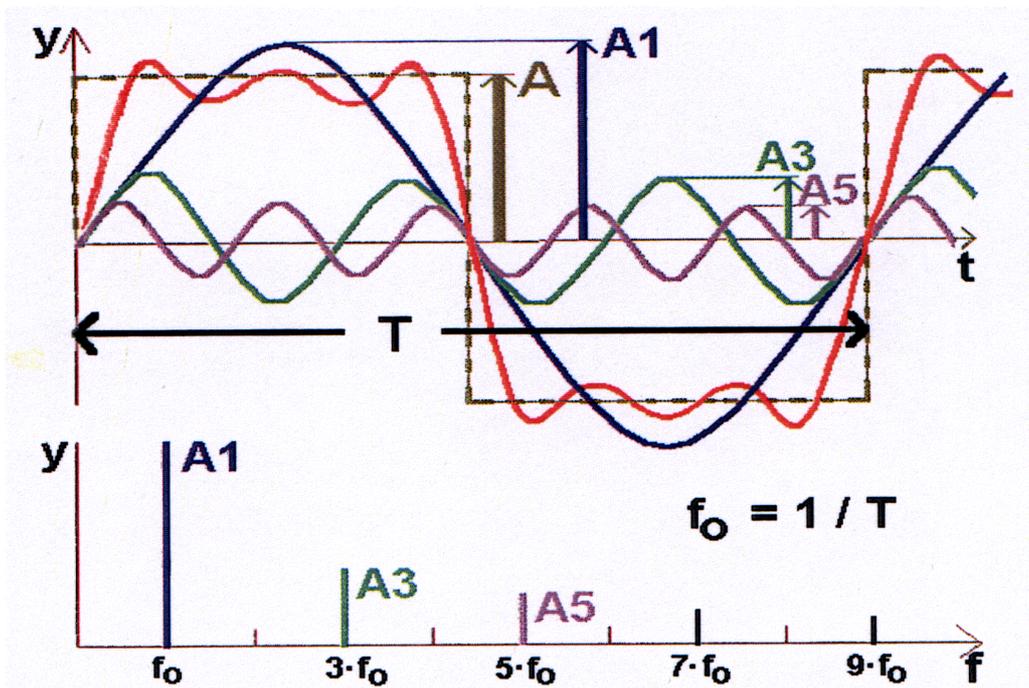


Abb. 5: Zerlegung einer Rechteckkurve der Amplitude A und Periodendauer T in ihre Grundwelle A1 und ihre ersten beiden Oberwellen A3 und A5 durch Fourier - Analyse.

Die Zerlegung eines periodischen Signals in eine Grundschwingung und harmonische Oberschwingungen mit einem ganzzahligen Vielfachen der Grundfrequenz wird

Frequenzanalyse nach Fourier genannt. Abbildung 5 ist das Ergebnis einer derartigen mathematischen Aufschlüsselung. Würde man die Amplituden der Schwingungen zu einem Zeitpunkt t aufsummieren, erhielte man stets den Rechteckimpuls als Ergebnis.

Da es sich bei einem Impuls um eine nichtperiodische Funktion handelt, enthält diese per Definition alle Frequenzen zwischen Null und Unendlich. Diese werden mit Fourier - Integralen berechnet. Die Fourier - Analyse geht über in die Fourier - Transformation.

Vereinfacht ausgedrückt handelt es sich bei der computergestützten Fourier - Analyse also um einen multiplen „Frequenzfilter“, der jeweils nur eine Frequenz herausfiltert, alle anderen nicht beachtet, und somit diese eine Frequenz der Impedanzberechnung zugänglich macht.

Bisher wurden Druck und Flow stets in Zusammenhang mit der Zeit ihres Auftretens beschrieben. Die Fourier-Transformation schafft nun mit ihrer formal rechentechnischen Datenumwandlung die Möglichkeit, die von der Druck - Flow - Relation abgeleiteten Größen Impedanz, Resistanz und Reaktanz in Abhängigkeit der Frequenz darzustellen.

2.3 Methoden und Auswertung

2.3.1 Spirometrie und Fluß - Volumen - Messung

Unter der Spirometrie versteht man die Aufzeichnung von Volumenänderungen am Mund, die durch die Atmung entstehen. Es handelt sich also um eine Registrierung von statischen Größen.

Bei einer Fluß - Volumen - Messung werden die durch Atmung erzeugten Strömungsgeschwindigkeiten, in der Lungenfunktion Flow F genannt, registriert. Sie dient folglich der Erfassung dynamischer Parameter.

Beide Messungen werden hier am Pneumotachographen (2.2.1) durchgeführt.

Die Zusammensetzung der Volumina und die Beziehung der Spirometrie zur Fluß - Volumen - Messung zeigt Abbildung 6.

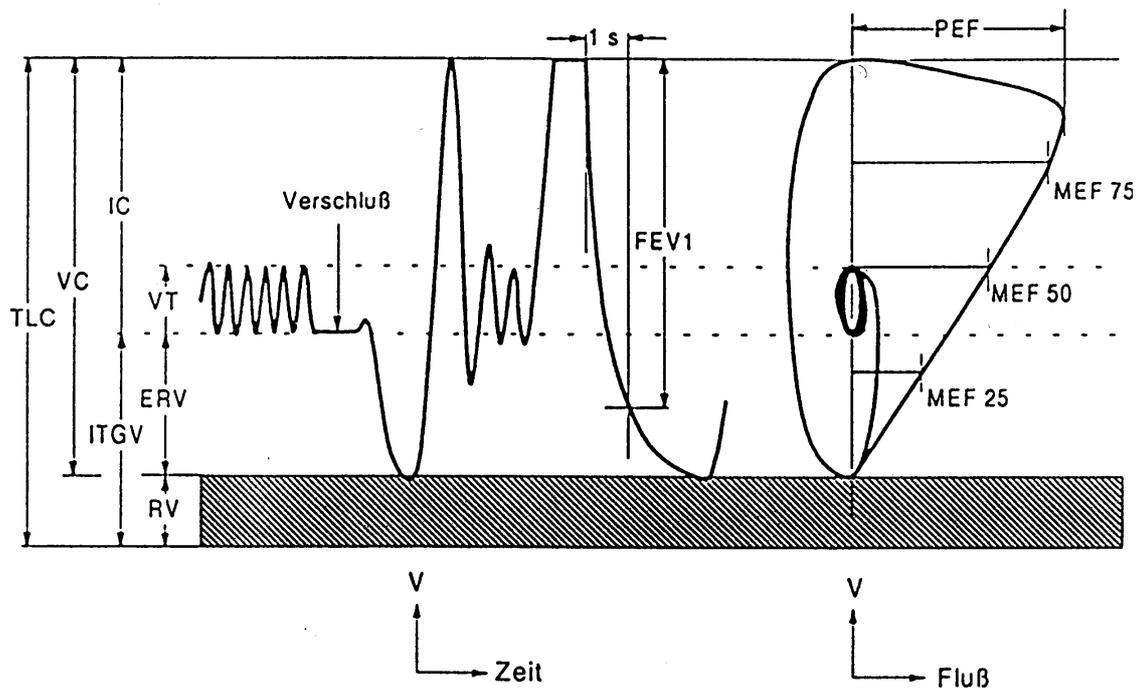


Abb. 6: Spirometrikurve und Fluß - Volumen - Kurve zur Darstellung der statischen und dynamischen Lungenvolumina.

Erläuterung zur Spirometrie:

- Vitalkapazität (VC): Maximal inspirierbares Volumen.
- inspiratorische Kapazität (IK): Lungenvolumen, das nach einer normalen Expiration maximal eingeatmet werden kann.
- expiratorisches Reservevolumen (ERV): Gasvolumen, das nach einer normalen Expiration noch maximal ausgeatmet werden kann.
- funktionelle Residualkapazität (FRC): das nach einer normalen Expiration noch in der Lunge vorhandene Volumen.
- inspiratorisches Reservevolumen (IRV): Gasvolumen, das nach einer normalen Inspiration noch maximal eingeatmet werden kann.
- Atemzugsvolumen (AZV): das bei Ruheatmung bewegte Lungenvolumen.
- Residualvolumen (RV): Gasvolumen, das nach maximaler Expiration nicht mehr ausgeatmet werden kann.
- totale Lungenskapazität (TLC): Summe aus Vitalkapazität und Residualvolumen.

Die FRC ist der Spirometrie nicht direkt zugänglich. Sie wird mit der „Heliumverdünnungsmethode“ bestimmt. In dem hier vorgesehenen Versuchsaufbau wird sie lediglich zur „trapped air“ Bestimmung verwendet (4.4.3). Statt FRC wird mit dem Bodyplethysmographen das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) routinemäßig registriert, welches jedoch beim Vorhandensein von „trapped volume“ vom FRC differieren kann. Die aus der FRC errechneten Größen TLK und RV werden in dieser Versuchsanordnung ebenfalls über das ITGV bestimmt.

Wesentlicher Parameter der Spirometrie ist die VC, dessen Einschränkung auf restriktive Lungenerkrankungen hinweist. Sie kann jedoch auch bei mangelnder Mitarbeit oder starker Obstruktion erniedrigt sein und dadurch eine Restriktion vortäuschen.

Erläuterung zur Fluß - Volumen - Messung:

PEF: Der peak expiratory flow gibt die größte erreichte Strömungsgeschwindigkeit an.

MEF 75-50-25: Der maximal expiratory flow 75-50-25 ist die Strömungsgeschwindigkeit bei 75%, 50% oder 25% der erreichten VC.

2.3.2 Bodyplethysmographie

Die Bodyplethysmographie (2.2.2) dient der Beurteilung folgender Parameter:

- Atemwegswiderstand R_{aw}
- intrathorakales Gasvolumen ITGV (Abb. 6).
- Residualvolumen RV
- totale Lungkapazität TLC

Die Widerstandskurve kann nach verschiedenen Verfahren ausgewertet werden. Meist wird die Widerstandskurve entweder als R_{tot} (nach Prof. Ulmer, Bochum) oder als R_{eff}

(nach Prof. Matthys, Ulm) ausgewertet. Die weniger gebräuchlichen Widerstände $R_{0,5}$, R_{Mitte} und R_{peak} finden zwar in der statistischen Auswertung Beachtung, werden jedoch hier nicht näher erläutert. Neben R und sR wird der Widerstand jeweils getrennt für Inspiration (R_{in}) und Expiration (R_{ex}) bestimmt.

I. Totaler Widerstand R_{tot}

Beim R_{tot} (Ulmer - Methode) werden die auftretenden Extremwerte der Druck- bzw. Volumenveränderung der Kammer berücksichtigt.

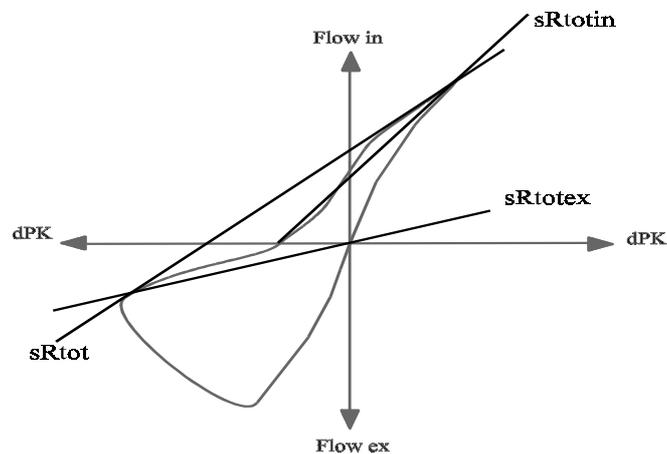


Abb. 7: Die Lage der Geraden für den totalen Atemwegswiderstand wird durch den endin- und endexpiratorischen Druckumkehrpunkt der Widerstandskurve festgelegt.

Erläuterung zu Abbildung 7:

sR_{tot} = volumenspezifischer totaler Atemwegswiderstand
proportional zu $1/\tan\beta$ (2.2.2), Einheit: $\text{kPa}\cdot\text{s}$

R_{tot} = totaler Atemwegswiderstand
 $R_{\text{tot}} = sR/\text{ITGV}$ (2.2.2), Einheit: $\text{kPa} \cdot \text{s/l}$

R_{totin} = totaler inspiratorischer Atemwegswiderstand, Einheit: $\text{kPa} \cdot \text{s/l}$

R_{totex} = totaler expiratorischer Atemwegswiderstand, Einheit: $\text{kPa} \cdot \text{s/l}$

II Effektiver Atemwegswiderstand R_{eff}

Der effektive Atemwegswiderstand (Matthys - Methode) stellt einen Durchschnittswert (34) über die Atemschleife dar. Er ist somit nicht so anfällig für Ausreißer der Extremwerte wie der R_{tot} und versucht die Atemschleife als Ganzes zu erfassen.

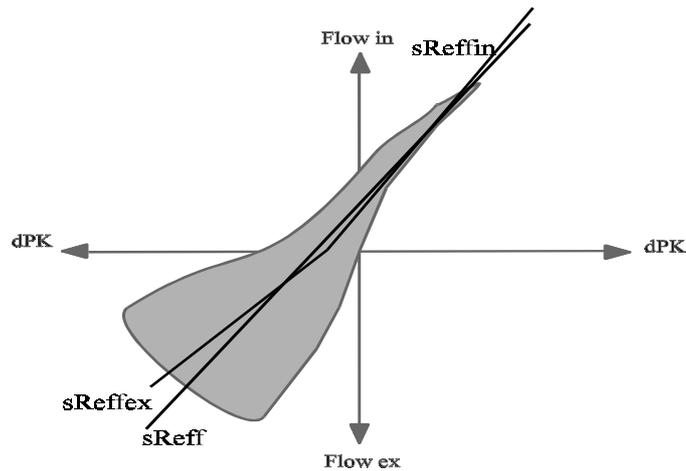


Abb. 8: Der effektive Atemwegswiderstand wird durch eine mittlere Gerade (über Flächenintegral definiert) festgelegt.

Erläuterung zu Abbildung 8:

sR_{eff} = volumenspezifischer effektiver Atemwegswiderstand
proportional einer Geraden mit der Steigung $1/\tan\beta$ durch die Widerstandsschleife, definiert über die Flächenintegrale nach dP_K (grau hervorgehobene Fläche)

R_{eff} = effektiver Atemwegswiderstand

R_{eff} = $sR_{\text{eff}}/\text{ITGV}$, Einheit: $\text{kPa} \cdot \text{s/l}$

R_{effin} = effektiver inspiratorischer Widerstand

Berechnet aus der Steigung der mittleren Geraden durch den inspiratorischen Teil der Atemwegswiderstandskurve. Einheit: $\text{kPa} \cdot \text{s/l}$

R_{effex} = effektiver expiratorischer Widerstand

Berechnet aus der Steigung der mittleren Geraden durch den expiratorischen Teil der Widerstandsschleife. Einheit: $\text{kPa} \cdot \text{s/l}$

Die spezifische Resistanz sR wird, wie eben beschrieben, allein aus Gleichung I (2.2.2) bzw. der Verschiebevolumen - Strömungs - Kurve ermittelt. Vor allem bei Kinder kann die sR jedoch erhebliche Vorteile haben:

- Bei pathologischen Zuständen ändert sich sR schneller und merklicher als R (19,20)
- Frustrane Atemzüge gegen einen geschlossenen Shutter entfallen.
- sR kann präziser sein, da die frustranen Atemzüge eine erhebliche Fehlerquelle sind.
- sR ist unabhängig vom Füllungszustand der Lungen (ITGV). Bei Kindern ist die Atemmittellage und somit ITGV variabel.

2.3.3 Impuls-Oszillometrie (IOS)

Die IOS bietet wegen ihrer analytischen Komplexität mehrere Widerstandsparameter zur Beurteilung an.

Die Resistanz R und die Reaktanz X werden bei 5, 10, 15, 20, 25, 30 und 35 Hertz betrachtet. Den Nulldurchgang der Reaktanz bezeichnet man als Resonanzfrequenz. Die Impedanz Z bei 5 Hertz heißt respiratorische Impedanz Z_{respir} .

R , Z und X werden als Sekundärdaten oder Spektralparameter bezeichnet, da sie durch Transformation der Primärdaten Druck und Flow aus dem Zeitbereich in ein Frequenzspektrum entstanden sind (2.2.3).

Inwieweit die Änderung der gemessenen Widerstände im Frequenzverlauf analytische Konsequenz hat, soll durch hier neu eingeführte Werte bewertet werden. Durch Bildung der Differenzen bei 5 Hertz zu den übrigen Frequenzen kann der Verlauf eines Parameters im Frequenzspektrum beschrieben werden. Ist z. B. die Differenz $R_5 - R_{20}$ groß, kann daraus abgeleitet werden, daß R je nach gemessener Frequenz unterschiedlich ist und die Betrachtung von R im Frequenzspektrum einen steilen Kurvenverlauf zeigt. Ist die Differenz gering, wird die Widerstandskurve im Frequenzverlauf flacher verlaufen.

In der Impedanz - Verschiebevolumen - Auftragung sind graphisch die Widerstandsänderungen während der Atmung ersichtlich. Die Größe der Impedanzschwankung zwischen Expiration und Inspiration kann optisch beurteilt werden. Diese Darstellung ähnelt prinzipiell der Widerstandsschleife der Bodyplethysmographie.

Anhand eines physikalischen Lungenmodells werden Interpretationshilfen, sogenannte Modellparameter berechnet. Da sich bereits in der Vorlaufphase der Arbeit ihre unzureichende Beurteilungsfähigkeit gezeigt hat, wird hier auf diese Modellparameter verzichtet. Vermutlich läßt sich das am Erwachsenen erstellte Modell schlecht auf kindliche Verhältnisse übertragen.

Eine differenzierte Spektralgraphik zeigt die Resistanz- bzw. Reaktanzverhältnisse in Abhängigkeit der Atemzugsphasen:

Statische volumenabhängige Resistanz bzw. Reaktanz: Die Widerstandsänderung pro Volumenänderung dR/dV bzw. die Reaktanzänderung pro Volumenänderung dX/dV errechnet sich aus der Differenz des Widerstandes R bzw. der Reaktanz X nach Expiration und R bzw. X nach Inspiration. Die Volumenänderung entspricht dem Atemzugsvolumen. Da die Atemwege bei Expiration physiologischerweise komprimiert werden, kann eine zusätzliche Kompression durch eine obstruktive Atemwegerkrankung eventuell durch diese Quotienten dargestellt werden.

Dynamische flowabhängige Resistanz bzw. Reaktanz: Die Widerstandsänderung pro Flowänderung dR/dV' bzw. die Reaktanzänderung pro Flowänderung dX/dV' errechnet sich wie eben beschrieben, jedoch aus Werten während der Atemphase.

2.4 Vorbereitung und Durchführung der Messung

2.4.1 Vorbereitung

Täglich wurde eine Eichung des Systems durchgeführt. Dies erfolgte unter Beachtung der Zimmertemperatur und des aktuellen Luftdrucks. Der Pneumotachograph wurde mit einer geeichten Zwei-Liter-Spritze und der Druckwandler des Plethysmographen mit einer geeichten Kolbenpumpe kalibriert.

2.4.2 Durchführung

Die Impuls-Oszillometrie IOS wurde in entspannter, aufrecht sitzender Position durchgeführt. Wangen und Mundboden wurden durch die Hände des Probanden fixiert und die Nase durch eine Klammer verschlossen. Diese Maßnahmen sind notwendig, um Artefakte, ausgelöst durch die extrathorakalen Atemwege, zu vermindern.

Es folgt die Plethysmographie mit Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens und des Atemwegwiderstandes.

Zuletzt erfolgt die Fluß - Volumen - Bestimmung.

Der gesamte Meßzyklus wurde bei einem Teil der Probanden an drei verschiedenen Tagen wiederholt, um statistisch die Reliabilität, d.h. die Reproduzierbarkeit der Methoden festzustellen.

Standards der American Thoracic Society und der European Respiratory Society (American Thoracic Society, 1987; Working Group „Pediatrics“, 1989; American Thoracic Society / European Respiratory Society, 1993) wurden bei der Lungenfunktionsuntersuchung der Kindern beachtet.

2.5 Statistik

2.5.1 Reliabilitätstestung

Hier soll die Zuverlässigkeit der beschriebenen Testverfahren, insbesondere der IOS, bestimmt werden. Folgende Untersuchungen werden durchgeführt:

1. „**Retest - Stabilität**“: Die Lungenfunktionsuntersuchung wird an 12 Probanden (Reproduzierbarkeit) an drei verschiedenen Tagen innerhalb einer Woche durchgeführt und die Streuungen der Messungen untersucht.

Grundsätzlich ist festzulegen, um welchen Mittelwert die Streuungsparameter zu berechnen sind. Bei einer klassischen Varianzanalyse mit Meßwiederholung würde ein Mittelwert aus einem Lungenfunktionsparameter der zwölf Probanden gebildet und mit dem entsprechenden Mittelwerten des entsprechenden Parameters der zweiten und dritten Wiederholungsmessung verglichen und daraus das Streuungsmaß berechnet werden. Grundsätzlich ist dies ein mögliches Verfahren. Mittelwert und Streuungsmaße werden aus den Daten von zwölf Probanden ermittelt und mit den Wiederholungsmessungen verglichen.

Wenn zum Beispiel der Atemwegswiderstand des ersten Probanden in der zweiten Messung bedeutend höher als in der ersten Messung ist und sich der Atemwegswiderstand des zweiten Probanden entgegengesetzt verhält (was ja in beiden Fällen auf eine hohe Streuung und somit geringe Reproduzierbarkeit hinweist), würde sich diese Variabilität durch das oben gewählte Verfahren ausgleichen. Durch eine Vielzahl von solchen zufälligen Kompensationsmechanismen kann nun ein ähnlicher Mittelwert mit geringer Streuung erzeugt werden, obwohl der Meßparameter beim einzelnen Probanden eine hohe Variabilität und somit geringe Reproduzierbarkeit besitzt.

Folglich muß die Abweichung von einem individuellen (d. h. für jeden Probanden separaten) Mittelwert aus den drei Wiederholungsmessungen errechnet werden. Bei 12 Probanden ergeben sich also 12 individuelle Mittelwerte aus drei aufeinanderfolgenden

Messungen. Diese Mittelwerte werden von den drei tatsächlichen Meßwerten abgezogen und die statistischen Streumaße folgendermaßen ermittelt:

Varianz, Standardabweichung und Variationskoeffizient: Die Abweichungen vom Mittelwert werden zuerst quadriert und dann ihr Durchschnitt berechnet. Das Ergebnis wird als Varianz bezeichnet, ihre Quadratwurzel als Standardabweichung. Zu beachten ist, daß im Allgemeinen der Durchschnitt bei Varianz und Standardabweichung nicht durch Division durch die Anzahl der Mittelwerte errechnet wird, sondern durch Anzahl der Mittelwerte abzüglich 1. Dies hat theoretische Gründe (Ehrenberg, 1986), die für fortgeschrittene Analysen gelten, bei denen es um Stichprobendaten geht.

Da der Betrag von Varianz und Standardabweichung ohne Bezug auf das Ausgangsmaß nur eingeschränkt eine Beurteilung bzw. einen Methodenvergleich zuläßt, wird die Standardabweichung als Prozentsatz des Mittelwertes (Variationskoeffizient) angegeben.

Zusammengefaßt folgt:
$$\text{Varianz} = \frac{\text{Summe der quadrierten Abweichungen}}{\text{Anzahl der Meßwerte} - 1}$$

$$\text{Standardabweichung} = \sqrt{\text{Varianz}}$$

$$\text{Variationskoeffizient} = \frac{\text{Standardabweichung}}{\text{Mittelwert}} * 100$$

Mittlerer Abweichungsbetrag: Der mittlere Abweichungsbetrag ist der Durchschnitt der Beträge der Abweichungen vom Mittelwert. Die Formel ist verständlich und die Interpretation leicht und sehr aussagekräftig. Er hat jedoch Nachteile:

- Der mittlere Abweichungsbetrag ist zwar ein übliches Maß für die Streuung, findet jedoch in der gesichteten Literatur keine Verwendung. Um einen möglichen Vergleich mit anderen Autoren nicht auszuschließen, kann auf die o. g. Methoden zurückgegriffen werden.

- Er kann auch nicht in späteren mathematischen Berechnungen verwendet werden, was jedoch hier auch nicht benötigt wird.

