

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Erweiterung der pulmologischen Diagnostik
in der Nuklearmedizin – kombinierte
Ventilations - Inhalationsszintigraphie**

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Irena Neustädter
aus Revúca

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Ch. Witt
2. Prof. Dr. Med. U. Büll
3. PD Dr. med. R. Aurisch

eingereicht: 28.02.2000

Datum der Promotion: 27.11.2000

Danksagung

Mein Dank gilt vor allem meinem Betreuer, Herrn Privatdozent Dr. R. Aurisch. Seine engagierte, intensive und kontinuierliche Betreuung hat diese Arbeit entscheidend geprägt, und die Zusammenarbeit mit ihm war sehr angenehm.

Professor Dr. D. L. Munz hat diese Arbeit an seiner Klinik ermöglicht. Dafür und für sein Interesse am Fortschreiten der Arbeit möchte ich ihm an dieser Stelle danken.

Danken möchte ich auch Frau Dr. K. Förster für die Einführung in die Welt der Atemfunktionsdiagnostik, die mich während der Durchführung der Untersuchungen und deren Auswertung mit Rat und Tat unterstützte.

Zudem möchte ich allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin danken, die zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben. Der Umgang mit Menschen inner- und außerhalb des Arbeitsbereiches, die Arbeit im Team und die vielen Gespräche auch über Alltägliches waren eine wertvolle Erfahrung.

Ein besonderer Dank gilt meinem Mann Joachim. Seine liebevolle Unterstützung hat mir viel Kraft gegeben.

Schließlich möchte ich meinen Eltern danken, die mich uneingeschränkt gefördert haben, mein Studium ermöglichten und auch diese Arbeit mit Interesse verfolgten.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	3
INHALTSVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. EINLEITUNG	7
1.1. Lungenerkrankungen und die nuklearmedizinische Diagnostik	7
1.2. Funktionsanalyse der Lunge	9
• 1.2.1. Die Inhalationsproblematik	10
• 1.2.1.1. Mechanismen der Aerosoldeposition in Abhängigkeit von der Aerodynamik	10
• 1.2.2. Die nuklearmedizinische Beurteilung der Lungenfunktion – Ventilation und Inhalation	17
1.3. Physiologie der Lunge	19
• 1.3.1. Perfusion	19
• 1.3.2. Ventilation	20
• 1.3.3. Inhalation	20
• 1.3.3. Clearance	20
1.4. Pathophysiologie der Lunge	21
• 1.4.1. Ventilationsstörungen	22
• 1.4.2. Lungenfibrosen	25
2. FRAGESTELLUNGEN	26
3. PATIENTENGUT	27
4. METHODIK	28
4.1. Technische Ausrüstung	28
4.2. Meßmethoden	29
4.3. Meßwerte	39
4.4. Untersuchungsablauf	42
4.5. Gruppenbildung - Score	43
4.6. Statistik	46
5. ERGEBNISSE	47
4.1. Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik	47
• 5.1.1. Gruppenbildung	47
• 5.1.2. Gruppenanalyse	49
5.2. Nuklearmedizinische Daten	54

• 5.2.1. Gruppenbildung	54
• 5.2.2. Gruppenanalyse	55
5.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der konventionellen und der nuklearmedizinischen Lungenfunktionsdiagnostik	61
5.4. Patientenbeispiele	66
6. DISKUSSION	69
6.1. Vergleich diagnostischer Methoden	69
6.2. Früherkennung	76
6.2. Diagnostik von Inhomogenitäten durch Lungenfunktion und Nuklearmedizin	78
7. ZUSAMMENFASSUNG	85
8. LITERATURVERZEICHNIS	88
9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	90
LEBENS LAUF	92
ERKLÄRUNG	93

Abkürzungsverzeichnis

AMMD	aerodynamisch mittlerer Massendurchmesser
COPD	chronic obstructive airway disease
Dm	Membranfaktor (Diffusionskapazität)
DTPA	Diethylen-Triamin-Pentaessigsäure
ERV	expiratorische Reservekapazität
FEV 1	forciertes expiratorisches Volumen
FEV1 % VC	relative Sekundenkapazität
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
HWZ	Halbwertszeit
ITGV	intrathorakale Gasvolumen
m	metastabil
MEF 50%	maximaler expiratorischer Fluß bei 50% der Vitalkapazität
Palv	Alveolardruck
PM	Munddruck
Raw	Atemwegswiderstand
Ros (paw)	Atemwiderstand
Re / Ri	airway resistance
ROI	region of interest
RV	Residualvolumen
TLCO	Diffusionskapazität
V2 / V1	Halbwerts-Volumenquotient
VC	Vitalkapazität

1. Einleitung

1.1. Lungenerkrankungen und die nuklearmedizinische Diagnostik

Im Bestreben die pulmologische Diagnostik in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. L. Munz) an der Charité zu erweitern und zu vervollkommen, wurden die bereits bestehenden Indikationen und die Anwendung der szinti-graphischen Diagnostik bei Lungenerkrankungen überprüft, um somit eventuell weitere Einsatzmöglichkeiten zu schaffen.

Seit die Anreicherung von radioaktiven Substanzen in der Lunge erforscht wurde (1947 von I. Müller und P. Rossier) besteht eine zunehmend engere Zusammenarbeit zwischen Nuklearmedizinern und Pulmologen bei der Abklärung und dem Ausschluß von Störungen der pulmonalen Perfusion, Ventilation, Diffusion und Selbstreinigung.

Die nuklearmedizinische Diagnostik hat allerdings im Rahmen der allgemeinen szinti-graphischen Funktionsanalyse noch nicht den Stellenwert eingenommen, der ihr eigentlich zustehen sollte.

Speziell in der Pulmologie bestehen Möglichkeiten der Kombination klinischer Symptomatik, Lungenfunktion, konventioneller Radiologie, Angiographie und nuklearmedizinischer Untersuchungsverfahren, die eher unzureichend genutzt werden. Somit wird der Informationsgewinn dieser Methode zur sicheren und schnellen Diagnosefindung nur eingeschränkt verwertet.

Die Gegenüberstellung nuklearmedizinischer Daten mit gleichzeitig erhobenen Lungenfunktionsdaten ist bisher auch in der Literatur selten erwähnt worden.

Das Routinespektrum der pulmologischen Diagnostik in der Nuklearmedizin umfaßt:

1. Lungenperfusionsszintigraphie

- Indikation hierfür ist die Darstellung der Lungendurchblutung bei Verdacht auf Lungenarterienembolie (in Kombination mit der Ventilationsszintigraphie), die Semiquantifizierung der regionalen Perfusionsanteile zur präoperativen Diagnostik sowie die Quantifizierung eines Rechts-Links-Shunts.

2. Lungenventilationsszintigraphie

- Mit Hilfe dieser nuklearmedizinischen Methode erfolgt die Beurteilung der Belüftungsverhältnisse mittels Edelgasen, um Aussagen zur prinzipiellen Luftverteilung treffen zu können.

3. Kombinierte Ventilations-Perfusionsszintigraphie

- Dies stellt die nuklearmedizinisch-diagnostische Standardmethode bei Lungenarterienembolie dar. Ein diskordanter Befund mit aufgehobener Perfusion bei noch erhaltener Ventilation ermöglicht die sichere Diagnose einer akuten Embolie. Im Gegensatz zur radiologischen Diagnostik (Angiographie) können hier auch periphere Perfusionsausfälle nachgewiesen werden (31).

Um die Funktionsvorgänge so umfassend wie möglich bei Verdacht auf Lungenerkrankungen beurteilen zu können, sind Grenzen in dem bisher angewendeten Routineprogramm (eingeschränktes Repertoire) deutlich geworden. Auf der Suche nach sinnvollen Ergänzungen wurden folgende erweiternde Untersuchungen durchgeführt und auf deren Aussagekraft überprüft.

4. Inhalationsszintigraphie

Gerade die Inhalationsuntersuchungen werden meist als „Ventilationsersatz“ gebraucht. Dies ist unbefriedigend, da es nicht das geeignete Instrument zur Untersuchung der globalen Ventilationsverhältnisse in der Lunge darstellt als auch der zusätzliche Informationsgewinn unbeachtet bleibt.

- Aerosolszintigraphie mit kleinsten Partikeln bei Verdacht auf Störungen der Aerodynamik
- Bei mittlerem Partikeldurchmesser zur Beurteilung der Zilienfunktion (mukociliäre Clearance).

5. Pertechnegasszintigraphie

- Indikation stellt die Lungenfibrose mit daraus folgender Beeinträchtigung der Diffusion dar.

Weiterhin erfüllt die Lunge wichtige Funktionen im Bereich der Immunabwehr. In den Atemwegen wird die eingeatmete Luft erwärmt und angefeuchtet. Dies geschieht über die Durchblutung des Bronchialsystems und über die Sekretion von Flüssigkeit und Schleim. Der Schleim dient unter anderem als Haftmaterial für eingedrungene Fremdkörper und Bakterien. Durch die Tätigkeit des Zilienapparates (Flimmerepithel), welcher die ganzen Atemwege bis zum Beginn der Bronchioli respiratorii auskleidet, werden inhalierte Partikel oralwärts befördert.

Wir sind uns dabei bewußt, daß die Lungenfunktionsdiagnostik eine Domäne der Inneren Medizin ist. In Zusammenarbeit mit den Pulmologen der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I an der Charité (Leiter Abteilung Pneumologie: PD Dr. Ch. Witt) wurden Grenzen in der konventionellen Diagnostik deutlich. In dieser Arbeit soll daher geprüft werden, in wie fern sinnvolle Ergänzungen in der diagnostischen Information durch die Nuklearmedizin eingebracht werden können, um damit noch offene Fragen zu klären.

1.2. Funktionsanalyse der Lunge

Die Darstellung der anatomischen Verhältnisse der Lunge in der Nuklearmedizin ist abhängig von der Lokalisation der Radioisotope in ihr. Die anatomisch übliche Unterteilung der Lunge in Lappen ist bei der Beschreibung von Szintigraphiebildern schwierig, da es hier ähnlich wie beim Röntgenthoraxbild zu einem Summationseffekt kommt. Es wird daher die Einteilung in Felder beziehungsweise der Vergleich von zentralen und peripheren Lungenarealen verwendet.

Die Perfusionsuntersuchung zählt zu den etabliertesten Methoden in der nuklearmedizinischen Lungenfunktionsdiagnostik. Ihre Indikation und Interpretation ist eindeutig. Anders sieht es mit der Beurteilung der ventilatorischen Verhältnisse aus. Die Edelgasventilation wird vorrangig zur Detektion von Lungenembolien in Kombination mit der Perfusion angewendet. Es kommt somit die allgemeine Belüftung zur Darstellung. Werden also radioaktive Gase der Einatemluft zugesetzt, wird die prinzipielle Belüftung der Lunge angezeigt (Ventilationsszintigraphie). Bei ungehinderter Belüftung läßt sich die Luftverteilung bis in die Bronchiolen/Alveolen (Lungenperipherie) erfassen, da Edelgase wie Xenon 133 und Krypton 81m aufgrund ihrer geringen Löslichkeit nicht ins Gewebe abwandern und mit wenigen Expirationsmanövern abgeatmet werden.

Verwirrungen treten auf, wenn Ventilationsszintigraphie (Edelgase) und Inhalationsszintigraphie mittels Aerosolen gleichgesetzt werden. Hier gibt es Unklarheiten methodischer Art und auf dem Gebiet der Indikation.

Mittels Ventilationsszintigraphie wird die globale Luftverteilung bis in die Lungenperipherie nachweisbar.

Bei Störungen der Aerodynamik, wie sie bei obstruktiven Lungenerkrankungen oder Tumoren im Bronchialsystem auftreten, unterliegen die Gase nicht den physikalischen Gesetzmäßigkeiten der Deposition in Abhängigkeit von der Atemwegsgeometrie. Es können auch verengte Bronchien bei forcierter Inspiration von Gas passiert werden. Erst wenn die Belüftung bestimmter Lungenareale funktionell ausgefallen ist oder bei Bronchusabbrüchen kommt es zu Minderanreicherung des Radionuklids im distalen Anteil.

Die Nutzung der Inhalationsszintigraphie über das derzeit übliche Maß der „Pseudo-ventilation“ hinaus kann die diagnostischen Möglichkeiten erweitern.

Die Inhalation von Aerosolen zeigt in Abhängigkeit von den zustandekommenden Depositions-

mechanismen ein funktionelles Abbild der Aerodynamik.

Während konventionelle Lungenfunktionsparameter zur Bestimmung von ventilatorisch und atemmechanisch bedingten Verteilungsstörungen nur eine vorwiegend global funktionelle Beurteilung erlauben, ermöglicht die Methode der Inhalationsszintigraphie eine regional funktionelle Zuordnung in indizierten Fällen.

Bisherige Einsatzgebiete der Inhalationsszintigraphie:

- „Pseudoventilation“, als Äquivalent zur Ventilationsszintigraphie mit radioaktiven Edelgasen
- Messung der mukociliären und resorptiven Clearance

Um das bisher eingeschränkte Routinerepertoire in der Lungenfunktionsszintigraphie zu erweitern und somit eine differenzierte Betrachtung der Funktionsanalyse anzustreben, sollen die Besonderheiten bei der Radioaerosoldeposition im Tracheo-Broncho-Alveolären System ausgenutzt werden, so daß diese bisher wenig genutzten Informationsgewinne auf dem Gebiet der Detektion von Verteilungsstörungen (Inhomogenitäten) zum Einsatz kommen.

- 1.2.1. Die Inhalationsproblematik

Die Problematik des Verständnisses für die Inhalation und daraus sich ergebender Analyse dieser mittels Szintigraphie liegt in den physiologischen und technischen Einflußfaktoren begründet. Es soll an dieser Stelle noch einmal betont werden, daß diese Untersuchungsmethode keine Neuerfindung ist, bereits frühzeitig wurde die Lungenfunktionsprüfung mit Radioaerosolen von Taplin (1966) angeregt. Eine breite klinische Anwendung blieb dieser Methode bisher versagt. Die Ursache hierfür ist wohl in dem besonderen Verhalten der Aerosole zu suchen.

Zum besseren Verständnis werden im folgenden einige Grundlagen der Aerodynamik vermittelt, die für die Abgrenzung der Inhalationsszintigraphie von der Edelgasventilation und für die Interpretation der Szintigramme unerlässlich sind.

- 1.2.1.1. *Mechanismen der Aerosoldeposition in Abhängigkeit von der Aerodynamik*

Unter einem Aerosol wird ein System verstanden, das aus einem Gas (Luft) und feinstverteilten festen oder flüssigen Schwebstoffen zusammengesetzt ist. Das Absetzen der Schwebstoffe an Oberflächen (Deposition) wird von einer Reihe von Faktoren beeinflusst.

Die intrakorporale Deposition eines Aerosols hängt im wesentlichen von den folgenden Mechanismen/Voraussetzungen ab:

1. Physikalische Eigenschaften
2. Aerosolgenerator

3. Atemwegsgeometrie

Im folgenden werden diese Phänomene näher besprochen, um somit aufzuzeigen, daß die Inhalation in der Nuklearmedizin bislang nicht sinnvoll eingesetzt wurde, weil wichtige Aspekte dieser Untersuchungsmethode nicht beachtet worden sind.

- Ad 1. Physikalische Eigenschaften

Aerosole können wie ein Gas ein- und ausgeatmet werden, andererseits erfolgt in Abhängigkeit von der Partikelgröße im Bronchialsystem und in den Alveolen eine Partikeldeposition. Somit liefert die Inhalationsszintigraphie ein dynamisches Bild der Lungenfunktion in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Passagehindernissen. Behinderungen in der Peripherie durch Schleimhautschwellung, Hypersekretion oder Bronchialmuskelspasmus können somit dargestellt werden.

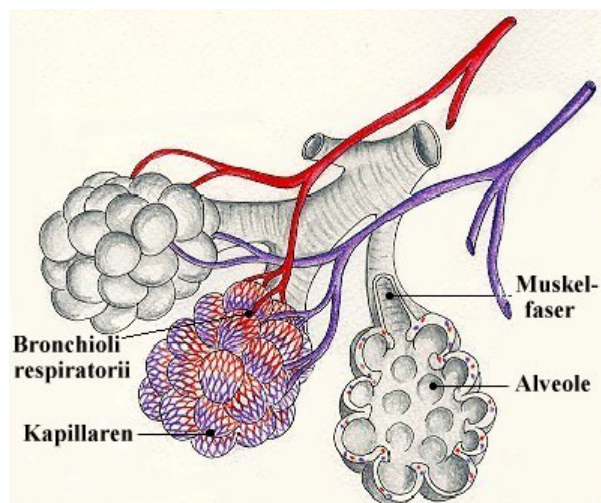


Abb. 1: Alveole

Bei der Aerosoldeposition werden mindestens 5 verschiedene Mechanismen wirksam, deren Bedeutung und gegenseitige Wechselwirkung wiederum von verschiedenen inneren und äußeren Abflüssen abhängig sind (a - e).

Grundsätzlich immer wirksam sind Sedimentation, Trägheit und Diffusion der Aerosolpartikel.

a) Sedimentation

Die Sedimentation ist ein Vorgang, der das Absetzen von Teilchen in einer Suspension beschreibt.

Es ist ein physikalisches Verhalten, das durch Bestimmung der Korngrößen die Verteilung in Prozessen beeinflusst. Diese Verteilungen bestimmen solche Eigenschaften wie die Affinität von chemischen Katalysatoren, die Absetzzeit, die Deckkraft wie auch die Wirksamkeit von Pharmaka. Bei kleineren Geschwindigkeiten wird eine einfache Relation zwischen Sinkgeschwindigkeit und Teilchengröße hergestellt.

Teilchen mit einer Dichte größer als Luft bewegen sich durch die Schwerkraft abwärts. Die Sinkgeschwindigkeit hängt ab von Größe, Form und Gewicht des Partikels. Kleinere Partikel sedimentieren entsprechend langsamer und erreichen eher die Alveolen. Größere Partikel sedimentieren vor den Alveolen.

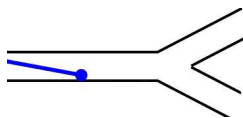


Abb. 2: Sedimentation (33)

Die Funktionsanalyse der einzelnen Atemwegsabschnitte leitet sich damit direkt aus der verwendeten Partikelgröße ab.

b) Trägheit

Nach dem ersten Newtonschen Axiom behält ein Körper, der in Ruhe ist oder sich mit konstanter Geschwindigkeit bewegt seinen Bewegungszustand bei, wenn keine resultierende Kraft auf ihn einwirkt. Er bleibt also in Ruhe oder bewegt sich mit gleichbleibender Geschwindigkeit weiter. Diese Eigenschaft eines Körpers, seinen Bewegungszustand beizubehalten, bezeichnet man als Trägheit.

Ändert der Luftstrom in den Atemwegen plötzlich seine Richtung, so ändert sich die Lage eines Aerosolpartikels zum Luftstrom, der Partikel wird im Bezug zum Luftstrom seitlich versetzt.

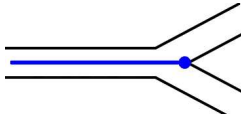


Abb. 3: Trägheit (33)

c) Diffusion

Wenn eine physikalische Größe über ein Gasvolumen nicht konstant ist, so treten Transportvorgänge auf, die zum Ausgleich der bestehenden Unterschiede führen. Besteht ein Dichtegradient, so tritt die Diffusion auf; dabei wird Masse transportiert. Diffusion ist also ein Transport von Teilchen aus einem Raumgebiet höherer Konzentration in ein Gebiet niedrigerer Konzentration.

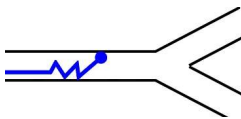


Abb. 4: Diffusion (33)

Die Diffusion der Aerosolpartikel erfolgt durch die Braun'sche Molekularbewegung. Die in Flüssigkeiten suspendierten Teilchen führen eine unregelmäßige Zitterbewegung aus. Diese Bewegungen lassen sich dadurch erklären, daß die im Vergleich zu Atomen sehr großen Teilchen dauernd von sich schnell bewegenden Atomen beziehungsweise Molekülen in statistisch verteilten Richtungen gestoßen werden. Hierbei stoßen die Partikel an Bronchial- und Alveolarwände und bleiben dort hängen.

d) Elektrische Ladungskräfte

Die elektrische Ladung ist eine fundamentale Eigenschaft der Materie – es gibt positive und negative elektrische Ladungen. Gegenstände werden durch Ladungsaustausch, meist durch die Übertragung von

Elektronen, elektrostatisch aufgeladen. Die Ladung kann bei Prozessen der elektrostatischen Aufladung nicht erzeugt oder zerstört werden, sondern lediglich um verteilt werden.

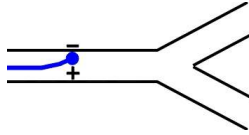


Abb. 5: elektrische Ladungskräfte (33)

Die Oberfläche des Respirationstraktes ist ungeladen, aber elektrisch leitfähig. Ein elektrisch geladenes Teilchen kann eine Ladung auf der Oberfläche induzieren und wird daraufhin von dieser angezogen. Diese elektrischen Kräfte haben jedoch insgesamt einen geringeren Einfluß auf die bronchiale Deposition.

e) Zentrifugalkräfte

Zentrifugalkräfte wirken in einem gleichförmig rotierenden Bezugssystem auf einen darin ruhenden Körper. Diese beschleunigen einen Körper vom Zentrum der Kreisbewegung weg in radialer Richtung.

Die Zentrifugalkraft spielt in Natur und Technik bei vielen Vorgängen eine große Rolle. Sie bewirkt das bekannte Gefühl im Kopf und Magen auf dem Karussell oder der Kurvenfahrt im Auto.

Wenn sich ein Körper durch ein Gas wie Luft oder eine Flüssigkeit bewegt, erfährt er einen Strömungswiderstand, der seiner Bewegung entgegenwirkt. Der Strömungswiderstand nimmt mit der Geschwindigkeit zu. Bei höheren Geschwindigkeiten bilden sich in dem Medium (Gas, Flüssigkeiten) so genannte Wirbel.

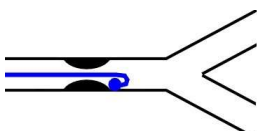


Abb. 6: Zentrifugalkräfte (33)

Durch Wirbelbildung im Luftstrom zum Beispiel nach Stenosen an Schleimpfropfen oder bei „small airway disease“ wirken Zentrifugalkräfte auf die Aerosolpartikel ein und führen zum vorzeitigen Niederschlag.

Das Depositionsmuster eingeatmeter radioaktiver Partikel ist aufgrund der oben genannten vielfältigen Depositionsmechanismen nicht nur eine Funktion der Inhalation sondern auch der physikalischen Eigenschaften des Aerosols, der morphologischen Gegebenheiten der Atemwege (Aerodynamik -

Atemwegsgeometrie) sowie der physiologischen Verhältnisse während der Atmung.

Bei Beachtung dieser ebengennanten Aspekte wird deutlich, daß die Inhalation mit Aerosolen nicht der Ventilation mit Edelgasen gleichgesetzt werden darf. Die Phänomene der Aerosoldeposition sollten bei der funktionellen Beurteilung der Lunge durch die Nuklearmedizin effizienter ausgenutzt werden.

- Abhängigkeit der Deposition von der „Beschaffenheit“ der Atemwege (Atemwegsgeometrie)
 - Möglichkeit der differenzierten Deposition in den zentralen beziehungsweise peripheren Atemwegen durch verschiedene Aerosolpartikelgrößen
 - Abhängigkeit der Depositionsmuster von Radioaerosolen vom Atemmanöver
-
- Ad 2. Aerosolgenerator

Die Erzeugung eines Aerosols erfordert Energiezufuhr. Grundsätzlich kann nach Aerosoleigenschaften unterschieden werden. Haben sämtliche hergestellte Partikel den gleichen Durchmesser, dann spricht man von monodispersen, haben sie verschiedene Durchmesser, von einem polydispersen Aerosol. Die Erzeugung monodisperser ist sehr aufwendig. Für die klinische Anwendung ist es ausreichend, zunächst ein polydisperses Aerosol zu erzeugen, und dessen Spektrum nachträglich einzuengen. Die nachfolgende Selektion der Partikelgröße erfolgte beim hier verwendeten Aerosolgenerator mit Hilfe einer Prallplatte. Hier werden die durch einen Preßluftvernebler entstandenen Partikel in der nachgeschalteten Prallplatte infolge ihrer Trägheit abgefangen. Somit ist auch eine ständige Verfügbarkeit garantiert.

Die Größe der erzeugten polydispersen Partikel wird am besten durch den aerodynamischen mittleren Massendurchmesser (AMMD) beschrieben. Partikel mit einem AMMD von mehr als 10 µm erlauben keine wesentliche pulmonale Deposition, von weniger als 1 µm verhalten sie sich wie ein unlösliches Gas und werden kaum deponiert, sondern wieder ausgeatmet.

Der verwendete Aerosolgenerator hat 2 Vernebler, die so konstruiert sind, daß sie auf einen spezifischen Bereich der Lunge zielen können. Einer für die Trachea- und Bronchialab-lagerungen und der andere für die alveoläre Ablagerung.

