

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfath)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**REGIONALE LUNGENFUNKTION BEI PATIENTEN MIT CHRONISCH  
OBSTRUKTIVER LUNGENERKRANKUNG ERMITTELT MIT ELEKTRISCHER  
IMPEDANZTOMOGRAPHIE**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**LIVIA LASAROW**

aus Heilbad Heiligenstadt

Kiel 2021

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Inéz Frerichs
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Bahmer

Tag der mündlichen Prüfung: 18.03.2022

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 10.12.2021

gez.: Prof. Dr. med. Inéz Frerichs

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als in den Fußnoten und im Literaturverzeichnis angegebenen Quellen angefertigt habe.

Kiel, den 28.02.2021

---

(Livia Lasarow)

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung .....	1
1.2 Lungenfunktionsuntersuchung .....	2
1.3 Elektrische Impedanztomographie .....	4
1.4 Fragestellung, Ziel der Arbeit .....	7
2 Methoden.....	9
2.1 Allgemeines .....	9
2.2 Spirometrie.....	9
2.3 Elektrische Impedanztomographie .....	10
2.3.1 Physikalische Grundlagen.....	10
2.3.2 Technischer Hintergrund.....	11
2.3.3 Bildrekonstruktion.....	15
2.4 Patienten .....	17
2.5 Studienablauf .....	18
2.6 Software .....	20
2.7 Erfassung der globalen Lungenfunktionsparameter .....	21
2.8 Erfassung der regionalen Lungenfunktionsparameter.....	22
2.8.1 Variationskoeffizient der regionalen Lungenfunktionsparameter.....	23
2.8.2 Globaler Inhomogenitätsindex der regionalen Lungenfunktionsparameter .....	24
2.8.3 Dorsale und rechtsseitige Ventilationsfraktion.....	24
2.8.4 Ventilationsschwerpunkt.....	25
2.8.5 Regionale Expirationszeiten.....	27
2.9 Statistische Methoden .....	27
3 Ergebnisse .....	29
3.1 Globale Lungenfunktion .....	29
3.2 Regionale Lungenfunktion.....	31
3.2.1 Variationskoeffizient der regionalen Lungenfunktionsparameter.....	31
3.2.2 Globaler Inhomogenitätsindex der regionalen Lungenfunktionsparameter .....	33
3.2.3 Dorsale und rechtsseitige Ventilationsfraktion.....	35
3.2.4 Ventilationsschwerpunkt.....	38
3.2.5 Regionale Expirationszeiten.....	41

4	Diskussion.....	44
4.1	Studienergebnisse .....	44
4.1.1	Globale Lungenfunktion .....	44
4.1.2	Heterogenität der regionalen Lungenfunktion .....	45
4.1.3	Räumliche Ventilationsverteilung .....	46
4.1.4	Zeitliche Ventilationsverteilung.....	47
4.2	Methodische Stärken und Schwächen der Studie.....	49
4.3	Beantwortung der Fragestellung, Schlussfolgerung .....	51
5	Zusammenfassung.....	53
6	Literaturverzeichnis.....	55
7	Anhang .....	61
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	61
7.2	Tabellenverzeichnis .....	62
7.3	Patienteninformation .....	63
7.4	Patienteneinwilligungserklärung.....	67
7.5	Danksagung .....	70

# Abkürzungsverzeichnis

COPD.....	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CoV .....	Center of Ventilation- Index/ Ventilationschwerpunkt
CoV <sub>rl</sub> .....	Ventilationschwerpunkt von rechts nach links
CoV <sub>vd</sub> .....	Ventro-dorsaler Ventilationschwerpunkt
CV .....	Variationskoeffizient
DFrac.....	Dorsale Ventilationsfraktion
EIT .....	Elektrische Impedanztomographie
fEIT.....	Funktionelles EIT-Bild
FEV <sub>1</sub> .....	Einsekundenkapazität
FEV <sub>1</sub> / FVC.....	Relative Einsekundenkapazität
FIV <sub>1</sub> .....	Forciertes inspiratorisches Volumen nach einer Sekunde
FIVC.....	Forcierte inspiratorische Vitalkapazität
FVC.....	Forcierte expiratorische Vitalkapazität
GI .....	Globaler Inhomogenitätsindex
GLI.....	Global Lung Function Initiative
HRCT .....	Hochauflösende Computertomographie
IC.....	Inspiratorische Kapazität
IRV .....	Inspiratorisches Reservevolumen
kHz.....	Kilohertz
LLN.....	Lower limit of normal/ Unterer Grenzwert
mA <sub>rms</sub> .....	Milliampere Root Mean Square
MEF <sub>25</sub> .....	Maximale expiratorische Atemstromstärke zu dem Zeitpunkt, bei dem noch 25 % der Vitalkapazität auszuatmen sind
MEF <sub>50</sub> .....	Maximale expiratorische Atemstromstärke zu dem Zeitpunkt, bei dem noch 50 % der Vitalkapazität auszuatmen sind
MEF <sub>75</sub> .....	Maximale expiratorische Atemstromstärke zu dem Zeitpunkt, bei dem noch 75 % der Vitalkapazität auszuatmen sind
MEF <sub>75-25</sub> .....	Maximale expiratorische Atemstromstärke im Volumenabschnitt 75-25 % der noch auszuatmenden FVC
PEEP.....	Positiv End-Expiratorischer Druck
PEF .....	Expiratorischer Spitzenfluss
PET.....	Positronen-Emissions-Tomographie
PIF .....	Inspiratorischer Spitzenfluss
rel.ΔZ .....	Relative Impedanzänderung
RFrac.....	Rechtsseitige Fraktion
ROI .....	Region of Interest
SPECT.....	Einzelphotonen-Emissions-Tomographie
t <sub>50</sub> .....	Dauer der forcierten Expiration bis 50 % der FVC ausgeatmet sind
t <sub>75</sub> .....	Dauer der forcierten Expiration bis 75 % der FVC ausgeatmet sind
V <sub>T</sub> .....	Atemzugvolumen
WHO .....	World Health Organization
Z <sub>Ref</sub> .....	Referenzimpedanz

# 1 Einleitung

## 1.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die Definition, Diagnostik als auch die Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung unterliegt seit Jahrzehnten einem stetigen Wandel. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass die verursachenden Pathologien hinter diesem allgemeinen Begriff sehr komplex und noch nicht endgültig verstanden sind.

Viele frühere Definitionen haben die Begriffe „Lungenemphysem“ oder „chronische Bronchitis“ hervorgehoben. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V. aus 2018 definiert die COPD als „persistierende und üblicherweise progrediente Atemwegsobstruktion“. Dieser Atemwegsobstruktion liegen eine Entzündung im Bereich der kleinen Atemwege sowie eine Destruktion des Lungengewebes zugrunde (Vogelmeier et al. 2018). Die zugehörigen pathophysiologischen Prozesse sind jedoch sehr variabel. In der Folge können die genannten physiologischen Veränderungen einen Kollaps der Atemwege während der Ausatmung provozieren, was wiederum zum Phänomen der Überblähung unter Belastung führen kann (Vogelmeier et al. 2018). Die chronische Bronchitis ist nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert als das Vorhandensein von Husten und Auswurf über mindestens 3 Monate in jedem von 2 aufeinanderfolgenden Jahren und bleibt ebenfalls ein klinischer und epidemiologisch gebräuchlicher Begriff (World Health Organization, 2017). Chronischer Husten und erhöhte Auswurfproduktion gehen der Entwicklung einer Luftstrombegrenzung oft um viele Jahre voraus, obwohl nicht alle Personen mit Husten und Auswurfproduktion eine COPD entwickeln. Als Risikofaktoren für das Erkranken an COPD werden genuine und exogene Faktoren unterteilt. Zu den genuinen Faktoren zählen genetische Prädisposition (z.B. Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel), bronchiale Hyperreaktivität (Asthma) sowie Störungen des Lungenwachstums während den exogenen Faktoren vor allem inhalativer Tabakkonsum, berufsbedingte inhalative Noxen und Umweltnoxen zugeordnet werden.

Neben der Anamnese und dem Vorhandensein typischer Symptome besitzen Lungenfunktionsuntersuchungen einen wesentlichen Stellenwert bei der Diagnostik einer COPD. Hierbei lässt sich eine nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion nachweisen. Von verschiedenen Institutionen werden hierzu der spirometrisch erfasste Tiffeneau Index (Einsekundenkapazität FEV<sub>1</sub>/ Forcierte expiratorische Kapazität FVC) < 70% oder alternativ FEV<sub>1</sub>/FVC < als die untere Normgrenze (lower limit of normal, LLN) herangezogen (Quanjer et al. 2012, Criée et al. 2015). Durch einen Reversibilitätstest mit Bronchodilatoren lassen sich andere obstruktive Lungenerkrankungen, wie z.B. Asthma, weitestgehend abgrenzen. Ein großer Nachteil bei spirometrisch ermittelten Lungenfunktionsparametern ist, dass sie je nach Mitarbeit des Patienten teilweise stark variieren können. Deshalb werden standardisierte Atemmanöver empfohlen (Vogelmeier et al. 2018).

In Anbetracht dessen, dass die COPD zu einer der häufigsten Todesursachen weltweit zählt (World Health Organization 2017) und die damit verbundenen Kosten und sozialen Folgen erheblich sind, liegen weiterführende Untersuchungen zum Verständnis sowie dem frühzeitigen Erkennen der Erkrankung nahe und sind dringend notwendig. Diese könnten zur Weiterentwicklung der Charakterisierung, Diagnostik und anschließender Therapieoptimierung der betroffenen Patienten führen.

## 1.2 Lungenfunktionsuntersuchung

Zur Untersuchung der obstruktiven Lungenerkrankungen haben sich die Spirometrie und die Ganzkörperplethysmographie etabliert. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass diese einfach, risikofrei sowie ohne großen zeitlichen und apparativen Aufwand im klinischen Alltag angewendet werden können. Sie dienen der Ermittlung der globalen Lungenfunktionsparameter während der Spontanatmung und besonders bei forcierten Manövern. Auf ihnen beruhen die Diagnostik und letztlich die Therapieentscheidungen bei der Behandlung obstruktiver Ventilationsstörungen (Miller et al. 2005, Bösch et al. 2013).

Durch die Messung am Mundstück und nicht am Zielorgan Lunge erlauben sie jedoch keine Aussage über die regionale Ventilationsverteilung. Bereits bestehende regionale



Ventilationstörungen werden eventuell nicht abgebildet und ein indizierter Therapiebeginn verzögert sich.

Andere Untersuchungsmethoden, wie die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) stellen zwar regionale anatomische Veränderungen dar, ermöglichen aber keine Einschätzung der pulmonalen Funktion. Außerdem sind diese Untersuchungen mit hohen Kosten sowie mit hohem zeitlichen, apparativen sowie personellen Aufwand verbunden. Die CT-Untersuchung setzt den Patienten zudem einer hohen Strahlenexposition aus. So sind diese Methoden für den alltäglichen klinischen Einsatz und ein engmaschiges Patientenmonitoring ungeeignet.

Als funktionelle bildgebende Verfahren stehen zur Darstellung regionaler dynamischer Ventilation die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Richard et al. 2009) , die Ventilations-Szintigraphie (Kunst et al. 1998) sowie die Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (SPECT) (Hinz et al. 2003, Norberg et al. 2014) zur Verfügung. Diese Untersuchungsmethoden sind jedoch, wie die CT, ebenfalls mit einer erheblichen Strahlenbelastung und des Weiteren mit großem apparativem Untersuchungsaufwand verbunden. Somit ist ihr Einsatz nicht in der klinischen Routine etabliert, sondern nur einzelnen individuellen Fragestellungen vorbehalten. Es wird eine Technik benötigt, welche die regionale Ventilation nicht-invasiv, strahlenfrei und mit geringem apparativem Aufwand abbilden kann.

Die elektrische Impedanztomographie (EIT) erfüllt die genannten Kriterien an eine solche Begutachtungsmethode zur Visualisierung der regionalen Lungenfunktion, insbesondere während der Spontanatmung. EIT ist nicht-invasiv, strahlen- und risikofrei. Die EIT-Geräte sind mobil und somit nicht auf die Untersuchung in speziellen Untersuchungslaboren angewiesen.

Bisher existieren kaum wissenschaftliche Arbeiten zum Monitoring der regionalen Lungenventilation bei Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung während der Spontanatmung. Insbesondere bei diesem Kollektiv erscheinen jedoch die aktuellen Möglichkeiten in der Diagnostik und dem Monitoring nicht ausreichend. Die globalen Lungenfunktionsparameter bilden erst spät Ventilationsstörungen ab, die Untersuchungsmethoden zur Darstellung der regionalen Ventilationsverteilung, wie die

aktuell eingesetzte hochauflösende Computertomographie (HRCT), sind mit einer Belastung durch ionisierende Strahlen verbunden.

### 1.3 Elektrische Impedanztomographie

Im medizinischen Alltag werden bildgebende Verfahren zur nichtinvasiven Darstellung von Gewebe und Organen genutzt. Es existieren zum einen Verfahren, die zur statischen Abbildung anatomischer Verhältnisse und zum anderen zur Darstellung physiologischer Veränderungen im Zeitverlauf geeignet sind. So werden morphologische von funktionellen bildgebenden Verfahren unterschieden. Des Weiteren erfolgt die Differenzierung zwischen Verfahren mit und ohne ionisierende Strahlung (CT vs. Ultraschall) sowie die Unterscheidung in Projektionsverfahren (z.B. Szintigraphie) oder Schnittbildverfahren (z. B. MRT).

Bei der EIT handelt es sich um ein nichtinvasives, funktionell bildgebendes Verfahren ohne ionisierende Strahlung, welches Anfang der 1980er Jahre von Brian H. Brown und David C. Barber in der Abteilung für Medizinische Physik und Biomedizinische Technik der Universität in Sheffield, England, entwickelt wurde (Brown et al. 1985). Neben dem Einsatz der EIT bei wissenschaftlichen Fragestellungen in der Medizin führte das Fehlen von ionisierender Strahlung bei dieser Untersuchungstechnik auch zur Anwendung in Forschungsprojekten unter Weltraumbedingungen. So wurde die EIT auf der Weltraumstation „MIR“ eingesetzt. Aufgrund der elektrischen Begebenheiten der Gewebe im Thorax fokussierte sich die EIT-Forschung bereits früh auf den Einsatz in der Darstellung der Lungenfunktion. Heute stehen klinisch zugelassene EIT-Geräte für Untersuchungen an Patienten zur Verfügung, die ein kontinuierliches Monitoring der physiologischen Veränderungen im pulmonalen System ermöglichen.

Das Grundprinzip der EIT basiert auf der Messung der elektrischen Bio-Impedanz bzw. der elektrischen Leitfähigkeit verschiedener Gewebetypen (Geddes et al. 1967). Dazu werden Elektroden zirkulär äquidistant in einer Ebene am Thorax angebracht. Die Elektroden können einzeln befestigt werden oder in elastischen Gürteln, Streifen und stoffähnlichen Systemen mit Klettverschlüssen integriert sein. Es existieren Systeme mit 16 oder 32 Elektroden. Davon

werden bei jedem Zyklus zuerst 2 Elektroden zur Einspeisung kleiner Wechselströme genutzt während zeitgleich an den restlichen Elektrodenpaaren die Messung der resultierenden Oberflächenspannung erfolgt. Danach wechselt die Stromeinspeisung auf das nächste Elektrodenpaar. Nach einer kompletten Rotation ergeben sich für ein 16-Elektroden-System 208 Spannungsmessungen. Diese werden als „Frame“ bezeichnet. Da sich der Luftgehalt in der Lunge bei der In- und Expiration und folglich die elektrischen Leitfähigkeiten im Thorax ständig ändert, führt dies zu fortlaufenden Änderungen der gemessenen Spannungen. Durch die Anwendung von Rekonstruktionsalgorithmen können aus diesen Spannungsänderungen die relativen Veränderungen der Impedanzen im Brustkorb berechnet werden. Es entstehen in Echtzeit mit hoher Abtastrate generierte primäre EIT-Bilder. Diese liefern die Voraussetzung, um die Verteilung der elektrischen Bioimpedanz in hoher zeitlicher Abfolge zu visualisieren. Damit ist die EIT in der Lage, dynamische Lungenvolumenänderungen sehr sensitiv tomographisch darzustellen und bietet gegenüber anderen Lungenfunktionsuntersuchungen einen entscheidenden Vorteil.

Das Haupteinsatzgebiet der EIT findet sich seit einigen Jahren vor allem in der Intensivmedizin, wo sie der Überwachung der regionalen Lungenventilation bei beatmeten Patienten dient (Frerichs et al. 2017, Kobylanski et al. 2016). Die Anzahl an Publikationen zu diesem Thema steigt seit Jahren stetig (Abb. 1).

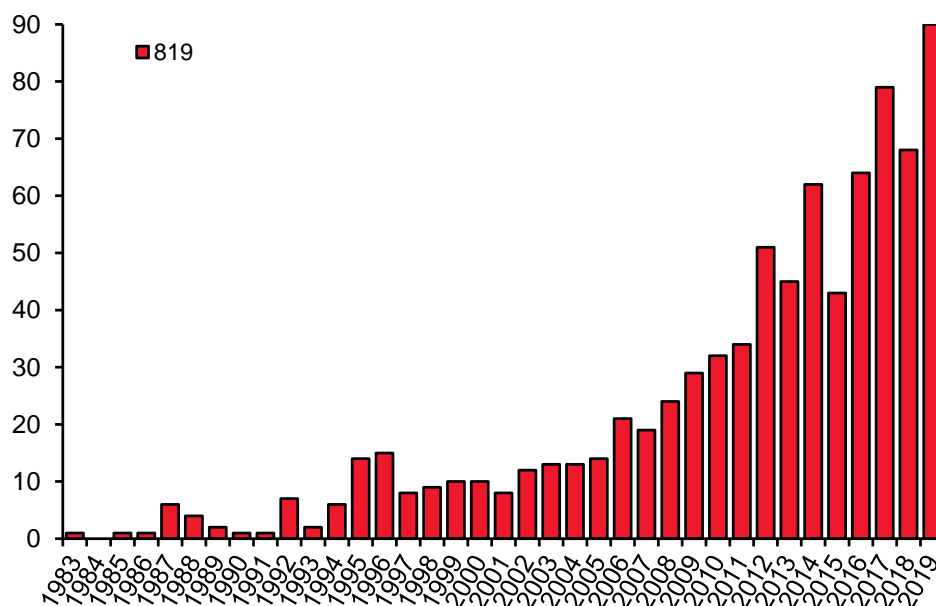


Abbildung 1: Anzahl der Publikationen mit thorakaler Anwendung der EIT in PubMed von 1983 bis 2019.

In klinischen Studien konnten mithilfe der EIT lungengewebebeschädigende Phänomene wie die regional auftretende Überdehnung, Atelektasenbildung sowie das zyklische Wiedereröffnen und -verschießen von Alveolen aufgezeigt werden (Becher et al. 2017, Dargaville et al. 2010, Liu et al. 2016, Mauri et al. 2015, Zick et al. 2013, Lowhagen et al. 2010). Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich Konsequenzen bei der Einstellung der Beatmungsparameter bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation. Auch im Arbeitsfeld der allgemeinen Anästhesie besteht ein Interesse die Vorteile der EIT-Technik zu nutzen. So wurde in einer Studie (Ukere et al. 2016) der Einfluss einer Allgemeinnarkose mit Änderung der Körperposition während der Einleitung und nachfolgender mechanischer Beatmung in einer kleinen Studienpopulation analysiert. Die EIT könnte somit auch bei einer Allgemeinnarkose durch die Abbildung regionaler pulmonaler Veränderungen bei lungengesunden Patienten die individuelle Einstellung lungenprotektiverer Beatmungsparameter unterstützen.

Im Bereich der Pneumologie wird die EIT bisher nur im Rahmen klinischer Forschung eingesetzt. Es existieren zunehmend Studien, in denen Patienten im Kindes- sowie Erwachsenenalter und diversen Lungenerkrankungen wie COPD (Vogt et al. 2012, Vogt et al. 2016), Asthma bronchiale (Frerichs et al. 2016, Vogt et al. 2012), Mukoviszidose (Vogt et al. 2013, Zhao et al. 2012, Zhao et al. 2013, Lehmann et al. 2016, Krueger-Ziolek et al. 2016) oder nach Lungentransplantation (Guerin et al. 2014, Ramanathan et al. 2016) mittels EIT untersucht wurden. Alle Studienergebnisse liefern den Beweis, dass EIT auch unter erhaltener Spontanatmung die regionale Lungenfunktion erfassen kann.

Eine der wenigen Studien, die an COPD-Patienten durchgeführt wurde, konnte zeigen, dass die EIT in der Lungenfunktionsdiagnostik das Potential besitzt, die regionale Ventilationsinhomogenität differenzierter zu erfassen (Vogt et al. 2016). Es wurden EIT-Lungenfunktionsparameter vor und nach der Gabe von Bronchodilatoren untersucht. Eine klinische Prüfung, welche die verschiedenen regionalen Lungenfunktionsparameter während typischer spirometrischer Atemmanöver untersucht, existiert jedoch nicht. Daher wurde in der vorliegenden Studie die regionale Lungenfunktion von Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung während der Spontanatmung, forcierter Inspiration sowie forcierter Expiration untersucht. Die Spirometrie wurde als etabliertes Referenz-Untersuchungsverfahren gewählt und die aktuellen spirometrischen Referenzwerte, die

2012 von der Arbeitsgruppe um Quanjer veröffentlicht wurden (Quanjer et al. 2012), herangezogen.