Analog zur Erstellung des Variationskoeffizienten wird der mittlere Abweichungsbetrag im prozentualen Verhältnis zum Mittelwert dargestellt und mit „md“ (von „mean deviation“) gekennzeichnet.

Zusammengefaßt folgt:

$$\text{mittlerer Abweichungsbetrag} = \frac{\text{Summe der Beträge der Abweichungen vom Mittelwert}}{\text{Anzahl der Meßwerte}} * 100$$

$$\text{Variationskoeffizient} = \frac{\text{mittlerer Abweichungsbetrag}}{\text{Mittelwert}} * 100$$

2. Paralleltest - Reliabilität: Geprüft wird der Zusammenhang (Korrelation) oszillometrischer Ergebnisse mit plethysmographischen Parametern.

Die Stärke des Zusammenhangs wird mit dem Korrelationskoeffizienten r angegeben. Er liegt zwischen -1 und +1, wobei ein Betrag nahe 1 einen starken, und ein Betrag nahe 0 einen schwachen Zusammenhang bedeutet. Ist der Korrelationskoeffizient negativ, bedeutet dies einen gegenläufigen Zusammenhang: Je größer der Wert der einen Variable, desto kleiner wird der Wert der Anderen.

Zur verbalen Beschreibung der Größe des Betrags des Korrelationskoeffizienten sind folgende Abstufungen üblich:

Wert	Interpretation
bis 0,2	sehr geringe Korrelation
bis 0,5	geringe Korrelation
bis 0,7	mittlere Korrelation
bis 0,9	hohe Korrelation
über 0,9	sehr hohe Korrelation

Durchgeführt wird die bivariate Produkt – Moment - Korrelation nach Pearson, die aus Platzgründen nur für ausgewählte Variablen dargestellt wird. Neben dem Pearson - Korrelationskoeffizient r wird die sich bei der Absicherung von r gegen Null ergebende Irrtumswahrscheinlichkeit p angegeben.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist grundsätzlich zu beachten, daß nicht der gleiche Parameter mit unterschiedlichen Methoden bestimmt wird, sondern die unterschiedlichen Methoden auch unterschiedliche Parameter messen.

So ist der Widerstand in der IOS anders als in der Bodyplethysmographie zu bewerten. Während oszillometrisch die Widerstände als Impedanz, Resistanz und Reaktanz des gesamten pulmonalen Systems, also inklusive des Lungenparenchyms, der Thoraxwand, usw., gemessen werden, bezieht sich der plethysmographische Widerstand lediglich auf die Atemwege. Korrelationskoeffizienten nahe 1 sind deshalb eher unwahrscheinlich.

Auch der Ort der Widerstandsbestimmung selbst kann unterschiedlich sein. Während der plethysmographische Atemwegswiderstand eher die zentralen Atemwege bewertet (Buckley und Souhrada, 1975; Bates und Peslin, 1993; Lauzon et al., 1992) scheinen die verschiedenen impuls-oszillometrischen Parameter auch unterschiedlich Abschnitte der Atemwege zu reflektieren (Hantos et al., 1995). Solche Untersuchungen sind jedoch nicht im klinischen Versuch hinreichend verifizierbar und bleiben wohl, wie bei den drei zuletzt genannten Untersuchern, dem Tiermodell vorbehalten.

2.5.2 Referenzwerterstellung

Für die Parameter der IOS und Bodyplethysmographie werden Normwerte anhand der gesunden Probanden durch eine Regressionsanalyse in Abhängigkeit von Geschlecht, Größe, Alter und Gewicht erstellt. Die Normwerterstellung für beide Methoden anhand derselben Population ermöglicht einen Methodenvergleich unter den gleichen Voraussetzungen.

Eine Regressionsanalyse ist ein mathematisches Verfahren, um die Art eines Zusammenhangs zwischen mindestens zwei Variablen aufzudecken bzw. den Wert einer

Variablen (z. B. Atemwegswiderstand) aus den Werten anderer Variablen (z. B. Größe, Gewicht, Alter) vorherzusagen.

Zur Beurteilung der Qualität der Regressionsanpassung sind in der gesichteten pulmonologischen Literatur im wesentlichen drei Parameter üblich.

Die Standardabweichung der Residuen RSD (residual standard deviation) faßt die Abweichung der beobachteten von den theoretisch zu erwartenden Werten durch Berechnung der Standardabweichung zusammen.

Das Bestimmtheitsmaß, auch R Square R^2 genannt, ist ein Quotient aus dem Anteil der Varianz, der durch die Regressionsgleichung erklärt wird, und dem Anteil der Varianz, der durch die Regressionsgleichung nicht erklärt wird. Dieses Maß für die Güte der Anpassung durch die Regression ist immer zwischen 0 und 1 gelegen, wobei ein höherer Wert auch eine höhere Anpassung bedeutet.

Die Quadratwurzel aus dem Bestimmtheitsmaß ist bei der einfachen Regressionsanalyse gleich dem Korrelationskoeffizienten r nach Pearson (2.5.1). Bei der multiplen Analyse wird dieser Wert als multiples R bezeichnet und ist somit auch weniger anschaulich.

Meist findet in der Lungenfunktion der zuletzt genannte Korrelationskoeffizient Anwendung, wohl aufgrund seiner guten Anschaulichkeit und Vergleichbarkeit. Zumal bestimmen viele Autoren die Normwerte für die Lungenfunktionsparameter lediglich anhand eines Parameters, nämlich der Größe.

Voraussetzung für Regressionsbestimmungen ist natürlich, daß ein Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen und dem daraus abhängigen Vorhersagewert besteht. Dieser Zusammenhang kann linear oder nicht linear sein.

Für den linearen Zusammenhang ergibt sich folgendes Rechenmodell (falls alle drei Variablen in die Berechnung des Vorhersagewertes eingehen, was durch Korrelationsberechnungen bestimmt wird):

$$\text{Vorhersagewert} = b_1 * \text{Alter} + b_2 * \text{Größe} + b_3 * \text{Gewicht} + \text{Konstante}$$

Die Koeffizienten b_1 , b_2 und b_3 und die Konstante werden durch die Regressionsanalyse bestimmt.

Bei der linearen Regression können die Parameter exakt berechnet werden und müssen nicht, wie bei der nicht linearen Regression, iterativ geschätzt werden.

In der Literatur finden sich für Lungenfunktionsparameter auch nicht lineare Regressionsmodelle, so daß auch hier versucht wird, den beobachteten Lungenfunktionsparametern der gesunden Probanden eine nicht lineare Ausgleichskurve anzunähern. Folgende vier verschiedene Kurventypen werden angepaßt und auf eine bessere Korrelation gegenüber dem linearen Modell überprüft (In Klammer sind die allgemeinen Grundformeln für eine Variable angegeben, wobei y den Vorhersagewert, b den Koeffizienten und x die Variable darstellt.):

- Quadratisch $(y = b_0 + b_1 * x + b_2 * x^2)$
- Logarithmisch $(y = b_0 + b_1 * \ln(x))$
- Exponentiell $(y = b_0 * e^{(b_1 * x)})$
- Exponent $(y = b_0 * x^{(b_1)})$

Weist die angepaßte Kurve mathematisch bessere Korrelationsparameter auf und zeigt auch optisch auf einem x-y-Diagramm gute Kurvenanpassung, so wird die Anwendung des neuen Modells auf Durchschnittskollektivprobanden (Prader et al., 1988) unter neun Jahren und über elf Jahren geprüft. Zeigen sich hier deutliche Ausreißer, insbesondere im Vergleich zu anderen Vorhersagewerten, wird das nicht lineare Modell abgelehnt, selbst wenn der Korrelationskoeffizient größer als der des linearen Modells ist. Da in dieser Arbeit die Altersgruppe von neun- bis elfjährigen Kindern untersucht wurde, ist entweder mit einer zufälligen Kurvenanpassung zu rechnen, die nicht mit einem allgemeingültigen Modell übereinstimmt, oder grundsätzlich richtige Modelle werden durch das schmale Altersspektrum übertrieben dargestellt. Deshalb wurden hier höhere Ansprüche an die Kurvenanpassung gestellt, als die bei diesem Vorgehen übliche „gewisse Erfahrung in solchen Kurvenschätzungen“ (Bühl und Zöfel, 1996).

Folglich findet das nicht lineare Modell nur Verwendung, wenn eine gewisse Übertragbarkeit auf benachbarte Altersgruppen gegeben ist und mit relativ hoher Sicherheit eine korrekte Beschreibung des Normkollektivs gelungen ist.

Andernfalls wird das lineare Modell zur Normwerverstellung genutzt. Hiervon ist zwar keine Allgemeingültigkeit zu erwarten, da der Atemwegswiderstand nicht stetig zu- oder abnehmen kann. Aber ein Vergleich mit bisher erstellten Normwerten für Atemwegswiderstände (Quanjer et al., 1989) zeigt, daß in dem Bereich neun bis elf Jahre, bzw. der entsprechenden Körpergrößen, die Referenzwerte gut durch eine lineare Funktion angegeben werden können.

2.5.3 Methodenvergleich

Für die Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung und die gesunden Probanden wird der individuelle Referenzwert für die Plethysmographie und die IOS anhand des erstellten Modells errechnet. Die Abweichung zum tatsächlich gemessenen Wert wird bestimmt und als prozentuale Veränderung zum Normwert, wie in der Lungenfunktionsbewertung üblich, angegeben.

Nach Überprüfung der üblichen Voraussetzungen wird mit dem t - Test für unabhängige Stichproben ermittelt, ob die durchschnittliche Abweichung der Asthmapatienten von ihren Normwerten eine Diskrimination von Patienten ohne obstruktive Ventilationsstörung zuläßt. Die Diskriminationschärfe der IOS und der Bodyplethysmographie wird durch Bestimmung des Signifikanzniveaus verglichen. Falls die Abweichungen von dem Vorhersagewert in der gesunden und kranken Gruppe nicht normalverteilt sind, wird auf den U - Test nach Mann und Whitney zurückgegriffen.

Sowohl bei der Bodyplethysmographie als auch bei der IOS sind signifikante Ergebnisse zu erwarten, sonst wären wohl beide Methoden nicht über Jahrzehnte erhalten geblieben. Für den differenzierten Methodenvergleich sind daher sensiblere Vergleichsmethoden erforderlich. Folgende zwei Verfahren finden hier Verwendung:

1. Der Sensitivitätsindex: Als Grenze für die Klassifizierung in pathologische und nicht pathologische Werte wird in der Lungenfunktionsdiagnostik meist die Abweichungen von der Norm gewählt, die etwa die doppelte Standardabweichung der gesunden Probanden darstellt. Zum Beispiel entspricht eine Vitalkapazität von 80% etwa einer Erniedrigung um zwei Standardabweichungen und eine Atemwegswiderstandsänderung auf 160% etwa einer Erhöhung um die doppelte Standardabweichung (Niggemann, 1992; Niggemann et al., 1996).

Die Abwendung von einem gemeinsamen, prozentualen Grenzwert und der Umweg über die Standardabweichung ist nötig, da die durchschnittliche Streuung (interindividuelle Variabilität) bei einer gesunden Population je nach Parameter ganz unterschiedlich sein kann.

Eine Meßmethode ist natürlich um so aussagekräftiger, je mehr Standardabweichungen zwischen einem Normwert und einem tatsächlich gemessenen, pathologischen Wert liegen.

Es bietet sich folglich an, einen Quotienten zwischen der gemessenen Abweichung der Patienten mit Asthma bronchiale und der Standardabweichung der gesunden Probanden zu bilden, und diesen zum Methodenvergleich heranzuziehen (mathematisch exakt ausgedrückt handelt es sich um die Standardabweichung der Residuen). Der Quotient gibt an, um das wievielfache die durchschnittliche Abweichung der Asthmatiker von ihrem individuellen Normwert die der Standardabweichung der Atemwegsgesunden übertrifft.

Dieser Quotient wird in folgenden Abschnitten Sensitivitätsindex SI genannt:

$$\text{Sensitivitätsindex} = \frac{\text{durchschnittliche Abweichung der Asthmatiker}}{\text{Standardabweichung des Normkollektivs}}$$

Der Sensitivitätsindex ermöglicht einen leicht handhabbaren und mathematisch exakten Methodenvergleich. Getrübt wird die Aussagefähigkeit jedoch dadurch, daß eine durchschnittliche Abweichung verwendet wird. So kann z. B. die durchschnittliche Abweichung bei Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörung dadurch hoch sein (wodurch ein hoher SI resultiert), daß einige wenige Asthmatiker übertrieben hohe

Abweichungen und der Großteil nur geringe Abweichungen aufweist. Ein derartiger Test wäre klinisch unbedeutend, da er bei wenigen Patienten vermutlich einen klinisch ausgeprägten Befund bestätigt und bei einem Großteil keine weiteren Aussagen zuläßt.

Fügt man in die obige Formel statt der Standardabweichung des Normkollektivs die Standardabweichung bei Wiederholungsmessungen (Wh) ein (2.5.2), erhält man:

$$\text{Sensitivitätsindex(Wh)} = \frac{\text{durchschnittliche Abweichung der Asthmatiker}}{\text{Standardabweichung bei Wiederholungsmessungen}}$$

Dieser Index bereichert den Methodenvergleich durch zusätzliche Aussagen über die Eignung eines Parameters bei Meßwiederholung. Die Widerstandserhöhung bei einem Asthmatiker wird bei wiederholter Messung im Verhältnis zur methodenspezifischen intraindividuellen Variabilität (2.5.1) betrachtet.

2. Die Bestimmung von Sensitivität, Spezifität und Anteil korrekt Klassifizierter:

Dieses Verfahren spiegelt die klinische Vorgehensweise gut wider: Durch einen prozentualen Grenzwert werden pathologische und nicht pathologische Meßdaten voneinander getrennt und die entsprechenden Probanden in gesund oder krank klassifiziert. Der Anteil der richtig als krank Klassifizierten an der gesamten tatsächlich kranken Patientengruppe wird als Sensitivität bezeichnet, der Anteil der richtig als gesund Klassifizierten am gesamten tatsächlich gesunden Kollektiv als Spezifität. Schließlich wird noch der Anteil korrekt Klassifizierter angegeben, d. h. wieviel Prozent aller Probanden insgesamt richtig zugeordnet wurden, egal ob gesund oder krank.

Ausreißer beeinflussen das Klassifizierungsergebnis im Gegensatz zum Sensitivitätsindex nicht: Ein Proband wird als gesund oder krank eingestuft, ohne Rücksicht darauf zunehmen, wie eindeutig das Meßergebnis ausfällt. Abweichungen von der Norm, die gerade um den Grenzwert gelegen sind, erweisen sich in der klinischen Interpretation jedoch meist als problematisch. Hier ist der Sensitivitätsindex im Vorteil. Durch Anwendung beider Verfahren zum Methodenvergleich können mögliche Schwachpunkte erkannt und eliminiert werden.

Weiterhin problematisch ist die Grenzwertbestimmung selbst: Durch dessen Veränderung kann die Sensitivität und die sich dazu entgegengesetzt verhaltende Spezifität fast beliebig beeinflusst werden. Ein vernünftiger Methodenvergleich erfordert also ein normiertes, auf alle Normwerte gleichartig übertragbares Verfahren mit dem Ziel, ein Individuum aufgrund der prozentualen Abweichung vom Normwert als gesund oder krank einzuordnen.

Verwendet wurde hierzu die sogenannte Diskriminanzanalyse. Mittelpunkt dieses Verfahrens ist die Aufstellung einer Diskriminanzfunktion:

$$\text{Diskriminanzwert} = b_0 + b_1 * \text{prozentuale Abweichung}$$

Die Koeffizienten b_0 und b_1 sollen so gewählt werden, daß die gesunde Gruppe von der Kranken möglichst gut getrennt wird. Ein Maß für das Gelingen dieser Trennung ist der Korrelationskoeffizient zwischen den berechneten Werten der Diskriminanzfunktion und der Gruppenzugehörigkeit, die sogenannte kanonische Korrelation.

2.5.4 „Trapped air“

„Trapped air“, ein wesentlicher Parameter zur Beurteilung obstruktiver Ventilationsstörungen, wird unter Zuhilfenahme der Heliumverdünnungsmethode bestimmt. Die Bodyplethysmographie kann bereits graphisch durch eine „Keulenform“ der Widerstandskurve auf das Vorhandensein von „gefesselter Luft“ hinweisen. Dieser Hinweis ist jedoch unspezifisch, da die Keule z.B. auch durch eine Phasenverschiebung der Fluß- zur Druckkurve bei z.B. Atemwegsobstruktion entstehen kann. Die Verformung der Widerstandskurve wirkt sich natürlich auf den Neigungswinkel der hineingelegten Widerstandsgeraden dahingehend aus, daß die Gerade flacher wird, d. h. der Widerstand steigt an. Besonders starke Widerstandsänderungen sind beim totalen Atemwegswiderstand R_{tot} zu erwarten, da durch die „Keulenform“ die für die Lage der Widerstandsgeraden entscheidende Extremwert durch Auseinanderweichung des absteigenden und aufsteigenden Schenkels des expiratorischen Anteils der Widerstandskurve besonders verändert wird. In den Abbildungen 7 und 8 wird der Unterschied zu R_{eff} deutlich.

Ob Impuls-Oszillometrie ebenso gute Hinweise auf „air-trapping“ liefert, wird durch eine Korrelation mit „trapped air“ im Vergleich zu R_{tot} und R_{eff} untersucht. Die flow- und volumenabhängigen Daten sind dabei von besonderem Interesse. Diese Quotienten (2.3.4) beschreiben Widerstandsänderungen während der Atmung und können somit in Analogie zu der Widerstandskurve der Plethysmographie betrachtet werden.

3. Ergebnisse

3.1 Reliabilitätstestung

3.1.1. Reproduzierbarkeit

Die Ergebnisse der Berechnungen der „Retest - Stabilität“ anhand zwölf gesunder Probanden werden für jedes Verfahren getrennt tabellarisch zusammengefaßt. Die Parameter werden sortiert nach aufsteigendem Variationskoeffizienten dargestellt.

Angegeben werden die Beträge der Varianz und der Standardabweichung (s. d., standard deviation) und der Variationskoeffizient (CV, coefficient of variation) in Prozent. Weiterhin der durchschnittliche Abweichungsbetrag (md, mean deviation) und ein Variationskoeffizient (CVmd) in Prozent, der anhand des durchschnittlichen Abweichungsbetrags errechnet wurde.

3.1.1.1. Spirometrie und Fluß - Volumen - Messung

Tabelle 3: Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsberechnungen für die Spirometrie und die Fluß - Volumen - Messung.

	Varianz	s. d.	CV	md	CVmd
VCmax	0,003	0,051	2,0	0,038	1,5
FVC	0,004	0,062	2,5	0,045	1,8
VCin	0,005	0,067	2,8	0,057	2,4
FEV1%VCmax	9,824	3,134	3,7	2,181	2,6
FEV1	0,007	0,086	4,1	0,060	2,9
MEF50	0,059	0,242	9,4	0,168	6,5
PEF	0,149	0,386	9,6	0,289	7,2
MEF75	0,140	0,374	9,9	0,275	7,3
MEF25	0,022	0,149	12,9	0,111	9,6
VT	0,005	0,070	14,4	0,055	11,3
ERV	0,022	0,147	20,3	0,110	15,1

Die Interpretation des durchschnittlichen Abweichungsbetrages m_d soll für VC_{max} anhand eines Sonderfalls exemplarisch dargestellt werden: Angenommen, das Meßergebnis der zweiten Messung liegt genau zwischen der ersten und dritten Messung, so sagt der m_d von 0.038 aus, daß die erste Messung 0.038l unter und die dritte Messung 0.038l über der zweiten liegt. Die Abweichung entspricht jeweils $\pm 1.5\%$ (CV_{m_d}) von der zweiten Messung, die in diesem Sonderfall ja den Mittelwert darstellt.

Die Interpretation der Varianz, Standardabweichung und des Variationskoeffizienten ist nicht ganz so einfach, da diese Parameter verschiedene Rechenoperationen durchlaufen haben. Sie stellen jedoch ebenfalls eine Größe der Abweichung vom Mittelwert dar, die die gleiche Rangfolge der Mittelwertsunterschiede erzeugt.

Die Vitalkapazität zeigt unabhängig von der Art der Berechnung als forcierte (FVC), maximale (VC_{max}) oder inspiratorische (VC_{in}) Vitalkapazität lediglich kleine prozentuale Schwankungen ausgedrückt als CV bzw. CV_{m_d} von 2,0% bis 2,8% bzw. 1,5% bis 2,4%. Ähnlich verhält es sich beim Tiffenau - Test (FEV1) und dem daraus abgeleiteten Verhältnis der Ein - Sekunden - Kapazität zur Vitalkapazität.

Für die Bestimmung des Atemzugvolumens (V_T , tidal volume) und des expiratorischen Reservevolumens (ERV) errechnen sich mit 11,3% und 15,1% die höchsten Variationskoeffizienten der Spirometrie.

Die Ergebnisse der Fluß - Volumen - Messung mit Variationskoeffizienten zwischen 6,5% (MEF50) und 9,6% (MEF25) sind etwa zwei bis drei mal so hoch wie die der Spirometrie.

3.1.1.2 Ganzkörperplethysmographie

Die Bodyplethysmographie dient im wesentlichen der Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens und des Atemwegwiderstandes.

Unter den Atemwegwiderständen erzielen die effektiven Widerstände mit Variationskoeffizienten CV_{m_d} von 8,7% (sR_{eff}) und 9,6% (R_{eff}) die höchste Retest-Stabilität. Es

folgen die mittleren und totalen Atemwegswiderstände. Mit Variationskoeffizienten CVmd größer als 16% liegen die nach der "0.5" und "peak" Methode bestimmten Widerstände am Tabellenende.

Tabelle 4: Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsberechnungen für die Bodyplethysmographie.

	Varianz	s. d.	CV	md	CVmd
VC in	0,004	0,063	2,6	0,053	2,2
TLC	0,032	0,180	5,8	0,134	4,3
ITGV	0,011	0,105	7,2	0,072	5,0
ITGV % TLC	17,566	4,191	8,9	2,855	6,1
IC	0,027	0,164	9,9	0,130	7,8
sR eff	0,005	0,070	11,6	0,053	8,7
R eff	0,003	0,052	13,8	0,036	9,6
RV % TLC	10,947	3,309	13,8	2,365	9,9
sR Mitte	0,006	0,078	12,4	0,064	10,1
sR tot	0,017	0,129	14,6	0,093	10,4
R tot	0,009	0,097	17,6	0,066	12,0
sRtot in	0,011	0,107	15,4	0,084	12,1
R Mitte	0,004	0,061	15,6	0,047	12,2
sR Mitte ex	0,022	0,147	17,9	0,103	12,5
sR eff ex	0,029	0,170	20,9	0,105	12,9
R eff ex	0,009	0,095	19,0	0,068	13,6
R ex	0,023	0,150	22,3	0,093	13,8
sR eff in	0,007	0,083	17,7	0,065	13,9
R Mitte ex	0,010	0,098	19,3	0,072	14,3
R in	0,007	0,085	19,8	0,063	14,6
ERV	0,022	0,147	20,3	0,110	15,1
sR Mitte in	0,008	0,090	19,1	0,071	15,1
sRtot ex	0,099	0,315	28,5	0,168	15,2
R peak	0,012	0,109	21,1	0,082	16,0
R Mitte in	0,004	0,061	21,1	0,046	16,0
RV	0,024	0,155	21,6	0,116	16,1
R eff in	0,005	0,069	24,4	0,048	16,8
sR peak	0,045	0,212	25,1	0,144	17,1
sR 0.5	0,012	0,110	22,3	0,090	18,2
R 0.5	0,005	0,071	23,7	0,056	18,6

Unabhängig von der Bestimmungsmethode stehen die für In- und Expiration aufgeschlüsselten Widerstände in der Tabelle stets unter ihren zugehörigen Widerständen, die über die gesamte Atemschleife bestimmt wurden. So erhält man z. B.

für den effektiven inspiratorischen Atemwegswiderstand R_{effin} einen Variationskoeffizienten CV_{md} von 16,8% während der zugehörige CV_{md} für R_{eff} 9,6% beträgt.

Die wiederholte Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens ITGV weist einen Variationskoeffizient für den durchschnittlichen Abweichungsbetrag CV_{md} von 5% auf.

