
Automatisierte Intra-Breath-Analyse von Formeigenschaften in Expirogrammen¹

Kai Röcker*, Stephan Prettin*,
Stephan Sorichter** & Hans-Hermann Dickhuth*

Universitätsklinik Freiburg,

*Abt. Rehabilitative und Präventive Sportmedizin

**Abt. Pneumologie

1 Problem

Ventilation und Perfusion der Lunge sind unabdingbare Funktionen für die Bereitstellung sportlicher Leistungen. Trotz der inzwischen komplex ausgearbeiteten Theorie der Lungenphysiologie (Fowler, 1950; Wagner, 1992; West et al., 1957; West & Wagner, 1998) lassen sich die physikalischen und anatomischen Eigenschaften des ventilatorischen Systems jedoch nicht einfach fortlaufend darstellen. Insbesondere sind für eine spezifische Lungendiagnostik in aller Regel spezielle Atemmanöver mit gleichzeitiger Behinderung der Atmung und die bewusste Mitarbeit des Probanden notwendig. Dabei können die zum Teil recht aufwändigen Methoden zur Diagnostik des intrapulmonalen Gasaustauschs und der Ventilation möglicherweise durch eine spezielle Formanalyse von Expirogrammen (dem Verlauf der Atemgaskonzentration innerhalb von Atemzügen) hilfreich ergänzt werden.

Bestandteil des hier dargestellten Forschungsvorhabens sollte die erste Prüfung einer entsprechenden methodischen Weiterentwicklung der automatisierten Atemgasanalyse sein. Diese besteht in einer weiteren Anhebung der Detaillierung von Atemgasverläufen – so genannter „Intra-breath-Analysen“. Dieser Ansatz verfolgt die Bewertung von Atemgasverläufen innerhalb einzelner Atemzüge – der charakteristische Verlauf der Atemgaskonzentration während der Ausatmung wird dabei als „Expirogramm“ bezeichnet.

Die uns bekannten bisherigen Publikationen zum Thema basieren in der Regel auf manueller Erfassung der linearen alveolaren Phase III einzelner Expirogramme (Saunders & Cummin, 1992; Steinacker et al., 2001) oder auf Anwendungen bei klinischen Patienten unter stabilen Messbedingungen (Verschuren et al., 2004). Eine manuelle Auswertung von Einzelatemzügen bewirkt jedoch naturgemäß eine Einschränkung von Reliabilität und Anwendungsdauer. Erst mit der Entwicklung rechnerischer Bewertungsalgorithmen voll-

¹ VF 0407/01/82/2004

ständiger Expirogramme ist die Anwendung solcher Intra-breath-Analysen in der leistungsmedizinischen Routine möglich und sinnvoll automatisierbar.

Im hier dargestellten Projekt sollte eine neu entwickelte Software auf der Basis eines neuartigen Bewertungsalgorithmus zur automatisierten Formanalyse von Expirogrammen (Röcker & Prettin, 2004) bei Patienten mit bekanntem Belastungsasthma (EIA) geprüft werden. Bis zum heutigen Tag ist ja strittig, inwieweit eine Bronchokonstriktion generell erst nach körperlicher Belastung evident wird, oder ob diese nicht schon bereits während der Belastung eintritt. Die erstere Auffassung basiert auf Messungen der „Einsekundenkapazität“ (FEV1) (Anderson, 1983; McFadden & Gilbert, 1994), welche allerdings aus nahe liegenden Gründen nur in körperlicher Ruhe zuverlässig durchführbar sind. Mit diesen Methoden wurde bei EIA-Patienten etwa 5 Minuten nach der Belastung eine maximale Einschränkung der Lungenfunktion beschrieben.

Nichtsdestotrotz werden von betroffenen Sportlern häufig Symptome und auch eine Leistungseinschränkung bereits während einer Belastung angegeben (Lowhagen et al., 1999). Nicht zuletzt aufgrund dieser Erfahrung werden auch im Leistungssport Bronchodilatoren zur Anfallsprophylaxe verabreicht. Dennoch gibt es bis heute keinen schlüssigen Nachweis einer direkten belastungsbegleitenden Bronchokonstriktion. In einzelnen Studien wurde zwar versucht, die FEV1 während der Belastung zu reproduzieren (Beck et al., 1999; Beck et al., 1994; Suman et al., 1999). Diese Arbeiten müssen sich aber der Kritik stellen, dass bei körperlicher Ausbelastung und Atemnot eine Einschränkung dieses Parameters völlig unabhängig von der Stellung der Bronchien zu erwarten ist (McFadden & Gilbert, 1994).