## 1.4 Fragestellung, Ziel der Arbeit

Aktuell entspricht die globale spirometrische Lungenfunktionstestung dem Goldstandard bei der Diagnostik der COPD. Es existieren weltweit nur wenige systematische EIT-Datenerhebungen zur regionalen Lungenfunktion bei diesem Patientenkollektiv (Vogt et al. 2016). Um die in den vorangegangenen Kapiteln genannten Perspektiven der EIT zu befördern, wurde eine Kohorte lungenkranker Patienten im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, mittels Spirometrie und EIT untersucht. Die Untersuchungen fanden während der Spontanatmung sowie der forcierten Atemmanöver statt, die bis zu dreimal wiederholt wurden. Mittels Spirometrie sollte die globale und mittels der EIT die regionale Lungenfunktion untersucht werden.

Anhand dieser Daten sollten in der vorliegenden Arbeit verschiedene Fragestellungen mit folgenden Studienzielen bearbeitet werden:

1. Charakterisierung der räumlichen Ventilationsverteilung bei Patienten mit COPD während der ruhigen Tidalatmung sowie der forcierten inspiratorischen und expiratorischen Atemmanöver,
2. Charakterisierung der zeitlichen Ventilationsverteilung bei Patienten mit COPD während des forcierten Vitalkapazitätsmanöver,
3. Bestimmung des Einflusses der wiederholten Untersuchungen auf die ermittelten EIT-Parameter der räumlichen und der zeitlichen Ventilationsverteilung,
4. Untersuchung der Vergleichbarkeit der mittels EIT erfassten Ventilationsinhomogenität aus den Messperioden der Spontanatmung und der standardisierten forcierten Atemmanöver.

Zusammengefasst sollen in dieser Abhandlung die räumliche und zeitliche Ventilationsheterogenität bei COPD während standardisierter spirometrischer Untersuchungsabläufe mit wiederholten Atemmanövern mithilfe der EIT erstmals beschrieben und mit ruhiger Spontanatmung verglichen werden. Die Möglichkeit relevante

Informationen über die regionale Ventilationsheterogenität nicht nur aus den forcierten Manövern, deren Durchführung anstrengend und stark von der Mitarbeit der Patienten abhängig ist, sondern auch aus ruhiger Spontanatmung, würde das klinische Potential der EIT erhöhen.

## 2 Methoden

### 2.1 Allgemeines

Die Studie erhielt am 11.04.2016 ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (Aktenzeichen: D 444/16). Zudem wurde die Arbeit im Deutschen Register Klinischer Studien angemeldet (DRKS00010471). Jeder Patient wurde über den Studienablauf und -inhalt sowie mögliche Risiken mündlich und schriftlich aufgeklärt (siehe Anhang) und unterzeichnete eine Einwilligungserklärung (siehe Anhang).

### 2.2 Spirometrie

Zur Erfassung der konventionellen Lungenfunktionsparameter wurde der Pneumotachograph Master Screen™ Body (Jaeger, CareFusion, Höchberg, Deutschland) in Kombination mit der Software SentrySuite V2.19.4. simultan zur EIT verwendet. Dabei handelt es sich um einen Spirometer, welcher statische als auch dynamische Lungenfunktionsparameter mittels Strömungssensor erfassen kann. Dazu atmet der Patient durch ein röhrenförmiges Mundstück. Im Innern befinden sich kleine Lamellen mit einem definierten Strömungswiderstand. Beim Hineinatmen führen diese zu einem atemflussabhängigen Druckabfall. Ein Druckaufnehmer registriert die entstandene Druckdifferenz und ein Druckwandler sorgt für die Umwandlung in elektrische Spannung. Diese verhält sich proportional zur Atemströmung. Anschließend kann das resultierende Volumen durch die Integration der Strömung über die Zeit berechnet werden (Bösch et al. 2013).

$$\text{Volumen} = \int \text{Atemfluss} \times dt$$

Vor jeder Untersuchung erfolgte die Kalibrierung des Spirometers und die anschließend abgeleiteten Lungenfunktionsparameter wurden auf BTPS-Bedingungen (BTPS = „body temperature pressure saturated“, d.h. die erhobenen Daten gelten für 37 °C und 100% relative Feuchte beim gegebenen Luftdruck) normiert.

Bei der statischen Spirometrie werden Volumina unabhängig vom Zeitverlauf untersucht, welche im Ventilationsprozess involviert sind. Dazu zählen das Atemzugvolumen ( $V_T$ ), das inspiratorische Reservevolumen (IRV) und die inspiratorische Kapazität (IC). Dagegen erfasst die dynamische Spirometrie zeitabhängige Messwerte. Das Verhältnis zwischen Volumen und Zeit sowie zwischen Fluss bzw. Atemstromstärke und Volumen wird als Kurve dargestellt. Nach der Durchführung eines forcierten Atemmanövers können folgende Parameter erfasst werden: die forcierte inspiratorische Kapazität (FIVC), die forcierte expiratorische Kapazität (FVC), die Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ), die relative Einsekundenkapazität ( $FEV_1/FVC$ ), der expiratorische Spitzenfluss (PEF), der inspiratorische Spitzenfluss (PIF), die maximale expiratorische Atemstromstärke zu dem Zeitpunkt, bei dem noch 25 % der Vitalkapazität auszuatmen sind ( $MEF_{25}$ ), die maximale expiratorische Atemstromstärke zu dem Zeitpunkt, bei dem noch 50 % der Vitalkapazität auszuatmen sind ( $MEF_{50}$ ), die maximale expiratorische Atemstromstärke zu dem Zeitpunkt, bei dem noch 75 % der Vitalkapazität auszuatmen sind ( $MEF_{75}$ ) und die maximale expiratorische Atemstromstärke im Volumenabschnitt 75-25 % der noch auszuatmenden FVC ( $MEF_{75-25}$ ) (Miller et al. 2005, Pellegrino et al. 2005).

## 2.3 Elektrische Impedanztomographie

### 2.3.1 Physikalische Grundlagen

Bei der EIT kommt es zur Darstellung relativer Impedanzänderungen in tomographisch regional angeordneten Bildpunkten in einer zweidimensionalen Querschnittsebene. Die physikalische Grundlage zur Erfassung dieser regionalen elektrischen Impedanzen bzw. elektrischen Widerstände dient das Ohm'sche Gesetz. Es beschreibt den Zusammenhang



zwischen Stromstärke  $I$ , Spannung  $U$  sowie dem normalen Widerstand  $R$  in einem Gleichstrom-Leiterkreis.

$$R = U/I$$

Allerdings handelt es sich bei der elektrischen Impedanz um einen komplexen Widerstand durch die Phasenverschiebung zwischen Strom und Spannung nach Einleiten eines Wechselstromes in ein Gewebe. Die relativen Phasen der Spannung und Stromstärke entstehen aufgrund der kapazitiven sowie resistiven Elemente des elektrischen Wechselstromkreises und werden bei der Verwendung der elektrischen Impedanz mit einbezogen.

$$Z = u(t)/i(t)$$

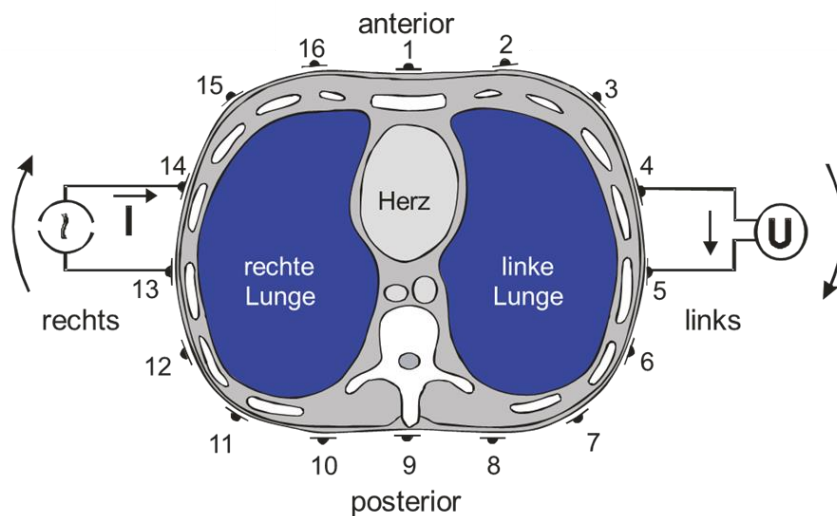
Die kapazitiven Eigenschaften biologischer Gewebe nach Anlage eines Wechselstromes ergeben sich aus den Merkmalen von Biomembranen mit ihren Ionenkanälen, Fettsäuren oder Gap Junctions, während die resistiven Anteile der Impedanz von extravasalen, intravasalen und interstitiellen Flüssigkeiten und ihrer Zusammensetzung abhängen. Dementsprechend verringert sich die Impedanz durch einen erhöhten Flüssigkeitsgehalt, hohe Elektrolytkonzentration und das vermehrte Vorkommen von Gap Junctions, wie es z. B. bei Muskeln und Blut der Fall ist.

Neben Knochen und Fettansammlungen im Gewebe, führt v.a. der Luftgehalt in der Lunge zur Erhöhung regionaler Impedanzen aufgrund der Dehnung des Gewebes. Durch In- und Expiration kommt es physiologisch zu einem ständigen Ab- und Ansteigen dieser Werte im Lungengewebe (700- 2400  $\Omega$ cm). Daneben führen pathologische Veränderungen des Luft- und Wassergehalts der Lunge ebenfalls zur Impedanzänderung. Somit können regionale Ventilationsstörungen aufgrund von Überdehnung der Alveolen, Atelektasen oder eines Lungenödems mit der elektrischen Impedanztomographie detektiert werden (Frerichs et al. 2004).

### 2.3.2 Technischer Hintergrund

Jede EIT-Messung beinhaltet die Anwendung von 17 handelsübliche EKG-Elektroden (BlueSensor L-00-S, Ambu, Ballerup, Dänemark), einem Personalcomputer sowie des CE-zertifizierten Gerätes Goe-MF II EIT (Care Fusion, Höchberg, Deutschland). 16 nummerierte Elektroden werden in immer gleicher Reihenfolge auf Höhe des 4. Intercostalraumes zirkulär in transversaler Ebene am Brustkorb des sitzenden Patienten angebracht. Auf gleiche Abstände zwischen den Elektroden wird möglichst genau geachtet. Genauso kann übermäßige Körperbehaarung zuvor entfernt werden, damit ein guter Haut-Elektrodenkontakt gewährleistet ist. Eine Referenzelektrode wird am Abdomen befestigt. Anschließend erfolgt der Anschluss der Elektroden über ein flexibles Kabelband, aus 17 einzelnen EIT-Kabeln bestehend, an das EIT-Gerät und dieses wiederum an den Rechner. Der Rechner dient der gleichzeitig koordinierten Steuerung der rotierenden Stromspeisung und resultierenden rotierenden Spannungsmessung. Des Weiteren erfolgt zeitlich parallel die Datenspeicherung mit anschließender Bildrekonstruktion online sowie offline. Auch die Weiterverarbeitung der EIT-Daten sind mithilfe der vorinstallierten Software z. T. möglich.

Während der EIT-Untersuchung kommt es zum Einspeisen eines Wechselstromes mit einer geringen Stromstärke von  $5 \text{ mA}_{\text{rms}}$  und einer Frequenz von 50 kHz zwischen das erste benachbarte Elektrodenpaar (Elektrode 1 und Elektrode 2). Die elektrischen Spannungsänderungen werden an der Thoraxoberfläche von den restlichen benachbarten passiven Elektrodenpaaren erfasst. Hierbei kommt es weder zu Nervenstimulationen noch zu Erwärmungseffekten. Anschließend erfolgt der Wechsel der Stromspeisung in numerischer Reihenfolge auf das nächste Elektrodenpaar (Elektrode 2 und Elektrode 3) mit erneuter Erfassung der 13 Potentialdifferenzen an den übrigen Elektroden. Nach einer kompletten Rotation, dem sogenannten „Frame“, ergeben sich 208 Spannungswerte. Aus diesen kann ein primäres EIT-Bild mit der Verteilung der Impedanz in der transversalen Thoraxebene berechnet werden. Solche Messrotationen können mehrmals pro Sekunde erfolgen (Abb.2). In dieser Arbeit wurden Bildwiederholraten von 33 Bildern/Sekunde verwendet.

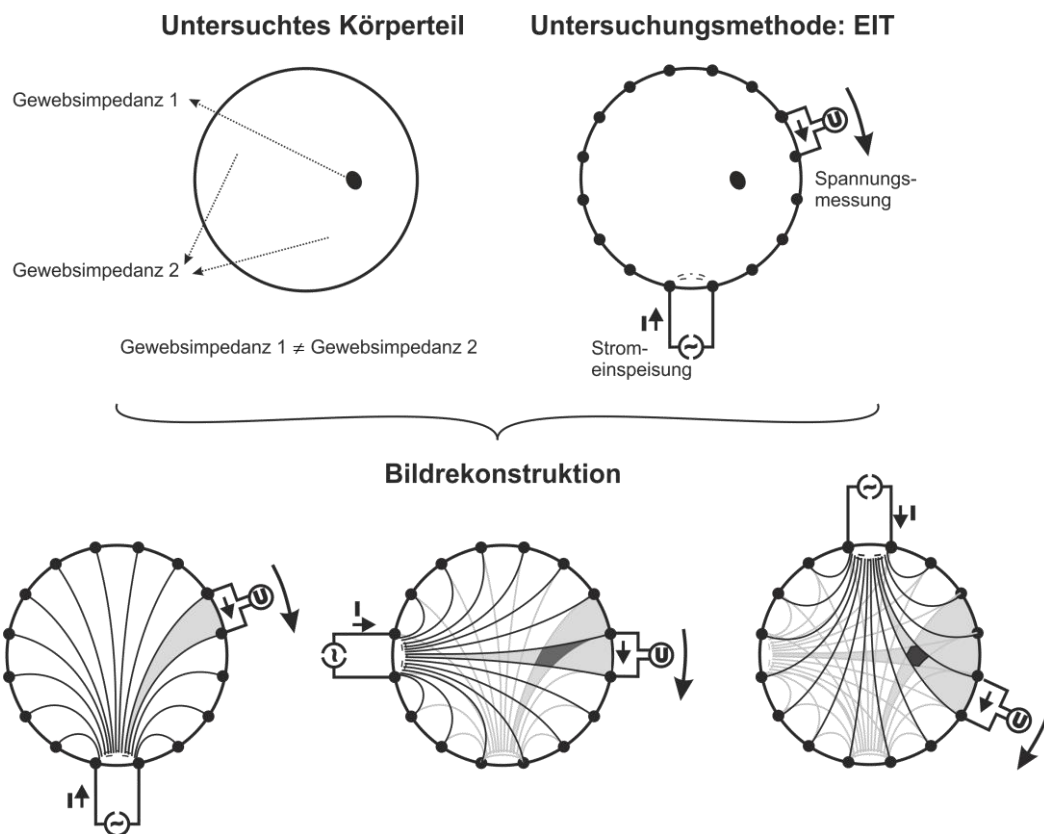


**Abbildung 2: Darstellung eines Messzyklus bei der EIT-Untersuchung.** Das Bild zeigt schematisch die Anbringung der 16 Elektroden um den Brustkorb in nummerierter Reihenfolge und die rotierende Einspeisung eines Wechselstromes  $I$  ( $5\text{mA}_{\text{rms}}$ ,  $50\text{kHz}$ ) über ein aktives Elektrodenpaar.  $U$  entspricht der rotierenden Spannungsmessung über ein inaktives Elektrodenpaar.

In den untersuchten Objekten kommt es zum Abfall der Spannung entlang von Stromflusslinien nach Einspeisung eines Wechselstromes. Die Menge aller Punkte in bestimmten Thoraxregionen mit demselben elektrischen Potential werden sogenannten Äquipotentiallinien zugeordnet. Somit lässt sich das Spannungsprofil an der Körperoberfläche prognostizieren und erlaubt in elektrisch homogenen Objekten eine Rückprojektion der Potentialdifferenzen entlang bekannter Äquipotentiallinien (Abb. 3).

Da es sich bei dem zu untersuchenden Thorax jedoch um ein elektrisch inhomogenes Objekt ohne genaues Wissen über die Ausbreitung des elektrischen Stromes handelt, sind die Äquipotentiallinien unbekannt. Dies macht eine vorrausgehende Referenzmessung notwendig und die daraus gewonnenen Äquipotentiallinien werden als Werte homogener Objekte angenommen. Dies bedeutet, dass alle erfassten Potentialdifferenzen einer Rückprojektion entlang dieser referenzierten Äquipotentiallinien entsprechen. Diese Rückprojektion dient als Grundlage der späteren Bildrekonstruktion. Des Weiteren wird unterstellt, dass die gemessenen Spannungsänderungen aus gleichmäßigen Impedanzänderungen innerhalb der begrenzten Äquipotentialflächen entstehen, was von Barber und Brown 1987 beschrieben wurde (Brown et al. 1987). So kommt es aufgrund einer

regionalen Impedanzänderung im Lungengewebe, durch z.B. Eröffnen von Atelektasen, zur Änderung der Oberflächenspannung hinter diesem Areal. Ein Übereinanderlegen der resultierenden Äquipotentialflächen nach einem Frame erlaubt eine Aussage über die Lokalisation und den zeitlichen Verlauf der Impedanzänderung (Abb.3).



**Abbildung 3: Schematische Zeichnung mit den Äquipotentiallinien nach regionaler Impedanzänderung.** Der lokale Anstieg der Impedanz führt zum Anstieg der Oberflächenspannung; hellgrau dargestellt. Abschnitte ohne Spannungsänderungen bleiben weiß in der Darstellung (Bild unten links). Ein Übereinanderlegen der Spannungsmessungen nach einem Frame bzw. Messrotation führt zur lokalen Zuordnung der Impedanzänderung im Querschnitt: schwarz markiert (Bild unten rechts). Reproduziert mit Genehmigung aus (Frerichs 2001).

Somit stellen die gewonnenen Potentiale eine prozentuale Veränderung der Impedanz zur Referenzmessung dar. Es handelt sich also bei in dieser Arbeit angewandten EIT-Technik um die Darstellung relativer Impedanzänderungen und nicht um die Erfassung absoluter Werte der elektrischen Bioimpedanz des untersuchten Gewebes.

### 2.3.3 Bildrekonstruktion

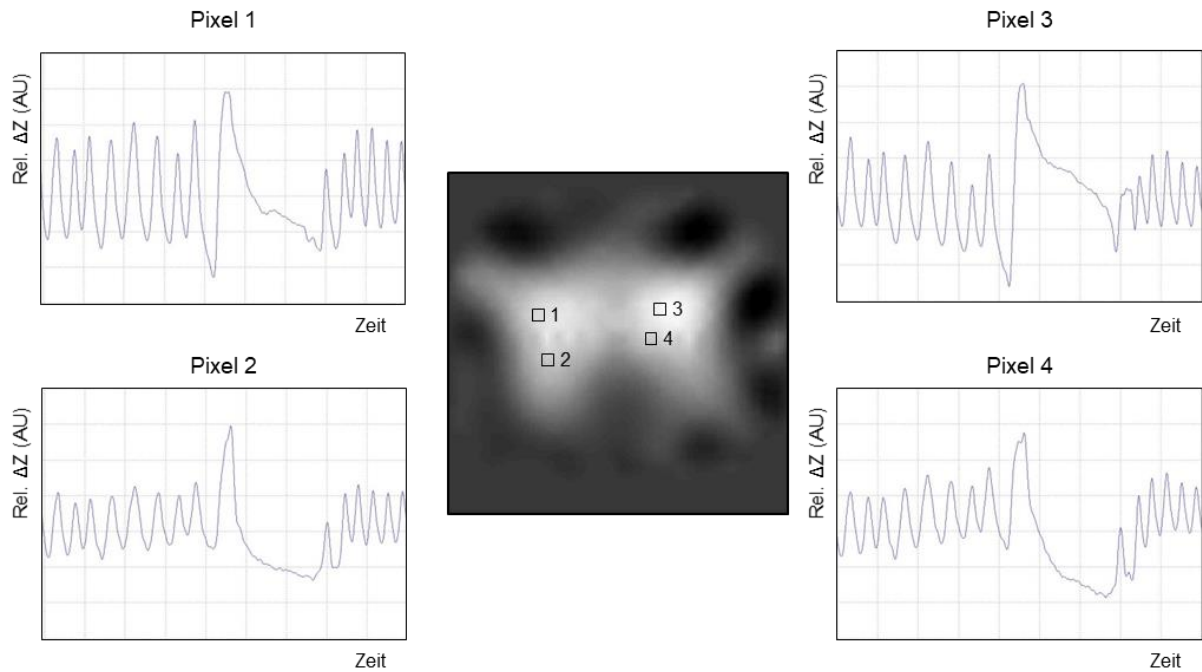
Für die Erstellung der zweidimensionalen Querschnittsbilder mit der regionalen Ventilationsverteilung wurde in der vorliegenden Studie der mathematische Rekonstruktionsalgorithmus „GREIT“ verwendet (Adler et al. 2009). Bei den rekonstruierten Bildern handelt es sich genau genommen um eine Projektion eines dreidimensionalen linsenförmigen Messvolumens auf eine zweidimensionale Querschnittsebene (Rabbani et al. 1996). Das ergibt sich aus der dreidimensionalen Ausbreitung des Stromes auch in kranio-kaudaler Richtung. Da der Einfluss der Impedanzänderungen mit zunehmender Distanz zur Querschnittsebene abnimmt, sind die Auswirkungen auf die EIT-Bilder begrenzt.

