

# $A_{\text{ex}}$ – die Fläche unter der expiratorischen Fluss-Volumenkurve\*

## Ein alternativer Lungenfunktionsparameter im Kindesalter

$A_{\text{ex}}$  – the Area Under the Expiratory Flow-Volume Loop  
An Alternative Spirometric Parameter for Small Children

### Autoren

D. Stein<sup>1</sup>, K. Stein<sup>2</sup>, S. Ingrisch<sup>1</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Fachklinik Gaißach

<sup>2</sup> Lehrstuhl für Angewandte Informatik in den Kultur-, Geschichts-, und Geowissenschaften, Otto-Friedrich-Universität Bamberg

eingereicht 7.5.2014  
akzeptiert nach Revision  
13.1.2015

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391401>  
Pneumologie 2015; 69: 199–206  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Dr. Dieter Stein**  
Fachklinik Gaißach  
Dorf 1  
83674 Gaißach  
steind@istik.de

### Zusammenfassung

Im Kleinkindalter sind der Diagnostik der obstruktiven Atemwegserkrankungen mittels Spirometrie durch die physiologisch verkürzte Ausatemzeit von teilweise unter einer Sekunde und damit einem nicht mehr bestimmbar FEV<sub>1</sub>-Wert Grenzen gesetzt.

Die Fläche unter der expiratorischen Fluss-Volumenkurve ( $A_{\text{ex}}$ ) ist, da zeitlich nicht begrenzt, ein Lungenfunktionsparameter, der immer messbar ist. Die Form der Kurve, konvex oder konkav, wirkt sich auf die darunter liegende Fläche aus, kann quantifiziert werden und stellt damit eine Bereicherung in der Diagnostik obstruktiver Atemwegserkrankungen dar.

Anhand von insgesamt 19882 Messungen wurden die Parameter FEV<sub>1</sub> und  $A_{\text{ex}}$  miteinander verglichen. Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,99$  sind  $A_{\text{ex}}$  und FEV<sub>1</sub> sehr gut vergleichbar und untereinander praktisch austauschbar.

Die Änderungen dieser beiden Parameter im intraindividuellen Vergleich, mit Abfall bei Provokationen bzw. Anstieg nach Lyse, zeigen mit  $r=0,90$  ebenfalls eine hohe Korrelation. Einer Änderung von 20% des FEV<sub>1</sub>-Wertes entspricht eine Änderung des  $A_{\text{ex}}$  von 36%.

Damit stellt der  $A_{\text{ex}}$  eine brauchbare Alternative zum FEV<sub>1</sub>-Wert dar, vor allem wenn Letzterer nicht mehr messbar ist.

### Einleitung

Ziel der Arbeit ist es, durch  $A_{\text{ex}}$ , die Fläche unter der expiratorischen Flussvolumenkurve obstruktive Atemwegserkrankungen vor allem im Kleinkindalter besser diagnostizieren zu können. In der Spirometrie erfolgt im Wesentlichen der Nachweis einer Obstruktion durch die Änderung des FEV<sub>1</sub> bei bronchialen Provokationen oder Bronchospasmodysen. Dieser kann gerade bei sehr kleinen Kindern nicht immer ermittelt wer-

### Abstract

Preschool children often show total expiration times of less than one second in pulmonary function tests. Therefore, FEV<sub>1</sub> cannot be used for evaluation of obstructive pulmonary diseases in small children.

$A_{\text{ex}}$ , the area under the expiratory flow-volume loop, does not depend on the expiration time. The  $A_{\text{ex}}$  value varies according to the convex or concave shape of the flow volume loop, can be quantified and is a valuable parameter in the diagnosis of obstructive airway diseases.

In this study FEV<sub>1</sub> and  $A_{\text{ex}}$  values of 19882 flow-volume loops were measured and compared. The comparison shows a very high correlation coefficient of  $r=0.99$ .

The changes of both parameters in an individual after provocation or bronchospasmodolysis also demonstrate a strong correlation. A 20% change of FEV<sub>1</sub> equals an  $A_{\text{ex}}$  change of 36%.

We conclude that measuring  $A_{\text{ex}}$  is a good alternative to measuring FEV<sub>1</sub> especially if the FEV<sub>1</sub> cannot be obtained due to short expiration times.

den. Zwar sind auch kleine Kinder schon in der Lage, an einer Lungenfunktionsuntersuchung mitzuwirken, erreichen aber oftmals die für eine

\* Der Inhalt der Arbeit wurde mit geringeren Fallzahlen als Poster vorgestellt:

29. Jahrestagung 2007 der GPP (Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie) in München.  
3. Conferinta Pneumologie Peditrica, Congresul 14. – 16. Juni 2007 Cluj, Rumänien.  
Jahrestreffen der Ärztegruppe Lungenfunktionsdiagnostik e.V. 2008.

erfolgreiche Messung des  $FEV_1$  nötige Ausatemzeit nicht und liefern so keine verwertbaren Ergebnisse.

Der von uns benutzte Lungenfunktionsparameter  $A_{ex}$  bietet eine Alternative zum  $FEV_1$ . Er kann unabhängig von der erreichbaren Ausatemzeit gemessen werden und wird von uns daher alternativ schon seit Ende der achtziger Jahre in der Diagnostik von Obstruktionen vor allem bei Kleinkindern bei Provokationen zum Nachweis einer Hyperreagibilität angewandt. Im Rahmen dieser Arbeit wird die gute Korrelation zwischen  $A_{ex}$  und  $FEV_1$ , die schon in früheren Arbeiten [1–3] auf einer geringen Zahl von Untersuchungen erkannt wurde, an einer großen Zahl von Messungen überprüft und unter neuen Gesichtspunkten der Obstruktionsdiagnostik analysiert. Die Arbeit umfasst Messungen über einen Zeitraum von 8 Jahren und stellt die in dieser Zeit gewonnenen Erfahrungen im Folgenden vor. Damit ist der  $A_{ex}$  erstmals auf einer großen Datenbasis untersucht.

