

Schließendes Seminar zur vegetativen Physiologie*

Michael Fauler, Institut für Allgemeine Physiologie, Universitätsklinikum Ulm

Im Rahmen des *Seminars zur vegetativen Physiologie* sollten zur Übung wissenschaftliche Arbeiten angefertigt werden. Als Grundlage diente ein kleiner Datensatz spirometrischer Messergebnisse. Anhand dieser Daten sollte eine Zuordnung bezüglich typischer Krankheitsentitäten (“asthmatische Obstruktion,” “fibrotische Restriktion”) erfolgen.

Die Aufgabe wurde vermutlich im Zuge der anstehenden Reform des Medizinstudiums und der damit verbundenen Forderung nach einer Ausweitung der *Wissenschaftlichkeit im Medizinstudium* erstellt (Reinhardt K. 2019; Mylopoulos M. 2018). Nach Sichtung mehrerer der entstandenen Arbeiten fallen aber - gerade im Hinblick auf die didaktische Zielsetzung der Wissenschaftlichkeitsförderung - schwerwiegende Mängel auf. Diese können vermutlich auf die Teils ungenaue, mitunter relativierende Aufgabenstellung zurückgeführt werden.

Dennoch, oder gerade deshalb, erscheint es mir zielführend einige Grundsätze des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns und dessen Bedeutung für die Medizin - einer poetischen Wissenschaft mit großer direkter Verantwortlichkeit in der ärztlichen Professionalisierung - zu verdeutlichen. Ziel ist es auf die Bedeutung *wissenschaftlicher Arbeitsmethoden* in der Medizin hinzuweisen, und deren Anwendung am Beispiel spirometrischer Daten zu illustrieren.

Insbesondere die Abschnitte zur Veranschaulichung der *Repräsentativität* spirometrischer Meßgrößen für die Beurteilung *obstruktiver* und *restriktiver Ventilationsstörungen* könnte, aufgrund der mathematischen Herangehensweise, manchen Studierenden Schwierigkeiten bereiten. Deshalb sei darauf hingewiesen, dass diese Inhalte vor allem für den wissenschaftlich Interessierten gedacht sind. Trotzdem hoffe ich, dass alle Studierenden von einer derart klaren Darstellung der Bedeutung spirometrischer Untersuchungsergebnisse - beispielsweise durch die Gleichung zum *Tiffenau-Index* - profitieren. In einem Präsenzseminar ließe sich eine gewisse Vorstellung über die Inhalte sicherlich auf andere Weise vermitteln. Allerdings wäre diese Vorstellung, ohne eine strikte logische Aufarbeitung, allenfalls nur ein wager Eindruck. So hoffe ich, dass der hier vorliegende Text dem ein oder anderen einen besonderen Einblick in die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit medizinischen Daten gewährt - obwohl er sicher nicht erschöpfend ist, und manchmal vielleicht unzureichend ausformuliert wurde.

Dieser Text ist selbst keine *wissenschaftliche Arbeit*, sondern an einigen Stellen, insbesondere in den Abschnitten zur *Wissenschaftlichkeit*, eine exemplarische Reflexion der (subjektiven) Meinung des Autors, und damit - je nach Sichtweise des Lesers - möglicherweise irrelevant.

Inhalt

1	Was ist <i>wissenschaftlich</i> ?	2
2	Warum <i>Wissenschaftlichkeit</i> in der Medizin?	3
3	Wie wird <i>Wissen geschaffen</i> ?	4

*Version 1.0 im Juli 2021, Kontakt: michael.fauler@uni-ulm.de

4 Das Beispiel zur Lungenfunktion	5
4.1 Spirometrie	6
4.2 Exploriere die Daten	6
4.3 Stelle Fragen	6
4.4 Lungenfunktion beurteilen	7
4.5 Erkenne <i>Normales</i>	12
4.6 Bekenne Dich zum Ausmaß Deiner <i>Unwissenheit</i>	15
4.7 Schaffe Wissen	16
5 Zusammenfassung	19
Literaturverzeichnis	19

1 Was ist *wissenschaftlich*?

Etwas zu *erschaffen* hat immer auch einen schöpferisch-künstlerischen Aspekt. *Wissen schaffen* macht dabei keine Ausnahme, verlangt aber die Einhaltung bestimmter Kriterien im *Prozess des Erkenntnisgewinns*, die von der philosophischen Teildisziplin der Erkenntnis- und Wissenschaftstheorie (Epistemologie) beschrieben wurden. Die Einhaltung dieser Kriterien stellt sicher, dass die Ergebnisse möglichst **untersucher-** und **untersuchungsunabhängig** sind, und folglich als besonders **vertrauenswürdig** angesehen werden können - oder zumindest als transparent bezüglich ihrer Belastbarkeit.

Die wichtigsten Merkmale des *wissenschaftlichen Arbeitens* sind

- Objektivität
- Reliabilität
- Repräsentativität
- Validität

Welche Bedeutung haben diese Kriterien der *Wissenschaftlichkeit* für die Arbeit des Arztes und Physiologen?

Objektivität in der Erkenntnis- und Entscheidungsfindung sorgt für **Beobachter-** bzw. **Untersucherunabhängigkeit**. Dies wird erreicht, wenn der medizinische Experte in Ausübung seiner Profession nach allgemein akzeptierten Regeln und Methoden vorgeht, die ausserdem hinreichend transparent dokumentiert werden. Der professionalisierte Arzt, Physiologe oder Wissenschaftler ist in seiner Rolle als Experte weniger ein Mensch als ein Werkzeug¹.

Dies macht die Ergebnisse der Arbeit vertrauenswürdig, erzeugt also **Reliabilität**. Standardisiertes Vorgehen, z. B. bei der Erhebung von Untersuchungsbefunden oder der Durchführung von Experimenten ist wesentliche Voraussetzung für **Untersuchungsunabhängigkeit** im Sinne der Reproduzierbarkeit.

Werden Daten erhoben, Untersuchungen oder Experimente durchgeführt, müssen die sich ergebenden Informationen repräsentativ für den Gegenstand der Fragestellung sein. Dieses Kriterium der **Repräsentativität** bezieht sich sowohl auf die Stichprobe in Bezug zur Grundgesamtheit, wie sie durch die Fragestellung definiert ist, als auch auf die Messgrößen, die auf geeignete Weise auf den Frageninhalt abbilden müssen. Darauf

¹Man beachte die Bedeutung des Begriffs *Rolle*. In einer *professionalisierten Rolle* handelt der Mensch verlässlich und abstrakt vorhersehbar. Wenn hier der *Arzt* als Werkzeug bezeichnet wird, heißt das nicht, dass er seine Menschlichkeit verliert. Tatsächlich wird sie Teil seines professionellen Rollenspiels, seines Instrumentariums. Gleiches gilt für Empathie und Mitgefühl. Der Schauspieler, gleich in welcher Rolle, darf nicht an der Welt verzweifeln.

wird weiter unten noch konkreter für die Festlegung geeigneter spirometrischer Meßgrößen zur Beurteilung *obstruktiver* und *restriktiver Ventilationsstörungen* eingegangen.

Validität wird für das Untersuchungsverfahren bzw. die Meßapparatur gefordert. Deren Ergebnis muss die gefragte Größe hinreichend genau² in den Messwerten zum Ausdruck bringen.

Die Umsetzung der genannten Kriterien für den Erkenntnisgewinn setzt eine geeignete, hinreichend konkrete Fragestellung voraus. Fragestellung und deren Beantwortung sind letztlich beides Bestandteile des *wissenschaftlichen Arbeitens*. Ohne Frage macht eine Antwort keinen Sinn³. Manche Fragen können nicht wissenschaftlich beantwortet werden.

Desweiteren folgt der *wissenschaftliche Erkenntnisgewinn* einer gewissen *Kontinuität*. Neue Fragestellungen ergeben sich aus bereits erarbeitetem Wissen. Antworten basieren auf bestehender Erkenntnis. Jede neue *wissenschaftliche Arbeit* muss das schon vorhandene Wissen berücksichtigen, oder sich zumindest damit auseinander setzen.

2 Warum *Wissenschaftlichkeit* in der Medizin?

Die genannten Attribute des *Wissenschaftlichen* sind zweifelsfrei auch in der Heilkunde wünschenswert. So wird ein Patient zu Recht erwarten, dass seine Diagnose oder vorgeschlagene Therapie im Wesentlichen unabhängig vom konsultierten Arzt ist. Ausserdem darf eine Diagnosestellung nicht vom Wochentag der Untersuchung oder der Befindlichkeit des Arztes abhängen.

Sollten manche ärztlichen Entscheidungen von der individuellen Erfahrung des Arztes geprägt sein, erscheint es wünschenswert, wenn dieser Arzt dazu befähigt wäre, dieses zunächst *subjektive*, im Verborgenen liegende Wissen, objektivieren und mitteilen zu können. Genau das wird ihm durch *Wissenschaftskompetenz* ermöglicht.

Darüber hinaus soll eine Ärztin oder ein Arzt dazu in der Lage sein, gegenwärtig klinisch nicht lösbare Probleme zu erkennen, und aus dieser Problemformulierung einer Beantwortung zugängliche Fragen zu stellen. Letztlich sollten medizinische Experten die Wissensbasis ihres eigenen Faches erweitern können. Die Grundlagen für den dafür nötigen Kompetenzerwerb müssen bereits im Studium vermittelt werden.

Damit sind wichtige Argumente für die Unterweisung ärztlich-medizinischen Personals in *wissenschaftlichem Arbeiten* und für die Förderung der *Wissenschaftlichkeit* im Medizinstudium genannt:

- Sicherstellung und Ausbau einer verlässlichen Patientenversorgung
- Ausbildung, i. S. von Wissens- und Erfahrungstransfer von Experten zum Nachwuchs
- Weiterentwicklung der medizinischen Fachbereiche

Die ersten beiden Argumente betreffen praktisch jeden Arzt, in seinen Rollen als behandelnder Heilkundler und als Ausbilder seines Personals oder seines beruflichen Nachwuchses. Aus einer *wissenschaftlich-epistemologischen* Sichtweise betrachtet, ist der einzelne Patient sein Forschungsobjekt, die durchgeführten Explorationen und Untersuchungen sind Experimente zur Klärung der Frage nach Funktionsstörungen und Krankheiten⁴.

Das dritte Argument spricht die Rolle des Arztes als *Wissenschaftler* im engeren Sinne an, und betrifft vor allem Ärztinnen und Ärzte, die an Forschungsinstituten und Universitätskliniken tätig sind. Das Forschungsobjekt sind Krankheiten, Syndrome oder Funktionsstörungen. Nicht der einzelne Patient steht im Vordergrund, sondern sein Leiden. Betrachtet werden die Populationen der Merkmalsträger, bzw. Stichproben davon.

²Für den Interessierten wären weiterführende Stichworte die **Spezifität** und die **Sensitivität** eines Meßverfahrens.

³Eine Antwort kann so formuliert werden, dass die Frage implizit enthalten ist - dann wird sie vielleicht nicht immer explizit ausgesprochen.

⁴Medienwirksames Stichwort: **personalisierte Medizin**.