Die inspiratorische Vitalkapazität VC_{in} wurde für die plethysmographischen Berechnungen der totalen Lungkapazität TLC und der inspiratorischen Kapazität IC separat ermittelt und hat einen niedrigeren Variationskoeffizient als in der Spirometrie.

Diese zusammengehörenden, volumetrischen Parameter erzielen die niedrigsten plethysmographischen Variationskoeffizienten.

Das ERV und RV weisen mit 15,1% und 16,1% höhere CV_{md} auf als die anderen, eben genannten volumetrischen Daten.

3.1.1.3 Impuls-Oszillometrie

Die Variationskoeffizienten CV_{md} liegen für alle Resistanz R Werte im untersuchten Frequenzspektrum unter 10% (7,9% bis 9,3%).

Die Stabilität der Reaktanz X ist leider nicht sinnvoll als Variationskoeffizient bzw. Prozentwert zu beschreiben. Da die Werte der Reaktanz im Frequenzverlauf um Null gruppiert sind, ergeben sich für bestimmte Reaktanzen sehr kleine Meßergebnisse. Relativ kleine Schwankungen (z. B. 0,01 kPa/(l/s)) ergeben für noch kleinere, aber übliche Reaktanzwerte (z. B. 0,001 kPa/(l/s)) artifiziell hohe Prozentwerte (hier z. B. 1000%). So wird hier auf den Mittleren Abweichungsbetrag md und die Standardabweichung s. d. zurückgegriffen.

Sämtliche Reaktanzen zeigen gering niedrigere Abweichungen als die entsprechenden Resistenzen. Lediglich die Reaktanz bei 5 Hz fällt mit einem mittlerem Abweichungsbetrag von 0,0035 kPa/(l/s) höher als bei den Varianzen anderer Frequenzen (0,016 bis 0,020 kPa/(l/s)) aus. Bestätigt wird die gute Reproduzierbarkeit der Reaktanzen auch

durch die von ihnen abhängige Resonanzfrequenz (2.3.4). Da sie deutlich oberhalb von 0 liegende Werte annimmt, kann sie auch wieder prozentual, z. B. durch den absoluten Variationskoeffizienten CV_{md} beschrieben werden, der mit 7,4% niedrig ausfällt.

Tabelle 5: Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsberechnungen für die Impuls-Oszillometrie.

	Varianz	s. d.	CV	md	CV _{md}
Resonanzfr.	2,230	1,493	9,5	1,161	7,4
R10	0,003	0,051	10,4	0,039	7,9
R5	0,004	0,061	10,4	0,046	7,9
Z respir	0,004	0,065	10,6	0,050	8,1
R15	0,003	0,050	10,7	0,038	8,2
R20	0,003	0,053	11,9	0,039	8,9
VT	0,004	0,060	13,0	0,041	8,9
R25	0,003	0,054	12,5	0,040	9,3
Z_{respir} - Z₁₅	0,001	0,031	21,9	0,021	15,2
R5 - R10	0,001	0,027	30,1	0,017	18,9
X20	0,000	0,022	-	0,017	-
X15	0,001	0,023	-	0,017	-
X10	0,001	0,024	-	0,016	-
X25	0,001	0,025	-	0,019	-
X10 - X25	0,001	0,027	-	0,020	-
X5	0,002	0,045	-	0,035	-
dX/dV20	0,004	0,060	-	0,044	-
dR/dV5	0,053	0,231	-	0,171	-

Flow- und volumenabhängige Resistanz und Reaktanz werden hier nur exemplarisch anhand der volumenabhängigen Resistanz bei 5 Hertz und Reaktanz bei 20 Hertz dargestellt, da sich in der weiteren Testung eine unbedeutende Reliabilität zeigte.

Die Reproduzierbarkeit ist im Vergleich eher gering, was sich z. B. durch den relativ hohen mittleren Abweichungsbetrag von 0,171 kPa/(l/s) zeigt.

Zur Beschreibung des Frequenzverlaufs von Impedanz, Resistanz und Reaktanz wurden Differenzen der jeweiligen Widerstände bei 5 und 10 Hertz zu den Frequenzen bei 10, 15, 20, 25, 30 und 35 Hertz gebildet (2.3.4). Aus der Vielzahl der Paarungen wurde für jede Frequenz hier nur die Differenz dargestellt, die sich in der Zusammenschau der Reliabilitätstestung und des Methodenvergleichs als die Geeignetste gezeigt hat.

Die Variationskoeffizienten des Abweichungsbetrages CV_{md} für die Differenz der Impedanzen bei 5 und 15 Hertz Z_{respir}-Z₁₅ liegen bei 15,2% und der Resistenzen bei 5

und 10 Hertz R5-R10 bei 18,9%. Bei der Differenz der Reaktanzen bei 10 und 25 Hertz X10-X25 wurde aus o. g. Gründen wieder auf die Berechnung prozentualer Größen verzichtet. Der Abweichungsbetrag der Differenz ist größer als der bei der X10 oder X25 alleine, liegt jedoch auf der gleichen Höhe wie der Abweichungsbetrag bei R5-R10.

3.1.2. Korrelation der IOS mit der Ganzkörperplethysmographie

Die Parameter der Tabelle 4 (Ganzkörperplethysmographie) und Tabelle 5 (Impuls-Oszillometrie) werden einer Korrelationsberechnung (Tabelle 6) zugeführt (Paralleltest – Reliabilität). Die Korrelationsberechnungen werden hier für Gesunde und Kranke zusammen ausgeführt. Eine Trennung der beiden Gruppen führt nur zu geringen Änderungen der Korrelationskoeffizienten.

Aus der Vielzahl plethysmographischer Parameter wird hier die effektive Widerstandsbeobachtung zur Korrelation aus folgenden Gründen dargestellt:

- Hinsichtlich der Reliabilität ist es die zuverlässigste Atemwegswiderstandsbestimmung (Tabelle 6).
- Im Methodenvergleich (3.3) ist es der tendenziös geeignetste plethysmographische Parameter zur Klassifizierung eines Probanden als gesund oder krank.
- Der Korrelationskoeffizient mit den impuls-oszillometrischen Daten ist höher als mit den anderen Atemwegswiderständen. Die Unterschiede sind meist sehr gering, seltenst mehr als die zweite Stelle hinter den Komma. Sämtliche Korrelationen haben ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,001$. Die Korrelation ist somit auf andere Atemwegswiderstände übertragbar.

Auch die impuls-oszillometrischen Daten konnten nach der gleichen Vorgehensweise zusammengefaßt werden, so daß alle wesentlichen Korrelationen dargelegt werden.

Tabelle 6: Korrelationskoeffizienten oszillometrischer Widerstände mit bodyplethysmo-graphischen Widerständen. Sämtliche Signifikanzniveaus $p \leq 0,001$.

	sReff	sReff ex	sReff in	Reff	Reff ex	Reff in
Resonanzfr.	0.48	0.43	0.50	0.55	0.48	0.57
R5	0.74	0.69	0.75	0.82	0.76	0.82
X10	-0.76	-0.73	-0.77	-0.82	-0.77	-0.80
Zrespir	0.59	0.55	0.60	0.65	0.60	0.65
R5 - R10	0.74	0.69	0.74	0.79	0.73	0.79
X10 - X25	-0.60	-0.59	-0.60	-0.66	-0.63	-0.63
Zrespir - Z15	0.50	0.46	0.51	0.53	0.48	0.53
dR/dV 5	-0.48	-0.49	-0.45	-0.43	-0.43	-0.40

Das negative Vorzeichen bei den Reaktanzergebnissen spiegelt einen gegenläufigen Zusammenhang wider. Hohe Atemwegwiderstände entsprechen hier niedrigeren Reaktanzwerten. Exemplarisch ist die Korrelation von X10 mit Reff in Abbildung 9 dargestellt. Analog sind die Ergebnisse bei X10 - X25 und dR/dV 5 zu interpretieren.

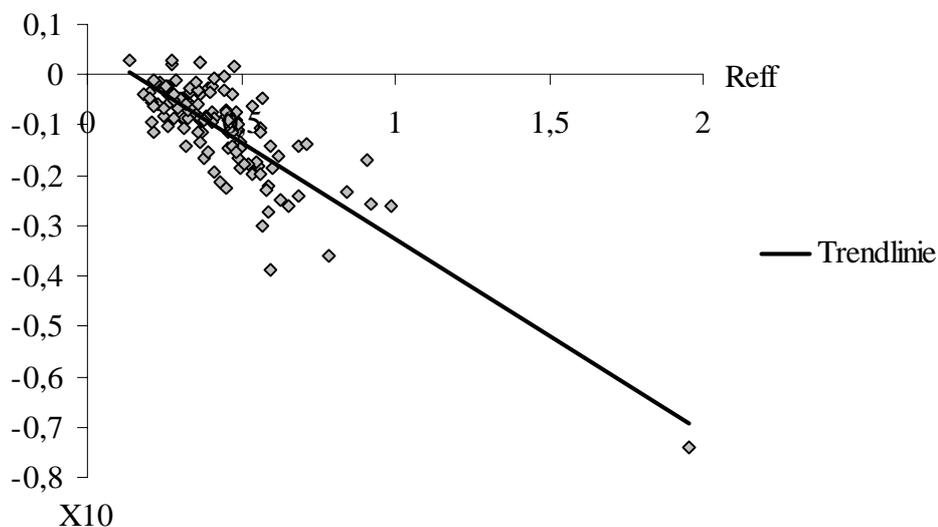


Abb. 9: Korrelation von X10 gegen R_{eff} . Mit steigendem effektiven Widerstand nimmt die Reaktanz ab, was durch das negative Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten ($r=-0,82$) angezeigt wird. Die Streuung um eine Trendlinie (entspricht mathematisch der Regressionsgeraden) ist gering, was den hohen Betrag des Korrelationskoeffizienten von 0,82 bewirkt. Cave: Niedrige Reaktanzwerte sind als ungünstig einzustufen, denn sie entsprechen „schlechteren“, höheren Atemwegwiderständen! X10 und R_{eff} in kPa/(l/s).

Die Stärke des Zusammenhangs wird vorzeichenunabhängig durch den Betrag des Korrelationskoeffizienten r beschrieben, der hier stets verwendet wird, selbst wenn er nicht ausdrücklich genannt ist.

Auffällig an Tabelle 6 sind die Korrelationskoeffizienten der oszillometrischen Parameter mit den spezifischen Widerständen (linke Tabellenhälfte), die in sämtlichen Fällen niedriger sind als die mit den entsprechenden absoluten Widerständen (rechte Tabellenhälfte).

Die impuls-oszillometrischen Daten korrelieren mit den inspiratorischen Widerständen der Ganzkörperplethysmographie höher als mit den expiratorischen und sogar teilweise höher als mit den atemphasenunabhängigen Widerständen.

Hohe Korrelationen erreichen R5, X10 und R5 - R10 mit sämtlichen effektiven Atemwegswiderständen. Lediglich die Korrelation sR_{effex} mit R5 und R5 - R10 bleibt mit einem Koeffizienten r von 0,69 geringfügig niedriger. Alle oszillometrischen Widerstände bei den anderen Frequenzen erreichen niedrigere Korrelationskoeffizienten.

Die absolut höchste Korrelation wurde für die Korrelation des effektiven Widerstandes R_{eff} mit R5 und X10 ($r = 0,82$) erzielt. Die Stärke des Zusammenhangs dieser beiden impuls-oszillometrischen Parameter mit dem R_{tot} ($r = 0,76$), R_{Mitte} ($r = 0,78$) und R_{peak} ($r = 0,79$) lag in vergleichbarer Höhe, jedoch mit $R_{0,5}$ etwas geringer ($r = 0,67$). Auffällig war, daß sich die Korrelationskoeffizienten des plethysmographischen Widerstandes mit R5 oder X10 jeweils nur in der dritten Stelle nach dem Komma unterschieden, was die Angabe nur eines Koeffizienten im vorangegangenen Satz rechtfertigt.

Meist mittlere Korrelationen mit den plethysmographischen Widerständen zeigen die anderen, in der Tabelle aufgeführten, oszillometrischen Daten. Ausnahme mit nur geringer Korrelation von $r = 0,40$ bis $r = 0,49$ ist die volumenabhängige Resistanz bei 5 Hertz.

3.2 Referenzwerterstellung

Die Normwerterstellung erfolgt anhand 87 lungengesunder Probanden, für beide Geschlechter getrennt.

3.2.1 Nicht lineares Modell

Das nicht lineare Modell soll exemplarisch anhand von 51 männlichen Probanden für die Resistanz bei 5 Hertz R_5 in Abhängigkeit der Größe erläutert werden. Die Beschränkung der drei unabhängigen Variablen Größe, Gewicht und Alter auf eine Variable ermöglicht eine graphisch zweidimensionale Ergebnisdarstellung und ist somit der Vergleichbarkeit und Anschaulichkeit dienlich.

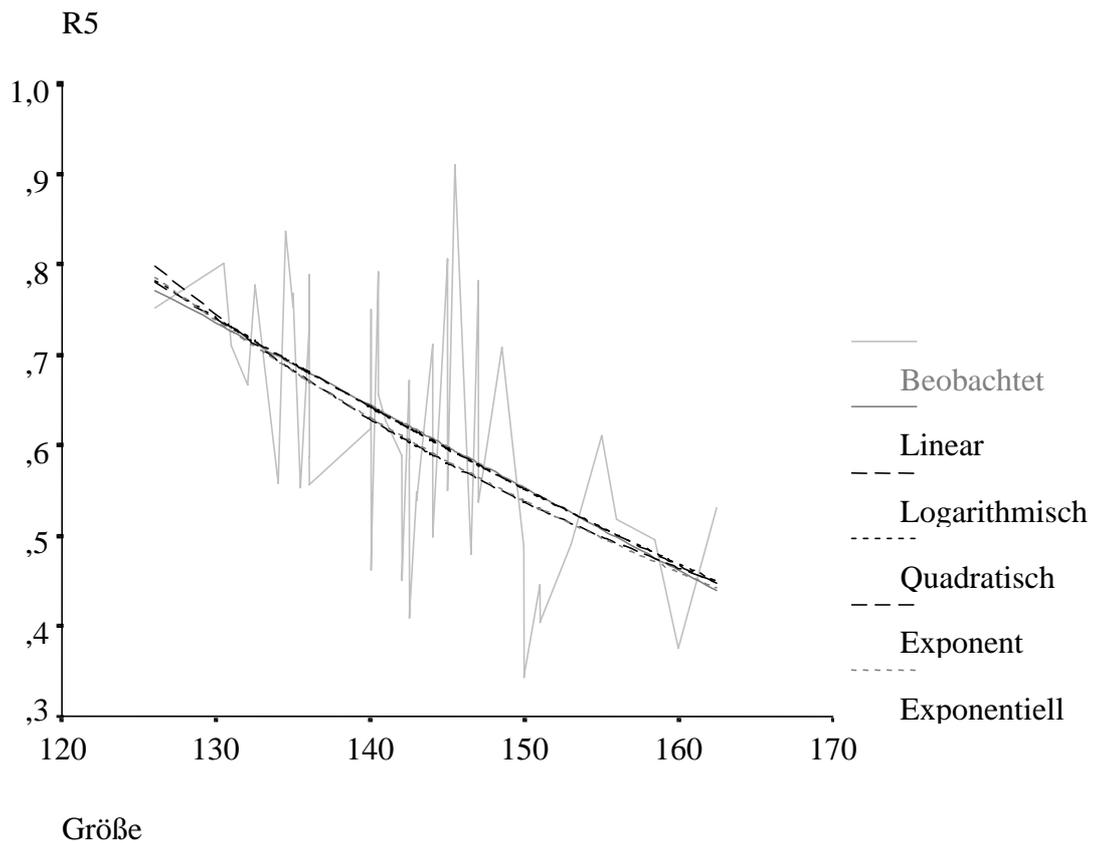


Abb. 10: Die Resistenz R_5 (kPa/(l/s)) ist gegen die Körpergröße (cm) aufgetragen. Die beobachteten Resistenzen bei 5 Hertz sind durch Geraden verbunden. Dieser "Zick-Zack-Kurve" sind verschiedene Funktionskurven angepaßt.

Die Regressionsgleichungen lauten für die Modelle:

- Linear $R5 = 1,8723 - 0,0088 * \text{Größe}$
- Quadratisch $R5 = 1,4458 - 0,0028 * \text{Größe} - 0,00002 * \text{Größe}^2$
- Log $R5 = 6,8253 - 1,2516 * \ln(\text{Größe})$
- Exponent $R5 = 27317,5 * \text{Größe}^{-2,1619}$
- Exponentiell $R5 = 5,2664 * e^{(-0,0152 * \text{Größe})}$

Der Grad der Anpassung des Kurvenmodells an die tatsächlich beobachteten Ergebnisse kann durch den Korrelationskoeffizienten r angegeben werden. Für die aufgeführten Modelle liegt er zwischen 0,516 und 0,535. Das lineare Modell nimmt mit $r = 0,520$ eine Mittelstellung ein, wobei allerdings die Unterschiede in den Korrelationskoeffizienten sehr gering sind. *Die Modelle passen somit alle etwa gleich gut.* Die Ausdehnung der Regressionsberechnung auf die drei Variablen Größe, Gewicht und Alter ergibt vergleichbare Ergebnisse, jedoch liegen die Korrelationskoeffizienten auf höherem Niveau (siehe unten).

Die Kurvenverläufe liegen eng beieinander und sind optisch kaum zu trennen. Sie zeigen somit innerhalb des beobachteten Probandenspektrums keine wesentlichen Differenzen untereinander bezüglich der Normwerterstellung anhand der Größe. *Es kann hier somit nicht entschieden werden, welches Modell den Verlauf der Resistanz $R5$ in Abhängigkeit der Größe am geeignetsten beschreibt, da sämtliche gewählten Modelle vergleichbar gute Ergebnisse liefern.*

3.2.2 Lineares Modell

Die Normwerterstellung erfolgte für die Ganzkörperplethysmographie und die Impuls-Oszillometrie getrennt für männliche und weibliche Probanden. Anhand der in Tabellen 7 und 8 aufgeführten Regressionsformeln lassen sich für die Probanden des untersuchten Altersspektrums individuelle Referenzwerte anhand Größe, Gewicht und Alter (soweit diese Einfluß auf die Regressionsfunktionen hatten) errechnen.

3.2.2.1 Ganzkörperplethysmographie

Tabelle 7: Regressionsgleichungen bodyplethysmographischer Parameter.

	Ges	Regressionsgleichung	R ²	R	RSD
R_{eff}	w	0,0032 * ge - 0,0090 * gr + 1,4967	0,39	0,63	0,080
R_{eff}	m	0,0036 * ge - 0,0077 * gr + 1,3412	0,20	0,44	0,093
R_{tot}	w	0,0013 * ge - 0,0097 * gr + 1,8553	0,33	0,57	0,139
R_{tot}	m	0,0100 * ge - 0,0156 * gr + 2,3661	0,31	0,56	0,111
R_{Mitte}	w	0,0035 * ge - 0,0099 * gr + 1,6282	0,40	0,64	0,086
R_{Mitte}	m	0,0045 * ge - 0,0069 * gr + 1,1859	0,14	0,37	0,101
R_{peak}	w	0,0021 * ge - 0,0105 * gr + 1,8380	0,28	0,53	0,128
R_{peak}	m	0,0027 * ge - 0,0098 * gr + 1,8141	0,19	0,44	0,134
R_{0,5}	w	0,0043 * ge - 0,0077 * gr + 1,2260	0,12	0,35	0,140
R_{0,5}	m	0,0074 * ge - 0,0086 * gr + 1,2693	0,16	0,40	0,126
R_{in}	w	0,0015 * ge - 0,0058 * gr + 1,1356	0,11	0,33	0,122
R_{in}	m	0,0040 * ge - 0,0124 * gr + 2,0287	0,26	0,51	0,132
R_{ineff}	w	0,0060 * ge - 0,0092 * gr + 1,3571	0,31	0,56	0,091
R_{ineff}	m	0,0049 * ge - 0,0086 * gr + 1,3310	0,21	0,46	0,098
R_{Mittein}	w	0,0033 * ge - 0,0071 * gr + 1,1416	0,24	0,49	0,086
R_{mittein}	m	0,0053 * ge - 0,0065 * gr + 1,0005	0,16	0,40	0,092
R_{ex}	w	-0,0015 * ge - 0,0110 * gr + 2,1536	0,29	0,54	0,161
R_{ex}	m	0,0015 * ge - 0,0140 * gr + 2,5626	0,24	0,49	0,185
R_{exeff}	w	0,0031 * ge - 0,0122 * gr + 2,0568	0,42	0,65	0,109
R_{exeff}	m	0,0037 * ge - 0,0097 * gr + 1,7158	0,21	0,45	0,117
R_{Mitteex}	w	0,0019 * ge - 0,0127 * gr + 2,1994	0,43	0,65	0,117
R_{Mitteex}	m	0,0037 * ge - 0,0071 * gr + 1,3380	0,10	0,31	0,128
sR_{eff}	w	0,0058 * ge - 0,0032 * gr + 0,8059	0,06	0,25	0,138
sR_{eff}	m	0,0039 * ge - 0,0025 * gr + 0,8647	0,02	0,15	0,177
sR_{tot}	w	1,08E-04 * ge + 0,0040 * gr + 0,3067	0,03	0,17	0,208
sR_{tot}	m	0,0131 * ge - 0,0108 * gr + 1,9486	0,16	0,40	0,209
sR_{Mitte}	w	0,0029 * ge - 0,0031 * gr + 0,9221	0,02	0,13	0,164
sR_{Mitte}	m	0,0058 * ge - 0,0014 * gr + 0,6232	0,07	0,26	0,182
sR_{peak}	w	0,0050 * ge - 0,0027 * gr + 0,9172	0,01	0,12	0,245
sR_{peak}	m	0,0032 * ge - 0,0030 * gr + 1,2118	0,01	0,08	0,263
sR_{0,5}	w	0,0044 * ge - 0,0013 * gr + 0,5317	0,01	0,11	0,249
sR_{0,5}	m	0,0112 * ge - 0,0060 * gr + 1,0060	0,12	0,35	0,218
sR_{effin}	w	0,0098 * ge - 0,0054 * gr + 0,8719	0,12	0,35	0,154
sR_{effin}	m	0,0070 * ge - 0,0067 * gr + 1,1863	0,07	0,27	0,179
sR_{totin}	w	0,0031 * ge + 0,0068 * gr - 0,4482	0,10	0,31	0,236
sR_{totin}	m	0,0043 * ge - 0,0088 * gr + 1,7999	0,07	0,26	0,196
sR_{Mittein}	w	0,0039 * ge - 0,0021 * gr + 0,5890	0,02	0,16	0,147
sR_{Mittein}	m	0,0078 * ge - 0,0036 * gr + 0,6920	0,12	0,34	0,160
sR_{effex}	w	0,0050 * ge - 0,0060 * gr + 1,3961	0,05	0,22	0,173
sR_{effex}	m	0,0035 * ge - 0,0029 * gr + 1,1054	0,01	0,12	0,207

	Ges	Regressionsgleichung	R ²	R	RSD
sR_{totex}	w	5,93E-04 * ge + 6,61E-04 * gr + 0,7851	0,00	0,04	0,251
sR_{totex}	m	-8,65E-04 * ge - 0,0048 * gr + 1,8047	0,02	0,15	0,290
sR_{Mitteex}	w	-3,38E-04 * ge - 0,0041 * gr + 1,3767	0,03	0,17	0,220
sR_{Mitteex}	m	0,0040 * ge + 0,0015 * gr + 0,4581	0,04	0,21	0,224
ITGV	w	0,0362 * gr - 3,6594	0,64	0,80	0,235
ITGV	m	0,0234 * gr - 1,8226	0,55	0,74	0,172
RV	w	0,0139 * gr - 1,2112	0,26	0,51	0,203
RV	m	0,0097 * gr - 0,5977	0,14	0,38	0,192
ERV	w	0,0223 * gr - 2,4487	0,37	0,61	0,250
ERV	m	0,0137 * gr - 1,2247	0,22	0,47	0,210
TLC	w	0,0642 * gr - 6,1007	0,74	0,86	0,326
TLC	m	0,0548 * gr - 4,5548	0,63	0,80	0,338

Ges = Geschlecht, m = männlich, w = weiblich, ge = Gewicht (kg), gr = Größe (cm), a = Alter (Tage), R² = Bestimmtheitsmaß, R = „Korrelationskoeffizient für multiple Analysen“, RSD = Reststandardabweichung. Atemwegswiderstände R in kPa/(l/s) und sR in kPa*s. ITGV, RV, ERV und TLC in Liter.

