Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Der Universität zu Lübeck

Direktion: Professor Doktor Egbert Herting

Lungenfunktionsmessung im Vorschulalter bei Verdacht auf Asthma bronchiale über das N_2-Gasauswaschverfahren

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von

Catharina Nitsche

aus Ibbenbüren

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Kopp

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Gunar Günther

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2022

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 14.11.2022

- Promotionskommission der Sektion Medizin –

Für Nini

E R K L Ä R U N G

Hiermit versichere ich, Catharina Nitsche (geboren am 22.05.1995 in Ibbenbüren), dass ich das hier vorliegende Manuskript selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Lübeck, den 28.12.2021

Catharina Nitsche

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGEN 7

TABELLEN 8

ABKÜRZUNGEN 9

1. EINLEITUNG 10

1.1. Definition Asthma 10

1.2. Epidemiologie 10

1.3. Das Problem Asthma im Vorschulalter – Was ist „wheeze“? 11

1.4. Diagnostik von asthmatischen Erkrankungen 12

1.5. Überblick: Lungenfunktionsprüfung 12

1.6. Das N_2-Gasauswaschverfahren (N2MBW) 14

1.7. Ziel 18

2. METHODE 19

2.1. Material und Messgeräte 19

2.2. Überblick - die All Age Asthma Cohort (ALLIANCE) 19

2.3. Studienpopulation der ALLIANCE Studie 20

2.4. Qualitätskontrolle und Auswertung vorliegender Messdaten 27

2.5. Mögliche Einflussfaktoren auf die Qualität der Messungen 31

2.6. Statistik 32

2.7. Datenschutz, ethische Aspekte der Studie und Partizipation 33

3. ERGEBNISSE 34

3.1. Teil I - Qualitätskontrolle von N2MBW Messungen bei „wheezern“ im Vorschulalter 35

3.2. Teil II - Der LCI als Parameter für die Lungenfunktion von „wheezern“ 48

3.3. Ausblick: Der LCI im Vergleich zu FEV1 in der Gruppe der „wheezer“ 53

3.4. Zusätzliche Ergebnisse.....54

3.5. Partizipation des Kindes und die N2MBW Messung 56

4. DISKUSSION.....58

4.1. Diskussion der Ergebnisse Teil I – Die Qualität von N2MBW Messungen im Vorschulalter 58

4.2. Diskussion der Ergebnisse Teil II - Der LCI in der Diagnostik von „*wheeze*“.....66

4.3. Diskussion der Methode.....71

4.4. Partizipation des Kindes und die N2MBW Messung 74

4.5. Konsequenzen für die ALLIANCE Studie aus dieser Arbeit.....75

ZUSAMMENFASSUNG.....76

LITERATUR.....77

ANHANG.....83

DANKSAGUNG.....92

LEBENSLAUF.....93

A B B I L D U N G E N

Abbildung 1 Aufgezeichnete Kurven einer N2MBW Messung mit gleichmäßigem Verlauf.....25
Abbildung 2 Beispiel einer Atmemzugskurve für die Qualitätsprüfung.....26
Abbildung 3 Darstellung der Gründe für das Verwerfen einer N2MBW Messung.....28
Abbildung 4 Flussdiagramm. Stichprobengröße und analysierte N2MBW Messungen......34
Abbildung 5 Flussdiagramm. Vorliegende und akzeptierte Messungen.....36
Abbildung 6 Gestapeltes Säulendiagramm. Verteilung von benoteten Versuchen in den Zentren.....37
Abbildung 7 Gestapeltes Säulendiagramm. Verteilung von verworfenen Versuchen in den Zentren.....39
Abbildung 8 Gestapeltes Säulendiagramm. Verteilung der Qualitätskategorien in den Zentren.....40
Abbildung 9 Gestapeltes Säulendiagramm. Verteilung der Messqualität pro Messjahr......41
Abbildung 10 Gestapeltes Säulendiagramm. Verteilung der Qualität nach Alter.....42
Abbildung 11 Gestapeltes Säulendiagramm. Verteilung der Messqualität in der Studienpopulation.....43
Abbildung 12 Boxplots. Verteilung des LCI für gesunde Kontrollen und „wheezer" pro Zentrum......46
Abbildung 13 Boxplots. Verteilung des LCI für gesunden Kontrollen und „wheezer"......48
Abbildung 14 Flussdiagramm. N2MBW Messungen für Analysen hinsichtlich eines klinischen Nutzens.....49
Abbildung 15 Boxplots. Verteilung des LCI für gesunde Kontrollen und „wheezer"......50
Abbildung 16 Boxplots. Verteilung der FRC in Liter für gesunde Kontrollen und „wheezer".....51
Abbildung 17 Boxplots. Verteilung des LCI-Wertes für „wheeze" Phänotypen......52
Abbildung 18 Boxplots. Verteilung des LCI-Wertes für Risikoklassen (Asthmaampel).....53
Abbildung 19 ROC Kurve zur Darstellung der Sensitivität für die Parameter LCI. und FEV1.....54
Abbildung 20 Gestapeltes Säulendiagramm. Ergänzung: Verteilung der Qualität nach Alter.....54
Abbildung 21 Boxplots. Die Verteilung der LCI-Werte in den Zentren (Q1 und Q2)......56
Abbildung 22 Raumgestaltung im Zentrum Lübeck......57

T A B E L L E N

Tabelle 1 Herkömmliche Methoden gegenüber N2MBW für die Messung der Lungenfunktion. 16
Tabelle 2 Referenzen für die Abweichung und den Referenzversuch einer N2MBW Messung. 29
Tabelle 3 Teil I: Studienpopulation der Vorschulkinder mit N2MBW Messungen in den Zentren..... 36
Tabelle 4 Gründe für das Verwerfen von Versuchen..... 38
Tabelle 5 N2MBW Messungen in Qualitätskategorien..... 39
Tabelle 6 Teil I: Studienpopulation der Vorschulgruppe nach Testjahr. 41
Tabelle 7 Abweichung des LCI von einem Versuch zum Referenzversuch. 44
Tabelle 8 Abweichung des LCI eines Versuchs zum LCI (arithmetisches Mittel) der Messungen. 44
Tabelle 9 Der Variationskoeffizient (CV%) des LCI Wertes innerhalb einer Messung..... 45
Tabelle 10 Die Verteilung der LCI-Werte und CV% in den Zentren (Q1)..... 47
Tabelle 11 Teil II: Die Schnittpopulation von gesunden Kontrollkindern und „wheezern“..... 49
Tabelle 12 Die Verteilung der LCI-Werte und CV% in den Zentren (Q1+Q2). 55

A B K Ü R Z U N G E N

ALLIANCE	*„All Age Asthma Cohort"*
ATS	*American Thorax Society*
CV%	*„coefficient of variation*" (Variationskoeffizient) in Prozent
C-ACT	*„Asthma Control Test"* für Kinder
DZL	Deutsches Zentrum für Lungenforschung
ERS	*European Respiratory Society*
EVW	„*episodic viral wheeze*" (engl.: episodesches virales *„wheeze"*)
FEV1	relative Einsekundenkapazität
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GINA	*„Global Initiative for Asthma" (*Hrsg. der internationalen Asthma Leitlinie)
ICS	„*inhaled cortico steroid*" (engl.: inhalatives Kortikosteroid)
KG	Körpergewicht
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LCI	*„lung clearance index"* (Messwert der N2MBW Messung)
MBW	Gasauswaschverfahren
MTW	„*mutliple trigger wheeze*" (engl.: *„wheeze"* über multiple Faktore ausgelöst)
N_2	Stickstoff
N2MBW	N_2-Gasauswaschverfahren
O_2	Sauerstoff
PEF	„*peak exspiratory flow"*, maximaler exspiratorischer Spitzenfluss
ROC	„*receiver operating characteristic*"
AUC	„*area under the curve*",
SABA	„*short-acting ß$_2$-agonist"* (engl.: Kurzwirksamer ß$_2$-Agonist)
SF_6	Schwefelhexafluorid
SF6MBW	SF_6-Gasauswaschverfahren
SOP	Standing operating procedure (interne Leitlinie)
TO	„*turn over"* (Der LCI-Wert wird als Index in TO angegeben.)

1. EINLEITUNG

1.1. Definition Asthma

Die *Global Initiative for Asthma (GINA)* definiert in ihrer letzten Leitlinienversion die Erkrankung Asthma wie folgt:

„*Asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by chronic airway inflammation. It is defined by the history of respiratory symptoms such as wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time and in intensity, together with variable expiratory airflow limitation*." [1]

In der deutschen Leitlinie *Asthma* aus dem Jahr 2020 wurde diese Definition wie folgt übernommen:

„Asthma ist eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist. Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten zeitlich und in ihrer Intensität variierender Symptome, wie Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten, sowie durch eine bronchiale Hyperreagibilität." [2]

In dieser Arbeit wird ausschließlich auf das Asthma bronchiale im Kinde- und Jugendalter Bezug genommen.

1.2. Epidemiologie

Asthma ist als häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter eine der Herausforderungen in der aktuellen globalen Gesundheitssituation [3]. Weltweit liegt die Prävalenz von Asthma bei bis zu 18% [1].

In Deutschland sind etwa eine halbe Million Kinder von Asthma betroffen. Insgesamt wurde von der KiGGS Studie über eine 12-Monatsprävalenz von 4% und bei Jungen von 5% gegenüber 3% bei Mädchen berichtet. [4]

Die Lancet Kommission [5] und eine internationale Taskforce der ERS [6] kritisierten die Unter- und gleichzeitig die Überdiagnostik der heterogenen Erkrankung Asthma im Kindesalter. Dabei spielen zum einen eine schwierige Symptombeschreibung der Betroffenen für die klinisch gestellte Diagnose eine Rolle und zum anderen die Limitation an sensitiven Messmethoden zur Diagnosesicherung, wenn der Verdacht besteht [7]. Präzise Diagnosemethoden werden im klinischen Alltag insbesondere für das Vorschulalter daher dringend gebraucht.

1.3. Das Problem Asthma im Vorschulalter – Was ist „wheeze“?

Im Vorschulalter (≤ 5 Jahre) können Kriterien für die Diagnose Asthma bronchiale nicht immer sicher gestellt werden und in der deutschen Sprache wird bei asthmatischen Krankheitsbildern daher symptombasiert von *episodischer Atemwegsobstruktion* [2] oder von *rezidivierender obstruktiver Bronchitis* gesprochen [8]. In anglosächsischem Sprachraum und in deutschen medizinischen Fachkreisen ist die Rede von „*wheeze*“[1] [1,9]. Eine eindeutige deutsche Übersetzung gibt es nicht [10]. Genau genommen ist „*wheeze*“ keine Diagnose, sondern eines der hörbaren Atemgeräusche ausgehend von den unteren Atemwegen und ein Hauptsymptom von Asthma [6]. Vergleicht man die internationale (GINA) und die deutsche Leitlinie, entspricht „*wheeze*“ im Deutschen am ehesten dem „Giemen“ oder dem Ausdruck „pfeifende Atemgeräusche“ [1,2]. In dieser Arbeit meint der Begriff „*wheezer*“ diejenigen Kinder, die asthmatische Beschwerden im Vorschulalter zeigten und für die damit der Verdacht auf ein Asthma bestand.

Bis zu 50% der Kinder erleben eine „*wheeze*“ Episode bis zu ihrem 6. Lebensjahr [11] und dies zeigte sich in den USA als häufiger Vorstellungsgrund in der Notaufnahme [12].

Symptombasiert lassen sich zwei Phänotypen von „*wheeze*“ im Vorschulalter beschreiben. Unter dem sogenannten „*episodic viral wheeze*“ (engl.: episodisches virales „*wheeze*“; *EVW*) versteht man asthmatische Beschwerden, die hauptsächlich mit Infekt der Atemwege auftreten. Bei „*Multiple trigger wheeze*“ (engl.: über verschiedene Faktoren ausgelöstes „*wheeze*“; *MTW*) treten Symptome unabhängig von Infekten auf, insbesondere bei Nacht oder unter körperlicher Belastung. [1]

Klinisch und therapeutisch relevante Charakteristika dieser Gruppen sind noch nicht vollständig verstanden, teilweise überlappend und aktuell Gegenstand der Forschung [13].

Hinzu kommt, dass nicht jeder „*wheezer*“ später im Schulalter die Kriterien für ein Asthma erfüllt [1]. Das kann unter anderem auf einen Rückgang der Beschwerden zurückgeführt werden (Remission). Außerdem können diagnostische Kriterien für „*wheezer*“ unter einer schon begonnenen Asthmatherapie normal ausfallen (wie z.B. der Befund einer Spirometrie [1,14]). Für die Diagnostik und frühzeitige Therapie für „*wheezer*“ stellt sich somit die zentrale Frage „*Wer entwickelt(e) ein Asthma und wie kann das im Vorschulalter festgestellt werden*?“.

[1] Nach GINA (2021): „Wheezing is a high pitched noise which comes from the chest and not the throat.”[1]

1.4. Diagnostik von asthmatischen Erkrankungen

Die klinische Diagnose Asthma bronchiale stützt sich pathophysiologisch auf

1) variable, reversible Obstruktion der Atemwege und/oder

2) bronchiale Hyperreagibilität.

Anamnese, klinische Symptome (Husten, Brustenge sowie anfallsartige Atemnot) und Auskultation (Giemen, Pfeifen, Brummen) sind neben der Lungenfunktionsprüfung die Grundpfeiler der Diagnostik. In der Praxis ist die Spirometrie und Bodyplethysmographie als diagnostischer Goldstandard im Vorschulalter nicht verlässlich durchführbar und die Diagnosestellung damit erschwert. [1,2,6]

1.5. Überblick: Lungenfunktionsprüfung

Hinweise auf eine asthmatische Erkrankung in Anamnese und klinischer Untersuchung sollen möglichst über die Lungenfunktionsprüfung gesichert werden.

Zur Quantifizierung von *Obstruktion* kommen neben der Bodyplethysmographie und Spirometrie die Peak Flow Messung und Impedanzmessung als diagnostische Mittel in Frage [6]. Eine Obstruktion kann reversibel, also umkehrbar sein. Über die Gabe von Medikamenten, die erweiternd auf die Atemwege wirken, kann diese *Reversibilität* untersucht werden. Die *Variabilität* von Obstruktion kann über den longitudinalen Vergleich von Messwerten getestet werden. [1]

Belüftungseffizienz (limitiert zum Beispiel aufgrund obstruktiver Veränderungen) kann über Gasauswaschverfahren („*multiple breath washout*“, MBW) gemessen werden. Im Folgenden ist die Methode unter Verwendung von Sauerstoff (O_2) und Stickstoff (N_2) gemeint („*nitrogen multiple breath washout*“; N2MBW).

Die Messung der *bronchialen Hyperreagibilität* kann über direkte sowie indirekte Provokationstestungen erfolgen [6], soll aber in dieser Arbeit nicht weiter ausgeführt werden.

Insgesamt steht bei den flächendeckend eingesetzten Diagnoseverfahren eine hohe Spezifität gegenüber einer niedrigen Sensitivität [15].

Leitlinien betonen eine kinderfreundliche Umgebung und einen altersangemessenen Umgang für eine erfolgreiche Durchführung aller Methoden [16,17].

1.5.1. Spirometrie und Bodyplethysmographie

Diese Verfahren stellen im klinischen Alltag die klassischen Messungen dar und werden im allgemeinen Sprachgebrauch als „Lungenfunktion“ bezeichnet. Spirometrie leitet sich von dem Begriff *spirare* (lat. für *atmen*) ab [18]. In Ruheatmung und mit forcierter Ex- sowie Inspiration werden Werte für das Tidalvolumen (Atemzugvolumen), in- und expsiratorisches Reservevolumen, Residualvolumen und Fluss gemessen. Die *Bodyplethysmographie* ermöglicht die Messwerte in ein Verhältnis zu der gesamten Lungenkapazität zu setzen. Dies geschieht über eine Gaskammer, die die Messung der Residualkapazität erlaubt. Relevant in der Diagnostik von Asthma bronchiale ist insbesondere die relative Einsekundenkapazität (FEV1) sowie der Tiffeneau Index (FEV1/FVC), denn erniedrigte Werte geben Hinweise auf eine Obstruktion. [19] Periphere Lungenstrukturen machen 95% des Lungenvolumens aus [20] und sind bei asthmatischen Erkrankungen betroffen, werden aber nicht hinreichend über diese Methoden der Lungenfunktionsmessung erfasst [21].

Als Bronchospasmolysetest bezeichnet man die Untersuchung der *Reversibilität* einer Obstruktion nach Gabe eines bronchienerweiternden Medikamentes wie Salbutamol („*short-acting* β_2*-agonist*“, SABA). Dazu wird vor Gabe und danach eine Spirometrie durchgeführt. [6]

Das Befolgen der Atemkommandos ist notwendig für eine erfolgreiche Messung. Vorschulkinder können lange oder stark ausatmen, aber die notwendige Kombination aus beidem für verwertbare Messwerte fällt häufig schwer [16]. Ängstlichkeit oder Verweigerung spielen neben der Motivation des Kindes zur Kooperation eine wichtige Rolle. Auch bei erfolgreicher Durchführung kann der Tiffeneau-Index bei Kindern im Vorschulalter oft nicht interpretiert werden und kann nicht zur Quantifizierung von Obstruktion herangezogen werden. [2]

Werte einer Spirometrie und Bodyplethysmographie werden in Prozent des Sollwertes angegeben. Für die Berücksichtigung der Variabilität von Messwerten im Zuge der Entwicklung des Kindes werden sogenannte z-scores in der Pädiatrie empfohlen. Ein z-score steht für ein Perzentil für den jeweiligen Messwert (z.B. z-score = (-)1,645 entspricht der 5. Perzentile) und gibt die Abweichung zum Sollwert in Standardabweichungen an. Ein negativer z-score unterhalb der 5. Perzentile gilt als auffälliger Befund. [16,22]

1.5.2. Weitere Lungenfunktionsmessungen

Die mechanischen Eigenschaften des Respirationstraktes können über Oszillations- und Unterbrechertechniken untersucht werden und spielen aktuell in der Diagnostik von Asthma eine untergeordnete Rolle. Mangel an Evidenz und Verfügbarkeit führten bisher nicht zu einem routinierten Einsatz dieser Methoden. Es wird angenommen, dass Obstruktion zu einem erhöhten Widerstand und einer erhöhten Trägheit (Impedanz) des Atemtraktes führt und über die genannten Methoden objektiviert werden kann. Messmethoden basieren unter anderem auf Zuführen eines externen Stimulus oder Unterbrechung des Atemflusses zur Druck- und Volumenmessung im Zuge der mechanischen Antwort des respiratorischen Systems. Darüber hinaus kann der maximale exspiratorische Spitzenfluss („*peak exspiratory flow*“, PEF) als Parameter für die Diagnostik in Exspiration bei maximaler Anstrengung in der Spirometrie gemessen werden. Für die Messung der Variabilität der Beschwerden über einen längeren Zeitraum ist diese Messung in der Vergangenheit bei betroffenen Familien zu Hause eingesetzt worden. Dazu wurde ein handliches Gerät mit Mundstück den Familien mitgegeben, genannt Peak-Flow-Meter. Diese Messung spielt laut aktuellen Leitlinien in der Asthmadiagnostik nur noch eine untergeordnete Rolle. Darüber hinaus kann eine allergische Entzündung der Atemwege über die Messung von Stickmonoxid in der Ausatemluft gemessen werden (fraktioniertes exhaliertes Stickmonoxid, FeNO) [2,23].

1.6. Das N_2-Gasauswaschverfahren (N2MBW)

Ventilationsinhomogenität der Lunge und die sich daraus ergebene Belüftungseffizienz kommt bei gesunden und kranken Kindern aufgrund der baumartigen Beschaffenheit der Atemwege zustande [24]. Baumartig meint dabei, dass von den großen Atemwegen bis in die Peripherie (von der Trachea über die Bronchien und Bronchiolen bis zu den Alveolen), die Atemwege nicht exakt symmetrisch angeordnet sind und immer kleiner werden wie Äste bei einem Baum. Daher ist die Belüftung (Ventilation) von Lungenabschnitten im Atmungsprozess nicht gleichmäßig (inhomogen). Sind unterschiedliche Abschnitte der Atemwege von Schleim belegt oder verdickt, wird angenommen, dass sich diese Inhomogenität weiter verstärkt. [25]

Bei einer N2MBW Messung wird (entsprechend der Prä-Oxygenierung vor einer Narkose) unter Zuführen von 100% O_2 mit jedem Atemzug die Gasverteilung im Sauerstoffreservoir der Lunge (funktionelle Residualkapazität, FRC) zugunsten von O_2 verändert. N_2 liegt zu

fast 80% in der Atemluft vor und wird bei diesem Verfahren im Gegenzug für O_2 aus dem Lungenvolumen ausgewaschen. Dieser Prozess wird als „*washout*“ bezeichnet. Das Ergebnis der N2MBW Messung ist ein Index (*„lung clearance index“*, LCI) und gibt die Anzahl der Umsätze („*Turn Over*“, TO) der FRC an, die bis zur vollendeten De-Nitrogenisierung der FRC in Ruheatmung gebraucht wurden. Die FRC wird wie folgt berechnet:

$$\mathbf{FRC = V_{N2} / (C_{initial}-C_{end})}$$

V_{N2} ist die Summe der Integralprodukte von Fluss und Gaskonzentration N_2 über alle Exspirationen eines „*washout*“. C gibt die insgesamt „bewegte“ Gaskonzentration N_2 als Differenz von Start- ($C_{initial}$) und Endkonzentration (C_{end}) im „*Washout*“ an. [26] Die FRC ist abhängig vom Wachstum des Kindes und liegt bei etwa 30 mL/kg KG [27].

Der Lung Clearence Index errechnet sich aus dem kumulativen exspiratorischen Volumen (CEV), in anderen Worten aus dem in Ruheatmung insgesamt „bewegten“ Volumen bis zum Ende des „*washout*“. Das CEV wird durch die FRC (das Volumen, welches insgesamt ausgewaschen oder über mehrere Atemzüge „bewegt“ werden soll) geteilt. [26]

$$\mathbf{LCI_{Versuch} = CEV / FRC}$$

Normwerte für das Vorschulalter lagen zum Zeitpunkt der Arbeit nicht vor.

Definiert ist das Ende eines „*washout*“ als 1/40 der N_2-Startkonzentration. Für die praktische Umsetzung wurde festgelegt, dass eine Messung beendet werden kann, wenn in drei aufeinanderfolgenden Ruheatemzügen die normalisierte N_2-Zielkonzentration von 2,5% erreicht wurde.

Neben N_2 können auch andere Gase, genannt Tracergase (wie SF_6), verwendet werden, die nicht wie N_2 in der Atemluft vorkommen. Dazu wird die Messung um ein Einwaschen vor „*washout*“ ergänzt. Ergebnisse von MBW gemessen mit unterschiedlichen Tracergasen sind nicht gleichzusetzen. [28]

Tabelle 1 zeigt herkömmliche Methoden im Vergleich zu einer N2MBW Messung [19,29].

Tabelle 1 Herkömmliche Methoden gegenüber N2MBW für die Messung der Lungenfunktion.

Methode	*1) Spirometrie* *2) Bodyplethysmographie*	*N2MBW*
Manöver	Forcierte Exspiration	Ruheatmung
Untersuchte Komponente der Pathophysiologie	Obstruktion, Hyperreagibilität (AHR), Volumenmessung, große Atemwege^	Ventilationsinhomogenität, Kleine Atemwege, sehr frühe Veränderungen
Besonderheit bzgl. Alter des Kindes	Vor etwa dem 6. Lbj. bedingt ausführbar (insbesondere ist die forcierte Ausatmung erschwert)	In Ruheatmung ab dem 1. Lbj. *Aktuell liegt keine einheitliche Empfehlung vor [17].*
Qualität, Stand der Implementierung	Standard, in Primär-versorgung nicht flächendeckend verfügbar	Routinierte Forschung
Kosten in EUR [30]	1) 39,8 2) 63,45 + Lyse 79,4	Keine Angabe möglich
Zeit	20 Minuten*	20-45 Minuten [31]*

*Angabe nach Erfahrung des Lungenfunktionsteams der pädiatrischen Pneumologie in Lübeck. ^*Groß* werden Atemwege bis etwa zur 8. Bronchialgeneration bezeichnet [32]. Referenzen sind in Klammern separat angegeben, falls abweichend [19,29]. Lbj. = Lebensjahr.

1.6.1. Qualitätskontrolle von N2MBW Messungen

Aktuell steht zu diesem Zeitpunkt keine Software für eine umfassende Qualitätskontrolle zur Verfügung und Messungen müssen von Messenden selbst auf technische Verwertbarkeit eingehend geprüft werden. Im Rahmen einer multizentrischen Studie über Bronchiektasie zeigte sich, dass Qualitätskontrolle die Testgenauigkeit signifikant verbesserte [33]. Leitlinien für die Qualitätskontrolle von N2MBW Messungen werden für eine praktikable und vergleichbare Anwendung in Studien stetig weiterentwickelt. Auf eine internationale Leitlinie über die N2MBW Messung im Jahr 2013 folgte eine Anpassung für Vorschüler im Jahr 2017 [17,26]. Das Berner Schema für die Benotung der Messqualität basiert auf Empfehlungen für Qualitätskontrolle in multizentrischen Studien [34]. Dieses Schema zeigte sich praktikabel in klinischem Setting in einer Studie an zwei Schweizer Zentren und

konnte die Anzahl qualitativ hochwertiger Messungen deutlich anheben [35]. Immer neue Ergebnisse aus Studien zu technischen Kriterien führen zu neuen Empfehlungen, zum Beispiel für die tolerierte Abweichung von Versuchen innerhalb einer Testreihe (also einer N2MBW Messung) [17].

1.6.2. Aktueller Stand der Forschung von N2MBW Messungen

Die Methode wurde zum ersten Mal in den 1940 beschrieben [36] und Daten von N2MBW Messungen im Vorschulalter folgten im Jahr 1985 [37]. Die Weiterentwicklung zugunsten einer kindgerechteren Durchführung der MBW Messung ermöglichte für bis zu 80% der Vorschulkinder eine erfolgreiche N2MBW Messung in weiteren Studien. Eine erfolgreiche Messung wurde nicht einheitlich definiert und alle Studien untersuchten hauptsächlich Kinder mit der Erkrankung Mukoviszidose (CF). [17]

Aktuell ist die Methode nur an hochspezialisierten pädiatrisch-pneumologischen Zentren verfügbar [38–40]. Erste N2MBW Daten von „*wheezern*“ im Vorschulalter von monozentrischen Studien wurden im Jahr 2016 publiziert [41]. Für „*wheezer*“ zeigten sich Messungen in diesen Studien erfolgreich für 24 bis 86% der untersuchten Vorschulkinder [41–43]. Ergebnisse aus Studien mit dem Tracergas SF_6 deuten darauf hin, dass der LCI-Wert für die Unterscheidung von „*wheeze*“ Phänotypen in der Diagnostik eingesetzt werden kann [44,45]. Multizentrische Daten von N2MBW Messungen fehlen, um Aussagen für „*wheezer*“ zu treffen.

N2MBW Messungen von „*wheezern*“ werden in der multizentrischen „*All Age Asthma Cohort*“ Studie (ALLIANCE) in Präsenzvisiten durchgeführt. Das Ziel dieser longitudinalen Beobachtungsstudie ist die Untersuchung von Phänotypen von Asthma bronchiale aller Altersklassen einschließlich „*wheeze*“ [46].

Über die Qualitätskontrolle nach aktuellen Empfehlungen könnten diese multizentrisch erhobenen N2MBW Daten von „*wheezern*“ in der ALLIANCE Studie für aktuelle offene Fragestellungen in der Diagnostik von „*wheeze*“ herangezogen werden.

1.7. Ziel

Ziel dieser Arbeit ist zu untersuchen, ob LCI Daten von qualitätskontrollierten N2MBW Messungen einer multizentrischen Studie für die Phänotypisierung von „*wheeze*“ herangezogen werden können. Eine Überprüfung der multizentrischen Durchführbarkeit im Vorschulalter soll zeigen, ob N2MBW Messungen für die Lungenfunktionsdiagnostik bei Verdacht auf Asthma bronchiale eingesetzt und die aktuelle diagnostische Lücke in dieser Altersgruppe damit weiter geschlossen werden kann.
Es ergaben sich folgende Fragestellungen.

1. Ist die N2MBW-Messung bei Kindern im Vorschulalter im Rahmen der multizentrischen ALLIANCE Studie durchführbar?
    - Wie viele Versuche einer N2MBW Messung in der ALLIANCE Studie erfüllen die technischen Kriterien?
    - Sind Versuche innerhalb einer N2MBW Messung wiederholbar?
    - Ist die Verteilung der LCI-Werte unter den Zentren vergleichbar?

2. Zeigt sich der LCI als klinisch wertvoll für die Diagnostik von „*wheeze*“?
    - Diskriminiert der LCI zwischen gesunden Kontrollkindern und „*wheezern*“?
    - Diskriminiert der LCI zwischen den Phänotypen „*multiple trigger wheeze*“ und „*episodic viral wheeze*“?
    - Diskriminiert der LCI für „wheezer“ zwischen unterschiedlichen Klassen, eingeteilt nach dem Risiko für die Entwicklung von Asthma bronchiale?

2. METHODE

2.1. Material und Messgeräte

Eine Liste der verwendeten Materialien für eine N2MBW Messung findet sich im Anhang. Es lag das offizielle Handbuch zu dem verwendeten Messgerät ECO MEDICS AG EXHALYZER® D der Firma Eco Medics AG (Dürnten, Schweiz) für die Durchführung zugrunde, wenn nicht anders beschrieben [47]. Von 2014 bis 2019 erfolgten Messungen über die Software Spiroware® 3.1 und danach über die Software Spiroware® 3.2 der Firma Eco Medics AG (Dürnten, Schweiz). Bei Umstellung wurden alle Daten in die neue Software importiert. Messungen der Spirometrie und Bodyplethysmographie wurden über MasterScreen Body der Firma CareFusion® (Becton, Dickson and Company, BD®; Software: JLAB, Version: 5.72) durchgeführt.

