

# Lungenfunktionsdiagnostik

*S. Fuchs, O. Fuchs, J. Riedler, F. Horak, A. Zacharasiewicz, M. Barker*

- 11.1 Lungenfunktionsdiagnostik und Flugtauglichkeit – 128**
  - 11.1.1 Einleitung – 128
  - 11.1.2 Ausstattung eines Lungenfunktionslabors – 128
  - 11.1.3 Hygiene im Lungenfunktionslabor – 130
  - 11.1.4 Standard-Lungenfunktionsdiagnostik – 130
  - 11.1.5 Erweiterte Lungenfunktionsdiagnostik – 148
  - 11.1.6 Flugtauglichkeit bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern – 165
  
- 11.2 Bronchiale Reagibilität – 167**
  - 11.2.1 Grundlagen der bronchialen Reagibilität – 167
  - 11.2.2 Erkrankungen mit gesteigerter bronchialer Reagibilität – 169
  - 11.2.3 Indikationen zur Messung der bronchialen Reagibilität – 169
  - 11.2.4 Methoden zur Messung der bronchialen Reagibilität – 170
  - 11.2.5 Broncholysetest – 175
  
- 11.3 Messung der Entzündungsparameter – 176**
  - 11.3.1 Einführung – 176
  - 11.3.2 Induziertes Sputum – 176
  - 11.3.3 Nichtinvasive Inflammometrie: Analyse der Ausatemluft – 178
  
- 11.4 Ergometrie – 184**
  - Literatur – 190**

## 11.1 Lungenfunktionsdiagnostik und Flugtauglichkeit

S. Fuchs, O. Fuchs

### 11.1.1 Einleitung

Lungenfunktionsdiagnostik beinhaltet eine Vielzahl von Messmethoden, mit denen jeweils bestimmte Qualitäten der Lungen in verschiedenen Altersgruppen überwiegend nichtinvasiv untersucht werden können. Nicht ein »Universaltest«, sondern erst die kombinierte Anwendung mehrerer Methoden bildet den Funktionszustand der Lungen als Gesamtheit ab. Gemessen werden statische und dynamische Lungenvolumina (► Kap. 2, ► Abb. 2.12) sowie maximale Atemflüsse, Atemwegwiderstand, Diffusionskapazität und Ventilationshomogenität. Mit jeder Messmethode können verschiedene Parameter berechnet werden, die in ► Tab. 11.1 und ► Tab. 11.5 zusammengefasst sind und im Text erläutert werden.

Lungenfunktionsmessungen dienen dem Nachweis einer obstruktiven und/oder restriktiven Ventilationsstörung. Weiterhin können durch spezifische und unspezifische Provokationstests eine bronchiale Hyperreagibilität und durch den Bronchospasmodietest die Reversibilität einer obstruktiven Ventilationsstörung nachgewiesen werden. Die Diagnose einer spezifischen Erkrankung lässt sich mit der Lungenfunktion allein nicht stellen. Aus der Kombination auffälliger Parameter kann aber auf bestimmte Krankheitsbilder geschlossen werden.

Die Indikationen zur Durchführung von Lungenfunktionsdiagnostik sind vielfältig. Sie reichen von der Diagnostik über die Verlaufsbeobachtung bis hin zum Einsatz in klinischen Studien als Outcome-Parameter und für epidemiologische Fragestellungen. Kontraindikationen zur Durchführung einer Lungenfunktionsprüfung sind z. B. instabile Kreislaufverhältnisse oder eine eingeschränkte Bewusstseinslage. Die Durchführbarkeit ist in der Regel bei Patienten mit akuten Schmerzen, Atemstörungen oder muskulären Erkrankungen eingeschränkt.

Grundsätzlich muss geklärt sein, ob eine Basislungenfunktion oder eine Lungenfunktion »unter Therapie« durchgeführt werden soll. Für letztere wird die medikamentöse Therapie ununterbrochen durchgeführt. Eine Basislungenfunktion findet dagegen vor Therapiebeginn oder nach Medikamentenkarenz statt, die für jede Substanzgruppe unterschiedlich lang ist.

Für die Interpretation der Messergebnisse müssen folgende Informationen bekannt und dokumentiert sein:

- Alter
- Körpergewicht (am Untersuchungstag gemessen)
- Körperlänge (ohne Schuhe, am Untersuchungstag gemessen)
- Aktuelle Medikation und der Zeitpunkt der letzten Einnahme
- Zeitpunkt des letzten respiratorischen Infekts
- Bestehen aktuell respiratorische Symptome?

Jeder Test bildet nur einen bestimmten Aspekt der Lungenfunktion ab und nicht jeder Test kann in jedem Alter in technisch ausreichender Qualität durchgeführt werden. Die Auswahl der Methoden und Geräte für jeden Patienten ist daher abhängig von der Fragestellung bzw. der (Verdachts-) Diagnose, aber auch vom Alter, da die meisten Tests der aktiven Mitarbeit bedürfen. Einige Methoden und Geräte wurden speziell für die Untersuchung von jungen Kindern und Säuglingen adaptiert bzw. entwickelt. Gerade für diese Altersgruppe gilt, dass die klinische Wertigkeit noch nicht gesichert ist und der Einsatz in der Regel auf klinische und epidemiologische Studien mit entsprechender Genehmigung der zuständigen Ethikkommissionen beschränkt ist. Entsprechend ist dieses Kapitel in die Abschnitte »Standard Lungenfunktionsdiagnostik« und »Erweiterte Lungenfunktionsdiagnostik« gegliedert.

### 11.1.2 Ausstattung eines Lungenfunktionslabors

Für die Durchführung von Lungenfunktionsdiagnostik gemäß internationalen Qualitätsstandards sollen in einem Lungenfunktionslabor eine Reihe räumlicher und personeller Voraussetzungen erfüllt sein:

- Messplätze in ruhiger und angenehmer Atmosphäre
- Gute Beleuchtung und Belüftung der Räume
- Dicht schließende Türen (vgl. ► Abschn. 11.1.4, Ganzkörperplethysmografie)
- Kontrollierte Umgebungsbedingungen (Luftdruck, Temperatur und Luftfeuchtigkeit)
- Sauerstoffanschlüsse
- Behandlungsliege
- Notfallausstattung (zugänglich platziert)
- Digitale Waage (jährliche Wartung)
- Kalibriertes Stadiometer (jährliche Wartung)

Kenntnis der Lungenphysiologie, der verschiedenen Messprinzipien sowie der gemessenen Parameter, Qualitätskriterien und Normwerte jeder Methode sind für jeden Mitarbeiter unbedingte Grundlagen für die Arbeit in einem Lungenfunktionslabor. Kalibration, Bedienung, Pflege und Wartung der einzelnen Geräte sollten nach verbindlichen Standard-Arbeitsanweisungen erfolgen. Zusätzlich erfordert die Arbeit im Kinderlungenfunktionslabor ein hohes Maß an Einfühlungsvermögen und Erfahrung im Umgang mit Kindern, um die korrekte Durchführung der Untersuchungen so zu vermitteln, dass die Patienten kooperieren und verwertbare Messergebnisse produzieren können. Die motivierende Anleitung durch den Untersucher ist der Schlüssel zu einer erfolgreichen Durchführung von Lungenfunktionsuntersuchungen im Kindesalter. Unterstützend wirkt hier der Einsatz von computergesteuerten Animationsprogrammen, die bereits in vielen Geräten integriert sind.

**Tab. 11.1** Lungenfunktionsparameter jenseits des Säuglingsalters

Methode	Parameter	Abkürzung	Erläuterung
Spirometrie/ Forciertes Manöver	Forcierte Vitalkapazität	FVC	Bezugsgröße für die Berechnung der Flussraten bei 75, 50 und 25% verbleibender FVC sowie der relativen Einsekundenkapazität (s.u.)
	Forciertes expiriertes Volumen in 1 s	FEV <sub>1</sub>	Standardparameter
	Forciertes expiriertes Volumen in 0,75 s	FEV <sub>0,75</sub>	Optional bei Vorschulkindern, wenn die forcierte Expirationszeit <1 s beträgt
	Forciertes expiriertes Volumen in 0,5 s	FEV <sub>0,5</sub>	Optional bei Vorschulkindern, wenn die forcierte Expirationszeit <1 s beträgt
	Tiffeneau-Index	FEV <sub>1</sub> /FVC	Relative Einsekundenkapazität
	Expiratorischer Spitzenfluss	PEF	Qualitätskriterium und Outcome-Parameter
	Maximal expiratorischer Fluss bei 75% verbleibender FVC	MEF <sub>75</sub> (FEF <sub>25</sub> )	FEF-Werte werden im angloamerikanischen Sprachraum analog zu den MEF-Werten gebraucht und bezeichnen den maximalen expiratorischer Fluss bei 25%, 50% und 75% abgeatmeter FVC
	Maximal expiratorischer Fluss bei 50% verbleibender FVC	MEF <sub>50</sub> (FEF <sub>50</sub> )	
	Maximal expiratorischer Fluss bei 25% verbleibender FVC	MEF <sub>25</sub> (FEF <sub>75</sub> )	
	Maximaler mittexpiratorischer Fluss	MMEF	Durchschnittlicher Fluss zwischen 75 und 25% verbleibender FVC
	Zurück extrapoliertes Volumen	VBE	Qualitätskriterium
	Forcierte Expirationszeit	FET	Qualitätskriterium
Spirometrie/Vitalkapazitätsmanöver	Tidalvolumen	TV	Ruheatemzugsvolumen
	Vitalkapazität	VC	Lungenvolumen nach maximaler Inspiration
Ganzkörperplethysmografie	Plethysmografisch gemessene funktionelle Vitalkapazität	FRC <sub>pleth</sub>	Entspricht dem intrathorakalen Gasvolumen (ITGV)
	Atemwegswiderstand	RAW	
	Spezifischer Atemwegswiderstand	sRAW	RAW unter Berücksichtigung der FRC <sub>pleth</sub> , entspricht dem Produkt RAW × FRC <sub>pleth</sub>
Messung der Muskelkraft	Maximaler Inspirationsdruck	Pimax	Entspricht dem am Mund gemessenen Druck in den Atemwegen bei maximaler Inspiration
Berechnete Parameter aus Spirometrie und Plethysmografie	Atonisches inspiriertes Reservevolumen	IRV	Volumen, das nach normaler Inspiration noch eingeatmet werden kann
	Atonisches expiriertes Reservevolumen	ERV	Volumen, das nach normaler Expiration noch ausgeatmet werden kann
	Residualvolumen	RV	FRC minus ERV, nicht mobilisierbares Lungenvolumen
	Totale Lungenkapazität	TLC	VC plus RV
Diffusionskapazität	Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid	DLCO	Analog kann die Transferkapazität (TLCO) angegeben werden
Blutgasanalyse (BGA)	Sauerstoff-Partialdruck	pO <sub>2</sub>	
	Kohlendioxid-Partialdruck	pCO <sub>2</sub>	
	Standardbikarbonat		
	Basenüberschuss	BE	

■ Tab. 11.1 (Fortsetzung)

Methoden	Parameter	Abkürzung	Erläuterung
Multiple Breath Washout (MBW)	Funktionelle Residualkapazität	FRC <sub>Gas</sub>	Residualvolumen plus expiratorisches Reservevolumen, entspricht dem am Gasaustausch beteiligten Lungenvolumen
	Lung Clearance Index	LCI	Parameter zur Quantifizierung von Ventilationsinhomogenität Weitere Parameter: Mixing Ratio, Moment Ratios
Berechnet aus Ganzkörperplethysmografie und Multiple Breath Washout	»Gefangene Luft« (»trapped gas«)		FRC <sub>pleth</sub> (ITGV) minus FRC <sub>gas</sub>
Single Breath Washout (SBW)	Anstieg der expiratorischen Phase III	SnIII	
Oszillationstechniken (IOS, FOT)	Impedance	Zrs	
	Resistance	Rrs	
	Reactance	Xrs	
Unterbrechertechnik (Rint)	Interrupter Resistance	Rint	

### 11.1.3 Hygiene im Lungenfunktionslabor

Im Lungenfunktionslabor ist die strikte Einhaltung einer umfassenden Hygieneroutine mit Hände- und Flächendesinfektion vor und nach jeder Untersuchung zum Schutz der Patienten unerlässlich. Der Hygieneplan sollte in regelmäßigen Abständen aktualisiert werden und jedem Mitarbeiter bekannt sein. Regelmäßige Abstriche von den Geräten durch die Hygieneabteilung werden empfohlen.

Da die Geräte direkt mit den Atemwegen in Kontakt kommen und während der Untersuchung immer ein feuchtwarmes Milieu in den Geräten entsteht, das einen idealen Nährboden für das Wachstum pathogener Keime bildet, ist die gewissenhafte Reinigung, die Verwendung entsprechender Filter bzw. der Austausch der potenziell kontaminierten Geräteteile nach jeder Messung von besonderer Wichtigkeit.

Mit jedem handelsüblichen Lungenfunktionsgerät werden vom Hersteller gerätespezifische Reinigungsempfehlungen ausgegeben. Daher sollen hier nur einige allgemeine Aspekte angesprochen werden.

Generell sollte Einmalartikeln der Vorzug gegeben werden. Nasenklammern, Filter und Mundstücke sind meist als Einmalartikel erhältlich. Andere Geräteteile, wie z.B. Pneumotachografen, werden auseinander gebaut und desinfiziert oder sterilisiert.

Beim Einlegen von Geräteteilen in Desinfektionslösung ist darauf zu achten, dass die verwendeten Desinfektionsmittel sowohl materialverträglich als auch für Gerätschaften geeignet sind, die mit den Atemwegen in Kontakt kommen. Es ist

auf die vollständige Durch- und Umspülung der Teile sowie auf eine ausreichend lange Einwirkzeit zu achten. Sehr wichtig sind anschließend die Spülung mit gefiltertem Wasser sowie die vollständige Trocknung und adäquate Lagerung, um erneutem Bakterienwachstum vorzubeugen.

Patienten mit Problemkeimen müssen unter Beachtung der keimspezifischen Empfehlungen untersucht werden (Mundschutz, Kittel, Handschuhe für Patient und/oder Untersucher) und sollten jeweils am Ende eines Untersuchungstags einbestellt werden.

Bei der Durchführung von Blutgasanalysen sind die üblichen Hygienemaßnahmen beim Umgang mit Blut zu beachten und einzuhalten.

### 11.1.4 Standard-Lungenfunktionsdiagnostik

#### Spirometrie/forcierte Expiration

##### ■ Einführung

Die ersten spirometrischen Messungen wurden bereits Mitte des 19. Jahrhunderts durchgeführt. Mit der konventionellen Spirometrie können Lungenvolumina und Atemflüsse gemessen werden. Die Verlässlichkeit der Methode als diagnostisches Werkzeug ist abhängig von ihrer standardisierten Anwendung sowie von der Verwendung validierter Geräte und Software. Weiterhin muss der altersspezifischen Lungenphysiologie bei der Testdurchführung und der Auswahl von Hardware und Software Rechnung getragen werden. Als Basis hierfür gelten die aktuellen Richtlinien der europäischen und amerikanischen pneumologischen Fachgesellschaften (Euro-

pean Respiratory Society, ERS und American Thorax Society, ATS) zur Anwendung der Spirometrie.

Die forcierte Expiration im Rahmen der Spirometrie ist der Standard-Lungenfunktionstest (»kleine Lungenfunktion«) zur Erfassung dynamischer Lungenvolumina und maximaler Atemflüsse. Das Manöver besteht aus einer maximalen Inspiration, der eine maximale und vollständige Expiration folgt.

Die Messung der statischen Lungenvolumina mit dem Vitalkapazitätsmanöver ist Teil der erweiterten Lungenfunktionsdiagnostik und wird meist im Rahmen der Bodyplethysmografie mit durchgeführt und daher auch dort behandelt (► Abschn. 11.1.4, Ganzkörperplethysmografie).

Die Parameter der forcierten Expiration dienen v.a. der Diagnose einer obstruktiven Ventilationsstörung im Bereich der großen und mittelgroßen Atemwege bis ungefähr zur 8. Bronchialgeneration. Weiterhin lässt sich über die spirometrisch gemessenen Volumina ein erster Hinweis auf eine restriktive Ventilationsstörung ableiten; eine restriktive Störung kann aber nicht alleine mittels Spirometrie diagnostiziert werden. Üblicherweise werden folgende Messergebnisse ausgegeben (► Tab. 11.1 und ► Kap. 2.1.5):

- die forcierte Vitalkapazität (FVC [l]),
- das forcierte expirierete Volumen in 1 s ( $FEV_1$  [l]),
- der expiratorische Spitzenfluss (PEF [l/s])
- die maximalen Flüsse bei 75, 50 und 25% verbleibender FVC ( $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  [l/s])

Bei der Nutzung der forcierten Expiration für Diagnose und Monitoring im klinischen Alltag und als Outcome-Parameter in der klinischen Forschung ist das Wissen um ihre fehlende Sensitivität für Veränderungen der kleinsten und kleinsten Atemwege ungefähr jenseits der 8. Bronchialgeneration essenziell. So ist die forcierte Expiration nicht geeignet zur Früherkennung von Lungenerkrankungen, die sich in den kleinsten Atemwegen manifestieren und erst im Verlauf nach zentral fortschreiten. Normale Parameter der forcierten Expiration schließen eine Obstruktion der kleinsten Atemwege nicht aus (vgl. ► Kap. 2).

#### ■ Methode und technische Voraussetzungen

Die forcierte Expiration beruht auf dem Prinzip der expiratorischen Flusslimitierung, die bei der forcierten Expiration durch die (passiven) elastischen und (aktiven) muskulären Eigenschaften des Thorax erzeugt wird. Bei optimal durchgeführtem Manöver entsteht in dieser Situation eine reproduzierbare expiratorische Flussrate, die an der Atemwegsöffnung gemessen werden kann (vgl. Kap. 2.1.5).

Diese Flussrate wird von der Differenz zwischen dem Druck im Alveolarraum und dem atmosphärischen Druck an der Atemwegsöffnung sowie der Summe der kaliberabhängigen Einzelwiderstände in den Atemwegen bestimmt. Während der Alveolardruck bei der Ruheatmung dem volumenabhängigen, elastischen Retraktionsdruck des Lungenparenchyms entspricht, setzt er sich bei der aktiven, forcierten Expiration aus dem Retraktionsdruck und dem muskulär bedingten, mitarbeitungsabhängigen Pleuradruck zusammen (vgl. Kap. 2.1.5). Der elastische Retraktionsdruck ist nach maximaler Inspiration, also mit Erreichen der totalen Lungkapazität (TLC), am

höchsten, der Pleuradruck steigt während der forcierten Expiration mit zunehmender Muskelarbeit bis zu einem Maximum. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, ist die Flussrate reproduzierbar zu messen, die Flusslimitierung ist erreicht.

Die Registrierung des Atemflusses während der Manöver erfolgt an bzw. nahe der Mundöffnung über einen Flusssensor (z.B. Pneumotachograf oder Ultraschall-Flusssensor). Das Atemvolumen wird aus der Flussrate und der zusätzlichen Erfassung der Zeit berechnet. Mindestanforderungen für die Messgenauigkeit von allen registrierten Signalen wurden von Miller et al. 2005 aktualisiert und publiziert und sollten mit den verwendeten Geräten vor der Inbetriebnahme abgeglichen werden.

Der Gerätetotraum inklusive Filter sollte so klein wie möglich sein, für Kinder gilt eine Obergrenze von 2 ml/kg Körpergewicht.

Alle Manöver sollten in Echtzeit sichtbar und einzeln abzuspeichern sein, damit sowohl unmittelbare als auch spätere Qualitätskontrollen und Bewertungen möglich sind.

Spirometrische Manöver werden in der Regel als Fluss-Volumen-Diagramm und als Volumen-Zeit-Diagramm dargestellt (► Abb. 11.1), aus denen dann die klinischen und die zur Qualitätskontrolle nötigen Parameter berechnet werden (► Tab. 11.1 und ► Kap. 2.1.5).

Vor der Inbetriebnahme eines Geräts sollten beim Gerätehersteller die im Gerät hinterlegten Normwerte für die Berechnungen der Parameter erfragt werden. Sinnvoll ist es, wenn die Absolutwerte aller Volumina, Flussraten und Qualitätskriterien sowie deren Abweichungen zu den Referenzwerten im Report ausgegeben werden.

#### ■ Vorbereitung

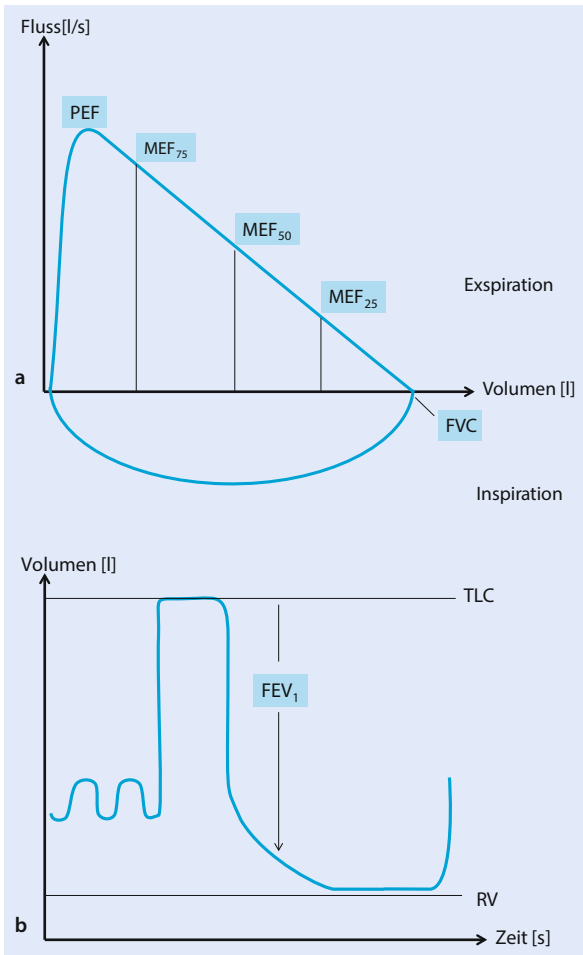
##### ■ Kalibration

Die Prozeduren für die Kalibration moderner, kommerziell verfügbarer Spirometer sind heutzutage zunehmend anwenderfreundlicher und deutlich weniger zeitaufwendig geworden. Die gerätespezifischen Erfordernisse sind den Geräteanleitungen der Hersteller zu entnehmen. Für viele Spirometer werden einmal täglich eine Volumenkalibration und ein anschließender Volumencheck empfohlen. Diese werden mittels geeichter Volumenpumpen durchgeführt, die eine Messgenauigkeit von  $\pm <1\%$  (0,5%) haben und regelmäßig erwartet werden sollten.

Weiterhin muss meist einmal täglich die Linearität des Flusssensors überprüft und ein Nullpunktgleich durchgeführt werden.

Die spirometrisch gemessenen Volumina werden BTPS-korrigiert (Body-Temperature-Pressure-Saturated with water vapor) ausgegeben. Diese Korrektur erfolgt auf der Basis der aktuellen Umgebungsbedingungen von Lufttemperatur, Luftdruck und Luftfeuchtigkeit, die täglich aktualisiert werden müssen. Bei den modernen Geräten läuft dieser Vorgang vollständig automatisiert ab und muss vom Untersucher beim Anschalten nur noch bestätigt werden.

Ausführliche Anweisungen zur Kalibration und technischen Qualitätssicherung wurden zuletzt von einer internationalen Task Force 2005 publiziert.

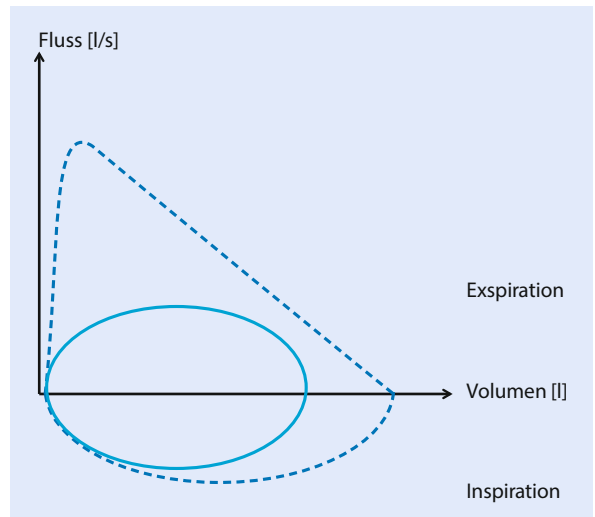


■ **Abb. 11.1a, b** a Fluss-Volumen-Kurve einer forcierten Expiration. b Volumen-Zeit-Kurve einer forcierten Expiration. FEV<sub>1</sub> Forciertes expiriertes Volumen in 1 s, FVC forcierte Vitalkapazität, MEF<sub>75,50,25</sub> maximaler expiratorischer Fluss bei noch 75, 50 und 25% abzuatmender FVC, PEF expiratorischer Spitzenfluss, RV Residualvolumen, TLC totale Lungenkapazität

### ■ ■ Training

Die Durchführung einer aus- und bewertbaren forcierten Expiration erfordert die aktive Mitarbeit des Patienten (■ Abb. 11.2). Die altersgerechte Anleitung und Demonstration des Geräts und des Untersuchungsablaufs durch einen erfahrenen Untersucher sowie räumliche Bedingungen, die eine Untersuchung in vertrauensvoller, konzentrierter und ruhiger Atmosphäre erlauben, fördern die Bereitschaft zur Mitarbeit erheblich. Es hat sich gezeigt, dass unter optimalen Rahmenbedingungen auch schon Vorschulkinder ab 3 Jahren erfolgreich maximale forcierte expiratorische Manöver durchführen können. Weiterhin hat sich das frühzeitige Heranführen von Kindern mit Lungenerkrankungen an die forcierten Manöver als zielführend erwiesen. Insgesamt steigt die Erfolgsquote mit dem Alter.

Als Training empfiehlt sich das Erlernen des Manövers in zwei Teilschritten, die dann zusammengesetzt werden:



■ **Abb. 11.2** Fluss-Volumen-Kurve einer forcierten Expiration bei guter (unterbrochene Linie) und bei mangelnder (durchgezogene Linie) Mitarbeit

1. Vollständige Inspiration bis zur totalen Lungenkapazität, dann
2. forcierte und maximale Expiration

Altersgerechte, computergesteuerte Animationsprogramme erleichtern das Training, aber auch die anschließende Durchführung der Spirometrie.

### ■ Durchführung

Die Untersuchung beginnt im Idealfall nach einer 15-minütigen Ruhephase. Es werden mindestens drei forcierte Atemmanöver durchgeführt. Bei ungenügender Qualität und/oder Reproduzierbarkeit kann um beliebig viele Manöver erweitert werden. Üblicherweise sitzt der Patient aufrecht, trägt eine Nasenklammer und atmet durch das Mundstück des Spirometers, das er fest mit den Lippen umschließt. In Ausnahmefällen kann auch im Stehen gemessen werden, dies sollte dann aber auf dem Messprotokoll dokumentiert werden. Das Manöver startet auf Kommando des Untersuchers. Es beginnt mit einer vollständigen Inspiration bis zur TLC, der eine rasche, maximale und vollständige Expiration bis zum Erreichen des RV folgt. Zwischen den Manövern empfiehlt sich eine kurze Erholungsphase mit ruhiger Tidalatmung.

Bei einigen kleinformatigen Handspirometern wird das Mundstück erst nach der vollständigen Inspiration in den Mund genommen, sodass nur die forcierte Expiration aufgezeichnet wird.

### ■ Qualitätskontrolle

Während die grundsätzlichen (visuellen) Qualitätskriterien für alle Altersgruppen gelten, hat die klinische Forschung mittlerweile gezeigt, dass viele der (berechneten) Kriterien für die Akzeptanz einer Messung auch von gesunden Kindern nicht zu erreichen sind, da sich ihre Lungen aufgrund der

## 11.1 · Lungenfunktionsdiagnostik und Flugtauglichkeit

kleineren Volumina und der Architektur ihrer Atemwege schneller entleeren als beim Erwachsenen. Die für Erwachsene geltende minimale Testdauer von 6 s wird von Kindern z.B. oft nicht erreicht, obwohl die Messung sonst alle anderen Kriterien erfüllt. Weiterhin sind Kriterien, die auf dem Erreichen bestimmter Volumina basieren, nicht auf Kinderlungen übertragbar. Daher gelten altersabhängig modifizierte Empfehlungen. Zusätzlich wurden neue Parameter wie z.B.  $FEV_{0,5}$  und  $FEV_{0,75}$  für junge Kinder generiert und validiert (Tab. 11.1). Grundsätzlich gilt, dass bei Kindern letztlich die visuellen Qualitätskriterien darüber entscheiden, ob eine Messung akzeptiert werden kann oder nicht.

### ■ Visuelle Kontrolle (altersunabhängig)

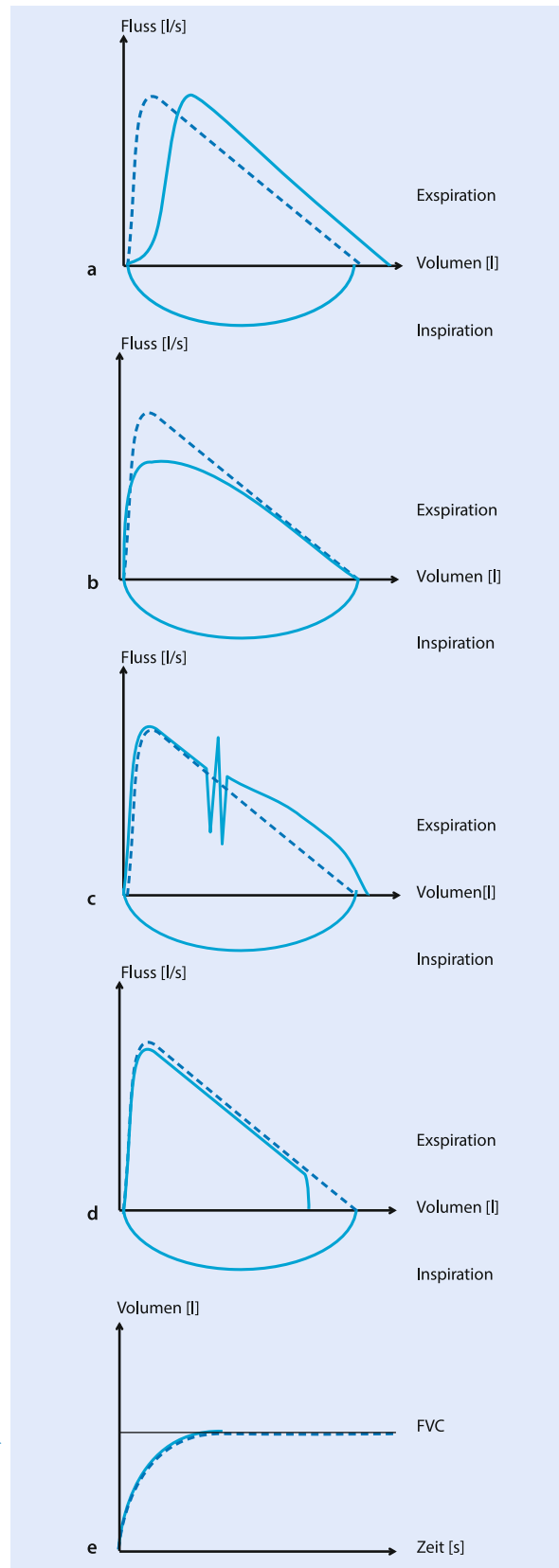
Als Grundlage für die visuelle Qualitätskontrolle der forcierten Expiration werden das Fluss-Volumen-Diagramm und das Volumen-Zeit-Diagramm jedes Manövers herangezogen (Abb. 11.1). Alle Manöver, die den folgenden Kriterien *nicht* entsprechen, werden ausgeschlossen (Abb. 11.3):

- Unverzögerter Beginn des expiratorischen Manövers und steiler Anstieg zum expiratorischen Spitzenfluss (PEF) (a)
- Eindeutiger expiratorischer Spitzenfluss (PEF) (b)
- Kein Husten- oder Glottisschlussartefakt im ersten Drittel der Expiration (c)
- Vollständige Expiration ohne vorzeitigen Abbruch mit tangentialer Näherung der Kurve an die Volumenachse bzw. bei maximal 10% PEF (d)
- Sichtbares endexpiratorisches Volumenplateau (e)

Mindestens drei Manöver, die visuell akzeptabel sind, werden dokumentiert. Diese werden dann in einem zweiten Schritt nach folgenden altersabhängigen Kriterien beurteilt, die bei Kindern aber eher als Orientierungshilfe denn als harte Kriterien für die Akzeptanz einer Messung gelten und die teilweise kontrovers diskutiert werden (Tab. 11.2).

Berichtet werden die besten Ergebnisse aus denjenigen Tests, die diese Kriterien erfüllen. FVC und  $FEV_1$  müssen dabei im Gegensatz zu den gemessenen Atemflüssen nicht aus einem Manöver stammen, sondern es werden die jeweils höchsten Werte angegeben. Atemflüsse sollen aus dem Test mit der höchsten Summe aus FVC und  $FEV_1$  berichtet werden. Bei Vorschulkindern, die noch nicht in der Lage sind, einen zweiten technisch akzeptablen Test mit der geforderten Reproduzierbarkeit zu produzieren, dürfen auch Ergebnisse aus einem einzigen Test berichtet werden, sofern dieser den übrigen Qualitätskriterien entspricht. Messergebnisse, die die geforderten Qualitätskriterien nur teilweise erfüllen, müssen mit Vorsicht interpretiert werden.

■ **Abb. 11.3a–e** Forciertes expiratorisches Manöver (durchgezogene Linie) mit verzögertem Beginn (a), fehlendem expiratorischem Spitzenfluss (b), Husten- oder Glottisschlussartefakt (c), vorzeitigem Abbruch (d), (e). Die gestrichelten Kurven entsprechen jeweils einem technisch akzeptablen Manöver, die durchgezogenen jeweils einem nicht akzeptablen Manöver





■ **Tab. 11.2** Altersabhängige Qualitätskriterien beim forcierten expiratorischen Manöver

Testphase/Parameter	Messwert bzw. Definition	Kriterien
Teststart	Rückextrapoliertes Volumen (VBE, volume back-extrapolated)	1) Vorschulkinder <6 Jahre: VBE <80 ml oder <12,5% FVC 2) Schulkinder bis 10 Jahre: VBE ≤100 ml oder ≤5% FVC 3) Kinder >10 Jahre und Erwachsene VBE: ≤150 ml oder ≤5% FVC
Testende	Forcierte Expirationszeit (FET)	1) Vorschulkinder <6 Jahre: keine Vorgabe für die Dauer der FET (Testende = endexpiratorisches Volumenplateau erreicht) 2) Schulkinder bis 10 Jahre: FET ≥3 s 3) Kinder >10 Jahre und Erwachsene: ≥6 s
Reproduzierbarkeit	= Differenz zwischen den zwei höchsten Werten von FVC oder FEV <sub>1</sub> , welcher auch immer größer ist	1) Vorschulkinder <6 Jahre: ≤100 ml oder <10% 2) Schulkinder bis 10 Jahre: <100 ml (wenn FVC <1000 ml) oder <5% 3) Kinder >10 Jahre und Erwachsene: ≤150 ml

### ■ Normwerte

Normwerte oder Referenzwerte, die das Lungenwachstum und die physiologische Lungenentwicklung, aber auch geschlechtsspezifische und ethnisch bedingte Unterschiede berücksichtigen, sind unerlässlich für eine valide Interpretation der Messergebnisse; dies gilt sowohl für die Trennung zwischen normalen und pathologischen Ergebnissen als auch für die Verlaufsbeurteilung und die Beurteilung von Therapieeffekten auf die Lungenfunktion. Die stärkste Korrelation besteht zwischen Körperlänge und spirometrisch gemessenen Lungenfunktionsparametern. Wichtig sind außerdem Alter und Geschlecht sowie ethnische Einflüsse. Es ist empfehlenswert, bei der Inbetriebnahme eines neuen Spirometers eine Gruppe lokaler, gesunder Kontrollpersonen zu untersuchen, um gerätespezifische Abweichungen der Messergebnisse auszuschließen. Allerdings müsste eine repräsentative Stichprobe unter Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität der Spirometrie etwa 200 Individuen umfassen, was die praktische Umsetzbarkeit dieser Empfehlung infrage stellt.

Es gibt eine Vielzahl verschiedener Normwerte, die in verschiedenen Populationen und auf der Basis unterschiedlicher statistischer Auswertungen erstellt wurden. Einige der verwendeten Normwerte sind veraltet, was die Gefahr der Fehlinterpretationen von Messergebnissen birgt.

Die Bewertung von Messergebnissen als normal oder pathologisch wird üblicherweise in Prozent des Sollwerts angegeben, die 5. Perzentile wird dabei als die Untergrenze des Normalen empfohlen; in der Praxis wird für die FEV<sub>1</sub> 80% des Sollwerts als die Untergrenze verwendet. Die Verwendung von % Soll ist allerdings problematisch, da so die interindividuelle Variabilität der lungengesunden Population nicht berücksichtigt wird. Die Variabilität nimmt mit abnehmendem Alter zu, sodass die Untergrenze bei jüngeren Kindern niedriger angenommen werden muss. Außerdem ist die Variabilität unterschiedlicher Parameter verschieden mit höherer Variabilität bei den Flüssen als bei den Volumina, sodass keine »gemeinsame« Untergrenze gelten kann. Fehlinterpretationen der Messergebnisse können die Folge sein. Daher wird empfohlen, die gemessenen Volumina und Flüsse in z-Scores

umzurechnen, die diese beiden Aspekte berücksichtigen. Z-Scores sind definiert als:

$$z - \text{Score} = \frac{(\text{Ist} - \text{Soll})}{\text{Standardabweichung in der gesunden Population}}$$

Der Normalbereich liegt hier für alle gemessenen Parameter zwischen +2 und -2 Standardabweichungen.

2012 wurden von der Global Lung Initiative (Quanjer et al.) kontinuierliche Normwerte für 3- bis 95-Jährige publiziert, die Länge, Alter und Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit berücksichtigen. Unter [www.growinglungs.org.uk](http://www.growinglungs.org.uk) können mithilfe der dort hinterlegten Regressionsgleichungen die gemessenen Absolutwerte für FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>0,75</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, MMEF und MEF<sub>25</sub> problemlos in z-Scores umgerechnet werden. Es ist teilweise auch möglich, diese Regressionsgleichungen in kommerzielle Spirometer zu implementieren.

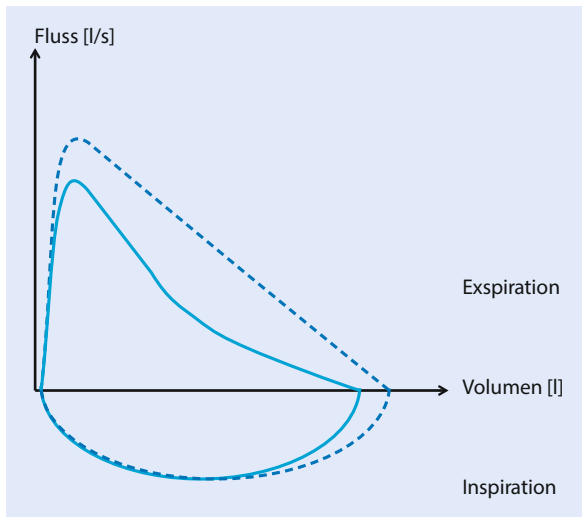
Für die übrigen Parameter müssen andere Referenzdaten verwendet werden, mit denen die Messergebnisse aber ebenfalls als z-Werte berechnet werden können.

Ein weiterer wichtiger Aspekt für eine valide Interpretation der Messergebnisse ist die Kenntnis der intraindividuellen Kurz- und Langzeitreproduzierbarkeit jedes einzelnen Parameters. Systematische Untersuchungen hierzu sind allerdings rar. Bei Verlaufsmessungen oder bei der Dokumentation von Therapieeffekten gelten unter Berücksichtigung der parameterspezifischen Variabilität erst Veränderungen von >10% Soll für die FEV<sub>1</sub> und >30–50% Soll für die MEF<sub>25</sub> als signifikant. Diese Empfehlungen dokumentieren die relativ hohe Variabilität der forcierten Expiration.

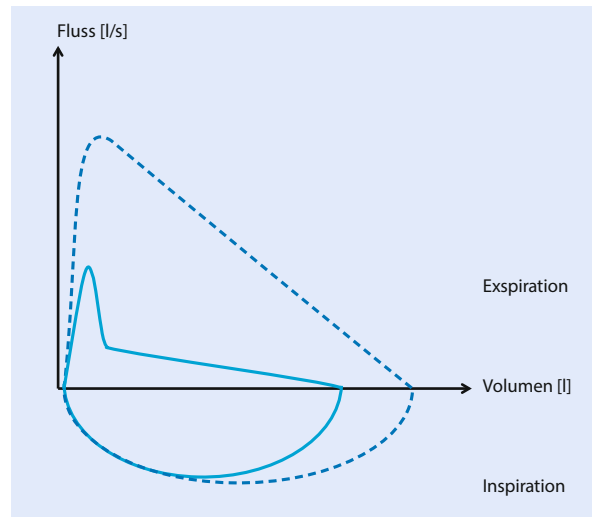
### ■ Interpretation der Ergebnisse

Eine normale Fluss-Volumen-Kurve beschreibt während der Inspiration einen konvexen Verlauf. Während der anschließenden forcierten Expiration ist sie charakterisiert durch einen raschen, steilen Anstieg bis zum Spitzenfluss und einen graden bis konvexen Abfall zurück zur Volumenachse (■ Abb. 11.1a).





■ **Abb. 11.4** Forciertes expiratorisches Manöver bei obstruktiver Ventilationsstörung (durchgezogene Linie). Die unterbrochene Kurve entspricht dem Manöver eines gesunden Probanden



■ **Abb. 11.5** Forciertes expiratorisches Manöver bei Emphysem (durchgezogene Linie). Die unterbrochene Kurve entspricht dem Manöver eines gesunden Probanden

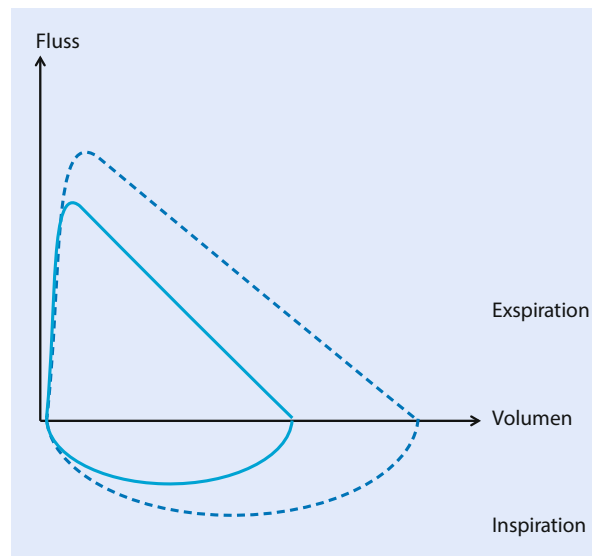
Bei einer obstruktiven Ventilationsstörung kommt es infolge der Reduktion des Atemwegsdurchmessers zu einer im Verhältnis zum maximalen Lungenvolumen disproportionalen Reduktion des maximalen Flusses und damit zu einer Reduktion der expiratorischen Flussrate. Im Fluss-Volumen-Diagramm stellt sich dies abhängig von der Lokalisation der Obstruktion als ein konkaver expiratorischer Kurvenverlauf dar (■ Abb. 11.4).  $FEV_1$ ,  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  und die Ratio aus  $FEV_1/FVC$  sind reduziert.  $FVC$  und  $PEF$  können, müssen aber nicht reduziert sein. Sind die kleineren Atemwege verengt, kommt es häufig zu einem vorzeitigen Verschluss der Atemwege mit konsekutiver Reduktion der  $FVC$  und dem typischen »Emphysemknick« (■ Abb. 11.5).

Eine restriktive Ventilationsstörung kann bei Veränderungen des Lungparenchyms (Pneumonie oder interstitielle Lungenerkrankungen), bei Veränderungen der Thoraxwand (Skoliose), bei intrathorakalen Raumforderungen oder bei Reduktion der Muskelkraft (neuromuskuläre Erkrankungen) auftreten und ist charakterisiert durch eine verminderte  $FVC$ , die zu einer Verkleinerung der gesamten Fluss-Volumen-Kurve mit einem geraden oder konvexen Verlauf führt (■ Abb. 11.6). Zur Sicherung der Diagnose ist hier allerdings die Erhebung zusätzlicher Lungenfunktionsparameter mittels Ganzkörperplethysmografie und  $CO$ -Diffusionskapazität erforderlich.

Bei einer intrathorakalen Stenose der Atemwege ist der expiratorische Verlauf der Fluss-Volumen-Kurve abgeflacht; trotz guter Mitarbeit des Patienten ist der Spitzenfluss vermindert oder fehlt ganz (■ Abb. 11.7a). Befindet sich eine Stenose im Bereich der extrathorakalen Atemwege, ist der Kurvenverlauf während der Inspiration abgeflacht (■ Abb. 11.7b).

#### ■ **Komplikationen/Fehlerquellen**

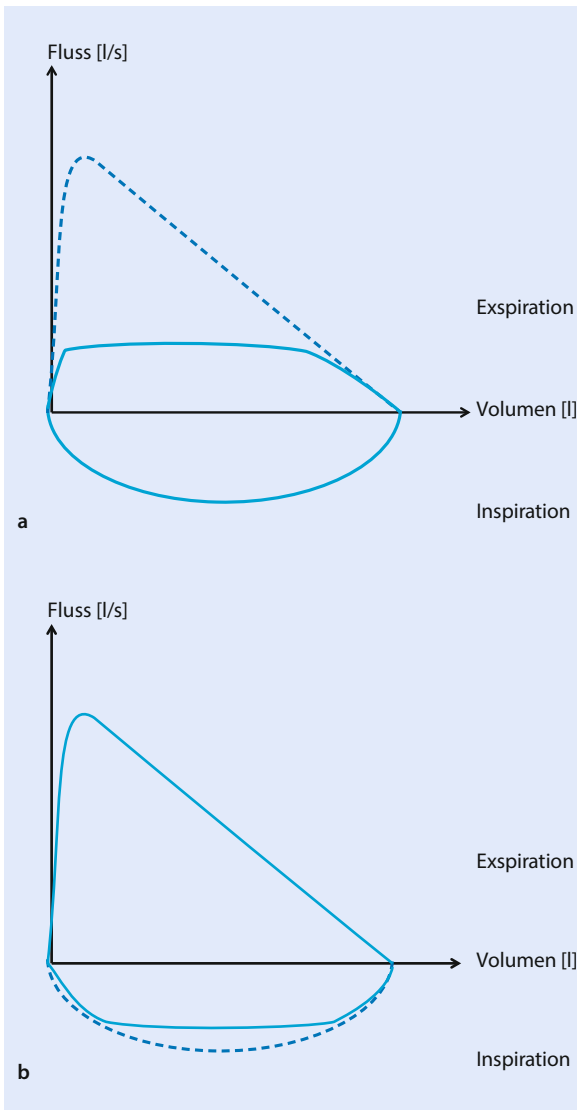
Wie alle Lungenfunktionsuntersuchungen ist die forcierte Expiration eine nichtinvasive Untersuchung. Gelegentlich



■ **Abb. 11.6** Forciertes expiratorisches Manöver bei restriktiver Ventilationsstörung (durchgezogene Linie). Die unterbrochene Kurve entspricht dem Manöver eines gesunden Probanden

reagieren jedoch Patienten mit Lungenerkrankungen bei nicht ausreichender Therapie auf die Durchführung wiederholter Manöver anstrengungsbedingt mit einer Zunahme einer bestehenden Obstruktion oder Hustenreiz.

Mangelnde Qualitätskontrolle, die Verwendung veralteter, für den Patienten unpassender Normwerte und/oder die ungenaue Erfassung von Gewicht und Länge können zu wesentlichen Fehinterpretationen der Messergebnisse führen, die in falschen klinischen Entscheidungen resultieren können.



