

# Lungfunktionsundersökningar

## En kort historik

### SAMMANFATTNING

Lungornas funktion har varit föremål för vetenskapligt intresse sedan antiken. Ett av de första försöken att formulera en teori för lungornas funktion var att luften passerade från lungorna till vänster kammare och att artärerna innehöll luft. Huvuddragen i denna teori bestod under lång tid.

Effektiva mikroskop började konstrueras i början av 1600-talet, och med hjälp av dessa kunde Marcello Malpighi för första gången påvisa lungans alveolära struktur. Under 1660-talet började man få en god förståelse för lungans bälgfunktion och man blev klar över att lungans expansion var en följd av ökad thoraxvolym.

Mätningar av lungvolym tog till klinisk tillämpning av den engelske kirurgen John Hutchinson. Hans spirometer ter sig med dagens mått mätt lite komplicerad att använda, men hans instruktioner för mätning av vitalkapaciteten tillämpas med mycket små modifikationer än idag. Utvecklingen av de lungfunktionsundersökningar vi är vana vid har varit ett mödosamt arbete och många olika försök har gjorts för att mäta lungornas volym och kapacitet. Den vanligaste undersökningen, dynamisk spirometri, tog mer än ett sekel att utveckla, från Hutchinsons beskrivning av vitalkapaciteten till Tiffeneaus och Pinellis lansering av FEV<sub>1</sub>.

PER WOLLMER<sup>1</sup>

Syftet med denna artikel är att beskriva utvecklingen av de vanligaste metoderna för lungfunktionsundersökning. Jag har begränsat mig till de metoder som ingår i en relativt enkel, rutinmässig undersökning. Jag beskriver utvecklingen av metoden tills den ur principiell synpunkt är färdigutvecklad för kliniskt bruk. Många metoder har vidareutvecklats avseende mätmetodik och analysen av data har blivit mer sofistikerad. Denna utveckling berörs inte här. Inledningsvis ger jag en kort bakgrund om lungfysiologins historia.

### Utveckling av grundläggande förståelse för lungornas funktion

Lungornas funktion har varit föremål för vetenskapligt intresse sedan antiken. Den makroskopiska anatomin av lungorna och de stora kärlen kartlades av bland andra Diogenes och Aristoteles för c:a 2400 år sedan. Ett av de första försöken att formulera en teori för lungornas funktion gjordes av Erasistratus från Chios (304–250 f Kr). Han trodde dock att luften passerade från lungorna till vänster kammare och att artärerna innehöll luft. Huvuddragen i denna teori bestod under lång tid. Galenos (c:a 130–199) ansåg således flera hundra år senare att den inandade luften kom i kontakt med blod i vänster kammare och att blodet sedan förde «pneuma» till kroppens olika organ. Blodet ansåg Galenos föras från höger till vänster kammare genom osynliga porer i septum.

En mera verklighetsnära syn på lungornas funktion kom först under renässansen. Så beskrev t.ex. Leonardo da Vinci (1452–1519) att lungorna expanderade med thorax under inandning. Han påvisade också experimentellt att luft inte kan transporteras direkt från lungorna till hjärtat. Att blodet strömmar från höger hjärthalva till vänster via lungorna hävdade Ibn An-Nafis (c:a 1210–1288) från Damaskus redan på 1200-talet. I mitten av 1500-talet lanserades denna teori oberoende av spanjoren Michael Servetus (1511–1553). Det var dock först William Harvey (1578–1657) som beskrev blodomloppet i sin helhet.

Effektiva mikroskop började konstrueras i början av 1600-talet, och med hjälp av dessa kunde Marcello Malpighi (1628–1694) för första gången påvisa lungans alveolära struktur. Dittills hade man trott att lungan var ett solitt parenkymatöst organ, ungefär som levern. Malpighi var också först med att beskriva lungans kapillärer.

