

## » Die nichtinvasive Bestimmung der Dimensionen peripherer Lungenstrukturen mittels Aerosolmorphometrie: Kenntnisstand und Perspektiven

### Einleitung

Das Krankheitsbild der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) umfasst eine Reihe heterogener Merkmale, die eine Differenzierung in Untergruppen wie chronische Bronchitis mit und ohne Atemwegsobstruktion, Emphysem mit und ohne Atemwegsobstruktion sowie chronisch-obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem ermöglicht [1]. Eine maximal effiziente Therapie der COPD sollte diese Untergruppierungen berücksichtigen. Aus diesem Grunde ist es wünschenswert, Verfahren zur Verfügung zu haben, welche die Zuordnung des individuellen Patienten zu einer dieser Untergruppen mit hinreichender Sicherheit erlauben.

Die verfügbaren, nichtinvasiven, routinemäßig angewandten Methoden der Lungenfunktionsmessung leisten diese Aufgabe nur sehr begrenzt; insbesondere ist ihre Sensitivität und Spezifität zur Früherkennung chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen gering.

Als alternative Methode bietet sich die Aerosolmorphometrie an, da sie aufgrund ihres methodischen Ansatzes in besonderem Maße geeignet erscheint, die für die COPD charakteristischen morphologischen Veränderungen erfassen zu können. Jedoch mangelte es bislang an Ergebnissen zum klinischen Stellenwert dieses Verfahrens. In den letzten Jahren erfolgten daher mehrere klinisch-experimentelle Untersuchungen mit dem Ziel, die Ergebnisse der aerosolphysikalischen Grundlagenforschung in praktisch-diagnostische Anwendungen zu übertragen und auf ihren potenziellen klinischen Nutzen auszuwerten.

Ziel der vorliegenden Übersicht ist es, die methodischen Grundlagen des Verfahrens zu erläutern, die Ergebnisse der Anwendung dieser Methode bei der Diagnostik von Lungenerkrankungen darzustellen und einen Ausblick auf künftige methodische Weiterentwicklungen und weitere klinische Anwendungsgebiete zu geben.

Über die standardisierte Durchführung, Auswertung und Ergebnisdarstellung wurde zwischen drei Arbeitsgruppen (GSF-Institute für Inhalationsbiologie in Kooperation mit der Asklepios Fachklinik München-Gauting; Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie; Medizinische Klinik I des

B. Lehnigk<sup>1</sup>, M. Schleiß<sup>1</sup>, R. Jörres<sup>1</sup>, H. Magnussen<sup>1</sup>, G. Vogt-Ladner<sup>2</sup>, M. Schmid<sup>2</sup>, H. Worth<sup>2</sup>, P. Brand<sup>3</sup>, M. Kohlhäuf<sup>3</sup>, H. Schulz<sup>3</sup>, K. Häußinger<sup>3</sup>, J. Heyder<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie

<sup>2</sup> Klinikum Fürth, Medizinische Klinik I

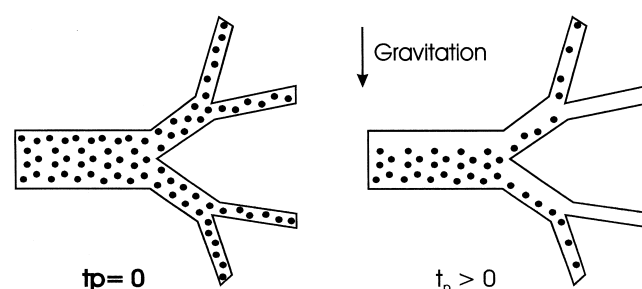
<sup>3</sup> Klinische Kooperationsgruppe „Aerosolmedizin“, Gauting

Klinikums Fürth; Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie) ein Konsens erarbeitet, der im Folgenden dargestellt wird.

### Methode

#### Grundlagen

Ausgangspunkt der Aerosolmorphometrie ist die Eigenschaft eines Aerosolteilchens, in Abhängigkeit von seiner Größe mit einer bestimmten Sinkgeschwindigkeit im Schwerfeld zu fallen. In einem monodispersen Aerosol mit Teilchen einer einheitlichen Größe von  $1\ \mu\text{m}$  führt dies zu einem gleichmäßigen Sedimentieren der Teilchen mit einer bestimmten, durch die Größe vorgegebenen Sedimentationsgeschwindigkeit  $v_s$ . Sofern sich die Teilchen in den Atemwegen oder Alveolen befinden, führt die Sedimentation zu einem Teilchenverlust an den inneren Oberflächen der Lunge. Dieser Teilchenverlust bewirkt eine Abnahme der Konzentration mit zunehmender Verweildauer des Aerosols in der Lunge. Aufgrund der unterschiedlichen Sinkstrecken ist der Partikelverlust pro Zeiteinheit größer, wenn sich das Aerosol in kleineren Atemwegen befindet, und kleiner, wenn es sich in größeren Atemwegen befindet [14, 30, 32] (Abb. 1).



**Abb. 1** Schematische Darstellung der Teilchensedimentation während einer Atempause. Nach [16].

Ein mit Aerosolteilchen versetztes Inhalat kann als aus infinitesimal vielen kleinen Aerosolvolumenelementen bestehend beschrieben werden. Jedes Volumenelement dringt während einer Inhalation in eine seiner Inspirationstiefe entsprechende volumetrische Tiefe der Lunge ( $V_p$ ) ein. Während einer postinspiratorischen Atempause ( $t_p$ ) sedimentiert eine bestimmte Anzahl der Teilchen mit der Sinkgeschwindigkeit ( $v_s$ ) auf die Atemwegsoberfläche und wird dort abgedepontiert [12]. Folglich nimmt die Teilchenkonzentration mit

zunehmender Pausenzeit (Anhaltezeit) in allen volumetrischen Tiefen der Lunge ab. Diese Abnahme der Konzentration kann während der folgenden Exhalation gemessen werden und wird durch die Teilchenrecovery  $R$  beschrieben. Für ein Volumenelement, das während einer Atempause der Dauer  $t_p$  in der Lungentiefe  $V_p$  lokalisiert ist, entspricht die Recovery  $R$  dem Verhältnis zwischen der exhalierten Teilchenkonzentration ( $C_e$ ) und inspirierten Teilchenkonzentration ( $C_i$ ) in dieser Lungentiefe.

$$R = C_e / C_i \quad (1)$$

Der Berechnung des effektiven Atemwegsdurchmessers (EAD) aus der Teilchenrecovery liegt ein mathematisches Modell zugrunde, welches von der Annahme ausgeht, dass das Bronchialsystem in jeder Lungentiefe als System stochastisch orientierter, identischer zylindrischer Röhren aufgefasst werden kann, deren Durchmesser sich aus der Recovery ergibt [12]. Für den Alveolarbereich wird die Sedimentationsstrecke des monodispersen Aerosols als Distanz zwischen benachbarten Parenchymwänden beschrieben, („Cordlength-Modell“ von Rosenthal; [28]). Die mittlere „Cordlength“ entspricht dabei der histologischen Standardgröße des „Mean Linear Intercept,  $L_m$ “ [34] als Maß für die Dimensionen des Alveolarbereiches.

Für das Röhrenmodell wie für das „Cordlength-Modell“ gilt folgende mathematische Beziehung:

$$R = R(t_p = 0) \exp((-1,27 v_s t_p) / \text{EAD}) = R(t_p = 0) \exp(s t_p) \quad (2)$$

Für jede Lungentiefe ( $V_p$ ) wird der gemessenen Beziehung zwischen Recovery ( $R$ ) und Pausenzeit ( $t_p$ ) numerisch eine Exponentialfunktion angepasst. Der Steigungsparameter  $s$  dieser Exponentialfunktion wird dann zur Berechnung der effektiven Atemwegsdimensionen, EAD benutzt:

$$\text{EAD} = 1,27 v_s / s \quad (3)$$

Die Abb. 2a und b verdeutlichen exemplarisch für 2 Pausenzeiten, ( $t_p$ ), und 2 differente Lungentiefen ( $V_{p,1}$ ) und ( $V_{p,2}$ ) die Abnahme der Partikelkonzentration und damit der Recovery mit zunehmender Pausenzeit und zunehmender Lungentiefe.