Die Regressionsanalysen für die Atemwegswiderstände wurden getrennt nach Geschlechtern anhand von Größe und Gewicht durchgeführt. Bei Berücksichtigung des Alters der Probanden wurden keine besser angepaßten Regressionsgleichungen errechnet, was durch die Bewertungskriterien R², R und RSD in vergleichbarer Höhe angezeigt wurde.

Für die Volumengrößen ITGV, RV, ERV und TLC wurden gut angepaßte Regressionsgleichungen in Abhängigkeit der Größe des Probanden gefunden.

Wendet man die für die Korrelationskoeffizienten r übliche verbale Beschreibung (2.5.1) auf den multiplen Korrelationskoeffizienten R an, so ergeben sich für die Atemwegswiderstände meist mittlere Korrelationen, wobei die Unterschiede jedoch beträchtlich sind. Für die weibliche Probandengruppe ergeben sich meist besser angepaßte Regressionsmodelle als für die männliche. Hier liegt das multiple R zwischen 0,31 für R_{Mitte ex} und 0,56 für R_{tot} während für die weibliche Gruppe Werte zwischen 0,33 für R_{in} und 0,64 für R_{Mitte} erzielt werden.

Für die spezifischen Atemwegswiderstände errechnen sich lediglich sehr geringe bis geringe Korrelationen.

Bei den bodyplethysmographischen Volumenparametern ITGV, RV, ERV und TLC erwies sich die größenabhängige Regression getrennt nach Geschlecht als Verfahren der Wahl. Alter und Körpergewicht hatten keinen die Anpassung der Regressionsformel verbessernden Einfluß. Auch hier zeigten sich höherer Korrelationskoeffizienten für den weiblichen Probandenanteil.

Die Regression gelingt für das ITGV und die TLC sehr zuverlässig, was sich durch einen multiplen Korrelationskoeffizienten R von hoher Korrelation zwischen 0,74 und 0,86 ausdrückt.

ERV und RV besitzen die niedrigsten Korrelationsindikatoren der plethysmographischen Volumina.

3.2.2.2 Impuls-Oszillometrie

Die Normwerterstellung des IOS wurde getrennt nach Geschlecht in Abhängigkeit der drei Variablen Größe, Gewicht und Alter durchgeführt. Ein eingehend untersuchtes logarithmisches Modell erzielte multiple Korrelationskoeffizienten, die je nach Parameter gering über oder unter den in Tabelle 8 aufgelisteten lagen.

Tabelle 8: Regressionsgleichung für impuls-oszillometrische Parameter.

	Ges	Regressionsgleichung	R ²	R	RSD
R5	w	$6,03E-05 * a + 0,0014 * ge - 0,0109 * gr + 1,8797$	0,41	0,64	0,097
R5	m	$-1,73E-04 * a + 0,0069 * ge - 0,0110 * gr + 2,5992$	0,51	0,71	0,096
R10	w	$1,25E-05 * a + 0,0015 * ge - 0,0086 * gr + 1,6310$	0,41	0,64	0,078
R10	m	$-1,42E-04 * a + 0,0054 * ge - 0,0084 * gr + 2,0738$	0,43	0,66	0,088
R15	w	$6,07E-08 * a + 1,95E-04 * ge - 0,0068 * gr + 1,4555$	0,37	0,61	0,075
R15	m	$-9,70E-05 * a + 0,0044 * ge - 0,0082 * gr + 1,8772$	0,34	0,59	0,092
R20	w	$-1,83E-05 * a - 8,04E-04 * ge - 0,0044 * gr + 1,1943$	0,25	0,50	0,078
R20	m	$-7,57E-05 * a + 0,0047 * ge - 0,0081 * gr + 1,7438$	0,29	0,54	0,960
R25	w	$-5,45E-05 * a - 3,43E-04 * ge - 0,0023 * gr + 0,9941$	0,16	0,39	0,076
R25	m	$-9,82E-05 * a - 0,0049 * ge - 0,0079 * gr + 1,7686$	0,32	0,57	0,093
R35	w	$-5,80E-05 * a + 0,0012 * ge - 0,0031 * gr + 1,0751$	0,17	0,41	0,073
R35	m	$-1,04E-04 * a + 0,0040 * ge - 0,0068 * gr + 1,6781$	0,32	0,56	0,088
X5	w	$-4,93E-05 * a + 0,0010 * ge + 0,0045 * gr - 0,6992$	0,33	0,57	0,057
X5	m	$1,20E-05 * a - 0,0011 * ge + 0,0044 * gr - 0,8342$	0,16	0,40	0,072
X10	w	$-5,16E-05 * a - 5,7427 * ge + 0,0041 * gr - 0,4270$	0,36	0,60	0,039
X10	m	$5,04E-05 * a - 0,0015 * ge + 0,0020 * gr - 0,4963$	0,18	0,42	0,047
X15	w	$-5,09E-05 * a - 0,0012 * ge + 0,0048 * gr - 0,4665$	0,31	0,56	0,049
X15	m	$4,09E-05 * a - 9,65E-04 * ge + 0,0011 * gr - 0,3094$	0,08	0,29	0,051
X20	w	$-5,66E-05 * a - 3,08E-04 * ge + 0,0044 * gr - 0,3737$	0,29	0,54	0,050
X20	m	$9,6E-06 * a - 2,10E-04 * ge + 4,13E-04 * gr - 0,0669$	0,01	0,09	0,048
X25	w	$-5,74E-05 * a + 8,49E-04 * ge + 0,0030 * gr - 0,1488$	0,24	0,49	0,047
X25	m	$-1,7E-05 * a - 5,3E-04 * ge + 3,13E-04 * gr + 0,1240$	0,02	0,13	0,049
X35	w	$-5,81E-06 * a + 0,0004 * ge - 3,42E-04 * gr + 0,2728$	0,00	0,07	0,046
X35	m	$-2,41E-05 * a - 0,0002 * ge - 8,58E-04 * gr + 0,4248$	0,07	0,26	0,049
Zrespir	w	$9,89E-05 * a + 0,0012 * ge - 0,0111 * gr + 1,8156$	0,38	0,62	0,103
Zrespir	m	$-1,60E-04 * a + 0,0068 * ge - 0,0116 * gr + 2,6755$	0,48	0,70	0,102
Z15	w	$3,83E-06 * a + 2,06E-04 * ge - 0,0069 * gr + 1,4572$	0,37	0,61	0,076
Z15	m	$-1,02E-04 * a + 0,0043 * ge - 0,0081 * gr + 1,8918$	0,35	0,60	0,091
Resonanzfr.	w	$0,0035 * a - 0,0028 * ge - 0,3522 * gr + 53,9789$	0,31	0,56	4,076
Resonanzfr.	m	$-8,92E-05 * a + 0,0340 * ge - 0,0120 * gr + 18,3374$	0,00	0,05	4,829

Erläuterung siehe Tabelle 7.

Die Anpassung einer Regressionsgleichung an die gesunden Probanden gelingt für die niederfrequenten, impuls-oszillometrischen Daten Reaktanz, Resistanz und Impedanz etwas besser als für die Bodyplethysmographie. Das heißt die Streuung der individuellen Parameter um die Normgerade ist bei der Impuls-Oszillometrie geringer, was u. a. durch das höhere multiple R ausgedrückt wird. Grundsätzlich bessere Anpassungen der Regression an weibliche oder männliche Probanden finden sich hier im Gegensatz zur Bodyplethysmographie nicht.

Innerhalb der Impuls-Oszillometrie ist die respiratorische Impedanz Z_{respir} mit 0,62 bzw. 0,70 und die Resistanz bei 5 Hertz mit 0,64 bzw. 0,71 hervorzuheben. Als respiratorische Impedanz wird der Gesamtwiderstand des respiratorischen Systems bei 5 Hertz bezeichnet. Für die Widerstände bei 5 Hertz werden bessere Anpassungen als für alle höherfrequenten Widerstände erzielt. Dies trifft auch auf die Reaktanz bei 5 Hertz zu.

Die Berechnung von Referenzwerten für die höherfrequenten Parameter liefert lediglich sehr geringe Korrelationen.

Für die neu eingeführten Parameter wurde die respiratorische Impedanz bei 15 Hertz nach der im Kapitel 2.2.3 gezeigten Methode berechnet und als Z_{15} bezeichnet. Auch sie zeigt vergleichbar gute multiple Korrelationskoeffizienten von 0,61 bzw. 0,60.

Betrachtet man die Koeffizienten in Zusammenhang mit ihren zugehörigen Variablen Größe, Gewicht und Alter, so zeigt sich sowohl bei der IOS als auch bei der Bodyplethysmographie, daß die Größe die bedeutendste Variable in der Prädiktion von lungenfunktionellen Parametern darstellt.

3.3 Methodenvergleich

Für die Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung und für das atemwegsgesunde Kollektiv wird der individuelle Referenzwert nach der in Kapitel 3.2.2 aufgeführten Regressionsformel berechnet. Die Differenz des tatsächlich beobachteten Meßwertes mit dem individuellen Referenzwert wird bestimmt und, wie in der Lungenfunktionsdiagnostik üblich, als prozentuale Abweichung vom Normwert ausgedrückt. Anhand dieser Abweichung wird die „diagnostische Aussagekraft“ (Validität) von IOS und Ganzkörperplethysmographie mittels den in Kapitel 2.5.3 erläuterten Methoden verglichen.

Die Ergebnisse dieses Vergleichs sind in Tabelle 9 zusammengefaßt und nach absteigendem Sensitivitätsindex geordnet. Unterschiede zu der ergänzenden Diskriminanzanalyse mit Bestimmung von Sensitivität und Spezifität sind so leicht erkennbar.

Das Ergebnis des t - Test ist ebenfalls in der Tabelle mit aufgeführt. Es besagt, daß der *Mittelwert* der Abweichung der Asthmatiker von ihrem individuellen Normwert meist höchst signifikant ($p \leq 0,001$) vom *Mittelwert* der Abweichung der nicht – Asthmatiker von ihrem individuellen Normwert abweicht. Wie bereits in Kapitel 2.5.3 erläutert, war ein signifikantes Ergebnis zu erwarten gewesen. Die undifferenzierte Betrachtung lediglich des *Mittelwertes* über die gesamte Gruppe ist für diese Fragestellung nur von begrenztem Nutzen und wird deshalb hier auch nicht weiter diskutiert. Eine differenzierte Bewertung der Methoden ist durch die Bestimmung von Sensitivität und Spezifität mittels Diskriminanzanalyse und die Sensitivitätsindices möglich.

Tabelle 9: Wie gut unterscheiden Impuls-Oszillometrie und Bodyplethysmographie zwischen dem gesunden und dem kranken Kollektiv?

	SI(NW)	p≤	kan	Korr	Sens	Spez	korr	class	Trennwert	SI(Wh)
Zrespir - Z15	4,83	0,0001	0,59	57,9	97,7	85,6	94			9,35
Zrespir	4,41	0,0001	0,65	65,8	98,9	88,8	34			6,92
sReff	3,06	0,0001	0,57	68,4	93,1	85,6	39			7,03
R5	2,90	0,0001	0,66	73,7	90,8	85,6	23			4,56
sReff in	2,89	0,0001	0,58	68,4	92,9	85,3	49			5,84
sRMitte	2,75	0,0001	0,54	65,8	90,8	83,2	46			4,70
Reff	2,67	0,0001	0,59	71,1	86,2	81,6	31			4,52
R5 - R15	2,66	0,0001	0,52	50,0	92,0	79,2	55			3,80
R5 - R10	2,62	0,0001	0,51	52,6	94,3	81,6	48			3,30
sReff ex	2,60	0,0001	0,54	71,1	89,3	83,6	31			2,94
sRMitte	2,55	0,0001	0,52	57,9	86,2	77,6	36			5,69
Reff in	2,48	0,0001	0,59	68,4	86,9	81,2	40			3,42
X10	2,43	0,0001	0,53	65,8	89,7	82,4	-0,053			4,46
sRpeak	2,39	0,0001	0,56	71,1	87,2	82,3	36			2,86
sRtot in	2,33	0,0001	0,52	60,5	92,0	82,4	38			4,61
RMitte in	2,30	0,0001	0,54	60,5	87,4	79,2	38			3,36
sRtot	2,30	0,0001	0,55	65,8	87,4	80,8	27			3,69
Rpeak	2,25	0,0001	0,57	68,4	84,9	79,8	30			2,71
R10	2,25	0,0001	0,64	71,1	86,2	81,6	18			3,71
RMitte	2,22	0,0001	0,52	60,5	83,9	76,8	28			3,43
sRmitte ex	2,20	0,0001	0,49	60,5	82,8	76,0	29,5			3,31
sRtot ex	2,12	0,0001	0,52	68,4	83,9	79,2	28			1,84
Reff ex	2,02	0,0001	0,53	71,1	82,1	78,7	24			2,40
Rin	1,87	0,0001	0,53	57,9	85,1	76,8	29			2,80
X5	1,85	0,0001	0,54	68,4	85,1	80,0	-0,062			2,71

	SI(NW)	p≤	kan Korr	Sens	Spez	korr klass	Trennwert	SI(Wh)
RMitte ex	1,81	0,0001	0,48	63,2	82,8	76,8	23	2,28
X15	1,80	0,0001	0,50	73,7	83,9	80,8	-0,045	3,91
X10 - X25	1,79	0,0001	0,49	60,5	82,8	76,0	-0,035	2,59
sR0,5	1,73	0,0001	0,45	60,5	83,7	76,6	37	3,61
R15	1,72	0,0001	0,58	65,8	80,5	76,0	15	2,92
Rtot	1,70	0,0001	0,52	68,4	81,6	77,6	20	2,21
Rex	1,58	0,0001	0,48	60,5	79,3	73,6	23	1,84
R0,5	1,40	0,0001	0,43	65,8	76,7	65,8	29	2,59
R20	1,34	0,0001	0,50	71,1	78,2	76,0	13	2,23
X20	1,27	0,0001	0,42	68,4	70,1	69,6	-0,031	2,82
R25	1,24	0,0001	0,48	65,8	72,4	70,4	12,5	1,98
dX/dV20	1,17	0,0001	0,38	52,8	79,5	71,4	0,072	2,57
dR/dV5	1,15	0,0020	0,34	61,6	79,5	74,0	-0,27	2,04
X25	0,77	0,0019	0,27	63,2	66,7	65,6	-0,02	1,48
RV	0,77	0,0012	0,29	50,0	66,7	61,6	10	0,97
RV/TLC	0,70	0,0080	0,24	42,1	62,8	56,5	9	1,25
ITGV	0,64	0,0022	0,27	50,0	67,8	62,4	6	1,21
ITGV/TLC	0,53	0,0231	0,20	57,9	60,9	60,0	4	0,76
TLC	0,27	0,1560	0,13	57,9	56,3	56,8	2	0,49

1. SI = Sensitivitätsindex (Grundlage: Normwernerstellung)

2. Signifikanzniveau: p = Irrtumswahrscheinlichkeit;

3. Diskriminanzanalyse: kan Korr = kanonische Korrelation; Sens = Sensitivität in Prozent; Spez = Spezifität in Prozent; korr klass = Anteil korrekt klassifizierter Probanden in Prozent, Trennwert in Prozent oder in kPa/(l/s) für die Reaktanzen X oder dimensionslos für volumenabhängige Resistanz und Reaktanz

Angefügt ist der Sensitivitätsindex für Wiederholungsmessungen SI(Wh).

3.3.1 Diskriminanzanalyse

Diese Vorgehensweise orientiert sich an der klinischen Praxis: Wird eine bestimmte prozentuale Abweichung vom individuellen Referenzwert überschritten (Cave: bei Reaktanzen unterschritten), so wird der Proband als obstruktiv eingestuft. Dieser Trennwert wurde durch die Diskriminanzanalyse für jeden Parameter einzeln festgelegt. Exemplarisch wird diese Klassifizierung in Tabelle 10 für die respiratorische Impedanz Zrespir und den spezifischen Atemwegswiderstand sR_{eff} bei dem Kollektiv der 38 diagnostizierten Asthmatiker dargestellt (Patienten der pulmonologischen Ambulanz).

Tabelle 10: Die Asthmatiker wurden durch ihre Abweichung vom Referenzwert klassifiziert. Da es sich um die Asthmatikerpopulation handelt, sind „k. O.“ („keine Obstruktion“) falsch klassifiziert (Klass)!

	sReff				Zrespir			
	gemessen	RW	Abw. (%)	Klass.	gemessen	RW	Abw. (%)	Klass.
m; 9a; 30kg;1,35m	0,65	0,65	-1	k. O.	0,80	0,76	6	k. O.
m; 9a; 34kg;1,43m	1,33	0,65	106	O.	0,87	0,78	11	k. O.
m; 9a; 34kg;1,49m	1,31	0,64	103	O.	1,15	0,79	46	O.
m; 9a; 26kg;1,34m	0,64	0,64	-1	k. O.	2,02	0,71	185	O.
m; 9a; 35kg;1,36m	1,08	0,63	70	O.	1,16	0,76	53	O.
m; 9a; 32kg;1,33m	0,90	0,63	44	O.	0,93	0,64	46	O.
m; 9a; 32kg;1,50m	0,93	0,68	37	k. O.	1,06	0,76	39	O.
m; 9a; 32kg;1,40m	1,02	0,68	51	O.	0,93	0,78	20	k. O.
m; 9a; 26kg;1,30m	0,89	0,65	37	k. O.	0,64	0,70	-8	k. O.
m; 9a; 41kg;1,39m	0,57	0,64	-11	k. O.	0,83	0,73	14	k. O.
m; 9a; 32kg;1,35m	1,02	0,62	66	O.	0,70	0,61	14	k. O.
m; 9a; 34kg;1,40m	1,65	0,66	149	O.	1,20	0,80	52	O.
m; 9a; 40kg;1,38m	3,92	0,66	494	O.	2,07	0,81	156	O.
w; 9a; 22kg;1,23m	1,51	0,54	179	O.	1,35	0,82	65	O.
w; 9a; 47kg;1,39m	0,63	0,58	9	k. O.	1,17	0,72	63	O.
w; 9a; 34kg;1,33m	0,82	0,60	37	k. O.	0,84	0,57	47	O.
w; 9a; 45kg;1,47m	0,83	0,55	51	O.	0,81	0,79	2	k. O.
w; 9a; 24kg;1,26m	0,96	0,54	77	O.	1,44	0,67	116	O.
w; 9a; 34kg;1,34m	1,41	0,58	141	O.	1,21	0,72	69	O.
w; 9a; 22kg;1,23m	0,71	0,64	12	k. O.	1,47	0,66	123	O.
m; 10a; 39kg;1,45m	1,38	0,66	110	O.	1,11	0,67	67	O.
m; 10a; 24kg;1,33m	0,75	0,68	12	k. O.	0,74	0,61	21	k. O.
m; 10a; 30kg;1,47m	0,80	0,63	27	k. O.	0,87	0,69	25	k. O.
m; 10a; 44kg;1,49m	1,29	0,67	94	O.	0,90	0,62	44	O.
m; 10a; 48kg;1,51m	1,23	0,62	99	O.	1,03	0,56	84	O.
m; 10a; 46kg;1,45m	0,93	0,57	63	O.	0,83	0,73	13	k. O.
m; 10a; 33kg;1,35m	0,83	0,61	36	k. O.	2,06	0,63	226	O.
m; 10a; 49kg;1,37m	1,07	0,66	63	O.	1,46	0,75	94	O.
m; 10a; 35kg;1,42m	1,13	0,65	73	O.	1,33	0,58	130	O.
m; 10a; 37kg;1,50m	1,05	0,64	65	O.	0,60	0,49	21	k. O.
m; 10a; 58kg;1,57m	1,04	0,65	58	O.	0,61	0,53	16	k. O.
m; 10a; 36kg;1,43m	2,01	0,65	209	O.	1,22	0,61	99	O.
m; 10a; 37kg;1,50m	1,14	0,70	62	O.	2,04	0,57	259	O.
m; 10a; 45kg;1,43m	1,17	0,69	71	O.	1,29	0,63	107	O.
m; 10a; 41kg;1,49m	0,75	0,64	18	k. O.	0,87	0,52	65	O.
m; 10a; 68kg;1,60m	1,48	0,56	166	O.	0,88	0,69	28	k. O.
m; 10a; 46kg;1,49m	0,88	0,60	46	O.	0,86	0,64	34	O.
m; 10a; 36kg;1,44m	1,03	0,69	49	O.	1,37	0,54	155	O.

m=männlich; w=weiblich; gemessen=Meßwert; RW=Referenzwert (kPa/(l/s)); Abw.=Abweichung (%)

Der zweite Patient in Tabelle 10 hat mit 1,33 kPa/(l/s) einen tatsächlich gemessenen spezifischen Atemwegswiderstand, der seinen individuellen Referenzwert (0,65 kPa/(l/s)) um 106% übertrifft. D. h. der sR_{eff} beträgt 206% der Norm. Der Trennwert für sR_{eff} wurde durch die Diskriminanzanalyse auf 139% der Norm (Tabelle 9) festgelegt. Folglich wird dieser Patient als obstruktiv („O“) klassifiziert. Die respiratorische Impedanz dieses Patienten übersteigt seinen individuellen Referenzwert lediglich um 6%. Der Trennwert liegt bei 34%, so daß dieser Patient fälschlicherweise als nicht obstruktiv („k. O.“ = keine Obstruktion) eingestuft wird.

26 der 38 Asthmatiker wurden durch sR_{eff} richtig identifiziert, d.h. eine relevante Atemwegsobstruktion wurde durch sR_{eff} gefunden. Durch Zrespir wurden 25 der 38 Asthmatiker richtig klassifiziert. Dies ergibt eine Sensitivität von 68,4% für sR_{eff} und 65,8% für Zrespir. Sensitivität, Spezifität und der prozentuale Anteil der insgesamt richtig klassifizierten Probanden sind in Tabelle 10 für sämtliche untersuchten Parameter der IOS und Ganzkörperplethysmographie zusammengefaßt. Ein Maß für das Gelingen der Diskriminanzfunktion (2.5.3) ist die kanonische Korrelation.

Wie eindeutig ein Proband als gesund oder krank klassifiziert wird, geht leider nicht in das Klassifizierungsergebnis mit ein. So sind für den sR_{eff} mit einem Trennwert von 39% beobachtete Ergebnisse von 36% und 37% über der Norm (7., 9., 16. und 27. Proband in Tabelle 10) in der Praxis problematisch. Derart knappe Ergebnisse (39% und 34,4%) werden für Zrespir (Trennwert 34%) nur bei zwei Patienten beobachtet.

3.3.2 Sensitivitätsindex

Der Sensitivitätsindex beschreibt im Gegensatz zur Diskriminanzanalyse, wie deutlich ein Ergebnis ausfällt.

Angeführt wird Tabelle 9 von der Impedanz Z_{respir} und der von ihr abhängigen Größe $Z_{\text{respir}} - Z_{15}$. $Z_{\text{respir}} - Z_{15}$ bestimmt sich aus der Differenz der Impedanz bei 5 Hertz und der Impedanz bei 15 Hertz.

Der Sensitivitätsindex besagt hier, daß die durchschnittliche Abweichung eines Probanden mit obstruktiver Ventilationsstörung im untersuchten Kollektiv von seinem Normwert 4,83 mal so groß ist, wie die Standardabweichung der Normpopulation von ihrer Normwerten. Anders ausgedrückt: Zwischen einem Kranken und seinem Normwert liegt durchschnittlich 5 mal die Standardabweichung. Dies zeigt sich auch in einem entsprechend groß gewähltem Trennwert von 94%. Erst wenn ein Proband seinen errechneten Normwert um 94% überschritten hatte, wurde er durch die Diskriminanzfunktion als „krank“ eingestuft. Weitere Impedanzdifferenzen schnitten in der Gesamtbewertung schlechter ab, lediglich $Z_{\text{respir}} - Z_{10}$ erzielte ähnliche Ergebnisse.