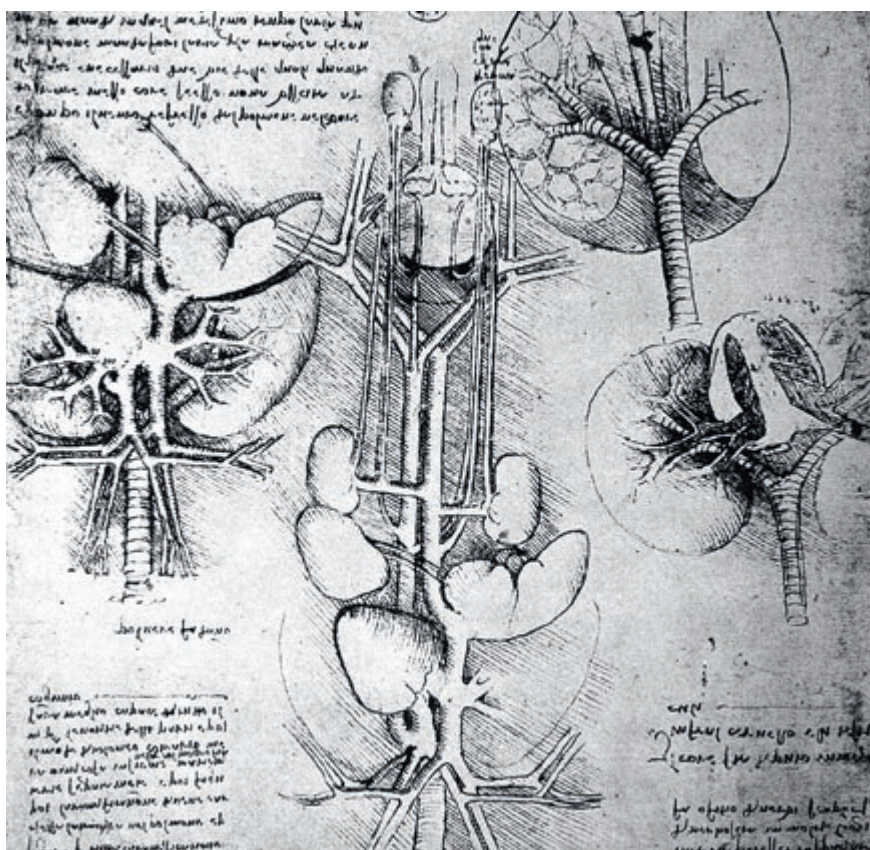
Under 1660-talet började man få en god förståelse för lungans bälgfunktion. Betydelsen av nervus phrenicus och diafragma för bröstorgans expansion beskrevs, och man blev klar över att lungans expansion var en följd av ökad thoraxvolym. Den förste som mätte volymen av ett maximalt andetag anses vara Giovanni Alfonso Borelli (1608–1679). Han konstaterade även att lungorna innehåller gas efter en maximal utandning.

Att tillgång till luft är en förutsättning för både förbränning och mänskligt liv är känt sedan antiken. I Romar-

<sup>1</sup> Professor, enheten för Klinisk fysiologi och nuklearmedicin, Institutionen för Translationell medicin, Lunds universitet.

#### KONTAKTADRESS:

Per Wollmer  
Lunds universitet  
Klinisk fysiologi och nuklearmedicin  
Skånes universitetssjukhus  
SE-205 02 Malmö  
per.wollmer@med.lu.se



Teckning av Leonardo Da Vinci kring år 1500. Utöver att lungorna hade en ventilationsfunktion poängterades också genomblodning och lungornas förmåga att kyla ned kroppen genom att ange värme. KÄLLA: PINTEREST.COM

riket sänkte man ned en brinnande lampa i schakten vid grävning av brunnar för att avgöra om de var säkra att vistas i. Begreppen om varför luften var nödvändig var dock länge dimmiga. Under 1600-talet visade John Mayow (1643–1679) att ett djur i ett slutet rum överlevde kortare tid om man samtidigt placerade en brinnande lampa tillsammans med djuret. Han konkluderade att någon beståndsdel i luften var nödvändig både för att upprätthålla djurets liv och för att lampan skulle

Marcello Malpighi (1628–1694) kunde med hjälp av effektiva mikroskop för första gången påvisa lungans alveolära struktur. Han var också först med att beskriva lungans kapillärer.

brinna. Något senare gick forskningen om gasutbyte in i en återvändsgränd med genombrottet för flogistonteorin. Enligt denna innehåller alla brännbara substanser en «princip», flogiston, som frigjordes vid förbränning. Med flogistonteorin minskade intresset för luftens beståndsdelar och deras betydelse för liv.

