

Pilotprojekt zur verbesserten Lungendeposition durch ein neues Verfahren der nasalen Inhalation

Pilot Project: Improved Lung Deposition via a New Nasal Inhalation Procedure

Autoren

L. Mursina¹, V. Groß¹, D. Librizzi², M. Luster², A. Sohrabi², O. Seifert¹, O. Hildebrandt³, J. T. Heverhagen⁴, U. Koehler³, K. Sohrabi¹

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 26.2.2015
akzeptiert nach Revision
2.6.2015

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1392444>
Pneumologie 2015; 69: 469–476
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ulrich Koehler
Klinik für Innere Medizin
SP Pneumologie, Intensiv- und
Schlafmedizin
Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH
Standort Marburg
Baidingerstraße 1
35033 Marburg
koehleru@staff.uni-marburg.de

Zusammenfassung



Einleitung: Inhalativ applizierte Medikamente können ihre Wirkung nur dann besonders effektiv entfalten, wenn sie bis in die mittleren und kleinen Atemwege gelangen. Das vorgestellte Verfahren kombiniert eine transnasale Aerosolapplikation mit einer pneumatischen Schienung der kleinen Atemwege.

Methode: Bei 7 Patienten mit COPD im Stadium II und III nach GOLD erfolgte eine transnasale Inhalation eines in Wasser gelösten radiopharmakologischen Marker-Präparats bei einer mittleren Partikelgröße von 5,5 µm. Bei allen Patienten wurden in einem Abstand von mindestens 70 Stunden zwei unterschiedliche Applikationsmethoden angewandt. Bei der ersten („passiv“) inhalierte der Patient transnasal durch ein offenes Schlauchsystem, bei der zweiten („aktiv“) erfolgte eine Inhalation mit Atmungsunterstützung durch positiven Atemwegsdruck (pneumatische Schienung). Die planaren Szintigramme der Lunge sowie des Ganzkörpers wurden angefertigt, um die Verteilung der Aerosolteilchen zu detektieren.

Ergebnisse: Bei der unter nichtinvasiver druckunterstützter Atmung („aktiv“) durchgeführten transnasalen Inhalation kommt es, im Vergleich zur „passiven“ Inhalation, zu einer erhöhten Deposition des Aerosols in der Lunge. Darüber hinaus konnte bei der „aktiven“ und „passiven“ Inhalation ein Nachweis von Aerosolpartikeln in der Lungenperipherie bei verhältnismäßig großen Aerosolteilchen (5,5 µm) beobachtet werden.

Diskussion: Die Ergebnisse belegen, dass die Kombination aus transnasaler Inhalation und nichtinvasiver druckunterstützender Beatmung (pneumatische Schienung) zu einer deutlich verbesserten Partikeldeposition in der Lunge führt.

Abstract



Introduction: Inhaled drugs can only be effective if they reach the middle and small airways. This study introduces a system that combines a transnasal application of aerosols with noninvasive pressure support ventilation.

Methods: In a pilot study, 7 COPD patients with GOLD stages II and III inhaled a radiolabeled marker dissolved in water via a trans-nasal route. The mean aerosol particle size was 5.5 µm. Each patient took part in two inhalation sessions that included two application methods and were at least 70 hours apart. During the first session (“passive method”), the patient inhaled the aerosol through an open tube system. The second session (“active method”) included pressure support ventilation during the inhalation process. A gamma camera and planar scintigraphy was used to determine the distribution of aerosol particles in the patient’s body and lung.

Results: The pressure supported inhalation (“active method”) results in an increased aerosol lung deposition compared to the passive method. Above all, we could demonstrate deposition in the lung periphery with relatively large aerosol particles (5.5 µm).

Discussion: The results prove that the combination of trans-nasal inhalation with noninvasive pressure support ventilation leads to significantly increased particle deposition in the lung.

Einleitung

Obstruktive Lungenerkrankungen wie das Asthma bronchiale und die COPD sind durch eine Verengung der mittleren und kleinen Atemwege gekennzeichnet. Wenngleich sich die Pathophysiologie unterscheidet, dient der medikamentöse Ansatz der Unterdrückung der chronischen Inflammation sowie der Weitstellung der Bronchien. Eine antiobstruktive Therapie ist dann effizient, wenn eine gute Lungengängigkeit und periphere Deposition des inhalativ applizierten Medikamentes erreicht wird. Antiobstruktive Medikamente (z.B. Dosieraerosole) werden in der Regel über den Mund inhalativ appliziert, um eine rasche Verteilung und Wirkung in den Atemwegen zu erzielen. Die Verteilung von Pharmaka in der Lunge ist dabei von vielen Faktoren abhängig – angefangen bei der chemischen und physikalischen Beschaffenheit des Wirkstoffs und der individuellen Geometrie des Respirationstraktes des Patienten bis zur angewendeten Ein- und Ausatemtechnik während des Inhalationsvorgangs [1–2]. Viele Patienten haben erhebliche Schwierigkeiten die herkömmlichen Inhalationsvorrichtungen korrekt zu benutzen [3–9], was zur Verminderung der Therapiequalität sowie der Therapietreue führen kann [10].

Das von uns konzipierte Verfahren der nasalen Langzeitinhalation (NLI) hat den therapeutischen Ansatz, Inhalationslösungen über den Nasenweg druckunterstützt in das Bronchialsystem einzubringen. Langfristig soll auch dem Aspekt der langen Inhalationsdauer, beispielsweise im Schlaf, Rechnung getragen werden. Der Applikationsweg Nase bietet in Kombination mit einer positiven Druckbeatmung den elementaren Vorteil, dass die Medikamente via pneumatischer Schienung der mittleren und kleinen Atemwege den eigentlichen Zielort, nämlich die Lungenperipherie, besser erreichen. Gerätetechnisch wird bei dem NLI-System ein Aerosolgenerator kombiniert mit einer konventionellen nichtinvasiven druckunterstützten Beatmung. Das NLI-System bietet eine individuelle Anpassung der Aerosol-Partikelgrößen, -Mengen und Häufigkeit in Abhängigkeit des Wirkortes und der Wirkstoffe [11].