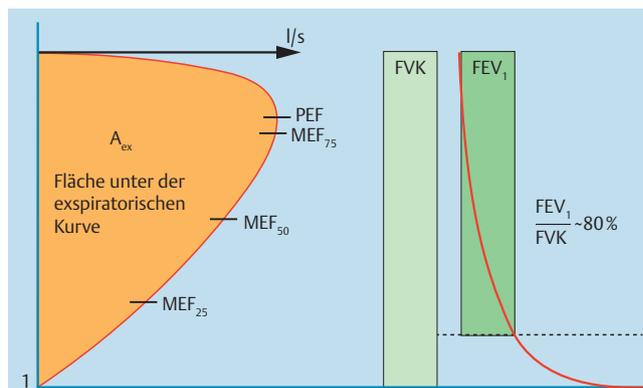
## Hintergrund

Die verkürzte Ausatemzeit bei geringem Ausatemvolumen stellt bei Lungenfunktionsuntersuchungen im Kleinkindalter ein Problem dar. Die ERS- und ATS-Kriterien zur Durchführung einer korrekten Messung können in diesem Alter in der Regel nicht erfüllt werden [4–7]. Arets et al. [8] weisen zu Recht darauf hin, dass selbst erfahrene, gut mitarbeitende Kinder diese Kriterien nicht erfüllen können, die gemessenen Kurven jedoch durchaus zur Befundung geeignet wären. Auch Buriti et al. [9] erhalten bei einer Untersuchung von 321 Kindern im Alter von drei bis sechs Jahren nur von 135 (42%) zumindest eine gültige Messung, und dies obgleich sie pro Proband bis zu 12 Messungen durchführten, Rivera et al. [10] erreichen bei 114 Drei- bis Siebenjährigen immerhin für 72 (63%) gültige Messungen. Eine Anpassung der Kriterien wird z. B. in [11] vorgeschlagen, die Notwendigkeit angepasster Grenzwerte beschreiben die American Thoracic Society und die European Respiratory Society in [12].

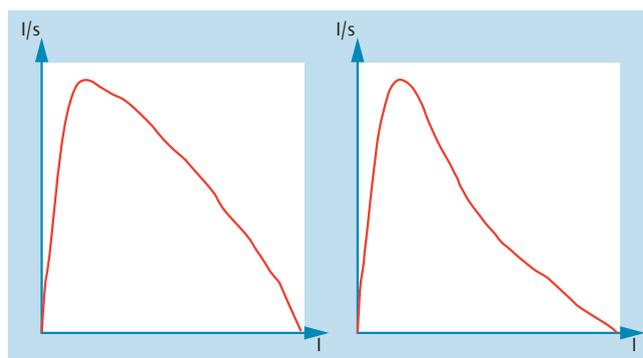
Weltweit wird zur Beurteilung einer Obstruktion am häufigsten die Messung der Lungenfunktionsparameter aus der forcierten Expiration herangezogen. Parameter wie FVK,  $FEV_1$ ,  $A_{ex}$ ,  $FEV_{0,5}$ ,  $FEV_{25-75}$ , PF,  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$  und  $MEF_{25}$  sowie die optische Information durch die Form der Kurve sind hilfreich in der Diagnostik von Obstruktionen bzw. deren Lokalisation im Bronchialsystem [13–17]. Eine Übersicht über Arbeiten zur Spirometrie im Kindesalter bietet [18].

Die relative Sekundenkapazität  $FEV_1/FVK$ , die im Erwachsenenalter in einer Messung das Vorliegen einer Obstruktion anzeigt, kann im Kleinkindalter nur bedingt herangezogen werden. Grund hierfür ist die deutlich kürzere Ausatemzeit aufgrund des geringeren Lungenvolumens. Die forcierte Ausatemzeit liegt da knapp über oder gar unterhalb einer Sekunde, wodurch die relative Sekundenkapazität keine Aussagekraft mehr hat. Damit ist die Diagnose einer Obstruktion aufgrund dieses Parameters nicht mehr möglich.

Die Größe der Änderung des  $FEV_1$  für aufeinanderfolgende Messungen einer Messreihe, z. B. im Rahmen einer bronchialen Provokation, ist nur dann aussagekräftig, wenn er in jeder Messung der Messreihe korrekt bestimmt werden kann. Paull et al. [19] weisen aufgrund eigener Untersuchungen sowie unter Verweis auf die Arbeit von Bacharier et al. [20] darauf hin, dass ein  $FEV_1$ -Abfall von 20% Asthma im Kindesalter nicht sicher identifiziert (siehe hierzu auch [21]).



**Abb. 1** Übersicht über wesentliche Lungenfunktionsparameter. Im Rahmen dieser Arbeit sind vor allem  $A_{ex}$ ,  $FEV_1$  und FVK relevant.



**Abb. 2** Links normale (konvexe), rechts obstruktive (konkave) Fluss-Volumenkurve.

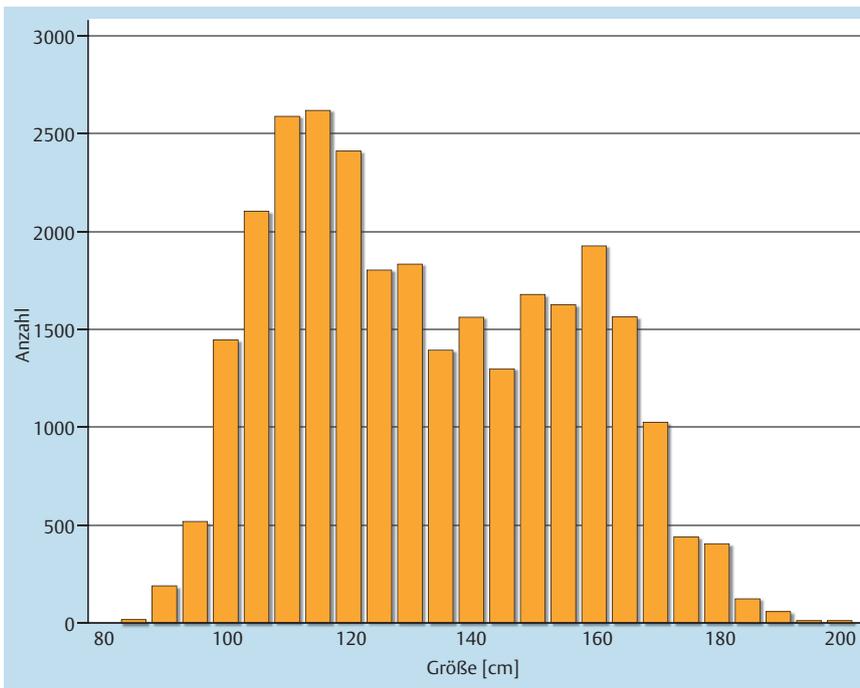
Als alternativer Parameter für Messungen mit zu kurzer Ausatemzeit wurde daher der  $FEV_{0,5}$  in Erwägung gezogen [4]. Durch die auf eine halbe Sekunde verkürzte Messzeit verschiebt sich der Messzeitpunkt bei vielen Messungen allerdings in den Bereich der aufsteigenden Flussvolumenkurve. Der für die Diagnose wichtige abfallende Bereich ist nur noch in einem Teil der Messungen durch diesen Parameter erfasst, was seine Aussagekraft beeinträchtigt.