Ein gering niedrigerer Sensitivitätsindex wird von Z_{respir} erreicht. Der Trennwert liegt mit 34% ebenfalls niedriger. Die Ergebnisse der Diskriminanzfunktion weisen jedoch in die entgegengesetzte Richtung. Sowohl Sensitivität als auch Spezifität und somit der Anteil aller richtig klassifizierter fällt für Z_{respir} höher aus als für $Z_{\text{respir}} - Z_{15}$. Die kanonische Korrelation, die ein Maß für das Gelingen der Zuordnung in die gesund oder kranke Gruppe darstellt, zeigt für Z_{respir} bessere Anpassung an.

Von den impuls-oszillometrischen Daten schneiden R_5 und die abgeleiteten Differenzparameter etwas schlechter ab. Auffällig sind die Differenzparameter, die schlechter als R_5 alleine abschneiden, sowohl bezüglich Sensitivitätsindex als auch Diskriminanzanalyse.

Die Reaktanz X liefert die niedrigsten Ergebnisse bezüglich Sensitivitätsindex und Diskriminanzanalyse der impuls-oszillometrischen Daten. Im Gegensatz zu Impedanz und Resistanz liegt die aussagekräftigste Reaktanz bei 10 Hertz.

Wie bei der Resistanz so erzielen auch die Differenzparameter der Reaktanz schlechtere Ergebnisse als die jeweiligen Parameter alleine.

In Tabelle 9 sind exemplarisch nur die volumenabhängige Resistanz bei 5 Hertz dR/dV_5 und die volumenabhängige Reaktanz bei 20 Hertz dX/dV_{20} dargestellt, für die die

besten Indikatoren für eine Trennung in gesunde und kranke Probanden erzielt wurden. Weitere flow- oder volumenabhängige Widerstände zeigten aufgrund ihrer hohen Irrtumswahrscheinlichkeit p von 0,04 bis 0,87 bereits ihr Unbrauchbarkeit an.

Den Impedanzparametern folgend, liefert der spezifische effektive Atemwegswiderstand sR_{eff} die bodyplethysmographisch höchsten Ergebnisse bezüglich der Diskriminanzanalyse. Hier sind die Unterschiede zur Impedanz gering. $Z_{\text{respir}} - Z_{15}$ und sR_{eff} haben den gleichen Anteil von 85,6% richtig klassifizierter Probanden. Bezüglich des Sensitivitätsindex sind die Unterschiede deutlicher. Bei sR_{eff} liegen durchschnittlich drei Standardabweichungen zwischen den gesunden und kranken Probanden, bei der Impedanz sind es vier bis fünf.

Die spezifischen Atemwegswiderstände liegen vor den entsprechenden absoluten Widerständen und auch der Trennwert zwischen den gesunden und kranken Probanden liegt bei den spezifischen höher. Z. B. muß bei einem Probanden ein sR_{eff} von über 139% der Norm gemessen werden, um ihn als krank zu klassifizieren. Beim R_{eff} sind hierfür 131% ausreichend.

Innerhalb der Bodyplethysmographie erreichen die effektiven Widerstandsbestimmungen höhere Maßzahlen in der Diskriminanzanalyse und im Sensitivitätsindex, als die nach anderen Methoden bestimmten Atemwegswiderstände. Hierbei ist es irrelevant, ob spezifische, absolute oder nach Atemzugphasen getrennte Widerstände betrachtet werden.

Die bodyplethysmographische Bestimmung verschiedener Lungenvolumina und daraus abgeleitete Daten zur Diskrimination in eine gesunde und kranke Gruppe zeigen die höchsten in der Tabelle aufgeführten Irrtumswahrscheinlichkeiten. Nicht signifikante Ergebnisse wurden für das TLC erzielt. X_{25} , dR/dV_5 , RV, RV/TLC, ITGV und ITGV/TLC erreichten niedrigere Signifikanzniveaus. Bei allen diesen Volumina liegen die durchschnittlichen Abweichung der kranken Population innerhalb der einfachen Standardabweichung ($SI < 1$).

3.3.3 Sensitivitätsindex für Wiederholungsmessungen

In der letzten Spalte der Tabelle findet sich der *Sensitivitätsindex für Wiederholungsmessungen*. An der Spitze befindet sich mit einem SI(Wh) von 9,35 Zrespir-Z15. Im Vergleich zu SI ändert sich die Rangfolge nach absteigendem SI(Wh) sortiert folgendermaßen:

- Die spezifischen Widerstände erreichen mit SI(Wh) von 7,03 (sR_{eff}) bis 4,61 (sR_{totin}) die fünf höchsten Indizes nach Zrespir-Z15, lediglich unterbrochen von Zrespir mit 6,92.
- Die absoluten Widerstände R fallen etwas zurück.
- Die Impedanzen rücken etwas nach vorne. X10 hat einen SI(Wh) in vergleichbarer Höhe wie R5.

3.4 „Trapped air“

Bei Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen und Verdacht auf „air-trapping“ (klinische Untersuchung, Ganzkörperplethysmographie) wurde unter Zuhilfenahme der Heliumverdünnungsmethode „trapped air“ bestimmt. War der Anteil „gefesselter Luft“ am ITGV größer als 15%, wurde der Befund als pathologisch interpretiert. Es fanden sich sieben Patienten mit „trapped air“ Bezirken zwischen 19% und 39%.

Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten von „trapped air“ mit ausgewählten bodyplethysmographischen und impuls-oszillometrischen Parametern.

	R_{tot}	sR_{tot}	R_{eff}	sR_{eff}	Zrespir	R5	dR/dV5	X5	X20
trapped air	0,68	0,48	0,66	0,47	0,56	0,50	-0,67	-0,52	-0,61

Bei der IOS sind die Parameter mit den jeweils höchsten Korrelationskoeffizienten aus dem jeweiligen Frequenzspektrum dargestellt. Sie zeigen Koeffizienten im mittleren Korrelationsbereich.

Die volumenabhängige Resistanz bei 5 Hertz dR/dV_5 erzielt den höchsten Koeffizienten der impuls-oszillometrischen Parameter und liegt auf dem gleichen Niveau wie die plethysmographischen Widerstände R_{tot} und R_{eff} . Weitere flow- und volumenabhängige Resistanz- und Reaktanzparameter bei 5 und 20 Hertz erreichen Koeffizienten zwischen -0,37 und 0,61, wobei allerdings die flowabhängigen deutlich schlechter als die volumenabhängigen Ergebnisse abschnitten.

Auffällig sind die höheren Korrelationskoeffizienten der absoluten Widerstände als ihr spezifisches Pendant, wo doch die spezifischen direkt aus der Widerstandsgeraden bestimmt werden. Weiterhin auffällig ist, daß die Reaktanz bei 20 Hertz besser mit „trapped air“ korreliert als die Reaktanz bei 5 Hertz.

4. Diskussion

4.1 Methodenspezifische Fehlermöglichkeiten

Die Ergebnispräsentation einer Lungenfunktionsuntersuchung durch einen professionellen Computerausdruck vermittelt dem Nutzer ein scheinbar hohes Maß an diagnostischer Sicherheit. Leicht kann dabei der Einfluß von Untersucher und Patient auf die Untersuchung unterschätzt werden. Eine fehlerfreie Ergebnispräsentation bedeutet auch nicht, daß eine einwandfreie technische Meßwertaufnahme stattgefunden hat.

Die Mitarbeitsabhängigkeit und Beeinflußbarkeit von Spirometrie und Fluß - Volumen - Kurven ist hinreichend bekannt und braucht hier nicht diskutiert zu werden, zumal diese Verfahren nicht Schwerpunkte dieser Arbeit sind.

Methodische Probleme wurden bei Einführung der Ganzkörperplethysmographie in die klinische Diagnostik hinreichend erörtert (Berzon und Riedel, 1975; Nolte et al., 1968). Zwei „jüngere“ Fehlermöglichkeiten dieser Methode sollen kurz dargestellt werden: Der Einsatz einer „elektronischen BTPS Korrektur“ und die Anwendung der Plethysmographie bei Kindern.

Der hier verwendete Bodyplethysmograph der Firma Jaeger verzichtet auf einen BTPS (body temperature, atmospheric pressure, water saturation) -Beutel (Jaeger und Bouhuys, 1969; Jaeger und Otis, 1964; Jonson und Bouhuys, 1987) um die Umgebungsluft den intrathorakalen Verhältnissen anzupassen. Die durch den Probanden erwärmte und mit Wasser aufgesättigte Luft würde nun den durch die Atmung entstehenden Druckschwankungen in der Kammer aufgelagert werden und dementsprechend das Meßergebnis verändern. Diese Verfälschung wird durch die ASC (Automatischer Schleifen Computer) Kompensation eliminiert (Smidt et al, 1969; Woitowitz et al., 1969).

Derartige Gräte haben Vorteile in der Hygiene, der Einfachheit der Bedienung und im günstigeren Preis.

Graphisch bewirkt die ASC-Kompensation ein Aneinanderlegen der zuvor geöffneten Atemzugsschleife. Ob dadurch spezifisch die durch Erwärmung und Aufsättigung der Luft entstandenen Überlagerungen kompensiert werden oder ob gar Hinweise auf „trapped air“ bei einer „Keulenform“ der Widerstandsschleife durch die ASC Kompensation nicht einfach „glattgebügelt“ wurden, ist vom Autor nicht auszusprechen. Auch die Verwendung verschiedener Widerstandsbestimmungsmethoden würde dadurch eingeschränkt, da sich die Methoden durch die ASC-Kompensation eventuell aneinander annähern. Dies könnte dann Ursache für den ebenso hohen Korrelationskoeffizienten von R_{eff} und R_{tot} mit „trapped air“ (2.5.3) sein, wo doch R_{tot} gewisse theoretische Vorzüge hat.

Hoffarth et al. (1990) folgerten aus ihrer Arbeit, daß „der Einsatz neuerer computerisierter Bodyplethysmographen nicht unproblematisch ist. Während die Geräte eine zuverlässige Bestimmung des Atemwegwiderstandes erlauben, finden sich jedoch beim intrathorakalen Gasvolumen deutliche Abweichung gegenüber herkömmlichen Geräten.“ Geräte herkömmlicher Bauart werden in dieser Arbeit die Plethysmographen mit BTPS-Beutel genannt. Dies kann das eher schlechte Abschneiden der ITGV - Bestimmung im Methodenvergleich (Tabelle 9) erklären, obwohl sie in der klinischen Diagnostik als Hinweis für eine durch Atemwegsobstruktion ausgelöste Überblähung etabliert ist.

Peslin et al. (1996) bestimmten den spezifischen Atemwegwiderstand bei verschiedenen Atemfrequenzen mit dem Jaeger Masterscreen Body, Version 4.0, und zogen die Bilanz "that the electronic BTPS correction of the instrument was inadequate". Mit abnehmender Frequenz nahm der Atemwegwiderstand ab. Sie empfahlen, den Probanden mit der höchstmöglichen Atemfrequenz hecheln zu lassen, wie es bei Einführung der Ganzkörperplethysmographie 1955 üblich war. Auch Stocks und Beardsore (1989) empfahlen diese Vorgehensweise. Bartner und Campbell (1973) sind jedoch der Ansicht, daß insbesondere bei Patienten mit Atemwegserkrankungen der Atemwegwiderstand durch hecheln unterschätzt würde.

Weitere Untersuchungen zur Analyse dieses Problems sollten durchgeführt werden. Es würde sich z. B. ein Vergleich mit der funktionellen Residualkapazität, bestimmt durch die Heliumverdünnungsmethode, anbieten.

Die Anwendung der Ganzkörperplethysmographie im Kindesalter stellt an die Meßgräte und an den Untersucher erhöhte Anforderung. Folgendes, vereinfachtes Beispiel dient der Veranschaulichung: Ein erwachsener Proband vermindert das Volumen des Plethysmographen von 830 Liter auf etwa 730 Liter. Bei einem Atemzugsvolumen von 0,5 Litern mißt der Druckwandler Veränderungen, die durch Volumenänderungen von 0,07% des im Plethysmographen vorhandenen Luftinhalts (730 l) ausgelöst sind. Bei einem Kind mit dem halben Körpervolumen (50 l) und geringerem Atemzugsvolumen (300 ml) müssen nun Druckänderungen ausgelöst durch lediglich 0,04 % ($(0,3 \text{ l} / 780 \text{ l}) * 100$) des vorhandenen Luftinhalts gemessen werden. Die Empfindlichkeit des Meßaufnehmers muß nun höher sein als beim Erwachsenen, um auch entsprechend kleine Veränderungen nachzuweisen.

Bei ausreichender Empfindlichkeit ist seitens des Untersuchers auf die Vermeidung zusätzlicher Luftbewegungen, z. B. durch einen unruhigen, zappeligen Probanden, zu achten.

Weitergehende Untersuchungen sind auch hier angezeigt, zumal auch keine Arbeiten zu diesem speziellen Thema gefunden werden konnten.

Die Impuls-Oszillometrie liefert zwar durch Angabe der physiologischen Teilkomponenten R und X eines Gesamtwiderstandes Z bei mehreren Frequenzen anspruchsvolle Ergebnisdarstellungen. Der technisch-apperative Meßaufwand ist jedoch geringer als bei der Ganzkörperplethysmographie.

Empfehlungen für technische Standards (Zwart et al., 1991) sind vereinbart worden. Die Aufarbeitung der Daten, insbesondere der schnellen Fourier - Transformation (Landser et al., 1979; Kremer, 1969; Weber 1971), erfolgt computerisiert. Dem Anwender bieten sich folglich kaum Einflußmöglichkeiten.

Wesentlichste Fehlerquellen liegen folglich bei dem Probanden und dem Untersucher. Auf die Vorbereitung des Probanden, wie bereits von verschiedenen Autoren (Michaelson et al., 1975; Pham et al., 1995) beschrieben, ist zu achten.

Während der Untersuchung sollen mögliche Artefakte vermieden werden. So verhindert der Glottisverschluß bei einem Schluckvorgang die meßtechnische Beurteilung der

Atemwege. Zur Überwachung wurde vom Autor die Graphik der Auftragung der Impedanz gegen das Verschiebevolumen (2.3.4) herangezogen. Die Impedanzdaten sollten sich bei dem ständigen Wechsel von Inspiration zur Expiration überlagern, da es sich ja um eine stetige Wiederholungsmessung handelt. Zeigen sich sprunghafte Ausläufer, wie z. B. ein plötzlicher Impedanzanstieg, so wurde dies als Artefakt gedeutet, wie z. B. ein Glottisverschluß bei einem Schluckvorgang. Bei einer ausreichend langer Meßdauer spielt ein einmaliger Artefakt keine Rolle, da er dann bei der Vielzahl von Meßvorgängen im Durchschnitt sich praktisch nicht bemerkbar macht. Es sollte jedoch dennoch computertechnisch die Möglichkeit eingeführt werden, derartige Artefakte aus der Berechnung herauszunehmen.

Diese empirisch gewonnenen Erfahrungen sollten durch weitere klinische Beobachtung geprüft werden.

4.2 Reliabilitätstestung

4.2.1 Reproduzierbarkeit

4.2.1.1 Spirometrie und Fluß - Volumen - Messung

Die Reproduzierbarkeit von Spirometrie und Fluß-Volumen-Messung kann insgesamt als sehr gut bewertet werden, insbesondere im Vergleich zur Bodyplethysmographie und IOS. Vor allem die Bestimmung der Vitalkapazität ist bei wiederholter Messung kaum Schwankungen unterworfen.

Hutchison et al. (41) fand die Vitalkapazität ebenfalls als stabilste Methode. Die Unterschiede in der Reproduzierbarkeit der Fluß - Volumen - Messung zur Spirometrie waren jedoch geringer und nicht mit Variationskoeffizienten von 6,5% bis 9,6% etwa doppelt so hoch wie die der Spirometrie.

MEF 25 ist bei Hutchison et al. der Parameter der Fluß - Volumen - Messung, der die geringste Variabilität aufweist, was in der eigenen Arbeit nicht bestätigt werden konnte. Die von Mead et al. (1967) getroffene Aufteilung der Fluß - Volumen - Kurve in drei

Abschnitte kann zur Erklärung herangezogen werden: Die Spitzenflüsse des ersten Segments sind durch das motivierte, aktive Ausstoßen der Luft mit arbeitsabhängig. Der mittlere Bereich ist durch das Erreichen einer Flußlimitierung (Sly und Robertson, 1990) alleine durch die elastischen, thorakalen Rückstellkräfte gekennzeichnet und somit mit arbeitsunabhängig. Im dritten Segment muß über die Rückstellkräfte hinaus durch aktive, thorakale Muskelkontraktion wieder Luft ausgepreßt werden. Die Grenzen sind, insbesondere bei Kindern, nicht exakt festzulegen und werden folglich auch in der Literatur (Niggemann, 1992; Sly und Robertson, 1990) nicht einheitlich beschrieben. Auf die Ergebnisse dieser Studie angewandt bedeutet dies, daß sich der mit arbeitsunabhängige, stabilere Bereich hier wohl um MEF 50 anordnet, während er bei Hutchison et al. um MEF 25 lag.

4.2.1.2 Ganzkörperplethysmographie

Das die verschiedenen Lagen der Widerstandsgeraden in der Widerstandskurve und somit die Art der Widerstandsbestimmung (2.3.3) durchaus Folgen für eine Auswertung eines Befundes hat, zeigt Tabelle 4 eindrucksvoll: Der Variationskoeffizient unterscheidet sich bei der Bestimmung des Atemwegwiderstandes nach der $R/sR_{0,5}$ Methode zur R/sR_{eff} Methode um 100%. Lediglich die Angabe von R_{aw} (Atemweg, airway), wie in der Literatur bei Atemwegwiderstandbestimmungen oft praktiziert, ist demnach nicht präzise. Obwohl es sich bei der Plethysmographie um eine „alte“, gut untersuchte Methode handelt, sind hier weiterführende Untersuchungen nötig. Folgende Erklärungen sind denkbar:

- Die Atemwegwiderstände repräsentieren unterschiedliche Abschnitte des Bronchialsystems. Unterschiedliche Orte mit anderen anatomischen Strukturen haben auch eine andere Variabilität.
- Die Verwendung der BTPS-Korrektur erfolgte bei Bedarf, d. h. bei offenen Widerstandsschleifen. Hierdurch kann eine gewisse Variabilität entstehen, die sich auf die einzelnen Widerstände aber unterschiedlich auswirkt (Abb. 7 und 8).

- Eine nicht optimale Aufzeichnung des Alpha-Winkels (2.2.2) oder eine andere interne Verarbeitung der Daten kann vielleicht den Sachverhalt erklären. Hierfür fanden sich zwar keine konkreten Hinweise, jedoch äußerten Hoffarth et al. (1990) bereits diese Vermutung.

Im Methodenvergleich wurde auf die Verwendung der zuverlässigeren Atemwegswiderstandsmeßmethoden geachtet.

Gute Retest-Stabilität erreicht mit einem Variationskoeffizienten CV_{md} von 8,7% (sR_{eff}) bzw. 9,6% (R_{eff}) nur die Bestimmung des effektiven Atemwegswiderstandes. Eingeschränkt kann dies noch für die Bestimmung des mittleren und totalen Atemwegswiderstandes gelten. Daß Atemwegswiderstandsbestimmungen getrennt für In- und Expiration durchweg höhere Variationskoeffizienten zeigen, kann damit zusammenhängen, daß die Lagebestimmung einer Geraden zur Widerstandsbestimmung in einer „halbierten“ Kurve (2.3.3) schwierig und etwas unpräziser durchzuführen ist. Da der Atemwegswiderstand R unter anderem aus dem spezifischem Atemwegswiderstand sR und dem intrathorakalen Gasvolumen $ITGV$ bestimmt wird (2.2.2), und somit sich zwei Variationskoeffizienten im Sinne einer „Fehlerfortpflanzung“ im Variationskoeffizienten des Atemwegswiderstands R einbringen, ist es leicht einsehbar, daß er theoretisch stets größer als derjenige des analogen spezifischen Widerstandes ist, was in Tabelle 4 bestätigt wird.

Die Berechnung des intrathorakalen Gasvolumens $ITGV$ weist mit einem Variationskoeffizient für den durchschnittlichen Abweichungsbetrag CV_{md} von 5% eine gute Reproduzierbarkeit auf. Daraus kann u. a. gefolgert werden, daß Kinder in der untersuchten Altersstufe von neun bis elf Jahren keine großen Probleme mit der frustranen Atmung gegen einen geschlossenen Shutter haben (2.3.3; Dab und Alexander, 1976 und 1978). Die inspiratorische Vitalkapazität VC_{in} wurde für die plethysmographischen Berechnungen der totalen Lungenvolumenkapazität TLC und der inspiratorischen Kapazität IC separat ermittelt und hat einen vergleichbaren Variationskoeffizienten wie in der Spirometrie. Die oberen fünf Plätze der Tabelle mit

hoher Reproduzierbarkeit sind somit durch die Bestimmung der Parameter aus dem intrathorakalen Gasvolumen und der Vitalkapazität erklärbar (2.3.1), die beide eine hohe Stabilität aufweisen. Die niedrigeren Variationskoeffizienten des expiratorischen Reservevolumens ERV und des Residualvolumens können analog zur obigen spirometrischen Interpretation als Effekt der variablen Atemmittellage gedeutet werden.

4.2.1.3.....Impuls - Oszillometrie - System IOS

Flow- und volumenabhängige Resistanz und Reaktanz wurden nur exemplarisch anhand der volumenabhängigen Resistanz bei 5 Hertz und Reaktanz bei 20 Hertz dargestellt, da sich in der weiteren Testung eine unbedeutende Reliabilität zeigte.

Die Reproduzierbarkeit ist im Vergleich eher gering, was teilweise mit der mathematischen Zusammensetzung aus Widerstand und Volumen erklärbar ist.

Grundsätzlich war zu erwarten, daß die Variabilität im Sinne einer „Fehlerfortpflanzung“ bei einem mathematisch zusammengesetzten Parameter steigen mußte. Dies kann die Variationskoeffizienten des Abweichungsbetrages für die Differenz der Impedanzen bei 5 und 15 Hertz $Z_{5\text{H}}-Z_{15\text{H}}$ von 15,2% und der Resistenzen bei 5 und 10 Hertz R_5-R_{10} von 18,9% erklären. Bei der Differenz der Reaktanzen bei 10 und 25 Hertz $X_{10}-X_{25}$ wurde wieder auf die Berechnung von Prozentwerten verzichtet. Erwartungsgemäß ist der Abweichungsbetrag der Differenz größer als der bei der X_{10} oder X_{25} .

Insgesamt zeigen sämtliche Widerstandsparameter der IOS, mit Ausnahme der mathematisch abgeleiteten Größen, gute Reproduzierbarkeit. Sie erreichen zwar nicht die hervorragend niedrige Variabilität der spirometrischen Daten. Jedoch ist die IOS in dieser Beziehung der Ganzkörperplethysmographie zumindest gleichwertig, tendenziös sogar als etwas stabiler bei Wiederholungsmessungen zu interpretieren.

Timonen et al. (1997) untersuchten sofortige, tägliche und wöchentliche Variationen der oszillometrischen Resistanz und der Spirometrie bei sieben- bis zwölfjährigen Kindern mit chronischen, respiratorischen Beschwerden. Die täglichen Variationskoeffizienten für die Spirometrie lagen etwas niedriger und für die oszillometrische Resistanzbestimmung etwa 1% höher. Obwohl Timonen et al. Patienten mit respiratorischen Beschwerden untersuchten, und für sie somit nur schwer erkennbar war, ob Variationen nicht auch krankheitsbedingt sind, darf der Vergleich mit der aktuellen Studie doch als Bestätigung für beide Arbeiten interpretiert werden.

4.2.2 Korrelation („Paralleltest – Reliabilität“)

Zum Vergleich: Die Ergebnisse der Spirometrie und Fluß - Volumen - Messung zeigten nur geringe und mittlere Korrelationen mit den Widerstandsbestimmungen aus Impuls-Oszillometrie oder Bodyplethysmographie. Die jeweils höchsten Koeffizienten r wurden durch Korrelation von FEV1 mit R5 ($r = -0,57$; $p \leq 0,001$) bzw. R_{tot} ($r = 0,68$; $p \leq 0,001$) erreicht. Die niedrigen Korrelationen im Vergleich zu den folgenden impuls-oszillometrischen mit plethysmographischen Daten resultieren vermutlich daraus, daß nicht nur unterschiedliche Meßmethoden miteinander in Beziehung gesetzt wurden, sondern physikalisch unterschiedlich definierte Parameter. Allerdings konnten von Steinbrugger et al. (1995) und Lebeque et al. (1991) Korrelationskoeffizienten von R5 mit FEV1 bis zu 0,87 gefunden werden.