Primär sollte in der vorliegenden Pilotstudie ein Vergleich der extra-/intrathorakalen Deposition von radioaktiv markiertem Aerosol bei „passiver“ und druckunterstützter („aktiver“) Inhalation vorgenommen werden. Anhand der Durchführung von Ventilationsszintigrammen kann die extra- und intrathorakale Verteilung und Deposition eines Wirkstoffs überprüft werden. Es wurde erwartet, dass durch die pneumatische Schienung der

mittleren und kleineren Atemwege eine höhere Depositionsrate intrathorakal und speziell in der Lungenperipherie erzielt wird. Die sekundäre Fragestellung behandelte die Veränderung der Eindringtiefe im peripheren Lungenbereich zwischen der „passiven“ und „aktiven“ Inhalation.

Probanden und Methode

NLI-System

Das NLI-System vereint die konventionelle BiPAP-Therapiemethode mit einer Aerosolverneblereinheit. Hierbei werden Medikamente in Form von Aerosolpartikeln transnasal zum Zielorgan Lunge transportiert.

Das NLI-System besteht aus drei Teilmodulen: einer Mess-, Steuer- und Regelungseinheit, einem Aerosolgenerator und einer BiPAP-Einheit (Abb. 1). Der Anwender hat die Möglichkeit, verschiedene Einstellungen am NLI-Gerät vorzunehmen. So können die Beatmungsparameter wie der inspiratorische positive Atemwegdruck (IPAP), der expiratorische positive Atemwegdruck (EPAP), die Inspirations- (I) zur Expirations- (E) Zeitspanne, die Atemfrequenz sowie Optionen zur druckunterstützten Beatmung (S-Modus (Spontan-Modus), T-Modus (Time-Modus), ST-Modus (S und T-Modus)) bestimmt werden.

Das NLI-Gerät bietet zwei Applikationsmodi: den Kurzzeit- und Langzeitmodus. Für die Langzeitapplikation nutzt das Gerät die gesamte Schlafphase (6–8 h) zur Verabreichung von Medikamenten. Im Kurzzeitmodus werden Aerosolpartikel über eine definierte Zeitspanne appliziert. Das System überwacht und analysiert kontinuierlich in beiden Modi die Atmung (In- und Expirationsphasen) des Patienten. Dabei ermitteln die Algorithmen des NLI-Geräts den optimalen Applikationszeitpunkt, um die maximale Eindringtiefe in die Lunge zu erreichen [11].

Probanden

Die NLI-Studie beinhaltet die Überprüfung der technischen Anwendbarkeit des neuen NLI-Systems, die Evaluation des NLI-Verfahrens sowie weitere Fragestellungen. Für die gesamte NLI-Studie wurden siebzehn freiwillige Patienten (acht männliche und neun weibliche) aus der „Lungensportgruppe“ am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, rekrutiert. Für die Evaluation des NLI-Verfahrens (Gegenstand der vorliegenden Pilotstudie) wurden aus dieser Gruppe der Patienten sieben Personen (drei männliche und vier weibliche) selektiert.

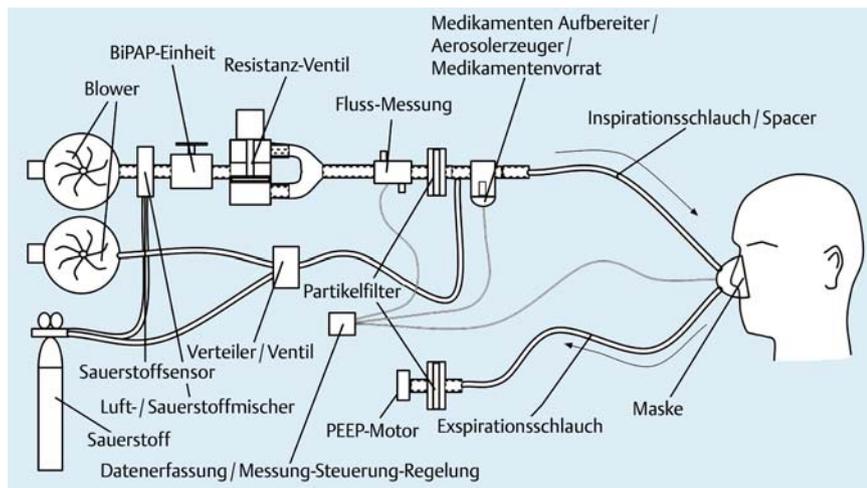


Abb. 1 Schematische Darstellung des NLI-Systems (modifiziert nach [11]).

Tab. 1 Patientendaten.

Patient [ID]	Alter [Jahre]	Geschlecht	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]	Brustkorb- dicke [cm]	FEV ₁ Ist/Soll [%]	FEV ₁ % VC IN Ist/Soll [%]	MEF 50 Ist/Soll [%]	COPD-GOLD- Stadium
2011	48	w	169	60	21	15,50	51,10	58,1	12,4	II
2012	71	w	160	55	21	19,00	61,5	69,6	17,1	II
2013	77	w	161	50	19	15,70	67,30	80,1	22,6	II
2014	73	m	181	104	32	29,00	38,70	33,2	8,0	III
2015	45	m	189	154	43	33,00	71,2	76,5	37,1	II
2016	71	m	168	102	36	30,00	64,40	71,0	22,0	II
Mittelwert ± SD	64,17 ± 3,89		171,33 ± 1,47	87,50 ± 40,31	28,50 ± 9,52	23,70 ± 7,84	59,03 ± 12,06	64,75 ± 17,18	19,87 ± 10,13	

SD: Standardabweichung der Stichprobe

Dabei handelt es sich um COPD-Patienten im Stadium II (mittel) bis III (schwer) nach der GOLD-Klassifizierung. Bei den Frauen lag die Altersspanne zwischen 48 und 77 Jahren und bei den Männern zwischen 45 und 73 Jahren. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 64,17 Jahre ((SD) ± 13,89). Anatomische Beeinträchtigungen des nasalen Atemwegswiderstandes wurden bei allen Patienten ausgeschlossen. Es wurden rhinomanometrische Untersuchungen am jeweiligen Messtag durchgeführt, bei denen die Werte aller Patienten im Normbereich lagen. Alle Studienteilnehmer waren über Ziel und Ablauf der Untersuchungen sowie mögliche Risiken aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission sowie das Bundesamt für Strahlenschutz (Z5-22461/2-2010-021) genehmigt.