Die Fläche unter der expiratorischen Fluss-Volumenkurve ( $A_{ex}$ ) erfasst hingegen den gesamten Kurvenverlauf (Abb. 1). Sie wird im Wesentlichen von der Form der Kurve (konvex oder konkav, siehe Abb. 2) auch im abfallenden, also relevanten Teil geprägt.

Pesant et al. [22] zeigen, dass eine Untersuchung des  $A_{ex}$  schon bei drei- bis fünfjährigen Kindern in der Regel erfolgreich durchgeführt werden kann, und Zapletal et al. [23,24] bewerten den  $A_{ex}$  als sensitiven und im Vergleich zum  $FEV_1$  bei der Messung von Kindern unproblematischeren Parameter. Ebenso stellen Majak et al. [25] bei der Untersuchung von 221 Kindern fest: „Measuring the  $A_{ex}$  increases the sensitivity and negative predictive value of ETC [exercise treadmill challenge] without producing a significant change in ETC specificity“.

## Patienten und Untersuchungsmethoden

Im Zeitraum vom 20. 5. 2000 bis zum 12. 3. 2008 (8 Jahre) wurden an insgesamt 4174 Probanden (1864 weiblich, 2310 männlich) im Alter zwischen 3 und 18 Jahren (zur Größenverteilung siehe



**Abb. 3** Größenverteilung der Probanden nach Anzahl der vorliegenden Messungen.

◉ **Abb. 3**) spirometrische Lungenfunktionsmessungen mit einem ZAN Lungenfunktionsgerät „Flowhandy ZAN 100“ durchgeführt. Alle Messungen erfolgten im Rahmen einer stationären Rehabilitationsmaßnahme sowie bei ambulanten Patienten zur Diagnostik und zur Überprüfung des Therapieerfolges. Alle Lungenfunktionsmessungen der Probanden wurden automatisch gesammelt und anonym ausgewertet.

### Lungenfunktionsmessungen

Die Lungenfunktionsuntersuchungen erfolgten bei allen pneumologischen Erkrankungen wie Bronchitiden, Pneumonien, CF, Lungenemphysem u. v. a. m., wobei die mit Abstand häufigste Indikation das Asthma bronchiale war. Für die vorliegende Arbeit fanden keine zusätzlichen (über die aus medizinischen Gründen indizierten hinausgehende) Messungen statt.

Zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale wurden neben der Ruhespirometrie, bei Bedarf mit Bronchospasmodolyse, weitere Untersuchungen zur Überprüfung der Hyperreagibilität, wie Belastungstests bzw. Histaminprovokationen, durchgeführt. Diese erfolgten in 6438 Messserien von 4 bis 6 in kurzen Zeitabständen aufeinanderfolgenden Messungen (im Durchschnitt 4,4 Messungen je Serie), wobei zur Beurteilung einer Obstruktion die intraindividuellen Änderungen des  $FEV_1$  bzw.  $A_{ex}$  herangezogen wurden.

Beim Belastungstest erfolgt nach einer Spirometrie als Ausgangswert eine 6-minütige submaximale Laufbelastung zu ebener Erde mit Pulsfrequenzen von  $>180$ /min. Nach Beendigung der Laufbelastung werden in den folgenden 10 Minuten 4–5 spirometrische Messungen im Abstand von 2–2,5 Minuten durchgeführt. Bei einem Abfall des  $FEV_1$ -Wertes von 20% erfolgt, wegen der eingetretenen Obstruktion, sofort eine Bronchospasmodolyse, die in der Regel nach spätestens 10 Minuten voll reversibel ist.

Histaminprovokationen wurden in der Regel nur bei Patienten durchgeführt, bei denen der Belastungstest negativ war. Nach einer Ausgangspirometrie wurden je 2 Liter mit dem Pari „Provokationstest“ vernebelte Histaminlösung in aufsteigender Konzentration (0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, und 8 mg/dl) inhaliert. Nach

jeder Konzentration erfolgte eine spirometrische Messung. Bei einem 20%-igen Abfall im Vergleich zur Ausgangsmessung wurde der Test als „positiv“ betrachtet, und es erfolgte eine Bronchospasmodolyse. Wenn auch bei einer Konzentration vom 8 mg/dl keine Obstruktion eingetreten ist, wurde der Test als „negativ“ gewertet.

Zudem wurde das Ergebnis auskultatorisch überprüft.

Bei einigen Patienten erfolgte eine zweite und dritte Messserie z. B. unter Prämedikation, um den Effekt der Medikation zu messen oder aber um den Erfolg einer Dauertherapie zu überprüfen.