■ **Abb. 11.7a, b** Forciertes expiratorisches Manöver bei intrathorakaler (a) und extrathorakaler Stenose (b) (durchgezogene Linie). Die unterbrochenen Kurven entsprechen jeweils dem Manöver eines gesunden Probanden

Die meisten der hier aufgeführten technischen Fehlerquellen bei der Durchführung der Spirometrie lassen sich durch strukturiertes, altersentsprechendes Training in ruhiger, konzentrierter Atmosphäre und die Verwendung computergesteuerter Animation vermeiden:

- Verengen/Verschließen des Mundstücks mit der Zunge oder durch Zusammenbeißen
- Leck durch unvollständigen Mundschluss
- Unvollständige Inspiration
- Verzögerter/zögerlicher Beginn der Expiration
- Zögerlicher Verlauf der Expiration
- Glottisverschluss/Husten
- Vorzeitiger Abbruch der Expiration

## Ganzkörperplethysmografie

### ■ Einführung

Die Ganzkörperplethysmografie dient der Messung des intrathorakalen Gasvolumens und des Atemwegswiderstandes und wird im Rahmen der erweiterten Lungenfunktionsdiagnostik eingesetzt.

Mit den modernen Ganzkörperplethysmografen können innerhalb einer Untersuchung die plethysmografisch gemessene funktionelle Residualkapazität (functional residual capacity,  $FRC_{Pleth}$  [l]) oder intrathorakales Gasvolumen, ITGV [l]), der Atemwegswiderstand (airway resistance, RAW [ $kPa^{-1}/s$ ]), das Tidalvolumen (TV [l]) und die Vitalkapazität (VC [l]) gemessen, und weitere Parameter wie die totale Lungenkapazität (TLC [l]), das in- und expiratorische Reservevolumen (IRV [l] und ERV [l]), das Residualvolumen (RV [l]) und der spezifische Atemwegswiderstand ( $sReff$  [ $kPa^{-1} \times l/s$ ]) berechnet werden.

Die Ganzkörperplethysmografie erlaubt in Kombination mit den spirometrischen Manövern eine differenzierte Diagnose und Beurteilung von obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen.

Die Verlässlichkeit der Methode als diagnostisches Werkzeug ist abhängig von ihrer standardisierten Durchführung sowie von der Verwendung validierter Geräte und Software.

### ■ Methode

Ein Ganzkörperplethysmograf ist eine Glaskammer, in welcher der Patient sitzend (Ausnahme: Säuglinge liegend) untersucht wird. Der Patient atmet mit Nasenklammer über ein Mundstück. Üblicherweise sind in der Praxis volumenkonstante Geräte in Gebrauch, seltener kommen alternativ druckkonstante Plethysmografen zum Einsatz. Ein volumenkonstanter Plethysmograf ist während der Untersuchung mit einer Tür luftdicht verschlossen, in der Kammer herrscht Umgebungsluftdruck. Das Gerät ist ausgestattet mit einem Pneumotachografen für die Aufzeichnung von Fluss und Volumen und Drucksensoren für die Erfassung von Änderungen des Kammer- und Munddrucks. Weiterhin ist ein automatisch betriebener Klappenmechanismus integriert, mit dem während der Messung ein kurzzeitiger Atemwegsverschluss erzeugt wird. Bei geschlossener Kammer kann der Untersucher dem Patienten über ein Mikrofon Anweisungen geben.

Die plethysmografisch gemessene Funktionelle Residualkapazität ( $FRC_{Pleth}$ ) entspricht dem intrathorakalen Gasvolumen (ITGV). Es ist definiert als das Gasvolumen, das sich zum Zeitpunkt eines Atemwegsverschlusses am Ende der normalen Expiration in der Lunge befindet.  $FRC_{Pleth}$  beinhaltet – falls vorhanden – die so genannte gefangene Luft (»trapped gas«), welche sich in Lungenanteilen befindet, die aufgrund verschlossener Atemwege nicht mehr mit der Umgebung kommunizieren).  $FRC_{Pleth}$  ist damit ein Indikator für eine Obstruktion der kleinen Atemwege und eine pulmonale Überblähung.

Die Messung der  $FRC_{Pleth}$  (bzw. ITGV) wurde 1956 von Dubois erstmals eingeführt und basiert auf dem Boyle-

Marriott-Gesetz, das besagt, dass das Produkt aus Druck (P) und Volumen (V) eines Gases unter isothermischen Bedingungen in einem geschlossenen System konstant bleibt:

$$P \times V = \text{konstant}$$

Über die Erzeugung und Erfassung von Druck- oder Volumenschwankungen ( $\Delta P$ , bzw.  $\Delta V$ ) kann dieses Gasvolumen berechnet werden:

$$P \times V = (P + \Delta P) \times (V + \Delta V)$$

Da das Produkt  $\Delta P \times \Delta V$  nach Auflösung der Klammern bei einem geschlossenen System vernachlässigt werden kann, lautet die vereinfachte Formel zur Berechnung des Gasvolumens:

$$V = -\Delta V / \Delta P \times P$$

Bei der volumenkonstanten Ganzkörperplethysmografie stehen zwei konstante Volumina, das der Lunge und das des Plethysmografen, miteinander in einem Verhältnis.

Atmet der Patient im Plethysmografen über ein Mundstück 2–3 Atemzüge gegen den Atemwegsverschluss an, kommt es durch die Thoraxexkursionen infolge der frustranen In- und Expirationsversuche zu Druckveränderungen in der Lunge (Alveolardruck,  $P_A$ ), die eine gegensätzliche Änderung des Kammerdrucks (barometrischer Druck,  $P_B$ ) zur Folge haben: Während der Inspirationen kommt es zu einer Verminderung von  $P_A$  und zu einer Erhöhung von  $P_B$ ; während der Expirationen kommt es zu einer Erhöhung von  $P_A$  und zu einer Verminderung von  $P_B$ . Bei bekanntem Kammervolumen werden die Änderungen des Alveolardrucks ( $\Delta P_A$ ) und des Kammerdrucks ( $\Delta P_B$ ) mit Drucksensoren erfasst und zueinander in Beziehung gesetzt, um das intrathorakale Gasvolumen ( $FRC_{\text{Pleth}}$ ) zu berechnen. Dabei basiert die Messung von  $P_A$  auf der Annahme, dass beim Anathmen gegen einen Atemwegsverschluss kein Fluss in den Atemwegen herrscht. Änderungen von  $P_A$ , entsprechen unter dieser Voraussetzung dem Munddruck, der im Vergleich zur direkten Messung technisch einfach und nichtinvasiv an der Atemwegsöffnung gemessen werden kann.

Gemäß dem Boyle-Marriott-Gesetz wird das intrathorakale Gasvolumen ( $FRC_{\text{Pleth}}$ ) wie folgt berechnet:

$$V_{FRC \text{ Pleth}} = -\Delta V / \Delta P_A \times P_B$$

Da das Gas in der Lunge vollständig wasserdampfgesättigt ist, muss eine Korrektur für gesättigten Wasserdampfdruck bei 37°C (BTPS-Bedingungen) erfolgen, die bei den modernen Geräten mittels elektronisch-mathematischer Kompensationsalgorithmen automatisch erfolgt.

Der Atemwegswiderstand (RAW) ist ein Maß für den transbronchialen Druck, der in den luftleitenden Atemwegen herrschen muss, damit ein bestimmtes Volumen pro Zeiteinheit fließen kann. Der Widerstand in den Atemwegen ist umso größer, je mehr Druck zur Generierung des Flusses aufgewendet werden muss. RAW ist analog zum Ohm-Gesetz

definiert als das Produkt aus der Druckdifferenz ( $\Delta P$ ) zwischen dem Alveolarraum und der Atemwegsöffnung und dem korrespondierenden Atemfluss  $\dot{V}$ :

$$RAW = \frac{\Delta P}{\dot{V}} \text{ kPA}^{-1}\text{s}$$

RAW hängt im Wesentlichen vom Durchmesser der Atemwege ab. Der Gesamtwiderstand des luftleitenden Systems verringert sich allerdings von Bronchialgeneration zu Bronchialgeneration in Richtung Peripherie, sodass der berechnete RAW vorrangig die großen Atemwege repräsentiert (vgl. »Trompetenmodell«, ► Kap. 2). Bei einer Obstruktion im Bereich der zentralen Atemwege führen bereits kleine Verringerungen des Bronchiallumens zu einer messbaren Widerstandserhöhung, da das Bronchiallumen mit der 4. Potenz des Radius in die Berechnung eingeht. Bei einer Obstruktion der kleinsten Atemwege ist der RAW dagegen weniger sensitiv, da der Gesamtdurchmesser der Atemwege in der Peripherie hoch ist.

Für die Berechnung des RAW müssen der Atemfluss und der Alveolardruck bekannt sein, die jedoch nicht gleichzeitig gemessen werden können. Daher werden die beiden Atemmanöver klassischerweise hintereinander durchgeführt:

1. Tidalatmung: Erfassung von Atemfluss und  $P_{\text{Pleth}}$  zur Aufzeichnung von Widerstandsschleifen (Fluss-Druck-Diagramm). Die Steigung der Widerstandsschleifen (tangens  $\beta$ ) verhält sich umgekehrt proportional zum Atemwegswiderstand.
2. Verschlussmanöver (s.u., ■ Abb. 11.8): Erfassung von  $P_A$  und  $P_{\text{Pleth}}$  zur Aufzeichnung von Verschlussdruckkurven. Die Steigung (tangens  $\alpha$ ) spiegelt das Verhältnis der Druckänderungen in den Atemwegen zu den Druckänderungen in der Kammer wider.

Der Atemwegswiderstand entspricht analog zum Ohm-Gesetz dem Druck, der notwendig ist, einen Fluss von 1 l/s zu produzieren (vgl. ► Kap. 2.1.3.). Unterschieden werden der totale Atemwegswiderstand ( $RAW_{\text{tot}}$ ), der eine höhere Sensitivität hat, und der effektive Atemwegswiderstand ( $RAW_{\text{eff}}$ ), der eine höhere Spezifität hat. RAW kann unterschiedlich berechnet werden. Während für die Berechnung von  $RAW_{\text{tot}}$  die Druckmaxima der Widerstandsschleifen herangezogen werden, geht in die Berechnung von  $RAW_{\text{eff}}$  das Verhältnis der Fläche unter der Widerstandsschleife und der Fläche unter der Fluss-Volumen-Kurve ein.

Der Atemwegswiderstand der gesunden Lunge nimmt mit zunehmendem Volumen ab. Entsprechend verändert sich der RAW abhängig vom Alter, was bei der Interpretation der Messergebnisse, insbesondere bei pädiatrischen Patienten, berücksichtigt werden muss. Der spezifische Atemwegswiderstand (sRAW) ist dagegen auf die aktuell gemessene  $FRC_{\text{Pleth}}$  bezogen, sodass der Widerstand volumen- und altersunabhängig berechnet werden kann. sRAW ist definiert als das Produkt aus RAW und  $FRC_{\text{Pleth}}$  und kann als  $sRAW_{\text{tot}}$  oder  $sRAW_{\text{eff}}$  ausgegeben werden.

Das klassische zweiteilige RAW-Manöver erfordert entsprechende Kooperation der Patienten, die von jungen

Kindern häufig nicht geleistet wird. Daher wurde in den letzten Jahren eine Möglichkeit zur Berechnung des sRAW ohne Verschlussmanöver entwickelt. Hierbei werden die atembedingten Volumenänderungen in der Kammer ( $\Delta V_{\text{Pleth}}$ ) ins Verhältnis gesetzt zu den korrespondierenden Atemflussänderungen ( $\Delta \dot{V}$ ). Dieses Verhältnis bildet sich in der Steigung der resultierenden Widerstandsschleife ab, die umgekehrt proportional zum RAW ist ( $1/\text{tangens } \beta$ ). Der Fluss wird mittels Pneumotachograf, die Volumenänderungen in der Kammer über die Registrierung des Kammerdrucks gemessen. Die Berechnung des intrathorakalen Gasdrucks erfolgt bei dieser Methode näherungsweise über die Berechnung der Differenz zwischen Umgebungsluftdruck ( $P_{\text{amb}}$ ) und Wasserdampfdruck bei 37°C ( $\text{PH}_2\text{O}$ ):

$$sRAW = \frac{\Delta V_{\text{Pleth}}}{\Delta \dot{V}} \times (P_{\text{amb}} - \text{PH}_2\text{O})$$

Zur Berechnung der totalen Lungenkapazität (TLC), des Residualvolumens (RV) und der in- und expiratorischen Reservevolumina (IRV und ERV) sind zusätzlich zur  $\text{FRC}_{\text{Pleth}}$  die Kenntnis der Vitalkapazität (VC) und des Tidalvolumens (TV) erforderlich, die im Anschluss an die Messung der  $\text{FRC}_{\text{Pleth}}$  und des RAW mittels Ruhespirometrie bestimmt werden. Hierzu dienen im Ganzkörperplethysmografen integrierte Pneumotachografen (s.o.).

#### ■ Technische Voraussetzungen

Dank der enormen Fortschritte im Bereich der Geräteentwicklung und Computertechnologie während der letzten Jahre sind die heute verfügbaren Ganzkörperplethysmografen relativ einfach in der Handhabung. Mathematisch-elektronische Kompensationsmechanismen, die vor Beginn der Untersuchung automatisch ablaufen, ersetzen heute aufwendige Kalibrationsprozeduren. Dennoch sollte jeder Anwender eine Vorstellung von den technischen Abläufen und Charakteristika haben.

Durch die Abgabe von Körperwärme kommt es nach Schließen der Tür des Plethysmografen zu einem Temperaturanstieg, der einen Druckanstieg zur Folge hat. Mit der Installation eines kleinen, kontrollierten Lecks kann dieser unerwünschte Druckanstieg reduziert werden. Das Ausmaß des Lecks wird mit der Zeitkonstante oder deren Halbwertzeit erfasst, die am Beginn eines jeden Untersuchungstags bestimmt und ggf. angepasst wird. Da die Anwendung der Ganzkörperplethysmografie die Volumenkonstanz der Kammer und des ITGV voraussetzt, stört jedes unkontrollierte Leck die Messung erheblich. Daher muss für die Dauer der Messung gewährleistet sein, dass die Tür des Geräts gut verschlossen ist und der Patient das Mundstück mit den Lippen dicht umschließt.

Da die Druckdifferenzen, die im Rahmen der Bodyplethysmografie gemessen werden, relativ klein sind, werden sehr sensitive Low-range-Transducer mit einer geringen Signal-to-noise-ratio als Drucksensoren verwendet. Dies hat den Nachteil, dass auch unbeabsichtigte Druckveränderungen in der Umgebung erfasst werden. Die Integration einer Kom-

pensationskammer zum Druckausgleich schützt vor diesen Effekten.

Zusätzlich verbessernd wirken hier die Platzierung des Plethysmografen im Erdgeschoss mit gutem Abstand zu Heizungen und Klimaanlage, sowie die störungsfreie Untersuchung mit geschlossenen Fenstern und Türen. Vor Beginn der Messung sollte einige Minuten abgewartet werden, bis die Umgebungsbedingungen stabil sind.

Wird ein Gas komprimiert, kommt es zur Wärmeentwicklung. Kann diese Wärme entweichen, spricht man von isothermen Bedingungen; kann sie das System nicht verlassen, kommt es zu einem zusätzlichen Druckanstieg, es herrschen adiabatische Bedingungen. Im Plethysmografen kann die kompressionsbedingte Wärme das System jedoch teilweise verlassen. Unter diesen so genannten polytropischen Bedingungen kommt es unter den atmungsbedingten Volumen-Druck-Änderungen kurzzeitig zu einem wärmebedingten Druckanstieg, der sich durch die Möglichkeit der langsamen Wärmeabgabe wieder zurückbildet, das System wird immer isothermer. Da das Prinzip der Plethysmografie auf der Isothermie beruht, muss dieser Effekt korrigiert werden. Das bedeutet, dass grundsätzlich eine gewisse Zeit nach Verschluss der Kammertür abgewartet werden muss, bis mit dem eigentlichen Messmanöver begonnen wird. Zusätzlich erfolgt bei den modernen Plethysmografen eine Korrektur durch mathematische Kompensation.

Das Ausmaß der Wärmeentwicklung ist abhängig von der Wärmeleitfähigkeit der Gerätematerialien. Während diese bei der Kompensation berücksichtigt werden, kann die Nutzung zusätzlicher Gegenstände (Kissen, Stofftiere) im Gerät zu Instabilität der thermalen Verhältnisse führen und sollte daher vermieden werden.

Die korrekte Messung von Volumen und Druck eines Gases ist abhängig von konstanten Bedingungen bezüglich Temperatur und Feuchtigkeit. Während die inspirierte Luft in der Lunge erwärmt und angefeuchtet wird, was zur Volumenzunahme führt, wird die expirierte Luft in der Kammer wieder abgekühlt; eine Verringerung des Volumens ist die Folge. Minimiert werden kann dieser Effekt durch eine relativ rasche Atemfrequenz, bei der die kleineren Tidalvolumina bezogen auf das Kammer- und Lungenvolumen nur kleine Temperatur und Feuchtigkeitsänderungen verursachen. Die Einführung von Rückatmungssystemen aus beheizten Reservoiren hat sich wegen des unkontrollierten Anstiegs von Kohlendioxid in der Inspirationsluft und aus hygienischen Gründen langfristig nicht bewährt. Stattdessen hat sich eine automatische elektronisch-mathematische BTPS-Korrektur durchgesetzt, die in den kommerziell erhältlichen Geräten integriert ist. Die verfügbaren Daten zur Validität dieser Korrekturen und zur Variabilität der gemessenen Werte zeigen allerdings, dass dieses Vorgehen insbesondere bei Säuglingen nicht ganz unproblematisch ist.

Der Gerätetraum inklusive Filter sollte so klein wie möglich sein. Für Kinder ist eine Obergrenze von maximal 2 ml/kg Körpergewicht festgelegt. Korrekturen für den Gerätetraum und den Widerstand im Pneumotachografen werden automatisch durchgeführt.

## 11.1 · Lungenfunktionsdiagnostik und Flugtauglichkeit

Die Verschlusszeit der im Mundstück integrierten Klappe für das Verschlussmanöver beträgt 2 bis 3 Atemzüge.

Die Einstellungen des Bildschirms während der Messung sollten so gewählt werden, dass alle Manöver in Echtzeit verfolgt werden können. Die Darstellung eines Volumen-Zeit-Signals (■ Abb. 11.8b) dient der Sicherstellung eines leckfreien Verschlussmanövers, sowie der Überwachung der Regelmäßigkeit der Tidalatmung, der endexpiratorischen Levels nach wiederholten Verschlussmanövern und des Volumen-Plateaus beim Vitalkapazitätsmanöver. Die Anzeige der Atemfrequenz ist v.a. für die Messung des RAW sinnvoll.

Alle Manöver sollten einzeln abzuspeichern sein, damit sowohl unmittelbare als auch spätere Qualitätskontrollen und Bewertungen möglich sind.

### ■ Vorbereitung

#### ■ ■ Training

Während die Messung des sRAW ohne Verschlussmanöver bereits im Vorschulalter durchgeführt werden kann, erfordert die Plethysmografie mit Atemwegsverschluss und Vitalkapazitätsmanöver die aktive Mitarbeit der Patienten und gelingt daher meist erst ab dem Schulalter in akzeptabler Qualität.

Das Sitzen im Plethysmografen, insbesondere mit geschlossener Kammertür, stellt für viele Kinder eine besondere Herausforderung dar. Die behutsame und spielerische Demonstration des Geräts und Einführung in die Durchführung sind hier zielführend, dies besonders im Hinblick auf die Notwendigkeit wiederholter Untersuchungen bei chronisch kranken Kindern. Ängstlichen Kindern hilft es, zunächst nur den Untersucher und das Gerät von außen kennenzulernen und eine Nasenklemme aufzusetzen. Für den nächsten Besuch im Labor kann dann ein erster Messversuch mit dem Kind verabredet werden.

Im Blick auf die Komplexität der dreiteiligen Untersuchung sollten beim Training jeder Teil einzeln vorgestellt und geübt sowie die Anweisungen des Untersuchers abgesprochen werden:

1. Messung des RAW: Rasche Tidalatmung mit ca. 40 Atemzügen/min mit Stabilisierung der oberen Atemwege durch Halten der Wangen mit den Händen
2. Messung der  $FRC_{\text{pleth}}$ : Es wird 2- bis 3-mal gegen den Atemwegsverschluss geatmet, dies mit Stabilisierung der oberen Atemwege durch Halten der Wangen mit den Händen
3. Vitalkapazitätsmanöver:
  - Langsame, vollständige Inspiration bis zur totalen Lungenvolumenkapazität → kurzes Innehalten, dann
  - langsame und maximale Expiration → kurzes Innehalten dann
  - Rückkehr zu Tidalatmung

#### ■ ■ Kalibration

Die Kalibration eines Ganzkörperplethysmografen wird täglich vor Beginn der ersten Untersuchung durchgeführt und wird bei Veränderung der Umgebungsbedingungen ggf. im Laufe des Tages noch einmal wiederholt. Die Kalibration beinhaltet mehrere Teilschritte, die bei den modernen Geräten

bis auf die Kalibration des Pneumotachografen vollautomatisiert ablaufen und nur noch kontrolliert und bestätigt werden müssen:

- Messung und Dokumentation der aktuellen Werte für Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit und barometrischem Luftdruck mittels integrierter Messgeräte
- Bestimmung der Zeitkonstante zur Überprüfung des kontrollierten Lecks
- Verschlussstest zur Überprüfung der leckfreien Funktion des Klappenmechanismus
- Bestimmung des Kalibrationsfaktors der leeren Kammer. Dieser Faktor ändert sich auf der Basis des Körpergewichts des zu messenden Patienten.
- Die Kalibration des Pneumotachografen erfolgt mit einer Kalibrationspumpe, die einmal pro Jahr geeicht werden muss. Ein definiertes Volumen wird dabei mit verschiedenen Flüssen (klein, mittel, hoch) appliziert. Die Ist-Soll-Differenz der Volumina gibt Aufschluss über die Messgenauigkeit des Pneumotachografen, die unabhängig von der jeweiligen Flussrate sein soll (Linearität des Sensors).

Für die retrospektive Qualitätskontrolle und Fehlersuche wird empfohlen, die Kalibrationsdaten unter dem aktuellen Datum abzuspeichern.

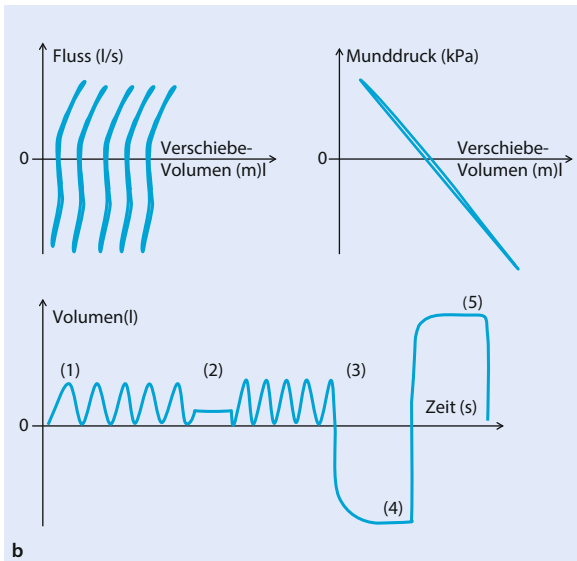
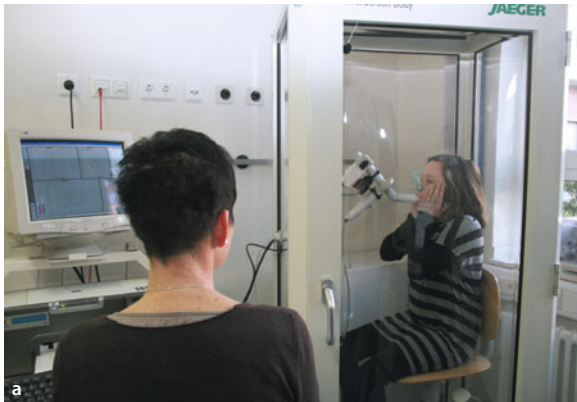
#### ■ Durchführung

Sitzhöhe und Mundstück werden so eingestellt, dass der Patient in der Kammer aufrecht und mit gerader, aber bequemer Kopfhaltung sitzt. Die Kammertür wird geschlossen. Idealerweise wird 1–2 min bis zum Untersuchungsbeginn gewartet, damit sich in der Kammer ein Druck- und Temperaturequilibrium einstellen kann. Diese Empfehlung gilt trotz der in modernen Geräten integrierten Kompensationsmechanismen. Der Patient wird nun gebeten, die Nasenklammer aufzusetzen, das Mundstück fest und dicht mit den Lippen zu umschließen und gleichmäßig mit einer Frequenz von 30–45 Atemzügen/min zu atmen. Zur Stabilisierung der oberen Atemwege sollten die Hände flach auf die Wangen gelegt werden (■ Abb. 11.8a). Diese Phase zügiger Tidalatmung dient der Messung des RAW. Es folgt nun der kurzzeitige Atemwegsverschluss, gegen den 2- bis 3-mal angeatmet wird, um die  $FRC_{\text{pleth}}$  zu bestimmen. Das  $FRC$ -Manöver wird mindestens 3-mal durchgeführt. Nach einigen Atemzügen ruhiger Tidalatmung bei geöffnetem System bildet das Vitalkapazitätsmanöver den Abschluss der Messung (■ Abb. 11.8b). Das Vitalkapazitätsmanöver kann als expiratorisches Manöver (vollständige langsame Inspiration bis TLC → Innehalten → langsame vollständige Expiration bis RV → Innehalten → Rückkehr zur Tidalatmung) oder inspiratorischen Manöver (■ Abb. 11.8b: vollständige langsame Expiration bis RV → Innehalten → langsame vollständige Inspiration bis TLC → Innehalten → Rückkehr zur Tidalatmung) durchgeführt werden.

#### ■ Qualitätskriterien

**RAW** Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen werden 5–10 Widerstandsschleifen (Fluss-Druck-Diagramm) aufge-





**Abb. 11.8a, b** a Schulkind bei der Ganzkörperplethysmografie. b Schematische Darstellung der ganzkörperplethysmografischen Signale. Oben links: Messung des Atemwegswiderstandes sRAW ohne Atemwegsverschluss mit Darstellung der Widerstandsschleifen. Unten: Start der FRC<sub>pleth</sub> Messung mit ruhiger Tidalatmung (1), Atemwegsverschluss mit stabilem Volumenplateau (2), erneuter Tidalatmung und abschließenden Vitalkapazitätsmanöver (3) mit stabilem endexpiratorischen (4) und endinspiratorischen (5) Plateau. Oben rechts ist die Verschluss-Druck-Kurve während des Atemwegsverschlusses dargestellt, deren linearer Verlauf eine gute Messqualität anzeigt

zeichnet, um die Reproduzierbarkeit der Messung zu dokumentieren. Widerstandsschleifen mit Artefakten durch Seufzer, Atempausen, Bewegungen oder anderen Unregelmäßigkeiten werden ausgeschlossen.

**FRC<sub>pleth</sub> (ITGV)** Für Kinder und Erwachsene wird die Aufzeichnung von drei Verschlüssen mit einer Differenz von  $\leq 5\%$  gefordert, um die Reproduzierbarkeit der Messungen zu belegen. Dies bedeutet, dass ggf. mehr als drei Verschlüsse durchgeführt werden müssen. Während der Verschlüsse muss der gemessene Druck an der Atemwegsöffnung konstant, also ohne Hinweis auf ein Leck sein. Dies zeigt sich an

einem stabilen Volumenplateau und dem linearen Verlauf der Verschluss-Druck-Kurven während des Verschlusses (Abb. 11.8b). Nach jedem Verschlussmanöver ist die Rückkehr zum endexpiratorischen Level vor dem Verschluss gefordert.

**Vitalkapazitätsmanöver** Üblich ist Aufzeichnung von 2–3 Manövern, um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Die für ein valides Manöver geforderte vollständige In- und Expiration wird mit dem Nachweis eines endexpiratorischen Plateaus bei Erreichen des RV (Abb. 11.8b (4)) und einem endinspiratorischen Plateau bei Erreichen der TLC (Abb. 11.8b (5)) im Volumen-Zeit-Diagramm dokumentiert.

#### ■ Normwerte

Die Verwendung aktueller Normwerte ist unerlässlich für eine valide Interpretation der Messergebnisse; dies gilt sowohl für die Trennung zwischen normalen und pathologischen Ergebnissen als auch für die Verlaufsbeurteilung und die Beurteilung von Therapieeffekten. Im Idealfall sollten bei der Inbetriebnahme eines neuen Plethysmografen eine Gruppe lokaler, gesunder Kontrollpersonen untersucht werden, um gerätespezifische Abweichungen der Messergebnisse auszuschließen. Dies ist v.a. vor dem Hintergrund der fortschreitenden Weiterentwicklung der Geräte im Hinblick auf z.B. geänderte Toträume zu beachten. Allerdings sind nach neueren Untersuchungen für eine solche Validierung  $\geq 200$  Probanden notwendig, was die Umsetzbarkeit dieser Empfehlung sehr erschwert.

Aus der Vielzahl verfügbarer Referenzwerte für die Messung der Lungenvolumina bei Kindern und Erwachsenen wurde 1995 von Quanjer eine offizielle Empfehlung der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften American Thorax Society (ATS) und European Respiratory Society (ERS) zusammengestellt und publiziert.

Für die Messung des RAW bei jungen Kindern gibt es nur vorläufige Referenzwerte, die 1908 Datensets zusammenfassen, die bei 2- bis 11-jährigen Kindern und gleichen Bedingungen erhoben und 2010 publiziert wurden. Auch bei diesen Daten fällt eine hohe Variabilität auf, die die Interpretation von Messergebnissen erschwert. Weiterhin gibt es letztlich keinen Konsens darüber, welcher der berechenbaren Parameter zur Beschreibung des Atemwegswiderstandes ( $RAW_{eff}$  versus  $RAW_{tot}$ ) der valideste ist. Auch die Frage, wie stark und in welcher Form der Atemwegswiderstand vom Atemmuster beeinflusst wird, ist bislang nicht abschließend beantwortet. So gilt die klinische und prädiktive Wertigkeit des berechneten sRAW als eingeschränkt und nur in der Gesamtschau mit den anderen Lungenfunktionsparametern als informativ. Anders verhält es sich mit einer qualitativen Auswertung der Widerstandsschleifen, die nützliche qualitative Informationen über das Vorliegen und die Lokalisation einer Obstruktion liefern (Abb. 11.9).

Generell gilt auch für die Ganzkörperplethysmografie, dass der Untersucher Kenntnis über die vom Hersteller im Gerät hinterlegten Normwerte hat, und sich ihrer Gültigkeit



für die zu untersuchenden Patienten sicher sein sollte. Weiterhin ist die Angabe der Ergebnisse als Z-Werte derjenigen in % Soll vorzuziehen (► Abschn. 11.1.4, Ganzkörperplethysmografie, Normwerte).

### ■ Interpretation der Ergebnisse

Das  $FRC_{\text{pleth}}$  ist abhängig vom Aktivitätszustand des Patienten und unterliegt dadurch per se einer entsprechenden Variabilität. Mit der Berechnung von drei Werten mit einer Variabilität <5% aus drei direkt aufeinanderfolgenden Manövern soll diesem Umstand Rechnung getragen werden. Da auch in der gesunden Lunge physiologischerweise kleine Mengen »trapped gas« vorkommen können, gilt in der Praxis erst das Überschreiten des Normwerts um mindestens 10% als Beweis für eine pulmonale Überblähung.

Normale Widerstandsschleifen sind während der In- und Expiration steil, geschlossen und linear. Bei einer obstruktiven Ventilationsstörung kommt es zu einer keulenartigen Erweiterung des expiratorischen (unteren) Schleifenanteils und zu einer Abflachung der gesamten Kurve. Eine Okklusion der extrathorakalen Atemwege (z.B. Glottisverschluss) führt zum waagerechten Abknicken des inspiratorischen Schleifenanteils. Eine labile Obstruktion der intra- und extrathorakalen Atemwege (z.B. Tracheobronchomalazie) führt bei keulenartiger Erweiterung des inspiratorischen (oberen) und expiratorischen (unteren) Schleifenanteils ebenfalls zu einer Abflachung der gesamten Kurve (■ Abb. 11.9).

Aus der  $FRC_{\text{pleth}}$  und dem ERV (■ Tab. 11.1) kann das Residualvolumen (RV) berechnet werden. Das Residualvolumen ist bei einer obstruktiven Ventilationsstörung um das »trapped gas«-Volumen erhöht. »Trapped gas«, oder »gefangene Luft« ist der Anteil an der  $FRC_{\text{pleth}}$ , der nicht an der Ventilation beteiligt ist.

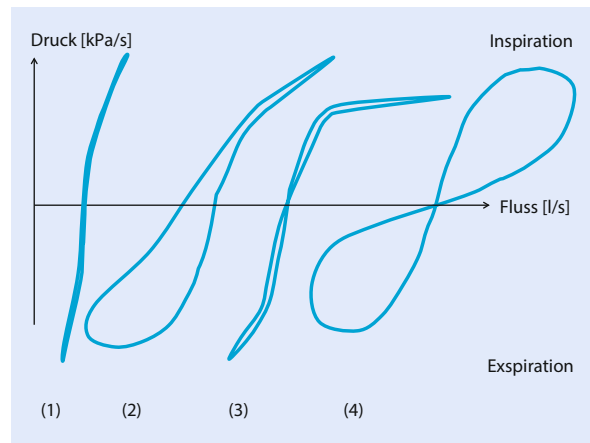
Die Berechnung der totalen Lungenkapazität ( $TLC = FRC_{\text{pleth}} + TV + IRV$ ) ist eine wesentliche Größe zur Diagnose oder zum Ausschluss einer restriktiven Ventilationsstörung. Zusätzlich sind hier auch alle aus der TLC resultierenden Volumina und gegebenenfalls die Diffusionskapazität vermindert (► Abschn. 11.1.4, CO-Diffusionskapazität).

### ■ Komplikationen/Fehlerquellen

Das Sitzen im geschlossenen Plethysmografen für die Messung des  $FRC_{\text{pleth}}$  und des RAW stellt für viele Patienten eine Herausforderung dar, der aber mit altersgerechtem Training begegnet werden kann. Ein unkontrolliertes Leck und/oder fehlerhafte Kompensation der Umgebungsbedingungen macht valide plethysmografische Messungen unmöglich.

Für die Durchführung von Vitalkapazitätsmanövern gelten die gleichen Fehlerquellen wie für die forcierten Manöver (► Abschn. 11.1.4, Ganzkörperplethysmografie, Komplikationen und Fehlerquellen).

Mangelnde Qualitätskontrolle, die Verwendung veralteter, für den Patienten unpassender Normwerte und/oder die ungenaue Erfassung von Gewicht und Länge führen zu wesentlichen Fehinterpretationen der Messergebnisse, die zu falschen klinischen Entscheidungen führen können.



■ Abb. 11.9 Atemwegwiderstandsschleifen im Fluss-Druck-Diagramm beim gesunden Probanden (1), bei intrathorakaler Obstruktion, z.B. Asthma (2), Glottisverschluss (3) und intra- und extrathorakaler (labiler) Obstruktion

### Bronchospasmyse-Test

Beim Bronchospasmyse-Test werden Lungenfunktionsuntersuchungen vor und nach Applikation eines Bronchodilatators durchgeführt. Eine bronchiale Obstruktion ist unter dieser Wirkung ganz oder teilweise reversibel, wenn sie ganz oder teilweise durch eine Tonuserhöhung der Bronchialmuskulatur verursacht wird. Ist die bronchiale Obstruktion dagegen Folge von Strukturveränderungen, zeigt die Gabe eines Bronchodilatators keinen Effekt (so genannte fixierte Obstruktion). Die Kenntnis der Reversibilität einer obstruktiven Ventilationsstörung lässt detailliertere Rückschlüsse auf ihre Genese zu und erlaubt so eine bessere Zuordnung zu einem Krankheitsbild.

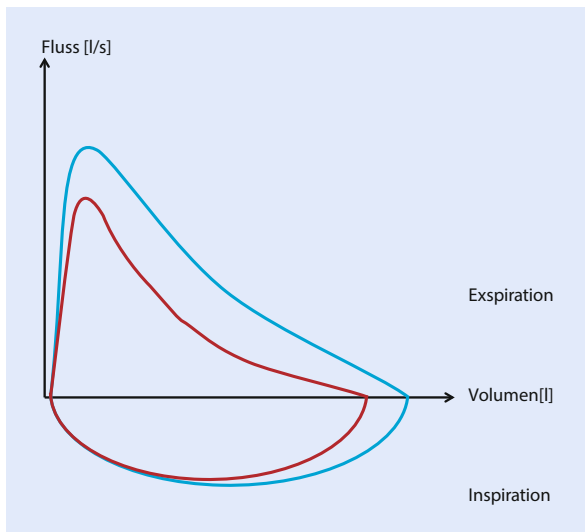
### ■ Durchführung

Beim Nachweis einer bronchialen Obstruktion in der Basislungenfunktionsuntersuchung werden altersabhängig 200–400 µg eines inhalativen, kurzwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetikums verabreicht. Für jüngere Kinder wird empfohlen, hierbei eine Inhalationshilfe (Spacer) zu gebrauchen, um eine optimale Applikation des Wirkstoffs zu gewährleisten. Nach einem Zeitintervall von 10–15 min bei Betamimetika (30 min nach Anticholinergika) wird dann eine zweite Lungenfunktionsuntersuchung (in der Regel Spirometrie) durchgeführt und die Differenz der Messwerte ( $\Delta x$ ) in % bestimmt. Die Wartezeit zwischen den beiden Untersuchungen beträgt 30 min, wenn alternativ Anticholinergika für den Bronchospasmyse-Test verabreicht werden.

### ■ Interpretation

Ein Bronchospasmyse-Test ist dann positiv, wenn  $\Delta x$  der einzelnen Lungenfunktionsparameter signifikant größer als die Variabilität zwischen zwei Messungen in der gesunden Bevölkerung ist. Dies ist für jeden Parameter unterschiedlich.

In der Praxis wird in erster Linie die  $FEV_1$  zur Beurteilung der Reversibilität herangezogen: Ein  $\Delta x$  von  $\geq 12\%$  gilt als



■ **Abb. 11.10** Forciertes expiratorisches Manöver vor (rot) und nach (schwarz) Bronchospasmyse Test bei einem Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung

signifikante Reversibilität. Wird nach einer signifikanten Bronchospasmyse eine normwertige  $FEV_1$  gemessen, spricht man von einer vollständigen Lyse. Eine partielle Lyse bezeichnet eine signifikante, aber nicht vollständige Lyse (■ **Abb. 11.10**).

Die Bewertung der maximalen expiratorischen Flüsse ist sekundär. Aufgrund der parameterspezifischen Variabilität kann hier erst eine Verbesserung von 35–50% als signifikant angenommen werden. Auch beim Atemwegwiderstand zeigt erst ein  $\Delta x$  von -50% eine signifikante Lyse an.

In seltenen Fällen kann eine Verschlechterung der Lungenfunktion (paradoxe Reaktion) als Ausdruck einer Instabilität der Bronchialwände bei forcierten Manövern beobachtet werden.

### ■ Fehlerquellen

Die häufigste Fehlerquelle beim Bronchospasmyse-Test ist ein oft wegen Zeitnot zu kurzes Intervall zwischen den beiden Lungenfunktionsuntersuchungen. Wird die zweite Messung durchgeführt, bevor das Wirkmaximum des Bronchodilatators erreicht ist, kann die Reversibilität nicht oder nur teilweise erfasst werden und kann so zu falschen Rückschlüssen führen.

Weitere Voraussetzung für einen validen Test sind die technisch einwandfreie Durchführung der Lungenfunktions-tests und die richtige Applikation des Bronchodilatators in altersentsprechender Dosierung.

## Peak-Flow-Messung

### ■ Einführung

Der expiratorische Spitzenfluss (peak expiratory flow, PEF [l/s]) wird im Rahmen der Spirometrie bestimmt, gilt hier aber wegen seiner ausgeprägten Abhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten mehr als Qualitätsparameter denn als richtungweisender Funktionsparameter. Ist sich der Untersucher

der maximalen Mitarbeit des Patienten gewiss, kann der PEF im Kontext der anderen Funktionsparameter zur Beurteilung der zentralen Atemwege herangezogen werden.

Die Aussagekraft des PEF für den einzelnen Patienten kann durch engmaschige, longitudinale Untersuchungen erhöht werden, da hier die Beurteilung aktueller Messwerte vor dem Hintergrund der individuellen Variabilität und des individuellen Bestwerts erfolgen kann.

Unter diesem Aspekt hat die isolierte PEF-Messung mittels Peak-Flow-Meter einen Stellenwert als Methode für das (Heim-)Monitoring erlangt. Die täglich zu Hause erhobenen Messwerte werden vom Patienten in einem PEF-Protokoll dokumentiert. Diese Verlaufsmessungen dienen jedoch nur als Ergänzung zur regelmäßigen Durchführung einer Standard-Lungenfunktionsprüfung im Labor und eignen sich keinesfalls als alleinige Methode zur Beurteilung der Lungenfunktion bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Lungenerkrankung.

### ■ Methode und technische Voraussetzungen

Die isolierte PEF-Messung als (Heim-)Monitoring kann mit mechanischen oder elektronischen Peak-Flow-Metern durchgeführt werden. Nicht zuletzt aus Kostengründen kommen im klinischen Alltag üblicherweise die mechanischen Geräte zum Einsatz.

Für den Test atmet der Patient kurz, aber mit maximaler Kraft durch das Gerät aus. Dadurch wird der Zeiger auf der Flussskala (ml/s) entsprechend der Flussgeschwindigkeit vorwärts bewegt. Der erreichte Spitzenfluss kann dann von der Skala abgelesen und in das Protokoll eingetragen werden.

Es gibt eine Vielzahl von Peak-Flow-Metern auf dem Markt. Bei der Verordnung eines Geräts für einen Patienten muss darauf geachtet werden, dass die maximal messbare Flussrate über den erwarteten Flussraten dieses Patienten liegen.

Die absoluten Flussraten, die bei vergleichenden Untersuchungen mit verschiedenen Peak-Flow-Metern gemessen werden, unterscheiden sich je nach verwendetem Gerät zum Teil erheblich. Dieser Umstand ist dann akzeptabel, wenn ein Patient immer mit dem gleichen Gerät misst, da es bei dieser Methode vorrangig um den Verlauf der des PEF geht, und weniger um die Bestimmung der absoluten Flussraten. Der Vergleich von Messwerten, die mit verschiedenen Geräten erhoben wurden (z.B. im Rahmen klinischer Studien) wird nicht empfohlen.

### ■ Vorbereitung

#### ■ Kalibration

Mechanische Peak-Flow-Meter bedürfen keiner regelmäßigen Kalibration durch den Anwender. Vor Gebrauch ist allerdings darauf zu achten, dass der Zeiger auf Null steht.

Elektronische Peak-Flow-Meter sind meist mit einer Kalibrationssoftware ausgestattet, die vor der Messung automatisch gestartet wird.

### ■ Training

Wie bei allen Lungenfunktionstests ist eine altersgerechte Einweisung in die Handhabung des Geräts und die Durch-

führung der Messung unerlässlich. Aussagekräftige Ergebnisse sind bei Kindern ab 5–6 Jahren zu erwarten. Da die Messungen zu Hause durchgeführt werden sollen, ist es notwendig, zusätzlich die Eltern des Patienten zu schulen. Dabei sollten auch die Reinigung und Lagerung des Geräts sowie die Dokumentation der Messergebnisse besprochen werden.

### ■ Durchführung und Qualitätskontrolle

Die Peak-Flow-Messung wird in aufrechter Körperhaltung im Sitzen durchgeführt. Nach einer maximalen Inspiration wird das Mundstück des Peak-Flow-Meters in den Mund genommen und dann so schnell und so kräftig wie möglich expiriert. Dabei ist auf einen festen Lippenschluss am Mundstück und eine horizontale Haltung des Geräts zu achten. Bei aufeinander folgenden Tests sollte eine Erholungspause von 15 s eingehalten werden.

Der höchste Wert von mindestens drei Messungen, deren PEF um <10% differiert, wird im Protokoll dokumentiert. Bei stärker differierenden Ergebnissen kann der Test unter Einhaltung der Erholungspause beliebig oft wiederholt werden.

Üblicherweise wird das PEF-Protokoll über 4 Wochen geführt. Je nach Fragestellung können mit dem Patienten 1-mal tägliche Messungen, Messungen am Morgen und Abend, und/oder tägliche Messungen vor und nach Einnahme eines Bronchodilatators vereinbart werden.

### ■ Normwerte

Für die Berechnung des PEF sind verschiedene alters- und geschlechtsspezifische Regressionsgleichungen verfügbar (► Abschn. 11.1.4.1, Normwerte).

### ■ Interpretation der Ergebnisse

Die Interpretation des PEF basiert auf dem individuellen Bestwert eines Patienten und auf der individuellen Variabilität des PEF im infekts- bzw. beschwerdefreien Intervall und nicht in erster Linie auf den Absolutwerten. Auch bei normalem PEF kann eine signifikante obstruktive Ventilationsstörung bestehen. Der Verlauf des PEF über einen gewissen Zeitraum kann hinweisend für eine Besserung oder Verschlechterung der pulmonalen Situation sein, die aber immer einer Bestätigung mittels Anamnese, klinischer Untersuchung und Spirometrie bzw. Ganzkörperplethysmografie bedarf.

### ■ Fehlerquellen

Fehler bei der Durchführung der PEF-Messung sind die submaximale Expiration und mangelnde Compliance, der unvollständige Mundschluss am Mundstück, die versehentliche Expiration durch die Nase oder das Verschließen des Mundstücks mit der Zunge, sowie bei mechanischen Messgeräten die Blockierung des Zeigers mit z.B. den Fingern oder das versehentliche Vorwärtsschleudern des Zeigers durch eine ruckartige Kopfbewegung während des Manövers.

Gerade für die Anwendung der PEF-Messung im Rahmen des häuslichen Monitoring steht allerdings im Vordergrund, dass die wenigsten Patienten zuverlässig und regelmäßig die Messungen durchführen. Entsprechend müssen die angefertigten Protokolle mit Vorsicht interpretiert werden. Hier

bieten elektronische Peak-Flow-Messgeräte mit genauer Aufzeichnung von Messzeitpunkten, Werten und Qualitätskriterien deutliche Vorteile. Abhängig vom Hersteller können diese z.B. über Infrarotschnittstellen ausgelesen und in eine entsprechende Software zur Beurteilung importiert werden.

## Diffusionskapazität

### ■ Einführung

Mit der Messung der Diffusionskapazität ( $D_{LCO}$  [ $\text{mmol} \times \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$ ]) wird die Funktion des Diffusionswegs von Sauerstoff aus den Alveolen über die alveolokapilläre Membran und die Erythrozytenmembran bis zur Bindung an Hämoglobin untersucht. Die Diffusionskapazität ist somit ein Maß für die Effektivität des Gasaustauschs. Gemessen wird dabei die aus dem Alveolarraum diffundierte Menge eines Indikatorgases pro Zeiteinheit, die als Diffusionsfaktor ( $D_L$ ) angegeben wird. Die analog verwendete Bezeichnung als Transferfaktor ( $T_L$ ) trägt dem Umstand Rechnung, dass der Gastransfer in den Lungen ein komplexer Vorgang ist, bei dem der Diffusionsvorgang von weiteren Faktoren abhängig ist, z.B. Hämoglobinkonzentration, Kapillarovolumen und Reaktionsrate des Hämoglobins mit dem Gas. Eine Indikation zur Messung der Diffusionskapazität besteht dann, wenn eine Vergrößerung der Diffusionsstrecke (Fibrose, Entzündung, chronische Lungenstauung), oder eine Verkleinerung des Alveolarraums bzw. der kapillären Diffusionsfläche (Atektase, Emphysem, Embolie, Zustand nach Pneumektomie) vermutet wird.

Aufgrund des relativ hohen technischen Aufwandes und der Notwendigkeit der Vorhaltung des Indikatorgases wird diese Methode überwiegend in spezialisierten Zentren durchgeführt.

### ■ Methode und technische Voraussetzungen

Kohlenmonoxid (CO) eignet sich wegen seiner sehr hohen Affinität zum Hämoglobin als Indikatorgas für die Bestimmung der Diffusions- bzw. Transferkapazität ( $D_{LCO}$ , bzw.  $T_{LCO}$ ) (vgl. ► Kap. 2.2). Bezüglich der Zusammensetzung des Gasgemischs, das für die Bestimmung der  $D_{LCO}$  verwendet wird, unterscheiden sich die Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften. Verwendet werden entweder 0,2–0,3% CO in Raumluft, oder 0,2–0,3% CO und 7–10% Helium in Raumluft.