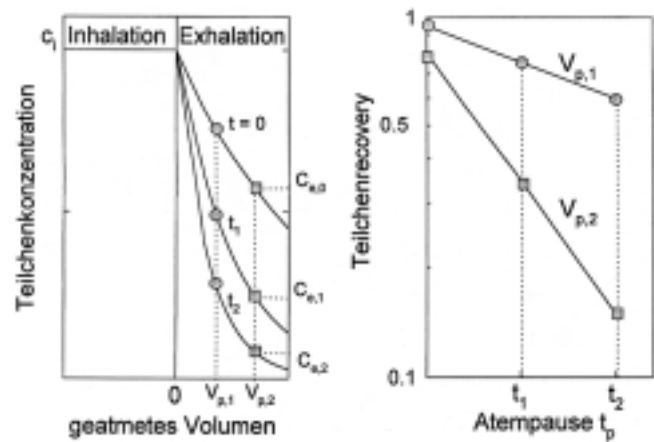
Für zentrale Lungentiefen repräsentiert EAD den Durchmesser der Atemwege. Da nicht alle Atemwege in einer Lungentiefe denselben Durchmesser besitzen, wird EAD als „effective airspace diameter“ bezeichnet, d.h. beschreibt den mittleren, „effektiven“ Durchmesser der Atemwege in einer entsprechenden Lungentiefe.

In peripheren Lungentiefen entspricht der EAD dem „Mean Linear Intercept,  $L_m$ “, und kann auf diese Weise Veränderungen im Alveolarbereich erfassen.

#### Historischer Abriss

– 1967 wiesen Palmes u. Mitarb. [24] erstmals darauf hin, dass man die Sedimentation monodisperser Aerosole zur Bestimmung intrapulmonaler Dimensionen der Atemwege nutzen kann.

Die ersten Versuche zur Darstellung von peripheren Atemwegsdimensionen mit der Single-Breath-Technik erfolgten



**Abb. 2a** Teilchenkonzentration als Funktion des geatmeten Volumens während Inhalation und Exhalation. Die Teilchenkonzentration ist während der Inhalation konstant ( $C_i$ ). Bei Exhalation fällt die Teilchenkonzentration ( $C_e$ ) ab, in Abhängigkeit von den Atempausen ( $t_p = 0, t_1, t_2, \dots t_i$ ). **b** Teilchenrecovery als Funktion der Atempausen ( $t_p$ ) für die exemplarischen Lungentiefen  $V_{p,1}$  und  $V_{p,2}$ . Nach [16].

mittels Inhalation eines Aerosolvolumens, welches das Volumen der konduktiven Atemwege überschritt. Es wurde nur eine gemeinsame Recovery-Funktion bestimmt, die neben den Dimensionen peripherer Atemwege auch Dimensionen zentraler Atemwegsanteile widerspiegelt. Folglich enthielt die Recovery-Funktion  $R$  die Summe verschiedener exponentieller Funktionen, und nur der initiale Slope war exponentiell. Dieser Slope repräsentierte neben den peripheren Dimensionen auch zentrale Anteile, so dass die peripheren Atemwegsdimensionen zu groß bestimmt wurden. Eine separate Erfassung verschiedener Lungentiefen erfolgte nicht [13].

- In einem zweiten Schritt wurde die Single-Breath-Technik durch die Bolustechnik ersetzt [13,25], indem während der Inspiration ein Aerosolbolus der Inspirationsluft zugesetzt wurde, der je nach zeitlicher Abfolge am Beginn oder Ende der Inspiration periphere oder zentrale Anteile der Lunge erreichte. Auf diese Weise war eine Zuordnung der Recoveryfunktion zu volumetrisch definierten Tiefen der Lunge möglich. Da für die Applikation eines jeden Bolus in einer volumetrisch definierten Lungentiefe mehrere Atemanhalten erforderlich sind, um die Recovery zu berechnen (Abb. 2a), erfordert diese Technik einen erheblichen zeitlichen Aufwand, der die Anwendbarkeit beim Menschen im klinischen Einsatz einschränkt. Im Tiermodell wird diese Technik jedoch weiterhin angewendet [27,28].
- In einem dritten Schritt wurde die Single-Breath-Recovery-Technik von Heyder [14] entwickelt und damit die Anwendbarkeit beim Menschen unter klinischen Aspekten deutlich verbessert. Durch die fortlaufende Registrierung der Teilchenkonzentration über das gesamte ventilerte Lungenvolumen ist mit der Single-Breath-Technik die Bestimmung von Atemwegsdimensionen in volumetrisch definierten Lungentiefen mit vertretbarem Zeitaufwand und akzeptablem Aufwand seitens des Patienten möglich. Dabei kann man den Verlauf der Aerosolkonzentration im Exhalat  $c_e$  über dem exhalierten Volumen  $V_p$  (Abb. 2a) als summative Kurve aus infinitesimalen Bolus-Kurven betrachten.

Die Auswertung kann in absoluten ( $V_p$ ) oder volumetrischen Lungentiefen ( $V_{p,r}$ ) erfolgen.

Die weiteren Darstellungen beziehen sich ausschließlich auf die Single-Breath-Recovery-Technik.

### Durchführung

Die Bestimmung peripherer Atemwegsdimensionen beim Menschen unter klinischen Aspekten ist mit der „Aerosolsonde“ (Fa. Pari GmbH, Starnberg) möglich. Die Aerosolerzeugung und Messung wird wie folgt realisiert:

### Aerosolerzeugung

Als Modellaerosol dient eine Aerosol aus Teilchen des inerten, hydrophoben bis-2-Äthylhexyl-Sebacinsäureesters (DEHS). Monodisperse DEHS-Teilchen mit einem Durchmesser von ca. 1  $\mu\text{m}$  werden in einer Stickstoffatmosphäre durch Kondensation von dampfförmigem DEHS an Kochsalzkernen hergestellt und mit Luft verdünnt. Die mittlere Geschwindigkeit ( $v_s$ ), mit der die Teilchen in ruhender Luft sedimentieren, wird durch optische Beobachtung der Teilchen in einem luftdicht geschlossenen und konvektionsfreien Aerosolkanal bestimmt [14].

### Aerosolsonde

Zunächst erfolgen die Messung der Teilchenkonzentration mit einem Aerosolphotometer und die Registrierung von Atemfluss  $v$  und Volumen  $V$  mittels eines Pneumotachographen. Über ein volumengesteuertes Ventilsystem können die Inhalationskanäle für Aerosol und Luft sowie ein Exhalationskanal geöffnet und geschlossen werden.

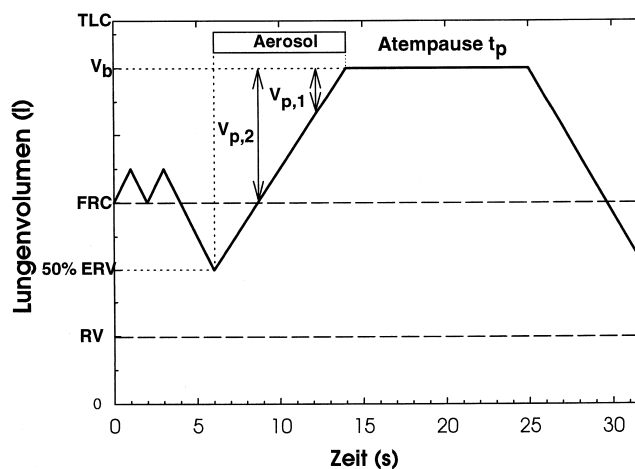
### Standardisiertes Atemmanöver

Die Bestimmung der Atemwegsdimensionen wird mit folgendem standardisiertem Atemmanöver durchgeführt (Abb. 3):

Nach einigen Ruheatemzügen exhaliert der Patient bis auf 50% seines expiratorischen Reservevolumens. Die pneumatischen computergesteuerten Ventile schließen dann den Luftkanal und öffnen den Aerosolkanal. Nun inhaliert der Patient das Aerosol mit einem kontrollierten Atemfluss von 250 ml/s. Nach Erreichen von 85% der totalen Lungenvolumenkapazität schließen alle Ventile, und es folgt eine Atempause definierter Dauer. Dann öffnet das Ventil des Exhalationskanals und der Patient exhaliert mit einer kontrollierten Strömungsgeschwindigkeit von 250 ml/s bis auf 50% des expiratorischen Reservevolumens. In mehreren Manövern werden Atemanhaltezeiten von 2–12 [15] Sekunden realisiert. Abweichungen vom Sollfluss sind bei schwerkranken Patienten z.T. erforderlich und solange ohne Auswirkung auf das Messergebnis, wie der Fluss während des Atemmanövers konstant bleibt [12].