2.2. Überblick - die All Age Asthma Cohort (ALLIANCE)

Für diese Arbeit lagen Daten von der longitudinalen Beobachtungsstudie ALLIANCE als Teil des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) zugrunde. Die Rekrutierung und Durchführung wurde von Fuchs et al. (2018) sowie im Studienprotokoll der ALLIANCE Studie (Version 3) einschließlich einer Berechnung der Stichprobengröße (Version 1) beschrieben (für weitere Informationen siehe Anhang [48,49]). Ziel der ALLIANCE Studie ist die tiefgreifende Phänotypisierung von Asthma bronchiale sowie deren Vorstufen mit einem Beobachtungszeitraum vom Kindes- bis in das Erwachsenenalter. Dabei sollen Zusammenhänge verschiedener Parameter wie zum Beispiel von Blutwerten bis hin zu Umwelteinflüssen mit Asthma bronchiale untersucht werden. Einen wichtigen Teil stellen Lungenfunktionsmessungen in der ALLIANCE Studie dar. Es kommen unterschiedliche Verfahren zum Einsatz, diese Arbeit untersuchte das Gasauswaschverfahren N2MBW.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanzierte bisher drei Perioden (2011 – 2015; 2016 – 2020; 2021 – 2023) im Rahmen der Förderung Deutscher Gesundheitszentren, hier dem DZL.

Ein positives Votum der Ethikkommission in Lübeck sowie der jeweiligen lokalen Ethikkommission liegt vor (siehe Anhang Nr. 1). Die ALLIANCE Studie ist registriert (clinicaltrials.gov; NCT02496468) [46,50].

2.3. Studienpopulation der ALLIANCE Studie

2.3.1. Einschlusskriterien für „wheezer“

Fortlaufend werden Kinder ab einem Alter von 6 Monaten in die ALLIANCE Studie eingeschlossen. In Frage kommen dabei Kinder mit der Diagnose *„wheeze“ (*bis 5 Jahre*)* und Kinder mit ärztlich diagnostiziertem Asthma (ab 6 Jahre) sowie einem pathologischen Befund in der Spirometrie (modifiziert nach GINA, 2012 [51]). Dazu kommen gesunde Kontrollkinder. Einschlusskriterien für die ALLIANCE Studie darüber hinaus sind [50]:

(1) Geburt ≥ 37. Schwangerschaftswoche
(2) Aktives und passives Sprachverständnis der deutschen Sprache
(3) Einverständnis der Eltern sowie des Kindes ab 8 Jahren
(4) Kein Fieber (mindestens 38,5°C, rektal gemessen) in 2 Wochen und kein Infekt in 4 Wochen vor Einschluss

2.3.2. Gesunde Kontrollpopulation

Gesunde Kontrollen werden passend zu Alter und Geschlecht der Fälle in den genannten Zentren eingeschlossen. Grund des stationären Aufenthaltes der gesunden Kontrollen an den jeweiligen Universitätskliniken sind z.B. kurze chirurgische Eingriffe. Als Voraussetzung für den Einschluss als gesunde Kontrolle darf keine Grunderkrankung (insbesondere der Lunge) vorliegen. Es darf zudem keine Einnahme von Steroiden oder Leukotrienantagonisten in den vorangehenden vier Monaten erfolgt sein. Allergische Rhinokonjunktivitis sowie Neurodermitis als atopische Erkrankungen ist kein Ausschlusskriterium.

2.3.3. Studienausschluss

Zu einem Ausschluss aus der ALLIANCE Studie führen zum Beispiel Lungen- sowie Herzerkrankungen, pulmonale Auffälligkeiten in der Neonatalperiode, immunologische Erkrankungen (inklusive Organtransplantation) sowie Entwicklung oder Stoffwechsel beeinträchtigende Erkrankungen.

2.3.4. Studienablauf der ALLIANCE Studie

Auf Einschlussvisiten folgen Follow-up Erhebungen in Präsenz oder über Telefoninterviews nach 12 Monaten. Präsenzvisiten finden nach einem einheitlichen Schema statt (jährlich bis zum Alter von einschließlich 4 Jahren, ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Abstand von

3 Jahren ([49,50], für weitere Informationen siehe Anhang). Interne Leitlinien für den Ablauf von Präsenzvisiten gewährleisten eine multizentrische Vergleichbarkeit. Klinische sowie epidemiologische Daten werden anhand von Fragebögen an Visiten generiert. Fragen bei Einschlussvisite (Basisfragebogen) beinhalten Informationen unter anderem zu Schwangerschaft und Geburt, zu Lebensstil und -umständen sowie Informationen über die bestehende Asthmaerkrankung wie Risikofaktoren, aktuelle Therapie, atopische Komorbiditäten, Symptome und Verlauf.

Der Fragebogen für Studienvisiten zur Verlaufskontrolle (Follow-up Fragebogen) bezieht sich auf den aktuellen Gesundheitsstatus und akute Ereignisse sowie Therapie der vorangegangenen 12 Monate. Er enthält zudem Fragen aus dem „*Asthma Control Test*" für Kinder (C-ACT), der den aktuellen Symptomstatus über einen Score ermittelt. Ab einem Score von 20 liegt ein kontrollierter Status vor [52,53]. Persönliche konstante Informationen traten in den Hintergrund (z. B. Verlauf der Geburt). Für diese Arbeit relevante Fragestellungen sind in Anhang Nr. 4 aufgeführt.

Für jede Präsenzvisite (Einschlussvisite und Follow-up Visiten) ist eine N2MBW Messung vorgesehen. Ergebnisse und Daten der Studienvisite (Datum, Größe, Gewicht, Geschlecht und Alter) als wichtige Informationen für eine N2MBW-Messung werden in der zentralen Datenbank (WebSpirit; 2mt® Software) pseudonymisiert gespeichert.

2.3.5. Subpopulation dieser Arbeit: N2MBW Messungen und „wheeze"

Untersucht wurde in dieser Arbeit die Gruppe der *„wheezer"* an allen teilnehmenden Zentren für den pädiatrischen Arm. Hinzu kamen gesunde Kontrollkinder, für die laut Studienprotokoll bei Einschluss eine N2MBW Messung vorgesehen war. Kriterien der ALLIANCE Studie [46,49] wurden für die Analyse von N2MBW Messungen in dieser Arbeit wie folgt ergänzt (Ergänzung **hervorgehoben**):

(1) Diagnose *„wheeze"* (definiert über mindestens zwei stattgehabte obstruktive Bronchitiden im Alter <6 Jahre)
(2) Gesundes Kontrollkind (definiert über niemals obstruktive Bronchitis oder Asthma bronchiale erlitten)
(3) mindestens eine **N2MBW Messung** vorliegend

Es wurden für „*wheezer*" zwei Phänotypen unterschieden, EVW und MTW. Für EVW mussten wiederkehrendes Vorkommen der Symptome zu bestimmten Zeitpunkten, häufige Assoziation mit Infekten der oberen Luftwege sowie Symptomfreiheit zwischen den

Episoden gegeben sein. MTW wurde definiert über ein Auftreten der Symptome durch unterschiedliche Auslöser, auch zwischen den Episoden z.B. im Schlaf oder bei körperlicher Aktivität. [51]

Für die Überprüfung der Durchführbarkeit von N2MBW Messungen in der Vorschulgruppe (Teil I dieser Arbeit) wurden Kinder mit der Diagnose „*wheeze*“ und gesunde Kontrollkinder eingeschlossen, für die im Alter <6 Jahre (Vorschulalter) eine N2MBW Messung vorlag. Damit ergaben sich folgende Einschlusskriterien für den Teil I dieser Arbeit (Besonderheit **hervorgehoben**):

(1) Alter des Kindes zwischen 6 Monate und <6 Jahre bei Einschluss
(2) Diagnose *„wheeze“* (definiert über ≥2 stattgehabte obstruktive Bronchitiden) oder gesundes Kontrollkind (definiert über niemals obstruktive Bronchitis erlitten)
(3) mindestens eine N2MBW Messung (**unabhängig der Qualität**)
(4) *Vorschulgruppe*: Alter des Kindes **1 bis <6 Jahre bei N2MBW Messung**

Für die Prüfung der klinischen Relevanz des LCI für die Diagnostik von „*wheeze*“ und Phänotypen (Teil II dieser Arbeit) wurde jede **erste** und nur eine N2MBW Messung im Querschnitt analysiert, die strengen Qualitätskriterien entsprach (Kategorie Q1, siehe S.28). Von gesunden Kontrollkindern und „*wheezern*“, die zum Messzeitpunkt das Schulalter erreicht hatten, wurden Messungen für diese Querschnittsanalyse berücksichtigt. Gesunde Kontrollkinder erhalten nur bei Einschluss, *„wheezer“* auch in jeder Follow-up Visite in Präsenz eine N2MBW Messung. Damit ergaben sich die folgenden Kriterien für den Teil II dieser Arbeit (Besonderheit **hervorgehoben**):

(1) Alter der *„wheezer“* zwischen 6 Monate und <6 Jahre bei Einschluss
(2) Alter der gesunden Kontrollkinder bis 18 Jahre bei Einschluss und Messung
(3) Eine erste N2MBW Messung im Studienverlauf, akzeptiert nach **strenger Qualitätsprüfung** (Kategorie Q1, siehe S.28)
(4) *Schnittpopulation*: Alter bei Messung für beide Gruppen zwischen **1 und 18 Jahre**

Die Qualitätskontrolle wurde im Rahmen dieses Projekts zentral für alle teilnehmenden Zentren und retrospektiv an allen vorhandenen N2MBW Messergebnissen für den pädiatrischen Arm bis zum Stichtag 30. September 2020 im DZL-Büro in Lübeck vorgenommen. Für alle Messungen im Vorschulalter wurde die Messqualität sowie Einflussfaktoren von einer Person weiter ausgewertet. In einem finalen Schritt wurde die

Aussagekraft des LCI für die Unterscheidung von *krank* und *gesund* sowie Phänotypen und verschiedenen Krankheitsverläufe in einer Querschnittsanalyse überprüft.

In der ALLIANCE Datenbank liegt für die Phänotypen EVW und MTW eine Variable basierend auf den oben beschriebenen Definitionen vor. Der klinische Verlauf in den 12 Monaten vor Messung wurde anhand der sogenannten *Asthmaampel* klassifiziert. Die *Asthmaampel* wurde im Zuge der ALLIANCE Studie entwickelt und definiert vier Risikolassen für das Vorliegen von Asthma bronchiale (siehe Tabelle 2). Sie wird mit Fragebogenitems über Symptomatik und Therapie berechnet und dabei wird nicht auf herkömmliche Messmethoden der Lungenfunktion zurückgegriffen. Eine Einteilung ist für jede Visite von „*wheezern*" verfügbar. Relevante Teile des Fragebogens für die Phänotypisierung und die *Asthmaampel* sind im Anhang Nr. 4 aufgeführt. Angaben beziehen sich auf die 12 Monate vor der N2MBW Messung.

Tabelle 2 Die Risikoklassen der „Asthmaampel".

RISIKOKLASSE	**BEDEUTUNG**
Klasse 4	**Asthma sicher.** - Therapie mit ICS über 5 Monate - Therapie mit Biologika^ - Exazerbation (stationärer Aufenthalt, ärztliche Notfallvisite oder Therapie mit systemischen Steroiden) - Mindestens 3 „*wheeze*" Episoden* - Unkontrollierter Asthma Status nach GINA [1] Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein.
Klasse 3	**Asthma wahrscheinlich (wechselhaft).** - Therapie mit ICS über 2-4 Monate - Ein bis 2 „*wheeze*" Episoden* Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein.
Klasse 2	**Asthma möglich, aber nicht eindeutig (unklar).** - Symptome traten auf oder eine Einnahme von Asthmamedikamenten ist erfolgt, die nicht über oben genannte Kriterien abgedeckt werden.
Klasse 1	**Remission.** - Keine Symptome - Keine Asthmamedikation - Kein gesundes Kontrollkind
Klasse 0	gesundes Kontrollkind

Alle Angaben beziehen sich auf die letzten 12 Monate. ICS = Inhalatives Kortikosteroid. *(definiert über Salbutamolinhalation >2 Tage/Woche) ^Biologika = Medikamente zur Therapie insbesondere von Asthma bronchiale, vornehmlich monoklonale Antikörper (z.B. Anti-IgE, Omalizumab). Fragebogenitems zu den jeweiligen Kriterien finden sich in Anhang Nr. 4.

2.3.6. Durchführung der N2MBW Messungen in der ALLIANCE Studie

Die fortlaufend durchgeführte N2MBW Messung umfasst in der ALLIANCE Studie mehrere Schritte, die seit Beginn über eine interne SOP festgelegt sind. Systemeinstellungen werden geprüft sowie das Gerät und Materialien kalibriert. Werte werden auf einem Dokumentationsbogen notiert und in der Software Spiroware® gespeichert. Vor Beginn müssen Druckluft- und Sauerstoffzufuhr gewährleistet sein. Eine vollständige Kalibration umfasst die Umgebung mit Luftdruck und aktueller Raumtemperatur, gefolgt von einer Fluss- sowie Kanalkalibration des Gerätes vor jeder Messung. Eine Prüfung und gegebenenfalls *Synchronisation des Fluss/Kanal-Signals* (Signalsynchronisation) wird einmal monatlich durchgeführt und jährlich findet eine Wartung durch den Gerätehersteller statt. Bei der Kalibration ist auf die korrekte Verwendung der Materialien je nach Körpergewicht zu achten (Totraumreduzierer „Set 2“ bei Körpergewicht >15kg KG und „Set 3“ >35kg KG). Eine genaue Darstellung mit Bildmaterial ist im Handbuch zu finden [54] und eine genaue Materialliste ist in Anhang Nr. 5 aufgeführt.

Für eine erfolgreiche Messung muss nach Erstellen der elektronischen „Akte“ für die oder den Teilnehmer, das Geburtsdatum, die Größe und das Gewicht in die Software Spiroware® korrekt eingetragen und für jede Messung aktualisiert werden.

Eine Hürde für die retrospektive Qualitätskontrolle von multizentrischen Daten stellte für dieses Projekt die Pseudonymisierung dar. Aufgrund der Speicherung personenbezogener Daten in der digitalen „Akte“ des oder der Teilnehmenden in der Software mussten diese in der Software pseudonymisiert neu erstellt und Messungen unter diesem Pseudonym mit Rohdateien neu eingeladen werden. Dies ist für das Zeitmanagement bei einer Dauer von 2-3 Minuten pro Versuch bei einer großen Datenmenge von sehr großer Bedeutung.

Für die Durchführung der Messung wird ein Totraumreduzierer und eine Spirette in einen Flussmesskopf eingeführt, ein CO_2-Kapnographie-Messmodul und ein O_2-Messmodul mit einem Nafion-Messschlauch angebracht. Ein Mundstück mit Bakterienfilter wird in den Flussmesskopf gesteckt. Die Messung von O_2- und CO_2-Gehalt erfolgt über Infrarot-Absorptionstechnologie und Fluss sowie molekulare Masse des Gasgemisches in der Ausatemluft werden über eine Ultraschallsonde gemessen. Die N_2-Konzentration in der Ausatemluft wird über die Software aus Werten über O_2 und CO_2 berechnet. [55]

Über die Software Spiroware® werden abweichende Materialeigenschaften verrechnet, zum Bespiel Werte zum materialbedingten Totraum. In der ALLIANCE Studie werden Kinder im Vorschulalter in sitzender Position und mit Nasenklemme getestet. Zur Ablenkung wird

wie empfohlen ein Film gezeigt [56] und über eine zweite Messperson das korrekte Umschließen des Mundstücks mit den Lippen sowie eine gute Durchführung mit einfühlsamen Kommandos unterstützt [17]. Die Software bereitet die Messwerte nach Signalprozessierung als Kurven über die Zeit der Auswaschung auf. Kurven zeigen jeweils Fluss, endexspiratorisches Lungenvolumen (EELV) und den gemessenen CO_2- und O_2-Gehalt sowie den berechneten N_2-Gehalt in der Atemluft für In- sowie Exspiration (Abb. 1).

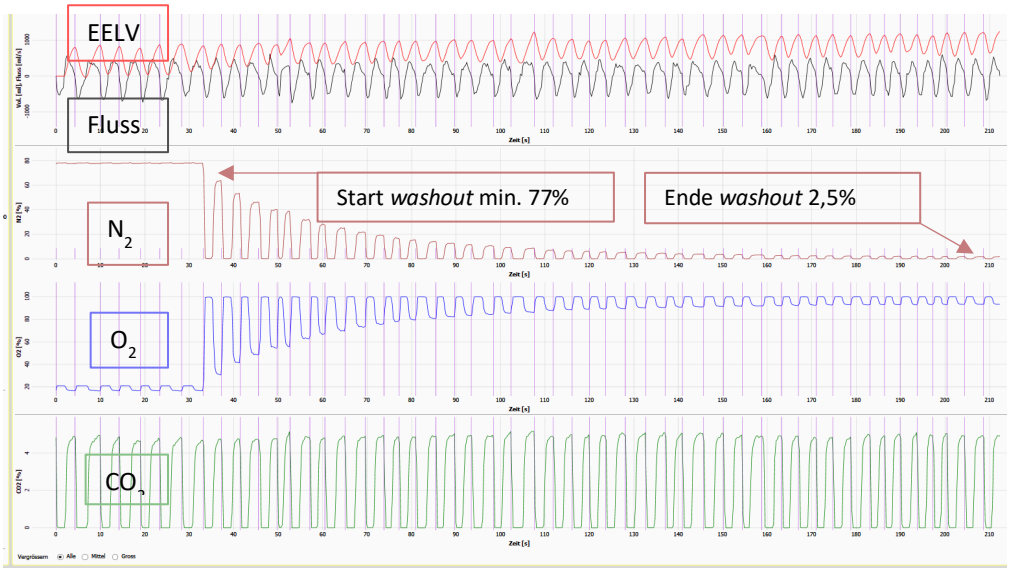

Abbildung 1 Aufgezeichnete Kurven einer N2MBW Messung mit gleichmäßigem Verlauf. EELV = End-exspiratorisches Lungenvolumen. Die Startkonzentration des „washout" ist als genormter Wert bei mindestens 77% für die letzten drei Atemzüge vor „washout" und die N_2-Zielkonzentration <2,5% in drei konsekutiven Atemzügen festgelegt. Dieser Versuch erhält eine gute Note, Note A. Die Abbildung zeigt einen selbst erstellten und modifizierten Screenshot aus der Software Spiroware®.

In der Software werden Messwerte pro Atemzug in einer Tabelle angezeigt. Anhand dieser Übersicht können Start- sowie Endkonzentration von N_2 im *„washout"* kontrolliert werden. In der Kurvenansicht (Abb. 1) lässt sich auch der Verlauf auf Regelmäßigkeit überprüfen. Dazu ermöglicht die Software eine „Zoom-Funktion", um Kurven detailgetreuer darzustellen. Die gesamte Qualitätskontrolle kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht computergestützt durchgeführt werden und muss visuell für jede Messung einzeln erfolgen. Das Tidalvolumen wird als Atemzugskurve dargestellt. Hier lässt sich eine regelmäßige Ruheatmung mit altersentsprechenden Volumina beurteilen (grüner Bereich in Abb. 2).

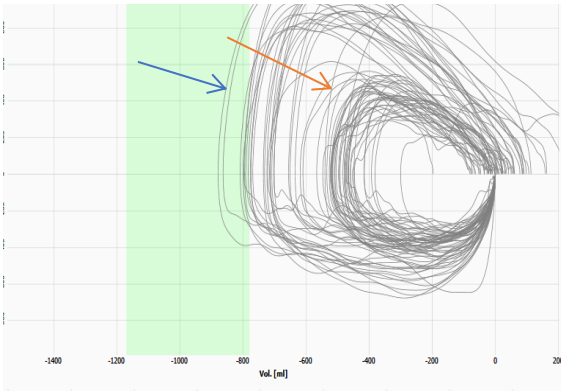

Abbildung 2 Beispiel einer Atmemzugskurve für die Qualitätsprüfung.
Blau: Forcierte Atmung. Orange: Ruheatmung, hier außerhalb des altersentsprechenden Normbereich für das Tidalvolumen (grüner Bereich). Die Abbildung zeigt einen modifizierten Screenshot aus der Software Spiroware®.

Die individuelle Zeit zwischen einzelnen Versuchen pro Messung zur Regeneration der pulmonalen normalen Gasverteilung muss strikt eingehalten werden (mindestens 2 Minuten) [26]und ist in der Software vorgegeben. Die Software ermöglicht über einen visuellen Feedbackmechanismus auch die Kontrolle während der Messung, ob die Ruheatmung dem Normbereich entspricht. Es ist in der ALLIANCE Studie intern festgelegt, dass dieser Feedbackmechanismus nicht eingesetzt wird. Das Kind atmet nach dem eigenen, individuellem Atemmuster.

Es sind folgende Punkte für die Durchführung in der Studienroutine festgelegt. Es sind drei N2MBW Messungen zu jeder Präsenzvisite vorgesehen. Messwerte (hier untersucht werden FRC[1] und LCI) werden pro Versuch in der Software Spiroware® berechnet. Als Richtwert gilt in der ALLIANCE Studie, dass Messwerte innerhalb einer Abweichung von 10% liegen sollten. Anhand der Abweichungen von LCI- und FRC-Werten der Versuche in einer Messsituation wird entschieden, ob genügend Versuche für eine Messung vorliegen oder noch ein Versuch durchgeführt werden muss. Versuche werden nach mindestens 3 aufeinander folgenden Atemzügen manuell beendet und nach fünf regelmäßigen Ruheatemzügen manuell gestartet (anstelle eines automatischen Stopps über die Software). Kurven (siehe Abb.1) werden in der Software nach technische Qualitätskriterien visuell beurteilt und Messungen nach Prüfung der Abweichung und Wiederholbarkeit bewertet.

[1] In dieser Arbeit bezieht sich die genannte FRC immer auf die N2MBW Messungen mit dem genannten Messgerät und Software. FRC-Werte gemessen mit Bodyplethysmopraphie, Helium Dilution Technik oder anderen Geräten sind nicht gleichzusetzen [81].

2.4. Qualitätskontrolle und Auswertung vorliegender Messdaten

Im Folgenden wird die visuelle Qualitätskontrolle und das Notenschema zur Beurteilung eines jeden Versuchs einer N2MBW-Messung dargestellt. Darüber hinaus wird die Auswertung hinsichtlich der Fragestellungen dieser Arbeit beschrieben. Die Qualitätskontrolle der N2MBW Messung im Vorschulalter erfolgte in drei Schritten.

2.4.1. Schritt 1: Benotung auf Versuchsebene

Für die Benotung der einzelnen Versuche pro Messung wurden im ersten Schritt Kriterien gemäß der Konsensus Papiere international führender Fachgesellschaften (*European Respiratory Society*, ERS und *American Thorax Society*, ATS) sowie das Berner Bewertungsschema in der Stichprobe angewendet [17,26,34,35,57].

Demnach erhält ein guter Versuch, der alle technischen Kriterien erfüllt die Note A, B oder C, ein fraglicher Versuch bei unregelmäßigem Atemmuster die Note D und ein Versuch mit der Note F wird verworfen. Eine Tabelle mit genauen Definitionen der einzelnen Noten wurde von Frauchiger et al (2021) beschrieben und Qualitätskriterien sind im Folgenden zusammengefasst (siehe auch Abbildung 1) [35]:

- Verlauf von Fluss- und Volumen (EELV) -Kurve,
- N_2-Kurve regelmäßig und im reziproken Einklang mit der O_2-Kurve,
- CO_2 ist nicht kontinuierlich innerhalb 4 bis 6%,
- Ruheatmung regelmäßig und Tidalvolumen entsprechend 10-15mL*kgKG.

Technische Kriterien entscheidend für die Note F (verwerfen) sind im Folgenden dargestellt. Versuche mit Note A-C oder D zeigen keines dieser 4 Auffälligkeiten [35].

1. Startkonzentration ≥77% N_2 in drei Atemzügen vor *„washout“*,
2. Keine Leckage (zu erkennen als deutliche Spikes in der N_2-Kurve, plötzlicher und deutlicher Anstieg der N_2-Konzentration, ausbleibendes Erreichen der Zielkonzentration über sehr viele Atemzüge, N_2-Kurve isoliert nicht plausibel, z.B. Verlauf negativ),
3. „*End-of-Test*“ Kriterium: Mindestens 3 Atemzüge in Folge müssen unter der normalisierten N_2-Zielkonzentration von 2,5% für ein korrektes Beenden liegen
4. Falls eine Signalstörung an typischen Spikes der N_2-Kurve zu erkennen ist, musste der Versuch korrigiert werden. Ohne Korrektur kann ein Versuch nicht akzeptiert werden. Das Vorgehen der Korrektur wird auf Seite 26 beschrieben.

Zur Veranschaulichung finden sich in Abbildung 3 Beispiele und ein Versuch mit Note F. Eine Korrektur bei unzureichender Signalsynchronisation (siehe Abb. 3, Typ 4) wurde durchgeführt, wenn notwendig. Dazu wurde für die Messung eine Rohdatei (genannt „A-Datei“) eines Versuchs mit regelmäßigem Atemmuster in der Software eingespielt, um dann an 5 Atemzügen die Synchronisierung gemäß der Anleitung im Handbuch [54] und nach eingehender Rücksprache des Herstellers nachträglich zu korrigieren. In der pseudonymisierten elektronischen „Akte“ der Teilnehmenden werden die Rohdaten aller Versuche pro Messung unter korrigierten Bedingungen wieder eingespielt. (Menüauswahl bei Einladen der Rohdaten war „*Einstellungen aus der A-Datei ausser Offsets verwenden*“).

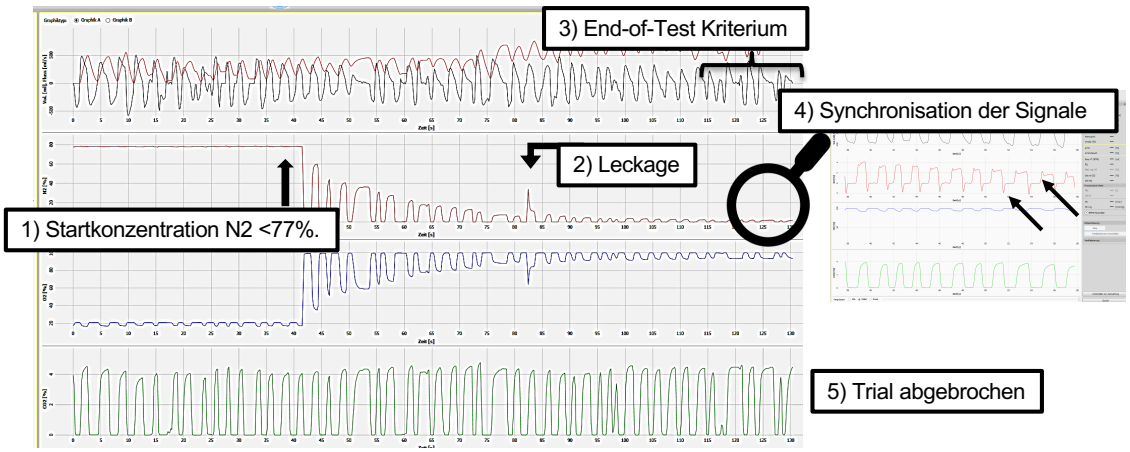

Abbildung 3 Darstellung der Gründe für das Verwerfen einer N2MBW Messung
Typ 1) bis 3) sowie 5) führen zum Verwerfen eines Versuchs. Typ 4) wird verworfen, wenn keine Korrektur nachträglich erfolgen kann. Die Abbildung zeigt selbst erstellte Screenshots aus der Software Spiroware®, modifiziert zur Darstellung der Gründe, die zum Verwerfen einer Messung führen.

2.4.2. Schritt 2: Beurteilung der Wiederholbarkeit

Eine N2MBW Messung ist eine Testreihe aus mehreren Versuchen. Für das Ergebnis einer Messung wurde in dieser Arbeit der LCI als arithmetisches Mittel aus allen Versuchen berechnet. In die Berechnung durften nur Versuche eingehen, die technische Kriterien erfüllten. Mit einer Analyse der Abweichung von Versuchen einer Messung sollte neben der Validität eine möglichst hohe Verlässlichkeit des Testergebnisses erzielt werden. In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zur Beurteilung der Wiederholbarkeit. Für die Anwendung in dieser Arbeit wurde eine Literaturrecherche mit folgender Frage durchgeführt:

Wie wurde das Kriterium der Wiederholbarkeit der Versuche einer N2MBW Messung in einschlägigen Publikationen beurteilt?

Über PubMed wurden Publikationen nach der Veröffentlichung der internationalen Leitlinie im Jahr 2013 mit den Stichworten „quality control“ und „N2MBW“ gesucht. Angaben über die Wiederholbarkeit wurden geprüft. Internationale Leitlinien und relevante Studien sowie darüber hinaus Angaben des Herstellers und eine Expertenmeinung wurden zu Angaben über den Referenzversuch und die Abweichung von Versuchen innerhalb einer Messung untersucht. Tabelle 2 zeigt das Ergebnis dieser Recherche als Grundlage für die Anwendung in dieser Arbeit.

Tabelle 2 Referenzen für die Abweichung und den Referenzversuch einer N2MBW Messung.