Insgesamt wurden bei 6 Patienten (3 Männer und 3 Frauen) verwertbare Ergebnisse erzielt. Patient 7 schied aus persönlichen Gründen aus der Pilotstudie aus. Die biometrischen Daten der Patienten sowie die in der Lungenfunktion bestimmten Parameter FEV₁ (%), FEV₁ % VC IN (%) und MEF 50 (%) sind in **Tab. 1** im Überblick aufgelistet.

Untersuchungsablauf

Die Messungen bei jedem Patienten wurden an zwei Tagen durchgeführt, wobei die Pause zwischen den Messungen mindestens 70 Stunden betrug. Nach einem umfassenden Aufklärungsgespräch erfolgten die Durchführung der Lungenfunktion und der Rhinomanometrie. Anschließend wurde der Inhalationsvorgang durchgeführt. Vor Beginn der Inhalation fand eine Erklärungsphase statt. Anschließend erfolgten für einige Minuten Atemübungen durch die Nasenmaske mit geschlossenem Mund. Nach dem Training wurde das im Wasser gelöste Technetium-99m-Albumin-Nanokolloid in die Aerosolgeneratoreinheit des NLI-Systems appliziert. Die in das NLI-System applizierte Aktivität betrug ca. 1000 MBq und entsprach der bei einer Ventilationszintigrafie-Routineuntersuchung angewendeten Menge. Die Inhalation wurde in sitzender Position durchgeführt. Der Patient inhalierte über das NLI-System 10 Minuten lang die mit Tc-99m-markierten Aerosolpartikel. Die durchschnittliche Größenordnung (der massenbezogene mediane aerodynamische Durchmesser (MMAD)) der vom NLI-Gerät generierten Aerosolteilchen lag bei 5,5 µm. Dies entspricht einer akzeptablen Partikelgröße, um den Zielort (Alveolarbereich) zu erreichen [12–13]. Im Rahmen der Pilotstudie wurde an beiden Messtagen der Kurzzeitmodus des NLI-Systems mit der vordefinierten Zeitspanne von 10 Minuten mit unterschiedlichen Beatmungsparametern erprobt.

Passive Messung

Die Beatmungsunterstützungseinheit des NLI-Geräts wurde deaktiviert und somit inhalierte der Patient „frei“, ohne Erzeugung eines Überdrucks, durch ein offenes Schlauchsystem. Es wurden keine Einstellungen am NLI-Gerät vorgenommen.

Aktive Messung

Das NLI-Gerät wurde im zeitgesteuerten T-Modus betrieben. Im T-Modus wird die Inspirations- und Expirationszeit fest vorgegeben, und der Patient wird mit den eingestellten Druckparametern (IPAP, EPAP) kontrolliert beatmet. Das Atmungsmuster wurde durch folgende Einstellgrößen am NLI-Gerät bestimmt:

- ▶ IPAP: 6 mbar
- ▶ EPAP: 1 mbar
- ▶ I: E-Verhältnis: 1 : 2

Scintigrafische Datenauswertung

Die Ausbreitung der markierten Partikel im gesamten Körper wurde im Anschluss an die Inhalation an beiden Messtagen mittels Gammakamera registriert. Hierbei wurden 2-D- Aufnahmen (planare Scintigrafie) angefertigt. Um den genauen Anteil der Radioaktivität zu bestimmen, wurde bei den planaren Aufnahmen des Ganzkörpers eine Referenzmessung durchgeführt. Hierbei wurde eine Referenzdosis (Standard) im Gesichtsfeld der Gammakamera platziert. Die Aktivität der an jedem Messtag vorbereiteten Referenzdosis betrug ca. 1 MBq. Bei der Berechnung der Aktivität im Körper der Patienten musste die natürliche Radioaktivität (Nulleffekt) mitberücksichtigt werden. Zu diesem Zweck wurde an jedem Messtag vor Untersuchungsbeginn zusätzlich der Nulleffekt erfasst.

Zu Untersuchungszwecken stand eine Doppelkopf-SPECT-Kamera Symbia® S (Siemens Medical Solutions USA, Inc., Molecular Imaging, Hoffman Estates, USA) für Lungenszintigrafien sowie Ganzkörperaufzeichnungen zur Verfügung. Die Detektoren (Kristalldicke 9,5 mm) wurden mit einem „low energy high resolution“ (LEHR)-Kollimator (Siemens Medical Solutions USA, Inc., Molecular Imaging, Hoffman Estates, USA) ausgestattet.

Während der planaren Lungenuntersuchung wurden Aufnahmen in multiplen Ansichten aus 4 Kamerapositionen (A–P, RAO–LPO, RL–LL, RPO–LAO) angefertigt. Als Abbruchkriterium für die jeweilige Aufnahme wurde die Anzahl der Counts (100 kcts) bei beiden Detektoren ausgewählt. Die registrierten Ereignisse (8 Aufnahmen) wurden jeweils in eine 128 × 128 Bildmatrix einsortiert.