Es gelten darüber hinaus folgende Vereinbarungen:

- das minimale Inhalationsvolumen beträgt 1,5 Liter.
- bei Patienten mit Emphysem ist eine Erhöhung des endinspiratorischen Volumens ( $V_b$ ) über 85% der TLC hinaus möglich.



**Abb. 3** Schematische Darstellung des Atemmanövers. TLC = totale Lungenvolumenkapazität, FRC = funktionelle Residualkapazität, ERV = expiratorisches Reservevolumen, RV = Residualvolumen,  $V_b$  = Lungenvolumen zum Zeitpunkt der Atempause,  $V_{p,1}$ ,  $V_{p,2}$  = volumetrische Lungentiefen. Nach [16].

### Ergebnisauswertung und Darstellung

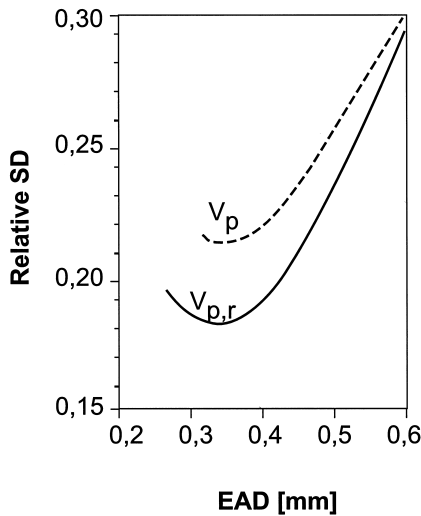
Die Ergebnisauswertung ist unter Bezug auf absolute und relative Lungentiefen möglich.

Absolute Lungentiefen ( $V_p$ ) werden durch das bis zur ausgewerteten Lungentiefe ausgeatmete Volumen definiert, meist 800 ml. Der anatomische Ort, der einer solchen absoluten Lungentiefe ( $V_p$ ) entspricht, ist jedoch von der Größe der Lunge und deren Dehnungszustand abhängig [6]. Je kleiner die Lunge und je geringer der Dehnungszustand, desto weiter periphere anatomische Strukturen werden bei gleicher volumetrischer Lungentiefe erreicht. Deshalb ist es vorteilhaft, die absoluten Lungentiefen auf das intrathorakale Gasvolumen zum Zeitpunkt der Atempause ( $V_b$ ) zu normieren. Durch Bezug des EAD auf diese relativen Lungentiefen  $V_{p,r} = V_p/V_b$ , die auch als Prozentwert angegeben werden können ( $V_{p,r} (\%) = V_p/V_b \cdot 100$ ), wird die intraindividuelle Variabilität der Messwerte deutlich verringert und deren Abhängigkeit von der Lungendehnung reduziert ([5]; Abb. 4 und 5a, b).

Daher wird die Auswertung und Darstellung der Messergebnisse unter Bezug auf relative Lungentiefen ( $V_{p,r}$ ) empfohlen.

Aus Gründen des besseren Verständnisses bei klinischen Nutzern der Aerosolmorphometrie ist es vorteilhaft,  $V_{p,r}$  (%) als Lungentiefe LT (%) anzugeben.

Der Verlauf des EAD über verschiedene Lungentiefen, LT (%), ergibt eine Vielzahl von Messpunkten (Abb. 6). Bei Patienten mit schwerem Emphysem werden aufgrund der Überblähung Lungentiefen von mehr als 20% des endinspiratorischen Lungenvolumens nicht mehr erreicht. Eine Lungentiefe von 16% kann jedoch von fast allen Patienten noch erreicht werden. Auch diese Lungentiefe ist schon geeignet, die Dimensionen peripherer Lungenstrukturen (Bronchioli respiratorii und Alveolen) für klinische Zwecke hinreichend zu beschreiben [15,16,19,35]. Demgemäß sollte eine Standardi-



**Abb. 4** Relative Standardabweichung des EAD als Funktion des gemittelten EAD eines Normkollektivs, bezogen auf absolute,  $V_p$  und relative  $V_{p,r}$  Lungentiefen. Nach [8].

**Korrelation des EAD zu anatomischen Strukturen**

Die Richtigkeit der Ergebnisse der Atemwegsmorphometrie mit der Single-Breath-Recovery-Technik konnten Brand u. Mitarb. [7] an einem einfachen Lungenmodell nachweisen.

Der Vergleich von histomorphologisch ermittelten Dimensionen peripherer Atemwege „Mean Linear Intercept,  $L_m$ “ mit Messwerten der Aerosolmorphometrie (Tab. 1) zeigte eine gute Übereinstimmung sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen.

Die mit der Aerosolsonde gemessenen peripheren Atemwegsdurchmesser von etwa 0,25 mm stimmen zudem gut mit histologisch ermittelten Dimensionen des Acinus überein [10,37].

**Untersuchungen an gesunden Probanden**

*Atemwegsdimensionen in Relation zur Lungentiefe*

Untersuchungsergebnisse zu Atemwegsdimensionen bei gesunden Probanden mittels Aerosolmorphometrie liegen in geringem Umfang von Bennett (n = 10; [4]) und Blanchard (n = 17; [5]) vor. Eine Studie von Brand u. Mitarb. [8] an 79 gesunden Probanden stellt die gegenwärtige Basis der Referenzwerte für die Atemwegsmorphometrie dar. Die von den Arbeitsgruppen in Fürth und Großhansdorf ermittelten Stichproben der Atemwegsmorphometrie bei gesunden Probanden (n = 10 und n = 11) und die Werte einer Studie der Arbeitsgruppe aus Gauting (n = 101), liegen vollständig innerhalb der 5%-Perzentile der Daten von Brand u. Mitarb. (Abb. 8) und bestätigen diese Werte als zuverlässige Referenzwerte. Insbesondere fanden sich keine Hinweise auf gerätetechnische oder untersucherabhängige Differenzen.