Referenz	**Alter** (Jahre); **Population**	**FRC**	**LCI**
R E F E R E N Z V E R S U C H			
[26] ATS/ERS, 2013	n.a.	Für 2 Versuche: Versuch mit höchster FRC Für 3 Versuche: Median (FRC)	"*Excluded Messungen [based on FRC] should not be used for calculation of other MBW indices*"[26] "*[For LCI reporting] use appropriate corresponding FRC for calculation*."[26]
[17] ATS/ERS, 2017	≤6; n.a.	Für 2 Versuche: max. und min. vergleichen.	"*[…] FRC accuracy cannot be extrapolated to other outcomes (e.g. LCI)*."[17]
[57] Jensen et al. 2016	6-18; CF	FRC (arithmetisches Mittel) der Messung ist Referenzwert	Der 1. Versuch im Testverlauf gibt Referenzwert an.
[35] Frauchiger et al. 2021	4-18; CF	Verweis auf ATS/ERS (s.o.)	Verweis auf ATS/ERS (s.o.)
[58] Zentrum Bern *Expertise*	n.a.	Ein guter Versuch (Note A-C).	Ein guter Versuch (Note A-C).
A B W E I C H U N G			
[26] ATS/ERS, 2013	n.a.	>10% (max.-min.): Prüfung der Versuche notwendig >25% (Median): Versuch verwerfen	>1.0 TO (max.–min.): Versuch nochmal prüfen >10% (max.–min.): Versuch nochmal prüfen
[17] ATS/ERS, 2017	≤6	10%-Regel nicht empfohlen	10%-Regel nicht empfohlen
[57] Jensen et al. 2016	6-18; CF	>25%: Versuch verwerfen	Hier ist die Rate der untersuchten Versuche angegeben, wie viele innerhalb 10% und in 1 TO zum Referenzversuch liegen. Keine Empfehlung.
[35] Frauchiger et al. 2021	4-18; CF	>25%: Versuch verwerfen	Keine Empfehlung.

Hersteller, Handbuch [59]	n.a.	Versuch akzeptieren, wenn: 2 Versuche: <5% 3 Versuche: <10%	Versuch akzeptieren, wenn: 2 Versuche: <5% 3 Versuche: <10%
Hersteller, Quick Guide [60]	Kinder	2 Versuche: <5%CV 3 Versuche: <10%CV	2 Versuche: <5%CV 3 Versuche: <10%CV
[58] Zentrum Bern *Expertise*	Kinder	>25% verwerfen, Versuche Note D >10% verwerfen	>25% verwerfen, Versuche Note D >10% verwerfen

CF = Mukoviszidose; CV = Coefficient of Variation. Max. = größter Messwert, min. = kleinster Messwert; TO = Turn Over (der LCI wird in TO angegeben); n.a. = *not applicable* (hier: keine Einschränkung für Alter und Population).

Für die Durchführung der Qualitätskontrolle werden die Vorgaben aus den internationalen Leitlinien [35,58] für den Referenzwerte und die Abweichung für FRC und LCI zugrunde gelegt. Derjenige Versuch mit dem höchsten Wert der FRC bei zwei Versuchen pro Messung und der Median der FRC bei drei Versuchen pro Messung galten als Referenzversuch und gaben den Referenzwert für FRC und LCI vor. Weichen gute Versuche (Note A-C) innerhalb 25% von dem Referenztrial ab, weuden sie für die Messung akzeptiert.

Für diese Arbeit wurd die Anzahl der Messungen innerhalb einer Abweichung der LCI Werte von empfohlenen 10%, 5% sowie 1 TO (der LCI wird in TO angegeben) zum Referenzversuch überprüft. Im zweiten Schritt wurde die Abweichung zum LCI-Ergebnis der Messung (= arithmetisches Mittel) untersucht. In einem dritten Schritt wurde der Variationskoeffizient (CV) einer Messung berechnet. Damit soll die Vergleichbarkeit zu vorherigen einschlägigen Arbeiten ermöglicht werden [57] und die Auswirkung auf die Rate akzeptierter Messungen analysiert werden. Gemäß der Erfahrungen in der Kinderklinik in Bern wurden fragliche Versuche (Note D) in dieser Arbeit nur innerhalb einer Abweichung von 10% für den LCI- und den FRC-Wert zur Referenz akzeptiert [58].

2.4.3. Schritt 3: Qualitätskontrolle auf Testebene

Das Messergebnis einer Messung (LCI und FRC nicht auf Versuchs-, sondern auf Testebene) ergibt sich aus dem Mittelwert (arithmetisches Mittel) der Versuche. Messungen wurden in dieser Arbeit in die folgenden drei Qualitätskategorien eingeteilt.

Q1 – gut: technisch verwertbar und wiederholbar (akzeptiert nach strengen Kriterien)

- Messung basierend auf mindestens **zwei** guten (Note A-C) Versuche innerhalb der erlaubten Abweichung (auch Anzahl-Regel genannt).

Q2 - mäßig: nur technisch verwertbar (akzeptiert nach gelockerten Kriterien)

- Messung basierend auf nur **einem** guten (Note A-C) und ggf. zusätzlich einem fraglichen Versuch (Note D) innerhalb der erlaubten Abweichung.
- Fehlende Wiederholbarkeit guter Versuche (Note A-C, Abweichung >25% oder nur ein guter Versuch pro Messung)

Q3 - verworfen: technisch nicht verwertbar

- Messung basierend auf ausschließlich fraglichen oder verworfenen Versuchen (Note D oder F, auch bei einer Abweichung <10%)

Fragliche Versuche (Note D) wurden für gute N2MBW Messungen in Kategorie Q1 nicht einbezogen und für Analysen nur in einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt, wenn nicht anders beschrieben. Eine Sensitivitätsanalyse hier meint die wiederholte Analyse von Ergebnissen ausschließlich guter Messungen (Q1) unter Einschluss von Messungen, die nach gelockerten Kriterien akzeptiert werden konnten (Kategorie Q1+Q2). Die Sensitivitätsanalyse sollte Ergebnisse über die Verwertbarkeit von Messungen nach unterschiedlich strenger Qualitätsprüfung liefern.

2.4.4. Das finale Datenset der N2MBW Messungen nach Qualitätskontrolle

Nach abgeschlossener Qualitätskontrolle wurden die in Spiroware® berechneten Werte für LCI und FRC pro Versuch in der Software IBM® SPSS® Statistics für Windows, Version 27.0 (Armonk, NY: IBM® Corp.) als „MBW Datensatz“ aufbereitet.

Folgende Arbeitsschritte erfolgten für die finale Analyse:

- Finalisierung der Qualitätskontrolle von N2MBW in der ALLIANCE Studie (ca. 4.500 Trails) unter Berücksichtigung von Aspekten des Datenschutzes,
- Korrektur der Messungen bei mangelnder Signalsynchronisation,
- Untersuchung der Datenverteilung über die Zentren und Plausibilität,
- Überprüfung möglicher systematischer Fehler.

2.5. Mögliche Einflussfaktoren auf die Qualität der Messungen

Für einen möglichen Einfluss auf die Qualität von N2MBW Messungen wurden folgende Größen nach Überlegung sowie basierend auf Ergebnissen in der Literatur in Erwägung gezogen: 1) Jahr der Messung in der ALLIANCE Studie und der damit einhergehende Erfahrungsstand [33], 2) Zentrum , 3) Alter des Kindes zum Messzeitpunkt [17,45,61].

2.6. Statistik

Anhand der Rate an akzeptierten Messungen (%) in den Qualitätskategorien wurde die Durchführbarkeit und Qualität (Teil I dieser Arbeit) von N2MBW Messungen im Vorschulalter beurteilt. Mögliche Einflussfaktoren auf die Qualität wurden an gestapelten Säulendiagrammen deskriptiv beurteilt. Auf Signifikanz hin wurden Häufigkeiten mit einem X^2 Test überprüft. Die Verteilung des LCI in der jeweiligen Gruppe der Vorschulgruppe (Teil I) und der Schnittpopulation (Teil II) wurde anhand von Boxplots grafisch dargestellt und eine mögliche Verzerrung geprüft. Ausreißer wurden als Messwerte außerhalb der T-Balken (Whisker; 1,5-facher Interquartilsabstand) definiert. Median und Range oder arithmetischem Mittel und Standardabweichung (SD) sind für die jeweiligen Gruppen je nach Datenverteilung angegeben. Unterschiede von Mittelwerten zweier Gruppen wurden mit einem Mann Whitney U Test oder einem zweiseitigen students‘ t Test untersucht. Mehrere Gruppen wurden mit dem Kruskall-Wallis Test verglichen. Für die Analyse der Wiederholbarkeit des LCI innerhalb einer N2MBW Messung wurde der Variationskoeffizienten als relatives Streuungsmaß in Prozent herangezogen (CV% = 100 x arithmetisches Mittel x SD^{-1}). Eine binär logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen dem Parameter LCI und der Diagnose *„wheeze“* zu untersuchen. Es wurden dazu Odds Ratios (OR) und Konfidenzintervalle für 95% (95%CI) ermittelt. Die Mindestanzahl an Messungen pro Gruppe pro Parameter wurde mit 5 [62] und das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 0{,}05$ festgelegt. Wie effektiv der LCI und im Vergleich dazu die FEV1 gesund von „*wheeze*“ unterscheiden kann, wurde anhand einer „*receiver operating characteristic*“ (ROC) Analyse durchgeführt. Dazu wurde die Fläche unter der Kurve („*area under the curve*“, AUC) der genannten Parameter sowie Sensitivität und Spezifität eines ermittelten Schwellenwertes untersucht. Für die Ermittlung des Schwellenwertes lag der Youden-Index zugrunde (Sensitivität-Spezifität-1). Analysen mit N2MBW Messungen der Kategorie Q1 (strenge Qualitätskriterien erfüllt) wurden als Sensitivitätsanalyse nach Ergänzung von Messungen, die nach gelockerten Qualitätskriterien akzeptiert werden konnten, wiederholt (wenn angemessen). Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse für Teil I sind im Abschnitt als „Zusätzliche Ergebnisse“ aus Gründen der Übersichtlichkeit gezeigt. Analysen wurden in IBM® SPSS® Statistics für Windows, Version 27.0 (Armonk, NY: IBM® Corp.) durchgeführt.

2.7. Datenschutz, ethische Aspekte der Studie und Partizipation

Einverständnis der Erziehungsberechtigten und ab 8 Jahren des Kindes lag für die Teilnahme an Studienvisiten gemäß Datenschutzverordnung vor (siehe Anhang Nr. 3). Die N2MBW Messung wurde im Rahmen der ALLIANCE Studie durchgeführt und ein Ethikvotum der beteiligten Kommissionen lag vor Beginn der ersten N2MBW Messung vor (siehe Anhang Nr. 1).

Nach UN Kinderrechtskonvention aus dem Jahr 1989 [63] hat jedes Kind, welches eine N2MBW Messung in der Studie mitmacht, das Recht daran mit eigener Stimme [64] einbezogen zu werden. Dies wurde zu Beginn der ALLIANCE Studie nicht strukturiert umgesetzt. Stellvertretend sollten daher in dieser Arbeit Möglichkeiten insbesondere für die Zukunft kurz unter Einbezug aktueller Konzepte aus diesem Bereich [65–67] genannt werden. Bisher fehlen evidenzbasierte Methoden, Leitlinien und ihre konkreten Umsetzungsstrategien für die Teilhabe von Kindern in Studien [68,69]. Stellvertretend für die Umsetzung sollen in dieser Arbeit gesammelte Ideen zu den Stichworten *Informieren, Anhören, Involvieren* [67] aufgeführt und mit der Literatur in einen Zusammenhang gesetzt.

3. ERGEBNISSE

Insgesamt rekrutierten für die ALLIANCE Studie in dem pädiatrischen Arm initial 3, im Verlauf 5 Studienzentren (Lübeck, Hannover, München, Köln, Marburg). Bis zum 30/09/2020 wurden N = 868 Kinder im Alter von 6 Monaten und 18 Jahren eingeschlossen. Für den pädiatrischen Arm lagen von N = 681 Kindern insgesamt N = 1.634 N2MBW Messungen vor, sodass an N = 5.287 Versuchen die Qualität zentral in Lübeck bewertet werden konnte. Bis 09/2020 wurden N = 285 *„wheezer“* und N = 78 gesunde Kontrollkinder (insgesamt N = 363) im Vorschulalter eingeschlossen. Es lagen für N = 119 Kinder insgesamt N = 146 Messungen im Vorschulalter bei Einschluss und/oder Follow-up Visiten für *Teil I* dieser Arbeit vor. Gesunde Kontrollkinder erhielten bei Einschlussvisite eine Messung, *„wheezer“* zudem bei allen Follow-up Visiten, auch ab dem Schulalter. In der ALLIANCE Studie wurden neben Vorschulkindern auch N = 213 ältere gesunde Kontrollkinder eingeschlossen, die für *Teil II* dieser Arbeit berücksichtigt wurden. Aus N = 285 *„wheezern“* und insgesamt N = 291 gesunden Kontrollkindern ergab sich eine Schnittpopulation von N = 158 Kindern, für die eine Messung im Vor- oder Schulalter und bewertet nach strengen Qualitätskriterien (Q1) vorlag. Alle beschriebenen Ergebnisse ergaben sich aus retrospektiver Betrachtung. Die Anzahl an Kindern und N2MBW Messungen in den Gruppen ist in dem Flussdiagramm in Abbildung 4 dargestellt.

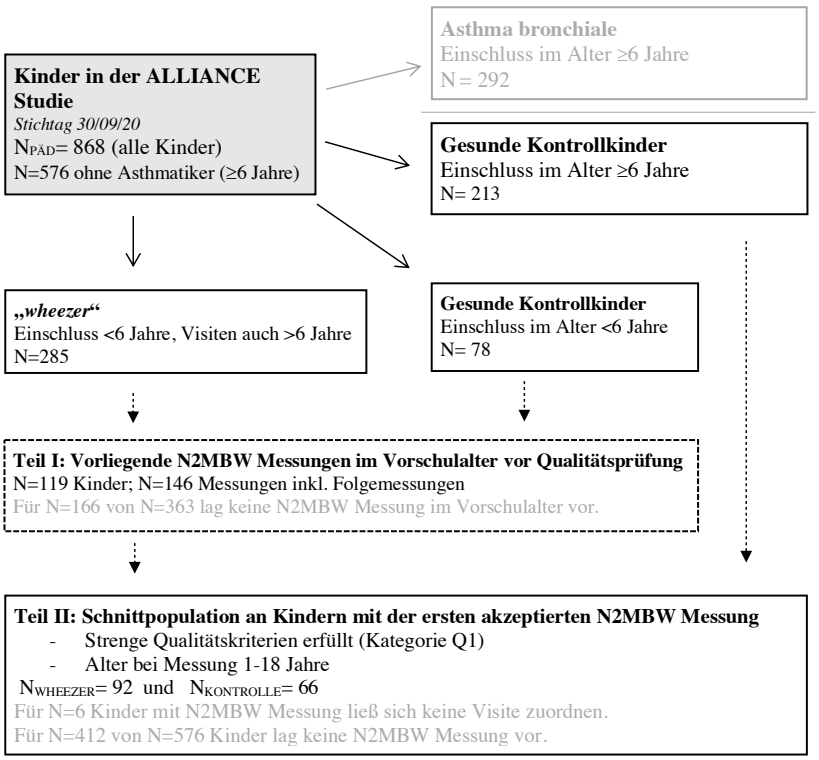

Abbildung 4 Flussdiagramm. Stichprobengröße und analysierte N2MBW Messungen.

3.1. Teil I - Qualitätskontrolle von N2MBW Messungen bei „wheezern“ im Vorschulalter

3.1.1. Durchführbarkeit von N2MBW Messungen im Vorschulalter

Für N = 119 (32,8%) von N = 363 im Vorschulalter eingeschlossenen Kindern lag mindestens eine N2MBW Messung vor, die auch im Alter <6 Jahre durchgeführt wurden, bei Einschluss oder Follow-up Visite. Die Qualitätskontrolle konnte an N = 146 Messungen inklusive Folgemessungen für die Vorschulgruppe erfolgen. Eine Messung zeigte N = 1 bis 7 zugehörige Versuche für eine Visite. Dies ergab N = 472 Versuche in der Vorschulgruppe. Insgesamt wurden N = 123 Versuche (26,1%) vorzeitig abgebrochen. Es zeigt sich somit quantitativ eine Durchführbarkeit von 73,9% der Versuche vor Qualitätsprüfung. In N = 146 Messungen sind von N = 25 Kindern eine Folgemessung und von einem Kind N = 2 Folgemessungen an Follow-up Visiten enthalten.

3.1.2. Rate an akzeptierten N2MBW Messungen im Vorschulalter

Im Folgenden wird dargestellt, welche der vorliegenden Messungen für den finalen Datensatz aus akzeptierten Messungen eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse der Qualitätskontrolle werden im Einzelnen gezeigt.

Die Qualitätskontrolle ergab auf der Ebene des einzelnen Versuchs (siehe Flussdiagramm, Abb. 5) für N = 101 Versuche (21,4%) eine gute Note (Note A-C). Kein guter Versuch lag außerhalb der geforderten Abweichung (FRC <25% zum Referenzversuch) und somit konnten alle guten Versuche akzeptiert werden. Die Note D für fragliche Versuche wurde an N = 28 Versuche (5,9% von N = 146) vergeben und davon lagen N = 4 akzeptierte Versuche (14,3% von N = 28) innerhalb der geforderten Abweichung (FRC <10% zum Referenzversuch). Es zeigte sich in der Gruppe an Messungen mit akzeptierten Versuchen somit N = 60 Messungen (entsprechend 41,1% von N = 146 Messungen), die die technischen Kriterien erfüllten. Nach Anwenden der Anzahl-Regel (= mindestens 2 gute Versuche, benotet mit A, B oder C) waren insgesamt noch N = 32 (21,9% von N = 146) Messungen übrig, die nach strenger Qualitätsprüfung (technische Kriterien und Wiederholbarkeit erfüllt) akzeptiert werden konnten.

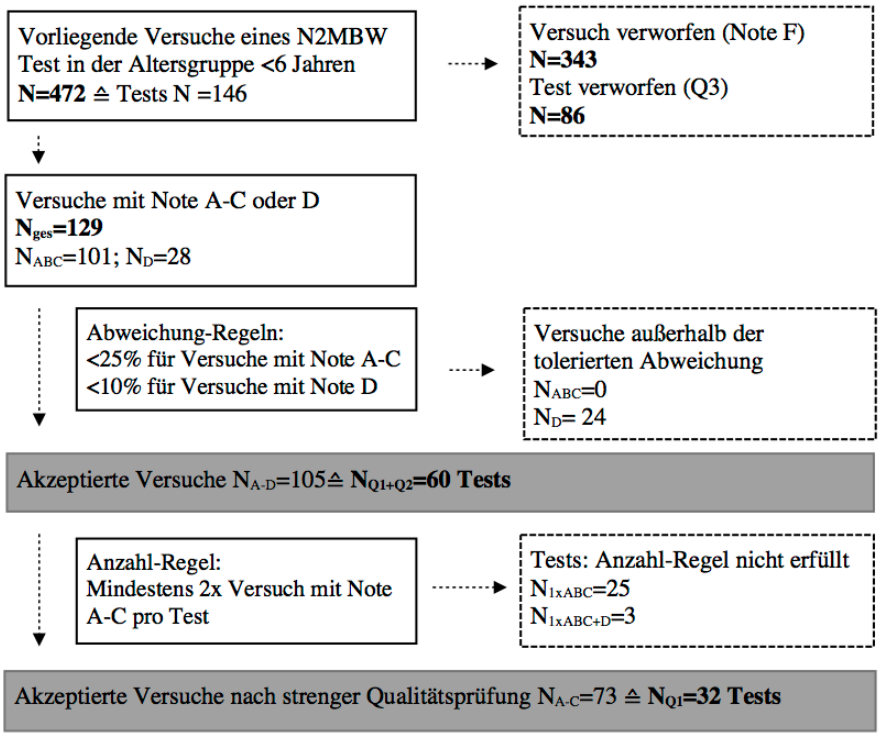

Abbildung 5 Flussdiagramm. Vorliegende und akzeptierte Messungen.
Gezeigt werden alle Messungen im Vorschulalter im Rahmen der ALLIANCE Studie zwischen 2014 und 2020.

Tabelle 3 zeigt die Studienpopulation der N = 146 beurteilten Messungen in der Vorschulgruppe pro Zentrum. In Hannover wurde für ein Kind (1 Messung) kein Geschlecht angegeben, diese Messung zählte nach Qualitätsprüfung in die Kategorie Q3 (verworfen).

Tabelle 3 Teil I: Studienpopulation der Vorschulkinder mit N2MBW Messungen in den Zentren.

	Hannover	**Lübeck**	**München**	**Köln**	**Marburg**
Anzahl Messungen, N (verworfen; %)	62 (39; 62,9%)	40 (14; 35%)	38 (31; 81,6%)	2 (1; 50,0%)	4 (1; 25,0%)
Alter in Jahren, Median (Range)	5 (4;5)	5 (1;5)	5 (3;5)	4,5 (4;5)	5 (5;5)
Geschlecht, % männlich	66,1	67,5	57,9	0	75,0
Größe cm Median (Range)	109,8 (96,0;127,0)	111,2 (81,4;122,4)	110,2 (100;120,5)	119,2 (116;122,4)	118,5 (111,3;119,8)
Gewicht kg Median (Range)	19,6 (14,3;32,0)	19,5 (12,1;35,0)	19,9 (15,0;27,0)	25,3 (24,2;26,5)	21,1 (18,7;28,0)

Hannover, Lübeck und München zeigten deutlich höhere Zahlen an Messungen im Vergleich zu den übrigen Zentren. Lübeck zeigte eine Messung mit einem 1-jährigen Kind. Darüber hinaus lag das Alter bei Messung insgesamt zwischen 3 und 5 Jahren. Die messstärksten Zentren zeigten einen Anteil an Jungen von insgesamt 64,3%.

3.1.3. Qualität auf Versuchsebene

Die prozetuale Verteilung von N = 472 Versuchen (der N = 146 Messungen) zeigt das gestapelte Säulendiagramm separat für jedes Zentrum in Abbildung 6. Insgesamt lagen verworfene Versuche (Note F) zu 72,7% (N = 343), gute Versuche (Note A-C) zu 21,5% (N = 101) und fragliche Versuche (Note D) zu 5,9% (N = 28) von N = 472 Versuchen vor.

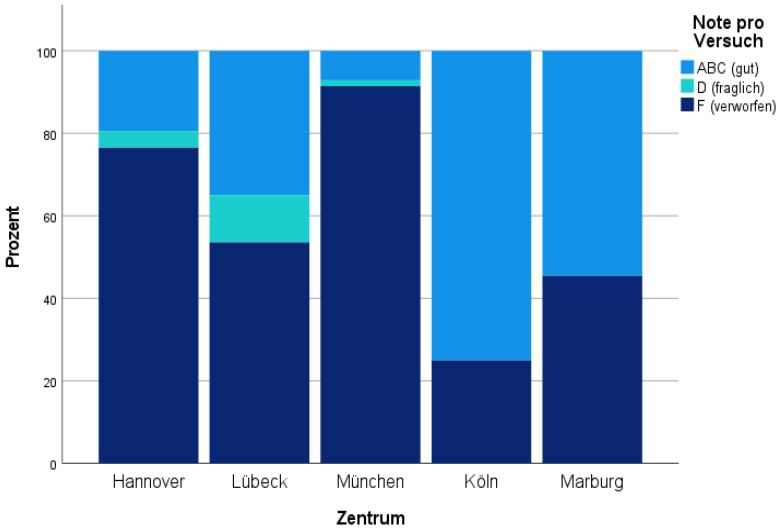

Abbildung 6 Gestapeltes Säulendiagramm. Verteilung von benoteten Versuchen in den Zentren. Gezeigt wird pro Zentrum die Verteilung der Noten pro Versuch für vorliegende N = 472 Versuche. Hannover N = 173; Lübeck N = 144, München N = 140, Köln N = 4, Marburg N = 11 Versuche.

Das Zentrum München zeigte mit Abstand den größten Anteil an verworfenen Versuchen (91,4% von N = 140). Hannover zeigte eine Rate von 76,3% (von N = 173), gefolgt von Lübeck mit einer Rate von 53,5% (von N = 144). Der Vergleich der messstärksten Zentren ergab einen signifikanten Unterschied für die Anzahl an verworfenen Versuchen ($X(2)^2$ = 50,7; $p<0,0001$. Keine Zellhäufigkeit lag <5.).

Auf Versuchsebene zeigt Tabelle 4 die Gründe, die zu einem Verwerfen von N = 343 Versuchen geführt haben. Eine Leckage zeigten N = 74 Versuche (21,6% von N = 343), unzureichende Startkonzentration zeigten N = 17 Versuche (5,0%) und für N = 70 Versuche

(20,4%) lagen für ein korrektes Beenden des *„washout“* keine drei Atemzüge mit einer normalisierten Zielkonzentration (<2,5% N_2) vor („End-of-Test“ Kriterium). Andere Gründe (Versuch abgebrochen oder inkorrekte Kalibration) zeigten insgesamt N = 182 Versuche (53,1%).

Tabelle 4 Gründe für das Verwerfen von Versuchen.

Grund für Note F (N = 343)	**Anzahl Versuche** N (%)
Leckage	74 (21,6)
$Startkonzentration_{N2}$ <77%	17 (5,0)
End-of-Test Kriterium (min. 3 AZ unter der normalisierter $Zielkonszentration_{N2}$ <2,5%)	70 (20,4)
Abgebrochen	123 (35,9)
Pause zwischen Versuche nicht eingehalten	0 (0)
Inkorrekte Kalibration, nicht korrigierbar	59 (17,2)

Die prozentuale Verteilung der Gründe für ein Verwerfen innerhalb der Zentren wird im folgenden gruppierten Säulendiagramm dargestellt (siehe Abb. 7). Köln mit nur einem verworfenen Versuch wurde separat betrachtet, dieser wurde vorzeitig abgebrochen. In allen anderen Zentren zeigten sich vorzeitig abgebrochene Versuche, in Marburg zu 20,0% (N = 1 von 5) und in den drei messstärksten Zentren zu über 30%. In Marburg, Hannover und Lübeck zeigte sich das „End-of-Test“ Kriterium zwischen 22,1% und 40,0%, während in München dies zu 0,8% (N = 1 von 128) auftrat. In München zeigten 40,7% (N = 57 von 140) der Versuche eine inkorrekte Signalsynchronisation. Retrospektiv konnten diese nicht nachträglich korrigiert werden und wurden verworfen. In Hannover traf dies auf 1,2% der verworfenen Tests (N = 2 von 132) zu. Für alle weiteren Zentren war eine inkorrekte Signalsynchronisation nicht relevant. In Lübeck und Marburg zeigte sich eine Leckage mit einer Häufigkeit von ≥20%. München mit 18,8% (N = 24 von 128) und Hannover mit 15,9% (N = 21 von 132) zeigten niedrigere Raten an Versuchen mit Leckagen. In keinem Fall wurde die nötige Pause zwischen Versuchen nicht eingehalten.

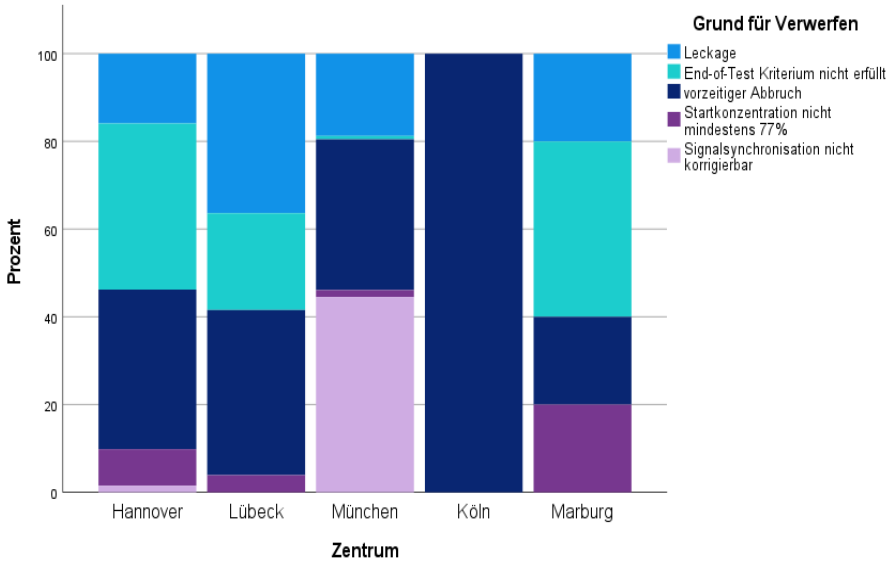

Abbildung 7 Gestapeltes Säulendiagramm. Verteilung von verworfenen Versuchen in den Zentren. Gezeigt wird pro Zentrum die Verteilung der Gründe, die zu der Note F (verwerfen) geführt haben. Hannover N = 132 Lübeck N = 77, München N = 128, Köln N = 1, Marburg N = 5.

3.1.4. Qualität auf Ebene der Messung

Die Einteilung auf Ebene der Messung erfolgte in drei Qualitätskategorien nach Beurteilung der technischen Kriterien und der Abweichung von Versuchen innerhalb einer Messung. Dies ergab zu 21,9% (N = 23 von 146) Messungen mit guter Qualität (Qualitätskategorie Q1) nach strengen Kriterien. Es zeigten N = 23 von 32 Messungen (85%) zwei gute Versuche (Note A-C) und N = 9 von 32 (15%) drei gute Versuche (Note A-C).

Weitere 19,2% der Messungen (N = 28 von 146) zeigten mindestens einen guten Versuch (Note A-C) und konnten in der Kategorie Q2 akzeptiert werden. Zusammengefasst lagen somit N = 60 Messungen (41,1%) in den Qualitätskategorien Q1 und Q2 vor. Insgesamt wurden 58,9% der Messungen (N = 86 von 146) verworfen und entsprachen der Qualitätskategorie Q3 (siehe Tab. 6).

Tabelle 5 N2MBW Messungen in Qualitätskategorien.

