

Diplomarbeit

Kurzzeiteffekt von Atemphysiotherapie (PEP-Maske) auf mittels
„Multiple Breath Washout“ (MBW)-Technik gemessene Parameter zur
Erfassung einer inhomogenen Belüftung bei PatientInnen mit
zystischer Fibrose

eingereicht von

Michael Steinbacher

Geb.Dat.:

27.02.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinische Abteilung für pädiatrische Pulmonologie und
Allergologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Ernst Eber

OA Dr. Andreas Pfleger

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 26.03.2014

Steinbacher Michael

Danksagungen

Mein Studium geht seinem Ende zu und ich bedanke mich bei meiner Familie für die jahrelange große Unterstützung während dieser Zeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Ernst Eber, der mir es ermöglichte diese Studie durchzuführen und Herrn OA. Dr. Andreas Pfleger, der mir beim wissenschaftlichen Arbeiten mit Rat und Tat zur Seite stand. Auch möchte ich mich bei Frau Elisabeth Weinhandl, BMA für die kompetente Einschulung in die Lungenfunktionsdiagnostik und in die Arbeit mit dem MBW-System bedanken.

Mein weiterer Dank gilt unserem Statistiker Herrn Mag. Gerold Schwantzer, der unsere Untersuchungsergebnisse sehr übersichtlich und bedacht auswertete, was beim Verfassen der Arbeit eine sehr große Hilfe war. Für die aufgebrauchte Zeit und die intensive Betreuung möchte ich mich bei allen Beteiligten noch einmal herzlich bedanken.

Zusammenfassung

Titel: Kurzzeiteffekt von Atemphysiotherapie (PEP-Maske) auf mittels „Multiple Breath Washout“ (MBW)-Technik gemessene Parameter zur Erfassung von Veränderungen einer inhomogenen Belüftung bei PatientInnen mit zystischer Fibrose.

Hintergrund: Die zystische Fibrose ist durch eine progressive periphere Atemwegsdysfunktion charakterisiert. Es konnte gezeigt werden, dass der Lung Clearance Index, der während eines Mehrfachatemzugsverfahrens (= multiple breath washout, MBW) bestimmt wird, als Parameter der Ventilationsinhomogenität bei CF-PatientInnen eine höhere Sensitivität zur Erfassung der pulmonalen Erkrankung als konventionelle Lungenfunktionsmessmethoden aufweist. Fuchs et al. konnten 2010 keinen Effekt von Physiotherapie bei pädiatrischen CF-PatientInnen, weder für den LCI noch für die FEV₁ nachweisen. {Fuchs et al. 2010 #12}

Ziele: Wir untersuchten mit MBW und Spirometrie den Effekt von Atemphysiotherapie auf Jugendliche und Erwachsene mit der Erwartung, eine Verbesserung der Lungenfunktion zeigen zu können.

Methoden: Die Ventilationsinhomogenität wurde mit Hilfe eines validierten offenen N₂-MBW-Systems (Exhalyzer D und Spiroware 3.1, Eco Medics AG) bestimmt. Zwei bis drei erfolgreiche MBW-Messmanöver wurden, gefolgt von Spirometrie und Plethysmographie, vor und 30 Minuten nach standardisierter Atemphysiotherapie (PEP-Maske) durchgeführt.

Resultate: 33 PatientInnen (mittleres Alter; Spannweite: 22,2 (7,3 - 43,7) Jahre) konnten die Messmanöver erfolgreich absolvieren. Vor der Physiotherapie betrug der mittlere LCI (Standardabweichung; Spannweite) 15,25 (3,7; 7,41 - 24,2), nach der Physiotherapie 15,12 (3,8; 7,14 - 22,39) ($p = 0,738$). Die tatsächliche Veränderung des LCI (Standardabweichung) betrug -0,13 (2,24) bei einer Spannweite von -4,84 bis 5,63. Die FEV₁ (% Sollwert) (Spannweite) betrug vor Physiotherapie 69,5% (29,8 - 115,8), nach Physiotherapie 71,6% (33,9 - 119).

Diskussion: Bei CF-PatientInnen mit mäßig schwerer bis schwerer Lungenerkrankung ist der Kurzzeiteffekt von Atemphysiotherapie auf den LCI individuell heterogen. Durch Rekrutierung von davor kaum belüfteten Lungenarealen mit unterschiedlichen Zeitkonstanten kann es zu einer Zunahme oder zu einer Abnahme des LCI kommen, was seinen diagnostischen Wert bei schwer kranken PatientInnen in Frage stellt.

Abstract

Title: Short-term effects of physiotherapy on ventilation inhomogeneity in cystic fibrosis patients with moderate to severe lung disease.

Background: Cystic fibrosis (CF) lung disease is characterised by progressive peripheral airway dysfunction. The lung clearance index (LCI) as a measure of ventilation inhomogeneity determined during multiple breath washout (MBW) was shown to be more sensitive for detecting pulmonary disease than conventional lung function tests. A recent study reported no consistent short-term effect of physiotherapy (PT) on lung function in paediatric patients, neither for LCI nor FEV₁. {Fuchs et al. 2010 #12}

Aims: We investigated the impact of physiotherapy in adolescents and adults with CF and moderate to severe lung disease on MBW and conventional lung function parameters expecting to show an improvement in lung function.

Methods: Ventilation inhomogeneity was assessed with a validated open-circuit N₂-MBW system (Exhalyzer D and Spiroware 3.1, Eco Medics AG). Two to three successful tests followed by spirometry were done before and 30 minutes after standardised PEP mask PT.

Results: 33 (mean age; range: 22.2 years (7.3 - 43.7)) patients were measured successfully. Before physiotherapy LCI (SD; range) was 15.25 (3.7; 7.41 - 24.2), after physiotherapy LCI was 15.12 (3.8; 7.14 - 22.39). The actual change of LCI (SD; range) was -0.13 (2.24; -4.84 - 5.63). Before physiotherapy FEV₁ (% pred.) (range) was 69.5% (29.8 - 115.8), after physiotherapy 71.6% (33.9 - 119).

Discussion: In CF patients with moderate to severe lung disease the short-term effect of PT may be variable. By opening up previously poorly ventilated lung regions with different time constants, PT may either increase or decrease ventilation heterogeneity. Therefore, the benefit of LCI measurements in patients with severe lung disease has to be questioned.

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	13
I.a	Allgemeines	13
I.b	Gasauswaschverfahren.....	14
I.c	Klinischer Gebrauch des Lung Clearance Index.....	16
I.d	Verwendung des Lung Clearance Index in Therapiestudien	17
I.e	Zielsetzung.....	18
II.	Methoden	19
II.a	Studiendesign und Studienpopulation	19
II.b	N ₂ - Multiple Breath Washout.....	21
II.c	Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie	24
II.d	Statistik	27
III.	Resultate.....	29
III.a	Demographische Daten.....	29
III.b	Lungenfunktionsparameter und deren Veränderungen vor und nach Physiotherapie	30
III.c	Korrelationen zwischen LCI-Veränderungen und Veränderungen in den anderen Lungenfunktionsparametern.....	44
IV.	Diskussion.....	51
IV.a	Interpretation der Ergebnisse	51
IV.b	Vorteile und Limitationen des Lung Clearance Index im klinischen Gebrauch	55
IV.c	Erfassung von Therapieeffekten durch den LCI.....	60
IV.d	Entscheidung für die Verwendung des Lung Clearance Index und Analyse der Limitationen des LCI bei pulmonal schwer kranken PatientInnen	64
IV.e	Conclusio	65
V.	Literaturverzeichnis	66

Glossar und Abkürzungen

(Parameter) % pred % predicted, Wert eines Lungenfunktionsparameters in % Sollwert

ATS	American Thoracic Society
CEV	Cumulative expired volume
CF	Cystic fibrosis, zystische Fibrose
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire Revised
$C_{N_2 \text{ init}} - N_2 \text{ end}$	End-tidale Stickstoffkonzentration am Anfang der Auswaschung minus end-tidale Stickstoffkonzentration am Ende der Auswaschung
CV	Variationskoeffizient
CT	Computertomographie
ERS	European Respiratory Society
FEF_{25-75}	Forcierter expiratorischer Fluss zwischen 25 und 75% der Vitalkapazität (= MMEF)
FEF_{25}	Forcierter expiratorischer Fluss zu dem Zeitpunkt, an dem 75% der Vitalkapazität ausgeatmet sind (= MEF_{25})
FEF_{50}	Forcierter expiratorischer Fluss bei 50% ausgeatmeter Vitalkapazität (= MEF_{50})
FEV_1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde

FEV ₁ %FVC	Tiffeneau-Index, Einsekundenkapazität ausgedrückt in % der forcierten Vitalkapazität
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FRC _(MBW)	Durch „Multiple breath washout“ bestimmte funktionelle Residualkapazität
FRC _(pleth)	Plethysmographisch bestimmte funktionelle Residualkapazität (= ITGV)
FVC	Forcierte Vitalkapazität, Vitalkapazität bei einem forcierten Expirationsmanöver
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen (= FRC _(pleth))
I.V.	Intravenös
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität, das maximal eingeatmete Volumen nach einer vollständigen Expiration
MBW	Multiple breath washout (Mehrfachatemzugsverfahren)
MEF ₂₅	Maximaler expiratorischer Fluss zu dem Zeitpunkt, an dem 75% der Vitalkapazität ausgeatmet sind (= FEF ₂₅)
MEF ₅₀	Maximaler expiratorischer Fluss zu dem Zeitpunkt, an dem 50% der Vitalkapazität ausgeatmet sind (= FEF ₅₀)
MMEF	Maximaler mittexpiratorischer Fluss (= FEF ₂₅₋₇₅)
N ₂ MBW	„Multiple breath washout“ mit Stickstoff als Trägergas
P-Wert	Statistisches Signifikanzniveau

PEP	Positive expiratory pressure
PT	Physiotherapie
R	Korrelationskoeffizient
R^2	Determinationskoeffizient
RV	Residualvolumen
RV/TLC	Residualvolumen ausgedrückt als % der TLC
RAW	Spezifischer Atemwegswiderstand
R_{eff}	Effektiver Atemwegswiderstand
SD	Standardabweichung
SF_6	Hexafluorsulfat
SF_6MBW	„Multiple breath washout“ mit Hexafluorsulfat als Trägergas
TLC	Totalkapazität
$V_{[\text{N}_2]}$	Stickstoffausatemvolumen
$\text{VO}_{2\text{max}}$	Maximales Sauerstoffaufnahmevermögen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Typischer Auswasch-Verlauf bei einem gesunden Erwachsenen {Horsley 2009 #18}	15
Abbildung 2:	Fluss-Volumenkurve	25
Abbildung 3:	Fluss-Druckkurve (Atemschleife)	26
Abbildung 4.a:	Darstellung der individuellen LCI-Werte vor und nach Physiotherapie	32
Abbildung 4.b:	Streudiagramm der LCI-Werte vor und nach Physiotherapie	33
Abbildung 4.c:	Deskriptive Interquartilsdarstellung der LCI-Veränderungen	33
Abbildung 5.a:	Darstellung der individuellen FEV ₁ -Werte (L) vor und nach Physiotherapie	34
Abbildung 5.b:	Deskriptive Interquartilsdarstellung der FEV ₁ (L)- Veränderungen	34
Abbildung 5.c:	Streudiagramm der FEV ₁ -Werte (L) vor und nach Physiotherapie	35
Abbildung 6.a:	Darstellung der individuellen FEV ₁ -Werte (%pred) vor und nach Physiotherapie	36
Abbildung 6.b:	Deskriptive Interquartilsdarstellung der FEV ₁ (%pred)- Veränderungen	36
Abbildung 6.c:	Streudiagramm der FEV ₁ -Werte (%pred) vor und nach Physiotherapie	37
Abbildung 7.a:	Darstellung der individuellen FVC-Werte (%pred.) vor und nach Physiotherapie	38
Abbildung 7.b:	Streudiagramm der FVC-Werte (%pred) vor und nach Physiotherapie	38
Abbildung 8.a:	Darstellung von FEV ₁ %FVC vor und nach Physiotherapie	39
Abbildung 8.b:	Streudiagramm von FEV ₁ %FVC vor und nach Physiotherapie .	39
Abbildung 9.a:	Darstellung der individuellen MEF ₅₀ -Werte (%pred) vor und nach Physiotherapie	40
Abbildung 9.b:	Deskriptive Interquartilsdarstellung der MEF ₅₀ (%pred)- Veränderungen	40

Abbildung 9.c:	Streudiagramm der MEF ₅₀ -Werte (%pred) vor und nach Physiotherapie.....	41
Abbildung 10.a:	Darstellung der individuellen R _{eff} -Werte vor und nach Physiotherapie.....	42
Abbildung 10.b:	Deskriptive Interquartilsdarstellung der R _{eff} -Veränderungen ...	42
Abbildung 10.c:	Streudiagramm der R _{eff} -Werte vor und nach Physiotherapie ..	43
Abbildung 11:	Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen und Veränderungen des FEV ₁ (L)	45
Abbildung 12:	Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen und Veränderungen des FEV ₁ (%pred)	46
Abbildung 13:	Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen und Veränderungen von FEV ₁ %FVC.....	46
Abbildung 14:	Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen und Veränderungen des MEF ₅₀ (%pred)	47
Abbildung 15:	Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen und Veränderungen des MEF ₂₅ (%pred)	47
Abbildung 16:	Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen und Veränderungen des MMEF.....	48
Abbildung 17:	Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen und Veränderungen der Auswaschzeit	48
Abbildung 18:	Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen und Veränderungen des CEV.....	49
Abbildung 19:	Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen und Veränderungen der FRC _{MBW} -RV.....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten der PatientInnen.....	29
Tabelle 2: Lungenfunktionsparameter vor und nach Physiotherapie.....	30
Tabelle 3: Korrelationskoeffizienten für die Korrelationen zwischen LCI- Veränderungen und Veränderungen in anderen Lungenfunktionsparametern	44

I. Einleitung

I.a Allgemeines

Die zystische Fibrose ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Die chronische Lungenerkrankung ist hauptverantwortlich für die deutlich verkürzte Lebenserwartung der Betroffenen. Zystische Fibrose ist charakterisiert durch eine Beeinträchtigung des Chlorid- und Bikarbonattransportes, welche zu einer verminderten mukoziliären Clearance und rezidivierenden pulmonalen Infektionen führt. In Folge kommt es zu irreversiblen strukturellen Lungenschäden.

Durch den möglichen therapeutischen Nutzen einer frühen Erfassung von diskreten Lungenfunktionsveränderungen bei PatientInnen mit zystischer Fibrose vor Auftreten einer klinischen Symptomatik sind diagnostische Methoden wie die Lungenfunktionsdiagnostik oder auch bildgebende Verfahren (v.a. Computertomographie) in den Mittelpunkt des Interesses bei der Versorgung dieser PatientInnen gerückt.

Über Jahre hinweg wurden konventionelle Lungenfunktionsparameter, vor allem das FEV₁ (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde), als Goldstandard der Beobachtung des pulmonalen Krankheitsverlaufs, der Beurteilung von Therapieeffekten {Suri et al. 2001 #33} und der Einschätzung der Prognose von schwerst pulmonal Erkrankten angewendet. {Aurora P et al. 2000 #4} {Kerem et al. 1992 #22}

Mit der konventionellen Lungenfunktionsdiagnostik gelingt eine Beurteilung der großen und mittleren Atemwege, die kleinen peripheren Atemwege, die als erste pathologische Veränderungen im Krankheitsverlauf zeigen, können damit aber nur schlecht erfasst werden. Die Spirometrie erfordert außerdem eine sehr gute Mitarbeit der PatientInnen, da sie ein forciert durchzuführendes Atemmanöver darstellt. {Jong et al. 2005 #21} {Brody et al. 2004 #7}. So können bereits pathologische Veränderungen in einer HRCT (high resolution computed tomography) nachweisbar sein, wenn die Spirometrie noch einen Normalbefund ergibt. {Jong et al. 2004 #20} Dies bedeutet, dass bei noch normaler Spirometrie oder sogar bei sich im Verlauf besserndem FEV₁, eine Zunahme struktureller Veränderungen in HRCT-Untersuchungen der Lunge sichtbar werden können.

Zwischen dem Beginn der irreversiblen Lungenpathologie und ersten Veränderungen in der konventionellen Lungenfunktionsdiagnostik, der sogenannten „silent zone“, geht wertvolle Zeit verloren, in der bereits eine therapeutische Intervention indiziert wäre, jedoch die strukturellen Veränderungen in der konventionellen Lungenfunktionsdiagnostik nicht erfassbar sind.

I.b Gasauswaschverfahren

Daher rückten sensitive Lungenfunktionsmessverfahren in den Mittelpunkt des Interesses, die dieses diagnostische Fenster („silent zone“) ohne ein Gesundheitsrisiko für die PatientInnen schließen können. Es handelt sich hierbei um Fremdgas- bzw. Stickstoff-Auswaschverfahren, mit deren Hilfe es möglich ist, die frühe Lungenerkrankung nachzuweisen. Die dichotome Luftwegsverzweigung betrifft etwa 23 Luftwegsgenerationen. Diese Struktur ist notwendig, um einen optimalen Gasaustausch zu gewährleisten und bedeutet, dass etwa 20.000 Acini der Lunge und eine Fläche von etwa 100 Quadratmetern für den Gasaustausch zwischen Luftwegen und Gefäßsystem zur Verfügung stehen. Die weniger als 2 mm im Durchmesser haltenden Luftwege (= small airways) ab Luftwegsgeneration 8 repräsentieren 95% des Gesamtlungenvolumens und sind nur für 10 - 20% des gesamten Luftwegswiderstandes verantwortlich. Die konventionelle Lungenfunktionsdiagnostik informiert in erster Linie über die großen Luftwege. Fremdgas- bzw. Stickstoff-Auswaschverfahren können dagegen Informationen über die Belüftung der kleinsten Luftwege liefern. Da inzwischen schnelle Gasanalysemethoden zur Verfügung stehen, sind die Einzelatemzugsmethode („single breath washout“) und Mehrfachatemzugsverfahren („multiple breath washout“) zur Anwendung einsetzbar.

Das Prinzip der Gasauswaschmethoden ist relativ simpel und wurde vor mehr als 50 Jahren das erste Mal beschrieben. Der Test beinhaltet eine „Auswaschung“ (= washout) eines Trägergases aus den Lungen unter Ruheatmung der PatientInnen. Als Trägergas kann der in der Luft und damit auch in den Lungen natürlich vorkommende Stickstoff, oder aber ein exogenes inertes Trägergas, das zuerst bis zu einem Gleichgewichtszustand in die Lungen eingewaschen (= eingeatmet)

werden muss, verwendet werden. Nun atmet der Patient reinen Sauerstoff ein und mit jedem erfolgreichen Atemmanöver nimmt die Konzentration von Stickstoff in der Lunge ab, die dann je nach Methodik in der Ausatemluft unterschiedlich ermittelt wird (bei Verwendung eines eingewaschenen Trägergases wie Hexafluorsulfat (SF_6) wird mit Luft ausgewaschen). (Vgl. Abbildung 1) {Robinson et al. 2010 #28}

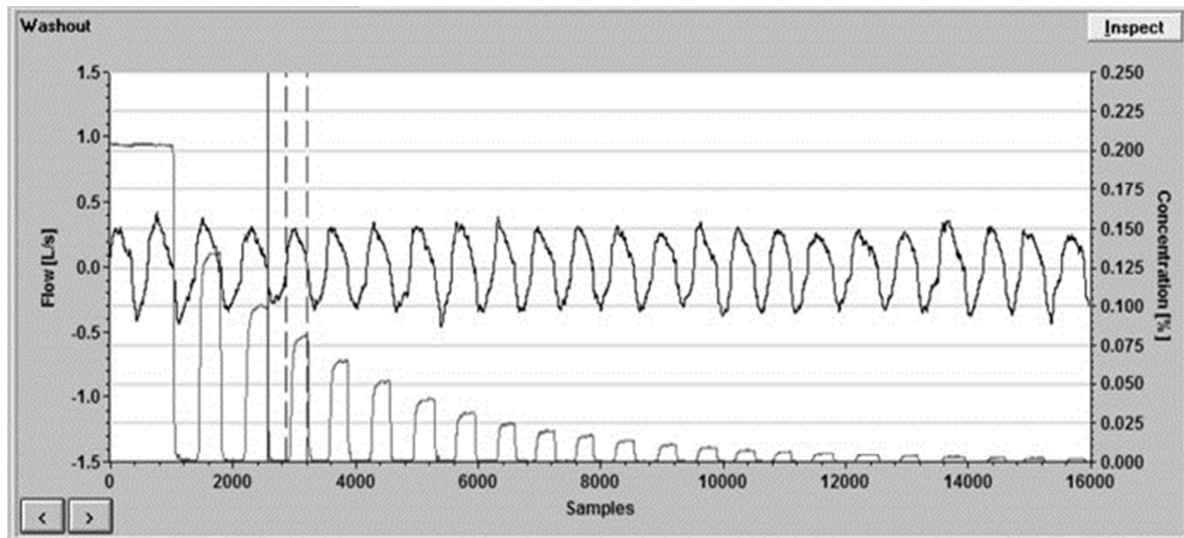


Abbildung 1: Typischer Auswasch-Verlauf bei einem gesunden Erwachsenen. Der Flussverlauf wird in der oberen Linie dargestellt (die Expiration ist positiv) und ist auf der linken Y-Achse aufgetragen. Der Verlauf der SF_6 -Konzentration, welches hier als Trärgas verwendet wurde, ist in der unteren Linie dargestellt. Die Konzentration des SF_6 ist auf der rechten Y-Achse aufgetragen. Mit jedem erfolgreichen Atemzug nimmt die endexpiratorische Konzentration des SF_6 weiter ab. {Horsley 2009 #18}

Entzündung, Mukus-Retention und bronchiale Wandverdickungen und Wandveränderungen führen zu Obstruktion und damit zu heterogener Ventilation. Letztere bedingt eine Abnahme der Effizienz des Gasaustausches in der Lunge und kann durch die Verfolgung der Auswaschung des Trägergases unter Ruheatmung gemessen werden. Bei Zunahme der pulmonalen Pathologie nimmt die Dauer der Auswaschung zu, eine größere Anzahl von Atemzügen ist nötig, um das Gas auszuwaschen. Der durch die verschiedenen Gasauswaschmethoden generierte Hauptparameter ist der sogenannte Lung Clearance Index (LCI), der die Schwere der Ventilationsinhomogenität ausdrückt. Der LCI ist ein Maß für die