*Korrelation mit anthropometrischen Daten*

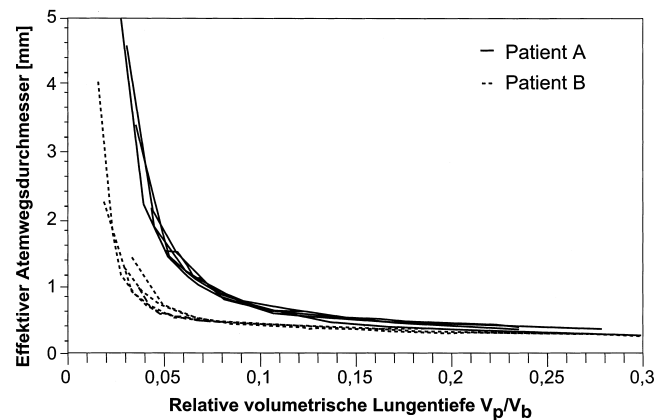
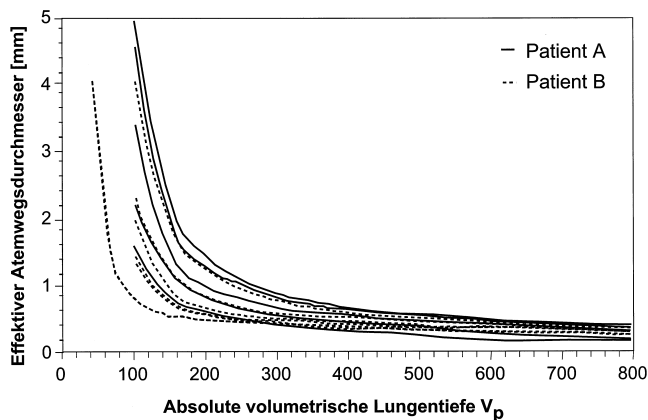
Eine Multivarianzanalyse des EAD mit anthropometrischen und lungenfunktionsanalytischen Daten bei den 79 gesunden Probanden zeigte, dass nur das Alter mit den Dimensionen der peripheren Lungenstrukturen korrelierte [8]. Dabei ergab

sierung der Auswertung aufgrund der vorliegenden Erfahrungen folgende Parameter enthalten (Abb. 6):

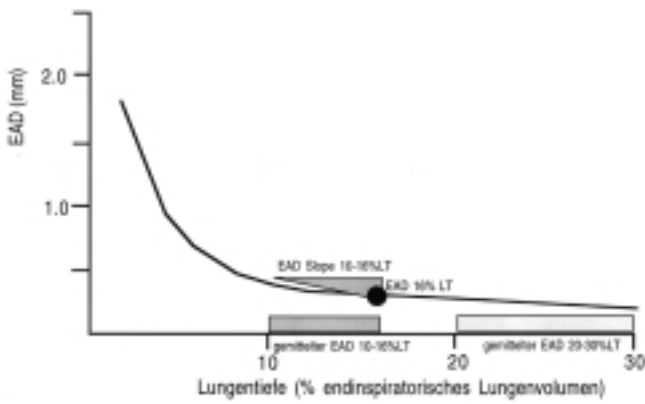
- EAD in einer Lungentiefe von 16%, (EAD 16% LT, mm)
- Mittelwert des EAD zwischen 10–16% Lungentiefe, (EAD 10–16% LT, mm)
- Verlauf des EAD zwischen 10–16% Lungentiefe, (EAD 10% LT minus EAD 16% LT)/6, (Slope EAD 10–16%, mm/%LT)
- fakultativ: Mittelwert des EAD zwischen 20–30% LT, (EAD 20–30% LT, mm)

Neben der Darstellung der Messwerte unter Bezug auf die verfügbaren Referenzwerte [8] ist eine grafische Darstellung im Ergebnisprotokoll sinnvoll, da auch der Verlauf der Kurve EAD vs. LT (%) zusätzliche Informationen enthält.

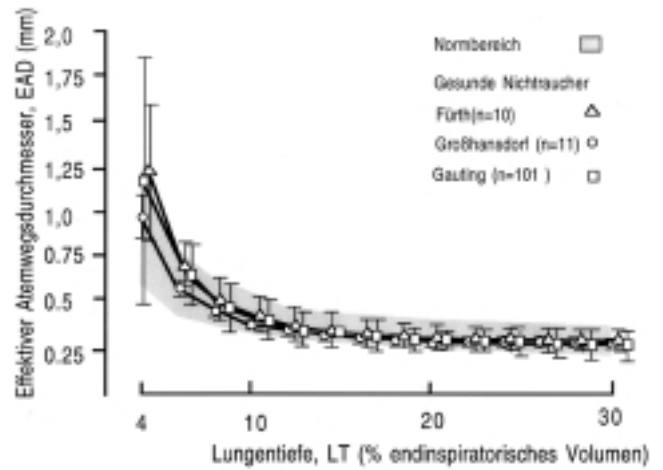
Die relevanten Angaben, die ein Ergebnisprotokoll enthalten sollte, sind in Abb. 7 dargestellt; zusätzlich zu den aufgeführten Parametern sind je nach Verwendungszweck weitere Angaben möglich.



**Abb. 5 a** Effektiver Atemwegsdurchmesser, EAD als Funktion der absoluten volumetrischen Lungentiefe,  $V_p$  bei 2 Personen und unterschiedlichen endinspiratorischen Lungenvolumina  $V_b$ . **b** effektiver Atemwegsdurchmesser, EAD als Funktion der relativen volumetrischen Lungentiefe,  $V_p/V_b$  bei 2 Personen und unterschiedlichen endinspiratorischen Lungenvolumina  $V_b$ . Nach [6].



**Abb. 6** Schematische Darstellung der Auswertung des gemessenen effektiven Atemwegsdurchmessers, EAD, in Lungentiefen von 2–30% des endinspiratorischen Lungenvolumens (V<sub>b</sub>).



**Abb. 8** Effektiver Atemwegsdurchmesser, EAD bei gesunden Nichtrauchern (Mittelwert und Standardabweichung) in Lungentiefen von 2–30% im Vergleich zum Referenzbereich.

Klinikkopf Datum

**Effektiver Atemwegsdurchmesser, EAD**

Name:  
Vorname:  
geb.:  
Größe:  
Gewicht:

Diagnose:

Grafik

Parameter

Parameter	EAD Referenzbereich	EAD gemessen
EAD 16% LT (mm)	0,238 – 0,404	
EAD 10-16%LT (mm)	0,267 – 0,454	
Slope EAD (mm/%LT)	-0,0105 – -0,0188	
EAD 20-30%LT (mm)	0,121 – 0,212	

Meßbedingungen: ...% Dehnung (TLC), Vin.....L

**Bewertung :**

**Abb. 7** Vorschlag eines Ergebnisprotokolls der Aerosolmorphometrie.

sich eine sehr gute Übereinstimmung mit den von Thurlbeck u. Mitarb. [33] autoptisch nachgewiesenen altersbedingten Veränderungen des „Mean Linear Intercept, L<sub>m</sub>“ in nichtemphysematösen Lungen bei Individuen von 25 bis 79 Jahren. Mit zunehmendem Alter erweitern sich die peripheren Lungenstrukturen leicht. Der absolute Wert von ca. 0,0004 mm/Jahr ist jedoch sehr klein, so dass ein altersabhängiger Referenzwert nicht erforderlich ist.

**Tab. 1** Vergleich histomorphologisch ermittelter Dimensionen peripherer Atemwege (Mean Linear Intercept, L<sub>m</sub>) und mit der Aerosolsonde gemessener Werte des peripheren EAD

	Autor	Lm (mm)	peripherer EAD (mm)
Tiermodell (Beagle dog)	Rosenthal, FS [27]	0,153 ± 0,011	0,140 ± 0,034
	Schulz, H*		0,167 ± 0,031
Mensch	Nikiforov, AI [22]	0,38	0,42
	Thurlbeck, WM [31]	0,25 bis 0,3	
	Brandt, P [7]		0,26 (0,19–0,37)**
	Kohlhäufel, M*		0,240 ± 0,05

\* Klinische Kooperationsgruppe „Aerosolmedizin“ München-Gauting  
\*\* Median und 5%-Perzentile

**Intraindividuelle Variabilität**

Die Daten für die intraindividuelle Variabilität [21] bei Mehrfachmessungen (10 mal innerhalb von 2 Monaten) bei 11 gesunden Probanden und 10 Patienten mit COPD zeigten für den peripheren EAD in der Lungentiefe von 16% Werte um 10%. Diese intraindividuelle Variabilität (Tab. 2) liegt durchaus im Bereich von spirometrischen Lungenfunktionsparametern. Die intraindividuelle Variabilität des EAD-Slope liegt deutlich höher. Dies ist durch den sehr kleinen Mittelwert bedingt, der zudem bei einem Teil der Patienten mit COPD um Null schwankt, mit Werten im positiven wie im negativen Bereich.