Qualitätskategorie	**Anzahl Messungen von N_{gesamt} = 146** N (%)	**Anzahl Messungen (N) nach Anzahl guter Versuche^ (X)** N_X
Q1 –gute Qualität	32 (21,9)	$N_2 = 23$; $N_3 = 9$
Q2 –eingeschränkte Qualität	28 (19,2)	$N_1 = 25$; $N_2 = 3$; $N_3 = 0$
Q3 –Qualitätskriterien nicht erfüllt	86 (58,9)	n.a.

n.a. = *not applicable*/hier: keine Angabe möglich. ^guter Versuch = Note A-C.

Die prozentuale Verteilung der Qualitätskategorien Q1, Q2 und Q3 in den Zentren zeigt das gestapelte Säulendiagramm in Abbildung 8. Zahlen für die einzelne Jahre zeigt Tabelle 6.

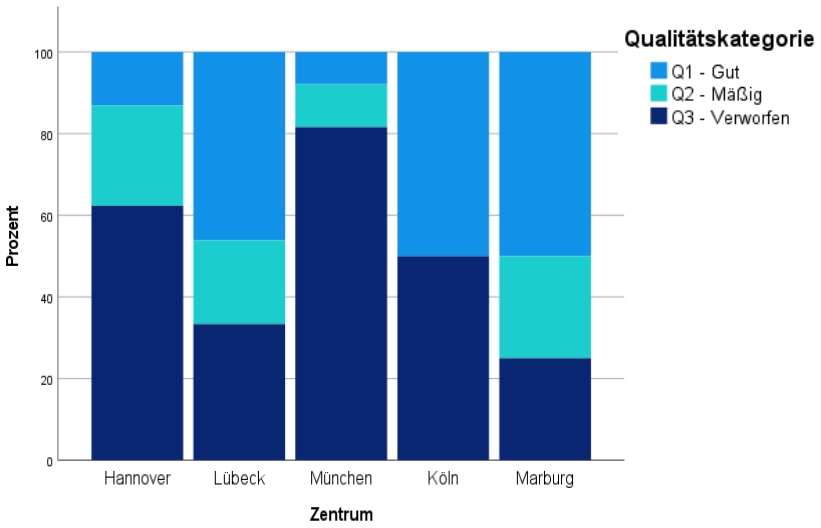

Abbildung 8 Gestapeltes Säulendiagramm. Verteilung der Qualitätskategorien in den Zentren

Die Zentren Hannover und München zeigten mit 62,9% (N = 39 von 62) und 81,6% (N = 31 von 38) den größten Anteil an verworfenen Messungen (Q3). Messungen, die strenge Qualitätskriterien erfüllten (Q1), zeigten sich am häufigsten in Lübeck mit 45,0% (N = 18 von 40). Das Zentrum Hannover zeigte mit 12,9% (N = 8 von 62) wie München mit 7,9% (N = 3 von 38) einen kleineren Anteil als Lübeck. Die beiden anderen Zentren zeigten einen Anteil von 50% für Q1-Messungen, wobei aus Köln (N = 1 von 2) und Marburg (N = 2 von 4) deutlich weniger Messungen vorlagen. In der Kategorie Q2 zeigten sich Raten zwischen 20 und 25%, nur München zeigte einen Anteil von 10,5% (N = 4 von 28) und Köln zeigte keine Q2-Messung. Die Verteilung der drei Qualitätskategorien in Hannover und Lübeck zeigte einen signifikanten Unterschied ($\chi^2(2) = 13{,}7$; $p = 0{,}001$). Für München, Köln und lag die Zellhäufigkeit unter 5 und wurden nicht einbezogen.

3.1.5. Qualität im Studienverlauf

Tabelle 6 zeigt die Studienpopulation der N = 146 beurteilten Messungen pro Jahr. Die Jahre 2016 bis 2018 waren die messstärksten Jahre (22,6% und 26,7% von N = 146), während in den Jahren 2014 bis 2015 und 2019 bis 2020 zusammengefasst je N = 24 (16,4%) und N = 13 (8,9%) der N = 146 Messungen durchgeführt wurden. Die letztgenannten Zeiträume wurden daher zusammengefasst in der Tabelle 6 dargestellt. Der Anteil an männlichen Probanden zeigte sich zwischen 56,4% und 79,2% bis 2018. Nur in den Jahren 2019 und

2020 zeigten sich weniger Jungen mit einem Anteil von 46,2% und bei einer deutlich kleineren Anzahl an Tests (N = 13).

Tabelle 6 Teil I: Studienpopulation der Vorschulgruppe nach Testjahr.

Jahr	**2014-15**	**2016**	**2017**	**2018**	**2019-20**
Anzahl Messungen, N (verworfen, %)	24 (17; 70,8%)	39 (23; 59%)	37 (24; 64,9%)	33 (18; 54,5%)	13 (4; 30,8%)
Alter in Jahren, Median (Range)	5 (4;5)	4 (3;5)	5 (4;5)	5(3;5)	4 (1;5)
Geschlecht, % männlich	79,2	56,4	56,8	75,8	46,2
Größe in cm Median (Range)	110,4 (100,0;119,8)	109,0 (96,0;122,4)	112,00 (99,0;123,5)	110,7 (98,0;127,0)	111,3 (81,4;122,4)
Gewicht in kg Median (Range)	19,6 (15,0;28,0)	19,4 (14,3;35,0)	19,7 (15,1;29,4)	19,8 (15,0;32,0)	19,7 (12,1;28,0)

Im Studienverlauf seit Beginn der Messungen in der ALLIANCE Studie zeigte sich folgende Verteilung der Qualität (Abb. 9). Es zeigte sich in der Kategorie Q1 zwischen den Jahren 2014 und 2020 eine deutliche Steigerung von 8,3% (N = 2 von 24) auf 53,8% (N = 7 von 13) der Messungen (siehe Tab. 6, in hellblau dargestellt).

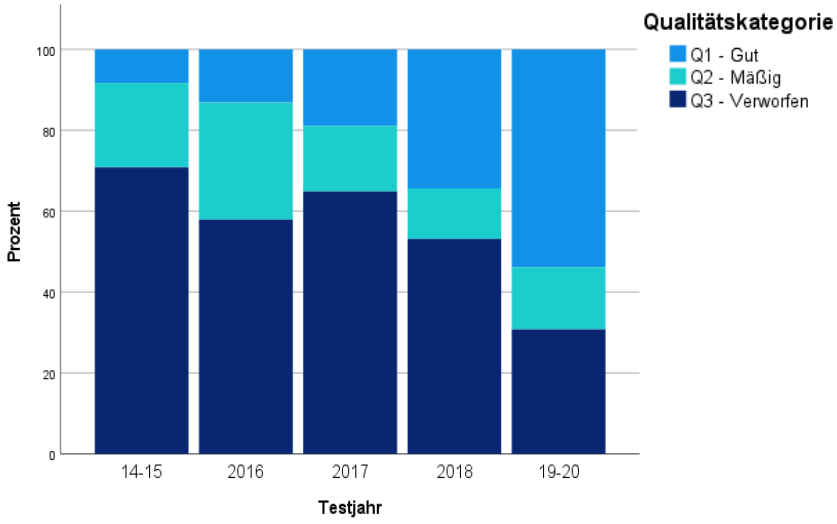

Abbildung 9 Gestapeltes Säulendiagramm. Verteilung der Messqualität pro Messjahr. Die Anzahl Messungen pro Jahr zeigt Tabelle 6.

Wurden vorzeitig abgebrochene Messungen nicht eingezogen (N = 4), zeigten sich gute Messungen insgesamt zu 77,8% (N = 7 von 9) in den Jahren 2019 und 2020. Verworfene Q3-Messungen lagen zwischen 54,5% und 64,9% in den Jahren 2016 bis 2018.
Zu Beginn der Studie zeigte sich in den ersten beiden Messjahren (2014 bis 2015) eine Rate von 70,8% (N = 17 von 24) an verworfenen Messungen. Kurz vor dem Stichtag für diese Arbeit zeigte sich in dem Zeitraum 2019 bis 2020 zu 30,8% (N = 4 von 13) verworfene Messungen wurden alle vorzeitig abgebrochen. Messungen der Kategorie Q2 kamen zwischen 12% bis 30% im gesamten Studienverlauf vor.

3.1.6. Qualität nach Alter bei Messung

Wurde die Qualitätskategorie nach Alter des Kindes bei Messung analysiert, zeigten sich Q1-Messungen stabil bei 20,0% bis 24,1% in den Altersgruppen. Die einzige Messung im Alter von 1 Jahr wurde verworfen (siehe Abb. 10).

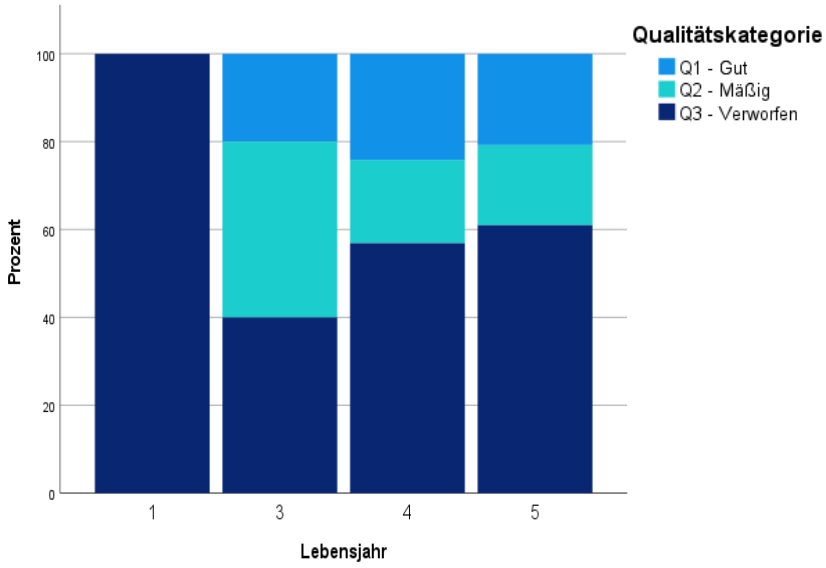

Abbildung 10 Gestapeltes Säulendiagramm. Verteilung der Qualität nach Alter. Das Alter bei Messung wird in Jahren angegeben. Anzahl Messungen nach Alter: 1 Jahr N = 1; 2 Jahre N = 0; 3 Jahre N = 5; 4 Jahre N = 58 und 5 Jahre N = 82.

Die Verteilung der Qualitätskategorien für die Gruppen *„wheezer“* (N = 133) und gesunde Kontrollkinder (N = 12) zeigt das gestapelte Säulendiagramm in Abbildung 11. „*Wheezer*“ zeigten zu 21,1% (N = 28 von 133) Q1-Messungen und gesunden Kontrollkinder

zu 33,3% (N = 4 von 12). Ein Fall aus Hannover konnte keiner Gruppe und keiner Visite zugeordnet werden, diese Messung musste nach Qualitätsprüfung verworfen werden.

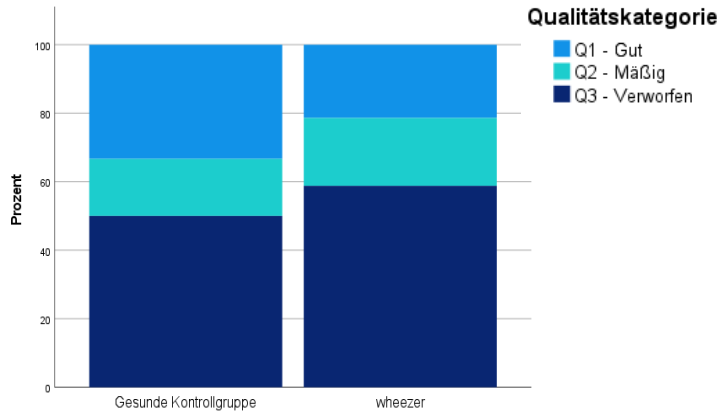

Abbildung 11 Gestapeltes Säulendiagramm. Verteilung der Messqualität in der Studienpopulation.

3.1.7. Sind die Versuche innerhalb einer Messung wiederholbar?

Auf Versuchsebene wurde die Wiederholbarkeit anhand der Abweichung der LCI-Werte innerhalb einer Messung auf zwei Weisen beurteilt:

1) Über einen Vergleich mit dem Referenzversuch (Definition siehe Abschnitt Methode);

2) Über einen Vergleich mit dem LCI Ergebnis der Messung (definiert als Mittelwert aller akzeptierten Versuche einer Messung).

Auf Ebene der Messung wurde die Wiederholbarkeit 3) anhand des Variationskoeffizient in Prozent (CV%) der Messung beurteilt, sofern mindestens 2 Versuche einer Messung vorlagen.

1) Tabelle 7 zeigt das Ergebnis für die Abweichung des LCI Wertes zum Referenzversuch. Zu 78,1% (N = 57 von 73) lag die Abweichung guter Versuche (Note A-C) innerhalb von 10% und zu 64,4% innerhalb von 5%. Für 42,9% (N = 6 von 14) der fraglichen Versuche (Note D) lag die Abweichung innerhalb 10% und für 7,1% (N = 1 von 14) innerhalb 5% zum Referenzversuch. Für 89,0% (N = 65 von 73) der guten Versuche (Note A-C) und 64,3% (N = 9 von 14) der Versuche mit Note D ließ sich feststellen, dass die Abweichung zum Referenzversuch einen Punktwert des LCI (= 1 TO, *turn over*) nicht überschritt. Wenn nur ein guter Versuch (Note A-C) vorlag, konnte keine Abweichung zu einem Referenzversuch angegeben werden (für N = 28 A-C Versuche und N = 14 D Versuche).

Tabelle 7 Abweichung des LCI von einem Versuch zum Referenzversuch.

Abweichung $LCI_{Versuch}$ zu LCI_{Ref}	**Anzahl guter Versuche** **Note A, B oder C** N = 73; N (%)	**Anzahl fraglicher Versuche** **Note D** N = 14; N (%)
innerhalb 10%	57 (78,1)	6 (42,9)
innerhalb 5%	47 (64,4)	1 (7,1)
innerhalb 1 TO	65 (89,0)	9 (64,3)
Kein Referenzversuch* N	28	14
Gesamt, N	**101**	**28**

*Wenn ein Test nur einen Versuch ohne mindestens einen zweiten zum Vergleich beinhaltete, konnte keine Abweichung berechnet werden. Prozentangaben beziehen sich insgesamt auf die Anzahl Versuche mit Referenzversuch. $LCI_{Versuch}$ = LCI-Wert des beurteilten Versuchs. LCI_{Ref} = LCI-Wert des Referenzversuchs.

2) Es wird im Folgenden die Abweichung des LCI-Wertes eines Versuchs im Vergleich zum LCI Ergebnis der N2MBW Messung dargestellt. Für 95,9% der A-C Versuche und für 50,0% der D Versuche lag die Abweichung innerhalb 10%. Für 64,4% der A-C Versuche und 21,4% der D Versuche lag der LCI innerhalb 5% zum LCI-Ergebnis. Für 97,3% der guten Versuche (Note A-C) und 64,3% der fraglichen Versuche (Note D) ließ sich feststellen, dass die Abweichung einen Punktwert des LCI (= 1 TO, *turn over*) nicht überschritt. Siehe Tabelle 8.

Tabelle 8 Abweichung des LCI eines Versuchs *zum LCI (arithmetisches Mittel) der Messungen.*

Abweichung $LCI_{Versuch}$ zu LCI_{Test}	**Anzahl guter Versuche** **Note A, B oder C** N = 73; N (%)	**Anzahl fraglicher Versuche** **Note D** N = 14; N (%)
innerhalb 10%	70 (95,9)	7 (50,0)
innerhalb 5%	47 (64,4)	3 (21,4)
innerhalb 1 TO	71 (97,3)	9 (64,3)
Kein Referenzversuch* N	28	14
Gesamt, N	**101**	**28**

*Wenn ein Test nur einen Versuch ohne mindestens einen zweiten zum Vergleich beinhaltete, konnte keine Abweichung berechnet werden. Prozentangaben beziehen sich insgesamt auf die Anzahl Versuche mit Referenzversuch. $LCI_{Versuch}$ = LCI-Wert des beurteilten Versuchs. LCI_{Test} = LCI-Wert (artihmetisches Mittel) der gesamten Messung.

3) Der Variationskoeffizient (CV) ist eine Größe zur Beurteilung der Streuung von Messwerten innerhalb einer Messung und wird in Tabelle 9 für die Messungen dargestellt. Hier wird der CV in Prozent für Messungen in der Kategorie Q1 (N = 32) sowie bei vorliegendem Referenzversuch auch für Messungen in der Kategorie Q2 (N = 3) gezeigt. Für die Kategorie Q1 zeigt sich zu 43,8% (N = 14 von 32) eine Abweichung innerhalb von 5% für den CV (entsprechend 9,6% von insgesamt N=146 Messungen). Für Messungen der Kategorie Q2 ist dies der Fall für einen Anteil von 45,7% (N = 16 von 35).

Tabelle 9 Der Variationskoeffizient (CV%) des LCI Wertes innerhalb einer Messung.

CV%	**Anzahl Messungen (Q1)** N_{Q1} = 32; N (%)	**Anzahl Messungen (Q1 + Q2)** N_{Q1+2} = 35; N (%)
innerhalb 10%	27 (84,4)	30 (85,7)
innerhalb 5%	14 (43,8)	16 (45,7)
Kein Referenzversuch* N	0 von 32 Messungen (Q1)	25; 41,7% von 60 Messungen (Q1+Q2)

*Wenn ein Test nur einen Versuch ohne mindestens einen zweiten zum Vergleich beinhaltete, konnte keine Abweichung berechnet werden. Q1 und Q2 geben die Qualitätskategorie der Messung an.

3.1.8. Datenverlust und Systematische Fehler

Neben der Messung in Spiroware® werden Rohdaten produziert, die eine nachträgliche Korrektur von Kalibrationen, wie zum Beispiel die Signalsynchronisation (siehe 4) in Abb. 3), durchgeführt werden können. Diese werden separat auf dem Messcomputer gespeichert, wenn die Systemeinstellungen korrekt sind. Datenverlust zeigte sich für etwa 35% aller dokumentierten Messungen für den pädiatrischen Arm der ALLIANCE Studie und dies hatte Auswirkungen auf nachträgliche Korrekturen von Messungen für diese Arbeit, die eine inkorrekte Signalsynchronisation anzeigten.

Für die Gruppe der Vorschüler ergab die visuelle Prüfung für N = 73 Versuche aus dem Zentrum Hannover (entsprechend 42,9% der N = 173 Versuche in Hannover) eine unzureichende Signalsynchronisation und zog für 71 Versuche eine erfolgreiche, zeitintensive Korrektur nach sich. In München konnte kein Versuch mit dieser Auffälligkeit korrigiert werden, die 40,7% der Versuche in München (N = 57 von N = 140 Versuchen) ausmachten (siehe auch Abb. 7). In Lübeck, Marburg und Köln war dies nicht relevant.

Weiterhin zeigten sich keine Hinweise für zentrumspezifische Besonderheiten bei der Durchführung. Nach Vorgaben über interne Leitlinien für alle Zentren kann von einer einheitlichen Durchführung wie beschrieben (siehe Methode) ausgegangen werden.

3.1.9. Vergleichbarkeit und multizentrische Verteilung der LCI-Werte

Boxplots (oder Kastengrafiken) stellen den Median (als waagerechten Strich in der Box), die zwei Quartilen (als oberes und unteres Ende der Box) sowie Werte als „T-Balken", entsprechend dem 1,5-Fachen des Interquartilabstandes, grafisch dar. Abbildung 12 zeigt die Verteilung der LCI-Werte in den verschiedenen Zentren für Messungen der Kategorie Q1, die den strengen Qualitätskriterien entsprachen. Eine Sensitivitätsanalyse dieses Ergebnisses ist im Abschnitt *Zusätzliche Ergebnisse* (Tab. 12 und Abb. 21) aufgeführt. Diese ist eine Wiederholung der hier gezeigten Grafik und Analysen unter Einbezug von Messungen der Kategorie Q2. Messungen der Kategorie Q2 erfüllten alle technischen Kriterien, aber nicht alle Kriterien der Wiederholbarkeit (siehe Abschnitt Methode).

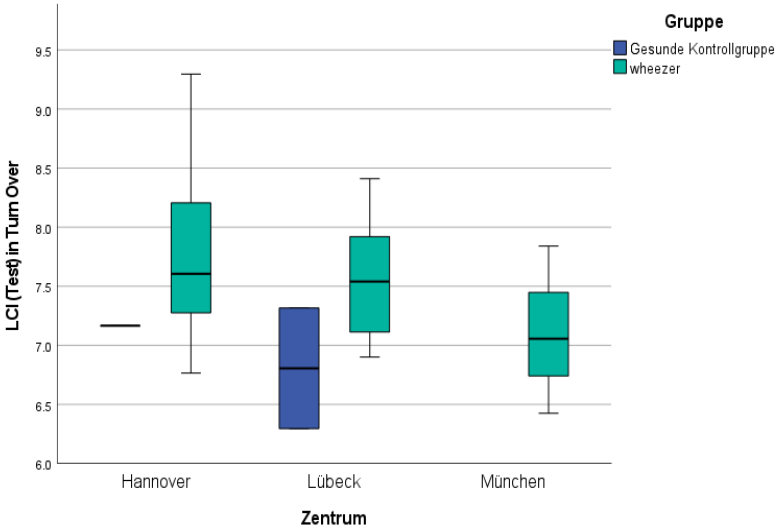

Abbildung 12 Boxplots. Verteilung des LCI für gesunde Kontrollen und „wheezer" pro Zentrum. Gezeigt sind LCI-Werte von Messungen aus der Qualitätskategorie Q1 in den messstärksten Zentren für N = 26 „wheezer" und N = 3 Kontrollkinder. Tabelle 10 zeigt die Gruppengrößen sowie Median und Range für den LCI pro Zentrum. Eine fehlende Box oder T-Balken ergeben sich aus einer zu kleinen Anzahl an Messungen in der jeweiligen Gruppe.

Tabelle 10 zeigt den Median für den LCI sowie den Variationskoeffizienten in Prozent (CV%) für Messungen in jedem Zentrum. Insgesamt zeigte sich für N = 28 „*wheezer*" ein Median von LCI = 7,5 und von LCI = 7,2 für N = 4 gesunde Kontrollen. Der CV% (Median) lag insgesamt bei CV% = 5,3% für „*wheezer*" und CV% = 4,9% für gesunde Kontrollkinder.

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Mediane für den LCI sowie den CV% des LCI Wertes unter den messstärksten Zentren München, Hannover und Lübeck finden (*„wheezer“* (N = 26): H_{LCI} (2) = 1,71, p = 0,425; $H_{CV\%LCI}$ (2) = 1,87, p = 0,393 und Kontrollen (N = 3): H_{LCI} (1) = 0, p = 1; $H_{CV\%LCI}$ (1) = 1,5, p = 0,221, siehe Abb. 12 und Tab. 10). Eine Sensitivitätsanalyse unter Einbezug von q2-Messungen ergab kein abweichendes Ergebnis (siehe Abschnitt Zusätzliche Ergebnisse, Tab. 12 und Abb. 21). Die Zentren Köln und Marburg wurden aufgrund der Stichprobengröße für diesen Test nicht eingeschlossen.

Tabelle 10 Die Verteilung der LCI-Werte und CV% in den Zentren (Q1).

	Lübeck N = 18 (56,25%)		**Hannover** N = 8 (25%)		**München** N = 3 (9,38%)		**Marburg und Köln** N = 3 (9,38%)	
Messstärkste Zentren, N	**N_W = 26 und N_K = 3**							
Gruppe	W	K	W	K	W	K	W	K
N	16	2	7	1	3	0	2	1
LCI (Median; Range)	7,5 (6,9;8,4)	6,8 (6,3;7,3)	7,6 (6,8;9,3)	7,2 (-)	7,1 (6,4;7,8)	-	7,6 (7,6;7,6)	6,9 (-)
LCI_{CV} (Median; Range)	5,4 (0,9;11,2)	1,9 (0,3;3,4)	3,7 (0,5;8,9)	12,9 (-)	8,9 (1,5;18,8)	-	11,0 (7,9;14,1)	6,4 (-)

W = „*wheeze*“; K = gesunde Kontrollgruppe. CV = Variationskoeffizient.

Darüber hinaus wurden alle Messungen nach strengen und gelockerten Qualitätskriterien (Q1, Q2) für einen orientierenden Vergleich der *„wheezer“* und gesunden Kontrollkinder betrachtet (N = 6 gesunde Kontrollen und N = 49 „*wheezer*“; dabei sind N = 5 Folgemessung ausgeschlossen worden, um nur eine Messung je Kind für die Analyse zu berücksichtigen). Der LCI einer N2MBW Messung lag bei *„wheezern“* (Median = 7,5) signifikant höher im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern (Median = 7,0) bei mittlerer Effektstärke (Mann Whitney U Test; U = 230; *z* = 2,2; p = 0,023; r = 0,3), siehe Abbildung 13.

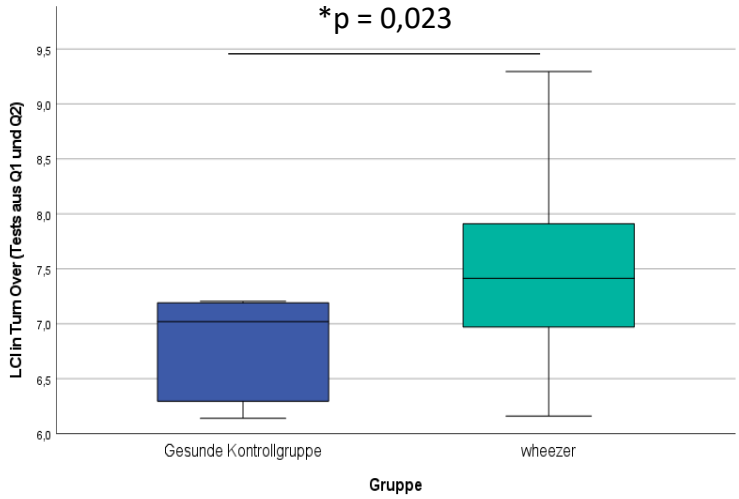

Abbildung 13 Boxplots. Verteilung des LCI für gesunden Kontrollen und „wheezer“.
Gezeigt werden LCI-Werte in der Vorschulgruppe für N = 49 „wheezer“ und N = 6 Kontrollkinder aus Messungen der Kategorie Q1 und Q2.

3.2. Teil II - Der LCI als Parameter für die Lungenfunktion von „wheezern“

3.2.1. Diskriminiert der LCI zwischen „wheezern“ und gesunden Kontrollkindern?

Analysiert wurde für diesen Teil die erste Messung bei Einschluss (im Alter <6 Jahre) oder Follow-up (bis 18 Jahre) in der Gruppe der *„wheezer“*, die den strengen Qualitätskriterien (Q1) entsprach. Gesunde Kontrollkinder bis zu einem Alter von 18 Jahre wurden einbezogen, wenn eine MBW Messung vorlag. Für ein Kontrollkind ist nur bei Einschluss in die ALLIANCE Studie eine Messung vorgesehen. Die Benotung von N = 1.980 Versuchen zeigte für N = 312 Kinder eine N2MBW Messung bei Einschluss oder Follow-up. Es lagen davon N = 164 Messungen in der Kategorie Q1 (nach strenger Anwendung der Qualitätskriterien) entsprechend einer Rate von 52,6% für diese Querschnittsanalyse vor. Das Flussdiagramm (Abbildung 14) zeigt die zu Teil I ergänzend eingeschlossenen Q1-Messungen für diesen Teil II der Arbeit. Für N = 6 Messungen konnte keine Visite zugeordnet werden und diese wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Für die Schnittpopulation für diesen Teil II der Arbeit ergeben sich somit N = 158 Messungen für die Analysen.

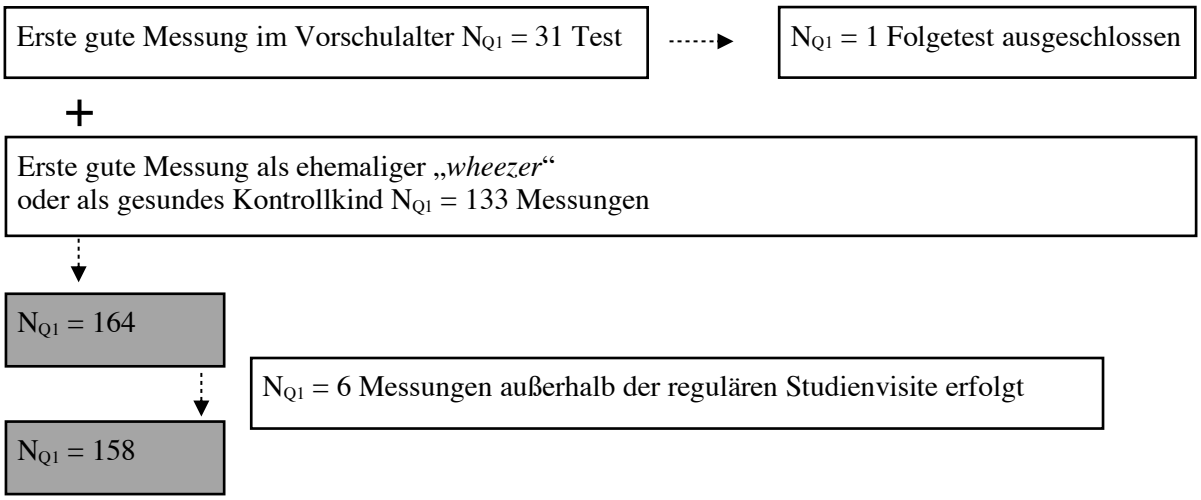

Abbildung 14 Flussdiagramm. N2MBW Messungen für Analysen hinsichtlich eines klinischen Nutzens. Eingeschlossen werden Messungen der Kategorie Q1, die strengen Qualitätskriterien entsprechen.