3 Wie wird *Wissen geschaffen*?

Wissen im epistemologischen Sinn der *Wissenschaftlichkeit* ist an eine Frage geknüpft. Demnach bedeutet *Wissen schaffen* das Beantworten von geeigneten Fragen. Geeignet ist eine Frage, wenn deren Beantwortung die Einhaltung der oben genannten *Wissenschaftlichkeits*-Kriterien zulässt.

Wissenschaftliches Arbeiten ist ein lebendiger Vorgang. Fragen müssen, vor dem Hintergrund neuer Erkenntnis, immer wieder überarbeitet - konkretisiert - werden, um fortlaufend einen wissenschaftlichkeitstauglichen Erkenntnisgewinn zu gewährleisten.

Am Anfang steht eine *Beobachtung*. Durch die Fragestellung wird dieser Beobachtung eine mögliche Bedeutung beigemessen. Damit soll das Wesen des beobachteten Phänomens quasi von einer zufälligen Erscheinung abgegrenzt werden. *Zufall* ist Unwissenheit, oder anwendungsbezogen betrachtet etwas Belangloses⁵.

In der modernen Wissenschaft impliziert die Fragestellung typischerweise eine *Falsifikation*. Es wird eine Hypothese aufgestellt, deren Ablehnung zur Beantwortung der Frage führt. Dieses *wissenschaftliche* Prinzip und seine philosophische Einordnung und Erklärung, wurde wesentlich von dem Erkenntnistheoretiker *Karl Popper* geprägt. Eines seiner bekanntesten Beispiele leitet sich von der Frage, ob alle Schwäne weiß sind, ab. Die Frage basiert auf einer ersten explorativen Beobachtung (i. S. einer Messung) bei der ausschließlich weiße Schwäne gesichtet wurden. Zur Beantwortung der Frage wird die Hypothese "Alle Schwäne sind weiß." aufgestellt, und durch Beobachtung zu widerlegen versucht. So lange weiterhin nur weiße Schwäne nachgewiesen werden, also die Widerlegung der Hypothese misslingt, ergibt sich kein Erkenntnisgewinn. Alle Schwäne sind nach wie vor weiß. Jedoch bereits der einmalige gesicherte Nachweis schwarzer Schwäne wäre ausreichend um die Hypothese zu widerlegen, und damit die ursprüngliche Frage zu beantworten. Erst aus dieser *Falsifikation* der Hypothese ergibt sich ein Erkenntnisgewinn. Es gibt nicht nur weiße Schwäne.

Die Ärztin oder der Arzt stellt beispielsweise die Frage: "Hat der Patient eine normale Lungenfunktion?" Formuliert zur Beantwortung der Frage die Hypothese: "Die Lungenfunktion ist normal." und versucht nun diese Hypothese zu widerlegen. Dazu prüft sie oder er die Funktion der Lunge und vergleicht die Ergebnisse mit dem, was als *Normal* gilt⁶.

Sofort wird klar, dass **das Normale** eine Definition benötigt, die allgemein anerkannt und akzeptiert sein muß - jedenfalls nicht der Willkür der Ärztin oder des Arztes unterliegen darf. Des weiteren ist die Abgrenzung häufig nicht ganz so trivial wie in der genannten Popper'schen *Schwarz-Weiß-Malerei*. Übergänge können fließend sein, Grenzen individuell patientenbezogen geprägt.

In dieser Schauart, wird Krankhaftes als Abweichung von der Norm betrachtet. *Das Normale* zu definieren ist eine wichtige Aufgabe der wissenschaftlichen Medizin und, im Falle der Körperfunktionen, der Physiologie. In einem späteren Abschnitt wird darauf am Beispiel der Lungenfunktionsmessungen noch genauer eingegangen.

Es kann auch möglich sein, eine krankhafte Veränderung selbst oder direkt zu erfassen, nämlich immer dann, wenn die zugehörige Merkmalsausprägung im Gesunden nicht oder nur schwach vorkommt. Beispiele wären der Nachweis von Krankheitserregern oder Tumorzellen, oder manche Herzrhythmusstörungen⁷. Das ist aber nicht Thema der Physiologie, sondern der Pathologie.

Häufig beginnt der *wissenschaftliche Prozess* mit der Beobachtung eines unerwarteten Phänomens. Unerwartet ist etwas, wenn es nicht mit der bestehenden Vorstellung der Welt vereinbar ist, eben vom **Normalen** abweicht. Aus Sicht des Patienten, kann Unerwartetes auch Ungewohntes sein, weshalb er oder sie einen Arzt konsultiert.

⁵Hierin unterscheiden sich **angewandte** und **poitetische Wissenschaften** von den **Grundlagenwissenschaften**. Grundlagenwissenschaften, wie die Naturwissenschaften, versuchen die untersuchten Phänomene möglichst umfänglich zu erfassen und zu beschreiben. Es gibt nichts Belangloses. Rauschen ist schlicht Unwissenheit. Angewandte Wissenschaften und Handlungswissenschaften wie die Medizin dürfen sich auf das Wesentliche in ihren Erklärungsmodellen beschränken. Ziel ist nicht das voll-umfängliche Verständnis, sondern der Nutzen, der sich aus der Anwendung ergibt. Komplexität darf nicht die Handlungsfähigkeit lähmen.

⁶Bei Popper's Schwan ging es um *weiß* oder *nicht weiß* (*schwarz*). In der Medizin geht es um *normal* (*physiologisch*) oder *nicht normal* (*krank*). Zu beachten ist, dass es einen logischen Unterschied zwischen *nicht normal* und *krank* gibt, genauso wie zwischen *nicht weiß* und *schwarz*.

⁷In diesem Fall, würde die logische Unterscheidung zwischen *krank* und *nicht krank* erfolgen (*schwarz* versus *nicht schwarz* um bei der Analogie des Popper'schen Schwans zu bleiben).

Aufgabe A - Ventilation kombiniert mit wissenschaftlicher Arbeitsweise

Für Probanden gilt:		
Geschlecht: weiblich		
Alter: 25 - 35 Jahre		
Körpergröße: 160 - 170 cm		
Proband	(forcierte)	FEV1 (absolut)
	Vitalkapazität	
	[l]	[l]
1	3,26	2,76
2	3,32	2,56
3	3,12	2,45
4	3,42	2,56
5	2,26	1,83
6	3,45	2,9
7	2,36	2,05
8	3,36	2,78
9	3,1	2,23
10	3,29	2,76
11	3,56	2,02
12	2,95	2,46
13	3,05	2,46
14	3,28	1,72
15	2,45	1,79
Die normale Vitalkapazität dieser Gruppe: ca. 3,1 - 3,4 Liter		
Zur Vereinfachung wird die Vitalkapazität mit der forcierten Vitalkapazität gleichgesetzt		

Die Tabelle zeigt hypothetische Messwerte, die mit dem experimentellen Aufbau im Praktikum ermittelt wurden. Die Werte stammen von weiblichen Probanden, die bezüglich Alter, Körpergröße vergleichbar sind. Bei manchen Probandinnen zeigen die Werte pathophysiologisch bedingte Veränderungen, die auf (1) Lungenfibrose oder eine (2) asthmatisch bedingte Obstruktion hindeuten.

Abbildung 1: Daten zur Seminaufgabe

Aus der initialen Beobachtung ergibt sich die Formulierung des Problems, woraus sich eine *wissenschaftliche Fragestellung* ableiten lässt. Es folgt eine Reihe, teils explorativer Experimente oder Untersuchungen, die zur Konkretisierung der Fragestellung beitragen⁸. Schliesslich werden zur Beantwortung der endgültigen Frage bestätigende Experimente oder Untersuchungen durchgeführt. Am Ende, nachdem der eigentliche *wissenschaftliche* Vorgang bereits abgeschlossen ist, steht die Mitteilung der Resultate an interessierte Personen oder Gruppen.

4 Das Beispiel zur Lungenfunktion

In der Seminaufgabe wurde ein Datensatz zu Ergebnissen spirometrisch erfasster forcierter Expirationsmanöver zur Verfügung gestellt (siehe Abb. 1). Es handelte sich um *Einsekunden-* und *Vitalkapazitäten* von 15 Probandinnen von denen ausserdem der Alters- und Körpergrößenbereich bekannt waren, nicht jedoch das individuelle Alter oder die Körpergröße. Ausserdem wurde angegeben, dass einige der Probandinnen eine asthmatisch bedingte Obstruktion oder fibrotisch bedingte Restriktion aufweisen. Es war aber nicht bekannt, welche Probandinnen betroffen sind, oder wie groß der Anteil jeweils Erkrankter ist. Die Aufgabe bestand darin, die Probandinnen anhand der Meßdaten einer Krankheit oder den Gesunden zuzuordnen. Ausserdem sollten die Ergebnisse zusammengefaßt für diese Studienpopulation graphisch dargestellt werden.

In dieser Situation findet man sich häufig - dass einem ein Datensatz angeboten wird, an dessen Erfassung man nicht selbst beteiligt war. In diesem Fall besteht oft die Schwierigkeit, dass die Daten bezüglich interessierender Fragestellungen unvollständig oder anderweitig unzureichend sind.

Im besseren Fall wird das experimentelle Protokoll mit der Fragestellung als Einheit entwickelt. Das ist aber nicht immer möglich. Auch die Ärztin oder der Arzt muss Befunde beurteilen, bei dessen Aquirierung sie oder er nicht selbst beteiligt war.

⁸In der klinischen Medizin führt das zur Eingrenzung der möglichen Differentialdiagnosen. In der Wissenschaft werden Erklärungsmodelle (Hypothesen oder Theorien) verworfen, ausgebessert oder in ihrem Gültigkeitsbereich eingengt.

Um Fehlschlüsse zu vermeiden, muss deshalb immer zuerst die **Datenqualität** in Bezug zur Fragestellung beurteilt werden. In der Medizin wird dieses Problem dadurch gelöst, dass sämtliche Untersuchungen (Messungen) unter standardisierten Bedingungen und nach einheitlichem Schema erfolgen müssen. Nur so ist ein verlässlicher Datenaustausch zwischen Ärzten sinnvoll möglich. *Standardbedingungen* und das anzuwendende *Untersuchungsprotokoll* werden in **Leitlinien** von den jeweils zuständigen Fachgesellschaften veröffentlicht. Für die Spirometrie ist die Leitlinie beispielweise auf den Internetseiten der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.* (AWMF) veröffentlicht (Crie 2015).

4.1 Spirometrie

Bezüglich Informationen zur Methodik, Durchführung, Qualitätskontrolle und Auswertung möchte ich hier auf die Leitlinie verweisen (Crie 2015). Besonders zu beachten ist die korrekte Durchführung des Atemmanövers unter Anleitung, z. B. schlagartige maximal kräftige Expiration unmittelbar - also ohne Pause - nach vollständiger Inspiration (*TLC*), und die Durchführung mehrerer Versuche zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit.

4.2 Exploriere die Daten

Klinische Befunde oder andere Daten müssen vor einer weitergehenden Interpretation, zunächst vorbehaltlos gesichtet werden. In erster Linie geht es darum die Datenqualität und Vollständigkeit zu prüfen. Je nach durchgeführter Untersuchung oder experimentellem Vorgehen sind Besonderheiten zu beachten.