2 Methode

Atemgasanalyse: Die Atemgasanalyse erfolgte mit einem respiratorischen Massenspektrometer (AMIS 2000, Odense, Dänemark) mit Zweipunkt-Kalibration vor jeder Messung. Die Atemgasflussgeschwindigkeit (Flow) wurde kontinuierlich durch ein leichtes Turbinen-Flowmeter erfasst (TripleV, Mijnhardt, NL, Instrumenten-Totraum 85 ml).

Zeitliche Synchronisierung: Das Messsignal der Gasanalyse tritt gegenüber dem Signal des Flowmeters verzögert auf (Hughson et al., 1991). Diese Verzögerung hängt von meteorologischen und anderen zufälligen Bedingungen ab (Boutellier et al., 1987). Aus diesem Grunde wurden Routinen zum zeitlichen Abgleich beider Signale für jeden einzelnen Atemzug in die Analyse-Software eingeführt.

Nichtlineare Modellrechnungen: Zur Erzielung eines skalierbaren Vergleichs der Formeigenschaften der jeweiligen Expirogramme erfolgte eine nichtlineare Modellierung für

jeden einzelnen Atemzug auf der Grundlage des in Abbildung 1 vereinfacht dargestellten Prinzips:

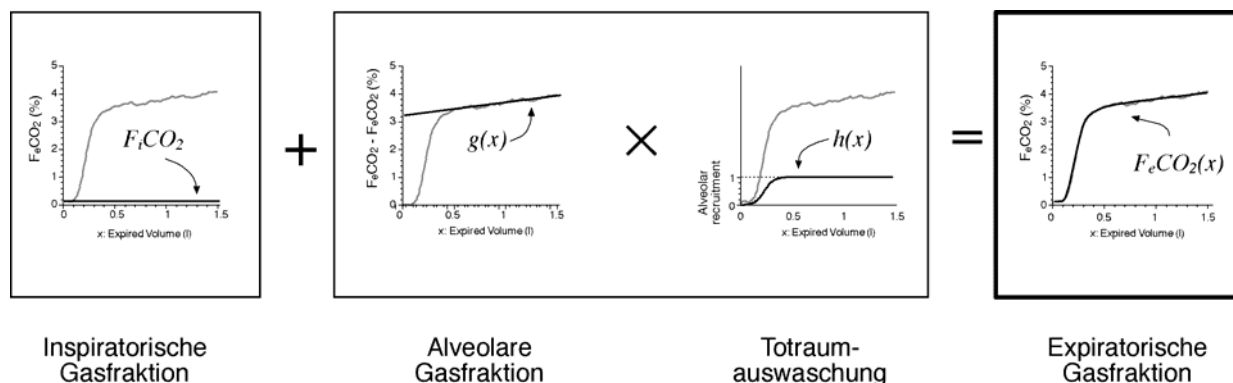


Abb.1: Rechengrundlage für die nichtlineare Modellierung der Expirogramme am Beispiel CO_2 . Im Endergebnis ergibt sich die expiratorische Gaskonzentration von CO_2 aus der Gleichung $F_i\text{CO}_2 + g(x) \cdot h(x) = F_e\text{CO}_2(x)$.

Die Teilfunktion $g(x)$ entspricht hierbei dem linear ansteigenden Verlauf der alveolaren Gaskonzentration für CO_2 , während Teilfunktion $h(x)$ der Verteilung der Auswaschung des Totraums mit alveolarem Gas entspricht. Gemäß der Rechengrundlage von Fowler (Fletcher et al., 1981; Fowler, 1950) kann aus dieser nichtlinearen Expirogramm-Analyse als Zielgröße der Atemwegstotraum V_{Daw} für die untersuchte Probandengruppe berechnet werden (Abb.2):