Zahl der „turnover“ des Gasvolumens, das am Anfang der Messung nach einer Ruheatmung in der Lunge vorhanden ist (funktionelle Residualkapazität = FRC – das Lungenvolumen am Ende einer normalen Ruheausatmung), die benötigt werden, um das Tracergas bis zu einem vorher definierten Konzentrationsendpunkt (1/40 der endexpiratorischen Anfangskonzentration) auszuwaschen. Je schwerer die Lungenerkrankung der CF-PatientInnen ist, desto mehr turnover werden benötigt, um das Gas auszuwaschen – der LCI steigt somit. {Horsley 2009 #18}

I.c Klinischer Gebrauch des Lung Clearance Index

Die verschiedenen MBW-Systeme mit unterschiedlichen Trägergasen kamen bereits in mehreren klinischen Studien zur Anwendung. Gustafsson et al. untersuchten 2003 den LCI von Gesunden im Vergleich zu CF-PatientInnen mit SF₆ als Trägergas und setzten auch konventionelle Lungenfunktionsparameter zum LCI in Beziehung. {Gustafsson et al. 2003 #14} Aurora et al. wiederholten 2004 diese Untersuchung mit einem ähnlichen System an Schulkindern mit CF. {Aurora et al.2004 #5} Dieselbe Gruppe untersuchte 2005 auch Vorschulkinder mit CF mit dem Mehrfachatemzugsverfahren und konventioneller Lungenfunktionsmessung. {Aurora et al.2005 #6} Horsley et al. führten 2008 mit demselben Trägergas die MBW-Messungen an gesunden Erwachsenen, gesunden Schulkindern und CF-PatientInnen durch. {Horsley et al.2008a #16} Kraemer et al. verfolgten in einer langjährigen Follow-up Studie den LCI-Verlauf und den Verlauf von konventionellen Lungenfunktionsparametern bei pädiatrischen CF-PatientInnen. {Kraemer et al. 2005 #23} Nun wurde neben der konventionellen Lungenfunktion auch die HRCT zum LCI in Beziehung gesetzt. Gustafsson analysierte retrospektiv den Verlauf der jährlichen HRCT-Scans, der jährlichen Erhebung des LCI und der konventionellen Lungenfunktionsparameter. {Gustafsson et al. 2007 #15} Die Gruppe um Ellemunter et al. versuchte 2010 den LCI mit der Spirometrie und der CT in einer prospektiven Studie zu vergleichen. {Ellemunter et al.2010 #10}

I.d Verwendung des Lung Clearance Index in Therapiestudien

Der LCI wird auch zur Beurteilung von Therapieeffekten verwendet. Amin et al. untersuchten den Effekt von hypertoner Kochsalzlösung im Vergleich zu isotoner Kochsalzlösung auf die Lungenfunktion von an CF erkrankten Kindern. {Amin et al. 2010 #2} 2011 prüfte diese Gruppe auch den Effekt von Dornase Alfa auf den LCI. {Amin et al. 2011 #3} Robinson et al. untersuchten den Effekt von Antibiotika- und Physiotherapie während einer akuten pulmonalen Exazerbation bei Kindern auf die Lungenfunktion. {Robinson et al. 2009 #27}

Fuchs et al. untersuchten 2010 den Kurzzeiteffekt von Physiotherapie auf die Variabilität des Lung Clearance Index mittels SF₆MBW an 32 Kindern mit CF (Alter: 5,7 - 15,9 Jahre). {Fuchs et al. 2010 #12} Es wurden 2 Messreihen mit dem Mehrfachatemzugsverfahren und der Spirometrie, mit einem Zeitintervall von 90 Minuten, durchgeführt. 19 von 32 PatientInnen erhielten in diesem Zeitfenster 30 Minuten lang standardisierte Physiotherapie durch eine Atemphysiotherapeutin. 13 von 32 PatientInnen erhielten keine Intervention. 27 von 32 PatientInnen standen schließlich für die finale Analyse zur Verfügung. Als normal wurde ein LCI von 7 angesehen. {Fuchs et al. 2009 #11}. Der Mittelwert (interindividuelle Standardabweichung; Spannweite) des LCI betrug bei den 16 PatientInnen (Mittelwert Alter: 10,1; Standardabweichung: 2,7; Altersspannweite: 6,6 - 15,8 Jahre) in der Interventionsgruppe 7,76 (1,23; 6 - 10,3) und bei den 11 PatientInnen (Mittelwert Alter 11,23; Standardabweichung 3,7; Altersspannweite: 5,7 - 15,9 Jahre) in der Kontrollgruppe 8,36 (1,6; 7 - 11,9). Weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe war ein signifikanter Unterschied in den Lungenfunktionsparametern zwischen den 2 Messreihen des MBW und der Spirometrie feststellbar. Die mittlere Differenz des LCI vor und nach Physiotherapie betrug 0,20 und in der Gruppe ohne Physiotherapie 0,07. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass sich Physiotherapie nicht signifikant oder gar klinisch relevant auf den LCI auswirkt. Die Limitationen dieser Studie liegen im kleinen Patientenkollektiv, keinem Crossover-Design und dem pulmonal nur mild bis moderat erkrankten Patientenkollektiv.

I.e Zielsetzung

Die Atemphysiotherapie ist eine der Hauptsäulen in der Behandlung von PatientInnen mit zystischer Fibrose, es liegt jedoch nur wenig Evidenz zur Beurteilung der Wirksamkeit dieser Therapieform vor. Bis dato hat sich nur die Gruppe um Fuchs mit der Thematik Atemphysiotherapie und Multiple Breath Washout beschäftigt, die jedoch überraschenderweise bei pädiatrischen PatientInnen keine Verbesserung des Lung Clearance Index durch die Atemphysiotherapie zeigen konnte {Fuchs et al. 2010 #12}.

Dieses negative Ergebnis soll im Rahmen dieser Arbeit noch einmal an einem größeren Patientkollektiv von Jugendlichen und Erwachsenen überprüft werden und die Hypothese ist, dass mit sensitiven Messmethoden (eben Multiple Breath Washout zur Bestimmung des Lung Clearance Index) ein positiver Effekt auf die Lungenfunktion durch eine standardisierte Atemphysiotherapie nachgewiesen werden kann.

Weiters sollen die mit konventioneller Lungenfunktion (Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie) gemessenen Parameter, wie z.B. FEV1 (Einsekundenkapazität) zum Lung Clearance Index in Beziehung gesetzt werden.

II. Methoden

II.a Studiendesign und Studienpopulation

Diese prospektive Studie wurde zwischen Dezember 2012 und März 2013 durchgeführt. Es wurden 36 CF-PatientInnen (19 männlich, 17 weiblich, Alter 7,3 - 43,7 Jahre, Mittelwert 22,2 Jahre), die an der Klinischen Abteilung für Pulmonologie und Allergologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz in Betreuung sind, eingeschlossen. Auf ein persönliches Gespräch während eines stationären Aufenthaltes oder eines ambulanten Kontrolltermins bzw. auch in einem telefonischen Kontakt durch ein Mitglied des Studienteams, folgte ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit den PatientInnen und bei minderjährigen PatientInnen auch mit zumindest einem Elternteil.

Weiters wurden altersentsprechende Einwilligungserklärungen (6 - 14 Jahre, 14 - 18 Jahre, Erwachsene, Eltern) ausgehändigt, die nach mündlicher Aufklärung und Durchlesen unterschrieben werden sollten (ab dem Alter von 14 Jahren), um die Studienteilnahme zu bestätigen. Einschlusskriterien für die Studienteilnahme waren ein Alter über 6 Jahre, die Fähigkeit eine reproduzierbare Lungenfunktionsdiagnostik durchführen zu können, keine körperliche Anstrengung unmittelbar vor Beginn der Untersuchung, keine Atemphysiotherapie am Tag der Untersuchung, kein Fieber und/oder frischer Infekt. Die Untersuchung wurde während einer geplanten ambulanten Kontrolle oder am Ende eines stationären Aufenthaltes durchgeführt.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission (EK Nr.: 25-065 ex 12/13) der Medizinischen Universität Graz zur Durchführung genehmigt.

Der Ablauf der Untersuchung gestaltete sich wie folgt:

1. In der Regel drei, mindestens aber zwei erfolgreiche MBW-Manöver

Drei Ganzkörperplethysmographie-Messmanöver zur Bestimmung von:
ITGV, RV, TLC, RV%TLC, R_{eff}

Drei Spirometrie (Pneumotachographie)-Kurven zur Bestimmung von:
FVC, FEV₁, MEF₅₀, MEF₂₅, MMEF

2. Darauf folgte eine 30-minütige standardisierte Atemphysiotherapieeinheit mittels PEP-Maske (inkl. Prämedikation mit 400 µg Salbutamolinhalativ), bei der die PatientInnen während der Therapie von einer Atemphysiotherapeutin angeleitet wurden. An der Studie waren nur 2 Atemphysiotherapeutinnen beteiligt, um die Standardisierung zu gewährleisten.

Nach der Therapie folgte für die PatientInnen eine Pause von 30 Minuten.

3. Nach dieser Pause wurden dieselben Untersuchungen wie vor Physiotherapie in derselben Reihenfolge durchgeführt.

In der Regel drei, mindestens aber zwei erfolgreiche MBW-Manöver

Drei Ganzkörperplethysmographie-Messmanöver

Drei Spirometrie (Pneumotachographie)-Kurven

II.b N₂ - Multiple Breath Washout

Die Validierung des kommerziell erwerbbaaren Exhalyzer D-Systems und der Spiroware-Software 3.1 von Eco Medics AG (Duernten, Schweiz) erfolgte durch Singer et al. 2012. {Singer et al. 2012 #30} 32 gesunde erwachsene Probanden führten jeweils 3 N₂MBW-Messmanöver zu zwei verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 3 Wochen durch. 30 Probanden (Altersspannweite: 21 - 69 Jahre, Mittelwert: 49,3 Jahre) schafften es, die Messmanöver technisch akzeptabel durchzuführen. Der Mittelwert (Standardabweichung) des LCI betrug 7,19 (0,53), der Mittelwert der FRC betrug 3249,6 (728,3) ml. Der Intratest-Variationskoeffizient (CV%) betrug 3,2% für den LCI und 4,5% für die FRC. Die Variabilität zwischen den 2 Messreihen betrug für den LCI 0,68 (9,5%) und 808,7ml (24,9%) für die FRC.

Singer et al. untersuchten 2012 mit dem selben Messsystem die Praktikabilität der Methodik in einem ambulanten Setting an 136 Personen: 83 PatientInnen mit CF (Altersspannweite: 4-16 Jahre, Mittelwert: 11,9), 53 gesunde ProbandInnen (Mittelwert Alter: 11,9) mit einer maximalen Dauer einer Messreihe von 20 Minuten. {Singer et al. 2013 #31} 123 Kindern (davon 73 mit CF) war es möglich, einen technisch akzeptablen Test durchzuführen. Der Mittelwert (Standardabweichung) des LCI bei CF-PatientInnen betrug 12,0 (3,9), bei den gesunden ProbandInnen 6,1 (0,9). Von den 123 Kindern schafften es 56 (20 mit CF), 2 oder 3 Messungen innerhalb der 20 Minuten erfolgreich zu absolvieren. Der Mittelwert (Standardabweichung) des LCI bei CF-PatientInnen betrug in dieser Gruppe 11,4 (3,6) und der LCI gesunder ProbandInnen betrug 6,1 (0,9). Die Intratestvariabilität betrug für den LCI 1,0 bei CF-PatientInnen und 0,81 bei den gesunden ProbandInnen. Der Mittelwert (Standardabweichung) für den Intratestvariationskoeffizienten betrug bei 2 erfolgreichen Messungen für CF-PatientInnen 5,9 (2,0)% und bei gesunden ProbandInnen 5,8 (2,0)%. Bei 3 erfolgreichen Messungen (N=24) wurden die ersten beiden verglichen. Dies ergab einen Mittelwert (Standardabweichung) des Intratestvariationskoeffizienten von 4,9 (2,8)% bei CF-PatientInnen und 5,3 (4,3)% bei gesunden ProbandInnen. 25 Kinder führten nach 24 Stunden eine weitere Messreihe durch. Die Variabilität zwischen diesen 2 Messreihen betrug für den LCI 0,96 bei CF-PatientInnen und

0,62 bei den gesunden ProbandInnen. Aus diesen Daten ergibt sich, dass es sich bei dem durch diese Messmethode generierten LCI um einen robusten Wert im Hinblick auf die Wiederholbarkeit handelt. Dies gilt sowohl für gesunde Kinder (Intratestvariabilität für den LCI 0,81, Intertestvariabilität für den LCI 0,62) und Erwachsene (Intratestvariationskoeffizient (CV%) 3,2% für den LCI und 4,5% für die FRC, Intertestvariabilität für den LCI 0,68 (9,5%) und 808,7ml (24,9%) für die FRC) als auch für an CF erkrankte Kinder (Intratestvariabilität für den LCI 1,0, Intertestvariabilität für den LCI 0,96). Damit zeigt der LCI als robusterer Wert eine niedrigere Variabilität als die FRC. Bei den Erwachsenen war es 2 (6,3%) Probanden nicht möglich, 2 x 3 technisch akzeptable MBW-Messmanöver durchzuführen. Bei den Kindern war es 13 (9,6%) (10 mit CF) nicht möglich, eine technisch akzeptable Messung durchzuführen. {Singer et al. 2012 #30} {Singer et al. 2013 #31}

Die Wahl auf Stickstoff als Trägergas fiel aufgrund der kommerziellen Erwerbbarkeit des Systems. Ein Vorteil dieser Methodik ist zudem, dass keine Fremdgaseinwaschung (wie z.B. bei SF₆) durchgeführt werden muss, da N₂ als Teil der Luft in der Lunge natürlich vorkommt. Die Multiple breath washout Methode wird unter Ruheatmung durchgeführt und zeigt daher die Ventilationsinhomogenität auf dem Niveau der funktionellen Residualkapazität (FRC = jenes Lungenvolumen, das nach einer ruhigen Spontanausatmung noch in der Lunge verbleibt). Das System besteht aus einem Flowmeter, einem schnell analysierenden Gasmesssystem, einem Gasverabreichungssystem und entsprechender Computeranalysesoftware (System Exhalyzer D and Spiroware 3.1, Eco Medics AG, Duernten, Schweiz). Als „Fremdgas“ wird der in Luft zu 78% vorkommenden Stickstoff (N₂) verwendet. Dabei wird eine Fluss-Volumenmessung über ein Ultraschallflowmeter direkt im Ein- und Ausatemstrom des Probanden durchgeführt und über einen Laser - O₂ Sensor im Seitstrommessverfahren und einen Infrarot - CO₂ Sensor im Hauptstrommessverfahren (= direkt im Patientenatemstrom) die jeweilige Gaskonzentration bestimmt. Der N₂-Anteil wird indirekt über die O₂- und CO₂-Konzentration bestimmt ($N_2 = 1 - O_2 - CO_2$). Während ruhiger Spontanatmung atmet der Patient an einem Schnorchelmundstück über einen Bakterienfilter durch das Flowmeter 100% Sauerstoff und wäscht somit N₂ aus („N₂-multiple breath washout“). Dabei wird die Fluß-Volumenkurve der Spontanatmung „online“ am Bildschirm angezeigt und die Messung bei Erreichen

eines 40stels (= 2,5%) der Stickstoffausgangskonzentration beendet. Das Messende bei einem 40stel hat einen historischen Hintergrund, da die frühen N₂-Gasanalyseysteme nicht in der Lage waren, Stickstoffkonzentrationen unter 2% zu erfassen. Dieser Cut-off-Wert hat sich aber insofern bewährt, als er einen akzeptablen Kompromiss zwischen einer vorzeitigen Beendigung eines Washout-Tests und damit eines Sensitivitätsverlustes und einer unzumutbar langen Prozedur darstellt. Vor dem Beginn der nächsten Messung wird sichergestellt, dass zwischen den zwei Messungen genügend Zeit vergangen ist, sodass der Patient den reinen Sauerstoff in seiner Lunge durch das Einatmen von Raumluft ausgewaschen hat. Als Richtwert für die Wartezeit zwischen den Messungen wurde von uns die 1,5-fache Zeit der Dauer der vorigen Messung gewählt und bei Beginn der nächsten Messung wurde die endexpiratorische Sauerstoffkonzentration kontrolliert, sodass gegebenenfalls die Wartezeit erhöht werden konnte. {Wanger 2005 #35}

Insgesamt werden so 3 Messungen angestrebt, deren Mittelwert als Ergebnis dient. Berechnet wird der sogenannte „Lung Clearance Index“ (LCI), welcher die Anzahl der funktionellen Residualkapazitätslungenvolumina anzeigt, welche zur Reduktion der Stickstoffanfängskonzentration auf ein 40stel nach Sauerstoffatmung benötigt wurden. (LCI = Quotient zwischen Ausatemvolumen und FRC). Er drückt aus, wie lange es dauert, bis das inhalierte Gas (in unserem Fall der in der Luft physiologisch vorkommende Stickstoff) durch Atmen von 100% Sauerstoff abgeatmet worden ist. Bei gesunden Personen liegt dieser Wert im Mittel bei 7. Die FRC wird aus dem Quotienten des Ausatemvolumens von N₂ (= kumulatives expiratorisches Volumen (CEV) und der Differenz zwischen der endexpiratorischen N₂-Konzentration (= end-tidal N₂) zu Beginn und am Ende der Auswaschung berechnet. ($FRC = V_{[N_2]} / (C_{N_2 \text{ init}} - C_{N_2 \text{ end}})$). Während der Messung sitzen die PatientInnen aufrecht, atmen - eine Nasenklemme tragend - über ein Schnorchelmundstück und orientieren sich an einem Feedbackbildschirm auf dem Monitor, um eine gleichmäßige Atemfrequenz und -tiefe einzuhalten. Nach dem Ende einer Messung wird diese noch einmal auf ihre Richtigkeit geprüft, was einen nicht zu hohen inspiratorischen Fluss, den Ausschluss von Undichtigkeiten am Mund der PatientInnen oder am Gerät selbst, und eine nicht andauernde Hyperventilation beinhaltet. {Singer et al. 2012 #30}, {Singer et al. 2013 #31}, {Horsley et al. 2008b #17} {Robinson et al. 2013 #29}

II.c Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie

Die drei Ganzkörperplethysmographie-Manöver und darauffolgend die drei Pneumotachographie-Kurven wurden im Masterscreen Ganzkörperplethysmographen von Jäger nach ATS/ERS-Standards durchgeführt. {Miller et al. 2005 #26}

Unter Spirometrie versteht man die Messung von ein- und ausgeatmeten Lungenvolumina am Mund. Sie kann kontinuierlich zur Messung der Ventilation oder durch willkürliche Atemmanöver zur Bestimmung von definierten Atemvolumina und Atemstromstärken verwendet werden. Ihr Wert liegt hauptsächlich in der Diagnostik der häufigen obstruktiven Ventilationsstörungen und der Möglichkeit, deren therapeutische Beeinflussbarkeit zu beurteilen. Zur Messung werden heute Pneumotachometer verwendet, mit deren Hilfe der Luftstrom am Mund gemessen werden kann. Das Messprinzip beruht auf dem Hagen-Poiseuille-Gesetz, nach dem die Strömungsgeschwindigkeit in einem starren Rohr bei laminarer Strömung proportional der Druckdifferenz pro Längeneinheit ist. Die laminare Strömung wird in einem solchen Atemrohr durch ein System vieler paralleler Röhrchen erreicht. Heute verwendet man geheizte feinmaschige Siebe, deren Widerstand so klein gehalten ist, dass sie den Ein- und Ausatemstrom nicht beeinflussen. Die mit einer Differenzdruckkapsel gemessene Druckdifferenz vor und hinter dem Sieb ist der jeweilig herrschenden Strömungsgeschwindigkeit direkt proportional und erlaubt eine Eichung des Gerätes in ml/s oder l/s. {Ulmer et al. 1986 #34} Durch Integration des Flusses über die Zeit wird nun das Atemvolumen berechnet. Man unterscheidet zwischen statischen und dynamischen Lungenvolumina. Statische Lungenvolumina sind Lungenvolumina, deren Messwerte nicht vom zeitlichen Ablauf des Spirogramms abhängen; sie werden durch Registrierung langsamer Atemmanöver gemessen, z.B. die inspiratorische Vitalkapazität (IVC). Die Messwerte dynamischer (forcierter) Lungenvolumina hängen hingegen vom zeitlichen Verlauf ab, wie etwa die Einsekundenkapazität (FEV1) und die Fluss-Volumenkurve. {Criée 2006 #8} Der/die Patient/in atmet ruhig ein und aus und führt dann eine maximale tiefe Inspiration durch, hält die Luft ganz kurz an und bläst sie so rasch und vollständig wie möglich wieder über das Mundstück aus. In der Fluss-Volumenkurve wird

dann das geatmete Luftvolumen (l) gegen die Atemstromstärke (l/s) aufgetragen. (Vgl. Abbildung 2) Die Ganzkörperplethysmographie hat im Gegensatz zur Spirometrie den Vorteil, dass auch statische Lungenvolumina, die nicht der Ein- und Ausatmung zugänglich sind, bestimmt werden können. Diagnostisch wertvoll ist vor allem das Volumen der Lunge am Ende einer normalen Ausatmung, das intrathorakale Gasvolumen (ITGV). Dieses Volumen, das z.B. eine Überblähung der Lunge anzeigen kann, wird mit Hilfe der Ganzkörperplethysmographie bestimmt. Aus ihm lassen sich in Verbindung mit einer Spirometrie andere wichtige Volumina berechnen, darunter das Restvolumen nach maximaler Ausatmung (Residualvolumen, RV) sowie das Gesamtvolumen nach maximaler Einatmung (Totale Lungenkapazität, TLC).