Zur Messung stehen zwei verschiedene Methoden zur Verfügung: eine Multiple-breath- und eine Single-breath-Methode. Bei der zeitaufwendigeren Multiple-breath-Methode wird ein steady state bezüglich inspiratorischer und expiratorischer CO-Menge im Atemgas erreicht und so zum einen die CO-Aufnahme pro Minute als auch die endexpiratorische CO-Konzentration zur Berechnung des  $D_{LCO}$  verwendet. Im klinischen Alltag wird jedoch meist die Single-breath-Methode angewandt, die zuerst von Krogh 1915 beschrieben wurde. Die auf diesem Wege ermittelte  $D_{LCO}$  ist ein Maß für die gesamte Diffusionskapazität, die nicht geeignet ist, regionale Unterschiede innerhalb der Lungen abzubilden. Dennoch hat sich dieses Verfahren als praktikabel und aussagekräftig für die Erfassung alveolokapillärer Diffusionsstörungen und der Einschätzung ihres Schweregrades erwiesen.

Nach einer maximalen Expiration inhaliert der Patient das Indikatorgas mit einer einzigen maximalen Inspiration. Während der folgenden 10 s wird die Atmung bei totaler Lungenkapazität angehalten. In dieser Zeit verteilt sich das Indikatorgas zunächst in der Lunge, diffundiert dann in den Kapillarraum und von dort in die Erythrozyten, in denen es an das Hämoglobin bindet. Das Manöver wird mit einer vollständigen Expiration beendet, aus der der Restgehalt an nicht diffundiertem CO berechnet wird. Aus der Dauer der Apnoezeit, der Differenz zwischen inspiriertem und expiriertem CO sowie dem Alveolarvolumen (VA) kann die Diffusionskapazität bzw. die Transferkapazität ( $D_{LCO}$  bzw.  $T_{LCO}$ ) mit der folgenden Formel berechnet werden:

$$D_{LCO} = b \times VA \times (60/t_{ist}) \times \ln(F_{ECO_0}/F_{ECO_t}) \text{ [mmol/min/kPa]}$$

( $b$  = Umrechnungsfaktor für STPD Bedingungen, VA = Alveolarvolumen,  $t_{ist}$  = Apnoezeit,  $F_{ECO_0}$  = initiale alveoläre CO-Konzentration und  $F_{ECO_t}$  = CO-Konzentration im Exhalat nach Apnoezeit)

Die Kenntnis des VA erlaubt die Korrektur für eventuelle Verteilungsstörungen und wird im Rahmen des  $D_{LCO}$ -Manövers während der Expiration aus der Heliumverdünnung des mit dem Indikatorgas zuvor inspirierten Heliums bestimmt.

Für die Messung der  $D_{LCO}$  sind derzeit viele verschiedene Geräte auf dem Markt. Moderne Geräte arbeiten mit einem integrierten Spirometer zur Vorabbestimmung der Vitalkapazität (VC) als Richtwert für die Beurteilung des erreichten Volumens während des  $D_{LCO}$ -Manövers. Die Bestimmung der CO-Konzentration erfolgt mit einem Gasanalysator, der exhaltes CO entweder kontinuierlich erfasst (continuous gas analyzer), oder es einmalig aus der in einem Beutel gesammelten Expirationsluft ermittelt (single-sample gas analyzer). Ein integrierter Verschlussmechanismus (Shutter) wird zu Beginn der Apnoephase aktiviert, um die versehentliche und vorzeitige Abatmung von CO zu verhindern. Bei der Verwendung von Single-sample-Gasanalysatoren und einer totalen Lungenkapazität (TLC) >2 l ist ein Auswaschvolumen 0,75–1,0 l erforderlich. Bei einer TLC von <2 l beträgt das Auswaschvolumen 0,5 l. Da zu Beginn der Expiration zunächst die Luft aus dem anatomischen Totraum abgeatmet wird, wird nur ein definiertes spät exhaltes Volumen zur Analyse herangezogen.

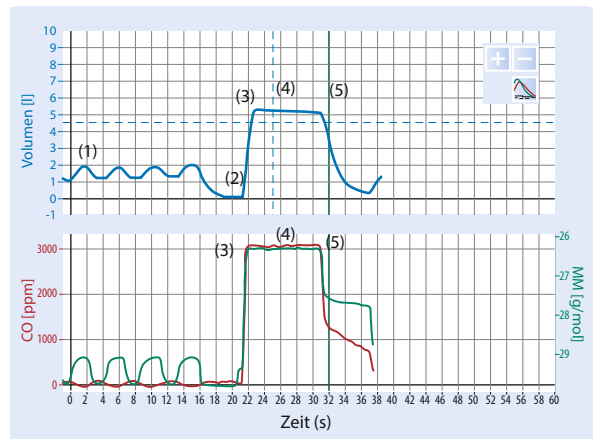
Technische Anforderungen an die einzelnen Komponenten der verwendeten Geräte sind den offiziellen Empfehlungen der Europäischen und US-amerikanischen Fachgesellschaften zu entnehmen (ATS/ERS Task Force).

### ■ Vorbereitung

#### ■ Kalibration

Die Prozeduren für die Kalibration und Wartung kommerziell verfügbarer Geräte sind zunehmend anwenderfreundlich und weniger zeitaufwendig geworden. Die gerätespezifischen Erfordernisse sind den Geräteanleitungen der Hersteller zu entnehmen und besonders im Hinblick auf die Verwendung des CO-haltigen Testgases dringend einzuhalten.

Eine tägliche Volumenkalibration und ein täglicher Lecktest werden empfohlen. Die Linearität des Gasanalysators und



■ **Abb. 11.11** Messung der CO-Diffusionskapazität mittels der Single-breath-Methode. Bildschirmausdruck mit Darstellung von Fluss (blau), CO-Konzentration (lila) und Molekulargewicht des Atemgases (grün) gegen die Zeit. Beginn des Manövers mit Tidalatmung (1), es folgen Expiration bis zum Residualvolumen (2), Inspiration des CO-haltigen Indikatorgases bis >90% der Vitalkapazität (3), Apnoezeit von 10 s in Inspirationsstellung (4) und Abschluss des Manövers mit einer vollständigen Expiration (5)

die Genauigkeit des Zeitmessers sollten alle 3 Monate überprüft werden. Die Speicherung aller Kalibrationsdaten unter dem Datum ihrer Generierung ist obligat.

### ■ Training

Die Durchführung einer aus- und bewertbaren Bestimmung der Diffusionskapazität erfordert die aktive Mitarbeit des Patienten. Die altersgerechte Anleitung und Demonstration des Equipments durch einen erfahrenen Untersucher fördern die Bereitschaft zur Mitarbeit bei Kindern erheblich. Da das Single-breath- $D_{LCO}$ -Manöver die Fähigkeit zu einem Vitalkapazitätsmanöver von mindestens 1 l voraussetzt, kann die Untersuchung mit gutem Erfolg erst ab dem Schulalter durchgeführt werden.

### ■ Durchführung

Die Untersuchung wird idealerweise in 30-minütigem Abstand zur letzten Mahlzeit, nach mindestens 6-stündiger Nikotinkarenz und nach ca. 5-minütiger Ruhepause im Sitzen durchgeführt. Es werden nacheinander drei Manöver ausgeführt, ohne dass der Patient zwischendurch seine Position verändert:

Der Patient sitzt aufrecht, trägt eine Nasenklammer und atmet am Mundstück des Geräts, das er dicht mit den Lippen umschließt. In einem ersten Schritt wird spirometrisch die VC bestimmt, die dann zur Qualitätskontrolle automatisch mit dem beim  $D_{LCO}$ -Manöver gemessenen Volumen abgeglichen wird. Das  $D_{LCO}$ -Manöver startet auf Kommando des Untersuchers. Es beginnt mit der Atmung von 4 bis 5 ruhigen Tidalvolumina, um einen stabilen endexpiratorischen Level zu dokumentieren (■ Abb. 11.11). Es folgt dann eine vollständige Expiration bis zum Residualvolumen. Für die anschließende

## 11.1 · Lungenfunktionsdiagnostik und Flugtauglichkeit

rasche Inspiration bis  $\geq 90\%$  der vorher dokumentierten VC wird dem Patienten nun das CO-haltige Indikatorgas zugeführt. Es folgt eine Atempause von 10 s in maximaler Inspirationsstellung bei TLC, in der sich das CO in der Lunge erst verteilt und dann in den Kapillarraum diffundiert. Das Manöver wird mit einer ruhigen, kontinuierlichen und vollständigen Expiration abgeschlossen.

Idealerweise werden 2 bis 3 Manöver durchgeführt.  $D_{LCO}$  wird dann als Mittelwert der Einzelmessungen ausgegeben.

Aus Sicherheitsgründen dürfen nicht mehr als 3 Manöver durchgeführt werden. Zwischen den einzelnen Manövern muss eine ca. 4-minütige Pause eingehalten werden. Bei modernen Geräten kann vor Ablauf dieser Zeit keine neue Messung gestartet werden.

### ■ Qualitätskontrolle

Qualitätskriterien für eine technisch akzeptable  $D_{LCO}$ -Messung sind:

- Durchführung eines VC-Manövers in  $< 4$  s mit einem Volumen von  $> 90\%$  der vorher dokumentierten VC
- Einhaltung der Apnoezeit von 10 s (9–11 s) (Plateaubildung im Volumen-Zeit-Diagramm)
- Expiration des Auswaschvolumens (0,75–1,0 l) in  $< 4$  s
- Reproduzierbarkeit mit  $\leq 10\%$  Differenz für aufeinanderfolgende  $D_{LCO}$ -Manöver

### ■ Normwerte

Die  $D_{LCO}$  ist abhängig von Körperlänge, Alter und Geschlecht und korreliert direkt mit dem Lungenvolumen. Während in Europa die  $D_{LCO}$  in ml/min/kPa angegeben wird, wird in Nordamerika die Diffusion in mmol/min/mmHg angegeben. Die verfügbaren Referenzgleichungen unterscheiden sich zum Teil erheblich und sind oft nicht auf andere Populationen und Lungenfunktionslabore übertragbar. Die Nutzung bestehender Referenzgleichungen für die eigene Patientenschaft ist daher problematisch. Es wird deshalb empfohlen, die vom Hersteller im Gerät implementierten Referenzgleichungen vor ihrer Nutzung mit einer gesunden Kontrollpopulation für die zu untersuchende Patientenschaft und das verwendete Gerät zu validieren.

### ■ Interpretation der Ergebnisse

Eine reduzierte  $D_{LCO}$  weist auf eine Vergrößerung der Diffusionsstrecke oder eine Verkleinerung des Alveolarraums und damit der kapillären Diffusionsfläche (Atektase, Emphysem, Embolie, Zustand nach Pneumektomie) hin. Die Messung der  $D_{LCO}$  hilft bei Diagnose und Verlaufsbeurteilung interstitieller Lungenerkrankungen und zur Differenzierung zwischen chronisch obstruktiver Lungenerkrankung im Alter (COPD) und emphysematischem Umbau der Lunge. Eine verminderte  $D_{LCO}$  kann ein frühes Zeichen einer Bronchiolitis obliterans nach Lungentransplantation sein. Bei Rauchern ist die  $D_{LCO}$  direkt proportional zu Carboxyhämoglobin im Blut vermindert.

Eine erhöhte  $D_{LCO}$  findet sich bei intraalveolären Blutungen (z.B. Goodpasture-Syndrom, pulmonale Häm siderose). Physiologischerweise ist die  $D_{LCO}$  nach sportlicher Aktivität

durch die vermehrte Rekrutierung von Alveolen und Kapillaren erhöht.

Der erhobene Befund muss in Zusammenschau mit den anderen Lungenfunktionsparametern und im klinischen Kontext interpretiert werden.

### ■ Fehlerquellen

Die häufigsten Fehlerquellen sind die fehlerhafte bzw. unvollständige Ausführung des Vitalkapazitätsmanövers und der Apnoephase.

Eine Anämie führt zu einer falsch-niedrigen  $D_{LCO}$ . Mit folgender Formel kann für diesen Effekt korrigiert werden:

$$D_{LCO(korr)} = \frac{D_{LCO(ist)}}{0,069} \times Hb$$

## Lungenfunktion bei neuromuskulären Erkrankungen (Messung des Pimax)

### ■ Einführung

Für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen (NMD – neuromuscular diseases) ist neben der Messung der Lungenfunktion die Messung der Muskelkraft und ihres Einflusses auf die Lungenfunktion relevant. Eine signifikante Beeinträchtigung der Lungenfunktion im Rahmen einer NMD kann bereits entstehen, bevor die Kinder alt genug sind, valide Lungenfunktionstests durchzuführen. Lungenfunktionsmessungen bei Kindern mit NMD können durch verschiedene begleitende Faktoren, wie mentale Retardierung, faziale Dysmorphie, Schluckstörungen und/oder Schwierigkeiten beim aufrechten Sitzen, verkompliziert bzw. unmöglich gemacht werden, da die nötige Kooperation und/oder ein dichter Mundschluss am Mundstück fehlen. Häufig ist bei diesen Kindern nur die Messung der statischen Lungenfunktionsparameter möglich.

### ■ Methode

Zur Messung der Muskelkraft stehen verschiedene nichtinvasive Tests zur Verfügung. Dazu gehören die Messung des am Mund gemessenen maximalen statischen Inspirations- sowie Expirationsdrucks (Pimax bzw. Pemax) sowie die Messung des maximalen Drucks bei Einatmung durch die Nase (so genannter sniff nasal pressure, SNIP). Da die Inspiration bei NMD häufiger und früher beeinträchtigt ist, wird im Folgenden nur kurz auf die Messung des Pimax (cmH<sub>2</sub>O) eingegangen.

Die Messung von Pimax beruht auf dem Prinzip, dass der an der Mundöffnung gemessene Druck nach Unterbrechung des Atemflusses durch eine Klappe nach entsprechendem Druckausgleich dem Druck in den Alveolen entspricht. Dieser Druck spiegelt den durch die Inspirationsmuskulatur generierten Druckabfall wider und wird ins Verhältnis zu dem vor dem Klappenschluss gemessenen Druck gesetzt.

### ■ Durchführung

Wie auch die anderen Lungenfunktionstests ist die erfolgreiche Messung von Pimax abhängig von der Mitarbeit des Patienten. Während der Messung sitzt das Kind aufrecht und



trägt eine Nasenklammer. Es werden spezielle runde Mundstücke verwendet, welche ein kontrolliertes Leck haben, um einen Glottisschluss bei der Einatmung oder zu hohe Inspirationsdrücke zu vermeiden. Pimax kann entweder in Ruheatmung von der FRC ausgehend oder nach maximaler Ausatmung vom RV ausgehend gemessen werden. Letzteres ist oft leichter. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass Pimax vom RV ausgehend neben dem durch die Inspirationsmuskulatur erzeugten negativen Druck auch die Kräfte aufgrund der passiven Ausdehnung des Lungengewebes (so genanntes passives recoil) beinhaltet. Daher sollte simultan die VC gemessen werden.

Üblicherweise werden drei reproduzierbare Versuche aufgezeichnet, und der beste erreichte Messwert berichtet.

#### ■ Normwerte

Für die Messung des Pimax sind Normwerte für Kinder ab dem Schulalter mit unterschiedlicher ethnischer Herkunft verfügbar, welche meist in die entsprechenden Messmodule integriert sind. Die besten Prädiktoren für Pimax sind das Alter, mit welchem er ansteigt, sowie das Geschlecht mit höheren Werten für Jungen. Ab einem Alter von ca. 12–13 Jahren sind adulte Werte erreicht: Bei der Messung ab dem RV liegt der Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) für die Jungen bei ca. 126 ( $\pm$  22) cmH<sub>2</sub>O und für Mädchen bei ca. 109 ( $\pm$  21) cmH<sub>2</sub>O.

#### ■ Interpretation

Ein erniedrigter Pimax wird unter Berücksichtigung des individuellen Langzeitverlaufs bei guter Mitarbeit und Erreichen des Maximalwerts als verminderte Kraft der Inspirationsmuskulatur gewertet. Unnötig viele Messversuche können besonders bei Patienten mit NMD zu muskulärer Ermüdung und damit zu falsch niedrigen Messergebnissen führen und sind daher zu vermeiden.

#### ■ Fehlerquellen

Die häufigste Fehlerquelle neben einer nicht ausreichenden Kooperation ist ein Leck aufgrund eines undichten Verschlusses der Lippen bzw. des Mundes am Mundstück oder eines undichten Verschlusses der Nase mit der Nasenklammer.

## Gasanalyse Blutgasanalyse

### ■ Einführung

Die Blutgasanalyse (BGA) aus arteriellem Blut dient der Bestimmung von Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$  [mmHg]) und Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$  [mmHg]) und damit der Beurteilung der Effektivität der Atmung im Sinne ausreichender Sauerstoffaufnahme in das Blut und Kohlendioxidabgabe in die Alveolen. Technisch korrekt durchgeführt und bei guter Kapillarperfusion ist eine kapilläre BGA vergleichbar aussagekräftig. Bei einer partiellen respiratorischen Insuffizienz besteht eine Hypoxämie mit Normokapnie. Bei einer globalen respiratorischen Insuffizienz besteht sowohl eine Hypoxämie als auch eine Hypokapnie.

Zusätzlich werden bei der BGA pH-Wert, Standardbikarbonat [mmol/l] (entspricht der Alkalireserve des Körpers)

und Basenüberschuss (Base excess, BE [mmol/l]) ermittelt, mit deren Kenntnis respiratorisch oder metabolisch bedingte Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt diagnostiziert werden können. Ein erniedrigter pH-Wert wird als Azidose, ein erhöhter pH-Wert als Alkalose bezeichnet. Die Kenntnis des  $pCO_2$  und des BE ermöglichen die weitere Differenzierung einer bestehenden Azidose bzw. Alkalose in eine Störung primär respiratorischen oder primär metabolischen Ursprungs.

Respiratorisch bedingte Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt werden metabolisch kompensiert, metabolisch bedingte Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt werden respiratorisch kompensiert. Aus der Kombination der mittels BGA erhobenen Befunde kann abgelesen werden, ob und wie weit bereits eine Kompensation der bestehenden Störung erfolgt ist bzw. möglich war.

### ■ Methoden

**Messung des  $pO_2$**   $O_2$  aus der Blutprobe wird in einer Elektrode zu  $H_2O_2$  reduziert. Durch die dabei frei werdenden Elektronen entsteht ein Strom, welcher der  $O_2$ -Konzentration und damit dem  $pO_2$  in der Blutprobe proportional ist.

**Messung des  $pCO_2$**   $CO_2$  aus der Blutprobe bewirkt in einer bikarbonathaltigen Elektronenflüssigkeit eine pH-Verschiebung. Eine pH-sensitive Elektrode erzeugt daraufhin eine Spannung, die der  $CO_2$ -Konzentration und damit dem  $pCO_2$  in der Blutprobe proportional ist.

**Messung des pH-Werts** Für die Bestimmung des pH-Werts wird zwischen einer Referenzelektrode mit einer Referenz-pH-Lösung und einer Messelektrode mit der zu analysierenden Blutprobe eine Potenzialdifferenz erzeugt, aus der sich der pH-Wert der Blutprobe ableiten lässt.

**Berechnung des Standardbikarbonat** Aus dem aktuell gemessenen  $pCO_2$  und dem aktuellen pH-Wert ermitteln moderne BGA-Geräte unter Anwendung der Henderson-Hasselbalch-Gleichung die dazugehörige Bikarbonatkonzentration.

**Berechnung des BE** Aus dem aktuell gemessenen  $pCO_2$  und unter der Annahme eines normalen pH-Werts ermitteln moderne BGA-Geräte unter Anwendung der Henderson-Hasselbalch-Gleichung die dazugehörige Bikarbonatkonzentration. Aus dem Unterschied zwischen dieser Bikarbonatkonzentration und dem aktuellen Standardbikarbonat wird unter Einbeziehung der Pufferwirkung einer normalen Hämoglobinkonzentration im Blut der BE berechnet.

### ■ Durchführung

Für eine BGA mit einem modernen Gerät werden nur noch 40–80  $\mu$ l Blut benötigt, das in Glaskapillaren abgenommen wird.

Die Blutentnahme für eine BGA erfolgt arteriell, kapillär oder zur groben Orientierung venös. Während die arterielle BGA in den Bereich der intensivmedizinischen Überwachung



■ **Tab. 11.3** Soll-Werte BGA

Parameter	Sollwerte
pO <sub>2</sub> (mmHg) <2 Jahre	>65
pO <sub>2</sub> (mmHg) >2 Jahre	≥75
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35–45
pH-Wert	7,35–7,45
Standardbikarbonat (mmol/l)	22–26
BE (mmol/l)	-3,0 bis +3,0

gehört, ist die kapilläre BGA eine Standarduntersuchung in der klinischen Routine. Im Idealfall wird die Blutentnahme nach einer kurzen Ruhepause unter stabiler Ventilation und Perfusion durchgeführt, was sich aber v.a. in der Pädiatrie nicht immer realisieren lässt.

Blut für eine arterielle BGA wird aus einem Arterienkatheter oder durch Punktion der A. radialis, A. brachialis oder A. femoralis gewonnen.

Für eine kapilläre BGA wird zunächst die Perfusion im betreffenden Hautareal (Ohrläppchen, Fingerbeere oder bei Säuglingen lateraler Fersenrand) mit einer hyperämisierenden Salbe oder einem warmen Bad gesteigert. Vor der Punktion mit einer sterilen Lanzette wird die Salbe entfernt und die Haut desinfiziert. Nachdem der erste Blutstropfen verworfen wurde, wird das Blut mit einer Glaskapillare ohne Luftblasen entnommen und möglichst sofort analysiert. Ist dies innerhalb von 15 min nicht möglich, wird das Blut mit einem Magnetstäbchen oder Rollen durchmischt, die Kapillare dann mit Kitt verschlossen und im Kühlschrank gelagert, um eine Verfälschung der Werte durch O<sub>2</sub>-Verbrauch und CO<sub>2</sub>-Produktion durch Retikulozyten und unreife Leukozyten zu verhindern. Für eine verwertbare Blutprobe ist es notwendig, dass die Punktion tief genug erfolgt, damit das Blut ohne Drücken oder Quetschen entnommen werden kann.

Die BGA erfolgt in der Messkammer des Geräts standardisiert bei 37°C.

#### ■ Normwerte

Während pCO<sub>2</sub>, pH-Wert, Standardbikarbonat und BE altersunabhängige Parameter sind, ist der pO<sub>2</sub> erst ab 2 Jahren altersunabhängig (■ Tab. 11.3).

#### ■ Interpretation der Ergebnisse

Bei guter Gewebepерfusion im Abnahmebereich entsprechen die Ergebnisse der kapillären BGA fast denjenigen aus einer arteriellen Bestimmung. Aus einer venösen Blutentnahme sind dagegen nur der pCO<sub>2</sub>- und pH-Wert den arteriell gemessenen Werten ähnlich, sodass letztlich nur sie bewertet werden können.

Stabile Ventilations- und Perfusionsverhältnisse vor und während der Blutentnahme sind die Voraussetzung für den Erhalt valider Ergebnisse. Insbesondere in der Pädiatrie führt

■ **Tab. 11.4** Fehlerquellen bei der Durchführung einer BGA

Technische Ursachen	Patientenbedingte Ursachen
Mangelnde Hyperämisierung (pO <sub>2</sub> falsch ↓)	Unterkühlung (Partialdrücke falsch ↑)
Quetschen der Haut bei der Entnahme nach ungenügend tiefer Lanzettenpunktion	Fieber (Partialdrücke falsch ↓)
Luftblasen im Kapillarrohrchen (pO <sub>2</sub> falsch ↑)	Schreien (pCO <sub>2</sub> falsch ↓)
	Hyperventilation (pCO <sub>2</sub> falsch ↓)

Angst vor der Blutentnahme nicht selten zu Atempausen, Hyperventilation oder Schreien und damit zu instabilen Ventilations-Perfusions-Verhältnissen, denen bei der Interpretation der Ergebnisse Rechnung getragen werden muss.

Aus der Kombination der erhobenen Messwerte kann der Schweregrad einer respiratorischen Insuffizienz (partiell versus global) bestimmt, es können respiratorisch bedingte Verschiebungen des Säure-Basen-Haushalts von solchen metabolischen Ursprungs unterschieden und es kann letztlich deren Ausgleich durch metabolische bzw. respiratorische Kompensationsmechanismen beurteilt werden.

#### ■ Fehlerquellen

Die BGA erfolgt in der Messkammer des Geräts standardisiert bei 37°C. Bei der Analyse einer BGA eines fiebernden Patienten kommt es aufgrund der Abkühlung der Blutprobe im Gerät entsprechend dem Boyle-Mariotte-Gesetz zur Berechnung falsch niedriger Partialdrücke. Bei der Durchführung einer BGA bei unterkühlten Patienten werden infolge der Erwärmung der Blutprobe falsch hohe Partialdrücke gemessen.

Weitere Ursachen für eine Verfälschung der Messwerte sind in ■ Tab. 11.4 zusammengestellt.

Einen Sonderfall stellt eine Kohlenmonoxidvergiftung dar: pO<sub>2</sub> in der BGA und die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung werden in dieser Situation von den Geräten als falsch-normal ermittelt. Dies muss bei Verdacht auf eine Kohlenmonoxidvergiftung bedacht und eine direkte Bestimmung von Kohlenmonoxid mittels CO-Oxymetrie durchgeführt werden.

#### Transkutane Messung von pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub>

Bei Früh- und Neugeborenen können im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung pO<sub>2</sub> [mmHg] und pCO<sub>2</sub> [mmHg] kontinuierlich über transkutane Messsonden ermittelt werden. Für ältere Patienten ist dieses Verfahren wegen ihrer dickeren Haut nicht geeignet. Die transkutane Messung von pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub> erfolgt wie bei der BGA mittels Polarografie, also mittels einer elektrochemischen Bestimmung.

Die Sensoren werden nach der Reinigung auf gut perfundierter, möglichst dünner Haut platziert und mit Pflaster fixiert. Zwischen Elektrode und Haut wird ein Elektrolytgel als Leitmedium aufgetragen. Die Sensoren müssen alle 2 h um-

■ Tab. 11.5 Soll-Werte für Pulsoxymetrie

Altersgruppe	SO <sub>2</sub> -Bereich in Ruhe (%)
Frühgeborene	95–100
Neugeborene	95–100
Bis 16 Jahre	97–100

platziert werden, um lokale Verbrennungen bis hin zu Blasenbildung und Nekrosen zu verhindern. Sensoren, die über Knochen oder zu dicker Haut angelegt werden, liefern falsch niedrige Messwerte.

Durch lokale Erwärmung der Haut unter der Elektrode wird die Diffusion von O<sub>2</sub> bzw. CO<sub>2</sub> durch die Haut in die Messelektrode erreicht. Dies erfolgt allerdings mit einer zeitlichen Verzögerung, was einen wesentlichen Nachteil dieser Methode gegenüber der BGA darstellt; dies v.a. dann, wenn es darum geht, akute Veränderungen der Blutgase zeitnah zu erfassen. Die Kalibration der Sensoren erfolgt mittels einer aktuellen (arteriellen) BGA als Referenz.

Insgesamt gilt die transkutane Messung der Partialdrücke als relativ störanfällig und abhängig von vielen Faktoren, z.B. Vaskularisation und Perfusion der Haut, Alter des Patienten, Schlafstadium, Temperatur des Sensors und Menge des verwendeten Elektrolytgels. Die Ergebnisse sollten daher regelmäßig mit einer BGA überprüft werden und dienen mehr zur Überwachung eines Trends denn zur Erfassung von Absolutwerten.

### Pulsoxymetrie

Die Pulsoxymetrie dient der Messung der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub> [%]) des Hämoglobins. Nur in Ausnahmefällen wird eine direkte Messung im Blut durchgeführt. Die indirekte, transkutane Messung mittels Sensor ist dagegen ein in der klinischen Routine häufig eingesetztes Verfahren zur kontinuierlichen oder stichprobenartigen Überwachung der Oxygenierung von Patienten mit respiratorischen oder kardialen Erkrankungen.

Pulsoxymetrie wird mit modernen Geräten im Lichtemissionsverfahren durchgeführt. Hierbei wird die Transmission eines durch das Gewebe geschickten Lichtstrahls im roten und infraroten Wellenbereich (660 und 940 nm) gemessen. Da das Licht von Oxy-Hb und Desoxy-Hb unterschiedlich stark absorbiert wird, korreliert das Ausmaß der Lichtabsorption mit dem gesättigten und ungesättigten Anteil am Gesamthämoglobin.

Der Sensor wird ohne vorherige Eichung und Hyperämisierung der Haut an Fingern, Zehen oder Ohren befestigt. Mit einer maximalen Zeitverzögerung von 15 s werden SO<sub>2</sub> und Pulsfrequenz digital angezeigt, können kontinuierlich gespeichert und später ausgelesen werden. Die altersabhängigen Normwerte für SO<sub>2</sub> sind in ■ Tab. 11.5 aufgeführt.

Vorteile dieser Methode sind die Unabhängigkeit von der Hautdicke, der rasche Erhalt von Messergebnissen und die

Verfügbarkeit kleiner, einfach zu bedienender Geräte. Bei einer insgesamt relativ geringen Störanfälligkeit der Messung führen jedoch z.B. Bewegungsartefakte, suboptimale Platzierung des Sensors, schlechte Perfusion, Meth-Hb, CO-Hb und Hyperbilirubinämie zu fehlerhaften Messergebnissen.

## 11.1.5 Erweiterte Lungenfunktionsdiagnostik

### Gasauswaschmethoden

#### Multiple Breath Washout

##### ■ Einführung

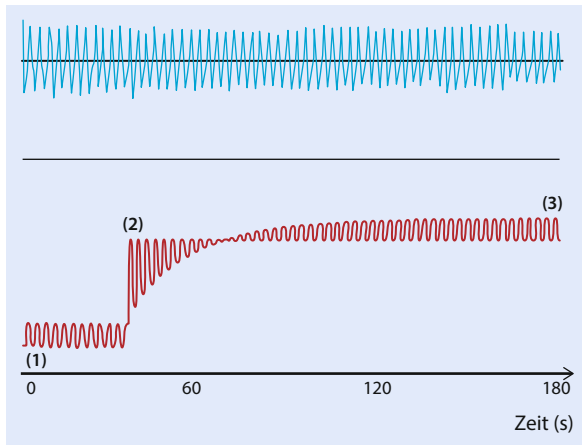
Die Multiple-breath-washout-Technik (MBW) gehört in der Lungenfunktionsdiagnostik zu den Gasauswaschtechniken (gas dilution techniques), mit denen das Lungenvolumen gemessen wird, das mit den großen Atemwegen während der Ruheatmung kommuniziert. Die Untersuchung ist nicht-invasiv, wird in Tidalatmung durchgeführt und bedarf daher nur geringer Kooperation. Aus dem Auswaschverhalten eines Indikatorgases aus der Lunge können mit dieser Technik die funktionelle Residualkapazität (FRC<sub>Gas</sub> [l]) berechnet und Ventilationsinhomogenität (VI) in den kleinsten Atemwegen erfasst werden.

MBW wurde bereits in den 1950er Jahren zur Erfassung von VI in der Lunge entwickelt und unter Studienbedingungen eingesetzt. Vielfältige technische Limitierungen verhinderten jedoch damals die Weiterentwicklung und den klinischen Einsatz dieser viel versprechenden Methode. Mit der Verfügbarkeit moderner Verfahren für die Gasanalyse und neuer Computertechnologie erwachte in den 1990ern international neues Interesse am MBW, welches anhaltende und intensive Forschung auf diesem Gebiet begründete. Motivierend und wegweisend waren in diesem Zusammenhang Daten, die zeigen konnten, dass mittels MBW Veränderungen der kleinen bis kleinsten Atemwege (<2 mm Durchmesser) jenseits der 8. Bronchialgeneration erfasst werden, die die konventionellen Lungenfunktionsuntersuchungen nicht abbilden.

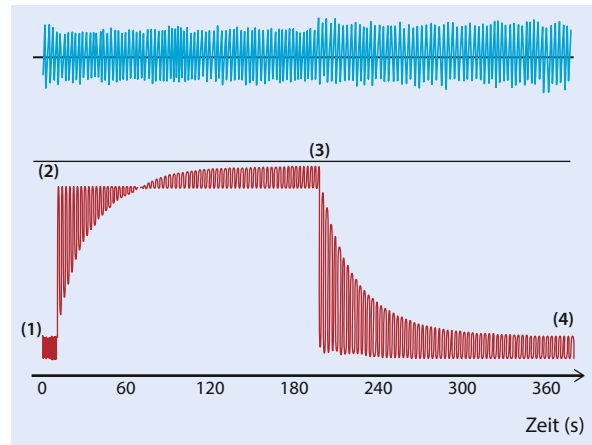
Die Forschung der letzten Jahre hat wesentliche Weiterentwicklungen der Mess- und Analysetechnik sowie wesentliche Erkenntnisse zur klinischen und prognostischen Wertigkeit von MBW für verschiedene Krankheitsbilder erbracht. Insbesondere bei der Mukoviszidose scheint MBW entscheidende Hinweise auf frühe pulmonale Veränderungen zu geben und prognostische Bedeutung für den Langzeitverlauf zu haben. Die Anwendung von MBW in der klinischen Routine ist damit zu einer realistischen Zielsetzung geworden.

##### ■ Methode und technische Voraussetzungen

In einer gesunden Lunge füllen und entleeren sich während der Atmung parallele Bezirke in der Lungenperipherie rasch und gleichzeitig; die Ventilation ist homogen. Mukusretention, Inflammation oder Veränderungen der Atemwegsstruktur führen dazu, dass sich während der Atmung parallele Bezirke in der Lungenperipherie nacheinander und verschieden schnell füllen und entleeren; die Ventilation ist inhomogen. Mit zunehmender Inhomogenität muss immer mehr Volu-



■ **Abb. 11.12** Stickstoffauswaschtechnik ( $MBW_{N_2}$ ) mit Ultraschallsensor. Bildschirmausdruck mit Darstellung von Fluss (schwarz) und Molekulargewicht der Atemluft (rot). Beginn der Untersuchung mit einigen Atemzügen Raumlufatmung (1), Start der  $N_2$ -Auswaschphase (=  $O_2$ -Einwaschphase) mit Zufuhr von 100% Sauerstoff (2), Ende der  $N_2$ -Auswaschphase bei Erreichen einer  $N_2$ -Konzentration von  $<1/40$  der Ausgangskonzentration (3)



■ **Abb. 11.13**  $SF_6$ -Auswaschtechnik ( $MBW_{SF_6}$ ) mit Ultraschallsensor. Bildschirmausdruck mit Darstellung von Fluss (schwarz) und Molekulargewicht der Atemluft (rot). Beginn der Untersuchung mit einigen Atemzügen Raumlufatmung (1), Start der Einwaschphase mit Zufuhr von auf 4%  $SF_6$ , 21%  $O_2$ , Rest  $N_2$  (2), Start der Auswaschphase nach Erreichen eines Äquilibriums (3), Ende der Auswaschphase bei Erreichen einer  $SF_6$ -Konzentration von  $<1/40$  der Ausgangskonzentration (4)

men umgesetzt werden, um einen vollständigen intrapulmonalen Gasaustausch zu erreichen, der Gasaustausch ist verzögert. Beim MBW wird ein verzögerter intrapulmonaler Gasaustausch anhand des verzögerten Auswaschverhaltens eines Indikatorgases aus der Lunge erfasst.

Für die Diagnose einer VI können aus der Auswaschkurve des Indikatorgases verschiedene Parameter berechnet werden, die in verschiedener Art und Weise die Homogenität bzw. das Ausmaß einer bestehenden Inhomogenität der Ventilation widerspiegeln. Der bekannteste und überwiegend verwendete Parameter zur Beschreibung einer VI ist der Lung Clearance Index (LCI). Der LCI ist definiert als die Anzahl der Lungenvolumina, die umgesetzt werden muss, um ein Indikatorgas vollständig, bzw. auf  $1/40$  der Ausgangskonzentration abzuatmen. Er ist damit ein Maß für die Effizienz des intrapulmonalen Gasaustauschs und die Homogenität der Ventilation in der Lunge als Gesamtheit. Regionale Unterschiede können mit dem LCI nicht erfasst bzw. lokalisiert werden.

Weitere Parameter sind die Mixing Ratio und die Moment Ratios, sowie  $S_{cond}$  und  $S_{acin}$ . Letztere liefern im Gegensatz zum LCI Hinweise auf die Lokalisation der VI in der Lungenperipherie; ob diese zusätzliche Information eine klinische Wertigkeit hat, ist aber noch offen. Die beim MBW mitbestimmte  $FRC_{Gas}$  ist definiert als das ventilierte Lungenvolumen nach normaler Expiration. Im Unterschied zur ganzkörperplethymografisch gemessenen  $FRC_{Pleth}$  wird mit der  $FRC_{Gas}$  nur das Lungenvolumen erfasst, das an der Ventilation beteiligt ist; sie bildet also keine atelektatischen oder vollständig obstruierten Lungenbezirke ab. Aus der Differenz zwischen  $FRC_{Pleth}$  und  $FRC_{Gas}$  lässt sich das Volumen »gefangener Luft« (trapped gas) in der Lunge berechnen, das zur Abschätzung und Diagnose einer pulmonalen Überblähung dient (► Abschn. 11.1.4, Ganzkörperplethymografie).

MBW kann mittels Auswaschen des residenten Stickstoffs aus der Lunge (Stickstoffauswaschtechnik,  $MBW_{N_2}$ ) oder mittels Auswaschen eines vorher eingeatmeten inerten Gases durchgeführt werden.

Für den  $MBW_{N_2}$  atmet der Patient nach einigen Atemzügen Raumlufatmung 100% Sauerstoff. Dabei wird der in der Lunge befindliche Stickstoff Atemzug für Atemzug ausgewaschen (■ Abb. 11.12).

Alternativ kann ein Gasgemisch, das einen kleinen Anteil eines inerten Gases enthält, bis zum Erreichen eines Äquilibriums Atemzug für Atemzug ein- und dann unter Raumlufatmung Atemzug für Atemzug wieder ausgewaschen werden (■ Abb. 11.13).

Für die Durchführung von MBW mit einem inerten Gas wird üblicherweise ein Tracergasgemisch mit 4% Schwefelhexafluorid ( $SF_6$ ), 21% Sauerstoff und Rest-Stickstoff verwendet ( $MBW_{SF_6}$ ).  $SF_6$  ist nicht toxisch und wird nicht vom Körper aufgenommen oder verstoffwechselt. Unerwünschte Wirkungen von  $SF_6$  sind im Zusammenhang mit der MBW-Technik unter Verwendung dieser oder niedrigerer Konzentrationen bislang nie berichtet worden. Als nachteilig diskutiert werden jedoch der Treibhauseffekt von  $SF_6$  und die eingeschränkte bzw. in den meisten Ländern fehlende Verfügbarkeit als medizinisches Gas.

Alternativ kann Helium als inertes Gas eingesetzt werden ( $MBW_{He}$ ). Helium ist als medizinisches Gas aber ebenfalls nur eingeschränkt verfügbar, weist wegen seiner Flüchtigkeit einige technische Limitationen auf und ist nicht zuletzt deshalb bislang für keines der aktuell verwendeten Geräte vollständig validiert worden. Daher beziehen sich die folgenden Ausführungen auf  $MBW_{SF_6}$ .

Generell gilt für die Verwendung von Fremdgasgemischen für die MBW-Technik, dass aus Sicherheitsgründen unter

allen Umständen eine stabile Konzentration von 21% Sauerstoff sichergestellt sein muss. Daher wird ausschließlich die Verwendung fertig gemischter Gaszylinder empfohlen und von der Zumischung von Druckluft oder Sauerstoff zu einem inerten Gas dringend abgeraten. Weiterhin dürfen nur Gase verwendet werden, die als medizinische Gase zugelassen und deklariert sind, da sie nach geltendem Recht als Arzneimittel eingestuft sind.

Die Unbedenklichkeit von reinem Sauerstoff jenseits des Säuglingsalters (s.u., Lungenfunktionsdiagnostik beim Säugling), seine uneingeschränkte Verfügbarkeit über die Wandanschlüsse in den Kliniken und die deutlich verkürzte Messdauer (■ Abb. 11.12, ■ Abb. 11.13) gegenüber  $MBW_{SF_6}$  machen  $MBW_{N_2}$  zur attraktiveren Variante für die Anwendung im klinischen Alltag. Limitierend ist möglicherweise eine Verfälschung der Messwerte durch Diffusion von  $N_2$  aus dem Gewebe während der Messung. Dieses Problem spielt bei gesunden Personen keine wesentliche Rolle, nimmt aber mit zunehmender VI zu. Wegen mangelnder Daten hierzu wird derzeit aber keine Korrektur für diesen Effekt empfohlen.

Geräte zur Durchführung von MBW enthalten einen schnellen Gasanalysator (Massenspektrometer, Ultraschallsensor oder Infrarotsensor), einen Flussensor (Pneumotachograf oder Ultraschallsensor), einen dekonnectierbaren Bypass für die Zufuhr des Sauerstoffs bzw. des Tracergasgemischs und einen PC mit entsprechender Software zur Aufzeichnung, Speicherung und Analyse der Messung. Der Totraum der verwendeten Geräte sollte so klein wie möglich sein (maximal 2 ml/kg/Körpergewicht), um eine die Messergebnisse verfälschende Rückatmung aus dem Gerätetotraum zu vermeiden.

Die Massenspektrometrie, bei der im Nebenstromverfahren (mundfern) die Konzentration jedes einzelnen Gases in der expirierten Luft Atemzug für Atemzug berechnet wird, gilt als Goldstandard für  $MBW_{SF_6}$ . Die korrespondierenden Atemflüsse zur Berechnung des Atemvolumens werden dabei mit einem Pneumotachografen gemessen. Beim  $MBW_{SF_6}$  erfolgt die Unterbrechung der Tracergaszufuhr am Beginn der Auswaschphase durch manuelles Dekonnectieren des Bypasses. Die Massenspektrometrie kann in allen Altersgruppen angewandt werden, eignet sich aber aus technischen Gründen nicht für  $MBW_{N_2}$ .

Bei der Verwendung der Ultraschalltechnologie ab dem 4. Lebensjahr (zur Anwendung dieser Technologie bei Säuglingen, s.u. Lungenfunktionsdiagnostik bei Säuglingen) wird das Molekulargewicht des exhalieren Gasgemischs mit einem Ultraschallsensor im Nebenstrom und der korrespondierende Atemfluss zur Berechnung des Atemvolumens mit einem zweiten Ultraschallsensor im Hauptstrom (mundnah) Atemzug für Atemzug bestimmt. Alternativ kann beim  $MBW_{N_2}$  die Stickstoffauswaschkurve mithilfe eines Sauerstoffsensors berechnet werden. Beim  $MBW_{SF_6}$  erfolgt die Unterbrechung der Tracergaszufuhr am Beginn der Auswaschphase endexpiratorisch durch automatische Dekonnectierung des Bypasses. Beim  $MBW_{N_2}$  erfolgt die Sauerstoffzufuhr am Beginn der Auswaschphase endexpiratorisch durch automatische Konnectierung des Bypasses.

Während das Massenspektrometer für den  $MBW_{SF_6}$  zunächst nicht allgemein verfügbar sein wird, sind Geräte auf Basis der Ultraschalltechnologie kommerziell erhältlich und weitere Entwicklungen werden in den nächsten Jahren erwartet.

Vor der Analyse müssen die aufgezeichneten Signale BTPS-korrigiert werden. Weiterhin müssen die im Nebenstrom erfassten Signale (Gaskonzentrationen) mit dem im Hauptstrom erfassten Atemfluss synchronisiert werden (Delay-Korrektur). Optional können mit dem Ultraschallsensor die Gaskonzentrationen auch mundnah, also im Hauptstromverfahren erfasst werden. Dies hat den Vorteil, dass die Delay-Korrektur entfällt. Da die Molmasse eines Gases oder Gasgemischs aber wesentlich durch Temperatur- und Feuchtigkeitsschwankungen beeinflusst ist, muss das mundnah abgeleitete Molmassensignal entsprechend korrigiert werden. Jenseits des Säuglingsalters wird deshalb die Ableitung der Molmasse im Nebenstromverfahren empfohlen.

Aus den Gaskonzentrationen in der Ausatemluft und korrespondierenden Volumina der einzelnen Atemzüge während der Auswaschphase können dann die  $FRC_{Gas}$  und der LCI berechnet werden:

Die  $FRC_{Gas}$  wird berechnet aus dem kumulierten expirierten Gasvolumen (von  $SF_6$ , bzw.  $N_2$ ), der endexpiratorischen Gaskonzentration zu Beginn der Auswaschphase ( $C_{Start}$ ) und der endexpiratorischen Gaskonzentration am Ende der Auswaschphase ( $C_{Ende}$ ):

$$FRC_{Gas} = \frac{V_{Gas}}{(C_{Start} - C_{Ende})}$$

Der LCI entspricht der Ratio aus kumuliertem ausgeatmetem Volumen (cumulative expired volume, CEV) und  $FRC_{Gas}$ :

$$LCI = \frac{CEV}{FRC_{Gas}}$$

## ■ Vorbereitung

### ■ Kalibration

Eine tägliche Kalibration und/oder Überprüfung des Flussensors wird empfohlen. Die Daten werden unter dem aktuellen Datum gespeichert. Die Genauigkeit des Massenspektrometers wird regelmäßig mit einem Eichgas überprüft.

### ■ Training

MBW kann und mit gutem Erfolg schon bei kooperierenden Vorschulkindern durchgeführt werden, da nur ruhige Tidalatmung und keine komplizierten Atemmanöver erforderlich sind (zu MBW im Säuglingsalter s.u., Lungenfunktionsdiagnostik bei Säuglingen). Allerdings muss während der gesamten Messdauer von ca. 2–5 min ( $MBW_{N_2}$ ) bis ca. 10 min ( $MBW_{SF_6}$ ) mit dicht geschlossenen Lippen ruhig und gleichmäßig durch das Mundstück geatmet werden. Vor der Messung sind wie bei den anderen Untersuchungstechniken eine altersentsprechende Demonstration des Geräts und die Erklärung des Messablaufs wichtige Voraussetzungen für eine erfolgreiche Untersuchung. Die Vereinbarung eines Komman-



## 11.1 · Lungenfunktionsdiagnostik und Flugtauglichkeit

dos durch den Untersucher, das dem Patienten das Ende der Messung signalisiert und vor dem das Mundstück möglichst nicht aus dem Mund genommen werden sollte, hat sich in der Praxis bewährt. Beim  $MBW_{SF_6}$  ist zusätzlich die Harmlosigkeit des  $SF_6$ -Gemischs zu betonen, um unnötigen Stress und ein infolgedessen unregelmäßiges Atemmuster während der Untersuchung zu vermeiden.

### ■ Durchführung

Der Patient trägt eine Nasenklammer, sitzt aufrecht vor dem Gerät und atmet ruhig durch das Mundstück, das er dicht mit den Lippen umschließt, ohne es zusammenzudrücken. Um ein gleichmäßiges, entspanntes Atemmuster zu erreichen, können v.a. jüngere Patienten während der Messung ein Video anschauen. Die Sauerstoffsättigung sollte vor und nach der Untersuchung gemessen und im Protokoll dokumentiert werden.

**$MBW_{N_2}$**  Nach 5 bis 10 regelmäßigen Atemzügen von Raumluft wird am Ende einer normalen Expiration die Zufuhr von 100% Sauerstoff gestartet. Die Messung wird beendet, wenn die exhalierete  $N_2$ -Konzentration nur noch 1/40 (2%) der Ausgangskonzentration vor der Auswaschphase beträgt (■ Abb. 11.12, ■ Abb. 11.14).

Vor Beginn einer erneuten Messung sollte die doppelte Zeit der Auswaschzeit abgewartet werden, um eine vollständige Abatmung des überschüssigen Sauerstoffs zu gewährleisten.

**$MBW_{SF_6}$**  Nach 5 Atemzügen von Raumluft wird am Ende einer Expiration die Zufuhr des  $SF_6$ -Gemischs gestartet. Nach Erreichen eines Equilibriums wird das Gerät endexpiratorisch wieder auf Raumluft umgestellt, die Auswaschphase beginnt. Die Messung ist beendet, wenn die  $SF_6$ -Konzentration nur noch 1/40 (2,5%) der Ausgangskonzentration vor der Auswaschphase beträgt. Nach der Speicherung der Rohdaten kann sofort die nächste Messung beginnen (■ Abb. 11.13).

Üblicherweise werden drei direkt aufeinander folgende Messungen pro Patient durchgeführt und der Mittelwert mit Standardabweichung der gemessenen Werte ausgegeben.