En rimlig förståelse för gasutbyte och respiration kunde man få först sedan syre upptäckts oberoende av den engelske prästen John Priestley (1733–1804) och den svenske apotekaren Carl Wilhelm Scheele (1742–1786). Varken Priestley eller Scheele tog dock avstånd från flogistonteorin. Det var fransmannen Antoine Laurent de Lavoisier (1773–1794) som slutligen fastslog att luften består av syre och kväve. Han visade även att det bildas koldioxid vid metabolismen.

## Utveckling av lungfunktionsundersökningar

### Spirometri

Mätningar av lungvolym tog till klinisk tillämpning av den engelske kirurgen John Hutchinson. Han publicerade 1846 en 116 sidor lång artikel i *Medico-Chirurgical Transac-*

tions (1), en föregångare till *Journal of the Royal Society of Medicine*. I artikeln beskriver Hutchinson en förbättrad spirometer, definierar lungornas olika delvolym och rapporterar mätningar på över 2000 individer, både friska individer och patienter med lungsjukdom. Hutchinsons spirometer ter sig med dagens mått mätt lite komplicerad att använda, men hans instruktioner för mätning av vitalkapaciteten tillämpas med mycket små modifikationer än idag. Det referensmaterial som Hutchinson samlade överträffas inte numerärt av många sentida. I ett, möjligen tidstypiskt, avseende skiljer sig Hutchinson från samtida lungfysiologer; av c:a 2000 friska individer var endast 26 av kvinnligt kön, nämligen «girls». Männen delade Hutchinson in i flera grupper: många var militärer av olika slag, en del poliser, hantverkare, tryckare, kuskar, men även tiggare, boxare och brottare. Till klassen «gentlemen» räknade Hutchinson måhända sig själv. Det mest exotiska inslaget i materialet får sägas vara fyra «giants and dwarfs». På basen av detta rikhaltiga material kunde Hutchinson konstatera att vitalkapaciteten varierade med individens kroppslängd, vikt och ålder



KÄLLA: «PORTRAIT OF MARCELLO MALPIGHI» RITRATTO DI MARCELLO MALPIGHI, BY CARLO CRIGNANI, 17TH CENTURY. URL: ON.CANNAS/WIKIMEDIA COMMONS





Den första kroppspletysmografen skall ha konstruerats av R Menzies i Edinburgh redan år 1790. KÄLLA: REFERENS 12.

men inte med bröstorgans yttre dimensioner. Arbetet innehåller en tabell med referensvärden för vitalkapacitet hos män med längd mellan 1,52 m och 1,83 m (5–6 fot). Misstaget att inte undersöka fler kvinnor innebär att Hutchinson här missade könsskillnaden i vitalkapacitet.

Det stora flertalet av de patienter Hutchinson rapporterar led av tuberkulos. Vid denna tid var auskultation ett viktigt redskap i diagnostiken, och full visshet fick man egentligen bara vid obduktion. Hutchinson redovisar ett material av 31 patienter som remitterats till honom av kollegor «well skilled in auscultation». Tjugotvå patienter bedöms ha tuberkulos i tidigt stadium; de har en vitalkapacitet som i genomsnitt är 68 % av förväntat värde. Nio patienter har sjukdomen i mer avancerat stadium och en genomsnittlig vitalkapacitet på 38 % av förväntat värde. Hutchinson ger också tre mer detaljerade fallbeskrivningar av patienter med tuberkulos. Hos alla tre noterar han en sänkt vitalkapacitet innan sjukdomen har kunnat diagnostiseras genom auskultation och han konstaterar att spirometrin verkar vara den känsligare metoden. En av fallbeskrivningarna avser en amerikansk boxare med artistnamnet «the American Giant» (han var 211 cm lång). Honom undersökte Hutchinson med två års mellanrum när mannen var subjektivt frisk. Vid det andra

tillfället hade vitalkapaciteten minskat med 1,5 l. Hutchinson blev bekymrad och tog mannen med till två kollegor, men ingen av dem kunde höra något anmärkningsvärt vid auskultation. Nio månader senare var mannen död och obduktionen visade utbredda tuberkulösa förändringar i lungorna. Hutchinson uppmärksammade således även betydelsen av upprepade observationer vid spirometri.