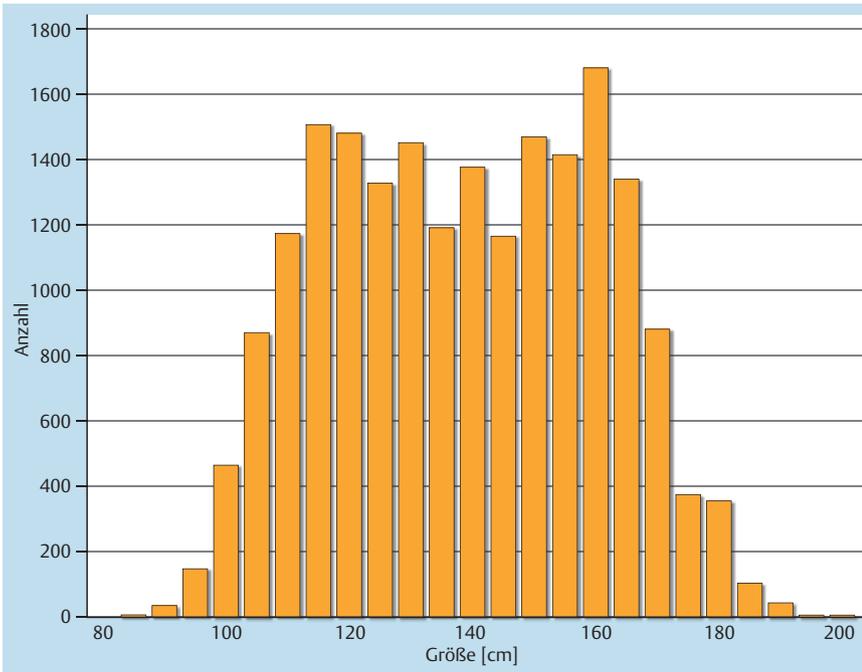
### Datenauswahl

Die im genannten Zeitraum angefallenen 28 565 Messungen umfassen alle mit dem Gerät durchgeführten Messvorgänge. Dies beinhaltet eine Reihe von Testmessungen ebenso wie Fehlmessungen, Messabbrüche, Gerätefehler und ähnliches, die zwar als Messungen im Gerät gespeichert sind, aber nie medizinisch auswertbar waren.

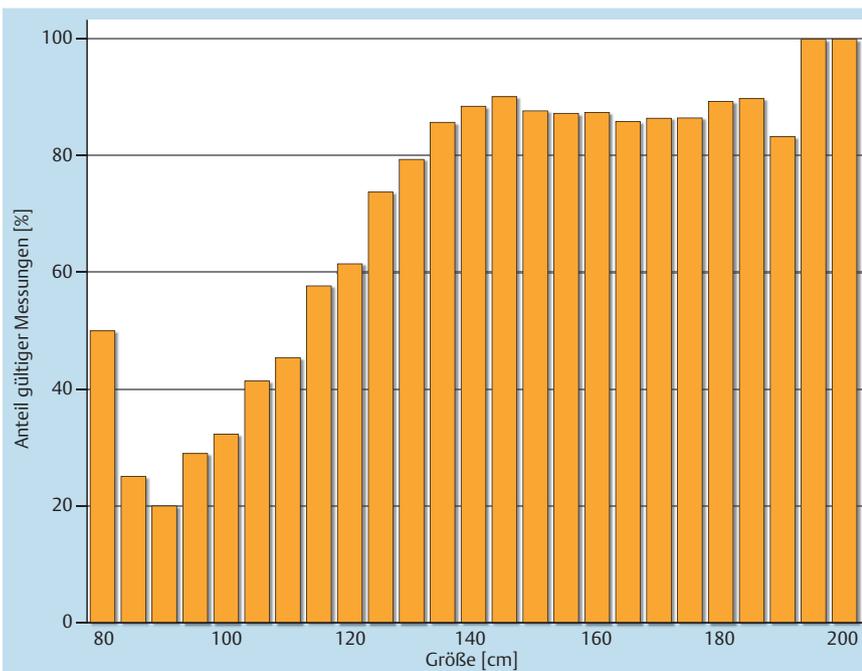
Aus diesen Messvorgängen wurden nun die offensichtlichen Fehlmessungen anhand der folgenden Kriterien automatisch eliminiert:

- ▶ Als Testmessung explizit gekennzeichnet
- ▶  $FEV_1$ , FVK oder  $A_{ex}$  wurden nicht gemessen
- ▶  $FEV_1 < 100$  ml oder FVK  $< 100$  ml (leere Messung)
- ▶ Messdauer größer 15 s
- ▶  $FEV_1 < 20\%$  FVK (keine forcierte Ausatmung)
- ▶  $FEV_1 > 98\%$  FVK (vorzeitiger Messabbruch oder fast vollständige Ausatmung in der ersten Sekunde aufgrund kleiner Lunge, damit  $FEV_1$  oder FVK nicht verwertbar).
- ▶ Einzelfallentscheidung, z. B. aufgrund von sichtbaren Hustenartefakten im Kurvenverlauf.

Die weitaus meisten ungültigen Messungen mussten aufgrund eines nicht verwertbaren  $FEV_1$  (zu nah am FVK) ausgeschlossen werden. In diesen Fällen bleibt der  $A_{ex}$  weiterhin messbar und zur Bestimmung einer Obstruktion geeignet. Nur 873 Messungen mussten aufgrund anderer Kriterien ausgenommen werden.



**Abb. 4** Größenverteilung der Probanden nach Anzahl der gültigen Messungen.



**Abb. 5** Prozentualer Anteil der gültigen Messungen nach Körpergröße. Die Größenkategorie 80 cm hat aufgrund von einer gültigen von insgesamt lediglich zwei Messungen einen Wert von 50 % (vergleiche hierzu auch **Abb. 3** und **4**).

Es bleiben 19882 verwertbare Messungen. Diese Messungen bilden die Datengrundlage für die folgenden Auswertungen.

• **Abb. 4** zeigt die Größenverteilung für die gültigen Messungen. Wie aus • **Abb. 5** ersichtlich, entspricht ein großer Anteil der Messungen bei kleinen Patienten nicht den obigen Kriterien, vor allem da hier häufig der FEV<sub>1</sub> gar nicht vor Ende der Messung erreicht wurde.

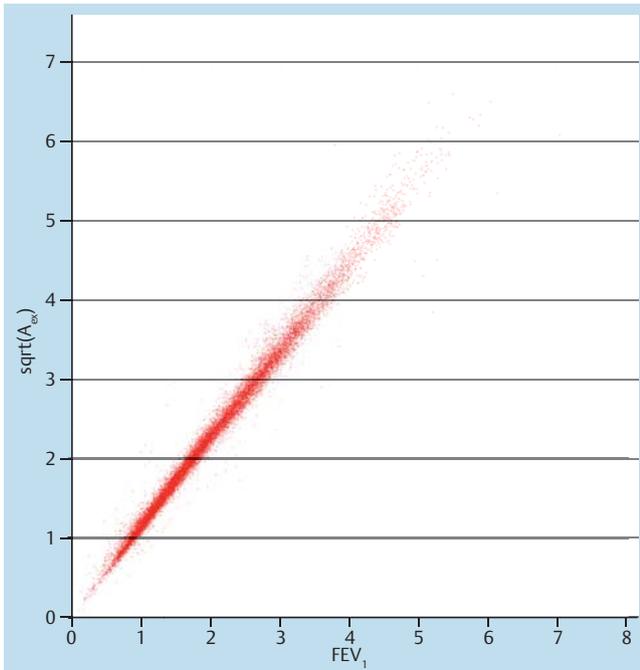
### Zusätzliche manuelle Befundung

Obiger Datensatz eignet sich, um damit Zusammenhänge zwischen den gemessenen Größen zu bestimmen. Für eine medizinische Bewertung der Messgrößen müssen diese hingegen mit klinischen Befunden verglichen werden.