Tabelle 11 zeigt Charakteristika von N = 158 Kindern für die die erste Q1-Messung im Studienverlauf. Unterteilt wird die Schnittpopulation in die Gruppe der „*wheezer*“ (einschließlich ehemalige „*wheezer*“ ab dem Schulalter) und der gesunden Kontrollkinder. Für „*wheeze*r“ wird der Asthma Control Test für Kinder (C-ACT) angegeben. Für N = 8 „*wheezer*“ wurde kein C-ACT erhoben und N = 2 *„wheezer“* zeigten fehlende Werte für Größe und Gewicht. Es lag für N = 3 gesunde Kontrollkinder und N = 5 „*wheezer*“ keine FEV1 Messung vor.

Tabelle 11 Teil II: Die Schnittpopulation von gesunden Kontrollkindern und „wheezern“.

	„wheezer“	**Gesunde Kontrollgruppe**
Anzahl Messungen, N	92	66
Alter in Jahren, mean (SD)	6,5 (1,8)	11,8 (3,1)
Geschlecht, N (%) männlich	58 (63,0)	31 (47,0)
Körpergröße cm, mean (SD)	123,2 (12,0)	155,7 (16,8)
Körpergewicht kg, mean (SD)	26,3 (7,3)	48,4 (14,9)
LCI, mean (SD)	7,6 (0,6)	7,0 (0,5)
$CV\%_{LCI}$, mean (SD)	5,5 (4,1)	4,1 (3,0)

FRC, mean (SD)	1,1 (0,3)	2,1 (0,7)
FEV1 z-score[1], mean (SD)	(-)0,170 (0,986)	0,126 (1,01)
Asthmastatus kontrolliert, in % (einspricht einem C-ACT Score >20)	91,7	Nicht vorliegend.

[1]Gezeigt sind z scores, berechnet wie empfohlen [16,22]. Für N = 87 „*wheezer*“ und N = 63 gesunde Kontrollen liegen FEV1-Werte vor. Mean = Mittelwert, arithmetisches Mittel (M). C-ACT = Asthma Control Test für Kinder [53].

Für N = 92 „*wheezer*“ und N = 66 gesunde Kontrollkinder konnte die erste Q1-Messung (strenge Qualitätskriterien erfüllt) analysiert werden. Die Gruppe der „wheezer“ zeigte deskriptiv ein deutlich jüngeres mittleres Alter (M = 6,5 Jahre, SD = 1,8) im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern (M = 11,8 Jahre, SD = 3,1). Insgesamt lagen Messungen in dieser Schnittpopulation im Alter zwischen 3 und 18 Jahren vor.

Boxplots zeigen keine starke Verzerrung der Verteilung der LCI- und FRC-Werte in beiden Gruppen (siehe Abb. 15). Die Verteilung der FRC-Werte zeigen Boxplots in Abbildung 16. Es fiel eine dem LCI-Wert entgegengesetzte Verteilung für die FRC auf.

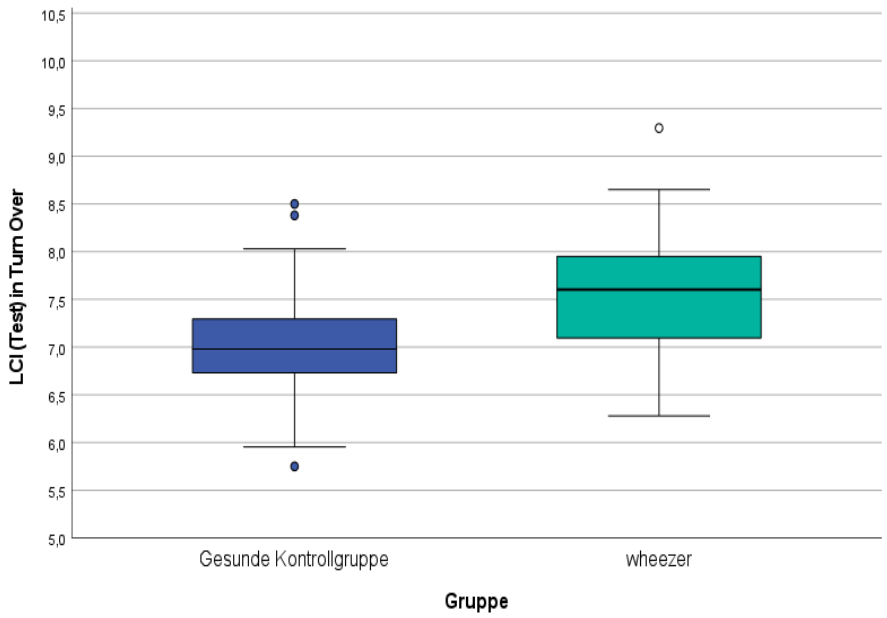

Abbildung 15 Boxplots. Verteilung des LCI für gesunde Kontrollen und „wheezer“. Gezeigt werden LCI-Werte in der Schnittpopulation für N = 92 „wheezer“ und N = 66 Kontrollkinder aus Messungen der Kategorie Q1. Ausreißer sind als Punkte außerhalb der T-Balken zu sehen. Der Median ist als Linie innerhalb der Box dargestellt.

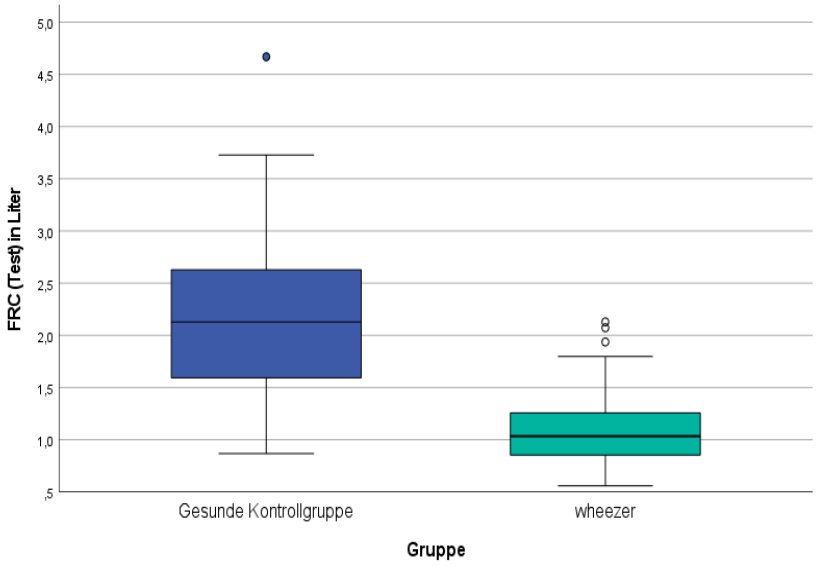

Abbildung 16 Boxplots. Verteilung der FRC in Liter für gesunde Kontrollen und „wheezer“. Gezeigt werden die FRC-Werte in der Schnittpopulation für N = 92 „wheezer“ und N = 66 Kontrollkinder aus Messungen der Kategorie Q1. Ausreißer sind als Punkte außerhalb der T-Balken zu sehen. Der Median ist als Linie innerhalb der Box dargestellt.

Regressionsanalysen ermöglichen die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Variablen mit einer Outcome Variable. In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen dem Messwert LCI (angegeben in Turn Over, TO) und der Diagnose „*wheeze*“ (Ja/Nein) untersucht. Es wurden mögliche Einflussgrößen auf diesen Zusammenhang (sogenannte Confounder) analysiert. Die Odds Ration (OR) in einer binär logistischen Regressionsanalyse gibt das Risiko für das Auftreten der Ausprägung an (hier Gruppenzugehörigkeit zu „*wheeze*“). Die Analyse wurde unter Ausschluss von Ausreißern des LCI-Wertes berechnet, wenn für alle Variablen Werte vorlagen (N = 63 gesunde Kontrollen und N = 89 *„wheezer“,* Ausreißer dargestellt in Abb. 15). Ohne Korrektur für Confounder zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang des LCI mit der Diagnose *„wheeze“* (OR_{unkorr} = 10,3; 95%CI = 4,4;23,8, p<0,0001). Im zweiten Schritt wurden die Variablen Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht als Confounder geprüft. Zwei der genannten möglichen Confounder zeigten einen signifikanten Einfluss auf den Zusammenhang zwischen dem LCI und „*wheeze*“ (Geschlecht mit p = 0,009 und Größe mit p<0,001). Das Gewicht (p = 0,606) und das Alter (p = 0,223) zeigten keinen signifikanten Einfluss. Das Alter wurde basierend auf Hinweisen in der Literatur [70] trotzdem als Confounder eingeschlossen. Es zeigte sich im letzten Schritt ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem LCI und der Diagnose „*wheeze*“ nach Korrektur für Confounder (OR_{korr} = 26,03; 95%CI

= 4,7;143, p = 0,000178, korrigiert für Alter, Geschlecht, Größe; siehe Anhang Nr. 6). Eine OR von 26 zeigte hier für den LCI Wert, dass für jede zusätzlich benötigte TO im *„washout“* einer Messung (also für die De-Nitrogenisierung), die Diagnose *„wheeze“* 26-mal wahrscheinlicher vorlag (unter Einbezug der Faktoren Alter, Geschlecht und Größe). Eine orientierende Sensitivitätsanalyse nach Ergänzung der Schnittpopulation mit Q1-Messungen um weitere N = 50 Messungen der Kategorie Q2 (gelockerte Qualitätskriterien erfüllt) zeigt ein vergleichbares Ergebnis (OR_{korr} = 8,92; 95%CI = 3,2;24,6, p = 0,000024, korrigiert für Alter, Geschlecht, Größe) für N = 81 gesunde Kontrollkinder und N = 121 *„wheezer“*.

3.2.2. Diskriminiert der LCI zwischen „wheeze“ Phänotypen?

Boxplots in Abbildung 17 zeigen die Verteilung der LCI-Werte in der gesunden Kontrollgruppe sowie für *„wheeze“* Phänotypen in der Schnittpopulation. Ein zweiseitiger students‘ t-test wurde nach Prüfung der Normalverteilung und unter Einschluss der in Abbildung 17 abgebildeten Ausreißer durchgeführt. Dieser zeigte sich signifikant für die Unterscheidung MTW (*„multiple trigger wheeze“*) von der gesunden Kontrollgruppe (t(120) = 5,9, p<0,001) wie auch EVW (*„episodic viral wheeze“*) von der gesunden Kontrollgruppe (t(100) = 5,0, p<0,001). Ein Vergleich der Gruppen EVW und MTW zeigte keinen signifikanten Unterschied für den LCI (t(90) = (-)0,23, p = 0,982).

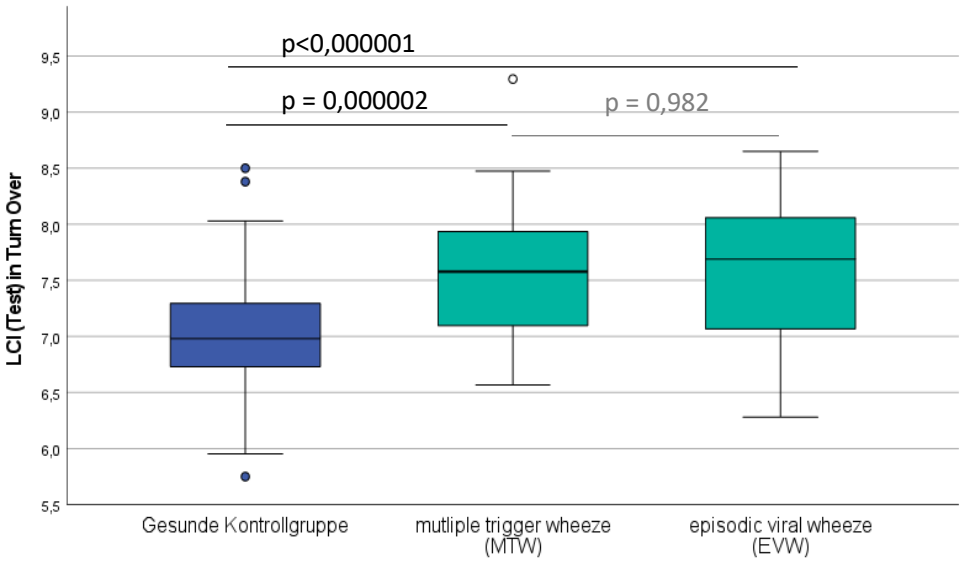

Abbildung 17 Boxplots. Verteilung des LCI-Wertes für „wheeze“ Phänotypen.
Gezeigt werden LCI-Werte in der Schnittpopulation für N = 56 „multiple trigger wheezer“ und N = 36 „episodic viral wheezer“ sowie N = 66 gesunde Kontrollkinder. Ausreißer sind als Punkte außerhalb der T-Balken zu sehen. Der Median ist als Linie innerhalb der Box dargestellt.

3.2.3. Der Krankheitsverlauf von „wheeze“: Die Asthmaampel

Boxplots in Abbildung 18 zeigen die Verteilung der LCI-Werte in jeder Klassen der *Asthmaampel,* die über das Risiko, Asthma bronchiale zu entwickeln, definiert werden. Ein Kruskall-Wallis Test für den Vergleich der LCI-Werte in den vier Klassen zeigte keinen signifikanten Unterschied (H(3) = 5,86, p = 0,119).

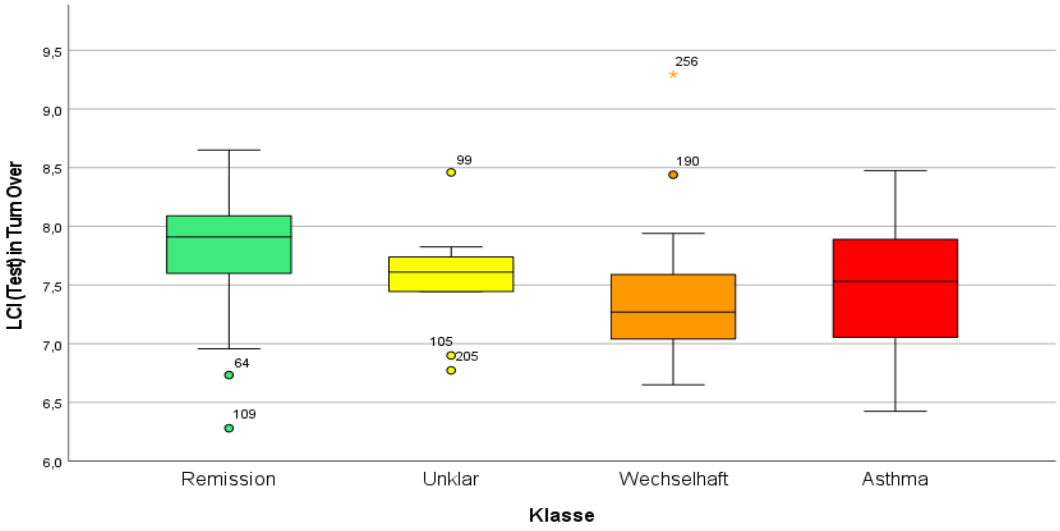

Abbildung 18 Boxplots. Verteilung des LCI-Wertes für Risikoklassen (Asthmaampel). Gezeigt sind LCI-Werte von Messungen der Schnittpopulation aus der Qualitätskategorie Q1 für N_R = 25, N_U = 10, N_W = 13 und N_A = 44. Ausreißer sind als Punkte außerhalb der T-Balken zu sehen. Der Median ist als Linie innerhalb der Box dargestellt.

3.3. Ausblick: Der LCI im Vergleich zu FEV1 in der Gruppe der „wheezer“

Tabelle 11 zeigt den Mittelwert für den z-score der FEV1 für „*wheezer*“ und für gesunde Kontrollen. In einer ROC Analyse (siehe Abb. 19) zeigte sich der Parameter LCI, nicht aber die FEV1, signifikant abweichend zur Winkelhalbierenden und damit als signifikant diskriminierende Parameter für die Diagnose „*wheeze*“ (AUC_{LCI} = 77,7%; 95%CI = 0,703;0,850, p_{LCI} <0,001 und AUC_{FEV1} = 57,6%; 95%CI = 0,483;0,669, p_{FEV1} = 0,110). Ein Schwellenwert von LCI > 7,37 zeigte eine Sensitivität von 62% und eine Spezifität von 81%. Die ROC Kurve der FEV1 in Abbildung 20 zeigt z-scores multipliziert mit (-)1, denn es gilt *„je größer die FEV1, desto gesünder“ und „je größer der LCI, desto kränker“*. So war ein Vergleich der Parameter in einer Grafik möglich.

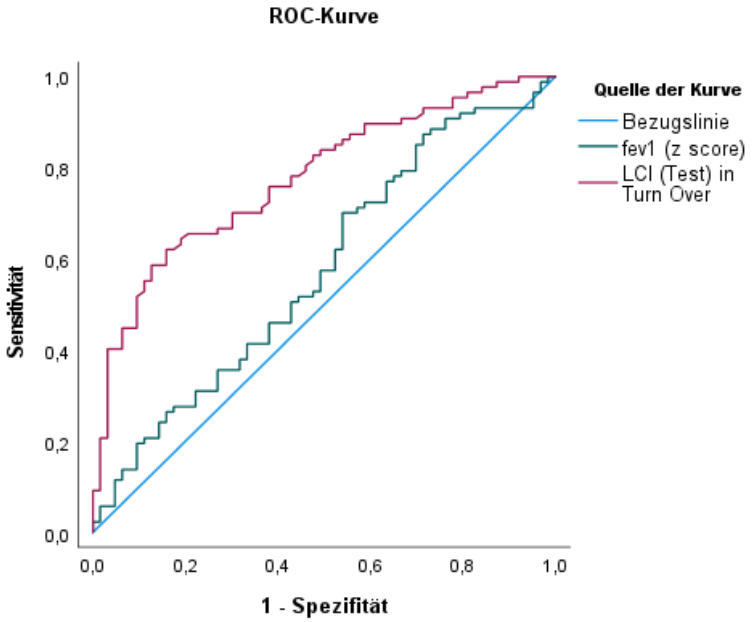

Abbildung 19 ROC Kurve zur Darstellung der Sensitivität für die Parameter LCI. Gezeigt werden Werte für die Schnittpopulation unter Einschluss von N = 87 „wheezern“ und N = 63 Kontrollkinder. Messungen der Kategorie Q1 wurden berücksichtigt. ROC Kurve = „receiver operating characteristic“ Kurve.

3.4. Zusätzliche Ergebnisse

3.4.1. Ergänzung zu Teil I - Qualität von N2MBW Messungen ab dem 4. Lebensjahr

Auf Testebene für die Altersgruppen unter 4 Jahre (N = 140) und ab 4 Jahre (N = 6) zeigt Abbildung 20 in der Gruppe der ab 4-jährigen einen kleineren Anteil an verworfenen N2MBW Messungen (50,0%) im Vergleich zu der jüngeren Altersgruppe (59,3%).

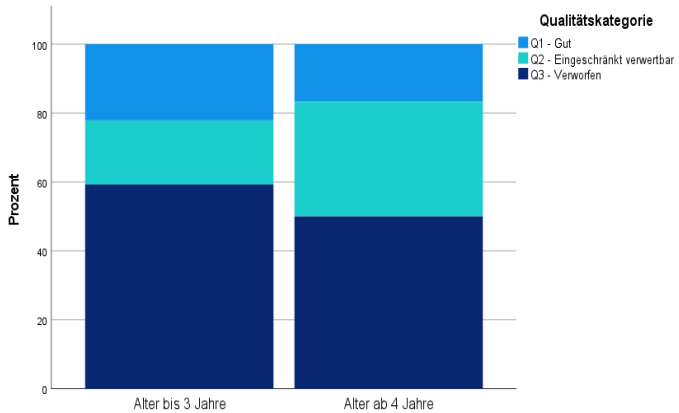

Abbildung 20 Gestapeltes Säulendiagramm. Ergänzung: Verteilung der Qualität nach Alter. Gezeigt werden N = 140 „wheezer“ und N = 6 Kontrollkinder.

3.4.2. Sensitivitätsanalye zu Teil I - Vergleich des LCI und CV% in den Zentren

Die Verteilung des LCI und CV% in den Zentren für die Vorschulgruppe wurde für eine Sensitivitätsanalyse von Messungen nach gelockerter Qualitätsprüfung überprüft (siehe Tab. 12). Messungen der Qualitätskategorien Q1 und Q2 wurden analysiert. Diese Analyse dient dem Vergleich der oben präsentierten Ergebnisse von Messungen, die strenge Qualitätskriterien erfüllen (nur Kategorie Q1).

Tabelle 12 Die Verteilung der LCI-Werte und CV% in den Zentren (Q1+Q2).

Abweichung $LCI_{Versuch}$ zu LCI_{Test}	**Lübeck** N = 26		**Hannover** N = 23		**München** N = 7		**Marburg und Köln** N = 4	
Messungen in den messstärksten Zentren	**N_W = 51 und N_K = 5**							
Gruppe	**W**	**K**	**W**	**K**	**W**	**K**	**W**	**K**
N	23	3	21	2	7		3	1
LCI (Median; Range)	7,5 (6,9; 9,0)	7,2 (6,3; 7,2)	7,5 (6,2; 10,6)	6,7 (6,1; 7,2)	6,9 (6,2; 7,8)	-	7,6 (7,6; 8,5)	6,9 (-)
$LCI_{CV\%}$ vorliegend*, N	17	2	7	1	5	0	2	1
$LCI_{CV\%}$ (Median; Range)	5,2 (0,9; 11,2)	2,0 (0,3; 3,6)	3,7 (0,5; 8,9)	12,9 (-)	5,4 (1,5; 18,8)	-	11,0 (7,9; 14,1)	6,4 (-)

*N Messungen für die anhand des Referenzversuchs der CV% berechnet werden kann (Mindestanzahl akzeptierter Versuche pro Messung = 2). W = „*wheeze*"; K = gesunde Kontrollgruppe

Der multizentrische Vergleich von N2MBW Messungen im Vorschulalter anhand der Mediane innerhalb der Gruppe der *„wheezer"* (N = 51) und der gesunden Kontrollkinder (N = 5) für die messstärksten Zentren Hannover, München und Lübeck ergab keinen signifikanten Unterschied für den LCI und für den CV% („*wheezer*" $H_{LCI}(2) = 4{,}22$, $p = 0{,}121$; $H_{CV\%LCI}(2) = 1{,}33$, $p = 0{,}514$ und Kontrollen $H_{LCI}(1) = 1{,}33$ $p = 0{,}248$; $H_{CV\%LCI}(1) = 1{,}5$, $p = 0{,}221$, siehe Abb. 21). In den messstärksten Zentren lag für N = 31 (57,1% von N = 51) ein Referenzwert für die Beurteilung der Abweichung vor (entsprechend einer Messung mit >1 akzeptierten Versuchen). Die Gruppengröße der gesunden Kontrollkinder muss dabei berücksichtigt werden.

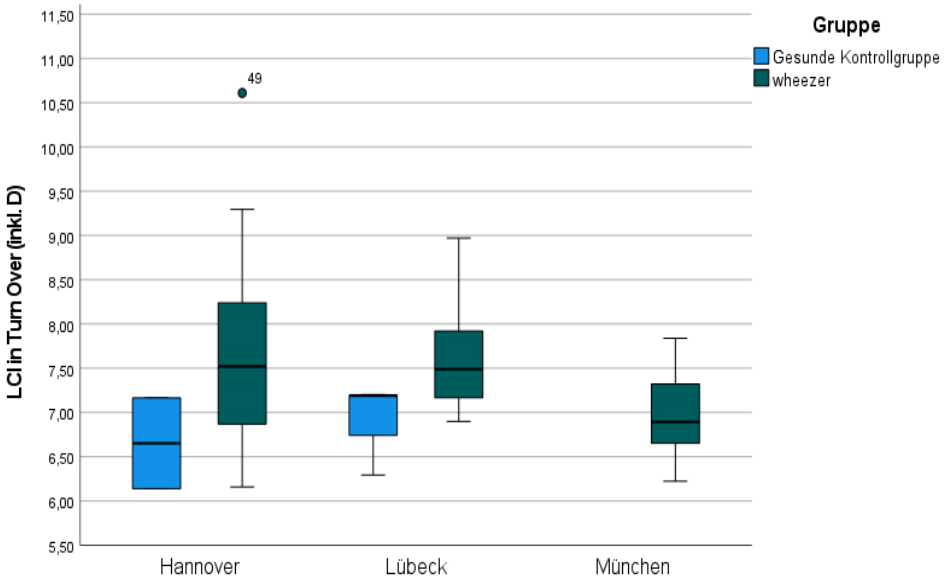

Abbildung 21 Boxplots. Die Verteilung der LCI-Werte in den Zentren (Q1 und Q2).
Gezeigt sind LCI-Werte von Messungen aus der Qualitätskategorie Q1 und Q2 für N = 51 „wheezer“ und N = 5 Kontrollkinder. Tabelle 12 zeigt die Gruppengrößen sowie den Median und Range für den LCI pro Zentrum.

3.5. Partizipation des Kindes und die N2MBW Messung

Während dieser Arbeit ergaben sich folgende Ideen zur Beteiligung des Kindes an N2MBW Messungen nach den Stichworten wie im Abschnitt Methode beschrieben: *Informieren, Anhören und Involvieren*. Eine Erklärung der N2MBW Methode könnte über einen Film kindgerecht erfolgen. Dieser könnte gemeinsam mit Teilnehmenden entwickelt und zur Ablenkung während der Messung gezeigt werden. Ideen dazu wären, die Lunge und die Verzweigung der Atemwege als Baum darzustellen und bildlich zu zeigen, was asthmatische Veränderungen in der Lunge machen. Man könnte folgende Fragen an das Kind richten: *Wie war die Messung für dich? Konntest du ruhig atmen? Gab es unangenehme Dinge während der Messung? Wie findest du diese Untersuchung im Vergleich zu Spirometrie (ab einem Alter von 6 Jahren)?* Im Gespräch während Visiten berichteten einige Kinder von einem unangenehmen, rauen Gefühl bei der Einatmung, wenn die Auswaschphase startet. Abbildung 22 zeigt die Kind-orientierte Raumgestaltung des Messraums für die N2MBW Messung der ALLIANCE Studie.

Abbildung 22 Raumgestaltung im Zentrum Lübeck. Eigene Aufnahmen.

4. DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit war es, multizentrische LCI Daten von qualitätskontrollierten N2MBW Messungen bei dem Verdacht auf ein Asthma bronchiale im Vorschulalter („*wheezer*“) zur Phänotypisierung heran zu ziehen. Bisher lagen hauptsächlich monozentrische N2MBW Daten über die Qualität und den klinischen Nutzen für „*wheezer*“ vor [41–43]. Angenommen wird, dass aufgrund krankhafter pulmonaler Veränderungen bei „*wheezern*“ die Ventilation der Lunge beeinträchtigt ist. Besonderes die kleinen Atemwege sind betroffen [25]. Zur Verifizierung dessen wird die N2MBW Messung als vielversprechende Methode diskutiert [17] und könnte die aktuellen Lücken herkömmlicher Methoden der Lungenfunktionsmessung im Vorschulalter schließen [1]. Allerdings zeigte sich in dieser Arbeit eine Rate an N2MBW Messungen von nur 21,9% im Vorschulalter, die strengen Qualitätskriterien entsprachen. Der größte Anteil an verworfenen Versuchen ging auf vermeidbare Ursachen zurück, es zeigte sich eine zentrumspezifische Messqualität und eine steigende Tendenz der Qualität im longitudinalen Studienverlauf. Daraus ergaben sich Ideen für Handlungsempfehlungen zur Verbesserung der Messqualität in der ALLIANCE Studie. Offen blieb, welchen Effekt Empfehlungen auf die zukünftige Messqualität in der ALLIANCE Studie erzielen können.

Diese Studie liefert als einer der ersten Studien multizentrische Daten über die Qualität von N2MBW Messungen für „*wheezer*“. An kontrollierten LCI-Daten konnte der klinische Nutzen für die Lungenfunktionsmessung der „*wheezer*“ und ehemaligen „*wheezer*“ gezeigt sowie Anhaltspunkte für den Einsatz des LCI-Wertes zur Phänotypisierung gefunden werden. Dabei steht ein zeitlicher und personeller Aufwand von N2MBW Messungen diesem vielversprechenden Nutzen gegenüber. Im Folgenden sollen Ergebnisse dieser Arbeit und sich ergebene Ideen für Handlungsempfehlungen in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext gesetzt werden.

4.1. Diskussion der Ergebnisse Teil I – Die Qualität von N2MBW Messungen im Vorschulalter

4.1.1. Die Rate an N2MBW Messungen mit guter Qualität

Diese Studie zeigt zu 21,9% Messungen, die strenge Qualitätskriterien erfüllten (Q1 = mindestens zwei Versuche mit der Note A-C innerhalb der geforderten Abweichung, [35]). Diese liegt unter Raten in publizierten Daten, wenn vergleichbar strenge Kriterien wie hier für Kategorie Q1 angewandt wurden. In Studien über asthmatische Erkrankungen zeigten

sich akzeptierte Messungen für das Vorschulalter zu 60% bis 86% [41–43] und zwischen 38% bis 82% in Studien über Mukoviszidose (CF), einem weiteren wichtigen Krankheitsbild im Vorschulalter [35,61,71]. Der Vergleich mit publizierten Daten ist problematisch, weil Einschlusskriterien unterschiedlich definiert wurden. Zum Beispiel könnte der Einschluss von älteren Kindern (>5 Jahre) bessere Messungen ergeben haben [61]. Yammine et al. (2016) beispielsweise schlossen N = 62 asthmatische Kinder bis zu einem Alter von einschließlich 6 Jahren ein und erzielten mit zu 60% akzeptierten Messungen mit mindestens 2 akzeptierten Versuchen [41] eine höhere Rate. Ein weiterer relevanter Unterschied zu den genannten Querschnittstudien ist der deutlich größere longitudinale Messzeitraum von 2014 bis 2020 in der ALLIANCE Studie. Werden nur Messungen aus den Jahren 2019 bis 2020 betrachtet, lagen zu 53,8% Q1-Messungen im Vorschulalter vor und wenn Messungen, die frühzeitig abgebrochen wurden, nicht einbezogen werden, lag der Anteil bei 77,8% für Q1-Messungen. Für diesen Zeitraum entspricht die Rate in dieser Studie den publizierten Raten [41–43]. Da in der ALLIANCE Studie die N2MBW Messungen nicht das primäre Forschungsziel ist, werden die Kinder nicht vor der Messung trainiert, wie es Yammine et al. (2016) für die Studie angaben [41]. Möglicherweise führt dies ebenfalls zu niedrigeren Raten an akzeptierten Messungen.