Die Ganzkörperaufnahmen wurden in anterior und posterior Ansichten akquiriert. Dabei wurde der Patient auf der Liege während der Messung relativ zu den Detektoren kontinuierlich bewegt. Die Abtastgeschwindigkeit der Gammakamera wurde auf

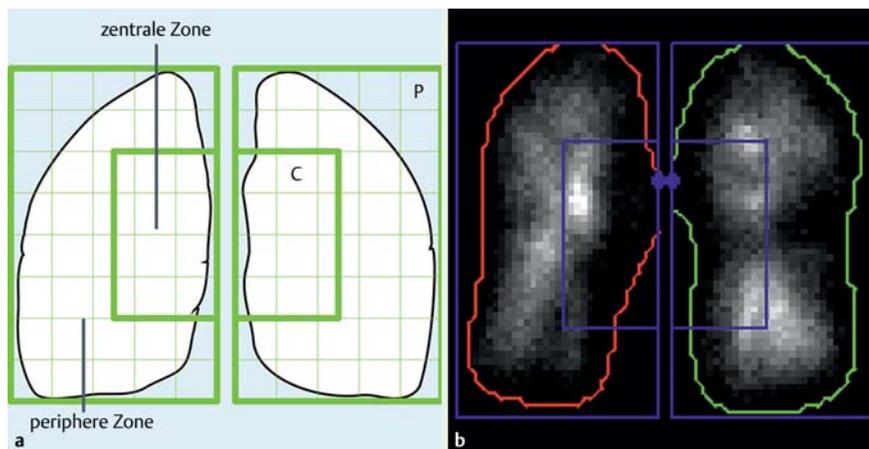


Abb. 2 a) Schematische Darstellung der Segmentierung nach [15]. b) Aufteilung der Lunge in den vermindert ventilerten Arealen in zentrale und periphere Zone. Die blauen Punkte stellen die berechneten Hilii dar.

50 cm/min eingestellt, somit dauerte die Untersuchung 4 Minuten. Während der Messung wurde zusätzlich die Referenzdosis im Fußbereich des Patienten platziert und miterfasst. Die akquirierten Bilddaten wurden in einer großen Matrix (256×1024 Pixel) organisiert.

Quantitative Datenauswertung

Im Rahmen der vorliegenden Pilotstudie wurde ein Softwaretool mittels MATLAB® (The MathWorks™, Natick, Massachusetts, USA) R2014b Release zur quantitativen Datenauswertung entwickelt.

Auswertung planarer Lungenszintigramme

Für die Auswertung der planaren Lungenszintigramme wurden die anterior und posterior Aufnahmen aus den vorhandenen multiplen Ansichten selektiert. Als erstes wurde das geometrische Mittel der jeweils korrespondierenden Bildpixel in anteriorer und posteriorer Ansicht berechnet. Aus den Bilddaten wurde dynamisch ein Schwellenwert ermittelt und mit deren Hilfe die Lunge segmentiert. Ferner wurden durch die implementierten Bildverarbeitungsalgorithmen die Lungenkonturen automatisch nachgezeichnet. Die automatische Bildverarbeitung der Scans wurde mit einem Korrekturvorgang der Hintergrundaktivität – wie in [14] beschrieben – fortgesetzt.

Um feststellen zu können, ob die nasal eingeatmeten Aerosolpartikel die Lungenperipherie erreicht haben, wurden die jeweiligen Lungenflügel in zwei Bereiche (C: zentral, P: peripher) nach [15] segmentiert (Abb. 2a u. b). Der Hilus wurde dabei gemäß [16] berechnet. Die aufgeteilten Lungenregionen (zentral, peripher) können quantitativ ausgewertet werden, indem man alle Impulse der jeweiligen Interessensregion (ROI) aufsummiert. So konnten die Impulszahlen in jeder einzelnen Lungenzone (C: zentral, P: peripher) ermittelt und Informationen über die Regionalverteilung des angewendeten Präparats innerhalb der Lunge gewonnen werden.

Weiterhin wurden die ermittelten Werte in der peripheren Zone mit den Werten in dem zentralen Bereich der Lunge miteinander verglichen und als C/P_{2D} - sowie P/C_{2D} -Verhältnis ausgedrückt. Außerdem wurde der Penetrationsindex (PI) errechnet, welcher als Indiz die Zu- oder Abnahme der Aerosoldeposition in zentralen und/oder peripheren Lungenbereichen konstatiert. Gemäß Phipps et al. [17] wurde der PI_{2D} aus Anzahl der Impulse (P) pro Bildsegment in der peripheren Zone, geteilt durch die Impulse (C) pro Bildsegment der zentralen Region, kalkuliert. Das Indiz für eine erhöhte Aerosoldeposition im peripheren Lungenbereich

liefern die Werte für C/P_{2D} , P/C_{2D} sowie PI_{2D} , wobei das Ergebnis der Berechnung von P/C_{2D} sowie PI_{2D} einen Wert größer 1 und das ermittelte C/P_{2D} -Verhältnis einen Wert kleiner 1 besitzen sollte.

Auswertung planarer Ganzkörperzintigramme

Anhand anteriorer und posteriorer Aufnahmen wurde die Auswertung der planaren Ganzkörperzintigramme durchgeführt. Als erstes wurde das geometrische Mittel der jeweils korrespondierenden Bildpixel in anterior und posterior Ansicht berechnet und somit eine Bildmatrix zur Weiterverarbeitung der Areale der Lunge, des Magens und der Referenzdosis erstellt. Bei der Auswertung der Aerosolverteilung in den oberen Atemwegen wurde nur die anterior Ansicht bearbeitet. So entstanden zwei Bildmatrizen zur Ermittlung der Aerosolverteilung je nach Interessensgebiet.

Aus der jeweiligen Bildmatrix wurde ein Schwellenwert ermittelt, der 10% des höchstgemessenen Wertes betrug. Die Ausbreitung der Aerosolpartikel wurde dann mit Hilfe des Schwellenwertes segmentiert und die Konturen automatisch markiert, wobei im anterioren Bild nur die oberen Atemwege von Interesse waren. Die Anzahl der erfassten Counts wurde quantitativ durch die Aufsummierung aller Impulse in den segmentierten Interessensregionen (ROI) der Lunge, des Magens, der oberen Atemwege sowie der Referenzdosis berechnet. Abb. 3 illustriert exemplarisch die mit Hilfe des Tools segmentierte Bildmatrix des am Tag der aktiven Untersuchung aufgenommenen Ganzkörperzintigramms der Patientin 2013.