### ■ Qualitätskontrolle

Qualitätskriterien für eine technisch akzeptable Untersuchung sind:

- Regelmäßige Tidalatmung
- Kein Hinweis auf ein Leck bzw. keine versehentliche zusätzliche Atmung von Raumluft
- $MBW_{SF_6}$ :
  - Stabiles Tracergas-Plateau am Ende der Einwaschphase (entspricht der Exhalation von 4%  $SF_6$  und damit einem Equilibrium)
  - Vollständige Auswaschphase (entspricht der Exhalation reiner Raumluft bzw. nur noch geringster Mengen von Tracergas)
- $MBW_{N_2}$ :
  - Stabiles Sauerstoff-Plateau am Ende der  $N_2$ -Auswaschphase (entspricht der Exhalation von reinem Sauerstoff bzw. nur noch geringster Mengen von Stickstoff)



■ Abb. 11.14 Untersuchung eines Vorschulkindes mit  $MBW_{N_2}$

### ■ Normwerte

Allgemeingültige, aktuelle Referenzwerte für  $FRC_{Gas}$  und den LCI sind wegen der Unterschiedlichkeit der verwendeten Software, Hardware und Gase nicht verfügbar. Im Rahmen der neueren Studien wurden jedoch immer parallel gesunde Kontrollen mit untersucht, die als Referenzpopulationen bei der Verwendung eines bestimmten Geräts in einer bestimmten Altersgruppe herangezogen werden können.

Die verfügbaren Daten lassen jedoch annehmen, dass bei gesunden Kindern und Adoleszenten das Lungenvolumen etwa 7-mal umgesetzt werden muss (Turn-over-Zahl), bis ein vollständiger Gasaustausch erreicht ist. Dies entspricht einem  $LCI \leq 7$ . Bei bestehender VI muss das Lungenvolumen mehr als 7-mal umgesetzt werden, bis ein vollständiger Gasaustausch erreicht ist; der resultierende LCI ist dann  $>7$ . Es gibt allerdings Hinweise dafür, dass der LCI in gesunden Populationen im Säuglings- und späteren Erwachsenenalter etwas höher sein kann. Die Ursachen hierfür sind noch nicht abschließend geklärt. Ein linearer Zusammenhang zwischen LCI und Alter besteht nach aktuellem Kenntnisstand nicht. Die inter- und intraindividuelle Variabilität des LCI ist von der frühen Kindheit bis zur Adoleszenz gering, was ihn als Verlaufsparemeter für die Pädiatrie zusätzlich attraktiv macht.

Beim  $MBW$  spielt die Bestimmung der  $FRC_{Gas}$  als eigenständigen Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion im Vergleich zum LCI eine kleinere Rolle. Sie wird meist nur zur Bestimmung gefangener Luft, trapped gas, und für die Berechnung des LCI herangezogen. 2005 wurden auf der Basis von 31 Vorschulkindern Referenzwerte für die massenspektrometrisch erhobene  $FRC_{SF_6}$  publiziert. Ältere Publikationen zur  $FRC_{N_2}$  oder  $FRC_{He}$  beziehen sich auf Geräte, die heute nicht mehr verwendet werden.

### ■ Interpretation der Ergebnisse

Es hat sich gezeigt, dass  $MBW$  für Patienten mit Lungenkrankungen, deren frühe Manifestation in den kleinsten Atemwegen lokalisiert ist (z.B. Mukoviszidose), eine wertvolle Ergänzung zur konventionellen Lungenfunktionsdiagnostik darstellt, die eine frühere Diagnose und damit ggf. eine frühere Therapie ermöglicht.

Während – basierend auf den derzeit verfügbaren Daten – ein LCI von  $<7$  eine homogene Ventilation anzeigt, ist LCI  $>7$  hinweisend auf eine VI. Ein ansteigender LCI korrelierte in

Querschnittsstudien mit zunehmenden strukturellen Veränderungen im CT. Bei sehr weit fortgeschrittener Lungenkrankung werden jedoch einzelne Lungenbezirke nach und nach gar nicht mehr ventiliert. Dies hat zur Folge, dass der LCI nicht mehr weiter linear ansteigt oder sogar wieder abfallen kann.

### ■ Fehlerquellen

Ein Leck im System führt zu fehlerhaften Berechnungen von Volumen und Gaskonzentrationen und damit zu invaliden Messergebnissen. Lecks entstehen durch fehlerhafte Verbindung der einzelnen Geräteteile und/oder durch unvollständigen Lippenschluss am Mundstück. Letzterem kann durch altersgerechte Anleitung vor und während der Untersuchung vorgebeugt werden.

Die derzeitigen Empfehlungen zu Geräten und Durchführung bzw. Auswertung von MBW-Messungen sind von einer internationalen Expertengruppe zusammengefasst und publiziert worden.

## Single Breath Washout

### ■ Einführung

Die Single-breath-washout-Technik (SBW) gehört ebenfalls zu den Gasauswaschtechniken (gas dilution techniques). Die Untersuchung ist nichtinvasiv, bedarf aber eines Vitalkapazitätsmanövers oder eines vordefinierten Atemzugvolumens und erfordert daher eine ausreichende Kooperationsfähigkeit des Patienten. Während einer Expiration wird die Stickstoff-Auswaschkurve oder die Auswaschkurve eines zuvor inspirierten inerten Indikatorgases aufgezeichnet (Gaskonzentration versus expiriertes Volumen). Mit der Berechnung verschiedener Parameter aus dem Kurvenverlauf kann eine bestehende Ventilationsinhomogenität (VI) in den kleinsten Atemwegen erfasst und quantifiziert werden.

SBW wurde bereits in den 1970er Jahren zur Erfassung von VI in der Lunge beschrieben und seitdem überwiegend bei Erwachsenen und unter Studienbedingungen eingesetzt.

Etwa zeitgleich mit der neueren Weiterentwicklung der Multiple-breath-washout-Technik (s. oben) und ihrer Validierung für pädiatrische Patienten rückte auch der SBW erneut in den Fokus des Interesses. Dies u.a. mit dem Ziel, die Methode und die Geräte so zu modifizieren, dass SBW künftig auch bei jüngeren Patienten angewendet werden kann. SBW gilt als weniger informativ und variabler als Multiple-Breath Washout; sein potenzieller Stellenwert zur Erfassung peripherer Lungenveränderungen mit einer kurzen Testdauer ist aber unumstritten.

### ■ Methode und technische Voraussetzungen

Ein SBW wird klassischerweise als Vitalkapazitätsmanöver (VC-Manöver) ausgeführt. Nach einigen Atemzügen ruhiger Tidalatmung wird zunächst vollständig bis zum Residualvolumen (RV) expiriert. Bei der folgenden Inspiration wird reiner Sauerstoff oder ein inertes Indikatorgasgemisch bis zur totalen Lungenkapazität (TLC) inspiriert und anschließend wieder bis zum RV expiriert.

Alternativ kann die Inspiration von der funktionellen Residualkapazität (FRC) aus starten und entweder bis zu

einem definierten Volumen oberhalb der FRC oder auch bis zur TLC erfolgen. Es wird vermutet, dass dieses modifizierte Manöver eine Ventilationsinhomogenität in der Lungenperipherie besser erfasst als das klassische SBW-Manöver.

Neben der Durchführung als Stickstoffauswaschmanöver ( $SBW_{N_2}$ ) mit Inspiration von reinem Sauerstoff können wie beim Multiple Breath Washout auch inerte Indikatorgase wie Schwefelhexafluorid ( $SF_6$ ) oder Helium (He) ( $SBW_{SF_6}$ ,  $SBW_{He}$ ) als medizinische Gase eingesetzt werden. Die verwendeten inerten Gasgemische enthalten immer 21%  $O_2$ .  $SF_6$  oder Helium werden meist zu 4%, in älteren Arbeiten auch zu 5% zugesetzt; der Rest ist  $N_2$  (s.o. Multiple Breath Washout).

Beim SBW werden Atemfluss, Atemvolumen und die Gaskonzentrationen von  $N_2$ ,  $SF_6$  oder He im Verlauf des Manövers aufgezeichnet. Mit der grafischen Darstellung des Verlaufs der expiratorischen Gaskonzentration und des expirierten Volumens wird ein so genanntes Expirogramm generiert. Dieses Expirogramm kann in drei Phasen unterteilt werden:

- Phase I entspricht der Abatmung aus dem Totraum,
- Phase II der Abatmung aus den größeren luftleitenden Atemwegen und
- Phase III der Abatmung aus der Alveolarregion (■ Abb. 11.15).

Beim Gesunden bildet die Phase III des Expirogramms das so genannte Alveolarplateau, das eine vollständige und homogene Ventilation der kleinsten Atemwege anzeigt. Ein anhaltender Anstieg der Phase III ohne Ausbildung eines Alveolarplateaus weist dagegen auf eine verzögerte Abatmung von  $N_2$ , bzw. des Indikatorgases im Sinne einer bestehenden Ventilationsinhomogenität hin (■ Abb. 11.15). Dabei kann das Ausmaß der Pathologie durch die Berechnung der Steilheit der Phase III (Slope III,  $S_n$  III) mittels linearer Regression zwischen z.B. 25 und 75% des expirierten Volumens quantifiziert werden.

Der Einsatz eines Indikatorgasgemischs, das neben 21% Sauerstoff sowohl das dichtere  $SF_6$  als auch das weniger dichte Helium enthält, ermöglicht auf der Basis unterschiedlichen Verteilungsverhaltens in der Lunge zusätzlich die Berechnung der sogenannten  $SF_6$ -He Slope Difference, die möglicherweise noch genauere Rückschlüsse auf die Lokalisation der Ventilationsstörung zulässt.

Die gegenwärtig eingesetzten Geräte bestehen aus einem Pneumotachografen oder Ultraschallsensor für die Messung des Atemflusses und einem Gasanalysator, z.B. einem Massenspektrometer oder Ultraschallsensor für die Messung der Gaskonzentration. Die Zufuhr des reinen Sauerstoffs ( $SBW_{N_2}$ ) bzw. des Indikatorgasgemischs ( $SBW_{SF_6}$ ,  $SBW_{He}$ ) erfolgt über ein Bypass-System mit Ventilmechanismus oder über einen Reservoirbeutel.

### ■ Vorbereitung

#### ■ Kalibration

Eine tägliche Kalibration und/oder Überprüfung des Flusssensors wird empfohlen. Die Daten werden unter dem aktuellen Datum gespeichert. Die Genauigkeit des Massenspektro-



meters wird mit einem Eichgas überprüft. Andere Gasanalytoren werden gemäß den Empfehlungen der jeweiligen Hersteller auf ihre Genauigkeit geprüft.

### ■ ■ Training

SBW kann wegen des erforderlichen VC-Manövers bzw. eines vordefinierten Atemvolumens und der Notwendigkeit eines konstanten Atemflusses ab dem Schulalter mit Erfolg durchgeführt werden.

Vor der Messung sind wie bei den anderen Untersuchungstechniken eine altersentsprechende Demonstration des Geräts und die Erklärung des Messablaufs eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Untersuchung.

### ■ Durchführung

Der Patient trägt eine Nasenklammer, sitzt aufrecht vor dem Gerät und atmet ruhig durch das Mundstück, das er dicht mit den Lippen umschließt, ohne es zusammenzudrücken.

Für das VC-Manöver führt der Patient zunächst eine maximale Expiration bis zum RV durch. Für die nun folgende, langsame, maximale Inspiration bis zur TLC werden über das Bypass-System oder den Reservoirbeutel 100% Sauerstoff ( $SBW_{N_2}$ ) oder ein  $SF_6$ - und/oder heliumhaltiges Indikatorgasgemisch ( $SBW_{SF_6}$ ,  $SBW_{He}$ ) zugeführt. Es folgt dann wieder eine langsame Expiration bis zum RV, bei der in der Lunge befindliche Stickstoff ( $SBW_{N_2}$ ) bzw. das zuvor inhalierete Indikatorgas ( $SBW_{SF_6}$ ,  $SBW_{He}$ ) wieder abgeatmet wird. Alternativ kann die Inspiration von der FRC aus starten und entweder bis zu einem definierten Volumen oberhalb der FRC oder auch bis zur TLC erfolgen.

Üblicherweise werden drei aufeinanderfolgende Manöver pro Patient durchgeführt und der Mittelwert mit Standardabweichung für SnIII und die  $SF_6$ -He Slope Difference ausgegeben. Zwischen den Manövern sollte eine Pause von mindestens 2 min eingehalten werden, um vor der nächsten Messung die Rückkehr zur Atemmittellage und die vollständige Abatmung des überschüssigen Sauerstoffs ( $SBW_{N_2}$ ) bzw. des Tracergases ( $SBW_{SF_6}$ ,  $SBW_{He}$ ) sicherzustellen.

### ■ Qualitätskontrolle

Qualitätskriterien für einen technisch akzeptablen SBW-Test sind:

- Kein Hinweis auf ein Leck
- Differenz zwischen inspiratorischem und expiratorischem Fluss während eines Manövers <10%
- Reproduzierbarkeit der expiratorischen VC aller Manöver innerhalb von 10% der höchsten VC

### ■ Normwerte

Erste Normwerte für die SnIII wurden vor mehreren Jahrzehnten publiziert. Die damals verwendeten Geräte und technischen Möglichkeiten zur Analyse wiesen aus heutiger Sicht jedoch technische Limitationen auf, was die große Variabilität dieser Daten erklären mag. Normwerte, die mit den aktuell verwendeten Geräten erhoben wurden, sind noch nicht verfügbar. Im Rahmen von Studien wird daher immer eine gesunde Kontrollgruppe mituntersucht.

### ■ Interpretation der Ergebnisse

Während die Phase III des SBW-Expirogramms bei Gesunden einen nahezu horizontalen Verlauf hat, weist ihr steiler Anstieg auf eine bestehende Ventilationsinhomogenität hin. Die Differenz des Anstiegs der Phase III für  $SF_6$  und Helium ( $SF_6$ -He-SnIII-Differenz) erlaubt Rückschlüsse darauf, ob die Veränderungen eher auf der Höhe der Eingangsebene in die Azini ( $SnIII_{He} > SnIII_{SF_6}$ ) oder intraazinär ( $SnIII_{SF_6} > SnIII_{He}$ ) lokalisiert sind.

### ■ Fehlerquellen

Hauptfehlerquellen bei der Durchführung von SBW sind ein Leck im System durch unvollständigen Mundschluss am Gerät oder fehlerhaft zusammengebaute Geräteteile sowie eine fehlende Compliance oder Fähigkeit des Patienten zur Durchführung des erforderlichen Atemmanövers auf technisch akzeptable und reproduzierbare Art und Weise.

## Lungenfunktionsdiagnostik bei Kleinkindern

Im Kleinkindalter ist die Anwendung der Standard-Lungenfunktionstechniken wegen der eingeschränkten Compliance für forcierte oder maximale Atemmanöver problematisch. Die Oszillationstechniken (forced oscillation technique und Impulsoszillometrie) und die so genannte Unterbrechertechnik (rapid interrupter technique) stellen eine Möglichkeit dar, diese diagnostische Lücke zwischen dem Säuglings- und Schulalter zu verkleinern, da sie den Kindern lediglich Ruheatmung abverlangen. Verwertbare Messungen können mit den verschiedenen Techniken bereits ab einem Alter von 2–3 Jahren erzielt werden. Obwohl bereits zahlreiche Studien zu Methodik, Durchführbarkeit, Reproduzierbarkeit und Normwerten durchgeführt und publiziert wurden, sind die Validierungs- und Standardisierungsprozesse für diese viel versprechenden Methoden noch nicht vollständig abgeschlossen, sodass sie derzeit überwiegend in klinischen Studien oder spezialisierten Zentren zum Einsatz kommen. Die aktuellsten Empfehlungen sind von einer Arbeitsgruppe der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften (European Respiratory Society, ERS und American Thorax Society, ATS) 2007 publiziert worden.

## Oszillationstechniken

### ■ Einführung

Die Oszillationstechniken (Forced Oscillation Technique [FOT] und Impulsoszillometrie [IOS]), liefern mit der Messung der respiratorischen Impedanz Informationen über die mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems. Es wird dabei ein externer Stimulus in das respiratorische System appliziert und dessen mechanische Antwort auf dieses externe Signal gemessen. Berechnet werden die Resistance ( $Rrs$  [hPa·s/l]) und die Reactance ( $Xrs$  [hPa·s/l]).

Bei der 1956 von DuBois entwickelten Forced Oscillation Technique (FOT) wird üblicherweise an der Mundöffnung (Input-Impedanz) oder alternativ am Brustkorb (Transfer-Impedanz) eine Folge sinusoidaler Druckwellen ( $P_w$ ) mit einer definierten Frequenz ( $w$ ) als externer Stimulus appliziert. Der resultierende frequenzabhängige Fluss ( $\dot{V}_w$ ) wird an der Mundöffnung gemessen.

Wird statt sinusoidaler Druckwellen eine Folge von Impulsen mit definierter Frequenz appliziert, spricht man von Impulsoszillometrie (IOS).

Für die Anwendung von Oszillationstechniken bei Kleinkindern gelten die für diese Altersgruppe adaptierten Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften.

#### ■ Methode und technische Voraussetzungen

Der externe Stimulus sollte bei der Anwendung der Oszillationstechnik einerseits so klein sein, dass er die Eigenschaften des respiratorischen Systems nicht verändert und dass er nicht als unangenehm empfunden wird; andererseits muss er aber groß genug sein, um eine messbare Antwort auszulösen.

Ist die Amplitude der Sinuskurve oder des Impulses klein genug und antwortet das respiratorische System linear, so ist die Frequenz des gemessenen Atemwegsflusses gleich derjenigen der Sinuskurve oder des Impulses. Die Antwort des respiratorischen Systems wird als respiratorische Impedanz ( $Z_{rs}$ ) gemessen.  $Z_{rs}$  stellt dabei analog zum Ohm-Gesetz das frequenzabhängige Verhältnis von Druck ( $P_w$ ) und Fluss ( $\dot{V}_w$ ) dar.  $Z_{rs}$  setzt sich aus zwei Komponenten zusammen, aus der reibungsabhängigen reellen Resistance ( $R_{rs}$ ) und der imaginären Reactance ( $X_{rs}$ ). Letztere setzt sich wiederum aus einer elastischen Komponente  $C_{rs}$  (Compliance des respiratorischen Systems, = Verhältnis zwischen Druckdifferenz und Volumen) und einer inerten Komponente  $I_{rs}$  (Trägheit des respiratorischen Systems, = Verhältnis zwischen Druckdifferenz und Volumenbeschleunigung) (vgl. ► Kap. 2.1) zusammen.  $C_{rs}$  und  $I_{rs}$  besitzen unterschiedliche Vorzeichen und werden zusammen als Reactance ( $X_{rs}$ ) von  $Z_{rs}$  bezeichnet:

$$Z_{rs} = \frac{P_w}{\dot{V}_w} = R_{rs} + X_{rs} = R_{rs} + C_{rs} \\ (\text{negatives Vorzeichen}) + I_{rs} (\text{positives Vorzeichen})$$

$R_{rs}$  und  $X_{rs}$  unterscheiden sich dadurch, dass Änderungen von  $R_{rs}$  in Phase mit Änderungen von  $\dot{V}_w$  verlaufen, während dies für Änderungen von  $X_{rs}$  nicht der Fall ist. Jede Veränderung von  $C_{rs}$  oder  $I_{rs}$  verursacht eine Phasenverschiebung zwischen  $P_w$  und  $\dot{V}_w$ ; negativ für  $C_{rs}$  und positiv für  $I_{rs}$ . Zur Illustration einer Phasenverschiebung kann man sich  $Z_{rs}$  als einen Vektor  $\vec{Z}_{rs}$  mit definierter Länge und entsprechendem Phasenwinkel ( $w$ ) vorstellen, mit dem  $C_{rs}$  und  $I_{rs}$  ebenfalls definiert werden (graue Box in ■ Abb. 11.15). Eine weitere Möglichkeit besteht darin,  $Z_{rs}$  als komplexe Zahl, mit einem reellen Anteil  $R_{rs}$  und einem imaginären Anteil  $X_{rs}$ , darzustellen.

Bei der Anwendung der Oszillationstechniken ist die Antwort des respiratorischen Systems auf den externen Stimulus somit frequenzabhängig (■ Abb. 11.15). Für klinische Anwendungen wird zumeist ein Frequenzbereich von 4–30 Hz verwendet. In diesem mittleren Frequenzbereich ist der gesunde Respirationstrakt weitgehend beeinflusst von der frequenzunabhängigen reellen  $R_{rs}$ .

Mit zunehmender Frequenz wird  $X_{rs}$  positiv ( $I_{rs} > C_{rs}$ , vgl. Absatz »Phasenverschiebung«). Wenn beide Anteile von  $X_{rs}$  gleich groß sind ( $C_{rs}=I_{rs}$ ), spricht man von der so genannten

Resonanzfrequenz ( $f_{res}$ ). Im hohen Frequenzbereich erhält man aufgrund von Unterschieden in der Fortleitung der Druckwelle Informationen über die Compliance der Atemwege. Spezifische Resonanzbereiche, die akustischen Antiresonanzen ( $far$ ), welche abhängig von den Eigenschaften der Bronchialwand und der Länge der Atemwege durch die zurücklaufende Druckwelle z.B. bei Frequenzen um 150–250 Hz ( $far,1$ , Maximum bei  $R_{rs}$ , Auslöschung von  $C_{rs}$  und  $I_{rs}$ ) entstehen, liefern damit Informationen zur Atemwegsmechanik.

Abhängig von der verwendeten Frequenz erhält man also ganz unterschiedliche Informationen. Neben Hinweisen auf eine bestehende Atemwegsobstruktion erlaubt die Messung auch Rückschlüsse auf die Entwicklung der Atemwege und den Grad der Alveolarisierung. So sind Veränderungen von  $Z_{rs}$  im unteren Frequenzbereich kurz nach Geburt Ausdruck der schnellen Alveolarisierung bis zu diesem Zeitpunkt. Auch im mittleren Frequenzbereich lässt sich der Einfluss der Entwicklung der Lunge und des Wachstums erkennen. Gleichzeitig wird  $f_{res}$  mit zunehmendem Alter kleiner, der Anteil  $X_{rs}$  in seiner Summe also weniger negativ.

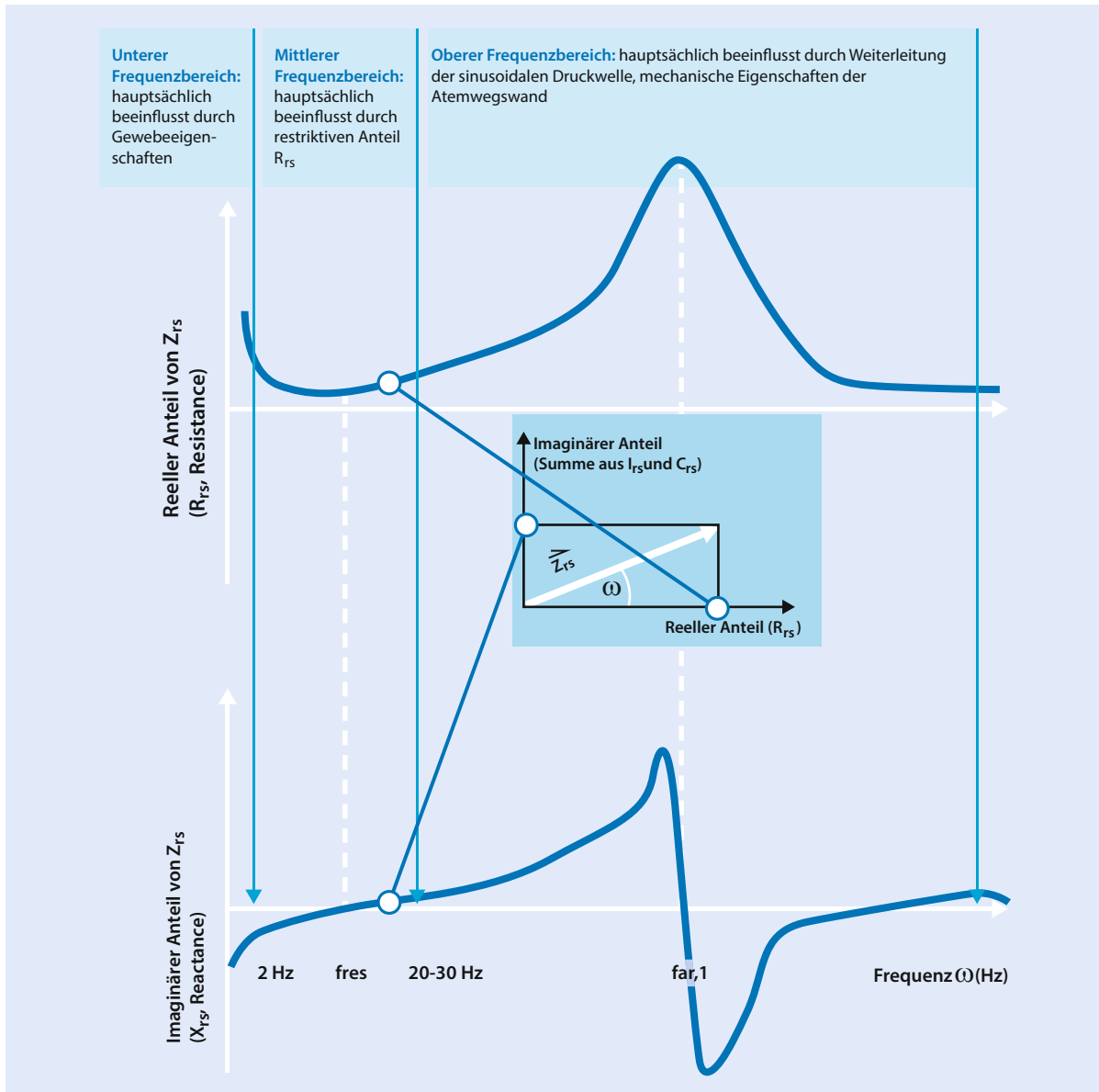
Je nach verwendeter Technologie wird eine Bandbreite verschiedener Frequenzen appliziert. Die FOT-Messung sollte mindestens den Frequenzbereich von 4–8 Hz beinhalten, meist wird der Bereich von 4–30 Hz (pseudo-random noise, multi-frequency, MF) abgedeckt. Bei der IOS-Messung beträgt die Impulsdauer meist 5 ms, die Messungen decken üblicherweise den Frequenzbereich von 5–50 Hz ab. Sowohl für FOT als auch für IOS sind alternativ Messungen bei definierten einzelnen Frequenzen möglich (single frequency, SF).

Das entstehende Signal enthält dabei Informationen der unterschiedlichen Impedanzen im untersuchten Frequenzbereich. Da die Dauer des externen Stimulus viel kürzer ist als die einer In- oder Expiration, erhält man Daten für beide Phasen. FOT spielt daher insbesondere eine zunehmende Rolle für die Untersuchung der oberen Atemwege bzw. ihrer Eigenschaften während des Schlafs und im Rahmen des Schlafapnoe-Syndroms.

Es sind verschiedene Geräte für die Durchführung von FOT und IOS kommerziell erhältlich. Meist wird die Input-Impedanz gemessen. Bei der FOT wird das Oszillationssignal computergesteuert mit einem Lautsprecher und bei der IOS mit einem Impulsgenerator erzeugt. Das Signal wird dann via Pneumotachograf, einem Bakterienfilter (obligat) mit geringem Widerstand und einem Mundstück an die Mundöffnung des Kindes weitergeleitet. Der zusätzliche Gerätetotraum durch Mundstück, Bakterienfilter und Pneumotachograf ist ca. 50–70 ml. Weiterhin enthalten die Geräte einen Druck-Transducer für die Messung des Munddrucks. Für weitere Spezifikationen wird auf die Standards der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften verwiesen.

#### ■ Vorbereitung ■ Kalibration

Bei Inbetriebnahme eines Geräts sollte mit einer Kalibrationspritze und einem Manometer eine initiale Kalibration der Ausrüstung erfolgen. Danach muss bei gleicher Flussamplitude auf der Basis einer bekannten Referenzimpedanz eine täg-



■ **Abb. 11.15** Schematische Darstellung der Impedanz  $Z_{rs}$  bei unterschiedlichen Frequenzen. Far: Frequenz der Antiresonanz, fres: Resonanzfrequenz, Hz: Hertz. (Aus: Fuchs O, 2011 nach Frey U, 2005)

liche Kalibration durchgeführt werden. Aufgrund der relativ hohen Impedanzwerte im Vorschulalter sollte der Wert der Referenzimpedanz einen Bereich von 1,5–2,5 kPa/l $\times$ s abdecken. Hierzu wird eine Genauigkeit mit einer maximalen Abweichung von 10% oder 0,1 kPa/l $\times$ s verlangt.

#### ■ ■ Training

Wie bei allen Lungenfunktionstests ist auch für die FOT- und die IOS-Messung eine altersgerechte Einweisung in die Durchführung der Messung unerlässlich. Aussagekräftige Ergebnisse sind schon bei Kindern ab 3 Jahren zu erwarten. Aufgrund der Messung in Ruheatmung ist nur eine geringe

Kooperation notwendig. Die Erfolgsrate bei akut kranken und untrainierten 3-Jährigen liegt bei ca. 20% und steigt auf >80% bei 5-Jährigen. In Feldstudien mit gesunden Kindern lag dieser Anteil bei 80–100%.

#### ■ Durchführung

Die Messung wird im Sitzen in aufrechter Körperhaltung durchgeführt (■ Abb. 11.16). Die Benutzung eines Mundstücks und einer Nasenklammer wird empfohlen. Mund-Nasen-Masken werden wegen ihres zusätzlichen Beitrags zur Erhöhung der Compliance nicht empfohlen. Der Kopf sollte leicht überstreckt oder in Neutralstellung sein. Bei der Mes-



■ Abb. 11.16 Messung mit FOT im Vorschulalter

sung werden die Wangen und der Mundboden des Kindes durch die flach aufgelegten Hände eines Elternteils oder eines/ einer Assistentin/-en gestützt, um Vibrationen der oberen Atemwege zu minimieren. Eine Einzelmessung dauert 8–16 s. Es sollten insgesamt 3 bis 5 technisch akzeptable Messungen durchgeführt werden.  $R_{rsw}$  und/oder  $X_{rsw}$  werden als Mittelwert mit Standardabweichung ausgegeben und zusammen mit der verwendeten Frequenz berichtet (z.B. bei einer verwendeten Frequenz von 5 Hz:  $R_{rs5}$ ).

#### ■ Qualitätskontrolle

Die technische Qualität der Messungen wird durch visuelle Kontrolle des Fluss-, und Volumensignals sowie des Atemmusters in Echtzeitdarstellung beurteilt. Messungen mit unregelmäßigem Atemmuster, Hinweis auf ein Leck oder sonstige Fehler bei der Durchführung werden ausgeschlossen.

Als weiteres Qualitätskriterium wird die Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse anhand des intraindividuellen Variationskoeffizienten (coefficient of variation (CV), Normbereich  $\leq 6,2\%$  für  $R_{rs5}$  und  $\leq 9\%$  für  $R_{rs16}$ ) und des Wiederholbarkeitskoeffizienten (coefficient of repeatability (CR), Normbereich 6,1–10,2% für  $R_{rs5}$ ) empfohlen.

#### ■ Normwerte

Für  $X_{rs}$  und  $R_{rs}$  aus FOT- (SF und MF) und IOS-Messungen sind alters- und größenabhängige Regressionsgleichungen

verfügbar. Die mittels FOT berechnete  $R_{rs}$  ist dabei umgekehrt proportional zur Körperlänge. In neueren großen Studien mit Schul- und Vorschulkindern konnte auch die Geschlechts- und Gewichtsabhängigkeit der Parameter gezeigt werden.

#### ■ Interpretation der Ergebnisse

Die Interpretation von Messungen mithilfe der forcierten Oszillation basiert auf der Annahme, dass  $R_{rs}$  die Summe der Widerstände von Atemwegen und Geweben darstellt. Da der Anteil der Atemwege im mittleren Frequenzbereich dominiert, gilt  $R_{rs}$  als eine gute Annäherung an den Atemwegswiderstand  $R_{AW}$ .

$R_{rs}$  bzw.  $X_{rs}$  zeigen bei Kindern v.a. im mittleren Frequenzbereich (FOT: 6–8 Hz, IOS: 5 Hz) eine Obstruktion der Atemwege an. Sie sind außerdem geeignet zum Nachweis einer Reversibilität nach Bronchospasmyse und wurden in Studien im Rahmen von bronchialen Provokationstestungen eingesetzt. Für einen positiven Bronchospasmyse-Test gilt ein Cut-off-Wert von  $> -30\%$  von  $R_{rs}$ .

Für den mittleren Frequenzbereich konnte nachgewiesen werden, dass  $X_{rs}$  und v.a. die Fläche der Kurve zwischen  $X_{rs}$ -Kurve und einer horizontalen Achse bei 0 kPa/lxs bis zum Schnittpunkt mit der x-Achse bei der Resonanzfrequenz besser geeignet sind, eine Verengung der kleinen, peripheren Atemwege anzuzeigen als  $R_{rs}$ .

Weniger sensitiv scheint die FOT-Messung jedoch zur Erfassung der Lungenerkrankung bei Kindern mit einer Zystischen Fibrose (CF) zu sein. Während die Ergebnisse älterer Studien eher inkonsistent sind, zeigen neuere Studien auch für Kinder mit CF im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigte bzw. erhöhte Werte für  $X_{rs}$  und  $R_{rs}$ .

#### ■ Fehlerquellen

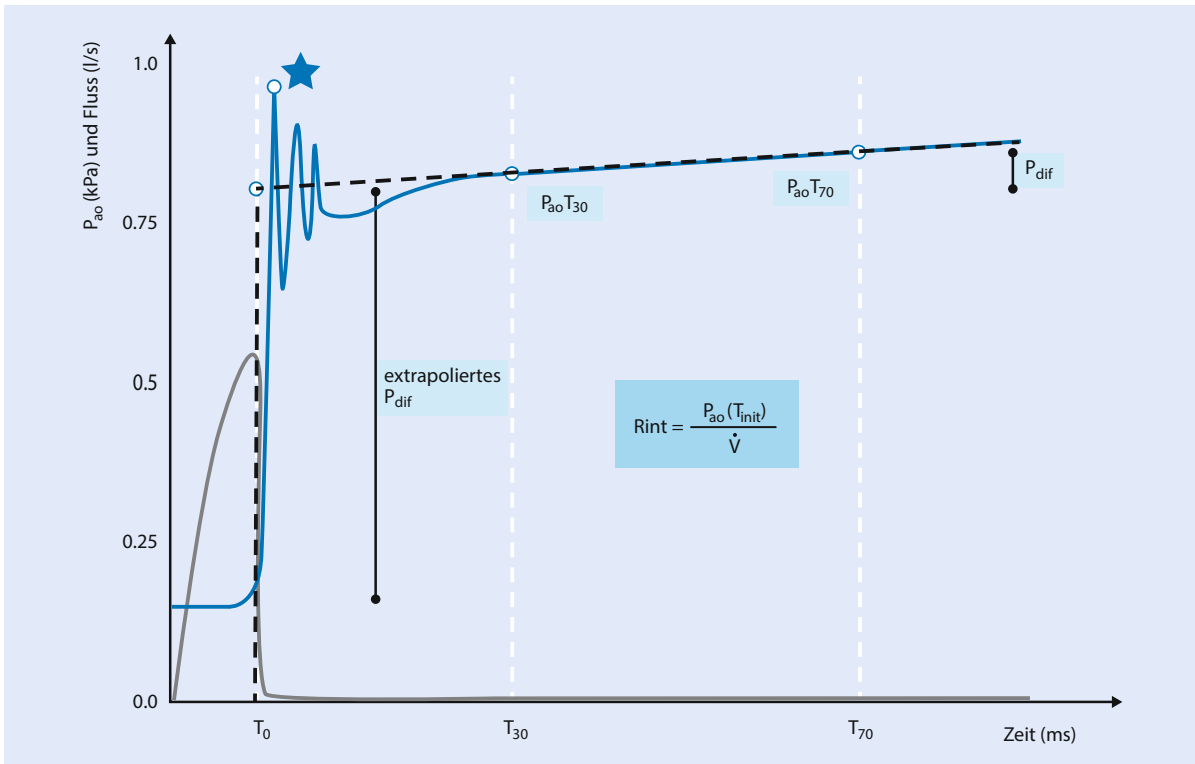
Folgende Fehlerquellen sollten bei der Durchführung der Messungen ausgeschlossen werden:

- Unregelmäßiges Atemmuster
- Leck durch unvollständigen Lippenschluss am Mundstück oder fehlende Nasenklammer (Drift des Flusssignals)
- Verschluss des Mundstücks durch Kaubewegungen oder die Zunge
- Glottisschluss
- Schlucken

#### Rapid interrupter technique

##### ■ Einführung

Die Unterbrechertechnik (Rapid interrupter technique, Rint) liefert mit der Messung der Interrupter Resistance ( $R_{int}$  [kPa/lxs]) Informationen über die mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems. Sie wurde erstmals 1927 von Neergard und Wirz beschrieben und in den 1970er bis 1980er Jahren weiterentwickelt. Trotz der Verfügbarkeit kommerzieller Geräte wird die Unterbrechertechnik aktuell überwiegend im Rahmen klinischer Forschung eingesetzt. Dies immer noch mit dem Ziel, die Methodik weiter zu validieren und zu standardisieren, bevor sie als Standardlungenfunktionstest im klinischen Alltag angewendet werden kann.



■ **Abb. 11.17** Schematische Darstellung des Verlaufs von Druck  $P_{ao}$  (blau) und Fluss (grau) gegen die Zeit bei einer Messung mit Verschluss beim expiratorischen Spitzenfluss. Gestrichelte schwarze Linie: Lineare Extrapolation für  $P_{init}$  zum Zeitpunkt  $T_0$  (= 25% der Differenz zwischen Grundlinie und erstem  $P_{ao}$ -Maximum [Stern]) anhand der Werte für  $P_{ao}$  zu den Zeitpunkten  $T_{30}$  und  $T_{70}$ . ( $P_{ao}$ : Druck an der Mundöffnung,  $P_{dif}$ : Druckanstieg während der langsamen zweiten Phase,  $P_{init}$ : Druckanstieg während der initialen schnellen Phase,  $T_0, 30, 70$ : Messung zum Zeitpunkt 0, 30 und 70 ms nach Unterbrechung des Flusses). (Aus: Fuchs 2011)

Für die Anwendung der Unterbrechertechnik bei Kleinkindern gelten die für diese Altersgruppe adaptierten Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften (European Respiratory Society, ERS und American Thorax Society, ATS).

#### ■ Methode und technische Voraussetzungen

Während der Messung werden der Atemfluss  $\dot{V}$  und der Druck ( $P$ ) an der Atemwegsöffnung (airway opening, ao) aufgezeichnet. Durch eine kurze Unterbrechung des Atemflusses (<100 ms) mit einer automatischen Klappe kommt es beim ruhig atmenden Kind zu einer raschen Angleichung des Munddrucks ( $P_{ao}$ ) an den Alveolardruck ( $P_{alv}$ ). Diese Unterbrechung ist kurz genug, um keine aktive Atmung gegen diese Unterbrechung auszulösen, und lang genug, um eine Angleichung des  $P_{ao}$  an  $P_{alv}$  zu erlauben. Die klassische Berechnung von  $R_{int}$  erfolgt, indem man  $P_{ao}$  durch den Fluss vor Unterbrechung dividiert:

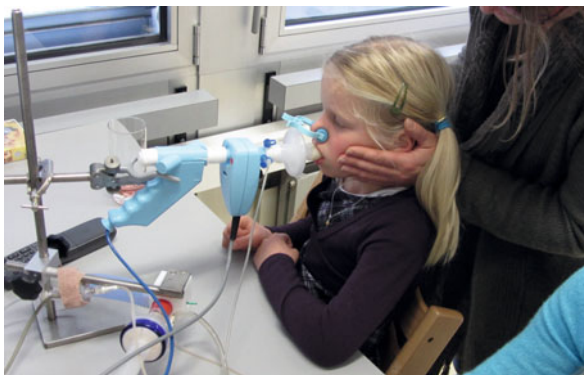
$$R_{int} = \frac{P_{ao}}{\dot{V}}$$

Während der Messung weist  $P_{ao}$  einen charakteristischen Verlauf auf (■ Abb. 11.17): In einer ersten Phase kommt es zu einem initialen steilen Druckanstieg ( $P_{init}$ ), welcher haupt-

sächlich den durch die Resistance bedingten Druckabfall in den Atemwegen widerspiegelt. Dieser steile Anstieg wird begleitet von schnellen Oszillationen, welche durch die Trägheit der Luft in den Atemwegen, die stressbedingte Relaxierung des Lungengewebes und die Luftbewegungen zwischen einzelnen Lungenanteilen nach Unterbrechung (so genannte Pendelluft) entstehen. Diese Oszillationen machen eine direkte Bestimmung von  $P_{ao}$  unmittelbar nach Unterbrechung unmöglich. Deshalb wird  $P_{init}$  durch lineare Extrapolation der Werte bei 30 ms bzw. 70 ms ermittelt. Nach dem schnellen initialen Druckanstieg und den Oszillationen erfolgt ein weiterer kleiner Druckanstieg bis zu einem Plateau. Diese Phase ( $P_{dif}$ ) spiegelt zusätzlich zur Resistance der Atemwege auch die Resistance des Lungengewebes und des Brustkorbs wider. Basiert die Berechnung von  $R_{int}$  auf der o.g. linearen Extrapolation, so reflektiert sie größtenteils die Resistance der Atemwege ( $R_{AW}$ ) zusätzlich aber auch die viskoelastischen Eigenschaften des Lungengewebes und des Brustkorbs. Dies erklärt, warum bei demselben Individuum  $R_{int}$  größer als der ganzkörperplethysmografisch gemessene  $R_{AW}$  ist.

Für die Messung von  $R_{int}$  sind verschiedene Geräte kommerziell erhältlich. Sie bestehen aus einem Pneumotachografen oder Ultraschallflusssensor zur Atemflussmessung, einem Unterbrecher (Interrupter) zur Unterbrechung des Atemflus-





■ Abb. 11.18 Messung mit Rint im Vorschulalter

ses und einem Druckwandler für die Messung des Munddrucks. Es ist darauf zu achten, dass der Gerätetotraum so klein wie möglich ist. Die Verwendung eines Bakterienfilters mit geringem Widerstand ist obligat.

Besonderes Augenmerk sollte bei der Anschaffung eines Geräts den Eigenschaften des Interrupters gelten:

- Zuverlässiger und dichter Klappenmechanismus im Interrupter
- Die Zeitverzögerung vom Auslösen bis zum Verschluss der Klappe sollte  $<10$  ms betragen
- 100 ms Verschlusszeit
- Da der Abstand zwischen Klappe und Druck-Transducer die Messung beeinflussen kann, sollte dieser durch den Hersteller entsprechend validiert und spezifiziert sein.

Für weitere Details wird auf die Standards der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften verwiesen.

### ■ Vorbereitung

#### ■ Kalibration

Es müssen täglich eine Kalibration bzw. eine Überprüfung der Genauigkeit des Flusssensors und ein Lecktest am Unterbrecher durchgeführt werden. Auch wenn die Stabilität neuerer Druck-Transducer hoch ist, sollten auch diese regelmäßig mit einem kalibrierten Manometer überprüft werden.

#### ■ Training

Wie bei allen Lungenfunktionstests ist auch für die Anwendung der Unterbrecher-Technik eine altersgerechte Einweisung in die Durchführung der Messung unerlässlich. Insbesondere auf die lauten Klickgeräusche, die beim Klappenschluss des Unterbrechers zu hören sind, und die Notwendigkeit eines festen Lippenschlusses am Mundstück sollte vor der Messung eingegangen werden. Darüber hinaus erfordert die Messung in Ruheatmung nur eine geringe Kooperation. Aussagekräftige Ergebnisse sind schon bei Kindern ab 2–3 Jahren zu erwarten. Studien haben gezeigt, dass untrainierte Vorschulkinder zu 88–98% technisch akzeptable Messungen erzielen können. Ähnliches gilt für die Messung von Rint vor und nach Bronchospasmuslyse im ambulanten Bereich, wobei die Erfolgsquote mit dem Alter ansteigt.

### ■ Durchführung

Die Messung wird im Sitzen in aufrechter Körperhaltung durchgeführt. Die Benutzung eines Mundstücks und einer Nasenklammer wird empfohlen. Von der Verwendung von speziellen Mund-Nasen-Masken wird abgeraten.

Während der Untersuchung sollte der Kopf leicht überstreckt oder in Neutralstellung sein. Die Wangen und der Mundboden des Kindes werden durch die flach aufgelegten Hände eines Elternteils oder eines/einer Assistentin/-en gestützt, um die oberen Atemwege zu stabilisieren und um deren Compliance zu vermindern (■ Abb. 11.18). Die Messung wird dann bei ruhiger Tidalatmung durchgeführt. Als Trigger zum Auslösen den Klappenmechanismus dient üblicherweise der Fluss, z.B. der expiratorische Spitzenfluss. Obwohl technisch auch inspiratorische Messungen der Rint möglich sind, wird aufgrund der aktuellen Datenlage die Unterbrechung während der Expiration empfohlen. Der Atemwegsverschluss durch die Klappe erfolgt für die Dauer von ca. 100 ms. Es sollten mindestens 10 – und davon mindestens 5 technisch akzeptable – Messungen durchgeführt werden. Berichtet wird Rint als Median der akzeptablen Messungen. Diese Empfehlung stützt sich auf Studien, die gezeigt haben, dass Rint keine Normalverteilung aufweist.

### ■ Qualitätskontrolle

Die technische Qualität der Messungen wird durch Beobachtung von Fluss, Volumen und Atemmuster in Echtzeitdarstellung beurteilt. Der Kurvenverlauf eines technisch akzeptablen Verschlussmanövers ist in ■ Abb. 11.17 dargestellt. Messungen mit unregelmäßigem Atemmuster, Hinweis auf ein Leck oder sonstige Fehler bei der Durchführung werden ausgeschlossen.

Ein weiteres Qualitätskriterium ist die intraindividuelle Variabilität (coefficient of repeatability,  $CR = 2$  SD der Differenz zwischen zwei Tests) der Rint. Sie beträgt bei Gesunden an einem Untersuchungszeitpunkt  $0,09\text{--}0,28$  [kPa/l×s] und zwischen verschiedenen Untersuchungszeitpunkten  $0,16\text{--}0,23$  [kPa/l×s].

### ■ Normwerte

Für Rint sind alters- und größenabhängige Regressionsgleichungen verfügbar. Die Körpergröße ist der Hauptprädiktor für Rint. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden nicht gezeigt. Die interindividuelle Variabilität der Rint ist groß und in vielen Studien größer als die intraindividuelle Variabilität. Bei der Verwendung publizierter Normwerte muss darauf geachtet werden, dass sie auf einer vergleichbaren Methodik (Messung in In- oder Expiration, verwendeter Trigger, Verschlusszeit, etc.) basieren.

Zur Definition eines signifikanten Bronchospasmuslyse-Effekts wurde noch kein einheitlicher relativer Cut-off-Wert festgelegt. In bisherigen Studien galt eine Verbesserung von Rint dann als signifikant, wenn die gemessene Differenz größer als die intraindividuelle Wiederholbarkeit bei gesunden Probanden in demselben Labor war. Entsprechend wird zurzeit empfohlen, den laborspezifischen Cut-off-Wert selbst festzulegen, indem bei einer eigenen Population von 30–50 gesunden Kontrollen die intraindividuelle Kurzzeit-Wieder-

holbarkeit bestimmt wird. Die aktuellen Empfehlungen zur Definition einer im Verlauf signifikanten Verbesserung oder Verschlechterung bzw. eines signifikanten Anstiegs von Rint nach einer bronchialen Provokation lauten entsprechend, da auch hier bisherige Studien zu klein waren, um einen allgemeingültigen relativen Cut-off-Wert festzulegen.

### ■ Interpretation der Ergebnisse

Im Wissen um die Unterschiedlichkeit der verfügbaren Geräte und Algorithmen für die Berechnung von Rint sollten immer nur Messwerte verglichen werden, die mit demselben Equipment und derselben Auswertmethode erhoben wurden. Dann können sowohl longitudinale Daten als auch Messwerte vor und nach Bronchospasmyse oder bronchialer Provokation herangezogen werden.

Im Vergleich zu gesunden Kontrollen hat sich in vielen Studien gezeigt, dass Vorschulkinder mit chronischem Husten, Zystischer Fibrose, pfeifender Atmung oder Asthma erhöhte Ausgangswerte für Rint als Zeichen einer erhöhten Resistance aufweisen. Die Wertigkeit von Rint in der klinischen Routine ist allerdings noch nicht geklärt.