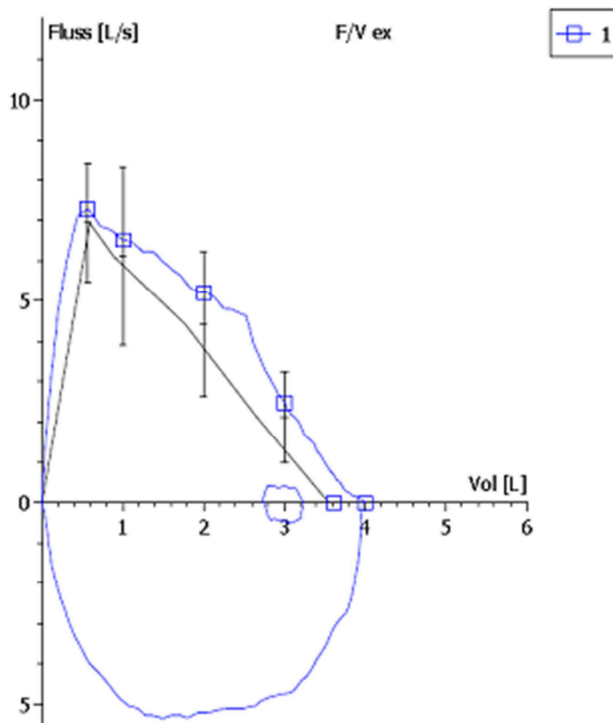


Abbildung 2: Fluss-Volumenkurve

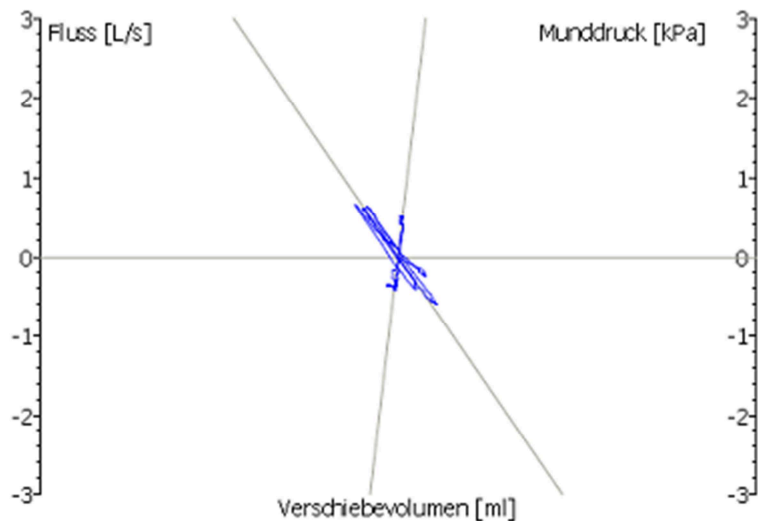


Abbildung 3: Fluss-Druckkurve (Atemschleife)

Der/die Patient/in wird in eine weitgehend luftdichte Kabine gesetzt. Innerhalb der Kabine sind ein Sensor zur Messung des Kabinendrucks, sowie ein Messkopf mit Atemrohr und Mundstück angebracht. Der Messkopf umfasst einen Strömungssensor (Pneumotachograph), eine Verschlusskappe (Shutter) zur Blockierung des Atemstroms und einen Munddrucksensor. Primär werden das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) = plethysmographisch bestimmte funktionelle Residualkapazität ($FRC_{(pleth)}$) und der spezifische Atemwegwiderstand (sRAW) bestimmt. Wird nun bei einem Inspirationsversuch des/der Patienten/in der Shutter geschlossen, wird der Alveolardruck relativ zum Umgebungsdruck negativ. Wenn Nasenklammer und Mundstück dicht sind und die Atemwege offen, tritt kein Druckverlust auf, da kein Atemstrom fließt. Daher übertragen sich die Alveolardruckschwankungen bei der In- und Expiration bis zur Verschlusskappe und können dort als Munddruckschwankungen gemessen werden. Die Bestimmung des ITGV beruht auf dem Gesetz von Boyle und Mariotte ($P \times V = \text{konstant}$, bei gleichbleibender Temperatur). Durch die Atemexkursionen kommt es jeweils zu einer Expansion oder Kompression des thorakalen Gasvolumens, bei Atemruhelage entspricht der Druck in der Lunge dem Außendruck, bei Inspiration und folgender Volumenvergrößerung der Lunge sinkt der Luftdruck. Diese den Alveolardruck erzeugende Volumenbewegung wird als Verschiebevolumen bezeichnet. Das Verschiebevolumen (ml) wird gegen den Fluss (l/s) und gegen den Munddruck (kPa) in der Fluss-Druckkurve (Atemschleife) aufgetragen (vgl.

Abbildung 3). Da das Volumen der Kammer bekannt ist, sind die absoluten Volumenschwankungen der Kammer zu berechnen. Aus der Kombination der gemessenen Daten kann nun das Lungenvolumen berechnet werden. Über die Bestimmung des ITGV (= $FRC_{(pleth)}$) in Verbindung mit der Spirometrie können die statischen Lungenvolumina wie Residualvolumen (RV) und die totale Lungkapazität (TLC) ermittelt werden. Das Prinzip der Messung des spezifischen Atemwegswiderstands besteht darin, den Atemstrom am Mund zu messen und die den Atemstrom bewirkenden alveolären Druckschwankungen indirekt über das Verschiebevolumen als Druckschwankungen der Kabine zu erfassen. Mit den Druckschwankungen (Verschiebevolumen) und dem Atemstrom kann nun der spezifische Atemwegswiderstand bestimmt werden. Über den spezifischen Atemwegswiderstand und das ITGV lässt sich der Atemwegswiderstand (RAW) ermitteln. Der Flusssensor erlaubt die zusätzliche Messung der Spirometrie mit Fluss-Volumenkurve. {Criée 2009 #9}

II.d Statistik

Demographische Daten, wie Alter, Gewicht, BMI und Größe wurden als Mittelwert, Standardabweichung und Intervall angegeben.

Die PatientInnen dienten als ihre eigenen Kontrollen. Individuelle Daten für den LCI und die FRC wurden als der Mittelwert von 2-3 technisch akzeptabel durchgeführten Mehrfachatemzugs-Manövern in einer Messreihe angegeben. Das obere Limit des LCI, das bei gesunden Kindern und Erwachsenen noch als normal gilt, war 7. {Singer et al. 2013 #31}

Zur Bestimmung der intraindividuellen Variabilität bestimmten wir den Variationskoeffizienten aus drei (manchmal nur zwei) erfolgreichen Messmanövern.

Spirometrische Parameter wurden als %predicted (Sollwert) angegeben.

Gepaarte T-Tests wurden verwendet, um Unterschiede zwischen den Messungen vor und nach Physiotherapie zu bestimmen.

Weiters bestimmten wir die Beziehungen zwischen LCI-Veränderungen und

anderen Lungenfunktionsparameter-Veränderungen mit der Pearson-Korrelation oder der Spearman-Korrelation.

Als klinisch relevant wurde eine LCI-Veränderung von mindestens 1 zwischen zwei Messreihen definiert. {Singer et al. 2013 #31} Eine Fallzahlberechnung basierend auf einem Alpha-Niveau von 0,05 und einer Power von 0,8 ergab ein Minimum von 23 PatientInnen, um eine mittlere Differenz von 1 (bei 1,6-facher Standardabweichung) im Lung Clearance Index mit einem gepaarten T-Test als klinisch signifikant nachweisen zu können.

III. Resultate

III.a Demographische Daten

Insgesamt gelang es 33 von 36 PatientInnen, das Studienprotokoll zu erfüllen. Drei PatientInnen schafften es nicht, mindestens 2 technisch akzeptable MBW-Manöver in einer Messreihe durchzuführen. Dies war durch Hustenreiz, zu tiefe Inspiration, durchgehende Hyperventilation, durch ein Leck zwischen Mundstück und Mund der PatientInnen, oder durch eine unzumutbar lange Messdauer aufgrund der schweren pulmonalen Erkrankung bedingt. Die demographischen Daten der PatientInnen sind in Tabelle 1 dargestellt. Das mittlere Alter lag bei 22,2 Jahren mit einer Spannweite von 7,3 - 43,7 Jahren. Es wurden gleich viele Männer und Frauen untersucht (17:16).

Tabelle 1: Demographische Daten der PatientInnen; Resultate sind als Mittelwert (Spannweite) dargestellt.

Alter (Jahre)	22,2 (7,3 - 43,7)
Männer:Frauen	17:16
Gewicht (kg)	53,6 (24,6 - 89)
Größe (cm)	165,4 (126 - 190)
BMI	19,3 (15,5 - 27,2)
Genetik	22 homozygot für dF508 10 heterozygot für dF508, davon 5 mit einer zusätzlichen Stopp-Mutation und 5 mit anderen Mutationen 1 Patient mit 2 Non-dF508 Mutationen (457TAT>G / 2751G>A)
Pankreasinsuffizienz	33/33

III.b Lungenfunktionsparameter und deren Veränderungen vor und nach Physiotherapie

Der mittlere LCI der ersten Messreihe war deutlich erhöht. Vor der Physiotherapie betrug der mittlere LCI (Standardabweichung; Spannweite) 15,25 (3,7; 7,41 - 24,2), nach der Physiotherapie 15,12 (3,8; 7,14 - 22,39) ($p = 0,738$). Die tatsächliche Veränderung des LCI (Standardabweichung) betrug -0,13 (2,24) bei einer Spannweite von -4,84 bis 5,63. (vgl. Abbildungen 4.a, 4.b, 4.c) Der intraindividuelle Variationskoeffizient CV% (Standardabweichung) für den LCI betrug in der Messreihe vor der Physiotherapie 3,4 (2,4)% und in der Messreihe nach der Physiotherapie 3,1 (2,1)%. Die Veränderungen der Lungenfunktionsparameter sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Lungenfunktionsparameter vor und nach Physiotherapie

Parameter	Vor	Nach	Veränderung
LCI	15,25 (7,4 - 24,2)	15,12 (7,14 - 22,39)	-0,13 (-4,8;5,6)
LCI - CV(%)	3,4	3,1	
FRC (L)	3,38 (1,2 - 7,44)	3,37 (1,02 - 8,2)	-0,02 (-0,86;1,33)
FRC - CV(%)	3,5	3,6	
Auswaschzeit(s)	365 (77 - 980)	360 (83 - 1183)	-4,86 (-247;376)
R _{eff}	0,42 (0,17 - 1,11)	0,39 (0,12 - 0,94)	-0,03 (-0,17;0,09) ⁺
FEV ₁ (L)	2,37 (0,86 - 4,39)	2,44 (0,93 - 4,52)	0,08 (-0,25;0,49) ⁺
FEV ₁ (%pred)	69,48 (29,8 - 115,8)	71,63 (33,9 - 119)	2,15 (-8;16,10) ⁺
FVC (L)	3,46 (1,3 - 5,4)	3,52 (1,37 - 5,78)	0,06 (-0,39;0,48)

FVC (%pred)	86,25 (51,6 - 113,6)	87,82 (51,3 - 113,6)	1,58 (-10,1;10,9)*
FEV ₁ %FVC	68,6 (42,08 - 89,52)	69,59 (42,27 - 90,36)	0,99 (-4,99;6,29)*
MEF ₅₀ (%pred)	52,36 (7 - 135,2)	54,27 (7,8 - 132,1)	1,91 (-39,8;32,6)*
MEF ₂₅ (%pred)	24,13 (5,1 - 109,6)	33,52 (5 - 134,2)	-0,6 (-41,3;24,6)
MMEF (%pred)	42,68 (6,6 - 112,2)	43,81(7 - 119,7)	1,13 (-11,5;22,5)
ITGV	3,4 (1,24 - 6,37)	3,37 (1,13 - 7,14)	-0,03 (-0,41;0,77)
RV/TLC (%pred)	38,69 (24,01 - 59,45)	37,98 (24,02 - 54,45)	-0,7 (-6,3;8,58)
TLC	6,05 (2,7 - 9,76)	6,11 (2,71 - 9,63)	0,05 (-0,21;0,71)
RV	2,38 (0,94 - 5,01)	2,34 (0,92 - 4,92)	-0,04 (-0,41;0,42)

Die Daten sind dargestellt als Mittelwert (Spannweite); statistisches Signifikanzniveau: *p<0,01, *p<0,05

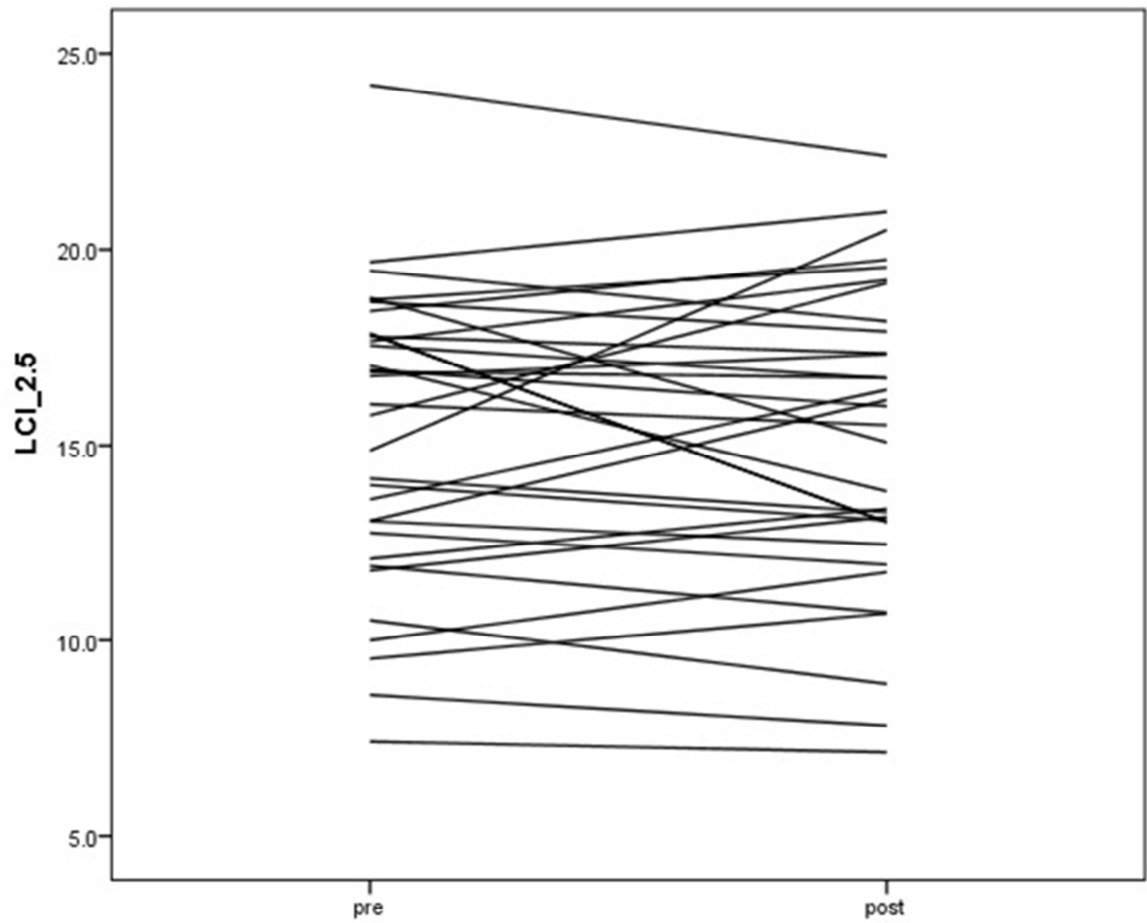


Abbildung 4.a: Darstellung der individuellen LCI-Werte (= LCI_2.5) vor (= pre) und nach (= post) Physiotherapie.

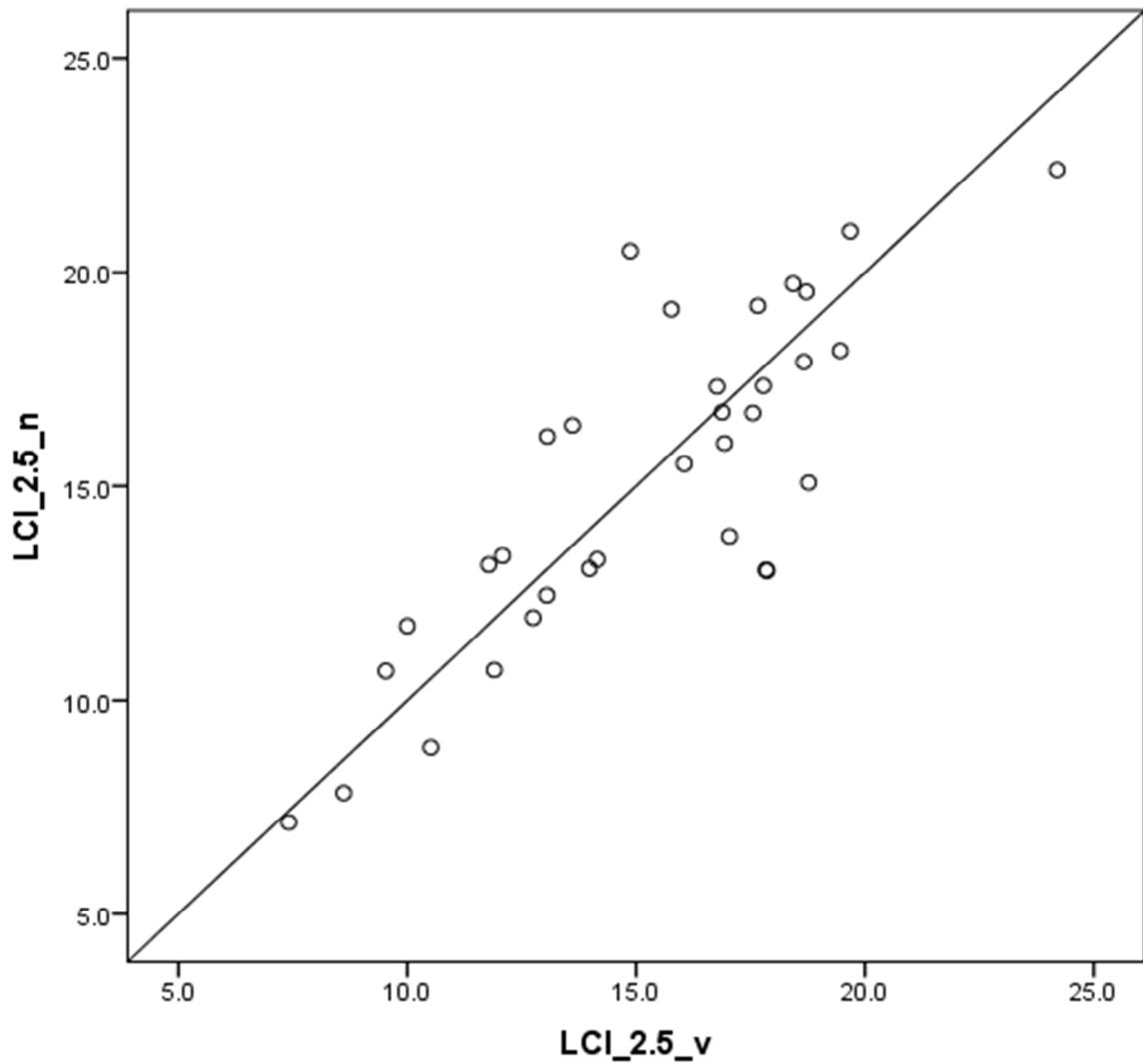


Abbildung 4.b: Streudiagramm der LCI-Werte vor (= LCI_2.5_v) und nach (= LCI_2.5_n) Physiotherapie.

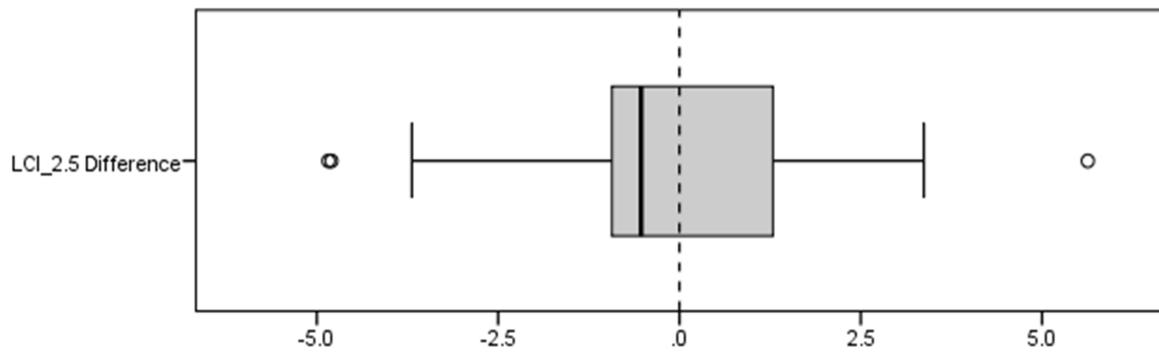


Abbildung 4.c: Deskriptive Interquartilsdarstellung der LCI-Veränderungen (=LCI_2.5 Difference).

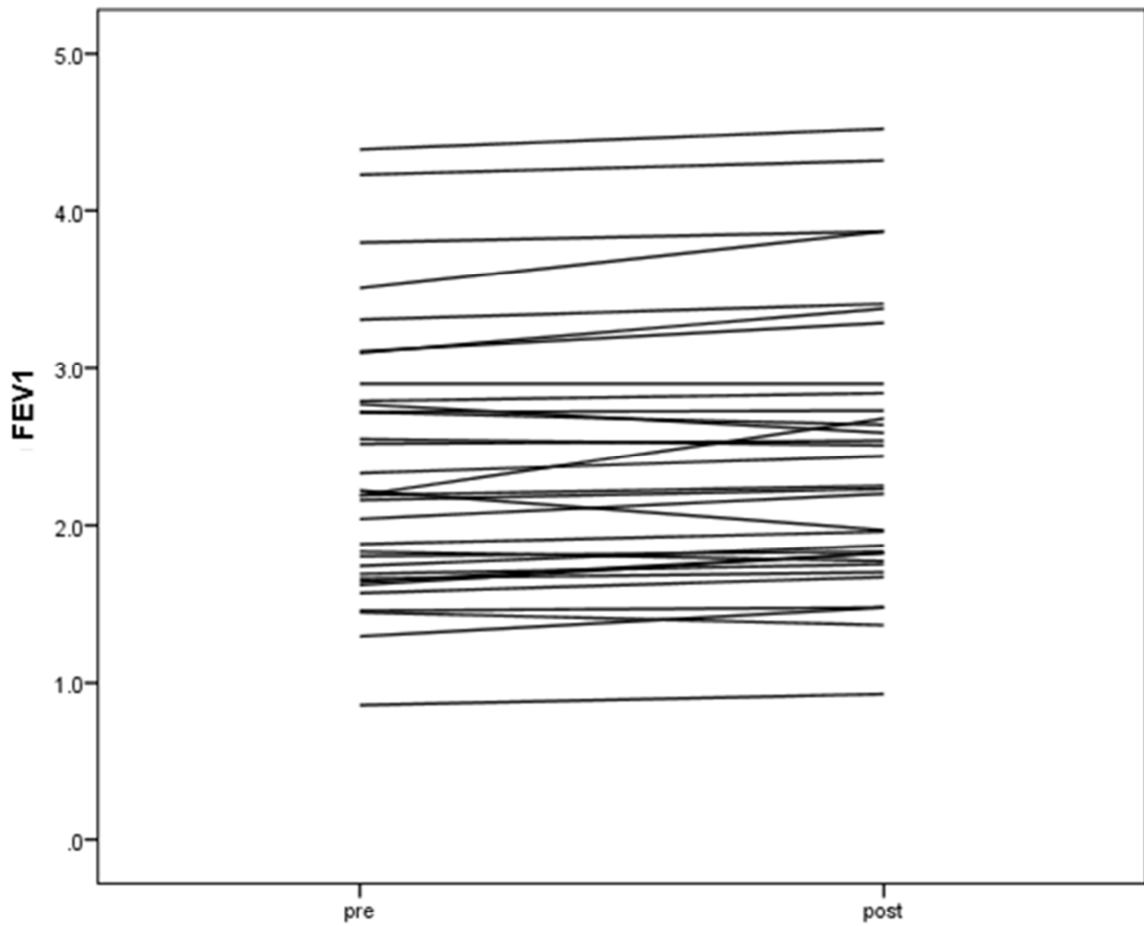


Abbildung 5.a: Darstellung der individuellen FEV₁-Werte(L) (= FEV1) vor (= pre) und nach (= post) Physiotherapie.