Die Werte von 6 bzw. 10% für die intraindividuelle Variabilität im Langzeitverlauf, erhoben an zwei gesunden Individuen [8], stimmten gut mit den Daten der Tab. 2 überein.

**Tab. 2** Variabilitätskoeffizient des peripheren EAD (Mittelwert  $\pm$  SD) bei gesunden Nichtraucher (n = 11) und Patienten mit Lungenemphysem (n = 10)

Parameter	gesunde Nichtraucher	Lungenemphysem
EAD 16% LT	7,5 $\pm$ 2,2	10,7 $\pm$ 6,6
EAD-Mittelwert 10–16% LT	10,8 $\pm$ 1,7	10,5 $\pm$ 2,7
EAD-Slope 10–16% LT	53,7 $\pm$ 62,8	46,8 $\pm$ 86,4

### Ergebnisse der Aerosolmorphometrie bei pneumologischen Patienten

#### Atemwegsdimensionen bei Asthma, Lungenemphysem und Lungenfibrose

In der Abb. 9a–c ist der EAD-Verlauf in relativen Lungentiefen unter Bezug auf den Referenzbereich bei Patienten mit Asthma, Emphysem und Lungenfibrose dargestellt.

Es ist ersichtlich, dass der Verlauf des EAD bei Patienten mit Asthma bronchiale in allen volumetrischen Lungentiefen innerhalb des Referenzbereiches verbleibt. Dies entspricht der Erwartung, dass bei Patienten mit Asthma bronchiale eine relevante Erweiterung peripherer Atemwege im Sinne eines Lungenemphysems nicht zu beobachten ist.

Eine Abnahme des EAD in zentralen Lungenabschnitten bei Asthma bronchiale wurde allerdings beschrieben [3], ebenso gibt es Hinweise auf Änderungen des EAD in geringen Lungentiefen nach pharmakologischen Interventionen [31].

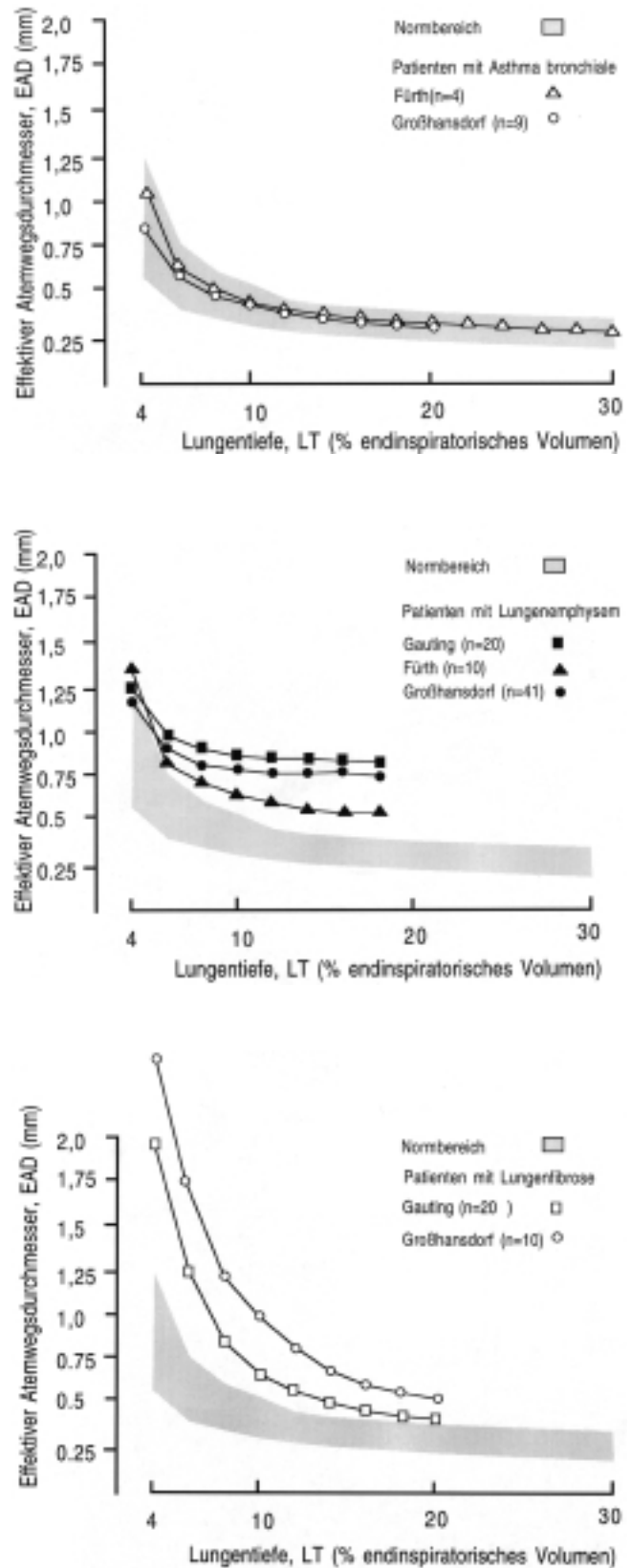
Da der Radius einer Röhre bei laminarer Strömung nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz mit der 4. Potenz Strömungsgeschwindigkeit bzw. Widerstand bestimmt, ist es unwahrscheinlich, dass die „geometrische“ Methode der Aerosolmorphometrie in der Erfassung bronchialer Obstruktionen sensitiver als die konventionelle, indirekte Bestimmung des Atemwegswiderstandes mittels Spirometrie oder Ganzkörperplethysmographie ist.

Bei Patienten mit Lungenemphysem zeigen teilweise bereits publizierte Daten [15, 17–20, 35, 36] aller drei Arbeitsgruppen eine Erweiterung peripherer Atemwegsdimensionen. Der mittlere EAD lag bereits bei einer Lungentiefe von 6% des endinspiratorischen Lungenvolumens außerhalb des Normalbereiches und spiegelte die Erweiterung peripherer Atemwegsstrukturen beim Lungenemphysem wider.

Dieses Ergebnis wurde durch andere Autoren [2, 4, 11, 40] bestätigt.

Im Tiermodell, mit papaininduziertem Emphysem bei Beagle Hunden, konnte Rosenthal [27, 28] die mittels Aerosolmorphometrie gemessenen erweiterten Atemwegsdimensionen histologisch durch Bestimmung des  $L_m$  bestätigen.

Der Verlauf des EAD bei Patienten mit Lungenfibrose (Abb. 9c) zeigte übereinstimmend eine Erweiterung der zentralen Dimensionen [9, 20]. Mit zunehmender Lungentiefe näherten



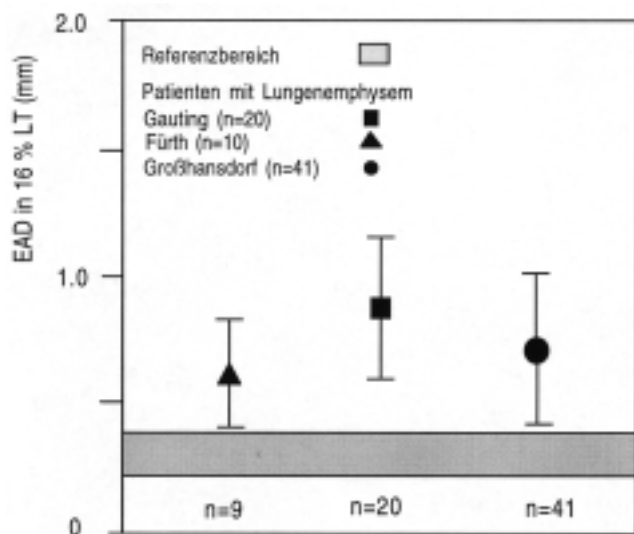
**Abb. 9** Darstellung des EAD in Lungentiefen von 2–30% bei Patienten mit pneumologischen Erkrankungen unter Bezug zum Referenzbereich: **a** Patienten mit Asthma bronchiale, **b** Patienten mit Lungenemphysem, **c** Patienten mit Lungenfibrose.

sich die Werte dem Normalbereich. Neben einer durch Traktion der vermehrten elastischen Fasern verursachten realen Erweiterung der zentralen Atemwege ist hier auch der Einfluss des deutlich verkleinerten Lungenvolumens zu berücksichtigen; eine bestimmte relative Lungentiefe entspricht bei Patienten mit Lungenfibrose und deutlicher Abnahme der TLC einem wesentlich kleineren absoluten Volumen als bei Gesunden.