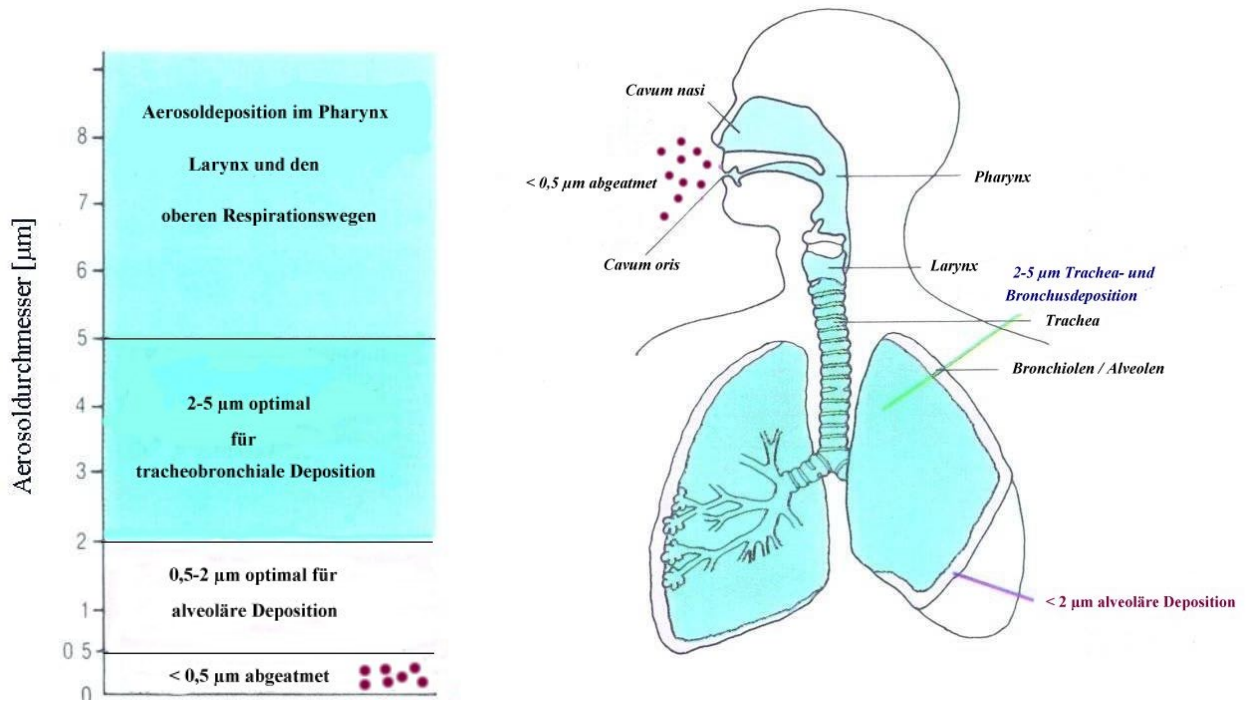


Abb. 7: Gezielte Aerosolplatzierung durch unterschiedliche Partikelgrößen

Für die Inhalationsszintigraphie zur Beurteilung der regionalen Lungenbelüftung wurden Partikelgrößen $< 2 \mu\text{m}$ angestrebt, um eine möglichst periphere Ablagerung zu erreichen. Für die Beurteilung der mukociliären Clearance gelangten Partikelgrößen von $> 3,5 \mu\text{m}$ zum Einsatz, um einen Niederschlag im zilienträgenden Teil der Lunge bis etwa zur 19. Bronchialgeneration durch vorwiegend Trägheitskräfte zu ermöglichen.

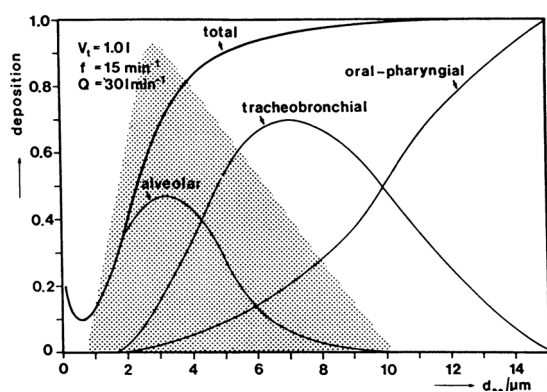


Abb. 8: Totale und regionale Deposition von Aerosolteilchen in Abhängigkeit vom Durchmesser (14)

- Ad 3. Atemwegsgeometrie

Unterschiedliche Obstruktionsgrade beeinflussen die lokale Deposition der Aerosole. Dieser Mechanismus ermöglicht die Beurteilung der regionalen Lungenbelüftung, im Sinne eines Funktionszustandes der Lunge in der Nuklearmedizin durch die Inhalation von Radioaerosolen.

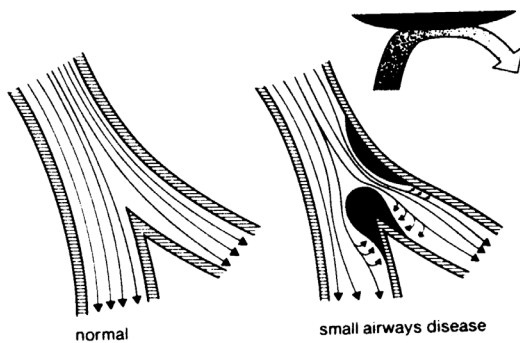


Abb. 9: Laminare und turbulente Strömung im Bereich von Schleimhautplaques (21)

- 1.2.2. Die nuklearmedizinische Beurteilung der Lungenfunktion – Ventilation und Inhalation

Die bisher unzulängliche Information über die regionale physiologische beziehungsweise gestörte Atemwegsgeometrie weist auf die Notwendigkeit einer gezielten Untersuchung zur nuklearmedizinischen Ventilation und Inhalation hin.

Regionale Ventilations-Inhalations-Konstellationen sollten dabei von besonderem Interesse sein. Gerade welchen Einfluß Störungen der Lungenfunktion auf die szintigraphische Ventilation und Inhalation haben, ist in diesem Zusammenhang noch nicht untersucht worden.

Die szintigraphischen Lungenuntersuchungen mittels Ventilationsszintigraphie und Inhalationsszintigraphie unterscheiden sich hinsichtlich der Penetration des Tracers in die Lungenperipherie deutlich voneinander.

Die Edelgasventilation ermöglicht aufgrund der physikalischen Eigenschaften eines Gases keine Deposition. Das Funktionsszintigramm liefert somit ein „Abbild“ der allgemeinen „Luftzugängigkeit“ für einen Moment.

Die Deposition des Aerosols bei der Inhalation ist abhängig von einer bestimmten Partikelgröße, das heißt Partikel von einer Größe zwischen 2 - 5 μm werden im Tracheobronchialsystem plaziert und zwischen 0,5 - 2 μm im Bronchiolo-Alveolären Bereich.

Bei den die Atemwegsgeometrie beeinflussenden Lungenerkrankungen kann durch den Einsatz von Aerosolen (mittlere Partikelgröße 1,2 μm) gezielt eine Verteilungsstörung nachgewiesen werden, die um so ausgeprägter ist, je weniger sich im Szintigramm die Lungenperipherie darstellen läßt (Vergleich zentrale und periphere Deposition). Mit einer gleichzeitig durchgeführten Edelgasventilation (Xenon-133) können regionale Ventilations-Inhalations-Konstellationen ermittelt werden. Es könnte somit differenziert werden, ob es sich um eine obstruktionsbedingte erschwerte Luftzugängigkeit handelt (dies entspricht einem Ventilations-Inhalations-Mismatch) oder ob die Belüftung bestimmter Lungenareale funktionell ausgefallen ist (Ventilations-Inhalations-Match).

- Ungenutzte Einsatzmöglichkeiten
 - In Abhängigkeit von der Partikelgröße bedingte unterschiedliche Aussagen über die einzelnen Lungenabschnitte
 1. periphere Inhomogenitäten bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen
 2. zentrale Obstruktionen durch Tumore oder funktionelle Stentverschlüsse
 3. mukociliäre und resorptive Clearance
 - Beziehung zwischen regionaler Darstellung der Ventilations-Inhalations-Konstellationen und konventionellen Inhomogenitätsparametern der Lungenfunktionsdiagnostik bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und daraus folgender Informationsgewinn mittels Szintigraphie über die Lungenfunktion hinaus

1.3. Physiologie der Lunge

Die Beurteilung der gesamten Lungenfunktion kann nur korrekt erfolgen, wenn deren Einzelfunktionen beschrieben werden können. Diese Partialfunktionen sind Perfusion, Ventilation / Inhalation, Diffusion und Selbstreinigung. Sie können durch die konventionellen Methoden, wie Röntgen, Lungenfunktion und Angiographie erfaßt werden. Die Szintigraphie stellt ein bisher weitestgehend ergänzendes Verfahren dar. Dabei muß beachtet werden, daß die Messung von regionalen Funktionsabläufen durch die nuklearmedizinische Diagnostik exakt und wenig invasiv abgeklärt werden kann. Im folgenden soll der erweiterte Einsatz der Lungenszintigraphie anhand der physiologischen Abläufe in der Lunge verdeutlicht werden.

- 1.3.1. Perfusion

Zur Erfassung der Strömungsverhältnisse im pulmonalen Gefäßsystem gelangen denaturierte mit Technetium 99m markierte Humanserum-Albumin-Partikel zur Anwendung. Die so gekennzeichneten radioaktiven Partikel werden entsprechend des Blutflusses im kleinen Kreislauf verteilt und bleiben aufgrund ihres Durchmessers von 15 - 40 μm in den Kapillaren hängen. Die erzeugten Mikroembolien sind nicht hämodynamisch wirksam, da nur etwa 1 von 10 000 Kapillaren vorübergehend verschlossen wird (31). Die Szintigraphie spiegelt so die regionalen Volumenflüsse des Blutes wieder.

Eine gleichmäßige Verteilung der Lungenbelüftung und Durchblutung ist in Ruhe auch beim Gesunden nicht gegeben. Die Lungenbelüftung weist ein Gefälle von der Spitze zur Basis auf, während umgekehrt die Perfusion zur Spitze hin abnimmt. Diese physiologische ungleichmäßige Verteilung von Ventilation und Perfusion ist bei der Beurteilung nuklearmedizinischer Untersuchungen zu berücksichtigen.

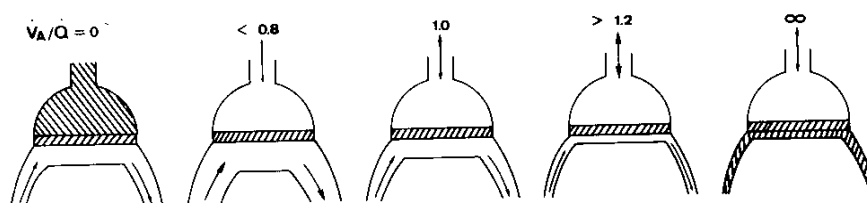


Abb. 10: Perfusions - Ventilationsverteilung (32)

Im Prinzip können die Ventilationsuntersuchungen in jeder Körperlage durchgeführt werden. Allerdings muß man dann beachten, daß schon beim Gesunden die oberen Lungfelder mehr belüftet, untere mehr perfundiert werden.

- 1.3.2. Ventilation

Mit den Gasen Xenon 133, Xenon 127, Krypton 81m, Pertechnegas wird eine Beurteilung der Ventilation im Sinne der prinzipiellen Luftverteilung in der Lunge erreicht.

Das Edelgas erreicht die Bronchiolen / Alveolen und kann dadurch eine Darstellung dieses Funktionsbereiches ermöglichen. Durch Kombination der Ventilations- mit der Perfusionbeurteilung wird sie zur Detektion von akuten Lungenembolien eingesetzt.

Beim Einsatz von Pertechnegas, das heißt TcO_4^- , das als „Nebeneffekt“ durch die Alveolen in die Lungenkapillaren diffundiert, kann damit neben der Ventilation die Diffusion direkt und regional ermittelt werden.

- 1.3.3. Inhalation

Die diagnostische Anwendung von Radioaerosolen beim Menschen zur Messung der Lungenfunktion umfaßt im wesentlichen folgende Bereiche:

- Inhalationsszintigraphie
- Mukociliäre Clearance

Voraussetzung für die Untersuchung ist in jedem Fall der Niederschlag des Aerosols im Bronchialbaum. (siehe Kapitel 1.2.1.)

- 1.3.3. Clearance

Der mukociliäre Apparat als komplexes System von Zilien, Schleim und Surfactant wird heute noch standardmäßig durch die Gewinnung von Schleimhautbiopsie (Nasenschleimhaut oder bronchoskopisch) mit nachfolgenden dynamischen Test im Elektronenmikroskop in seiner Funktion beurteilt.

Zur Charakterisierung der mukociliären Clearance als Teilfunktion der bronchialen Selbst-reinigung wurden Untersuchungen mit radioaktiv markierten Aerosolpartikeln durchgeführt. Die mukociliäre Clearance ist bei Gesunden bis zur 19. Bronchusgeneration wirksam. Idealerweise werden die markierten Radioisotope eingesetzt, deren primärer Depositionsort in diesem Bereich liegt (Aerosoldurchmesser ca. 5 µm). Da die mukociliäre Clearance von zentral nach peripher abnimmt, kommt es im Verlauf der Aufzeichnung zu einer Aktivitätsabnahme in der Peripherie. Eine entscheidende Ergänzung ist die Feststellung der Funktionalität bei Patienten nach Stenteinlage. Die Fragestellung hierbei ist, ob Staubpartikel und Sekret von peripher nach zentral durch den Stent transportiert werden können, und danach durch Hustenmanöver eine endgültige Entfernung erreicht wird. Hier stellt die Nuklearmedizin sicherlich eine Ergänzung dar, um die Frage nach der Durchgängigkeit direkt zu beantworten.

Diese Untersuchungen wurden in eigener Regie begonnen und zur genaueren Untersuchung und Validierung an andere Doktoranden weitergeleitet.

1.4. Pathophysiologie der Lunge

Die Störungen der Lungenfunktion gehören neben den Herz-Kreislaufsystemdysregulationen zu den bedeutendsten Erkrankungen des Menschen. Eine frühestmögliche Erkennung dieser kann lebensrettend (Lungenarterienembolie) sein oder ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern.

Zum Routinespektrum bei der Diagnostik von obstruktiven Lungenerkrankungen zählt die konventionelle Lungenfunktionsprüfung (Pneumotachographie, Bodyplethysmographie) und das Röntgenthorax. Bei der Untersuchung von chronisch obstruktiven Erkrankungen sind diese als alleinige von Nachteil, da dabei unbeachtet bleibt, daß es sich um vorwiegend regionale Verteilungsstörungen in den periphersten Abschnitten des Lungensystems handelt. Erst die „Summation“ einer Reihe von solchen dysbelüfteten Arealen bietet bei der Routinediagnostik die Möglichkeit des Nachweises.

Die Szintigraphie liefert im Gegensatz dazu eine regionale Funktionsanalyse vom „Belüftungsgrad“ der Bronchiolen/Alveolen, wobei durch die differenzierte Betrachtung von Ventilation und Inhalation auch zusätzlich Aussagen über den Schweregrad der Erkrankung getroffen werden können.

- 1.4.1. Ventilationsstörungen

Die Ventilationsstörungen bilden keine einheitliche Gruppe. Es können obstruktive, restriktive beziehungsweise auch gemischte Funktionsstörungen auftreten. Erhöhungen des Strömungswiderstandes in den Atemwegen werden definitionsgemäß als Obstruktion bezeichnet. Dabei ist der Sitz der Verengung nicht primär festgelegt.

Bei restriktiven Ventilationsstörungen kommt es zu einer Verkleinerung des maximal mobilisierbaren Lungenvolumens durch verminderte Ausdehnungsfähigkeit des Lungen-Thorax-Zwerchfellsystems.

Als wesentlicher Unterschied dieser beiden Erkrankungsgruppen kann konstatiert werden, daß es bei der Obstruktion zu einer Verminderung des Lungenvolumens, das in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann, im Verhältnis zur Vitalkapazität (FEV1 % VC) kommt. Die Restriktion weist eine Verminderung der ventilatorischen Reserven, angezeigt durch verminderte Vitalkapazität (VC), auf.

Tab. 1: Vergleich Obstruktion und Restriktion (18)

	Obstruktion	Restriktion
Vitalkapazität (VC)	(Erniedrigt)	Erniedrigt
FEV1	Erniedrigt	Normal
Residualvolumen (RV)	Erhöht	Erniedrigt
Resistance (R)	Erhöht	Normal

- **Asthma bronchiale und chronische Bronchitis**

Das Asthma bronchiale spielt sich in den Bronchien und ihren kleinsten Verästelungen, den Bronchiolen ab. Unter der Schleimhaut der Bronchien liegt eine Muskelschicht, welche bei Kontraktion vor allem die Bronchien, denen das Knorpelgerüst fehlt, verengen. Eine Vielzahl von Einflußfaktoren (extrinsic und intrinsic Asthma) löst im Körper Reaktionen aus, die schließlich zu einer

- Entzündung der Bronchialschleimhaut
- verstärkten Schleimabsonderung

- Verkrampfung der Bronchialmuskulatur

und so zur Verlegung und Verengung der Bronchien führen.

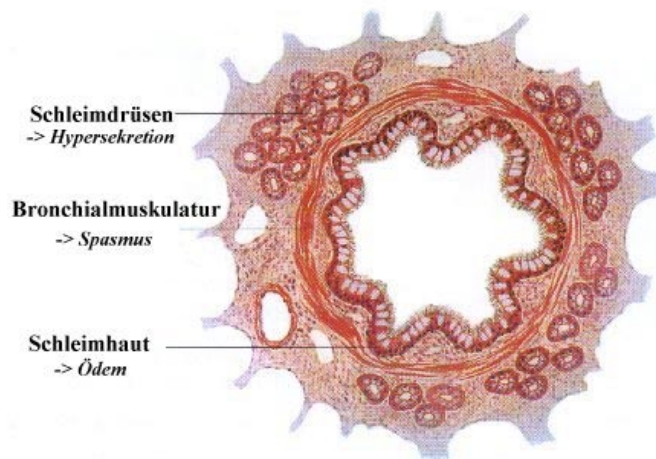


Abb. 11: Schnitt durch einen Bronchus

Chronisch inhalative Noxen führen zu einer chronischen Bronchialschleimhautentzündung, deren Hauptsymptome Husten und Auswurf sind. Im Laufe der Jahre entwickelt sich eine chronisch obstruktive Ventilationsstörung mit zunächst respiratorischer Partialinsuffizienz (7). Charakteristisch ist die Schleimhauthypertrophie mit Beeinträchtigung der mukociliären Clearance, Schleimdrüsenhyperplasie mit Dyskrinie. Es kommt zu einem Mißverhältnis zwischen Schleimproduktion und der Fähigkeit diesen zu eliminieren. Bei langjährigem Einwirken der ursächlichen Noxe entwickelt sich häufig eine chronisch obstruktive Bronchitis.

Nach der WHO-Definition liegt eine chronische Bronchitis vor, wenn Husten und Auswurf über wenigstens 3 Monate in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Jahren bestehen. Die international dafür übliche Bezeichnung lautet COPD (chronic obstructive pulmonary disease).

Als häufigste dieser geschilderten Veränderungen ist das inhalative Rauchen anzuschuldigen. Weiterhin zählen noch die berufliche Exposition von Staub, Dämpfen, Gasen, die Störung der mukociliären Clearance, Defekte in der zellulären und humoralen Abwehr dazu.

Bei der chronisch obstruktiven Bronchitis sind im weiteren Verlauf noch Destruktion der Bronchuswand, Überblähung und Zerstörung der Alveolen (Emphysem) nachweisbar. Die wesentlichen Folgen sind erhöhter Atemwegwiderstand, expiratorischer Bronchialkollaps, Beeinträchtigung des Gasaustauschs und pulmonale Hypertonie.

Die Bronchitismorbidität nimmt vom 20. Lebensjahr bis zum Alter linear zu. Jeder 2. Raucher zum Beispiel > 40 Jahre hat eine chronische Bronchitis.

Die üblichen diagnostischen Methoden für die eben aufgeführten pathophysiologischen Veränderungen sind die Lungenfunktionsuntersuchung mittels Spirometrie, Pneumotachographie, Bodyplethysmographie und die konventionelle Radiologie.

Die Lungenfunktionsparameter messen die Beeinträchtigung der Expiration (FEV₁%VC) und ermöglichen eine Beurteilung des Atemwegswiderstandes (Raw). Diese Messungen sind mit arbeitsabhängig, das heißt es wird eine bestimmte Volumenmenge (l) benötigt, um eine korrekte Aussage treffen zu können (27). Weiterhin wird die Funktion global beurteilt, das bedeutet, daß kleine regionale Unterschiede in der Atemwegsgeometrie bei sonst noch normaler Belüftung der Diagnostik entgehen.

Grundsätzlich führt aber bereits eine regionale Obstruktion, sei es nun durch Bronchospasmus, Schleimhautschwellung oder Mukusplaques zu einer deutlichen Inhomogenität des Aerosolverteilungsmusters (13,14,25). Diese deutliche Darstellung entsteht, weil die regionale Durchmesserabnahme des Bronchialbaumes den Strömungswiderstand mit der 4. Potenz verändert (Hagen-Poiseuille-Gesetz, Formel 2). Somit könnte die Nuklearmedizin einen ergänzenden Beitrag in der Detektion von regionalen Verteilungsstörungen bei Störungen der Atemwegsgeometrie liefern.

Die Röntgenaufnahme der Thoraxorgane liefert vor allem unspezifische Veränderungen wie peribronchiale Infiltration, betonte Hili, Kalibersprünge oder zeigt Spätstadien (Abflachung des Zwerchfells).

Die chronische Bronchitis bietet klinisch initial nur leichten Husten eventuell mit Auswurf. Im weiteren Verlauf, der sich im frühen Stadium über Jahre erstrecken kann, erscheint die klinische Symptomatik so lange relativ milde, bis sich die obstruktive Komponente ausbildet. Da gerade in einem relativ frühen Erkrankungsstadium eine therapeutische Beeinflussung möglich ist, besteht großes Interesse, eine Diagnosestellung in der reversiblen Phase des noch nicht fixierten Krankheitsbildes anzustreben. Dies um so mehr, da bislang gilt, daß sich gerade günstige Frühstadien, das heißt therapeutisch gut angehbare Stadien der radiologischen Diagnostik entziehen und sich mit herkömmlichen spirometrischen Methoden häufig erst später aufdecken lassen. In dieser Situation stellt sich die Frage, ob die Inhalationsszintigraphie und/oder kombinierte Ventilations-Inhalationsszintigraphie in indizierten Fällen eine Ergänzung des diagnostischen Spektrums darstellt und ob die Analyse des Aerosolverteilungsmusters eine Aussage über räumliche Ausdehnung und Schweregrad einer pulmonalen Schädigung erlaubt.

Die für die nuklearmedizinische Untersuchung notwendigen Veränderungen sind bei der chronischen Bronchitis ständig nachzuweisen, beim Asthma bronchiale nur im Status. Eine diagnostische Prozedur verbietet sich von selbst im Anfall.

- 1.4.2. Lungenfibrosen

Die Lungenfibrosen als „Endzustand“ interstitieller Lungenerkrankungen unterschiedlichster Ätiologie stellen eine weitestgehend irreversible Vernarbung des Lungenparenchyms mit erheblicher Störung des Gasaustauschs und Auswirkungen auf den Lungenkreislauf dar.

Den diagnostischen Standard stellt heute die Diffusionsanalyse dar. Die Messung der Diffusionskapazität für Sauerstoff ist ein kompliziertes Verfahren. Aus diesem Grund wird als Testgas Kohlenmonoxid (CO) verwendet, das eine starke Affinität zum Hämoglobin hat. Die CO-Aufnahme des Blutes aus einem Inspirationsluftgemisch, welches eine definierte Menge CO enthält, ist ein Maß für die Diffusionskapazität. Die lungenfunktionsdiagnostisch ermittelten Parameter sind folgende: Transferfaktor (TLCO/VA), Krogh-Faktor (TLCO SB), Membranfaktor, kapilläres Blutvolumen.

Die Nuklearmedizin vermag mit Hilfe von modifiziertem Technegas (Perthechnegas) die Diffusion direkt zu beurteilen und eine regionale Differenzierung zu erreichen. Nach Literaturangaben kann mit dieser Untersuchung die Passage des Radiopharmakons aus dem Alveolarraum in die Blutbahn direkt beurteilt werden. Erste eigene Untersuchungen erfolgten an

Patienten mit Sklerodermie, als Modellgruppe mit relativ einheitlichem Krankheitsbild und an Patienten mit Lungenfibrose unterschiedlichster Ätiologie.

Argumente, die für die weitere Analysierung der Zusammenhänge zwischen Diffusionsstörung und Nuklidclearance sprechen:

- eine regionale Differenzierung der Diffusionsstörung ist für den Pulmologen von Bedeutung, da in der Lungenfunktion die Diffusionskapazität nur als funktionales Gesamtbild gemessen werden kann.
- aus der Kenntnis der regional differenzierten Diffusion ergeben sich auch therapeutische Konsequenzen.
- mit dieser Methode könnte auch die Diffusion der Patienten bestimmt werden, die bisher von der Lungenfunktion nicht erfaßt werden konnten.

Aus diesen Gründen wurde die Diffusionsanalyse in der Nuklearmedizin von einem weiteren Doktoranden verfolgt.

2. Fragestellungen

1. Vergleich von Xenon-133 Ventilationsszintigraphie und Technetium-99m DTPA Inhalationsszintigraphie hinsichtlich der Gesamtdarstellung der Lunge, der Homogenität der Aktivitätsbelegung und zentraler Deposition. Sind Übereinstimmungen und/oder Unterschiede in den Aussagen nachweisbar?
2. Welche Aussagekraft besitzt die Inhalationsszintigraphie zur Beurteilung der Partial-funktionen?
3. In welcher Beziehung steht die regional funktionelle Darstellung der Ventilations-Inhalations-Konstellationen zu konventionellen Inhomogenitätsparametern der Lungen-funktion bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung?
4. Kann die kombinierte Inhalations- Ventilationsszintigraphie bei der Diagnostik von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen bei nicht erschöpfender diagnostischer Information der konventionellen Methode eine sinnvolle Ergänzung liefern?

3. Patientengut

Es wurden Patienten, die sich in der pulmologischen Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin vorstellten, klinische Symptome einer pulmonalen Obstruktion aufwiesen und der Verdacht auf eine ventilatorische Verteilungsstörung vorlag, konventionell und szinti graphisch weiter untersucht. Die Beurteilung der Lungenfunktion im Atemfunktionslabor (Bodyplethysmographie, Impulsoszillometrie, Heliumrebreathing) sowie durch die Szintigraphie erfolgte gleichzeitig.

Wir untersuchten 32 Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheit im Alter zwischen 17 und 68 Jahren (MW 43 +/- 12 Jahre), 18 männlich und 14 weiblich.

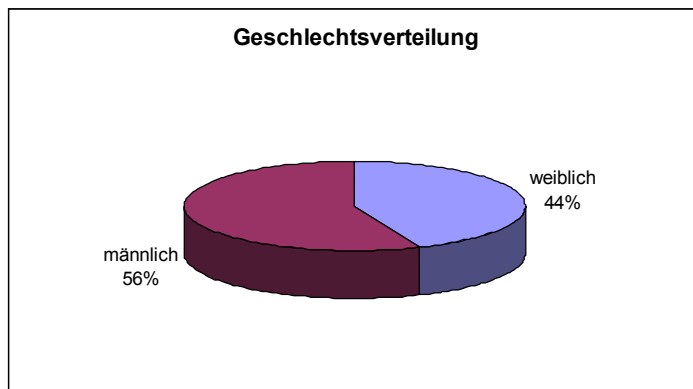


Abb. 12: Geschlechtsverteilung

23 Patienten leiden an einem Asthma bronchiale (meist vom mixed Typ) und 9 an einer chronischen obstruktiven Bronchitis. Davon wiesen insgesamt 6 Patienten bereits klinische und radiologische Zeichen eines Lungenemphysems auf. 5 Patienten waren Raucher. 13 Patienten hatten klinische Symptome, wie Belastungsdyspnoe, Husten und / oder Auswurf. Die Untersuchungen wurden unter klinischer Fragestellung durchgeführt. Es wurden keine Normalpersonen, da nur nach der unterschiedlichen Ausprägung des Ventilations-Inhalations-Mismatches gesucht wurde, untersucht.