Der Absorptionskorrekturvorgang wurde ferner gemäß [18] umgesetzt. Dabei wurde für die Berechnung des Absorptionskoeffizienten des Lungen- und Magenbereichs die am Sternum gemessene Brustkorbdicke des Patienten verwendet.

Da bei den szintigrafischen Ganzkörperaufnahmen eine Referenzmessung durchgeführt wurde, konnte zusätzlich die Aktivität in der Referenzdosis (Standard) sowie in jeder Interessensregion ermittelt werden.

Datenanalyse

Zur Interpretation der ermittelten Daten wurde die Statistik-Software IBM® SPSS® Statistics (IBM Corp., Armonk, USA) Version 22 verwendet.

Als Hauptfragestellung soll anhand der erhobenen Daten gezeigt werden, dass bei der „aktiven“ druckunterstützten Applikation eines Radionuklids ein signifikant höherer Anteil in der Lunge sowie ein signifikant niedrigerer Anteil in den oberen Atemwegen

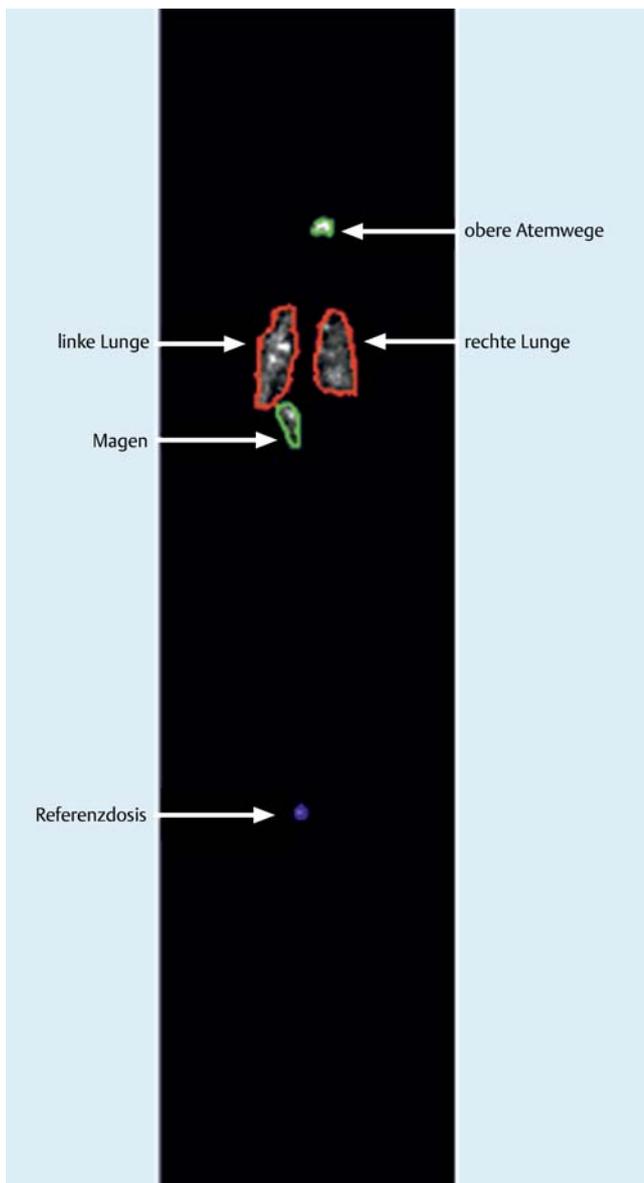


Abb. 3 Planare Ganzkörperaufnahme der Patientin 2013 (aktive Messung) mit automatisch segmentierten Interessensregionen.

und im Magen deponiert wird. Dies wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Tests anhand der einseitig aufgestellten Hypothesen geprüft. Die Verbesserung/Verschlechterung der Eindringtiefe im peripheren Lungenbereich wurde als Nebenfragestellung gesondert mittels Wilcoxon-Test untersucht. Da die druckunterstützte Inhalation nicht notwendigerweise zu einer Veränderung der Eindringtiefe führt, wurden die jeweiligen Hypothesen zweiseitig formuliert. Das Signifikanzniveau wurde sowohl bei der Haupt- als auch bei der Nebenfragestellung vorab auf 0,05 ($\alpha=5\%$) festgelegt.

Ergebnisse

Aus den Ganzkörperaufnahmen lässt sich die Aktivität und somit die Aerosoldeposition in der Lunge, in den oberen Atemwegen sowie im Magenbereich nachweisen. **Tab. 2** illustriert die Verteilung der Aktivität der einzelnen Patienten im gesamten Körper (Lunge, obere Atemwege, Magen) am passiven und aktiven Mess-

tag, wobei die Werte als prozentueller Anteil der jeweils applizierten Aktivität dargestellt werden. Die Unterschiede der Zunahme der thorakalen Depositionsrate dürften auf Faktoren wie den unterschiedlichen Atemwegswiderstand der Nase, die Atemfrequenz bzw. das Atemzugvolumen sowie die Ausprägung der Bronchialobstruktion bzw. des Lungenemphysems zurückzuführen sein.

Durch Auswertung der Ganzkörperzintigramme konnte am aktiven Messtag (druckunterstützte Applikation) statistisch eine signifikant erhöhte Aktivität im Vergleich zum passiven Messtag nachgewiesen werden (linke Lunge: $p=0,047$; rechte Lunge: $p=0,016$; gesamter Lungenbereich: $p=0,016$). Bei der Auswertung der Deposition in den oberen Atemwegen konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Aktivitätsminderung bei der Anwendung der Druckunterstützung (aktive Messung) vorliegt ($p=0,031$). Die Abnahme der Aktivität im Magenbereich bei der Anwendung der nichtinvasiven druckunterstützten Beatmung konnte dagegen nicht bestätigt werden ($p>0,05$).

Aus den planaren Lungenaufnahmen wurden die jeweiligen Lungenflügel anhand Softwaretools in zwei Bereiche CP_{2D} (zentral, peripher) segmentiert und statistisch ausgewertet. Hierfür wurden die an den zwei Untersuchungstagen detektierten Impulswerte der einzelnen Lungenbereiche (zentral, peripher) miteinander verglichen und die Unterschiede auf Signifikanz getestet.