Kohlhäufel u. Mitarb. [18] konnten überdies zeigen, dass sich Patienten mit Lungenemphysem und begleitenden fibrosierenden Parenchymveränderungen von Patienten mit reinem Emphysem durch zusätzliche Bestimmung der so genannten Aerosolbolusdispersion trennen lassen.

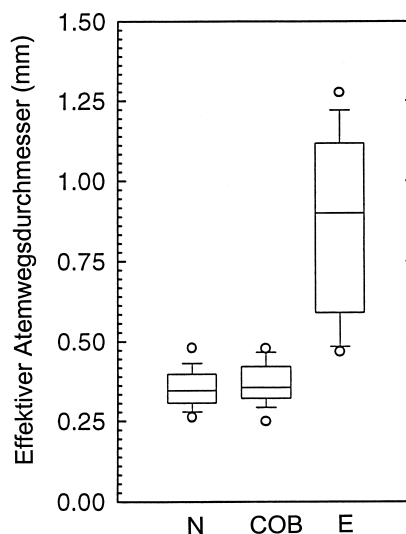
#### Atemwegsdimensionen bei Patienten mit COPD

Der effektive Atemwegsdurchmesser in einer Lungentiefe von 16% ist geeignet, Patienten mit computertomographisch nachgewiesenem Lungenemphysem zu erfassen. Abb. 10 zeigt die Messergebnisse des EAD in 16% LT in Beziehung zum Referenzbereich.



**Abb. 10** Effektiver Atemwegsdurchmesser, EAD, in 16% Lungentiefe (Mittelwert und Standardabweichung) bei Patienten mit Lungenemphysem. Daten der 3 Arbeitsgruppen. Darstellung in Relation zum Referenzbereich.

Darüber hinaus konnten mittels Aerosolmorphometrie Patienten mit chronisch-obstruktiver Bronchitis ohne begleitendes Emphysem von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis mit Lungenemphysem getrennt werden (Abb. 11). Spezifität und Sensitivität der Aerosolmorphometrie waren dabei konventionellen Lungenfunktionsmethoden deutlich überlegen [15,17]. Der pROC-Wert, der die korrekte Einordnung der Patienten mittels des Parameters EAD 16% LT in die Gruppen „chronisch-obstruktive Bronchitis mit“ und „chronisch-obstruktive Bronchitis ohne Emphysem“ beschreibt, beträgt dabei 0,99, wobei das Maximum an Spezifität und Sensitivität 1,0 beträgt.



**Abb. 11** Effektiver Atemwegsdurchmesser in 14% Lungentiefe (Box- und Whisker-Grafik). N = gesunde Probanden (Referenzkollektiv, 7), COB = Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis, n = 19, E = Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem, n = 20. Nach [15].

Follow-up-Untersuchungen bei Patienten mit COPD zeigten einen Anstieg des EAD im Verlauf von 2 Jahren [36,39].

#### Korrelation der Atemwegsdimensionen mit Ausprägung und Typ des Emphysems, klassifiziert durch visuelles Grading des HRCT

Neben der qualitativen Erfassung eines Lungenemphysems, die im Vergleich zur Computertomographie (HRCT) mit hoher Sensitivität und Spezifität möglich ist, erlaubt die Aerosolmorphometrie auch eine Quantifizierung des Schweregrades der Destruktion der Lunge [19]. Der EAD in 16% Lungentiefe nimmt mit zunehmender Schwere der computertomographisch erfassten Destruktion der Lunge, die durch ein visuelles Grading in drei Schweregrade unterteilt wurde, zu (Abb. 12a).

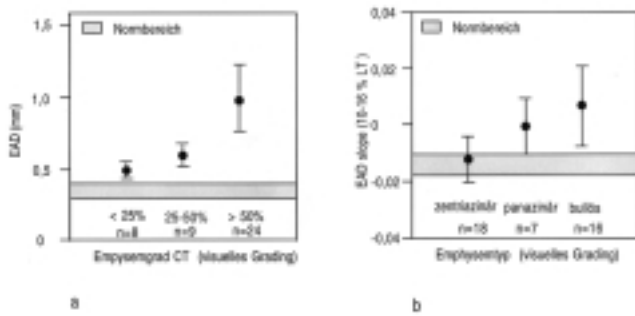
An 20 Patienten mit Emphysem konnte weiterhin gezeigt werden, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere des Emphysems, bewertet anhand eines semiquantitativen visuellen Scores nach Sakai et al. [29], und der Zunahme des EAD in 16% LT bestand ( $r = 0,78$ ) [16].

Der mittels HRCT klassifizierte vorherrschende Emphysemtyp (zentriazinär, panazinär, bullös) wies zudem Beziehungen zum Verlauf der EAD-Kurve versus Lungentiefe auf [19] und entsprach dem EAD-Slope zwischen 10 und 16% Lungentiefe (Abb. 12b).

Während der Slope des EAD bei zentriazinärem Emphysem zwischen 10 und 16% LT ausschließlich negativ war, verlief die Kurve in diesem Bereich bei Patienten mit vorwiegend panazinärem Emphysem nahezu horizontal und stieg mit zunehmendem Ausmaß bullöser Destruktionen an. Allerdings war die Variabilität dieses Parameters groß (Tab. 2).

#### Korrelation der Atemwegsdimensionen mit Ergebnissen der Dichtemessung des HRCT

Der effektive Atemwegsdurchmesser in 16% LT korrelierte bei Patienten mit Lungenemphysem mit den Werten der Dichtemessung des HRCT (Tab. 3). Mit zunehmender Verschiebung



**Abb. 12 a** Effektiver Atemwegsdurchmesser in 16% Lungentiefe (Mittelwert und Standardabweichung) bei Patienten mit 3 differenten Schweregraden des Emphysems, visuelles Grading nach HRCT. **b** EAD-Slope, Mittelwert und Standardabweichung, bei Patienten mit differentem Typ des Emphysems, visuelles Grading nach HRCT.

des Grenzkriteriums zu geringeren Dichtewerten < -900 HU bis < -980 HU wurden diese Korrelationen enger. Der Korrelationskoeffizient von > 0,8 wies bei Wahl des Grenzkriteriums von < -980 HU sowohl bei Einbeziehung von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis als auch bei Patienten mit Lungenemphysem auf eine sehr enge Beziehung der Parameter der Aerosolmorphometrie und der Dichtemessung hin. Generell besteht jedoch bei vorhandenen bullösen Strukturen die Problematik, dass der gemessene EAD ein volumengewichteter Parameter für die Dimensionen der ventilierten Atemwege ist. Nicht belüftete Emphysembullae gehen summativ in die Dichtemessung (Pixel-Index) ein, nicht jedoch in die Bestimmung der Atemwegsweite. Nach Untersuchungen von Morgan [22] und Pride [26] ist eine signifikante Ventilation bullöser Strukturen nicht anzunehmen. Dieser Umstand kann die fehlenden signifikanten Korrelationen (Tab. 3) erklären.