Sämtliche Patienten wurden in einem beschwerdefreien Intervall zur Untersuchung herangezogen.

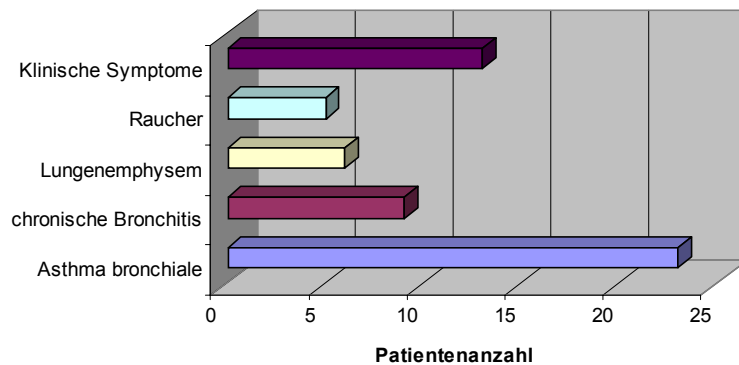


Abb. 13: Patientengut

4. Methodik

4.1. Technische Ausrüstung

- Pulmologie

Die Untersuchungen im Atemfunktionslabor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin erfolgte mittels Bodyplethysmograph (Firma Jäger), Impulsoszillometer (Firma Jäger) und Heliumrebreathing (Firma Jäger) .

- Szintigraphie

Die Gammakamera ist ein universelles Kamerasystem zur Aufnahme von statisch, dynamisch und physiologisch getriggerten Studien für die Nuklearmedizin. Die während der Untersuchungen verwendete DIACAM-Kamera der Firma Siemens verfügt über einen großflächigen rechteckigen Detektor in Spect- und Ganzkörperorientierung. Es wurde ein low energy high resolution (LEHR) Kollimator verwendet.

Zur Speicherung und Auswertung dieser nuklearmedizinischen Studien wurde die Gammakamera mit dem Computersystem Micro/MaxDELTA verbunden.

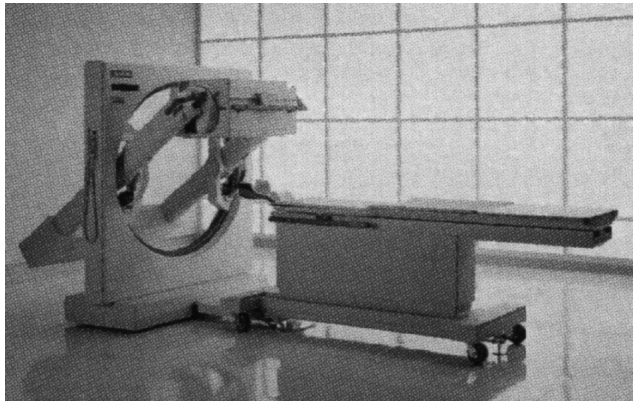


Abb. 14: Diacam-Kamera

4.2. Meßmethoden

- Pulmologie

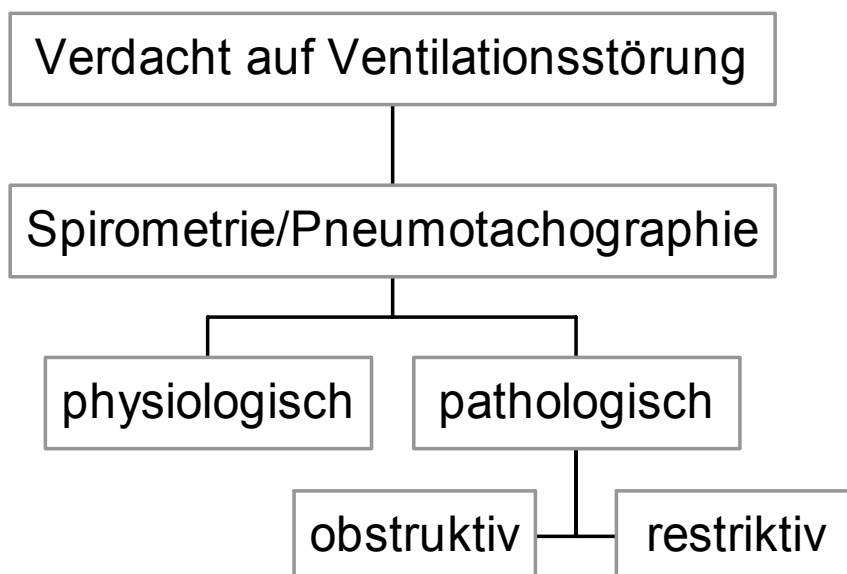


Abb. 15: Ventilationsstörung

1. Die bei der Abklärung von pulmonalen Ursachen bei Störungen der Gesundheit als Screeningverfahren eingesetzte Spirometrie und / oder Pneumotachographie ermöglichen Aussagen über eventuell bestehende obstruktive/restriktive Ventilationsstörungen und deren Schweregrad.

Bei der Spirometrie werden Volumenveränderungen am Mund registriert. Die Spirographie bedeutet somit die Aufzeichnung von Atemexkursionen und die Bestimmung klassischer Lungenvolumina.

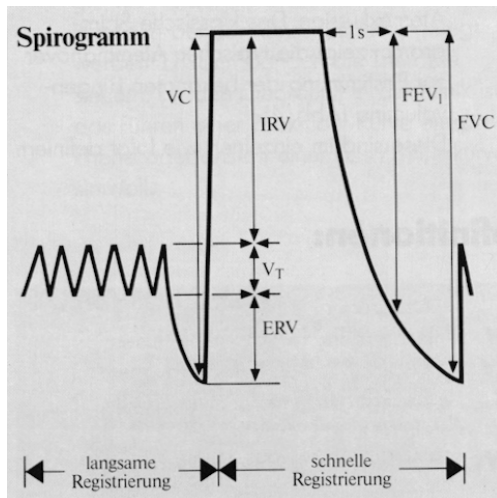


Abb. 16: Schematische Darstellung eines Spirogramms (27)

2. Im Gegensatz dazu werden bei der Pneumotachographie Strömungen am Mund des Patienten gemessen. Die so bei der Atmung erzeugte Strömung bewirkt am Widerstand des Pneumotachographen eine Druckdifferenz. Diese wiederum ist direkt proportional zur Strömung. Wichtigstes Meßergebnis ist die sogenannte Fluß-Volumen-Kurve.

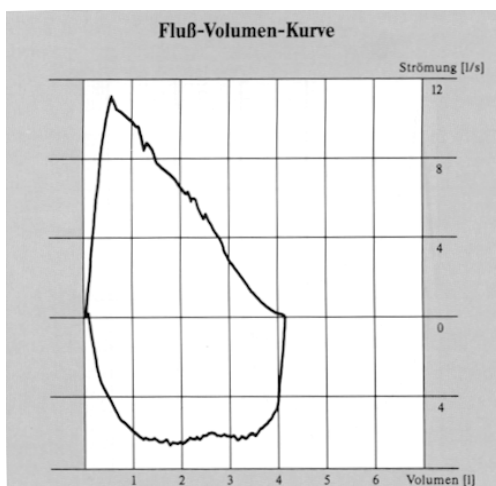


Abb. 17: Fluß-Volumen-Kurve (27)

Der wesentliche Vorteil in der diagnostischen Aussagekraft liegt in der genaueren Beschreibung der atemmechanischen Verhältnisse zum Ende der Expiration. Die Volumenmessung der klassischen Spirometrie erlaubt lediglich eine Aussage über die Mechanik der großen Atemwege. Die im Pneumotachographen ermittelte Fluß-Volumen-Kurve erlaubt mittels Peak expiratory flow (PEF) eine Aussage über die Mechanik der großen Atemwege und mittels MEF 50% und MEF 25% eine Charakterisierung der Obstruktion in der mit arbeitsunabhängigen Endphase der Expiration. Diese beschreibt vorwiegend die Obstruktion der kleinen Atemwege.

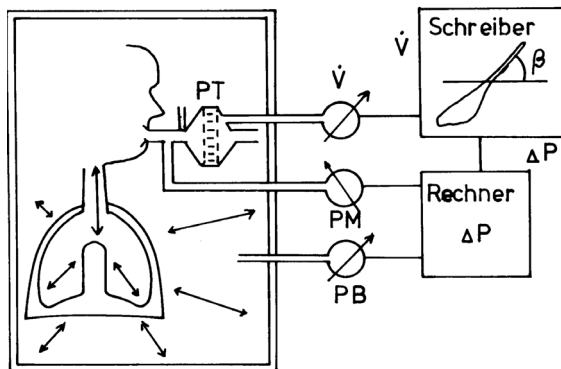
Wichtig ist, daß eine alleinige Verminderung des absoluten FEV1 keineswegs den Nachweis einer obstruktiven Ventilationsstörung bedeutet. Erst die Relation von FEV1 zur Vitalkapazität (FEV1 % VC) erlaubt diese Aussage. Weiterhin sollte daran gedacht werden, daß die häufig

gemessene Vitalkapazität der forcierten Expiration (FVC) durch eine möglicherweise vorliegende Obstruktion beeinflusst wird. In solchen Fällen ist daher die FVC regelmäßig kleiner gemessen als die inspiratorische Vitalkapazität. Wird nun als Kriterium einer obstruktiven Ventilationsstörung das Verhältnis FEV1 % FVC herangezogen, kann eine Vielzahl von obstruktiven Ventilationsstörungen nicht diagnostiziert werden. Ideal ist die Bezugsetzung von FEV1 % IVC.

3. Die Bodyplethysmographie ermöglicht eine Analyse der gesamten pulmonalen Atemmechanik und stellt somit ein Verfahren dar, das die Spirometrie und Pneumotachographie als auch die Unterbrechertechnik gleichzeitig abdeckt. Die Bodyplethysmographie beruht auf der Gesetzmäßigkeit, daß das Produkt aus Druck (p) und Volumen (V) konstant ist. Wichtig ist, daß dieses Boyle-Mariott'sche Gesetz nur unter isothermen Bedingungen (konstante Temperatur) gilt.

Der Bodyplethysmograph ist ein meist 700 bis 1000 Liter fassender luftdicht zu verschließender Kasten.

Mit dem Ganzkörperplethysmographen ist es möglich, die Meßgrößen der klassischen Spirographie und der Pneumotachographie zu erfassen. Darüber hinaus besteht der wesentliche Vorteil darin, daß im gleichen Untersuchungsgang das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) und der Atemwegswiderstand (R_{aw}) bestimmt werden können.



Mit Hilfe eines Pneumotachographen (PT) wird der Atemstrom (\dot{V}) registriert und dieser gegen die Differenz (ΔP) aus Munddruck (PM) und Kammerdruck (PB) auf einem Schreiber aufgezeichnet. Der Atemwegswiderstand wird über den Winkel β berechnet. $\text{tg } \beta = \Delta \dot{V} : \Delta P$

Abb. 18: Messung des Atemwegswiderstandes im Bodyplethysmographen (27,32)

Die Messung der Resistance über den Bodyplethysmographen geschieht nach folgendem Prinzip: Während ruhiger Atmung werden der Atemstrom \dot{V} (l/s) und gleichzeitig die Differenz zwischen den jeweiligen Änderungen des Kammerdruckes (PB) und des Alveolardruckes (P_{alv}) bestimmt. Der Alveolardruck wird am Mund als Munddruck (PM) gemessen.

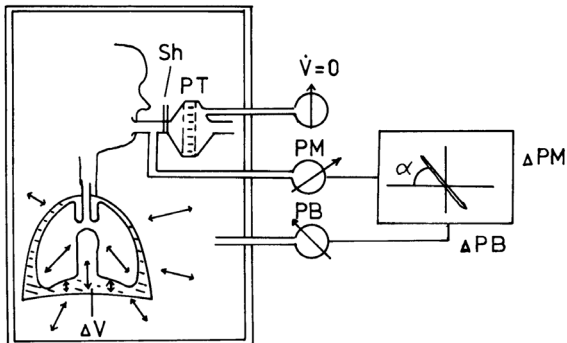
Die Schleifenanalyse zeigt den Schweregrad einer Obstruktion an. Zu beachten ist allerdings, daß die Resistance abhängig vom Lungenvolumen ist. So findet man häufig bei einer schweren Restriktion eine erhöhte Resistance, ohne daß eine Obstruktion besteht. Bei starker bronchialer Obstruktion ist die Kurve besonders expiratorisch ausgebaucht (Golfeschlegelform).

Bei der Bestimmung des Atemwegswiderstandes durch die Unterbrechertechnik wird die Atmung des Patienten für Sekundenbruchteile durch ein Shutter (Verschlußventil) unterbrochen. Das Verhältnis von Alveolardruck (P_{alv}), bei kurzzeitigem Verschluss am Mund gemessen, zum Munddruck (PM) ist bei freier Atmung ein Maß des Widerstandes der Atemwege. Während des kurzen Verschlusses kommt es zu einem Ausgleich zwischen Mund und Alveolardruck. Der am Mund meßbare Druck ist somit abhängig vom Alveolardruck und vom Atemwiderstand. Allerdings wird nicht exakt der selbe Atemwegswiderstand wie bei der Bodyplethysmographie gemessen, sondern ein Atemwiderstand (flow airway resistance).

Am Ende einer normalen Ausatmung (bei Atemstillstand) besteht ein Gleichgewicht zwischen der nach außen ziehenden Kraft des Thorax und der nach innen ziehenden der Lungen. Das Volumen, welches

sich in diesem Zustand noch in den Lungen befindet, wird somit als thorakales Gasvolumen (ITGV=FRC - Bodyplethysmographie) oder als funktionelle Residualkapazität (FRC - Helium-Verdünnungsmethode) bezeichnet. Über diesen Zustand hinaus kann nur aktiv, d.h. unter Kraftaufwand der Atemmuskulatur, ein weiteres Volumen (expiratorisches Residualvolumen ERV) ausgeatmet werden.

Die Bestimmung des ITGV geschieht durch atemverursachte Thoraxexkursionen des Patienten in der Bodyplethysmographenkammer, wobei das Mundstück mit einem Shutter verschlossen wird.



Die Atemweg werden nach einer normalen Ausatmung mit einem Shutter verschlossen, der Patient wird aufgefordert leicht ein- und auszuatmen. Das im Thorax befindliche Volumen (V) wird um den Betrag ΔV verändert, proportional zur Munddruck- (ΔP_m) und Kammerdruck-änderung (ΔP_B)

Abb. 19: Messung des ITGV im Bodyplethysmographen (32)

Die Messung von R_{aw} und ITGV erfolgt im Bodyplethysmographen in einem Arbeitsgang.

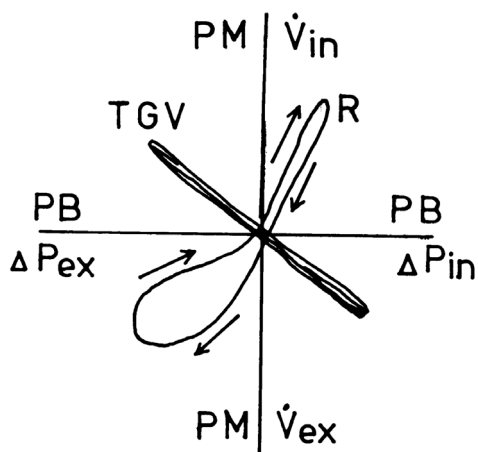


Abb. 20: Messung des Atemwegwiderstandes ($R = R_{aw}$) und des ITGV in einem Arbeitsgang im Bodyplethysmographen (32)

4. Die bisher beschriebenen Verfahren sind vorwiegend mitarbeitersabhängig. Mit Hilfe der Impulsoszillometrie gelingt die Messung des Atemwegwiderstandes (R_{aw}) bei Normalatmung.

Wenn man ein forciertes expiratorisches Volumen (FEV_1) oder die forcierte Vitalkapazität (FVC) mißt, müssen vom Probanden Atemdrücke aufgebracht werden, die um so größer sind, je größer der Widerstand gegen den Atemstrom ist. Da dieser Meßvorgang unphysiologisch ist, sind es auch die Atemdrücke. Auch bei Normalatmung müssen Drücke während der In- und Expiration aufgebracht werden. Diese sind um so größer, je mehr der Atemstrom durch Verengungen der Bronchien (Atemwegwiderstand) behindert ist, oder je starrer Lungengewebe und Thoraxwand (Gewebewiderstand) sind. In manche Messungen gehen alle Widerstände R_{os} (Atemwiderstand) mit ein (Oszillationsmethode), in andere nur der Atemwegwiderstand R_{aw} (Bodyplethysmographie / Unterbrechertechnik = Verschlussdruckmessung).

Die Oszilloresistometrie zählt zu den Verfahren, die weitgehend mitarbeitersunabhängige Parameter liefern. Der Proband atmet durch einen Atemschlauch, der einen bekannten Widerstand gegen den Atemstrom hat. Dem Atemstrom (Atemfrequenz) wird eine höherfrequente Oszillationsfrequenz (10 Hz) aufgeprägt. Diese Schwingung wird bei einer normalen Atemfrequenz von 0,3 Hz vom Patienten nicht bemerkt. Sie setzt sich auch in die Luftwege fort. Registriert man dabei den am Mund entstehenden Druck, so ist dieser abhängig vom Atemwegwiderstand, vom Widerstand des Lungengewebes und der Thoraxwand.

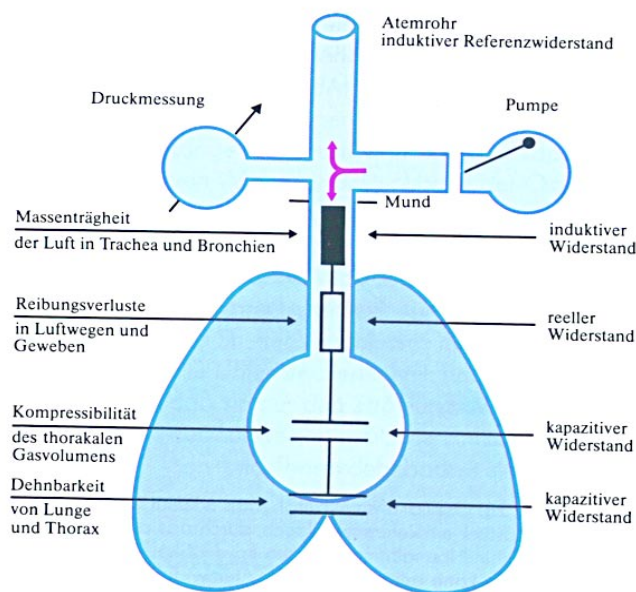


Abb. 21: Meßprinzip der Oszilloresistometrie (27)

In die Bestimmung der Resistance geht bei der Bodyplethysmographie nur der Atemwegswiderstand (Raw) ein. Allerdings ist die Resistance auch abhängig von der Elastizität der Thoraxwand und der Bronchialwand, d.h. der klinische Zustand wird von diesen Parametern wesentlich beeinflusst. Daher erfolgte, um eine genaue Schilderung des klinischen Zustandes zu erreichen, die zusätzliche Bestimmung des Atemwiderstandes Ros (Atemwegs- und elastischer Widerstand). Es konnten zusätzliche Informationen gewonnen werden. Auch die signifikante Korrelation von Ros (Rpaw) und MEF 50% demonstriert, daß die Bestimmung des Atemwiderstandes (Widerstand der Atemwege und des elastischen Parenchyms sowie des elastischen Thorax) zur Beurteilung des tatsächlichen Widerstandes, gegen den der Patient mit einem Kraftaufwand atmen muß, notwendig ist. Dies erklärt auch, warum die im Bodyplethysmographen gemessenen Widerstandswerte unter denen, in der Impulsoszillometrie bestimmten, liegen.

(intraindividuelle Ausgangswerte und Referenzwerte: $20 - (\text{Körpergröße in cm} : 10) \pm 4 = \text{Ros}$) (Angabe nach Prof. D. Hofmann / Universität Frankfurt am Main).

5. Die Messung der funktionellen Residualkapazität (FRC Helium) durch die Helium-Verdünnungsmethode wird im geschlossenen System durchgeführt. Sie basiert darauf, daß aus einem Spirometer, dessen Luftinhalt mit ca. 10% Helium angereichert ist, so lange ein- und ausgeatmet wird, bis die Heliumkonzentration am Anzeigegerät, durch das ein Teil der Atemluft geleitet wird, konstant bleibt. Dies ist der Fall, wenn ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen Spirometer und Lungen-Bronchialsystem (FRC) erreicht ist. Durch die Absorption von CO₂ und Sauerstoff nachfüllen während der Messung muß das Spirometervolumen zu Beginn und am Ende der Messung gleich sein. Das Residualvolumen ergibt sich aus der Differenz von FRC und ERV: $\text{RV} = \text{FRC} - \text{ERV}$.

- Ventilationsszintigraphie
- Isotope

Radioaktive Gase können der Einatemluft zugesetzt werden. Dabei werden Edelgase, wie Xenon 133, Xenon 127, Krypton 81m, aufgrund ihres chemisch-inerten Verhaltens, ihrer Löslichkeit (das heißt geringe Löslichkeit) und ihres Verteilungskoeffizienten eingesetzt.

Bei der Ventilationsszintigraphie werden radioaktive Gase benutzt, die sich mit der Atemluft in den einzelnen Lungenabschnitten verteilen. Edelgase sind weitgehend wasserlöslich. Es gelangen daher Gase mit geringer Löslichkeit, um einen Übertritt in den Blutkreislauf zu verhindern, zum Einsatz.

Xenon-133 , welches hier zur Ventilationsszintigraphie verwendet wurde, verteilt sich im Körper entsprechend der Verteilung der Löslichkeitskoeffizienten im Gewebe.

Da Xenon nach Inspiration in den Alveolarraum wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit praktisch nicht ins Blut übertritt und mit wenigen Expirationsmanövern diesen Raum wieder verläßt, ist die biologische Halbwertszeit im Patienten extrem kurz. Daraus resultiert eine niedrige Strahlenexposition für den Patienten.

- Szintigraphie

Bei der Suche nach regionalen Verteilungsstörungen bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung wird in dieser Arbeit das Augenmerk auf die Lungenventilation gelegt und nicht auf die mit dieser Erkrankung vergesellschafteten Veränderungen der Lungenperfusion.

Ziel der Ventilationsszintigraphie ist die Erkennung und Quantifizierung von Störungen der Lungenbelüftung.

Um eine Einschätzung der Ventilationsverteilung zu erhalten, wurde die single-breath Technik angewendet. Der eine Nasenklemme tragende liegende Patient atmet über ein geschlossenes System mittels eines Mundansatzstückes das Edelgas-Luftgemisch. Xenon-133 wurde mit einem einzigen Atemzug inhaliert. Sofort danach erfolgte unter Luftanhalten für etwa 20 Sekunden die Aufzeichnung eines statischen Szintigramms in dorsaler Projektion, während der anschließenden normalen Atmung wurde eine dynamische Aufnahme angefertigt (Zeit-Aktivitäts-Kurve).

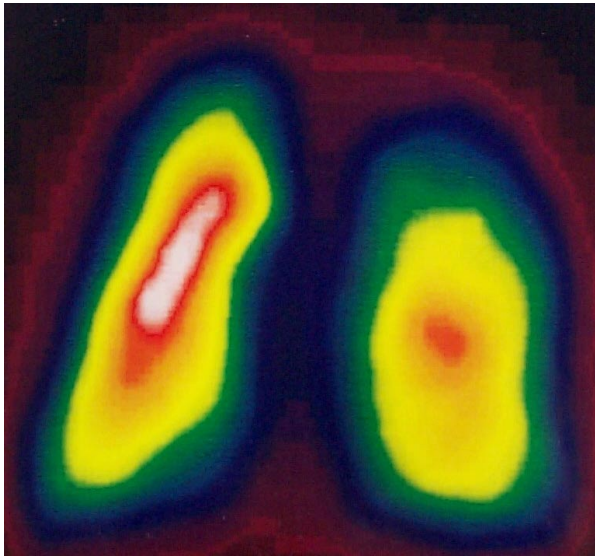


Abb. 22: Xe-133-Ventilationsszintigraphie in dorsaler Projektion

Das Ventilationsszintigramm wurde mit einer Großfeld-Gammakamera mit niederenergetischem, hochauflösendem Kollimator aufgenommen. Die Strahlenexposition der Lunge beträgt 15mrem/1mCi Xenon-133 (22).

Bei der Auswertung wurde die Gesamtpulsrate bestimmt sowie eine Zeit-Aktivität-Kurve erstellt.

- Inhalationsszintigraphie
- Isotope

Das hier verwendete Radionuklid ist Technetium 99m. Die Herstellung erfolgt im Nuklidgenerator aus dem Mutternuklid Molybdän 99.



1. β^- Strahlung, HWZ 66 h
2. γ Strahlung, HWZ 6 h
3. β^- Strahlung, HWZ $2,1 \cdot 10^5$ a

Herstellung und Zerfall des Radionuklids Molybdän, Technetium-99m, Ruthenium (31)

Technetium-99m wurde an DTPA (Diethylen-Triamin-Pentaessigsäure) der Firma Rotop (als Kit)

gebunden. So entsteht das Technetium-99m Diethylentriaminpentaacetat (Tc-99m DTPA), welches zu Inhalation verwendet wurde.

Nach Inhalation erfolgt die Absorption dieser Substanz durch die bronchiale beziehungsweise alveoläre Schleimhaut in den Blutkreislauf und wird über die Glomerula der Niere eliminiert.

- Szintigraphie

Für die Inhalationsszintigraphie werden Aerosole mit einer Partikelgröße von bis zu 3 μm (feindispers) bevorzugt, um, wie bereits im Kapitel Mechanismen der Aerosoldeposition (1.2.1.) beschrieben, eine möglichst periphere Ablagerung zu erreichen.