### ■ Fehlerquellen

Folgende Fehlerquellen sollten bei der Durchführung der Messungen ausgeschlossen werden:

- Unregelmäßiges Atemmuster
- Leck durch unvollständigen Lippenschluss am Mundstück oder fehlende Nasenklammer, das an folgenden Merkmalen zu erkennen ist:
  - Drift des Flusssignals
  - Horizontaler Verlauf oder Abfall des  $P_{ao}$ -Signals nach Verschluss
- Verschluss des Mundstücks durch Kaubewegungen oder die Zunge
- Glottisschluss
- Schlucken
  - Abbruch oder Reduktion von Flusssignal und Plateau

## Lungenfunktionsdiagnostik bei Säuglingen

### ■ Einführung

Die Lungenfunktionsdiagnostik bei Säuglingen beinhaltet eine Vielzahl von Messmethoden, mit denen jeweils bestimmte Qualitäten der Lunge in dieser Altersgruppe untersucht werden können. Auch hier bildet nicht ein »Universaltest«, sondern erst die kombinierte Anwendung mehrerer Methoden den Funktionszustand der Lunge und der Atemwege als Gesamtheit ab. Die einzelnen Methoden basieren mit wenigen Einschränkungen auf den Messprinzipien, die auch jenseits des Säuglingsalters zum Einsatz kommen. Nach entsprechender technischer Adaptation hinsichtlich Hardware, Durchführung, Datenanalyse und Berechnung der Parameter (■ Tab. 11.6) können Multiple-breath-washout-Technik, Verschlussstechnik, Ganzkörperplethysmografie und in Anlehnung an die forcierten spirometrischen Manöver die Kompressionstechniken (Tidal Rapid Thoracoabdominal Compression [RTC] Technik und Raised-Volume RTC-Technik [Squeeze]) im Säuglingsalter eingesetzt werden.

Bei Neugeborenen und Frühgeborenen bis etwa 6 Wochen nach dem errechneten Geburtstermin werden die Messungen in der Regel in natürlichem Schlaf durchgeführt, danach meist in Sedierung.

Obwohl mittlerweile für alle hier aufgeführten Methoden auch kommerzielle Geräte verfügbar sind, wird Säuglingslungenfunktionsdiagnostik überwiegend in spezialisierten Zentren und im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen eingesetzt. Dies liegt einerseits an dem hohen technischen, zeitlichen und personellen Aufwand, den diese Untersuchungen erfordern, und andererseits an der bislang noch begrenzten klinischen Relevanz und prognostischen Wertigkeit der Ergebnisse für den einzelnen Patienten. Anders verhält es sich mit der Untersuchung von definierten Studienpopulationen. Hier hat die Säuglingslungenfunktionsdiagnostik wesentlich zur Beantwortung epidemiologischer Fragestellungen und zur Erforschung der funktionellen Lungenentwicklung sowohl bei gesunden Kindern als auch bei Kindern mit spezifischen Krankheitsbildern (Frühgeburtlichkeit, bronchopulmonale Dysplasie, frühkindliche Obstruktion) beigetragen.

Da die Untersuchung gesunder Säuglinge aus ethischen Gründen nur eingeschränkt möglich ist und die erhobenen Werte jeweils gerätespezifisch sind, sind Referenzwerte und Daten zur Validierung und Standardisierung für die einzelnen Methoden nur begrenzt verfügbar. Erschwerend für das Erstellen von Referenzwerten in dieser Lebensphase sind das rasche Körperwachstum und die fortschreitende Lungenentwicklung.

### ■ Voraussetzungen

Die Ausstattung eines Säuglingslungenfunktionslabors beinhaltet neben den üblichen Standards (► Abschn. 11.1.2) eine vollständige und regelmäßig gewartete Säuglings-Notfallausrüstung mit Absauggerät, ein Pulsoxymeter zur kontinuierlichen Überwachung des Kindes unter Sedierung und eine Notrufklingel, die im Bedarfsfall während der Einschlaf- und Aufwachphase des Kindes von den Eltern genutzt werden kann.

Die Räumlichkeiten sollten ruhig gelegen und so groß sein, dass ein Säuglingsbett, eine Wickelkommode und bequeme Stühle für die begleitenden Eltern darin Platz haben. Wenn Ganzkörperplethysmografie durchgeführt wird, müssen die räumlichen Anforderungen zur Erhaltung konstanter Umgebungsbedingungen erfüllt sein (► Abschn. 11.1.4, Ganzkörperplethysmografie).

Säuglingslungenfunktionsdiagnostik wird als ambulante Untersuchung oder im Rahmen eines stationären Aufenthaltes in spezialisierten Kliniken angeboten. Wegen des hohen zeitlichen Aufwandes und der Unvorhersehbarkeit der genauen Einschlafzeit und Schlafdauer im natürlichen Schlaf und unter Sedierung erfordert die Durchführung von Säuglingslungenfunktionsdiagnostik ein großzügiges Zeitmanagement für den einzelnen Patienten, aber auch für die Intervalle zwischen mehreren Patienten am selben Untersuchungstag.

Die Komplexität des Untersuchungsablaufs erfordert speziell ausgebildetes Personal. Es wird empfohlen, dass immer eine Pflegekraft und ein Arzt im Team zusammenarbeiten, die

■ Tab. 11.6 Lungenfunktionsparameter im Säuglingsalter

Methode	Parameter	Abkürzung	Erläuterung
Tidalatmung	Tidalvolumen	TV	Atemzugvolumen
	Atemfrequenz	fR	
	Inspirationszeit	It	
	Expirationszeit	Et	
	Minutentventilation	$\dot{V}E$	Tidalvolumen × Atemfrequenz
	Zeit bis zum expiratorischen Spitzenfluss	tPTEF	
Multiple-Breath Washout (MBW)	Funktionelle Residualkapazität	FRC <sub>Gas</sub>	Am Gasaustausch beteiligtes Gasvolumen
	Lung Clearance Index	LCI	Weitere berechenbare Parameter aus einem MBW Test: Mixing Ratio, Moment Ratios
Verschluss technik (SOT)	Compliance	Crs	
	Resistance	Rrs	
	Zeitkonstante	trs	Crs×Rrs
Rapid Interrupter-Technik (Rint)	Resistance	Rint	Interrupter-Resistance
Ganzkörperplethysmografie	Plethysmografisch gemessene funktionelle Vitalkapazität	FRC <sub>Pleth</sub>	Intrathorakales Gasvolumen (ITGV)
	Atemwegswiderstand	RAW	
	Spezifischer Atemwegswiderstand	sRAW	Entspricht RAW × FRC <sub>Pleth</sub>
Rapid thoraco-abdominal compression technique (RTC)	Maximaler Fluss bei FRC	$\dot{V}_{max}$ FRC	Forciertes Atemmanöver auf Ruheatemniveau
Raised volume RTC technique (Squeeze)	Forcierte Vitalkapazität	FVC	Forciertes Atemmanöver mit Start nahe der totalen Lungenkapazität (TLC)
	Forciertes expiriertes Volumen in 0,5 s	FEV <sub>0,5</sub>	
	Forciertes expiriertes Volumen in 0,4 s	FEV <sub>0,4</sub>	
	Modifizierter Tiffeneau-Wert	FEV <sub>0,5</sub> /FVC	
	Forcierter expirierter Fluss zwischen 25 und 75% abgeatmeter FVC	FEF <sub>25-75</sub>	

beide während der gesamten Untersuchung anwesend sowie vorher und nachher rufbereit sind. Je nach Gewichts- und Längenentwicklung erlauben die verfügbaren Geräte eine Messung bis ungefähr zum Ende des 2. Lebensjahres.

Säuglinge sind obligate Nasenatmer und der nasale Widerstand beeinflusst bereits im gesunden Zustand den Gesamtwiderstand wesentlich. Da die Funktion der Lungen in der Regel unter stabilen klinischen Bedingungen erfasst werden soll, die Lungenfunktionsparameter der klinischen Besserung eines akuten Luftwegsinfekts aber »nachhinken«, sollte eine Untersuchung frühestens 4–6 Wochen nach voll-

ständiger Genesung stattfinden, um eine valide Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen. Diese Voraussetzung fordert den Patienten und Untersuchern nicht selten ein hohes Maß an Flexibilität bei der Termingestaltung ab.

#### ■ Vorbereitung und Durchführung

Vor der Lungenfunktionsprüfung werden Gewicht und Länge im unbeeinträchtigten Zustand gemessen, eine ausführliche Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt, um Kontraindikationen für die Untersuchung und/oder die Sedierung auszuschließen.

Als Kontraindikationen gelten akute Infektionen, Ateminsuffizienz und wesentliche Herzerkrankungen, sowie wesentliche Leber- und Nierenerkrankungen, die die Ausscheidung des Chloralhydrats zur Sedierung beeinträchtigen können. Als Risikopatienten gelten Früh- und Neugeborene, Kinder mit vorbestehender oberer Atemwegsobstruktion und Patienten mit anderen wesentlichen pulmonalen und extrapulmonalen Erkrankungen.

Da es sich bei der Säuglingslungenfunktionsdiagnostik immer um eine elektive Untersuchung handelt, deren Ergebnisse keinen oder nur nachrangigen Einfluss auf die weitere Behandlung haben, sollte im Vorfeld immer eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen; dies v.a. auch im Hinblick auf die Notwendigkeit der Sedierung. Ein ausführliches Informations- und Aufklärungsgespräch durch den untersuchenden Arzt und das schriftliche Einverständnis der Eltern oder gesetzlichen Vertreter sind obligat.

Schlafentzug als Alternative zur Sedierung wird nicht empfohlen, da dieses Vorgehen die Tendenz zu zentralen und peripheren Apnoen während der Untersuchung verstärkt. Die Sedierung erfolgt üblicherweise mit einmalig 60–100 mg/kg/Körpergewicht Chloralhydrat oral oder rektal. Die maximale Einzeldosis beträgt 1200 mg Chloralhydrat. An unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden paradoxe Reaktionen, obere Atemwegsobstruktion durch Erschlaffung der Muskulatur im Bereich der oberen Atemwege und Zunahme einer bestehenden Atemwegsobstruktion beschrieben. Mit der üblichen Dosierung kommt es sehr selten zu einer verlängerten Schlafzeit, die dann eine verlängerte Nachüberwachung (ggf. auch stationär) bis zum vollständigen Erwachen des Kindes erfordert. Viel häufiger haben die Kinder in der fremden Umgebung Probleme beim Einschlafen, dies v.a. dann, wenn sie schon älter und bereits aus der maximalen Chloralhydratdosis »herausgewachsen« sind. Bewährt hat sich deshalb, das Kind am Morgen der Untersuchung früher als üblich zu wecken und die Untersuchung dann während der nächsten natürlichen Schlafphase zu planen. Nach der Applikation des Sedativums wird dann eine Flaschenmahlzeit gegeben (keine feste Nahrung wegen Aspirationsgefahr) und das Kind mit Unterstützung der individuellen Rituale (Kuscheltier, Schnuller, etc.) und möglichst durch die Eltern zum Einschlafen gebracht.

Für Messungen im natürlichen Schlaf hat sich ein ähnliches Vorgehen bewährt, hier wartet man nach dem Stillen bzw. einer Flaschenmahlzeit die nächste natürliche Schlafphase ab.

Die Messungen finden dann während der Tiefschlaf-Phasen statt. In den Phasen aktiven REM-Schlafs sollten die Messungen unterbrochen werden, da das Atemmuster in dieser Zeit unregelmäßiger ist und damit die Messqualität abnimmt.

Die kontinuierliche Überwachung der Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung während der gesamten Zeit der Untersuchung (und bei Sedierung auch danach) mittels Pulsoxymeter ist obligat.

Ist das Kind eingeschlafen, wird es in Rückenlage mit leichter Überstreckung des Kopfs im Ganzkörperplethysmografen oder – wenn keine Plethysmografie durchgeführt wird

– auf dem Bett gelagert. Eine kleine Nackenrolle und kleine Sandsäcke fixieren den Kopf in dieser Position. Alle Messungen werden mit einer transparenten, weichen Maske mit möglichst kleinem Totraum durchgeführt. Um einen luftdichten Abschluss der Maske zu gewährleisten, kann zwischen Maske und Gesicht zusätzlich ein Ring aus einer speziellen Knetmasse (»Putty«) platziert werden, der sich durch die Körperwärme der Gesichtsform optimal anpasst.

Sollen mehrere Messmethoden nacheinander angewendet werden, wird mit den am wenigsten störenden Techniken begonnen und die Tests, die am ehesten zum Aufwachen des Kindes führen, werden eher an das Ende der Untersuchungen gelegt:

1. Tidalatmung
2. Multiple-breath-washout-Technik
3. Verschlussstechnik
4. Messung des Atemwegswiderstandes
5. Ganzkörperplethysmografie (nicht im natürlichen Schlaf möglich)
6. Kompressionstechniken (nicht im natürlichen Schlaf möglich)

Ist das Kind im Anschluss an die Untersuchung wieder vollständig wach, darf es die Klinik verlassen. Die Eltern erhalten den Hinweis, dass ihr Kind motorisch etwas unsicher sein wird und daher intensiverer Aufsicht als sonst bedarf. Zum Schlafen sollte Seitenlage und eine leicht überstreckte Kopfhaltung zur Stabilisierung der oberen Atemwege eingenommen werden.

## ■ Methoden

Da die Säuglingslungenfunktionsdiagnostik mit wenigen Einschränkungen auf den schon vorgestellten Messprinzipien basiert und sie insgesamt nur relativ begrenzt eingesetzt wird, werden die einzelnen Methoden mit Verweis auf die entsprechenden Kapitel und die weiterführende Literatur (Standards for Infant Respiratory Function Testing: ERS/ATS Task Force 2000/2001) im Folgenden nur kurz behandelt. Im Jahr 2000 wurden für Anwender und Hersteller umfassende technische Anforderungen an Säuglingslungenfunktionsgeräte publiziert; dies mit dem Ziel trotz der Nutzung verschiedener Geräte eine akzeptable Maß an Qualität bezüglich Sicherheit, Präzision und Reproduzierbarkeit in der Säuglingslungenfunktionsdiagnostik zu gewährleisten. Allgemeine Aspekte sind dabei die Gerätesicherheit, die hygienische Sicherheit und die Minimierung des Gerätetotraum- und -widerstandes. Weiterhin wird im Einzelnen auf die Anforderungen an die wesentlichen Gerätekomponenten und -funktionen sowie an die Qualitätskontrolle und die Datenerfassung eingegangen.

## ■ ■ Tidalatmung

Aus der Aufzeichnung der Tidalatmung als Volumen-Zeit-, Fluss-Zeit-, und Fluss-Volumen-Diagramm kann eine Vielzahl verschiedener Parameter berechnet werden, die Rückschlüsse auf die Atemregulation und die mechanischen Eigenschaften der Lunge zulassen. Die Messung des Atemflusses erfolgt dabei mundnah z.B. mit einem Pneumotachografen oder Ultra-





■ **Abb. 11.19** Untersuchung eines Säuglings mit MBW<sub>SF<sub>6</sub></sub> und Ultraschallsensor

schallsensor. Um das natürliche Atemmuster des Kindes nicht zu verändern, ist bei der Wahl des Fluss- und Volumensignals auf einen geringen Totraum (<1,5 ml) und einen geringen Widerstand zu achten.

Nach dem Aufsetzen einer Maske mit möglichst kleinem Totraum werden nach einer kurzen Phase der Adaptation mindestens 30 reproduzierbare Atemzüge des ruhig schlafenden Kindes aufgezeichnet. Vor der Analyse erfolgt eine BTPS-Korrektur des Fluss- und Volumensignals. Zur Qualitätskontrolle erfolgt die visuelle Beurteilung der Fluss-Volumen-Kurven und es sollten im Report die Anzahl der aufgezeichneten Atemzüge und die Anzahl der für die Analyse verwendeten Atemzüge angegeben werden. Üblicherweise werden das Tidalvolumen (TV), die Atemfrequenz (Respiratory frequency, fR) sowie die In (tI)- und Expirationszeit (tE) berechnet, aus denen dann weitere detailliertere Parameter, z.B. die Zeit bis zum expiratorischen Spitzenfluss (time to peak tidal expiratory flow, tPTEF) oder die Minutenventilation (minute ventilation,  $\dot{V}_E$ ) ermittelt werden können. Berichtet wird dann der Mittelwert mit Standardabweichung aller analysierten Atemzüge.

Insgesamt ist Messung der Tidalatmung im Säuglingsalter nicht belastend und wird von den Kindern so gut toleriert, dass sie, allein oder mit der MBW- oder Rint-Technik angewendet, auch im natürlichen Schlaf ohne Sedierung eingesetzt wird. Die Messung der Tidalatmung wird immer vor allen anderen Methoden durchgeführt, da einerseits dieser Test den Schlaf des Kindes am wenigsten stört, andererseits aber das für eine valide Analyse notwendige natürliche Atemmuster durch vorherige Atemmanöver (z.B. Ganzkörperplethysmografie oder RTC-Technik) ganz erheblich verändert werden kann.

#### ■ ■ Multiple-breath-washout-Technik

Die Multiple-breath-washout-Technik (MBW) dient der Messung der funktionellen Residualkapazität (FRC<sub>Gas</sub>), die dem ventilerten Lungenvolumen am Ende einer normalen Expiration entspricht. Mit der Berechnung des Lung Clearance Index (LCI) kann außerdem die Ventilation in der Lungenperipherie beurteilt werden. MBW kann im Säuglingsalter mit dem Massenspektrometer plus Pneumotachografen für die Atemflussmessung (Goldstandard) oder mit einem Ultraschallsensor im Hauptstrom durchgeführt werden. Mit letzterem können sowohl der Atemfluss als auch indirekt über das Molekulargewicht die Gaskonzentrationen gemessen

werden (► Abschn. 11.1.5, Gasauswaschmethoden). Als Indikatorgasgemisch werden üblicherweise 4% Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>), 21% Sauerstoff und Rest-Stickstoff gebraucht. Allerdings sei auch hier noch einmal die sehr begrenzte Verfügbarkeit von SF<sub>6</sub> als medizinisches Gas und seine nachteilige Wirkung auf das Klima erwähnt. Die Anwendung von MBW als Stickstoff Washout (MBW<sub>N<sub>2</sub></sub>) wird wegen der nachteiligen Wirkung von reinem Sauerstoff auf das Atemmuster im Säuglingsalter derzeit nicht empfohlen.

Während der Untersuchung liegt das Kind in Rückenlage und atmet über eine Maske, die mit dem Gerät verbunden ist. Die Kalibrationsprozeduren, der Ablauf der Messung, die Qualitätskriterien für eine technisch akzeptable Messung und die Algorithmen zur Berechnung von FRC und LCI entsprechen den Vorgaben, die auch bei der Messung ab dem 4. Lebensjahr gelten. Bei der Messung des Molekulargewichts mittels Ultraschallsensor im Hauptstromverfahren muss eine zusätzliche Korrektur für die Veränderungen von Feuchtigkeit und Temperatur während des Atemzyklus vorgenommen werden, die bislang nur für Neugeborene, aber noch nicht für ältere Säuglinge validiert ist.

2011 erschienen für die Messung mit dem Ultraschallsensor erstmals Referenzwerte für die FRC<sub>Gas</sub> und den LCI bei Neugeborenen.

Insgesamt ist die Durchführung eines MBW auch im Säuglingsalter nicht belastend und wird von den Kindern so gut toleriert, dass sie, allein angewendet, auch im natürlichen Schlaf ohne Sedierung eingesetzt wird (■ Abb. 11.19).

#### ■ Verschlussstechniken

Mit den Verschlussstechniken (occlusion techniques) können bei spontan atmenden Säuglingen die passiven mechanischen Eigenschaften des Respirationstrakts in ihrer Gesamtheit beurteilt werden. Die Methode basiert auf der Messung von Atemfluss, Atemvolumen und dem an der Mundöffnung gemessenen Druck (pressure at airway opening, Pao). Die Flussmessung erfolgt mit einem Pneumotachografen oder einem Ultraschallsensor, für die Messung des Atemwegsdrucks sind verschiedene Sensoren im Einsatz. Der Atemwegsverschluss erfolgt manuell oder mit einem mechanischen automatisch betriebenen Klappenmechanismus (Shutter).

Durch einen kurzen Atemwegsverschluss oberhalb der funktionellen Residualkapazität kann bei Säuglingen über die Aktivierung von Dehnungsrezeptoren in der Lunge der Hering-Breuer-Reflex ausgelöst werden. Dieser führt für einen kurzen Moment zu einer reflektorischen Relaxierung der gesamten Atemmuskulatur und damit zu einer kurzen Unterbrechung des Atemflusses. In dieser Situation kommt es zum Druckausgleich im respiratorischen System, sodass der an der Atemwegsöffnung gemessene Druck den Alveolardruck repräsentiert, auf dessen Basis die Dehnbarkeit (Compliance, Crs) bzw. der Widerstand (Resistance, Rrs) des respiratorischen Systems berechnet werden kann. Während mit der Crs die elastischen Rückstellkräfte des Lungengewebes und des Brustkorbs erfasst werden, repräsentiert Rrs den Gesamtwiderstand der Atemwege, des Lungengewebes und des Brustkorbs (vgl. ► Kap. 2.1).



Aufgezeichnet werden während der Messung Volumen und Druck gegen die Zeit sowie Fluss-Volumen-Diagramme. Ein stabiles Druckplateau zeigt die vollständige Relaxation der Atemmuskulatur und die Dichtigkeit des Systems während des Verschlusses und damit die technische Qualität der Messung an.

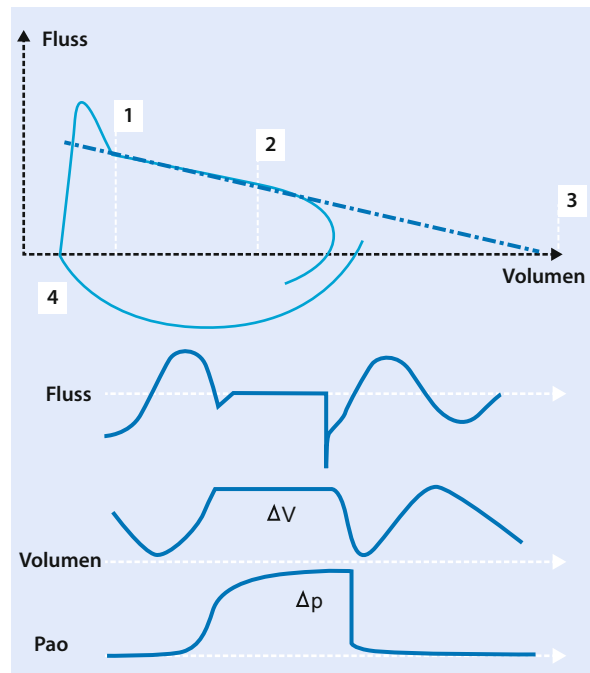
Die Verschlussstechnik kann nach verschiedenen Methoden durchgeführt werden. Am häufigsten kommen die Multiple-Occlusion Technique (MOT) und die Single-Occlusion Technique (SOT) zur Anwendung. Bislang wurde allerdings nur die SOT in kommerzielle Geräte integriert.

Bei der SOT wird der Atemfluss einmalig am Ende einer normalen Inspiration unterbrochen und die folgende passive Expiration als Fluss-Volumen-Diagramm aufgezeichnet (Abb. 11.20). Unter der Annahme, dass das respiratorische System einem Einkompartimentmodell entspricht, verhalten sich Fluss und Volumen während einer passiven Expiration linear zueinander. Mit der Umformung der allgemeinen Bewegungsgleichung kann dann aus dem Fluss-Volumen-Diagramm die Zeitkonstante des respiratorischen Systems ( $t_{rs}$ ) berechnet werden (vgl. Kap. 2.1.3). Durch Extrapolation des linearen Anteils der Fluss-Volumen-Kurve kann schließlich das Verschlussvolumen bis zur passiven FRC abgeschätzt werden.  $C_{rs}$  berechnet sich aus dem Quotienten aus Verschlussvolumen und dem endexpiratorischen Verschlussdruck ( $\Delta p$ ), während  $R_{rs}$  aus  $C_{rs}$  und der Zeitkonstante des respiratorischen Systems ermittelt wird. Ziel ist es, 10 Okklusionen mit einem stabilen Druckplateau von  $>0,1$  s über dem ersten Drittel der Expiration durchzuführen. Dabei sollte die Fluss-Volumen-Kurve über 40% der Expiration linear verlaufen.

Bei der MOT wird Atemfluss mehrmalig bei verschiedenen Volumina oberhalb des endexpiratorischen Levels unterbrochen und die Volumen-Druck-Paare gegeneinander aufgetragen. Die Steigung der resultierenden Grade entspricht dann  $C_{rs}$ . Die Berechnung von  $R_{rs}$  ist mit der MOT nicht möglich. Ziel ist es, 10–15 Okklusionen mit einem stabilen Druckplateau von  $>0,2$  s über dem ersten Drittel der Expiration durchzuführen. Zwischen den Okklusionen sollten 5 bis 10 ruhige Atemzüge abgewartet werden, um die Rückkehr zum endexpiratorischen Level sicherzustellen.

#### ■ ■ Rapid interrupter technique (Rint)

Für die Beschreibung der Methodik und Durchführung wird auf den entsprechenden Abschnitt weiter oben verwiesen (Abb. 11.18). Die Rint-Messung bei Säuglingen erfolgt in Rückenlage und während Ruheatmung. Die Methode basiert auf der Messung von Atemfluss, Atemvolumen und dem an der Mundöffnung gemessenen Druck (pressure at airway opening,  $P_{ao}$ ). Die Flussmessung erfolgt mit einem Pneumotachografen oder einem Ultraschallsensor, für die Messung des Atemwegsdrucks sind verschiedene Sensoren im Einsatz. Der Atemwegsverschluss erfolgt manuell oder mit einem mechanischen, automatisch betriebenen Klappenmechanismus (Shutter). Die verwendeten Verschlusszeiten sind bei der Messung von Säuglingen etwas länger als im Vorschulalter (250 oder 500 versus 100 ms). Aktuell gibt es nur wenige Studien, in denen Rint bei Säuglingen gemessen wurde, sodass



■ ■ Abb. 11.20 Single-Occlusion-Technik (SOT). Nach einem kurzen endinspiratorischen Atemwegsverschluss mit Druckplateau ( $\Delta p$ ) folgt eine passive Expiration. Es wird der lineare Anteil der Fluss-Volumen-Kurve (1–2) bis zur passiven FRC (3) extrapoliert.  $C_{rs}$  wird aus dem Verschlussvolumen (3–4) und  $\Delta p$  berechnet.  $R_{rs}$  wird aus  $C_{rs}$  und der Zeitkonstante des respiratorischen Systems ( $t_{rs}$  = Steigung 1–2) berechnet

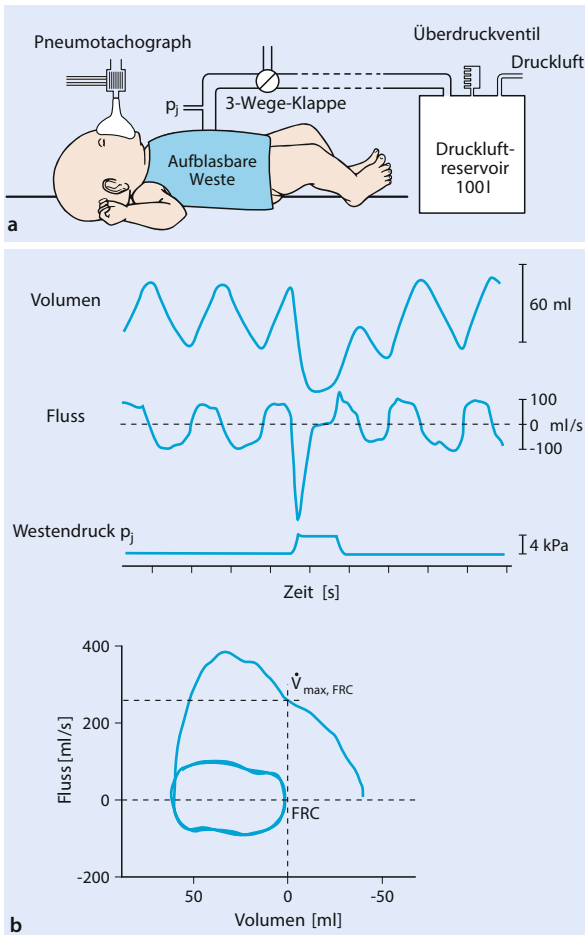
die die klinische Wertigkeit in dieser Altersgruppe noch nicht geklärt ist.

#### ■ ■ Ganzkörperplethysmografie

Im Säuglingsalter können mit der Ganzkörperplethysmografie das Tidalvolumen, der Atemwegswiderstand (RAW), der spezifische effektive Atemwegswiderstand ( $s_{Reff} = RAW \times FRC_{Pleth}$ ) und die funktionelle Residualkapazität  $FRC_{Pleth}$  gemessen werden. Letztere entspricht im Gegensatz zur  $FRC_{Gas}$  dem gesamten intrathorakalen Gasvolumen. Da die Säuglinge kein Vitalkapazitätsmanöver durchführen können, werden in der Regel keine weiteren Volumina oder Kapazitäten berechnet, es sei denn, dass gleichzeitig die Raised-Volume-Technik (s.u.) zum Einsatz kommt.

Seit etwa 10 Jahren ist ein Ganzkörperplethysmograf für Säuglinge bis ca. 15 kg Gewicht und 85 cm Körperlänge auf dem Markt, der optional für Anwendung der Verschlussstechnik und der RTC-Technik (s.u.) aufgerüstet werden kann.

Während der Untersuchung liegt das Kind in Rückenlage auf der Liegefläche des Plethysmografen (Box) und atmet über eine Maske, die mit dem Pneumotachografen und dem Shutter verbunden ist. Während der Messung wird die durchsichtige Kuppel des Geräts über dem Kind geschlossen, um eine volumenkonstante Kammer mit definierter Zeitkonstante zu erzeugen. Wie bei der plethysmografischen Untersuchung



■ **Abb. 11.21a, b** Geräteaufbau für die Anwendung der Tidal-RTC Technik und die davon abgeleiteten Signale Volumen, Fluss und Westendruck im Verlauf der Messung. Die Freigabe des Westendrucks am Ende einer Inspiration führt zu einer forcierten Expiration (b), aus der  $\dot{V}_{\max, FRC}$  berechnet wird (Aus: Stocks et al. 1996)

größerer Kinder ist auch während der Säuglingsplethysmografie darauf zu achten, dass keine komprimierbaren Utensilien (z.B. Schaumstoffmatratzen, Stofftiere) in der Box sind (vgl. ▶ Abschn. 11.1.4).

Die Kalibrationsprozeduren, der Ablauf der Messung, die Qualitätskriterien für eine technisch akzeptable Messung und die Algorithmen zur Berechnung Atemwegswiderstandes und der  $FRC_{\text{pleth}}$  entsprechen im Grunde den Vorgaben, die auch für die Messung beim wachen Schulkind gelten (vgl. ▶ Abschn. 11.1.4). Allerdings müssen die Geräteeinstellungen und Funktionen (z.B. die Verschlusszeit des Shutters, Linearität der Sensoren im erwarteten Messbereich, Samplingrate) für die kleineren Volumina und die höhere Atemfrequenz der Säuglinge adaptiert werden. Generell muss auf die Minimierung des Gerätetraumas (<2 ml/kg/KG) und des Geräte-widerstandes geachtet werden.

## ■ Kompressionstechniken

In Anlehnung an die forcierten spirometrischen Manöver können im Säuglingsalter die so genannten Kompressionstechniken eingesetzt werden, bei denen mit gewissen Einschränkungen forcierte expiratorische Manöver durchgeführt werden, die die Berechnung maximaler Flussraten zu bestimmten Zeit- und Volumenpunkten erlauben. Wie die Spirometrie basiert auch diese Methode auf dem Prinzip der Flusslimitierung (vgl. ▶ Abschn. 11.1.4) und erfordert nur die Aufzeichnung von Atemfluss (Pneumotachograf) und Zeit. Dargestellt werden dann Fluss-Volumen- und Volumen-Zeit-Diagramme. Letztere dienen hier v.a. der Qualitätskontrolle hinsichtlich der Stabilität der Atemmittellage vor und nach dem Manöver.

Bei der Tidal-Rapid-Thoracoabdominal-Compression-Technik (RTC-Technik) wird dem schlafenden Säugling eine aufblasbare Weste angelegt (■ Abb. 11.21). Nach einigen Atemzügen ruhiger Tidalatmung wird mit Beginn einer Expiration ein definierter Druck von 2 bis maximal 12 kPa aus einem Druckreservoir über die Weste abgegeben, der zu einer Kompression von Thorax und Abdomen führt. Die Druckübertragung auf das Kind sollte dabei mindestens 30–50% des eingestellten Westendrucks erreichen. Auf diese Weise wird innerhalb des Ruheatembereichs eine kooperationsunabhängige forcierte Expiration imitiert. Da das Manöver jedoch nicht einer vorherigen maximalen Inspiration folgt, wie bei der konventionellen Spirometrie, spricht man auch von einer partiellen forcierten Expiration.

Begonnen wird mit einem niedrigen Kompressionsdruck, der schrittweise gesteigert wird, bis eine Flusslimitierung oder der maximal zugelassene Druck von 12 kPa erreicht ist. Hat ein Patient bereits in Ruheatmung eine Flusslimitierung, wird die Messung nicht durchgeführt.

Mit dem ermittelten optimalen Druck werden dann 3 bis 4 technisch akzeptable Manöver im Abstand von je 30 s durchgeführt, um die Rückkehr zur Atemmittellage zwischen den Manövern sicherzustellen. Manöver mit Hinweis auf einen verspäteten expiratorischen Spitzenfluss, ein Leck, eine vorzeitige Inspiration oder einen Glottisschluss werden von der Analyse ausgeschlossen.

Der am häufigsten berechnete Parameter ist der maximale Fluss am Ende einer normalen Expiration ( $\dot{V}_{\max, FRC}$  [ml/s]). Ausgegeben wird für diesen Parameter der Mittelwert und der intraindividuelle Variationskoeffizient aus drei technisch akzeptablen Manövern mit den höchsten Flussraten.

$$\text{Variationskoeffizient} = \frac{\text{Standardabweichung}}{\text{Mittelwert}} \times 100(\%)$$

Erniedrigte Werte für  $\dot{V}_{\max, FRC}$  und ein konkaver Kurvenverlauf weisen auf eine obstruktive Ventilationsstörung hin. Mit einer Messung vor und nach Anwendung eines kurzwirk-samen  $\beta_2$ -Sympathomimetikums kann wie bei älteren Kindern zusätzlich die Reversibilität einer bestehenden Atemwegs-obstruktion untersucht werden. Einschränkend ist hier jedoch, dass  $\dot{V}_{\max, FRC}$  von der v.a. bei jungen Säuglingen sehr variablen Atemruhelage abhängt. Entsprechend ist die inter-

## 11.1 · Lungenfunktionsdiagnostik und Flugtauglichkeit

und intraindividuelle Variabilität mit 11–36% relativ hoch, was die Trennung von normalen und pathologischen Werten, so wie die Definition eines signifikanten Bronchospasmyseffekts erschwert.

Da es sich um ein partielles forciertes Manöver handelt, können die etablierten spirometrischen Parameter nicht berechnet werden.

Die wesentliche Schwäche der Tidal-RTC-Technik liegt darin, dass ein partielles forciertes Manöver durchgeführt wird, welches nur eine begrenzte Aussagekraft besitzt. Deshalb wurde die Methode seit den 1990er Jahren zur Raised-Volume-RTC-Technik (Squeeze) ausgebaut. Bei der Raised-volume-RTC wird die Inspiration von 3 bis 5 Atemzügen vor der Kompression durch positive Druckunterstützung bis nahe der totalen Lungenkapazität vergrößert. Auf diese Weise kommt die folgende forcierte Expiration einem konventionellen forcierten Manöver, das von der TLC ausgeht, relativ nahe. In den verfügbaren Publikationen zu dieser Technik wird eine interindividuelle Variabilität von <5% berichtet, die eine gute Unterscheidung zwischen normalen und pathologischen Befunden ermöglicht. Weiterhin erlauben diese Manöver in Anlehnung an die konventionelle Spirometrie auch die Berechnung von FVC, FEV<sub>0,5</sub>, FEV<sub>0,4</sub>, FEV<sub>0,5</sub>/FVC und FEF<sub>25-75</sub> (► Abschn. 11.1.4, Spirometrie, ■ Tab. 11.1). Auf diese Weise wird eine longitudinale Beurteilung der Lungenfunktion auf der Basis spirometrischer Parameter vom Säuglingsalter an möglich. Angestrebt werden zwei technisch akzeptable Messungen. Für eine valide Interpretation sollte die Variabilität für die einzelnen Parameter <10% sein.

### 11.1.6 Flugtauglichkeit bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern

Obwohl immer mehr Flugreisen auch mit jungen Kindern unternommen werden, gibt es in Deutschland, Österreich und der Schweiz keine gesetzlich verbindlichen Richtlinien für die Feststellung der Flugtauglichkeit. Grund hierfür ist die sehr eingeschränkte Datenlage zu den Belastungen und gesundheitlichen Auswirkungen des Fliegens. Dies gilt sowohl für Gesunde als auch für Reisende mit relevanten Grunderkrankungen, aber ganz besonders für Neugeborene, Säuglinge und Kinder. Die publizierten Empfehlungen zur Flugtauglichkeit (zuletzt durch die British Thoracic Society im Jahr 2011) stützen sich daher auf wenige Daten und Fallberichte.

Mit ansteigender Höhe über dem Meeresspiegel sinkt der Luftdruck und entsprechend der Sauerstoffpartialdruck. In der üblichen Flughöhe von 9000–12000 m über dem Meeresspiegel kommt es zu einem Abfall der Sauerstoffkonzentration von 21% auf 4%. Aus diesem Grund wird in modernen Flugzeugen der Kabinendruck auf ca. 570 mmHg konstant gehalten, was einem Sauerstoffpartialdruck von 114 mmHg und 2000–2500 Höhenmetern entspricht und in einer Sauerstoffkonzentration von 15–17% in der Kabinenluft resultiert. Bei gesunden Erwachsenen führt diese Situation zu einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks auf 53–64 mmHg und einer Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>) von 85–91%. Aufgrund der

Kompensation mittels Steigerung der Atemfrequenz und des Tidalvolumens kommt es dabei zu keiner signifikanten Hypoxie und nur selten zu milden Symptomen der Höhenkrankheit (z.B. Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit). Auf der Basis der aktuell begrenzten Datenlage ist davon auszugehen, dass es bei gesunden Kindern aufgrund der Kompensationsmechanismen im Normalfall nicht zu einem Absinken der SaO<sub>2</sub> unter 90% kommt.

Gesunde Neugeborene und junge Säuglinge reagieren dagegen sehr viel empfindlicher auf Schwankungen der Sauerstoffkonzentration in ihrer Umgebung, da ihre Kompensationsmöglichkeiten durch das kleinere Lungenvolumen, die geringere Anzahl von Alveolen, den größeren Atemwegwiderstand und die Unterschiede in der Lungenmechanik und im Ventilations-Perfusions-Verhältnis (► Kap. 2.1, 2.2 [v.a. 2.2.9] und ► Kap. 45) limitiert sind. Als Folge der unzureichenden Kompensationsmechanismen können sich während eines Flugs in dieser Altersgruppe signifikante, behandlungsbedürftige Hypoxien ausbilden, in deren Folge es zu Hypoventilation, Apnoen, Bronchokonstriktion und pulmonaler Vasokonstriktion kommen kann. Risikoverstärkend wirken zusätzliche Faktoren wie Frühgeburtlichkeit, unreife Atemregulation, fetales Hämoglobin, chronische Lungenerkrankungen, akute Atemwegsinfekte oder relevante kardiale Erkrankungen. Mit zunehmendem Alter nimmt dann entwicklungsbedingt die grundsätzliche Empfindlichkeit gegenüber einem reduzierten Sauerstoffpartialdruck ab. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung und von der Flugdauer tragen Kinder mit relevanten pulmonalen, kardialen oder neuromuskulären Erkrankungen aber weiterhin ein erhöhtes Risiko, signifikante Hypoxien während des Fliegens zu entwickeln. Bei Säuglingen mit einer pulmonalen Hypertonie kann durch eine Hypoxie eine hypertensive Krise ausgelöst werden. Weiterhin gibt es Daten darüber, dass es bei 20% der Kinder mit Sichelzellanämie oder Thalassämie beim Fliegen zu einer Krise kommt. Während manchen Patienten die Substitution von Sauerstoff während des Flugs empfohlen werden kann, muss anderen vom Fliegen abgeraten werden.

Eine weitere Belastung während des Fliegens ist die Notwendigkeit des Druckausgleichs in den oberen Atemwegen, der v.a. für sehr junge Kinder und Kinder mit akuten Infekten nicht oder nur schwer zu erreichen ist. Heftige Ohrenscherzen beim Steigen und Sinken des Flugzeugs sind die Folge. Abschwellende Nasentropfen und Trinken während des Steig- und Sinkflugs helfen hier. Die reduzierte Luftfeuchtigkeit im Flugzeug führt neben einem allgemeinen Flüssigkeitsmangel, der normalerweise mit einer Steigerung der Trinkmenge leicht kompensiert werden kann, auch zu einer Austrocknung der Atemwege. Es wird vermutet, dass dies bei Patienten mit Mukoviszidose zu einer verschlechterten Expektoration und bei Patienten mit Asthma zu einem erhöhten Risiko für eine bronchiale Obstruktion führt.

Patientengruppen mit vermutetem Risiko für Hypoxien wird empfohlen, vor Antritt der Reise das individuelle Risiko von einem Spezialisten abzuschätzen zu lassen: Für die Beurteilung der Flugtauglichkeit werden neben der Erhebung der Anamnese und körperlichen Untersuchung die Sauerstoff-

sättigung bei Sauerstoffpartialdruck auf Meereshöhe gemessen und bei entsprechender Indikation ein Hypoxie-Simulationstest (HST) zur Überprüfung der Notwendigkeit zusätzlicher Sauerstoffsubstitution während des Flugs durchgeführt. Der ideale HST sollte unter hypobaren Bedingungen in einer Unterdruckkammer mit Simulation der Situation in der Flugzeugkabine auf Reiseflughöhe stattfinden. Eine solche Untersuchung ist im klinischen Alltag selbst in hochspezialisierten Zentren selten verfügbar. Alternativ atmet der Patient 14–15%igen Sauerstoff (Rest Stickstoff) für die Dauer von 15–20 min unter normobaren Bedingungen mittels Mundstück oder dicht abschließender Gesichtsmaske ein. Dabei wird kontinuierlich die  $\text{SaO}_2$  gemessen und das Auftreten signifikanter Hypoxien dokumentiert. Für kleinere Kinder lässt sich dies auch in einer für die Bodyplethysmografie verwendeten Messeinheit bewerkstelligen (mittels Verdünnung des in der Kabine vorhandenen Sauerstoffs durch Stickstoff). Ein Vorteil dieser Methode liegt darin, gleichzeitig auch die zum Ausgleich der Hypoxämie nötige Menge an Sauerstoff, z.B. per nasaler Prongs, zu messen.

Weiterhin werden ab dem Schulalter Lungenfunktions-tests eingesetzt, um die Flugtauglichkeit eines Patienten zu beurteilen. Eine zusätzliche Sauerstoffgabe während des Flugs wird bei Abfall des  $\text{SaO}_2$  auf  $<85\%$  im Säuglingsalter oder  $<90\%$  im späteren Kindesalter empfohlen. Im Zweifel sollte immer eher die zusätzliche Sauerstoffsubstitution erwogen werden.

Obwohl die verfügbaren Daten zeigen, dass weder die Messung der Sauerstoffsättigung bei einem Sauerstoffpartialdruck auf Meereshöhe oder der HST noch die Lungenfunktionsmessung geeignet sind, verlässlich vorherzusagen, ob unter realen Flugbedingungen eine relevante Hypoxie eintreten wird, dienen die Ergebnisse in der Praxis als Grundlage für die Empfehlung, vom Fliegen abzuraten oder während des Flugs Sauerstoff zu substituieren. Zusätzliche Kriterien sind das aktuelle Alter, der Grad der Frühgeburtlichkeit, der aktuelle respiratorische und kardiale Zustand des Patienten und die Atemregulation (Empfehlungen in der ► Übersicht).

### Empfehlungen zur Flugtauglichkeit bzw. zu nötigen Maßnahmen beim Fliegen

Aktuell wird aufgrund der gegenwärtigen Datenlage Folgendes empfohlen:

- Ehemalige Frühgeborene mit einem Gestationsalter von  $<32$  SSW und mit einer Lungenerkrankung in der Vorgeschichte sollten in den ersten 6 Lebensmonaten nach errechnetem Geburtstermin wegen des Apnoerisikos nicht fliegen.
- Säuglinge mit pulmonaler Hypertonie und ehemalige Früh- und Neugeborene mit unreifem Atemmuster sollten nicht fliegen.

Zusätzlich gelten folgende Empfehlungen der British Thoracic Society (2011):



- Reifgeborene, gesunde Neugeborene sollten nicht vor Beendigung der ersten Lebenswoche fliegen.
- Termingeborene Säuglinge und insbesondere ehemalige Frühgeborene unter 6 Monaten nach errechnetem Geburtstermin mit akutem Infekt der oberen oder unteren Atemwege sollten nicht fliegen.
- Sollte ein Flug notwendig sein, ist für Frühgeborene vor Erreichen des Geburtstermins mit oder ohne Lungenerkrankung in der Vorgeschichte eine Substitution mit Sauerstoff per Sauerstoffbrille (normalerweise 1–2 l/min) während des Flugs empfohlen, wenn sie eine Tachykardie oder Einziehungen entwickeln oder andere Zeichen angestrenzter und erschwerter Atmung aufweisen. Eine entsprechende Überprüfung und Beratung durch einen Spezialisten ist hier notwendig. Ein HST ist in diesem Alter nicht verlässlich und daher entbehrlich.
- Ein HST zur Überprüfung der Notwendigkeit einer zusätzlichen Sauerstoffgabe sowie eine Beratung durch einen Spezialisten wird generell für die folgenden Patientengruppen empfohlen:
  1. Säuglinge im 1. Lebensjahr mit chronischen respiratorischen Problemen oder Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte.
  2. Kinder mit Zystischer Fibrose (CF) oder anderen chronischen Lungenerkrankungen, mit einer  $\text{FEV}_1 <50\%$  Soll. Bei Schulkindern mit CF scheint die  $\text{FEV}_1$  allerdings ein besserer Prädiktor für Enttächtigungen während eines Flugs zu sein als der HST.
  3. Säuglinge oder Kinder mit Sauerstoffsubstitution innerhalb der vorangegangenen 6 Monate.
- Nicht nötig ist ein HST bei Säuglingen und Kindern mit ansonsten erfolgreicher Sauerstoffgabe. Für diese wird neben einer genauen Überprüfung und Beratung durch einen Spezialisten die Verdopplung der Sauerstoffflussrate während der Flugreise empfohlen.
- CF generell: Es wird eine ausführliche Überprüfung und Beratung durch den behandelnden Spezialisten empfohlen. Alle notwendigen Medikamente sollten im Handgepäck transportiert werden. Eventuell sind ärztliche Atteste aufgrund der Sicherheitsbestimmungen der Fluggesellschaften nötig.
- Asthma generell: Patienten sollten medikamentös so eingestellt sein, dass ihr Asthma nach aktuellen Guidelines der »Global Initiative for Asthma« (GINA) kontrolliert ist. Alle notwendigen Medikamente sollten im Handgepäck transportiert werden. Eventuell sind ärztliche Atteste aufgrund der Sicherheitsbestimmungen der Fluggesellschaften nötig.
- Pneumothorax oder zystische Lungenläsionen in der Vorgeschichte: Kinder mit einem Pneumothorax sollten mit dem Fliegen warten, bis die Kontroll-Röntgenaufnahme 7 Tage (bei spontanem Pneumothorax) bzw. 14 Tage (bei traumatischem Pneumothorax)





nach dem Ereignis einen unauffälligen Thoraxbefund ergibt. Mit den Atemwegen in Verbindung stehende intrapulmonale Zysten sind wegen der Möglichkeit zum Druckausgleich unproblematisch. Für alle anderen intrapulmonalen Zysten mit der Gefahr der Ruptur und möglicher Embolien muss das Risiko individuell abgeschätzt, und die Indikation zur Operation vor einem Flug mit den Eltern besprochen werden.