Nach jedem Frame entsteht ein primäres EIT-Bild mit 912 Bildpunkten bzw. Pixeln. Nach der Rekonstruktion wird das Schnittbild in eine rechteckige Matrix mit 32x32 Pixeln umgewandelt und durch Anwendung von Interpolation geglättet. Die räumliche Zuordnung der Körperachsen im Bild erfolgt in gleicher Weise wie bei anderen bildgebenden Verfahren, wie z.B. CT oder MRT. Die rechte Körperseite wird im linken Bildabschnitt dargestellt und die linke Körperhälfte auf der rechten Bildseite. Genauso werden oben im Bild, die anterioren Anteile des Thorax und unten der dorsale Thoraxabschnitt im Schnittbild repräsentiert (Abb. 2, Abb. 4).

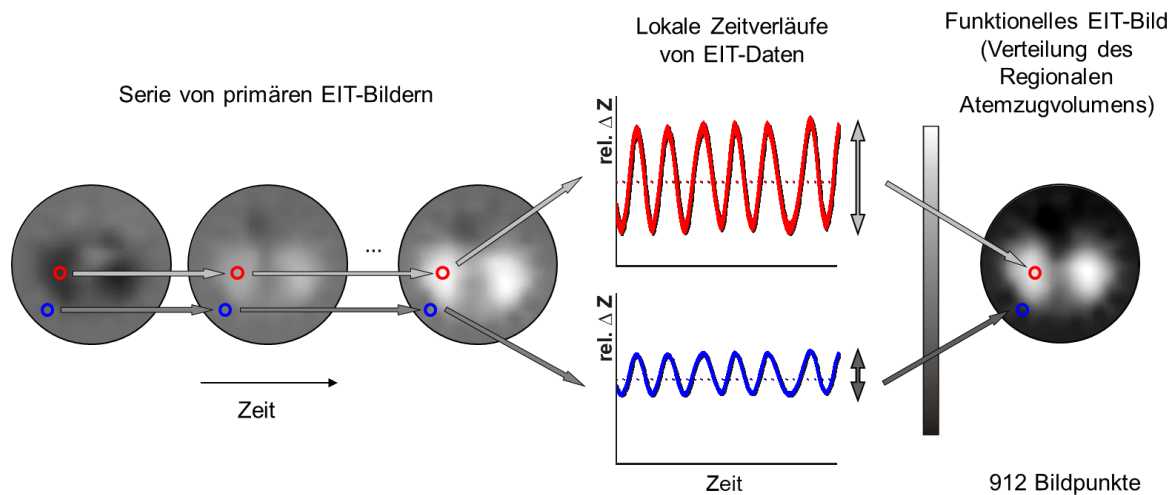
Jedes primäre EIT-Bild stellt, wie oben bereits erläutert, relative Impedanzänderungen (rel.ΔZ) im Thorax dar, da es sich um referenzierte Werte einer Ausgangsmessung (Referenzmessung) handelt. Die Referenzimpedanzen ( $Z_{Ref}$ ) ergeben sich aus den erfassten Mittelwerten der Impedanzen ( $Z$ ) während der stabilen Atemruhelage zu Beginn jeder Messung. Somit zeigen die EIT-Bilder in den 912 Pixeln Impedanzwerte, welche sich aus der Differenz dieser momentanen Impedanz ( $Z$ ) zur Referenzimpedanz ( $Z_{Ref}$ ) errechnen, normiert durch  $Z_{Ref} [(Z - Z_{Ref}) / Z_{Ref}]$  (Brown et al. 1985, Rigaud et al. 1996, Boone et al. 1997).

Aus einer Serie dieser primären EIT-Bilder lassen sich die relativen Impedanzänderungen als Kurven im Zeitverlauf graphisch darstellen (Abb.4). Um nun dynamische Lungenfunktionsparameter in regionaler Verteilung zu beobachten, werden aus diesen Zeitreihen sogenannte funktionelle EIT-Bilder (fEIT) in zweidimensionaler Abbildung oder, zur Bearbeitung weiterer Fragestellungen, numerische Werte erstellt. Zur Generierung eines

solchen fEIT-Bildes für einen bestimmten Lungenfunktionsparameter in 912 Bildpunkten werden die Differenzen der Impedanzwerte zu bestimmten Zeitpunkten ermittelt, welche für den gewünschten Lungenfunktionsparameter definiert sind (Abb.5).



**Abbildung 4: Exemplarische Darstellung der regionalen Volumen-Zeit-Kurven aus einer EIT-Messung.** Es sind für 4 verschiedene Punkte im Thorax die regionalen relativen Impedanzänderungen als Zeitkurven während eines forcierten Atemmanövers sowie vorangegangener und nachfolgender ruhiger Atmung graphisch dargestellt.



**Abbildung 5: Schematische Darstellung der Generierung eines funktionellen EIT-Bildes.** Aus einer Serie von primären EIT-Bildern können regionale Zeitverläufe der EIT-Daten, hier beispielhaft für das Tidalvolumen, erfasst werden. Anschließend werden aus den Differenzen der relativen Impedanzänderungen zu definierten Zeitpunkten funktionelle EIT-Bilder gewünschter Lungenfunktionsparameter, hier das  $V_T$ , erstellt.

Das Procedere wird im Folgenden für das fEIT-Bild der forcierten expiratorischen Vitalkapazität beispielhaft skizziert. Zunächst erfolgt die Bildrekonstruktion der erfassten Rohdaten nach dem mathematischen Algorithmus GREIT. Anschließend wird die Phase der Atemruhelage, wie oben beschrieben, zur Ermittlung der relativen Referenzimpedanzen in der Darstellung markiert. Danach werden nach Selektion des forcierten Manövers, die definierten Zeitpunkte für die Erfassung der forcierten expiratorischen Vitalkapazität, nämlich der Beginn und das Ende der forcierten Expiration, gewählt. Aus diesen relativen Werten wird nun die Differenz in allen Bildpunkten gebildet und ein funktionelles EIT-Bild für die FVC generiert.

## 2.4 Patienten

In dem Untersuchungszeitraum vom 14.04.2016 bis zum 24.05.2018 nahmen 60 Patienten und Patientinnen des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Studie teil. Zum Zeitpunkt der Studie befanden sich alle Patienten auf einer internistischen

peripheren Station des UKSH, Campus Kiel. Es wurden 44 Männer und 16 Frauen im Alter von 18 bis 99 Jahre untersucht. Die biometrischen Daten der gesamten Patientenpopulation sind in Tab. 1 dargestellt. Weitere Einschlusskriterien waren die unterzeichnete Einwilligungserklärung und eine bekannte chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder der hochgradige Verdacht. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Thoraxdeformitäten, Rücknahme der Einwilligungserklärung und Erkrankungen, welche mit der Durchführung einer konventionellen Lungenfunktionsdiagnostik nicht vereinbar sind, wie z.B. symptomatisches Bauchartenaneurysma oder akuter Myokardinfarkt.

Während und nach den Untersuchungen erfolgte der Ausschluss von 7 Patienten aus der Studie. Die Gründe waren das Unvermögen ein forciertes Atemmanöver zu absolvieren und bzw. oder ungeeignete EIT-Aufzeichnungen während aller Forcierungsversuche, durch beispielsweise schlechten Elektrodenkontakt.

	<b>GESAMTE PATIENTENPOPULATION</b>	<b>PATIENTENPOPULATION FÜR ANALYSE</b>
ANZAHL	60	53
GESCHLECHT (M/W)	44/16	41/12
ALTER (JAHRE)	68±12	68±12
KÖRPERGRÖÙE (CM)	174±7	174±7
KÖRPERGEWICHT (KG)	75±18	74±17

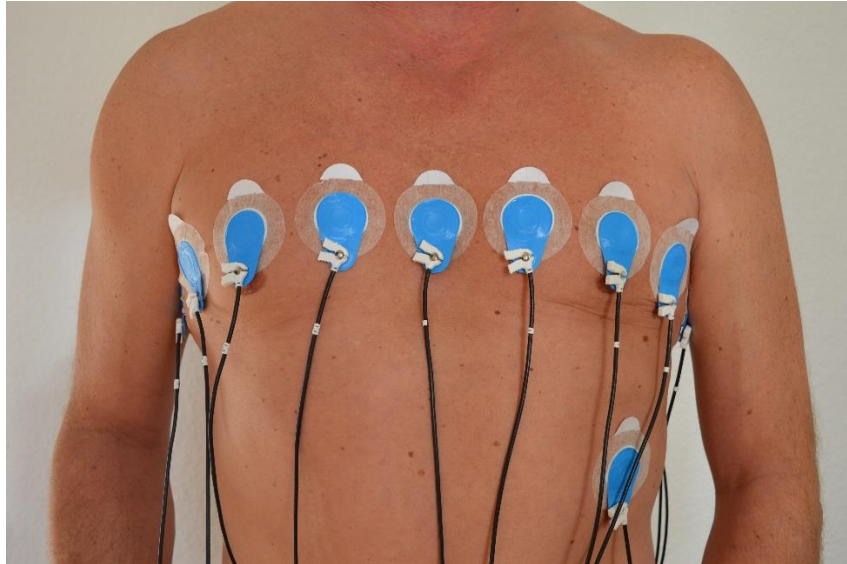
**Tabelle 1: Biometrische Daten der Patienten und Patientinnen:** Alter, Körpergröße und –gewicht sind als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt. W = weiblich, M = männlich

## 2.5 Studienablauf

Vor Beginn der Messung erfolgte die erneute Aufklärung, Anamnese und Erhebung der biometrischen Daten (Alter, Größe, Gewicht) der Patienten sowie nach Entkleiden des Oberkörpers das Anbringen der 16 nummerierten EKG-Elektroden zirkulär auf Höhe des 4.



Intercostalraum in gleichen Abständen in einer Thoraxebene (siehe auch Kapitel 2.3). Eine 17. Elektrode diente als Referenzelektrode am Abdomen (Abb.6).



**Abbildung 6:** Beispiel für die Anbringung der einzelnen verbundenen Elektroden am Thorax eines Patienten.

Anschließend wurden die Elektroden über ein Kabelband an das EIT-Gerät angeschlossen und die Qualität aller Elektroden-Körper-Kontakte überprüft. Folgende Körperposition nahmen nach positiver Prüfung der Kontakte alle Studienteilnehmer während einer Messung ein: sitzend auf einem Hocker in der Kammer des Ganzkörperplethysmographen bei stets geöffneter Tür, in möglichst aufrechter gerader Körperhaltung, ohne Überstreckung des Kopfes, die Arme möglichst symmetrisch auf den Oberschenkeln abgelegt, festes Umschließen des Mundstückes (auf Höhe des Kopfes eingestellt) mit den Lippen und Zähnen, die Zunge sollte sich unterhalb des Mundstückes befinden, Verschließen der Nase mittels Nasenklemme.

Vor dem eigentlichen Start der Messung erfolgte eine kurze Erläuterung des Ablaufes mit Demonstration eines spirometrischen Atemmanövers nach den Vorgaben der Leitlinie der deutschen Atemwegsliga e.V. aus 2015 (Criée et al. 2015). Diese beinhaltet folgenden Mänoverablauf: ruhiges gleichmäßiges Ein- und Ausatmen durch das Mundstück bis zum Erreichen einer stabilen Atemruhelage, aus dieser langsame maximale Ausatmung, gefolgt

von forcierter maximaler Inspiration, Anschluss sofortiger forcierter Expiration ohne Verzögerung, Halten der Expiration, wenn möglich, von mindestens 6 Sekunden ohne Husten oder Erreichen eines expiratorischen Plateaus, erneutes Anstreben einer stabilen Atemruhelage. Dieses Atemmanöver wurde bis zu dreimal mit kurzen Pausen (1-2 Minuten) wiederholt. Bei Erschöpfung der Patienten wurde auf weitere Wiederholungen verzichtet. Die Erfassung der spirometrischen Lungenfunktionsparameter erfolgte simultan. Das Studiendesign ist in Abb. 7 dargestellt.

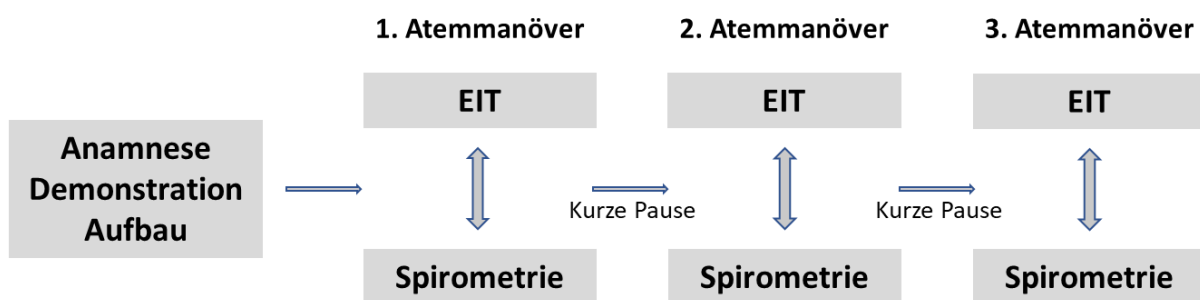


Abbildung 7: Studienprotokoll.

In der vorliegenden Studie wurden mithilfe des Spirometers die Ist- und Sollwerte der globalen Lungenfunktionsparameter FVC sowie  $FEV_1$  bestimmt. Aus diesen erfolgte die Berechnung der Z-Scores, welche in Kapitel 2.8 ausführlich erläutert werden. Die Erfassung der regionalen Funktionsparameter beinhaltetete in dieser Arbeit die Bestimmung der relativen Impedanzänderungen für FVC,  $FEV_1$ , FIVC, forciertes inspiratorisches Volumen nach einer Sekunde ( $FIV_1$ ) sowie das  $V_T$  in allen Bildpixeln.

## 2.6 Software

Für die Berechnung der Z-scores fand die Software „GLI (Global Lung Function Initiative) 2012 desktop software for individual calculations“ (Version 3.3.1 build 5) Anwendung, welche für den Einsatz bei Populationen im Alter von 3 bis 95 Jahren mit unterschiedlicher

ethnischer Herkunft geeignet ist. Die Programme GraphPad Prism Version 5.01 (GraphPad Software, San Diego, USA) sowie Microsoft Excel®2016 wurden zur deskriptiven Statistik verwendet. Die statistische Datenanalyse sowie die graphische Präsentation erfolgte mit der gleichen Version der Software GraphPad Prism.

## 2.7 Erfassung der globalen Lungenfunktionsparameter

Nach jedem forcierten Atemmanöver erfolgte die Erhebung der globalen Lungenfunktionsparameter durch die Software des Spirometers. Es wurden das statische Volumen der forcierten expiratorische Vitalkapazität (FVC) in Litern sowie der dynamische Wert des forcierten expiratorischen Volumens nach einer Sekunde ( $FEV_1$ ) mit der Einheit Liter/Sekunde erfasst. Des Weiteren erfolgte die Bestimmung des Tiffeneau-Indexes  $FEV_1/FVC$ . Diese Parameter wurden anschließend zur Berechnung der Z-scores mithilfe des GLI-Kalkulators genutzt.

Die Z-scores wurden zur Bestimmung weltweit geltender Referenzwerte nach Korrektur des Alters, des Geschlechtes, der Größe sowie Ethnie nach qualitätskontrollierten Untersuchungen 74 187 gesunder Probanden entwickelt (Quanjer et al. 2012). Z-Score steht dabei als Synonym für „Z-Verteilung“, einer standardisierten Normalverteilung. Diese definiert die tolerierbare Abweichung erhobener Werte vom Sollmittelwert sowie den unteren Grenzwert, dem sogenannten Lower Limit of Normal (LLN). Somit erlaubt der Z-score eine korrigierte Aussage bzw. Zuordnung der erfassten Werte zu Physiologie oder Pathologie.

Für die chronisch obstruktive Lungenerkrankung wurde der untere Normalgrenzwert auf  $\leq -1,645$  des Verhältnisses  $FEV_1/FVC$  festgelegt. Dieser Wert entspricht dem 5. Perzentil der Normalverteilung der erfassten Werte für  $FEV_1/FVC$ , d.h. den Standardabweichungen eines Messwertes von einem Sollmittelwert. Werte unterhalb dieses LLN geben einen deutlichen Hinweis auf das Vorliegen einer Pathologie und erfüllen damit die Kriterien einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Werte oberhalb des 5. Perzentils liegen noch im physiologischen Bereich (Quanjer et al. 2014). Z-scores und Perzentilen sind gleichwertig und

ineinander umrechenbar. Jeder Z-score wird einem bestimmten Perzentil zugeordnet (Criée et al. 2015). Im Folgenden wird die Berechnung skizziert:

$$Z = \frac{x - \mu}{\delta}$$

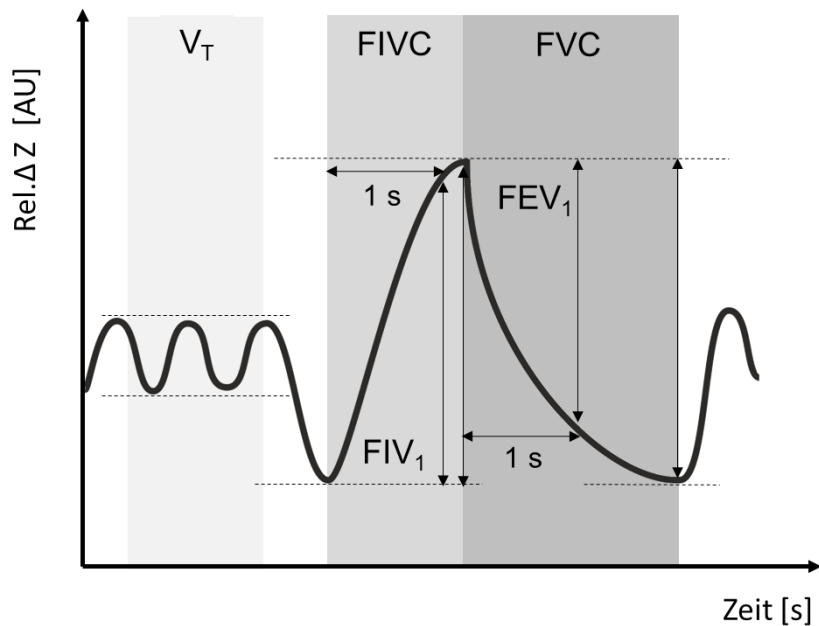
x = beobachteter Wert,  $\mu$  = Mittelwert,  $\delta$  = Standardabweichung.

## 2.8 Erfassung der regionalen Lungenfunktionsparameter

Die Spirometrie ermittelt globale Lungenfunktionsparameter und generiert eine globale Volumen-Zeit-Kurve. Die Anwendung der EIT erlaubt dagegen die Darstellung regionaler Volumen-Zeit-Kurven und daraus die Analyse regionaler Lungenfunktionsparameter in 912 Bildpunkten. Dazu erfolgte die Identifikation des forcierten Manövers in der EIT-Volumen-Zeit-Kurve mit anschließender Auswahl des Anfangs- und Endpunktes der forcierten In- und Expiration. Für alle Bildpixel wurden, wie bereits beispielhaft in Kapitel 2.3 beschrieben, die Differenzen der relativen Impedanzänderungen ( $\Delta Z$ ) zu definierten Zeitpunkten für jeden einzelnen regionalen Lungenfunktionsparameter berechnet. Im Folgenden werden die in dieser Arbeit verwendeten Lungenfunktionsparameter charakterisiert.

Die Werte für die regionale FIVC ergaben sich aus der Differenz zwischen Beginn der forcierten Inspiration nach langsamer maximaler Expiration und Ende der maximalen forcierten Inspiration. Die Differenz zwischen der relativen Impedanzänderung zum Zeitpunkt des Beginns der FIVC und zum Zeitpunkt der forcierten Inspiration nach einer Sekunde entsprach den Pixelwerten der FIV<sub>1</sub>. Die  $\Delta Z$ -Werte der FVC-Bildpunkte berechneten sich aus der Differenz der  $\Delta Z$  zu Anfang und am Ende der forcierten Expiration. Für die  $\Delta Z$  der FEV<sub>1</sub>-Pixelwerte erfolgte die Verwendung der Differenz zwischen Beginn der forcierten Expiration und dem Wert nach einer Sekunde.

Zur Bestimmung der  $\Delta Z$  des Tidalvolumens in allen Bildpunkten wurde zunächst eine Phase mit stabiler regelmäßiger Atemruhelage mit mindestens 3 Atemzügen in der EIT-Volumen-Zeit-Kurve ausgewählt. Anschließend erfolgte aus diesen die Berechnung der Mittelwerte der tidalen  $\Delta Z$ -Änderung (Abb.8).



**Abbildung 8: Schematische Darstellung einer Volumen-Zeit-Kurve.** Sie veranschaulicht die Definition und Berechnung der relativen Impedanzänderung (Rel.  $\Delta Z$ ) der typischen Lungenfunktionsparameter in allen 912 Bildpixeln. Hellgrau=Ruheatmung ( $V_T$ ), Mittelgrau=forcierte Inspiration, Dunkelgrau=forcierte Expiration.  $V_T$ = Atemzugvolumen, FIVC= forcierte inspiratorische Vitalkapazität, FIV<sub>1</sub>= forciertes inspiratorisches Volumen nach einer Sekunde, FEV<sub>1</sub>= Einsekundenkapazität, FVC= Forcierte expiratorische Vitalkapazität.