Die Patienten atmeten das Aerosolgemisch (Technetium-99m DTPA) nach einer Eingewöhnungszeit 7 Minuten ruhig ein. Hierbei wurde die Nasenatmung durch Aufsetzen einer Nasenklemme ausgeschaltet. Tiefe und forcierte Atemmanöver wurden vermieden, um eine zentrale Deposition der Aerosolpartikel zu verhindern. Im Anschluß an die Inhalation wurden statische Szintigramme in dorsaler und ventraler Projektion angefertigt. Die dorsale Inhalationsszintigraphieaufnahme erfolgte möglichst in der gleichen Position wie die Xenon-Aufnahme.

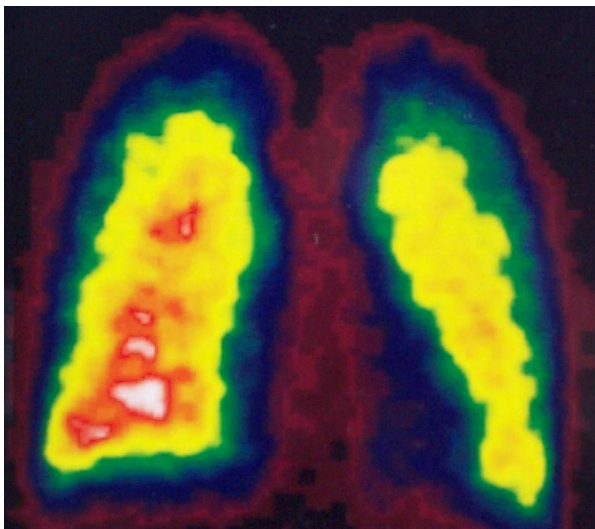


Abb. 23: Tc-99m DTPA-Inhalationsszintigraphie in ventraler Projektion

Die Auswertung erfolgte deskriptiv-visuell (Score) und durch die relative Distribution bzw. den Aerosolverteilungsindex (38). Zur Erfassung der relativen Distribution wurden die unmittelbar nach Inhalationsende registrierten Radioaktivitäten mittels regio of interest (ROI) Technik in apikale, mediale und basale Lungenareale geteilt. Eine Beurteilung des Eindringvermögens der inhalierten Partikel in die Lungenperipherie (ebenfalls abhängig vom Schweregrad der Obstruktion) gelingt über die Bewertung der zentralen Deposition im Verhältnis zur peripheren. Die somit meßbare Aerosolpenetration stellt ein Maß für den Öffnungsgrad der peripheren Luftwege dar.

4.3. Meßwerte

- Pulmologie

Bei der Beurteilung der Lungenfunktionsuntersuchung unterscheidet man statische und dynamische Atemvolumina.

- Statische Atemvolumina

(Meßgrößen abhängig von der Körperoberfläche)

- Atemvolumen (AV, VT-Tidal volume): Volumen, das bei der Atmung in Ruhe ein- oder ausgeatmet wird (ca. 0,5 l)
- Vitalkapazität (VC): Volumen von maximaler Aus- bis maximaler Einatmung (ca. 3-6 l)
- Expiratorisches Reservevolumen (ERV): Volumen vom Ende einer normalen bis zur maximalen Ausatmung (ca. 25-35% der VC)
- Inspiratorisches Reservevolumen (IRV): Volumen zwischen normaler und maximaler Einatmung (ca. 66-75% der VC)
- Residualvolumen (RV): Volumen, das nach maximaler Ausatmung im Thorax verbleibt (RV=ITGV/FRC Body- ERV oder FRC Helium- ERV)
- Totalkapazität (TLC): maximales Luffassungsvermögen des Thorax (RV+VC=TLC)

- Dynamische Atemvolumina

Diese Werte erhält man, wenn man in die Messung von Atemvolumina die Zeit mit einbezieht.

- Forcierte Vitalkapazität (FVC): nach maximaler Inspiration mit stärkster Anstrengung und schnellst möglich ausgeatmetes Luftvolumen

- Forciertes expiratorisches Volumen (FEV₁, Tiffenau-Index): Luftvolumen, welches nach maximaler Inspiration bei einer forcierten Expiration in der ersten Sekunde ausgeatmet wird (ca. 75% der VC)

Die forcierte Expiration ist nicht physiologisch. Sie dient in erster Linie zur Feststellung einer Obstruktion und zur Differenzierung einer Restriktion, da es bei einer intrathorakalen Obstruktion zu einer expiratorischen Flußbehinderung kommt.

- Atemminutenvolumen (AMV): Atemvolumen (AV) x Atemfrequenz (ca. 6-10 l/min)

- Atemflußwerte

Unter einem Atemfluß- oder Atemströmungswert versteht man ein Atemzeitvolumen, jedoch zu einem genau definierten Punkt oder Intervall des ein- oder ausgeatmeten Volumens. Die Meßwerte werden in Liter/Sekunde angegeben. Es wird jedoch nicht über eine Sekunde gemessen, sondern der Wert des Meßpunktes oder Zeitraumes auf eine Sekunde hochgerechnet. Die Atemflußwerte sind nur einigermaßen aussagekräftig, wenn sie bei maximaler Ex- oder Inspiration gemessen werden. Meist interessieren nur die expiratorischen Werte, weil sie eine Information über die Weite der Atemwege und damit über das wahrscheinliche Vorliegen einer Obstruktion liefern. Das Bezugsvolumen jeder Flußmessung ist die forcierte Vitalkapazität (FVC).

- Peak expiratory flow (PEF): größte Atemstromstärke, die bei einer forcierten Expiration nach maximaler Inspiration erreicht wird

- maximaler expiratorischer Spitzenfluß (MEF 75, 50, 25): maximale expiratorische Atemstromstärke bei 75 % bzw. 50 % bzw. 25 % des ausgeatmeten Volumens der forcierten expiratorischen Vitalkapazität (FVC)

- relative Sekundenkapazität (FEV₁ %VC): Prozentsatz der Vitalkapazität der in einer Sekunde forciert ausgeatmet werden kann.

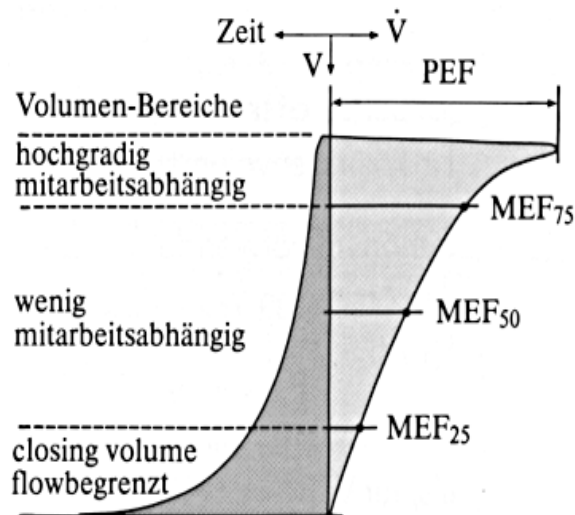


Abb. 24: Zeitsimultane schematisierte Darstellung der Volumenzeit-kurve (links) und der Fluß-Volumen-Kurve (rechts) (27)

- Atemdrücke

Ist der Reibungswiderstand in den Atemwegen groß, oder sind der Thorax und das Lungengewebe wenig elastisch, so ergeben sich niedrige dynamische Atemvolumina und Atemflußwerte. Diese Werte widerspiegeln jedoch nicht den tatsächlich vom Patienten aufgebrauchten Kraftaufwand für die Atmung. Man kann aber die Drücke messen, die zur Förderung bestimmter Volumina nötig sind.

Atemwegswiderstand bei definierter Atmung (R_{aw} - airway resistance in kPa): Als Maß für den Kraftaufwand zur Überwindung der Strömungswiderstände wurde der transbronchiale Druck, welcher zwischen Alveolen (P_{alv}) und Mund (P_M) besteht, beschrieben, der notwendig ist, um ein bestimmtes Atemzeitvolumen (l/s) zu fördern. Die Messung erfolgt mit der Oszillations- oder Unterbrechermethode oder dem Ganzkörperplethysmographen. Die Resistanceschleife (Atemwegswiderstand R_{aw}), die bei Normalatmung gemessen wird, erlaubt eine Beschreibung der Widerstandsverhältnisse in der In- und Expirationsphase.

Die Druckdifferenz zwischen Alveolen und Mund ist um so größer, je höher der Strömungswiderstand in den Atemwegen ist.

$$R = (8 \eta \times L) : (\pi \times r^4)$$

Hagen-Poiseuillesches-Gesetz (24)

Atemwegswiderstand (R), Viskosität der Atemluft(η), Länge (L) der Bronchialwege, Lumen der Atemwege (r)

daraus folgt, daß der Atemwegswiderstand (R_{aw}) um so höher ist, je größer die Länge der Bronchialwege ist, je höher die Viskosität der Atemluft ist und vor allem in wie weit das Lumen (r) der Atemwege eingengt ist. Da das Bronchiallumen mit der 4. Potenz des Radius (r) in den Strömungswiderstand eingeht, bewirken schon kleinste Verengungen der Bronchien eine starke Zunahme des Atemwegswiderstandes.

- Szintigraphie

Die Auswertung der Szintigramme (Ventilations- und Inhalationsszintigraphie) erfolgte mittels sogenannter interessierender Regionen (ROI)

1. qualitativ erfolgte der Vergleich zwischen peripherer und zentraler Deposition, wobei die Trachea ausgespart wurde.
2. zusätzlich erfolgte eine qualitative Bewertung mittels eines Scores. Die Szintigramme wurden hinsichtlich 1. zentraler Deposition, 2. Homogenität, 3. Kontur der Lunge qualitativ beurteilt. Dieser Score diente dann zur Gruppeneinteilung.
3. Erfassung der relativen Distribution mittels ROI-Technik, die über das Ober-, Mittel- und Unterfeld gelegt wurden.

4.4. Untersuchungsablauf

Die atemphysiologischen Untersuchungen erfolgten im Atemfunktionslabor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin. Bestimmt wurden Atemvolumina und Atemflußwerte mittels Bodyplethysmographen und die Diffusionskapazität mittels Heliumrebreathing. Die Atemdrücke wurden ebenfalls im Bodyplethysmographen und mittels Impulsozillometer ermittelt.

Im Anschluß daran wurden Ventilation und Inhalation in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin untersucht.

Zuerst erfolgte die Xenon-133 Ventilationsszintigraphie mit 200 MBq Xenon-133. Der Patient atmete in Rückenlage (Nasenklemme) mit einem Atemzug das Edelgas ein und hielt circa 20 Sekunden die Luft an. In dieser Zeit wurde die statische Funktionsaufnahme angefertigt. Danach konnten die Atemmanöver normal fortgesetzt werden. Hierbei wurde eine dynamische Aufnahme erstellt.

Im unmittelbaren Anschluß daran wurde der Patient nach einer Engewöhnungszeit (zur Normalisierung des individuellen Atemrhythmus) im Sitzen (Nasenklemme) aufgefordert, Technetium-99m DTPA (150 MBq) ruhig über einen Zeitraum von 7 Minuten zu inhalieren. Circa 3-5 Minuten nach Beendigung der Inhalation wurde möglichst in derselben liegenden Position wie die Voraufnahme, die dorsale Funktionsaufnahme angefertigt. Anschließend erfolgte die ventrale und gegebenenfalls seitliche Aufnahme.

4.5. Gruppenbildung - Score

- Pulmologie

Folgende Inhomogenitätsparameter wurden zur Gruppenbildung (Schweregrad) herangezogen.

- | | |
|----------------------------|--|
| 1. V_2 / V_1 | Halbwerts-Volumenquotient |
| 2. MEF 50% | maximaler expiratorischer Fluß bei 50% der Vitalkapazität |
| 3. R_{paw} | Periphere Resistance/ Impulsoszillometrie - Atemwiderstand |
| 4. R_e / R_i | airway resistance |
| 5. $FRC_{body} - FRC_{He}$ | Messung der funktionellen Residualkapazität durch Bodyplethysmographie und Heliumrebreathing |

Die Parameter R_{tot} , TLCO-SB (Diffusionskapazität), D_m (Membranfaktor) dienten zusätzlich zur Gruppeneinteilung. Nach den erhaltenen Ergebnissen wurden 4 Patientengruppen gebildet.

Diese Lungenfunktionsdaten wurden durch folgende Methoden erzielt:

1. Fluß-Volumen-Kurven-Registrierung
2. Bodyplethysmographie
3. FRC-Rebreathing
4. Diffusionsmessung
5. Impulsoszillometrie

Die Lungenfunktionsuntersuchungen sind rein diagnostische Maßnahmen. Ihr Ziel ist:

1. die Erkennung von Krankheiten der Atemwege und der Lungen
2. die Verlaufskontrolle von Atemwegserkrankungen
3. die Überprüfung therapeutischer Maßnahmen zur Beeinflussung des Funktionszustandes der Lunge

Offen bleibt allerdings die Frage nach der Ausbreitung der Ventilationsstörung (regional/global). Da unter anderem ein Schleimpfropf eine erhebliche Beeinträchtigung der regionalen Ventilationssituation bedeuten kann aber zu Beginn die globale noch unbeeinträchtigt ist.

Auch sind oben genannte Methoden letztendlich doch mit arbeitsabhängig, da sie eine Mindestmenge an ventilierter Luft und maximale Atemmanöver erfordern.

Insofern ergibt sich die Frage, ob nicht die nuklearmedizinische Methode in der Lage ist, Ergänzungen bei der Suche nach diagnostischen Informationen zu liefern.

Alle Lungenfunktionsparameter sind sinnvolle und unbedingt erforderliche Daten, um die Lunge in ihrer Funktion beurteilen zu können. Trotzdem bleibt ein Informationsdefizit, welches von der Nuklearmedizin abgedeckt werden soll.

- Szintigraphie

Die Kriterien für die Beurteilung der Lungenfunktion mittels Ventilations-Inhalationsszintigraphie und die daraus folgende Gruppenbildung beinhalten Punkte, die sich auf den Radionuklidniederschlag in den Atemwegen beziehen:

1. Zentrale Deposition
2. Homogenität
3. Kontur der Lungen
4. Ventilations-Inhalations-Konstellationen

Die Bewertung der Deposition erfolgte mit einer variablen ROI-Technik. Beide Lungen wurden jeweils mit einer Gesamt-ROI markiert. Danach erfolgte eine Unterteilung in eine zentrale und periphere Region. Die Trachea blieb ausgespart. Zur zusätzlichen Beurteilung der Homogenität der Aerosolverteilung wurden mittels ROI-Technik das Ober-, Mittel- und Unterfeld beurteilt. Von besonderem Interesse war das Oberfeld.

Die Auswertung statischer Szintigramme erbrachte die Gesamtimpulsrate und die Impulsdichte.

Zusätzlich fand eine qualitative Bewertung der Primärdeposition statt. Basis der Beurteilung war ein Punkte-System mit einer Skala von 0 bis 3 (Tabelle 2).

Tab. 2: Kriterien für die qualitative Beurteilung (Score), Zentrale Deposition (ZD) (41)

Zentrale Deposition

nicht vorhanden	0
leicht	1
mittel	2
stark	3

Homogenität

gesamte Lunge homogen, keine ZD	0
Homogenität mit leichter ZD/ leicht inhomogenes Bild	1
Homogenität nur noch peripher bei dtl ZD/ Inhomogenität ohne ZD	2
Inhomogenität, deutlich ZD, Defekte	3

Kontur der Lungen

glatt, eindeutig	0
etwas unregelmäßig	1
deutlich unregelmäßig	2
nicht erkennbar	3

Das Ventilationsszintigramm wurde noch hinsichtlich der zeitlichen Verteilung der Impulsrate getrennt für beide Lungenflügel beurteilt.

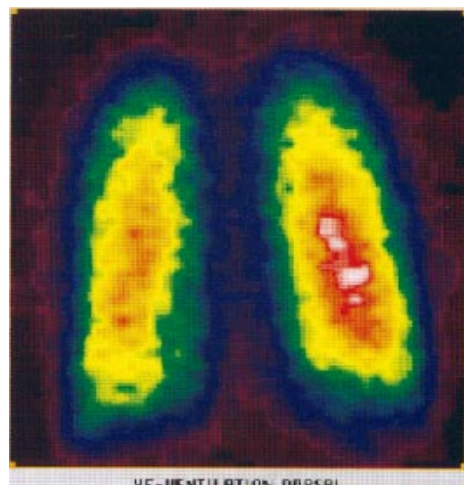
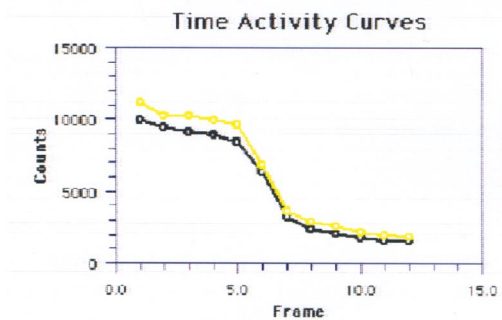


Abb. 25: Zeit-Aktivitäts-Kurve der Xe-133 - Ventilationsszintigraphie

4.6. Statistik

Für die statistische Beurteilung wurde der T-Test verwendet.

Folgende Prüfgrößen gingen in die statistische Auswertung ein:

Lungenfunktion: Inhomogenitätsparameter

Nuklearmedizin: Score zur Bewertung der Aerosoldeposition

Ventilations-Inhalations-Konstellationen

Die Referenzinstanz ergab sich aus der Klinik und der Synopsis von internistischer Untersuchung und Radiologie (Röntgenthorax).

Die Diagnose wurde vor Beginn der nuklearmedizinischen und pulmologischen Diagnostik festgesetzt.

5. Ergebnisse

Die Lungenfunktionsuntersuchung stellte bisher neben den klinischen Symptomen des Patienten die wichtigste Rolle in der Diagnostik von Obstruktionen der Atemwege dar. Im weiteren Verlauf zeigen sich auch Veränderungen im Röntgenthorax. Um den Stellenwert, Spezifität und Sensitivität der Nuklearmedizin im Rahmen dieses diagnostischen Programms darzustellen und somit einen Informationsgewinn durch die Nuklearmedizin zu erreichen, werden die konventionellen Inhomogenitätsparameter der Lungenfunktion mit denen der Szintigraphie verglichen. Dazu wurden die Patienten von unterschiedlichen Untersuchern in 4 Gruppen = Ausprägung der Inhomogenität (Schweregrad der peripheren Atemwegsobstruktion) eingeteilt.

4.1. Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik

- 5.1.1. Gruppenbildung

Die Beurteilung mittels Lungenfunktion erfolgte durch die Fluß-Volumen-Messung, die Bodyplethysmographie und durch die Impulsoszillometrie.

Bestimmt wurden:

VCin (l)	inspiratorische Vitalkapazität
FEV1 % FVC	Tiffenau-Index
MEF 50 % (l/s)	maximaler expiratorischer Fluß bei 50% der Vitalkapazität
V2 / V1	Halbwerts-Volumenquotient
R tot (kPa/l/s)	totale Resistance
Re/Ri	airway resistance (expiratorische / inspiratorische Resistance)
Δ FRC body/ FRC Helium	Nachweis einer Differenz von FRC-Messung im Bodyplethysmographen und Heliumrebreathing
Dm (mmol/min/kPa)	Diffusionskapazität - Membranfaktor
Ros (Rpaw) (kPa/l/s)	oszillatorische Resistance

Als konventionelle Inhomogenitätsparameter gelten: V_2/V_1 , MEF 50%, R_{paw} , R_e/R_i und ΔFRC .

Die gruppenbestimmenden Parameter sind in abnehmender Bedeutung aufgelistet.

Die Referenzwertberechnung erfolgte nach Fischer und Matthys und Barth (35).

Tab. 3: Parameter der Gruppeneinteilung (SD Standardabweichung)

Gruppe	I	II	III	IV
V_2/V_1	+/- 1SD	+ 1 SD	+ 1,64 SD	> 1,64 SD
MEF 50% (% PW)	+/- 1SD	- 1,64 SD bis - 2,64 SD	- 2,64 SD bis - 3,64 SD	unter - 3,64 SD
Ros (kPa/l/s)	+/- 1,64 SD	+ 1,64 SD bis + 2,64 SD	+ 2,64 SD bis + 6,64 SD	+ 6,64 SD und mehr
R_e/R_i	+/- 1SD	+ 1,64 SD bis + 2,64 SD	2,64 SD bis 3,64 SD	3,64 SD und mehr
R_{tot} (kPa/l/s)	+/- 1,64 SD	+ 1,64 SD bis + 2,64 SD	+ 2,64 SD bis + 6,64 SD	+ 6,64 SD und mehr

V_2 / V_1 sind Vorfeldparameter der ventilatorischen Inhomogenität, der dem Verhältnis der Zeitkonstanten τ_2/τ_1 entspricht und den Kurvenverlauf ab PEF charakterisiert.

τ_1 ist die Zeitkonstante zwischen PEF und PEF72, die aus dem Volumen dieses Kurvenabschnittes geteilt durch PEF/2 errechnet wird.

τ_2 ist die Zeitkonstante ab PEF/2 bis zum Ende der Expiration, die aus dem Volumen des zweiten Kurvenabschnittes geteilt durch PEF/2 errechnet wird (35).

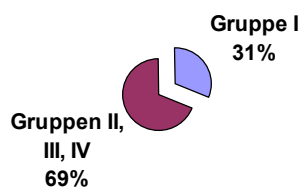
Tab. 4 Gruppeneinteilung durch die konventionelle Lungenfunktionsdiagnostik

Gruppenbildung nach konventioneller Lungenfunktionsdiagnostik

Gruppe	I	II	III	IV
Inhomogenitätsparameter	keine	geringe	mittelgradige	starke
V2/V1	0,96 +/- 0,47	1,73 +/- 0,66	2,57 +/- 0,61	6,6 +/- 5,0
MEF 50% (l/s)	107 +/- 23,53	76 +/- 23,5	51,6 +/- 14,2	19,1 +/- 6,56
Rpaw (kPa/l/s)	0,35 +/- 0,35	1,18 +/- 0,67	2,33 +/- 1,51	3,28 +/- 0,58
Re/Ri	1,0 +/- 0,22	1,2 +/- 0,14	1,34 +/- 0,38	1,99 +/- 1,17
FRC (Häufigkeit des Vorkommens)	0 +/- 0	0,27 +/- 0,4	0,66 +/- 0,62	0,4 +/- 0,54
Rtot (kPa/l/s)	0,18 +/- 0,09	0,26 +/- 0,26	0,45 +/- 0,16	0,69 +/- 0,4
TLCO (mmol/min/kPa/l)	79,4 +/- 8,02	80,37 +/- 9,5	88 +/- 13,5	84 +/- 11,8
Dm (mmol/min/kPa)	21,4 +/- 1,45	21,8 +/- 4,2	20,78 +/- 3,7	16,28 +/- 5,47

- 5.1.2. Gruppenanalyse

Gruppe I



Nach Auswertung der oben genannten Inhomogenitätsparameter wiesen von 32 untersuchten Patienten 10 keine meßbaren Abweichungen von den Normwerten auf. Das heißt, es konnten keine pathologischen Zeichen im Sinne einer inhomogenen Belüftung der Lunge nachgewiesen werden.

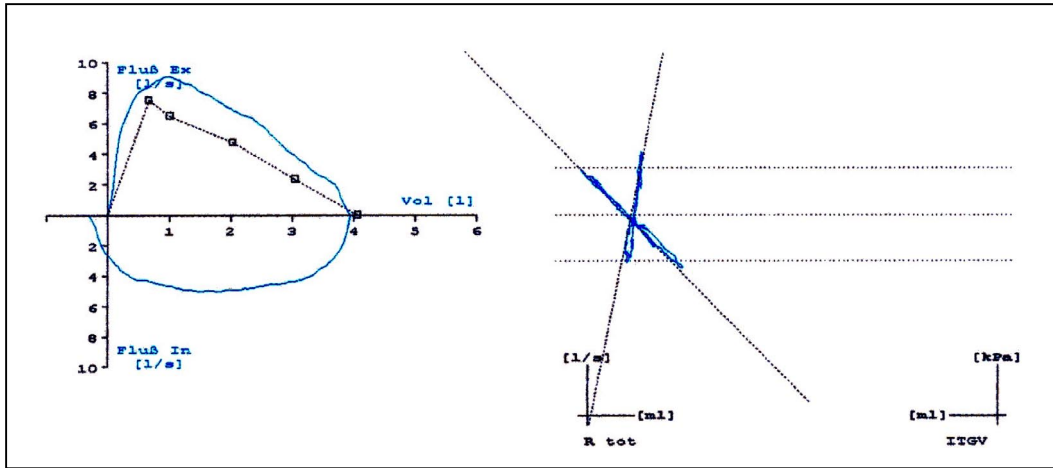
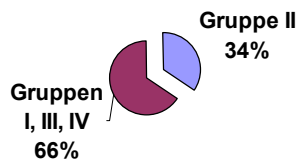


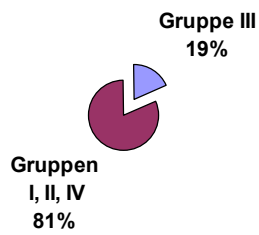
Abb. 26: Bodyplethysmographiefund der Gruppe I

Gruppe II



Bei Normabweichungen von einem Meßwert und keinen persistierenden klinischen Symptomen erfolgte die Zuordnung zu dieser Gruppe. Pathologische Werte bei der Messung von MEF 50% oder Ros wiesen demnach 11 Patienten auf.

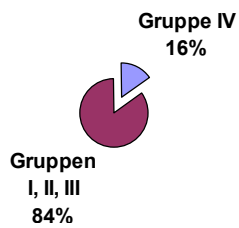
Gruppe III



Diese Gruppe beinhaltet 6 Patienten, die alle zwei pathologische Inhomogenitätsparameter und eine leichte Klinik zeigten.

Gruppe IV

Hier wurden die Patienten zusammengefaßt, die schwere klinische und lungenfunktionsdiagnostische



Störungen (zum Beispiel Emphysem) aufwiesen. Von allen Untersuchten wiesen 5 diese schwersten Veränderungen auf.