- Infektionen im Allgemeinen: Als infektiös geltende Kinder mit einer Tuberkulose, Kinder mit nachgewiesener Influenza oder Kinder mit Kontakt zu Patienten mit Verdacht auf oder Diagnose eines »Severe Acute Respiratory Syndrome« (SARS) innerhalb der vorhergehenden 10 Tage sollten auch ohne entsprechende Symptome nicht fliegen. Das Gleiche gilt für symptomatische Kinder aus einem Gebiet mit nachgewiesenen SARS-Fällen.

Für die den Empfehlungen der British Thoracic Society zugrunde liegenden Evidenzklassen wird auf die entsprechende Publikation verwiesen.

## 11.2 Bronchiale Reagibilität

*J. Riedler*

### 11.2.1 Grundlagen der bronchialen Reagibilität

Unter bronchialer Reagibilität versteht man die Reaktion der Atemwege auf verschiedene endogene und exogene Reize. Abgegrenzt davon wird die bronchiale Hyperreagibilität, womit eine verstärkte Reizantwort gemeint ist. Diese Grenze wird meist willkürlich festgelegt, da es keine klare Trennung zwischen »normoreagibel« und »hyperreagibel« gibt. Häufig wird der Begriff Hyperreaktivität synonym für Hyperreagibilität verwendet, obwohl damit eigentlich ein Steilerwerden der Dosis-Wirkungs-Kurve während eines inhalativen Provokationstests beschrieben wird. Eine Hypersensitivität kennzeichnet eine Linksverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve.

Ist eine verstärkte Reizaufnahme im Unterschied zu einer verstärkten Reizantwort gemeint, sollte man von Hyperirritabilität sprechen. Da man allgemein jedoch die Reaktion und nicht die Reizaufnahme misst, erscheint der Begriff Hyperreagibilität geeigneter.

Der Ort der Reaktion sind die Atemwege, weshalb die Bezeichnung Atemwegsreagibilität noch korrekter ist als bronchiale Reagibilität. In der Folge soll die Abkürzung BR diesen Begriff darstellen, während BHR für bronchiale Hyperreagibilität verwendet wird.

#### ■ Geschichte

Das Phänomen der BR wurde erstmals 1921 von Alexander und Paddock unter intravenöser Verwendung von Pilokarpin

beschrieben. Tiffeneau verwendete 1945 bereits den inhalativen Weg, benutzte Acetylcholin und Histamin und beschrieb erstmals eine Provokationsdosis (PD; diese bewirkt einen bestimmten Abfall der Lungenfunktion). Er konnte zeigen, dass bei Patienten mit Asthma bronchiale bereits geringe Dosen von Histamin einen deutlichen Abfall der Lungenfunktion bewirken. Das Ausmaß dieser BHR schien mit dem Schweregrad des Asthmas zu korrelieren. In der Folge wurden verschiedene andere direkte und indirekte Stimuli zum Nachweis der BR verwendet. Die BHR wurde damit zum pathophysiologischen Zentralbegriff des Asthma bronchiale. Auch heute noch hat sie eine Schlüsselrolle in der Asthmadefinition.

#### ■ Klinik und Ätiologie

Die BR ist die Reaktion der Atemwege auf:

- thermische Reize (kalte Luft)
- chemische Reize (O<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>)
- mechanische Reize (Staub, Rauch)
- pharmakologische Reize (Histamin, Acetylcholin, Methacholin, Carbachol, Prostaglandine, β<sub>2</sub>-Blocker)
- Osmolaritätsänderungen der periziliären Flüssigkeit (hyper- und hypotone Lösungen, Hyperventilation, Adenosin-Monophosphat)
- körperliche Belastung

Eine akute Exposition gegenüber all diesen Reizen führt bei Personen mit hyperreagiblen Atemwegen zu einer Zunahme des bronchialen Strömungswiderstandes infolge einer Bronchokonstriktion.

#### ■ ■ Vererbung

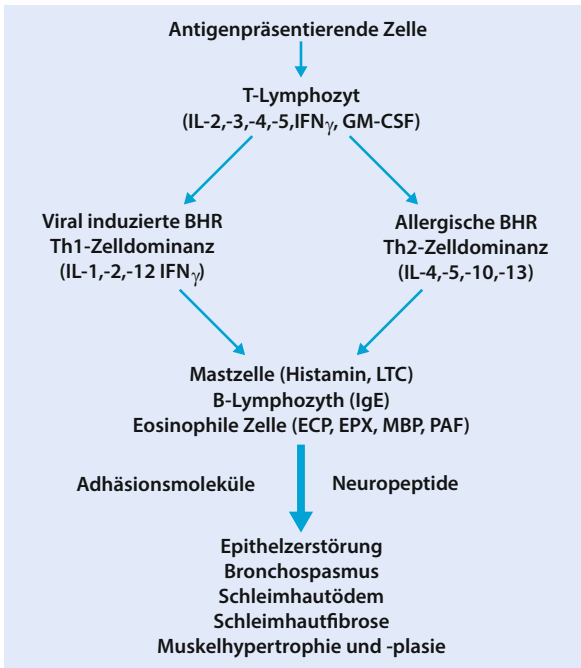
Die Genese der BHR ist nicht gänzlich geklärt. Es scheinen genetische Faktoren sowie Umwelteinflüsse beteiligt zu sein. Bereits bei 4 Wochen alten Säuglingen konnte eine Beziehung zwischen BHR auf Histamininhalation und positiver familiärer Asthmaanamnese gefunden werden. Diese Kinder hatten keine Symptome einer Atemwegsobstruktion. Auch ist die BHR bei monozygoten Zwillingen häufiger als bei dizygoten. Sowohl im klinischen Alltag als auch bei epidemiologischen Studien konnte eine starke Assoziation zwischen BHR und allergischen Symptomen sowie der Höhe des IgE und der Größe der Quaddeln im Pricktest festgestellt werden. Mehrere Genloci und mehrere verschiedene Gene sind für die Vererbung der Atopie und der BHR verantwortlich. Einige Untersucher konnten eine gemeinsame Vererbung der Bereitschaft zur Bildung von IgE im Serum und der BHR bei Geschwistern mit Asthma finden.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass Knaben häufiger hyperreagible Atemwege haben als Mädchen. Diese Situation ändert sich mit Beginn der Pubertät, wenn sich die Knabenwendigkeit verliert. Als Ursache dafür werden hormonelle Veränderungen vermutet. Der Einfluss des Geschlechts ist jedoch eher von geringem Ausmaß.

#### ■ ■ Umweltfaktoren

Unterschiedliche Umweltfaktoren können bei bereits bestehender BHR eine temporäre Zunahme bewirken. So fand sich





■ **Abb. 11.22** Zelluläre und humorale Mechanismen der bronchialen Hyperreagibilität

bei erwachsenen Asthmatikern eine signifikante, wenn auch klinisch geringe Zunahme der BR auf Methacholin bei geringer Zunahme von  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2$  und Rauch in der Umgebungsluft. Der Einfluss des Passivrauchens auf die BR ist komplex. Bei Neugeborenen von Müttern, die während der Schwangerschaft geraucht haben, wurden engere Atemwege festgestellt. Andere Untersucher fanden erhöhte Nabelschnur-IgE-Werte bei Säuglingen, die in utero dem Passivrauchen ausgesetzt waren. Enge Atemwege und eine Atopie können die Entstehung der BHR verursachen oder zumindest begünstigen. Auch bei Klein- und Schulkindern werden vermehrte Asthmasymptome und Symptome einer unspezifischen Irritation der oberen und unteren Atemwege beobachtet, wenn diese dem Passivrauchen ausgesetzt sind. Passivrauchen erhöht die Prävalenz von respiratorischen Infekten, welche mit der Entstehung von BHR und Asthma in Verbindung gebracht werden.

Bei Kindern, die eine RSV-Bronchiolitis durchgemacht hatten, konnte 5–10 Jahre später eine BHR festgestellt werden. Mit der Verbesserung der Lungenfunktionsuntersuchungen beim Säugling konnten prospektive Kohortenstudien etabliert werden und Messungen der BR schon in den ersten Lebensmonaten erfolgen. Damit ließ sich bei einem Großteil der Kinder bereits vor den ersten respiratorischen Infekten mit Atemwegsobstruktion eine BHR oder eine verminderte Lungenfunktion nachweisen. Die Kinder kamen also mit engeren oder hyperreagiblen Atemwegen zur Welt, hatten dadurch häufiger Atemwegsinfekte und zeigten dabei obstruktive Atemgeräusche. Andere Autoren fanden bei Kindern mit rezidivierenden Atemwegsobstruktionen mehrere Jahre nach einer serologisch nachgewiesenen RSV-Bronchiolitis erhöhte

spezifische IgE gegen Ei und gegen Inhalationsallergene im Vergleich zu Kindern, die keine RSV-Infektion durchgemacht hatten oder auch Kindern, die keine rezidivierenden Atemwegsobstruktionen nach einer solchen Infektion entwickelten. Es ist unklar, ob die Viruserkrankung bei diesen Kindern die Entstehung einer Allergie bewirkt oder ob diese Kinder bereits vor der Virusinfektion eine erhöhte Allergieprädisposition hatten.

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass RS- und Rhinoviren nach experimenteller Inokulation über Wochen in Epithelzellen persistieren können und auch bei Ausbleiben stärkerer entzündlicher Reaktionen über die Bildung und Ausschüttung von Zytokinen eine BHR bewirken können.

Mittels PCR ließ sich bei 64% der untersuchten asthmatischen Kinder während Asthmaepisoden ein Virus nachweisen. Bei Kleinkindern überwiegen RS-, Rhino- und Parainfluenzaviren, bei größeren Kindern Rhino-, Adeno-, und Influenzaviren. Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1 und ein gestörtes protektives Interferon- $\alpha$  scheinen für eine verstärkte Adhäsion dieser Viren auf dem respiratorischen Epithel verantwortlich zu sein.

Wie nach Virusinfekten kann die BR auf direkte und indirekte bronchiale Stimuli bei allergischen Asthmapatienten während und nach einer Allergenexposition für mehrere Wochen erhöht sein. Dies konnte für Patienten mit Gräserpollenallergie und Hausstaubmilbenallergie gezeigt werden. Umgekehrt sank die BR auf indirekte Reize bei Patienten mit Milbenallergie während eines mehrwöchigen Aufenthalts in milbenarmer oder milbenfreier Umgebung deutlich ab. Eine frühe Hausstaubmilbensensibilisierung ist meist mit einer späteren BHR assoziiert.

#### ■ Pathophysiologie

Bei der Entstehung der BR spielen mehrere Faktoren eine Rolle, die in verschiedenen Stadien der BR von unterschiedlicher Bedeutung sein können. Involviert sind Epithelzerstörung, Entzündungszellen und Mediatoren, cholinerge und nichtcholinerge Nervenreflexe, und v.a. immunologische Prozesse. Grundsätzlich sind diese Vorgänge bei viral oder allergen induzierter BR sehr ähnlich (■ Abb. 11.22).

Die immunologischen Vorgänge bewirken bei entsprechend sensibilisierten Personen eine messbare Bronchokonstriktion, wenn ein Allergen inhaliert wird, was die Basis für die BHR gegen Allergene darstellt. Neben der akuten Bronchokonstriktion durch bereits vorhandene Mediatoren kommt es bei der Exposition gegenüber einem Allergen jedoch auch zur Ausbildung einer späten entzündlichen Reaktion in der Atemwegsschleimhaut, die auch zu einer Steigerung der Bronchienempfindlichkeit gegenüber anderen Stimuli wie Hyperventilation, körperlicher Belastung oder Inhalation von hypo- oder hypertonen Lösungen führt. Diese Stimuli bewirken durch Wasserverlust in der Mukosa und Submukosa die Entstehung eines osmotischen Gradienten an den bereits vorhandenen Entzündungszellen, v.a. an den Mastzellen, was zu einer verstärkten Ausschüttung von Mediatoren und einer nachfolgenden Bronchokonstriktion führt. Im Unterschied zur Inhalation eines Allergens kommt

es jedoch bei diesen nichtallergischen Reizen zu keiner Spätreaktion und damit zu keiner chronischen Entzündung. Diese Form der BHR ist also an das Vorhandensein von bestimmten Entzündungszellen und deren Mediatoren gebunden und damit sehr spezifisch für Asthma bronchiale.

Der Neurotransmitter des exzitatorischen cholinergen Systems ist Acetylcholin, der des inhibitorischen adrenergen Systems Noradrenalin. Neben den cholinergen und adrenergen Nerven sind an der Entstehung der BR auch nichtadrenerge und nichtcholinerge Nerven beteiligt. Letztere schütten durch lokale Axonreflexe sensorische Neuropeptide (Neurokinin A, Substance-P, Calcitonin Gene-Related Peptid) aus, die als lokale endogene Bronchokonstriktoren wirken. Diese Peptide regulieren neben der glatten Muskulatur auch die Schleimproduktion, den Tonus der Gefäßmuskulatur und die Schleimhautpermeabilität. Virusinfekte können über eine gesteigerte Ausschüttung von Bradykininen C-Fasern der nichtadrenergen und nichtcholinergen Nerven stimulieren. Im Rahmen eines solchen Virusinfekts kann es auch zur Schädigung des respiratorischen Epithels kommen. Gesunde Epithelzellen produzieren u.a. ein Neuropeptid degradierendes Enzym (NDP). Diese Produktion ist durch virale Zellschädigung nicht möglich, weshalb Neuropeptide in den Atemwegen bei Virusinfekten nicht oder nur erschwert abgebaut werden können.

Durch die Epithelschädigung kommt es außerdem zur Freilegung von Nervenrezeptoren, so genannten Irritant-Rezeptoren oder von marklosen C-Faserendigungen. Durch ihre Stimulierung wird ein vagaler Reflex angebahnt oder es tritt eine Freisetzung von Neuropeptiden ein. Durch die Beeinträchtigung der Schrankenfunktion können Allergene leichter in die Submukosa gelangen und sich an mit IgE besetzte Mastzellen oder antigenpräsentierende Zellen binden.

### 11.2.2 Erkrankungen mit gesteigerter bronchialer Reagibilität

Zu den Erkrankungen mit gesteigerter bronchialer Reagibilität (BHR) gehören:

- Asthma bronchiale
- Chronische oder rezidivierende Bronchitis
- Zystische Fibrose
- Bronchopulmonale Dysplasie
- Allergische Rhinokonjunktivitis

Die BHR ist Bestandteil vieler Asthmadefinitionen und stellt einen zentralen pathophysiologischen Aspekt des Asthma bronchiale dar. Dennoch kann nicht bei jedem Patienten, der klinisch als asthmakrank eingestuft wird, eine BHR nachgewiesen werden. Dies kann an der Methode zur Messung der BHR oder an der Definition von Asthma liegen. In klinischen Untersuchungen und Studien werden häufig andere Definitionen verwendet als in epidemiologischen Studien. Bei Patienten mit chronischem schwerem Asthma gelingt der Nachweis einer BHR fast immer, während Patienten mit gelegentlichem leichtem Pfeifen in den Atemwegen nur zu gewissen Zeiten

eine meist nur leicht gesteigerte BR zeigen. Aus diesem Grund hängt die Sensitivität eines BR-Tests zur Erfassung von Patienten mit Asthma auch vom Schweregrad der Erkrankung sowie vom Zeitpunkt der Durchführung der BR-Messung in Bezug auf die Asthmasymptome ab. In epidemiologischen Studien sind die Sensitivitäten geringer (30–50%) als in klinischen Laborstudien (70–100%). In epidemiologischen Studien wird meist eine Punktprävalenz (Messung der BR) mit einer Zeitprävalenz (Anzahl der Asthmasymptome im letzten Jahr) verglichen, was neben der häufig weniger genauen Definition von Asthma und ungenaueren Charakterisierung von Asthmapatienten in Feldstudien die geringere Sensitivität erklärt.

Direkte Provokationen (Histamin, Methacholin) werden allgemein für sensitiver als indirekte Provokationen (Kaltluftprovokation, Laufbelastungen, Inhalation von hyper- oder hypotonen Lösungen, Mannitolpulver, Adenosinmonophosphat) gehalten. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass gut standardisierte indirekte Provokationen eine sehr hohe Sensitivität von 90–95% erreichen. Umgekehrt gelten indirekte Tests als spezifischer für Asthma (90–100%), d.h. es treten weniger falsch-positive Ergebnisse auf. Dies erklärt sich durch die Beteiligung von für Asthma spezifischen Entzündungszellen und ihren Mediatoren bei den indirekten Provokationsverfahren. Die asymptotische BHR, also der Nachweis von gesteigerter BR ohne Symptome einer Atemwegsobstruktion, tritt häufiger bei Messung der BR mittels direkter Provokation auf. Bei manchen Personen geht die BHR späteren Asthmasymptomen voraus und stellt damit bereits ohne Symptome einen Teil des Asthmasyndroms dar. Auch konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass viele Patienten mit so genannter asymptotischer BHR ihre Asthmasymptome einfach nicht wahrnehmen, also in Wirklichkeit Asthmatiker sind. Bei diesen Patienten hilft der objektive Test der BHR, die subjektive Empfindung und damit Darstellung des klinischen Zustandes zu relativieren.

Es gibt außer Asthma bronchiale andere chronische Atemwegserkrankungen, wie die Zystische Fibrose, die bronchopulmonale Dysplasie und bestimmte Virusinfektionen der unteren oder manchmal auch der oberen Atemwege sowie allergische Erkrankungen, wie die allergische Rhinokonjunktivitis, die mit einer BHR einhergehen. Bei erwachsenen Patienten kommt die COPD hinzu.

### 11.2.3 Indikationen zur Messung der bronchialen Reagibilität

Die ► Übersicht zeigt die Indikationen zur Messung der BR bei klinischen und epidemiologischen Untersuchungen. Klinisch besonders hilfreich erscheint die Erfassung der BR bei Patienten mit normaler Lungenfunktion und Symptomen, die auf Asthma bronchiale hinweisen. Manchmal kann bei Kindern ein chronischer Husten ohne Infektzeichen das alleinige Symptom von Asthma darstellen. Eine negative Methacholinprovokation lässt ein Asthma eher ausschließen, während z.B. ein positives Ergebnis in der Kaltluftprovokation oder nach Inha-

lation von hypertoner Kochsalzlösung ein Hinweis auf ein vorliegendes Asthma ist. Auch bei der Vermutung eines psychogenen Hustens wird ein negativer BR-Test die Annahme eher bestätigen. Eine Fahrradergometrie oder eine standardisierte Laufbelastung helfen meist recht eindrucksvoll, zwischen einem belastungsinduziertem Asthma und Dyspnoezuständen bei schlechtem körperlichem Trainingszustand zu unterscheiden.

### Indikationen zur Messung der bronchialen Reagibilität

#### A. Klinische Indikationen:

- Erfassung einer möglichen Asthmadignose bei Kindern mit respiratorischen Symptomen bei normaler Lungenfunktion (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz)
- Abklärung von Atemnot oder Husten bei körperlicher Anstrengung (Bestätigung oder Ausschluss eines belastungsinduzierten Asthma bronchiale)
- Erfassung der Medikamentenwirkung

#### B. Epidemiologische Indikationen:

- Erfassung der Prävalenz der BHR in der Bevölkerung
- Erfassung der Prävalenz des belastungsinduzierten Asthma bronchiale in der Bevölkerung
- Hypothesengenerierung verschiedener Atemwegserkrankungen
- Erfassung der BHR als objektiver Marker für Asthma bei Vergleichen unterschiedlicher Populationen und über längere Zeiträume

#### C. Wissenschaftliche Indikationen:

- Hilfe zum besseren Verständnis von pathophysiologischen Mechanismen verschiedener Atemwegserkrankungen
- Entwicklung neuer Medikamente gegen Asthma bronchiale
- Erfassung der Effektivität von Präventivmaßnahmen bei Asthma bronchiale

#### B. Indirekte Provokationen:

- Hyperventilation trockener und kalter Luft (Kaltluftprovokation)
- Inhalation von 4,5%iger Kochsalzlösung (hypertone Kochsalzprovokation)
- Inhalation von destilliertem Wasserdampf (ultraschallvernebelte destillierte Wasserprovokation)
- Körperliche Belastung am Fahrradergometer (Ergometerbelastung)
- Körperliche Belastung am Laufband (Laufbandbelastung)
- Freies Laufen (freie Laufbelastung)
- Adenosinmonophosphat (Adenosinprovokation)
- Mannitolpulver (Mannitolprovokation)

Häufig wird zwischen einer spezifischen und einer unspezifischen BR unterschieden. Erstere beschreibt die Reaktion der Bronchien auf Allergene, letztere die auf thermische, chemische, mechanische oder pharmakologische Reize sowie auf Osmolaritätsänderungen der periziliären Flüssigkeit. Empfehlenswert ist jedoch, nicht die Bezeichnung spezifisch und unspezifisch zu verwenden, sondern vielmehr von einer BR auf den jeweiligen Reiz zu sprechen, also z.B. BR auf Hausstaubmilben, auf Histamin oder auf hypertone Kochsalzlösung.

In der Kinderpneumologie gilt die inhalative Provokation mit einem Allergen als obsolet, weil es dabei zum Auslösen einer Spätreaktion in den Atemwegen kommt. An dieser Spätreaktion 3–12 h nach der Provokation sind Entzündungszellen beteiligt, die gemeinsam mit ihren Mediatoren eine chronische Entzündung und eine Steigerung der BR für mehrere Wochen bewirken können. Solche Spätreaktionen wurden bei Provokationen mit anderen Reizen bisher nicht beschrieben. Anwendung finden spezifische Provokationen v.a. in der Diagnostik berufsbedingter Erkrankungen.

Zum Nachweis der BR auf nichtallergische Reize stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die unterschiedlich gut standardisiert sind und auf dem gemeinsamen Prinzip beruhen, nach Einwirkung eines standardisierten Reizes die resultierende Bronchokonstriktion mit Lungenfunktionsmessung zu quantifizieren und gemäß dem Ausmaß dieser Veränderung auf den Grad der BR Rückschlüsse zu ziehen.

## 11.2.4 Methoden zur Messung der bronchialen Reagibilität

Die ► Übersicht zeigt die Messmethoden.

### Methoden zur Messung der bronchialen Reagibilität

#### A. Direkte Provokationen:

- Inhalation von Methacholin (Methacholinprovokation)
- Inhalation von Histamin (Histaminprovokation)
- Inhalation von Carbachol (Carbacholprovokation)

### Direkte Provokationen

Die am häufigsten angewandten Methoden sind die Inhalation von Methacholin oder Histamin.

#### Methacholinprovokation

Mehrere Methoden sind standardisiert, wovon sich zwei besonders etabliert haben. Bei der von Cockcroft beschriebenen Provokation wird aus kristallinem Methacholinpulver und 0,9% NaCl eine Lösung hergestellt, die mittels Kompressionsvernebler inhaliert wird. Die Konzentrationen werden von 0,03 mg/ml bis 16 mg/ml in 10 Verdopplungsstufen hergestellt und von jeder Konzentration werden 3 ml für 2 min ver-

## 11.2 · Bronchiale Reagibilität

nebelt. Für den Kompressionsvernebler wird gefordert, dass der mediane Massendurchmesser zwischen 1 und  $3,6 \mu\text{m}$  liegt und mindestens  $0,15 \text{ ml/min}$  vernebelt werden können. Mundstück oder Gesichtsmaske werden verwendet.  $\text{FEV}_1$  wird 2-mal vor der Belastung (der bessere der beiden Werte wird verwendet, die beiden Werte sollten sich um nicht mehr als 10% unterscheiden) und nach Inhalation der 0,9%igen NaCl-Lösung sowie der jeweiligen Konzentrationsstufen gemessen.

Bei der zweiten gut standardisierten Methode nach Chai werden 5 Konzentrationen von Methacholin (0,062, 0,25, 1, 4 und  $16 \text{ mg/ml}$ ) hergestellt und jeweils  $2 \text{ ml}$  in einem Kompressionsvernebler und einem Dosimeter verwendet. Der Dosimeter wird manuell oder automatisch durch die Inhalation getriggert. Der Proband soll langsam einatmen und den Atem für  $5 \text{ s}$  anhalten. Dieses Manöver wird 5-mal wiederholt, wobei die Atemzüge einem inspiratorischen Vitalkapazitätsmanöver entsprechen sollen. Diese Methode ist für Kinder  $>6$  Jahren nicht geeignet.

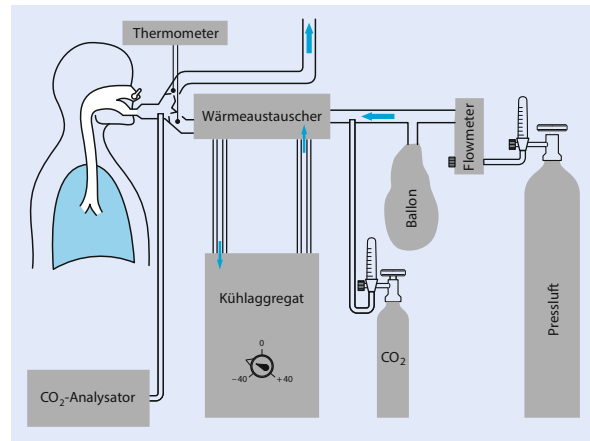
Der Test wird beendet, wenn  $\text{FEV}_1$  um  $>20\%$  abfällt bzw. die höchste Konzentration erreicht wurde. Die Konzentration der Provokationslösung, bei der es zu einem 20%igen Abfall des  $\text{FEV}_1$  kommt, wird durch Interpolation der letzten beiden Dosisstufen errechnet und als  $\text{PC}_{20}$  angegeben. Grob orientierend gilt, dass eine  $\text{PC}_{20} <1 \text{ mg/ml}$  als Hinweis für eine ausgeprägte BHR angesehen wird,  $1\text{--}4 \text{ mg/ml}$  entspricht einer milden Reaktion und  $>4 \text{ mg/ml}$  einem grenzwertig positiven Befund. Andere Autoren stufen eine  $\text{PC}_{20} <8 \text{ mg/ml}$  als positives Ergebnis ein.

### Histaminprovokation

Histamin ist ein wichtiger inflammatorischer Mediator beim Asthma bronchiale und führt durch direkte Muskelkontraktion zur Atemwegsobstruktion. Generell wird Histamin bei Provokationen gut vertragen, in höherer Dosierung kann es jedoch Husten, Flush und Kopfschmerzen auslösen. Bei der Yan-Methode wird Histamin in steigenden Konzentrationen aus Glasverneblern mit Zerstäubern inhaliert. Die Methode ist einfach und gut standardisiert und wird gerne bei epidemiologischen Untersuchungen eingesetzt. Andere Autoren verwenden Histamin mit Düsenverneblern oder Aerosolreservoirs (mit identen Protokollen wie für Methacholin). Bei der Reservoir-Methode wird die Inhalation mittels vertiefter Ruheatmung so lange durchgeführt, bis der Beutelinhalt aufgebraucht ist. Ein Lufteinzug (air entrainment) wie bei Verneblern mit dadurch entstehenden unterschiedlichen Verdünnungen der Provokationslösung bei unterschiedlichen Atemzugvolumina wird dadurch verhindert. Das macht die Vergleichbarkeit der Methode in unterschiedlichen Lebensabschnitten besser.

### Indirekte Provokationen

Zu den indirekten Provokationen zählen die Hyperventilation von trockener kalter Luft, verschiedene Formen von körperlicher Belastung (Fahrradergometer, Laufband, freies Laufen), die Inhalation von hypo- oder hypertonen Lösungen, von Mannitolpulver und von Adenosinmonophosphat.



▣ Abb. 11.23 Ausrüstung für eine Kaltluftprovokation

### Hyperventilation von trockener kalter Luft (Kaltluftprovokation)

Physiologischerweise wird inhalierte trockene, kalte Luft in den oberen und unteren Atemwegen sehr schnell auf Alveolarbedingungen bezüglich Wassergehalt und Temperatur gebracht. Es kommt dabei in der Atemwegsschleimhaut zu einem Temperatur-, aber v.a. Flüssigkeitsverlust. Zwischen dem Flüssigkeitsfilm auf dem Atemwegsepithel und der Schleimhaut und Submukosa entsteht ein osmotischer Gradient, der zu Flüssigkeitsverschiebungen führt. Unterschiedliche Chloridkanäle sind für die Volumenregulation der Epithelzelle, der Mastzelle und vermutlich auch der Nervenzelle verantwortlich.

Die Inhalation trockener und kalter Luft kann entweder als single step für eine fixe Zeit ( $4 \text{ min}$ ) mit einer fixen Hyperventilationsrate ( $75\%$  der maximalen Minutenventilation) oder als multiple step für mehrere fixe Zeiteinheiten, jedoch mit ansteigender Atmungsintensität durchgeführt werden.  $\text{CO}_2$  in der Einatemluft wird kontinuierlich gemessen und wird manuell nach Bedarf ergänzt, um das Kind während der gesamten Provokation eukapnisch zu halten. Eine spezielle und etwas aufwendige Ausrüstung ist daher für diese Form der Bronchusprovokation notwendig (▣ Abb. 11.23).  $\text{FEV}_1$  wird vor der Provokation und  $3 \text{ min}$  nachher gemessen. Ein Abfall des  $\text{FEV}_1$  von  $9\%$  nach der Provokation im Vergleich zum Ausgangswert wird als Grenze zwischen normo- und hyperreagibel angesehen.

Mit der Single-step-Kaltluftprovokation steht eine sehr verlässliche, ausreichend standardisierte, gut reproduzierbare Methode zur Messung der BR zur Verfügung. Allerdings ist derzeit ein entsprechendes Gerät kommerziell nicht verfügbar.

### Körperliche Belastungstests

Wie bei der Kaltluftprovokation ist der Stimulus für die Bronchokonstriktion bei den körperlichen Belastungstests (Fahrradergometerbelastung, Laufbandbelastung, freie Laufbelastung) die Hyperventilation von trockener Luft. Auch die

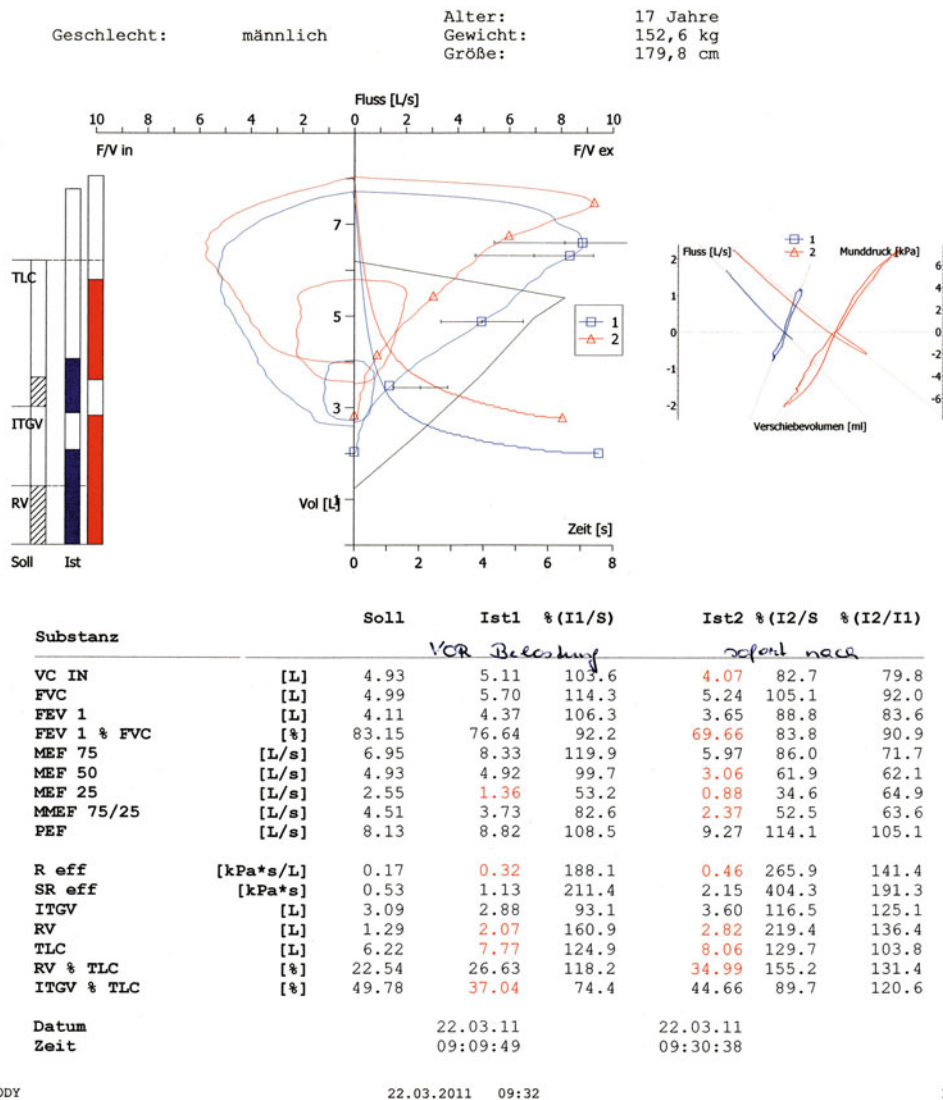


Abb. 11.24a, b Fahrradbelastung nach standardisiertem Protokoll bei 17-jährigem Jugendlichen mit starkem Übergewicht und Atemnot bei mittelstarken körperlichen Belastungen. Es kommt nach 6-minütiger Belastung zum Absinken des FEV<sub>1</sub> um 16% (a)

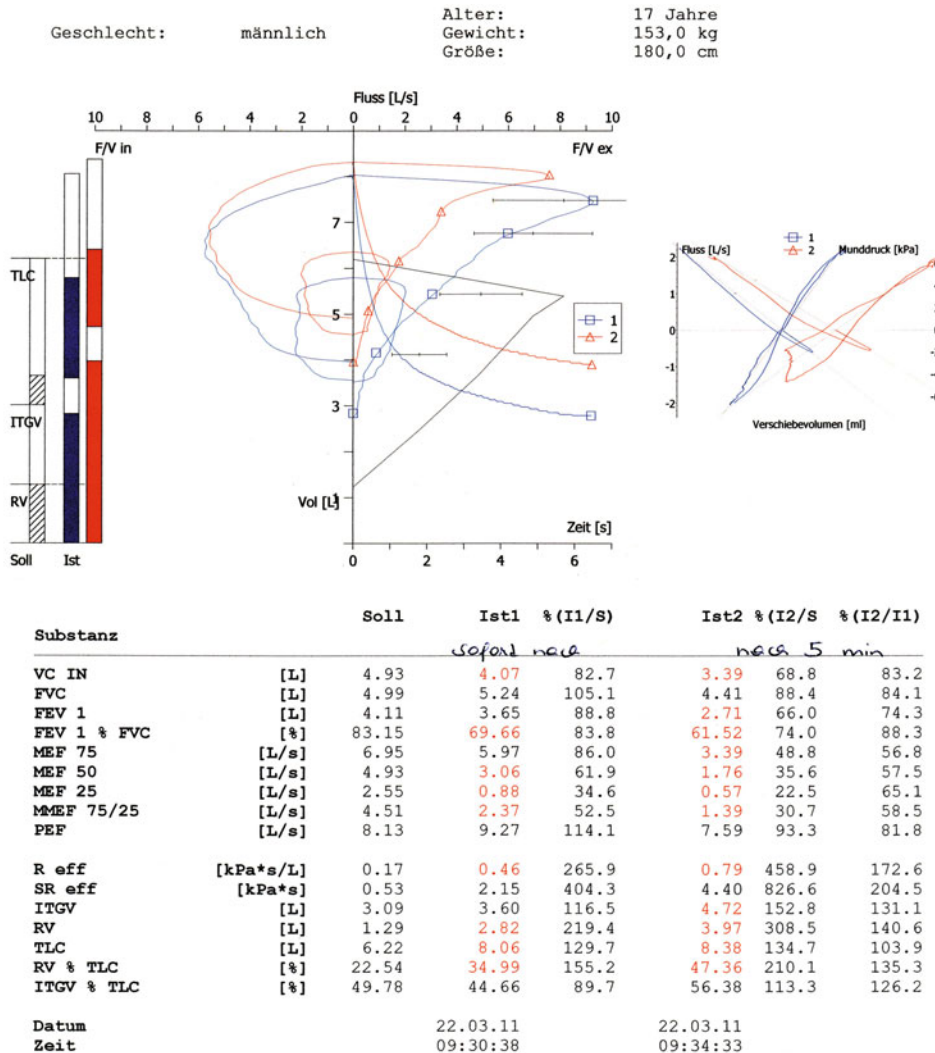
dabei involvierten Mechanismen sind im Wesentlichen dieselben. Das Ausmaß der BR hängt von der Art, der Intensität sowie der Dauer der körperlichen Belastung ab. Für Laboruntersuchungen gibt es gut standardisierte Protokolle zur Durchführung einer Fahrradergometrie oder einer Laufbandbelastung. Die freie Laufbelastung eignet sich eher für epidemiologische Studien, muss jedoch unbedingt ebenso gründlich standardisiert durchgeführt werden. Während die Sensitivität dieser Form der BHR zum Nachweis von Asthma für die gut standardisierten Fahrradergometerbelastungen und Laufbandbelastungen vergleichbar jener anderer indirekter Bronchusprovokationen ist, liegt sie für die freie Laufbelastung deutlich niedriger. Der Grund dafür liegt in der schlechteren Standardisierbarkeit dieser Methode, insbesondere der Feuchtigkeit und Temperatur der inhalierten Luft.

Die Fahrradbelastung hat gegenüber der Laufbandbelastung den Vorteil, dass die Anstrengungsarbeit nicht vom Körpergewicht des Kindes abhängt. Mit beiden Methoden kann zusätzlich zur Messung der Lungenfunktion auch der Trainingszustand des Kindes objektiv erfasst werden. Dies hilft besonders bei der Unterscheidung zwischen belastungsinduziertem Asthma oder belastungsinduzierten Dyspnoe-Zuständen aufgrund schlechten Trainingszustandes.

Bei allen körperlichen Belastungstests wird das Kind mit 50–70% der maximalen Minutenventilation (falls es gemessen wird) oder mit 80–90% der maximalen Herzfrequenz (220–Alter in Jahren), zumindest während der letzten 4 min belastet. Manchmal wird dies mit ansteigender Belastungsintensität durchgeführt. Die Belastung sollte nicht länger als 6–8 min dauern, da es bei längerer Anstrengung wieder zu einer



## 11.2 · Bronchiale Reagibilität



b BODY

22.03.2011 09:34

1/1

■ Abb. 11.24a, b (Fortsetzung) 5 min später um 26% (b) gegenüber der Ausgangssituation

Abschwächung der Bronchokonstriktion kommen kann (■ Abb. 11.24). Am Laufband wird meist mit 5–7 km/h und 10% Steigung für 4 min nach langsamerem Beginn über 2 min belastet. Die Intensität wird so gewählt, dass die gewünschte Herzfrequenz erreicht wird.

Folgende Bedingungen sollten für die erwähnten Belastungstests erfüllt sein:

- Die Umgebungsluftfeuchtigkeit und -temperatur sollten gemessen und die Provokation nur durchgeführt werden, wenn der absolute Wassergehalt nicht mehr als 10 mg/l Luft beträgt. Dies entspricht einer Luftfeuchtigkeit von 50% bei 23°C bzw. einer niedrigeren Temperatur bei höherer Feuchtigkeit (Umrechnungstabellen verwenden).
- Nasenklemmen sollten getragen werden.
- Kontinuierliche Messung der Herzfrequenz während der gesamten Belastung.

■ FEV<sub>1</sub>-Messungen sind PEF-Messungen vorzuziehen.

■ Ein FEV<sub>1</sub>-Abfall von 13% 5 min nach der Belastung gilt als optimaler Cut-off-Punkt zwischen normo- und hyperreagibel, mit 63% Sensitivität und 94% Spezifität.

### Hypertone Kochsalzprovokation

Zur Durchführung dieses Tests wird 4,5%ige NaCl-Lösung mittels eines Ultraschallverneblers nach standardisiertem Protokoll inhaliert. Die Standardisierung bezüglich Verneblerleistung und Aerosolteilchengröße wurde für die Ultraschallvernebler Timeter MistO2gen, Timeter Compuneb 500 und De Vilbiss 99 sowie De Vilbiss 2000 durchgeführt. Bei Verwendung anderer Inhaliergeräte müssen diese Charakteristika bestimmt werden, da verschiedene Gerätemarken recht unterschiedliche Verneblerleistungen und Aerosolteilchengrößen aufweisen.

### Hypertone Kochsalzprovokation

Nachname: ..... Geschlecht: .....  
 Vorname: ..... Größe: .....  
 Geb.datum: ..... Gewicht: .....  
 Diagnose: ..... Datum: .....  
 Letztes Medikament: ..... Zeit: .....

#### Lungenfunktion

FEV<sub>1</sub> (Ist l) .....  
 FEV<sub>1</sub> (Soll l) .....  
 FEV<sub>1</sub> (Ist %) .....  
 FEV<sub>1</sub>-Variabilität % .....  
 15%-Abfall-Grenze FEV<sub>1</sub> (Ist l) .....  
 Gewicht von Aerosolkanister mit Schlauch vor Provokation .....  
 Gewicht " " nach " " .....  
 Differenz (vernebelte Menge) .....  
 Nebulatoroutput (ml/min) .....

#### Provokationstest

	FEV <sub>1</sub> (1)	FEV <sub>1</sub> (2)	% Abfall FEV <sub>1</sub>	Dosis ml
30 s 4,5% NaCl	.....	.....	.....	.....
1 min "	.....	.....	.....	.....
2 min "	.....	.....	.....	.....
4 min "	.....	.....	.....	.....
8 min "	.....	.....	.....	.....

PD 15 FEV<sub>1</sub>: ..... ml 4,5% NaCl  
 PT 15 : ..... min

■ **Abb. 11.25** Protokollbogen für eine hypertone Kochsalzprovokation

Vor der Inhalation wird FEV<sub>1</sub> gemessen, andere Lungenfunktionsparameter sind nicht unbedingt notwendig. Die 4,5%ige NaCl-Lösung wird anfänglich für 0,5 min im Sitzen inhaliert und 60 s danach wiederum FEV<sub>1</sub> gemessen. Die darauffolgenden Inhalationsperioden betragen 1, 2, 4 und 8 min und nach jeder Zeiteinheit wird FEV<sub>1</sub> erneut gemessen (■ Abb. 11.25). Die Inhalation wird beendet, wenn FEV<sub>1</sub> um mehr als 15% vom Ausgangswert abfällt oder eine kumulative Inhalationsdauer von 15,5 min erreicht wurde. Während der Inhalation werden Nasenklemmen verwendet. Die Gesamtmenge des vernebelten Aerosols wird durch Abwiegen des Aerosolbehälters samt Verneblerschläuchen vor Beginn und nach der letzten Stufe der Inhalation ermittelt. Die Menge der hypertonen Kochsalzlösung, welche einen Abfall des

FEV<sub>1</sub> um 15% gegenüber dem Ausgangswert bewirkt (PD15), wird durch lineare Interpolation der letzten beiden Inhalationsperioden errechnet. Kommt es zu keinem 15%igen FEV<sub>1</sub>-Abfall, wird als Maß der BR die Wirkungs-Dosis-Ratio angegeben (maximaler FEV<sub>1</sub>-Abfall in %/vernebelte Gesamtmenge in ml). Da nachgewiesen wurde, dass größere Kinder während der Inhalation auch mehr hypertone Kochsalzlösung durch den Ultraschallvernebler inhalieren als kleinere Kinder, erscheint zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Kindern verschiedenen Alters ein größenkorrigiertes Maß der BR notwendig. Dies kann mit der Bestimmung der PT15 erfolgen, jener kumulativen Inhalationszeit, die benötigt wird, um einen 15%igen FEV<sub>1</sub>-Abfall zu erreichen.

## 11.2 · Bronchiale Reagibilität

Bei einzelnen Kindern kommt es während der Inhalation zu Husten, der jedoch meist nur von kurzer Dauer ist. Die Methode hat sich als sehr sicher und ungefährlich erwiesen. Sie ist technisch nicht sehr aufwendig und hat sich besonders auch für epidemiologische Studien bewährt. Sie bietet zusätzlich noch den Vorteil, auf nichtinvasive Weise im während der Provokation abgehusteten Sputum Zellen und Mediatoren bestimmen zu können.

### Mannitolpulver (MTP)

Die Provokation mit Mannitolpulver (MTP) ist die Fortentwicklung der hypertonen Kochsalzprovokation. Das Ziel war eine Verkürzung der Provokationsdauer durch die Verwendung von Pulverkapseln. Die mittlere Dauer der Provokation bei asthmatischen Patienten liegt bei 12 min, in denen 6 Kapseln verwendet werden. Die Mannitolkapseln sind seit kurzem kommerziell erhältlich (Aridol, Pharmaxis, Pharmaceuticals Ltd. Burnham, GB). Die Kapseln werden mit 5, 10, 20 und 40 mg MTP gefüllt und dieses aus einem einfachen kommerziell erhältlichen Trockenpulver-Inhalator (Inhalator, Boehringer Ingelheim) inhaliert. Dabei sollen die Probanden pro Kapsel 1-mal tief einatmen und die Atmung für 5 s anhalten. Die Provokation wird beendet, wenn das FEV<sub>1</sub> um 15% abfällt oder eine kumulative Dosis von 635 mg (18 Kapseln) erreicht wurde. Die Ergebnisse werden als PD15 angegeben, wobei eine PD15 von ≤35 mg MTP als schwere, 36–155 mg als moderate und >155 mg als leichte MTP-BHR angesehen wird.

### Adenosinmonophosphat

Im Unterschied zu Erwachsenen gibt es bei Kindern wenige Studien zur Provokation mit Adenosinmonophosphat (AMP). Asthmatische Kinder lassen sich damit von solchen mit anderen obstruktiven Erkrankungen und von gesunden Kindern mit einer Spezifität und Sensitivität von >80% unterscheiden. Es scheint eine engere Beziehung zwischen AMP und Inflammation der Atemwege zu bestehen als für Methacholin, da asthmatische Kinder mit Hausstaubmilbenallergie in sehr hausstaubmilbenarmer Umgebung eine deutliche Reduktion ihrer AMP-Empfindlichkeit im Unterschied zur Methacholinempfindlichkeit zeigten. AMP-Provokationen können mit demselben Equipment und denselben Protokollen wie für Methacholintests durchgeführt werden. AMP wird dafür in gepuffert 0,9%NaCl-Lösung mit Konzentrationen zwischen 3,125 und 400 mg/ml hergestellt. Üblicherweise wird ein positives Ergebnis als PC20 AMP <200 mg/ml definiert. In einer sehr aktuellen Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse eines standardisierten Broncholysetests mit der AMP PC20 bei Kindern enger korrelierten als mit Methacholin PC20.

### Voraussetzung und Vorsichtsmaßnahmen für alle Provokationsverfahren

Folgende Punkte müssen vor Durchführung eines Provokationsverfahrens erfüllt sein:

- Kein unterer Atemwegsinfekt in den letzten 4 Wochen
- Normaler Auskultationsbefund über dem Thorax

- Entsprechend verlässliches, reproduzierbares Lungenfunktionsmanöver bzw. alternative gut standardisierte Endpunkte
- Keine starke Einschränkung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> >65% des Sollwerts)
- Anwesenheit eines Arztes mit Zugang zu einer Notfallausrüstung

Kommt es während der Provokation zu Atemnot oder zu einer positiven Reaktion, soll Salbutamol (200–400 µg mit Dosieraerosol und Inhalationshilfe) gegeben werden.

Folgende Medikamente sollten für eine gewisse Zeit vor der Provokation nicht gegeben werden:

- Kurzzeit-β2-Mimetikum: 8 h
- Langzeit-β2-Mimetikum: 24 h
- Ipratropiumbromid: 24 h
- Leukotrienantagonisten: 24 h
- Antihistaminika: 48 h
- Inhalative Steroide werden meist nicht abgesetzt. Wenn für bestimmte Fragestellungen notwendig, dann sollten sie zumindest 2 Wochen nicht gegeben werden.