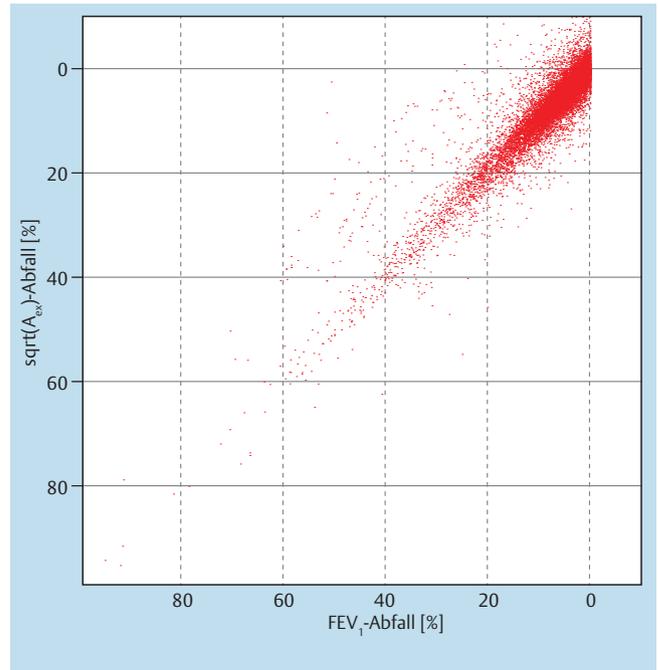
Daher wurden die vorliegenden Messserien zusätzlich manuell ausgewertet und durch fachliche Befundung sicher obstruktive beziehungsweise sicher gesunde Patienten einzeln selektiert.

Wir identifizierten bei insgesamt 435 beschwerdefreien Patienten Messungen mit einem sicher normalen Kurvenverlauf mit einer IVK im Normbereich und negativen Tests zur Überprüfung der Hyperreagibilität (Belastungstest und Histaminprovokation). Von diesen erfüllten 228 Messungen die obigen Kriterien, die anderen erlaubten aufgrund des zu geringen Ausatemvolumens keine gültige Messung des FEV<sub>1</sub>. Diese 228 Messungen liefern somit Normalbefunde.

Als „obstruktiv“ wurden Patienten gewertet, die nach Provokation oder Lyse einen Abfall bzw. Anstieg des FEV<sub>1</sub>-Wertes von mindestens 20% und eine entsprechende Änderung der Kurven-



**Abb. 6** Korrelation von FEV<sub>1</sub> zu  $\sqrt{A_{ex}}$  bei allen 19882 Messungen unabhängig davon, ob dabei eine Obstruktion vorlag oder nicht,  $r=0,99$ .



**Abb. 7** FEV<sub>1</sub>-Änderung zu  $\sqrt{A_{ex}}$ -Änderung  $r=0,90$  (14458 Vergleiche)

form aufwiesen. Im Besonderen wurde darauf geachtet, dass die Änderungen der FEV<sub>1</sub>-Werte nicht durch Fehlmessungen wie zum Beispiel zu geringe Inspiration bzw. vorzeitigen Abbruch vorgetäuscht sind. Durch Wiederholung der Messung konnten diese in der Regel ausgeschlossen werden. Von 285 obstruktiven Messungen erfüllten 273 die oben beschriebenen Datenauswahlkriterien. Da die Gesamtausatemzeit durch die Obstruktion verlängert wird, mussten hier weit weniger Messungen ausgesondert werden.

Die im Vergleich zur Gesamtzahl von 4174 Patienten geringe Fallzahl von 501 (ungefiltert 720) Patienten ergibt sich daraus, dass ausschließlich Patienten berücksichtigt wurden, deren Messungen keinerlei Zweifel über die Diagnose zuließen, die also eindeutig obstruktiv oder gesund sind.

### Ergebnisse

Auf Basis der, wie oben beschrieben, ermittelten 19882 gültigen Messungen vergleichen wir im Folgenden  $A_{ex}$  und FEV<sub>1</sub>. Da der  $A_{ex}$  im Gegensatz zum FEV<sub>1</sub> eine Fläche beschreibt, besteht zwischen beiden Werten kein linearer, sondern ein quadratischer Zusammenhang, wir vergleichen daher FEV<sub>1</sub> und  $\sqrt{A_{ex}}$ .

#### $A_{ex}$ zu FEV<sub>1</sub>

• **Abb. 6** zeigt die sehr gute Korrelation zwischen  $\sqrt{A_{ex}}$  und FEV<sub>1</sub>. Über alle Messungen hinweg ergibt sich für dieses Verhältnis:  $\sqrt{A_{ex}}/FEV_1 = 1,15(\pm 0,069)$ .

Die geringe Standardabweichung von 0,069 wie auch der hohe Korrelationskoeffizient  $r=0,99$  zeigen, dass beide Parameter nahezu gleichwertig und für alle Messungen, bei denen sich beide Parameter korrekt bestimmen lassen, praktisch austauschbar sind.

Für die Umrechnung beider Werte ergibt sich durch Umformung obiger Gleichung:

$$FEV_1 = 0,87\sqrt{A_{ex}} \text{ bzw. } A_{ex} = 1,3(FEV_1)^2$$

**Tab. 1** Erkennung von Obstruktionen anhand FEV<sub>1</sub>-Abfall und  $A_{ex}$ -Abfall im Vergleich (n = 14458).

		FEV <sub>1</sub> -Abfall	
		< 20 %	≥ 20 %
$A_{ex}$ -Abfall	< 36 %	13 177	219
	≥ 36 %	147	915