Im vorliegenden spirometrischen Datensatz fallen gleich mehrere Probleme auf, die in einer wissenschaftlichen Mitteilung, z. B. der *Diskussion* einer Publikation, unbedingt erörtert werden müssten. So kann die Qualität der vorliegenden Messungen anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht beurteilt werden.

Datensätze unklarer *Validität* sind grundsätzlich mit Vorbehalten behaftet. Gerade spirometrische Meßwerte des forcierten Expirationmanövers sind ausgesprochen von der Mitarbeit des Probanden abhängig. Ergebnisse können nur verwertet werden, wenn das Atemmanöver korrekt durchgeführt wurde. Darauf wird im weiteren Text immer wieder konkret hingewiesen.

Ausserdem sind spirometrische Ergebnisse stark alters- und größenabhängig. Deshalb müssen zu jeder spirometrischen Befundübermittlung Alter und Körpergröße mit angegeben werden.

Will man eine wissenschaftliche Arbeit veröffentlichen, findet zunächst eine unabhängige Begutachtung durch Fachleute statt. Bei Vorliegen derart schwerwiegender Mängel in den zugrundeliegenden Daten würde eine Publikation sicherlich abgelehnt werden.

Im folgenden wird (trotzdem) ein Versuch unternommen, die Daten einer, mit Blick auf die Aufgabenstellung, diskussionsfähigen Analyse zuzuführen. Diskutierbarkeit ist Voraussetzung für Reliabilität, denn nur dem, das einen Diskurs zulässt, kann vertraut werden. Diskussionsfähig werden Analyseergebnisse, wenn eine Fehlerschätzung vorliegt, also eine Beurteilung bezüglich der Konfidenz möglich ist.

Hier wird davon ausgegangen, dass die Messungen unter Beachtung der Leitlinien durchgeführt wurden, und es sich somit um valide Befunde handelt.

4.3 Stelle Fragen

Der Arzt oder die Ärztin muss nicht selten klären, ob ein Patient eine Funktionsstörung der Lunge aufweist. *Wissenschaftliche Fragestellungen* bezüglich der Atemmechanik könnten sein:

- Weist dieser Patient eine *Ventilationsstörung* auf?
- Ist die *Ventilationsstörung* *obstruktiv* oder *restriktiv*?
- Wie schwer ist die *Ventilationsstörung*?

Wären die klinischen Diagnosen der Probandinnen bekannt, könnten auch folgende *Fragen* bearbeitet werden:

- Kann die Spirometrie zur Abgrenzung von Lungengesunden zu Patientinnen mit *Asthma bronchiale* oder *Lungenfibrose* eingesetzt werden?
- Ist die Spirometrie zur Differentialdiagnose von Patientinnen mit *Asthma bronchiale* und *Lungenfibrose* geeignet?

Diese Fragestellungen unterscheiden sich von den weiter oben aufgeführten dadurch, dass Sie sich nicht auf den einzelnen Patienten sondern auf Populationen beziehen, bzw. deren Beantwortung auf der Analyse eines Datensatzes von mehreren Probanden/Patientinnen beruht.

In beiden Fällen muss der Datensatz *repräsentativ* sein. Für die Zuordnung eines einzelnen Patienten (Diagnostik) muss die Messung *repräsentativ* für die tatsächlich vorliegende Lungenfunktion sein. Die erfaßten Meßgrößen müßten also die tatsächlich vorherrschende Funktionsfähigkeit der Lunge unverzerrt abbilden.

Meßwerte müssen valide sein. Dazu muss die Meßprozedur den, für die Ermittlung der Referenzbereiche festgelegten Anforderungen entsprechen.

In der zweiten Kategorie der Fragestellungen, geht es darum solche Referenzbereiche zu definieren. Die untersuchte *Stichprobe* muss *repräsentativ* für die *Grundgesamtheit*⁹ sein über die Aussagen getroffen werden sollen.

Im folgenden soll geklärt werden, inwiefern spirometrische Meßgrößen repräsentativ für die Beurteilung einer *Obstruktion*, als Folge eines erhöhten Atemwegswiderstands, oder einer *Restriktion*, bedingt durch eine verminderte inspiratorische Entfaltung der Lungen, sind.

4.4 Lungenfunktion beurteilen

Die Beurteilung der Lungenfunktion ist eine klinisch wichtige Aufgabenstellung. Störungen der Lungenfunktion sind häufig Ursache für Beschwerden wie Atemnot unter Belastung oder in Ruhe oder eine verringerte körperliche Leistungsfähigkeit. Es können Störungen in der Atemmechanik und damit der Belüftung der Lunge (*Ventilation*), im Gasaustausch, in der Lungendurchblutung oder dem Zusammenspiel zwischen Belüftung und Durchblutung ursächlich sein.

Im weiteren soll es entsprechend der Aufgabenstellung nur um Ventilationsstörungen gehen. Man unterscheidet *obstruktive* von *restriktiven Ventilationsstörungen*. Eine *obstruktive Ventilationsstörung* ist Folge eines erhöhten Strömungswiderstands. *Restriktive* Störungen resultieren aus einer verminderten statischen Füllbarkeit der Lungen.

4.4.1 Liegt eine obstruktive Ventilationsstörung vor?

Für eine wissenschaftliche Beantwortung dieser Frage, muss zunächst eine, für den Atemwegswiderstand **repräsentative** und **valide** messbare Größe gefunden werden. Die Messung des Widerstands ist durch die Ganzkörperplethysmographie möglich. Hier soll die Beurteilung jedoch mittels spirometrisch erfasster Daten erfolgen.

Da der Strömungswiderstand ohne die Erfassung des transpulmonalen Drucks nicht bestimmt werden kann, muss ein geeigneter Surrogatparameter zum Widerstand identifiziert werden. Bei einem solchen Ansatz ist die Meßgröße jedoch immer nur unter Einhaltung bestimmter Annahmen **repräsentativ**. Es folgt eine

⁹Die **Grundgesamtheit** umfaßt die vollständige Population der Objekte die Gegenstand der Fragestellung sind. Z. B. alle gesunden Menschen, oder alle Schüler einer Schule. Ist es nicht möglich die *Grundgesamtheit* komplett zu untersuchen, muss eine *repräsentative* Stichprobe gewählt werden. Man kann nicht alle gesunden Menschen auf eine bestimmte Eigenschaft hin untersuchen, sondern wählt einen Teil der Menschen aus. Die *Stichprobe* wird so gewählt, dass alle, für die Zielgrößen relevanten Einflußfaktoren gleichartig zur *Grundgesamtheit* vertreten sind. Praktisch immer von Bedeutung sind Eigenschaften wie Alter, Körpergröße, Geschlecht usw. usf.

mechanistische Betrachtung des Problems. Dadurch werden die notwendigen Annahmen und der daraus folgende Gültigkeitsbereich für die Anwendung des Verfahrens besonders transparent dargestellt¹⁰.

Hier soll nur der visköse Atemwegswiderstand berücksichtigt werden. Für solche Strömungswiderstände R gilt allgemein das Ohm'sche Gesetz

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}} \quad (1)$$

ΔP ist die strömungstreibende Druckdifferenz. Im Fall der Lungenbelüftung ist das der *pulmonale Druck* $\Delta P = P_A - P_B$, also die Differenz aus intralveolärem (P_A) und barometrischem Umgebungsdruck (P_B). \dot{V} ist die Stromstärke, also die Volumenänderung je Zeiteinheit.

Da ΔP nicht direkt gemessen werden kann, sollte diese Größe möglichst experimentell vorgegeben werden. Man behilft sich durch Einführung einer **standardisierten Meßbedingung** indem der Proband/Patient angehalten wird forciert auszuatmen. Dadurch ist ΔP zwar immer noch unbekannt, aber wenigstens ist sichergestellt, dass die Größe immer den individuellen Maximalwert annimmt. Dadurch wird eine, der Willkür unterworfenene, durch eine prinzipiell vorhersehbare Größe (nämlich ΔP_{max}) ersetzt. Es ist leicht einzusehen, dass ΔP_{max} sicher ganz wesentlich durch die physisch-konstitutionelle Beschaffenheit des Probanden bestimmt wird, und damit durch Faktoren wie Körpergröße, Alter, Geschlecht und Trainingszustand vorhersagbar sein müsste.

Ein weiteres Problem ergibt sich aus der Tatsache, dass der Atemwegswiderstand nicht konstant ist, sondern sich umgekehrt proportional zum Lungenvolumen verhält (siehe beispielsweise Abb. 8.36 in Pape H.-C. (2014) oder anderen Lehrbüchern der Physiologie). Zumindest für Lungengesunde folgt die Abhängigkeit des Atemwegswiderstands vom Lungenvolumen einer Hyperbel

$$R \sim \frac{1}{V_L - V_{cl}} \quad (2)$$

V_{cl} beschreibt das *Verschlussvolumen*. Sinkt das Lungenvolumen V_L auf V_{cl} sind alle Atemwege verschlossen, so dass der Widerstand extrem hoch wird, und kein weiterer Luftausstrom mehr möglich ist. V_{cl} hängt dynamisch von den transmuralen Druckverhältnissen in den Atemwegen während der Atmung und den mechanischen Eigenschaften der Atemwege ab. Darauf soll hier nicht weiter eingegangen werden. Normalerweise ist das Residualvolumen RV etwas größer als V_{cl} .

In der Proportionalbeziehung 2 beschreibt der Proportionalitätsfaktor lungenstrukturell-bedingte, volumen-unabhängige Einflüsse auf den Strömungswiderstand. Das gilt auch für das forcierte Expirationsmanöver, solange Bronchiolen nicht druck- oder strömungsbedingt bei Vorliegen struktureller Veränderungen kollabieren. Dieser Proportionalitätsfaktor wird hier mit Γ bezeichnet¹¹. Für den Atemwegswiderstand unter forcierter Expiration gilt dann

$$R_{ex} = \frac{\Gamma}{V_L - V_{cl}} \quad (3)$$

¹⁰Das ist ein typisches Vorgehen in der Physiologie. Die Physiologin oder der Physiologe versucht ein Phänomen ursächlich zu verstehen. Es wird eine vereinfachte modellhafte Vorstellung der zugrundeliegenden Mechanismen entworfen. Dieses Modell bzw. diese Theorie kann dann auf andere Situationen übertragen und angewendet werden, auch wenn sie nicht explizit beim Entwurf berücksichtigt waren. Voraussetzung ist jedoch, dass das Modell unter den veränderten Bedingungen weiterhin Gültigkeit besitzt. In der Medizin, speziell in der sogenannten *evidenzbasierten Medizin* wird oft ein anderer Ansatz gewählt. In großen Studien werden verschiedene Patientenpopulationen oder Gesunde bezüglich bestimmter Merkmalsausprägungen und derer Assoziationen untersucht. Solche Ergebnisse sind jedoch strikt nur für den, durch Einschlusskriterien umgrenzten Definitionsbereich der Studienpopulationen gültig, und lassen sich eigentlich nicht auf spezifische individuelle Patientensituationen übertragen, da aufgrund einer fehlenden Kausalitätsbeziehung keine Adjustierungsvorschrift existiert.