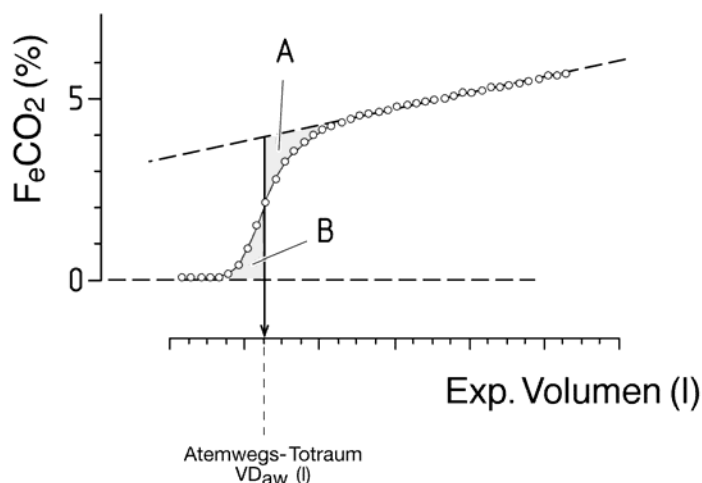


Abb. 2: Rechengrundlage für die Ermittlung des sogenannten Atemwegstotraums (V_{Daw}) nach Fowler (Fletcher et al., 1981; Fowler, 1950). V_{Daw} ist ausgeatmet, wenn gilt: Fläche A = Fläche B.

Als weitere Zielgröße für die reine Formbeschreibung der Expirogramme diene der Faktor K, der die Biegung der oberen Kurvatur der Expirogramme gegen die Zeit angibt – ein höherer Wert für K entspricht dabei einer engeren Biegung.

Probanden: Für die vom BISP unterstützte Untersuchung wurden 10 Probanden rekrutiert, bei denen EIA nach den gängigen Kriterien vorbefundet war (Nelson et al., 1998) (Alter 27.2 ± 8.1 Jahre, Größe 172.4 ± 9.6 cm, Gewicht 69.3 ± 8.7 kg). Die Probanden wurden angewiesen, für 24 h vor dem Test keine schwere Trainingsbelastung einzugehen und keine antiobstruktive Medikation anzuwenden. Inhalative Corticoide sollten bis 72 h vor dem Test ausgelassen werden. 10 gesunde Normalpersonen dienten als Kontrollgruppe (Alter 26.3 ± 6.8 Jahre, Größe 178.4 ± 6.6 cm, Gewicht 71.3 ± 5.7 kg).

Körperliche Belastung: Alle Probanden wurden zwei (EIA) beziehungsweise drei (Kontrollen) Laufbandtests mit einer konstanten Laufgeschwindigkeit bei 90 % der individuellen O_2max unterzogen (10.8 ± 2.9 km•h⁻¹ bei den EIA-Patienten versus 13.7 ± 2.4 km•h⁻¹ der Kontrollgruppe; $p < 0.01$). Die Raumluft im Belastungslabor wurde durch die Klimaanlage getrocknet und auf 14°C abgekühlt.

Im randomisierten, doppel-blinden Testablauf wurde ein Belastungstest ohne Medikation (NM), ein Test 30' nach Inhalation von 2 Hüben Salmeterol-Dosieraerosol (SAL) (Serevent 42µg, Glaxo Wellcome, Disc) durchgeführt. Der dritte Test der Kontrollgruppe wurde nach 2 Hüben einer Placebo-Präparation durchgeführt (Glaxo Wellcome).

3 Ergebnis (Auswahl)

Die geforderte Laufbandbelastung konnte von allen Probanden ohne verfrühten Belastungsabbruch geleistet werden. Die Ergebnisse für FEV1 (Tabelle 1) bestätigen nach diesem Kriterium bei den EIA-Patienten eine Bronchokonstriktion ohne Medikation:

Tab. 1: *Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) vor und nach dem jeweiligen Belastungsversuch (OM = Ohne Medikation, PLA = Placebo, SAL = nach Salmeterol). *) signifikanter Unterschied in der „matched pairs“-Analyse zwischen SAL und OM (gepaarter Student's t-test: das zugehörige 95 % CI der Differenz schließt die Null aus). ‡) signifikanter Unterschied zwischen EIA und Kontrolle in der Bedingung OM ($p < 0.01$).*