### 2.8.1 Variationskoeffizient der regionalen Lungenfunktionsparameter

Aus allen Pixelwerten ( $\Delta Z$ ) der funktionellen EIT-Bilder der verschiedenen regionalen Lungenfunktionsparameter FIVC, FIV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub> sowie  $V_T$  erfolgte die Berechnung der zugehörigen Variationskoeffizienten (CV).

Der Variationskoeffizient stellt ein grobes Maß zur Beurteilung der Heterogenität der regionalen Ventilationsverteilung während der Spontanatmung als auch während des forcierten Atemmanövers dar. Je größer der Wert, desto heterogener ist die räumliche Verteilung der Ventilation im Thoraxinnern. Der CV entspricht der Normierung der Varianz und bei zunehmendem Wert einem Anstieg der Standardabweichung. Die Berechnung erfolgte durch die Division der Standardabweichung aller Pixelwerte des funktionellen EIT-Bildes eines jeden Lungenfunktionsparameters durch den Mittelwert aller Werte.

$$CV = \frac{\sum SD(\Delta Z_{Lunge})}{\sum \text{Mittelwert}(\Delta Z_{Lunge})}$$

## 2.8.2 Globaler Inhomogenitätsindex der regionalen Lungenfunktionsparameter

Bei dem globalen Inhomogenitätsindex (GI) handelt es sich um eine weitere relativ grobe Messgröße, die die regionale Variation der Ventilationsverteilung im Lungengewebe quantifiziert. Die erste Beschreibung des Index erfolgte 2009 durch Zhao und Kollegen (Zhao et al. 2009). Der Index verhält sich ähnlich dem Variationskoeffizienten. Große Werte repräsentieren eine Zunahme der Inhomogenität, kleine Indices entsprechen geringen Unterschieden zwischen den relativen Impedanzänderungen und bedeuten eine gleichmäßige Verteilung der ventilerten Luft im Brustkorb.

Die Berechnung des GI bezieht sich, wie die des CV, auf relative Pixelwerte der funktionellen EIT-Bilder der einzelnen Lungenfunktionsparameter FVC, FEV<sub>1</sub>, FIVC, FIV<sub>1</sub> sowie V<sub>T</sub>. Die Kalkulation des Index erfolgte durch Summation aller Differenzen, welche durch Subtraktion des Medians aller Pixelwerte von jedem einzelnen relativen Impedanzwert eines Bildpunktes berechnet wurden. Anschließend wurde das Ergebnis durch Division der Summe aller relativen Pixelwerte innerhalb des Lungenbereiches normalisiert.

$$GI = \frac{\sum |\Delta Z_{xy} - \text{Median}(\Delta Z_{Lunge})|}{\sum \Delta Z_{xy}}$$

## 2.8.3 Dorsale und rechtsseitige Ventilationsfraktion

Um die räumliche Verteilung der Ventilation im Brustkorb während der Spontanatmung zu beschreiben, bedient man sich der Berechnung von Ventilationsfraktionen. In dieser Studie wurde aus den funktionellen EIT-Bildern der Lungenfunktionsparameter FVC, FEV<sub>1</sub>, FIVC, FIV<sub>1</sub> sowie V<sub>T</sub> die dorsale und rechtsseitige Ventilationsfraktion ermittelt. Die dorsale Ventilationsfraktion (DFrac) erlaubt eine Aussage über den Anteil (%) der Ventilation im

dorsalen Hemithorax an der Ventilation des gesamten Thoraxquerschnitts. Aus der rechtsseitigen Fraktion (RFrac) lässt sich auf die räumliche Ventilationsverteilung zwischen rechter und linker Thoraxhälfte schließen.

Zur Generierung wird zunächst das fEIT-Bild für jeden einzelnen Lungenfunktionsparameter in rechte und linke sowie ventrale und dorsale Bildhälften unterteilt. Anschließend erfolgt die Summation aller relativen Pixelwerte innerhalb einer Bildhälfte. Für die DFrac die dorsalen relativen Impedanzwerte und für die RFrac alle Bildwerte der rechten Bildhälfte. Die Summe wird dann als Fraktion des totalen relativen Impedanzwertes des funktionellen EIT-Bildes in Prozent wiedergeben.

$$\mathbf{DFrac} [\%] = \frac{\sum \Delta Z_{\text{dorsal}}}{\sum \Delta Z_{\text{Lunge}}}$$

Nimmt die Ventilationsfraktion einen Wert von 50 % an, belegt das eine gleichmäßige Verteilung des Luftgehalts auf die ventrale und dorsale sowie rechte und linke Thoraxhälfte. Geringer Werte deutet auf eine vermehrte Ventilation ventraler oder linksseitiger Thoraxbereiche hin. Werte über 50% sind mit einer höheren Ventilation in den dorsalen oder rechtsseitigen Bildabschnitten zu interpretieren.

## 2.8.4 Ventilationsschwerpunkt

Um die räumliche Ventilationsverteilung während der forcierten Atemmanöver noch sensitiver zu definieren wurde der sogenannte „Center of Ventilation- Index“ (CoV) verwendet. Dieser vektorielle Parameter dient zur Charakterisierung der vertikalen Verschiebung des Ventilationschwerpunktes in ventrodorsaler Ausrichtung (CoV<sub>vd</sub>) im Thoraxdurchmesser sowie der horizontalen Zuordnung des Ventilationszentrums von rechts nach links (CoV<sub>rl</sub>). Entwickelt wurde dieser Index bereits 1998 durch Frerichs und Kollegen als geometrischer Schwerpunkt der Ventilation (Frerichs et al. 1998).

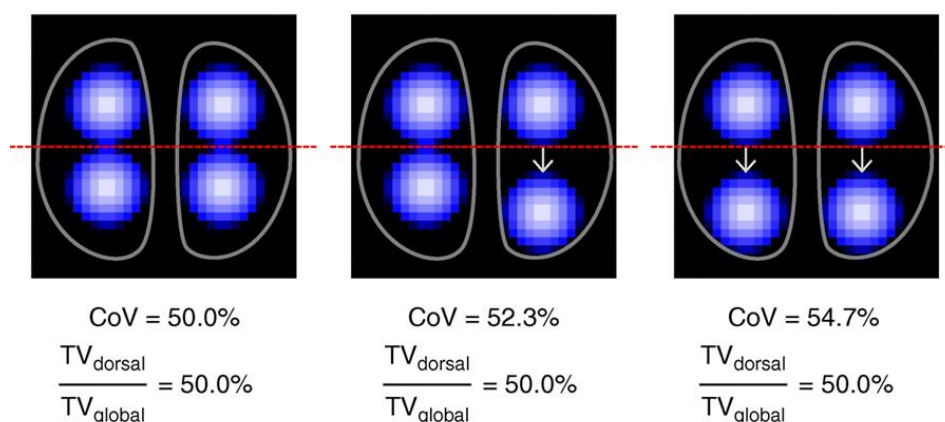
Zur Ermittlung des CoV werden die funktionellen EIT-Bilder für jeden Lungenfunktionsparameter (FVC, FEV<sub>1</sub>, FIVC, FIV<sub>1</sub>, V<sub>T</sub>) herangezogen und in jeweils 32

horizontale und vertikale „Region of Interest“(ROI) unterteilt. Anschließend erfolgt die Summation aller relativen Impedanzänderungen innerhalb einer zugehörigen ROI. Daraus ergibt sich eine graphische Darstellung der Ergebnisse ( $\Delta Z_{ROI}$ ) entlang der horizontalen oder vertikalen Thoraxachse (y) eines funktionellen EIT-Bildes. Die Ergebnisse können somit einem genauen Punkt ( $y_{ROI}$ ) auf dieser Achse zugeordnet werden. Somit zeigt der CoV die genaue Lokalisation der größten „Ventilationsmasse“ auf der ventrodorsalen oder rechts zu linkseitigen Thoraxachse an und wird als prozentualer Wert des gesamten Thoraxdurchmessers angegeben.

In dieser Arbeit wurde der CoV aus den relativen Impedanzänderungen der funktionellen EIT-Bilder wie folgt berechnet:

$$\text{CoV} [\%] = \frac{\sum |y_{ROI} \times \Delta Z_{ROI}|}{\sum \Delta Z_{ROI}}$$

Bei einem Wert von 50 % liegt das Zentrum der Ventilationsverteilung genau mittig zwischen ventraler und dorsaler oder rechter sowie linker Thoraxhälfte. Geringere Werte deuten auf eine Verschiebung des Ventilationsschwerpunktes auf ventrale Thoraxabschnitte hin und ein zunehmender Index spiegelt einen Shift des CoV in dorsaler Richtung wieder. Für die schwerpunktmäßige Verteilung der Ventilation auf die rechte und linke Thoraxhälfte wurden Werte unter 50% als Verschiebung nach rechts und hohe Werte über 50% mit einem Ventilationsschwerpunkt im linken Hemithorax definiert (Abb. 9).



**Abbildung 9: Beispielhafte Darstellung des CoV in ventrodorsaler Ausrichtung und Abgrenzung zur dorsalen Ventilationsfraktion.** Die Bildreihe zeigt die Verschiebung der Ventilation innerhalb der



dorsalen Thoraxhälfte nach dorsal. Die DFrac erfasst die veränderte Ventilation nicht und der Prozentwert (TVdorsal/TVglobal) bleibt konstant, während das CoV die veränderte Lokalisation der Ventilationsverteilung mit höherer Sensitivität abbilden kann. (Reprinted with permission of the American Thoracic Society. Copyright © 2020 American Thoracic Society. All rights reserved. Cite: Frerichs et al. 2020/Simple Electrical Impedance Tomography Measures for the Assessment of Ventilation Distribution/Am J Respir Crit Care Med./201(3)/386-388. The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society.)

### 2.8.5 Regionale Expirationszeiten

Zur Detektion der zeitlichen Aspekte der Ventilationsverteilung durch die EIT bei chronisch obstruktiv Erkrankten, erfolgte die Darstellung der regionalen Expirationszeiten während der forcierten Expiration in Form von Histogrammen. Dazu wurden in jedem Pixel nach der Identifikation des Beginns der Expiration die Zeitwerte (Sekunden) ermittelt, nachdem 50% ( $t_{50}$ ) sowie 75% ( $t_{75}$ ) der regionalen FVC ausgeatmet waren. Anschließend konnte die Anzahl der Pixel mit den zugehörigen Zeitwerten für  $t_{50}$  sowie  $t_{75}$  in Histogrammen graphisch abgebildet werden. Diese Darstellung erlaubt eine Aussage über die Heterogenität der zeitlichen Ventilationsverteilung auf regionalem Niveau in einer Thoraxebene. Der Vergleich der berechneten Mediane aller Bildzeitwerte zeigt einen möglichen Effekt der wiederholten Atemmanöver auf.

## 2.9 Statistische Methoden

Zu Beginn erfolgte eine übersichtliche Aufstellung der gesamten gewonnenen Daten zur ausführlichen statischen Beschreibung. Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm GraphPad Prism Version 5.01 (GraphPad Software, San Diego, USA) durchgeführt. Mithilfe des „D`Agostino und Pearson omnibus“-Tests wurden nachfolgend alle ermittelten Lungenfunktionswerte (FVC, FEV<sub>1</sub>, FIVC, FIV<sub>1</sub>, V<sub>T</sub>) aus 3 forcierten Atemmanövern auf Normalverteilung überprüft. Unter Verwendung des „Kruskal-Wallis-Test“ mit „Dunn`s“-Korrektur oder dem „One-Way-ANOVA“-Test mit Anwendung einer „Bonferroni“-Korrektur erfolgte die Bewertung möglicher signifikanter Unterschiede zwischen den erfassten Werten

der Manöverwiederholungen für die räumliche Ventilationsverteilung und der Spirometriewerte. Die Mediane der zeitlichen Analyse ( $t_{50}$ ,  $t_{75}$ ) wurden mit mithilfe des „Wilcoxon signed rank“-Tests verglichen.

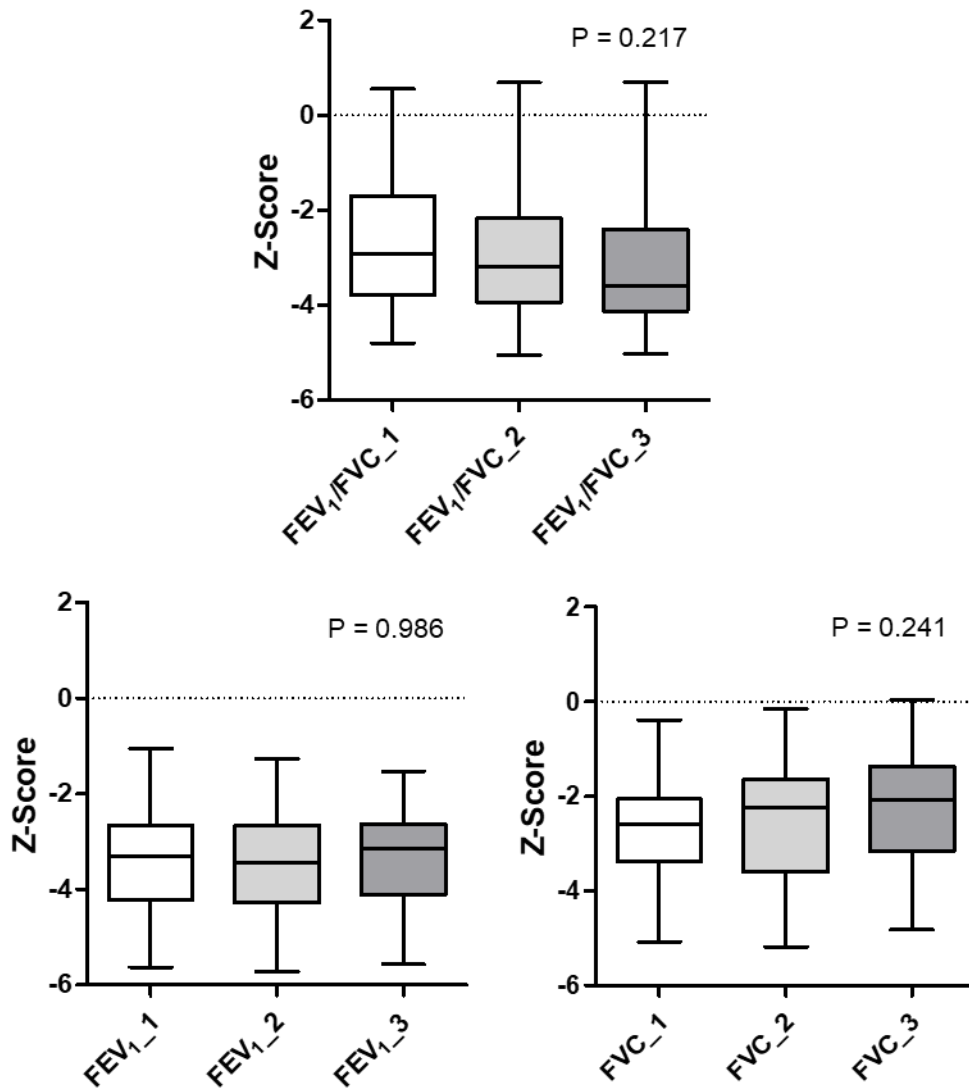
Soweit nicht anderweitig vermerkt, werden bei den Analysen Mittelwerte und die dazugehörige Standardabweichung angegeben. P-Werte  $< 0,05$  wurden als signifikant, p-Werte  $< 0,01$  als sehr signifikant und p-Werte  $< 0,001$  als hochsignifikant definiert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Globale Lungenfunktion

Nach der Durchführung der simultanen Messungen bei den Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung entsprechend des oben genannten Studiendesigns, erfolgte die Überprüfung der Zuordnung zu einer erkrankten Population gemäß den Empfehlungen der Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga e.V. aus 2018 mit den spirometrisch erfassten Lungenfunktionsparametern  $FEV_1/FVC$ ,  $FEV_1$ , FVC (Vogelmeier et al. 2018). Bei allen 60 Patienten war eine COPD bekannt. Bei der Schweregradeinteilung der analysierten Studiengruppe gemäß Tabelle 1 konnte 1 Patient dem GOLD- Stadium I, 14 Patienten dem GOLD- Stadium II, 21 Patienten dem GOLD- Stadium III und 17 Patienten dem GOLD- Stadium IV zugeordnet werden. Bei 35 Patienten bestand ein ehemaliger Nikotinkonsum und bei 14 Patienten handelte es sich um aktive Raucher. Bei 49 Patienten erfolgte die primäre stationäre Aufnahme in die Klinik aufgrund einer akuten Exazerbation einer Lungenerkrankung. Eine medikamentöse Behandlung wurde bei 28 Patienten mit einem kurzwirksamen muskarinergen Antagonisten, bei 32 Patienten mit einem langwirksamen muskarinergen Antagonisten, bei 39 Patienten mit einem kurzwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten und bei 41 Patienten mit einem langwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten dokumentiert. 22 Patienten erhielten eine Therapie mit einem inhalativen Kortikoid, 24 Patienten mit einem systemischen Kortikoid und 5 Patienten mit Roflumilast. Außerdem war bei 24 Patienten eine intermittierende Sauerstoffinhalation nötig.

Bei dieser untersuchten Patientenpopulation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der untersuchten Lungenfunktionsparameter  $FEV_1/FVC$ ,  $FEV_1$  und FVC zwischen den 3 wiederholten Atemmanövern (Abb. 10). Der Z-Score für den Tiffeneau-Index sank zwar leicht mit wiederholter Forcierung, der Effekt war aber nicht signifikant. Die p-Werte wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse ermittelt und jedem Diagramm zugeordnet.



**Abbildung 10: Z-Scores der globalen Lungenfunktionsparameter.** Dargestellt sind die berechneten Z-Scores aus den Werten des Tiffeneau-Index ( $FEV_1/FVC$ ), der Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) sowie der forcierten Vitalkapazität ( $FVC$ ) nach 3 Forcierungen. Im Box-Whisker-Plots wird das Minimum, das 25% Perzentile, der Median, das 75% Perzentile und das Maximum repräsentiert. Die zugehörigen P-Werte sind jedem Diagramm zugeordnet.

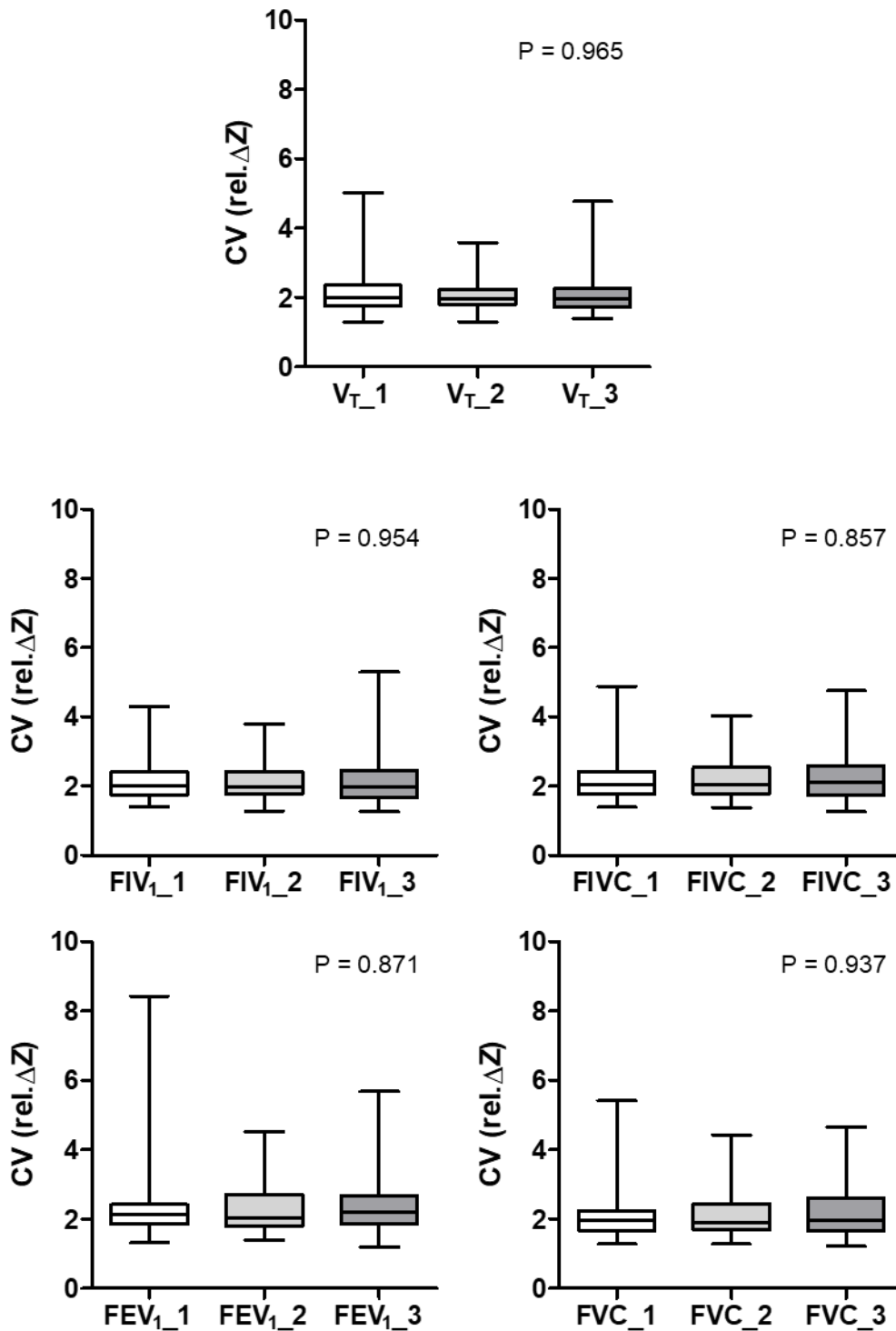
## 3.2 Regionale Lungenfunktion

### 3.2.1 Variationskoeffizient der regionalen Lungenfunktionsparameter

Zur Beschreibung der globalen Heterogenität der regionalen Ventilationsverteilung bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung während der Spontanatmung sowie 3 aufeinander folgender Forcierungen erfolgte die Berechnung des CV aus den regionalen relativen Impedanzänderungen der funktionellen EIT-Bilder für  $V_T$ ,  $FIV_1$ ,  $FIVC$ ,  $FEV_1$ ,  $FVC$  (Abb. 11).