### Alternative Endpunkte bei Kleinkindern

Bei Kleinkindern, die noch kein FEV<sub>1</sub>-Manöver verlässlich durchführen können, werden von manchen Autoren andere Endpunkte empfohlen. Diese Parameter sind jedoch für die Praxis deutlich weniger gut standardisiert. Darunter fallen:

- Hörbares Giemen über der Brust und der Trachea
- Anstieg der Atemfrequenz (Tachypnoe)
- Abfall der Sauerstoffsättigung (Desaturation)
- Absinken der transkutanen Sauerstoffspannung
- Anstieg des respiratorischen Widerstandes, gemessen mittels forcierter Oszillationstechnik oder des spezifischen Atemwegswiderstandes im Bodyplethysmografen (evtl. auf dem Schoß der Mutter)

## 11.2.5 Broncholysetest

Die Reversibilität der Atemwegsobstruktion ist ein wichtiges pathophysiologisches Kennzeichen des Asthma bronchiale. Daher wird die Reaktion verschiedener Lungenfunktionsparameter auf die Gabe eines ausreichend dosierten Bronchodilators als nützlicher Test in der Diagnose bzw. im Monitoring eines Kindes mit Asthma angesehen. Häufig wird, v.a. in epidemiologischen Studien, ein Bronchodilatortest durchgeführt, wenn eine bronchiale Provokation aufgrund einer ausgeprägten Atemwegsobstruktion kontraindiziert ist. In dieser Situation wird angenommen, dass ein positiver Broncholysetest (z.B. FEV<sub>1</sub>-Anstieg gegenüber dem Ausgangswert um 12%) Ausdruck einer BHR ist. Von einem positiven Broncholysetest lässt sich allerdings nicht automatisch auf einen positiven Bronchoprovokationstest schließen.

Vor der Gabe des β-Mimetikums wird die Lungenfunktion gemessen. Danach werden 2 bis 4 getrennte Dosen zu je 100 µg eines kurz wirksamen β-Mimetikums (z.B. Salbutamol Dosieraerosol) mit Inhalationshilfe (z.B. Vortex) inhaliert

und 15 min später erneut eine Lungenfunktion durchgeführt. Der Schwellenwert, welcher einen positiven Lysetest definiert, schwankt in unterschiedlichen Empfehlungen und bewegt sich zwischen 10 und 15% FEV<sub>1</sub>-Anstieg gegenüber dem Ausgangswert. Andere Parameter wie MEF<sub>25-75%</sub> oder ähnliche Flowparameter sind stark von der Veränderung des FVCs abhängig und trotz Volumenadjustierung als Endpunkte problematisch und stark variabel. Bei manchen Patienten kommt es trotz fehlendem Anstieg des FEV<sub>1</sub> über den definierten Schwellenwert zu einer subjektiven Verbesserung von obstruktiven Symptomen. Es wird spekuliert, dass der Grund darin liegt, dass tiefe Inhalationen im Zuge des FEV<sub>1</sub>-Manövers das Atemwegskaliber reduzieren können, besonders nach Bronchodilatationen, und dadurch forcierte Atemmanöver ungeeignet sind. Bei diesen Patienten kann es häufig zu einem Anstieg der inspiratorischen Kapazität oder auch einem Abfall des FRC während normaler Atemzugvolumina kommen, die nicht von einer tiefen Inspiration gefolgt sind.

### 11.3 Messung der Entzündungsparameter

F. Horak, A. Zacharasiewicz

#### 11.3.1 Einführung

Viele pädiatrisch-pneumologische Erkrankungen sind u.a. durch eine Entzündungsreaktion charakterisiert. Zur Diagnostik gehört nicht nur die Erfassung struktureller (bildgebende Verfahren) und funktioneller (Spirometrie, Bodyplethysmografie etc.) Veränderungen, sondern auch die Beschreibung der entzündlichen Veränderungen mittels der Inflammometrie. Im Folgenden werden die häufigsten semi-invasiven (induziertes Sputum) und nichtinvasiven (NO in der Ausatemluft, exhalierendes Atemkondensat [exhaled breath condensate, EBC]) Verfahren zur Inflammometrie bei Atemwegserkrankungen beschrieben. Die invasive Messung der Inflammation der Atemwege mittels Bronchialbiopsie und BAL findet sich in ► Kap. 12. Messungen von Parametern im Blut oder Urin (z.B. ECP, EPX) werden aufgrund der mangelnden klinischen Relevanz für respiratorische Erkrankungen hier nicht erwähnt.

#### 11.3.2 Induziertes Sputum

Sputum ist ein Medium, das – richtig gewonnen – Material aus den tiefen Atemwegen darstellt. Da nur bei wenigen Krankheitsbildern mit produktivem Husten (CF, Bronchiektasen, etc.) Sputum spontan expektoriert werden kann, muss zur Sputumanalyse dieses zumeist induziert werden. Das Differenzialzellbild des durch Induktion gewonnenen Sputums korreliert gut mit dem Ergebnis der BAL und gilt somit als semi-quantitativer Test. Jenseits der Inflammometrie hat die Sputuminduktion in der klinischen Routine zur infektiologischen Materialgewinnung Bedeutung; hier kann sie als Alternative zur Bronchoskopie versucht werden, da Material aus den tiefen Atemwegen gewonnen wird (z.B. CF Erregernachweis, Tuberkulosedagnostik).

#### ■ Methode zur Sputumgewinnung: technische Voraussetzungen, Vorbereitung und Durchführung

Die Sputuminduktion erfolgt durch Inhalation einer höherprozentigen NaCl-Lösung mithilfe eines Ultraschall- oder Kompressionsverneblers. Am besten validiert ist die Verwendung eines Ultraschallverneblers. Verschiedene Protokolle nutzen 3–4,5%ige Lösungen, manche in steigender Konzentration, über eine bestimmte Inhalationszeit (15–20 min). Die Indikation zur Sputuminduktion entscheidet, welches Induktionsprotokoll zur Anwendung kommt. Bei bekannter bronchialer Hyperreagibilität oder schweren Lungenfunktionseinschränkungen wird immer mit einem  $\beta$ -Mimetikum vorbehandelt, wie in der Übersicht Beispielprotokoll dargestellt. Wird ohne Prämedikation induziert, kann die Sputuminduktion im Sinne einer bronchialen Hyperreagibilitätsmessung auf hypertone Kochsalzlösung (bei stufenweisem Beginn und gleichzeitiger FEV<sub>1</sub>-Messung während des Vorgangs) gewertet werden (► Abschn. 11.2). Alternativ wird nach Prämedikation in 5 min-Intervallen induziert.

#### Beispielprotokoll – Sputuminduktion mit 3,5%iger hypertoner Kochsalzlösung ohne BHR-Messung

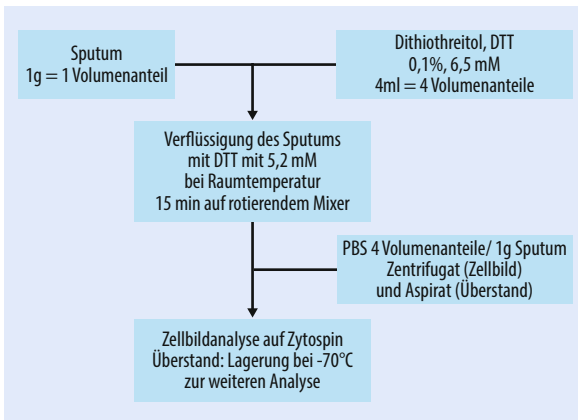
- Baseline FEV<sub>1</sub>: Initial immer Lungenfunktionsprüfung durchführen und individuellen FEV<sub>1</sub>-Wert dokumentieren
- 80% der Baseline: 20% Abfall berechnen, um während der Induktion leichter zu sehen, wann gestoppt werden muss)
- 90% der Baseline: 10% Abfall berechnen, um während der Induktion leichter zu sehen, wann Abfall beginnt.
- Mund spülen: um eine möglichst saubere Probe zu erhalten
- »Post-bronchodilator« FEV<sub>1</sub>: Vor Induktion 2–4 Hübe eines rasch wirksamen  $\beta$ -Mimetikums verabreichen und FEV<sub>1</sub> dokumentieren
- Bei FEV<sub>1</sub> <65% pred: Induktion mit 0,9%iger Kochsalzlösung

Dosis	Spülen	FEV <sub>1</sub>	Sputum?	$\beta$ -Mimetikum?
5 min				
5 min				
5 min				
5 min				

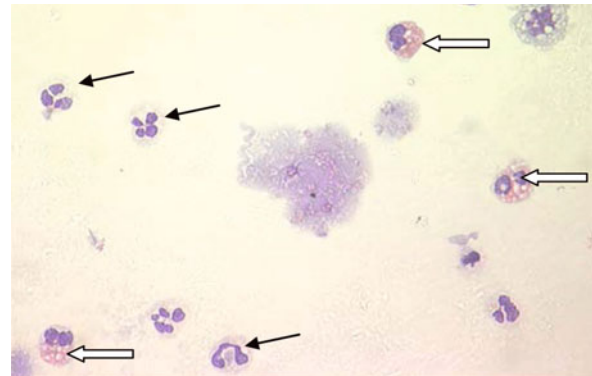
- Bei Abfall des FEV<sub>1</sub> von 20%: 2–4 Hübe Sultanol mit Spacer und Ende der Sputuminduktion
- FEV<sub>1</sub>-Check nach 10 min:

Nach letzter Inhalation 10 min auf weitere Sputumproduktion warten:  
FEV<sub>1</sub> vor Entlassung:  
Sputum Qualität:

## 11.3 · Messung der Entzündungsparameter



■ **Abb. 11.26** Sputumverarbeitung



Eosinophile ←  
Neutrophile: ←

■ **Abb. 11.27** Differenzialzellbild von induziertem Sputum

■ **Tab. 11.7** Lösliche Marker im Sputum von Patienten mit Asthma bronchiale (adaptiert nach Bakakos et al. 2011)

Gruppe des Markers	Marker	Bei Asthma
Zytokine	Tumornekrosefaktor $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	↑ oder ↓
	IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL 12, IL-13	↑
	Granulozyten/Makrophagen colony-stimulation factor (GM-CSF)	↑
Mastzellen-Marker	Histamin, Tryptase	↑
Eosinophilen-Marker	Eosinophiles kationisches Protein (ECP)	↑
	Eosinophil-derived Neurotoxin (EDN)	↑
	Eosinophilen Peroxidase (EPO)	↑
Neutrophilen-Marker	Myeloperoxidase (MPO)	↑
	Neutrophilen-Elastase (NE)	↑
	Humanes Neutrophilen Lipocalin	↑
Andere	Fibrinogen	↑
	Albumin	
	Mucin-like Glykoprotein	
	DNA	
	NO-Derivate	
	Adhäsionsmoleküle (ICAM-1)	
	Metalloproteinasen (TIMP-1)	
	Prokollagen I	
	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	

Die Sputuminduktion ist bei Kindern ab etwa 6 Jahren möglich, bei erfahrenen Untersuchern auch früher, gut akzeptabel und gut verträglich. Aber auch bei Säuglingen kann eine Inhalation hypertoner Kochsalzlösung mit anschließender trachealer Absaugung als abgeänderte Sputuminduktion etwa zur Tbc-Diagnostik zur Anwendung kommen.

■ **Tab. 11.8** Normwerte für Sputum Zellprofil bei Kindern im mittleren Alter von 12,8 Jahren (SD 3,3) (nach Araujo et al. 2011)

Parameter	Asthma	Gesund
N	21	22
Gesamtzellzahl ( $\times 10^6/\text{ml}$ )	1,0 (0,4–1,9)	0,3 (0,2–0,6)
% Neutrophile	15,5 (7,1–28,9)	41,9 (25,0–62,0)
% Eosinophile	2,0 (0,4–11,8)	0,7 (0–1,4)
% Lymphozyten	3,99 (1,7–6,0)	3,0 (2,3–5,3)
% Makrophagen	50,8 (29,5–62,4)	29,0 (19,8–42,6)

Angegebene Werte als Median (25.–75. Perzentile)

Die Verarbeitung des Sputums sollte innerhalb von 2 h (oder gekühlt spätestens nach 9 h) beginnen. Vor der Weiterverarbeitung wird der Sputumanteil vom Speichelanteil getrennt, letzterer wird verworfen (mikroskopische Selektionstechnik). Zur Homogenisierung wird Dithiothreitol (DTT 0,1%, Sputalysin 10%) zugesetzt, das Homogenisat wird zentrifugiert, gefiltert und weiterverarbeitet (■ Abb. 11.26).

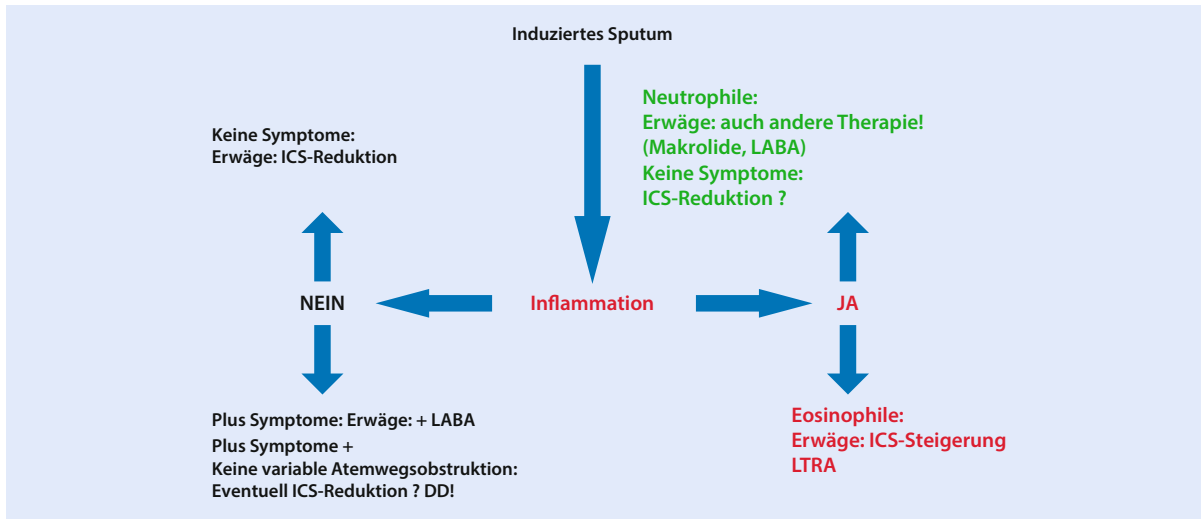
In der Regel wird aus dem gewonnenen Sputum ein Differenzialzellbild angefertigt. Dabei ist sowohl die Gesamtzellzahl als auch die prozentuelle Verteilung der einzelnen Zelltypen wesentlich (Abb. 3). Bei Asthma bronchiale findet man häufig einen erhöhten Anteil von Eosinophilen im Sputum, besonders häufig tritt dies bei unkontrollierten, untertherapierten Patienten auf, wobei manche Autoren auch vermehrt Neutrophile bei nichtatopischen Kindern mit Asthma fanden.

Neben dem Differenzialzellbild können auch eine Reihe löslicher Sputummarker bestimmt werden, welche bei Asthma bronchiale zum Teil erhöht sind (■ Tab. 11.7).

#### ■ Normwerte

■ **Tab. 11.8** zeigt die Normwerte für das Differenzialzellbild im Sputum von Kindern im mittleren Alter von 13 Jahren (Stan-





■ **Abb. 11.28** Mögliche klinische Relevanz des im Sputum erhobenen Zellprofils

dardabweichung: 2,9 Jahre). Man erkennt hier deutlich die Überlappungsbereiche zwischen den untersuchten Gruppen.

■ **Abb. 11.28** gibt die klinische Relevanz des im Sputum erhobenen Zellprofils wieder.

### ■ **Komplikationen**

Neben einer lokalen Reizung durch das Kochsalz kann es bei bronchialer Hyperreagibilität bzw. Asthma bronchiale zu einem Bronchospasmus kommen; deshalb wird eine Vormedikation mit einem kurzwirksamen  $\beta$ -Mimetikum empfohlen. Bei einer gleichzeitig geplanten Messung der BHR ist diese Prämedikation naturgemäß nicht sinnvoll. Bei Hochrisikopatienten sollte mit einer isotonen NaCl-Lösung begonnen werden. In jedem Fall ist die Inhalation bei Auftreten von Atemwegssymptomen oder einem Abfall der  $FEV_1 \geq 20\%$  zu beenden. Am Ende der Inhalation soll jeder Patient mit einem kurzwirksamen  $\beta$ -Mimetikum inhalieren.

### ■ **Zusammenfassung und Zukunftsaspekte**

Zur Materialgewinnung für die infektiologische Diagnostik ist die Methode klinisch relevant. Zur inflammatorischen Diagnostik kommt die Sputuminduktion derzeit nur in manchen Spezialkliniken zur Anwendung und eine Vereinfachung der Verarbeitungsmethoden erscheint vor einer breiteren Anwendung dringend nötig. Neben fehlenden Standards schränkt der beträchtliche Zeitaufwand die klinische Relevanz ein.

## 11.3.3 Nichtinvasive Inflammometrie: Analyse der Ausatemluft

### **Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid**

#### ■ **Einführung**

Auf der Suche nach einer vasoaktiven Substanz in den Blutgefäßen stieß L. Ignarro 1987 auf Stickstoffmonoxid (NO) und konnte zeigen, dass dies der lange gesuchte endothelial-deri-

ved relaxing factor (EDRF) war. Dafür wurde ihm der Nobelpreis verliehen. Aber auch in den Atemwegen spielt NO eine wichtige Rolle, die bis heute noch nicht zur Gänze erfasst ist. Bereits 1991 wurde NO erstmals in der Ausatemluft von Tieren und Menschen nachgewiesen. 1993 zeigten erste Studien eine Erhöhung des NO in der Ausatemluft von Asthmatikern. Seitdem sind über 2000 Arbeiten publiziert, die fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO) bei verschiedenen Krankheitsbildern untersuchten.

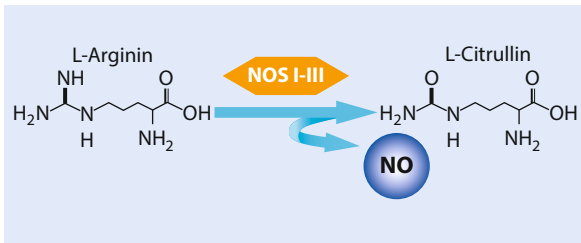
#### ■ **Physiologie: NO in den Atemwegen**

NO wird in den Atemwegen endogen durch NO-Synthetasen (NOS) unter Umwandlung der Aminosäure L-Citrullin in L-Arginin synthetisiert (■ **Abb. 11.29**). Bis heute sind 3 Isoformen (NOS I-III) der NO-Synthetasen bekannt. NOS I und III werden primär in neuronalen und endothelialen Zellen exprimiert und in einem kalziumabhängigen Mechanismus aktiviert. Sie produzieren eine relativ geringe Menge an NO und dürften für lokale Regulationsmechanismen wie Neurotransmission und Blutfluss verantwortlich sein.

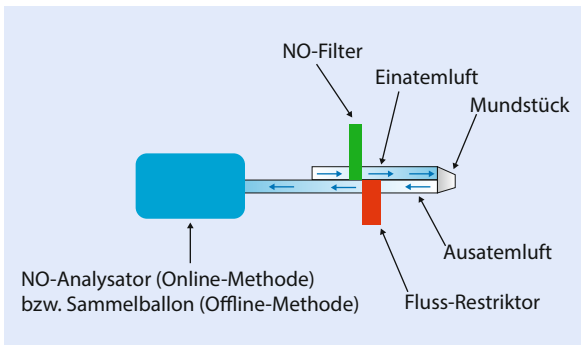
Für den größten Anteil des in den Atemwegen endogen produzierten NO ist aber NOS II verantwortlich. Diese wird kalziumunabhängig in den Epithelzellen der Atemwege sowie in Makrophagen exprimiert und kann durch Zytokine (TNF- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ ) sowie bakterielle Endotoxine und Lipopolysaccharide induziert werden. Freigesetztes NO kann in den Lungengefäßen über einen cGMP-abhängigen Mechanismus zur Vasodilatation führen. Oxidativer Stress kann über die Bildung von Superoxiden zur Produktion hochreaktiver Peroxynitrite führen.

#### ■ **Messung von FeNO: Technische Voraussetzungen, Vorbereitung und Durchführung**

Zur Sammlung der Ausatemluft kommen verschiedene Systeme zum Einsatz (■ **Abb. 11.30**, ■ **Tab. 11.9**). Die häufigste und am besten standardisierte Methode, die etwa ab dem Schul-



■ Abb. 11.29 Synthese von NO in den Atemwegen



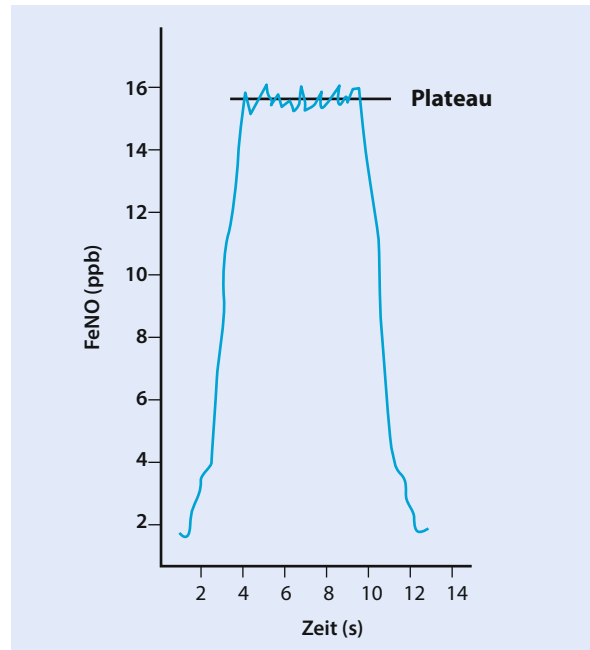
■ Abb. 11.30 Schematische Darstellung des Atemstroms bei der NO-Messung (online und offline)

alter eingesetzt werden kann, ist die Single-breath-online-Methode (■ Abb. 11.30, ■ Abb. 11.31).

Die Messung beginnt, indem der Patient aufgefordert wird, durch einen NO-Filter NO-freie Raumluft bis zur totalen Lungkapazität (TLC) einzatmen und anschließend bei einem gleichmäßigen Fluss von 50 ml/s in einem Atemzug auszuatmen. Da NO stark flussabhängig ist, ist es wichtig, den Ausatemfluss konstant zu halten. Computergestützte Motivationsprogramme sind dabei hilfreich. Zum Teil kommen auch dynamische Fluss-Restriktoren zum Einsatz. Die Ausatmung muss mindestens 4 s betragen, damit ein NO-Plateau über zumindest 2 s gemessen werden kann (■ Abb. 11.31). Die Ausatmung wird gegen einen Widerstand von 5–20 cmH<sub>2</sub>O getätigt, damit sich das Gaumensegel hebt und den Rachenraum vom Nasenraum abtrennt. Somit wird eine Vermischung des (vielfach höheren) nasalen NO mit dem oralen NO verhindert. Üblicherweise werden 2–3 Tests durchgeführt und das mittlere FeNO aufgezeichnet. Bei neueren Testverfahren ist eine Messung ausreichend.

Bei der Offline-Methode mit konstantem Fluss führt das Kind dasselbe Atemmanöver wie bei der Online-Methode durch. Die Luft wird allerdings in einem Beutel aus inertem Material (z.B. Teflon) gesammelt und kann später analysiert werden (■ Abb. 11.30). Diese Methode kommt z.B. bei Felduntersuchungen zur Anwendung, wenn das Analysegerät nicht vor Ort ist.

Alternative Messmethoden bei Ruheatmung (online multiple breath) sind prinzipiell für jüngere Kinder und Säuglinge geeignet, jedoch stellt die mangelnde Flusskontrolle, die Notwendigkeit einer Gesichtsmaske und die zum Teil einge-



■ Abb. 11.31 Schematische Darstellung des NO-Profiles während der Ausatmung bei der Single-breath-Methode. Gemessen wird das NO-Plateau

schränkte Standardisierung eine gewisse Einschränkung dieser Methoden dar. ■ Tab. 11.9 zeigt einen Vergleich der 3 Methoden.

Die nasale NO-Messung, die z.B. zum Screening für eine Primäre Ziliendyskinesie (PCD) eingesetzt wird, unterscheidet sich von den oben beschriebenen Messmethoden (■ Abb. 11.32).

In die Nasenlöcher des Patienten wird eine Nasen-Olive aus atraumatischem Material mit einem zentralen Bohrloch eingesetzt. Die Messung wird in der Regel während einer Phase des Luftanhaltens durchgeführt. Alternativ atmet das Kind durch ein Mundstück bis zur TLC ein und anschließend (zur Hebung des Gaumensegels) gegen einen Widerstand mit einem Ausatem-Munddruck von 10 cmH<sub>2</sub>O aus. In beiden Fällen wird dabei mit einem dünnen Schlauch aus einem Nasenloch bei einem konstanten Sog (0,253 l/min) Luft abgesaugt und zum NO-Analysegerät geführt.

#### ■ Analyse des NO in der Ausatemluft

Die Messung von NO in der Ausatemluft erfolgt in der Regel mittels Chemolumineszenz-Technik. Dabei reagiert NO mit Ozon und wird zu NO<sub>2</sub> umgewandelt. Diese photochemische Reaktion emittiert Licht im Infrarotbereich, welches gemessen werden kann. Als neue Methode stehen elektrochemische Sensoren zur Verfügung.

#### ■ Normwerte

Sowohl für die Single-breath-online-Methode als auch für die nasale NO-Messung stehen altersspezifische Referenzwerte für Kinder zur Verfügung (■ Tab. 11.10, ■ Tab. 11.11). Cut-off-

■ **Tab. 11.9** Vergleich der Messmethoden zur Messung des exhaliierten NO

Parameter	Online single breath	Offline single breath	Online multiple breath
Einatemluft	NO-frei (<5 ppb)	NO-frei (<5 ppb)	NO-frei (<5 ppb)
Atemmanöver	Einatmung bis TLC Ausatmung bei konstantem Fluss	Einatmung bis TLC Ausatmung bei konstantem Fluss	Ruheatmung
Ausatemwiderstand	5–20 cmH <sub>2</sub> O	5–20 cmH <sub>2</sub> O	Variabel
Ausatemfluss	50 ml/s	50 ml/s	Variabel
Dauer der Ausatmung	Mind. 4–5 s	Mind. 4–5 s	Variabel
NO-Analyse	Sofort	Bis zu 48 h	Sofort



■ **Abb. 11.32** Messung des nasalen NO

Werte für eine grobe Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer eosinophilen Inflammation bzw. der klinischen Relevanz bei symptomatischen Patienten werden in ■ Tab. 11.12 angegeben. Dabei gilt allerdings wie für andere Techniken, dass Referenzwerte grundsätzlich auf bestimmte Messverfahren und bestimmte Geräte bezogen sind. Auch ist es günstig mittels wiederholter Verlaufsmessungen den individuellen Normwert eines Kindes zu bestimmen und Abweichungen >20% bzw. >10 ppb wahrzunehmen. Wichtig ist jedoch immer die Zusammensicht mit Klinik und anderen Parametern (z.B. Lungenfunktion), FeNO sollte nicht alleinig zur Therapieentscheidung fungieren.

■ **Tab. 11.10** Obere Grenzwerte für orales FeNO (ppb). (Aus: Buchvald et al. 2005)

Alter (Jahre)	Oberer 95% Grenzwert FeNO (ppb)
4	15,7
5	16,6
6	19,3
7–9	18,4
10–13	28,2
14–17	39,2
Gesamt	25,2

■ **Tab. 11.11** Normwerte für nasales NO. (Aus: adaptiert nach Struben et al. 2005)

Alter (Jahre)	Mittlerer Vorhersagewert* nNO (ppb)
6	383,6
7	395,1
8	406,6
9	418,1
10	429,6
11	441,1
12	452,6
13	449,7
14	446,8
15	443,9
16	441,0
17	438,1

\*Der Mittelwert erhöht sich um 0,5 ppb je 1 ppb Raumluft und erniedrigt sich um 57,5 bei Zustand nach Adenektomie (Alter 6–12 Jahre) bzw. um 16 (Alter ≥12 Jahre)

■ **Tab. 11.12** FeNO Cut-off-Werte und klinische Relevanz

FeNO ppb	Niedrig	Indifferent	Hoch
Erwachsene	<25	25–50	>50
Kinder	<20	20–35	>35
Eosinophile Inflammation	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich
Wahrscheinlichkeit bei Symptomen auf Steroid-Therapie anzusprechen	Niedrig	Unklar	Hoch
Klinische Überlegungen	Alternative Diagnosen erwägen (BHR, CF, PCD etc.)		Hohe Allergenbelastung? Schlechte Inhalationstechnik oder Compliance?

### ■ Fehlerquellen

■ **Abb. 11.33** gibt eine Übersicht über bekannte Einflussfaktoren bei der NO-Messung.

Die Patienten sollen ca. 1 h vor der Messung nichts essen oder trinken, da dies möglicherweise zur Veränderung des FeNO führen kann. Auch sollen Messungen nicht während bzw. auch noch 2–4 Wochen nach einem akuten Atemwegsinfekt durchgeführt werden, da dabei FeNO erhöht sein kann. FeNO steigt bei Kindern mit dem Alter an. Dies muss beim Vergleich der Messung mit Normwerten ebenso wie bei longitudinalen Messungen desselben Kindes berücksichtigt werden. Andere Messungen der Lungenfunktion (Spirometrie etc.) und insbesondere Provokationstests oder Sputuminduktion sollen immer nach der FeNO-Messung durchgeführt werden. Aktives Rauchen führt zu einer Reduktion des FeNO, die Auswirkungen des Passivrauchens sind noch unklar.

### ■ Klinische Anwendung von FeNO

Die Messung von FeNO wurde v.a. für drei Krankheitsbilder genauer untersucht: Asthma, Primäre Ziliendyskinesie (PCD) und Zystische Fibrose (CF).

#### ■ ■ FeNO und Asthma

Asthma ist grundsätzlich definiert als variable Obstruktion der Atemwege auf dem Boden einer zumeist eosinophil dominierten Atemwegsinfektion. Während die Messung der Atemwegsobstruktion mittels lungenfunktionellen Techniken (z.B. Spirometrie) zum Standard im Asthmanagement und der Diagnostik gehört, wird die Bestimmung der eosinophilen Atemwegsinfektion derzeit noch nicht routinemäßig eingesetzt.

Die Messung des FeNO kann einen Anhaltspunkt für den Grad der eosinophilen Inflammation der Atemwege eines Kindes mit Asthma geben (■ Tab. 11.12), da FeNO mit anderen Markern der eosinophilen Inflammation in Sputum, BAL und Bronchialbiopsie korreliert ist. Widersprüchliche Ergebnisse gibt es zu Studien, welche FeNO mit Lungenfunktionsparametern, Asthmasymptomen und bronchialer Hyperreagibilität vergleichen. Orale und inhalative Kortikosteroide (ICS) sowie in geringerem Maße auch Leukotrien-Rezeptorantagonisten (LTRA) führen zu einem deutlichen Absinken des FeNO. Daher kann die Messung von FeNO auch ein Maß



■ **Abb. 11.33** Mögliche Einflussfaktoren auf NO-Werte

für die Compliance des Patienten bei der Einnahme dieser Medikamenten darstellen.

Auch zum Einsatz von FeNO in der Diagnose von Asthma gibt es unterschiedliche Studienergebnisse, sodass derzeit FeNO nicht als alleiniges Diagnostikum für Asthma verwendet werden soll. Bei der Therapiesteuerung v.a. der inhalativen Steroide könnte FeNO jedoch zusätzliche wichtige Informationen geben. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhten FeNO-Werten eher auf eine Steroidtherapie als auf eine LTRA-Therapie ansprechen und dass nach Absetzen des ICS ein Anstieg des FeNO eine Asthma-Exazerbation bis zu einem gewissen Grad voraussagen kann. Sollte FeNO bei einem symptomatischen Kind mit Asthma erhöht sein, ist von einer mangelnden Kontrolle der Inflammation auszugehen und entweder die Compliance zu verbessern oder die Medikation zu erhöhen. Bei einem Kind mit normalen FeNO-Werten kann von einer Kontrolle der Inflammation ausgegangen werden.

Obwohl die Messung von FeNO einen tieferen Einblick in die Erkrankung von Asthma geben kann, ist eine generelle Anwendung in der klinischen Praxis zu dieser Zeit noch nicht gerechtfertigt. Mehrere prospektive kontrollierte Studien konnten keinen konsistenten Benefit zeigen, wenn FeNO in das Therapiemanagement mit eingebunden wurde.

Somit bleibt bei Asthma die Messung von FeNO spezifischen Fragestellungen vorbehalten.

■ **Tab. 11.13** Die wichtigsten messbaren Marker im Atemkondensat (unteres Detektionslimit nach: Silkoff et al. 2005)

Marker	Messmethoden	Unteres Detektionslimit
Inflammation		
Leukotriene (LTB <sub>4</sub> , Cysteinyl-LTs)	HPLC, GCMS	4–17 pg/ml
Prostaglandine (PGE <sub>2</sub> , PGF <sub>2</sub> α, PGD <sub>2</sub> , Thromboxane)	EIA, ELISA	15 pg/ml
Adenosin, ATP	HPLC	2 nmol/l
Zytokine (IL1β, IL4, IL6, IL8, INF-γ)	Multiplex immunoassay	0,1–20 pg/ml
pH	pH-Elektrode, Radiometer	
Oxidativer Stress		
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Spektrophotometrie, Fluorometrie, Chemolumineszenz, elektrochemischer Biosensor	0,01–0,1 μmol/l
8-Isoprostan	EIA, HPLC, GCMS	4 pg/ml
Gluthation	HPLC	2 nmol/l
Stickstoffderivate		
Nitrite/Nitrate	Kolorimetrie, Fluorometrie, Ionen-Chromatografie, GCMS	0,07–0,1 μmol/l
Nitrotyrosin, Nitrosothiole	GCMS	0,56 pmol/l
<p>HPLC = High performance liquid Chromatographie            GCMS = Gas Chromatographie/Massenspektrometrie            EIA = Enzyme immuno assay            ELISA = Enzyme linked immuno-sorbent assay            *angegebene Schwankung je nach verwendeter Messmethode, bzw. Messparameter</p>		

### ■ ■ FeNO und Primäre Ziliendyskinesie

Der Goldstandard zur Diagnostik der primäre Ziliendyskinesie ist derzeit die nasale oder bronchiale Bürstenbiopsie und anschließend die elektronenmikroskopische und funktionelle Diagnostik der Zilien. Einige Autoren fanden deutlich erniedrigte Werte für exhalierendes FeNO bei PCD-Patienten im Vergleich zu Gesunden, wobei v.a. die intranasal gemessenen FeNO Werte diese Gruppen eindeutig mit hoher Sensitivität und Spezifität unterscheiden konnten.

Dennoch ist die nasale NO-Messung nur als Screening-instrument zugelassen und kann eine Biopsie nicht ersetzen, da sich auch vereinzelt PCD-Patienten mit normalen nNO-Werten bei gestörter Zilienfunktion finden.

### ■ FeNO und Zystische Fibrose

Obwohl auch diese Erkrankung mit einer Atemwegsinfektion einhergeht, zeigten verschiedene Studien, dass FeNO bei Patienten mit CF normal oder leicht vermindert und daher zum Therapiemanagement von CF nicht geeignet ist. Ursächlich dafür dürfte eine primäre Verringerung der iNOS-Expression in den Atemwegen von CF-Patienten sein.

### ■ Zusammenfassung und Zukunftsaspekte

Seit seiner Entdeckung ist NO ein faszinierendes Molekül, das eine große Zahl von Aufgaben in verschiedenen Organ-

systemen des Körpers erfüllt. Es gibt heute standardisierte, kommerziell verfügbare Geräte und Referenzwerte, welche die Messung von NO in der Ausatemluft ab dem Schulalter ermöglichen. Als Marker für eosinophile Inflammation gibt uns FeNO v.a. bei der Diagnose und der Therapie von Asthma bronchiale neue Einblicke. Die klinische Wertigkeit von FeNO-Messungen wurde zuletzt in einem kürzlich veröffentlichten Statement der Amerikanischen Lungengesellschaft (ATS) zusammengefasst. Die Messung von nasalem NO als Screening für PCD kommt in mehreren spezialisierten Zentren bereits zum Einsatz.

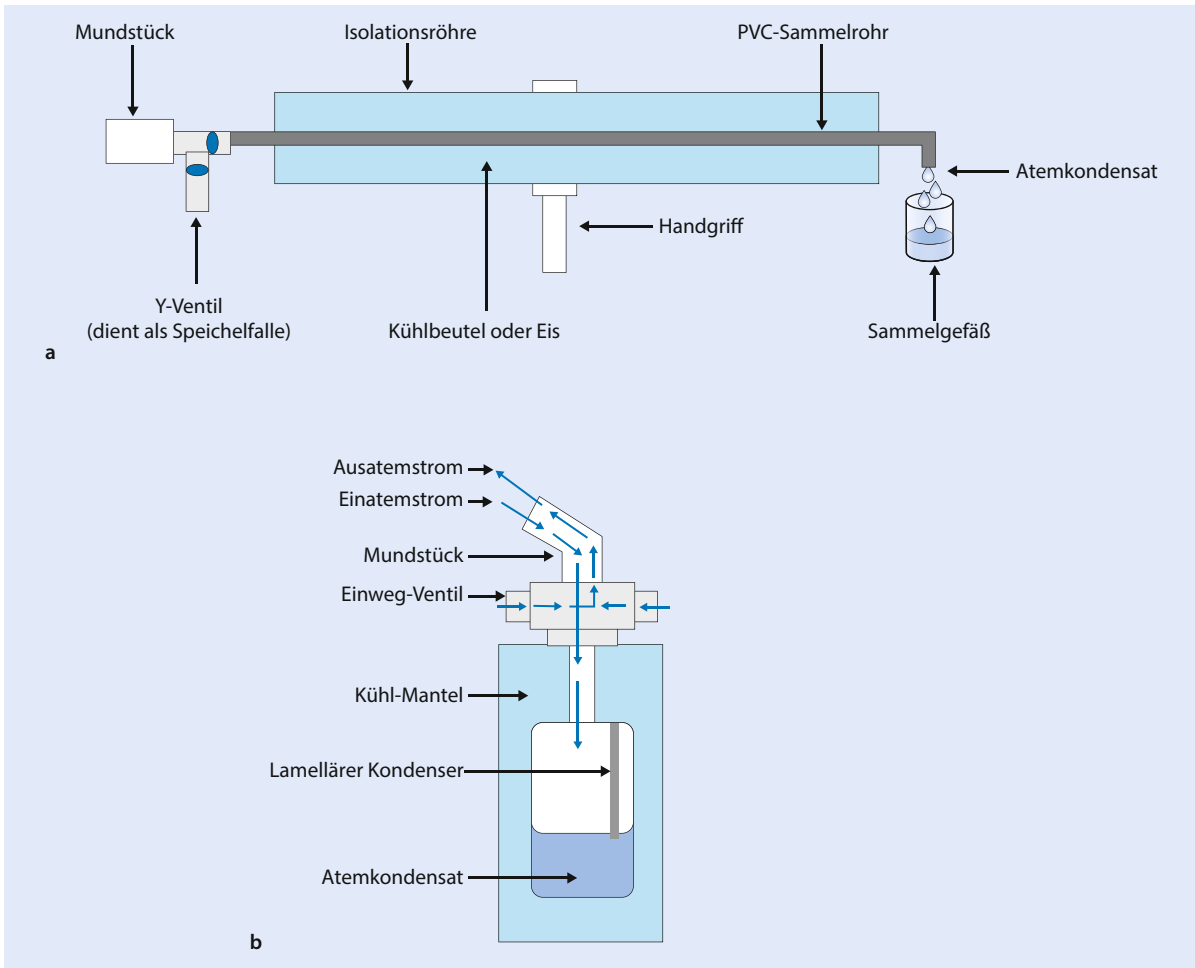
In neuen Studien wird das primäre Einkompartimentmodell überdacht, das die Lunge als einen einzelnen NO produzierenden Ort ohne regionale Unterschiede darstellt. Über die Messung bei unterschiedlichen Flüssen kann dann durch Extrapolation die alveolare und bronchiale NO-Produktion modelliert werden. Daraus könnten sich für unterschiedliche Krankheitsbilder neue Aspekte ergeben.

## Atemkondensat

### ■ Einführung

Ein Großteil der ausgetatmeten Luft besteht aus Wasserdampf. In diesem können zum Teil volatile Stoffe gelöst sein. Aber auch nichtvolatile Stoffe finden sich in der Ausatemluft. Diese werden von der die Atemwege bedeckenden Flüssigkeits-





■ **Abb. 11.34a, b** Atemkondensat-Sammelgeräte. **a** Beispiel für ein Atemkondensat-Sammelgerät im Eigenbau. Die Ausatemluft wird kondensiert, das flüssige Kondensat aufgefangen. **b** Beispiel eines kommerziell erhältlichen Atemkondensat-Sammelgeräts (EcoScreen). Die Ausatemluft wird kondensiert und gleich gefroren

schicht (airway lining fluid) während der Ausatmung durch die turbulente Strömung abgelöst und im Wirbel des Wasserdampfs mitgezogen. Wird die Ausatemluft durch Abkühlung kondensiert, können diese Stoffe im erhaltenen Kondensat gemessen werden. Die Sammlung ist prinzipiell einfach und kann mit speziellen Geräten bereits ab dem Säuglingsalter durchgeführt werden.

Eine Reihe von Markern der Inflammation, des oxidativen oder nitrativen Stresses konnte bisher im Atemkondensat nachgewiesen werden (■ Tab. 11.13), wobei nur ein Teil davon im Kindesalter untersucht wurde.

Eine neue Entwicklung ist die Erstellung metabolischer Profile, kurz »Metabolomics« genannt. Dabei werden mittels hochauflösender Protonen-Magnetresonanztomografie die niedermolekularen, protonenenthaltenden Moleküle dargestellt. Die erhaltenen Spektren unterscheiden sich bei verschiedenen Patientengruppen (z.B. bei Asthma bronchiale oder CF). Es bedarf hier jedoch noch weiterer Studien, bevor konkrete, patientenrelevante Aussagen gemacht werden können.

#### ■ Methodik der Atemkondensatsammlung: Technische Voraussetzungen, Vorbereitung und Durchführung

Das Grundprinzip jeder Messung ist, dass die während der Ruheatmung ausgeatmete Luft des Patienten durch ein Kühlsystem abgekühlt und in einem Auffangbehälter gesammelt wird. Wichtig ist das Vorschalten einer Speichelfalle, um das Sekret der oberen Atemwege aufzufangen und eine Vermischung mit dem Atemkondensat zu verhindern. Als Kühlsysteme werden Eiswasser, Kühlbeutel oder elektrische Kühlaggregate verwendet. Es sind auch bereits kommerzielle Sammelsysteme erhältlich. ■ Abb. 11.34 zeigt die Skizze eines Eigenbau-Modells sowie eines kommerziell erhältlichen Modells.

#### ■ Ablauf der EBC-Sammlung

Das Kind sitzt beim Untersucher und atmet durch ein Mundstück in das Sammelgerät mit normaler Ruheatmung ein und aus. In der Regel reichen 10 min Sammeldauer aus, um eine

Kondensatmenge von 1–3 ml je nach Alter und Atemzugvolumen des Patienten zu erreichen. Eine Nasenklemme soll nicht verwendet werden, um ein Heben des weichen Gaumens und damit den Abschluss des Nasen-Rachen-Raums zu ermöglichen.

Je nach untersuchtem Marker stehen verschiedene Techniken zur Analyse des Kondensats Verfügung. Ein Hauptproblem besteht darin, dass die meisten Stoffe im Atemkondensat in nur sehr geringer Menge nachweisbar sind und es daher sehr sensibler analytischer Methoden bedarf. Außerdem müssen einzelne Stoffe aufgrund ihrer Flüchtigkeit oder Instabilität sofort gemessen werden, während andere nach Einfrieren der Probe noch über Monate nachweisbar sind.

- **Fehlerquellen und Qualitätskontrolle bei der Sammlung und Analyse des Atemkondensats**
- **Verunreinigung mit Speichel**

Dies ist für Substanzen relevant, welche sich in zum Teil viel höherer Konzentration als in den unteren Atemwegen auch in den oberen Atemwegen und im Speichel befinden (Leukotriene, Prostaglandine, Isoprostan, Ammonium etc.). Von vielen Autoren wird daher entweder die Nutzung einer Speichelfalle und/oder die Messung von Speichel-Amylase empfohlen.

- **Verdünnung**

Alle im Kondensat gelösten Substanzen unterliegen einer hochgradigen Verdünnung durch den exhalieren Wasserdampf. Obwohl es Versuche mit verschiedenen Verdünnungsindikatoren (Urea, Ionen etc.) gab, besteht zurzeit keine valide Methode zur Kontrolle der Verdünnung.

- **Sonstige Einflussfaktoren**

Faktoren wie Umgebungstemperatur/-feuchtigkeit, Material des Sammelsystems, Temperatur des Kühlsystems, Rauchen (aktiv/passiv) oder Nahrungsaufnahme können je nach untersuchtem Parameter die Messergebnisse verfälschen. Allerdings gibt es dazu bisher noch wenige Studien.

- **Anwendung der Atemkondensatmessung**

Bis heute ist die Messung des Atemkondensats wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Die meisten der bisher publizierten Studien untersuchten Kinder mit Asthma oder Zystischer Fibrose (CF). Bei Asthma bronchiale sind im Vergleich zu gesunden Kontrollen die meisten Inflammationsparameter und Parameter des oxidativen oder nitrativen Stresses erhöht. So zeigen Studien erhöhte Werte von  $H_2O_2$ , 8-Isoprostan und Cysteinyl-Leukotrienen, LTB<sub>4</sub>, Nitrite/Nitrate, IL-4, Aldehyde und Gluthation bei Kindern mit Asthma im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Auch der pH-Wert des EBC zeigt sich bei Kindern mit akutem Asthma verringert, während bei stabilem Asthma nicht immer Unterschiede zu gesunden Kontrollen zu finden sind. Bei Asthma-Exazerbationen zeigte sich nach Therapie mit Steroiden ein Abfall von 8-Isoprostan. Kinder mit persistierendem Asthma zeigten höhere Werte von cys-LTs und LTB<sub>4</sub> als Kinder mit mildem, intermittierendem Asthma und gesunden Kontrollen.

Bei Kindern mit CF fanden sich erhöhte Werte von  $H_2O_2$  im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Auch waren die Werte im Rahmen einer Exazerbation erhöht und sanken nach Therapie wieder ab. Ebenso fanden sich Nitrite/Nitrate im Atemkondensat von Kindern mit CF erhöht, wobei longitudinale Messungen und eine Einbeziehung in das Therapie-regimen keinen Vorteil des gemessenen Nitrat-/Nitritwerts bringen dürften. Auch wird von einer relativ hohen Variabilität bei Nitrat-/Nitritmessungen im EBC gewarnt, welche die Aussagekraft eines einzelnen gemessenen Werts erschwert.

Vergleichbar mit Asthma findet sich auch bei CF ein erniedrigter pH der Atemwege, welcher im EBC mittels ionenselektiver Elektroden gemessen werden kann. Während sich in manchen Studien ein erniedrigter pH bei einer Exazerbation im Rahmen der CF und ein Ansteigen nach Antibiotikatherapie zeigte, konnten andere Studien keinen Therapieeffekt auf den pH-Wert bei Patienten mit CF nachweisen.

- **Zusammenfassung und Zukunftsaspekte**

Das Atemkondensat stellt ein Medium dar, das uns indirekte Einblicke in die »airway lining fluid« der tiefen Atemwege geben kann. Die Methodologie ist jedoch noch nicht so ausgereift, als dass dieses Verfahren derzeit für den klinischen Alltag Anwendung finden könnte. In Zukunft könnte die Entwicklung sensiblerer Analyse-Assays sowie die Implementierung moderner Techniken (Proteomics, MRT-Spektroskopie, Biochip-Technik) neue Aspekte in der Anwendung dieses Verfahrens bringen.

## 11.4 Ergometrie

*M. Barker*

- **Einleitung**

Das gesunde Kind ist in Bewegung – dabei greifen komplexe pulmonale, kardiovaskuläre, metabolische und neuromuskuläre Mechanismen ineinander und ermöglichen Mobilität, Spiel und Auseinandersetzung mit der Umgebung. Körperliche Aktivität spielt gleichzeitig eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von motorischen Fähigkeiten, Längenwachstum, Persönlichkeit und Selbstvertrauen. Bewegungsmangel aufgrund somatischer oder psychosozialer Einschränkungen bedeutet einen relevanten Risikofaktor für Adipositas, kardiovaskuläre und respiratorische Probleme. Kinder und Jugendliche mit chronischen Atemwegs- oder Lungenerkrankungen erleben bei körperlicher Belastung zeitweise oder regelmäßige Beschwerden, welche ihre Leistungsfähigkeit einschränken. Asthmatiker schildern dabei typischerweise Reizhusten, Giemen, Luftnot und ein thorakales Druck- oder Engegefühl als Folgen der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion. Mukoviszidose-Betroffene erleben eine im Krankheitsverlauf zunehmende Einschränkung ihrer Alltagsbelastbarkeit infolge von Atemnot und Husten, nach sportlicher Betätigung können sie oft mehr Sekret expektorieren. Patienten mit interstitiellen oder vaskulären Lungenerkrankungen berichten dagegen typischerweise von einem zunehmenden trockenen

Reizhusten und Tachydyspnoe unter Belastung, evtl. zeigen sie eine Zyanose.