Die Qualitätskriterien in anderen Studien sind nicht aufgeschlüsselt worden, wie es in dieser Studie anhand des Protokolls nach Frauchiger et al. (2021) möglich war [35]. Ein guter Versuch (Note C) zum Beispiel darf ein unregelmäßiges Atemmuster mit Innehalten und Phasen von Schlucken zeigen und wird nach strengen Kriterien akzeptiert. Bei groben Auffälligkeiten (zum Beispiel Husten) wird hingegen die Note D vergeben (= fraglicher Versuch) [35] und der Versuch nach strengen Kriterien nicht akzeptiert. Stahl et al. (2020) gaben an, dass ein unregelmäßiges Atemmuster zum Verwerfen von Messungen in dieser multizentrischen Studie über CF führte, definierten ein unregelmäßiges Atemmuster aber nicht weiter. Möglicherweise hat auch die Definition von Qualitätskriterien einen Einfluss auf die Rate an akzeptierten Messungen.

4.1.2. Verworfene Versuche

Es wurden 72,7% der Versuche (N = 343 von 472) mit der Note F verworfen. Raten in den Zentren Bern und Zürich mit Messungen an Kindern zwischen 4 und 18 Jahren mit CF lagen zwischen 18,0% und 37,1% (16 von 89 Versuchen in Bern und 36 von 97 Versuchen in Zürich) [35]. „*Wheezer*“ sowie gesunde Kontrollkinder sind insbesondere im Vorschulalter

möglicherweise weniger „trainiert“ in der Durchführung von Lungenfunktionsmessungen als Kinder mit CF und könnte eine höheren Rate an verworfenen Versuchen erklären. Dementgegen sprechen Ergebnisse aus der multizentrischen Studie von Stahl et al (2020), die eine höhere Rate an akzeptierten Messungen bei gesunden Kindern als bei Kindern mit CF im Vorschulalter zeigten. Dies wurde auf einen „Ermüdungseffekt“ aufgrund häufiger Messprozeduren in klinischem Setting für Kinder mit CF zurückgeführt. Stahl et al. (2020) zeigten Gründe für ein Verwerfen und die Rate an verworfenen Messungen nur auf Testebene und nicht auf Versuchsebene. Die dort berichteten 17,6% (N=16 von 91) an verworfenen Messungen stehen 58,9% (N=86 von 146) in dieser Studie (Kategorie Q3) gegenüber. [61]

Leckagen zeigten sich als häufigster Grund für das Verwerfen von Versuchen in dieser Arbeit mit einem Anteil an 21,6% im Vorschulalter. In einer Studie zu CF wurde dies häufiger berichtet (35,0% bis 81,0%) [35]. Auf Ebene der Messung berichteten Stahl et al (2020) Leckagen zu insgesamt 59,2% (N = 9+33 von insgesamt 16+55 Messungen) [61]. Die klinische Erfahrung im Zentrum Lübeck über die ALLIANCE Studie hinaus zeigte neben den Ergebnissen in Studien, dass Kindern mit CF einen numerisch höheren LCI [72] und damit eine längere *„washout“* Phase aufweisen als gesunde oder als asthmatische Vorschulkinder wie in dieser Arbeit. Möglicherweise können Kinder in längeren Messungen weniger bis zum Ende stillhalten und das könnte zu mehr Leckagen in Daten von Studien über CF führen. Lenherr et al (2018) zeigten, dass es unterschiedliche Arten von Leckagen je nach Entstehungsort gibt. Bis auf eine Ausnahme führen diese zu einer Überschätzung des LCI sowie FRC-Wertes. Leckagen an Material (Mundstück) und durch ein nicht korrektes Umschließen des Mundstücks durch das Kind sind am häufigsten [73]. Die retrospektive Betrachtung allein ohne Aufzeichnung der Mitarbeit des Kindes ließ in der ALLIANCE Studie keine Auswertung hinsichtlich der Entstehung von Leckagen zu.

Eine inkorrekte Kalibration zeigte sich als relevanter Grund für das Verwerfen von Messungen in dieser Arbeit. Eine Synchronisation von CO_2- und O_2-Signal ist für die korrekte Berechnung der N_2-Konzentration in der Ausatemluft ausschlaggebend. Nachträglich kann eine Korrektur dieser Kalibration nur an Rohdaten stattfinden. Im Zentrum München zeigten 40,7% der Versuche diese Auffälligkeit, konnten ohne Rohdaten aber nicht korrigiert werden. Summermatter et al. (2015) berichteten von einer klinisch relevanten Änderung des LCI-Wertes um >10% in 60% der Messungen nach dieser Kalibration [74]. Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen, wie wichtig Datensicherung für

eine gute Datenqualität ist. Es wurde nach Rücksprache mit dem Hersteller der beobachtete Verlust an Rohdaten in der ALLIANCE Studie auf ein Softwareupdate zurückgeführt.
München zeigte ein nicht erfülltes „End-of-Test“ Kriteriums zu 0,8% deutlich seltener im Vergleich zu anderen Zentren. Eine Korrektur der beschriebenen Kalibration kann dazu führen, dass das „End-of-Test“ Kriterium (mindestens 3 aufeinanderfolgende Atemzüge mit einer normalisierten N2-Konzentration <2,5%) nicht erfüllt wird. Das liegt daran, dass die Zielkonzentration nach Korrektur erst in einem späteren Atemzug erreicht wird. Für München konnte bei fehlenden Rohdaten keine Korrektur erfolgen und damit zeigt sich ein nicht erfülltes „End-of-Test“ Kriterium seltener. Dies unterstreicht die Empfehlung unter Experten, mindestens 5 anstelle der geforderten 3 konsekutiven Atemzüge als „Puffer“ abzuwarten, bevor das „*washout*“ beendet wird.

4.1.3. Anzahl an Versuchen pro N2MBW Messung

Für eine N2MBW Messung werden drei gute Versuche empfohlen [26]. Studienzentren berichten von dieser Methode als zeitintensive Prozedur und für Kinder wurde erfolgreich gezeigt, dass zwei gute Versuche für eine aussagekräftige Messung ausreichen. Die Dauer einer Messung konnte so insgesamt reduziert werden [31,75,76]. Wenn strenge Qualitätskriterien für Messungen (Kategorie Q1; mindestens zwei Versuche mit der Note A-C nach Frauchiger et al. (2021) [35]) gelockert werden, steigt in der vorliegenden Studie die Rate an akzeptierten Messungen von 21,9% (N=32) auf 41,1% (N=60 von 146) wie es auch andere Studien zeigten [41–43,71]. Zwei Versuche pro Messung sollten angestrebt werden, weil Messungen mit nur einem Versuch sich nicht hinsichtlich der Wiederholbarkeit des LCI-Wertes überprüfen lassen. Das könnte die Verlässlichkeit des Messergebnisses schmälern [17].

4.1.4. Abweichung und Referenzversuch

Es bestehen unterschiedliche Herangehensweisen, die Wiederholbarkeit von Versuchen innerhalb einer Messsituation zu beurteilen. Internationale Leitlinien setzen ein Verwerfen von N2MBW Messungen bei einer Abweichung von >25% zum FRC-Median bei drei Versuchen und zum höchsten FRC-Wert bei 2 Versuchen pro Messung fest. Empfohlen wird eine Abweichung für LCI und FRC bis 10% sowie innerhalb einer Turn Over (TO), wobei dies für das Vorschulalter gelockert wurde [17,26]. Jensen et al (2016) untersuchte diese Empfehlung und wählte den ersten Versuch einer Messung als Referenz zur Berechnung der

Abweichung [57]. In der vorliegenden Arbeit wurde gemäß der internationalen Leitlinie der Referenzversuch anhand des FRC-Wertes identifiziert. Für die FRC als Indikator für den Referenzversuch ist die einfachere Objektivierbarkeit gegenüber dem LCI, denn die FRC kann auch über andere Methoden gemessen und damit als plausibel beurteilt werden [38,77]. In neusten Leitlinien wird allerdings darauf hingewiesen, dass nicht uneingeschränkt von der Abweichung der FRC-Werte auf die Messgenauigkeit von LCI-Werten einer Messung geschlossen werden darf [16,17]. Die vorliegende Studie zeigte wie auch Jensen et al. (2016) einen Anteil an Versuchen von 80%, die weniger als 10% zum Referenzversuch abwichen [57]. Der Variationskoeffizient (CV%) wird in Spiroware® für jeden Test unabhängig der Versuchsanzahl berechnet und wird von dem Hersteller für die Beurteilung der Abweichung empfohlen [59,60]. Studien wenden diese Empfehlung an [43,61]. Da der Mittelwert (arithmetisches Mittel) und die Standardabweichung der Versuche für die Berechnung des CV% herangezogen werden [60], ist der CV% als Referenzwert je nach Ein- und Ausschluss eines Versuchs in einer Messsituation variabel. Das ist für die Bewertung des Tests nicht praktikabel, wenn der Ausschluss eines Versuchs noch nicht feststeht, aber die Messwerte schon Teil der Referenzwerte sind. Der Vergleich mit einem festgelegten Referenzversuch anstelle eines berechneten Wertes erscheint praktikabler. Der Mittelwert des CV% in der Gruppe akzeptierter N2MBW Messungen im Vorschulalter zeigte sich in dieser Arbeit zwischen 5,3% für „*wheezer*“ und 4,9% für gesunde Kontrollkinder im Vorschulalter und entspricht publizierten Daten [43,61]. Limitierend sei insbesondere für das Vorschulalter erwähnt, dass Messungen mit zwei Versuchen nach strengen Kriterien (Q1) akzeptiert werden können, der CV% aber nicht für Messungen mit weniger als 3 Versuchen berechnet werden sollte [33]. In den genannten Studien wurde der CV% auch für 2 Versuche eingesetzt, ohne Hinweis auf diese Einschränkung [43,61]. Die strenge Anwendung der Empfehlung des Herstellers [59], Messungen mit 2 Versuchen und einem Variationskoeffizienten außerhalb von 5% zu verwerfen, könnten in der Vorschulgruppe in dieser Arbeit nur 9,6% N2MBW Messungen nach strengen Kriterien akzeptiert werden. Der Datensatz dieser Arbeit ließ keinen Vergleich der Praktikabilität von der Beurteilung der Wiederholbarkeit anhand A) des CV% oder B) über den Vergleich mit einem Referenzwert zu. Dies wäre als Studie mit dem Fokus auf N2MBW denkbar. Eine einheitliche Herangehensweise sollte für die Vergleichbarkeit von Messergebnissen in Studien angestrebt werden und in der Software hinterlegt werden. Aktuell wird der CV% in der Software angegeben.

4.1.5. Fragliche Versuche

Fragliche Versuche (Note D) sind über ein unregelmäßiges Atemmuster definiert [35]. Im Vorschulalter sind eine größere Variabilität der Fluss-Volumen-Kurve sowie Schlucker und Husten und damit ein unregelmäßiges Atemmuster häufiger [42].

Diese Untersuchung zeigte mit 5,9% (N = 28 von 472) deutlich weniger fragliche Versuche von Vorschulkindern im Vergleich zu 17,5% bis 24,7% fraglichen Versuchen in den zwei Zentren der Studie von Frauchiger et al (2021), die Kinder mit CF bis 18 Jahre einschlossen. Eine Ursache ließ sich im Rahmen dieser Arbeit nicht identifizieren. Denkbar wäre, dass Kinder mit CF häufiger als „*wheezer*" ein unregelmäßiges Atemmuster zeigen. Es ließen sich keine Daten in der Literatur dazu finden.

Leitlinien und Studien über die Anwendung der Qualitätskriterien weisen auf einen möglichen Einfluss eines unregelmäßigen Atemmusters auf die Wiederholbarkeit von Messwerten, wie den LCI, und damit auf die Verlässlichkeit der Werte hin [17,26,34,35]. Aktuell wird das Verwerfen dieser Versuche empfohlen [35]. Nur 50% der fraglichen Versuche (Note D) zeigten in dieser Arbeit die empfohlene Abweichung <10% [58] zum Mittelwert der N2MBW Messung, während das auf 95% der guten Versuche (Note A-C) zutraf. Die Empfehlungen für die Abweichung von Versuchen sollen eigentlich eine Entscheidungshilfe sein, ob diese für die Messung einbezogen oder ausgeschlossen werden müssen [58], denn in fraglichen Versuchen bleiben nicht erfüllte technische Kriterien möglicherweise aufgrund des unruhigen Atemmusters unerkannt. Die Rate an akzeptierten Messungen von N2MBW Messungen könnte aber um 50% der fraglichen Versuche optimiert werden, wenn neben der Abweichungsregel weitere Kriterien identifiziert werden, die fraglichen Versuche noch besser klassifizieren. Feinheiten einer Fluss-Volumen-Kurven, die auf eine Leckage schließen lassen, könnten über technische Algorithmen identifiziert werden. Bisher stehen keine IT-gestützten Programme für die Qualitätskontrolle kommerziell zur Verfügung.

4.1.6. Qualitätskategorie und mögliche Einflussfaktoren

Im Studienverlauf in der ALLIANCE Studie zeigt sich ein Zuwachs an N2MBW Messungen (Q1), die strengen Kriterien entsprachen. Ein möglicher Trainingseffekt der Messenden über die Zeit könnte dieses Ergebnis erklären. In einer Studie über Bronchiektasie wurde ein Zusammenhang zwischen Erfahrung der Messperson und der Messqualität berichtet [33]. Zwar gab es häufige Personalwechsel in der ALLIANCE Studie, aber ein möglicher

Zusammenhang lässt sich nicht ausschließen. Über regelmäßige Telefonkonferenzen werden Erfahrungen ausgetauscht, aber ein strukturiertes internes Training für N2MBW Messungen wird aktuell in der ALLIANCE Studie erst etabliert.

Publizierte Daten zeigten einen deutlichen Anstieg der Rate an akzeptierten N2MBW Messung mit jedem Lebensjahr des Kindes [42,43,45,61]. In der longitudinalen ALLIANCE Studie zeigte sich das Alter der Kinder pro Messjahr ausgeglichen, sodass dieser Zusammenhang eher nicht den Anstieg der Rate an akzeptierten Q1-Messungen im Studienverlauf erklärt.

Die Gruppe der „*wheezer*" zeigte einen höheren Anteil an verworfenen Messungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Eine mögliche Erklärung für die schlechtere Durchführbarkeit bei Kindern mit asthmatischen Erkrankungen könnte ein von Kindern selbst berichtetes, raues Gefühl bei Einatmung von 100% Sauerstoff sein. Husten, Schlucker und Leckagen könnten dadurch bei Kindern mit bronchialer Hyperreagibilität stärker als bei gesunden Kontrollkindern provoziert werden. Um diesem möglichen Zusammenhang nachzugehen, könnten verworfene und fragliche Versuche (Note F und D) während der Messung visuell genauer auf Schlucker, Husten und unregelmäßige Atmung geprüft und für die Gruppe der „*wheezer*" und gesunde Kontrollen quantitativ ausgewertet werden. Über altersgerechte Fragen im Anschluss an die Messung könnten die Kinder näher zu einem möglichen rauen Gefühl während der Messung als Auslöser für Husten und Schlucken befragt werden. Ergebnisse könnten dann mit identifizierten Auffälligkeiten des Atemmusters korreliert werden. Das Berner Benotungsschema beinhaltet zum Zweck der Praktikabilität kein Zählen von Schluckern und Husten [35]. Das würde einen deutlichen zusätzlichen Zeitaufwand bei der Qualitätskontrolle bedeuten. Computergestützte Erkennung von diesen Auffälligkeiten würden Auswertungen deutlich erleichtern können. Da das Befragen von Vorschulkindern methodisch mit besonderen Herausforderungen verbunden ist [78] und die Erforschung derartiger Methoden nicht Ziel der ALLIANCE Studie ist, wäre eine Pilotstudie zur Validierung eines Fragebogens oder anderer Methoden zum Beispiel in Kooperation mit anderen Forschungsdisziplinen wie zum Beispiel mit erfahrenen Psychologinnen oder Psychologen denkbar.

4.1.7. Das multizentrische Setting

Der Anteil an verworfenen Messungen in dieser multizentrischen Untersuchung unterscheidet sich signifikant in den Messzentren. Einen zentrumspezifischen Unterschied

zeigte auch O'Neill et al. (2018) in einer Studie über Bronchiektasie [33]. Eine Analyse möglicher systematischer Fehler zeigte den Verlust an Rohdaten am größten im Zentrum München und damit als einen der möglichen Hauptgründe für diese Unterschiede. Die Durchführung der N2MBW Messung ist über Leitlinien in der ALLIANCE Studie einheitlich festgelegt worden, aber die Einbettung in den Ablauf der Studienvisite unterscheidet sich in den Zentren. In Lübeck beispielsweise führen die Studienärzte selbst die Messung durch, während in Hannover die Messungen von Personal für Lungenfunktionsmessungen durchgeführt werden. Inwieweit diese Abläufe Auswirkungen auf die Qualität haben, konnte anhand der vorliegenden Daten nicht eindeutig geklärt werden. Für die Überprüfung, ob das geplante Training für die Qualitätskontrolle von N2MBW Messung in der ALLIANCE Studie zukünftig die multizentrische Vergleichbarkeit von der Messqualität verbessern kann, könnte eine erneute, vergleichende Qualitätskontrolle nach dem gleichen Schema in zum Beispiel einem Jahr zeigen.

Der Median des LCI-Wertes jeweils für „*wheezer*" und gesunde Kontrollkinder im Vorschulalter zeigte keine signifikante Abweichung in den Zentren. Die Darstellung der LCI-Werte über Boxplots zeigte deskriptiv betrachtet einen niedrigeren Median im Zentrum München als in den zwei anderen messstärksten Zentren Hannover und Lübeck. Die Stichproben von N = 3 Messungen in München, von N = 8 in Hannover und N = 18 in Lübeck liefern dabei möglicherweise eine zu kleine Größe, um statistische Signifikanz zu erreichen. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Gruppe an Vorschulkindern mit asthmatischen Erkrankungen sind somit notwendig, um die hier gezeigte gleichmäßige multizentrische Verteilung des LCI zu überprüfen. Eine multizentrische Studie über CF mit insgesamt N = 91 Messungen im Vorschulalter und eine weitere Studie mit N = 180 Messungen im Schulalter zeigten ebenfalls vergleichbare LCI-Werte [61,79].

4.1.8. Besonderheiten im Vorschulalter

Zum Vergleich von „*wheezern*" und gesunden Kontrollen sind Normwerte für Parameter der N2MBW Messung grundlegend, aber erst für Kinder ab dem Schulalter publiziert [79]. In dieser Untersuchung konnte aufgrund einer zu kleinen Stichprobengröße von N = 6 gesunden Kontrollen (unter Einbezug von Messungen der Kategorien Q1 und Q2) keine Aussage zu Normwerten im Vorschulalter getroffen werden. Anhand von Normwerten lassen sich z-scores des LCI-Wertes berechnen, welche für die MBW Messung mit dem Tracergas SF6 regelmäßig in Studien angegeben werden [80].

Ein orientierender Vergleich der Mediane für den LCI im Vorschulalter zeigte einen signifikanten Unterschied für gesunde Kontrollen (LCI = 7,0 bei N = 6) und „*wheezer*“ (LCI = 7,5; bei N = 49), aber die geringe statistische Power ließ keine weiteren Analysen zu. Vilmann et al. (2017) fanden einen zu diesem Ergebnis vergleichbaren Median der LCI-Werte für Kontrollkinder (LCI = 7,15 bei N = 30) und „*wheezer*“ (LCI = 7,39 bei N = 35) aus N2MBW Messungen unter Einschluss einer deutlich höheren Zahl an Kontrollkindern. In der genannten Studie zeigte sich dieses Ergebnis anders als in dieser Arbeit nicht signifikant [42].

Da in der ALLIANCE Studie fortlaufend Kinder rekrutiert werden, ist dieses Ergebnis für Vorschulkinder eine wichtige Entscheidungshilfe gewesen, um technisch und personell aufwändige Messungen weiter fortzuführen.

4.2. Diskussion der Ergebnisse Teil II - Der LCI in der Diagnostik von *„wheeze“*

Eine nähere Überprüfung des Zusammenhangs von dem LCI-Wert mit der Diagnose „*wheeze*“ wurde in einem zweiten Teil dieser Arbeit durchgeführt. Eine Schnittpopulation aus *„wheezern“* (<6 Jahre), ehemaligen *„wheezern“* (>6 Jahre) und gesunden Kontrollkindern, die bei Einschluss oder Follow-up bis zum 18. Lebensjahr in der ALLIANCE Studie eine erste akzeptierte Q1-Messung zeigten, wurde analysiert. Messungen wurden in der Kategorie Q1 nach strengen Kriterien akzeptiert.

Mit jeder TO mehr, die für ein *„washout“* benötigt wurde, zeigte diese Arbeit ein 26-fach erhöhtes Risiko für „*wheeze*“. Neben dem Geschlecht wurde für Alter und Körpergröße als Entwicklungsparameter in der Berechnung dieses Zusammenhangs korrigiert. Mit wachsender Lunge steigt numerisch auch die FRC eines Kindes [27]. Dies hat möglicherweise Einfluss auf den LCI, relativiert sich aber über die FRC als Nenner in der Formel (LCI = CEV / FRC). Deskriptiv lag der Median der FRC für die Gruppe der „*wheezer*“ wie erwartet unter dem Median der gesunden Kontrollkinder, denn das mittlere Alter der „*wheezer*“ (6,5 Jahre) lag deutlich unter dem Altersdurchschnitt der gesunden Kontrollen (11,8 Jahre). Racette et al. (2018) zeigten einen numerischen Unterschied der FRC allerdings auch bei ausgeglichenem Alter und Gewicht in beiden Gruppen (nur für Messungen im Vorschulalter). Dystelektase (partielle Verlegung der Atemwege) wurde als mögliche Ursache für eine niedrigere FRC und damit möglicherweise auch einen höheren LCI Wert in der „*wheezer*“ Gruppe diskutiert [80]. Dystelektase konnte in dem vorliegenden

Datensatz als zusätzlicher Confounder neben Entwicklungsparametern nicht für die ALLIANCE Studie überprüft werden. Magnetresonanztomographien (MRT) sind langfristig geplant. Wie von Racette et al (2018) vorgeschlagen, könnte über bildgebende Diagnostik (wie MRT) das Vorliegen von Dystelektase bestätigt und damit der Einfluss auf die FRC und auch auf den hier gezeigten Zusammenhang zwischen dem LCI-Wer und der Diagnose *„wheeze“* überprüft werden [80].

Die monozentrischen N2MBW Studien mit Vorschulkindern von Vilmann et al (2017) (mit N = 65, davon 35 „*wheezer*“) und Arianto et al. (2018) (mit N = 519, davon 116 „*wheezer*“) konnten keinen signifikant höheren LCI für „*wheezer*“ als für gesunde Kontrollkinder feststellen. Damit zeigen diese Studien ein anderes Ergebnis als diese Arbeit. Eingeschlossen wurden nur Kinder im Vorschulalter [42,43], während in dieser Arbeit in einer Schnittpopulation im zweiten Teil auch Messungen mit *„wheezern“* und ehemaligen *„wheezern“* im Alter von 3 bis 18 Jahren analysiert wurden. Nur Racette et al (2018) untersuchten *„wheezer“* und Asthmatiker in einer vergleichbaren Altersgruppe zwischen 3 und 15 Jahren, aber mit dem Tracergas SF6. Sie zeigten, dass der LCI zwischen *gesund* (N = 45) und *krank* (N = 33) signifikant unterscheiden konnte. Ein wichtiger Unterschied zu dieser Arbeit ist, dass für die genannte Studie die fachärztliche Diagnose Asthma bronchiale und eine stattgehabte Exazerbation in den vorangehenden 12 Monaten vorliegen musste [80]. Für *„wheezer“* ab dem Schulalter ergeben sich besondere Hürden, ein vorliegendes Asthma bronchiale zu bestätigen. Zwar sind in diesem Alter Messmethoden (zum Beispiel Spirometrie) durchführbar, aber unter begonnener Asthmatherapie oder bei aktuell fehlender Symptomatik kann die Diagnose möglicherweise formal nicht bestätigt werden [6]. Diese Gruppe der *„wheezer“* wurde in der Schnittpopulation dieser Arbeit abgedeckt und fließt als wichtige Gruppe in die Analyse der Asthmaampel ein. Dies wird weiter unten näher ausgeführt. Racette et al. (2018) gaben ähnlich zu dieser Studie die Größe der Vorschulgruppe (<6 Jahre) (N = 12 *„wheezer“* und N = 13 gesunde Kontrollen) als Limitation an. Keine weitere Studie ließ sich mit einer vergleichbar breiten Altersgruppe und einer vergleichbaren Fragestellung für N2MBW Messungen wie in der vorliegenden Arbeit finden.

4.2.1. Die Phänotypisierung von „wheeze” anhand des LCI-Wertes

Diese Arbeit zeigte einen signifikanten Unterschied des LCI für gesunde Kontrollkinder verglichen mit „*wheeze*“ Phänotypen. Symptombasierte Phänotypen waren *„wheezer“*, die

nur Symptome bei Infekten der Atemwege zeigten („*episodic viral wheeze*“, EVW) und „*wheezer*“, die auch in Phasen ohne Infekt symptomatisch wurden („*multiple trigger wheeze*“, MTW).

Es ließen sich 5 vergleichbare monozentrische Studien mit MBW Messungen zu „*wheeze*“ und Asthma identifizieren [42,44,45,80,81]. Bis auf eine dieser fünf Studien wurde das Tracergas SF_6 eingesetzten [44,45,80,81]. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in zwei dieser SF6MBW Studien zwischen MTW und gesunden Kontrollkindern [44,45]. Zwar lassen sich die gemessenen numerischen Werte für den LCI von SF6MBW Messungen nicht auf N2MBW übertragen [82], aber diese Ergebnisse neben der vorliegenden Arbeit unterstreichen Hinweise für einen vergleichbaren klinischen Nutzen beider Verfahren [83].

Der LCI konnte nicht signifikant zwischen EVW und MTW in der vorliegenden Studie unterscheiden, während Downing et al. (2016) zu einem gegenteiligen Ergebnis kamen [45]. Für den Vergleich dieser Ergebnisse muss bedacht werden, dass anhand der Symptomatik die Zuordnung der Phänotypen EVW und MTW nicht immer eindeutig ist. Die Ausprägung von „*wheeze*“ hinsichtlich der Krankheitsschwere decken die genannten Phänotypen möglicherweise nicht hinreichend ab [84] und weitere Phänotypen werden diskutiert [85,86]. Möglicherweise sind diese weiteren Formen von „*wheeze*“ in den Studienpopulationen der ALLIANCE Studie hier und in der Studie von Downing et al. (2016) unterschiedlich stark vertreten und das könnte unterschiedliche Ergebnisse erklären.

Die Einteilung der Phänotypen ist für eine adäquate Therapieempfehlungen im Vorschulalter wichtig [1], aber eine fehlende einheitliche Definition [87] schmälert aktuell die Vergleichbarkeit und Aussagekraft von Studienergebnissen über diskriminierende Parameter wie den LCI-Wert.

4.2.2. Asthmaampel

Die heterogene Gruppe der *„wheezer“* wurde in dieser Arbeit in Risikoklassen der sogenannten *Asthmaampel* zum Zeitpunkt der N2MBW Messung eingeteilt. Die Einteilung erfolgt anhand von Risikofaktoren (wie Symptomatik und Bedarf an Therapie), die für die Entwicklung von Asthma bronchiale sprechen. Lungenfunktionsparameter, die für die Diagnose Asthma bronchiale herangezogen werden, sind nicht inbegriffen.

Der LCI konnte in dieser Arbeit nicht zwischen Risikoklassen der *Asthmaampel* unterscheiden. Ein möglicher Grund dafür ist die Größe der Schnittpopulation und dadurch eine geringe statistische Power.

Sonnappa et al (2010) untersuchten mit SF6MBW Messungen, ob der LCI symptomatische von asymptomatischen „*wheezern*“ unterscheiden kann. Dabei wurden Kinder mit mindestens einer Episode „*wheeze*“ in den letzten 12 Monaten (N = 52; am ehesten entsprechend der hier definierten Risikoklassen „Asthma wahrscheinlich“) mit *„wheezern“* verglichen, die keine Episode in diesem Zeitraum zeigten (N = 10; am ehesten der Risikoklasse „Remission“ entsprechend). Sie fanden bei vergleichbarer Gruppengröße ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der LCI-Werte [44]. Denkbar ist auch, dass der LCI chronische Veränderungen besser als eine akute Symptomatik widerspiegelt. Chronische Veränderungen könnten für „*wheezer*“ in allen Risikoklassen, auch in Remission vorliegen. Unterstützt wird diese Annahme dadurch, dass in dieser Arbeit anhand des LCI zwischen *krank* von *gesund* diskriminiert werden konnte, aber nicht zwischen den symptombasierten Phänotypen EVW und MTW.