In dieser Abbildung ist jedes Diagramm dem CV-Vergleich eines bestimmten Lungenfunktionsparameters zugeordnet. Die P-Werte ergaben sich aus der Anwendung des One-Way-ANOVA-Tests mit Bonferroni-Korrektur.

Es ließen sich in der untersuchten Patientenpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den CV-Werten der 3 Atemmanöver für jeden regionalen Lungenfunktionsparameter nachweisen. Für alle 5 Lungenfunktionsparameter nahm der CV ähnliche Werte um 2 an. Insbesondere konnte zwischen dem Parameter für die ruhige Spontanatmung  $V_t$  und den forcierten Parametern kein Unterschied aufgedeckt werden.

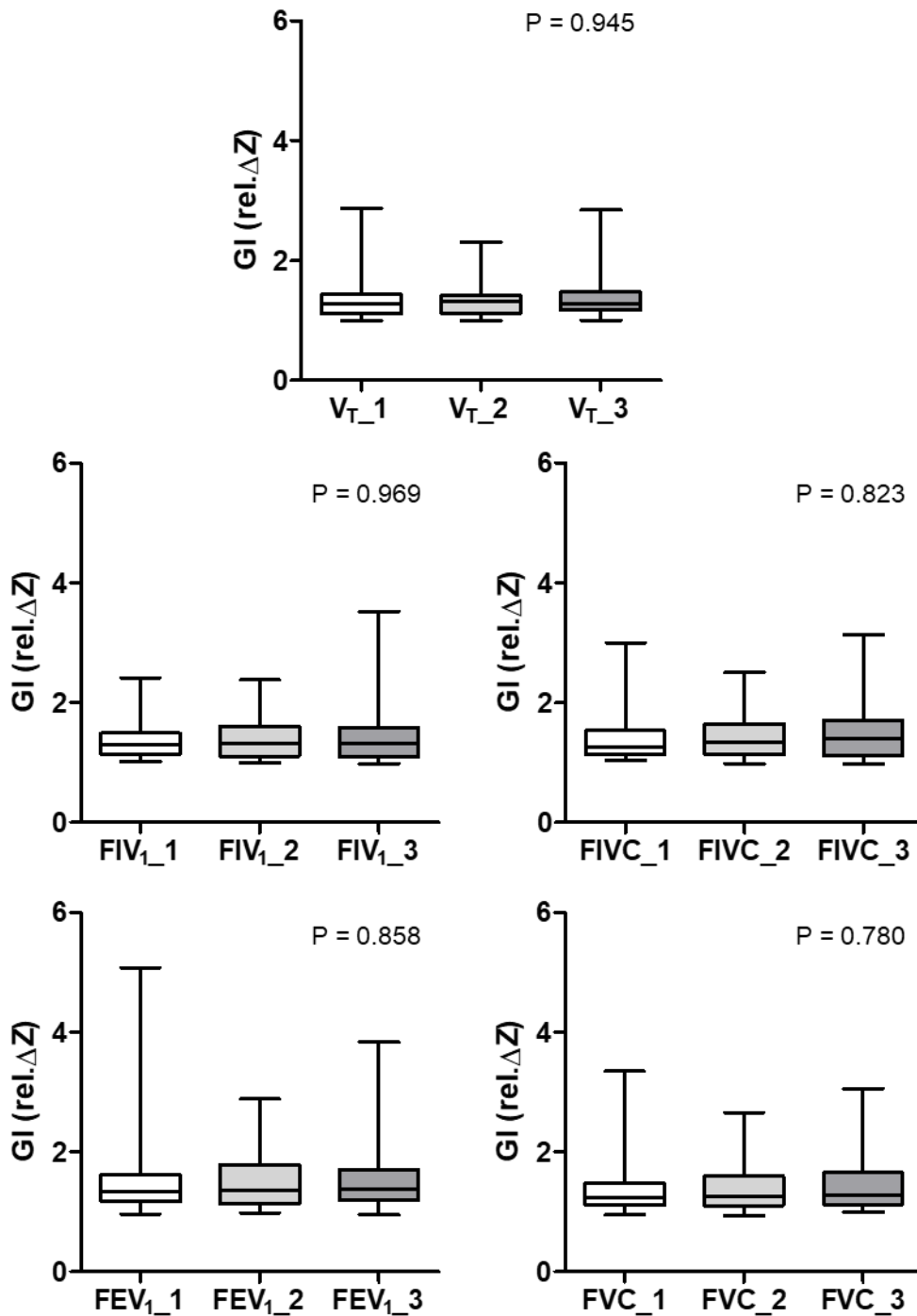


**Abbildung 11: Heterogenität der regionalen Ventilationsverteilung anhand des Variationskoeffizienten (CV) für verschiedene regionale Lungenfunktionsparameter ermittelt mit EIT.** Der CV ist als relativer Impedanzwert für 3 Atemmanöver für das Tidalvolumen ( $V_T$ ), das forcierte inspiratorische Volumen nach 1 Sekunde ( $FIV_1$ ), die forcierte inspiratorische Vitalkapazität (FIVC), das forcierte expiratorische Volumen nach einer Sekunde ( $FEV_1$ ) sowie die forcierte Vitalkapazität (FVC) in Box-Whisker-Plots dargestellt. Im Box-Whisker-Plots wird das Minimum, das 25% Perzentile, der Median, das 75% Perzentile und das Maximum repräsentiert. Die zugehörigen P-Werte sind jedem Diagramm zugeordnet.

### 3.2.2 Globaler Inhomogenitätsindex der regionalen Lungenfunktionsparameter

Als ein weiteres Maß zur Charakterisierung der Heterogenität der regionalen Ventilationsverteilung bei obstruktiver Lungenerkrankung wurde der GI für die Lungenfunktionsparameter  $V_T$ ,  $FIV_1$ ,  $FIVC$ ,  $FEV_1$  und  $FVC$  angewendet und die ermittelten Werte sind in Abbildung 12 dargestellt. Die Berechnung erfolgte aus den funktionellen EIT-Bildern nach 3 Wiederholungen des definierten Atemmanövers. Die P-Werte wurden durch Anwendung einer einfaktoriellen Varianzanalyse ermittelt.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Werte des GI für den jeweiligen Lungenfunktionsparameter zwischen den 3 Atemmanövern. Bei der Betrachtung der verschiedenen Lungenfunktionsparameter untereinander wurden ebenfalls keine deutlichen Veränderungen sichtbar. Die Werte für  $V_T$  ähnelten den Werten für die forcierten Ventilationsabschnitte ( $FIV_1$ ,  $FIVC$ ,  $FEV_1$ ,  $FVC$ ).



**Abbildung 12: Heterogenität der regionalen Ventilationsverteilung anhand des globalen Inhomogenitätsindex (GI) für verschiedene regionale Lungenfunktionsparameter ermittelt mit EIT.** Der GI ist als relativer Impedanzwert für 3 Atemmanöver für das Tidalvolumen ( $V_T$ ), das forcierte inspiratorische Volumen nach 1 Sekunde ( $FIV_1$ ), die forcierte inspiratorische Vitalkapazität ( $FIVC$ ), die Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) sowie die forcierte Vitalkapazität ( $FVC$ ) in Box-Whisker-Plots dargestellt. Im Box-Whisker-Plots wird das Minimum, das 25% Perzentile, der Median, das 75% Perzentile und das Maximum repräsentiert. Die zugehörigen P-Werte sind jedem Diagramm zugeordnet.



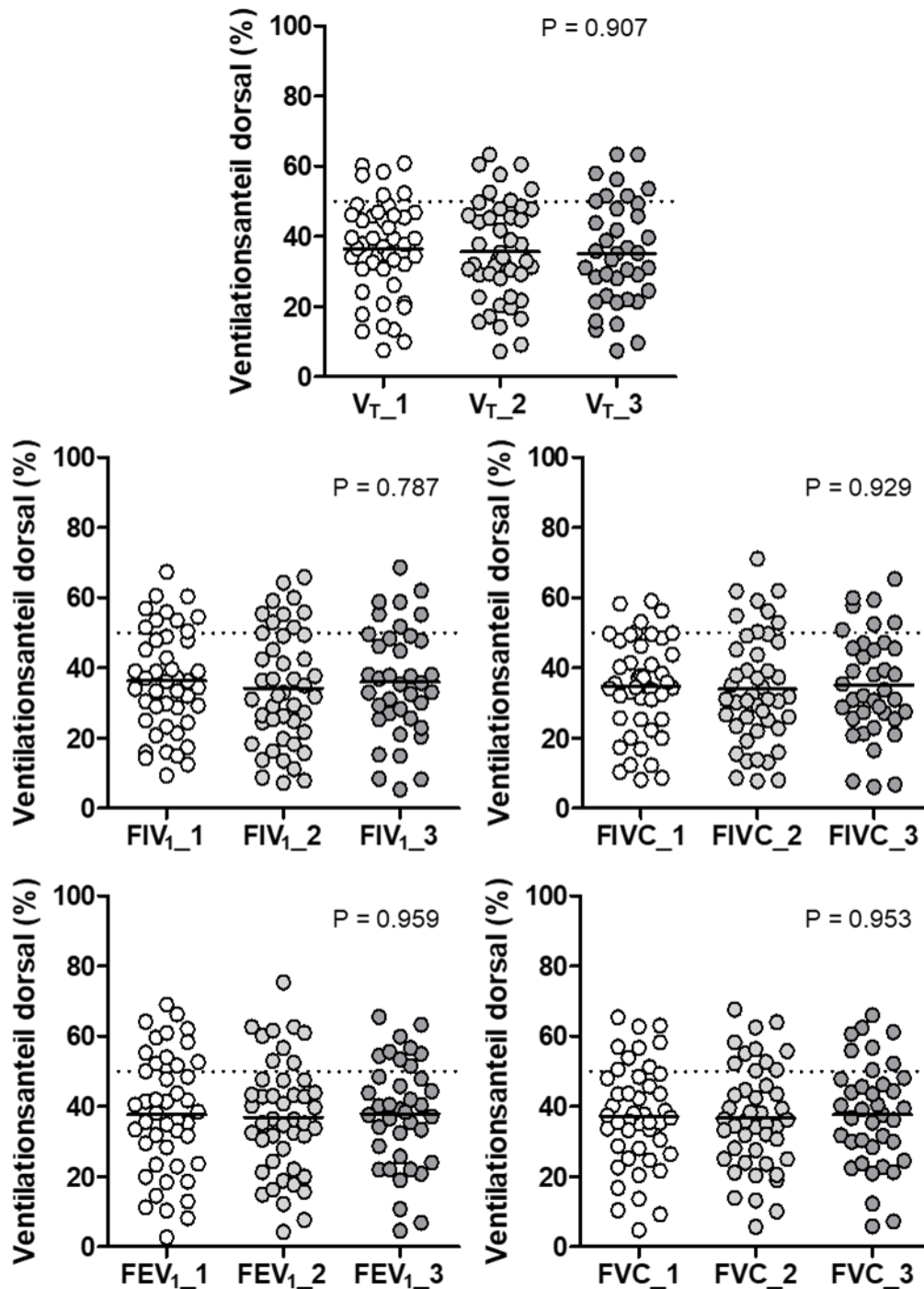
### 3.2.3 Dorsale und rechtsseitige Ventilationsfraktion

Um die räumliche Verteilung der Ventilation bei obstruktiver Lungenerkrankung zu analysieren, erfolgte die Berechnung der dorsalen sowie der rechtsseitigen Ventilationsanteile (%). Die Ventilationsfraktionen an der gesamten Ventilation aus den funktionellen EIT-Bildern für  $V_T$ ,  $FIV_1$ ,  $FIVC$ ,  $FEV_1$  und  $FVC$  nach der Wiederholung von 3 Atemmanövern sind in der Abbildung 13 und 14 dargestellt. Die P-Werte wurden unter Anwendung der einfaktoriellen Varianzanalyse ermittelt.

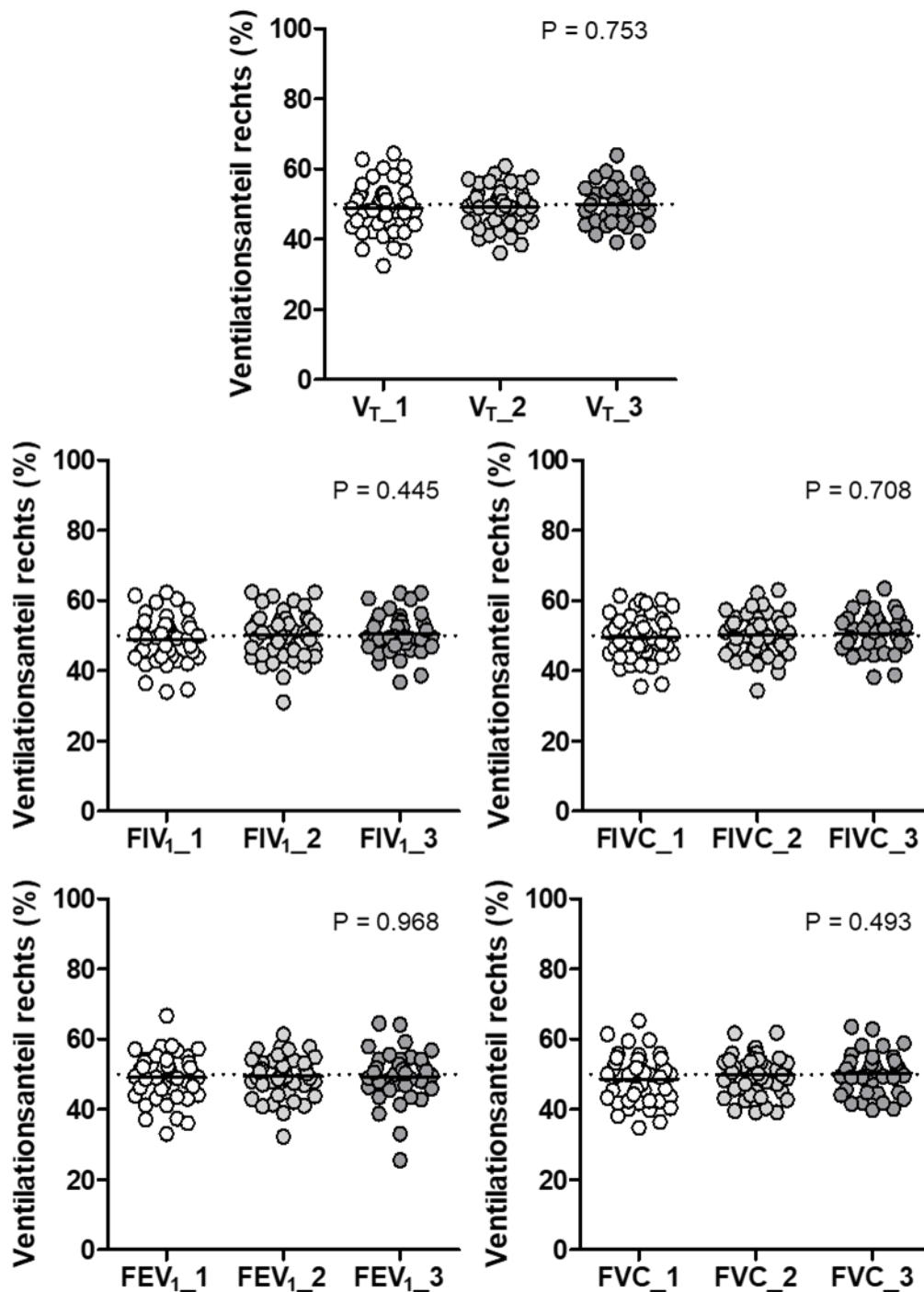
Die Auftragung der Einzelwerte aller Patienten in den Graphiken für die dorsale Ventilationsfraktion offenbarte eine große interindividuelle Streuung (Abb. 13). Der Vergleich der DFrac eines jeden untersuchten Lungenfunktionsparameter zeigte keine signifikante Veränderung nach 3-maliger Spontanatmung mit anschließender Forcierung. Des Weiteren ließ sich beobachten, dass der dorsale Ventilationsanteil bei allen Lungenfunktionsparametern bei den meisten Patienten einen Prozentwert kleiner 50% annahm.

Auch bei der Untersuchung der rechtsseitigen Ventilationsanteile (%) der jeweiligen Lungenfunktionsparameter konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der RFrac nach 3 Atemmanövern festgestellt werden (Abb. 14). Weiterhin konnte beobachtet werden, dass die rechtsseitige Ventilationsfraktion bei allen erfassten Parametern prozentuale Werte von annähernd 50 annahm. Die interindividuelle Streuung der Einzelwerte fiel für die RFrac im Vergleich zur DFrac geringer aus.

Insgesamt ließen sich erneut für beide Ventilationsfraktionen (DFrac, RFrac) keine deutlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Lungenfunktionsparametern aufdecken, insbesondere im Vergleich von  $V_T$  mit  $FIV_1$ ,  $FIVC$ ,  $FEV_1$  und  $FVC$ .



**Abbildung 13: Die dorsale Ventilationsfraktion der regionalen Lungenfunktionsparameter ermittelt mit EIT bei COPD.** Die Punkte stellen die berechneten dorsalen Ventilationsanteile (%) an der totalen Ventilation aller untersuchten Patienten dar (weiß= 1. Manöver, grau=2. Manöver, dunkelgrau= 3. Manöver). Die gestrichelte Linie markiert den dorsalen Ventilationsanteil von 50%. Die schwarze Linie entspricht den Mittelwerten aller dorsalen Ventilationsfraktionen des jeweiligen Manövers.  $V_T$ = Atemzugvolumen,  $FIV_1$ = forciertes inspiratorisches Volumen nach einer Sekunde,  $FIVC$ = forcierte inspiratorische Vitalkapazität,  $FEV_1$ = Einsekundenkapazität,  $FVC$ = Forcierte expiratorische Vitalkapazität.



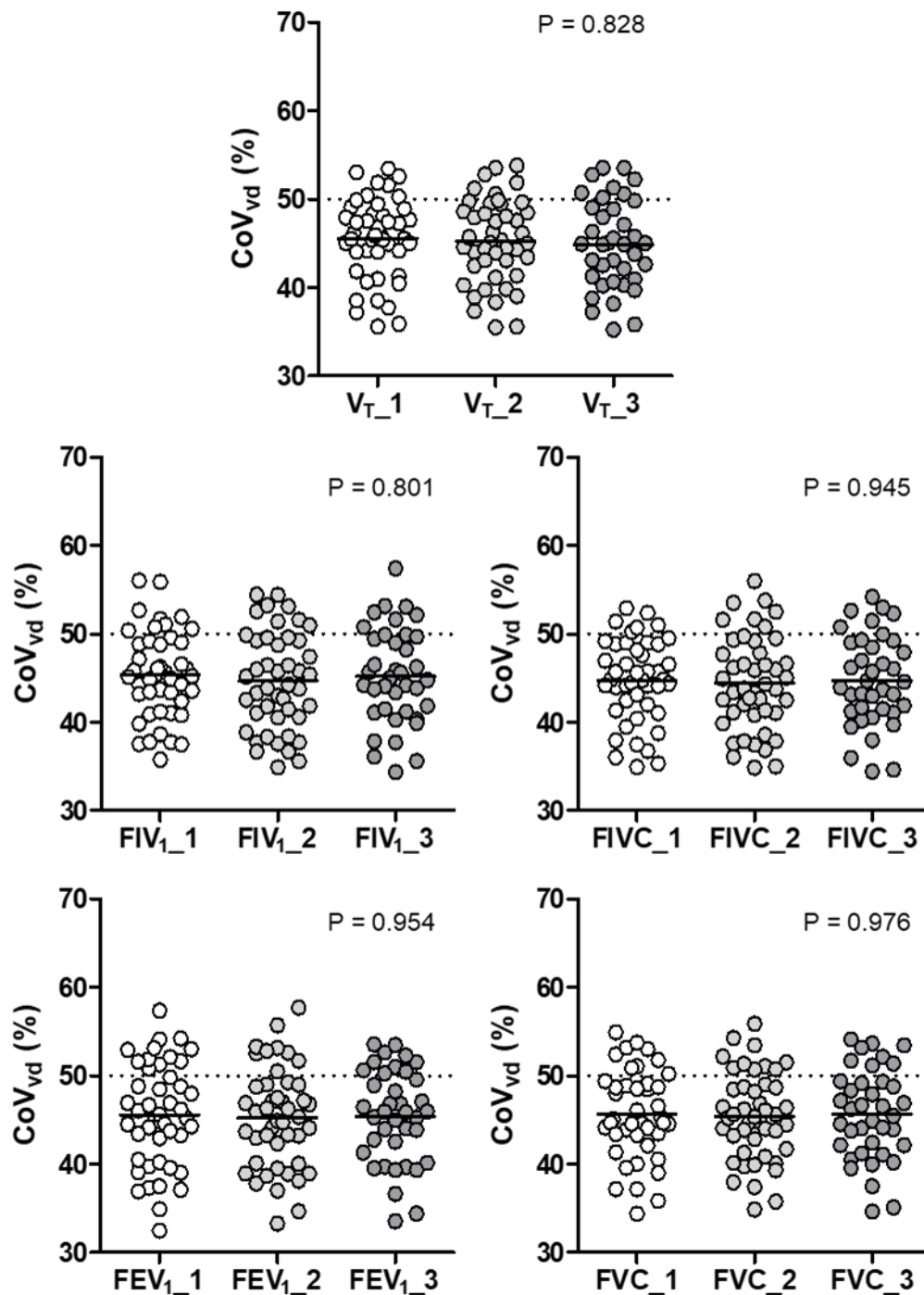
**Abbildung 14: Die rechtsseitige Ventilationsfraktion der regionalen Lungenfunktionsparameter ermittelt mit EIT bei COPD.** Dargestellt sind als Punkte die rechtsseitigen Ventilationsanteile (%) an der totalen Ventilation für alle untersuchten Patienten nach 3 Atemmanövern (weiß, grau, dunkelgrau). Die gestrichelte Linie markiert den rechtsseitigen Ventilationsanteil von 50%. Die schwarze Linie entspricht den Mittelwerten der rechtsseitigen Ventilationsfraktion des jeweiligen Manövers.  $V_T$ = Atemzugvolumen,  $FIV_1$ = forciertes inspiratorisches Volumen nach einer Sekunde,  $FIVC$ = forcierte inspiratorische Vitalkapazität,  $FEV_1$ = Einsekundenkapazität,  $FVC$ = Forcierte expiratorische Vitalkapazität.