Abb. 4 gibt einen Überblick über die Verteilung der detektierten Impulse [kcts] im gesamten Lungenbereich der einzelnen Patienten. Die entsprechenden Zonen der linken und rechten Lunge wurden zu einem Bereich zusammengefasst. Beim Vergleich der herangezogenen zusammengefassten Lungenbereiche der zentralen Zone konnte die zunehmende Aerosoldepositionstendenz in diesem Bereich bei der aktiven nasalen Inhalation ($p=0,031$) bestätigt werden. Der periphere Bereich zeigte mit $p=0,047$ hier ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Depositionsmenge. Um die Eindringtiefe der Aerosolpartikel in der Lunge zu berechnen, wurden die ermittelten Impulswerte in der peripheren und zentralen Zone der Lunge als C/P_{2D} , P/C_{2D} - sowie PI_{2D} -Verhältnis ausgedrückt. Alle Indizien der Zu-/Abnahme der Aerosoldeposition (C/P_{2D} , P/C_{2D} und PI_{2D}) wurden für die linke und rechte Lunge sowie für den gesamten Lungenbereich kalkuliert. Die C/P_{2D} - und P/C_{2D} -Werte wurden im Gegensatz zum Penetrationsindex (PI_{2D}) als nicht normalisiert (unabhängig von der Anzahl der Pixel in der jeweiligen Zone) dargestellt. **Tab. 3** illustriert die C/P_{2D} - und P/C_{2D} -Werte des gesamten Lungenbereichs. Die C/P_{2D} - sowie P/C_{2D} -Werte zeigen dabei eine höhere Aerosoldeposition im peripheren Bereich der gesamten Lunge bei fünf Patienten an beiden Messtagen. Die Werte des Patienten 2014 liefern dagegen am aktiven Messtag einen Nachweis für zentrale Aerosolpartikeldeposition. Der Vergleich auf Unterschiede der C/P_{2D} - und P/C_{2D} -Werte der passiven und aktiven Messung weisen keine Signifikanz ($p>0,05$) auf.

Die PI_{2D} -Werte des Patienten 2015 wiesen höhere Werte am aktiven Messtag auf. Der Vergleich der PI_{2D} -Werte der einzelnen Patienten am passiven und aktiven Messtag stellte aber keinen signifikanten Unterschied ($p>0,05$) dar. **Abb. 5** veranschaulicht die PI_{2D} -Werte des gesamten Lungenbereichs der einzelnen Patienten.

Tab. 2 Prozentueller Anteil der Verteilung der Aktivität im gesamten Körper der einzelnen Patienten.

Patient [ID]	Messvorgang	Lunge Aktivitätsanteil [%]	Obere Atemwege Aktivitätsanteil [%]	Magen Aktivitätsanteil [%]
2011	P	4,15	3,48	1,39
	A	5,30	2,90	0,50
2012	P	1,03	1,22	0,18
	A	2,53	1,57	0,39
2013	P	1,63	3,91	2,83
	A	2,22	1,25	0,81
2014	P	3,23	3,08	0,21
	A	3,58	1,30	0,00
2015	P	1,13	3,02	0,88
	A	1,20	1,23	0,79
2016	P	0,70	2,46	0,18
	A	2,24	1,31	0,32
Mittelwert ± SD	P	1,99 ± 1,39	2,86 ± 0,94	0,94 ± 1,04
	A	2,84 ± 1,42	1,59 ± 0,65	0,47 ± 0,31
Median Q ₁ ; Q ₃	P	1,38	3,05	0,54
	A	1,03; 3,23	2,46; 3,48	0,18; 1,39
		2,38	1,30	0,44
		2,22; 3,58	1,25; 1,57	0,32; 0,79

P: Passive Messung; A: Aktive Messung; SD: Standardabweichung der Stichprobe; Q₁: unteres Quartil (25%); Q₃: oberes Quartil (75%).

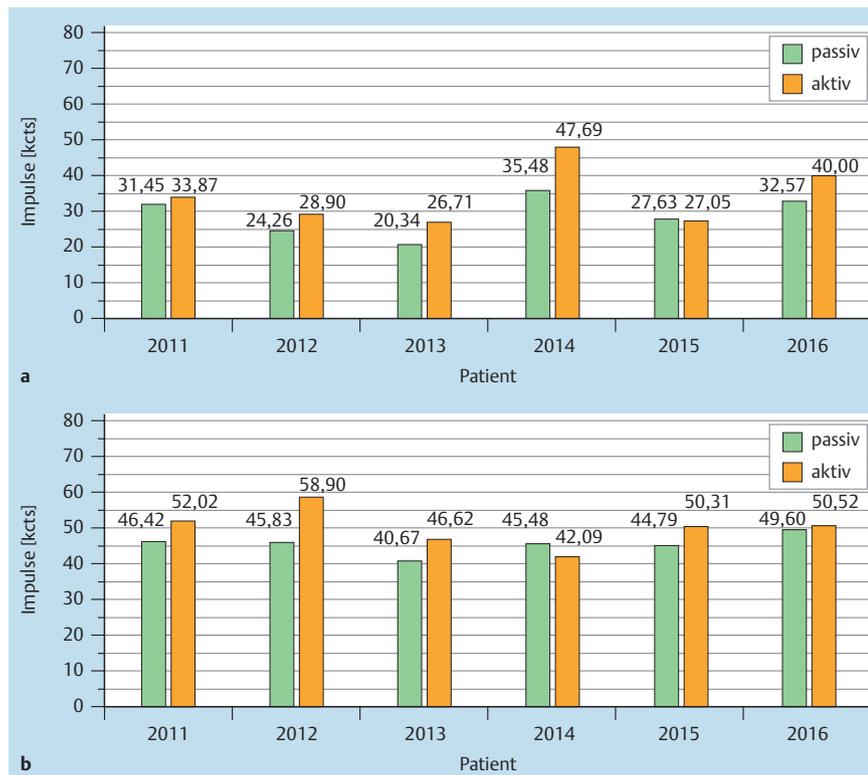


Abb. 4 Die detektierte Impulszahl im gesamten Lungenbereich der einzelnen Patienten, gegliedert nach den jeweiligen zonalen Aufteilungen. **a** Zentrale Lungenzone, **b** periphere Lungenzone.