**Korrelation der Atemwegsdimensionen mit Parametern der Lungenfunktion**

Der periphere Atemwegsdurchmesser in 16% LT korrelierte mit klassischen Lungenfunktionsparametern (Tab. 4). Je nach Zusammensetzung der Untersuchungsgruppen variierten die Korrelationskoeffizienten und erreichten ihren höchsten Wert

**Tab. 3** Korrelation des EAD 16% LT mit der HRCT-Dichtemessung bei Patienten mit COPD

Parameter	Patienten	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
Pixel-Index < -950 HU (%)	E <sup>1)</sup>	0,56	NS
Pixel-Index < -925 HU (%)	E <sup>1)</sup>	0,50	NS
Pixel-Index < -900 HU (%)	E <sup>1)</sup>	0,50	NS
Mittelwert < -980 HU (%)	COB und E <sup>2)</sup>	0,832	p < 0,05
Mittelwert < -980 HU (%)	E <sup>2)</sup>	0,926	p < 0,05

<sup>1)</sup> Kohlhäufel et al. Am J Respir Crit Care Med 1999;  
<sup>2)</sup> Vogt-Ladner et al. ERJ 1997; Suppl 25, 247s

bei r=0,85. Damit wird deutlich, dass die Information, die durch die Bestimmung der peripheren Atemwegsdimensionen insbesondere in der Diagnostik des Lungenemphysems gewonnen wird, durch die klassischen Lungenfunktionsparameter nicht ersetzt werden kann.

**Grenzen der Methode und ihrer Anwendung**

Die Untersuchungsmethode ist von der aktiven Mitarbeit und dem Koordinationsvermögen des Patienten abhängig. Kritische Punkte sind hierbei insbesondere:

- das Atemanhaltenmanöver von bis zu 10 Sekunden,
- die Fähigkeit der Exhalation mit konstanter Strömungsgeschwindigkeit nach dem Atemanhaltenmanöver,
- die Inhalation eines ausreichend großen Volumens des Aerosolgemisches.

Patienten mit schwerstgradigen Funktionsstörungen der Lunge sind daher dieser Untersuchung nur begrenzt zugänglich. In noch stärkerem Maße als bei der Ganzkörperplethysmographie und Bestimmung des Transferfaktors ist eine ausreichende Kooperationsfähigkeit der Patienten erforderlich, um valide Ergebnisse zu erhalten.

In Hinsicht auf Sensitivität, Spezifität und Variabilität können der effektive Atemwegsdurchmesser EAD in 16% LT wie auch

Parameter	Patienten mit Lungenemphysem <sup>3)</sup> n = 41		Patienten mit COB/Lungenemphysem <sup>1)</sup> n = 30		Patienten mit COB/Lungenemphysem Asthma und gesunde Kontrollpersonen <sup>2)</sup> n = 29	
	r	Signifikanz	r	Signifikanz	r	Signifikanz
VC (%Soll)		NS				
FEV <sub>1</sub> (%Soll)	-0,61	p < 0,05	-0,60	p < 0,05	-0,32	NS
MEF <sub>50</sub> (%Soll)	-0,59	p < 0,05			-0,24	NS
TGV (%Soll)	0,61	p < 0,05	0,70	p < 0,05	0,02	NS
RV (%Soll)	0,61	p < 0,05	0,69	p < 0,05		
TLco (%Soll)	-0,58	p < 0,05			-0,56	p < 0,05
TLco/VA			-0,85	p < 0,05		

<sup>1)</sup> Klinische Kooperationsgruppe „Aerosolmedizin“, Gauting  
<sup>2)</sup> Klinikum Fürth  
<sup>3)</sup> Krankenhaus Großshandsdorf

**Tab. 4** Korrelationen des peripheren EAD (16% LT) mit ausgewählten Lungenfunktionsparametern bei Patienten



die Mittelwerte von EAD 10–16% LT, als hinreichend zuverlässig betrachtet werden.

Hingegen ist der EAD-Slope wegen der erheblichen Variabilität ein problematischer Parameter und von wesentlich geringerer Zuverlässigkeit. In Verbindung mit der visuellen Betrachtung der EAD-Kurve versus Lungenvolumen enthält dieser Parameter dennoch zusätzliche qualitative Informationen.

### Zusammenfassung

Die Aerosolmorphometrie ist ein nichtinvasives Verfahren, das in guter Übereinstimmung mit morphologischen Daten die mittlere Weite der peripheren Atemwegsstrukturen misst.

Die Methode ermöglicht die Angabe mittlerer („effektiver“) Werte der Atemwegsweite (EAD) in volumetrisch definierten Lungentiefen.

Das Verfahren ist standardisiert, und die vorhandenen Referenzwerte haben sich als valide erwiesen. Reproduzierbarkeit und Variabilität der Messwerte sind vergleichbar mit anderen Lungenfunktionsparametern.

Bisher wurden die meisten Daten bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem erhoben; dabei ergab sich:

- Patienten mit Lungenemphysem zeigen erhöhte EAD-Werte.
- Die Zunahme des EAD korreliert mit der Einschränkung der Lungenfunktion und mit der morphologischen Klassifikation durch die Computertomographie.
- Der EAD kann bei Patienten mit Nachweis eines Emphysems in der Computertomographie erhöht sein, ohne gleichzeitige Einschränkung der Lungenfunktion.
- Bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Bronchitis ist die Aerosolmorphometrie zum Nachweis eines zusätzlich vorliegenden Emphysems konventionellen Lungenfunktionsparametern überlegen.

### Ausblick

Trotz der vorliegenden Daten sind wesentliche Fragen zum Einsatz und Nutzen der Aerosolmorphometrie bislang offen.

Da das Verfahren sich zur Früherkennung des Lungenemphysems eignet, bietet es sich in der Überwachung und Verlaufskontrolle von Risikopersonen an.

Darüber hinaus eignet sich das Verfahren zur Differenzierung der bronchitischen und emphysematösen Verlaufsform der COPD. Hier sind angesichts der Bedeutung dieser Differenzierung und der Belastung des Patienten durch andere diagnostische Verfahren (HRCT) klinische Daten zum praktischen Einsatz wünschenswert.

Aufgrund seiner Sensitivität ist das Verfahren möglicherweise auch geeignet zur Verlaufs- und Therapiekontrolle bei Patienten mit COPD.

Allerdings wäre eine Vereinfachung des Verfahrens wünschenswert, um die Voraussetzung für eine breitere klinische Anwendung zu liefern.

### Verwendete Abkürzungen

ADAM	= Aerosol derived airway morphometry
COB	= Chronisch obstruktive Bronchitis
DEHS	= bis-2-Äthylhexyl-Sebacinsäure-Ester
E	= Lungenemphysem
EAD	= effective airspace dimension, Synonym: effektiver Atemwegsdurchmesser
HRCT	= High Resolution Computer Tomography
LT	= Lungentiefe (mL)
$p_{ROC}$	= probability of ROC
R	= Teilchenrecovery
ROC	= Receiver Operating Characteristics
$t_p$	= Dauer der Atempause
$V_b$	= endinspiratorisches Lungenvolumen, Volumen der totalen Lungkapazität, bei dem die Atempause erfolgt
$V_p$	= absolute volumetrische Lungentiefe
$V_{p,r}$	= relative volumetrische Lungentiefe (% endinspiratorisches Lungenvolumen)
$v_s$	= Sinkgeschwindigkeit