I arbetet redovisas även två individer som trott sig ha tuberkulos, men där Hutchinson funnit normal vitalkapacitet. Båda tillfrisknade.

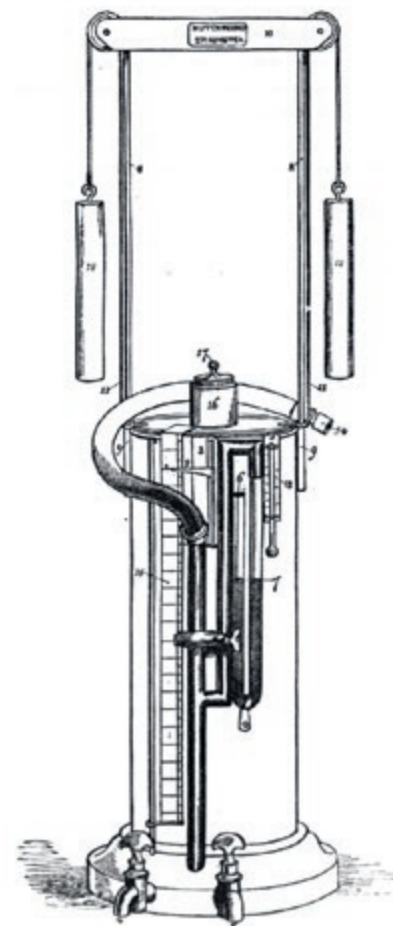
Utöver dessa utförliga observationer av vitalkapacitet redovisar Hutchinson i artikeln en metod för att mäta maximala inspiratoriska och expiratoriska tryck jämte resultat hos friska och sjuka individer, pulsfrekvens vid olika lufttryck mm. Denna enda artikel innehåller mer information än de flesta nutida avhandlingar.

En begränsning med mätning av enbart vitalkapaciteten är givetvis att den inte säger mycket om individens ventilationsförmåga. Även om det gjordes många försök att mäta forcerade flöden under andning var de tekniska svårigheterna stora och resultaten av tveksam relevans. Den första kliniskt användbara metoden för att studera forcerade flöden var mätning av maximal volontär ventilation, vilken beskrevs av tysken Hermannsen 1933 (2). Han visade att volontär hyperventilation gav högre minutventilation än vad fysiskt arbete gör. Han finner normal maximal volontär ventilation av 100–150 L/min för män och <100 L/min för kvinnor, väl överensstämmande med vad Birath och medarbetare fann 30 år senare (3). Detta stimulerade förstas användningen av spirometri, men manövern är ansträngande för patienten och kan inte upprepas mer än enstaka gånger. År 1947 beskrev Tiffeneau och Pinelli mätning av forcerad expiratorisk volym på en sekund, FEV<sub>1</sub> (4). De skall ha fått idén genom att studera andningen under fysiskt arbete, då de konstaterade att andningsfrekvensen ökade till c:a 30 andetag/min. Den volym som andas ut på en sekund borde då motsvara en maximal volym. Redan i sitt första arbete föreslog Tiffeneau och Pinelli att mätningen skulle upprepas efter administrering

av bronkdilaterade eller bronk-konstringerande substans. Detta låg rimligen nära till hands för Tiffeneau, som primärt var farmakolog.