¹¹Der Proportionalitätsfaktor Γ (griech. *Gamma*) ist tatsächlich nur beim Lungengesunden konstant, wenn das Lungengerüst als isotrop-homogen betrachtet werden kann, oder alternativ für einzelne Lungenazini, wenn diese als funktionelle Einheit betrachtet isotrop-homogen sind. Auf einen Nachweis wird hier verzichtet.

Damit dürfte der Parameter Γ eine **repräsentative** GröÙe für die Beantwortung der Frage nach einer obstruktiven Störung sein¹².

Nachfolgend soll aufgezeigt werden, wie und unter welchen Bedingungen über den sogenannten *Tiffenau-Index* (FEV_1/FVC) indirekt eine Aussage über Γ möglich ist.

Es gilt entsprechend dem **Ohm'schen-Gesetz** für das forcierte Expirationsmanöver unter Einführung der Zeitabhängigkeit

$$\dot{V}_{ex}(t) = \frac{\Delta P_{max}}{R_{ex}(t)} \quad (4)$$

$\dot{V}_{ex}(t)$ ist die Atemstromstärke als Funktion der Zeit, die vom forcierten Druckgradienten ΔP_{max} hervorgerufen wird. ΔP_{max} ist wie oben eingeführt, die maximale *pulmonale Druckdifferenz*. Bei höchster Kraftanstrengung (forciert), wird davon ausgegangen, dass das muskuloskeletale System gleichbleibend suffizient in der Druckerzeugung ist. Dies dürfte zumindest für den grössten Teil des forcierten Expirationsmanövers gelten, so dass ΔP_{max} als konstant (zeitindifferent) angenommen werden darf¹³.

Der Atemwegswiderstand $R_{ex}(t)$ nimmt mit fortschreitender Ausatmung, also abnehmendem Lungenvolumen (siehe Gl. 3), zu. Die Zeitabhängigkeit ergibt sich also indirekt über das Lungenvolumen $V_L(t)$.

Beim forcierten Expirationsmanöver endet die Ausatmung mit Erreichen des *Residualvolumens* oder des *Verschlußvolumens*, entweder weil die Atemwege vollständig kollabiert sind und deshalb der Strömungswiderstand sehr gross ist, oder weil der Atemapparat anschlügt, und deshalb ΔP abrupt einbricht. Hier soll nur die erste Hypothese berücksichtigt werden, so dass die korrekte Bezeichnung für das, nach forcierter Expiration noch in der Lunge verbliebene Volumen das *Verschlußvolumen* wäre.

Das beim Ende der forcierten Expiration ausgeatmete Volumen entspricht der *forcierten Vitalkapazität FVC*, die, entsprechend oben gemachter Annahmen, wie folgt zusammengesetzt ist¹⁴

$$FVC = TLC - V_{cl} \quad (5)$$

Zu jedem Zeitpunkt des Ausatemmanövers befindet sich das Volumen V_L in der Lunge

$$V_L(t) = TLC - V_{ex}(t) \quad (6)$$

V_{ex} ist das, während dem forcierten Expirationsmanöver zu jedem Zeitpunkt t bereits expirierte Volumen.

Für den dynamischen Atemwegswiderstand während der forcierten Expiration folgt aus den Gleichungen 3, 5 und 6

$$R_{ex}(t) = \frac{\Gamma}{FVC - V_{ex}(t)} \quad (7)$$

Γ kann nicht gemessen werden, ist aber der **diagnostisch relevante Parameter**, da er die Verbindung zwischen den dynamisch veränderlichen Systemvariablen Widerstand und Volumen zur Lungenstruktur herstellt. Γ wird primär von Krankheitsprozessen beeinflusst.

Gleichung 7 in 4 eingesetzt ergibt

¹² Γ ist unabhängig von den veränderlichen Systemvariablen Druck und Volumen. Entsprechend Gl. 3 stellt er eine strukturelle Korrelation zum Atemwegswiderstand her.

¹³Gleichbleibendes ΔP_{max} über das gesamte forcierte Expirationsmanöver bedeutet dann aber auch, dass der Proband/Patient entsprechend "mitarbeiten" muss.

¹⁴Es wurde angenommen, dass das Manöver der forcierten Expiration durch einen starken Anstieg des Atemwegswiderstands aufgrund eines Verschlusses der Atemwege beendet wird. Das, in dieser Situation in der Lunge verbliebene Volumen wird *Verschlußvolumen* V_{cl} genannt. Bei langsamer Expiration oder inspiratorisch gemessener *Vitalkapazität* gilt $VC = TLC - RV$. RV ist das Residualvolumen. Unter den hier gemachten Annahmen wäre dann $V_{cl} = RV$.

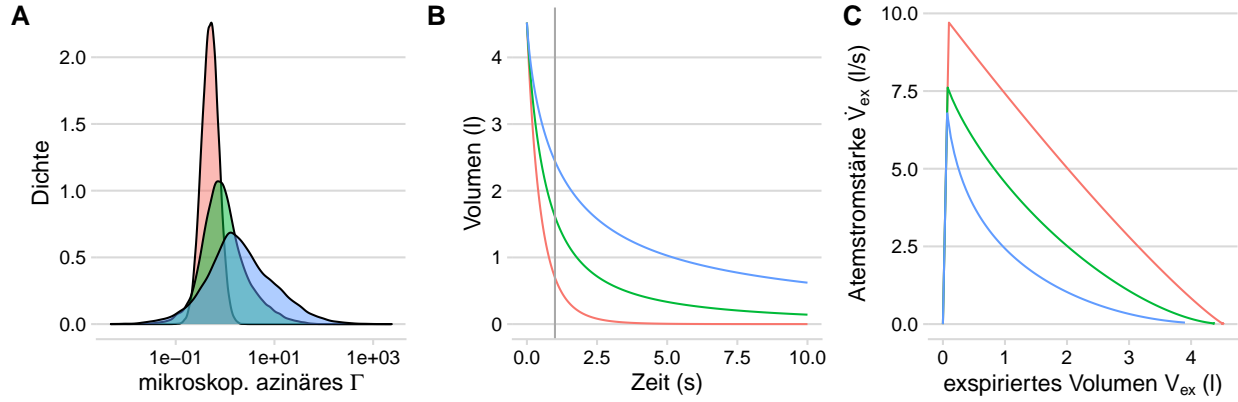


Abbildung 2: Simulationsergebnisse zur Entstehung obstruktiver Ventilationsstörungen durch inhomogene Strömungswiderstände in Lungenläppchen. Es wurden drei verschiedene Lungen mit unterschiedlichen Obstruktionsgraden (rot: gesund, grün: leicht, blau: schwer) simuliert. Jede Lunge besteht aus 30000 Lungenazini. Für jeden einzelnen Azinus wurde Gl. 9 angewendet. Gesamtvolumen und -atemfluss ergeben sich in einer Parallelschaltung durch Summation. In (A) sind die Verteilungen des Strukturparameters Γ für die drei Lungen dargestellt. Die pathologischen Ergebnisse wurden durch Zugabe einer zweiten Population von Lungenazini mit grösseren Γ -Werten, die ausserdem weiter streuen, erzeugt. Dadurch wird eine größere Heterogenität im Lungengewebe abgebildet. Das ist an der stärkeren Spreizung der Histogramme erkennbar. Die zugehörigen Spirometerkurven des forcierten Expirationsmanövers (B) und die, sich daraus ergebenden Fluß-Volumen-Diagramme (C) weisen für die Lungenstrukturen mit grösseren und stärker streuenden Γ -Werten klare Merkmale obstruktiver Ventilationsstörungen auf. So sind in (B) kleinere Einsekundenkapazitäten sichtbar (gesund: 3.8 l, leichte Obstruktion: 2.9 l, schwere Obstruktion: 2.1 l). Für FVC ergeben sich 4.5 l, 4.4 l und 3.9 l für die gesunde Situation und die Lungen mit leichter bzw. schwerer Obstruktion. Entsprechend wird der Tiffenau-Index mit zunehmendem Obstruktionsgrad kleiner (gesund: 0.85, leichte Obstruktion: 0.66, schwere Obstruktion: 0.53). In den Fluß-Volumen-Diagrammen (C) ist die typische Konkavität der obstruktiven Ventilationsstörung sichtbar.

$$\dot{V}_{ex}(t) = \frac{\Delta P_{max}}{\Gamma} \cdot [FVC - V_{ex}(t)] \quad (8)$$

Hierbei handelt es sich um eine inhomogene lineare Differentialgleichung 1. Ordnung. Die Lösung lautet¹⁵

$$V_{ex}(t) = FVC \cdot \left[1 - e^{-\frac{\Delta P_{max}}{\Gamma} t} \right] \quad (9)$$

Die Gl. 8 beschreibt den absteigenden Teil des *Fluß-Volumen-Diagramms*, Gl. 9 die Spirometerkurve des forcierten Expirationsmanövers.

Nun kann die *forcierte Einsekundenkapazität* FEV_1 berechnet werden. Sie ergibt sich an der Stelle $t = 1s$ durch Einsetzen in Gl.9 zu

$$FEV_1 = V_{ex}(1s) = FVC \cdot \left[1 - e^{-\frac{\Delta P_{max}}{\Gamma} (1s)} \right] \quad (10)$$

Für den *Tiffenau-Index* gilt dann nach Umstellung

$$\frac{FEV_1}{FVC} = 1 - e^{-\frac{\Delta P_{max}}{\Gamma} (1s)} \quad (11)$$

¹⁵Die Lösung einer solchen inhomogenen Differentialgleichung ist die Summe aus homogener und partikulärer Lösung. Im vorliegenden Fall ist die partikuläre Lösung eine Konstante, da der inhomogene Term $\left(\frac{\Delta P}{\Gamma} \cdot FVC \right)$ zeitinvariant ist.

Eine Veränderung, genauer eine Verminderung des *Tiffenau-Index* tritt demnach auf, wenn entweder ΔP_{max} verringert ist oder Γ vergrößert. ΔP_{max} ist ein Maß für die muskuläre Kraftentwicklung des Probanden/Patienten. Bei neuromuskulären Erkrankungen, die den Atemapparat (mit)betreffen, kann es deshalb zu verringerten Werten für den *Tiffenau-Index* kommen, ohne dass eine Obstruktion vorliegen muss. Γ wird, wie bereits erwähnt, von der Lungenstruktur bestimmt. Dieser Parameter beschreibt den Atemwegswiderstand unabhängig vom Lungenvolumen.

In Abbildung 2 wurde das hier entwickelte Modell beispielhaft für die Darstellung einer gesunden Lunge oder zwei Lungen mit unterschiedlichen Schweregraden obstruktiver Ventilationsstörungen angewendet. Dazu wurde Gl. 9 auf Azinusebene eingesetzt. Die simulierten Lungen bestehen jeweils aus 30 000 Azini, mit einer vorgegebenen statistischen Verteilung für die Strukturparameter Γ (Abb. 2A). Die Azini sind parallelgeschaltet, so dass sich die Gesamtatemstromstärke der Lungen als Summe der Stromstärken der einzelnen Azini errechnet. Gleiches gilt für die Volumina. Das Fluß-Volumen-Diagramm in Abb. 2C der gesunden Lunge (rot) zeigt die Dreiecksform eines perfekt durchgeführten Expirationsmanövers. Die steile Anstiegsflanke zum maximalen Expirationsfluß ist nicht realistisch. Dies liegt daran, dass Verzögerungen in der Kraftentwicklung der Expirationsmuskulatur und Trägheitseinflüsse von Gewebe und Luft vernachlässigt wurden.