### Literatur

- 1 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77–S120
- 2 Beinert T, Brand P, Behr J, Vogelmeier C, Heyder J. Peripheral airspace dimensions in patients with COPD. *Chest* 1995; 108: 998–1003
- 3 Beinert T, Brand P, Nitschke J, Schulz H, Heyder J, Behr M, Schwaiblmair M, Hettich R, Fruhmann G. Periphere Atemwegsgeometrie bei Patienten mit Bronchialobstruktion unterschiedlicher Pathogenese. *Atemw- und Lungenkr* 1991; 17: 194 (Abstract)
- 4 Bennett WD, Smaldone GC. Use of aerosols to estimate mean airspace size in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1554–1560
- 5 Blanchard JD, Heyder J, O'Donnell CR, Brain JD. Aerosol derived lung morphometry: comparisons with a lung model and lung function indexes. *J Appl Physiol* 1991; 71: 1216–1224
- 6 Brand P, Beinert T, Fruhmann G, Hillebrecht A, Heyder J. Aerosol derived airway morphometry at different levels of lung infiltration. *J Aerosol Med* 1993; 6: 165–176
- 7 Brand P, Selzer T, Tuch T, Schulz A, Heyder J. Accuracy and resolution power of aerosol derived airway morphometry in a simple lung model. *Experimental Lung Research* 1994; 20: 185–205
- 8 Brand P, Rieger C, Beinert T, Heyder J. Aerosol derived airway morphometry in healthy subjects. *Eur Respir J* 1995; 8: 1639–1646
- 9 Brand P, Kohlhäufel M, Meyer T, Selzer T, Heyder J, Häußinger K. Aerosol derived airway morphometry and aerosol bolus dispersion in patients with lung fibrosis and lung emphysema. *Chest* 1999; 116: 543–548
- 10 Haefeli-Bleuer B, Weibel E. Morphometry of the human pulmonary acinus. *Anat Rec* 1988; 220: 401–414
- 11 Hankinson JL, Palmes ED, Lapp NL. Pulmonary air space size in coal miners. *Amer Rev Respir Dis* 1979; 129: 391–397

- <sup>12</sup> Heyder J. Gravitational deposition of aerosol particles within a system of randomly orientated tubes. *J Aerosol Sci* 1975; 6: 133–137
- <sup>13</sup> Heyder J. Charting human thoracic airways by aerosols. *Clin Phys Physiol Meas* 1983; 4: 29–37
- <sup>14</sup> Heyder J. Assessment of airway geometry with inert aerosols. *J Aerosols Med* 1989; 2: 89–97
- <sup>15</sup> Kohlhäufel M, Brand P, Selzer T, Scheuch G, Meyer Th, Weber N, Schulz H, Häußinger K, Heyder J. Diagnosis of emphysema in patients with chronic bronchitis: a new approach. *Eur Respir J* 1998; 12: 793–798
- <sup>16</sup> Kohlhäufel M, Brand P, Häußinger K, Scheuch G, Schulz H, Heyder J. Pneumologische Diagnostik mit Modellaerosolen – 1. Teil: Intrapulmonale Morphometrie. *Pneumologie* 1997; 51: 40–46
- <sup>17</sup> Kohlhäufel M, Brand P, Rock C, Radons T, Scheuch D, Meyer Th, Weber N, Schulz H, Pfeifer KJ, Häußinger K, Heyder J. Noninvasive diagnosis of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 913–918
- <sup>18</sup> Kohlhäufel M, Brand P, Scheuch G, Meyer Th, Schulz H, Häußinger K, Heyder J. Aerosol morphometry and aerosol bolus dispersion in patients with CT-determined combined pulmonary emphysema and lung fibrosis. *J Aerosol Med* 2000; 13: 117–124
- <sup>19</sup> Lehnigk B, Schleiss M, Bluhme P, Jörres R, Brand P, Heyder J, Magnussen M. Aerosol-derived effective air space diameter (EAD) in different types of emphysema as characterized by computer tomography compared to healthy subjects. *J Aerosol Med* 1995; 8: 126 (Abstract)
- <sup>20</sup> Lehnigk B, Schleiss M, Bluhme P, Jörres R, Brand P, Heyder J, Magnussen H. Aerosol derived airway morphometry in emphysema and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 118–(Abstract)
- <sup>21</sup> Lehnigk B, Schleiss M, Becker C, Jörres R, Brand P, Heyder J, Magnussen H. Intraindividual variability of aerosol-derived effective airway diameter (EAD) in healthy subjects and patients with emphysema. *ERJ* 1996; 9 Suppl. 23: 471s (Abstract)
- <sup>22</sup> Morgan MDL, Denison DM, Strickland B. Value of computed tomography for selecting patients with bullous lung disease for surgery. *Thorax* 1986; 41: 855–862
- <sup>23</sup> Nikiforov AI, Lippmann M, Palmes ED. Validation of an in vivo aerosol probe technique by measurement of deposition and morphometry in excised human lungs. *Ann Occup Hyg* 1988; 32: 33–39
- <sup>24</sup> Palmes ED, Altshuler B, Nelson N. Deposition of aerosols in the human respiratory tract during breath holding. In: Davis CN (ed.). *Inhaled particles and vapors*. Pergamon press, 1967: 339
- <sup>25</sup> Palmes ED, Wang CS, Goldring RM, Altshuler B. Effect of depth of inhalation on aerosol persistence during breath holding. *J Appl Physiol* 1973; 34: 356
- <sup>26</sup> Pride NB, Barter CE, Hugh-Jones P. The ventilation of bullae and the effect of their removal on thoracic gas volumes and test of over-all pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 83–89
- <sup>27</sup> Rosenthal FS. Aerosol deposition and dispersion characterize lung injury in a canine model of emphysema. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1585–1595
- <sup>28</sup> Rosenthal FS. Aerosol recovery following breathholding derived from the distribution of chordlength in pulmonary tissue. *J Aerosol Sci* 1989; 20: 267–277
- <sup>29</sup> Sakai F, Gamsu JG, Ray CS. Pulmonary function abnormalities in patients with CT-determined emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 963–968
- <sup>30</sup> Scheuch G, Schiller-Scotland CF, Stahlhofen W. The effect of particle size on the evaluation of aerosol-derived effective airway dimension (EAD). *J Aerosol Med* 1992; 5: 1–9
- <sup>31</sup> Siekmeier R, Lintl H, Stahlhofen W, Kronenberger H, Meyer-Sydow J, Schultze-Werninghaus G, Heyder J. Morphometrischer Nachweis einer pharmakologisch induzierten Bronchokonstriktion/Bronchodilatation mit einer neuen Aerosolmethode. *Atemw-Lungenkr* 1989; 15: 319–321
- <sup>32</sup> Stahlhofen W, Gebhardt J, Heyder J. Experimental determination of regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980; 41: 385–398
- <sup>33</sup> Thurlbeck WM. The internal surface area of nonemphysematous lungs. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 765–773
- <sup>34</sup> Thurlbeck WM. Quantitative anatomy of the lung In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds.). *Pathology of the lung*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1995
- <sup>35</sup> Vogt-Ladner G, Schmid M, Hartmann R, Worth H. Change of effective air space diameters of patients with COPD – Aerosol bolus technique versus indices of computer tomography. *Eur Respir J* 1997; 10 (Suppl. 25): 247s–(Abstract)
- <sup>36</sup> Vogt-Ladner G, Schmid M, Hartmann R, Worth H. In vivo Diagnostik des Lungenemphysems – Vergleich neuerer lungenfunktionsanalytischer Kenngrößen (Mischluftindex, Dispersion und Morphometrie monodisperser Aerosole) mit der Computertomographie in einer Längsschnittuntersuchung. *Pneumologie* 1997; 51: 658 (Abstract)
- <sup>37</sup> Weibel ER. *Morphometry of the human lung*. New York: Academic Press Inc, 1963
- <sup>38</sup> Worth H, Vogt-Ladner G, Hartmann R, Schmid M. Variability of routine lung function indices, CO<sub>2</sub> exspiograms and morphometry by monodisperse aerosols for the diagnosis of pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 809 (Abstract)
- <sup>39</sup> Worth H, Vogt-Ladner G, Hartmann R, Schmid M. A long term follow up of routine lung function indices, analysis of CO<sub>2</sub> exspiograms and monodisperse aerosol bolus technique for the diagnosis of pulmonary emphysema. *Eur Respir J* 1998; 12 (Suppl. 28): 52s (Abstract)
- <sup>40</sup> Zeman KL, Mascarella JJ, Bennett WD. Abnormal effective airway diameters (EADs) associated with COPD are related to impaired pulmonary function. *J Aerosol Med* 1995; 8: A126 (Abstract)

Dr. med. B. Lehnigk

Krankenhaus Großhansdorf  
Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie  
Wöhrendamm 80  
22927 Großhansdorf

E-mail: b.lehnigk@pulmosearch.de