Dies bestätigt sich auch im Vergleich der relativen Veränderung beider Werte innerhalb einer Messserie (z. B. Prä-Post-Messung im Rahmen einer Provokation) mit einer Korrelation von  $r=0,90$  (• **Abb. 7**):

$$\Delta\sqrt{A_{ex}}/\Delta FEV_1 = 1,0(\pm 0,054)$$

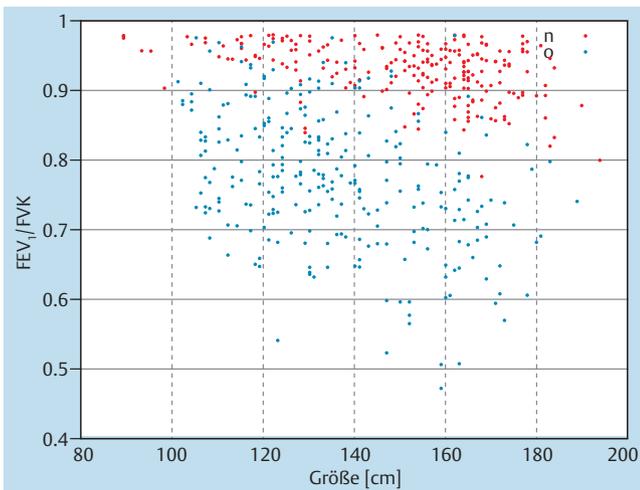
Hierbei wurde für jede Messserie die relative Änderung der Parameter im Vergleich zu den Ausgangswerten bestimmt (14458 Messungen).

Ein FEV<sub>1</sub>-Abfall von 20% entspricht aufgrund von  $\Delta\sqrt{A_{ex}}/\Delta FEV_1 = 1$  also einem  $\sqrt{A_{ex}}$ -Abfall von ebenfalls 20% und somit einem  $A_{ex}$ -Abfall von 36%. Dies entspricht auch dem mathematisch zu erwartenden Ergebnis, wie folgende Überlegung zeigt:

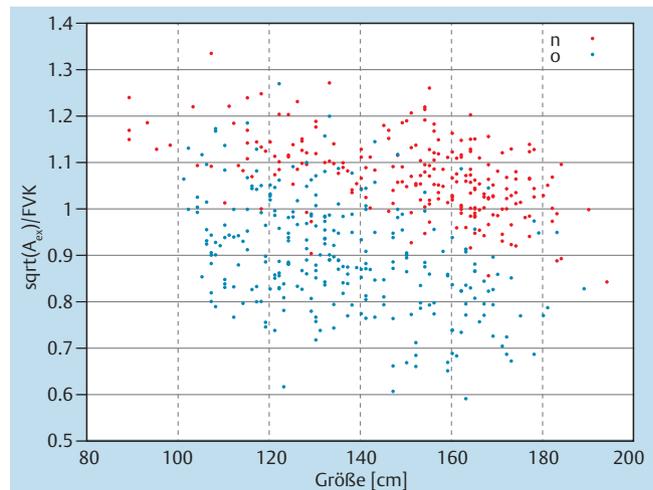
Sei  $f_0$  der FEV<sub>1</sub>-Wert vor und  $f_1 = 0,8f_0$  der um 20% gefallene FEV<sub>1</sub>-Wert nach einer Provokation. Dann gilt für die (errechneten)  $A_{ex}$ -Werte  $\alpha_0 = 1,3(f_0)^2$  und  $\alpha_1 = 1,3(f_1)^2$ .

$$\text{Damit ist } \alpha_1 = 1,3(f_1)^2 = 1,3(0,8f_0)^2 = 0,64 \cdot 1,3(f_0)^2 = 0,64\alpha_0, \text{ also ein Abfall von 36\%.$$

• **Tab. 1** zeigt die Obstruktionserkennung anhand beider Parameter im Vergleich. Der große Anteil negativer Befunde ergibt sich aus dem oben beschriebenen Vorgehen bei Provokations- und Belastungstests: Solange negative Messergebnisse vorliegen, kann fortgefahren werden, das erste positive Messergebnis führt unmittelbar zum Abbruch, die darauffolgende Messung nach der Lyse liefert wieder ein negatives Ergebnis.



**Abb. 8** FEV<sub>1</sub>/FVK nach Größe, obstruktive (o) und Norm- (n) Messungen.



**Abb. 9**  $\sqrt{A_{ex}}$ /FVK nach Größe, obstruktive (o) und Norm- (n) Messungen.

### Trennschärfe

Über diesen rein statistischen Vergleich hinaus, der die hohe Korrelation beider Parameter belegt, erlaubt der Vergleich mit eindeutigen medizinischen Befunden (siehe oben) für die ausgewählten und einzeln befundeten 501 Messungen zu beurteilen, wie gut sie sich zur Erkennung einer Obstruktion eignen.

► **Abb. 8** zeigt, dass der klassische Parameter in der Erwachsenenpirometrie zur Erkennung einer Obstruktion, die Schranke von 80% der relativen Sekundenkapazität FEV<sub>1</sub>/FVK, im Kleinkindalter zur eindeutigen Trennung von Normalbefund und Obstruktion kaum anwendbar sind. Den Schwellwert bezüglich FEV<sub>1</sub>/FVK größenabhängig zu definieren, ist sicher sinnvoll (Hüls et al. [26] geben zumindest altersabhängige Normwerte für dieses Verhältnis an, ein Schwellwert lässt sich hieraus allerdings nicht direkt ablesen), aber auch das ist nur möglich, solange der FEV<sub>1</sub> sinnvoll messbar ist.

Der A<sub>ex</sub>-Wert in Relation zum FVK (► **Abb. 9**) ermöglicht eine Trennung von Obstruktiven zu Normalbefunden bis zu den kleinsten Kindern, auch wenn es, wie bei FEV<sub>1</sub>/FVK erwartungsgemäß einige Überschneidungen gibt.

► **Tab. 2** und ► **Tab. 3** zeigen die Sensitivität und Spezifität von FEV<sub>1</sub>/FVK ≤ 0,8 und  $\sqrt{A_{ex}}$ /FVK ≤ 0,8 · 1,15 = 0,92 für diejenigen der ausgewählten Patienten mit einer Körpergröße ab 140 cm. Wie aus der hohen Korrelation beider Parameter zu erwarten, ähneln sich die Ergebnisse stark. ► **Tab. 2** zeigt, wie gut FEV<sub>1</sub>/FVK ≤ 0,8 für diese Patienten funktioniert. Für kleinere Patienten sind diese Grenzen nicht mehr brauchbar, sowohl FEV<sub>1</sub>/FVK ≤ 0,8 als auch  $\sqrt{A_{ex}}$ /FVK ≤ 0,92 zeigen hier einen Fehler von über 25% bei der Erkennung einer Obstruktion. Während aber FEV<sub>1</sub>/FVK für kleinere Körpergrößen immer stärker zusammenfällt (► **Abb. 8**), sodass hier keine Trennung mehr möglich ist, verschiebt sich  $\sqrt{A_{ex}}$ /FVK für kleinere Patienten zwar offensichtlich nach oben, obstruktive und negative Messungen fallen jedoch nicht zusammen. Mit einem (größenabhängigen) angepassten Schwellwert wäre eine Trennung also weiterhin möglich.