Tiffeneau och medarbetare klarlade att FEV<sub>1</sub> ökar med tillväxten hos barn samt att den minskar med ålder hos vuxna och att den är lägre hos män än hos kvinnor. De konstaterade även att graden av nedsättning i FEV<sub>1</sub> är ett bra övergripande mått på hur allvarlig lungfunktionsnedsättningen är. Slutligen beskrev de kvoten FEV<sub>1</sub>/VC och identifierade de två huvudtyperna av lungfunktionsbegränsning som «förträngning eller partiell obstruktion av bronkerna» respektive «restriktion av lungornas expansion och kontraktion». Tiffeneau var långt ifrån ensam om att intressera sig för spirometri i Frankrike. Så t.ex. beskrev Drutel och Dechoux (5) att FEV<sub>1</sub>/VC minskar med åldern hos friska individer, en insikt som numera tyvärr inte har den spridning den förtjänar. Nästan alla

John Hutchinsons spirometer från 1846 ter sig med dagens mått mätt lite komplicerad att använda, men hans instruktioner för mätning av vitalkapaciteten tillämpas med mycket små modifieringar än idag. KÄLLA: REFERENS 1



arbeten publicerades på franska, vilket kan förklara att genombrottet för mätning av FEV<sub>1</sub> dröjde en tid.

### Statiska lungvolym

#### GASSPÄDNINGSMETODER

De första mätningarna av den absoluta gasvolymen i lungorna gjordes redan i början av 1800-talet av den engelske kemisten Humphrey Davy (1778–1829) genom gasspädning (6). Efter en maximal utandning tog Davy ett maximalt andetag av ren vätgas, som han återandades med sju kraftiga andetag. Därefter mätte han koncentrationen av vätgas och kunde beräkna sin residualvolym. Det dröjde sedan till 1860 innan den franska fysiologen Nestor Gréhant (1838–1910) med en liknande metod och väte som spädgas mätte funktionell residualkapacitet (7). Den danske fysiologen Christian Bohr skall ha varit den förste som mätte alla lungvolym vid samma tillfälle (1907; 8). Vid förra sekelskiftet mätte flera grupper statiska lungvolym genom återandning med ett fåtal stora andetag. Det visade sig att man hos individer med lungsjukdom inte uppnådde jämviktskoncentration i lungorna och spirometern och därmed fick missvisande volymer. van Slyke och Binger utvecklade 1923 en metod med återandning av vätgas under längre tid men utan forcerad andning, vilken delvis löste problemet (9). Explosionsrisken med vätgas gör givetvis metoden olämplig för allmän använd-

ning. Christie och medarbetare utnyttjade i stället kontinuerlig andning av syrgas och bestämde residualvolymen med hjälp av utsköljningen av kväve (10). Meneely och Kaltreider introducerade 1941 helium som spädgas. De kunde visa att denna metod hade en reproducerbarhet som var överlägsen den när man använde syrgas (11). Metoden var dessutom enklare och de definierade därmed den spädningsmetod som kommit att få spridd klinisk användning.

#### KROPPSPLETYSMOGRAFI

En nackdel med gasspädningsmetoder för bestämning av statiska lungvolym är att delar av lungan med låg specifik ventilation, eller som är helt avstängda, inte ekvibrerar med testgasen och att lungvolymen därför underskattas. Kroppspletysmografi mäter däremot hela gasvolymen i thorax. Den första kroppspletysmografen skall enligt Bouhuys (12) ha konstruerats av R Menzies i Edinburgh redan 1790. Den första rimligt användbara kroppspletysmografen, en «pneunometer», anses ha konstruerats 1882 av den tyske fysiologen Eduard Pflüger (1829–1910; 13). Vid mätning med en kroppspletysmograf andas individen genom ett rör som innehåller en ventil. Ventilen stängs, men individen fortsätter andningsrörelserna. Därvid komprimeras och expanderas den volym gas som finns i lungorna. Genom mätning av förändringarna

i volym (mätt i pletysmografen) och tryck (mätt i munstycket) kan man beräkna den instängda volymen. Det finns flera tekniska svårigheter med mätningen, bl. a. att uppvärmning av luften i pletysmografen och individens gasutbyte påverkar mätningen av volymförändring. Till följd av de tekniska problemen var de resultat som rapporterades mycket varierande. Den som slutligen fick kroppspletysmografen att fungera var Arthur DuBois år 1956 (14). Han och hans medarbetare beskrev metoden och validerade den mot kvävgasutsköljning hos nio individer. Kroppspletysmografi har flera fördelar gentemot de tekniker som baseras på gasspädning och är nu standardmetod för bestämning av statiska lungvolym.