Ähnlich verhält es sich mit den mathematisch abgewandelten impuls-oszillometrischen Größen aus Tabelle 6. Durch Subtraktion bzw. Division wurden die Parameter in der Aussage verändert, so daß eine Korrelation wie bei den beiden reinen Widerständen auch nicht zu erwarten war. Zumal auch hier mit einer Fehlerfortpflanzung im bereits mehrfach beschriebenen Sinne zu rechnen ist.

Die bessere Korrelation impuls-oszillometrischer Widerstände mit R als mit sR ist theoretisch zu erwarten gewesen, da der spezifische Atemwegswiderstand Ergebnis eines „spezifischen plethysmographischen Meßvorgangs“ ist und physikalisch nicht auf

die IOS übertragen werden kann. Der Korrelationskoeffizient r für R_5 mit R_{aw} betrug bei Steinbrugger et al. (1995) 0,9. Für den spezifischen Atemwegswiderstand sR konnten keine Korrelationsberechnungen mit der Impuls-Oszillometrie gefunden werden.

Da sR nach physikalischer Auslegung eigentlich unzureichend ist (2.2.2), sollte R der Vorzug gewährt werden. In der Praxis hat sR jedoch bestimmte Vorteile (2.2.2), die besonders durch die erschwerte ITGV - Bestimmung im Kindesalter erklärbar sind. Da hier jedoch aus den Reproduzierbarkeitsberechnungen eine zuverlässige ITGV - Bestimmung abgeleitet werden kann, ist somit auch die R -Berechnung als zuverlässig interpretierbar.

Die hier verwendete IOS ermittelt die Widerstandsdaten aus allen der Spontanatmung aufgelagerten Signalen (2.2.3). Eine Trennung in In- und Expiration ist technisch zwar möglich, ausgegeben werden jedoch nur die durchschnittlichen Ergebnisse. Somit entsprechen die impuls-oszillometrischen Widerstände theoretisch den atemphasen-unabhängigen Widerständen der Plethysmographie. Die Korrelationen müßten hier folglich am größten sein, was jedoch nicht der Fall ist.

Bei Betrachtung der Atemphasen treten methodenspezifische Einflußfaktoren auf. Während das zeitliche Atemverhältnis von In- zu Expiration die plethysmographische Widerstandsbestimmung nicht beeinflußt, werden bei der Impuls-Oszillometrie in der länger dauernden Phase (Expiration, insb. bei obstruktiven Ventilationsstörungen) auch mehr Messungen vorgenommen. Weiterhin müßte dem oszillometrischen Signal bei Inspiration ein höherer Widerstand durch die aktive muskuläre Thoraxerweiterung entgegengebracht werden, als bei der (im physiologischen Bereich) passiv erfolgten Expiration, da oszillometrisch der Gesamtwiderstand des gesamten pulmonalen Systems bestimmt wird.

Inwieweit die eben genannten und weitere Einflußfaktoren eine Rolle spielen, sollte weiteren Arbeiten mit Durchführung von Atemzugsanalysen überlassen werden. Zumal sind die Unterschiede im Korrelationskoeffizienten eher gering ausgeprägt, so daß hier die Zuordnung von Parametern der IOS zu plethysmographischen Atemzugsphasen sehr vorsichtig erfolgen sollte.

Die impuls-oszillometrische Bestimmung der Widerstände für Ex- und Inspiration getrennt sollte dem Anwender zugänglich gemacht werden. Computerintern findet zwar eine getrennte Meßwerterfassung und -aufarbeitung statt, was an der differenzierten Spektralgraphik ersichtlich ist. Die Parameter werden jedoch nicht als Zahlenwert ausgegeben.

Einer Erklärung bedürfen die Ergebnisse der Impedanz Z_{respir} . Als Gesamtwiderstand des pulmonalen Systems wäre bei Betrachtung nur von Tabelle 6 eine höhere Korrelation mit den bodyplethysmographischen Parametern zu erwarten gewesen, zumal Resistanz, Reaktanz und Impedanz mathematisch eng zusammenhängen.

Die Impedanz Z_{respir} bezieht sich auf 5 Hertz und wird somit aus X_5 und R_5 berechnet (2.2.3). Die Reaktanz bei 5 Hertz weist jedoch schlechtere Korrelationsparameter mit den plethysmographischen Widerständen auf (z. B. mit R_{eff} $r = -0,68$) als die Reaktanz bei 5 Hertz, so daß schlechtere Korrelation für die Impedanz bei 5 Hertz Z_{respir} resultiert.

Für eine Impedanz, die aus der mit den plethysmographischen Parametern am besten korrelierender Resistanz bei 5 Hertz und Reaktanz bei 10 Hertz errechnet wurde, ergeben sich Korrelationskoeffizienten, die meist zwischen den Korrelationskoeffizienten von X_{10} und R_5 liegen oder sich um 0,01 von diesen unterscheiden. Zum Beispiel korreliert eine derartig errechnete Impedanz mit R_{eff} mit $r = 0,83$.

4.3 Referenzwerterstellung

4.3.1 Nicht lineares Modell

Überträgt man die errechneten Modelle auf Probanden im Altersbereich oberhalb und unterhalb der hier beobachteten Kinder von neun bis elf Jahren, so werden die Unterschiede deutlich (Abbildung 11).

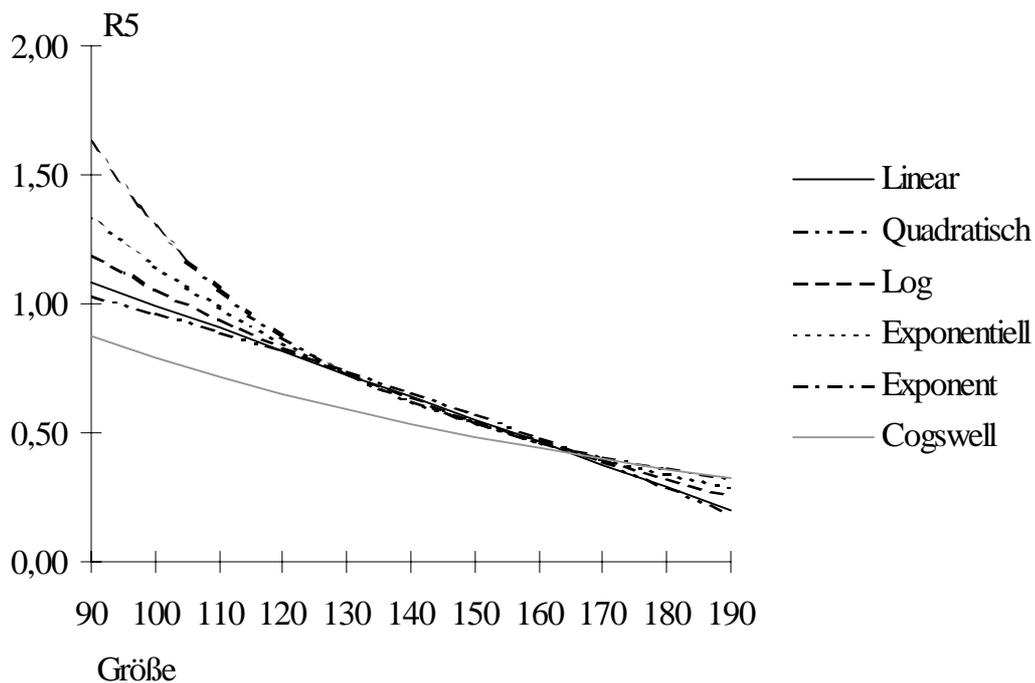


Abb. 11: Extrapolation der Regressionsmodelle auf Körpergrößen außerhalb des hier beobachteten Probandenspektrums. Zum Vergleich die Referenzwerte von Cogswell et al. (114).

Im Bereich von etwa 120 cm bis 170 cm Körpergröße liefern die verschiedenen Regressionsmodelle ähnliche Ergebnisse, was in der Abbildung durch die geringe Unterscheidbarkeit der Kurven zur Geltung kommt.

Unterhalb von 120 cm errechnen sich besonders für das Exponent- und Exponentialmodell tendenziös hohe Normwerte, insbesondere im Vergleich zu den Referenzwerten von Cogswell et al. (1975). Die logarithmischen, quadratischen und linearen Regressionsergebnisse liegen auch in diesem Bereich eng beieinander. Der konvex-bogige Verlauf der quadratischen Funktionskurve erscheint jedoch im Vergleich mit den Referenzwerten von Cogswell et al. und vielen anderen Referenzwerterstellungen für

Lungenfunktionsparameter (Quanjer et al., 1989) nicht sinnvoll. Typisch ist ein schwach konkavbogiger Kurvenverlauf wie z. B. bei dem logarithmischen Modell.

Ab 160 cm schneiden sämtliche Regressionsmodelle die Referenzkurve von Cogswell, nachdem sie bei geringeren Körpergrößen z. T. deutlich darüber lagen und nehmen tendenziös sehr niedrige Widerstandswerte an.

Somit stoßen die alinearen Regressionsberechnungen bei der Modellbestimmung für lediglich ein schmales Altersspektrum von neun bis elf Jahren an ihre Grenzen. Wie aus Abbildung 10 ersichtlich, bestimmt sich die Normwertkurve für die kleinsten und größten Probanden lediglich anhand einiger weniger beobachteter Widerstandswerte R_5 . Läge der Normwertbestimmung eine theoretische Normpopulation mit Körpergrößen auf der 50. Perzentile (Prader et al., 1988) zugrunde, beschränkte sich der Körpergrößenbereich auf 134 cm bis 148 cm. Der in Abbildung 10 angegebene Bereich von 126 cm bis 163 cm ergibt sich aus Körpergrößen, die sich einer Normalverteilung angleichend zu beiden Seiten der 50. Perzentile anordnen. Diese Körpergrößen kommen somit wesentlich geringer vor, beeinflussen jedoch den Krümmungsradius einer alinearen Funktion durch ihre „Monopolstellung“ für diesen Größenabschnitt übermäßig.

Eine lineare Funktion zeigt sich durch derartige Irritationen wenig beeinflussbar, da sie schlichtweg keinen Krümmungsradius hat. Ihre Neigung wird stärker von den Widerstandsparametern R_5 im zentralen Bereich bestimmt, da hier wesentlich mehr Meßparameter vorhanden sind. Zudem zeigt ein Vergleich mit Cogswell et al. und weiteren Autoren (Quanjer et al., 1989), daß der Kurvenverlauf im Bereich von neun bis elf Jahren sehr gut durch eine Gerade angenähert werden kann. Dies zeigt sich in der starken Kurvenüberlagerung in Abbildung 10 und 12, und durch den optisch fast linearen Verlauf der Regressionskurve von Cogswell et al. im zu untersuchendem Alters- bzw. Größenbereich.

Bei dem hier zu untersuchendem Probandenspektrum ist also eine lineare Regression von Vorteil. Bei Betrachtung eines breiteren Altersspektrums werden sicherlich die Vorteile der nicht linearen Funktionen überwiegen, wobei die Beschreibung der Referenzpopulation anhand eines logarithmischen Modells am erfolgversprechendsten scheint.

4.3.2 Multiples lineares Modell

Es wurde ein lineares (Gerade) Modell getrennt nach Geschlecht in Abhängigkeit von Größe, Alter und Gewicht (multipel, da drei Parameter) erstellt, soweit diese drei Größen Einfluß auf die Regression nahmen.

4.3.2.1 Ganzkörperplethysmographie

Normwerte für den Atemwegswiderstand R wurden bereits mehrfach erstellt (Quanjer et al., 1989). Als problematisch ist nach dem bisher hier Dargestellten zu bewerten, daß die Normwerte allgemein für R_{aw} ($aw = airway$) angegeben wurden. Eine präzise Trennung nach der Bestimmungsmethode für den Atemwegswiderstand, wie hier in dieser Arbeit dargestellt, wurde bei keinem Autor gefunden. Es wurden pädiatrische Arbeiten von zwölf verschiedenen Autoren betrachtet. Davon verwenden sechs ein lineares Modell, jeweils einmal in Abhängigkeit des Gewichts (Düggelin und Bühlmann, 1980) oder des ITGV (Nolte, 1969) und viermal in Abhängigkeit der Größe (Cogswell et al., 1975; Godfrey et al., 1970; Haluszka, 1963; Wenig und Levison, 1969). Von diesen nahmen drei die Normwerterstellung getrennt nach Geschlechtern vor. Vier Autoren (Dab und Alexander, 1979; De Swiniarski et al., 1982; Kamel et al., 1969; Michaelson et al., 1978) benutzten ein exponentielles Modell (3.2) und zwei (Hardt und Leben, 1976; Zapletal et al., 1982) ein logarithmisches Modell. Kein Autor verwendete ein multiples Modell, wobei dieses Verfahren erst durch Einsatz moderner Computerprogramme stark vereinfacht wurde.

Der Betrag des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson lag für die linearen Modelle zwischen 0,34 und 0,80, für die exponentiellen Modelle zwischen 0,41 und 0,80 und für die logarithmischen Modelle zwischen 0,57 und 0,78. Vergleicht man diese Ergebnisse mit dem multiplen Korrelationskoeffizient der hier angewandten multiplen Korrelation für die wohl gebräuchlichsten Atemwegswiderstände R_{tot} und R_{eff} , so sind die hier

gefundenen Regressionsgleichungen im gleichen Bereich anzusiedeln. Einschränkend muß natürlich berücksichtigt werden, daß der Korrelationskoeffizient r aus mathematischen Gründen nur bedingt mit dem multiplen Korrelationskoeffizienten R verglichen werden kann. Ein weiterer Vergleich der Reststandardabweichungen bestätigte jedoch diese Interpretation.

Auch die schlechte Anpassung der spezifischen Widerstände findet in Arbeiten anderer Autoren Bestätigung. Haluszka (1963) erreicht einen Korrelationskoeffizient r der Regression von 0,16 für die männliche und 0,17 für die weibliche Normwertgruppe (RSD = 0,29 bzw. 0,23). Doershuk (1974) bestimmt die RSD im relevanten Altersbereich mit 0,137. Dab (1979) legt den spezifischen Atemwegswiderstand bei Betrachtung eines sehr breiten Alters- bzw. Größenspektrums auf 1,0 kPa/s ohne Angabe von r oder RSD fest.

Die Ergebnisse der Regressionsberechnung für die spezifischen Atemwegswiderstände schränken deren Verwendung als Normwerte ein, da die Streuung um die Regressionsgerade bereits bei der Normpopulation groß ist. Sie ist vermutlich Ausdruck der bereits oben erläuterten, physikalisch unzureichenden Widerstandsbestimmung.

Normwarterstellungen für die totale Lungenkapazität wurden in 22 Arbeiten verschiedener Autoren gefunden, jedoch wurde sie dort meist mit der Helium- oder Stickstoffverdünnungsmethode durchgeführt. Sechs Arbeiten ermittelten das TLC mittels der Ganzkörperplethysmographie, wobei die Autoren alle die Normwarterstellung getrennt nach Geschlecht vornahmen. Die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen 0,66 (Dab und Alexander, 1979) und 0,96 (Zapletal et al., 1982), wobei die Unterschiede in den Korrelationskoeffizienten unter den Geschlechtern meist nur sehr gering sind und kein Geschlecht tendenziös stärker betroffen ist. Zwei Autoren verwenden ein lineares (Godfrey et al., 1970; Haluszka, 1963), drei ein exponentielles (Dab und Alexander, 1979; Kamel et al., 1969; Michaelson et al., 1978, 126) und einer ein logarithmisches (Zapletal et al., 1982) Modell.

Normwarterstellungen für das mittels Bodyplethysmographie bestimmte intrathorakale Gasvolumen wurden in elf Arbeiten gefunden, wobei vier Arbeiten bereits aus der

Erstellung des TLC bekannt sind. Die jeweiligen Modelle wurden von den Autoren auch bei der ITGV beibehalten. Ein lineares (Nolte, 1969), drei exponentielle (Dab und Alexander, 1979; Zapletal, 1969; Dab, 1982) und drei logarithmische (Cogswell, 1975; Hardt und Leben, 1976; Zapletal 1976) Modelle wurden bei sechs weiteren Arbeiten erstellt. Die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen 0,62 und 0,87.

ERV und RV sind als die beiden Teilkomponenten des ITGV voneinander abhängig. Im Gegensatz zur ITGV - Bestimmung ist deren Berechnung mit arbeitsabhängig und durch eine weitere Rechenoperation können sich Fehler fortpflanzen. Dies kann die niedrigeren multiplen Korrelationskoeffizienten R bewirken. Die eigentliche spirometrische ERV - Bestimmung wird zur RV - Berechnung benötigt und ist deshalb hier mit aufgeführt. Das Residualvolumen als bodyplethysmographische Größe wird trotz der Möglichkeit der Berechnung über die Differenz als eigene Regressionsformel dargestellt, da es sich hierbei um eine plethysmographische Größe handelt. Auf einen Vergleich mit anderen Autoren kann hier verzichtet werden, da diese Größen in folgenden Abschnitten nur sehr geringe Relevanz besitzen.

Die Regressionsberechnungen für bodyplethysmographische Parameter liefern somit gute Ergebnisse, vergleichbar mit mehreren anderen Autoren. Ein eingehend untersuchtes, multiples logarithmisches Modell erbrachte im untersuchten Altersbereich keine Vorzüge.

4.3.2.2 Impuls-Oszillometrie

Grundsätzlich ist eine Referenzwerterstellung für höherfrequente Parameter aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität (Tabelle 8) äußerst unsicher und sollte bei kritischer Bewertung des Verfahrens unterbleiben. In Extremfällen ist mathematisch kaum mehr ein Zusammenhang der Regressionsgeraden mit den Werten der gesunden Probanden zu finden. Graphisch ausgedrückt heißt das, daß z. B. für X35 die

Regressionsgerade wie in einem Punktekreis liegt, in der sich die Neigung der Regressionsgeraden fast beliebig einstellen läßt.

Dies gilt auch für die Resonanzfrequenz, die eigentlich keine eigenständige Größe ist. Sie beschreibt lediglich den Nulldurchgang der Reaktanz und ist somit durch deren Normwerte festgelegt. Aus diesen zwei Gründen ist eine Regression für die Resonanzfrequenz nicht sinnvoll.

Für die Verwendung als Normwerte eignen sich somit v. a. die Resistanz bis 25 Hertz, die Reaktanz bis 15 Hertz und die respiratorische Impedanz.

Der Vergleich der hier erstellten Normwerte mit denen anderer Autoren (Hantos et al., 1985; Landser et al., 1982; Lierl und Hillman, 1986; Solymar et al., 1985; Cogswell et al., 1975; Clément et al., 1983; Desager et al., 1991) ist durch Verwendung unterschiedlicher Gerätetechnik (Eigenbauten, Siregnost FD5, Oszillair, IOS) mit zusätzlich meist eingeschränktem Frequenzspektrum schwer möglich. Zwei Arbeiten sind hier jedoch von besonderer Relevanz:

- Duiverman et al. (1985) erstellte Normwerte anhand 255 Kinder im Alter von 2,25 bis 12,5 Jahren mit dem „Landser-Gerät“ (46) (Oszillair). Durch ein sehr komplexes, polynomies Gleichungssystem können Referenzwerte anhand von Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht errechnet werden. Die Normwerte stehen inzwischen auf dem IOS dem Nutzer zum Vergleich zur Verfügung.
- Klug und Bisgaard (1998) etablierten Referenzwerte für Vorschulkinder anhand des IOS. Ihr Altersbereich stimmt zwar nicht mit den in dieser Arbeit untersuchten Probanden überein, jedoch verwenden auch Bisgaard und Klug ein multiples lineares Modell in Abhängigkeit von Größe, Gewicht und Alter.
- Lechtenböcker et al. (1998) stellen in ihrer bisher unveröffentlichten Arbeit Normwerte für das IOS für 5- bis 17-jährige Kinder und Jugendliche vor. Wie in der hier vorgestellten Arbeit benutzen auch sie ein multiples lineares Modell nach Geschlecht getrennt in Abhängigkeit von Größe, Gewicht und Alter. Es dürfte sich um die erste Normwerterstellung für ein breites pädiatrische Altersspektrum auf dem

IOS handeln, während Referenzwerte im Erwachsenenbereich bereits seit 1995 veröffentlicht sind (Vogel und Nolte, 1995).

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der Normwertberechnung für Probanden mit Größe und Gewicht auf der 50. Perzentile (Prader et al., 1988). Die eigenen Ergebnisse liegen meist zwischen denen der beiden anderen Autoren. Die Unterschiede sind relativ gering, verglichen mit den Unterschieden in den Regressionsergebnissen für die Atemwegswiderstände der Ganzkörperplethysmographie (Quanjer et al., 1989). Die gefundenen Regressionsformeln stehen somit im Einklang mit den Ergebnissen der anderen Autoren.

Tabelle 12: Widerstände des respiratorischen Systems für Durchschnittsprobanden des untersuchten Altersbereichs nach Perzentilenkurve bei verschiedenen Autoren.

	Duiverman et al.		aktuelle Studie		Lechtenböcker et al.	
	R5	X5	R5	X5	R5	X5
w; 9a; 136cm; 30kg	0,62	-0,19	0,64	-0,22	0,76	-0,25
m; 9a; 137cm; 30kg	0,61	-0,17	0,73	-0,22	0,79	-0,28
w; 11,5a; 147cm; 37kg	0,55	-0,17	0,58	-0,21	0,59	-0,19
m; 11,5a; 147cm; 36kg	0,58	-0,15	0,5	-0,18	0,62	-0,21

Die Unterschiede in den Ergebnissen können zum einen durch die unterschiedliche Population begründet sein. Zum anderen kann sich hier das jeweils verwendete Regressionsmodell bemerkbar machen:

In Abbildung 11 zeigt sich, wie sich ein lineares Modell mit einem nicht linearem Modell schneiden kann. Das nicht lineare (z. B. Log) zeigt bei kleineren Probanden höhere Normwerte als ein lineares Modell. Es schneidet dann die Gerade und liefert niedrigere Normwerte bis zum zweiten Schnittpunkt. Nach dem zweiten Schnittpunkt bei größeren Probanden nähert sich das nicht lineare Modell einem Grenzwert an, der nicht mehr unterschritten wird, während das lineare Modell stetig niedrigere Normwerte ergibt, bis es schließlich die Abszisse erreicht. Da ein Atemwegswiderstand nicht stetig abnehmen kann, ist bei Normwerterstellungen über ein breites Alters- oder

Größenspektrum sicherlich ein nicht lineares Modell, wie z. B. von Cogswell (1975; Abb. 11) oder Duiverman (1985) verwendet, notwendig.

Angewandt auf Tabelle 12 bedeutet dies, daß sich graphisch die Normwertkurven Duivermans und Lechtenbörgers auch bei derselben Referenzpopulation in der eben beschriebenen Weise schneiden würden. Befände man sich im Bereich zwischen den beiden Schnittpunkten, wäre die Normwertgerade der eigenen Studie, die zwischen den beiden läge, eine sehr gute lineare Anpassung. Bei linearen Modellen kann davon ausgegangen werden, daß der mittlere Bereich des untersuchten Spektrums aufgrund der fehlenden „Durchhängefähigkeit“ des Modell eher überschätzt wird, also Lechtenbörgers Ergebnisse als eher hoch einzustufen sind.

4.4 Methodenvergleich

4.4.1 Allgemeine Betrachtungen

Die Tatsache, daß die Impuls-Oszillometrie und die Bodyplethysmographie unterschiedliche Widerstände messen, wird durch die Normwerterstellung deutlich bestätigt. Abbildung 12 zeigt exemplarisch den Verlauf der Resistanz bei 5 Hertz und des effektiven Atemwegwiderstandes über dem beobachteten Altersspektrum. Exemplarisch deshalb, da die jeweiligen Geraden durch einen virtuellen neun- und zwölfjährigen Probanden mit Körpergewicht und Körpergröße auf der 50. Perzentile (Prader et al., 1988) festgelegt wurden. Die Geraden besitzen somit keine Allgemeingültigkeit.