Über eine ausreichende und homogene pulmonale Ventilation, Perfusion und Diffusion hinaus sind auch die Sauerstoff-Transportkapazität des Bluts, die Bereitstellung von ATP über Glukose-Abbau oder Kreatinphosphat, motorische Nervenimpulse, Propriozeption und koordinierte Bewegungsmuster Voraussetzungen für Muskelkontraktion und Bewegung. Daher wirken sich auch Anämie, neuromuskuläre, metabolische oder psychische Störungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit aus.

Kinder- und Jugendärzte werden relativ häufig mit der anamnestischen Angabe einer »schlechten Belastbarkeit« konfrontiert, welcher neben pulmonalen Ursachen auch ein mangelnder Trainingszustand, Übergewicht, psychogene Faktoren oder Herz-Kreislauf-Leiden zugrunde liegen können. Zur diagnostischen Differenzierung muss und kann auch im Kindes- und Jugendalter eine klinische Belastungstestung (Ergometrie) erfolgen. Hierbei werden die Veränderungen kardiorespiratorischer Parameter während einer in Zeit, Art und Intensität standardisierten Belastung registriert.

Im Folgenden soll die Indikationsstellung, praktische Durchführung und Bewertung von Belastungstests in verschiedenen klinischen Situationen dargestellt werden.

#### ■ Indikationen und Auswahl des Testverfahrens

Im Kontext von etablierter Asthmadiagnose bzw. entsprechendem Verdacht eignet sich die standardisierte Laufbandprovokation zur Objektivierung und Verlaufskontrolle der bronchialen Hyperreagibilität (► Abschn. 11.2). Andere häufige Anlässe zur Belastungstestung sind die Reproduktion oder Differenzialdiagnose von belastungsinduzierten Symptomen wie angestrengte oder geräuschvolle Atmung bzw. vorzeitige Erschöpfung. Technischer Goldstandard ist der Einsatz eines progressiven Maximalverfahrens mit kontinuierlicher oder stufenweiser Steigerung der Belastungsintensität bis zur Erschöpfung bzw. pathologischen Reaktion mit Angabe ventilatorischer, metabolischer und kardiovaskulärer Maximalparameter. Laufband-Ergometer stellen dabei physiologische Belastungsanforderungen und sind auch für Vorschulkinder geeignet, bedingen allerdings höheren Platzbedarf und Anschaffungskosten sowie Sturzgefahr und Artefakte bei der Messung von O<sub>2</sub>-Sättigung, EKG und Blutdruck. Aus diesen Gründen bevorzugen viele Kinderpneumologen und Kinderkardiologen die Untersuchung auf dem Fahrrad-Ergometer. Die Registrierung ventilatorischer Daten in Einzelatemzuganalyse ist wünschenswert und für pneumologische oder sportmedizinische Fragestellungen sinnvoll, zur orientierenden Abklärung unklarer Beschwerden aber nicht zwingend erforderlich. Zur Erfassung des subjektiven Grades von Luftnot und Belastungsstärke haben sich modifizierte Borg-Skalen (0–10 Punkte mit visueller Analog-Skala) bewährt.

Bei Patienten mit Zystischer Fibrose (CF) ist der prädiktive Wert einer Belastungstestung ebenso wie der Effekt sporttherapeutischer Interventionen gut belegt, viele Zentren führen eine jährliche Testung im Verlauf durch. Diese dient auch der Früherkennung von Belastungshypoxie. Analog,

aber nicht evidenzbasiert gelten diese Überlegungen auch für Patienten mit primärer Ziliendyskinesie oder nicht durch CF bedingter Bronchiektasie. Bei fortgeschrittener Lungenerkrankung werden Parameter wie die 6-Minuten-Gehstrecke oder minimale O<sub>2</sub>-Sättigung unter Belastung in die Evaluation zur Lungentransplantation mit einbezogen. Gehtests können auch unter Sauerstofftherapie durchgeführt werden, sind jedoch bei Gesunden und Patienten mit leichter bis mittlerer Funktionseinschränkung wenig sensitiv. Als submaximaler Feldtest eignet sich auch der Stufentest.

In der Diagnostik von interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) oder pulmonaler Hypertonie ist die Belastungstestung sensitiver als Lungenfunktions-Messungen in Ruhe. Als Folge der alveolokapillären Diffusionsstörung zeigt sich in frühen Stadien bereits ein Abfall der transkutanen Sauerstoffsättigung mit zunehmender Ausbelastung. Bei restriktiven Ventilationsstörungen ist die Atemantwort auf körperliche Aktivität enger mit der Alltagslebensqualität assoziiert als die Ruhe-Spirometrie. Viele ehemalige Frühgeborene mit chronisch neonataler Lungenerkrankung (CLD) zeigen eine gemischte Ventilationsstörung mit Einschränkung ihrer körperlichen Belastbarkeit, auch wenn keine subjektiven Symptome beschrieben werden.

Weitere Anlässe zur klinischen Belastungstestung können sportmedizinische Fragestellungen (Ausschluss von körperlichen Limitationen oder Risiken, Leistungsdiagnostik, Trainingssteuerung) oder wissenschaftliche Untersuchungen sein. Zusätzlich zur aeroben Leistungsfähigkeit (Ergospirometrie) können Muskelkraft und Kraftausdauer im anaeroben Fahrrad-Sprinttest nach Wingate bestimmt werden.

Zuletzt kann es in unklaren Situationen sehr wertvoll sein, die Reaktion eines Kindes oder Jugendlichen auf körperliche Belastung als normal zu dokumentieren und damit weitere Untersuchungen, Sorgen oder Einschränkungen überflüssig zu machen.

#### ■ Komplikationen und Kontraindikationen

Bei entsprechender Voruntersuchung und Überwachung ist die Ergometrie ein sicheres Verfahren, dessen Nutzen durch den Gewinn spezifischer klinisch-physiologischer Information die potenziellen Risiken weit überwiegt. Diese sind individuell abzuwägen und schließen u.a. die Gefahr von Bronchokonstriktion, passagerer Hypoxämie, kardialer Arrhythmie oder Ischämie, Synkope oder Verletzungen ein. In der Übersicht sind Situationen aufgeführt, in denen eine Belastungstestung nicht empfehlenswert ist. Im Ergometrie-Labor müssen alle für die kardiopulmonale Überwachung und Notfallversorgung erforderlichen Geräte (Pulsoxymeter, Blutdruck-Messgerät, EKG, Sauerstoff, Venenzugang, Absaugung, Beatmungsmaske und -beutel, Defibrillator) und Medikamente (Bronchodilatator, Prednisolon, Infusionslösung, Adrenalin) vorhanden sein, ihr Einsatz sollte regelmäßig geübt werden.

**Kontraindikationen zur Belastungstestung**

Absolute Kontraindikationen:

- Instabile pulmonale Situation (akute Atemwegsobstruktion, Hämoptyse/Pneumothorax/thoraxchirurgischer Eingriff in den vorangegangenen 4 Wochen)
- Instabile kardiovaskuläre Situation (Karditis, unkontrollierte arterielle oder pulmonale Hypertonie, höhergradige Mitral- oder Aortenklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie mit Synkopen in der Vorgeschichte, höhergradige Herzrhythmusstörung)
- Instabile metabolische Situation (Fieber, Diabetes-entgleisung)
- Inadäquate Möglichkeiten zur Überwachung und Notfallbehandlung

Relative Kontraindikationen:

- Kompensierte Atem- oder Herzinsuffizienz
- Höhergradige obstruktive oder restriktive Ventilationsstörung
- Pneumothorax, Hämoptyse oder Ergometrie-Komplikation in der Vorgeschichte
- Blutungsneigung, portale Hypertension mit Varizenbildung

11
**■ Vorbereitung, apparative Voraussetzungen**

Drei Stunden vor der Testung sollten nur leichtere Anstrengungen ausgeübt und kleinere Mahlzeiten eingenommen werden. Nach der Erhebung von Anamnese, körperlichem Untersuchungsbefund und aktueller Medikation wird die klinische Fragestellung formuliert und der Patient und seine Eltern über Ablauf, Nutzen und mögliche Risiken des Belastungstests aufgeklärt. Ausgangswerte von Spirometrie, Blutdruck und Pulsoxymetrie müssen vorliegen, vor einem Maximaltest dient die EKG-Ableitung zur Erkennung von Hypertrophie-Zeichen oder Präexzitations-Syndromen. Nach den US-amerikanischen Empfehlungen müssen zwei geschulte Untersucher beim Belastungstest zur Überwachung des Patienten und Dokumentation von Ablauf und Befunden anwesend sein, davon bei diagnostischen Patientenuntersuchungen ein Arzt. Bei der Untersuchung gesunder Probanden genügt zur Registrierung der Herzfrequenz ein Brustgurt. Bei Kindern und Jugendlichen mit Belastungsbeschwerden oder Vorerkrankungen sollte ein pulsoxymetrisches Monitoring erfolgen, bei entsprechenden Fragestellungen auch eine kontinuierliche EKG-Ableitung. Regelmäßige Blutdruckmessungen können manuell oder oszillometrisch vorgenommen werden, je nach klinischer Situation sind auch kapilläre Blutentnahmen zur Blutgasanalyse und Laktatbestimmung oder echokardiografische Untersuchungen während des Tests möglich. Laufband-Ergometer sollten frei im Raum mit ausreichend Platz hinter dem Auslauf aufgestellt sein und können mit Fanggurten ausgestattet werden. Bei Fahrradergometern wird die Sitzposition so eingestellt, dass am untersten Punkt der Drehbewegung eine leichte Kniebeugung von 10–20° resultiert. Der Fuß muss am Pedal fixierbar und die Kurbellänge

variabel sein, die meisten Ergometer sind für Kinder ab etwa 6 Jahren bzw. 110–120 cm Körpergröße geeignet.

- **Praktische Durchführung, Zielparameter und Befund-Interpretation**
- ■ **Ergospirometrie mit progressiver Maximalbelastung auf dem Fahrrad**

Üblicherweise beginnt der Test mit einer 2-minütigen Aufwärmphase bei der niedrigsten einstellbaren Ergometerlast (meist 20–25 Watt). Anschließend wird die Belastungshöhe schrittweise gesteigert bis zum Erreichen von Abbruchkriterien (Übersicht). Dabei sind unterschiedliche Intervalle und Inkremente vorgeschlagen worden: Das Protokoll nach Godfrey sieht minütliche Steigerungsstufen um 10, 15 oder 20 Watt je nach Körpergröße bzw. erwarteter Maximalbelastung vor, nach dem Gießener Protokoll wird alle 2 min um 1 Watt pro kg Körpergewicht erhöht. Dabei sollte die Tretfrequenz möglichst konstant um 60/min liegen, am Testende bis zu 70–80/min. Kreislaufparameter und subjektiver Grad von Dyspnoe und Belastung werden jeweils am Ende der Stufe erhoben. Die Testdauer sollte zur Vermeidung einer muskulären Ermüdung zwischen 6 und 12 min liegen, dann haben Stufenhöhe und -dauer keinen wesentlichen Einfluss auf die Maximalwerte. In der Erholungsphase wird der Proband für mehrere Minuten nachüberwacht und führt langsamere Tretbewegungen ohne Belastung aus. Bei Atembeschwerden während des Tests sind eine mehrfache Auskultation sowie eine Lungenfunktionstestung 5–10 min nach Abbruch zur Erkennung einer belastungsinduzierten Bronchokonstriktion sinnvoll.

**Kriterien zum Abbruch der Ergometrie**

- Klinische Erschöpfung mit Schwitzen, Beinschmerzen und Herzfrequenzanstieg in den erwarteten Maximalbereich
- Symptome wie Luftnot, Thoraxschmerzen, Blässe, Schwindel, Kaltschweißigkeit, Zyanose
- Herzrhythmusstörung mit zunehmender Zahl ventrikulärer Extrasystolen, Vorhofflimmern/-flattern, Überleitungsstörungen oder Bradykardie
- Kardiale Ischämiezeichen wie ST-Senkung >0,2 mV oder ST-Hebungen
- Pathologische Blutdruckreaktion (Anstieg >250 mmHg systolisch oder >120 mmHg diastolisch, Abfall)
- Funktionsausfall von Überwachungsgeräten

Bei der Auswertung wird zunächst beurteilt, ob der Test protokollgemäß durchgeführt und Ausbelastungskriterien erreicht wurden. Dazu dienen einerseits klinischer Eindruck und Herzfrequenzmaximum (>180–210/min), zum anderen das Überschreiten der ventilatorischen anaeroben Schwelle (VAS) und ein respiratorischer Quotient über 1,0–1,2. Die VAS kann aus den ergospirometrischen Daten abgelesen werden als der Punkt, an dem die Ventilation und CO<sub>2</sub>-Abgabe überproportional im Vergleich zur O<sub>2</sub>-Aufnahme steigen. Die Schwellenhöhe ist Ausdruck der Ausdauer-Leistungsfähigkeit, korreliert eng mit der invasiv bestimmten Laktatschwelle

■ Tab. 11.14 Referenzwerte

	Maximale Belastungshöhe im Fahrrad-Test nach Godfrey	Maximale Sauerstoffaufnahme im Fahrrad-Test nach Godfrey
Mädchen	$W_{\max} [\text{Watt}] = \text{Körperlänge [cm]} \times 2,38\text{--}238$	$\text{VO}_{2\max} [\text{l/min}] = \text{Körperlänge [cm]} \times 0,030881\text{--}2,877$
Jungen	$W_{\max} [\text{Watt}] = \text{Körperlänge [cm]} \times 2,87\text{--}291$	$\text{VO}_{2\max} [\text{l/min}] = \text{Körperlänge [cm]} \times 0,044955\text{--}4,64$

und ist ein wichtiger Parameter zur Trainingssteuerung. Außerdem sollte der Patient nach dem subjektiven Abbruchgrund befragt und dieser notiert werden.

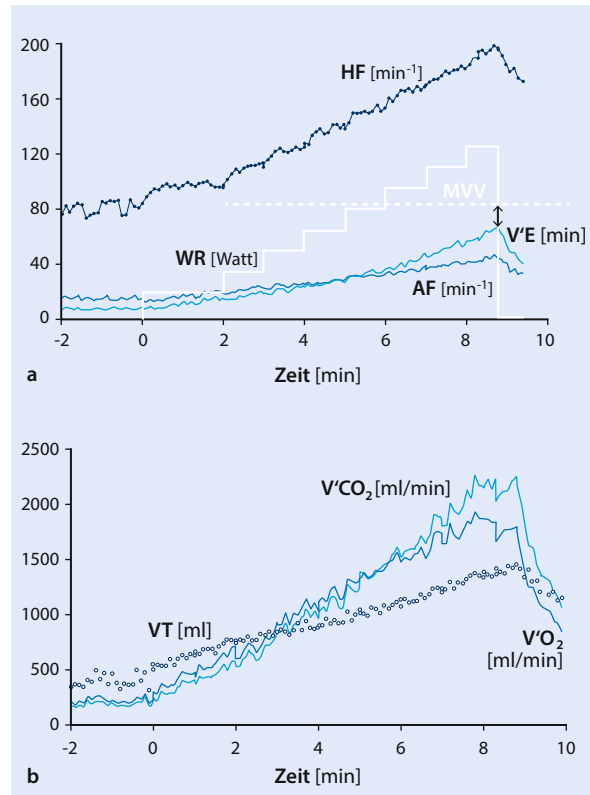
Dann wird die maximale Belastungshöhe in Watt bzw. Watt pro kg Körpergewicht angegeben. Als grobe Orientierung werden Referenzwerte für gesunde Jungen mit 3–4,5 Watt/kg und für Mädchen mit 2,5–4 Watt/kg angegeben, individuelle Normwerte für das Godfrey-Protokoll können nach der in ■ Tab. 11.14 wiedergegebenen Gleichung errechnet werden. Als genauestes objektives Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit gilt die maximal erreichte Sauerstoffaufnahme, wobei Kinder und Jugendliche nur selten eine Plateaubildung zeigen. Weiterhin kann das Vorliegen einer ventilatorischen Limitation aus dem Verlauf von Atemfrequenz, Atemzugvolumen (AZV) und Atemminutenvolumen (AMV) beurteilt werden:

- Interstitielle Lungenerkrankungen mit funktioneller Restriktion führen zu einem AZV-Plateau und kompensatorischer Atemfrequenz-Steigerung  $>50/\text{min}$
- Erkrankungen mit Obstruktion, Verteilungs- und Diffusionsstörung zu einem überproportionalen AMV-Anstieg mit Überschreiten der theoretischen Atemreserve (welche durch Multiplikation der Einsekundenkapazität in Liter mit 35 angenähert werden kann).
- Eine Ateminsuffizienz kann am Verlauf von pulsoxy-metrischer  $\text{O}_2$ -Sättigung (bessere Signalqualität mit Stirnsensor im Vergleich zum Finger- oder Ohrclip) und endexpiratorischem  $\text{CO}_2$ -Partialdruck erkannt werden, evtl. ist eine Blutgasanalyse am Belastungsmaximum hilfreich.

Ein frühzeitiger und überproportionaler Herzfrequenzanstieg mit frühem Überschreiten der VAS spricht für eine muskuläre Limitation bei schlechtem Trainingszustand. Pathologische kardiovaskuläre Reaktionen mit Arrhythmie, Hyper- oder Hypotonie oder myokardiale Funktionsstörung werden im Monitoring von EKG und Blutdruck erkannt und sollten ggf. zum Testabbruch (s. Übersicht mit Abbruchkriterien) und weiterer Abklärung Anlass geben.

Obwohl die Maximalergebnisse eines Belastungstests auch von der Motivation des Probanden und dem Verhalten des Untersuchers beeinflusst werden können, beträgt die Variabilität spiroergometrischer Parameter bei kurz- und mittelfristiger Wiederholung nur ca. 5%. Für die Verlaufsbeurteilung stellen daher gleichsinnige Veränderungen mehrerer Zielgrößen um mindestens 10% einen klinisch relevanten Trend dar.

In ■ Abb. 11.35, ■ Abb. 11.36 und ■ Abb. 11.37 sind typische ergospirometrische Befunde einer gesunden Kontroll-



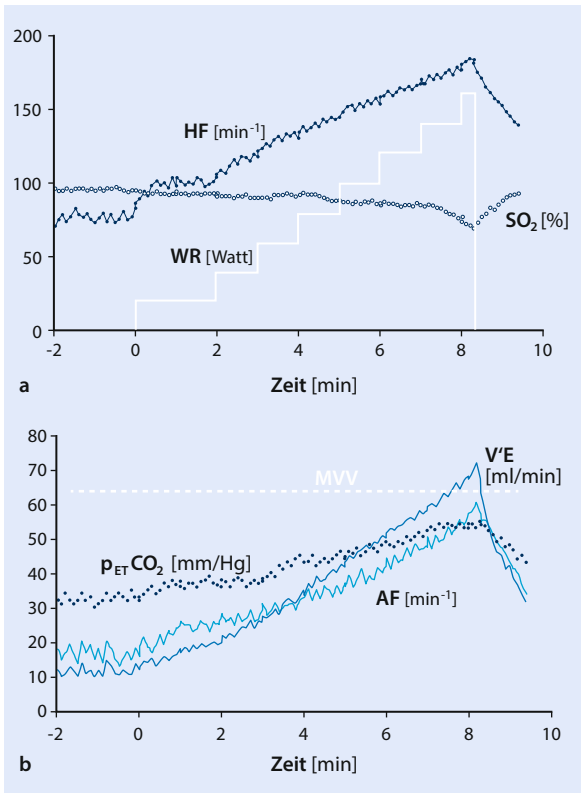
■ Abb. 11.35a, b Ergospirometrie-Normalbefund (11-jährige gesunde Probandin, 39 kg). a Belastungshöhe, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Atemminutenvolumen. b Atemzugvolumen, Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe. Befund: Ausbelastung erreicht ( $\text{HF}_{\max}$  197/min), überdurchschnittliche Leistungsfähigkeit mit  $W_{\max}$  125 Watt = 3,2 W/kg, maximale Sauerstoffaufnahme mit Plateau bei 1830 ml/min = 47 ml/min/kg, anaerobe Schwelle bei 1350 ml  $\text{O}_2/\text{min}$  oder 80 W = 64%  $W_{\max}$ . Ventilatorische Reserve von ca. 15% der maximalen Willkürventilation (MVV, Pfeil)

person, eines Patienten mit fortgeschrittener CF-Lungenerkrankung und eines Patienten mit exogen-allergischer Alveolitis dargestellt.

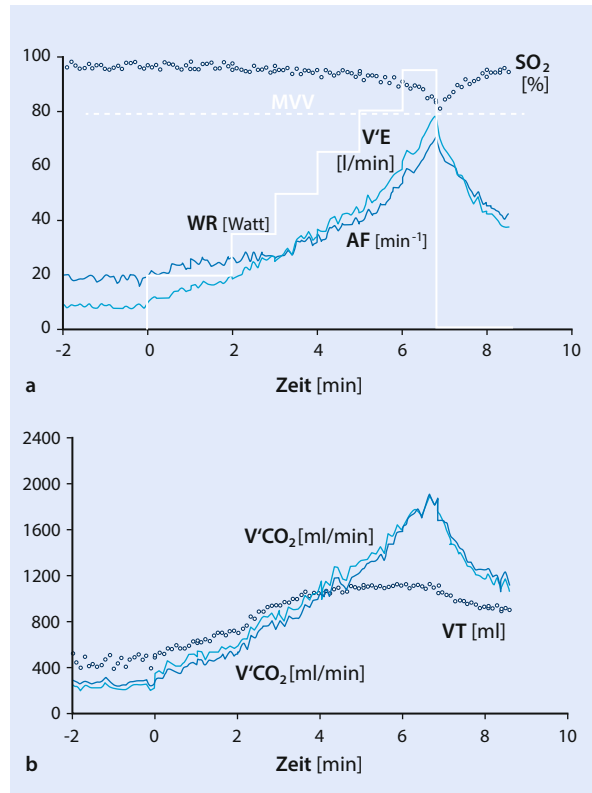
### ■ ■ Ergospirometrie mit progressiver Maximalbelastung auf dem Laufband

Durchführung und prinzipielle Beurteilung unterscheiden sich nicht von fahradergometrischen Tests, die Maximalparameter liegen im Vergleich um 5–10% höher. Dabei kann die Belastungshöhe in Watt nicht direkt abgelesen, sondern





**Abb. 11.36a, b** Ergospirometrie bei einem 17-jährigen CF-Patienten (63 kg, FEV<sub>1</sub> 37% Soll) mit ventilatorischer Limitation und respiratorischer Globalinsuffizienz. **a** Belastungshöhe, Herzfrequenz und transkutane O<sub>2</sub>-Sättigung. **b** Atemminutenvolumen, Atemfrequenz und endexpiratorischer Kohlendioxid-Partialdruck. Befund: Abbruch wegen Luftnot und Kopfschmerzen, erniedrigte Leistungsfähigkeit mit W<sub>max</sub> 140 Watt = 2,2 W/kg, Hypoxämie und Hyperkapnie, Überschreiten der maximalen Willkürventilation (MVV) mit überproportionalem Atemfrequenz-Anstieg



**Abb. 11.37a, b** Ergospirometrie bei einem 14-jährigen Patienten mit exogen-allergischer Alveolitis (58 kg, FVC 66% Soll), ventilatorischer Limitation und respiratorischer Partialinsuffizienz. **a** Belastungshöhe, Atemfrequenz, Atemminutenvolumen und transkutane O<sub>2</sub>-Sättigung. **b** Atemzugvolumen, Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe. Befund: Abbruch wegen Beinschmerzen und Luftnot, erniedrigte Leistungsfähigkeit mit W<sub>max</sub> 95 Watt = 1,6 W/kg, kein Erreichen der anaeroben Schwelle. Ventilatorische Limitation mit frühem Erreichen eines VT-Plateaus und überproportionalem Atemfrequenzanstieg, ventilatorische Reserve aufgebraucht, Hypoxämie

nur ungefähr aus Bandgeschwindigkeit und Steigung berechnet werden (s. Herstellerangaben). Das am weitesten verbreitete Testprotokoll ist das nach Bruce, bei dem Steigerungsstufen von Geschwindigkeit und Neigung alle 3 min festgelegt sind und pädiatrische Normwerte für die Testdauer vorliegen. Eine von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie koordinierte Multizenter-Studie mit Ausgangswerten von 2,0 km/h Geschwindigkeit und flachem Laufband sowie Laststeigerungen um 0,5 km/h und 3% Steigung alle 90 s hat Normwerte von 1195 Kindern und Erwachsenen in Form von Altersperzentilen erhoben (■ Abb. 11.38).

#### ■ Anaerober Wingate-Test

Hierfür muss das Fahrrad-Ergometer auf einen konstanten Widerstand einstellbar sein, der in Abhängigkeit von Alter, Gewicht, Geschlecht und evtl. Einschränkung vorgegeben wird. Die Arbeit richtet sich dann nach der Drehzahl während des Tests. Nach Aufwärm- und Ruhephasen von je 4 min wird

der Proband zum schnellstmöglichen Treten aufgefordert, es wird sowohl die über 30 s erbrachte mittlere Leistung (»Mean Power«) als auch die maximale Leistung in einem 5 s-Abchnitt (»Peak Power«) in Nm angegeben.

#### ■ Sechs-Minuten-Gehstest

Dieser Test ist zur Quantifizierung einer eingeschränkten funktionellen Kapazität geeignet, nicht aber zur Differenzialdiagnose einer Belastungsintoleranz. Benötigt wird ein 30 m langer gerader und ausreichend breiter Flur mit 2 Wendemarken, einem Stuhl, einer Stoppuhr sowie Pulsoxymeter und Borg-Skala. Die Versuchsperson wird nach vorheriger Ruhepause und Erläuterung aufgefordert, im höchsten subjektiv möglichen Tempo die markierte Strecke hin- und herzuzugehen. Zielparameter sind die während des Tests zurückgelegte Distanz (= 6-Minuten-Gehstrecke), welche aus den kompletten Runden sowie dem Endpunkt in der letzten Runde berechnet wird, sowie die Veränderung von Puls, SO<sub>2</sub> und Dyspnoe-

## 11.4 · Ergometrie

Score. Längenbezogene Normalwerte für die 6-Minuten-Gehstrecke von Kindern und Jugendlichen liegen bei 650–750 m, die Retest-Reliabilität beträgt  $\pm 5\%$ .

### ■ ■ Stufentest

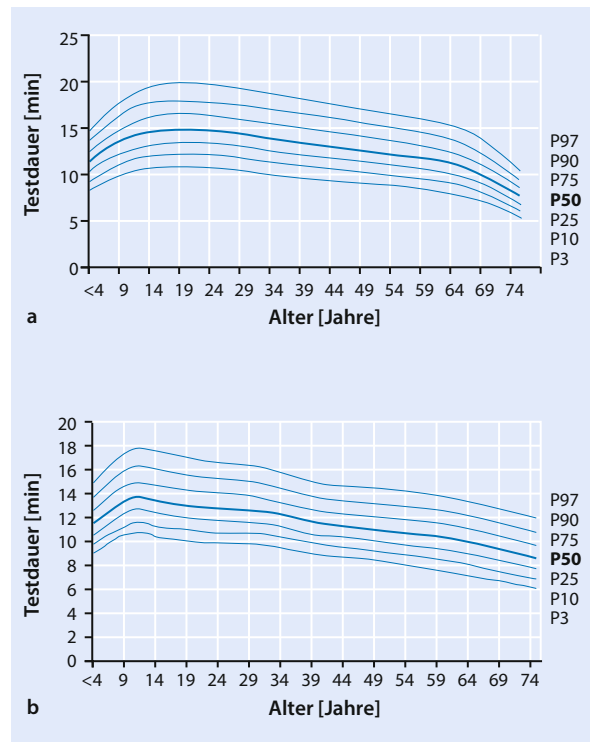
Als weiteres feldtaugliches Verfahren ist ein 3-min-Stufentest untersucht worden. Die Patienten werden hierbei angehalten, 30-mal pro Minute einen 15 cm hohen Trethocker auf- und abzusteigen, während Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung überwacht werden. Als Ergebnis werden die maximale Herzfrequenz, die minimale  $SO_2$  und ein Dyspnoe-Score angegeben, welche mit den Veränderungen im 6-Minuten-Gehtest korrelieren. Das Testergebnis ist jedoch hauptsächlich muskulär determiniert und liefert keine unmittelbare Quantifizierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit.

### ■ ■ Ergospirometrie mit konstanter submaximaler Fahrrad-Belastung

Diese Testprotokolle werden zur Überprüfung der Ausdauerleistung z.B. vor und nach einer Therapieänderung oder Rehabilitation sowie zu wissenschaftlichen Untersuchungen eingesetzt. Zielparameter können die Zeit bis zum Abbruch, Herzfrequenz oder Kenngrößen der Atemmechanik und Anpassungskinetik sein.

### ■ ■ Standardisierte Laufbandprovokation

Als realitätsnahe indirekte Methode zur Bestimmung der bronchialen Reaktivität wenden Kinderpneumologen häufig Belastungstests auf dem Laufband an (► Abschn. 11.2). Hierzu sollten die Umgebungsbedingungen notiert werden, bei einer Luftfeuchtigkeit  $>50\%$  (bezogen auf  $23^\circ C$  Umgebungstemperatur) sinkt die Sensitivität. Der Proband wird üblicherweise in einer zweiminütigen Aufwärmphase bei 6% Steigung und 3–5 km/h Gehtempo mit dem Ablauf vertraut gemacht, es folgt die eigentliche Belastungsphase mit Dauerlauf bei 6–8 km/h Bandgeschwindigkeit und Neigungsstufen von 10–16% je nach individueller Fitness, Kooperation und Gerät. Entscheidendes Kriterium für einen adäquaten Belastungsstimulus ist ein Herzfrequenzanstieg auf  $>80\%$  der vorhergesagten Maximalfrequenz ( $220 \text{ Schläge/min} - \text{Alter in Jahren}$ ) für die Dauer von mindestens 4 min. Die Testdauer beträgt somit etwa 6–8 min, zum Anfangs- und Abbruchzeitpunkt sollten Herzfrequenz, pulsoxymetrische Sättigung, Symptome und Auskultationsbefund notiert werden. Fünf sowie 10–15 min nach Testende erfolgen erneute Lungenfunktionsuntersuchungen, dabei wird der absolute  $FEV_1$ -Wert in Beziehung zum Ausgangswert gesetzt. Die häufig angegebene Grenze eines  $FEV_1$ -Abfalls von mehr als 10% als Kriterium einer belastungsinduzierten Bronchokonstriktion geht bei Kindern und Jugendlichen mit einer niedrigen Spezifität einher, der alternativ genannte Cut-off-Wert von 15%  $FEV_1$ -Abfall reduziert dagegen die Sensitivität des Tests. Die standardisierte Laufbandprovokation sollte von einem Bronchodilatationstest gefolgt werden und eignet sich auch zu einer qualitativen Aussage über die körperliche Leistungsfähigkeit, zur Differentialdiagnose berichteter Belastungsbeschwerden sowie zur Überprüfung von Therapieeffekten durch Wiederholung.



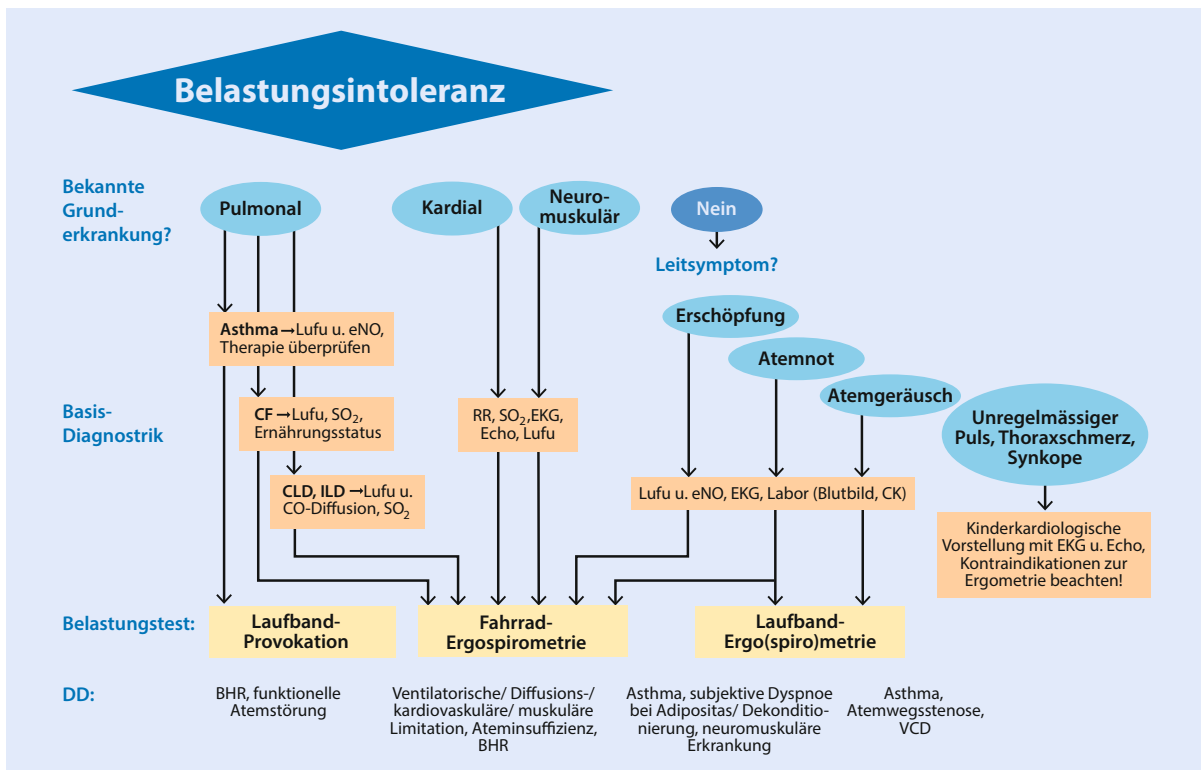
■ ■ Abb. 11.38a, b Referenzwerte zur maximalen Testdauer im standardisierten Laufband-Test nach Dubowy (Aus: Dubowy et al. 2008). a Perzentilen für männliche Probanden. b Perzentilen für weibliche Probanden

### ■ ■ Unstandardisierte Laufbelastung

In der Praxis sind freie Laufbelastungen weit verbreitet, wie etwa das Hin- und Herrennen auf einem langen Flur, der Lauf um den Block oder Treppen steigen. Diese können durchaus klinische Symptome wie Luftnot, Husten, Giemen oder Stridor und Lungenfunktionsveränderungen hervorrufen. Die Aussagekraft eines negativen Tests ist jedoch begrenzt, da die Belastungsintensität stark von der Patientenkooperation (Lauftempo, Pausen) abhängt. Aus diesem Grund sind weder die Quantifizierung eines Ergebnisses noch der Vergleich mit Voruntersuchungen oder Referenzwerten möglich. Zudem ist der Patient während eines solchen Tests schlecht überwacht und eine Komplikation nicht immer frühzeitig erkennbar. Diese Verfahren können unter bestimmten Bedingungen die einzige Möglichkeit zur Belastungstestung darstellen und relevante Information liefern, wenn der Untersucher sich ihrer Limitationen bewusst ist. Für die Diagnostik bei chronisch kranken Kindern und Jugendlichen stellen sie keinen adäquaten Standard dar.

### ■ ■ Diagnostisches Vorgehen bei Belastungsintoleranz

Für die weitere Abklärung ist zunächst von Bedeutung, ob eine pulmonale, kardiovaskuläre oder neuromuskuläre Grunderkrankung bekannt ist. Die weitere Diagnostik, Auswahl des geeigneten Belastungstests und wichtige Differenzialdiagnosen sind in ■ ■ Abb. 11.39 wiedergegeben.



■ **Abb. 11.39** Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Belastungsintoleranz. (BHR: Bronchiale Hyperreagibilität, CF: Zystische Fibrose; CLD: Chronisch-neonatale Lungenerkrankung; DD: Differenzialdiagnose; eNO: exhalierter Stickstoffmonoxid; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; RR: Blutdruck; SO<sub>2</sub>: transkutane Sauerstoffsättigung; VCD: vocal cord dysfunction)

### ■ Sportmedizinische Aspekte

Die dargestellten Testverfahren spiegeln mit der aeroben Ausdauerleistung und der anaeroben Maximalleistung zentrale Aspekte der körperlichen Belastbarkeit wider. Darüber hinaus sind Kraft, Beweglichkeit und Koordination in variablem Maße für die Bewältigung sportlicher Anforderungen erforderlich und können bei gesunden wie chronisch kranken Kindern und Jugendlichen gezielt trainiert werden. Belastungstests werden dabei häufig zur Konzeption und Evaluation von Ausdauertraining eingesetzt, welches am effektivsten mit Intensitäten im Bereich der anaeroben Schwelle arbeitet.

Bei der Sporttauglichkeitsuntersuchung kommt es v.a. auf Anamnese, gründliche klinische Untersuchung sowie Ruhe-EKG, Blutdruckmessung und Spirometrie an. Ein Belastungstest ist nur in speziellen Fällen erforderlich, hilfreiche Formulare für Untersuchungsbogen und Ärztliche Bescheinigung können von der Homepage der Gesellschaft für Pädiatrische Sportmedizin heruntergeladen werden ([www.kindersportmedizin.org](http://www.kindersportmedizin.org)).

Viele Kinderpneumologen betreuen außerdem Leistungssportler mit Asthma bronchiale. Dabei müssen einerseits belastungsinduzierte Beschwerden zuverlässig vermieden werden, deren Prävalenz insbesondere im Winter- oder Schwimmsport hoch ist. Andererseits ist der Code der Nationalen Anti-Doping-Agentur zu beachten, nach dem die inhalative Anwendung von Steroiden, Salbutamol, Salmeterol und

Formoterol meldepflichtig, aber mit einer medizinischen Ausnahme genehmigung zulässig ist (► Kap. 27.3, Asthma bronchiale, Abschnitt Belastungsasthma).

### Literatur

#### Lungenfunktionsdiagnostik

- American Thoracic Society. Single-breath Carbon Monoxide Diffusing Capacity (Transfer Factor). Recommendations for a Standard Technique – 1995 Update. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 1185–1198
- Bates JHT, Schmalisch G, Filbrun D, Stocks J. Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. *Eur Respir J* 2000; 16: 1180–1192
- Beardmore CS. Plethysmography. In: Frey U, Merkus P (eds): *European Respiratory Society Monograph 47, Paediatric Lung Function*. Plymouth, UK. European Respiratory Society Publications 2010: 66–86
- Beydon N, Davis SD, Lombardi E et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175: 1304–1345
- Beydon N, Calogero C, Lombardi E. Interrupter technique and passive respiratory mechanics. In: Frey U, Merkus P (eds): *European Respiratory Society Monograph 47, Paediatric Lung Function*. Plymouth, UK. European Respiratory Society Publications 2010: 105–120

- Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic Measurements of Specific Airway Resistance in Young Children. *Chest* 2005; 128: 355–362
- Frey U, Stocks J, Coates A, Sly P, Bates J. Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. *Eur Respir J* 2000; 16: 731–740
- Frey U. Forced oscillation technique in infants and young children. *Paed Resp Rev* 2005; 6: 246–254
- Fuchs SI, Gappa M. Lung Clearance Index: Clinical and research applications in children. *Pediatr Resp Rev* 2011; 12: 264–270
- Fuchs O, Latzin P, Thamrin C et al. Normative data for lung function and exhaled nitric oxide in unsedated healthy infants. *Eur Respir J*. 2011; 37(5): 1208–1216
- Gappa M, Colin AA, Goetz I, Stocks J. Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques. *Eur Respir J* 2001; 17: 141–148
- Hoo AF, Dezauteux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J. Sex-specific prediction equations for Vmax(FRC) in infancy: a multi-center collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(8): 1084–1092
- Lindemann H, Leupold W. Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern. Stuttgart. Kohlhammer 2003
- Lum S, Stocks J. Forced expiratory manoeuvres. In: Frey U, Merkus P (eds) *European Respiratory Society Monograph 47, Paediatric Lung Function*. Plymouth, UK. European Respiratory Society Publications 2010: 4665
- Marchal F, Hall G. Forced Oscillation Technique. In: Frey U, Merkus P (eds): *European Respiratory Society Monograph 47, Paediatric Lung Function*. Plymouth, UK. European Respiratory Society Publications 2010: 121–131
- Miller MR, Crapo R, Hankinson J et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26(1): 153–161
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standards of Spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319–338
- Nicolai T. Blutgasanalyse und Monitoring. In: Rieger C, von der Hardt H, Sennhauser FH, Wahn U (eds) *Pädiatrische Pneumologie*. Berlin, Heidelberg. Springer 1999: 144–150
- Ranganathan SC, Hoo AF, Lum SY, Goetz I, Castle RA, Stocks J. Exploring the relationship between forced maximal flow at functional residual capacity and parameters of forced expiration from raised lung volume in healthy infants. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 33(6): 419–428
- Robinson PD, Latzin P, Gustafsson PM. Multiple Breath Washout. In: Frey U, Merkus P (eds) *European Respiratory Society Monograph 47, Paediatric Lung Function*. Plymouth, UK. European Respiratory Society Publications 2010: 87–104
- Robinson P, Latzin P, Verbanck S et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple and single breath tests. *Eur Respir J* 2013. [Epub ahead of print]
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40(6): 1324–43
- Sly PD, Collins RA, Morgan WJ. Chapter 13, Lung Function in cooperative subjects. In: Taussig LM, Landau LI, Le Souëf PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD (eds) *Pediatric Respiratory Medicine*, 2<sup>nd</sup> edition, Mosby Elsevier 2008: 907–943
- Stocks J, Marchal F, Kraemer R, Gutkowski P, Bar-Yishay E, Godfrey S. Plethysmographic assessment of functional residual capacity and airway resistance. In: Stocks J, Sly P, Tepper R, Morgan W (eds) *Infant respiratory function testing*. Wiley-Liss, New York 1996: 191–239
- Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Bar-Yishay E, Castile R. Plethysmographic measurements of lung volumes and airway resistance. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. *Eur Respir J* 2001; 17: 302–312
- Van Muylem A, Paiva M, A, Baran D, Yernauld JC. Structural Change of the Acinus During Growth Assessed by Single-Breath Tracer Gas Washout. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 230–235
- Van Muylem A, Baran D. Overall and Peripheral Inhomogeneity of Ventilation in Patients with Sable Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 3–9

### Flugtauglichkeit

- Barben J. Wann darf ein Neugeborenes mit dem Flugzeug reisen? *Schweiz Med Forum* 2010; 10(9): 166–168
- British Thorax Society Standards of Care Committee. Managing passengers with respiratory disease planning air travel. *British Thoracic Society recommendations*. *Thorax* 2002; 57: 289–304, [www.brit-thoracic.org.uk/guidelines.html](http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines.html) (revidiert 2004)
- British Thorax Society Standards of Care Committee. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel. *British Thoracic Society recommendations*. *Thorax* 2011; 66 (1): i1–i30, [www.brit-thoracic.org.uk/guidelines.html](http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines.html)
- Buchdahl RM, Babiker A, Bush A, Cramer D. Predicting hypoxaemia during flights in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 877–879
- Buchdahl R, Bush A, Ward S, Cramer D. Pre-flight hypoxic challenge in infants and young children with respiratory disease. *Thorax* 2004; 59: 1000
- Lee AP, Yamamoto LG, Relles NL. Commercial airline travel decreases oxygen saturation in children. *Paed Emerg Care* 2002; 18: 78–80
- Withers A, Wilson AC, Hall GL. Air travel and the risk of hypoxia in children. *Pediatr Resp Rev* 2011; 12: 271–276

### Bronchiale Reagibilität

- American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing–1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309–329
- Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 207–214
- Barben J, Riedler J. Measurement of bronchial responsiveness in children. In: Hammer J, Eber E (eds). *Paediatric Pulmonary Function Testing*. Karger Basel 2005; 33: 125–136
- Joos GF, O'Conner B, Anderson SD et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003; 21: 1050–1068
- Klug B, Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2–4 year old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: A comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique and the transcutaneous measurement versus whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 290–300
- Modl M, Eber E, Steinbrugger B, Weinhandl E, Zach MS. Comparing methods for assessing bronchial responsiveness in children: single step cold air challenge, multiple step cold air challenge, and histamine provocation. *Eur Respir J* 1995; 8: 1742–1747
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–968
- Riedler J, Reade T, Dalton M, Holst D, Robertson CF. Hypertonic saline challenge in an epidemiological survey of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1632–1639
- Suh DI, Lee JK, Kim CK, Koh YY. Bronchial hyperresponsiveness to methacholin/AMP and the bronchodilator response in asthmatic children. *Eur Respir J* 2011; 37: 800–805
- Wilson N, Silverman M. Bronchial responsiveness and its measurement. In Silverman M (ed). *Childhood asthma and other wheezing disorders*. London: Chapman and Hall, 1995:142–174

**Messung der Entzündungsparameter**

- Araujo L, Moreira A, Palmares C, Beltrao M, Fonseca J, Delgado L. Induced sputum in children: success determinants, safety and cell profiles. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 216–221
- Bakakos P, Schleich F, Alchanatis M, Lousi R. Induced Sputum in Asthma: From Bench to Bedside. *Curr Med Chem* 2011; 18: 1415–1422
- Barbato A, Frischer T, Kuehni CE et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009; 34(6): 1264–76
- Buchvald F, Baraldi E, Carraro S et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6): 1130–6
- De Jongste JC. Exhaled Biomarkers. *Eur Resp Monograph* 2010; 49: 152–231
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al. American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(5): 602–615
- Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induce sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J* 2000; 16: 1008–1015
- Horak F Jr, Moeller A, Singer F et al. Longitudinal monitoring of pediatric cystic fibrosis lung disease using nitrite in exhaled breath condensate. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42(12): 1198–206
- Horvath I, Hunt J, Barnes PJ. ATS/ERS Task force. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005; 26: 523–548
- Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(4): 318–24
- Rosias P. The development of exhaled breath condensate. Schrijen-Lippertz-Huntjens; ISBN: 978-90-5890-0269
- Silkoff PE, Dexkin A, Dweik R et al. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(8): 912–30
- Struben VM, Wieringa MH, Mantingh CJ et al. Nasal NO: normal values in children age 6 to 17 years. *Eur Respir J* 2005; 26(3): 453–7
- Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(10): 1077–82
- Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005; 8–14; 365: 130–4
- Clement A et al. ERS Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 2004; 24: 686–697
- Dubowy KO, Baden W, Bernitzki S, Peters B. A practical and transferable new protocol for treadmill testing of children and adults. *Cardiol Young* 2008; 18: 615–623
- Hebestreit H, Lawrenz W, Zelger O, Kienast W, Jüngst BK. Ergometrie im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1997; 145: 1326–1336
- Nixon PA, Washburn LK, Mudd LM, Webb HH, O’Shea TM. Aerobic fitness and physical activity levels of children born prematurely following randomization to dexamethasone. *J Pediatr* 2011; 158: 65–70
- Paridon S, Alpert BS, Boas SR et al. Clinical stress testing in the pediatric age group: A statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth. *Circulation* 2006; 113: 1905–1920
- Li AM, Yin J, Au JT et al. Standard reference for the six-minute-walk test in healthy children aged 7 to 16 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 174–180
- Palange P, Ward SA, Carlsen KH et al. Recommendations on the use of clinical exercise testing – ERS task force report. *Eur Respir J* 2007; 29: 185–209
- Roca J, Whipp BJ. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies – ERS task force report. *Eur Respir J* 1997; 10: 2662–2689

**Ergometrie**

- American Thoracic Society Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117
- Aurora P, Wade A, Whitmore P, Whitehead B. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000; 16: 1056–1060
- Balfour-Lynn IM, Prasad SA, Laverty A, Whitehead BF, Dinwiddie R. A step in the right direction. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 278–284
- Baraldi E, Carraro S. Exercise testing and chronic lung disease in children. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7S: S196–S198
- Bar-Or O. The Wingate anaerobic test: An update on methodology, reliability and validity. *Sports Med* 1987; 4: 381–394
- Barker M, Gappa M, Hebestreit H. Belastungstestung bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Atemwegserkrankungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004; 152: 44–53