### Diskussion

Wir konnten in dieser Arbeit zeigen, dass der A<sub>ex</sub> einen vollwertigen Ersatz für den FEV<sub>1</sub> darstellt. Sind beide Werte messbar, so liefert er sehr gut korrelierende Ergebnisse, darüber hinaus steht

**Tab. 2** Erkennungsrate für obstruktive negative Befunde durch FEV<sub>1</sub>/FVK ≤ 0,8 für Körpergröße > 140 cm.

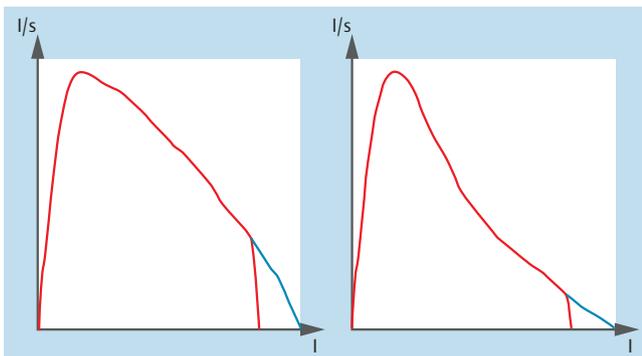
Anzahl	FEV <sub>1</sub> /FVK ≤ 0,8	FEV <sub>1</sub> /FVK > 0,8	Σ
obstruktiv	84	24	108
negativ	2	164	166
Σ	86	188	274
Sensitivität (Obstruktion korrekt erkannt)	84/86 = 0,9767		
Falsch-Negativ-Rate	2/86 = 0,0233		
Spezifität (Negativ korrekt erkannt)	164/188 = 0,8723		
Falsch-Positiv-Rate	24/188 = 0,1277		
Relevanz (precision)	84/108 = 0,7778		
Segreganz (negative predictive value)	164/166 = 0,9880		

**Tab. 3** Erkennungsrate für obstruktive und negative Befunde durch  $\sqrt{A_{ex}}$ /FVK ≤ 0,92 für Körpergröße > 140 cm.

Anzahl	$\sqrt{A_{ex}}$ /FVK ≤ 0,92	$\sqrt{A_{ex}}$ /FVK > 0,92	Σ
obstruktiv	83	25	108
negativ	5	161	166
Σ	88	186	274
Sensitivität (Obstruktion korrekt erkannt)	83/88 = 0,9432		
Falsch-Negativ-Rate	5/88 = 0,0568		
Spezifität (Negativ korrekt erkannt)	161/186 = 0,8656		
Falsch-Positiv-Rate	25/186 = 0,1344		
Relevanz (precision)	83/108 = 0,7685		
Segreganz (negative predictive value)	161/166 = 0,9699		

er aber auch zur Verfügung, wenn der FEV<sub>1</sub> aufgrund zu kurzer Ausatemzeit nicht oder nur unzureichend messbar ist. Gerade gesunde Kinder schaffen häufig eine vollständige Ausatmung innerhalb der ersten Sekunde. Dies stimmt auch damit überein, dass Studien, die sich auf die Untersuchung von Asthmatikern konzentrieren (siehe z. B. [27]), mehr gültige Messungen erreichen als Studien von Gesunden: Die Obstruktion verlängert die Ausatemzeit.

Einzelne Lungenfunktionsparameter reagieren unterschiedlich sensibel auf die verschiedenen in der Praxis auftretenden Messstörungen. Der FEV<sub>1</sub>-Wert wird von einem vorzeitigen Abbruch der Ausatmung nicht beeinträchtigt, sofern mindestens eine Sekunde Ausatemzeit erreicht wird. Die relative Sekundenkapazität



**Abb. 10** Vorzeitiger Abbruch der Ausatmung. Links normale (konvexe), rechts obstruktive (konkave) Fluss-Volumenkurve. Die verkürzte Ausatmung verkleinert zwar auch die Fläche unter der Fluss-Volumenkurve  $A_{ex}$ , dies allerdings in beiden Fällen nur im geringen Maße.

( $FEV_1/FVK$ ) weist wegen der dann verkürzten FVK einen höheren Wert aus. Bei Provokationen bzw. nach Lyse ist die Veränderung des  $FEV_1$  gut geeignet, eine Obstruktion zu diagnostizieren, sofern er in allen beteiligten Messungen korrekt bestimmt werden kann. Der Absolutwert des  $A_{ex}$  hingegen wird bei vorzeitigem Abbruch, wenn auch nur in geringem Maße, aufgrund des Flächenverlustes im letzten Teil der Kurve beeinträchtigt (Abb. 10). Die Parameter  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$  und  $MEF_{25}$  erfahren in diesem Fall eine Veränderung durch ihre Verschiebung nach links. Durch die verkürzte FVK werden diese Werte zu hoch berechnet.

Eine nicht maximale Einatmung vor dem forcierten Atemmanöver hat erheblichen Einfluss auf alle Werte der expiratorischen Spirometrie.

Als einzelner Wert erlauben weder  $A_{ex}$  noch  $FEV_1$  selbst bei einer optimalen Messung eine sichere Aussage über das Vorliegen einer Obstruktion. Erniedrigte Werte im Vergleich zur Norm erlauben, ohne Berücksichtigung der Flussvolumen-Kurvenform, keine Aussage darüber, ob eine Obstruktion oder Restriktion vorliegt. Diese ist mit einer Einzelmessung nur in der Relation zweier Parameter bzw. als Verlaufsmessung möglich. Die Bestimmung der relativen Sekundenkapazität ( $FEV_1/FVK$ ), also ob 75%–80% der FVK in der ersten Sekunde ausgeatmet werden können, erlaubt eine solche Aussage. Ein brauchbarer  $FEV_1/FVK$ -Wert kann allerdings nur bei größeren Kindern und Erwachsenen bei optimaler Mitarbeit herangezogen werden.