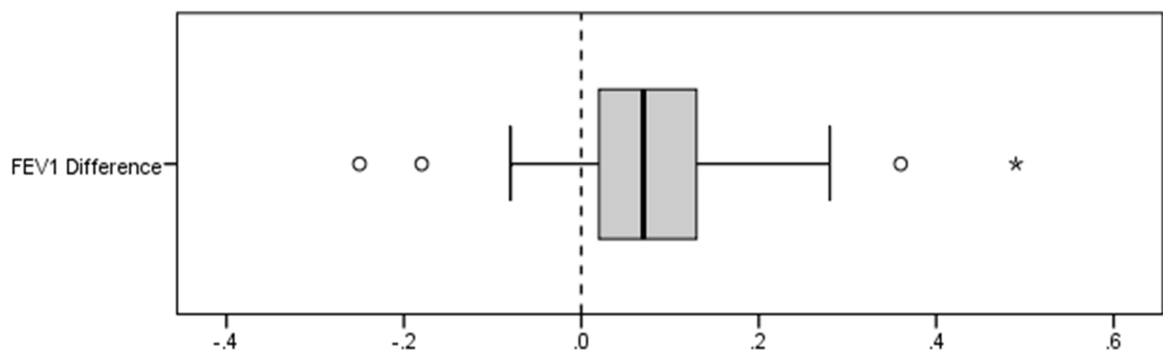


Abbildung 5.b: Deskriptive Interquartilsdarstellung der FEV₁ (L)-Veränderungen (= FEV1 Difference).

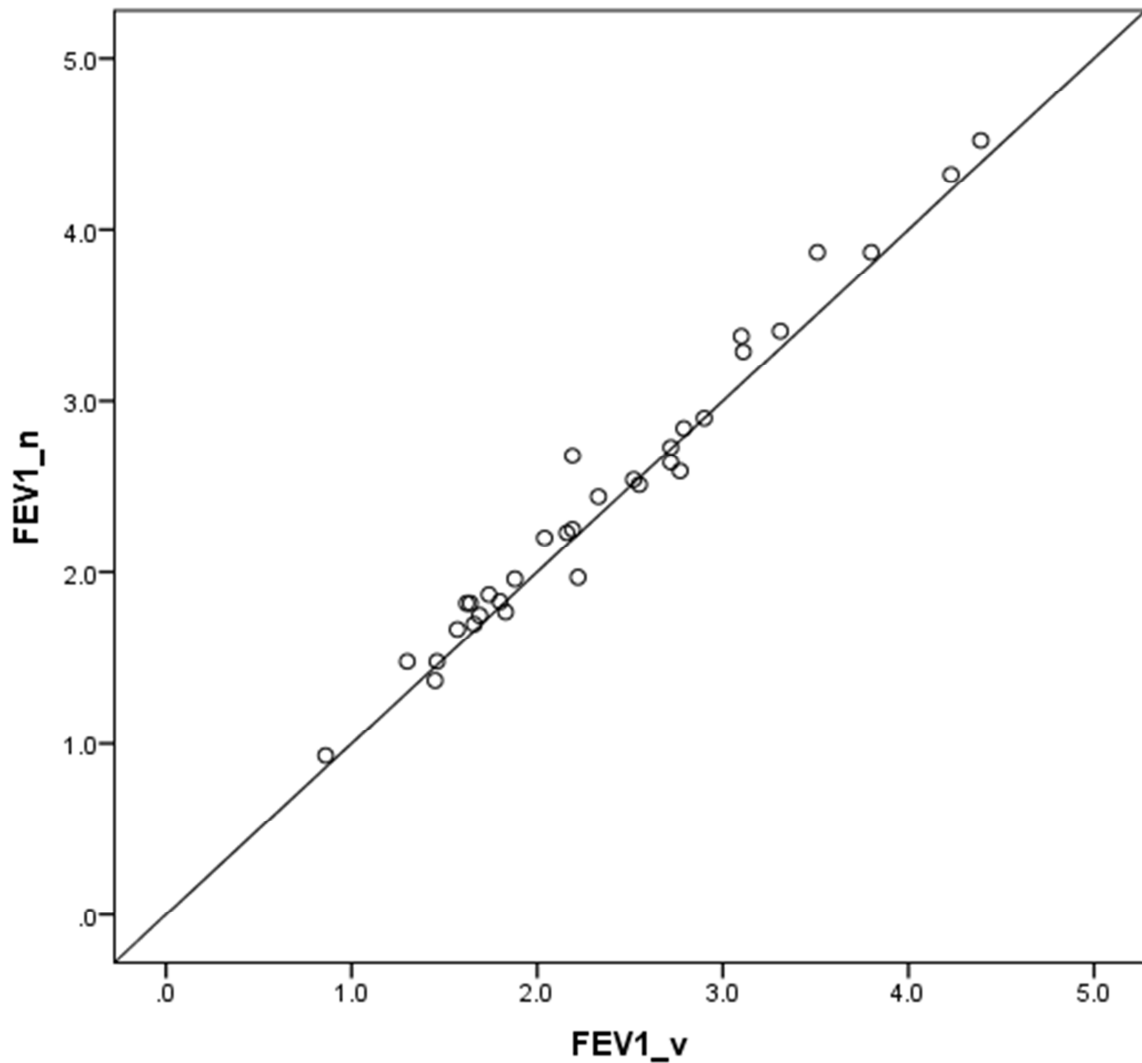


Abbildung 5.c: Streudiagramm der FEV₁-Werte (L) vor (= FEV_{1_v}) und nach (= FEV_{1_n}) Physiotherapie.

Das mittlere FEV₁ (L) (Standardabweichung; Spannweite) betrug vor der Physiotherapie 2,37 (0,8; 0,86 - 4,39) Liter, nach der Physiotherapie 2,44 (0,9; 0,93 - 4,52) Liter. Die tatsächliche Veränderung der FEV₁ (L) (Standardabweichung; Spannweite) betrug statistisch signifikant 0,08 (0,14; -0,25 - 0,49) (vgl. Abbildung 5.a, 5.b, 5.c).

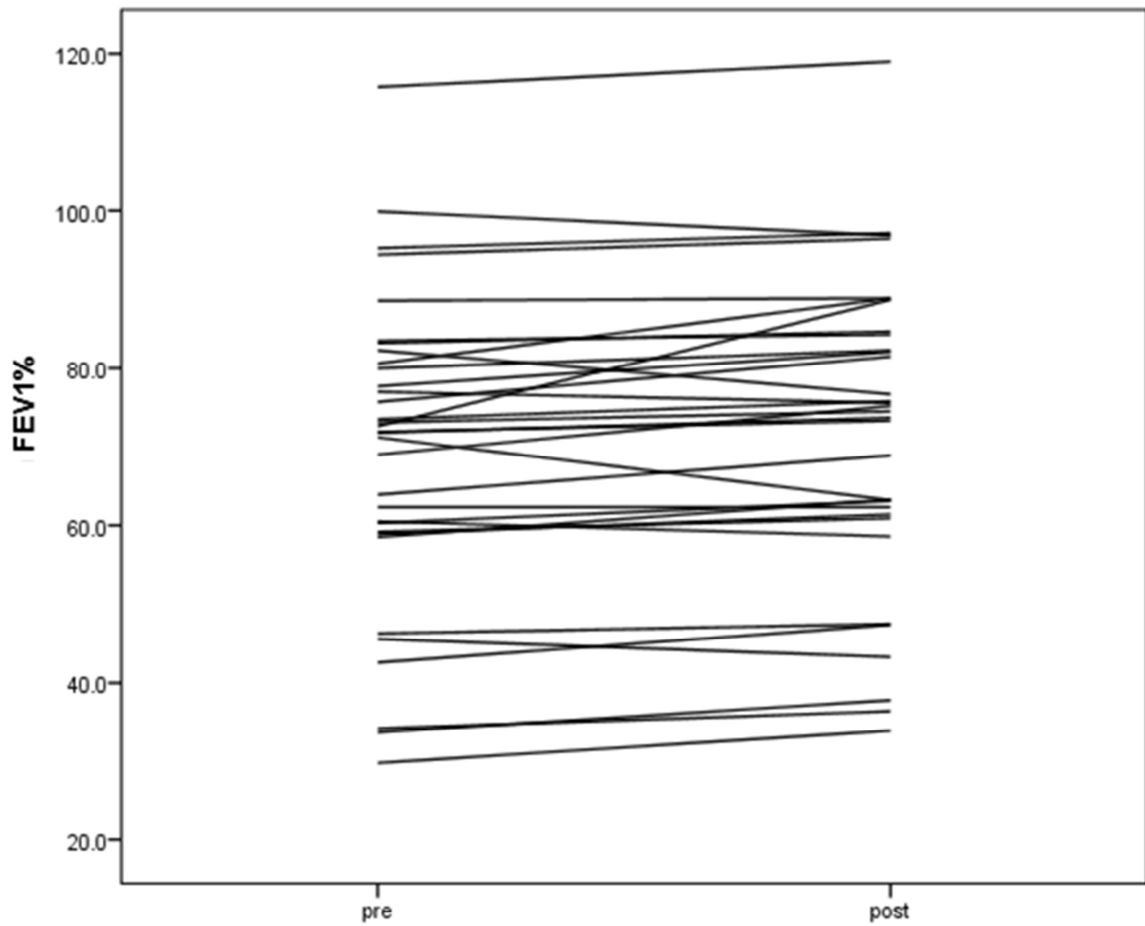


Abbildung 6.a: Darstellung der individuellen FEV₁-Werte (%pred) (= FEV1%) vor (= pre) und nach (= post) Physiotherapie.

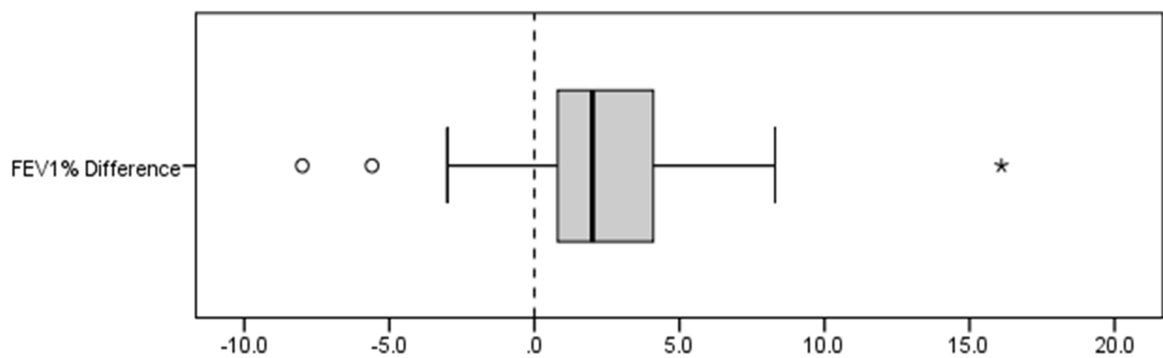


Abbildung 6.b: Deskriptive Interquartilsdarstellung der FEV₁ (%pred)-Veränderungen (= FEV1% Difference).

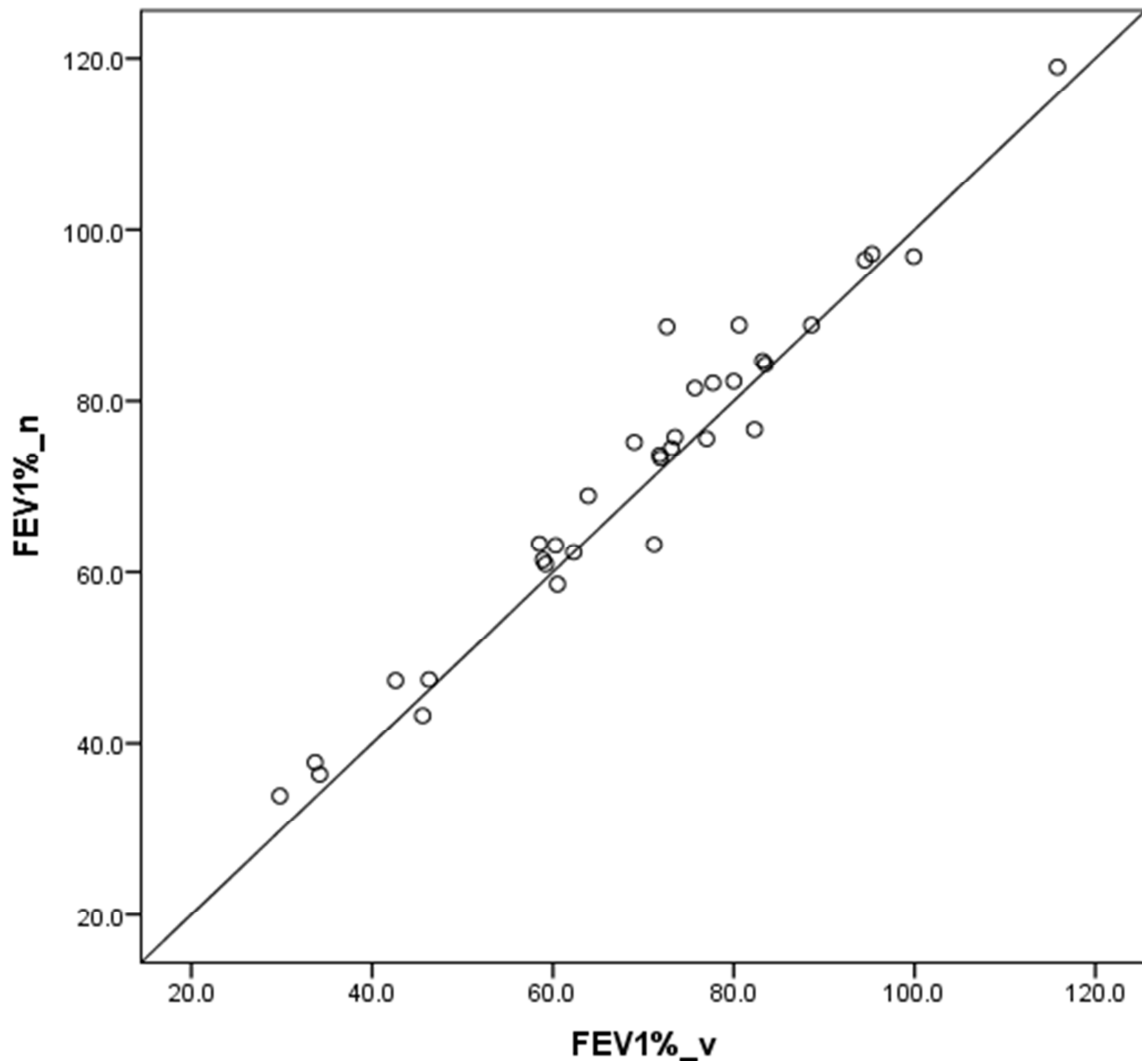


Abbildung 6.c: Streudiagramm der FEV₁-Werte (%pred) vor (= FEV1%_v) und nach (= FEV1%_n) Physiotherapie.

Das mittlere FEV₁ (%pred) (Standardabweichung; Spannweite) betrug vor Physiotherapie 69,48 (19,6; 29,8 - 115,8), nach Physiotherapie 71,63 (19,6; 33,9 - 119). Die tatsächliche Veränderung des FEV₁ (%pred) (Standardabweichung; Spannweite) betrug statistisch signifikant 2,15 (4,2; -8 - 16,10) (vgl. Abbildung 6.a, 6.b, 6.c).

Die mittlere FVC (%pred) (Standardabweichung; Spannweite) betrug vor Physiotherapie 86,25 (13,9; 51,6 - 113,6), nach Physiotherapie 87,82 (14,8; 51,3 - 113,6). Die tatsächliche Veränderung der FVC (%pred) (Standardabweichung; Spannweite) betrug statistisch signifikant 1,58 (4,3; -10,1 - 10,9) (vgl. Abbildung 7.a, 7.b).

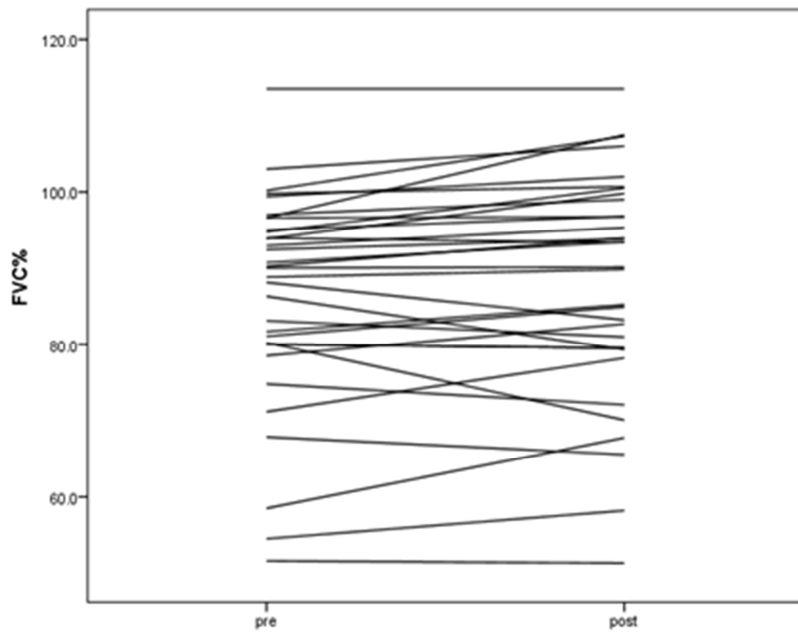


Abbildung 7.a: Darstellung der individuellen FVC-Werte (%pred) (= FVC%) vor (= pre) und nach (= post) Physiotherapie.

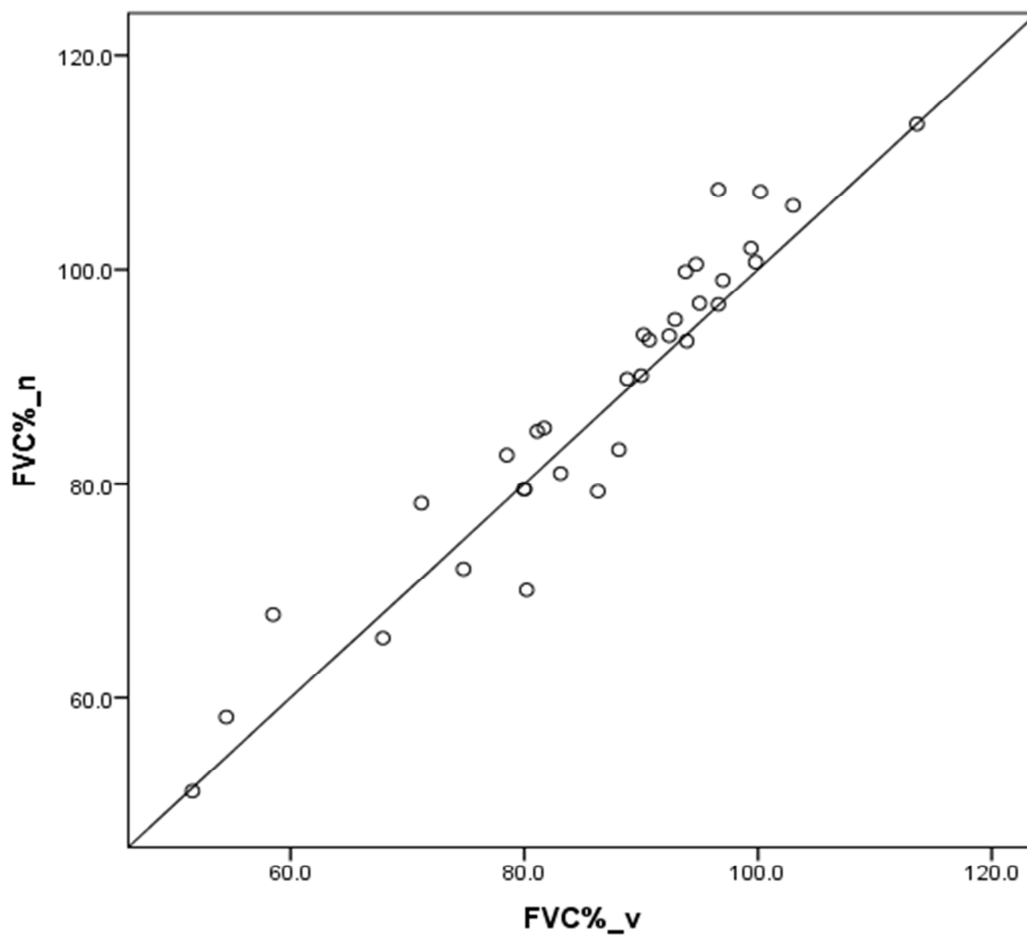


Abbildung 7.b: Streudiagramm der FVC-Werte (%pred) vor (= FVC%_v) und nach (= FVC%_n) Physiotherapie.

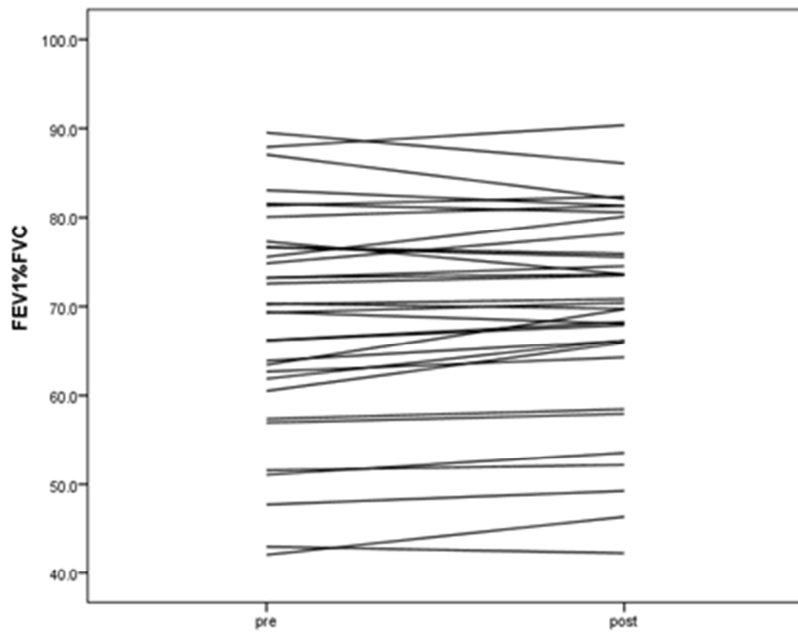


Abbildung 8.a: Darstellung von FEV1%FVC vor (= pre) und nach (= post) Physiotherapie.