FEV1 (l):	Ruhe		1' nach Bel.		3' nach Bel.		5' nach Bel.		10' nach Bel.		
EIA	OM	3.51 ± 0.60		3.32 ± 0.70		3.42 ± 0.65		3.13 ± 0.55	*	3.20 ± 0.56	*
	SAL	3.79 ± 0.62		3.67 ± 0.72		3.85 ± 0.62		3.81 ± 0.60		3.85 ± 0.63	
Kontrolle	OM	4.05 ± 0.68	‡	4.14 ± 0.30	‡	4.07 ± 0.44	‡	3.93 ± 0.57	‡	3.84 ± 0.61	‡
	SAL	4.14 ± 0.65		4.03 ± 0.46		4.12 ± 0.58		4.09 ± 0.55		4.06 ± 0.57	
	PLA	4.05 ± 0.50		4.03 ± 0.88		4.00 ± 0.65		3.88 ± 0.70		3.99 ± 0.63	

Abbildung 3 enthält einen Ergebnis-Auszug aus den belastungsbegleitenden Atemgasanalysen: Angegeben sind jeweils die Mittelwerte aller Probanden ± Standardfehler für jeweils 30 Sekunden. Erklärungen der dargestellten Messgrößen s. Text. *) statistisch signifikante Differenz zw. OM und SAL (Student's t-Test für matched-pairs, $p < 0,001$).

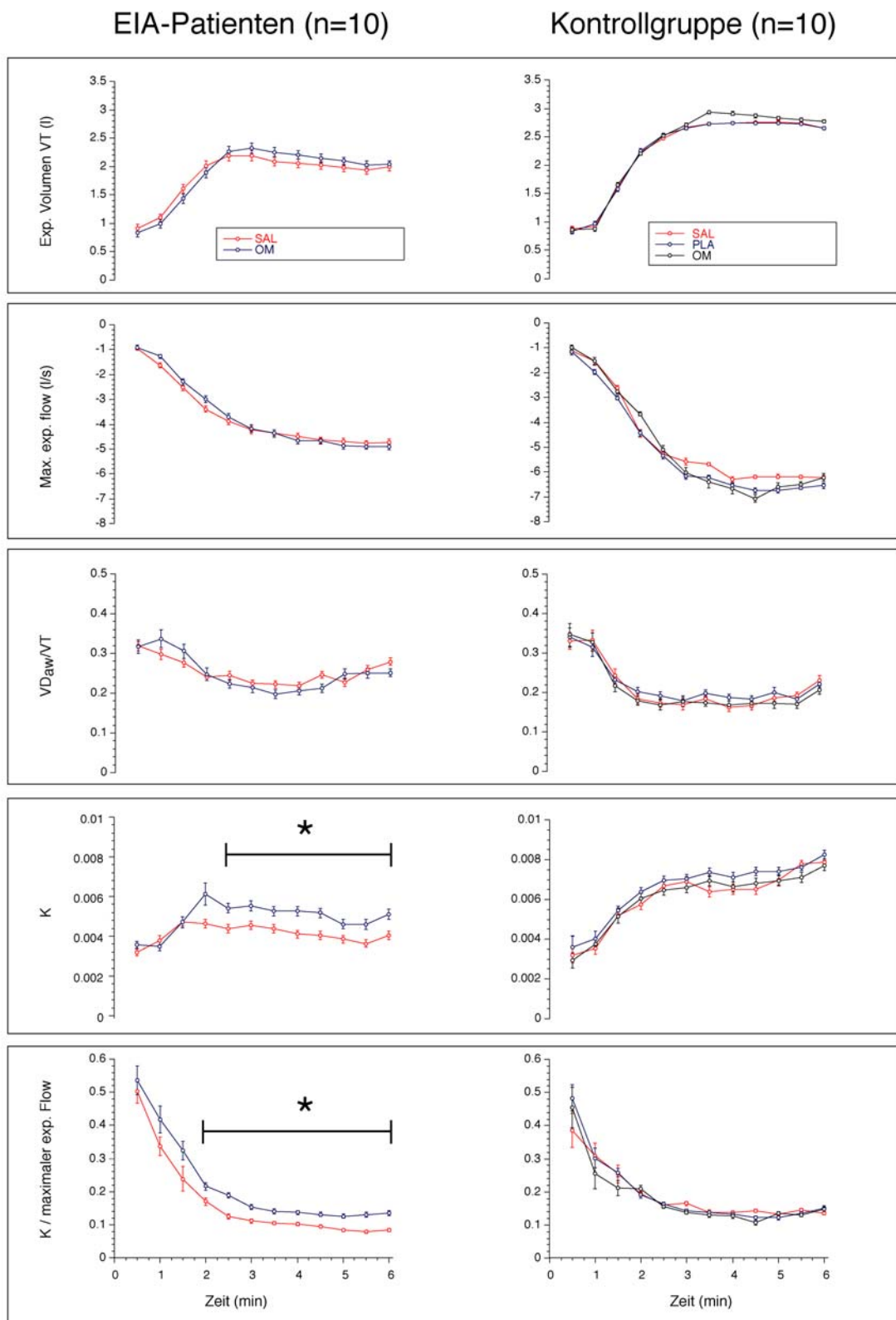


Abb. 3: Ergebnisauszug der Atemgasanalysen im 6-minütigen Belastungsversuch auf dem Laufbandergometer