Widerstand

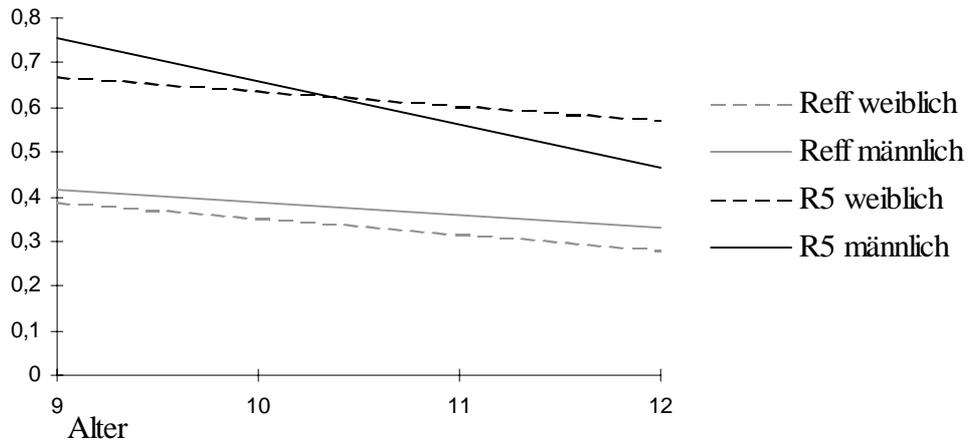


Abb. 12: Exemplarischer Verlauf der Regressionsgeraden für R₅ und R_{eff} über dem untersuchten Bereich nach Geschlechtern getrennt. Die Festlegung der Gerade erfolgte durch jeweils einen neun- und zwölfjährigen virtuellen Probanden mit Größe und Körpergewicht auf der 50. Perzentile (117). Widerstand in kPa/(l/s), Alter in Jahren.

Eindrucksvoll ist das Verhältnis der bodyplethysmographischen und impulsosziillometrischen Geraden für die weibliche Population zueinander. Sie verlaufen annähernd parallel und entsprechen somit dem Modell der Abbildung 13.

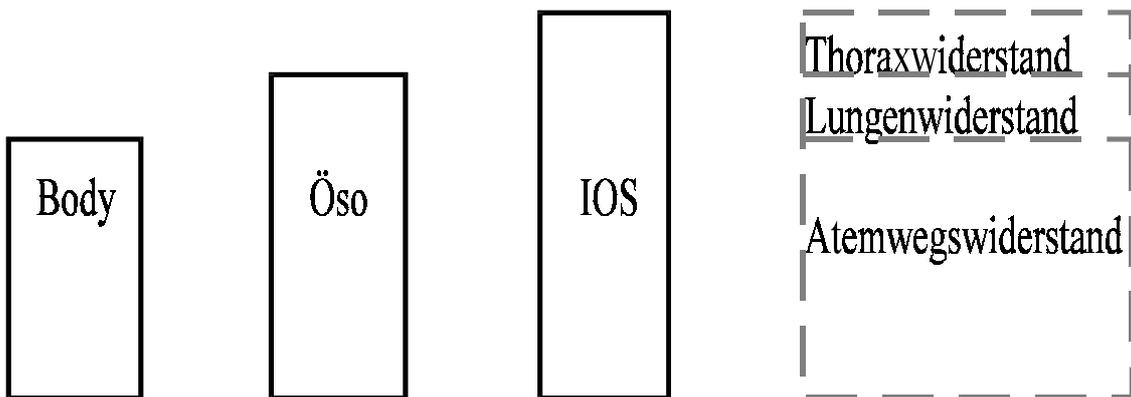


Abb. 13: Pulmonologische Reibungswiderstände im Methodenvergleich. Die Säulengröße symbolisiert lediglich die schematische Zusammensetzung der Widerstände, nicht deren Betragsgößen untereinander. Body = Bodyplethysmographie, Öso = Ösophagusdruckmethode, IOS = Impuls-Oszillometrie.

Wie Abbildung 13 zeigt, beschränkt sich die Bodyplethysmographie auf die Messung des Atemwegwiderstandes.

Die Ösophagusdruckmethode mißt aufgrund der Lokalisation der Druckmeßsonde im Ösophagus neben dem Atemwegwiderstand zusätzlich die im Lungenparenchym auftretenden Reibungswiderstände. Der resultierende Widerstand ist somit als zusammengesetzte Größe höher als der Widerstand aus der Bodyplethysmographie.

Die Impuls-Oszillometrie schließlich mißt den Widerstand des gesamten pulmonalen Systems. Zu den bereits genannten Größen kommen im wesentlichen also noch Widerstände der Thoraxwand hinzu. Würde die Thoraxwand artifiziell verändert, z. B. durch ein Korsett versteift, müßte sich dies folglich auf den impuls-oszillometrischen Widerstand auswirken. Die beiden oben genannten Methoden lassen sich theoretisch dahingehend nicht beeinflussen.

Weniger eindeutig ist das Verhalten der exemplarischen Normgeraden in Abbildung 12 für die männlichen Probanden zu interpretieren. Tendenziös zwar ähnlich, fällt die Resistanz bei 5 Hertz jedoch steiler als der entsprechende effektive Atemwegwiderstand aus. Im Gegensatz zu R_{eff} schneiden sich die Geraden für die männlichen und weiblichen Probanden der Resistanz bei 5 Hertz im untersuchten Bereich. Dies bedeutet, daß die männliche Probanden bis zu diesem Schnittpunkt einen höheren Widerstand zu bewältigen hatte, also diesbezüglich benachteiligt waren. Nach dem Schnittpunkt ändern sich die Verhältnisse, so daß die weiblichen Probanden den relativ höheren Widerstand überwinden mußten. Duiverman et al. (26) erstellte über ein Altersspektrum von 2,25 bis 12,5 Jahre Normwerte für die Impuls-Oszillometrie anhand eines nicht linearen Modells. Hier zeigten sich höhere Resistanzwerte bei Jungen unter acht Jahren als bei Mädchen. Bei Achtjährigen war kein signifikanter Unterschied mehr feststellbar. Bei einem Alter über acht Jahren zeigten sich wiederum höhere Resistanzwerte für männliche Probanden. Ein solcher alinearer Verlauf kann natürlich nicht durch das gewählte lineare Modell dargestellt werden, zumal ein kleineres Altersspektrum untersucht wurde. Duivermans Darstellung bestätigen jedoch eine andersartige Entwicklung der Widerstandsparameter unter den Geschlechtern. Dies kann

sich in einem linearem Modell graphisch nur durch Schneiden der Normgeraden, wie in Abbildung 12 gezeigt, auswirken.

Analog Abbildung 12 erfolgt die Darstellung für den Gesamtwiderstand des pulmonalen Systems Z und die Reaktanz bei 5 Hertz X5 in Abbildung 14.

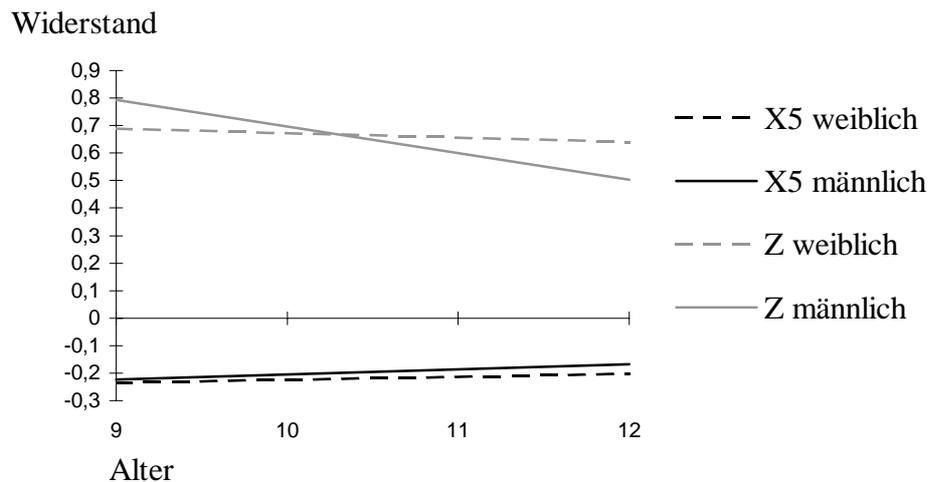


Abb. 14: Exemplarischer Verlauf der Regressionsgeraden für X5 und Zrespir über dem untersuchten Bereich nach Geschlechtern getrennt. Beschriftung und Festlegung der Geraden wie in Abbildung 12.

Für X5 errechnen sich im betrachteten Spektrum negative Normwerte, die mit zunehmendem Alter ansteigen. Zu beachten ist bei der Betrachtung der Reaktanz, daß eine höhere Reaktanz funktionell einen besseren pulmonalen Zustand anzeigt. Allgemein ausgedrückt gilt der Satz: Die Resistanz (wie der Atemwegwiderstand R) soll niedrig und die Reaktanz hoch sein. Somit bestätigt auch die Reaktanz die durch R_{eff} und R_5 in Abbildung 12 gezeigte Abnahme des Atemwiderstandes mit zunehmenden Alter. Bemerkenswert ist hier der fast spiegelbildliche Verlauf von X5 zum R_{eff} .

Der Verlauf der respiratorischen Impedanz Z_{respir} ($Z_{\text{respir}} = „Z5“$) zeigt sich ähnlich wie der von R_5 auf gering höherem Niveau. Dies erklärt sich aus der mathematischen Beziehung der Widerstände untereinander. Es gilt (2.2.3): $Z = \sqrt{R^2 + X^2}$. Die Reaktanz

X nimmt für niedrige Frequenzen meist Werte um Null an, das Quadrat ist relativ gering. Die Werte für die Resistanz R und das daraus errechnete Quadrat ist meist größer. Somit wird der Gesamtwiderstand Z_{respir} des pulmonalen Systems deutlich von R_5 dominiert.

4.4.2 Methodenvergleich

Grundsätzlich ist hierbei zu beachten, daß das Asthmatikerkollektiv oft unter dem Einfluß einer medikamentösen Langzeittherapie stand oder zumindest antherapiert war. Das Patientenkollektiv mit obstruktiver Ventilationsstörung war jedoch statistisch deutlich vom Referenzkollektiv zu unterscheiden. Z. B. errechnete man für den t – Test meist die höchstmöglichen Signifikanzniveaus ($p \leq 0,0001$) bezüglich der Mittelwertsunterschiede von gesunder zur kranken Gruppe.

Den Einfluß der antiasthmatischen Therapie auf den Versuchsaufbau soll anhand Tabelle 10 erläutert werden. Man nehme an, daß bei Patienten, die sowohl beim sR_{eff} als auch bei Z_{respir} Normalwerte erzielt hätten, auch die weitere Lungenfunktion normalisiert ist. Diese Patienten müßten lungenfunktionell (also in diesem Versuchsaufbau) den Nichtasthmatikern zugerechnet werden. Dies trifft auf 5 Patienten der Tabelle 10 zu. Es blieben als noch 33 der 38 Asthmatiker zur weiteren Beobachtung übrig. Für sR_{eff} und für Z_{respir} würde sich nun eine Sensitivität von 78,8% $((26/33)*100)$ bzw. von 75,8% $((25/33)*100)$ errechnen. In Tabelle 9 und 10 wurde jedoch die Sensitivität anhand der vorgegebenen 38 Asthmatiker mit 68,4% bzw. 65,8% angegeben. Es zeigt sich zwar ein Unterschied bezüglich der absoluten Werte, die für die Methodenbewertung wichtigere Rangfolge der Parameter zueinander bleibt jedoch unbeeinflußt!

4.4.2.1 Impuls-Oszillometrie

Differenzbildung von oszillatorischen Widerständen, wie z. B. die an erster Stelle in Tabelle 9 stehende Differenz $Z_{\text{respir}} - Z_{15}$, wurden bei keinem anderen Autoren gefunden. Die Vorstellung, die hierzu führte, ist folgende: Bereits bei den ersten mit der Impuls-Oszillometrie durchgeführten Untersuchungen zeigte sich, daß die bei niedrigen Frequenzen bestimmten Widerstände sich bei einer obstruktiven Ventilationsstörung wesentlich deutlicher von ihrem zu erwartendem Wert unterschieden, als die Widerstände bei höheren Frequenzen. Dies wird in Tabelle 9 und bei anderen Autoren durch Darstellung einer höheren Sensitivität für niedrigere Frequenzen bestätigt. Geht man nun von der Vorstellung aus, die niedrigen Frequenzen würden die Veränderungen (Obstruktionen) bis in die kleinen, terminalen Atemwege darstellen, die ja pathophysiologisch von einer obstruktiven Ventilationsstörung am stärksten betroffen sind, und die höheren würden lediglich bis in die zentralen Atemwege vordringen, so ließe sich durch eine Differenz beider Widerstände selektiv die Veränderung in der terminalen Strombahn aufzeigen. Es würden folglich die Widerstände selektiv am Ort der stärksten Widerstandsänderung bestimmt.

Diese Vorstellung wird durch $Z_{\text{respir}} - Z_{15}$ bestätigt. Differenzbildungen für die Resistanz und die Reaktanz schneiden jedoch schlechter ab als ihre nicht subtrahierten Pendanten. Vermutlich wird der theoretische Vorteil der Differenzparameter im wesentlichen durch zwei Punkte zunichte gemacht. Zum einen werden Variabilitäten von zwei Parametern im Sinne einer Fehlerfortpflanzung auf die Differenz vereinigt. Zum anderen ändert sich der niederfrequente Anteil der Widerstandsdifferenz nicht alleine, sondern zieht den höherfrequenten Anteil mit, so daß die Differenz schließlich kleiner ausfällt. Die Abweichungen vom Normwert der Patienten mit Asthma fallen für die Differenzen jedoch deutlicher aus, wie sich im hohen Trennwert (Tabelle 9) zeigt.

Z_{respir} alleine hat jedoch bessere Ergebnisse bezüglich Sensitivität und Spezifität als die entsprechende Differenzbildung mit höherem Sensitivitätsindex. Hier wird deutlich, wie sich die verwendeten statistischen Beurteilungsmethoden ergänzen: $Z_{\text{respir}} - Z_{15}$ ergibt für viele Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen sehr deutliche Ergebnisse, was durch den hohen Sensitivitätsindex von 4,83 und den relativ hohen Trennwert von 94% angezeigt wird. Bei einigen Patienten muß die Abweichung von der

Norm jedoch eher gering ausfallen, so daß diese Patienten in der Diskriminanzanalyse den Gesunden zugerechnet werden. Diese Problematik kann entweder durch einen gleichartigen Anstieg von Z_{respir} und Z_{15} bei Atemwegsobstruktion entstehen, so daß die Differenz eher klein ausfällt, oder der Anstieg bei Z_{respir} bleibt bei Obstruktion aus. Der zweite Fall erscheint eher unwahrscheinlich, sonst würden für Z_{respir} alleine nicht derart gute Ergebnisse erzielt, mit insgesamt den besten Werten in der Diskriminanzanalyse. Zum Beispiel wurde durch Z_{respir} 89% (korr klass) der Probanden richtig einer der Gruppe „gesund“ oder „krank“ zugeordnet.

Die Nähe der Resistanz bei 5 Hertz in der Tabelle zur Impedanz erklärt sich aus dem bereits oben erläuterten mathematischen Zusammenhang von Resistanz und Impedanz, wobei die Impedanz als deutlich resistanzbestimmt dargelegt wurde.

Die Reaktanzen schneiden hinter den beiden anderen oszillometrischen und verschiedenen bodyplethysmographischen Widerständen eher schlecht ab. Im Gegensatz zu Impedanz und Resistanz liegt die aussagekräftigste Impedanz bei 10 Hertz. Die Ursache hierfür ist nicht in der geringeren Impedanzänderung für X5 bei Obstruktion zu suchen. Im Gegenteil, die durchschnittliche Abweichung (Zähler des Sensitivitätsindex) zum errechneten Normwert der kranken Population beträgt bei X5 $-0,122 \text{ kPa/(l/s)}$ und ist somit vom Betrag größer als bei X10 mit $-0,107 \text{ kPa/(l/s)}$, was auch schon durch den höheren Trennwert (in kPa/(l/s) , da bei Zahlenwerten um Null eine prozentuale Angabe unsinnig ist) angezeigt wurde. Die Standardabweichung des Normkollektivs (Nenner des Sensitivitätsindex) beträgt jedoch für X5 $0,066 \text{ kPa/(l/s)}$ und für X10 $0,044 \text{ kPa/(l/s)}$. Somit wird der höhere Ausschlag von X5 durch seine höhere Variabilität in der Normpopulation mehr als aufgebraucht, so daß insgesamt ein höherer Sensitivitätsindex für X10 resultiert.

Für flow- und volumenabhängige Daten wurden keine Arbeiten anderer Autoren gefunden. Sie dürften somit das erste Mal untersucht worden sein. Wie die Ergebnisse in Tabelle 9 zeigen, erwies sich die Aussagefähigkeit dieser Parameter bei dieser Fragestellung als gering. Zumal hier lediglich die Auswahl der Werte mit den besten Ergebnissen dargestellt wurde. Ob diese Parameter eventuell in der Differenzierung verschiedener pulmonologischer Erkrankungen hilfreich sind, sollte in weiteren

Arbeiten mit anderem Versuchsaufbau, wie z. B. von van Noord et al. (1989 und 1991) beschrieben, geprüft werden.

4.4.2.2 Ganzkörperplethysmographie

Bei der Plethysmographie scheint es verwunderlich, daß die spezifischen Widerstände derart gute Ergebnisse liefern, die sämtlich vor den entsprechenden absoluten Widerständen liegen. Sind doch, wie in Tabelle 7 gezeigt, die spezifischen Widerstände interindividuell so variabel, daß eine Normwerterstellung nur mit eingeschränkter Aussagekraft gelang. Die Widerstandserhöhung fällt jedoch so deutlich aus, daß dieser Nachteil gegenüber den absoluten Widerständen wett gemacht wird. Z. B. beträgt bei sR_{eff} die Standardabweichung der Normpopulation 0,161 kPa/(l/s) im Gegensatz zu 0,088 kPa/(l/s) bei R_{eff} und die durchschnittliche Abweichung vom errechneten Sollwert 0,492 kPa/(l/s) im Gegensatz zu 0,235 kPa/(l/s). Die fast doppelt so große Standardabweichung des spezifischen Widerstandes wird somit durch eine mehr als doppelt so große durchschnittliche Abweichung vom errechneten Normwert überkompensiert.

Die Trennwerte der Lungenvolumina haben aufgrund ihres geringen Betrages hier wohl nur theoretischen Charakter. Ihnen kommt in dieser Arbeit praktisch keine diagnostische Bedeutung zu, obwohl insbesondere dem ITGV bei obstruktiven Ventilationsstörungen durchaus Bedeutung zukommt. Dieses Problem wurde jedoch bereits in Kapitel 4.1 diskutiert.

4.4.3 „Trapped air“

Bei Betrachtung von Tabelle 6 stellt sich die Frage, ob verschiedene oszillometrische Parameter nicht die gleiche Aussagekraft haben. Zum Beispiel erreicht R5 mit X10 einen fast sehr hohen Korrelationskoeffizienten ($r = 0,86$). In der Bodyplethysmographie bedient man sich ja auch meist nur eines Atemwegwiderstandes. (Zum Vergleich: Die verwendeten plethysmographischen Parameter ($R_{0,5}$ ausgenommen) erreichen untereinander Koeffizienten von 0,85 bis 0,95.) Zusatzinformationen wie das hier untersuchte „air-trapping“ wären eine enorme Bereicherung der IOS. Oszillometrische Hinweise zur weiteren Differenzierung von Lungenkrankheiten und somit zur weiteren Spezifizierung der Ergebnisse können hier aufgrund des Versuchsaufbaus leider nicht vorgenommen werden.

Unerwarteterweise korreliert R_{tot} nicht wesentlich besser mit „trapped air“ als die anderen plethysmographischen Widerstände. Dieser Punkt wurde bereits diskutiert (4.1). Mit $r = 0,68$ erzielt R_{tot} mit „trapped air“ den höchsten Korrelationskoeffizienten, wobei beachtet werden muß, daß die ganzkörperplethysmographische ITGV - Bestimmung zum Errechnen des „trapped air“ herangezogen wird, und dadurch bereits das Ergebnis zum Nachteil der IOS beeinflusst sein kann.

Da „trapped air“ als Folge von Atemwegsobstruktion interpretiert werden kann, müßte ein entsprechender Indikator mit „trapped air“ besser korrelieren als lediglich Ausdruck eines erhöhten Widerstands zu sein.

Zrespir, R5 und X5 können als Indikatoren für einen erhöhten Atemwegwiderstand „trapped air“ indirekt anzeigen. Ihre Korrelationsergebnisse erlauben somit keine weitergehende Interpretation.

Anders verhält es sich mit dR/dV_5 und X20. Als vermeintlich schlechte Obstruktionsparameter im Methodenvergleich identifiziert, haben sie jedoch relativ hohe Korrelationskoeffizienten mit „trapped air“. dR/dV_5 liegt hervorragend auf dem selben Niveau wie R_{tot} . Die Auftragung der Impedanz gegen das Verschiebevolumen (2.3.4) kann graphisch das gleiche Ergebnis liefern. Da die Impedanz bei niedrigen Frequenzen aufgrund des sehr kleinen Wertes der Reaktanz deutlich resistanzbestimmt (S. 72) ist, stellt eine „offene, kreisförmige“ Impedanz - Verschiebevolumen - Kurve das graphische Pendant zu einem hohem dR/dV_5 dar. Da die Impedanz im

Methodenvergleich besser abschneidet als R5, stellt sich die Frage, ob nicht auch im „trapped air“ Nachweis die Impedanz der Resistanz überlegen ist. Eine Maßzahl für die graphische Impedanzschwankung wird leider nicht vom IOS angegeben. Ein $dZ/dV5$ oder ein durchschnittlicher Betrag für die Impedanzschwankung dZ verspräche vermutlich in weiteren Arbeiten zum „trapped air“ Erfolg!

4.4.4 Verlaufsbeobachtung und Einmaldiagnostik

Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Sensitivitätsindices weisen auf eine grundsätzliche Problematik eines Methodenvergleichs hin: Bei der Verwendung einer Meßmethode zur *Verlaufsbeobachtung* eignen sich andere Parameter als zur *Primärdiagnose*!

Eine Ausnahme bildet die Impedanz und ihre Differenzpaarung. Sowohl bei *Wiederholungsmessungen* als auch bei *Einmaldiagnostik* unter Zuhilfenahme der Normwerte erzielt dieser Parameter die besten Ergebnisse.

Zur *Verlaufsbeobachtung* eignen sich die spezifischen Atemwegswiderstände hervorragend. Die hohe interindividuelle Variabilität, die die Verwendung der Normwerte einschränkt und das Ergebnis des SI verschlechtert, spielt bei Verlaufsbeobachtungen eine untergeordnete Rolle. Hier ist eine niedrige intraindividuelle Variabilität gefordert, die bei den spezifischen Atemwegswiderständen unter der interindividuellen Variabilität anzusiedeln ist. Dies wird auch durch Arbeiten anderer Autoren bestätigt (Dab und Alexander, 1978; Buhr et al., 1990).

Bronchoprovokations- und Bronchospasmodysetests gehören ebenfalls in die Gruppe der „Verlaufsbeobachtungen“, da hier die Widerstandsänderungen zum Vorbefund, weitgehend unabhängig vom Normwert, beurteilt werden. So erklärt sich die von Bisgaard und Klug (1995) der Reaktanz zugewiesene enorme Bedeutung bei Methacholinprovokationstests. Auch in der hier vorgestellten Arbeit gewinnt die Reaktanz bei Wiederholungsmessungen an Bedeutung, jedoch können die Reaktanzen

nicht wie bei Bisgaard und Klug die Ergebnisse der Resistanz und des spezifischen Atemwegwiderstandes übertreffen.

Schmekel und Smith (1997) erzielten in Ihrer Kaltluftprovokationsuntersuchung für die Resonanzfrequenz hervorragende Ergebnisse mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität. Die Resonanzfrequenz zeigte auch in der aktuellen Studie (3.1.1.3) durch ihren niedrigen intraindividuellen Variationskoeffizienten bereits Ihre Brauchbarkeit für „Verlaufsbeobachtungen“ an. Eine Referenzwerterstellung ist jedoch aus zwei Gründen nicht sinnvoll: Die Resonanzfrequenz ist als Nulldurchgang der Reaktanz bereits durch die Reaktanz definiert (2.3.3) und die interindividuelle Variabilität war so ausgeprägt, daß die Verwendung der errechneten Regressionsgleichung zur Normwerterstellung sehr fragwürdig ist.