### 3.2.4 Ventilationsschwerpunkt

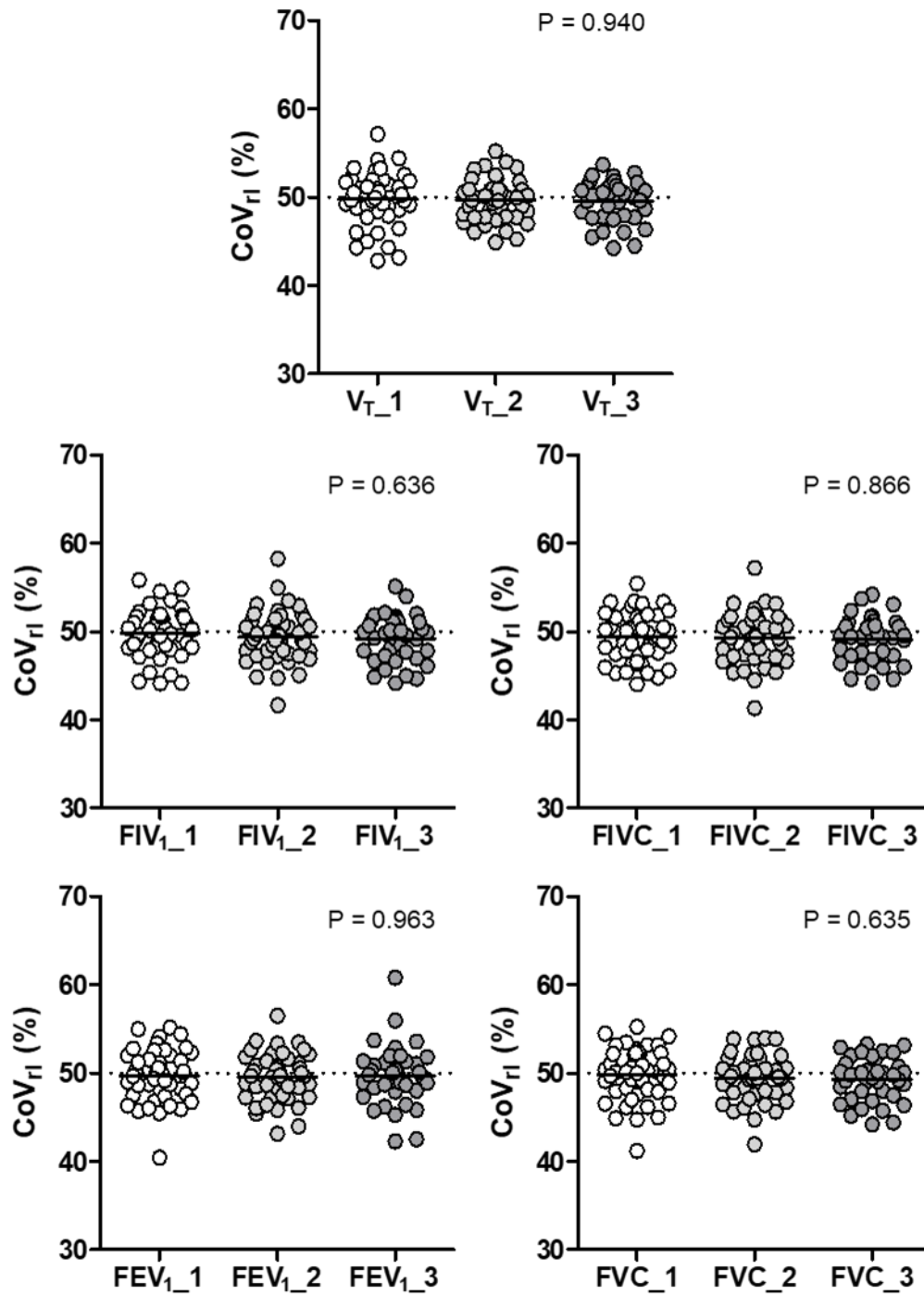
Zur sensitiveren Beschreibung der räumlichen Ventilationsverteilung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung wurde die Analyse in dieser Arbeit durch die Ermittlung des Ventilationsschwerpunktes (CoV) für alle 5 Lungenfunktionsparameter ergänzt. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 16 und 17 dargestellt-

Bei der Betrachtung aller Einzelwerte des  $CoV_{vd}$  bestätigt sich die große interindividuelle Streuung in ventrodorsaler Thoraxachse (Abb. 16), welche bereits bei der Analyse der DFrac beobachtet werden konnten. Die interindividuelle Streuung in Ausrichtung von rechts nach links fiel, entsprechend der RFrac, auch für den  $CoV_{rl}$  geringer aus (Abb. 17).

Ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte für den CoV war in beiden Thoraxachsen für alle 5 Lungenfunktionsparameter nach den Wiederholungen nicht erkennbar. Es bestand auch erneut kein Unterschied im Vergleich der  $V_T$  zu den forcierten Atemabschnitten ( $FIV_1$ ,  $FIVC$ ,  $FEV_1$ ,  $FVC$ ).



**Abbildung 15: Ventilationsschwerpunkt bei COPD in ventrodorsaler Ausrichtung.** Die Punkte stellen die Werte des Ventilationsschwerpunktes (CoV<sub>vd</sub>) in Prozent des Thoraxdurchmessers der untersuchten Patienten entlang der vertikalen Thoraxachse (Y-Achse) dar. 100% entspricht dem maximal dorsalen Thoraxabschnitt; 0% dem maximal ventralen Abschnitt. Die gestrichelte Linie markiert den Ventilationsschwerpunkt bei 50%. Die schwarze Linie entspricht den Mittelwerten des CoV<sub>vd</sub> des jeweiligen Lungenfunktionsparameters.



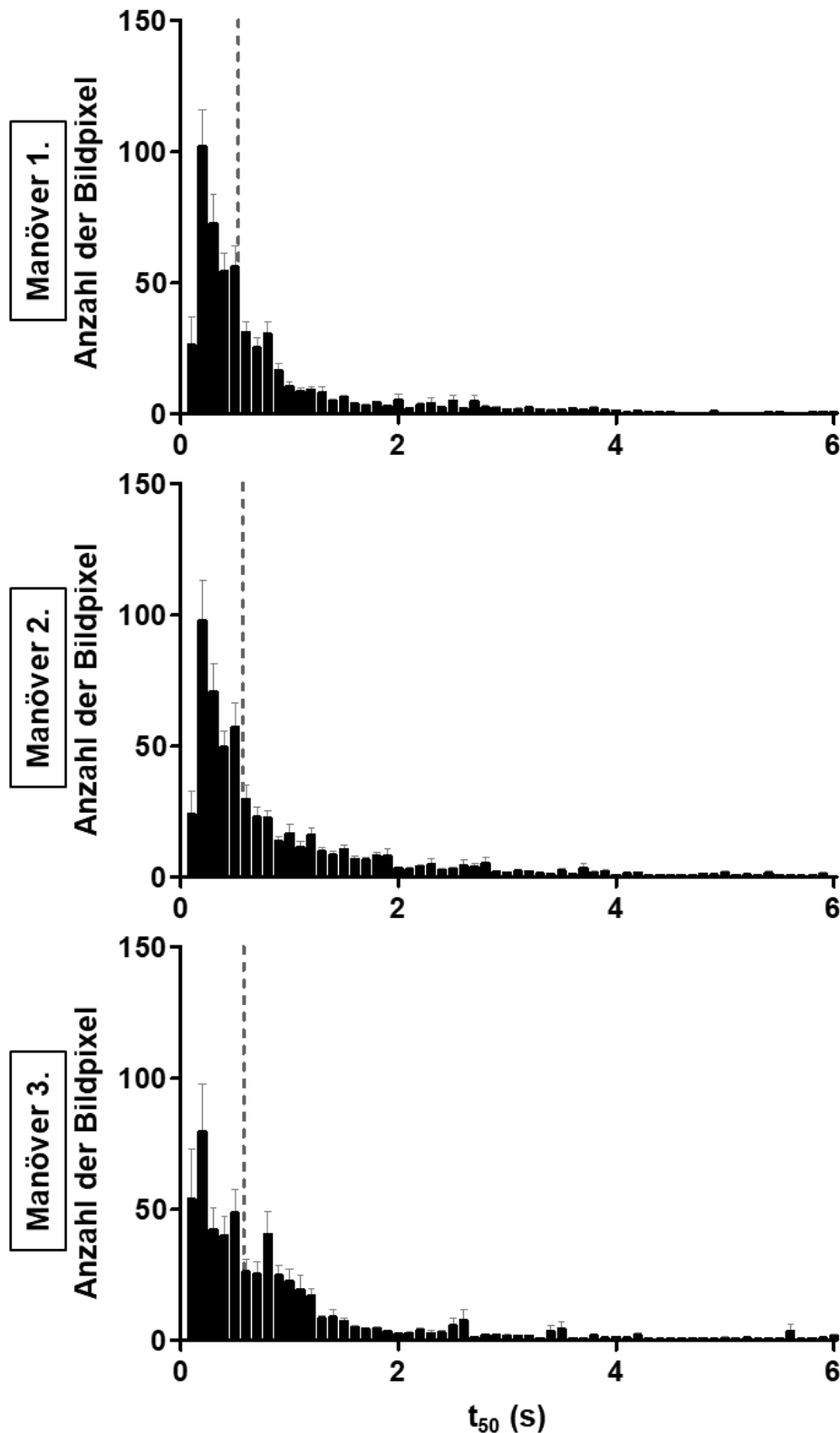
**Abbildung 16: Ventilationsschwerpunkt bei COPD auf horizontaler Achse.** Die Punkte stellen die Werte des Ventilationsschwerpunktes (CoV<sub>r1</sub>) in Prozent des Thoraxdurchmessers der untersuchten Patienten entlang der horizontalen Thoraxachse (Y-Achse) dar. 100% entspricht dem maximal linken Thoraxabschnitt; 0% dem maximal rechten Abschnitt. Die gestrichelte Linie markiert den Ventilationsschwerpunkt bei 50%. Die schwarze Linie entspricht den Mittelwerten der CoV<sub>r1</sub> des jeweiligen Lungenfunktionsparameters.

### 3.2.5 Regionale Expirationszeiten

Um auch einen Eindruck der zeitlichen Veränderungen des regionalen Luftgehaltes einer obstruktiv erkrankten Lunge zu erhalten, wurde in dieser Studie die Anzahl bestimmter Pixelwerte (Sekunden) für  $t_{50}$  und  $t_{75}$  nach 3 forcierten Expirationen in Histogrammen aufgetragen. Diese Ergebnisse sind in den Abbildungen 17 und 18 dargestellt.

Die Form der Histogramme mit der Anzahlverteilung zeigte sich im Vergleich zwischen den 3 wiederholten Forcierungen weder für  $t_{50}$  noch  $t_{75}$  deutlich verändert. Nach der 3. Wiederholung ließ sich lediglich eine geringe Abnahme des Peaks und eine etwas heterogenere Verteilung der Bildpixelwerte (Sekunden) für  $t_{50}$  beobachten. Der Median aller Pixelwerte für  $t_{50}$  sowie  $t_{75}$  unterschied sich nicht signifikant zwischen allen 3 Histogrammen.

Die Werte der Mediane für  $t_{50}$  zeigten sich mit 0,53 s, 0,57 s und 0,58 s im Vergleich mit den Medianen für  $t_{75}$  mit 1,62 s, 1,77 s und 1,66 s signifikant kleiner ( $P < 0.0001$ ). Außerdem war die Verteilung der Pixelwerte  $t_{75}$  deutlich heterogener als bei  $t_{50}$  und ein Peak ließ sich in den Histogrammen nicht mehr eindeutig erkennen.



**Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der  $t_{50}$ -Pixelwerte bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.** Die Anzahl der Bildpixel für  $t_{50}$ -Werte ist in Histogrammen für die 3 aufeinander folgenden Atemmanöver aufgetragen. Dargestellt sind die Mittelwerte für den jeweiligen  $t_{50}$  Wert und die Standardabweichung. Die gestrichelte Linie entspricht dem Median aller Bildwerte für  $t_{50}$ .  $t_{50}$  definiert die Zeit, die vergeht bis 50% der regionalen FVC ausgeatmet sind. s = Sekunden.



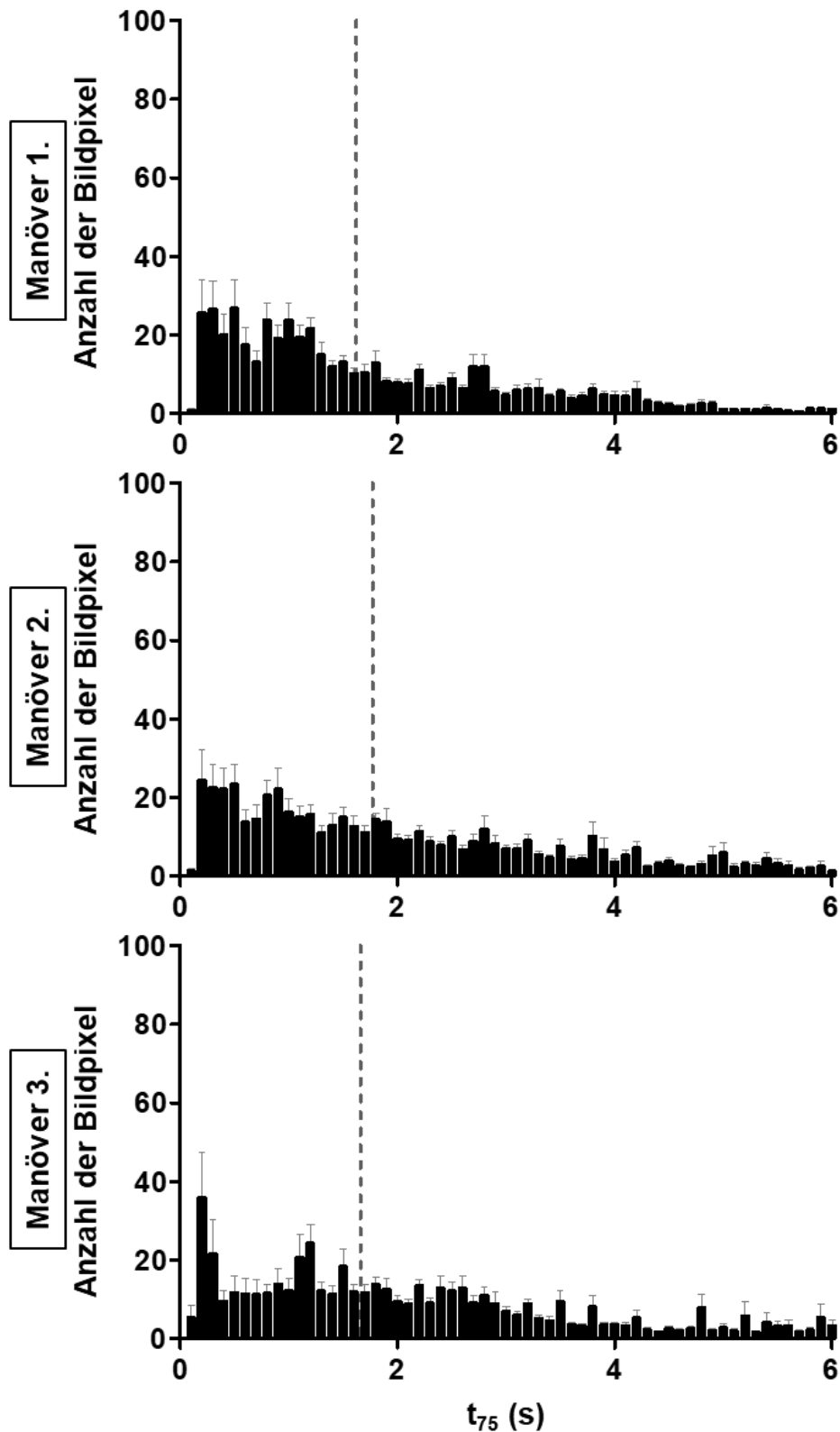


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der t<sub>75</sub>-Pixelwerte bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Die Anzahl der Bildpixel für t<sub>75</sub>-Werte ist in Histogrammen für die 3 aufeinander folgenden Atemmanöver aufgetragen. Dargestellt sind die Mittelwerte für den jeweiligen t<sub>75</sub>-Wert und die Standardabweichung. Die gestrichelte Linie entspricht dem Median aller Bildwerte für t<sub>75</sub>. t<sub>75</sub> definiert die Zeit, die vergeht bis 75% der regionalen FVC ausgeatmet sind. s = Sekunden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Studienergebnisse

#### 4.1.1 Globale Lungenfunktion

Durch die Berechnung der Z-Scores für die Lungenfunktionsparameter  $FEV_1/FVC$ ,  $FEV_1$ ,  $FVC$  gelang es die Kriterien für das Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung zu überprüfen und die Eignung der untersuchten Patientenpopulation in der vorliegenden Arbeit zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellungen zu bestätigen. Dies stellt die Voraussetzung dar, um im Folgenden mit der Analyse der Lungenfunktion mithilfe der EIT die COPD auf regionalem Niveau weiter zu charakterisieren.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der globalen Lungenfunktionsparameter zwischen den 3 Atemmanövern belegt werden, sodass das wiederholte Durchführen von Forcierungen scheinbar keinen Einfluss auf das Ventilationsvermögen bei obstruktiver Lungenerkrankung hatte. Eine Abnahme des Z-Scores für  $FEV_1$  wäre mit einer vermehrten Bronchokonstriktion zu assoziieren, welches in dieser Arbeit nicht festgestellt werden konnte. Der beobachtete leichte Anstieg der  $FVC$  bei unveränderter  $FEV_1$ , der jedoch nicht signifikant war, könnte einem Trainingseffektes nach mehrfacher Wiederholung eines Manövers entsprechen.

Im Gegensatz zur Spirometrie erlaubt die EIT-Technik mit ihren verschiedenen Betrachtungsmöglichkeiten einen differenzierteren Einblick, welche regionalen pulmonalen Veränderungen wiederholte forcierte Atemmanöver im Thorax eines Patienten mit COPD nach sich ziehen. Die Diskussionen der folgenden Kapitel sind dieser Klärung gewidmet.

## 4.1.2 Heterogenität der regionalen Lungenfunktion

Vogt und Kollegen beschrieben 2012 erstmals die Heterogenität der regionalen Lungenfunktion mittels CV-Berechnung bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung während der Spontanatmung und verglichen die Werte mit denen einer gesunden Population (Vogt et al. 2012). Daraus ergab sich der Eindruck, dass sich die Luft im Thorax erkrankter Patienten deutlich heterogener verteilt als bei gesunden Probanden. Der CV bewies seine Eignung als grober, aber robuster Parameter zur Beurteilung der heterogenen Ventilationsverteilung bei COPD. Die spirometrischen Untersuchungen erfolgten 2012 simultan zur EIT-Messung, was auch Grundlage des Studiendesigns dieser Arbeit war.