Eine Obstruktion tritt auf, wenn die Verteilung von Γ gespreizt wird. Dies wurde dadurch erreicht, dass dieser Verteilung eine zweite Population mit größerem Mittelwert zuaddiert wurde. Das stellt strukturell ein heterogenes Lungengewebe dar. Ein Teil der Lungenazini weist Γ -Werte wie im gesunden Fall auf, ein anderer Teil ist durch erhöhte Werte belastet. In 2B sieht man die verringerte *Einsekundenkapazität* und in 2C die typische Konkavität im Fluß-Volumen-Diagramm.

4.4.1.1 Ist der *Tiffenau-Index* repräsentativ für den Nachweis einer Obstruktion? Gl. 11 gibt hierauf eine Antwort. Wenn sichergestellt ist, dass ΔP_{max} , und damit die druckerzeugende Kontraktionskraft der Ausatemmuskulatur, während des gesamten Expirationsmanövers gleichbleibend maximal und durch die *Konstitution* des Patienten bestimmt und dadurch statistisch vorhersagbar ist, hängt eine Abweichung des *Tiffenau-Index* nur vom Strukturparameter Γ ab. Γ wiederum beschreibt den volumenunabhängigen Strömungswiderstand (siehe Gl. 3) und ist somit eine geeignete Größe zur Beurteilung einer *Obstruktion*.

Praktisch folgt daraus, dass das forcierte Expirationsmanöver nur dann aussagekräftig bezüglich einer *obstruktiven Ventilationsstörung* sein kann, wenn das Atemmanöver korrekt durchgeführt wird. Messungen müssen bezüglich typischer Kriterien, die eine maximale Kraftentwicklung nachweisen, überprüft werden und können nur dann verwertet werden, wenn sie dieser Qualitätsprüfung standhalten. Ausserdem müssen sämtliche P_{max} -bestimmenden Patientendaten bekannt sein (v. a. Alter und Körpergröße). Für Details soll hier auf die Leitlinie (Crie 2015) verwiesen werden.

4.4.2 Liegt eine restriktive Ventilationsstörung vor?

Restriktive Ventilationsstörungen sind durch eine verminderte *totale Lungenkapazität* (*TLC*) definiert. Für *TLC* gilt

$$TLC = RV + VC \quad (12)$$

Darin ist *RV* das *Residualvolumen* und *VC* die *Vitalkapazität*. Eine verringerte *TLC* resultiert typischerweise aus einer verminderten *VC*. Deshalb ist der Nachweis einer reduzierten *VC* mit einer *restriktiven Ventilationsstörung* vereinbar, aber nicht diagnostisch hinreichend, da *VC* nicht nur durch eine *Restriktion*, sondern auch bei *Lungenüberblähung* im Rahmen einer *obstruktiven Ventilationsstörung* vermindert sein kann. Das gilt vor allem für die *forcierte Vitalkapazität FVC*. Gl.5 macht diesen Zusammenhang deutlich. Man sieht, dass die (forcierte) Vitalkapazität auch in Abwesenheit einer *Restriktion*, also bei unveränderter *TLC*, durch Anhebung des *Verschlußvolumens* V_{cl} verringert sein kann. Aus diesem Grund muss der Nachweis einer *restriktiven Ventilationsstörung* entweder durch Messung der *totalen Lungenkapazität* erfolgen¹⁶, oder, bei

¹⁶Beispielsweise mittels Ganzkörperplethysmographie, oder *Helium-Einwaschmethode*.

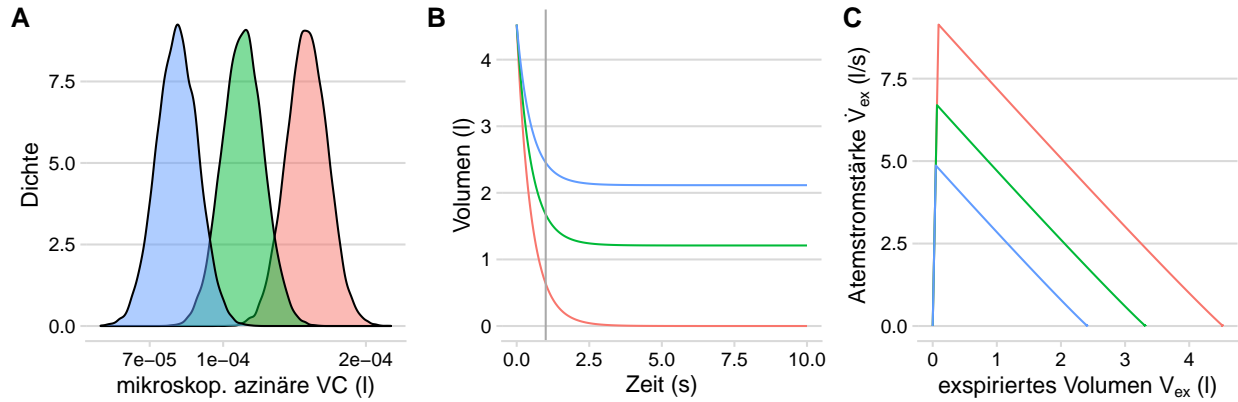


Abbildung 3: Simulationsergebnisse zur Entstehung restriktiver Ventilationsstörungen durch Verringerung der Lungenskapazität. Es wurden drei verschiedene Lungen mit unterschiedlichen Vitalkapazitäten (rot: gesund, grün: leicht, blau: schwer) simuliert. Jede Lunge besteht aus 30000 Lungenazin. Für jeden einzelnen Azinus wurde Gl. 9 angewendet. Gesamtvolumen und -atemfluss ergeben sich entsprechend einer Parallelschaltung durch Summation. Verschiedene Restriktionsgrade ergeben sich durch verringerte Vitalkapazitäten der einzelnen Lungenläppchen (A). Darin repräsentiert rot die Situation beim Gesunden (4.5 l), grün eine mittlere (3.3 l) und blau eine schwere Restriktion (2.4 l). Das forcierte Expirationsmanöver in (B) ergibt ausserdem verringerte Einsekundenkapazitäten für restriktive Ventilationsstörungen (gesund: 3.9 l, mittlere Restriktion: 2.9 l und schwere Restriktion: 2.1 l). Der Tiffenau-Index bleibt unverändert (gesund: 0.86, mittlere Restriktion: 0.86 und schwere Restriktion: 0.86). Im Fluß-Volumen-Diagramm (C) zeigt sich neben der verringerten Vitalkapazität ein reduzierter PEF (gesund: 9.1 l/s, mittlere Restriktion: 6.7 l/s und starke Restriktion: 4.9 l/s).

Einsatz der Spirometrie, muss eine *Obstruktion* ausgeschlossen sein. Die *Vitalkapazität* und insbesondere die *forcierte Vitalkapazität* ist also nur bei Abwesenheit einer *obstruktiven Ventilationsstörung* **repräsentativ** für eine *restriktive Ventilationsstörung*.

In Abbildung 3 sind die Auswirkungen der *Restriktion* auf die Spirometrie dargestellt. Die *Einsekundenkapazität* ist in gleichem Ausmaß vermindert wie die *forcierte Vitalkapazität*, so dass der *Tiffenau-Index* unverändert bleibt.

4.4.2.1 Ist die forcierte Vitalkapazität repräsentativ für die Feststellung einer restriktiven Ventilationsstörung? Diese Frage wurde bereits weiter oben beantwortet. Die *FVC* ist nur repräsentativ für eine *restriktive Ventilationsstörung*, wenn eine *obstruktive Störung* ausgeschlossen ist, d. h. bei normalem *Tiffenau-Index*. Bei niedrigem *Tiffenau-Index* kann, wie oben beschrieben, eine verringerte *FVC* auch Folge einer Lungenüberblähung sein. Deshalb wird die *restriktive Ventilationsstörung* über eine verringerte *TLC* definiert.

4.5 Erkenne Normales

In der Aufgabenstellung werden beispielhaft Daten von 15 Probandinnen im Alter von 25 bis 35 Jahren und Körpergrößen zwischen 160 und 170 cm vorgegeben. Ausserdem ist bekannt, dass ein Teil der Probandinnen an *Asthma bronchiale* oder *Lungenfibrose* erkrankt ist. Basierend auf *FVC* und *FEV₁* soll eine Zuordnung der Probandinnen zu den Gruppen *gesund*, *Obstruktion* oder *Restriktion* erfolgen.

Für eine solche Zuordnung (*Diagnostik*) ist die Definition von **Normbereichen** üblich. Die Grenzen solcher Normbereiche werden häufig an die 5%- und 95%-Perzentilen gesetzt. Es wird eine ausreichend große *Stichprobe* gesunder ausgewählt. An diesen wird das Untersuchungsverfahren mit einem standardisierten Versuchsprotokoll durchgeführt. Der Meßwert an der 5%-Perzentile bedeutet dann, dass 5% der Probanden dieser Stichprobe kleinere oder gleich große Meßwerte aufwiesen. Für die 95%-Perzentile gilt, dass nur 5% der Probanden größere oder gleich große Ergebnisse hatten.

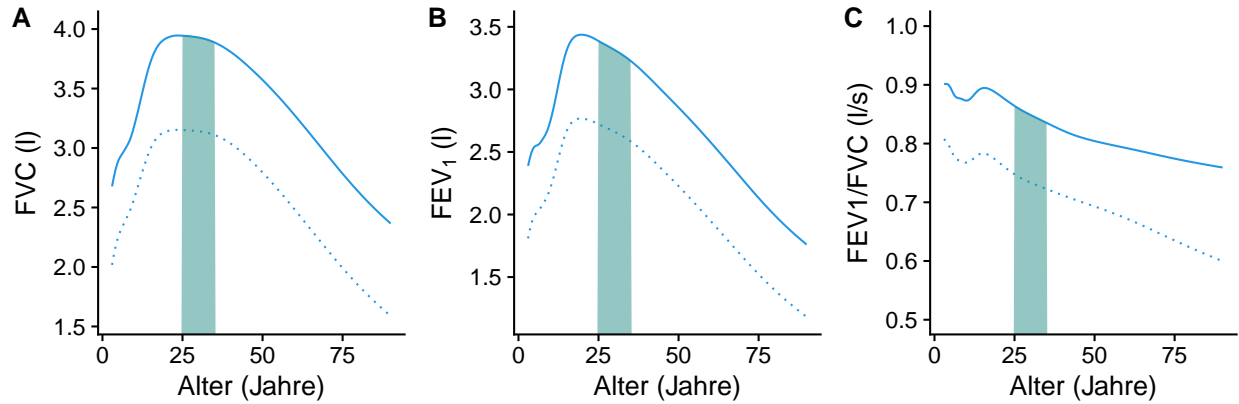


Abbildung 4: Altersabhängigkeit spirometrischer Meßgrößen. Die grünschattierten Flächen markieren die, für die Probandinnen der Übungsaufgabe, relevante Altersspanne. Die durchgezogene Linie stellt den zu erwartenden Mittelwert dar, die gepunktete Linie die 5. Perzentile (*lower limit of normal, LLN*). Berechnungen wurden mittels der offiziellen GLI-Werkzeuge durchgeführt (Global Lung Initiative - R 2012).