Aufgrund der äußerst niedrigen intraindividuellen Variabilität der spirometrischen Daten (2.5.1) eignen sie sich offensichtlich hervorragend zur Verlaufsbeobachtung. Ihre Sensitivität (hier nicht untersucht) wird jedoch meist als im Vergleich zu den hier untersuchten Methoden als geringer eingestuft (Bisgaard und Klug, 1995).

In der *Primär- oder Einmaldiagnostik* müssen zum Vergleich Normwerte herangezogen werden. Hier ist die intraindividuelle Variabilität von untergeordneter Bedeutung. Das Ergebnis ist vielmehr stark abhängig von der Qualität der Normwerte, d. h. von der Streuung um die Normwerte, der interindividuellen Variabilität.

Hier sind der absolute Widerstand, insbesondere R_{eff} , und die Resistanz, als R5 und R5-R15, positiv hervorzuheben.

5. Zusammenfassung

Die Impuls-Oszillometrie, die Ganzkörperplethysmographie und teilweise die Spirometrie wurden in der vorliegenden Arbeit umfassend beurteilt.

Die Reliabilität der drei Methoden wurde durch Wiederholungsmessungen an zwölf gesunden Probanden überprüft. Ergebnisse der Impuls-Oszillometrie wurden mit dem „Goldstandard“ Ganzkörperplethysmographie korreliert.

Anhand 87 atemwegsgesunder Kinder zwischen neun und elf Jahren erfolgte eine Normwerterstellung für die Impuls-Oszillometrie und die Bodyplethysmographie.

Die gewonnenen Referenzwerte wurden auf 38 Kinder mit Asthma bronchiale im gleichen Altersbereich angewandt. Die Validität des IOS und der Bodyplethysmographie wurde mittels Sensitivitätsindices und Diskriminanzanalyse (Sensitivität, Spezifität) miteinander verglichen.

In der Wiederholbarkeit (intraindividuelle Variabilität) lag die Spirometrie mit Variationskoeffizienten CV von z. B. 2,0% für VCmax und 3,7% für FEV1 an der Spitze. Die Parameter der Fluß - Volumen - Messung erreichten Variationskoeffizienten um 10%.

Für die Bodyplethysmographie errechneten sich 5,0% für das ITGV und 11,6% bzw. 13,8% für den absoluten bzw. spezifischen effektiven Atemwegswiderstand. Sämtliche anderen untersuchten Bestimmungsmethoden (tot, Mitte, 0,5, peak, in, ex) erreichen schlechtere Variationskoeffizienten bis zu 23,7% für $R_{0,5}$.

Die Widerstände der Impuls - Oszillometrie erzielten mit einem Variationskoeffizienten von 10,4% für R5 und R10 und 10,6% für die Impedanz geringfügig bessere Ergebnisse als die Widerstände der Ganzkörperplethysmographie. Der Variationskoeffizient der Resonanzfrequenz war 9,5%. Für die Reaktanzen ist eine Berechnung des Variationskoeffizienten auf Grund des Betrags der Reaktanz um Null nicht sinnvoll. Die Standardabweichungen für die Reaktanzen lagen jedoch etwas unter den entsprechenden Resistenzen. Die in dieser Arbeit eingeführten Differenzparameter $Z_{\text{respir-Z15}}$ und R5-R10 erreichten mit 21,9% und 30,9% eine hohe intraindividuelle Variabilität.

Oszillatorische und bodyplethysmographische Widerstände korrelierten insgesamt gut miteinander. Insbesondere R5, X10 und R5-R10 erreichten mit sämtlichen effektiven Atemwegswiderständen hohe Korrelationskoeffizienten um 0,8.

Die Referenzwerterstellung mittels eines multiplen, linearen Modells erfolgte für beide Geschlechter getrennt anhand von Größe, Gewicht und Alter, soweit diese Faktoren Einfluß auf die Regressionsfunktion hatten. Eine Normwertfunktion für die Resonanzfrequenz war aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität und die Festlegung der Resonanzfrequenz durch die Reaktanz nicht sinnvoll.

Sowohl für Wiederholungsmessungen (Verlaufsbeobachtung) als auch für die Primärdiagnostik anhand von Normwerten wurden für die hier eingeführte Differenz Zrespir-Z15 die besten Ergebnisse erzielt. Der Vorsprung gegenüber Zrespir und sR_{eff} war gering. Die Verwendung der Referenzwerte für die spezifischen Widerstände ist jedoch trotz der guten Ergebnisse durch die hohe interindividuelle Variabilität eingeschränkt. Für sämtliche effektiven Atemwegswiderstände, R5 und dessen Differenzparameter R5-R15 wurden ebenfalls gute Ergebnisse erzielt.

In der Verlaufsbeobachtung verliert die Variabilität der Normwerte gegenüber der intra-individuellen Variabilität an Bedeutung. Bei den Wiederholungsmessungen wurden die spezifischen Atemwegswiderstände und die Reaktanzen (v. a. X10) aussagekräftiger.

Somit ergeben sich geringe Vorteile der Impuls-Oszillometrie gegenüber der Bodyplethysmographie in der Validität und Objektivität. In der Objektivität deshalb, da das plethysmographische Meßergebnis durch eine BTPS - Korrektur beeinflussbar ist. Die IOS ist für den Patienten angenehmer und einfacher durchzuführen und somit auch für jüngere Kinder geeignet. Aufgrund des günstigeren Anschaffungspreises und der kurzen Untersuchungszeit ist die IOS wirtschaftlicher.

Ebenbürtig sind sich beide Verfahren in der Reliabilität (Zuverlässigkeit).

Mittels Ganzkörperplethysmographie und Heliumeinwaschmethode kann jedoch im Gegensatz zur IOS „trapped air“ exakt bestimmt werden.

6. Literaturverzeichnis

- (1) American Thoracic Society / European Respiratory Society. Respiratory mechanics in infants: phisologic evaluation in health and disease. Am Rev Resp Dis 1993; 147: 474-96.
- (2) American Thoracic Society. Standardization of spirometry - 1987 update. Am rev respir dis 1987; 136: 1285-98.
- (3) Barter CE, Campbell AH. Comparison of airway resistance measurements during panting and quiet breathing. Respiration 1973; 30: 1-11.
- (4) Bates JHT, Peslin R. Acute pulmonary response to intravenous histamine at fixed lung volumes in dogs. J. Appl. Physiol. 1993; 75: 405-11.
- (5) Baur X, Degens P, Heitmann R, Hillenbach C, Marek W, Rausch V, Ulmer WT. Lung function testing: The dilemma of predicted values in relation to the individual variability. Respiration 1996; 63: 123-130.
- (6) Berzon R, Riedel E. Einige Gedanken zur Ganzkörperplethysmographie. Z Erkr Atm 1975; 142: 173-84.
- (7) Bisgaard H, Klug B. Lung function measurement in awake young children. Eur Respir J 1995; 8: 2067-75.
- (8) Buckley JM, Souhrada JF. A comparison of pulmonary function tests in detecting exercise-induced bronchoconstriction. Pediatrics 1975; 56: 883-9.
- (9) Bühl A, Zöfel T. SPSS für windows, Version 7.0. Addison Wesley 1996.

- (10) Buhr W, Jörres R, Berdel D, Landsér FJ. Correspondence between forced oscillation and body plethysmography during bronchoprovocation with carbachol in children. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8: 280-8.
- (11) Clément J, Ländsér FJ, Woestijne van de KP. Total resistance and reactance in patients with respiratory complaints with and without airways obstruction. *Chest* 1983; 83: 215-9.
- (12) Cogswell JJ, Hull D, Milner AD, Norman AP, Tayler B. Lung function in childhood. III. Measurement of airflow resistance in healthy children. *Br J Dis Chest* 1975; 69: 177-87.
- (13) Dab I, Alexander F. A simplified approach to the measurement of specific airway resistance. *Pediatr Res* 1976; 10: 996-9.
- (14) Dab I, Alexander F. Lung function measured with a whole body plethysmograph. Standard values for children and young adults. *Acta Paediatr Belg* 1979; 32: 259-67.
- (15) Dab I, Alexander F. On the advantages of specific airway resistance. *Pediatr Res* 1978; 12: 878-81.
- (16) Dab I. Spirometry at adolescence. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18: 21-9.
- (17) De Swiniarski R, Mataame M, Tanche M. Plethysmography study and pulmonary function in well-trained adolescence. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18: 39-49.
- (18) Desager KN, Buhr W, Willemen M, Bever van HP, De Backer W, Vermeire PA, Ländsér FJ. Measurement of total respiratory impedance in infants by the forced oscillation technique. *J Appl Physiol* 1991; 71(2): 770-6.

- (19) Doershuk CF, Fisher BJ, Matthews LW. Specific airway resistance from the perinatal period into adulthood. Alterations in childhood pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 452-7.
- (20) Dorkin HL, Lutchen KR, Jackson AC. Human respiratory input impedance from 4 to 200 Hz: physiological and modeling considerations. *J Appl Physiol* 1988; 64 (2): 823-31.
- (21) DuBois AB, Botelho SY, Comroe JH. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subject and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest* 1956; 35: 327-34.
- (22) DuBois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess DF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol* 1956; 8: 587-94.
- (23) Düggelein ST, Bühlmann AA. Lungenvolumina und Atemwegswiderstände bei gesunden Züricher Schulkindern - Normalwerte. *Helv Paediatr Acta* 1980; 35: 21-30.
- (24) Duiverman EJ, Clément J, Woestijne van de KP, Neijens HJ, Bergh van den ACM, Kerrebijn KF. Forced oscillation technique. Reference values for resistance and reactance over a frequency spectrum of 2-26 Hz in healthy children aged 2.3-12.5 years. *Bull Eur Physiopathol. Respir* 1985; 21:171-8.
- (25) Ehrenberg ASC. *Statistik oder der Umgang mit Daten*. VCH Weinheim 1986.
- (26) Fabel H (Hrsg.). *Pneumologie*, 2. Aufl. 1995. Urban & Schwarzenberg München 1995.

- (27) Farre R, Peslin R, Oostveen E, Suki B, Duvivier C, Navajas D. Human respiratory impedance from 8 to 256 Hz corrected for upper airway shunt. *J Appl Physiol* 1989; 67 (5): 1973-81.
- (28) Fisher AB, DuBois AB, Hyde RW. Evaluation of forced oscillation technique for the determination of resistance to breathing. *J Clin Invest* 1968; 47: 2045-57.
- (29) Fleisch A. Der Pneumotachograph; ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft. *Pflügers Arch ges Physio* 1925; 209: 713.
- (30) Gad J. *Vers dtsch Naturf u Ärzte, Salzburg* 1881. Tagbl. 54: 117.
- (31) Godfrey S, Kamburoff PL, Nairn JL. Spirometry, lung volumes and airway resistance in normal children ages 5 to 18years. *Br J Dis Chest* 1970; 64: 15-24.
- (32) Grimby G, Takishima T, Graham W, Macklem P, Mead J. Frequency dependence of flow resistance in patients with obstructive lung disease. *J Clin Invest* 1968; 47: 1455-65.
- (33) Haluszka J. Application of the whole body plethysmography in examination of respiratory system in children. Predicted values, interrelation, methodical suggestions. *National Institute for Mother and Child ed.* 1963; 18:519-22.
- (34) Hantos Z, Daróczy B, Gyurkovits K. Total respiratory impedance in healthy children. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1: 91-8.
- (35) Hantos Z, Peták F, Adamicza Á, Daróczy B, Frdberg JJ. Differential responses of global airway, terminal airway, and tissue impedance to histamine. *J Appl Physiol* 1995; 79(5): 1440-8.

- (36) Hardt van der H, Leben M. Bodyplethysmography in healthy children - measurement of intrathoracic gas volume and airway resistance. *Europ. J. Pediat.* 1976; 124: 13-21.
- (37) Hoffarth HP, Duchna HW, Reichel G, Ulmer WT. Reproduzierbarkeit bodyplethysmographischer Untersuchungen mit verschiedenen Bodyplethysmographen unterschiedlicher Technologie. *Pneumologie* 1990; 44: 1024.
- (38) Hoffarth HP, Marek W, Rasche K, Duchna HW. Vergleich der bodyplethysmographisch gemessenen Atemwegswiderstände mit der Parametern der Spirometrie und der Fluß-Volumenkurve. *Pneumologie* 1990; 44: 1022.
- (39) Hutchinson AA, Erben A, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. Intrasubjekt variability of pulmonary function testing in healthy children. *Thorax* 1981; 36: 370-7.
- (40) Jaeger MJ, Bouhuys A. Loop formation in pressure vs flow diagrams obtained by body plethysmographic techniques. *Progr Resp Res* 1969; 4: 116-30.
- (41) Jaeger MJ, Otis AB. Measurement of airway resistance with a volume displacement body plethysmograph. *J Appl Physiol* 1964; 19: 813-20.
- (42) Jonson B, Bouhuys A. Measurement of alveolar pressure. *J Appl Physiol* 1967; 22: 1081-5.
- (43) Kamel M, Weng TR, Featherby EA, Jachman WS, Levison H. Relationship of mechanics of ventilation to lung volumes in children and young adults. *Scand J Respir Dis* 1969; 50: 124-35.

- (44) Klug B, Bisgaard H. Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 1-7 years. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 322-31.

- (45) Korn V, Franetzki M, Prestele K. A simplified approach to the measurement of respiratory impedance. *Prog Resp Res* 1979; 11: 144-61.

- (46) Kremer H. Praktische Berechnung des Spektrums mit der schnellen Fourier-Transformation. *elektronische datenverarbeitung* 1969; 6: 281-4.

- (47) Làndsér FJ, Clément J, Woestijne van de KP. Normal values of total respiratory resistance and reactance determined by forced oscillations. *Chest* 1982; 81: 586-91.

- (48) Làndsér FJ, Nagels J, Demedts M, Billiet L, Woestijne van de KP. A new method to determine frequency characteristics of the respiratory system. *J Appl Physiol* 1976; 41(1): 101-6.

- (49) Làndsér FJ, Nagels J, Woestijne van de KP. Implementation by means of microprocessor techniques for the measurement of total respiratory impedance during spontaneous breathing. *Prog Resp Res* 1979; 11:135-43.

- (50) Lauzon AM, Dechman G, Bates JHT. Time course of respiratory mechanics during histamine challenge in the dog. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73: 2643-7.

- (51) Lebecque P, Desmond K, Swartebroekx Y, Dubois P, Lulling J, Coates A. Measurement of respiratory system resistance by forced oscillation in normal children: A comparison with spirometric values. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 117-22.

- (52) Lechtenböcker P, Lechtenböcker S, Smith H, weitere Autorinnen, Steinkamp G, Berdel D. Resistance and Reactance measured by Impuls Oscillometry: Paediatric reference values in 614 healthy children and adolescents aged 5 to 17 years. (Publikation in Vorbereitung).
- (53) Lierl MB, Hillman BC. Normal values for forced oscillation parameters in small children. *J Asthma* 1986; 23(4): 179-85.
- (54) Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967; 23: 221-7.
- (55) Michaelson ED, Grassman ED, Peters WR. Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise. *J Clin Invest* 1975; 56: 1210-30.
- (56) Michaelson ED, Watson H, Silva G, Zapata A, Serafini-Michaelson SM, Sackner MA. Pulmonary function in normal children. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1978; 14: 525-50.
- (57) Müller E, Vogel J. Modelling and parameter estimation of the respiratory system using oscillatory impedance curves. *Bull Eur Physiopath Resp* 1981; 17: 10-7.
- (58) Neergard von K, Wirtz K. Die Messung des Strömungswiderstandes in den Atemwegen des Menschen insbesondere bei Asthma und Emphysem. *Z. klin. Med.* 1927; 105: 51-82.
- (59) Niggemann B, Riedle-Seifert R, Seidenberg J. Rahmenempfehlungen zu Lungenfunktionsuntersuchungen im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1996; 144: 540-3.

- (60) Niggemann B. Lungenfunktiondiagnostik in der Praxis. Monatsschr Kinderheilkd 1992; 140: F45-F57.
- (61) Nolte D, Korn V (Hrsg.). Oszillatorische Messung des Atemwiderstandes. Dustri-Verlag München 1979.
- (62) Nolte D, Reif E, Ulmer WT. Die Ganzkörperplethysmographie. Methodische Probleme und Praxis der Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens und der Resistance-Messung bei Spontanatmung. Respiration 1968; 25: 14-34.
- (63) Nolte D. Einführung zum IOS-Workshop Bad Reichenhall. In: (65): 9-11.
- (64) Nolte D. Zur Altersabhängigkeit des bronchialen Strömungswiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens. Beitr Klin Erforsch Tuberkulose Lungenkr 1969; 139: 80-9.
- (65) Noord van JA, Clément J, Cauberghs M, Mertens I, Woestijne van de KP, Demedts M. Total respiratory resistance and reactance in patients with diffuse interstitial lung disease. Eur Respir J 1989; 2:846-52.
- (66) Noord van JA, Clément J, Woestijne van de KP, Demedts M. Total respiratory resistance and reactance in patients with asthma, chronic bronchitis, and emphysema. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 922-7.
- (67) Peslin R, Duviver C, Malvesio P, Benis AR, Polu JM. Frequency dependency of specific airway resistance in a commercialized plethysmograph. Eur Respir J 1996; 9: 1747-50.
- (68) Peslin R, Duvivier C, Lamber JM. Frequency response of the total respiratory system from 3 to 70 CPS. Bull Physiopathol Respir Nancy 1972; 8 (2): 267-79.

- (69) Pflügler E. Das Pneumonometer. Archiv für die gesammelte Physiologie des Menschen und der Tiere 1882; 29: 244-6.
- (70) Pham QT, Bourgard E, Chau N, Willim G, Megherbi SE, Teculescu D, Bohadana A, Bertrand JP. Forced oscillation technique (FOT): a new tool for epidemiology of occupational lung diseases? Eur Respir J 1995; 8: 1307-13.
- (71) Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age: First Zürich longitudinal study of growth and development. Helv paediatr Acta Suppl 1988; 52: 1-125.
- (72) Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, Wise M, Karlberg J, Borsboom G. Compilation of reference values for lung function measurements in children. Eur Respir J 1989; 2, Suppl. 4: 184s-261s.
- (73) Schmekel B, Smith HJ. The diagnostic capacity of forced oscillation and forced expiration techniques in identifying asthma by isocapnic hyperpnoea of cold air. Eur Respir J 1997; 10: 2243-9.
- (74) Sly PD, Robertson CF. A review of pulmonary function testing in children. J Asthma 1990; 27(3): 137-47.
- (75) Smidt U (Hrsg.): Verhandlungsbericht 2. Symposium über die oszillatorische Messung des Atemwiderstandes. 4./5.12.1988 München. Pneumologie 1989; 43 (7).
- (76) Smidt U, Muysers K, Buchheim W. Electronic compensation of differences in temperature and water vapour between inspired and expired air and other signal handling in body plethymography. Progr Resp Res 1969; 4: 39-49.

- (77) Smidt U, Muysers K. Eine einfache Vergleichs-Oszillationsmethode zur objektiven Bestimmung der Strömungswiderstände in den Atemwegen. *Prog Resp Res* 1971; 402-7.
- (78) Smith HJ, Eichler R, Vogel J, Arnold J. Technische Anforderungen der Impuls-Oszillometrie und ihre Anpassung an spezielle Untersuchungsbedingunge. In: (65): 33-49.
- (79) Solymar L, Aronsson PH, Bake B, Bjure J. Respiratory resistance and impedance magnitude in healthy children aged 2-18 years. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1: 134-40.
- (80) Solymar L, Ländsér FJ, Duiverman E. Measurement of resistance with the forced oscillation technique. *Eur Respir J* 1989; 2, Suppl. 4: 150s-3s.
- (81) Steinbrugger B, Weinhandl E, Zach M. Impuls-Oszillometrie bei jugendlichen Patienten mit Mukoviszidose. In: (65): 130-4.
- (82) Stocks J, Beardsmore C. Flow resistance in infancy. *Eur Respir J* 1989; 2, Suppl. 4: 144s-9s.
- (83) Tanabe G, Takahashi H, Fujimoto K, Yamabayashi H, Ichinosawa A, Tonomura S, Tani H. The measurement of respiratory resistance by oscillation technique. *Ann Rep Center of Adult Dis* 1965; 5: 83-93.
- (84) Timonen KL, Randell JT, Salonen RO, Pekkanen J. Short-term variations in oscillatory and spirometric lung function indices among school children. *Eur. Respir. J* 1997; 10: 82-7.
- (85) Ulmer WT. Was ist normal? *Atemw-Lungenkrkh* 1994; 20, Suppl. 1: S9-S12.

- (86) Vogel J, Nolte D, Smith HJ (Hrsg.). Workshop Impuls-Oszillometrie Bad Reichenhall 1995. Dustri-Verlag München-Deishofen.
- (87) Vogel J, Nolte D, Smith HJ. Workshop Impuls-Oszillometrie Bad Reichenhall 1995. Dustri-Verlag München 1995.
- (88) Weber KB. Numerische Analyse und Synthese argumentquantisierter Funktionen mit der schnellen Fourier-Transformation. Nachrichtentechnik 1971; 21 (2): 45-50
- (89) Weng TR, Levison H. Standards of pulmonary function in children. Am Rev Respir Dis 1969; 99: 879-94.
- (90) Woitowitz HJ, Günthner W, Woirowitz R. Some experience with electronic simulation of BTPS conditions in body plethysmography. Progr Resp Res 1969; 4: 50-60.
- (91) Working Group „Pediatrics“. Standardization of lung function tests in pediatrics. Eur Resp J 1989; 2, Suppl 4: 121-264.
- (92) Zapletal A, Motoyama EK, van de Woestijne KP, Hunt VR, Bouhuys A. Maximum expiratory flow-volume curves and airway conductance in children and adolescents. J Appl Physiol 1969; 26: 308-16.
- (93) Zapletal A, Paul T, Samanek M. Normalni hodnoty statickych plinich objenu a ventilace u deti a mladistvych. Cs Pediatr 1976; 31:532-9.
- (94) Zapletal A, Samanek M, Paul T. Upstream and total airway conductance in children and adolescents. Bull Eur Physiopathol Respir 1982; 18: 31-7.
- (95) Zwart A, Peslin R (Hrsg.). Mechanical Respiratory Impedance: The forced oscillation method. Eur Resp. Rev. 1991; 1, Rev. 3.

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. H. W. Kreth und Herrn Dr. med. J. Klepper danke ich für die Überlassung des Themas und die konstruktive Unterstützung bei der Ausarbeitung.

Herrn Professor Dr. med. M. Schmidt danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dipl. Ing. H. J. Smith gilt mein Dank für zahlreiche Anregungen und Hilfe bei technischen Fragestellungen.

Mein besonderer Dank gilt Frau M. Wanda für die hilfsbereite Unterstützung und freundliche Einweisung in die praktischen Fertigkeiten der apparativen Lungenfunktionsuntersuchung.

Bei den Kindern der Asthmasprechstunde der Universitäts - Kinderklinik und der großen Zahl der Probanden, die sich zur Normwerterstellung zur Verfügung gestellt haben, bedanke ich mich herzlich. Ohne das Engagement dieser Kinder und deren Eltern wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.

LEBENS LAUF

Angaben zur Person

Name: Alexander Josef Kraus
Wohnort: Riemenschneiderstraße 4
97493 Bergtheinfeld

Geburtsdatum: 18. April 1971
Geburtsort: Schweinfurt
Familienstand: verheiratet, zwei Kinder
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1977 - 1981 Grundschule Schweinfurt
1981 - 1982 Hauptschule Bergtheinfeld
1982 - 1991 Walther - Rathenau - Gymnasium Schweinfurt
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

1991 - 1992 Johanniter - Unfall - Hilfe Schweinfurt

Hochschulbildung

1992 - 1994 Vorklinisches Studium / Universität Würzburg
1994 - 1998 Klinisches Studium / Universität Würzburg
1998 - 1999 Praktisches Jahr / Lehrkrankenhaus Schweinfurt
Mai 1999 Abschluß des Hochschulstudiums

Beruflicher Werdegang

seit Juli 1999 Arzt im Praktikum in der Inneren Medizin

Bergtheinfeld, 10 August 1999

Alexander Kraus