4 Diskussion

Die hier dargestellten, ersten Versuche zur Evaluation der automatisierten Formanalyse von Expirogrammen sind in mancherlei Hinsicht verbesserbar und ergänzbar. Insbesondere stand uns für die Versuche kein System zur Atmung aus trockener Druckluft zur Verfügung, wodurch eine belastungsassoziierte Bronchokonstriktion noch eindeutiger induzierbar gewesen wäre. Zudem könnte möglicherweise eine Verlängerung der Belastungsdauer zu einem eindeutigeren Ergebnis beitragen. Ebenso liegen mit Abschluss des verkürzten Projektes derzeit noch keine Ergebnisse von Experimenten zum direkten Abgleich der Methode mit Standards im Phantommodell oder gegen Carbachol-provozierte Bronchokonstriktion vor.

Trotz aller Einschränkungen ergeben sich aber aus den vorliegenden Daten bereits eine Vielzahl interessanter und sportmedizinisch möglicherweise relevanter Aspekte. So unterschieden sich die Basisdaten der Ventilation (Abb. 3, Expiratorisches Volumen V_T o. Maximaler expiratorischer Flow) zwischen allen experimentellen Bedingungen bei beiden Probandengruppen nur gering und zudem statistisch nicht signifikant. Ebenso zeigte die Analyse der Totraumventilation (Abb. 3, V_{Daw}/V_T) interessanterweise keine eindeutigen Differenzen zwischen den jeweiligen Testbedingungen. Hier hätte man aufgrund früherer Beobachtungen durchaus Veränderungen erwarten können, insofern eine Beeinflussung der großen, volumenbestimmenden Atemwege vorgelegen hätte (Cormier et al., 1982; Yaron et al., 1996; You et al., 1994).

Sensibler reagiert offensichtlich die Form der Expirogramme (Abb. 3, K). Hier zeigte sich bei den EIA-Patienten eine signifikant „engere“ Expirogrammform ab der 2. Belastungsminute ohne Medikation. Mit aller Zurückhaltung und dem Vorbehalt weiterer Evaluierungsschritte könnte diese Verschiebung als Effekt veränderter $A/$ -Verteilungsinhomogenitäten der Lunge gesehen werden. Zusätzlich wäre aber auch denkbar, dass Veränderungen im Bereich der kleinsten Atemwege mit entsprechend veränderten Strömungsverhältnissen (Wohlsen et al., 2003) durch die beschriebene Formanalyse erkannt werden. Dies wird noch durch den Umstand unterstrichen, dass die signifikante Differenz auch nach Normierung auf den jeweiligen maximalen expiratorischen Flow (welcher ja per se Faktor K positiv beeinflusst) bestehen bleibt (Abb. 3, ganz unten). Inwieweit diese Veränderungen jedoch allein auf den Einfluss der körperlichen Belastung und nicht zusätzlich auch als Effekt einer eventuellen basalen Bronchokonstriktion zu verstehen sind, bleibt nach diesem ersten Versuchsablauf noch offen.

Aus den Zusammenhängen zwischen der Form von Expirogrammen einerseits und der Anatomie und den komplexen Strömungs- und Perfusionsverhältnissen der Lunge andererseits könnten sich nach den erzielten Ergebnissen mannigfaltige Anwendungsoptionen

im Umfeld des Sports und der Leistungsmedizin für derartige Intra-breath-Analysen ergeben.