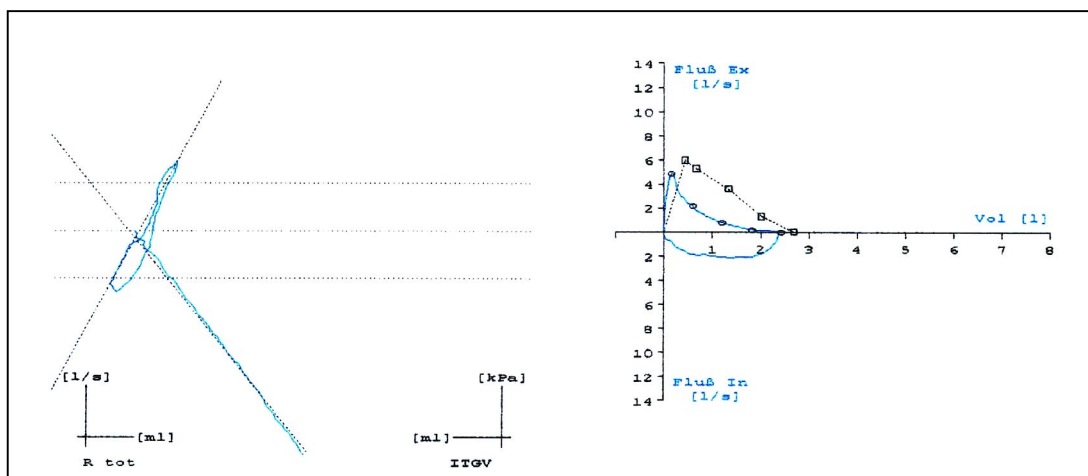


Abb. 27: Pathologischer Befund (Bodyplethysmographie)

Demnach entfallen auf die Gruppe I 10 Patienten, Gruppe II 11, Gruppe III 6 und Gruppe IV 5 Patienten. Die folgende Analyse der Inhomogenitätsparameter bezieht sich auf diese Patienten-zahlen.

Inhomogenitätsparameterverteilung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Verteilungsstörung

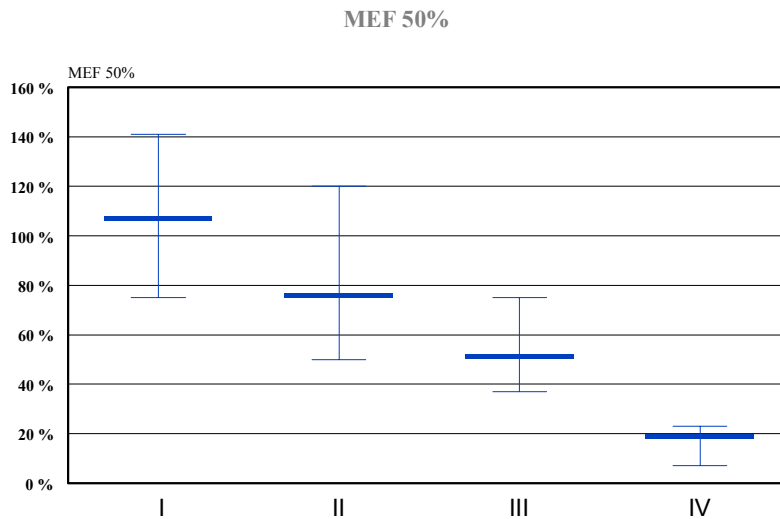


Abb. 28: Maximaler expiratorischer Fluß bei 50% der Vitalkapazität in Abhängigkeit vom Grad der obstruktiven Ventilationsstörung

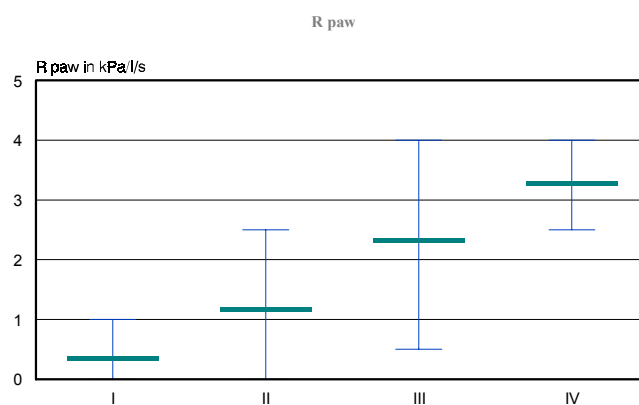


Abb. 29: Periphere Resistance – Verlauf in Abhängigkeit vom Grad der obstruktiven Ventilationsstörung

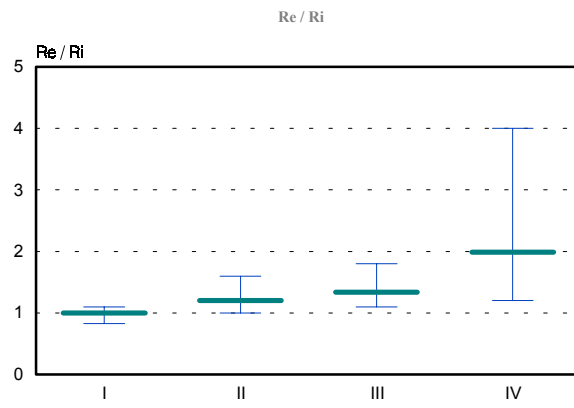


Abb. 30: Airway-resistance - Entwicklung in Abhängigkeit vom Grad der obstructiven Ventilationsstörung

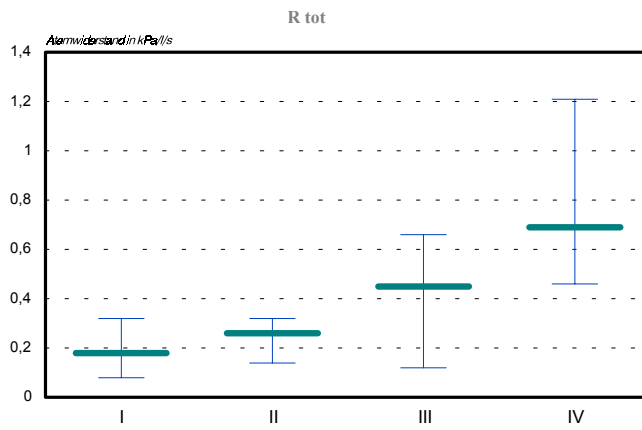


Abb. 31: Atemwiderstand – Verlauf in Abhängigkeit vom Grad der obstructiven Ventilationsstörung

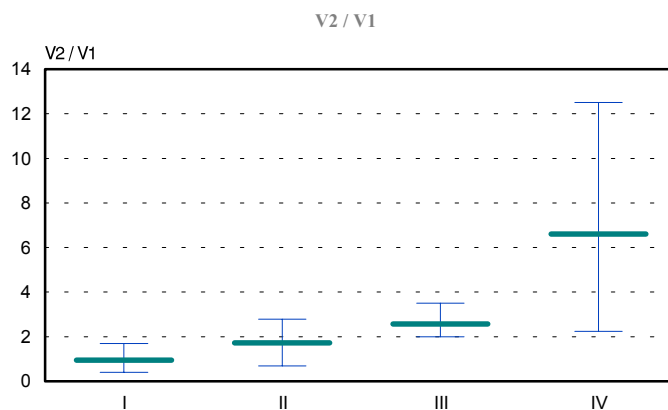


Abb. 32: Halbwerts-Volumenquotient – Entwicklung in Abhängigkeit vom Grad der Ventilationsstörung

5.2. Nuklearmedizinische Daten

- 5.2.1. Gruppenbildung

Mit Hilfe der Nuklearmedizin erfolgte ebenfalls die Einteilung in 4 Gruppen. Zur Bestimmung dieser ist die Xenon-133 Ventilationsszintigraphie und die Technetium-99m DTPA Inhalationsszintigraphie herangezogen worden.

Die Kriterien für die Beurteilung der Lungenfunktion mittels der Nuklearmedizin beziehen sich auf die Beurteilung des Radionuklidniederschlags in den Atemwegen. Das zur Auswertung herangezogene Score beinhaltet folgende Punkte:

1. Zentrale Deposition. Als normal erweist sich ein Pixelverhältnis (38) zwischen zentraler und peripherer Deposition von 1 : 2.
2. Homogenität
3. Lungenkontur
4. Ventilations-Inhalations-Konstellationen

Die Gruppeneinteilung erfolgte durch Punktbewertung der Ventilations- und Inhalationsszintigramme. Als Inhomogenitäten wurden abnorme Verteilungsmuster, wie Hyperdeposition und Hypodeposition bezeichnet. Die Hyperdeposition ist häufiger im hiliären und im perihiliären Bereich der großen Atemwege vertreten. In isolierten Regionen tritt die Radioaerosolmehranreicherung fokal an partiellen bronchialen Obstruktionen und diffus beim expiratorischen air trapping auf. Hypodeposition kommt distal von bronchialen Obstruktionen und in Parenchymdefektbereichen vor.

Tab. 5: Gruppeneinteilung nach nuklearmedizinischer Untersuchung

Gruppe	I		II		III		IV	
	Xe	Tc	Xe	Tc	Xe	Tc	Xe	Tc
Zentrale Deposition	0	0	0	0 - 1	0	1 - 2	0	2
Homogenität	0	0	0	1 - 2	0	2 - 3	0	3
Kontur der Lungen	0	0 - 1	0	1 - 2	1	2	1	2
Gesamtpunktzahl	0 - 1		2 - 5		6 - 8		> 9	

Grad I : normales Ventilations-Inhalations-Match

Grad II: geringgradiges Ventilations-Inhalations-Mismatch

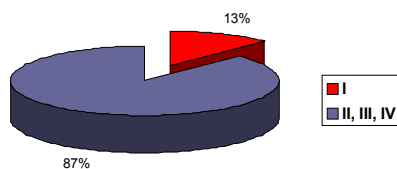
Grad III: ausgeprägtes Ventilations-Inhalations-Mismatch

Grad IV: pathologisches Ventilations-Inhalations-Match

- 5.2.2. Gruppenanalyse

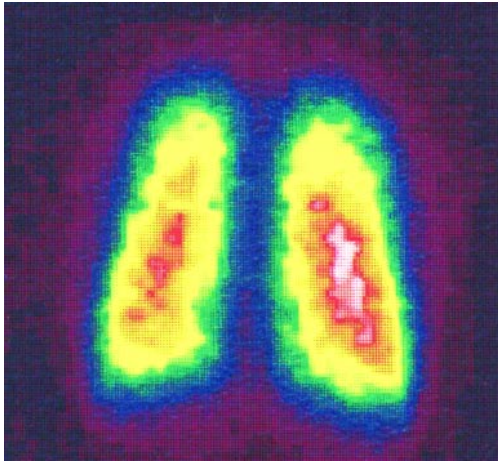
Gruppe I

Normales Ventilations-Inhalations-Match

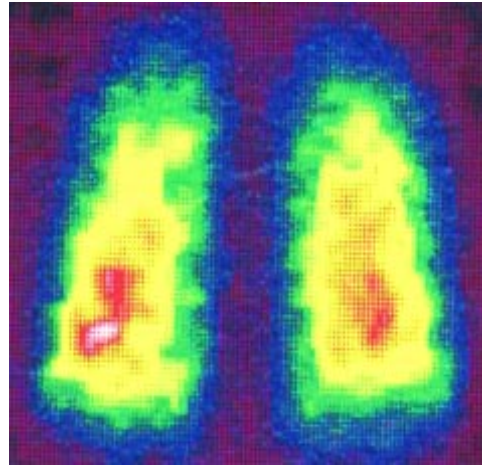


Unauffällige Funktionsaufnahmen in der Ventilations- und Inhalationsszintigraphie wiesen 4 Patienten auf, diese zeigten keine persistierenden klinische Symptome. Es wird definitionsgemäß von einem

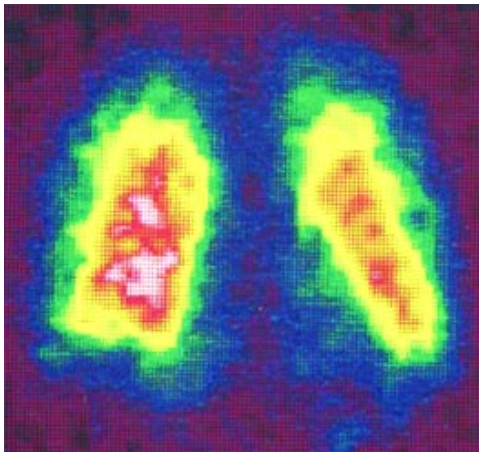
normalen Ventilations-Inhalations-Match gesprochen.



Xe-133 Ventilation in dorsaler Projektion



Tc-99m DTPA Inhalation in dorsaler Projektion

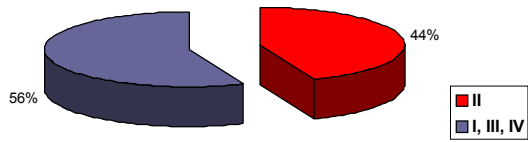


Tc-99m DTPA Inhalation in ventraler Projektion

Abb. 33: Xe-133-Ventilations- und Tc-99m DTPA-Inhalationsszintigraphie (Normales Match)

Gruppe II

Geringgradiges Ventilations-Inhalations-Mismatch



Bei der Szintigrammauswertung entsprechend den Kriterien des Scores (Tabelle 2) konnten nach der Inhalationsszintigraphie Differenzen in der Aktivitätsbelegung der Wandstrukturen (medial und lateral) und/oder in der Homogenität der Lunge nachgewiesen werden. Die Xenon-133 Ventilations-szintigraphie wies normale Befunde auf. Diese Gruppe beinhaltet 14 Patienten von 32 untersuchten.

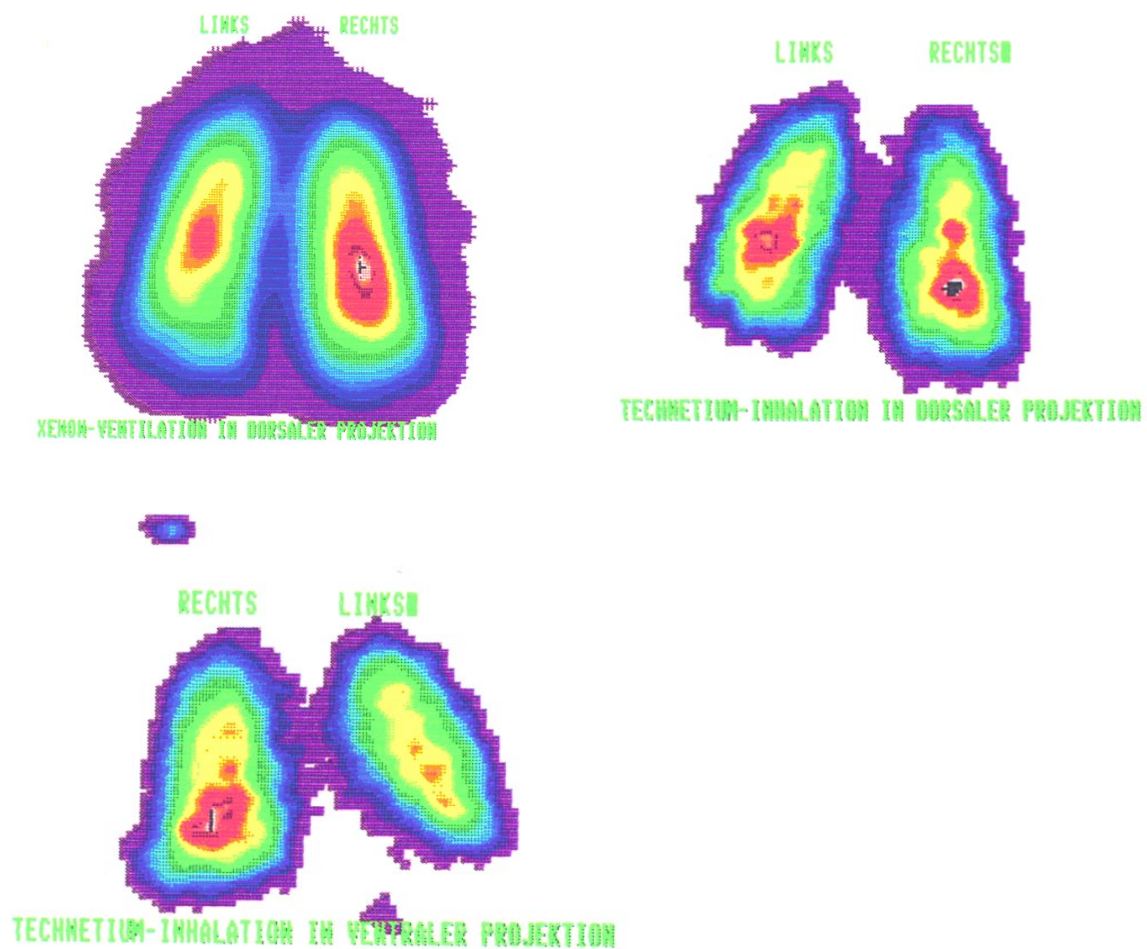
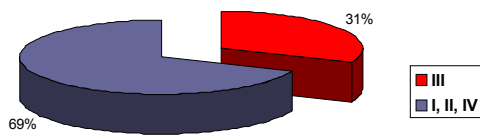


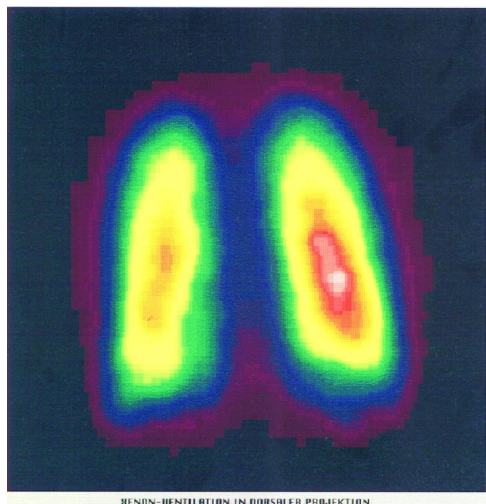
Abb. 34: Geringgradiges Ventilations-Inhalations-Mismatch

Gruppe III

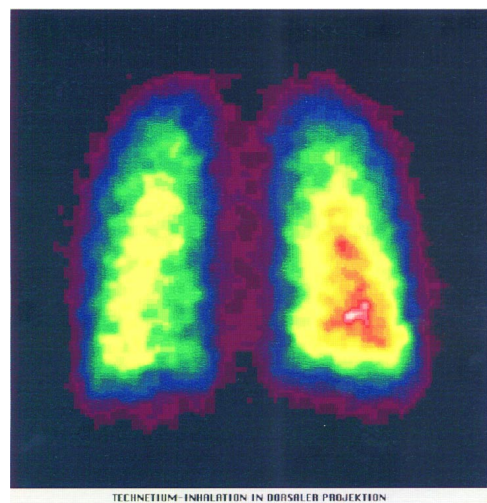
Ausgeprägtes Ventilations-Inhalations-Mismatch



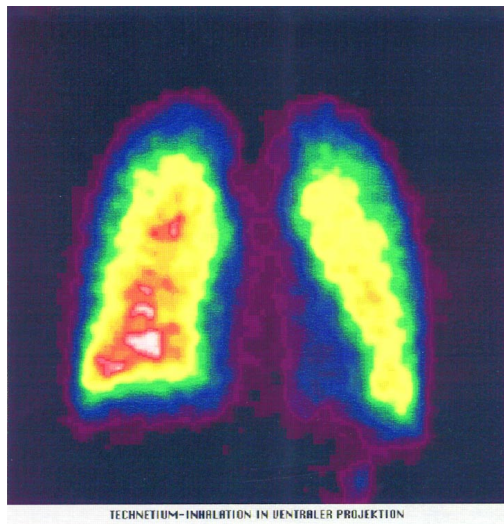
Die nuklearmedizinische Untersuchung zeigte bei 10 Patienten deutlich mindereinhaliertere Areale mit der Tendenz zur zentralen Deposition des Radionuklids und eine ausgeprägte inhomogene Aktivitätsbelegung der Lunge nach der Inhalation von Technetium-99m DTPA sowie ein dis-harmonisches Bild der Lungenkontur durch die Xenon-133 Ventilationszintigraphie. Diese Patienten zeigten klinische Symptome (rezidivierend oder persistierend) einer Bronchitis.



Xe-133 Ventilation in dorsaler Projektion



Tc-99m DTPA Inhalation in dorsaler Projektion

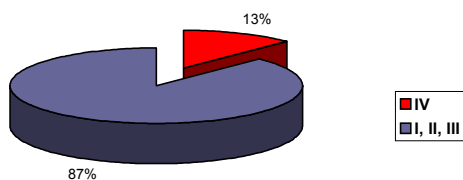


Tc-99m DTPA Inhalation in ventraler Projektion

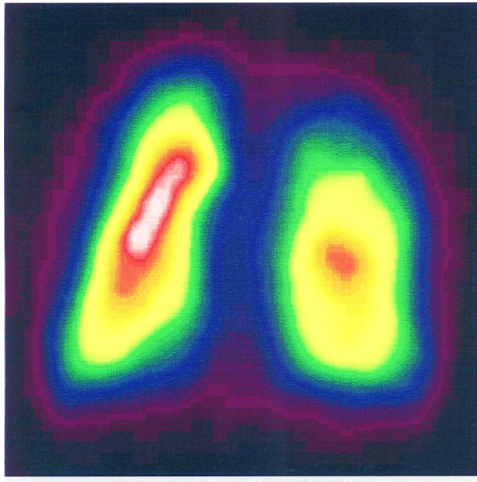
Abb. 35: Ausgeprägtes Ventilations-Inhalations-Mismatch

Gruppe IV

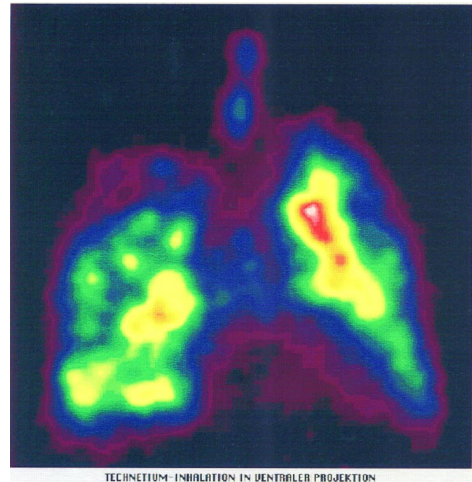
Pathologisches Ventilations-Inhalations-Match



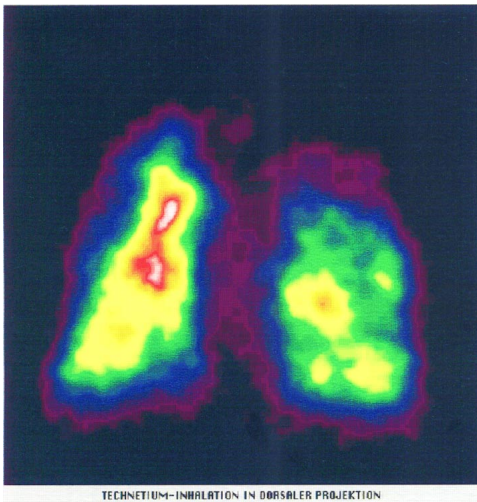
Von den untersuchten Patienten zeigten 4 gravierende Veränderungen in der Radionuklidbelegung der Lunge in beiden Funktionsaufnahmen. Zum Teil konnte eine aufgehobene Belüftung in bestimmten Arealen nachgewiesen werden. Diese Patienten sind von Seiten der Lungenfunktion in ihrer Belastbarkeit beeinträchtigt.



Xe-133 Ventilation in dorsaler Projektion



Tc-99m DTPA Inhalation in dorsaler Projektion



Tc-99m DTPA Inhalation in ventraler Projektion

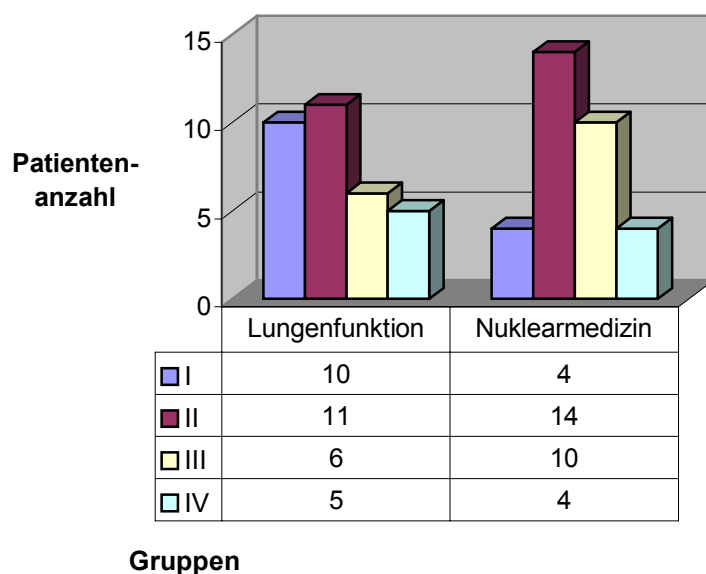
Abb. 36: Pathologisches Ventilations-Inhalations-Match

5.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der konventionellen und der nuklearmedizinischen Lungenfunktionsdiagnostik

Bei Patienten mit Verdacht auf oder klinisch manifester obstruktiver Atemwegserkrankung wurden auf Grund pulmologischer Diagnostik durch die Lungenfunktion und die Nuklearmedizin unabhängig voneinander 4 Gruppen (Schweregrad) von Ventilationsstörungen unterschieden. Die Patienten in der nuklearmedizinischen Auswertung wurden durch die kombinierte Betrachtung von Ventilation und Inhalation als aerodynamisches Phänomen charakterisiert.

Bei 4 von 32 Patienten konnte durch die kombinierte Ventilations-Inhalationsszintigraphie kein pathologischer Befund erhoben werden (normales Ventilations-Inhalations-Match). 14 Patienten mit einer leichten Obstruktion zeigten eine Partikeldeposition in der Peripherie mit Kontur-unregelmäßigkeiten der Lunge (geringgradiges Ventilations-Inhalations-Mismatch). Weitere 10 Patienten mit einer mittelschweren Obstruktion wiesen eine zentrale und periphere Deposition auf (ausgeprägtes Ventilations-Inhalations-Mismatch). Bei 4 Patienten mit einer schweren Obstruktion konnte eine überwiegend zentrale Deposition nachgewiesen werden (pathologisches Ventilations-Inhalations-Match).

Tab. 6: Vergleich der Patientenzahlen durch die Lungenfunktion und die Ventilations-Inhalationsszintigraphie



Obstruktive Ventilationsstörungen sind szintigraphisch ein häufiger Befund; auch wenn die Globalfunktion nicht oder nur gering verändert ist.