Diskussion

In der vorliegenden Pilotstudie wurde ein Vergleich der extra-/intrathorakalen Deposition von radioaktiv markiertem Aerosol bei passiver und druckunterstützter (aktiver) Inhalation über die Nase vorgenommen. Die Inhalation unter Einbindung des positiven Atemwegsdrucks ergab eine erhöhte Deposition des Radionuklids intrathorakal. Es ist davon auszugehen, dass der applizierte Staudruck über eine pneumatische Schienung der mittleren und kleineren Atemwege zu einer verbesserten Deposition führen kann.

Es konnte gezeigt werden, dass die nasale Inhalation mittels der NLI-Methode bei COPD-Patienten im Stadium II und III nach der GOLD-Klassifizierung realisierbar ist. Dies betrifft einerseits die „freie“ oder passive Inhalation mit Hilfe des NLI-Geräts mit deaktivierten Einstellungen, wobei durch ein offenes Schlauchsystem und ohne Erzeugung eines Überdrucks die Aerosolzufuhr stattfindet. Andererseits ist die aktive Inhalation mittels der NLI-Vorrichtung mit aktivierten Funktionen (Überdruckerzeugung durch eingestellte Druckparameter (IPAP, EPAP)) gleichermaßen möglich. Es konnte weiterhin eine signifikant höhere Deposition der Aerosolpartikel in der linken und rechten Lunge sowie im gesam-

Tab. 3 Die berechneten Indizes der Zu-/Abnahme der Aerosoldeposition (C/P_{2D} -, P/C_{2D} -Werte) im gesamten Lungenbereich der einzelnen Patienten am passiven und aktiven Messtag.

Indiz-bezeichnung	Patient [ID]	Passive Messung	Aktive Messung
C/P_{2D}	2011	0,68	0,65
	2012	0,53	0,49
	2013	0,50	0,57
	2014	0,78	1,13
	2015	0,62	0,54
	2016	0,66	0,79
Mittelwert \pm SD		0,63 \pm 0,10	0,70 \pm 0,24
P/C_{2D}	2011	1,48	1,54
	2012	1,89	2,04
	2013	2,00	1,75
	2014	1,28	0,88
	2015	1,62	1,86
	2016	1,52	1,26
Mittelwert \pm SD		1,63 \pm 0,27	1,55 \pm 0,42

C: Zentrale Zone; P: Periphere Zone; SD: Standardabweichung der Stichprobe.

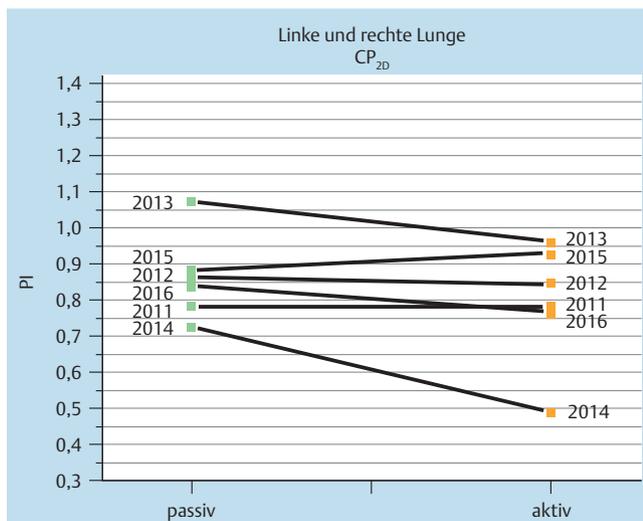


Abb. 5 Gegenüberstellung der PI_{2D} -Werte des gesamten Lungenbereichs der einzelnen Patienten am passiven und aktiven Messtag.

ten Lungenbereich am aktiven Messtag als bei der passiven nasalen Inhalation ermittelt werden. Durch die Überdruckerzeugung ist außerdem eine signifikant verminderte Deposition in den oberen Atemwegen nachweisbar. Darüber hinaus konnte ein Nachweis von Aerosolpartikeln in der Lungenperipherie bei verhältnismäßig großen Aerosolteilchen (MMAD von $5,5\mu\text{m}$) erbracht werden.

Es existieren mehrere, uneinheitliche Vorgehensweisen zur Definition von Lungenregionen, welche von verschiedenen Forschungsgruppen nach eigenen Kriterien entwickelt wurden. Aufgrund der Heterogenität der verwendeten regionalen Aufteilungen der Lunge lassen sich die Ergebnisse jedoch nur schwer miteinander vergleichen und verallgemeinern [2, 19]. Erst im Dezember 2012 wurden die Richtlinien für die planare (zweidimensionale) Bildgebung [20] zur Beurteilung der Aerosoldeposition von oral inhalierten Produkten herausgegeben. Nach der standardisierten Methode der Lungenaufteilung [20], wobei die Lunge in zwei Bereiche (zentral und peripher) segmentiert wird,

konnte eine signifikant höhere Partikeldeposition in beiden Bereichen am aktiven Messtag dokumentiert werden. Es konnte bei dem untersuchten Probandenkollektiv keine signifikante Verbesserung der Eindringtiefe der aktiven im Vergleich zu passiven nasalen Inhalation festgestellt werden. Jedoch zeigen die PI-Werte beider Untersuchungen bessere Ergebnisse in Bezug auf eine periphere Aerosoldeposition als die PI-Werte einer vergleichbaren Studie zur Untersuchung der Aerosoldeposition in der Lunge mittels einer oralen Inhalation [17].