5 Literatur

- Anderson, S.D. (1983). Current concepts of exercise-induced asthma. *Allergy*, 38, 5, 289-302.
- Beck, K.C., Hyatt, R.E., Mpougas, P. & Scanlon, P.D. (1999). Evaluation of pulmonary resistance and maximal expiratory flow measurements during exercise in humans. *J. Appl. Physiol.*, 86, 4, 1388-1395.
- Beck, K.C., Offord, K.P. & Scanlon, P.D. (1994). Bronchoconstriction occurring during exercise in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 149, 2 (Pt 1), 352-357.
- Boutellier, U., Kundig, T., Gomez, U., Pietsch, P. & Koller, E.A. (1987). Respiratory phase detection and delay determination for breath-by-breath analysis. *J. Appl. Physiol.*, 62, 2, 837-843.
- Cormier, Y., Belanger, J. & Cote, A. (1982). Contribution of residual volume to the increased alveolar plateau with bronchoconstriction. *Respiration*, 43, 3, 174-178.
- Fletcher, R., Jonson, B., Cumming, G. & Brew, J. (1981). The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *Brit. J. Anaesth.*, 53, 1, 77-88.
- Fowler, W.S. (1950). Lung function studies. V. Respiratory dead space in old age and in pulmonary emphysema. *J. Clin. Invest.*, 29, 1439-1444.
- Hughson, R.L., Northey, D.R., Xing, H.C., Dietrich, B.H. & Cochrane, J.E. (1991). Alignment of ventilation and gas fraction for breath-by-breath respiratory gas exchange calculations in exercise. *Comput. Biomed. Res.*, 24, 2, 118-128.
- Lowhagen, O., Arvidsson, M., Bjarneman, P. & Jorgensen, N. (1999). Exercise-induced respiratory symptoms are not always asthma. *Respir. Med.*, 93, 10, 734-738.
- McFadden, E.R. Jr. & Gilbert, I.A. (1994). Exercise-induced asthma. *N. Engl. J. Med.*, 330, 19, 1362-1367.
- Nelson, J.A., Strauss, L., Skowronski, M., Ciufu, R., Novak, R. & McFadden, E.R. Jr. (1998). Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N. Engl. J. Med.*, 339, 3, 141-146.
- Röcker, K. & Prettin, S. (2004). Vorrichtung und Verfahren zur Erfassung und Auswertung von Expirogrammen (Patent Application Number DE 10 2004 039194.7). Deutsches Patentamt, München, Assignee: Albert-Ludwig-Universitätsklinikum Freiburg.
- Saunders, K.B. & Cummin, A.R. (1992). Estimates of mean alveolar pCO₂ during steady-state exercise in man: A theoretical study. *J. Theor. Biol.*, 159, 3, 307-327.
- Steinacker, J.M., Dehnert, C. & Whipp, B.J. (2001). Effect of exercise intensity on the changes in alveolar slopes of carbon dioxide and oxygen expiratory profiles in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 85, 1-2, 56-61.

- Suman, O.E., Beck, K.C., Babcock, M.A., Pegelow, D.F. & Reddan, A.W. (1999). Airway obstruction during exercise and isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *J. Appl. Physiol.*, 87, 3, 1107-1113.
- Verschuren, F., Heinonen, E., Clause, D., Roeseler, J., Thys, F., Meert, P. et al. (2004). Volumetric capnography as a bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism. *Intensive Care Med.*, 30, 11, 2129-2132.
- Wagner, P.D. (1992). Ventilation-perfusion matching during exercise. *Chest*, 101, 5 (Suppl), 192s-198s.
- West, J.B., Lamarra, N., Ward, S.A., Davis, J.A. & Wasserman, K. (1957). Measurement of the ventilation-perfusion ratio inequality in the lung by the analysis of a single expirate. *Clin. Sci. (Lond.)*, 16, 529-548.
- West, J.B., & Wagner, P.D. (1998). Pulmonary gas exchange. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157, 4 (Pt 2), S82-87.
- Wohlsen, A., Martin, C., Vollmer, E., Branscheid, D., Magnussen, H., Becker, W. M., et al. (2003). The early allergic response in small airways of human precision-cut lung slices. *Eur. Respir. J.*, 21, 6, 1024-1032.
- Yaron, M., Padyk, P., Hutsinpiller, M. & Cairns, C. B. (1996). Utility of the expiratory capnogram in the assessment of bronchospasm. *Ann. Emerg. Med.*, 28, 4, 403-407.
- You, B., Peslin, R., Duvivier, C., Vu, V.D. & Grilliat, J.P. (1994). Expiratory capnography in asthma: Evaluation of various shape indices. *Eur. Respir. J.*, 7, 2, 318-323.