#### DIFFUSIONSKAPACITET FÖR KOLMONOXID (DL,CO)

Christian Bohr, som nämndes ovan, var en av centralgestalterna i en fysiologisk kontrovers vid förra sekelskiftet. Flera av tidens framstående fysiologer, exempelvis Carl Ludwig i Leipzig och John Scott Haldane i Oxford, var övertygade om att upptaget av syrgas i lungorna var en aktiv process. Bohr hade arbetat under Ludwig i Leipzig och fortsatte efter hemkomsten till Köpenhamn att studera syrgasupptaget med denna utgångspunkt. Hans assistent, August Krogh, tyckte sig dock finna resultat som inte stödde antagandet om en aktiv transport av syre. August Krogh kom, tillsammans med sin hustru Marie Krogh, i en serie eleganta artiklar kallade «the seven little devils» att visa att syre tas upp i lungorna genom passiv diffusion. Som ett verktyg för att visa detta studerade de diffusionen av kolmonoxid i lungan. I en artikel från 1909 beskriver August och Marie Krogh mätningar av lungans upptag av CO dels under kontinuerlig, tidal andning och dels när gasblandningen med CO andats in i ett andetag och individen hållit andan en definierad tid (15). Med den senare tekniken gör man upprepade inhalationer och ökar andhållningstiden från 2 s upp till 10 s. Koncentrationen av CO i ett alveolärt gasprov minskar med ökande andhållningstid och ger ett mått på diffusionen av CO. Makarna rapporterar resultat från två försökspersoner med initialerna AK

August och Marie Krogh visade att syre tas upp i lungorna genom passiv diffusion. De studerade diffusionen av kolmonoxid i lungan, och beskrev sina mätningar av lungans upptag av kolmonoxid i en artikel från 1909. KÄLLA: GETTYIMAGES



och MK. De analyserar felkällorna och konstaterar att dessa är mycket större när gasblandningen med CO andas kontinuerligt. I ett senare arbete modifierar Marie Krogh (16) tekniken så att man tar ett maximalt andetag av gasblandningen med CO, gör en utandning av c:a halva vitalkapaciteten, gör ett uppehåll och fortsätter utandningen. Under den senare delen tas ett andra prov, och koncentrationerna av CO i proven jämförs.

Ett problem med Kroghs teknik är att man tar två prover i olika delar av den utandade volymen. Om tömningen av lungorna inte är synkron, vilket är fallet vid de flesta lungsjukdomar, kommer proverna inte att vara jämförbara. Detta problem löstes när Forster och medarbetare 1954 introducerade helium som en spädgas i gasblandningen. Ogilvie och medarbetare (17) utarbetade därefter den standard för mätning av DLCO som blivit en viktig rutinmetod för undersökning av lungfunktionen.

## Slutord

Som framgått har utvecklingen av de lungfunktionsundersökningar vi är vana vid varit ett mödosamt arbete. Den vanligaste undersökningen, dynamisk spirometri, tog mer än ett sekel att utveckla, från Hutchinsons beskrivning av vitalkapaciteten till

Tiffeneaus och Pinellis lansering av FEV<sub>1</sub>. Många mätningar med nya metoder utfördes på mycket små material (inte så få på bara författaren själv) av friska individer och primärt av fysiologiskt intresse. Hutchinson utgör det lysande undantaget, och om senare forskare hade tagit honom som föredöme hade utvecklingen av metoder har dock också varit beroende av den mättekniska utvecklingen, vilket inte direkt berörts här. Dagens metoder är beroende av exempelvis snabba flödesmätare och dito gasanalytatorer som inte har varit tillgängliga särskilt länge. Min förhoppning är att ytterligare utveckling av mätteknik i kombination med ett fysiologiskt intresse hos unga forskare av alla kategorier skall ge oss fler enkla metoder för lungfunktionsbestämningar i framtiden.