In Folgestudien sollten evtl. auch kleinere Aerosolpartikel (MMAD $< 5,5\mu\text{m}$) intranasal verabreicht werden, um ggf. die Eindringtiefe im peripheren Lungenbereich zu verbessern. Weiterhin könnten zukünftig die Möglichkeit der individuellen Anpassung der Aerosolpartikelgrößen des NLI-Systems in Abhängigkeit von den vorgesehenen Wirkorten überprüft werden, um eine Steuerung der lokalen Konzentration des Medikaments in den Atemwegen erzielen zu können.

Zur Bestätigung der Ergebnisse, die in dieser Pilotstudie nur an einem sehr kleinen Kollektiv erhoben wurden, bedarf es weiterer Untersuchungen einer größeren Stichprobe, die auch die Frage nach einer Korrelation der Lungendeposition in Abhängigkeit von COPD-Schweregraden klären könnte.

Weiterhin wurde im Rahmen der Pilotstudie nur der Kurzzeitmodus der NLI-Vorrichtung mit vordefinierter Zeitspanne von 10 Minuten sowohl bei der passiven als auch bei der aktiven Messung getestet. Somit könnten weitere Untersuchungen im Langzeitmodus der nasalen Inhalationsmethode durchgeführt werden, indem die gesamte Schlafphase von ca. 6 bis 8 Stunden zur kontrollierten Medikamentenapplikation genutzt wird. Auch die Möglichkeit der NLI-Vorrichtung, welche für die gleichzeitige Anwendung mehrerer Medikamente vorgesehen ist, um eine personalisierte Therapie durchführen zu können, sollte getestet werden.

Die durchgeführte NLI-Pilotstudie gibt somit erste grundlegende Erkenntnisse auf dem Weg der Etablierung einer nasalen Inhalationsmethode zur Therapie von Atemwegserkrankungen.

Abkürzungen

BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
NLI	Nasale Langzeitinhalation

Interessenkonflikt

U. Koehler: Heinen und Löwenstein, IfM, GlaxosmithKline, Resmed, UCB Biosciences, Boehringer Ingelheim.

V. Groß: Heinen und Löwenstein

L. Mursina, D. Librizzi, M. Luster, A. Sohrabi, O. Seifert, O. Hildebrandt, J. T. Heverhagen, K. Sohrabi geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- ¹ Technische Hochschule Mittelhessen, Fachbereich Gesundheit, Gießen
- ² Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg
- ³ Klinik für Innere Medizin, SP Pneumologie, Intensiv- und Schlafmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg
- ⁴ Departement Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin, Universitätsinstitut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie (DIPR), INSELSPITAL, Universitätsspital Bern

Literatur

- 1 Kim CS. Methods of calculating lung delivery and deposition of aerosol particles. *Respir Care* 2000; 45: 695–711
- 2 Conway J. Lung imaging – Two dimensional gamma scintigraphy, SPECT, CT and PET. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64: 357–368
- 3 Sprossmann A, Kutschka F, Enk M. Beeinflussende Faktoren zum korrekten Gebrauch von Dosier-Aerosolen. *Z Erkrank Atm Org* 1991; 4–5: 93–95
- 4 Petro W, Gebert P, Lauber B. Ursachenanalyse fehlerhafter Anwendung von Dosier-Aerosolen. *Pneumologie* 1994; 3: 191–196
- 5 Goodman DE, Israel E, Rosenberg M et al. The influence of age, diagnosis, and gender on proper use of metered-dose inhalers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1256–1261
- 6 Petro W, Schuppenies A. Inhalative Therapie mit Dosier-Aerosolen: Fehleranalyse und Varianten der Verbesserung. *Pneumologie* 2005; 59: 316–320
- 7 Rau JL. Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respir Care* 2006; 51: 158–172
- 8 Melani AS, Bonavia M, Cilenti V et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105 : 930–938
- 9 Leiva-Fernández J, Leiva-Fernández F, Vázquez-Alarcón RL et al. Study protocol for a randomized, controlled trial comparing the efficacy of two educational interventions to improve inhalation techniques in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): TIEPOC Study. *Drugs Context* 2014; 3: 212261
- 10 Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax* 2008; 63: 831–838
- 11 Sohrabi KA, Koehler U, Gross V. Therapiegerät. 2010 (DE 10 2010 054 361 84 2013.02.21)
- 12 Köhler D, Fleischer W. Theorie und Praxis der Inhalationstherapie. München: Arcis Verlag; 2000
- 13 Haidl P, Köhler D. Aerosoltherapie. In: Matthys H, Seeger W, Hrsg. Klinische Pneumologie. 4. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2008: 628–634
- 14 Snell NJ, Ganderton D. Assessing lung deposition of inhaled medications. Consensus statement from a workshop of the British Association for Lung Research, held at the Institute of Biology, London, U.K. on 17 April 1998. *Respir Med* 1999; 93: 123–133
- 15 Bennett WD, Brown JS, Zeman KL et al. Targeting delivery of aerosols to different lung regions. *J Aerosol Med* 2002; 15: 179–188
- 16 Tossici-Bolt L, Fleming JS, Conway JH et al. Analytical technique to recover the third dimension in planar imaging of inhaled aerosols: (1) impact on spatial quantification. *J Aerosol Med* 2006; 19: 565–579
- 17 Phipps PR, Gonda I, Bailey DL et al. Comparisons of planar and tomographic gamma scintigraphy to measure the penetration index of inhaled aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1516–1523
- 18 Pitcairn GR, Newman SP. Tissue Attenuation Corrections in Gamma Scintigraphy. *J Aerosol Med* 1997; 10: 187–198
- 19 Biddiscombe MF, Meah SN, Underwood SR et al. Comparing lung regions of interest in gamma scintigraphy for assessing inhaled therapeutic aerosol deposition. *Journal of aerosol medicine & pulmonary drug delivery* 2011; 24: 165–173
- 20 Newman S, Bennett WD, Biddiscombe M et al. Standardization of techniques for using planar (2D) imaging for aerosol deposition assessment of orally inhaled products. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012; 25 (Suppl. 01): 10–28