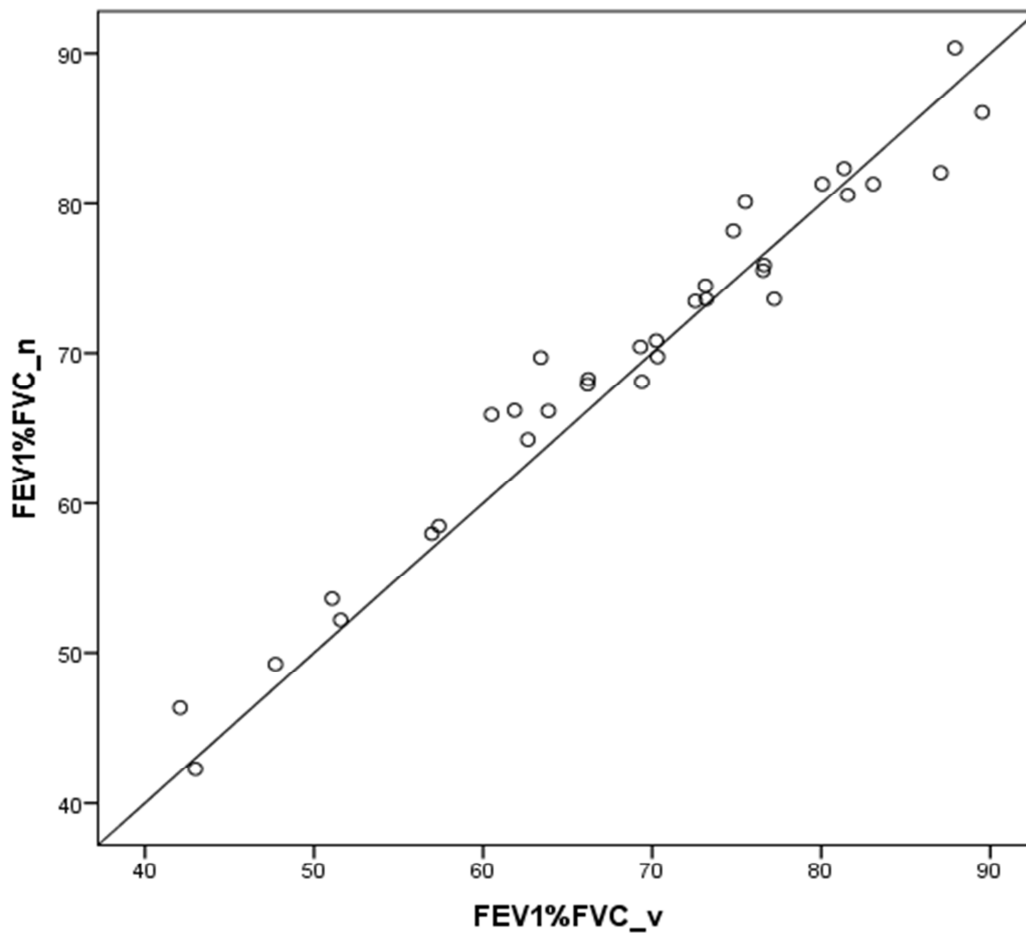


Abbildung 8.b: Streudiagramm von FEV1%FVC vor (= FEV1%FVC_v) und nach (= FEV1%FVC_n) Physiotherapie.

Die mittlere FEV₁%FVC-Ratio (Standardabweichung; Spannweite) betrug vor Physiotherapie 68,6 (12,5; 42,08 - 89,52) und nach Physiotherapie 69,59 (11,6; 42,27 - 90,36). Die tatsächliche Veränderung der FEV₁%FVC-Ratio (Standardabweichung; Spannweite) betrug statistisch signifikant 0,99 (2,52; -4,99 - 6,29) (vgl. Abbildung 8.a, 8.b).

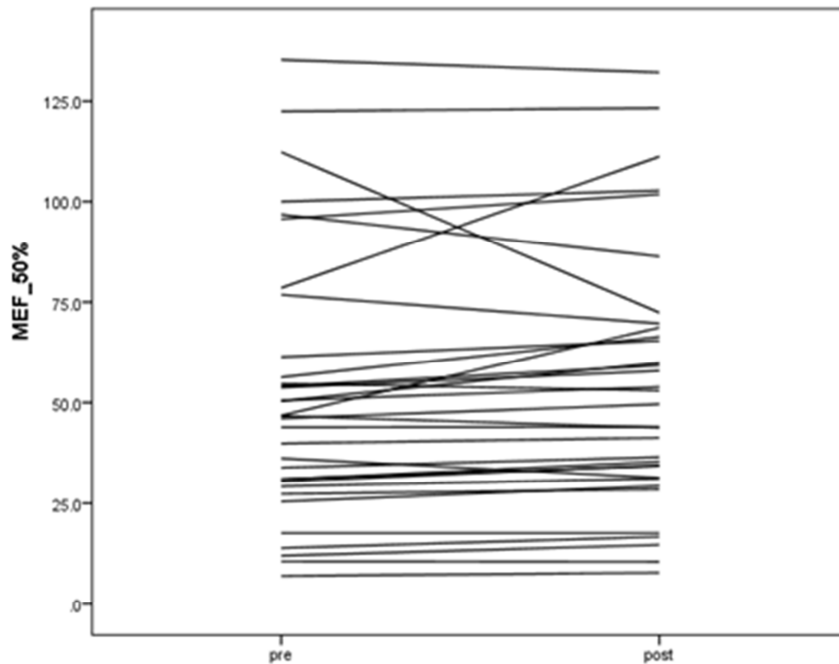


Abbildung 9.a: Darstellung der individuellen MEF₅₀-Werte (%pred) (= MEF_50%) vor (= pre) und nach (= post) Physiotherapie.

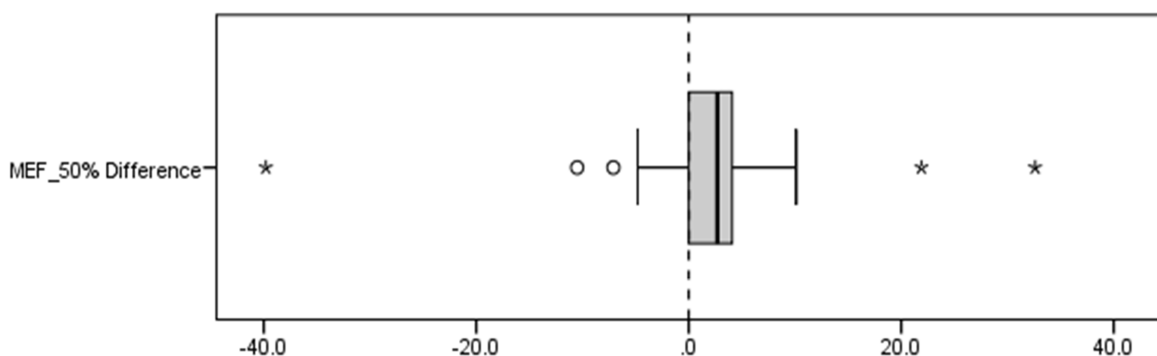


Abbildung 9.b: Deskriptive Interquartilsdarstellung der MEF₅₀ (%pred)-Veränderungen (=MEF_50% Difference).

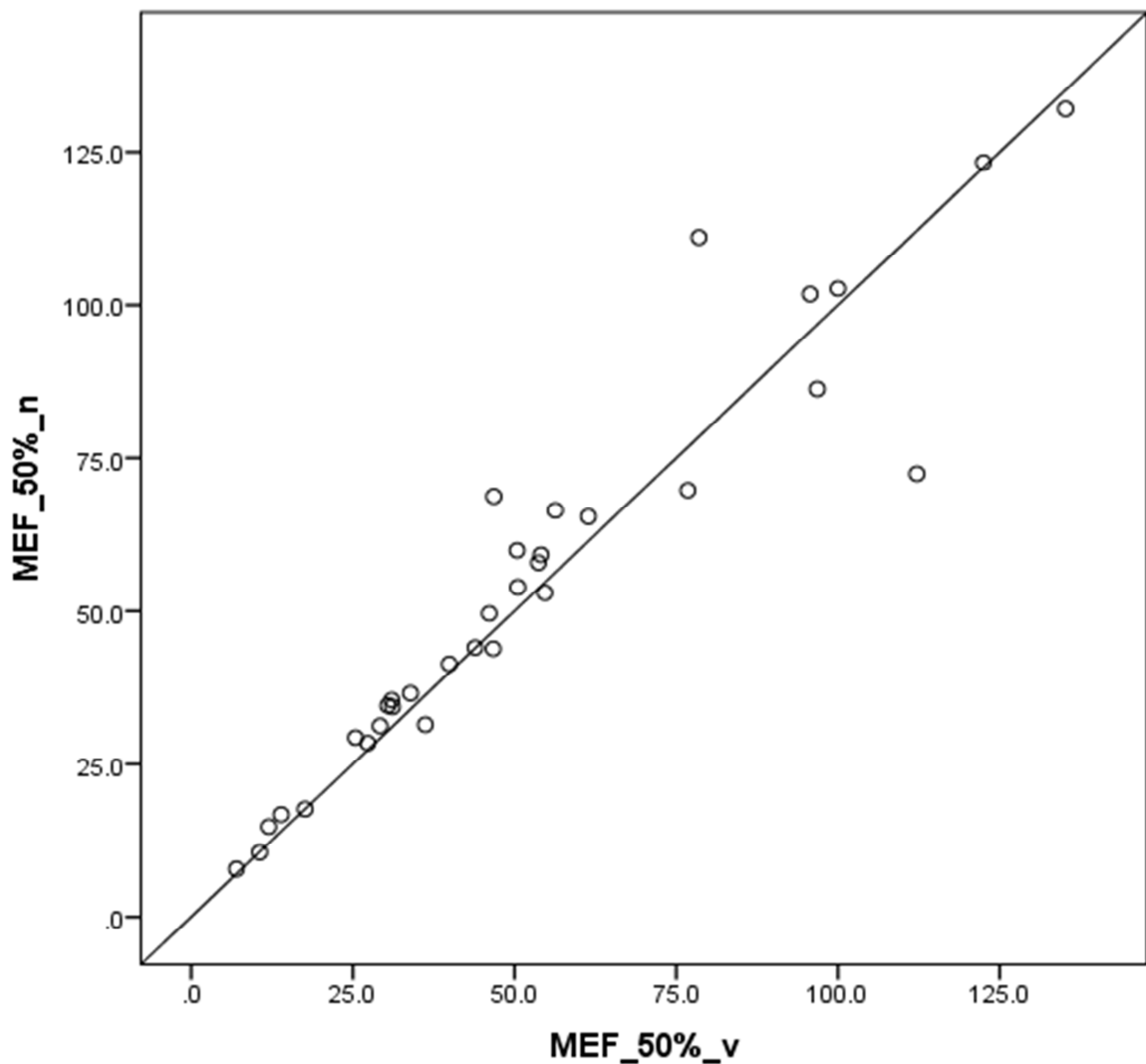


Abbildung 9.c: Streudiagramm der MEF₅₀-Werte (%pred) vor (= MEF_50%_v) und nach (= MEF_50%_n) Physiotherapie.

Der mittlere MEF₅₀ (%pred) (Standardabweichung; Spannweite) betrug vor Physiotherapie 52,36 (33,2; 7 - 135,2) und nach Physiotherapie 54,27 (32,3; 7,8 - 132,1). Die tatsächliche Veränderung des MEF₅₀ (%pred) (Standardabweichung; Spannweite) betrug statistisch signifikant 1,91 (10,64; -39,8 - 32,6) (vgl. Abbildung 9.a, 9.b, 9.c).

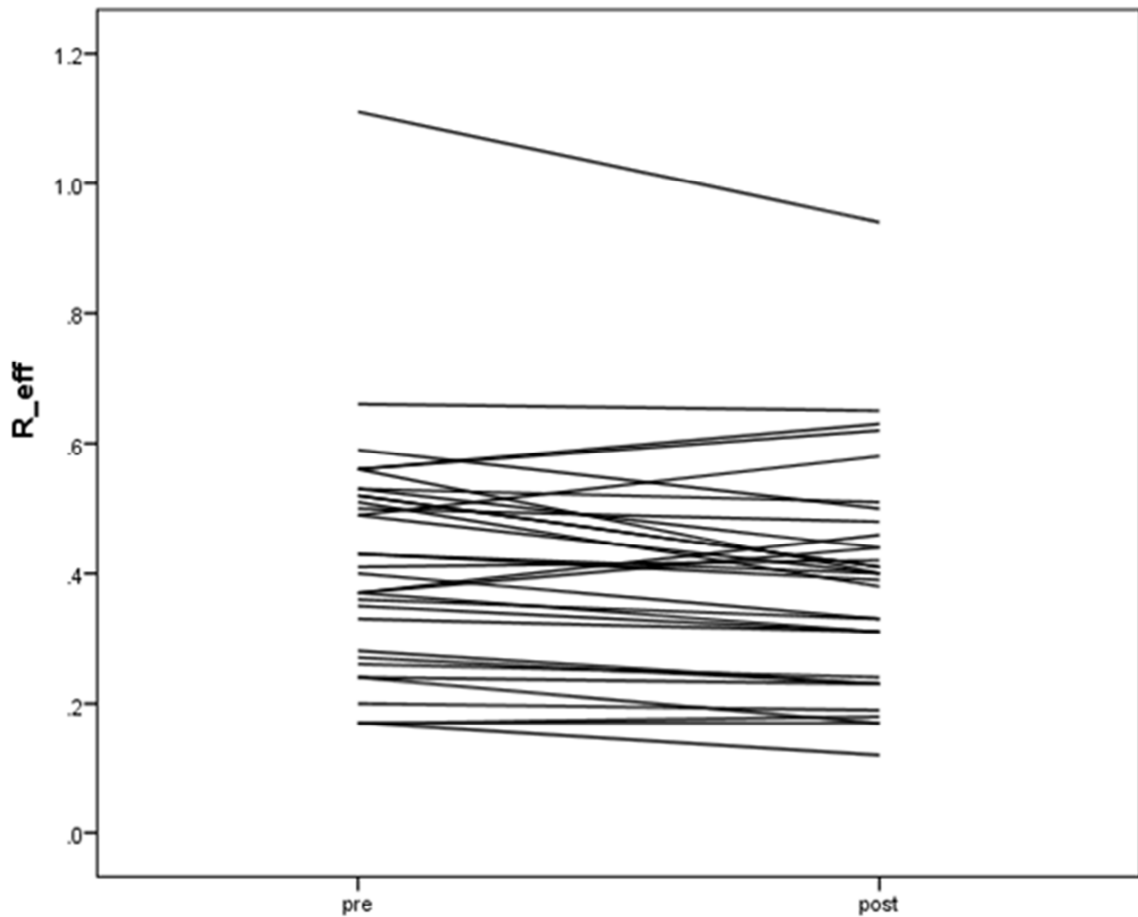


Abbildung 10.a: Darstellung der individuellen R eff-Werte (=R_eff) vor (= pre) und nach (= post) Physiotherapie.

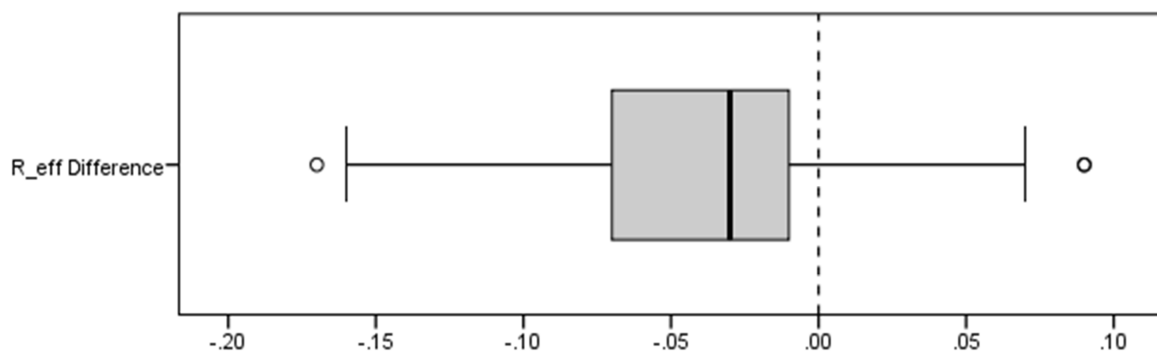


Abbildung 10.b: Deskriptive Interquartilsdarstellung der R eff-Veränderungen (= R_eff Difference).

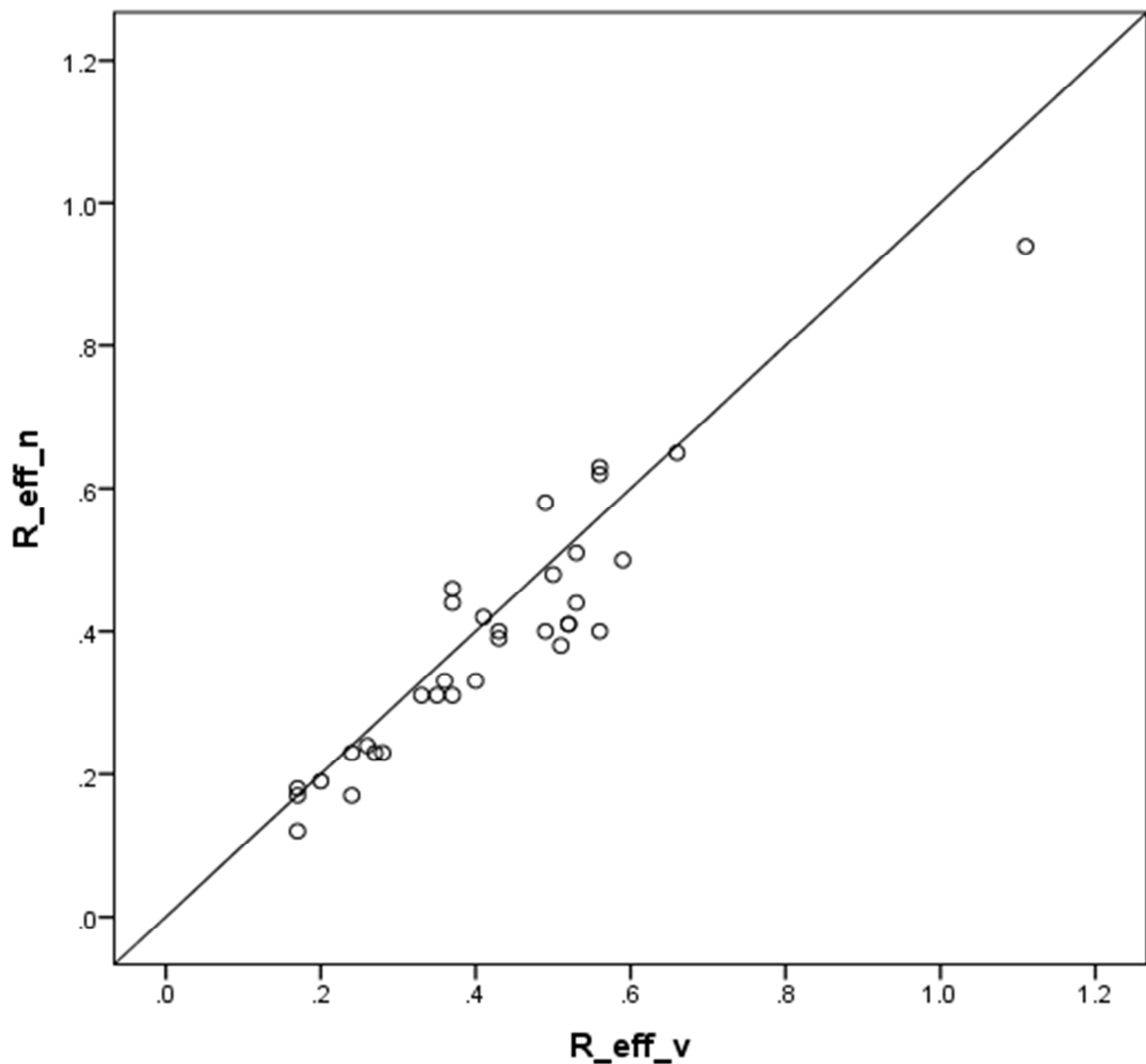


Abbildung 10.c: Streudiagramm der R eff-Werte vor (= R_eff_v) und nach (= R_eff_n) Physiotherapie.

Der mittlere effektive Atemwegswiderstand (R eff) (Standardabweichung; Spannweite) betrug vor Physiotherapie 0,42 (0,18; 0,17 - 1,11) und nach Physiotherapie 0,39 (0,17; 0,12 - 0,94). Die tatsächliche Veränderung des R eff (Standardabweichung; Spannweite) betrug statistisch signifikant -0,03 (0,07; -0,17-0,09) (vgl. Abbildung 10.a, 10.b, 10.c).