Longitudinale Daten der ALLIANCE Studie könnten ermöglichen, die Zeit zwischen der letzten akuten Phase (zum Beispiel einer Exazerbation) und der N2MBWMessung zu analysieren. Interessant wäre dabei zu prüfen, ob bei kürzeren Abständen zwischen akuter Symptomatik und Messung möglicherweise ein höherer LCI vorliegt als nach längerem Zeitintervall. Offen bleibt zudem die Frage, ob sich bei einem signifikant höheren LCI nach Exazerbation ein zeitlicher Rahmen ermitteln lässt, in dem ein LCI „noch“ höher ausfällt und wie sich die Sensitivität des LCI longitudinal im Vergleich zu anderen Lungenfunktionsparametern nach einer akuten Phase verhält.

Longitudinale Studien versuchen als weiteren klinischen Aspekt diagnostische Parameter wie den LCI-Wert zu identifizieren, um den zukünftigen Krankheitsverlauf vorherzusagen [86,88,89]. Aktuell werden fünf verschiedene Verläufe von „*wheeze*“ diskutiert, bisher aber noch ohne klinische Relevanz [1]. Eine multizentrische Studie in Kanada untersuchte N = 232 *„wheezer“* im Alter von 3 Jahren und zeigte, dass ein höherer LCI von SF6MBW Messungen Persistenz von *„wheeze“* im Alter von 5 Jahren vorhersagen konnte [86].

Es zeigt sich also, dass der LCI möglicherweise nicht nur für die Diagnosestellung, sondern auch als Prädiktor für den Verlauf von „*wheeze*“ longitudinal eingesetzt werden könnte. Als weiterer Forschungsaspekt ist die Analyse von Zeitpunkten denkbar, wann genau der LCI in der Kindheit den Krankheitsverlauf zum Beispiel in der Adoleszenz vorhersagen kann. Dazu sind weitere Daten aus longitudinalen Studien notwendig. Der Fokus dieser Arbeit lag auf der Qualitätskontrolle von N2MBW Messungen im Vorschulalter und auf einer ersten Querschnittsanalyse von LCI-Daten für die Diskriminierung von *gesund* und *krank*. Die Analyse von longitudinal erhobenen LCI-Daten zu unterschiedlichen Messzeitpunkten ist

ein wichtiger nächster Schritt und nach der beendeten Qualitätskontrolle im Rahmen dieser Arbeit möglich.

4.2.3. Ausblick: Der LCI im Vergleich zu der FEV1 in der Diagnostik von „wheeze“

Der LCI ist ein globaler Parameter zur Bestimmung von Ventilationsinhomogenität insbesondere der kleinen Atemwege [90]. Es wird vermutet, dass der LCI eine höhere Sensitivität für die Feststellung von asthmatischen Veränderungen aufweist als der aktuell wichtigste Lungenfunktionsparameter der Asthmadiagnostik, die FEV1 in der Spirometrie [1,56].

In dieser Arbeit zeigte sich die FEV1 (z-score) nicht signifikant als Parameter für die Unterscheidung von „*wheezern*“ (einschließlich ehemaliger *„wheezer“*) und gesunden Kontrollkindern in der Schnittpopulation (Alter bei Messung 3 bis 18 Jahre). Der LCI zeigte sich mit einer AUC von 78% als signifikanter Parameter für die Diskriminierung von „*wheezern*“ (N=87) und gesunden Kontrollkindern (N=63). Vilmann et al. (2017) kamen bei einer AUC von 55% für den LCI aus N2MBW Messungen nicht zu einem signifikanten Ergebnis und zeigten eine Sensitivität von 55% und eine Spezifität von 68% bei einem Schwellenwert von 7,31[42]. Die vorliegende Arbeit zeigte bei einem vergleichbaren Schwellenwert von 7,37 eine höhere Sensitivität von 62% und eine Spezifität von 81%. Möglicherweise erzielten Vilmann et al. (2017) eine zu kleine Größe der Studienpopulation (N=65), während in der vorliegenden Arbeit mehr Messungen analysiert werden konnten (N=153). Unter Verwendung von SF6MBW kamen Safavi et al. (2021) zu einem ähnlichen Ergebnis wie in dieser Arbeit. Für Messungen im Alter von 3 Lebensjahren von N = 232 Kindern wurde in der letztgenannten Studie für den LCI-Wert eine größere Sensitivität hinsichtlich der Diagnose wiederkehrendes „*wheeze*“ festgestellt als für die $FEV_{0,5}$ in der Spirometrie [86]. Ein wichtiger Unterschied zu der Analyse der vorliegenden Arbeit ist der $FEV_{0,5}$ Wert in der Studie von Safavi et al. (2021), welcher das forcierte Volumen bei Ausatmung in einer halben Sekunde gegenüber einer Sekunde für die FEV_1 angibt und für das Vorschulalter als sensitiver gegenüber der FEV_1 diskutiert wird [91]. Dieses Ergebnis unterstreicht ergänzend zu dieser Arbeit nochmals den LCI als sensitiveren Marker für „*wheeze*“ im Vorschulalter als Werte der Spirometrie. Besonders wichtig ist bei der Betrachtung dieser Ergebnisse, dass 97% der hier gezeigten Schnittpopulation der „*wheezer*“ nach C-ACT einen kontrollierten Asthmastatus und trotzdem einen höheren LCI als die Kontrollgruppe zeigten. Möglicherweise führte eine gute Einstellung der

Symptomatik zum Beispiel über Therapie oder bei Symptomfreiheit in Remission dazu, dass FEV1 Werte in dieser Studie im Normbereich lagen. Die Bestätigung der Diagnose Asthma bronchiale von *„wheezern“* im Schulalter ist bei normwertiger FEV1 erschwert. Ergebnisse dieser Arbeit geben Hinweise darauf, dass der LCI für die Bestätigung in solchen Fällen sogar schon im Vorschulalter herangezogen werden könnte. Möglicherweise ist der LCI also robuster als die FEV1 gegenüber Faktoren ist, die einen guten Asthmastatus erwirken.

4.3. Diskussion der Methode

Eine Anzahl von N = 472 benoteten Versuchen im Vorschulalter in dieser multizentrischen Studie, entsprechend N = 146 N2MBW Messungen, steht einer deutlich geringeren Anzahl von maximal N = 65 N2MBW Messungen in den meisten monozentrischen Studien mit asthmatischen Kindern gegenüber [41,42]. Arianto et al. (2018) zeigten monozentrisch erhobene N2MBW Daten von N = 116 „*wheezern*“ und von einer deutlich größeren N = 403 gesunden Kontrollkindern im Vorschulalter (N = 403). Bislang gibt es nur wenige multizentrisch erhobene N2MBW Daten für „*wheezer*“. Diese Lücke schließt der qualitätskontrollierte Datensatz der ALLIANCE Studie. Eine wichtige Stärke dieser Arbeit ist die Anwendung des standardisierten Protokoll zur Qualitätskontrolle von Frauchiger et al (2021) aus Bern, das sich in zwei Schweizer Zentren als umsetzbar und nützlich erwies [35]. Die Anwendung von Qualitätskriterien zeigte in einer anderen Studie eine Übereinstimmung der Bewertung zwischen mehreren Prüfern von 83 bis 97% [57], sodass die Qualitätskontrolle über nur eine Person und nicht zum Vergleich mehrmals durch verschiedene Prüfer eher keine Limitation darstellte.

Für die Analyse der Messqualität (Teil I) wurden Folgemessungen eines Kindes einbezogen. Ein möglicher Trainingseffekt des Kindes und damit einer besseren Qualität kann für diese Messungen nicht ausgeschlossen werden.

Die Zentren Köln und Marburg sind später (im Jahr 2017) mit Messungen gestartet als die übrigen drei Zentren und zeigten deutlich niedrigere Zahlen absolvierter Messungen. Es ließ sich keine höhere Rate an verworfenen Messungen (Kategorie Q3) feststellen, die auf geringere Erfahrung hätten schließen können (etwa 50% gegenüber 35 bis 81,6% in den länger messenden Zentren).

Nach strenge Qualitätskriterien können nur 21,9% der Messdaten verwertet werden. Sensitivitätsanalysen in dieser Arbeit unter Einschluss von Messungen, die nach gelockerten

Kriterien akzeptiert wurden, ergaben vergleichbaren Ergebnisse. Dies liefert Hinweise dafür, dass akzeptierte Messungen nach gelockerten Kriterien verwertbar sind und die Zahl verwertbarer Messungen für Auswertungen in Studien durch reduzierte Qualitätskriterien deutlich optimiert werden kann.

Strikte Diagnosekriterien für „*wheeze*“ in der ALLIANCE Studie schlossen andere Lungenerkrankungen wie zum Beispiel Mukoviszidose aus und führten zu einer homogenen Verteilung der untersuchten Erkrankung „*wheeze*“ in der Studienpopulation. „*Wheezer*“ und ehemaligen „*wheezer*“ als Schnittpopulation für den zweiten Teil dieser Studie zeigten hauptsächlich einen kontrollierten Asthmastatus wie es auch die genannten Studien Vilmann et al. (2017), Arianto et al. (2018) und Racette et al. (2018) berichteten, wobei nur Vilmann et al. (2017) ebenfalls den C-ACT zur Beurteilung einsetzten wie in dieser Arbeit [42,43,80]. Möglicherweise könnte eine gut eingestellte Therapie und damit ein kontrollierter Asthmastatus sogar zu einer Unterschätzung des LCI-Wertes für „*wheezer*“ führen. Publizierte Daten zeigen allerdings keinen Nutzen des LCI-Wertes für das Monitoring des Asthmakontrollstatus unter Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und sprechen dagegen, dass der Asthmastatus einen Einfluss auf den LCI-Wert hat [80,81] .

Die Rekrutierung für die ALLIANCE Studie der Kinder mit asthmatischen Erkrankungen gelang nicht nur in maximalversorgenden Kliniken (Tertiärversorgung), sondern auch in Kinderarztpraxen (Primärversorgung) und ermöglicht den Einschluss von eher milden Verlaufsformen. Im weiteren Verlauf der ALLIANCE Studie wäre bei einer höheren Anzahl an vorliegenden Messungen neben der Klassifizierung nach Risiko für die Entwicklung von Asthma bronchiale (*Asthmaampel)* wie in dieser Arbeit auch eine Einteilung in Subpopulationen nach weiteren Faktoren wie die Intensität der Beschwerden oder den Atopiestatus möglich. Über einen Zusammenhang von N2MBW Daten mit dem Atopiestatus liegen bisher nur wenige publizierte Daten vor [80]. Denkbar wäre ein höherer LCI-Wert für Kinder bei vorliegender allergischer Sensibilisierung im Vergleich zu Kindern ohne diese atopische Komponente (zum Beispiel gemessen über den Titer des spezifischen Immunglobulin E als Marker für eine Sensibilisierung in der Blutprobe für bestimmte Allergene). Das lässt das signifikante Ergebnis für den LCI als diskriminierender Parameter zwischen atopische „*wheezern*“ und gesunden Kontrollkindern einer Studie an Daten aus SF6MBW Messungen vermuten, wobei dieses Ergebnis an Signifikanz verlor, als für das Vorliegen des Phänotyps MTW korrigiert wurde [44].

Für die Interpretation der gezeigten LCI-Daten in der ALLIANCE Studie muss die heterogene Verteilung an Phänotypen innerhalb der „*wheezer*“ Gruppe bedacht werden,

denn genau diese verschiedenen Phänotypen sind der Fokus der ALLIANCE Studie und nicht primär die Implementierung von N2MBW Messungen für eine spezifische Gruppe. Gleichzeitig liefert schon der signifikante Zusammenhang von LCI und „*wheeze*“ in dieser heterogenen Gruppe einen wichtigen Anhaltspunkt für weitere Analysen.

Ein hauptsächlich kontrollierter Asthmastatus in der Schnittpopulation im zweiten Teil dieser Arbeit könnte möglicherweise erklären, dass kein Unterschied des LCI-Wertes zwischen EVW und MTW gefunden wurde. Der LCI könnte für MTW (ohne Therapie) oder EVW (in schweren Episoden) höher ausfallen als in dieser Studie gezeigt werden konnte. Analysen von LCI-Daten zum Beispiel während Exazerbationen von EVW im Vergleich zu weniger symptomatischen Phasen könnte Hinweise für diesen möglichen Zusammenhang liefern. Eine Struktur für Visiten während einer Exazerbation wird in der ALLIANCE Studie aktuell ausgearbeitet und LCI-Daten lagen zum Zeitpunkt der Arbeit für Analysen noch nicht vor. Ob ein Auslassversuch der Therapie zur Unterscheidung von LCI-Werten von MTW *mit Therapie* gegenüber MTW *ohne Therapie* ethisch vertretbar ist, muss diskutiert werden. Zum jetzigen Zeitpunkt lagen in der Gruppe der „*wheezer*“ N2MBW Messungen an Follow-up Visiten bis zu einem Alter von 11 Jahren vor, weil der Studienverlauf zum Zeitpunkt der Arbeit noch nicht weiter fortgeschritten war. Weitere Messungen im Studienverlauf könnten insbesondere longitudinale Analysen ermöglichen und genug Daten für *„wheezer“* produzieren, um die aktuell größte Limitation einer zu kleinen Stichprobengrüße von N2MBW Studien zu überwinden.

4.3.1. Durchführung der N2MBW Messung in der ALLIANCE Studie

Die Ruheatmung und insbesondere die Regelmäßigkeit spielt eine Rolle für die Bewertung eines Versuchs. Das Tidalvolumen darf auch für einen guten Versuch (Note A-C) außerhalb des Zielbereiches (10-15 mL pro kg Körpergewicht) liegen, aber das Atemmuster muss regelmäßig sein [35]. In der ALLIANCE Studie wurde entschieden, dass ein Versuch mit einem Tidalvolumen außerhalb des Zielbereiches nicht ausgeschlossen wurde, gemäß dem Bewertungsprotokoll von Frauchiger et al (2021) [35], und das Kind nicht angehalten wird, das Atemmuster dem Normbereich für das Tidalvolumen anzupassen. Untersuchungen zeigten, dass Kommandos, den Zielbereich zu erreichen, eher ein Atemmuster mit Verschlechterung der Messwerte (zum Beispiel Hyperventilation und CO2 außerhalb des Zielereiches von 4-6%, siehe Abb.1) und eine Überschätzung des LCI nach sich ziehen kann [82,92,93]. Jüngere Studie über N2MBW zeigten zudem, dass eine regelmäßige

Ruheatmung außerhalb des Bereiches keinen Einfluss auf den LCI hat [82,92,93]. Der Einsatz des Feedbackmechanismus sowie eine klare Definition von unregelmäßigem Atmungsmuster werden in Studien nicht einheitlich kenntlich gemacht und ein Vergleich der Studien ist daher nur bedingt möglich. [43,61]

Für die N2MBW steht kommerziell neben dem hier beschriebenen System zudem das Gerät EasyOne Pro LAB ("ndd"; ndd Medical Technologies, Zürich, Switzerland) zur Verfügung. Diese zeigen deutliche Abweichungen in FRC und LCI und Ergebnisse dürfen nicht ohne Einschränkung übertragen werden [82].

4.4. Partizipation des Kindes und die N2MBW Messung

Insbesondere die Qualitätskontrolle, stellt ein wichtiges Thema für die Beteiligung von Kindern dar. Das Handbuch über für die Beteiligung von Patientinnen und Patienten an Nationalen VersorgungsLeitlinien® beinhaltet keine gesonderte Nennung von Methoden, Kinder einzubeziehen und ist hauptsächlich auf die Entwicklung von einem Rat aus Patientinnen und Patienten ausgelegt [65]. Die nationale Asthmaleitlinie (2020) führt dieses Thema für die Gruppe der Kinder, insbesondere der Vorschulkinder nicht aus [2]. Die internationale Leitlinie für N2MBW Messungen im Vorschulalter betont die kindgerechte Durchführung [17]: *Kinderfreundliche Umgebung; Für eine Erstmessung 1 Stunde einplanen; Langsame Gewöhnung an Material und Messung; Ablenkung zum Beispiel mit einem Film; Zwei Messpersonen empfohlen*.

Die Studie von Downing et al (2016) ergänzte Faktoren, welche für die Qualität der Messung entscheidend waren: *Ablehnung oder Ängstlichkeit, Nasenklemme wird nicht toleriert, Verständnisprobleme Schwierigkeiten mit dem Mundstück* [45].

Diese retrospektive Arbeit ermöglichte keine genaue Analyse dieser Kriterien. Im Rahmen der Literaturrecherche für dieses Projekt ließ sich keine Studie einschließlich der ALLIANCE Studie finden, die entweder die Teilnehmenden aktiv für die Durchführbarkeit und für eine mögliche Verbesserung der Qualität einbezog. Es bestehen Bestrebungen für die Studie einen Rat aus Teilnehmenden zu etablieren und auch Kinder mehr in die Studienprozesse einzubinden. Interessant wäre die Qualität von Messungen vor sowie nach der Etablierung zu vergleichen. Möglicherweise haben Ideen von Teilnehmenden insbesondere von Kindern einen positiven Effekt auf die Messqualität. Darüber hinaus wäre ein solcher Vergleich vor und nach Durchführung der im Abschnitt Ergebnisse vorgestellten

Ideen denkbar. Ideen waren Fragen an die Kinder nach der Messung zu richten und gemeinsam einen Film über Asthma zu entwickeln, der gleichzeitig für die Ablenkung bei Messung eingesetzt werden könnte.

4.5. Konsequenzen für die ALLIANCE Studie aus dieser Arbeit

Saunders et al (2019) publizierten Empfehlungen für N2MBW Messungen in multizentrischen Studien und folgende Punkte wurden in der ALLIANCE Studie umgesetzt:

- Eine interne Leitlinie zur Umsetzung der Qualitätskontrolle an N2MBW Messungen sowie eine Anpassung des „*Quick Guide*“ des Herstellers mit Bildmaterial [60], angepasst für die ALLIANCE Studie.
- Ein Dokumentationsauftrag im Logbuch eines jeden Zentrums.
- Ein Konzept zur Integration der Messergebnisse mit Qualitätsangabe in die Datenbank für direkte Verfügbarkeit von LCI Daten für Analysen. Dafür wurde auf einem Dokumentationsbogen eine Tabelle für die Qualitätskontrolle von N2MBW Messungen während der Visite ergänzt (Anhang Nr. 2).
- Ein Trainingsangebot für die korrekte Qualitätskontrolle eines N2MBW. Ein positiver Trainingseffekt wurde in einer Studie gezeigt [94].

Diese Arbeit zeigt für Vorschulkinder, dass 22% an N2MBW Messungen strengen Kriterien der Validität und Wiederholbarkeit akzeptiert werden können. Zu insgesamt 41% erfüllen N2MBW Messungen gelockerte Kriterien und können nach Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen für Auswertungen einbezogen werden.

Aktuell steht der wertvolle klinischer Nutzen für die Unterscheidung von „*wheezern*“ und gesunden Kontrollkindern der niedrigen Rate von maximal 41% akzeptierten Messungen sowie dem hohen zeitlichen und personellen Aufwand einer N2MBW Messung im Rahmen einer longitudinalen Beobachtungsstudie gegenüber.

Strategien zur Optimierung der Rate an qualitativ hochwertigen Messungen für die ALLIANCE Studie könnten insbesondere eine interne Leitlinie und Training für die prospektive Qualitätsbeurteilung von N2MBW Messungen sein. Ein Konzept der regelmäßigen Datensicherung könnte Datenverlust verhindern.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Hintergrund. Das N_2-Gasauswaschverfahren (N2MBW) mit dem Messwert „*Lung Clearance Index*“ (LCI) ist eine vielversprechende Methode, die diagnostische Lücke der Lungenfunktionsmessung im Vorschulalter zu schließen. Es liegen kaum multizentrische Daten für diese Altersgruppe über die Qualitätskontrolle vor. Ziel dieser Arbeit war die Prüfung der Qualität von N2MBW Messungen von Kindern mit „*wheeze*“ im Vorschulalter im Rahmen der multizentrischen ALLIANCE Studie.

Methode. Die Qualität von LCI Daten aus regelmäßigen Studienvisiten (2014-2020) der longitudinalen ALLIANCE Studie wurde zentral in Lübeck und retrospektiv über eine visuelle Kontrolle der Messkurven durch eine Person durchgeführt. Nach Prüfung der technischen Kriterien (Leckage, korrektes Starten und Beenden) und der Wiederholbarkeit mehrerer Versuche in einer Messung wurden diese in drei Qualitätskategorien eingeteilt (Q1 = strenge Kriterien erfüllt, Q2 = Kriterien teilweise erfüllt und Q3 = verworfen). Ob „*wheezer*“ einen signifikant schlechteren LCI als Kontrollkinder zeigen, wurde in einer separaten Schnittpopulation von Q1-Messungen bei Einschluss oder Follow-up Visite ohne Altersbeschränkung bei Messung über die Berechnung von Odds Ratios überprüft.

Ergebnisse. Von „*wheezern*“ (N = 285) und gesunden Kontrollkindern im Vorschulalter (N = 78 <6 Jahre alt von N = 291) lagen N = 146 Messungen vor und erfüllten zu 22% (N_{Q1} = 32) strenge Kriterien. Unter reduzierten Kriterien konnten 41% der Messungen akzeptiert werten (N=60 von 146). Das Verwerfen von 59% (N_{Q3} = 86 von 146) der Messungen war in den meisten Fällen vermeidbar. Der Anteil an Q1-Messungen stieg von 8% im Jahr 2014 auf 54% im Jahr 2020. Zentren zeigten einen Unterschied der Messqualität ($p<0,001$), aber keine abweichende Verteilung des LCI ($p = 0,425$). Für 32% (N = 92 von 285) der „*wheezer*“ und für 23% (N= 66 von 291) der gesunden Kontrollkinder lag je eine Q1-Messung für die Querschnittsanalyse vor. Stieg der LCI um einen Punktwert, lag die Diagnose „*wheeze*“ in dieser Schnittpopulation 26-mal wahrscheinlicher vor (OR = 26,03; 95%CI = 4,7;143, p = 0,000178, korrigiert für Alter, Geschlecht, Größe).

Zusammenfassung und Schlussfolgerung: Kinder mit „*wheeze*“ im Vorschulalter haben einen signifikant schlechteren LCI als gesunde Kontrollkinder, unabhängig des Alters bei Messung. Da der Studienverlauf eine steigende Messqualität zeigte und vermeidbare Ursachen für das Verwerfen von Messungen identifiziert wurden, gehen wir davon aus, dass Training der Messenden über wichtige Qualitätsmerkmale die Rate an qualitativ guten N2MBW Messungen in multizentrischen Beobachtungsstudien deutlich verbessern kann.

LITERATUR

[1] GINA 2021. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. www.ginasthma.org (Tag des Zugriffs: 01.12.21).

[2] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftli-chen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Leitlinienreport, 4. Auflage. Version 1. 2020.

[3] Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. Int J Tuberc Lung Dis 18: 1269–78; 2014.

[4] Robert Koch-Institut (RKI). Poethko-Müller C ,Thamm M, Thamm R. Heuschnupfen und Asthma bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring. 3: 55–59; 2008.

[5] Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G et al. After asthma: redefining airways diseases. Lancet 391: 350–400; 2018.

[6] Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, Goutaki M, Holden KA, de Jong CCM et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years. Eur Respir J 58: 2004173; 2021.

[7] Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Asthma. Am J Respir Crit Care Med 198: 1012–20; 2018.

[8] Riedler J. Rezidivierende obstruktive Bronchitis. Pädiatrie & Pädologie 52: 251–5; 2017.

[9] NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/ (Tag des Zugriffs: 23.11.2021).

[10] Pasterkamp H, Brand PLP, Everard M, Garcia-Marcos L, Melbye H, Priftis KN. Towards the standardisation of lung sound nomenclature. Eur Respir J 47: 724–32; 2016.

[11] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life. N Engl J Med 332: 133–8; 1995.

[12] https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/asthma-ed-visits_2010-2018.html (Tag des Zugriffs: 23.11.21).

[13] Robinson PFM, Fontanella S, Ananth S, Martin Alonso A, Cook J, Kaya-de Vries D, Polo Silveira L, Gregory L, Lloyd C, Fleming L, Bush A, Custovic A, Saglani S. Recurrent Severe Preschool Wheeze: From Prespecified Diagnostic Labels to Underlying Endotypes. Am J Respir Crit Care Med 204: 523–35; 2021.

[14] Arets HGM, Kamps AWA, Brackel HJL, Mulder PGH, Vermue NA, van der Ent CK. Children with mild asthma: do they benefit from inhaled corticosteroids? Eur Respir J 20: 1470–5; 2002.

[15] Siersted HC, Mostgaard G, Hyldebrandt N, Hansen HS, Boldsen J, Oxhoj H. Interrelationships between diagnosed asthma, asthma-like symptoms, and abnormal airway behaviour in adolescence: the Odense Schoolchild Study. Thorax 51: 503–9; 1996.

[16] Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. Am J Respir Crit Care Med 175: 1304–45; 2007.

[17] Robinson PD, Latzin P, Ramsey KA, Stanojevic S, Aurora P, Davis SD et al. Preschool Multiple-Breath Washout Testing. An Official American Thoracic Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med 197: e1–19; 2018.

[18] "spirare". PONS Online-Wörterbuch. https://de.pons.com/übersetzung/latein-deutsch/spirare (Tag des Zugriffs: 22.11.2021).

[19] Fuchs S, Fuchs O, Riedler J, Horak F, Zacharasiewicz, A, Barker M. Lungenfunktionsdiagnostik. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U (Hrsg.) Pädiatrische Pneumologie. 3. Aufl. 127-190. Springer. Berlin, Heidelberg; 2013.
[20] Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. J Appl Physiol 22: 395–401; 1967.
[21] Cottini M, Lombardi C, Berti A, Comberiati P. Small-airway dysfunction in paediatric asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 21: 128–34; 2021.
[22] Criée C-P, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P et al. Leitlinie zur Spirometrie. Pneumologie 69: 147–64; 2015.
[23] https://www.daab.de/blog/2021/08/asthma-kontrollieren-peak-flow-wert-messen/ (Tag des Zugriffs: 14.11.2021).
[24] Macklem PT. The Physiology of Small Airways. Am J Respir Crit Care Med 157: S181–3; 1998.
[25] Robinson PD, Latzin P, Gustafsson PM. Multiple-breath washout. In: Frey, U; Merkus, PJFM (Hrsg). Paediatric Lung Function. European Respiratory Society Monograph, Band 47. 87–104, European Respiratory Society Journals Ltd, Sheffield; 2010.
[26] Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. Eur Respir J 41: 507–22; 2013.
[27] Fuchs, O, Fuchs S. Angewandte Physiologie: Funktionelle Entwicklung der Lunge. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U (Hrsg.) Pädiatrische Pneumologie. 3. Aufl. 26-41. Springer. Berlin, Heidelberg; 2013.
[28] Bayfield KJ, Horsley A, Alton E, Irving S, Bush A, Davies JC. Simultaneous sulfur hexafluoride and nitrogen multiple-breath washout (MBW) to examine inherent differences in MBW outcomes. ERJ Open Res 5: 00234–2018; 2019.
[29] Latzin, P, Singer F. Angewandte Physiologie: Lungenfunktion. In: von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U (Hrsg.) Pädiatrische Pneumologie. 3. Aufl. 42-52. Springer. Berlin, Heidelberg; 2013.
[30] Gebührenordnung für Ärzte 2021. https://www.kbv.de/media/sp/UV-GOAE_01.01.2021.pdf (Tag des Zugriffs: 14.11.2021).
[31] Yammine S, Singer F, Abbas C, Roos M, Latzin P. Multiple-breath washout measurements can be significantly shortened in children. Thorax 68: 586–7; 2013.
[32] Weibel ER. Principles and methods for the morphometric study of the lung and other organs. Lab Invest 12: 131–55; 1963.
[33] O'Neill K, Lakshmipathy GR, Ferguson K, Cosgrove D, Hill AT, Loebinger MR, Carroll M, Chalmers JD, Gatheral T, Johnson C, DeSoyza A, Hurst JR, Bradbury I, Elborn JS, Bradley JM. Quality control for multiple breath washout tests in multicentre bronchiectasis studies: Experiences from the BRONCH-UK clinimetrics study. Respir Med 145: 206–11; 2018.
[34] Saunders C, Jensen R, Robinson PD, Stanojevic S, Klingel M, Short C, Davies JC, Ratjen F. Integrating the multiple breath washout test into international multicentre trials. J Cyst Fibros 19: 602–7; 2020.
[35] Frauchiger BS, Carlens J, Herger A, Moeller A, Latzin P, Ramsey KA. Multiple breath washout quality control in the clinical setting. Pediatr Pulmonol 56: 105–12; 2021.
[36] Darling RC, Cournand A, Mansfield JS, Richards DW. Studies on the Iintrapulmonary mixture of gases. I. Nitrogen elimination from blood and body tissues during high oxygen breathing. J Clin Invest 19: 591–7; 1940.
[37] Rate and depth of breathing affect multiple-breath N2 washout (MBNW) indices. Eur