Tab. 7: Prozentuale Zuordnung klinischer Befunde und Untersuchungsergebnisse

	Anzahl	Raucher	Positive Anamnese	Pathologische Lungenfunktion	Pathologische Szintigraphie
Raucher	5	--	60%	80%	100%
Positive Anamnese	8	59%	--	87%	100%
Pathologische Lungenfunktion	22	18%	32%	--	95%
Pathologische Szintigraphie	28	18%	28%	75%	--

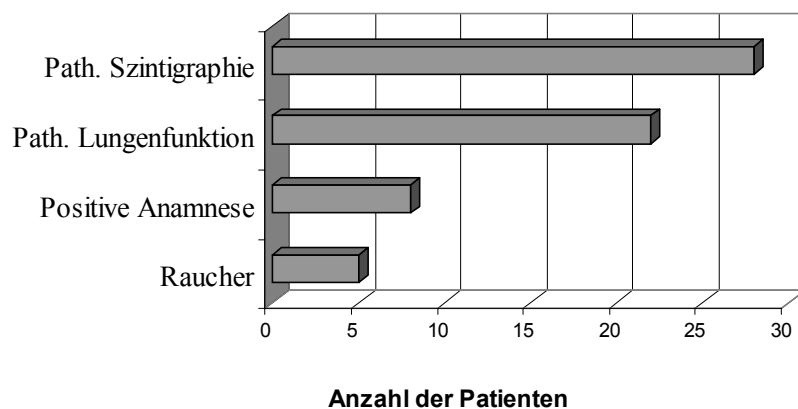


Abb. 37: Untersuchungsergebnisse im gesamten Patientenkollektiv

Die häufige Koexistenz von inhalativem Rauchen und pathologischen Lungenfunktionswerten und pathologischer Lungenszintigraphie ist auffällig und bereits bekannt.

Von den 5 Patienten, die Nikotinabusus angaben, wiesen 80% klinische Symptome auf. Die Szintigraphie ergab in allen Fällen pathologische Befunde.

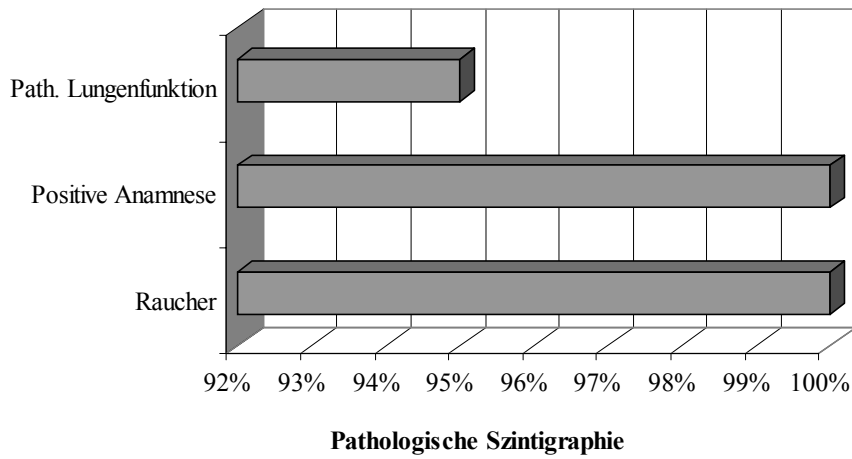


Abb. 38: Prozentuale Zuordnung von Untersuchungsbefunden bei pathologischer Szintigraphie

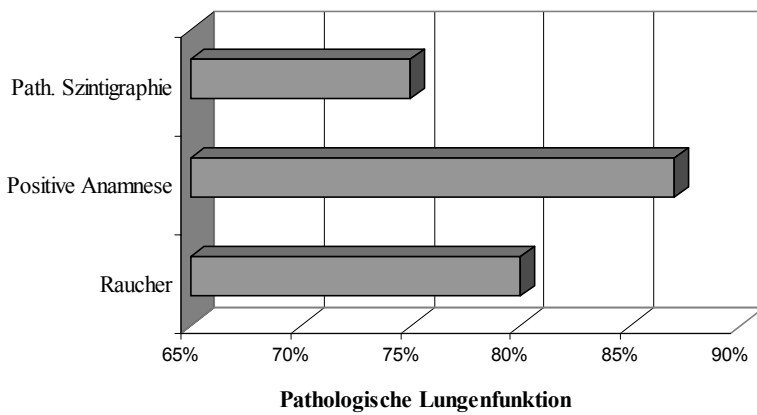


Abb. 39: Prozentuale Zuordnung von Untersuchungsbefunden bei pathologischer Lungenfunktion

Von den konventionellen Lungenfunktionsparametern zur Bestimmung der Inhomogenität korrelierten am besten MEF 50% und Ros (Rpaw) sowie Rtot untereinander.

Die konventionellen Inhomogenitätsparameter korrelierten signifikant mit den Inhomogenitätsparametern der Szintigraphie. Am besten korrelierten im Verhältnis zur Radionukliduntersuchung die Parameter MEF 50% ($r=0,96$) und Ros (Rpaw) ($r= 0,73$).

Tab. 8: Korrelationskoeffizienten der Parameter der konventionellen Lungendiagnostik und der Ventilations-Inhalationsszintigraphie

Parameter	V2/V1	MEF 50%	Ros	Re/Ri	Rtot	Szintigraphie
V2/V1	1,00	0,7***	0,49**	0,37*	0,59**	0,58***
MEF 50%		1,00	0,88***	0,6***	0,99***	0,96***
Ros			1,00	0,67***	0,86***	0,73***
Re/Ri				1,00	0,62***	0,48**
Rtot					1,00	0,82***

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

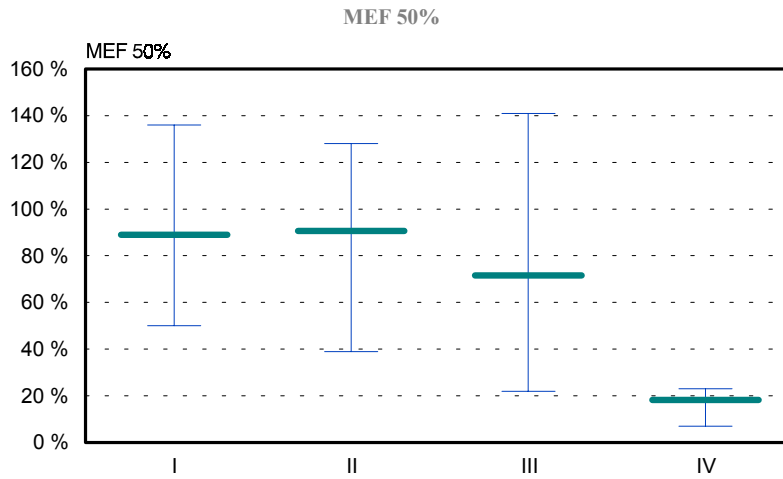
Von den 22 Patienten, die pathologische Lungenfunktionswerte aufwiesen, ergaben sich auch zu 95% Veränderungen in der Szintigraphie, währenddessen zeigten von den 28 Patienten mit pathologischer nuklearmedizinischer Bewertung nur 75% pathologische Inhomogenitätsparameter.

Der Vergleich der Schweregradeinteilung durch die Methode der Lungenfunktionsdiagnostik und der Nuklearmedizin ergaben eine hochsignifikante ($p < 0,001$) Korrelation ($r = 0,82$).

Tab. 9: Spezifität und Sensitivität der konventionellen Lungenfunktion und der Ventilations-Inhalationsszintigraphie

	Lungenfunktion	Szintigraphie
Sensitivität	75%	95%
Spezifität	75%	30%
positiver prediktiver Wert	95%	75%
negativer prediktiver Wert	30%	75%

Beziehungen zwischen nuklearmedizinischen Gruppen und atemfunktionsdiagnostischen Ergebnissen



Gruppe I	n = 4
Gruppe II	n = 14
Gruppe III	n = 10
Gruppe IV	n = 4

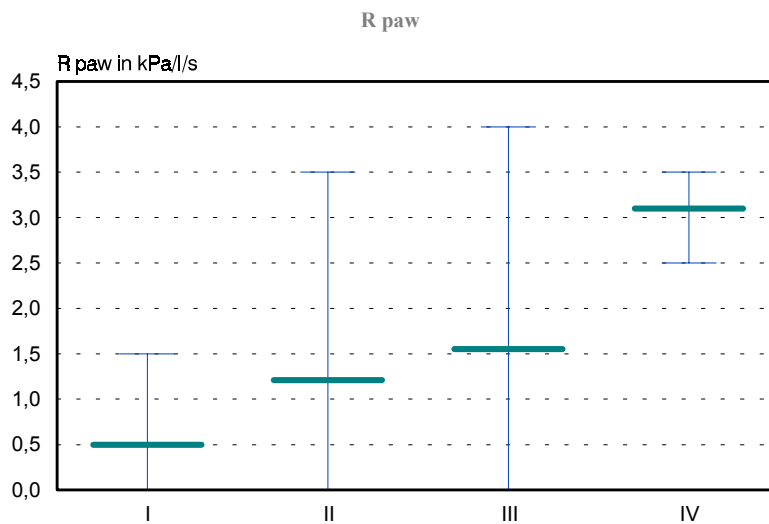


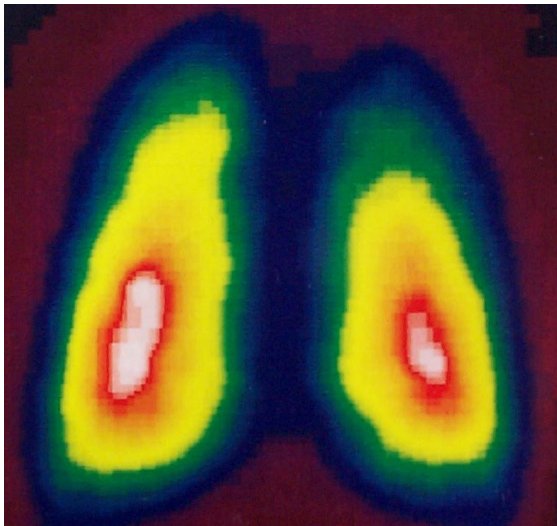
Abb. 40: Beziehung zwischen Inhomogenitätsparametern der konventionellen Lungenfunktion und szintigraphischer Schweregrade der Verteilungsstörung

5.4. Patientenbeispiele

1. 31-jähriger männlicher Patient mit chronischem Husten (per definitionem chronische Bronchitis) und Nikotinabusus klagt über zunehmende Atembeschwerden.

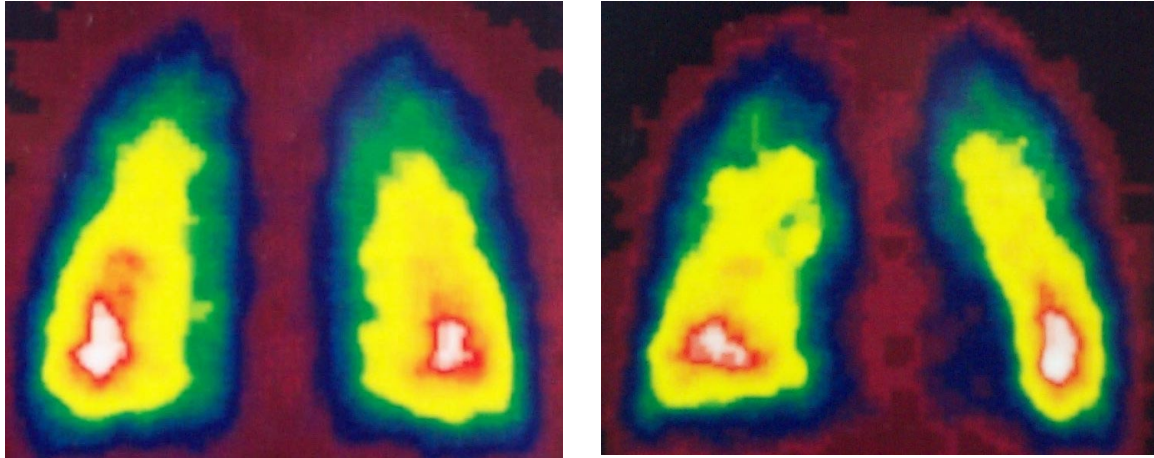
Die konventionelle Lungenfunktion ergab vorwiegend normale Werte. Auffällig erwies sich der mittlere expiratorische Fluß – MEF 50% mit 71 % (Gruppe II). Zur Abklärung dieser unklaren Inhomogenität wurde eine Ventilations-Inhalationsszintigraphie durchgeführt, um eine eventuell bestehende regionale Dysfunktion oder eine beginnende globale Einschränkung der Lungenfunktion nachzuweisen.

Der Patient ventilierte 200 MBq Xenon 133 und im Anschluß daran circa 150 MBq Tc-99m DTPA.



Unauffällige Ventilationsaufnahme. Diskret verminderte Ventilation des rechten Oberfeldes.

Abb. 41: Xenon-133 Ventilation in dorsaler Projektion



Beide Lungen sind in ihrer gesamten Ausdehnung dargestellt, zeigen aber deutliche Unregelmäßigkeiten in den Wandstrukturen (Lungenkontur). Die rechte Lunge weist eine unruhige Aktivitätsbelegung im Oberfeld auf (teilweise bis in den Hilusbereich hinein).

Abb. 42: Tc-99m DTPA-inhalation in ventraler und dorsaler Projektion

Der abschließende Befund ergab, daß es sich um eine globale Minderbelüftung in den peripheren Lungenanteilen handelt (Gruppe II). Die Ergebnisse der Lungenfunktion konnten durch die Nuklearmedizin bestätigt werden. Ein obstruierender regionaler Prozeß konnte nicht nachgewiesen werden. Die deutlichen Inhomogenitäten in beiden Lungen sprechen für eine bereits bestehende Lungenschädigung (Nikotin ?). Eine Therapie wurde eingeleitet und die Empfehlung des Nikotinstops ausgesprochen, um somit ein Fortschreiten des Prozesses der Zerstörung des Lungengerüsts aufzuhalten.

2. 19-jähriger männlicher Patient mit bronchialer Hyperreaktivität und rezidivierender Bronchitis. Die klinische Symptomatik wird durch Husten und Atembeschwerden geprägt.

Die konventionelle Lungenfunktion (Bodyplethysmographie und Impulsoszillometrie) ergaben unauffällige Befunde.

MEF 50% 141 %

Ros (R_{paw}) 0,03 kPa//s

Re / Ri 0,83

V2/V1 0,38

keine Differenz FRC body - FRC He .

Alle Werte befinden sich im Normbereich (Gruppe I).

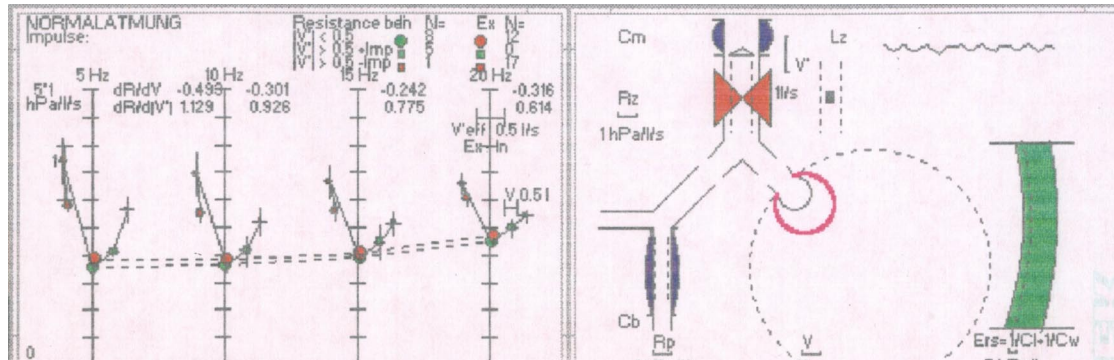
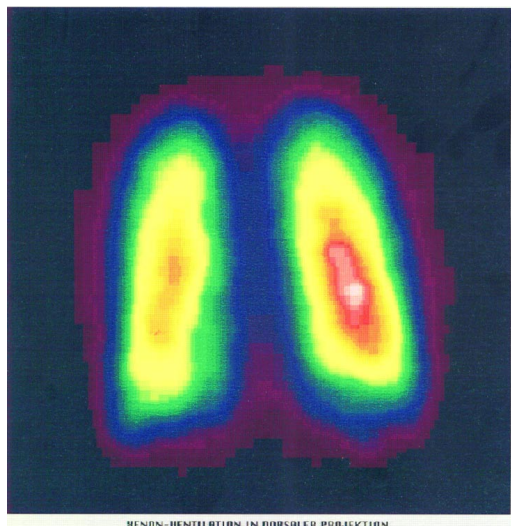


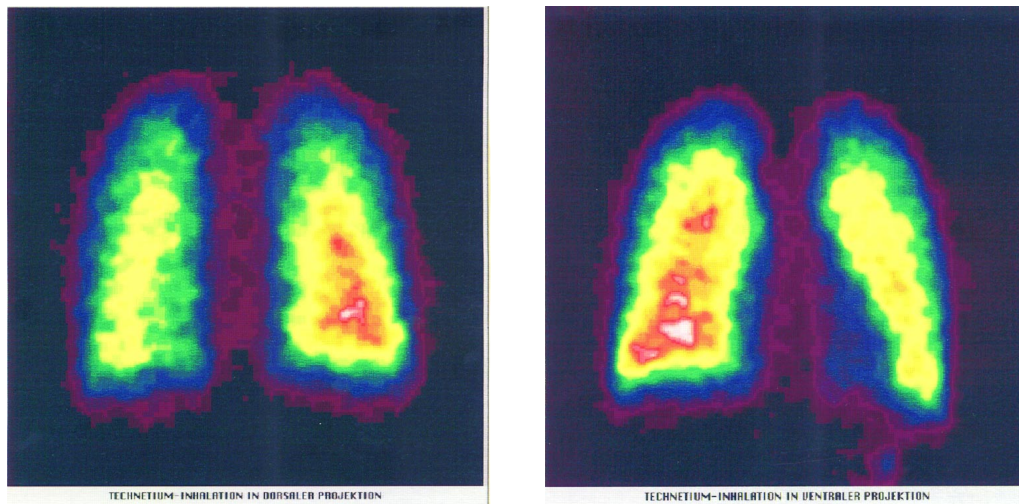
Abb. 43: Impulsoszillometrie

Die nuklearmedizinische Untersuchung mit 200 MBq Xenon-133 und circa 200 MBq Tc-99m DTPA wurde zur Abklärung der klinischen Symptomatik bei Verdacht auf bestehende Inhomogenitäten durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Szintigraphie wies der Patient keine akuten Atemwegsprobleme auf.



Beide Lungenflügel stellen sich in ihrer gesamten Ausdehnung dar. Die rechte Lunge weist eine homogene Aktivitätsverteilung auf. Die linke Lunge fällt durch eine geringere globale Nuklidanreicherung auf.

Abb. 44: Xe-133 Ventilation in dorsaler Projektion



Beide Lungen sind ebenfalls in ihrer Gesamtausdehnung darstellbar, weisen aber deutliche Inhomogenitäten in der Lungenkontur und eine leichte Tendenz zur zentralen Deposition auf (Gruppe III).

Abb. 45: Tc-99m DTPA-Inhalation in dorsaler und ventraler Projektion

Als Konsequenz dieser Befunddiskrepanz wurde durch Konsultation mit den Pulmologen eine antiinflammatorische, antiobstruktive und mukolytische Therapie eingeleitet. Eine Kontrollszintigraphie wurde auf Grund der Strahlenexposition nicht durchgeführt. Eine Besserung der klinischen Symptomatik konnte verzeichnet werden.

6. Diskussion

6.1. Vergleich diagnostischer Methoden

Inhalationsszintigraphie versus konventioneller Lungenfunktion und/oder Ventilationsszintigraphie - ein Überblick bei der Diagnostik von pulmonalen Obstruktionen

In der amerikanischen Literatur werden unter dem Begriff der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (chronic obstructive lung disease = COLD) chronisch obstruktive Bronchitis, obstruktives Emphysem sowie Asthma bronchiale zusammengefaßt. Gemeinsames Leitsymptom aller drei Krankheitsbilder, die in ihrer terminalen Phase große klinische Ähnlichkeiten aufweisen, ist die obstruktive Ventilationsstörung (38).

Insbesondere durch Untersuchungen von Hogg und Matsuba wurde die bedeutende Rolle gerade der kleinen Atemwege für die Pathogenese der COLD hervorgehoben. Die Autoren konnten zeigen, daß bei der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung der Hauptanteil der Atemwiderstände durch Bronchien mit einem Innendurchmesser von unter 2 mm verursacht wird.

Eine Vielzahl von Arbeitsgruppen hat sich bereits mit der Möglichkeit beschäftigt, Aussagen zum Zustand der Luftwege aus der Deposition der Aerosole zu erhalten.

Einen diagnostischen Zugewinn stellen hierbei die in dieser Arbeit erstellten Ventilations-Inhalations-Konstellationen dar. Nach meiner Kenntnis werden solche Konstellationen in der Literatur nicht angesprochen.

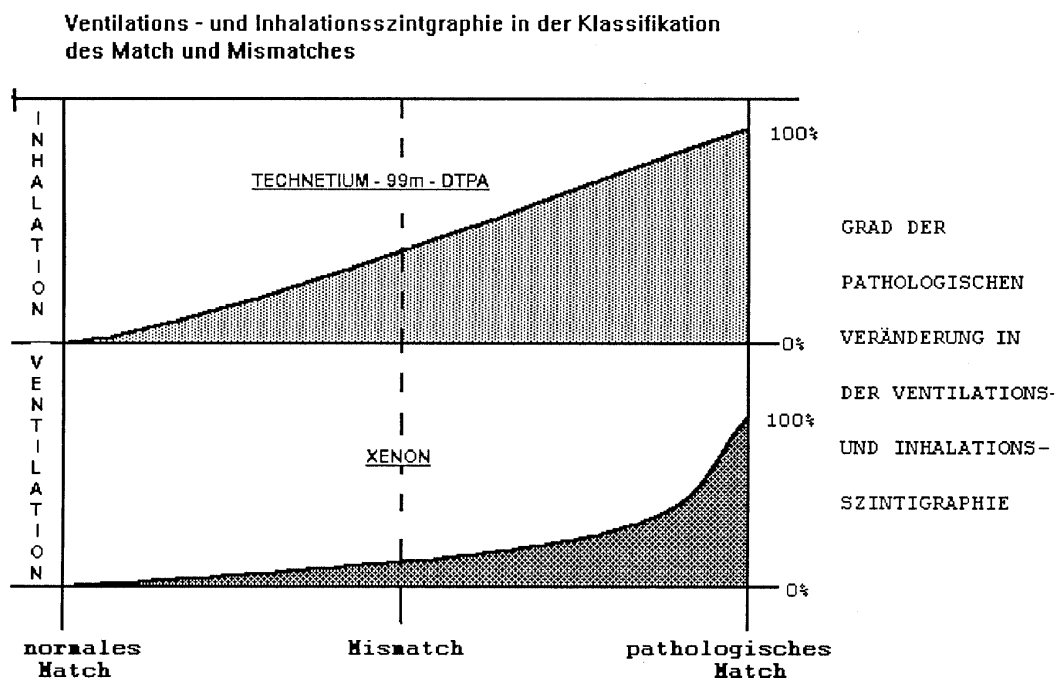


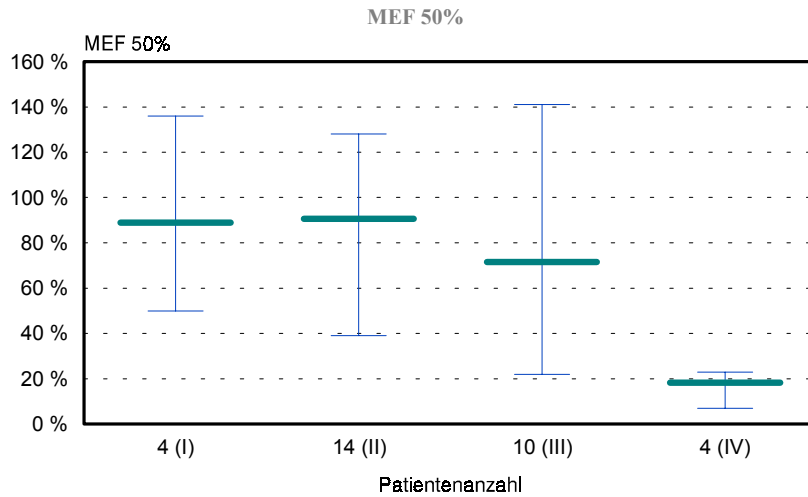
Abb. 46: Ventilations-inhalations-Konstellationen bei der kombinierten Xe-133 Ventilations-Tc-99m DTPA Inhalationsszintigraphie

Bei diskreten Veränderungen der Lungenfunktion im Inhalationsszintigramm, welches sich durch Unregelmäßigkeiten in der Aktivitätsbelegung der Wandstrukturen äußerte, sind noch keine pathologischen Befunde im Ventilationsszintigramm erkennbar. Mit Zunahme der Auffälligkeiten im Tc-99m DTPA Szintigramm konnten auch Veränderungen im Xenon-133 Szintigramm nachgewiesen

werden. Dieser Zustand wird als Mismatch charakterisiert. Erst eine deutliche Einschränkung der Lungenfunktion ergibt pathologische Bilder in beiden Funktionsaufnahmen (pathologisches Match).

Abb. 47: Mittlerer expiratorischer Fluß 50%

Beziehung Lungenfunktion versus Nuklearmedizin in Einzelparametern



Die hier untersuchten Patienten zeigten lungenfunktionsdiagnostisch Veränderungen dahingehend, daß es zu einer Abnahme des MEF 50% und einer Zunahme des Atemwiderstandes (Ros) kam. Dies spricht definitionsgemäß für eine inhomogene Ventilation, die durch Veränderungen an den kleinen Atemwegen hervorgerufen wird.

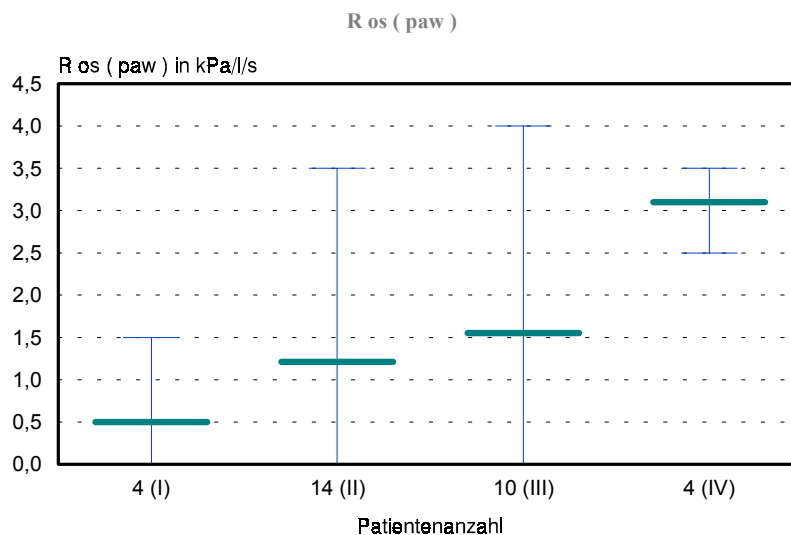


Abb. 48: Atemwiderstand

Die Ventilations-Inhalationsszintigraphie kann neben einer regionalen Analyse der Atemwegsdurchgängigkeit bei den von uns untersuchten Patienten auch kleine Veränderungen in der Atemwegsgeometrie, hervorgerufen durch die Obstruktion, nachweisen, die durch den Summationseffekt der Lungenfunktion noch nicht erfaßt werden.