In dieser Studie erfolgte nun zur weiteren Beschreibung der regionalen Heterogenität bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung bei einer größeren Patientenpopulation die Untersuchung des CV sowie des GI-Index während verschiedener Ventilationsabschnitte nach Durchführung von 3 Atemmanövern. Die gewählten Abschnitte dienten der Untersuchung der regionalen Lungenfunktionsparameter  $V_T$ ,  $FIV_1$ ,  $FIVC$ ,  $FEV_1$  und  $FVC$ . Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Wiederholung der Atemmanöver keinen Einfluss auf die ermittelte Heterogenität der regionalen Ventilationsverteilung in verschiedenen Ventilationsabschnitten ( $V_T$ ,  $FIV_1$ ,  $FIVC$ ,  $FEV_1$ ,  $FVC$ ) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung nehmen. Des Weiteren nimmt der CV-Wert beim Vergleich der verschiedenen regionalen Lungenfunktionsparameter untereinander, z.B.  $V_T$  und  $FIV_1$ , ähnliche Werte an. Daraus lässt sich vermuten, dass sich die Heterogenität der regionalen Ventilation im Thorax dieser Patientenpopulation mittels EIT während verschiedener Phasen der Ventilation vergleichbar charakterisieren lässt. Besonderes Interesse weckt dabei die Tatsache, dass sich auf regionaler Ebene keine Veränderung zwischen ermittelter Ventilationsheterogenität bei ruhiger Tidalatmung und forcierter Atmung nachweisen lässt. Die Untersuchung des GI-Index als alternative Größe zur Beschreibung der heterogenen Verteilung der Luftgehaltes in der obstruktiv erkrankten Lunge zeigte ähnliche Resultate und bestätigte diese Erkenntnis. Entsprechend einer kürzlich durchgeführten Umfrage zur klinischen Relevanz verschiedener EIT-Parameter (Frerichs et al. 2019), bekräftigte somit

unsere Studie die Vergleichbarkeit der Erfassung der Ventilationsinhomogenität durch diese zwei EIT-Parameter.

### 4.1.3 Räumliche Ventilationsverteilung

Um eine Vorstellung von der räumlichen Ventilationsverteilung während der ruhigen Spontanatmung und forcierten Atemmanöver bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung zu erhalten, wurden die dorsale Ventilationsfraktion, die rechtsseitige Ventilationsfraktion als auch der Ventilationsschwerpunkt in unterschiedlicher Thoraxausrichtung ermittelt. Diese EIT-Größen erlauben eine sensitive, bettseitige Analyse der regionalen pulmonalen Veränderungen mit räumlicher Zuordnung ohne großen organisatorischen Aufwand und könnten damit eine geeignete Ergänzung der globalen spirometrischen Erfassung obstruktiver Ventilationsstörungen darstellen.

Die Bestimmung des CoV konnte bereits in vielen experimentellen sowie klinischen Studien seinen Nutzen zur Identifikation der vertikalen Position des Ventilationsschwerpunktes beweisen (Frerichs et al. 2006, Rooney et al. 2009, Tingay et al. 2014). So zeigte sich beispielsweise die Berechnung des CoV als sensitiver Index zur Beschreibung des Eröffnens atelektatischer Lungenareale während definierter PEEP (Positiv End-Expiratorischer Druck)-Manöver bei beatmeten Patienten (Luepschen et al. 2007). CoV-Analysen zur Untersuchung spontanatmender Patienten mit COPD während simultaner klassischer Spirometriemessungen existieren noch nicht. Bis jetzt wurde dieser Parameter vor allem während maschineller Beatmung analysiert.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass wiederholte Atemmanöver keinen Einfluss auf die Verschiebung des CoV bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung aufweisen, weder in ventro-dorsaler Ausrichtung noch entlang der horizontalen Thoraxachse. Auch während inspiratorischer oder expiratorischer Ventilationsabschnitte, repräsentiert durch die Untersuchung von  $V_T$ ,  $FIV_1$ ,  $FIVC$ ,  $FEV_1$  und  $FVC$ , ändert sich der Ventilationsschwerpunkt nicht signifikant. So scheinen auch die verschiedenen Phasen der Atmung die räumliche Ventilationsverteilung bei COPD nicht zu beeinflussen.

Bei der Untersuchung der dorsalen sowie rechtsseitigen Ventilationsfraktion ließ sich kein Einfluss von Manöverwiederholungen auf diese Art der Darstellung räumlicher Ventilationsverteilung belegen. Für die Verteilung der Luft während nacheinander folgender Respirationsabschnitte zeigten sich ebenfalls keine Veränderung. Somit bestätigen diese Ergebnisse die oben genannten Resultate des CoV.

Ergänzend wiesen die mittlere Werte der  $CoV_{vd}$  sowie der DFrac aller untersuchten Lungenfunktionsparameter unterhalb von 50% auf eine vermehrte Ventilation ventraler Thoraxabschnitte bei COPD während aller Respirationsphasen hin. Bei der Analyse der Ventilation zwischen rechter und linker Thoraxhälfte, deuten die Werte von annähernd 50 % bei  $CoV_{rl}$  als auch der RFrac auf eine gleichmäßige Luftverteilung im Brustkorb. Die Verteilung der ein- bzw. ausgeatmeten Luft in der Lunge scheint durch die pathologischen Prozesse im Lungengewebe in ventrodorsaler Ausrichtung ausgeprägter (auch interindividuell unterschiedlich) als in rechts-links Ausrichtung zu sein.

#### 4.1.4 Zeitliche Ventilationsverteilung

Um das hohe zeitliche Auflösungsvermögen der EIT im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren auszunutzen, erfolgte die Erfassung der regionalen Expirationszeiten bei chronisch obstruktiv Erkrankten. Diese Art der Analyse wurde 2012 in einer Studie um Vogt et al. erstmals beschrieben und in einer weiteren Arbeit bei der Untersuchung von Patienten mit COPD angewendet (Vogt et al. 2012, Vogt et al. 2016). Diese Vorstudien belegten die Eignung dieses EIT-Parameters zur Detektion der Ventilationsheterogenität bei dieser pulmonalen Pathologie und beschrieben im Vergleich zu gesunden Probanden eine heterogenere regionale Verteilung der Expirationszeiten. Entsprechend des Studiendesigns dieser Arbeit konnten somit auch die schnellen Änderungen des Luftgehaltes in einer Thoraxebene für 3 forcierte Expirationen mittels der Pixelwerte von  $t_{50}$  und  $t_{75}$  visualisiert werden. Zur übersichtlichen Darstellung erfolgte anschließend die Auftragung der Häufigkeiten der bestimmten Pixelzeitwerte in Form von Histogrammen.

Die Ergebnisse dieser zeitlichen Auswertung der Ventilationsverteilung ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen 3 wiederholten Forcierungen, weder für  $t_{50}$  noch für  $t_{75}$ . Bei COPD scheinen demzufolge nacheinander wiederholte Expirationen keinen deutlichen Einfluss auf die zeitabhängigen Veränderungen des pulmonalen Luftgehaltes zu nehmen. Da in unserer Studie die untersuchten forcierten Manöver nach einer Pause von 1-2 Minuten durchgeführt wurden, kann dadurch postuliert werden, dass keine regionale Überblähung bei wiederholten Untersuchungen vorhanden war.

Insgesamt betrachtet lieferten die zeitlichen Analysen eine heterogenere Verteilung sowie verlängerte Expirationszeiten bei der untersuchten Patientenpopulation im Vergleich mit erhobenen Daten anderer Studien bei Lungengesunden (Vogt et al. 2019). Während sich bei gesunden Probanden kaum ein Unterschied bei den Medianen für  $t_{50}$  und  $t_{75}$  findet (Vogt et al. 2012), lässt sich in dieser Arbeit ein signifikanter Anstieg der Mediane für  $t_{75}$  verglichen mit den Medianen für  $t_{50}$  beobachten.

## 4.2 Methodische Stärken und Schwächen der Studie

Für die vorliegende Arbeit wurde ein positives Votum der zuständigen Ethik-Kommission (World Medical Association 2013) eingeholt und die Vorgaben der World Medical Association Declaration of Helsinki wurden in allen Punkten eingehalten.

Bei der eingeschlossenen Patientenzahl handelt es sich nicht nur um eine ausreichende Stichprobengröße, um repräsentative Ergebnisse bezüglich der Untersuchung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung mithilfe der EIT zu erhalten, sondern um die bisher größte EIT-Studie zur COPD überhaupt und kann somit als „Referenz“-Population für zukünftige Studien herangezogen werden. Bereits veröffentlichte Studienergebnisse zu dieser Pathologie dienen als Grundlage der Überlegungen und Formulierung der Fragestellungen dieser Arbeit. Die klinische Datenerhebung erfolgte ausnahmslos prospektiv. Die gewonnenen Erkenntnisse dienen der ergänzenden Charakterisierung der COPD und dem Nutzen anschließender Studien, welche letztlich zu einem besseren Verständnis dieser Erkrankung führen soll. Frühzeitigere Erkennung und optimierte Therapie, einer der weltweit häufigsten Erkrankungen mit hohen Behandlungskosten, stellen das übergeordnete Ziel dar. Diese Arbeit lieferte erste Einsichten in die Ventilation bei COPD auf regionalem Niveau während seit Jahren etablierter Untersuchungsabläufe der Spirometrie zur Diagnostik der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Dabei bietet die EIT-Technik durch hohe Bildwiederholraten den entscheidenden Vorteil einer hohen zeitlichen Auflösung pulmonaler Impedanzänderungen während forcierter Atemmanöver, welches eine Bewertung dynamischer Lungenfunktion überhaupt erst ermöglicht.

Dennoch gibt es Einschränkungen dieser wissenschaftlichen Arbeit zu diskutieren. Der Altersdurchschnitt der untersuchten Patientenpopulation liegt bei 68 Jahren. Somit könnten altersabhängige Einflussfaktoren bei den Resultaten dieser Arbeit eine Rolle gespielt haben (Parraga et al. 2008). Genauso sind geschlechtsspezifische Veränderungen der Lungenmechanik nicht auszuschließen, da mehr Männer als Frauen eingeschlossen wurden.

Wo die Stärke der EIT-Technik in der zeitlich sensitiven Darstellung forcierter Ventilation liegt, stößt sie bei der räumlichen Abbildung an ihre Grenzen. Hier weisen andere etablierte bildgebende Verfahren, wie CT und MRT, eine bessere räumliche Auflösung auf. Detaillierte

anatomische Bewertungen können somit in dieser Arbeit nicht vorgenommen werden. Ihre Legitimation erhält die EIT an dieser Stelle durch ihre fehlende Invasivität und Strahlungsexposition verbunden mit einfacher apparativer Umsetzung.

Eine eingeschränkte räumliche Abbildung der Ventilationsverteilung findet sich auch in kranio-kaudaler Richtung, da die Höhe der Anbringung der Messelektroden während einer EIT-Messung lediglich die Impedanzänderungen eines einzelnen Thoraxquerschnitts auflöst (Reifferscheid et al. 2011, Krueger-Ziolek et al. 2015), jedoch immerhin als zweidimensionale Projektion einer dreidimensionalen ellipsoiden Thoraxebene (Rabbani et al. 1996) (siehe auch Kapitel 2.3.3). Des Weiteren könnten starke Thoraxausdehnungen während der forcierten Lungenfunktionstests zu Artefakten in den rekonstruierten Bildern führen. Studien weisen darauf hin, dass bereits spontane Bewegung und veränderte Körperhaltung zu anderen Messergebnissen führen können (Vogt et al. 2016a). Es gibt auch Hinweise darauf, dass bei der Anwendung elastischer Elektrodengürtel, die Ergebnisse der konventionellen Lungenfunktion beeinflusst werden (Zhang et al. 2020). Durch die Verwendung einzelner haftender Elektroden in dieser Arbeit wurde der mögliche Einfluss eines Gürtels auf die Ergebnisse ausgeschlossen und zusätzlich das Verrutschen der Elektrodenposition bei unvermeidbaren Körperbewegungen während des Untersuchungsablaufs verhindert. Alle untersuchten Patienten wurden des Weiteren zuvor aufgeklärt, die definierte Sitzposition (Kapitel 2.5), wenn möglich, während der Vermessungen einzuhalten. Ansätze zur Lösung des räumlichen Defizits wurden bereits entwickelt (Schulcke et al 2016).



### 4.3 Beantwortung der Fragestellung, Schlussfolgerung

Die vorliegende wissenschaftliche Abhandlung beantwortet relevante Fragestellungen, wenn die EIT-Technik zukünftig als simultane Ergänzung zu globalen Lungenfunktionstests durch Erfassung regionaler Aspekte zur Diagnostik der COPD beitragen und den Einzug in den klinischen Alltag finden soll. Diese Arbeit knüpft an bereits veröffentlichte Studien zur Untersuchung der chronisch obstruktiver Lungenerkrankung während der Spontanatmung mithilfe der EIT an. Sie schließt die Lücke, welche durch die fehlende Existenz von Analysen entsteht, welche das Verständnis pulmonaler Veränderungen während klassischer spirometrischer Untersuchungsabläufe mit wiederholten Forcierungen auf regionaler Ebene weiterentwickelt. Diese Studie liefert erstmals eine ausführliche und systematische Charakterisierung der regionalen Lungenfunktion während unterschiedlicher Atmungsformen, d.h. nicht nur zur forcierten Expiration, sondern darüber hinaus auch zur forcierten Inspiration und ruhiger Atmung. Des Weiteren erfolgen in dieser Abhandlung erste Analysen zur räumlichen Ventilationsverteilung in verschiedenen Thoraxachsen (CoV, Fraktionen) neben der Bestimmung des Grades der Inhomogenität (CV, GI) bei COPD. Im Folgenden werden, die eingangs gestellten Fragen in gleicher Reihenfolge beantwortet.

Nach Durchführung wiederholter forcierter Atemmanöver zeigt sich kein Einfluss auf die Heterogenität und andere räumliche Aspekte der Ventilationsverteilung auf regionalem Niveau bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Dies wurde anhand der verschiedenen EIT-Messgrößen, wie dem Variationskoeffizienten, dem globalen Inhomogenitätsindex, der dorsalen sowie rechtsseitigen Ventilationsfraktion und dem Ventilationsschwerpunkt in vertikaler sowie horizontaler Auswertung, belegt.

Mithilfe der Berechnung regionaler Expirationszeiten der FVC konnte gezeigt werden, dass die Wiederholungen typischer Atemmanöver keinen Einfluss auf die zeitliche Ventilationsverteilung auf regionaler Ebene nehmen.

Es existieren auch keine nachweislichen Unterschiede regionaler Ventilation während der ruhigen Spontanatmung oder forcierter Atmung. Bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung scheint es insgesamt möglich zu sein, eine Information über pathologisch

veränderte regionale Lungenfunktion während der unterschiedlichen Phasen der Atmung (Ruheatmung, Inspiration, Expiration) mittels EIT zu generieren.

Die Beantwortung der Fragestellungen der vorliegenden Arbeit erlaubt einen Einblick in die regionale Lungenmechanik eines obstruktiv erkrankten Patienten während etablierter Diagnostikverfahren. Darüber hinaus ergeben sich weitere Schlussfolgerungen. Da sich bei allen Erkenntnissen aus unterschiedlichen Gesichtspunkten kein Einfluss wiederholter Forcierungen sowie kein Unterschied zwischen verschiedenen Phasen der Atmung, insbesondere im Vergleich zur Ruheatmung, zeigen ließ, führt das zur Hypothese, ob die Durchführung von anstrengenden forcierten Manöverwiederholungen überhaupt notwendig und sinnvoll ist. Mit Wiederholungen von klassischen Forcierungen bei regionaler Betrachtung der Lungenfunktion mithilfe der EIT können somit keine zusätzlichen Informationen im Rahmen der Diagnostik gewonnen werden. Darüber hinaus geben die Ergebnisse dieser Arbeit den Hinweis, ob überhaupt die Notwendigkeit zur Durchführung von forcierten Atemmanövern besteht, um eine zuverlässige Information über die Ventilationsheterogenität zu erhalten, welche bereits während der ruhigen Atmung gewonnen werden können.

## 5 Zusammenfassung

Bei der Spirometrie handelt es sich um ein etabliertes Verfahren mit viel klinischer Erfahrung und dem Goldstandard bei der Diagnostik obstruktiver Lungenfunktionsstörungen. Ein großes Defizit bleibt jedoch bei der fehlenden Abbildung der Ventilation auf regionalem Niveau sowie die Abhängigkeit von der Mitarbeit der Patienten bestehen. Hier könnte die EIT zukünftig eine tragende Rolle durch die ergänzende Untersuchung regionaler Lungenfunktion während der Spontanatmung spielen. Diese Technik bietet die Vorzüge eines bildgebenden Verfahrens ohne Invasivität oder Strahlungsexposition. Zusätzlich bedarf es für die Verwendung eines geringen apparativen Aufwandes, welches heute eine zwingende Voraussetzung für den Einsatz im klinischen Alltag ist.

In dieser Arbeit ist es mithilfe der simultanen EIT-Messung neben etablierter Spirometrie gelungen, die regionale Lungenfunktion bei 53 Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung weiter zu charakterisieren. Es kamen dazu unterschiedliche Messgrößen der EIT zur Anwendung, welche bereits in Studien, vor allem bei beatmeten Patienten, ihre Eignung unter Beweis gestellt haben. Die Heterogenität der Ventilationsverteilung wurde durch die Berechnung des Variationskoeffizienten sowie des globalen Inhomogenitätsindex beschrieben. Räumliche Aspekte der Luftverteilung im Brustkorb können mit definierten Ventilationsfraktionen sowie nach Ermittlung des Ventilationsschwerpunktes nachgewiesen werden. Die untersuchten Patienten zeigten eine hohe interindividuelle Variabilität der Ventilationsverteilung in der ventrodorsalen, jedoch nicht in der rechts-links Ausrichtung. Die Berechnungen der einzelnen Charakteristika erfolgte für verschiedene Ventilationsabschnitte (Ruheatmung, Inspiration, Expiration) aus den funktionellen EIT-Bildern der regionalen Lungenfunktionsparametern (Atemzugvolumen, forciertes inspiratorisches Volumen nach einer Sekunde, forcierte inspiratorische Vitalkapazität, Einsekundenkapazität, forcierte expiratorische Vitalkapazität). Entsprechend des Studiendesigns wurden die Werte für 3 Wiederholungen leitlinienkonformer Atemmanöver ermittelt. Die herausragende hohe zeitliche Auflösung der EIT in der Darstellung von regionalen pulmonalen Veränderungen im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren wurde durch die Erfassung regionaler Expirationszeiten ausgeschöpft.

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit konnte belegt werden, dass weder die räumliche noch die zeitliche Verteilung der Luft im Thorax eines obstruktiv Erkrankten durch Wiederholung etablierter Atemmanöver signifikant beeinflusst wird. Auch die Informationen aus der Analyse der oben genannten Parameter für die In- und Expiration unterschieden sich kaum. Des Weiteren fanden sich ähnliche Resultate im Vergleich der ruhigen Tidalatmung mit den anstrengenden Wiederholungen forcierter Atmung. Dies gibt den Hinweis, dass zukünftig mithilfe der EIT eine manöverfreie Erfassung der regionalen Lungenfunktion möglich wäre.

Somit zeigt diese Arbeit, dass die EIT bei der Untersuchung der Spontanatmung bei obstruktiv erkrankten Patienten durchaus Potential besitzt und weitere Entwicklungen in diesem Einsatzbereich eine Aussicht auf eine verbesserte Diagnostik und letztlich frühzeitigere Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung erlauben.