III.c Korrelationen zwischen LCI-Veränderungen und Veränderungen in den anderen Lungenfunktionsparametern

Tabelle 3: Korrelationen zwischen LCI-Veränderungen und Veränderungen in anderen Lungenfunktionsparametern

Lungenfunktions- Parameter	r	p
FRC	-0,284 ^s	0,110
Auswaschzeit(s)	0,386^s	0,026
FRC _{MBW} -RV	-0,416	0,016
R _{eff}	0,255	0,151
ITGV	0,021 ^s	0,906
RV%TLC	0,160	0,374
TLC	0,184 ^s	0,305
RV	0,238	0,181
FVC (L)	-0,143	0,426
FEV ₁ (L)	-0,346	0,049
FEV ₁ (%pred)	-0,522^s	0,002
FEV ₁ %FVC	-0,378	0,030
MEF ₅₀ (%pred)	-0,423^s	0,014
MEF ₂₅ (%pred)	-0,481^s	0,005

MMEF	-0,525^s	0,002
CEV	0,596^s	0,000

r ... Pearson Korrelationskoeffizient außer für ^s

^s ... Spearman Korrelationskoeffizient "rho"

p ... P-Wert für den Korrelationskoeffizienten

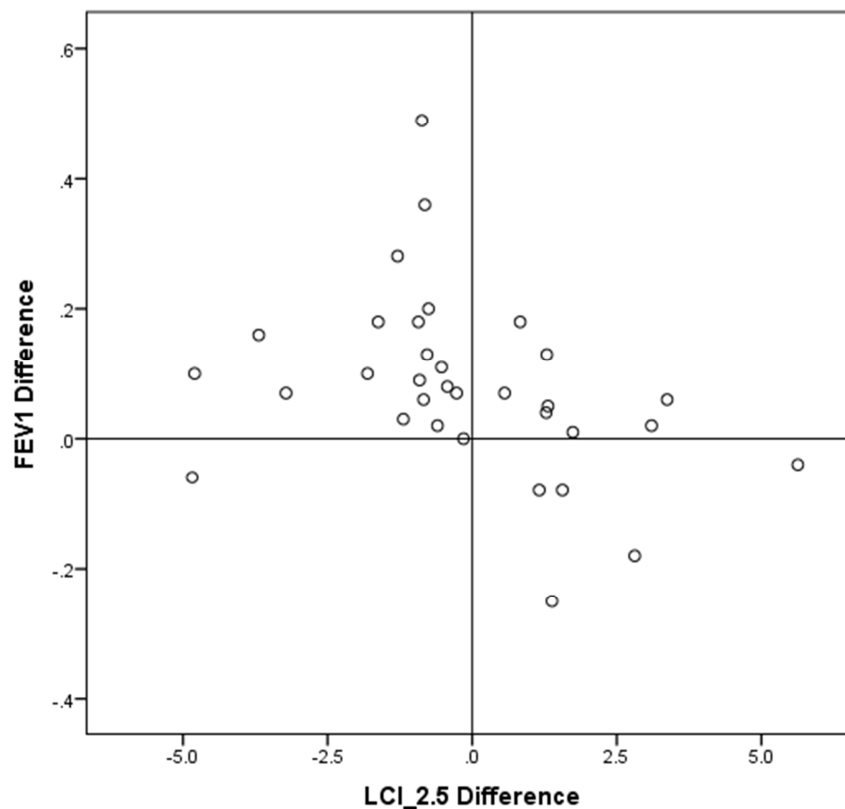


Abbildung 11: Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen (= LCI_2.5 Difference) und Veränderungen des FEV₁ (L) (= FEV1 Difference).

Weder für den Ausgangswert des FEV₁ (Pearson-Korrelationskoeffizient: -0,153), noch den Ausgangswert der FVC (Pearson-Korrelationskoeffizient: -0,101), konnte eine Korrelation mit der Größe und der Richtung der LCI-Veränderung gezeigt werden.

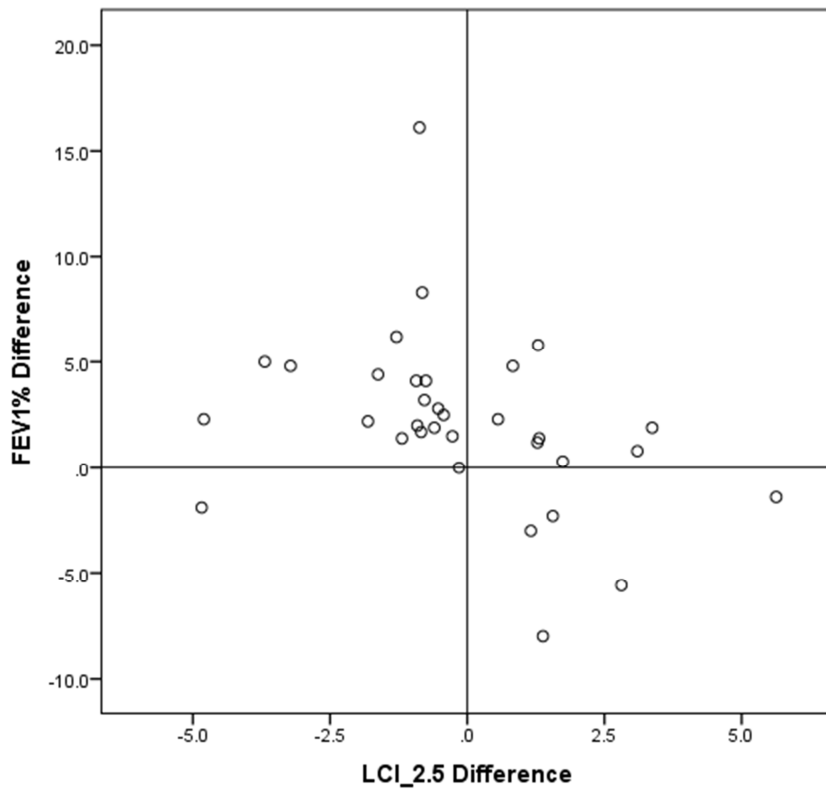


Abbildung 12: Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen (= LCI_2.5 Difference) und Veränderungen des FEV₁ (%pred) (= FEV1% Difference).

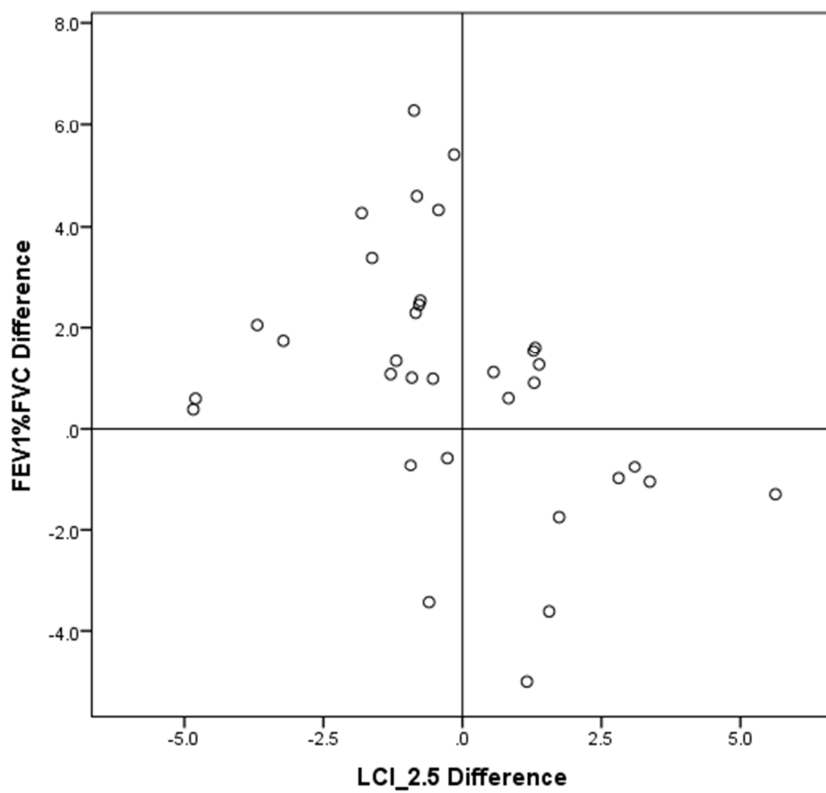


Abbildung 13: Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen(= LCI_2.5 Difference) und Veränderungen von FEV1%FVC (= FEV1%FVC Difference).

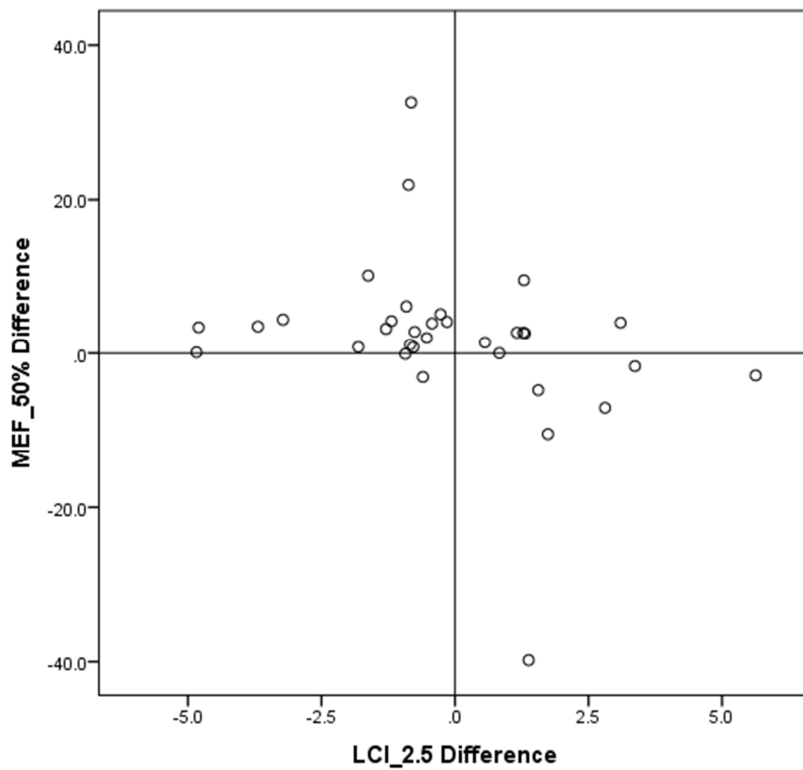


Abbildung 14: Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen (= LCI_2.5 Difference) und Veränderungen des MEF₅₀ (%pred) (= MEF_50% Difference).

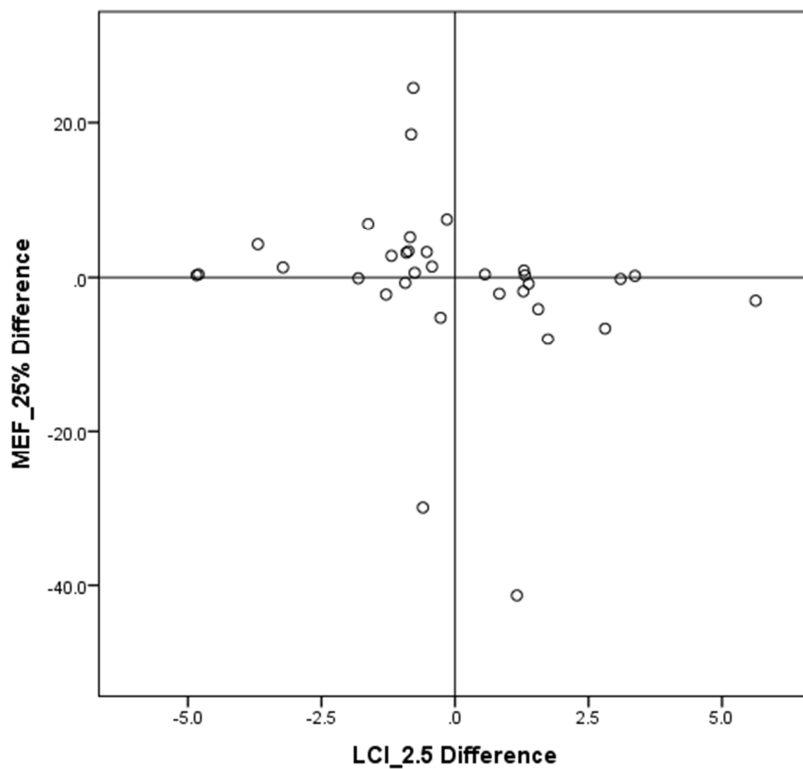


Abbildung 15: Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen (= LCI_2.5 Difference) und Veränderungen des MEF₂₅ (%pred) (= MEF_25% Difference).

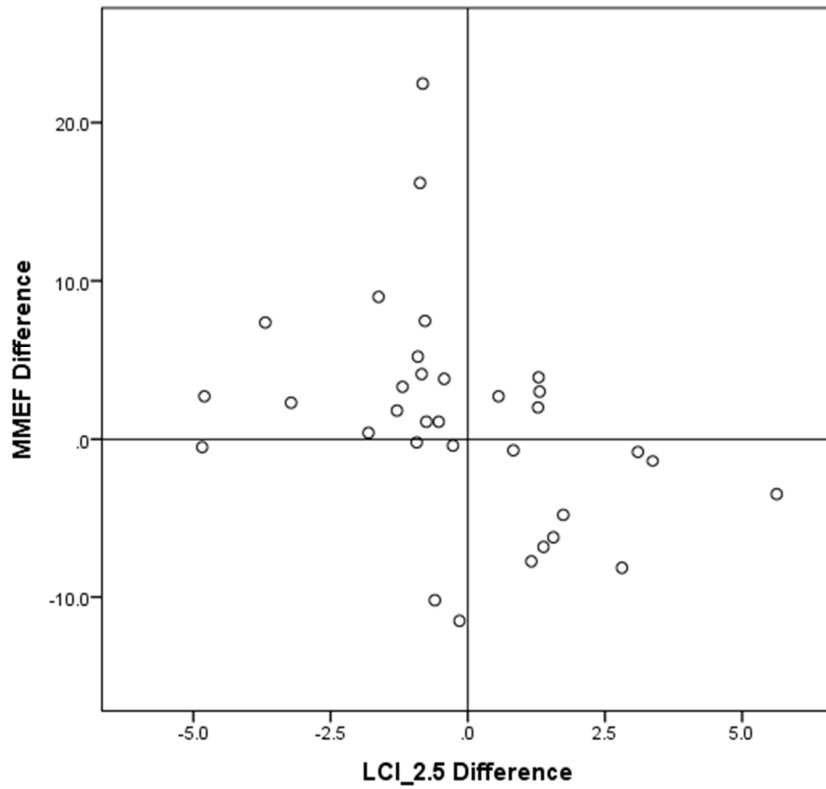


Abbildung 16: Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen (= LCI_2.5 Difference) und Veränderungen des MMEF (= MMEF Difference).

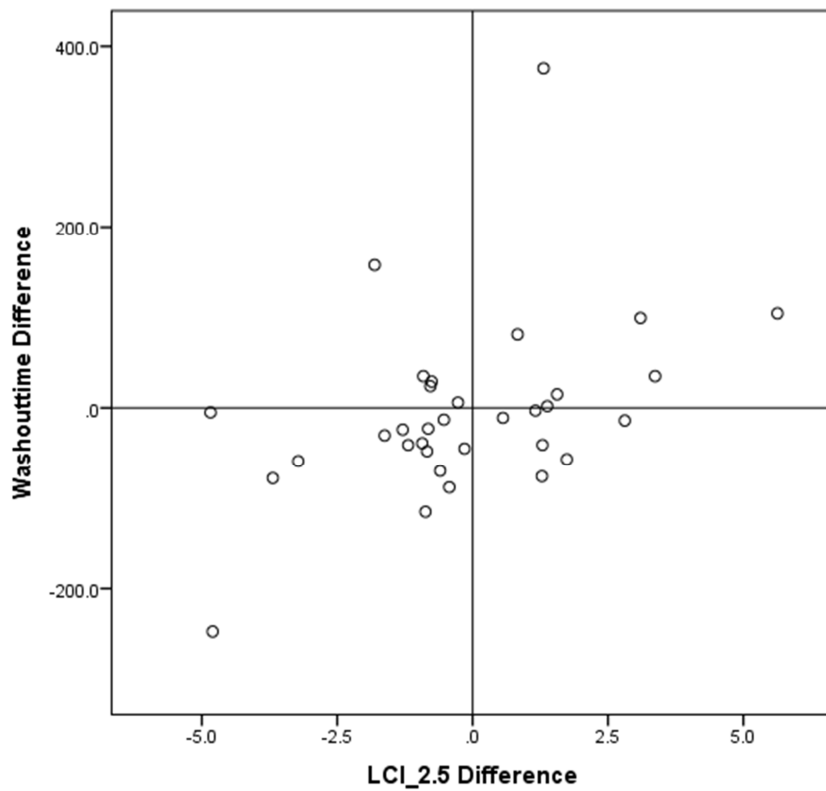


Abbildung 17: Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen (= LCI_2.5 Difference) und Veränderungen der Auswaschzeit (s) (= Washouttime Difference).

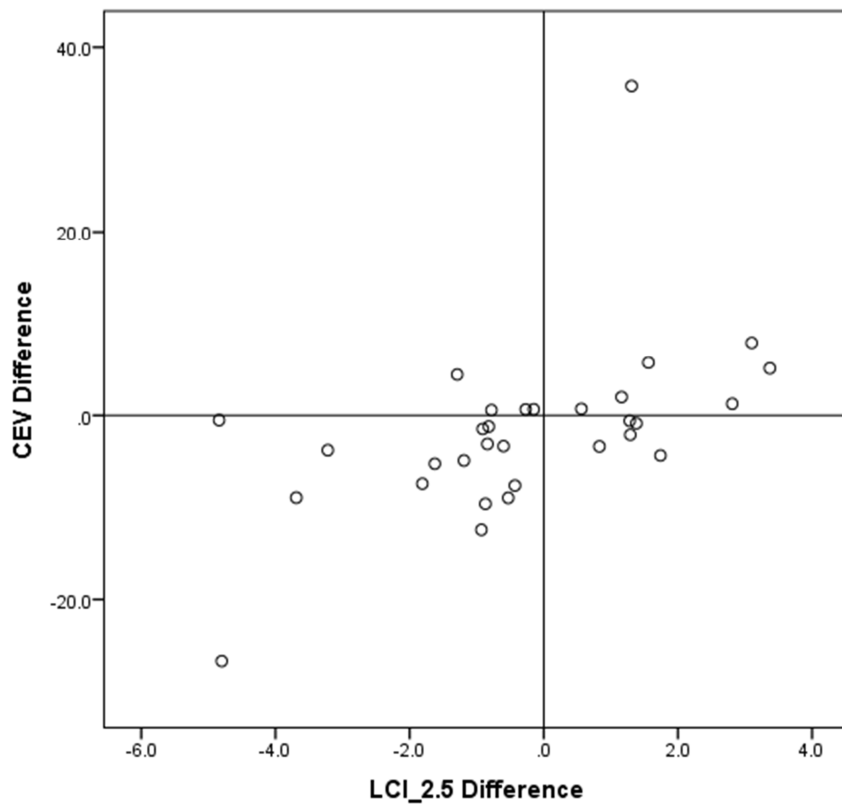


Abbildung 18: Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen (= LCI_2.5 Difference) und Veränderungen des CEV (CEV Difference).

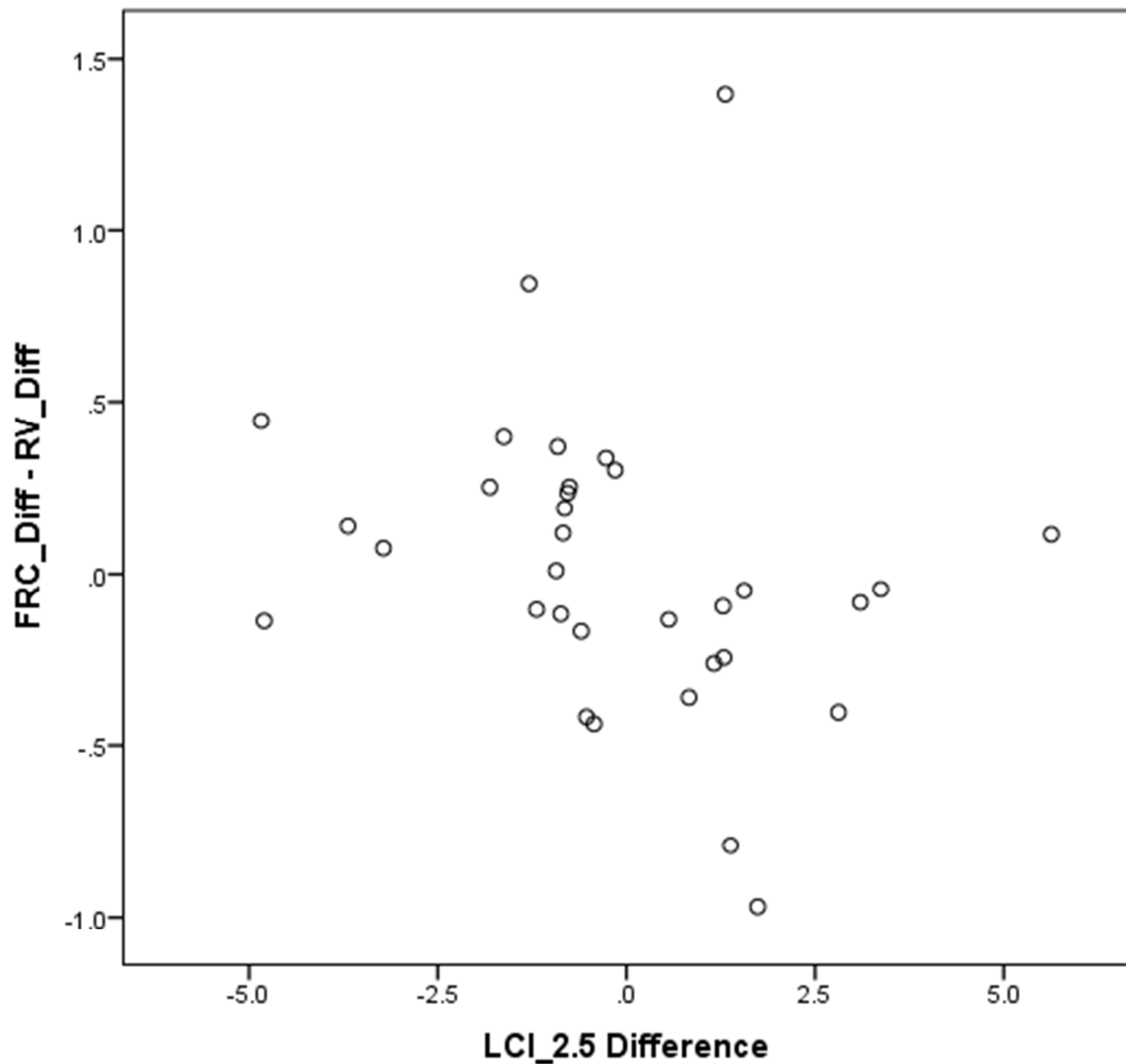


Abbildung 19: Darstellung der Korrelation zwischen LCI-Veränderungen (Δ LCI, LCI nach Physiotherapie minus LCI davor = LCI_2.5 Difference) und der Veränderungen der FRC_{MBW-RV} (FRC_Diff - RV_Diff).

Wir fanden eine Korrelation zwischen den Veränderungen des LCI und den Veränderungen der FRC_{MBW-RV} . Der Spearman Korrelationskoeffizient betrug -0,416 bei einem p-Wert von 0,016 (vgl. Abbildung 19).