Es können nach einmalig erfolgter Deposition des Radioaerosols verschieden Projektionen der Lunge aufgenommen werden.

Um eine zentrale Deposition der Aerosolpartikel zu verhindern, wurden tiefe und forcierte Atemmanöver vermieden. Ein langsames oder schnelles Spontanatmen ergibt aufgrund der physikalischen Eigenschaften von Aerosolen (mechanischen Gesetzen) unterschiedliche Depositionsmuster.

Nach Beendigung der Aerosolinhalation kann sofort mit der Szintigraphie begonnen werden. Das Depositionsmuster der Lunge ist festgelegt und zunächst unveränderlich, so daß die Lagerung des Patienten während der Aufnahme keine Rolle spielt. Routinemäßig werden Aufnahmen von ventral und dorsal angefertigt. Bei pathologischen Befunden können laterale Projektionen angeschlossen werden.

Bei der Verwendung sehr kleiner Aerosolteilchen scheint sich das Depositionsverhalten bei Atemstrombahnverengungen nicht ausschließlich im Sinne eines totalen prästenotischen Stops darzustellen, sondern in Abhängigkeit vom Stenoseausmaß gelangt ein entsprechender

Teilchenanteil auch in den poststenotischen Lungenbereich. Resultat ist ein aktivitätsabgestuftes szintigraphisches Bild, das im Fall eines inkompletten Bronchialblocks die gesamte pulmonale Parenchymebene einschließlich ihrer obstruktiven Zonen darstellt (Inhomogenitäten in der Lungenkontur und beim Gesamtbild, vermehrte zentrale Deposition).

Die Vernebelung von radiomarkierten Aerosolpartikeln zeigt, daß bereits kleine Änderungen charakteristischer Lungenfunktionsparameter deutliche Inhomogenitäten des Depositionsmusters bewirken (41).

In unserem Patientenkollektiv ist die nuklearmedizinische Methode sensitiver in der Erkennung von Behinderungen der Atemwegsgeometrie als die konventionelle Lungenfunktion. Es können erste morphologisch-funktionelle Veränderungen der Peripherie im Frühstadium erkannt werden.

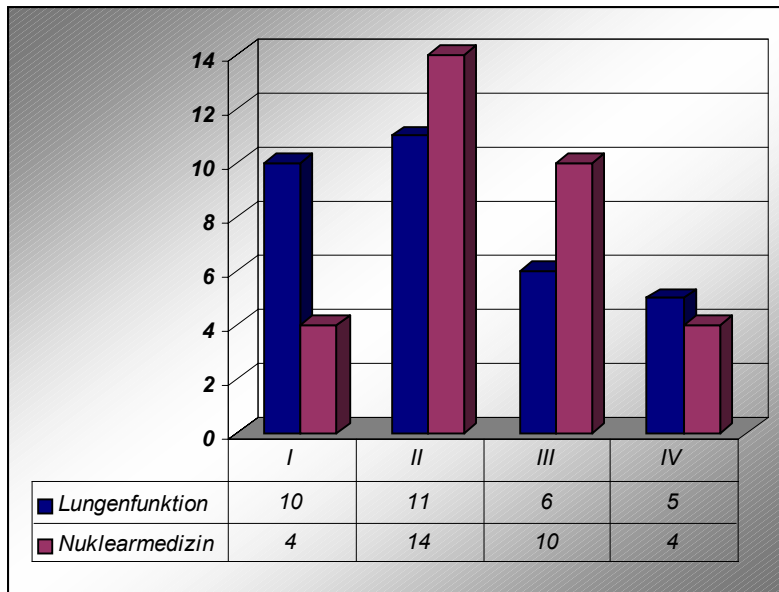


Abb. 49: Gruppenvergleich Lungenfunktion versus Nuklearmedizin

Bei 6 Patienten, welche noch unauffällige Lungenfunktionsparameter aber eine rezidivierende klinische Symptomatik aufwiesen, zeigte das Tc-99m DTPA Szintigramm bereits Unregelmäßigkeiten im Depositionsmuster des Radioaerosols bei unauffälliger bzw. mit zunehmenden Veränderungen der Atemwege inhomogenen Xe-133 Ventilation. Diese sprechen für eine eindeutige Behinderung in der Passage der Bronchiolen, die durch Schleimhautödem, Mukusplaques, Tumore et cetera hervorgerufen werden. Also – Frühveränderungen in den peripheren Atemwegen, die trotz klinischer Symptome mit der konventionellen Lungenfunktion (durch die Inhomogenitätsparameter) nicht erfaßt werden.

In der Literatur haben vorwiegend angloamerikanische Untersucher (13) ebenfalls den Stellenwert der Inhalationsszintigraphie neu bestimmt. Neben der bekanntermaßen bestehenden Möglichkeit zur eindrucksvollen bildlichen Darstellung obstruktiver Zustände, erwies sich die Radioaerosolmethode als empfindlicher Frühindikator pulmonaler Schädigungen. Bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen hatte sie gegenüber klinischer Untersuchung, Spirometrie, Atemgasanalyse und Röntgenthorax höhere Sensitivität beziehungsweise war gegenüber den genannten Verfahren zeitlich im Vorteil.

Die Ventilations-Inhalations-Konstellationen erweitern die Möglichkeit einer Schweregrad-einteilung des klinischen Zustandes der Luftwege. Somit verfügt die szintigraphisch-pulmologische Funktionsuntersuchung über ein größeres Spektrum an Information.

In der nuklearmedizinischen Untersuchung waren keine falsch positiven Ergebnisse bei normaler oder weitestgehend normaler Lungenfunktion möglich, da nur Patienten mit klinischen Symptomen, also Erkrankte untersucht wurden. Eine Untersuchung von Gesunden, das heißt die Validierung von richtig – negativen Befunden stößt auf ethische und rechtliche Grenzen und wurde daher nicht durchgeführt.

Weiterhin ist zu bemerken, daß in dieser Arbeit nachgewiesen wurde, daß die Radioaerosolmethode zur Detektion von Verteilungsstörungen der peripheren Atemwege gegenüber der Edelgasventilation ebenfalls zeitlich überlegen ist (siehe Abb.46).

Short et al., die Lungengesunde, Raucher und chronisch Obstruktive untersuchten, zeigten ebenfalls die Überlegenheit der Aerosolmethode gegenüber der Gasventilationsmethode. Nach Ergebnissen von Ramanna et al. und Chopra et al. ist die Partikelinhalation der Gasventilation zumindestens ebenbürtig.

Unsere Untersuchungen zeigten eine Überlegenheit der Inhalationsszintigraphie bei der Diagnostik von Frühveränderungen der peripheren Atemwege im Sinne einer Obstruktion gegenüber der single-breath Xenon-133 Gasventilation.

Die Auswertung der nuklearmedizinischen Untersuchung zeigt, daß eine leichte Obstruktion der peripheren Atemwege eine Differenz in der Aktivitätsbelegung der medialen und lateralen Wandstrukturen, im Sinne einer Inhomogenität aufweist. Weiterhin konnte in einigen Fällen eine auffällige Minderbelegung der Oberfelder demonstriert werden (siehe Gruppe II). Die circa zeitgleich durchgeführte Ventilationsszintigraphie ergab normale Befunde, da sich Xenon-133 wie ein Gas verhält und nicht von mechanischen Gesetzmäßigkeiten abhängig ist. Es kann somit ungehindert kleinere Bronchialspasmen beziehungsweise Schleimretentionen oder milde Ödeme der Bronchialschleimhaut passieren.

Mit der Inhalationsszintigraphie war es möglich Inhomogenitäten in der Lungenventilation bei normaler single-breath Xenon-133 Szintigraphie darzustellen. Eine pathologische Ventilationsszintigraphie zeigte aber auch immer pathologische Inhalationsszintigramme (siehe Gruppe III und IV). Es konnte kein Fall demonstriert werden, bei dem ein Patient eine unauffällige Aerosolszintigraphie und gleichzeitig eine pathologische Edulgasszintigraphie aufwies.

Der Vergleich von Ventilations- und Inhalationsszintigraphie ergab somit, daß es keinen pathologischen Xenon 133 Szintigraphiebefund bei normaler Technetium-99m DTPA Aerosolszintigraphie gab, aber pathologische Aerosoldepositionen bei normaler Xenon-Ventilation (Ventilations-Inhalations-Mismatch). Diese scheinbare Diskrepanz der fast gleichzeitig durchgeführten Szintigraphien ist in den unterschiedlichen Depositionsmechanismen (Gas single-breath versus Aerosol) zu suchen. Das bedeutet, daß eine pathologische Inhalationsszintigraphie sehr wohl bei unauffälliger Ventilationsszintigraphie möglich ist. Weiterhin ist beim single-breath mit Xenon-133 nur eine Aufnahme (dorsale Projektion) möglich, wobei die Tc-99m DTPA Inhalation mehrere Aufnahmemöglichkeiten liefert.

Die Gründe für diese Differenz in der Aussagekraft beider szintigraphischer Methoden zur Erkennung von Schädigungen der Bronchialschleimhaut und -muskulatur sind in folgenden Punkten zu suchen:

1. Es wurde gezeigt, daß die Tc-99m markierten Aerosoltröpfchen die Peripherie schwerer durchdringen als das Xenon-133 Gas mit seiner geringeren Molekülgröße. Sie unterliegen den physikalischen Gesetzmäßigkeiten der Aerosoldeposition.
2. Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse beider Untersuchungen ist, daß die single-breath Xenon-133 Ventilation in maximaler Inspiration durchgeführt wurde. Die Patienten entfalten durch maximale Kraftentwicklung ihre Lunge damit fast völlig. Dabei werden aber die englumigen Bronchiolen aufgedehnt und das Gas kann bis in die Peripherie vordringen. Eine Aussage über air trapping Phänomene kann durch die Xenon-Ventilation erst getroffen werden, wenn das Äquilibrium und die washout Phase beurteilt werden.
3. Xenon ist in der Nuklearmedizin ein weicher (80keV) und Technetium ein harter (140keV) Strahler. Die Szintigraphiebilder des Xenon-133 kommen daher mehr aus oberflächlichen Arealen der Lunge, die des Technetiums-99m aus der Tiefe.

Weiterhin ist aus strahlentechnischen Gründen zu beachten, daß das zur Messung der Lungenventilation verwendete Xenon 133 im Vergleich zur Aerosolmethode den Nachteil der schlechteren Abbildungsqualität aufgrund der niedrigeren γ - Energie und der Darstellung in nur einer Ebene aufweist. Die Strahlenexposition ist bei der Xenon 133-Ventilation etwas niedriger, allerdings gestaltet sich die Herstellung und Entsorgung von Xenon aufwendiger und teurer.

Das metastabile Tc-99m ist besonders geeignet wegen seiner

- kurzen Halbwertszeit (geringe Strahlenexposition des Patienten)

- direkten Verfügbarkeit als Generatorkern

- γ - Energie (für die Szintigraphie günstig)

- als Übergangselement, da es sehr reaktionsfähig und leicht komplexierbar und damit sehr variabel in einer Reihe von Radiopharmazeutika einsetzbar ist
- als Pertechnetat (TcO_4^-).

Die Tatsache, daß das Zerfallsprodukt von Technetium-99m noch radioaktiv ist, spielt für die Strahlenexposition trotz seiner langen Halbwertszeit keine Rolle.

Der große Vorteil der Tc-99m DTPA- Inhalationsszintigraphie ist dessen ständige Verfügbarkeit, die Einfachheit der Anwendung und die gering erforderliche Mitarbeit des Patienten. Tc-99m wird aus dem Nuklidgenerator gewonnen und ist daher jederzeit für Untersuchungen verfügbar.

Die kürzere Halbwertszeit von Technetium-99m mit ca. 6 Stunden, deren gute Abbildungsqualität und die Aufnahmemöglichkeit in verschiedenen Projektionen sind weitere Vorteile.

Grundsätzlich ist die Strahlenexposition bei dieser nuklearmedizinischen Untersuchung mit Technetium-99m oder radioaktiven Edelgas Xenon-133 nicht größer als bei der Röntgenaufnahme der Lunge. Eine seitliche Brustwirbelsäulenaufnahme hat eine deutlich größere Strahlenexposition zur Folge als eine Lungenperfusionsszintigraphie mit Tc-99m.

Tab. 10: Strahlenexposition der nuklearmedizinischen Untersuchung im Vergleich zu Röntgenuntersuchung (22)

Untersuchung	Substanz	Lunge		
		mCi	MBq	mr em
Inhalationssz.	Tc-99m-DTPA	200	54	ca. 25-100
Ventilationssz.	Xenon-133	<1	<1	<6
Perfusionssz.	Tc-99m	200	54	1000
Rö-Thorax				100
BWS-seitl.				2000-4000

6.2. Früherkennung

Es wurde in verschiedenen klinischen Studien sowie experimentellen Arbeiten gezeigt, daß inhalatives Rauchen zu Veränderungen der Atemwege führt. Diese sind durch Fröhschäden in den kleinen Bronchien gekennzeichnet. Die Veränderungen werden durch die Lungenfunktion zunächst nicht erfaßt. Szintigraphisch können diese Schäden, da das Aerosoldepositionsmuster kein echtes Abbild der Ventilation ist, sondern auch von der Atemwegsgeometrie und vom Atemmanöver abhängig ist, nachgewiesen werden.

In unserem Patientenkollektiv wurden bei Rauchern zu 80% pathologische Lungenfunktionsparameter ermittelt. Die Szintigraphie ergab bei jedem Patienten ein abnormes Depositionsmuster.

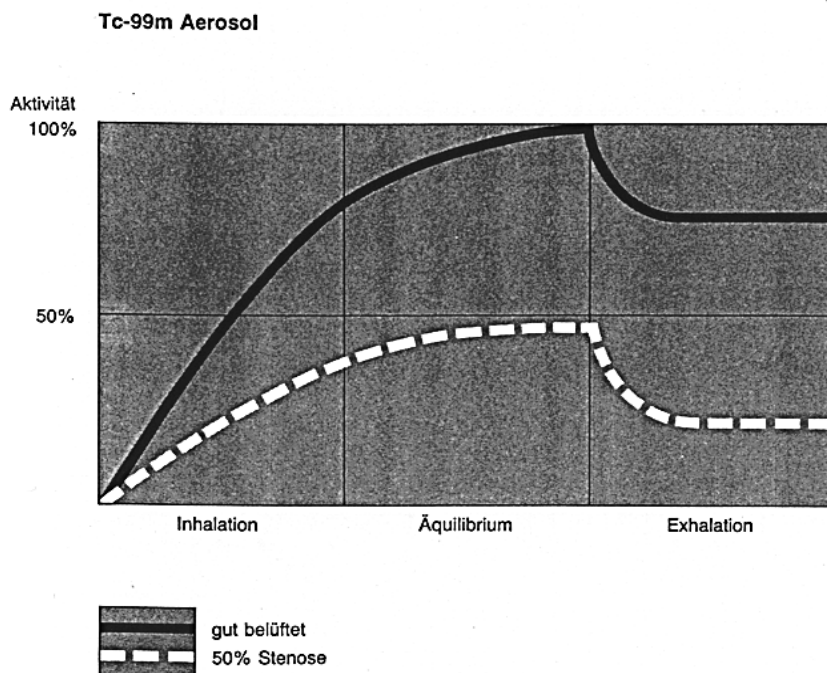


Abb. 50: Das Aerosol-Depositionsmuster in den Atemwegen. Extrem hohe Nachweiswahrscheinlichkeit von Atemwegsobstruktionen mit Tc-99m Aerosol (34)

Die Erkrankungen der Atemwege stehen in Deutschland an 2. Stelle. Es ist von immenser Wichtigkeit den „zukünftigen Patienten“ begreiflich zu machen, daß es bereits Fröhschäden gibt, die durch konventionelle Untersuchungen nicht erfaßt werden, aber in diesem Stadium häufig noch keine Irreversibilität eingetreten ist. Dies betrifft aber nicht nur die Gruppe der Raucher sondern auch Patienten die durch berufliche Exposition ein erhöhtes Risiko für Lungenkrankheiten besitzen. Eventuell könnte sich in der Diagnostik von solchen Atemwegserkrankungen oder der Erkennung von Frühveränderungen der routinemäßige Einsatz der Inhalationsszintigraphie zeigen.

Nach van de Fliedrt (12) wäre der Einsatz dieser Untersuchungsmethode (Primärdeposition und eventuell anschließende mukociliäre Clearance) als Screening bei Personen, die beruflichen Inhalationsnoxen ausgesetzt sind, vorstellbar: „Da die Strahlenexposition bei oben genannten Untersuchung weniger als 1mSv beträgt und damit etwa in einer Größenordnung mit konventionellen Röntgenaufnahmen liegt.“(12) Deren Aussagekraft aber genauer ist, als die unspezifischen Veränderungen im Röntgenbild.

6.2. Diagnostik von Inhomogenitäten durch Lungenfunktion und Nuklearmedizin

Die Lungenfunktionsdiagnostik stellt sicherlich weiterhin die diagnostische Maßnahme der Wahl bei der Erkennung von globalen Ventilationsparametern in der gesamten Bevölkerung dar. Zur Sicherung von „small airway disease“ sollten vor allem die Inhomogenitätsparameter, wie MEF 50%, R_{paw} , V_2 / V_1 , R_e / R_i , $\Delta FRC_{body} / FRC_{He}$ bestimmt werden. Allerdings existieren nur einige Meßwerte die mit arbeitsunabhängig sind. Dies wäre aber, um einen objektiven Vergleich von Untersuchung zu Untersuchung zu ermöglichen, günstig. Im Gegensatz dazu stellt die Ventilations-Inhalationsszintigraphie ein Verfahren dar, bei dem vom Patienten keine maximalen Atemmanöver erfordert werden, um korrekte Ergebnisse zu erzielen.

Die Messung des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) ist ein entscheidender Faktor während der Lungenfunktionsprüfung, denn je größer die Dehnung der Lungen und damit der Bronchien (ITGV \uparrow), desto größer ist die Leitfähigkeit und desto kleiner der Atemwegwiderstand ($R_{aw} \downarrow$). Auf diese Weise läßt sich der R_{aw} im Bodyplethysmographen indirekt unter Zuhilfenahme des Volumens messen.

Beachtet werden muß aber, daß es Gründe für das Versagen der tatsächlichen Messung von ITGV = FRC_{body} gibt.

1. Unphysiologisch sind die maximalen Atemmanöver während der Lungenfunktion, denn Patienten mit COLD, aber auch Raucher entwickeln bei forcierter Expiration air trapping Phänomene durch den erhöhten positiven Druck von außen (Thorax). Dadurch kann es zu einem falsch erhöhten Wert der funktionellen Residualkapazität $_{body} / ITGV$ kommen.
2. Weiterhin muß daran gedacht werden, daß Patienten mit Bronchiektasen oder Emphyseblasen, die nicht an der Ventilation teilnehmen, erhöhte FRC_{body} Meßwerte aufweisen. Die FRC_{Helium} ist kleiner. Deshalb wurde der Nachweis einer Differenz zwischen FRC_{body} und FRC_{Helium} als Inhomogenitätsparameter definiert ($\Delta FRC_{body} / FRC_{Helium}$).
3. Wenn Patienten in der Bodyplethysmographenkammer unbemerkt aus einer höheren Ebene atmen, dann wird das expiratorische Reservevolumen (ERV) höher gemessen. Daraus resultiert aber auch, daß die FRC_{body} (= ITGV) wiederum falsch erhöhte Werte zeigt. (Voraussetzung dafür ist, daß ITGV aus folgender Formel bestimmt wird: $ITGV = RV + ERV$)
4. Voraussetzung für die Bestimmung des Atemwegwiderstandes R_{aw} ist Δp_m und $p_{alv} = 0$, d.h. es besteht kein Druckgradient zwischen Alveolen und Mund. Patienten mit Obstruktionen weisen solch einen Druckgradienten auf.

$R = \Delta p / \text{Strömung (l/s)}$.

$\Delta p \uparrow \rightarrow R_{aw} \uparrow$

Zur Beurteilung der Situation in den kleinen Atemwegen eignen sich daher am besten die mit arbeitsunabhängige MEF 50% und R_{paw} (Ros). Um allerdings den ebengennanten Meßfehlern vorzubeugen, sollte eine Bestimmung der Resistance mit Hilfe der Impulsoszillometrie (Ros) erfolgen. Sie ermöglicht trotz noch nicht vorhandener Referenzwerte einen guten individuellen Vergleich des Atemwiderstandes.

Die weitestgehend mit arbeitsunabhängigen Lungenfunktionsparameter MEF 50% und Ros korrelieren am besten mit der Inhalationsszintigraphie. Allerdings benötigt der Patient einen ausreichenden Peak expiratory flow (PEF), um entsprechend auswertbare Meßwerte (MEF 50%, Ros) zu erreichen.

Tab. 11: Vor- und Nachteile beider Methoden im Vergleich

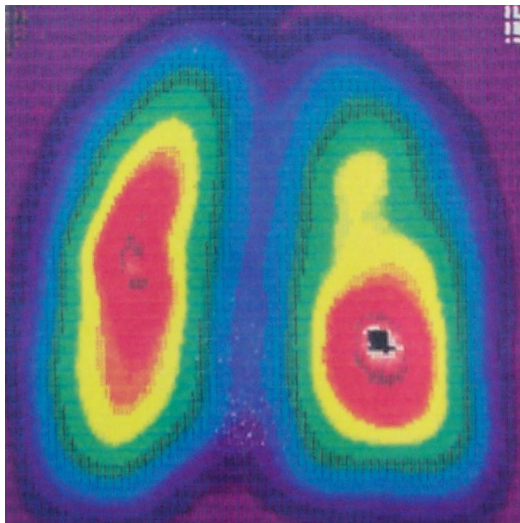
Konventionelle Lungenfunktion (Bodyplethysmographie)	Lungenszintigraphie (kombinierte Ventilations- Inhalationsszintigraphie)
stark mitarbeitsabhängig	weitestgehend mitarbeitsunabhängig
Beurteilung der Lungenfunktion durch	
globale Inhomogenitätsparameter	regionale Inhomogenitätsparameter
<u>Durchführbarkeit</u>	
einfach	zeitlicher Aufwand
jederzeit wiederholbar	Strahlenbelastung
inter- und intraindividueller Vergleich möglich	intraindividueller Vergleich möglich
<u>Indikation</u>	
allgemeine Symptome einer Lungenfunktionsstörung	Verdacht auf Verteilungsstörung, unklare Verteilungsstörungen in der konventionellen Lungenfunktion, Detektion und Lokalisation von Frühschäden
<u>Screening</u>	
für gesamte Bevölkerung	in indizierten Fällen; Berufsbelastung und Abklärung unklarer Verteilungsstörungen
<u>Therapieüberprüfung</u>	
direkt möglich	theoretisch möglich

Bei der szintigraphischen Funktionsuntersuchung werden Aussagen über das Verteilungsmuster der Nuklide in der Peripherie und zentral getroffen. Zusätzlich konnten bei den untersuchten Patienten über die periphere Eindringtiefe wertvolle Informationen zur Belüftung dieser Areale gewonnen werden (regionale Belüftung). Somit kann die Lungenszintigraphie die Lungenfunktionsbefunde ergänzen, eine quantitative Zuordnung ermöglichen und in einigen Fällen zur Klärung der klinischen Symptomatik beitragen.

Regionale Parameter der Nuklearmedizin in Kombination mit der konventionellen Lungenfunktion können in indizierten Fällen wertvolle Hinweise zur Therapieoptimierung geben.

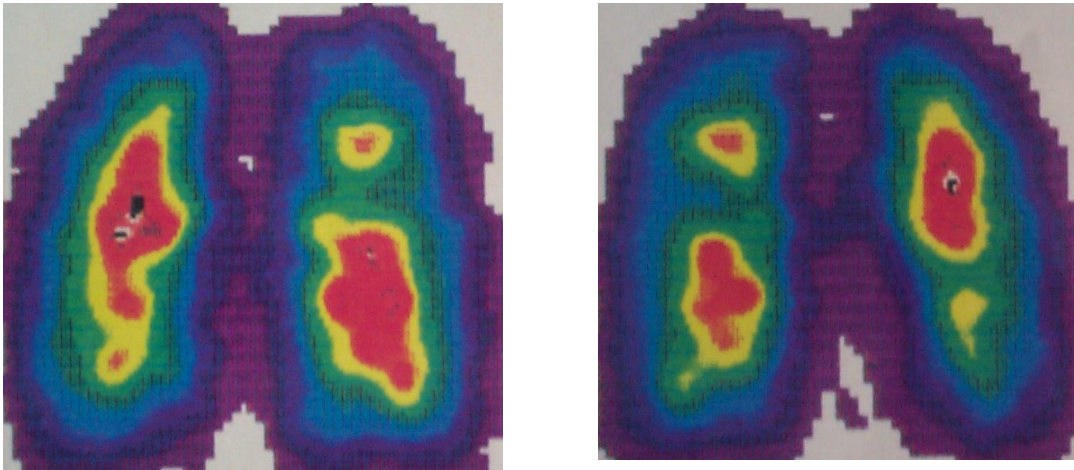
- Fallbeispiel

Ein Beispiel aus unserem Patientenkollektiv. Eine 41-jährige starke Raucherin klagte über Husten und Atembeschwerden. Sie zeigte in der Lungenfunktion einen pathologischen MEF 50% Wert (59 %) und einen pathologischen Halbwertsvolumenquotienten $V2 / V1$ (Gruppe II) auf. Das Röntgenthoraxbild zeigte eine Verschattung in Projektion auf den rechten Oberlappen. Die von uns durchgeführte Ventilations-Inhalationsszintigraphie weist einen gravierenden Aktivitätsausfall im rechten Oberfeld auf, der sowohl in der Ventilations-, als auch in der Inhalationsszintigraphie dargestellt werden konnte. Es handelt sich um eine Minderbelüftung dieses Lungenareals und somit um eine schwere Obstruktion. Klinische handelte es sich am ehesten um einen Schleimpfropf, der durch Mukolytika beseitigt werden konnte. Die subjektiven Beschwerden sind nach Angaben der Patientin beseitigt. In der Lungenfunktion konnten annähernd Normalwerte nachgewiesen werden. Differentialdiagnostisch wurde auch an einen tumorösen Prozeß gedacht.