Wie wir in dieser Arbeit zeigen konnten, besteht zwischen  $\sqrt{A_{ex}}$  und  $FEV_1$  eine sehr hohe Korrelation. Damit kann der  $FEV_1$  in allen Fällen, in denen er aufgrund einer zu kurzen maximalen Ausatemzeit nicht bestimmt werden kann, durch den  $A_{ex}$  ersetzt werden. So kann bei kleineren Kindern statt einer  $FEV_1$ -Änderung von 20% eine  $A_{ex}$ -Änderung von 36% als Kriterium zur Diagnose einer Obstruktion herangezogen werden.

Die Grenze von 20% Änderung (PD20) von  $FEV_1$  und nicht PD15 wurde gewählt, um die größere Variabilität der Werte, die vor allem bei Kleinkindern in Messserien vorhanden sind, zu minimieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Gesunder als solcher erkannt wird, also die Spezifität, ist bei PD20 erhöht. Bei unseren Untersuchungen wurden zur Feststellung einer Obstruktion lediglich die Änderungen des  $FEV_1$  bzw.  $A_{ex}$  bei den Provokationen und Bronchospasmodysen herangezogen. Es wurde somit nur die forcierte Expiration ohne vorherige Ruhespirometrie durchgeführt. Die relative Sekundenkapazität ( $FEV_1/FVK$ ) konnte somit auch nur durch die FVK berechnet werden. Die in der Ruhespirometrie gemessene inspiratorische Vitalkapazität (IVK) fand nur

bei Eingangsuntersuchungen und routinemäßigen Verlaufskontrollen Anwendung. Für die korrektere Bestimmung der relativen Sekundenkapazität wäre, wegen der häufig mangelnden Mitarbeit bei nicht maximaler Inspiration bzw. vorzeitigem Abbruch,  $FEV_1$  zu IVK allerdings die bessere Untersuchungsmethode.

Aufbauend auf den in Abb. 9 gezeigten Ergebnissen wäre es möglich, einen größenabhängigen Schwellwert zur Erkennung einer Obstruktion zu erarbeiten. Dies wurde von uns bewusst nicht weiter verfolgt, da wir in einer kommenden Veröffentlichung einen weiteren Lungenfunktionsparameter A/T vorstellen werden, der zum einen eine deutlichere Trennung erlaubt und zudem für mit arbeitsbedingte Messfehler weniger anfällig ist.

## Dank

Wir danken den anonymen Gutachtern für ihre hilfreichen Anmerkungen.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Stein D. Lungenfunktionswerte bei inhalativen Provokationen mit Allergenen. Bei Sofortreaktionen, Spätreaktionen sowie nach Bronchospasmodysen. *Pneumologie* 1990; 44: 368–370
- Stein D, Pichler G, Bauer CP. Ein neuer Lungenfunktionsparameter in der Beurteilung bronchialer Obstruktionen mit besonderer Eignung bei Kleinkindern. *Kinderarzt* 1996; 72: 639–644
- Stein D, Ingrischi S, Stein K. Aria proiectata sub curba flux-volum ( $A_{ex}$ ). *Pediatru.ro* 2010; 20: 12–17
- Gappa M. Lungenfunktionsdiagnostik im Kindesalter. *Kinder- und Jugendmedizin* 2006; 3: 154–158
- Miller MR, Hankinson J, Bursasco V et al. Standardisation of Spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338
- Barker M, von Behring E. Drücken musste! Lungenfunktion im Vorschulalter. *Zeitschr. d. Ges. für Päd Pneumologie* 2010; 32: 30
- Aurora P, Stocks J, Oliver C et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1152–1159
- Arets HGM, Brackel HJL, van der Ent CK. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur Respir J* 2001; 18: 655–660
- Burity EF, Pereira CA, Rizzo JA et al. Reference values for spirometry in preschool children. *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89: 374–380
- Rivera JO, Puebla MÁ, Vizcaino CV et al. Calidad de la espirometría en preescolares. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2014; 37: 1
- Gochicoa-Rangel L, Vargas-Domínguez C, García-Mujica ME et al. Quality of spirometry in 5-to-8-year-old children. *Pediatric pulmonology* 2013; 48: 1231–1236
- Beydon N, Davis SD, Lombardi E et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1304–1345
- Niggemann B, Riedl-Seifert R, Seidenberg J. Rahmenempfehlungen zu Lungenfunktionsuntersuchungen im Kindesalter. *Mitteilungen der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. der Kinderarzt* 1995; 26: 1145–1160
- Críe CP, Berdel D, Heise D et al. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie. *Pneumologie* 2006; 60: 576–584
- Simon MR, Chinchilli VM, Phillips BR et al. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and  $FEV_1$ /forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal  $FEV_1$  values. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 527–534

- 16 Nève V, Edmé JL, Devos P et al. Spirometry in 3–5-year-old children with asthma. *Pediatric pulmonology* 2006; 41: 735–743
- 17 Jones MH, Howard J, Davis S et al. Sensitivity of spirometric measurements to detect airway obstruction in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1283–1286
- 18 Stanojevic S, Wade A, Lum S et al. Reference equations for pulmonary function tests in preschool children: A review. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 962–972
- 19 Paull K, Covar R, Jain N et al. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999–2002. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 311–317
- 20 Bacharier LB, Mauger DT, Lemanske RF et al. Classifying asthma severity in children: is measuring lung function helpful? *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 266
- 21 Spahn JD, Cherniack R, Paull K et al. Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 784–786
- 22 Pesant C, Santschi M, Praud JP et al. Spirometric pulmonary function in 3- to 5-year-old children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 263–271
- 23 Zapletal A, Chalupova J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3–6 years of age). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 200–207
- 24 Zapletal A, Hladiková M, Chalupová J et al. Area under the maximum expiratory flow-volume curve – a sensitive parameter in the evaluation of airway patency. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 200–207
- 25 Majak P, Cichalewski L, Ożarek-Hanc A et al. Airway response to exercise measured by area under the expiratory flow-volume curve in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 512–515
- 26 Hüls A, Krämer U, Gappa M et al. Neue spirometrische Referenzwerte für Kinder und Jugendliche in Deutschland unter Berücksichtigung der Größe und nichtlinearer Alterseffekte: Die LUNOKID-Studie. *Pneumologie* 2013; 67: 141–149
- 27 Zanconato S, Meneghelli G, Braga R et al. Office spirometry in primary care pediatrics: a pilot study. *Pediatrics* 2005; 116: 792–797