IV. Diskussion

IV.a Interpretation der Ergebnisse

Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass sich eine standardisierte Atemphysiotherapie bei CF-PatientInnen auf die Heterogenität der Ventilation (Ventilationsinhomogenität) auswirkt. Unser Patientenkollektiv, das aus pulmonal mäßig schwer bis schwerst Kranken bestand, zeigte teilweise deutliche Veränderungen der Ventilationsinhomogenität, die durch den Hauptparameter der heterogenen Belüftung, den Lung Clearance Index, ausgedrückt wird. Die Verbesserung des LCI nach Physiotherapie war bei einigen PatientInnen teils deutlich größer als die als klinisch relevant postulierte Erniedrigung des LCI um 1. Allerdings blieb der LCI für die Gruppe unverändert, da bei einigen PatientInnen deutliche Erhöhungen (Verschlechterungen) des LCI auftraten. Im Folgenden wird auf die physiologischen Hintergründe dieser individuell sehr heterogenen Ergebnisse bei pulmonal mäßig schwer bis schwerst Kranken eingegangen, um Erklärungen für die paradoxe Verschlechterung (Erhöhung) des LCI bei einigen PatientInnen nach Atemphysiotherapie zu finden. In der Spirometrie und in der Plethysmographie konnten positive Effekte der Physiotherapie auf einige Parameter nachgewiesen werden.

Die spirometrisch erhobenen Parameter (FEV_1 (L), FEV_1 (%pred), FVC (%pred), $FEV_1\%FVC$, MEF_{50} (%pred)) und der plethysmographisch erhobene R_{eff} verbesserten sich nach der Physiotherapie für die Gruppe statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant. Die Reproduzierbarkeit des LCI innerhalb einer Messreihe, ausgedrückt durch den intraindividuellen Variationskoeffizienten CV% (Standardabweichung) war mit 3,4 (2,4)% vor der Physiotherapie und 3,1 (2,1)% nach der Physiotherapie hoch. In den Arbeiten von Singer et al., die mit dem selben Messsystem arbeiteten betrug der CV% des LCI innerhalb einer Messreihe 3,2% bei gesunden Erwachsenen und bis zu 5,9% bei Kindern mit CF. {Singer et al. 2012 #30} {Singer et al. 2013 #31}

Wenig überraschend gab es eine Korrelation zwischen der Veränderung des LCI und der Veränderung des kumulativ expiratorischen Volumens (CEV), was sich aus der Berechnung des LCI ergibt ($LCI = \text{Quotient zwischen CEV und FRC}$). Die

Veränderung des LCI korrelierte auch mit der Veränderung der Auswaschzeit, da beispielsweise bei einem höheren CEV und damit (bei gleichbleibender FRC) einem schlechteren LCI die Auswaschzeit zunimmt. Weiters gab es auch Korrelationen zwischen den Veränderungen des LCI und den Veränderungen einiger Flussparameter. Es zeigte sich weder für den Ausgangswert der FEV₁ noch den Ausgangswert der FVC eine Korrelation mit der Größe und der Richtung der LCI-Veränderung. Trotz eines Anstiegs der Flussparameter konnte nach Physiotherapie bei einigen PatientInnen auch eine deutliche Zunahme (Verschlechterung) des LCI gemessen werden. Diese individuell teils heterogenen Beziehungen zwischen dem LCI und den Flussparametern, auch wenn für die Gruppe statistisch signifikante Korrelationen bestehen, sind dadurch zu erklären, dass die Spirometrie und das Mehrfachatemzugsverfahren komplementäre Messverfahren darstellen; die Spirometrie gibt in erster Linie Auskunft über die großen Atemwege und das Mehrfachatemzugsverfahren über die kleinen Atemwege. Die teils großen individuellen Veränderungen des LCI, die sich in unseren Ergebnissen unter anderem in einer Spannweite von -4,84 bis 5,63 zeigen, wurden von anderen Gruppen bereits mehrfach beschrieben. {Robinson et al. 2009 #27} {Horsley et al. 2013 #19} {Yammine et al. 2013 #36} Bei 20 PatientInnen nahm der LCI (Mittelwert Abnahme LCI: 1,5; Standardabweichung: 1,4) nach der Physiotherapie ab, bei 13 PatientInnen nahm er zu (Mittelwert Zunahme LCI: 2; Standardabweichung 1,4). Eine klinisch relevante Verbesserung des LCI, also eine Abnahme um mehr als 1 zeigte sich bei 8 PatientInnen.

Die Gruppe um Fuchs et al., auf Grundlage deren Arbeit wir unsere Alternativhypothese aufstellten, kam zu anderen Ergebnissen. Fuchs et al. konnten keinen Unterschied nach der Physiotherapie zeigen, weder für den LCI noch für die Flussparameter. Allerdings war ihr Patientenkollektiv (mittleres Alter 10,1 Jahre; Spannweite 6,6 - 15,8) deutlich jünger und damit pulmonal weniger krank als unser Patientenkollektiv (mittleres Alter 22,2 Jahre; 7,3 - 43,7), das aus pulmonal mittelschwer bis schwerst Kranken bestand. Dies zeigt sich bei Fuchs et al. in den Basiswerten (vor Physiotherapie) des LCI mit einem Mittelwert von 7,76 (Standardabweichung: 1,23; Spannweite: 6 - 10,3), der als nur wenig pathologisch einzustufen ist. Im Gegensatz dazu betrug der Basiswert des LCI bei unserem Patientenkollektiv 15,12 (Standardabweichung: 3,8; Spannweite: 7,14 - 22,39). Bei einer derart ausgeprägten Ventilationsinhomogenität erwarteten wir eher Effekte,

welche dann auch nachgewiesen werden konnten. In der Arbeit von Fuchs et al. betrug der intraindividuelle Variationskoeffizient (Standardabweichung) des LCI für die Messreihen vor und nach Physiotherapie in der Interventionsgruppe 6,1 (4,3)% und 6,5 (4,3)%, für die FRC 3,9% und 6,0%. Der intraindividuelle Variationskoeffizient (Standardabweichung) des LCI für die Messreihen vor und nach Physiotherapie in der Kontrollgruppe betrug 4,2 (2,6)% und 7,1 (4,4)%, für die FRC 5,3% und 7,3%. Der Variationskoeffizient (Standardabweichung) zwischen den 2 Messreihen in der Interventionsgruppe betrug 4,6 (3,1)% für den LCI und 4,6 (3,2)% für das FEV₁. Der Variationskoeffizient (Standardabweichung) zwischen den 2 Messreihen in der Kontrollgruppe betrug 2,6 (2,1)% für den LCI und 3,7 (2,3)% für das FEV₁. Der Regressionskoeffizient für das wiederholte Testen betrug in der Interventionsgruppe 0,78 für den LCI und 0,87 für das FEV₁. Der Regressionskoeffizient betrug in der Kontrollgruppe 0,93 für den LCI und 0,89 für die FEV₁. Allerdings ist im Vergleich zur Wiederholbarkeit der MBW-Manöver in unserer Studie zu beachten, dass Fuchs et al. ein anderes Messsystem und mit SF₆ auch ein anderes Trägergas verwendeten. {Fuchs et al. 2010 #12} Yammine et al. bestimmten 2013 bei 19 (Altersspannweite: 5 - 18 Jahre) PatientInnen vor und nach insgesamt 23 i.v. (intravenösen) Antibiotikagaben konventionelle Lungenfunktionsparameter, arterielle Blutgase und Parameter zur Ventilationsinhomogenität mithilfe desselben N₂-MBW Equipments, das auch wir verwendeten. Der LCI zeigte bei einer mittleren Abnahme von 13,2 auf 12,9 (p = 0,41) und einer klinisch relevanten Verbesserung (LCI-Abnahme >1) bei 7 von 23 Untersuchungen ebenfalls sehr heterogene Ergebnisse. Yammine et al. versuchten nun die Heterogenität dieser Ergebnisse auf physiologischer Ebene zu beschreiben. {Yammine et al. 2013 #36} Sie zeigten, dass Veränderungen des LCI am deutlichsten mit Veränderungen der FRC – gemessen durch den MBW (FRC_{MBW}) – minus das Residualvolumen (RV) assoziiert sind. Auch wir konnten in unserer Arbeit eine Korrelation zwischen den Veränderungen des LCI und den Veränderungen der FRC_{MBW}-RV zeigen (Spearman Korrelationskoeffizient von -0,416 bei einem p-Wert von 0,016. Für diesen Parameter gibt es bis jetzt allerdings noch keine Bezeichnung, unter anderem dadurch bedingt, dass er durch zwei verschiedene Messmethoden (MBW, Plethysmographie) generiert wird. Er sollte aber einen Parameter vergleichbar mit dem expiratorischen Reservevolumen (ERV) darstellen. In einer multivariablen Regressionsanalyse

konnten Yammine et al. zeigen, dass die Veränderungen dieses neuen Parameters FRC_{MBW-RV} und die Veränderung der Ventilationsinhomogenität auf Ebene der konduktiven (luftleitenden) Atemwege (Scnd; ebenfalls durch das Mehrfachatemzugsverfahren bestimmt) 58% der Variabilität der LCI-Veränderungen erklären. Diese Resultate führten zur Hypothese, dass eine Verbesserung des LCI nach I.V. Antibiotikatherapie bei diesen PatientInnen auf folgende physiologische Veränderungen zurückgeführt werden kann: Durch weniger Sekretbildung und damit abnehmende Obstruktion kommt es zu einer besseren Ventilation auf Ebene der luftleitenden Atemwege (Abnahme des Scnd), einer besseren Ventilation der Lungenacini (Zunahme der FRC_{MBW} ; also Nettoanstieg des ausgeatmeten Stickstoffes) und einer Verminderung der Überblähung (niedrigeres RV). Weiters kommt hinzu, dass durch Rekrutierung von Lungenacini, die davor nicht mehr an der Ventilation teilnahmen (Abnahme des RV, Zunahme von FRC_{MBW-RV}) der LCI ansteigen kann, wenn deren Zeitkonstanten, relativ zu den vorher gemessenen Acini, langsamer sind. Abhängig vom dominierenden Effekt und der resultierenden Zeitkonstante aller an der Ventilation teilnehmenden Lungenacini verändert sich der LCI dementsprechend individuell, was die heterogenen Ergebnisse erklären kann. Die Veränderungen des LCI sind komplex und werden durch verschiedene Komponenten, die an der Ventilationsinhomogenität teilhaben, bestimmt. Die beschriebenen Komponenten werden auf unterschiedlichen Ebenen der Lunge generiert. Yammine et al. vermuten, dass bei schwerer CF-Lungenerkrankung der Atemwegskollaps eine Abnahme des RV und folglich eine Verbesserung (Abnahme) des LCI verhindert. Je nach Ausmaß der Reversibilität der einzelnen Komponenten der Ventilationsinhomogenität zeigen Therapien einen guten {Subbarao et al. 2013 #32} oder kaum einen Effekt auf den LCI. {Robinson et al. 2009 #27} {Yammine et al. 2013 #36} Durch diese Ergebnisse kann man zusammenfassen (unter Beachtung der beschriebenen Limitationen, die für die Heterogenität der Ergebnisse verantwortlich sind), dass eine Erhöhung von FRC_{MBW-RV} (eine Verbesserung der funktionellen Reserve) zu einer Erniedrigung (Verbesserung) des LCI führt.

IV.b Vorteile und Limitationen des Lung Clearance Index im klinischen Gebrauch

Im klinischen Gebrauch sind Gasauswaschverfahren der Spirometrie insofern überlegen, als keine forcierten Atemmanöver durchgeführt werden müssen (Ruheatmung während der Messung). Deshalb können diese Verfahren auch an wesentlich jüngeren PatientInnen angewendet werden. Es ergibt sich allerdings beim Multiple Breath Washout-Verfahren eine wesentlich längere Dauer der Untersuchung, die bei Gesunden oder PatientInnen mit wenig fortgeschrittener Lungenerkrankung etwa 3-5 Minuten Zeit in Anspruch nimmt, bei schwer Erkrankten jedoch deutlich länger dauern kann. Da im Normalfall zur Beurteilung drei MBW-Messmanöver durchgeführt werden und dazwischen Wartezeiten eingehalten werden müssen, erfordert die Untersuchung einen hohen personellen Aufwand und bedeutet auch eine anstrengende und lang dauernde Prozedur für die ProbandInnen oder PatientInnen. {Horsley 2009 #18}

Es stellen sich jedoch einige Fragen im Zusammenhang mit dem LCI, die in diversen Studien aufgegriffen wurden. Wie korreliert der LCI zu morphologischen Veränderungen der kleinen Atemwege? Ist der LCI, der durch verschiedene Gasauswaschverfahren und immer neuere Gasanalysemethoden erhoben wird, ausreichend reproduzierbar und ist überhaupt die postulierte überlegene Sensitivität des LCI für die Lungenerkrankung im Vergleich zum FEV_1 objektivierbar?

Gustafsson et al. konnten im Jahr 2003 mit der Anwendung eines Gasanalysemesssystems (Massenspektrometer) und der Verwendung von SF_6 als inertem Trägergas beim Multiple Breath Washout zeigen, dass an CF erkrankte PatientInnen (n=43, Mittelwert Alter: 11,5; Altersspannweite: 3 - 18 Jahre) im Vergleich zu Gesunden (n=28) einen erhöhten LCI aufweisen. Der Mittelwert (Standardabweichung) des LCI betrug bei an CF Erkrankten 8,33 (2,48) vs. 6,33 (0,43) bei Gesunden. Die höhere Sensitivität des LCI im Vergleich zum FEV_1 zeigte sich darin, dass bei 18 von 33 PatientInnen mit normalem FEV_1 der LCI bereits erhöht war. {Gustafsson et al. 2003 #14} Mit einem ähnlichen System und dem selben Trägergas gelang es 2004 Aurora et al. diese Ergebnisse zu bestätigen. Bei 55 PatientInnen im Schulalter (Altersspannweite: 6 - 16 Jahre),

davon 22 mit CF (Mittelwert Alter: 11,5 Jahre), wurde ebenfalls der Lung Clearance Index mit Flussparametern der Spirometrie, dem FEV₁ und der MEF₂₅ verglichen. Hier zeigte sich ein Mittelwert (Standardabweichung) des LCI von 11,53 (2,86) bei CF-PatientInnen und 6,45 (0,49) bei den gesunden Probanden. Als oberer Grenzwert von gesunden PatientInnen ergab sich nach der Methode von Bland und Altman ein LCI von 7,41. Der Variationskoeffizient (Standardabweichung) zwischen den drei durchgeführten MBW-Messmanövern lag bei 6,2 (2,9)% für CF-PatientInnen und bei 5,2 (2,8)% für Gesunde. Das FEV₁ bzw. der MEF₂₅ war bei 11 bzw. 12 von 22 CF-PatientInnen im Normbereich, während der LCI bei allen bis auf einen Patienten oberhalb des für diese Studie errechneten Normwerts von 7,41 lag. Der LCI und das FEV₁ korrelierten negativ ($r^2 = 0,63$; $p < 0,0005$). CF-Kinder mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedelung (ein gram-negatives Stäbchenbakterium, das ein wichtiges Pathogen für CF-PatientInnen darstellt) des unteren Atemtrakts hatten ein niedrigeres FEV₁ (Z-score Mittelwert-Differenz: -0,7) und einen höheren LCI (Mittelwert-Differenz: 2,34), als nicht mit *P. aeruginosa* Infizierte. {Aurora et al. 2004 #5} Dieselbe Arbeitsgruppe ging nun noch einen Schritt weiter und setzte ihre Untersuchungen an 40 Vorschulkindern mit CF (Mittelwert (Standardabweichung) Alter: 4,2 (0,9) Jahre, Altersspannweite 2 - 5 Jahre) und an 37 gesunden Probanden fort. Bei 30 (75%) der 40 CF-PatientInnen war es möglich, drei erfolgreiche MBW-Messmanöver beim ersten Besuch durchzuführen, bei den unter 3-Jährigen waren es immerhin noch 50%. Der Mittelwert (Standardabweichung) für den LCI betrug 9,61 (2,19) für die Vorschulkinder mit CF und 6,89 (0,44) für die gesunden Probanden (Mittelwert-Differenz LCI: 2,72) bei einem berechneten oberen LCI-Normwert von 7,77 für gesunde Probanden. Der CV_{LCI} (Standardabweichung) betrug 7,8 (5,4)% für CF-PatientInnen und 5,2 (2,3)% für gesunde Kinder. 22 von 30 Vorschulkindern mit CF zeigten einen erhöhten LCI. 14 CF-PatientInnen hatten plethysmographisch gemessen einen erhöhten sR_{aw} (spezifischer Atemwegswiderstand), von denen 13 auch einen erhöhten LCI aufwiesen. Lediglich 2 CF-PatientInnen zeigten in der Spirometrie ein erniedrigtes FEV_{0,5} und 4 zeigten einen erniedrigten FEF₂₅₋₇₅. Von diesen wiesen alle einen erhöhten LCI auf. Kein/e CF-Patient/in hatte eine erhöhte FRC. Der LCI korrelierte auch in dieser Studie schwach, aber statistisch signifikant mit anderen Lungenfunktionsparametern; positiv mit dem spezifischen Atemwegswiderstand

($r^2 = 0,14$, $p = 0,04$) und negativ mit dem $FEV_{0,5}$ ($r^2 = 0,21$, $p = 0,01$) und FEF_{25-75} ($r^2 = 0,33$, $p = 0,001$). Mit *P. aeruginosa* besiedelte CF-PatientInnen hatten einen signifikant höheren LCI im Vergleich zu nicht Infizierten, aber es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den anderen Lungenfunktionsparametern. {Aurora et al. 2005 #5} Eine andere Gruppe konnte mit einem anderen Analysesystem, aber dem selben Trägergas ähnliche Ergebnisse vorweisen. {Horsley et al. 2008a #16} Horsley et al. führten bei 48 gesunden Erwachsenen, 13 gesunden Schulkindern, 33 CF-PatientInnen (Altersspannweite: 17 - 49 Jahre) drei MBW-Manöver durch und erhoben drei Spirometrikurven. Der Mittelwert (Standardabweichung) des Variationskoeffizienten des LCI zwischen den drei MBW-Messmanövern betrug für gesunde Erwachsene 3,6 (2,1)%, für gesunde Kinder 5,4 (3,8)% und für CF-PatientInnen 4,4 (2,8)%. Bei den gesunden ProbandInnen zeigte sich eine schwach positive Korrelation des LCI mit dem Alter ($r^2 = 0,16$, $p = 0,002$). Diese schwache Korrelation wurde in einem Normintervall des LCI zusammengefasst, das 5,9 - 7,5 für Erwachsene und 5,3 - 7,3 für Schulkinder (Alter ≤ 16 Jahre) umfasste. Bei gesunden Erwachsenen betrug der Mittelwert (Standardabweichung) des LCI 6,7 (0,4) (Spannweite: 6,0 - 7,8) und bei erwachsenen CF-PatientInnen 12,8 (3,6) (Spannweite: 6,3 - 20,4). Nur 10 der 33 CF-PatientInnen hatten ein $FEV_1 \geq 80\%$ predicted (= Normbefund), von denen aber 9 einen erhöhten LCI aufwiesen. Im Gegensatz dazu hatten nur 2 von den 48 gesunden Erwachsenen einen marginal erhöhten LCI. Damit betrug die Sensitivität des LCI für die Erfassung pulmonaler Veränderungen bei PatientInnen mit zystischer Fibrose 97%, die des FEV_1 nur 70%. {Horsley et al. 2008a #16}

In all diesen Studien zeigte sich, dass das Normintervall des LCI bei gesunden ProbandInnen, gemessen mit unterschiedlichen Gasanalysesystemen, in verschiedenen Altersgruppen und verschiedenen CF-Zentren sehr ähnlich war. Die Intratestreproduzierbarkeit beschrieben durch den Variationskoeffizienten (CV%) reichte von 3,2% bei gesunden Erwachsenen bis zu 7,8% bei Vorschulkindern mit CF. Die postulierte überlegene Sensitivität des LCI bei der Erfassung der beginnenden pulmonalen Erkrankung im Vergleich zum FEV_1 und Flussparametern konnte in allen Studien eindrucksvoll dargelegt werden. Die Theorie hinter dieser überlegenen Sensitivität ist, dass das FEV_1 vor allem die großen Atemwege erfasst und distale heterogene Veränderungen mit

flussbegrenzten distalen Atemwegen, die durch nicht flussbegrenzte distale Atemwege kompensiert werden, verschleiert werden. {McNamara et al. 1987 #25} Die distalen Atemwege mit langsameren Zeitkonstanten werden durch den MBW erfasst, da Stickstoffkonzentrationen auch noch in einem späteren Stadium der Expiration gemessen werden. In weiteren Untersuchungen wurde der LCI-Verlauf bei CF-PatientInnen über mehrere Jahre parallel zur konventionellen Lungenfunktionstestung verfolgt. Kraemer et al. dokumentierten diesen Verlauf in 2 langjährigen Follow-up Studien. In der ersten Arbeit wurden 142 Kinder mit CF prospektiv vom 6. bis zum 20. Lebensjahr untersucht, der Beginn der chronischen Besiedelung mit *P. aeruginosa* genau dokumentiert und der MBW mit konventionellen Lungenfunktionsparametern verglichen und auch die Korrelation zum CF-Genotyp überprüft. Kraemer et al. verwendeten beim Mehrfachatemzugsverfahren kein Fremdgas, sondern den in der Luft normal vorkommenden Stickstoff als Trägergas. {Kraemer et al. 2005 #23} Den frühesten Nachweis der Progression der Lungenerkrankung konnte der LCI (Median Alter: 6,3 Jahre), gefolgt vom MEF_{50} (Median Alter: 7,2 Jahre) erbringen, während das FEV_1 erst bei einem medianen Alter von 8,6 Jahren pathologische Veränderungen zeigte. Die stärkste jährliche Verschlechterung (Mittelwert, Standardabweichung, p-Wert) zeigte der LCI ($0,58 \pm 0,06$; $p < 0.0001$), die niedrigste jährliche Verschlechterung wies das FEV_1 ($-0,18 \pm 0,01$; $p < 0.0001$) auf. War das FEV_1 normal, erfasste der LCI in 52,5 % dieser PatientInnen eine abnormale Lungenfunktion, war das FEV_1 hingegen abnormal, konnte der LCI lediglich in 0,5 % dieser PatientInnen keine abnormale Lungenfunktion erfassen. Eine chronische Pseudomonas-Besiedelung hatte Einfluss auf alle Lungenfunktionsparameter, außer auf die durch den N_2 MBW bestimmte FRC (FRC_{MBW}). Der CF-Genotyp zeigte eine starke Assoziation zu Veränderungen in der FVC und dem FEV_1 . {Kraemer et al. 2005 #23}