Die linke Lunge ist homogen ventiliert, die rechte zeigt deutliche Inhomogenitäten im Oberfeld.

Abb. 51: Xe-133 Ventilationsszintigraphie in dorsaler Projektion



Die linke Lunge weist in der lateralen Wandstruktur Inhomogenitäten auf. Die rechte Lunge zeigt im hilusnahen Bereich mit Übergang zum Oberfeld eine Minderanreicherung des Radionuklids, sowohl in der dorsalen, als auch in der ventralen Projektion.

Abb. 52: Tc-99m DTPA Inhalationsszintigraphie in dorsaler Projektion

Der zusätzliche Informationsgewinn durch die Szintigraphie zeigt sich hier sehr deutlich. Globale pathologische Lungenfunktionsparametern stehen eine regionale Zuordnung pathologischer Belüftungszustände und eine Funktionsaufnahme gegenüber. Die therapeutische Konsequenz ist eindeutig und führte in diesem Fall auch zum Erfolg. Sollte nach entsprechender Therapiedauer keine klinische Besserung erfolgen, ist auch an eine obstruierenden Prozeß zu denken, der dann weiter abgeklärt werden muß.

Eine Quantifizierung des Schweregrades der Lungenschädigung ist im pulmonalen Verteilungsmuster und der peripheren Eindringtiefe zu finden. Lichte et. al untersuchten Lungengesunde und Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung und konnten Unterschiede zwischen diesen in der Radionuklidverteilung nachweisen (24).

Das Verhältnis von zentraler Deposition zur peripheren Deposition (Penetration) stellt nach van de Fliedrt und Mitarbeiter ein Maß für den Öffnungsgrad der peripheren Atemwege dar. Auch die hier untersuchten Patienten zeigten in Abhängigkeit vom Schweregrad der obstruktiven Ventilationsstörung Veränderungen in der kombinierten Ventilations-Inhalationsszintigraphie. Die Homogenität respektive Inhomogenität der peripheren Nuklidverteilung (Aktivitätsverteilung in der Lunge, Gesamtdarstellung der Lunge et cetera) ist somit ein Maß für die obstruktive Schädigung.

Dies kann mit diesen hier gewonnenen Ergebnissen nur bekräftigt werden. Je gravierender die Beeinträchtigung der Durchgängigkeit der Atemwege war, um so stärker sind die pathologischen Veränderungen im Szintigramm. Die quantitative Erfassung des pulmonalen Aerosolverteilungsmusters läßt bereits durch visuelle Auswertung Abweichungen von der Norm bei lungenkranken Patienten erkennen.

Somit erscheint die pulmonale Radionuklidverteilung von Asthma Patienten im beschwerdefreien Intervall im Vergleich mit bronchialobstruktiven Patienten deutlich homogener. Andererseits zeigt der pathologische Depositionstyp im Hinblick auf Ausprägung und Lokalisation (hauptbronchusnahe bzw. periphere Konglomerate von radioaktiven Partikelablagerungen) eine große interindividuelle Streubreite. Hierbei ist der Grad der Aerosolverteilungsstörung Maß der obstruktiven Schädigung.

Unauffällige Funktionsaufnahmen sprechen für ein zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht bestehende Obstruktion in den Atemwegen, da es zu keiner Partikeldeposition an Schleimplaques, Bronchusstenosen beziehungsweise Ödemen mit hot spots kommen kann.

Auch Weiss und Mitarbeiter (40) kommen zu dem Ergebnis, daß je stärker der Grad der obstruktiven Atemwegserkrankung ist, um so weniger ist eine periphere Nukliddeposition zu finden und um so prominenter ist der szintigraphisch dargestellte Lungenkern (hauptbronchus-nahe Aktivitätsmaxima).

Rhamanna et al. (28) zeigten ebenfalls eine signifikante Korrelation von Lungenfunktionsparametern und der Nuklearmedizin. Weiterhin kommen sie gleichfalls zu dem Schluß, daß die Nuklearmedizin sensitiver in der Früherkennung von chronisch obstruktiven Atemkrankungen ist.

Insbesondere die Inhalationsszintigraphie kann in begründeten Zweifelsfällen vor allem bei regionalen Störungen der Belüftung und bei Durchgängigkeit der Atemwege eine zusätzliche regionale Interpretation der Funktionsstörung liefern. Die kombinierte Ventilations-Inhalationsszintigraphie ermöglicht konkrete Aussagen zum Schweregrad der Verteilungsstörung.

Als zusätzliche Untersuchung zur Beurteilung der Ventilation und Perfusion der Lunge soll auch die Röntgendiagnostik des Thorax erwähnt werden. Sie liefert ein Bild vom morphologischen Zustand der Lunge, des Mediastinums und der Thoraxwand. Funktionelle Lungenveränderungen können am Verhalten des regionalen Luftgehalts erkennbar werden. Allgemein sind aber nur stärkere Lungenfunktionsstörungen der Diagnostik durch die Röntgenuntersuchung zugänglich.

Im Gegensatz dazu erfaßt die Lungenszintigraphie (Ventilation/Inhalation) frühzeitig auch geringe Veränderungen der Ventilation größerer und kleinerer Lungenpartien. Die Röntgendiagnostik und die konventionelle Lungenfunktion wird durch die funktionellen Aussagen der Ventilations-Inhalationsszintigraphie um wichtige Parameter erweitert(37).

Die pulmonale Aerosolszintigraphie zeigt häufiger abnorme Befunde als die konventionelle Lungenfunktionsdiagnostik, aber auch als die Röntgenthorax Darstellung (28).

Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Resultate der kombinierten Ventilations-
Inhalationsszintigraphie ein sensitiverer Indikator für obstruktive Lungenerkrankungen sind, als die
diagnostischen Maßnahmen der Lungenfunktion.

Tab. 12: Vergleich diagnostischer Methoden

Diagnostik obstruktiver Lungenerkrankung

	Sensitivität	Spezifität
klinische Symptome	++	+
Lungenfunktion	+	++
Röntgen Thorax	+(chronische Stadien)	+(chronische Stadien)
Ventilationsszintigraphie	+	+
Inhalationsszintigraphie	++ (auch Frühstadien)	+(+)
kombinierte Ventilations- Inhalationsszintigraphie	++	++

Die Methode der Ventilations- und Inhalationsszintigraphie erwies sich als sensitiver.

Dies sollte dazu veranlassen darüber nachzudenken, ob nicht die Aerosolszintigraphie fähig ist in
indizierten Fällen eine Abnormität im Sinne einer regionalen, Obstruktion insbesondere in der Peripherie
leichter aufzudecken, als die konventionelle Lungenfunktion. Beginnende morphologisch-funktionelle
Veränderungen der peripheren Atemwege könnten anhand der pathologischen Depositionsmuster
frühzeitig erkannt werden (14). Es werden unterschiedliche Aspekte in die Betrachtung einbezogen. Die
nicht übereinstimmenden Ergebnisse sind nicht Ausdruck dessen, daß eine der Methoden besser oder
schlechter ist, sondern daß verschiedene pathophysiologische Phänomene untersucht werden. Somit
handelt es sich nicht um sich gegenseitig ausschließende, sondern sich ergänzende Untersuchungen, die
dem Kliniker ein größeres Spektrum an Information zur Verfügung stellen.

7. Zusammenfassung

Die Untersuchung von 32 Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung ergab, daß die pulmologische Diagnostik innerhalb der Nuklearmedizin seine Berechtigung hat. Es können gezielte Aussagen zu regionalen Inhomogenitäten getroffen werden. Weiterhin sind durch die Radioaerosolszintigraphie Früherkennungen von peripheren Atemwegserkrankungen möglich.

Ad 1

Die erfolgten 32 Vergleichsuntersuchungen von Xenon-133 Ventilationsszintigraphie und Technetium-99m DTPA Inhalationsszintigraphie ermöglichen folgende Schlußfolgerung:

a) Patienten ohne obstruktive Ventilationsstörung

- vergleichbare Ergebnisse bei der Ventilations- und Inhalationsszintigraphie

Normales Ventilations-Inhalations-Match

b) Patienten mit Verdacht auf ventilatorische Verteilungsstörungen – obstruktive Lungenerkrankung

- differente Ergebnisse bei der Ventilations- und Inhalationsszintigraphie

Die single-breath Xenon-133 Ventilationsszintigraphie ermöglicht eine allgemeine Aussage zur Ausbreitung eines Gasgemisches in den pulmonalen Regionen. Englumige periphere Bronchiolen können passiert werden.

Die Technetium-99m DTPA Inhalationsszintigraphie bildet die Grundlage für klinische Aussagen über die für den Gasaustausch relevanten Areale. Englumige Bronchiolen werden vermindert oder gar nicht passiert.

Geringgradiges und Ausgeprägtes Ventilations-Inhalations-Mismatch

- Vergleichbare Ergebnisse bei schwersten Obstruktionen die der Ventilations- und Inhalationsszintigraphie

Pathologisches Ventilations-Inhalations-Match

- c) Die Technetium-99m Aerosolszintigraphie ist der single-breath Xenon-133 Ventilationsszintigraphie in der Diagnostik von Störungen der Lungenbelüftung im Anfangsstadium sicher überlegen.

Ad 2

Aussagekraft bei der Beurteilung der Lungenfunktion

- Detektion und Lokalisation von Verteilungsstörungen
- Regionale Beurteilung der Lungenfunktion
- Regionale Funktionsdarstellung obstruktiver Zustände
- Deutliche Erkennung von pathologischen Depositionsmustern bei inhomogener Belüftung der Lunge

Ad 3

Beziehung zwischen konventioneller Lungenfunktion und Ventilations-Inhalations Konstellationen

- Eine Störung der Atemwegsgeometrie der zentralen und peripheren Atemwege geht mit einem pathologischen Szintigraphiebefund einher. Der außerhalb des Normbereiches liegende mittlere expiratorische Fluß bei 50% der Vitalkapazität (MEF 50%) und der Atemwiderstand (R_{paw}) zeigen einen pathologischen nuklearmedizinischen Befund im Sinne einer regionalen und/oder globalen Veränderung der Aktivitätsverteilung des Radioaerosols.

Ad 4

Ergänzung der Nuklearmedizin bei der Detektion von Verteilungsstörungen

- Der Nachweis von regionalen Verteilungsstörungen durch die Szintigraphie bei klinischen Verdacht auf Verteilungsstörungen ist auch ohne Lungenfunktionsveränderungen möglich.
- Die Szintigraphie stellt einen Benefiz bei Patienten mit ungenügender Mitarbeit oder Dyspnoe dar, da bei diesen eine konventionelle Lungenfunktionsprüfung nicht in ausreichendem Maße durchführbar ist.
- Zur Erkennung von Frühschäden in den peripheren und zentralen Atemwegen ist die Inhalationsszintigraphie besonders geeignet. Es kann somit der Versuch einer Noxenvermeidung und damit einer Lungenverschlechterung unternommen werden.

Schlußfolgerung

- Höhere Sensitivität der Ventilations-Inhalationsszintigraphie bei der Detektion von Verteilungsstörungen
- Fähigkeit der Detektion und Lokalisation von abnormen Verteilungsstörungen auf regionaler Basis
- Fortgeschrittene Stadien einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung – kein Benefiz gegenüber der Lungenfunktion
- Frühstadien einer obstruktiven Lungenerkrankung und diskrete Veränderungen in der Lungenfunktion – Benefiz durch die kombinierte Ventilations-Inhalationsszintigraphie
- Regionale Parameter der Nuklearmedizin geben in indizierten Fällen wertvolle Hinweise zur Therapieoptimierung

8.Literaturverzeichnis

- (1) Alderson P.O., Line B.R.: Scintigraphic evaluation of regional pulmonary ventilation. Sem Nucl Med. 1980, 10, S.218-242,
- (2) Bakk et al.: Nuclear imaging of the chest. Springer, 1998
- (3) Baudisch E.: Grundlagen der medizinischen Radiologie. 3. Volk und Gesundheit, 1986
- (4) Biersack H.J., Grünwald F.: Die wichtigsten Diagnosen in der Nuklearmedizin. 1. Springer, 1997
- (5) Brain J.D., Valberg P.A.: Deposition of aerosol in the respiratory tract. Am Rev Resp Dis. 1979, 120, S.1325-1373,
- (6) Chung S.K. et al: Prestenotic bronchial radioaerosol deposition: a new ventilation scan sign of bronchial obstruction. J Nucl Med. 1997, 38(1), S.71-74,
- (7) Classen et al.: Innere Medizin. 2. Urban und Schwarzenberg, 1993
- (9) Cuaron A., Acero A.P.: Pulmonary scintigraphy using the inhalation of monodispered aerosols. Arch Inst Cardiol Mex. 1986, 56(1), S.25-32,
- (8) Creutzig H.: Das normale Ventilations-Perfusions-Szintigramm bei Patienten ohne Verdacht auf eine Lungenembolie. Der Nuklearmediziner. 1983, 3(6), S.387-394,
- (10) Elgazzar A.H., Silberstein E.B., Hughes J.: Perfusion and ventilation scans in patients with extensive obstructive airway disease: utility of single-breath (washin) xenon-133. J Nucl Med . 1995, 36(1), S.64-67,
- (11) Fabel H.: Was erwartet der Pulmologe von der Lungenszintigraphie?. Der Nuklearmediziner. 1983, 3(6), S.333-335,
- (12) Flierdt van de E. et al: Die Inhalationsszintigraphie zur Früherkennung von morphologisch-funktionellen Veränderungen der Atemwege. Atemw.-Lungenkrkh.. 1992, 3, S.79-89,
- (13) Flierdt van de E. et al.: Früherkennung von morphologisch-funktionellen Veränderungen der Atemwege durch eine einfache Methode der Inhalationsszintigraphie. Nucl.-Med.. 1992, 31, S.7-15,
- (14) Flierdt van de E. et al.: Validierung einer neuen Methode der Inhalationsszintigraphie zur Untersuchung obstruktiver Lungenerkrankungen und der mukociliären Clearance. Sonderdruck Solc-nuclear.
- (16) Goyer P. Silvermann E., Karvelis K.: Liver-spleen visualization following aerosol lung aerosol ventilation with Technetium-99m DTPA. Clin Nucl Med. 1989, 1, S.141-142,
- (15) Fuentes R.T., Holmes R.A.: Reverse radioaerosol/radioperfusion in pulmonary endobronchial obstruction. Clin Nucl Med. 1990, 15(4), S.217-221,
- (17) Hayes M.: Lung imaging with radioaerosols for the assessment of airway disease. Sem nucl Med. 1980, 10, S.243-251,
- (18) Herold G.: Innere Medizin. 1993
- (19) Heyder J. : Mechanism of aerosol particle deposition. Chest. 1981, 80(6), S.820-823,
- (20) Alonso M., Finn J.: Physik. Addison-Wesley, 1992
- (21) Köhler D. et al: Können radioaktive Aerosole die radioaktiven Edelgase bei der Ventilationsszintigraphie der Lungen ersetzen?. Atemw.-Lungenkrkh.. 1983, 9, S.265-270,
- (22) Köhler D. : Nuklearmedizinische Untersuchungen in der Pneumologie. Hrsg.: Nolte: Manuale pneumologicum II. Band 8. S.1-26,
- (23) Köhler D., Vastag E.: Bronchiale Clearance. Pneumologie. 1991, 45, S.313-332,

- (24) Lichte H. et al.: Szintigraphische Untersuchungen zur Lungenbelüftung. Fortschr. Med.. 1982, 4, S.128-135,
- (26) Loken MK.: Pulmonary nuclear medicine. Current practice in Nuclear Medicine,
- (25) Lin M.S., Goodwin D.A.: Pulmonary distribution of inhaled radioaerosol in obstructive pulmonary disease. Radiology. 1976, 118(3), S.645-651,
- (27) Petro W.: Lungenfunktionsdiagnostik leicht gemacht. Chronomed, 1989
- (28) Ramanna L., Tashkin D.P., Taplin G.V.: Radioaerosol lung imaging in chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 1975, 68(5), S.634-640,
- (29) Fischer I., Matthys H.: Sollwerte für die forcierte Oszillationsmethode zur Bestimmung des Atemwiderstandes. Lung. 1978, 155, S.155-176,
- (30) Savaser A.N. et al.: Szintigraphie der Lunge. Atemw.-Lungenkrkh.. 1987, 3, S.107-111,
- (31) Schicha H.: Nuklearmedizin. 2. Schattauer, 1993
- (32) Schmidt W.: Angewandte Lungenfunktionsprüfung. 3. Dustri, 1987
- (33) Schümichen C.: Erzeugung von Radioaerosolen. Nucl.-Med.. 1986, 25, S.147-152,
- (34) Schümichen C.: Aerosol-Inhalation - Grundlage und klinische Indikation. Muklearmed.. 1983, 4, S.423-438,
- (35) Barth J.A.: respiratorische Vorfeld- und Basisdiagnostik. Volk und Wissen,
- (36) Secker-Walker RH. et al.: The measurement of regional ventilation in man: a new method of quantitation. J Nucl Med. 14(10), S.725, 732.
- (37) Stender H.St., Langenbruch K.: Was erwartet der Radiologe von der Lungenszintigraphie?. Der Nuklearmediziner. 1983, 3(6), S.337-341,
- (38) Taplin G.V. et al.: Early detection of chronic obstructive pulmonary disease using radionuclide lung imaging procedures. Chest. 1977, 71, S.567-575,
- (39) Taplin G.V. et al.: Aerosol inhalation in lung imaging. Radiology. 1974, 112, S.431-433,
- (40) Weiss T., Dorow P., Felix R.: Quantitative Inhalationsszintigraphie bei Lungengesunden und Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung. Fortschr. Röntgenstr.. 1980, 133, S.594-602,
- (41) Weiss T., Dorow P.: Radioaerosol lung imaging in chronic obstructive airway disease. Eur J Radiol. 1984, 4(4), S.241-243,

9. Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: ALVEOLE	11
ABB. 2: SEDIMENTATION (33)	12
ABB. 3: TRÄGHEIT (33)	13
ABB. 4: DIFFUSION (33)	13
ABB. 5: ELEKTRISCHE LADUNGSKRÄFTE (33)	14
ABB. 6: ZENTRIFUGALKRÄFTE (33)	14
ABB. 7: GEZIELTE AEROSOLPLAZIERUNG DURCH UNTERSCHIEDLICHE PARTIKELGRÖßEN	16
ABB. 8: TOTALE UND REGIONALE DEPOSITION VON AEROSOLTEILCHEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM DURCHMESSER (14)	16
ABB. 9: LAMINARE UND TURBULENTE STRÖMUNG IM BEREICH VON SCHLEIMHAUTPLAQUES (21)	17
ABB. 10: PERFUSIONS - VENTILATIONSVERTEILUNG (32)	19
ABB. 11: SCHNITT DURCH EINEN BRONCHUS	23
ABB. 12: GESCHLECHTSVERTEILUNG	27
ABB. 13: PATIENTENGUT	28
ABB. 14: DIACAM-KAMERA	29
ABB. 15: VENTILATIONSSTÖRUNG	29
ABB. 16: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES SPIROGRAMMS (27)	30
ABB. 17: FLUß-VOLUMEN-KURVE (27)	30
ABB. 18: MESSUNG DES ATEMWEGSWIDERSTANDES IM BODYPLETHYSMOGRAPHEN (27,32)	32
ABB. 19: MESSUNG DES ITGV IM BODYPLETHYSMOGRAPHEN (32)	33
ABB. 20: MESSUNG DES ATEMWEGSWIDERSTANDES ($R = RAW$) UND DES ITGV IN EINEM ARBEITSGANG IM BODYPLETHYSMOGRAPHEN (32)	33
ABB. 21: MEßPRINZIP DER OSZILLORESISTOMETRIE (27)	34
ABB. 22: XE-133-VENTILATIONSSZINTIGRAPHIE IN DORSALER PROJEKTION	37
ABB. 23: TC-99M DTPA-INHALATIONSSZINTIGRAPHIE IN VENTRALER PROJEKTION	38
ABB. 24: ZEITSIMULTANE SCHEMATISIERTE DARSTELLUNG DER VOLUMENZEIT-KURVE (LINKS) UND DER FLUß-VOLUMEN-KURVE (RECHTS) (27)	41
ABB. 25: ZEIT-AKTIVITÄTS-KURVE DER XE-133 - VENTILATIONSSZINTIGRAPHIE	45
ABB. 26: BODYPLETHYSMOGRAPHIEBEFUND DER GRUPPE I	50
ABB. 27: PATHOLOGISCHER BEFUND (BODYPLETHYSMOGRAPHIE)	51
ABB. 28: MAXIMALER EXPIRATORISCHER FLUß BEI 50% DER VITALKAPAZITÄT IN ABHÄNGIGKEIT VOM GRAD DER OBSTRUKTIVEN VENTILATIONSSTÖRUNG	52
ABB. 29: PERIPHERE RESISTANCE – VERLAUF IN ABHÄNGIGKEIT VOM GRAD DER OBSTRUKTIVEN VENTILATIONSSTÖRUNG	52
ABB. 30: AIRWAY-RESISTANCE - ENTWICKLUNG IN ABHÄNGIGKEIT VOM GRAD DER OBSTRUKTIVEN VENTILATIONSSTÖRUNG	53
ABB. 31: ATEMWIDERSTAND – VERLAUF IN ABHÄNGIGKEIT VOM GRAD DER OBSTRUKTIVEN	

VENTILATIONSSTÖRUNG	53
ABB. 32: HALBWERTS-VOLUMENQUOTIENT – ENTWICKLUNG IN ABHÄNGIGKEIT VOM GRAD DER VENTILATIONSSTÖRUNG	53
ABB. 33: XE-133-VENTILATIONS- UND TC-99M DTPA-INHALATIONSSZINTIGRAPHIE (NORMALES MATCH)	56
ABB. 34: GERINGGRADIGES VENTILATIONS-INHALATIONS-MISMATCH	57
ABB. 35: AUSGEPRÄGTES VENTILATIONS-INHALATIONS-MISMATCH	59
ABB. 36: PATHOLOGISCHES VENTILATIONS-INHALATIONS-MATCH	60
ABB. 37: UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE IM GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIV	62
ABB. 38: PROZENTUALE ZUORDNUNG VON UNTERSUCHUNGSBEFUNDEN BEI PATHOLOGISCHER SZINTIGRAPHIE	63
ABB. 39: PROZENTUALE ZUORDNUNG VON UNTERSUCHUNGSBEFUNDEN BEI PATHOLOGISCHER LUNGENFUNKTION	63
ABB. 40: BEZIEHUNG ZWISCHEN INHOMOGENITÄTSPARAMETERN DER KONVENTIONELLEN LUNGENFUNKTION UND SZINTIGRAPHISCHER SCHWEREGRADE DER VERTEILUNGSSTÖRUNG	65
ABB. 41: XENON-133 VENTILATION IN DORSALER PROJEKTION	66
ABB. 42: TC-99M DTPA-INHALATION IN VENTRALER UND DORSALER PROJEKTION	67
ABB. 43: IMPULLSOSZILLOMETRIE	68
ABB. 44: XE-133 VENTILATION IN DORSALER PROJEKTION	68
ABB. 45: TC-99M DTPA-INHALATION IN DORSALER UND VENTRALER PROJEKTION	69
ABB. 46: VENTILATIONS-INHALATIONS-KONSTELLATIONEN BEI DER KOMBINIERTEN XE-133 VENTILATIONS-TC-99M DTPA INHALATIONSSZINTIGRAPHIE	70
ABB. 47: MITTLERER EXPIRATORISCHER FLUß 50%	71
ABB. 48: ATEMWIDERSTAND	71
ABB. 49: GRUPPENVERGLEICH LUNGENFUNKTION VERSUS NUKLEARMEDIZIN	73
ABB. 50: DAS AEROSOL-DEPOSITIONSMUSTER IN DEN ATEMWEGEN. EXTREM HOHE NACHWEISWAHRSCHEINLICHKEIT VON ATEMWEGSOBSTRUKTIONEN MIT TC-99M AEROSOL (34)	77
ABB. 51: XE-133 VENTILATIONSSZINTIGRAPHIE IN DORSALER PROJEKTION	81
ABB. 52: TC-99M DTPA INHALATIONSSZINTIGRAPHIE IN DORSALER PROJEKTION	82

Lebenslauf

Persönliche Daten

Vor- und Zuname Irena Neustädter, geb. Krapf
Anschrift Obere Seelach 1, 90562 Heroldsberg
Geburtstag und -ort 09.08.1971 in Revúca
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand verheiratet, 1 Sohn

Schulbildung

1978 - 1988 Allgemeinbildende Oberschule, Berlin
1988 - 1990 Gymnasium Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg
Abschluß: Abitur

Studium der Humanmedizin

1990 - 1992 Comenius-Universität Bratislava
Abschluß: Physikum
1992 - 1996 Humboldt-Universität zu Berlin-Charité
Abschluß: Staatsexamen

Beruflicher Werdegang

10/1996 - 09/1997 ÄiP in der Kinderarztpraxis Dr. Koch/Dres. Schlenk/
Dipl. med.Strohbach, Nürnberg
10/1997 - 01/1998 ÄiP im Kinderherzzentrum Motole, Karls-Universität Prag
02/1998 - 05/1998 ÄiP in der Cnopf'schen Kinderklinik, Nürnberg
seit 02/1999 Assistenzärztin in der Kinderarztpraxis Dr. Koch/
Dres. Schlenk/Dipl. med.Strohbach, Nürnberg

Heroldsberg, 02.02.2000

Erklärung

Ich, Irena Neustädter geb. Krapf, erkläre, daß ich die vorliegende Arbeit über das Thema „Erweiterung der pulmologischen Diagnostik in der Nuklearmedizin – kombinierte Ventilations – Inhalationsszintigraphie“ selbständig und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfaßt und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Alle Stellen der Arbeit, die anderen Werken entnommen sind, sind unter Angabe der Quelle als Entlehnung kenntlich gemacht. Die Abbildungen sind von mir verfaßt, soweit nicht als Entlehnung gekennzeichnet.

Heroldsberg, 02.02.2000