## 6 Literaturverzeichnis

Adler A., Arnold J.H., Bayford R., Borsic A., Brown B., Dixon P., Faes T.J.C., Frerichs I., Gagnon H., Gärber Y., Grychtol B., Hahn G., Lionheart W.R.B., Malik A., Patterson R.P., Stocks J., Tizzard A., Weiler N., Wolf G.K.(2009): GREIT: a unified approach to 2D linear EIT reconstruction of lung images. *Physiol. Meas.* 30, 35-55

Becher T., Rostalski P., Kott M., Adler A., Schadler D., Weiler N., Frerichs I.(2017): Global and regional assessment of sustained inflation pressure-volume curves in patients with acute respiratory distress syndrome. *Physiol. Meas.* 38, 1132-1144

Bösch D., Criée C.P.(2013): Lungenfunktionsprüfung – Durchführung-Befundung-Interpretation. Springer 3. Auflage, Berlin

Boone K., Barber D., Brown B.(1997): Imaging with electricity: report of the European Concerted Action on Impedance Tomography. *J Med. Eng. Technol.* 21, 201-232

Brown B. H., Barber D.C., Seagar A.D.(1985): Applied potential tomography: possible clinical applications. *Clin. Phys. Physiol. Meas.* 6, 109-121

Brown B. H., Barber D.C.(1987): Electrical impedance tomography; the construction and application to physiological measurement of electrical impedance images. *Med. Prog. Technol.* 13, 69-75

Criée C. P., Baur X., Berdel D., Bösch D., Gappa M., Haidl P., Husemann K., Jörres R.A., Kabitz H.J., Kardos P., Köhler D., Magnussen H., Merget R., Mitfessel H., Nowak D., Ochmann U., Schürmann W, Smith H.J., Sorichter S., Voshaar T, Worth H.(2015): Leitlinie zur Spirometrie. *Pneumologie* 69, 147-164

Dargaville P.A., Rimensberger P.C., Frerichs I.(2010): Regional tidal ventilation and compliance during a stepwise vital capacity manoeuvre. *Intensive Care Med.* 36, 1953-1961

Frerichs I., Hahn G., Golisch W., Kurpitz M., Burchardi H., Hellige G.(1998): Monitoring perioperative changes in distribution of pulmonary ventilation by functional electrical impedance tomography. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 42, 721–726

Frerichs I. (2001): Elektrische Impedanztomographie – ein nicht-invasives Verfahren zum Monitoring der regionalen Lungenventilation Experimentelle und klinische Untersuchungen. *Med. Habil.*, Göttingen

Frerichs I. (2004): Elektrische Impedanztomographie – ein Verfahren zur Überwachung der regionalen Lungenfunktion (Electrical Impedance Tomography – a Method for Monitoring Regional Lung Function. *tm – Technisches Messen/Sensoren, Geräte, Systeme*, 71, 519-526

Frerichs I., Dargaville P.A., van Genderingen H., Morel D.R., Rimensberger P.C.(2006): Lung volume recruitment after surfactant administration modifies spatial distribution of ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174, 772–79

Frerichs I., Zhao Z., Becher T., Zabel P., Weiler N., Vogt B.(2016): Regional lung function determined by electrical impedance tomography during bronchodilator reversibility testing in patients with asthma. *Physiol. Meas.* 37, 698-712

Frerichs I., Amato M.B., van Kaam A.H., Tingay D.G., Zhao Z., Grychtol B., Bodenstein M., Gagnon H., Bohm S.H., Teschner E., Stenqvist O., Mauri T., Torsani V., Camporota L., Schibler A., Wolf G.K., Gommers D., Leonhardt S., Adler A.(2017): Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax* 72, 83-93

Frerichs I., Becher T.(2019): Chest electrical impedance tomography measures in neonatology and paediatrics-a survey on clinical usefulness. *Physiol. Meas.* 40, 054001

Frerichs I., Zhao Z., Becher T.(2020): Simple Electrical Impedance Tomography Measures for the Assessment of Ventilation Distribution. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 201, 386–388

Geddes L.A., Baker L.E.(1967): The specific resistance of biological material—A compendium of data for the biomedical engineer and physiologist. *Medical and biological engineering* 5, 271-293

Guerin C., Frerichs I.(2014): Getting a better picture of the correlation between lung function and structure using electrical impedance tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 190, 1186-1187

Hinz J., Neumann P., Dudykevych T., Andersson L.G., Wrigge H., Burchardi H., Hedenstierna G.(2003): Regional ventilation by electrical impedance tomography: a comparison with ventilation scintigraphy in pigs. *Chest* 124, 314-322

Kobylianskii J., Murray A., Brace D., Goligher E., Fan E. (2016): Electrical impedance tomography in adult patients undergoing mechanical ventilation: A systematic review. *Crit. Care Med.* 35, 33-50

Krueger-Ziolek S., Schullcke B., Kretschmer J., Muller-Lisse U., Moller K., Zhao Z.(2015): Positioning of electrode plane systematically influences EIT imaging. *Physiol. Meas.* 36, 1109-1118

Krueger-Ziolek S., Schullcke B., Zhao Z., Gong B., Naehrig S., Müller-Lisse U., Moeller K.(2016): Multi-layer ventilation inhomogeneity in cystic fibrosis. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 233, 25-32

Kunst P. W. A., Noordegraaf A.V., Hoekstra O.S., Postmus P.E., de Vries P.M.J.M.(1998): Ventilation and perfusion imaging by electrical impedance tomography: a comparison with radionuclide scanning. *Physiol. Meas.* 19, 481-490

Lehmann S., Leonhardt S., Ngo C., Bergmann L., Ayed I., Schrading S., Tenbrock K.(2016): Global and regional lung function in cystic fibrosis measured by electrical impedance tomography. *Pediatr. Pulmonol.* 51, 1191-1199

Liu S., Tan L., Möller K., Frerichs I., Yu T., Liu L., Huang Y., Guo F., Xu J., Yang Y., Qiu H., Zhao Z.(2016): Identification of regional overdistension, recruitment and cyclic alveolar collapse with electrical impedance tomography in an experimental ARDS model. *Crit. Care* 20, 119

Lowhagen K., Lundin S., Stenqvist O.(2010): Regional intratidal gas distribution in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome – assessed by electric impedance tomography. *Minerva. Anesthesiol.* 76, 1024-1035

Luepschen H., Meier T., Grossherr M., Leibecke T., Karsten J., Leonhardt S.(2007): Protective ventilation using electrical impedance tomography. *Physiol. Meas.* 28, 247-S260

Mauri T., Eronia N., Abbruzzese C., Marcolin R., Coppadoro A., Spadaro S., Patroniti N., Bellani G., Pesenti A.(2015): Effects of sigh on regional lung strain and ventilation heterogeneity in acute respiratory failure patients undergoing assisted mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 43, 1823-1831

Miller M. R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J.(2005): Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 26, 319-338

Norberg P., Persson H.L., Schmekel B., Carlsson G.A., Wahlin K., Sandborg M., Gustafsson A.(2014): Does quantitative lung SPECT detect lung abnormalities earlier than lung function tests? Results of a pilot study. *EJNMMI Res.* 4, 39

Parraga G., Mathew L., Etemad-Rezai R., McCormack D.G., Santyr G.E.(2008): Hyperpolarized 3He magnetic resonance imaging of ventilation defects in healthy elderly volunteers: initial findings at 3.0 Tesla. *Acad. Radiol.* 15, 776-85

Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R, Coates A., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J.(2005): Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 26, 948-968

Quanjer P. H., Stanojevic S., Cole T.J., Baur X., Hall G.L., Culver B.H., Enright P.L., Hankinson J.L., Ip M.S., Zheng J., Stocks J.(2012): Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 40, 1324-1343

Quanjer P.H., Pretto J.J., Brazzale D.J., Boros P.W.(2014): Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur. Respir. J.* 43, 505-512

Rabbani K. S., Hassan M., Kiber A.(1996): 3D object localization using EIT measurements at two levels. *Physiol. Meas.* 17, 189-199

Ramanathan K., Mohammed H., Hopkins P., Corley A., Caruana L., Dunster K., Barnett A.G., Fraser J.F.(2016): Single-lung transplant results in position dependent changes in regional ventilation: an observational case series using electrical impedance tomography. *Can. Respir. J.*, 2471207

Reifferscheid F., Elke G., Pulletz S., Gawelczyk B., Lautenschlager I., Steinfath M., Weiler N., Frerichs I.(2011): Regional ventilation distribution determined by electrical impedance tomography: reproducibility and effects of posture and chest plane. *Respirology.* 16, 523-31

Richard J. C., Pouzot C., Gros A., Tourevieille C., Lebars D., Lavenne F., Frerichs I., Guerin C. (2009): Electrical impedance tomography compared to positron emission tomography for the measurement of regional lung ventilation: an experimental study. *Crit. Care.* 13, R82

Rigaud B., Morucci J.P., Chauveau N.(1996): Bioelectrical impedance techniques in medicine. Part I: Bioimpedance measurement. Second section: impedance spectrometry. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 24, 257-351

Rooney D., Friese M., Fraser J.F., Dunster K.R., Schibler A.(2009): Gravity-dependent ventilation distribution in rats measured with electrical impedance tomography. *Physiol. Meas.* 30, 1075-85

Schullcke B., Krueger-Ziolek S., Gong B., Mueller-Lisse U., Moeller K.(2016): Compensation for large thorax excursions in EIT imaging. *Physiol. Meas.* 37, 1605-23

Tingay D.G., Wallace M.J., Bhatia R., Schmölzer G.M., Zahra V.A., Dolan M.J., Hooper S.B., Davis P.G. (2014): Surfactant before the first inflation at birth improves spatial distribution of ventilation and reduces lung injury in preterm lambs. *J. Appl. Physiol.* 116, 251–8

Ukere A., Marz A., Wodack K.H., Trepte C.J., Haese A., Waldmann A.D., Bohm S.H., Reuter D.A.(2016): Perioperative assessment of regional ventilation during changing body positions and ventilation conditions by electrical impedance tomography. *Br. J. Anaesth.* 117, 228-235

Vogelmeier C., Buhl R., Burghuber O., Criée C.P., Ewig S., Godnic -Cvar J., Hartl S., Herth F., Kardos P., Kenn K., Nowak D., Rabe K.F., Studnicka M., Watz H., Welte T., Windisch W., Worth H.(2018):



Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 72, 253-308

Vogt B., Elke G., von Bismarck P., Ankermann T., Weiler N., Frerichs I.(2012): Regional pulmonary function testing by electrical impedance tomography in healthy children and children with asthma. *European Respiratory Journal* 40 (Suppl 56)

Vogt B., Pulletz S., Elke G., Zhao Z., Zabel P., Weiler N., Frerichs I. (2012): Spatial and temporal heterogeneity of regional lung ventilation determined by electrical impedance tomography during pulmonary function testing. *J. Appl. Physiol.* 113, 1154-61

Vogt B., Zhao Z., Falkenberg C., Ankermann T., Kaak I., Weiler N., Frerichs I.(2013): Differences in regional pulmonary function between children with cystic fibrosis and healthy children determined by electrical impedance tomography." *Eur. Respir. J.* 42, 3596

Vogt B., Zhao Z., Zabel P., Weiler N., Frerichs I.(2016): Regional lung response to bronchodilator reversibility testing determined by electrical impedance tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 311, L8-L19

Vogt B., Mendes L., Chouvarda I., Perantoni E., Kaimakamis E., Becher T., Weiler N., Tsara V., Paiva R. P., Maglaveras N., Frerichs I.(2016a): Influence of torso and arm positions on chest examinations by electrical impedance tomography. *Physiol. Meas.* 37, 904-21

Vogt B., Deuss K., Hennig V., Zhao Z., Lautenschlager I., Weiler N., Frerichs I.(2019): Regional lung function in nonsmokers and asymptomatic current and former smokers. *ERJ Open Res.* 5

World Health Organization (2017): Diagnosis of COPD. Von <http://www.who.int/respiratory/copd/diagnosis/en/>, [05/09/2017]. abgerufen.

World Medical Association (2013): World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama* 310, 2191-2194

Zhang N., Jiang H., Zhang C., Li Q., Li Y., Zhang B., Deng J., Niu G., Yang B., Frerichs I., Moeller K., Fu F., Zhao Z.(2020): The influence of an electrical impedance tomography belt on lung function determined by spirometry in sitting position. *Physiol. Meas.* 41, 044002

Zhao Z., Möller K., Steinmann D., Frerichs I., Guttman J.(2009): Evaluation of an electrical impedance tomography-based Global Inhomogeneity Index for pulmonary ventilation distribution. *Intensive Care Med.* 35, 1900-1906

Zhao Z., Fischer R., Frerichs I., Muller-Lisse U., Moller K.(2012): Regional ventilation in cystic fibrosis measured by electrical impedance tomography. *J. Cyst. Fibros.* 11, 412-418

Zhao Z., Muller-Lisse U., Frerichs I., Fischer R., Moller K.(2013): Regional airway obstruction in cystic fibrosis determined by electrical impedance tomography in comparison with high resolution CT. *Physiol. Meas.* 34, N107-114

Zick G., Elke G., Becher T., Schädler D., Pulletz S., Freitag-Wolf S., Weiler N., Frerichs I.(2013): Effect of PEEP and tidal volume on ventilation distribution and end-expiratory lung volume: a prospective experimental animal and pilot clinical study. *PLoS One* 8; e72675

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Publikationen mit thorakaler Anwendung der EIT in PubMed von 1983 bis 2019. ....	5
Abbildung 2: Darstellung eines Messzyklus bei der EIT-Untersuchung. ....	13
Abbildung 3: Schematische Zeichnung mit den Äquipotentiallinien nach regionaler Impedanzänderung. ....	14
Abbildung 4: Exemplarische Darstellung der regionalen Volumen-Zeit-Kurven aus einer EIT-Messung. ....	16
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Generierung eines funktionellen EIT-Bildes. ....	17
Abbildung 6: Beispiel für die Anbringung der einzeln verbundenen Elektroden am Thorax eines Patienten. ....	19
Abbildung 7: Studienprotokoll. ....	20
Abbildung 8: Schematische Darstellung einer Volumen-Zeit-Kurve. ....	23
Abbildung 9: Beispielhafte Darstellung des CoV in ventrodorsaler Ausrichtung und Abgrenzung zur dorsalen Ventilationsfraktion. ....	26
Abbildung 10: Z-Scores der globalen Lungenfunktionsparameter. ....	30
Abbildung 11: Heterogenität der regionalen Ventilationsverteilung anhand des Variationskoeffizienten (CV) für verschiedene regionale Lungenfunktionsparameter ermittelt mit EIT. ....	32
Abbildung 12: Heterogenität der regionalen Ventilationsverteilung anhand des globalen Inhomogenitätsindex (GI) für verschiedene regionale Lungenfunktionsparameter ermittelt mit EIT. ....	34
Abbildung 13: Die dorsale Ventilationsfraktion der regionalen Lungenfunktionsparameter ermittelt mit EIT bei COPD. ....	36
Abbildung 14: Die rechtsseitige Ventilationsfraktion der regionalen Lungenfunktionsparameter ermittelt mit EIT bei COPD. ....	37
Abbildung 15: Ventilationschwerpunkt bei COPD in ventro-dorsaler Ausrichtung. ....	39

Abbildung 16: Ventilationsschwerpunkt bei COPD auf horizontaler Achse. . . . .	40
Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der $t_{50}$ -Pixelwerte bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. . . . .	42
Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der $t_{75}$ -Pixelwerte bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. . . . .	43

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Biometrische Daten der Patienten und Patientinnen. . . . .	18
---	----

## 7.3 Patienteninformation

UNIVERSITÄTSKLINIKUM SCHLESWIG-HOLSTEIN

CAMPUS KIEL

KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND OPERATIVE INTENSIVMEDIZIN

KOMM. DIREKTOR: PROF. DR. MED. M. STEINFATH

ARNOLD-HELLER-STR. 3, HAUS 12, 24105 KIEL, TEL.: 0431-597-2991

KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I, ABTEILUNG PNEUMOLOGIE

DIREKTOR: PROF. DR. MED. S. SCHREIBER

ARNOLD-HELLER-STR. 3, HAUS 6, 24105 KIEL, TEL.: 0431-597-1393

### **Information für Patienten**

über die Teilnahme an der klinischen Untersuchung:

#### **„Regionale Lungenfunktion**

**bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)**

**ermittelt mit elektrischer Impedanztomographie“.**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit wären, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Untersuchung (Studie) teilzunehmen. Wissenschaftliche Untersuchungen

dienen der Erforschung von Krankheiten und der Entwicklung neuer Therapien. Die Teilnahme an einer solchen Untersuchung ist rein freiwillig. Sie werden also nur einbezogen, wenn Sie schriftlich dazu Ihre Einwilligung erklären.

### **Was Sie bereits kennen?**

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) werden in regelmäßigen Zeitabständen Lungenfunktionsuntersuchungen zur Überprüfung des Krankheitsverlaufs und der Effektivität der Therapie durchgeführt. Sie finden, wie Sie es bereits kennen, routinemäßig mittels Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie in sitzender Position statt. Während dieser Untersuchungen werden Sie immer nach einer Phase der spontanen Ruheatmung aufgefordert, bestimmte Atemmanöver durchzuführen, bevor Sie wieder normal ruhig atmen dürfen. Hier werden die Lungenvolumina, -flüsse- und -drücke am Mundstück während tiefer Ein- und Ausatmung gemessen und geben dann Ihre Lungenfunktion wieder. Beide Methoden sind seit Jahren etabliert.

### **Was ist neu?**

Zusätzlich zu diesen Untersuchungen soll eine Untersuchung mittels elektrischer Impedanztomographie (EIT) durchgeführt werden. Diese soll parallel zu der Spirometrie stattfinden, so dass sich der für Sie gewohnte Untersuchungsablauf von der geplanten neuen Untersuchung kaum unterscheidet. Es werden keine zusätzlichen Medikamente oder invasive Messverfahren verwendet.

### **Wie funktioniert das?**

EIT ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, das im Gegensatz zu der Röntgen-Aufnahme vom Brustkorb oder der Computertomographie (CT) ohne Strahlenbelastung arbeitet. Das EIT-Gerät ist zugelassen, die Messungen sind unschädlich. Das Messprinzip basiert auf der Bestimmung des elektrischen Widerstandes an der Körperoberfläche. Für die Untersuchung werden Ihnen 16

konventionelle EKG-Elektroden um den Brustkorb aufgeklebt. Dasselbe Prinzip wie bei EIT wird z.B. vom Lügendetektor oder von persönlichen Waagen mit Körperfettanteil-Analyse verwendet, in der Medizin wird es auch bereits bei der Herzparameterbestimmung (Impedanzkardiographie) genutzt. Die EIT kann die Lunge abbilden und Ihre regionale Lungenbelüftung bestimmen.

### **Warum wird es gemacht?**

Um dieses EIT-Verfahren bei COPD-Patienten zu etablieren und Ihnen zukünftig optimale Untersuchungsmethoden zu ermöglichen und um die notwendige Therapie zu optimieren, sind Daten aus den Untersuchungen von COPD-Patienten erforderlich, die wir später mit lungengesunden Probanden vergleichen und die Unterschiede wissenschaftlich ausarbeiten.

### **Wie lange dauert es?**

Sofern Sie sich entschließen, an dieser Untersuchung teilzunehmen, kommt an zusätzlichen Belastungen nur das Anbringen der EKG-Elektroden vor der Untersuchung auf Sie zu. Die Dauer der Untersuchung verlängert sich somit um ca. 5-7 Minuten.

### **Was Sie noch wissen sollten.**

Die Durchführung der Untersuchung wurde von einer unabhängigen, zuständigen Ethikkommission hinsichtlich ethischer und juristischer Bedenken geprüft und es wurde ein positives Votum erteilt. Diese Ethikkommission sah keine Bedenken für die Durchführung der Untersuchung.

Die Teilnahme an der Untersuchung ist absolut freiwillig, Sie können die Teilnahme jederzeit widerrufen, ohne dass Sie dadurch hinsichtlich der medizinischen Weiterversorgung benachteiligt werden.

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an folgende Ärzte, die diese Untersuchung betreuen:

Frau Dr. B. Vogt (Pieper 6301131)

Herr Dr. L. Balke (Pieper 630594)

Frau L. Lasarow (Pieper 630964)

Herr Dr. R. Noth (Pieper 631158)

Frau Prof. Dr. I. Frerichs (Pieper 631214)

Herr Prof. Dr. B. Bewig (Telefon 1278)

Herr Prof. Dr. N. Weiler (Pieper 630414)

Die erhobenen Untersuchungsbefunde und Daten werden aufgezeichnet, aber ausschließlich in anonymisierter Form weiterverarbeitet und publiziert. Auf Ihren Wunsch können Ihnen die Befunde nach Abschluss der Gesamtuntersuchung mitgeteilt werden. Bei Fragen, die jetzt oder im Verlauf der Untersuchung auftreten, wenden Sie sich bitte an den anwesenden Arzt, der Ihnen diese gern beantworten wird.

Wenn Sie sich zur Teilnahme an der Untersuchung entscheiden, bitten wir Sie um Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung. Die Ihnen vorliegende Patienteninformation und eine Kopie der Einverständniserklärung ist für Ihre Unterlagen bestimmt.

Wir bedanken uns herzlich für Ihre Mitarbeit.



## 7.4 Patienteneinwilligungserklärung

Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel – für Studien nach Ärztlicher BO ohne Probandenversicherung - Stand 6/15

### Einwilligungserklärung für Patienten

*„Regionale Lungenfunktion bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ermittelt mit elektrischer Impedanztomographie“*

---

Vor- und Nachname der Patientin/des Patienten

Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Patienten-information gelesen und den Inhalt verstanden.

Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie mit dem Arzt zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

**Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Studie meine personenbezogenen Daten (*Name, Geburtsdatum, Anschrift etc.*) und meine medizinischen Daten aufgezeichnet und *anonymisiert/pseudonymisiert* (d.h. ohne Namensnennung verschlüsselt) zur Auswertung der Ergebnisse verwendet**

**werden. Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt.**

Einer wissenschaftlichen Auswertung der Daten und einer möglichen Veröffentlichung der vollständig anonymisierten Ergebnisse stimme ich zu.

Ich weiß, dass meine Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann und mir daraus für meine weitere Behandlung keine Nachteile entstehen.

Beim Widerruf werden auf mein Verlangen alle erhobenen Daten gelöscht, soweit zuvor keine vollständige Anonymisierung erfolgte.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie.

Eine Kopie dieser Einwilligung und eine Kopie der Patienteninformation habe ich erhalten.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Patient/Patientin

Der Patient/die Patientin wurde von mir über Ziel, Bedeutung, Tragweite sowie etwaige Risiken der Studie aufgeklärt.

---

---

Ort, Datum  
Druckbuchstaben

Unterschrift Arzt/Ärztin und Name in

## 7.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all denen bedanken, die zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben. Als erstes gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Markus Steinfath für die Möglichkeit zur Durchführung der Dissertation an der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin.

Des Weiteren danke ich Frau Prof. Dr. med. Inéz Frerichs für die Überlassung des Themas und die damit verbundene Möglichkeit von Ihrer Expertise auf dem Gebiet der elektrischen Impedanztomographie zu profitieren. Durch Ihre Hilfe konnte ich diese Arbeit in der vorliegenden Form beenden.

Außerdem möchte ich mich besonders bei Frau Dr. med. Barbara Vogt für die außerordentlich gute Betreuung bedanken und ihre Bereitschaft, Fragen zu jeder Zeit zu beantworten. Sie ermöglichte mir durch ihre Einführung und Erläuterungen die selbstständige Weiterentwicklung sowie den Abschluss dieser Arbeit.

Dank gilt ebenfalls den medizinisch-technischen Assistentinnen der Klinik für Innere Medizin I (Abteilung Pneumologie) Aike Behrendt und Carmen Albrecht und ihrem ärztlichen Leiter Herrn Prof. Dr. B. Bewig für die Ermöglichung der Durchführung der Messungen im Labor für Lungenfunktionsdiagnostik. Ein großer Dank gilt insbesondere den an der Studie teilnehmenden Patienten, die mit viel Mühe und Konzentration trotz ihrer schwer beeinträchtigenden Grunderkrankung die Grundlagen für diese Studie schufen.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie und meinem Partner danken, die mich während meiner Dissertation unterstützt haben und mir in dieser Zeit mit Motivation, Kritik und Geduld zur Seite standen.