Weiters wurde nun versucht, die Sensitivität des LCI und des FEV_1 mit der Sensitivität und den strukturellen Veränderungen der HRCT zu vergleichen. Zwar können mit Hilfe der HRCT strukturelle Veränderungen vor Veränderungen in der konventionellen Lungenfunktionstestung diagnostiziert werden, jedoch ergibt sich aus der hohen Strahlenbelastung die Gefahr der Entwicklung von Neoplasien, sodass der höherfrequente Einsatz für die klinische Routine in Frage gestellt wurde. {Linnane et al. 2008 #24} Zwar haben sich inzwischen in renommierten

Zentren Protokolle mit deutlich geringerer Strahlenbelastung etablieren lassen, welche eine Untersuchung alle 2 Jahre erlauben, dennoch überprüfte man nun auch, ob die nichtinvasive Erhebung des LCI durch Mehrfachatemzugsverfahren in der Detektion einer pulmonalen Pathologie eine ähnlich hohe Sensitivität wie die strahlenbelastende HRCT erreicht. Dazu untersuchten wiederum Gustafsson et al. retrospektiv die Daten von 44 PatientInnen im Alter von 5 bis 19 Jahren (Mittelwert: 12). Jährliche Kontrolluntersuchungen der expiratorischen und inspiratorischen HRCT-Scans, der LCI und Flussparameter wurden analysiert. Der LCI wies die beste Sensitivität (85 - 94 %) unter den Lungenfunktionsparametern für die Erfassung der durch die HRCT detektierten strukturellen Veränderungen auf, gefolgt vom FEF_{75} mit einer Sensitivität von 62 - 75 % und des FEV_1 mit einer Sensitivität von lediglich 19 - 26%. Die Spezifität für die Erfassung der durch die HRCT detektierten strukturellen Veränderungen war zwar für das FEV_1 am höchsten (89 - 100%), gefolgt vom FEF_{75} (75 - 88 %) und vom LCI (43 - 65%), was durch die Verwendung eines auf geringe Strahlenbelastung ausgerichteten HRCT-Protokolls mit 15 mm Intervallen in der Inspiration und lediglich 3 Expirationsschichten und daraus resultierenden falsch negativen Ergebnissen teilweise begründet erscheint. 17 PatientInnen hatten einen normalen HRCT-Scan, von denen sechs aber einen abnormalen LCI aufwiesen. Bei zwei von 17 PatientInnen mit strukturellen Veränderungen im HRCT erfasste der LCI diese nicht. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass der LCI in der Erfassung struktureller Veränderungen eine höhere Sensitivität als die Flussparameter aufweist, und ein normaler LCI strukturelle Veränderungen nahezu ausschließt. Es ist anzunehmen, dass der LCI sogar diskrete Veränderungen erfassen kann, die mit der Auflösung der HRCT noch gar nicht erfassbar sind. {Gustafsson et al. 2007 #15} Von einer anderen Gruppe wurde 2010 eine prospektive Studie durchgeführt, die zu bestätigen versuchte, dass der LCI in der Erfassung von strukturellen Veränderungen ähnlich sensitiv ist wie die Ultra-low-dose CT. Ein Einschlusskriterium für die Studienteilnehmer war, dass das in mindestens vier Spirometrie-Untersuchungen in einem Jahr erhobene $FEV_1 \geq 80\%$ predicted (Sollwert) betrug. Ellemunter et al. verglichen die Beziehungen zwischen der Ultra-low-dose CT, den Flussparametern und dem LCI. 41 PatientInnen nahmen teil, von denen 34 (Mittelwert (Altersspannweite) Alter: 14,1 Jahre (6,2 - 26,4)) die drei MBW-Manöver technisch akzeptabel durchführen konnten. 26 (76,5%) der CF-

PatientInnen hatten einen abnormalen LCI (>7.0), der Mittelwert (Spannweite) lag bei 8,0 (6,1 - 10,6). 23 von 34 (67.6%) PatientInnen hatten sowohl einen abnormalen LCI als auch ein pathologisches CT. 5 von 34 PatientInnen zeigten in beiden Untersuchungen keine Pathologien. Bei 6 PatientInnen wurden diskordante Ergebnisse gefunden, 3 PatientInnen mit normalem CT wiesen einen erhöhten LCI (7,1 - 8,5) auf und drei PatientInnen mit pathologischem CT wiesen einen normalen LCI auf. Es zeigte sich eine signifikante lineare Korrelation zwischen dem LCI und den CT-Scores. Die Sensitivität des LCI, strukturelle Lungenveränderungen zu erfassen, lag bei 88% und die Spezifität bei 63% verglichen mit der CT. Auch diese Resultate legen nahe, dass bei einem normalen LCI strukturelle Veränderungen nahezu ausgeschlossen werden können. {Ellemunter et al.2010 #10}

IV.c Erfassung von Therapieeffekten durch den LCI

Durch die hohe Sensitivität in der Erfassung diskreter Lungenfunktionsveränderungen im Vergleich zu anderen Lungenfunktionsparametern findet der LCI nun auch in Therapiestudien Anwendung. Aus Vorstudien ist bekannt, dass eine Veränderung des LCI um mehr als 1 bei CF-PatientInnen klinisch relevant sein dürfte. {Singer et al. 2013 #31}

Amin et al. führten eine Studie, die den Effekt von 4-wöchigen Inhalationen hypertoner Kochsalzlösung im Vergleich zu 4-wöchigen Inhalationen isotoner Kochsalzlösung auf den LCI bewerten sollte, durch. Der LCI wurde mit SF₆ als Trägergas bestimmt. Andere Outcome-Parameter waren die Flussparameter, erhoben durch die Spirometrie und die Lebensqualität, die durch einen CF-spezifischen Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („cystic fibrosis questionnaire revised“, CFQR) erfasst wurde. 20 PatientInnen (Altersspannweite: 6 - 18 Jahre) erhielten in einem Crossover-Design über 4 Wochen 2 x täglich Inhalationen mit hypertoner Kochsalzlösung, darauf folgten 4 Wochen Pause, um das Abklingen der Wirkung der Inhalationen abzuwarten, und danach über 4 Wochen 2 x täglich Inhalationen mit isotoner Kochsalzlösung in randomisierter Abfolge. Alle 4 Wochen wurden alle oben angeführten

Untersuchungen durchgeführt (insgesamt 4 mal). Bei 17 PatientInnen lagen komplette Daten vor. Zwischen der ersten Grunderhebung des LCI beim ersten Besuch und der zweiten Grunderhebung des LCI nach 8 Wochen ergab sich ein Intertest-Variationskoeffizient von 9,2%, während der Intratestvariationskoeffizient zwischen drei MBW-Manövern innerhalb einer Messeinheit 7% betrug. Der LCI war nach 4 Wochen Inhalation hypertoner Kochsalzlösung signifikant niedriger (Mittelwert Grunderhebungs LCI: $8,84 \pm 1,95$ vs. $7,86 \pm 1,71$), als nach 4 Wochen Inhalation isotoner Kochsalzlösung (Mittelwert Grunderhebungs LCI: $8,71 \pm 2,10$ vs. $8,89 \pm 2,10$). Zwischen den zwei Grunderhebungen des LCI bestand keine signifikante Änderung des LCI, was bedeutet, dass durch die 4-wöchige Pause kein relevanter Therapieeffekt mehr bestand. Auch die Randomisierungsabfolge hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Behandlungseffekt. Weder die Flussparameter noch die Lebensqualität zeigten einen signifikanten Unterschied nach den Inhalationen hypertoner Kochsalzlösung im Vergleich zu isotoner Kochsalzlösung. {Amin et al. 2010 #2} In einer weiteren Arbeit untersuchte die selbe Gruppe die Wirkung von Dornase alfa (rekombinante DNase) auf den LCI und die Flussparameter vs. Placebo. In einem Crossover-Design erhielten 19 PatientInnen (Altersspannweite: 6 - 18 Jahre) in randomisierter Abfolge zuerst 4 Wochen Dornase alfa Inhalationen, darauf 4 Wochen Pause zum Abklingen des Therapieeffekts und nach der Pause 4 Wochen Inhalationen mit einem Placebo. In Woche 0, 4, 8 und 12 wurden die Spirometrie und das Mehrfachatemzugsverfahren (SF_6 als Trägergas) durchgeführt und auch der CF-spezifische Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CFQR) ausgefüllt. Bei 17 (Mittelwert Alter: $10,3 \pm 3,4$ Jahre) von 19 PatientInnen standen alle Daten des Studienprotokolls zur Verfügung. Bei einem Patient konnten die Qualitätskriterien der MBW-Messmanöver nicht erfüllt werden und ein Patient fiel aufgrund einer pulmonalen Exazerbation aus der Studie. Der Intratestvariationskoeffizient des LCI zwischen den drei MBW-Messmanövern während einer Messeinheit lag bei 6,8% mit einem oberen Limit von 13,6%. Zwischen der ersten Grunderhebung des LCI beim ersten Besuch und der zweiten Grunderhebung des LCI nach 8 Wochen ergab sich ein Intertestvariationskoeffizient von 10,3% mit einem oberen Limit von 20,6%. Die Variabilität des LCI zeigte keinen Zusammenhang mit der Größe des LCI bei den beiden Grunderhebungen. Aus den Messungen anhand 28 gesunder Probanden ergab sich ein Normalwert für den LCI von 6,95. Der LCI war nach

Therapie mit dem Placebo signifikant schlechter (Mittelwert LCI $8,75 \pm 1,72$) als nach der Therapie mit Dornase alfa (Mittelwert LCI $8,31 \pm 1,48$). Von den beiden Grunderhebungen ausgehend war die relative Verbesserung des LCI nach 4 Wochen Therapie mit Dornase alfa im Vergleich zu Placebo signifikant ($0,9 \pm 0,34$; $p = 0,02$) und auch der FEF_{25-75} zeigte sowohl in % pred, als auch im Z-score eine signifikante Verbesserung ($6,1 \pm 10,34\%$ pred; $p = 0,03$; $0,28 \pm 0,46$ z-score; $p = 0,03$) Es gab keine signifikante Änderung der FRC_{MBW} , weder bei Therapie mit Placebo noch mit Dornase alfa. Der Mittelwert der absoluten Veränderung des LCI nach der Therapie mit dem Placebo betrug $0,31 \pm 1,36$, während die Veränderung des LCI nach der Therapie mit Dornase alfa immerhin $0,71 \pm 1,23$ betrug. Bei den Flussparametern und der Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen. Der LCI korrelierte mit den Flussparametern, am stärksten mit dem FEF_{25-75} . {Amin et al. 2011 #3} In beiden Studien konnte ein Therapieeffekt auf den LCI nachgewiesen werden, was den LCI als Outcome-Parameter nützlich erscheinen lässt. Jedoch zeigte sich keine signifikante Verbesserung in der Lebensqualität.

Robinson et al. untersuchten die Wirkung von Antibiotika und Physiotherapie während einer pulmonalen Exazerbation auf den LCI, die maximale Sauerstoffaufnahme VO_{2max} (die Menge an Sauerstoff, die der Körper bei Ausbelastung maximal pro Minute verwerten kann in ml O_2 /kg KG/Minute), die Flussparameter, plethysmographisch erfasste Parameter und den CF clinical score (CFCS) zur Evaluation einer akuten pulmonalen Exazerbation. 28 PatientInnen (Altersspannweite: 8 - 18 Jahre), die für eine intravenöse Antibiotikabehandlung bei pulmonaler Exazerbation stationär aufgenommen werden mussten, wurden rekrutiert. Die Untersuchungen wurden nach der stationären Aufnahme innerhalb von 24 Stunden und am Tag der Entlassung durchgeführt. Wenn jedoch der Aufenthalt länger als 2 Wochen dauerte, wurde am 14. Tag erneut untersucht. Der Mittelwert (Spannweite) der Dauer der stationären Behandlung lag bei 15,1 (13-20) Tagen. Der CFCS wurde vor den Lungenfunktionsuntersuchungen und dem Belastungstest durchgeführt. Danach folgten zuerst der N_2 MBW, danach Spirometrie und Plethysmographie, und schließlich noch der Belastungstest zur Erhebung des maximalen Sauerstoffaufnahmevermögens (VO_{2max}). Die Tests wurden nach einer Wartezeit von zumindest 30 Minuten nach Beendigung der Physiotherapie durchgeführt. Alle

PatientInnen schafften es, die MBW-Messmanöver und die Spirometrie technisch akzeptabel durchzuführen. 24 PatientInnen schafften es, die Plethysmographie am Aufnahmetag erfolgreich durchzuführen. 22 PatientInnen konnten den Belastungstest am Tag der Aufnahme erfolgreich absolvieren. 2 PatientInnen schafften weder die Plethysmographie noch den Belastungstest. Statistisch signifikante Verbesserungen (Mittelwert Veränderung; Veränderung in %, p - Wert) während der stationären Behandlung wurden beim FEV₁ (0,11 l; 7%; p < 0.01) bei 22 PatientInnen, bei der FVC (0,10 l; 4,8%; p = 0.02) bei 21 PatientInnen und beim LCI (-0,48 LCI-Einheiten; Spannweite -3,11; 1,43; 3,8%; p = 0.03) bei 21 PatientInnen beobachtet. Die RV/TLC nahm im Mittel bei 21 PatientInnen um 1,7% ab, was einer Veränderung von 4,7% entspricht (p = 0.02). VO_{2max} nahm durchschnittlich um 2 ml/kg/min bei 17 von 22 PatientInnen zu, was einer Verbesserung von 6,6% entspricht (p = 0,02). Eine möglicherweise klinisch relevante Veränderung zeigte sich beim LCI bei 19 von 28 PatientInnen, mit einer Abnahme des LCI bei 14 PatientInnen und einer Zunahme des LCI bei 5 PatientInnen. Der CFCS verbesserte sich im Mittel um 25,2% statistisch signifikant (p < 0,001). Nur ein Patient hatte keine Verbesserung im CFCS. Die Veränderungen des CFCS korrelierten mit denen des LCI (r = 0,480; p = 0,01) und denen der VO_{2max} (r = -0,5 ; p = 0,02). Keine statistisch signifikanten Korrelationen wurden zwischen dem FEV₁ , dem LCI und der VO_{2max} beobachtet. Bei manifester CF-Lungenerkrankung kann es durch die Antibiotika- und die Physiotherapie zu einer Rekrutierung von Lungenbereichen kommen, die zuvor nicht mehr an der Ventilation teilnahmen. Sind deren Zeitkonstanten langsamer, als die der vorher bestimmten Lungeneinheiten, nimmt die Ventilationsinhomogenität und damit der LCI zu. Diese paradoxe LCI-Veränderung wurde ebenfalls mit der Methodik des Single-Breath-Washout bei akut exazerbierten PatientInnen berichtet (vgl. Kapitel IV.a). {Gozal et al. 1993 #13} Insgesamt konnten Robinson et al. in dieser Arbeit erstmals nicht nur eine Veränderung des LCI, sondern auch eine Korrelation des LCI mit einer Verbesserung der Symptomatik (Klinik) der PatientInnen zeigen. {Robinson et al. 2009 #27}

IV.d Entscheidung für die Verwendung des Lung Clearance Index und Analyse der Limitationen des LCI bei pulmonal schwer kranken PatientInnen

Die Entscheidung für die MBW-Methodik und Erfassung des LCI haben wir getroffen, da der LCI, wie in den angesprochenen Studien beschrieben, eine höhere Sensitivität als konventionelle Lungenfunktionsparameter zeigt und daher die pulmonale Erkrankung und auch Therapieeffekte besser erfasst als konventionelle Lungenfunktionsmessmethoden. Weitere Vorteile des LCI sind, dass er nahezu unabhängig von Alter, Größe und Gewicht ist und relativ leicht zu berechnen ist. Deshalb ist der LCI sehr gut geeignet für longitudinale Verlaufskontrollen, sowohl im klinischen als auch im wissenschaftlichen Bereich.

Der LCI unterliegt jedoch einigen Limitationen in der Erfassung eines Therapieeffekts bei pulmonal fortgeschritten erkrankten CF-PatientInnen. Die Auswaschzeiten sind bei schwer Kranken kaum zumutbar, da sie 15 Minuten pro MBW-Messmanöver ohne weiteres überschreiten können. Die damit verbundenen Wartezeiten zwischen den einzelnen Messmanövern sind dementsprechend hoch. Mit Fehlmessungen kann die Dauer einer erfolgreichen Messreihe von 2-3 MBW-Manövern bis zu 2 Stunden betragen. Nur durch die gute Mitarbeit unserer pulmonal schwer kranken PatientInnen war es möglich, bei 33/36 PatientInnen mindestens zwei erfolgreiche MBW-Manöver in einer Messreihe erfolgreich abzuschließen. Durch diesen Umstand rücken Methoden mit kürzer dauernden Messungen zur Erhebung von Parametern der Ventilationsinhomogenität immer mehr in den Mittelpunkt. Abbas et al. untersuchten 2013 den Effekt von Atemphysiotherapie bei 25 CF-PatientInnen (Spannweite Alter 4 - 16 Jahre) mit Hilfe von vier unterschiedlichen „Single Breath Washout“-Tests.

{Abbas et al. 2013 #1}

Die hohe Sensitivität des LCI macht diesen Parameter wertvoll für die Erfassung der frühen pulmonalen CF-Erkrankung, jedoch liefert der LCI bei schwerer pulmonaler Erkrankung sehr heterogene Ergebnisse, wodurch die Interpretation eines Therapieeffekts äußerst schwierig wird.

IV.e Conclusio

Bei PatientInnen mit fortgeschrittener (mäßig schwerer) bis schwerer CF-Lungenerkrankung zeigt Atemphysiotherapie einen statistisch signifikanten, aber klinisch nicht relevanten Kurzeiteffekt auf das FEV₁ und einen kurzzeitigen, sehr heterogenen Effekt auf den LCI. Deshalb ist es bei Interventionsstudien oder longitudinalen Verlaufsbeobachtungen des LCI erforderlich, den Zeitpunkt einer vorangegangenen Atemphysiotherapie zu berücksichtigen. Die beschriebenen heterogenen Ergebnisse bei pulmonal schwer Kranken stellen den LCI als Messparameter zur Bestimmung eines Therapieeffekts bei diesen PatientInnen in Frage. Daher dürfte bei schwerer erkrankten CF-PatientInnen weiterhin das FEV₁ einen nützlicheren Parameter zur Beurteilung der Atemwege darstellen.

V. Literaturverzeichnis

1. Abbas C, Singer F, Yammine S, Casaulta C, Latzin P. Treatment response of airway clearance assessed by single-breath washout in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12(6): 567-574.
2. Amin R, Subbarao P, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, Kerrigan S et al. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax* 2010; 65: 379-383.
3. Amin R, Subbarao P, Lou W, Jabar A, Balkovec S, Jensen R et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2011; 37: 806-812.
4. Aurora P, Wade A, Whitmore P, Whitehead B. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Resp J* 2000; 16: 1056-1060.
5. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis *Thorax* 2004; 59: 1068-1073.
6. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 249-256.
7. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: Distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* 2004; 145: 32-38.
8. Criée C. Lungenfunktion: Spirometrie, Atemmuskelfunktion: Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga. [München]: Dustri-Verlag Feistle; 2006.

9. Criée C. Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie): Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. München, Orlando: Dustri-Verlag Feistle; 2009.
10. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G et al. Sensitivity of lung clearance index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med* 2010; 104: 1834-1842.
11. Fuchs SI, Eder J, Ellemunter H, Gappa M. Lung clearance index: normal values, repeatability and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 1180-1185.
12. Fuchs SI, Toussaint S, Edlhaime B, Ballmann M, Gappa M. Short-term effect of physiotherapy on variability of the lung clearance index in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 301-306.
13. Gozal D, Bailey SL, Keens TG. Evolution of pulmonary function during an acute exacerbation in hospitalized patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 347-353.
14. Gustafsson P, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003; 22: 972-979.
15. Gustafsson PM, de Jong PA, Tiddens HAWM, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax* 2007; 63: 129-134.
16. Horsley AR, Macleod KA, Robson AG, Lenney J, Bell NJ, Cunningham S et al. Effects of cystic fibrosis lung disease on gas mixing indices derived from alveolar slope analysis. *Respir Physiol Neurobiol* 2008a; 162: 197-203.

17. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2008b; 63: 135-140.
18. Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med* 2009; 103: 793-799.
19. Horsley AR, Davies JC, Gray RD, Macleod KA, Donovan J, Aziz ZA et al. Changes in physiological, functional and structural markers of cystic fibrosis lung disease with treatment of a pulmonary exacerbation. *Thorax* 2013; 68: 532-539.
20. Jong P de, Nakano Y, Lequin M, Mayo J, Woods R, Pare P et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 93-97.
21. Jong P de, Muller NL, Pare PD, Coxson HO. Computed tomographic imaging of the airways: relationship to structure and function. *Eur Respir J* 2005; 26: 140-152.
22. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1187-1191.
23. Kraemer R, Blum A, Schibler A, Ammann RA, Gallati S. Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 371-378.
24. Linnane B, Robinson P, Ranganathan S, Stick S, Murray C. Role of high-resolution computed tomography in the detection of early cystic fibrosis lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 168-175
25. McNamara JJ, Castile RG, Glass GM, Fredberg JJ. Heterogeneous lung emptying during forced expiration. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1648-1657.

26. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 5: 153-161.
27. Robinson PD, Cooper P, Van Asperen P, Fitzgerald D, Selvadurai H. Using index of ventilation to assess response to treatment for acute pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 733-742.
28. Robinson PD, Letzin P, Gustaffson PM. Multiple-breath washout. *Eur Respir Mon* 2010; 47: 87-104.
29. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. *Eur Respir J* 2013; 41: 507-522.
30. Singer F, Houtz B, Latzin P, Robinson P, Gustafsson P, Hartl D. A realistic validation study of a new nitrogen multiple-breath washout system. *PLoS ONE* 2012; 7: e36083.
31. Singer F, Kieninger E, Abbas C, Yammine S, Fuchs O, Proietti E et al. Practicability of nitrogen multiple-breath washout measurements in a pediatric cystic fibrosis outpatient setting. *Pediatr Pulmonol* 2013;48: 739-746.
32. Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, Jensen R, Rosenfeld M, Davis S et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis: a pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 456-460.
33. Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1316-1321.

34. Ulmer WT, Reichel G, Nolte D. Pneumotachographie. In Die Lungenfunktion: Physiologie und Pathophysiologie, Methodik. 4th ed. Stuttgart-New York: Thieme; 1986.
35. Wanger J. Standardisation of the measurement of lung volumes. Eur Respir J 2005; 26: 511-522.
36. Yasmine S, Bigler A, Casaulta C, Singer F, Latzin P. Reasons for heterogeneous change in LCI in children with cystic fibrosis after antibiotic treatment. Thorax 2014; 69: 183.