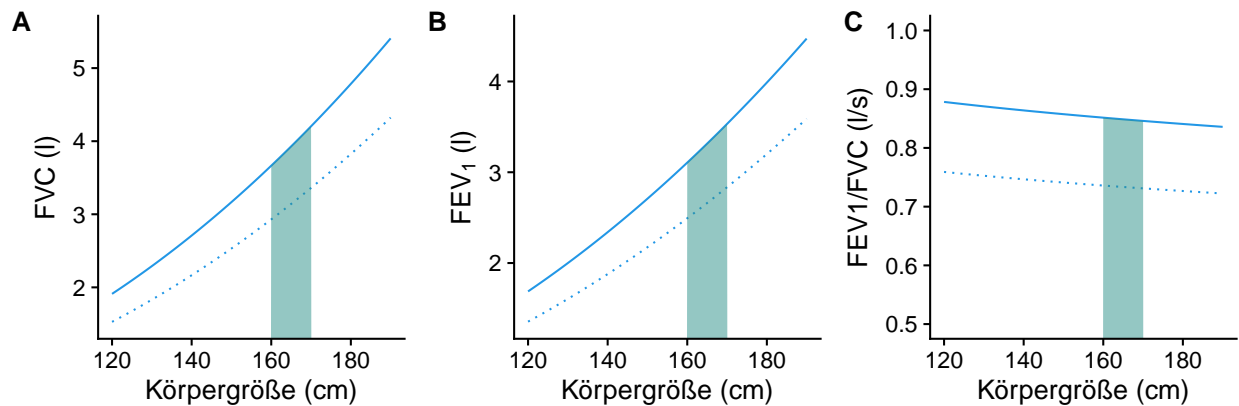


Abbildung 5: Körperlängenabhängigkeit spirometrischer Meßgrößen. Die grünschattierten Flächen markieren den, für die Probandinnen der Übungsaufgabe, relevanten Bereich für die Körpergröße. Die durchgezogene Linie stellt den zu erwartenden Mittelwert dar, die gepunktete Linie die 5. Perzentile (*lower limit of normal, LLN*). Berechnungen wurden mittels der offiziellen GLI-Werkzeuge durchgeführt (Global Lung Initiative - R 2012).

Zu beachten ist, dass demnach eine Abweichung von der Norm nicht bedeutet, dass ein pathologischer Meßwert vorliegt, sondern, dass das Meßergebnis eher unwahrscheinlich bei Gesunden ist. Normbereiche definieren die Physiologie, nicht die Pathophysiologie!

Viele klinisch relevante Meßgrößen sind untereinander korreliert oder zeigen Abhängigkeiten von weiteren Covariaten. Diese Korrelationen müssen zur Verbesserung der diagnostischen Sensitivität bei der Festlegung der Normbereiche berücksichtigt werden. Beispielsweise gibt es Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder der ethnischen Zugehörigkeit. Viele Größen hängen von der Körperstatur, z. B. dem *Body-Mass-Index* oder der Körpergröße, oder dem Alter ab.

Ist nur eine solche Covariate von Bedeutung, können Normbereiche in sogenannten Perzentilentafeln dargestellt werden. Perzentilentafeln werden häufig in der Kinderheilkunde angewendet. Die interessierende Meßgröße, z. B. zur körperlichen Entwicklung der Kinder, wird typischerweise in Abhängigkeit vom Alter graphisch dargestellt.

Lungenfunktionsgrößen hängen klinisch-relevant von Geschlecht, ethnischer Abstammung, Alter und Körpergröße ab (S. J. Quanjer P. H. Stanojevic S. 2012b; C. T. J. Quanjer P. H. Stanojevic S. 2012a) (siehe Abbildungen 4 und 5). In einem solchen multivariaten Fall ist es praktikabler Datentransformationen zur

Table 1: Daten der forcierten Expiration von 15 Probandinnen. Die Auswertung bezüglich obstruktiver oder restriktiver Ventilationsstörungen erfolgt über die FVC und den Tiffenau-Index (FEV_1/FVC) nach den GLI-2012 Normbereichen (C. T. J. Quanjer P. H. Stanojevic S. 2012a). Ein Meßwert, der um mehr als das 1.64fache (z-score) der Standardabweichung der alters- und größenentsprechenden gesunden Bevölkerung ins negative abweicht, wird als pathologisch gewertet. Da für Alter und Körpergröße nur Spannweiten bekannt sind, nicht die Individualwerte der jeweiligen Probandinnen, werden hier die Ergebnisse für die Extreme angegeben. Rot gedruckte z-Werte sind kleiner -1.64, und zeigen damit eine für Gesunde geringe wahrscheinliche Ausprägung an.

Proband	FVC	FEV_1	FEV_1/FVC	z-scores für FEV_1/FVC				z-scores für FVC			
				25 Jahre		35 Jahre		25 Jahre		35 Jahre	
				160 cm	170 cm	160 cm	170 cm	160 cm	170 cm	160 cm	170 cm
1	3.26	2.76	0.85	-0.32	-0.24	0.14	0.24	-0.92	-1.87	-0.82	-1.78
2	3.32	2.56	0.77	-1.39	-1.32	-1.03	-0.95	-0.79	-1.75	-0.69	-1.66
3	3.12	2.45	0.79	-1.20	-1.14	-0.82	-0.75	-1.24	-2.15	-1.14	-2.06
4	3.42	2.56	0.75	-1.66	-1.61	-1.34	-1.27	-0.57	-1.55	-0.46	-1.46
5	2.26	1.83	0.81	-0.87	-0.80	-0.45	-0.37	-3.22	-3.92	-3.16	-3.87
6	3.45	2.90	0.84	-0.42	-0.33	0.04	0.13	-0.50	-1.49	-0.39	-1.40
7	2.36	2.05	0.87	0.03	0.12	0.52	0.62	-2.98	-3.71	-2.92	-3.65
8	3.36	2.78	0.83	-0.62	-0.54	-0.17	-0.09	-0.70	-1.67	-0.59	-1.58
9	3.10	2.23	0.72	-2.00	-1.94	-1.72	-1.66	-1.28	-2.19	-1.19	-2.10
10	3.29	2.76	0.84	-0.44	-0.36	0.01	0.10	-0.86	-1.81	-0.75	-1.72
11	3.56	2.02	0.57	-3.30	-3.28	-3.28	-3.25	-0.26	-1.27	-0.15	-1.18
12	2.95	2.46	0.83	-0.52	-0.44	-0.07	0.02	-1.62	-2.49	-1.53	-2.41
13	3.05	2.46	0.81	-0.92	-0.84	-0.50	-0.42	-1.39	-2.29	-1.30	-2.21
14	3.28	1.72	0.52	-3.56	-3.54	-3.62	-3.59	-0.88	-1.83	-0.78	-1.74
15	2.45	1.79	0.73	-1.87	-1.82	-1.57	-1.51	-2.77	-3.52	-2.70	-3.46

Standardisierung und Datenadjustierungen basierend auf Regressionsrechnungen vorzunehmen. Dabei wird der Meßwert abhängig von den genannten Covariaten in einen standardnormal-verteilten Referenzraum transformiert. Werte standardnormal-verteilter Zufallsvariablen werden in der Statistik auch z-Werte oder *z-scores* genannt. Nach Standardisierung einer zufallsverteilten Variable in eine Standardnormalverteilung beschreibt der *z-score* des Meßwertes die Abweichung vom Mittelwert als Vielfaches der Standardabweichung. Ein *z-score* von -2.0 bedeutet also, dass der Meßwert zwei Standardabweichungen kleiner als der Mittelwert ist. Wurde die Transformationsvorschrift vorher durch Alter und Körpergröße adjustiert, ist dieser Mittelwert ausserdem auf die Referenzstichprobe gleichen Alters und Körpergröße bezogen. Wie diese Berechnungen durchgeführt werden, soll hier nicht besprochen werden.

Ein z-Wert von -1.645 entspricht der 5. Perzentile. *z-scores* die kleiner als -1.645 sind werden deshalb als “unwahrscheinlich für einen Gesunden” eingestuft, und entsprechend wird der zugehörigen Meßgröße eine mögliche pathologische Bedeutung zugeschrieben.

Ausser den Meßwert als *z-score* transformiert anzugeben und die fixe untere Grenze von -1.64 anzusetzen, kann alternativ aus dem, in der Referenzgruppe bestimmten Regressionsmodell, der *untere Grenzwert* ($LLN = \text{lower limit of normal}$) berechnet werden. In diesem Fall wird der Meßwert als fix betrachtet, und die zugehörige alter- und körpergrößenabhängige Referenz bestimmt.

Bis 2012 wurden die Spirometrie-Regressionsgleichungen der *Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl* (EGKS) für die Bestimmung von *LLN-Werten* eingesetzt. Die zugrunde liegende Stichprobe Gesunder war jedoch sehr eingeschränkt in ihrer Altersverteilung und hat die ethnische Abstammung nicht berücksichtigt. Im Jahr 2012 wurde ein neues Referenzmodell durch die *Global Lung Initiative* (GLI) eingeführt (C. T. J. Quanjer P. H. Stanojevic S. 2012a). Inzwischen empfehlen weltweit alle Fachgesellschaften in ihren Leitlinien zur Spirometrie die Verwendung dieses Referenzsystems. Darin werden die Meßwerte in *z-scores* umgerechnet.

In Tabelle 1 sind die Daten und referenzierten Ergebnisse für die Probandinnen der Aufgabenstellung angegeben. Da weder Alter noch Körpergröße für die einzelnen Probanden bekannt sind, sondern lediglich die Spannweiten der Größen, wurden die *z-scores* für die jeweiligen Extreme (jüngstes und ältestes Alter bzw. kleinste und größte Körperlänge) berechnet. Das ist zulässig, da alle hier relevanten spirometrischen

Größen (FVC , FEV_1 und FEV_1/FVC) in der Altersspanne von 25 bis 35 Jahre und den Körpergrößen von 160 bis 170 cm kontinuierlich fallen bzw. steigen (siehe Abbildungen 4 und 5), und deshalb auch die zugehörigen *z-scores* Extreme in diesen Bereichen darstellen.

Hier soll unbedingt darauf hingewiesen werden, dass eine spirometrische Untersuchung zur (*wissenschaftlichen*) Beantwortung der Frage nach einer Ventilationsstörung nur unter Kenntnis von Körpergröße und Alter möglich ist. Das wird deutlich, wenn man die starke Abhängigkeit der Ergebnisse von Alter und Körpergröße in Tabelle 1 betrachtet. So ist nur Probandin 6 sicher gesund, nur für Probandin 11 kann eindeutig eine *obstruktive Ventilationsstörung* und lediglich für die Probandinnen 5 und 7 eine *restriktive Ventilationsstörung* unterstellt werden. Bei allen anderen Probandinnen bleibt der Befund, aufgrund der Unkenntnis bezüglich des genauen Alters und der Körpergröße, unklar.