## REFERENSER

- Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med Chir Trans.* 1846; 29: 137–252.
- Hermannsen J. Untersuchungen über die maximale Ventilationsgröße (Atemgrenzwert). *J Z Ges Exp Med* 1933; 90: 130.
- Birath G, Kjellmer I, Sandqvist L. Spirometric studies in normal subjects. II Ventilatory capacity tests in adults. *Acta Med Scand* 1963; 173:193–8.
- Tiffeneau R, Pinelli A. Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire. *Paris Méd* 1947; 37: 624–8.
- Drutel P, Dechoux J. Un test spirométrique de la perméabilité bronchique: le rapport de la capacité pulmonaire utilisable à l'effort avec la capacité vitale. *J Fr Méd Chir Thor* 1952; 6: 517–42.
- Davy H. Researches, chemical and philosophical; chiefly concerning nitrous oxide, or dephlogisticated nitrous air, and its respiration. London, J. Johnson, 1800; pp. 400–410.
- Gréhant N. Recherches physiques sur la respiration de l'homme. Paris (Imprimerie Martinet): Thèse de Médecine, 1864.
- Bohr C. Die funktionellen Änderungen in der Mittellage und Vitalkapazität der Lungen. Normales und pathologisches Emphysem. *Dtsch Arch klin Med* 1907; 88: 385.
- van Slyke DD, Binger CA. The determination of lung volume without forced breathing. *J Exp Med* 1923; 37: 457–70.
- Christie RV. The lung volume and its subdivisions: I. Methods of measurement. *J Clin Invest* 1932; 11: 1099–118.
- Meneely GR, Kaltreider NL. The volume of the lung determined by helium dilution. Description of the method and comparison with other procedures. *J Clin Invest* 1949; 28: 129–39.
- Bouhuys A, Proctor DF, Mead J. Kinetic aspects of singing. *J Appl Physiol* 1966; 21: 483–96.
- Pflüger, E. Das Pneumometer. *Arch f d ges Physiol* 1882; 29: 244.
- DuBois AB, Botelho SY, Bedell GN, Marshall R, Comroe JH Jr. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *J Clin Invest* 1956; 35: 322–6.
- Krogh A, Krogh M. On the rate of diffusion of carbonic oxide into the lungs of man. *Skand Arch Physiol* 1909; 23, 236–47.
- Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. *J Physiol* 1915; 49: 271–300.
- Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS, Morton JW. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 1957; 36: 1–17.



## Nasjonal inneklimatekonferanse

9. og  
10. mai  
2017

SINTEF, NILU, NAAF og HiOA inviterer til Nasjonal inneklimatekonferanse 2017. Forskere og praktikere fra byggenæring og forvaltning møtes for konstruktivt samarbeid om gode bygninger med godt inneklimate.

**MÅLGRUPPER:** Konferansen henvender seg til ansatte i offentlige etater, kommuner, fylkeskommuner og bedrifter som har ansvar for planlegging, drift og forvaltning av offentlige og private bygninger samt til ansatte i kommune- og bedriftshelsetjenesten.

En annen viktig målgruppe for konferansen er ansatte i byggebransjen, rådgivende ingeniører, arkitekter og ansatte i forskningssektoren og studenter.

**DATO OG TID:** 9. og 10. mai 2017. Konferansen starter kl. 09.00 tirsdag 9. mai og avsluttes kl. 15.30 onsdag 10. mai

**STED:** Sonja Henie-salen på Radisson Blu Plaza Hotel, Sonja Henies plass 3, 0185 Oslo

**PROGRAM OG PÅMELDING:** <http://nik.nilu.no>

**SPØRSMÅL OM PROGRAM OG PÅMELDING:** Britt Ann K. Høiskar (NILU), tlf. 98 08 21 98 eller Sverre B. Holøs (SINTEF Byggforsk) eller mobil 907 95 424.

**SPØRSMÅL OM UTSTILLING:**  
Kai Gustavsen (NAAF)  
på mobil 900 78 555.