Respir J 40: P1142; 2012.
[38] Schmidt A, Yammine S, Proietti E, Frey U, Latzin P, Riedel T, Singer F. Validation of multiple-breath washout equipment for infants and young children. Pediatr Pulmonol 50: 607–14; 2015.
[39] Raaijmakers L, Jensen R, Stanojevic S, Ratjen F. Validation of multiple breath washout devices. J Cyst Fibros 16: e22–3; 2017.
[40] Singer F, Houltz B, Latzin P, Robinson P, Gustafsson P. A Realistic Validation Study of a New Nitrogen Multiple-Breath Washout System. PLoS One 7: e36083; 2012.
[41] Yammine S, Summermatter S, Singer F, Lauener R, Latzin P. Feasibility of nitrogen multiple-breath washout in inexperienced children younger than 7 years. Pediatr Pulmonol 51: 1183–90; 2016.
[42] Vilmann L, Buchvald F, Green K, Nielsen KG. Fractional exhaled nitric oxide and multiple breath nitrogen washout in preschool healthy and asthmatic children. Respir Med 133: 42–7; 2017.
[43] Arianto L, Hallas H, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. Multiple Breath Washout for Diagnosing Asthma and Persistent Wheeze in Young Children. Ann Am Thorac Soc 16: 599–605; 2019.
[44] Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, Aurora P. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. J Allergy Clin Immunol 126: 519-526.e7; 2010.
[45] Downing B, Irving S, Bingham Y, Fleming L, Bush A, Saglani S. Feasibility of lung clearance index in a clinical setting in pre-school children. Eur Respir J 48: 1074–80; 2016.
[46] Fuchs O, Bahmer T, Weckmann M, Dittrich A-M, Schaub B, Rösler B, Happle C, Brinkmann F, Ricklefs I, König IR, Watz H, Rabe KF, Kopp M V., Hansen G, von Mutius E. The all age asthma cohort (ALLIANCE) - from early beginnings to chronic disease: a longitudinal cohort study. BMC Pulm Med 18: 140; 2018.
[47] ECO MEDICS AG. Offizielles Handbuch. Bedienungsanleitung Lungenfunktionsmessgerät. Exhalyzer D. EXH405 V3.2. Duernten; 2020.
[48] Kopp, M. Studienprotokoll KIRA, Version 1 (Kinder-Register-Asthma); 2012.
[49] Kopp, M.; Fuchs, O.; Dittrich, A.M.; Weckmann, M.; Illi, S.; Grychtol, R.; Thiele, D.; Bahmer, T. Studienprotokoll ALLIANCE Version 3 (All Age Asthma Cohort); 2021.
[50] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02496468 (Tag des Zugriffs: 01.12.21).
[51] GINA 2012. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012. www.ginasthma.org (Tag des Zugriffs: 14.11.2021).
[52] Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test. A survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol 113: 59–65; 2004.
[53] Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, Rosenzweig JC, Manjunath R. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol 119: 817–25; 2007.
[54] ECO MEDICS AG. Offizielles Handbuch. Bedienungsanleitung Lungenfunktionsmessgerät. Exhalyzer D. EXH405 V3.2. 74-85. Duernten; 2020.
[55] ECO MEDICS AG. Offizielles Handbuch. Bedienungsanleitung Lungenfunktionsmessgerät. Exhalyzer D. EXH405 V3.2. 17-20. Duernten; 2020.
[56] Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert Gas Washout: Theoretical Background and Clinical Utility in Respiratory Disease. Respiration 78: 339–55; 2009.
[57] Jensen R, Stanojevic S, Klingel M, Pizarro ME, Hall GL, Ramsey K, Foong R, Saunders C, Robinson PD, Webster H, Hardaker K, Kane M, Ratjen F. A Systematic

Approach to Multiple Breath Nitrogen Washout Test Quality. PLoS One 11: e0157523; 2016.
[58] Salem Y, Latzn P, Yammine S FB. Qualitätskontrolle der Lungenfunktion. In: Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. (Hrsg.). Pädiatrische Allergologie. Sonderheft in Kooperation mit der GPP. Diagnostik in der Pädiatrischen Pneumologie. 10-15. iKOMM; Bonn; 2020.
[59] ECO MEDICS AG. Offizielles Handbuch. Bedienungsanleitung Lungenfunktionsmessgerät. Exhalyzer D. EXH405 V3.2. 60-61. Duernten; 2020.
[60] ECO MEDICS AG. Offizieller Quick Guide. Exhalyzer D. N2 Mehrfachatemzug-Auswaschtest. Kinder - Erwachsene. EXH405-50D-V10. Duernten; 2021.
[61] Stahl M, Joachim C, Kirsch I, Uselmann T, Yu Y, Alfeis N et al. Multicentre feasibility of multiple-breath washout in preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. ERJ Open Res 6: 00408–2020; 2020.
[62] Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression. Am J Epidemiol 165: 710–8; 2007.
[63] UN Committee on the Rights of the Child. Convention on the rights of the child. New York: United Nations. 1989.
[64] UN Committee on the Rights of the Child. General comment no. 12. The right of the child to be heard. New York: United Nations. 2009.
[65] Sänger S, Brunsmann F, Englert G, Quadder B, Ollenschläger G. Handbuch Patientenbeteiligung. Beteiligung am Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. 1. Auflage. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin Gemeinsames Institut von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung; Berlin; 2008.
[66] Harrison JD, Auerbach AD, Anderson W, Fagan M, Carnie M, Hanson C, Banta J, Symczak G, Robinson E, Schnipper J, Wong C, Weiss R. Patient stakeholder engagement in research: A narrative review to describe foundational principles and best practice activities. Health Expect 22: 307–16; 2019.
[67] Middel F, Post W, López López M, Grietens H. Participation of Children Involved in the Child Protection System – Validation of the Meaningful Participation Assessment Tool (MPAT). Child Indic Res 14: 713–35; 2021.
[68] Mayne F, Howitt C. How far have we come in respecting young Children in our research?: A Meta-Analysis of Reported early Childhood Research Practice from 2009 to 2012. Australas J Early Child 40: 30–8; 2015.
[69] Sellars E, Pavarini G, Michelson D, Creswell C, Fazel M. Young people's advisory groups in health research: scoping review and mapping of practices. Arch Dis Child 106: 698–704; 2021.
[70] Lum S, Stocks J, Stanojevic S, Wade A, Robinson P, Gustafsson P, Brown M, Aurora P, Subbarao P, Hoo A, Sonnappa S. Age and height dependence of lung clearance index and functional residual capacity. Eur Respir J 41: 1371–7; 2013.
[71] Singer F, Kieninger E, Abbas C, Yammine S, Fuchs O, Proietti E, Regamey N, Casaulta C, Frey U, Latzin P. Practicability of nitrogen multiple-breath washout measurements in a pediatric cystic fibrosis outpatient setting. Pediatr Pulmonol 48: 739–46; 2013.
[72] Foong RE, Harper AJ, Skoric B, King L, Turkovic L, Davis M, Clem CC, Rosenow T, Davis SD, Ranganathan S, Hall GL, Ramsey KA. The clinical utility of lung clearance index in early cystic fibrosis lung disease is not impacted by the number of multiple-breath washout trials. ERJ Open Res 4: 00094–2017; 2018.
[73] Lenherr N, Ramsey KA, Jost K, Hornwall L, Singer F, Yammine S, Latzin P. Leaks during multiple-breath washout: characterisation and influence on outcomes. ERJ Open Res 4: 00012–2017; 2018.

[74] Summermatter S, Singer F, Latzin P, Yammine S. Impact of Software Settings on Multiple-Breath Washout Outcomes. PLoS One 10: e0132250; 2015.
[75] Robinson PD, Stocks J, Aurora P, Lum S. Abbreviated multi-breath washout for calculation of lung clearance index. Pediatr Pulmonol 48: 336–43; 2013.
[76] Ahmad F, Irving S, Bush A, Fleming L, Saglani S. P205 Multiple Breath Washouts In Children Can Be Significantly Shortened Without Compromising Measurement Quality. Thorax 69: A166–7; 2014.
[77] Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. Eur Respir J 26: 511–22; 2005.
[78] Schröder, R. and Fthenakis, W. Kinder reden mit! Beteiligung an Politik, Stadtplanung und -gestaltung. 19-20. Beltz. Weinheim; 1995.
[79] Anagnostopoulou P, Latzin P, Jensen R, Stahl M, Harper A, Yammine S, Usemann J, Foong RE, Spycher B, Hall GL, Singer F, Stanojevic S, Mall MA, Ratjen F, Ramsey KA. Normative data for multiple breath washout outcomes in school-aged Caucasian children. Eur Respir J 55: 1901302; 2020.
[80] Racette C, Lu Z, Kowalik K, Cheng O, Bendiak G, Amin R, Dubeau A, Jensen R, Balkovec S, Gustafsson P, Ratjen F, Subbarao P. Lung clearance index is elevated in young children with symptom-controlled asthma. Heal Sci Reports 1: e58; 2018.
[81] Zwitserloot A, Fuchs SI, Müller C, Bisdorf K, Gappa M. Clinical application of inert gas Multiple Breath Washout in children and adolescents with asthma. Respir Med 108: 1254–9; 2014.
[82] Zwitserloot AM, van den Born EJ, Raaijmakers LHA, Stalman WE, van Smaalen M, van den Berge M, Gappa M, Koppelman GH, Willemse BWM. Differences in lung clearance index and functional residual capacity between two commercial multiple-breath nitrogen washout devices in healthy children and adults. ERJ Open Res 6: 00247–2019; 2020.
[83] Jensen R, Stanojevic S, Gibney K, Salazar JG, Gustafsson P, Subbarao P, Ratjen F. Multiple Breath Nitrogen Washout: A Feasible Alternative to Mass Spectrometry. PLoS One 8: e56868; 2013.
[84] Brand PLP, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, Henderson J, Kuehni CE, Merkus PJFM, Pedersen S, Valiulis A, Wennergren G, Bush A. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. Eur Respir J 43: 1172–7; 2014.
[85] Just J, Saint Pierre P, Amat F, Gouvis-Echraghi R, Lambert-Guillemot N, Guiddir T, Annesi Maesano I. What lessons can be learned about asthma phenotypes in children from cohort studies? Pediatr Allergy Immunol 26: 300–5; 2015.
[86] Safavi S, Dai R, Breton VL, Emmerson MN, Kowalik K, Lu Z, Lou W, Dubeau A, DeLorenzo S, Azad MB, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Gustafsson P, Lefebvre DL, Sears MR, Moraes TJ, Subbarao P. Lung clearance index predicts persistence of preschool wheeze. Pediatr Allergy Immunol; 2021.
[87] Moeller A, Carlsen K-H, Sly PD, Baraldi E, Piacentini G, Pavord I, Lex C, Saglani S. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. Eur Respir Rev 24: 204–15; 2015.
[88] Singer F, Luchsinger I, Inci D, Knauer N, Latzin P, Wildhaber JH, Moeller A. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. Allergy 68: 531–8; 2013.
[89] Usemann J, Fuchs O, Anagnostopoulou P, Korten I, Gorlanova O, Röösli M, Latzin P, Frey U. Predictive value of exhaled nitric oxide in healthy infants for asthma at school age. Eur Respir J 48: 925–8; 2016.
[90] Husemann K, Kohlhäufl M. Lung clearance index. Der Pneumol 12: 490–9; 2015.

[91] Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, Bush A. Quality Control for Spirometry in Preschool Children with and without Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 169: 1152–9; 2004.
[92] Yammine S, Singer F, Gustafsson P, Latzin P. Impact of different breathing protocols on multiple-breath washout outcomes in children. J Cyst Fibros 13: 190–7; 2014.
[93] Ratjen F, Jensen R, Klingel M, McDonald R, Moore C, Benseler N, Wilson D, Stanojevic S. Effect of changes in tidal volume on multiple breath washout outcomes. PLoS One 14: e0219309; 2019.
[94] O'Neill K, Elborn JS, Tunney MM, O'Neill P, Rowan S, Martin S, Bradley JM. Training in multiple breath washout testing for respiratory physiotherapists. Physiotherapy 104: 61–6; 2018.

A N H A N G

1. Ethikvotum, ALLIANCE Studie und N2MBW Messungen, Ethikkommission der Universität zu Lübeck (2012, 2013 und 2021)
2. Auszug des internen Dokumentationsbogen der ALLIANCE Studie für Lungenfunktionsmessungen einschließlich N2MBW Messungen (Version 3, aktualisiert 01.12.21)
3. Absatz zu Lungenfunktionsprüfungen, zitiert aus der aktuellen Version der Einverständniserklärung (ALLIANCE Studie, für Eltern, Version 4)
4. Relevante Anteile aus dem Fragebogen der ALLIANCE Studie für diese Arbeit
5. Materialliste für eine N2MBW Messung
6. Logistische Regressionsanalyse (zusätzliche Angaben)

Weitere geltende Dokumente:

Auf Anfrage kann Einsicht in folgende Dokumente der ALLIANCE Studie genommen werden: Interne Leitlinie der ALLIANCE Studie zur Qualitätskontrolle der N2MBW Messung, Studienprotokoll der ALLIANCE Studie (zum Zeitpunkt der vorliegenden Arbeit Version 3), Screeningbogen, Ausschlussbogen.

Das offizielle Handbuch sowie der „Quick Guide N2“ für das Messgerät ECO MEDICS AG EXHALYZER® D der Firma Eco Medics AG (Dürnten, Schweiz) ist über den Hersteller erhältlich.

Ethikvotum (2012) über das erste Studienprotokoll der KIRA Studie (heute ALLIANCE Studie)

UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. M. Kopp
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

im Hause

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. Herting
Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Ethik-Kommission
Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. F. Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 500 3026
janine.erdmann@medizin.uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 12-215
Datum: 18. Dezember 2012

Sitzung der Ethik-Kommission am 13. Dezember 2012
Antragsteller: Herr Prof. Kopp / Herr Prof. Herting
Titel: Kinder Register Asthma (KIRA-Studie) - Deutsche Asthmakohorte im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL)

Sehr geehrter Herr Prof. Kopp,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat keine Bedenken.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muss die Kommission umgehend benachrichtigt werden.
Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich
Ihr

Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Stellv. Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder: ☒

☒Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)
☒Prof. Dr. Schweiger
(Psychiatrie)
☒Prof. Dr. Handels
(Medizinische Informatik)
Frau Prof. E. Stubbe
(Theologin
☒Prof. Dr. Borck
(Medizin- und Wissenschaftsgeschichte

Frau H. Müller
(Pflege)
Dr. Kaiser
(Kinderchirurgie)Herr Dr. Fieber
(Richter am Amtsgericht Ahrensburg)
☒Prof. Schwinger
(Humangenetik)
☒ Dr. R. Vonthein
(Zentrum für Klin. Studien)

☒ Herr Prof. Dr. Gieseler
(Med. Klinik I, Stellv. Vorsitzender)
☒Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)
☒ Herr PD Lauten
(Kinder- und Jugendmedizin)
☒Frau A. Farries
(Richterin am Amtsgericht Lübeck)
Herr Prof. Dr. Schwaninger
(Pharmakologie)
☒Prof. Barkhausen
(Strahlentherapie)

Das aktuelle Ethikvotum über das Studienprotokoll der ALLIANCE Studie (2021)

UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Matthias Kopp
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

im Hause

matthias.kopp@insel.ch

nachrichtlich:
d.heinrichs@kh-grosshansdorf.de
Mira.Berbig@med.uni-muenchen.de

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Geschäftsstelle:
Dr. phil. Angelika Hüppe
Dr. rer. nat. Inga Kaufhold
Janine Kurzaj-Erdmann
Doris Seuthe

E-Mail: ethikkommission@uni-luebeck.de

Website: www.uni-luebeck.de/forschung/kommissionen/ethikkommission

Aktenzeichen: 12-215
Datum: 16. Februar 2021 J.E./IK

Verkürztes Verfahren - Amendment

Titel: All Age Asthma Cohort (ALLIANCE) mit den Studienarmen Kinder Register Asthma (KIRA- Studie) und Erwachsenen Register Asthma (ERA-Studie)
Hier: Schreiben und E-Mail vom DZL München vom 11. Februar 2021

Sehr geehrter Herr Prof. Kopp,

die Ethik-Kommission nimmt die nachträglichen Änderungen zustimmend zur Kenntnis.

Folgende Unterlagen lagen vor:

1. Anschreiben vom 11. Februar 2021
2. Alliance Studienprotokoll, Version 3.0, Stand: 08.02.2021
3. Studieninformation und Einwilligungserklärung Eltern, Version 4.0; Stand: 13.01.2021
4. Studieninformation und Einwilligungserklärung Jugendliche, Version 4.0; Stand: 13.01.2021
5. Studieninformation und Einwilligungserklärung Volljährige, Version 2.0; Stand: 13.01.2021 (finale Version)
6. Studieninformation und Einwilligungserklärung Volljährige, Version 2.0; Stand: 13.01.2021 (tracked changes Version)
7. Basis-Fragebogen, Version 4.0, Stand: 08.02.2021
8. Visiten-Fragebogen, Version 6.0, Stand: 10.02.2021
9. Fragebogen SNOT20, Version 1.1, Stand 30.11.2020
10. Fragebogen AQLQ, Version 1.1, Stand: 30.11.2020
11. Fragebogen AQLQ ab 12 Jahren
12. SARS-CoV-2-Fragebogen (pädiatrischer Arm), Version 2.1, Stand: 11.02.2021
13. SARS-CoV-2-Fragebogen (adulter Arm), Version 2.1, Stand: 11.02.2021.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

Ethikvotum über den Einsatz von "Zusatzuntersuchungen" einschließlich N2MBW Messungen in der ALLIANCE Studie (2013)

UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Kopp
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

im Hause

Ethik-Kommission
Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 500 3026
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 12-215
Datum: 20. September 2013

Kinder Register Asthma (KIRA-Studie) - Deutsche Asthmakohorte im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL)
Hier: Amendment – Ihr Schreiben vom 19. September 2013

Sehr geehrter Herr Prof. Kopp,

das Amendment vom 19. September 2013 nehme ich zur Kenntnis. Folgende Unterlagen lagen vor:

- Begründung für die geplante Erweiterung zum Einschluss von Kindern mit Asthma-exazerbationen mit Untersuchungsplan für Zusatzuntersuchung, Dokumentationsbogen, Fragebogen Exazerbation, Klinische Untersuchung
- neue Version der Fragebögen für die jeweiligen Altersgruppen
- neue Version der Einverständniserklärungen für die jeweiligen Altersgruppen.

Es bedarf keiner weiteren Begutachtung durch die Kommission.

Mit freundlichem Gruß bin ich
Ihr

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

2. Auszug des internen Dokumentationsbogen der ALLIANCE Studie für Lungenfunktionsmessungen einschließlich N2MBW Messungen (Version 3, aktualisiert 01.12.21)

N2MBW Versuch Nr.	**Technisch verwertbar** (bitte ankreuzen)	**Note** ABC D F	**Abweichung** von FRC zu Referenz[1]	**FRC**	**LCI**
	☐ Startkonzentration ≥77% N_2 ☐ kein Leak ☐ min. 3 Atemzüge mit normalisierter[2] N_2 -Konzentration <2,5% ☐ abgebrochen		☐ >25% ☐ Referenz		
	☐ Startkonzentration ≥77% N_2 ☐ kein Leak ☐ min. 3 Atemzüge mit normalisierter[2] N_2 -Konzentration <2,5% ☐ abgebrochen		☐ >25% ☐ Referenz		
	☐ Startkonzentration ≥77% N_2 ☐ kein Leak ☐ min. 3 Atemzüge mit normalisierter[2] N_2 -Konzentration <2,5% ☐ abgebrochen		☐ >25% ☐ Referenz		
	☐ Startkonzentration ≥77% N_2 ☐ kein Leak ☐ min. 3 Atemzüge mit normalisierter[2] N_2 -Konzentration <2,5% ☐ abgebrochen		☐ >25% ☐ Referenz		
Set	Set 2 ☐ Set 3 ☐				

[1] **Referenz-Versuch** zur Beurteilung der Abweichung ist der Trial mit dem höchsten FRC-Wert für 2 Trials und der Median bei 3 Trials. Bei fraglichen Trials (Note D) wird mit einem guten Trial (Note A-C) verglichen.

[2] *Norm. et N2 [%]* in Spiroware.

Zugrunde lag das Berner Schema für die Benotung von Versuchen einer N2MBW Messung von Frauchiger et al. (2021) sowie internationale Leitlinien. [17,26,35]

3. Absatz zu Lungenfunktionsprüfungen zitiert aus der aktuellen Version der Einverständniserklärung (ALLIANCE Studie, für Eltern, Version 4)

„4. Lungenfunktionstests: *Während der Visite werden mehrere Untersuchungen zur Funktion der Lunge Ihres Kindes durchgeführt. Hierbei wird das Volumen der Lunge in Ruhe und bei kräftigem Ein- und Ausatmen gemessen sowie die Verteilung des Atemgases in der Lunge, die Aufnahme von Gasen in den Blutkreislauf und Bestandteile der Ausatemluft.*

Die Messungen heißen im Einzelnen:

Bodyplethysmographie und Spirometrie mit Bronchospasmolyse: *Diese routinemäßig verwendeten Testverfahren geben Auskunft über die Lungenvolumina und darüber, ob eine für Asthma typische Verengung der Atemwege vorliegt. Während der Untersuchung atmet Ihr Kind entweder in Ruhe oder aber so schnell und kräftig wie möglich in ein Messgerät.*

Bei der Spirometrie mit Bronchospasmolyse handelt es sich um eine gängige Untersuchung bei Patienten mit Asthma, die erfasst, ob die Verengung der Atemwege rückgängig gemacht werden kann. Zuerst wird die Lungenfunktion Ihres Kindes gemessen. Dabei muss Ihr Kind möglichst schnell und kräftig ausatmen. Anschließend wird ein bronchienerweiterndes Asthmamedikament inhaliert (z.B. 200µg Salbutamol oder 80µg Ipratropiumbromid). Danach wird die Lungenfunktionsmessung wiederholt, um zu prüfen, ob durch die Inhalation eine Verbesserung bewirkt wurde.

Die Risiken dieses Tests sind gering. Durch das kräftige Pusten kann es zu leichtem Schwindelgefühl kommen. Das Asthmamedikament kann eine vorübergehende Reizung im Rachenbereich und Husten auslösen. Eine mögliche, aber harmlose Nebenwirkung des Asthmamedikaments kann ein leichter Anstieg der Herzfrequenz sein. Selten können Patienten vorübergehend auch nervös, aufgeregt und etwas zittrig werden. In sehr seltenen Fällen kann das Spray eine Verengung der Luftwege verstärken. Diese Nebenwirkung ist aber äußerst selten, bessert sich meist von selbst und kann, wenn notwendig vor Ort behandelt werden.

Gasauswaschtests: *Mit diesem Lungenfunktionstest wird untersucht, ob sich die Lunge überall gleichmäßig mit Luft füllt. Bei der Untersuchung atmet Ihr Kind ganz normal über ein Mundstück in ein Gerät ein und aus. Während des Tests wird reiner Sauerstoff eingeatmet. Es wird gemessen, wie lange es dauert, bis der Stickstoff aus der Lunge abgeatmet ist.*

Das Einatmen des reinen Sauerstoffs kann zu Mundtrockenheit führen. Ansonsten hat die Untersuchung keine gesundheitlichen Risiken.“

4. Relevante Anteile aus dem Fragebogen der ALLIANCE Studie für diese Arbeit

Tab. Anhang 1 Die Berechnung der Asthmaampel in der ALLIANCE Datenbank.

Frage in dem Fragebogen der ALLIANCE Studie	**Bezug in dieser Arbeit**
- Symptome tagsüber - Einschränkung der Aktivität - nächtliches Erwachen - Einsatz von Bronchodilatatoren (z.B. Salbutamol)	Asthmaampel Asthmakontrollstatus nach GINA [1]
„Musste Ihre Tochter/Ihr Sohn in den letzten 12 Monaten aufgrund von pfeifenden oder keuchenden Geräuschen im Brustkorb ein Notfallmedikament (Sultanol, Betamimetikum) an mehr als 2 Tagen pro Woche inhalieren?“ *„Wie oft musste Ihre Tochter/Ihr Sohn in den letzten 12 Monaten aufgrund von pfeifenden oder keuchenden Geräuschen im Brustkorb ein Notfallmedikament (Sultanol, Betamimetikum) an mehr als 2 Tagen pro Woche inhalieren?“*	Asthmaampel, Episode „*wheeze*“
Dokumentation (Tabelle) im Fragebogen der eingenommenen Medikamente in den letzten 12 Monaten (Angabe in N Monaten) - Inhalative Kortikosteroide (ICS) - Systemische Steroide - Schnell- und langwirksame Bronchodilatatoren - Leukotrienantagonisten - Biologika	Asthmaampel, Asthmamedikation
„Musste Ihre Tochter/Ihr Sohn in den letzten 12 Monaten aufgrund von pfeifenden oder keuchenden Geräuschen Kortison als Tablette, Zäpfchen oder Spritze zu sich nehmen?“	Asthmaampel, Exazerbation
Musste sich Ihre Tochter/Ihr Sohn in den letzten 12 Monaten aufgrund von pfeifenden oder keuchenden Geräuschen im Brustkorb notfallmäßig bei einem Arzt/Ärztin vorstellen?	Asthmaampel, Exazerbation
„Musste Ihre Tochter/Ihr Sohn in den letzten 12 Monaten aufgrund von pfeifenden oder keuchenden Geräuschen im Brustkorb im Krankenhaus behandelt werden?“	Asthmaampel, Exazerbation
Auslöser für „*wheeze*“ (Bei Einschluss/Screening) *„In welchen Situationen oder durch welche Auslöser traten jemals bei Ihrer Tochter / Ihrem Sohn pfeifende oder keuchende Geräusche im Brustkorb auf?“*	Phänotypen von „*wheeze*“

*PEF = Peak-Flow-Wert für die Atemstromstärke.

5. Geräte, (Verbrauchs-)Material und Hinweise für eine N2MBW Messung
    - 100% Sauerstoff, Gas (Wandanschluss) und Druckluft (Wandanschluss)
    - Computer, Software Spiroware® und Monitor (für die Messung)
    - Hygrometer (für die Umgebungskalibration)
    - Ein zweiter Monitor (für einen Film zur Ablenkung des Kindes, festgelegt für die ALLIANCE Studie)
    - ECO MEDICS AG EXHALYZER® D der Firma Eco Medics AG (Dürnten, Schweiz)
    - Bypass mit Filter (angeschlossen an EXHALYZER® D und Block)
    - Flussmesskopf (an EXHALYZER® D angeschlossen)
    - Halterung und Block zum Aufstecken (für Bypass und Flussmesskopf)
    - Roter Plug (für das Verschließen des Blocks bei der Kanalkalibration)
    - Totraumreduzierer (Set 2 DSR:15 to 35 kg (blau), Set 3 DSR:>35 kg (grün)) und Spirette
    - C02-Adapter (bestehend aus Küvette und Sensor)
    - Nafion-Schlauch (verbindet C02 Adapter und EXHALYZER® D)
    - Syringe für die Flusskalibration (100ml für Set 2 & 1.000ml für 3)
    - Bakterienfilter und Mundstück (festgelegt für die ALLIANCE Studie) am Flussmesskopf angebracht
    - Nasenklemme
    - Tücher (es kann vermehrt zu Speichelproduktion kommen)
    - Kindgerechte Einrichtung des Messraums

6. Logistische Regressionsanalyse

- Schnittpopulation (Ausreißer ausgenommen: N = 4; fehlende Werte für Größe: N = 2)
- N = 89 *„wheezer“;* N = 63 gesunde Kontrollkinder
- Abhängige Variable: Diagnose *„wheeze“* ja/nein (im Vorschulalter gestellt)
- Unabhängige Variablen im Modell: LCI; Geschlecht (dichotom; weiblich); Alter (dichotom; Kinder sind >8 Jahre alt bei Messung); Größe (cm)
- Methode des Variableneinschlusses = Einschluss(ENTER)
- Block 1 (Hier gezeigt ist das Modell unter Einschluss von Confoundern.)
- Signifikanz des Models: X^2 (4) = 138,343, p<0,001
- Modellgüte: Nagelkerke R^2 = 0,805

		Regressions-koeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP (B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
a	LCI (Test) in Turn Over	3,259	,869	14,053	1	,000	26,027	4,736	143,037
	Geschlecht	-1,970	,756	6,795	1	,009	,139	,032	,613
	Körpergröße	-,179	,044	16,845	1	,000	,836	,768	,911
	Alter	1,300	1,067	1,483	1	,223	3,668	,453	29,712
	Konstante	,245	5,668	,002	1	,966	1,277		

Fig. Anhang 1. Logistische Regressionsanalyse über den Zusammenhang des LCI Wertes mit der Diagnose „wheeze“ unter Einschluss von Confoundern. Tabelle übernommen aus SPSS®.

D A N K S A G U N G

„Promovieren, das kannst du!“
Allerlei braucht man dazu:
Mut und Tat und guten Rat,
das ist Glück, wenn man das hat.

Nicht nur zu Erfolgsgeschichten,
lässt sich auch ein „Danke“ dichten,
zu den kleinen überwund‘nen,
ALLIANCE Team-Herausford‘rungen.

Von dem Norden bis nach Bern,
konnt‘ ich wirklich sehr viel lern‘,
mit Humor auf Augenhöh‘
die Qualität von MBW.
(olé)
(gedichtet am 20.11.21 in Ibbenbüren)

Alle Kinder und Eltern in der ALLIANCE Studie.
Das Team der Sektion für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie mit Dr. Markus und Maureen Weckmann, Philline Luther, Annegret Telsemeyer, Dr. med. Gyde Nissen, Dr. med. Isabell Ricklefs, Leonie Blöbaum, Yomna El-Menshawy, Sneha Nemani, Elisabeth Fröhlich, Dunja Tennhardt und Xenia Bovermann in Lübeck mit allen N2MBW Messenden seit Beginn der ALLIANCE Studie.
Dominik Thiele (Statistik, Lübeck) und ganz besonders Ruth Grychtol (Hannover).

In Bern: Prof. Dr. med. Matthias V. Kopp als mein Betreuer und Doktorvater über die Grenzen hinweg und ganz besonders Sybille Häring mit einem unschlagbaren Organisationstalent,
Dr. Bettina Frauchiger, Marc Oestreich, Dr. Oliver Fuchs und Johanna Kurz für die guten Diskussionen und das LuFu-Team für das tolle MBW Training.
In Lübeck: Prof. Dr. med. Ute Thyen und Barbara Meißner für die wunderbare Starthilfe in der Kinderklinik und als Promovierende und Prof. Dr. med. Egbert Herting als Leiter der Kinderklinik.

Meine Freunde und Familie.

“Every manuscript is a piece of art.” (Prof. dr. A.E.J. Dubois, Groningen)