Weiterhin möchte ich unbedingt darauf aufmerksam machen, dass ich hier bewußt die Fachbegriffe *obstruktive* und *restriktive Ventilationsstörung* für die Zuordnung der Probandinnen verwende, und nicht die Krankheitsbezeichnungen *Asthma* und *Lungenfibrose*. Aus Einzelbefunden können i.d.R. keine Diagnosen gestellt werden. Die genannten Formen der *Ventilationsstörung* sind als *Terminus technicus* über diese spirometrischen Befunde definiert, und dürfen nicht in ihrer wörtlichen Bedeutung, die ein klinisches Korrelat suggeriert, interpretiert werden. Gemeint ist, dass der *Terminus technicus* **obstruktive Ventilationsstörung** nicht zwingend bedeuten muss, dass ein Patient tatsächlich klinisch an einer *Obstruktion* leidet.

Aufgrund der Normbereichsdefinition von der 5. bis zur 95. Perzentile, ist zu erwarten, dass 5% der Gesunden einen *Tiffenau-Index* unterhalb des LLN (*lower limit of normal*, $z\text{-score} < -1.64$) aufweisen. Diese Gesunden werden also *per definitionem* ein **falsch-positives** Testergebnis erhalten. Im vorliegenden Datensatz würde das bei einer sehr progressiven betrachtungsweise bedeuten, dass bei drei Meßgrößen (FVC , FEV_1 , *Tiffenau-Index*) und 15 Probandinnen statistisch mit 2.25 *falsch positiven* Testergebnissen zu rechnen wäre. Das heißt, dass mindestens zwei gesunde Probandinnen fälschlicherweise als krank eingestuft würden.

4.6 Bekenne Dich zum Ausmaß Deiner *Unwissenheit*

Bei vielen Probandinnen ist es aufgrund von Informationslücken, insbesondere bezüglich des Alters und der Körpergröße (anzuwendender Normbereich unklar) sowie der klinischen Symptomatik (geringe *Spezifität* des spirometrischen Tests bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit führt zu *falsch positiven* Ergebnissen), nicht möglich eine **valide** Entscheidung zur diagnostischen Zuordnung zu treffen.

Ein gewisser Grad an Unsicherheit besteht immer. Deshalb ist eine wissenschaftlich-basierte Aussage an eine Fehlerbeschreibung gebunden. Diese sollte klarstellen, wie verlässlich¹⁷ die gemachten Aussagen sind. Es geht also um die Frage zur *Konfidenz* bezüglich der Schlussfolgerung.

In vielen wissenschaftlichen Arbeiten wird im Vorfeld ein tolerierbarer Fehler festgelegt. Nur bei unterschreiten dieser Fehlergrenze wird ein Ergebnis als *signifikant* angenommen. Für das Auftreten von *falsch-positiven* Resultaten gilt ein Fehler von 5% allgemein als akzeptiert, so dass auf eine weitere Fehlerdiskussion in zugehörigen Veröffentlichungen häufig verzichtet wird.

Im Folgenden soll für die vorliegenden Daten eine Fehlerschätzung erfolgen. Für jede Probandin sind Alter und Körpergröße nicht genau bekannt, wohl aber die Wertebereiche in der Studienpopulation (siehe Abb. 1). Außerdem wird davon ausgegangen, dass es sich um typische Einwohnerinnen Deutschlands handelt. Mit diesen Informationen können zur Berechnung von Zuordnungswahrscheinlichkeiten Alters- und Größenverteilungstabellen des statischen Bundesamtes genutzt werden (Statistisches Bundesamt 2011) (siehe Abbildung 6). Dazu werden die Verteilungen der *z-scores* für den gesamten, in Frage kommenden Alters- und Körpergrößenbereich, entsprechend Abbildung 6, bestimmt.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Analyse. Die *z-scores* sind mit zugehörigem 5%- bis 95%-Konfidenzintervall graphisch dargestellt. Die Wahrscheinlichkeiten geben den Anteil der jeweiligen *z-scores* unterhalb der LLN-Grenze von -1.64 an. Desweiteren sind die Probandinnen in der Tabelle sortiert, und zwar primär absteigend nach der Wahrscheinlichkeit, dass der *z-score* des *Tiffenau-Index* unterhalb der LLN-Grenze von -1.64 und sekundär aufsteigend, dass der *z-score* für FVC unterhalb dieser Grenze liegt.

¹⁷Wissenschaftlichkeitskriterium **Reliabilität**.

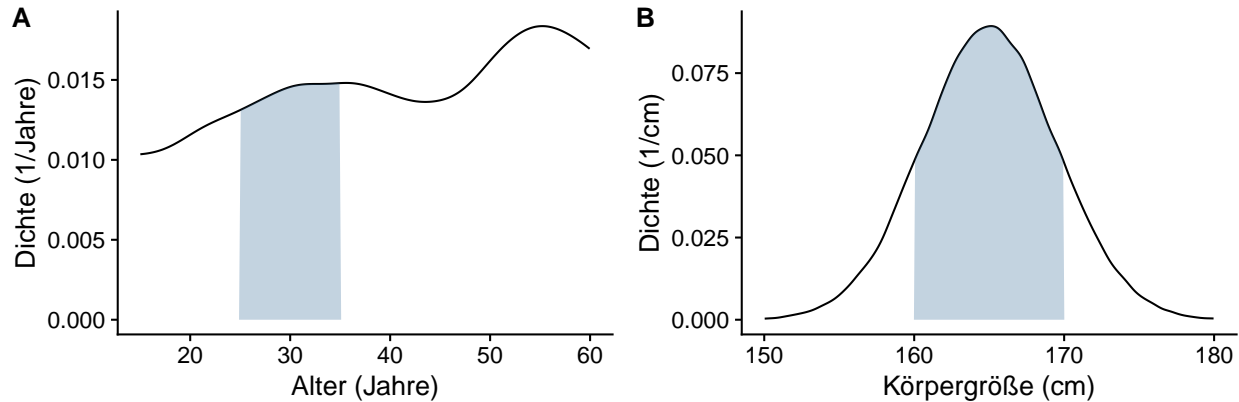


Abbildung 6: Vermutete Verteilungen von Alter und Größe der Probandinnen basierend auf der allgemeinen Bevölkerungsstatistik. Daten von (Statistisches Bundesamt 2011).

Die Zuordnung erfolgt primär bezüglich einer *obstruktiven* und erst sekundär bezüglich einer *restriktiven Ventilationsstörung*, da nur eine Verringerung des *Tiffenau-Index* eindeutig verwertbar ist. Eine Reduktion von *FVC* ist nur bei normalem *Tiffenau-Index* diagnostisch für eine *restriktive Störung*, und deshalb diesem untergeordnet.

Bei einer LLN-Unterschreitungs-Wahrscheinlichkeit von wenigstens 50% wird hier der zugehörige Meßwert als pathologisch gewertet. Es sei erneut bemerkt, dass diese Wahrscheinlichkeit das Resultat der fehlenden Information zu Alter und Körpergröße der jeweiligen Probandinnen ist, also diesbezüglich den Grad der *Unwissenheit* mißt.

So besteht bei Probandin 15 eine 63%ige Wahrscheinlichkeit eines *Tiffenau-Index* unterhalb der LLN-Grenze. Oder in anderen Worten: Bei 100 Probandinnen aus einer, bezüglich Alters- und Körpergrößenverteilung vergleichbaren Studienpopulation - alle mit identischen Meßwerten zu Probandin 15 - hätten 63 dieser Probandinnen einen *Tiffenau-Index* unterhalb der LLN-Grenze. Die anderen 37 hätten einen *Tiffenau-Index* im Normbereich zu ihrer Alters- und Größenklasse.

Da der *Tiffenau-Index* der Probandin 15 jedoch nur gering von der LLN-Grenze abweicht, erscheint es möglich, dass es sich um ein falsch-positives Resultat handelt. Diese Probandin hat ausserdem mit hoher Wahrscheinlichkeit eine verringerte *forcierte Vitalkapazität*. Es könnte also sein, dass die Probandin einen physiologisch niedrigen *FEV₁*-Wert und *Tiffenau-Index* aufweist - sie gehörte dann zu den 5% der Bevölkerung, die *per definitionem* unterhalb des Normbereichs liegen. In diesem Fall hätte die Probandin tatsächlich eine *restriktive Ventilationsstörung*. Dies könnte nur durch weitere Diagnostik z. B. mittels einer Ganzkörperplethysmographie geklärt werden.

4.7 Schaffe Wissen

Abschliessend war in der Seminaufgabe gefordert, die Ergebnisse graphisch darzustellen und dadurch zusammenzufassen. Abbildungen dienen dazu den *wissenschaftlichen Prozess* zu illustrieren. Sie helfen dabei komplexe Zusammenhänge anschaulich zu vermitteln. Es können sowohl die, zur Fragestellung führenden Beobachtungen dargestellt werden, als auch die Ergebnisse, die zur Beantwortung dieser Frage beitragen. Abbildungen unterstützen den Wissenschaftler in seiner Argumentation.

Demzufolge sollten Abbildungen so gestaltet werden, dass sie auf die *wissenschaftliche Frage* hinführen oder bei deren Beantwortung helfen. Die Seminaufgabe verlangt deshalb implizit zunächst die Erarbeitung einer Fragestellung, auch wenn keine genannt wird.

Naheliegender wäre es, eine Frage zur differentialdiagnostischen Tauglichkeit der Spirometrie für die Unterscheidung zwischen "Asthma" und "Lungenfibrose" zu stellen. Dazu müssten jedoch die klinischen Diagnosen

Table 2: Klassifikation der Probandinnen zur Gruppe der Gesunden oder Patienten mit *obstruktiver* oder *restriktiver Ventilationsstörung*. Aufgeführt sind neben den Meßdaten, die, unter der Unsicherheit bezüglich des Alters und der Körpergröße (Abb. 6), geschätzten *z-scores*. Außerdem wurde eine Wahrscheinlichkeit berechnet, dass ein *z-score* kleiner als -1.64 ist und damit der zugehörige Meßwert unter dem LLN-Wert liegt. Die Zuordnung erfolgte primär nach den Werten für den *Tiffenau-Index* (Probandinnen nach der zugehörigen Wahrscheinlichkeit absteigend sortiert) und zweitrangig nach den Werten für die *funktionelle Vitalkapazität* (Probandinnen nach der zugehörigen Wahrscheinlichkeit aufsteigend sortiert). Für Probandin 15 ist die Klassifikation unklar (siehe Text für genauere Ausführungen). Die zugrunde liegende Alters- und Größenverteilung wurde für Frauen den Tabellen des *statistischen Bundesamtes* entnommen (Statistisches Bundesamt 2011). Berechnungen erfolgten mit den R-Werkzeugen, wie sie von der *Global Lung Initiative* zur Verfügung gestellt werden (Global Lung Initiative - R 2012).

Proband	<i>Tiffenau-Index: FEV₁/FVC</i>			<i>FVC</i>		
	Messwert	<i>z-score</i> [*]	$P(z < -1.64)$ [†]	Messwert (<i>l</i>)	<i>z-score</i> [*]	$P(z < -1.64)$ [†]
<i>obstruktive Störung^a</i>						
11	0.567		1.00	3.56		0.00
14	0.524		1.00	3.28		0.14
9	0.719		1.00	3.10		0.61
15	0.731		0.63	2.45		1.00
<i>normale Lungenfunktion</i>						
4	0.749		0.01	3.42		0.00
6	0.841		0.00	3.45		0.00
8	0.827		0.00	3.36		0.01
2	0.771		0.00	3.32		0.07
10	0.839		0.00	3.29		0.12
1	0.847		0.00	3.26		0.19
<i>restriktive Störung^a</i>						
3	0.785		0.00	3.12		0.56
13	0.807		0.00	3.05		0.75
12	0.834		0.00	2.95		0.97
5	0.810		0.00	2.26		1.00
7	0.869		0.00	2.36		1.00

Die Anordnung der Probandinnen erfolgte nach $P(z\text{-score} < -1.64)$ primär absteigend für den *Tiffenau-Index* und sekundär aufsteigend für *FVC*.

^a wahrscheinliche Zuordnung wenn $P(z\text{-score} < -1.64) > 0.5$

^{*} senkrechte Linien markieren $z\text{-score} = -1.64$.

[†] Wahrscheinlichkeit, dass $z\text{-score} < -1.64$.

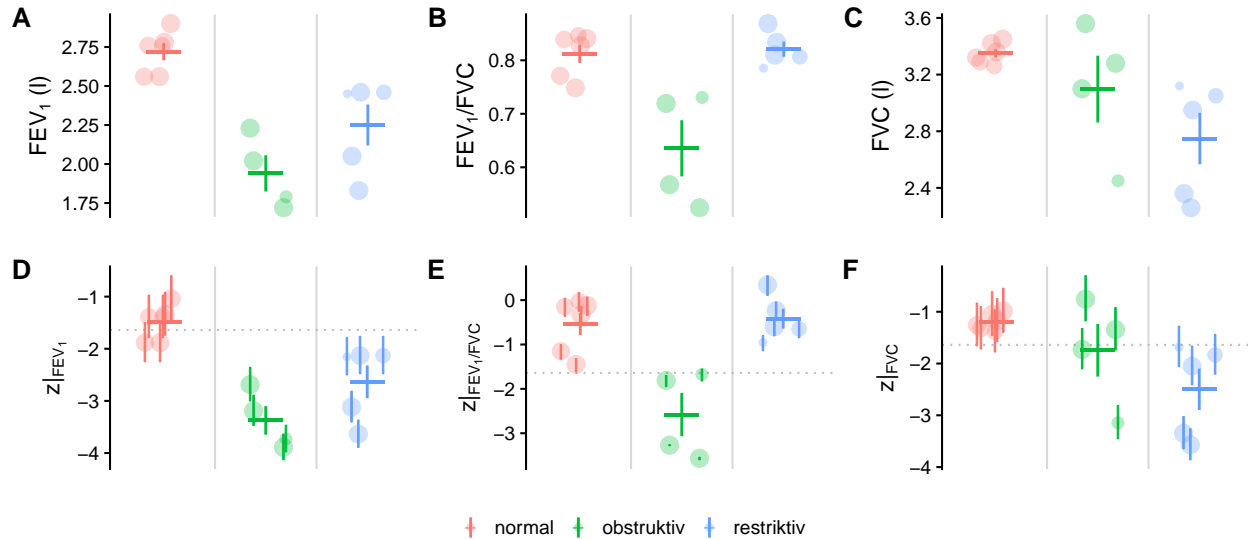


Abbildung 7: Abgrenzung einer normalen Lungenfunktion von obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung am Beispiel der 15 Probandinnen. Spirometrische Rohdaten sind in den Diagrammen A-C, die zugehörigen z-scores in D-F dargestellt. Die Größe der Punkte spiegelt die Wahrscheinlichkeit der Zuordnung wieder (siehe Tabelle 2). Die senkrechten Linien durch die Datenpunkte repräsentieren die Streuung aufgrund der Unsicherheit bezüglich des Alters und der Körpergröße der Probandinnen (5. bis 95. Perzentile). FEV_1 (in Diagrammen A und D) scheint für die Abgrenzung von gesunden zu kranken Probandinnen gut geeignet zu sein. In zwei gesunden Fällen könnte der z-score jedoch auch unterhalb der Grenze von -1.64 liegen. Eine Unterscheidung zwischen obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung ist anhand dieses Meßwerts nicht möglich. Der Tiffenau-Index (Diagramme B und E) zeigt die zu erwartenden Ergebnisse. Restriktionen können mittels FVC gut gegenüber dem Gesunden abgegrenzt werden (Diagramme C und F). Allerdings ist auch hier eine Abgrenzung zur Obstruktion nicht möglich.

bekannt sein, und die Diagnosestellung müsste über andere spirometrisch unabhängige Methoden, z. B. klinisch, Bildgebung, erfolgt sein. Ansonsten würde man eine argumentative Tautologie erzeugen.

Der *Tiffenau-Index* und die *forcierte Vitalkapazität* wurden im ersten Aufgabenteil bereits diagnostisch eingesetzt. Die Bedeutung der *Einsekundenkapazität* (FEV_1) - als isolierte Meßgröße - ist jedoch noch unklar geblieben.

Wir betrachten die FEV_1 -Werte der Studienpopulation, und wollen aus dieser explorativen Beobachtung eine mögliche Frage ableiten. Betrachtet man die Diagramme A und D in Abbildung 7 erscheint es möglich, dass FEV_1 sowohl als Absolutwert, wie auch als standardisierter *z-score*, für die Abgrenzung zwischen *gesund* und *krank* (i.S. einer Ventilationsstörung) geeignet sein könnte. Diese Meßgröße scheint auch der theoretischen Betrachtung zufolge (Gl. 10) dem **Reliabilitäts**-Kriterium der *Wissenschaftlichkeit* zu genügen. So hängt FEV_1 sowohl vom Widerstandsparameter Γ als auch von der restriktionsbeeinflussten Meßgröße FVC ab. FEV_1 wird gleichsinnig von beiden Formen der Ventilationsstörung beeinflusst. Desweiteren ist FEV_1 **valide** meßbar.

Abb. 7D legt aber auch nahe, dass mit einer hohen **falsch-positiv**-Rate zu rechnen sein könnte. So liegen zwei von sechs zuvor gesund klassifizierten Probandinnen unterhalb der LLN-Grenze (*z-score* < -1.64). Das Konfidenzintervall überschneidet jedoch diese Grenze, so dass auch hierbei möglicherweise die individuelle Unsicherheit bezüglich Alter und Körpergröße beteiligt ist.

Im weiteren *wissenschaftlichen* Vorgehen, müsste zur Klärung der Bedeutung der *Einsekundenkapazität* eine bestätigende Studie mit neuen Probanden geplant und durchgeführt werden.

Klinisch kann die *Einsekundenkapazität* tatsächlich als *Screening*-parameter für die Feststellung von *Ventilationsstörungen* genutzt werden. Darüber hinaus ist FEV_1 sogar mit dem Schweregrad einer *Ventilationsstörung* korreliert.

5 Zusammenfassung

- Kriterien der *Wissenschaftlichkeit* sind: **Objektivität, Repräsentativität, Reliabilität und Validität**.
- Einhaltung dieser Kriterien führen zu **untersucher-** und **untersuchungsunabhängigen** Ergebnissen in Diagnostik, Therapie und medizinischer Wissenschaft.
- *Wissenschaftskompetenz* befähigt den Arzt, seinen subjektiven Erfahrungsschatz zu ordnen und zu kommunizieren.
- Eine wissenschaftliche Arbeitsweise fördert die Verlässlichkeit der Patientenversorgung, verbessert die Aus- und Weiterbildung des Personals, und führt zur Weiterentwicklung der klinischen Fachbereiche.
- Wissenschaftlichkeit in der Medizin setzt ein standardisiertes Vorgehen bei der Befunderhebung voraus. Untersuchungsprotokolle sind in **Leitlinien** veröffentlicht.
- Spirometrische Untersuchungen sind mitarbeiterabhängig. Zur Sicherstellung der Validität eines Befundes muß die **Qualität der Meßergebnisse** überprüft werden.
- **Normbereiche** werden üblicherweise von der 5. bis 95. Perzentile für Meßergebnisse einer repräsentativen Stichprobe Gesunder festgelegt.
- Grenzwerte in der Spirometrie werden entweder als *unterer Grenzwert (lower limit of normal=LLN)* oder nach Datentransformation in eine Standardnormalverteilung bei einem *z-score* < -1.64 (entspricht 5. Perzentile) festgelegt.
- Viele Meßgrößen oder diagnostisch relevanten Parameter werden von Covariaten beeinflusst. Besonders bedeutsam sind Alter, Körpergröße, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit. Diese müssen im Referenzsystem berücksichtigt werden.
- Eine *obstruktive Ventilationsstörung* liegt vor, wenn der *Tiffenau-Index* kleiner als bei 95% der gesunden vergleichbaren Normalbevölkerung ist.
- Eine *restriktive Ventilationsstörung* liegt sehr wahrscheinlich nach Ausschluß einer *obstruktiven Störung* vor, wenn die *funktionelle Vitalkapazität* kleiner als bei 95% der gesunden vergleichbaren Normalbevölkerung ist.

Literaturverzeichnis

- Crie, C. P. 2015. "AWMF-Leitlinie Spirometrie." <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-017.html>.
- Global Lung Initiative - R. 2012. "R Macro for GLI-2012 Equations." <https://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative/spirometry-tools/r-macro/>.
- Mylopoulos M., Woods N., Kulasegaram K. 2018. "Developing the experts we need: Fostering adaptive expertise through education." *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, March. <https://doi.org/10.1111/jep.12905>.
- Pape H.-C., Silbernagl S., Kurtz A. 2014. *Physiologie*. 7th ed.
- Quanjer P. H., Cole T. J., Stanojevic S. 2012a. "Multi-Ethnic Reference Values for Spirometry for the 3-95-Yr Age Range: The Global Lung Function 2012 Equations." *European Respiratory Journal*, 2012a. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>.
- Quanjer P. H., Stocks J., Stanojevic S. 2012b. "GLI-2012 All-Age Multi-Ethnic Reference Values for Spirometry - Advantages, Consequences," 2012b. <https://www.ers-education.org/lrmedia/2012/pdf/266696.pdf>.
- Reinhardt K., Jutte R., Scriba P. C. 2019. "Wissenschaftlichkeit als konstitutionelles Element des Arztberufes." https://doi.org/10.3238/baek_wb_sn_wiss2020.
- Statistisches Bundesamt. 2011. "Tabelle 12411-005: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre." <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=0&levelid=1627835289188#abreadcrumb>.