

Aus der Klinik und Poliklinik für Pneumologie
Der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl

Diffusionsmessung mittels Rebreathing

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der Julius Maximilians- Universität Würzburg
vorgelegt von
Mirjam Lang
aus Würzburg

Würzburg, 2016

Referent: Prof. Dr. med. Michael Schmidt

Korreferent: Prof. Dr. med. Helge Hebestreit

Dekan: Prof. Dr.med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.04.2016

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Physiologie und Pathophysiologie der Atmung	2
1.1.1 Ventilationsstörungen	2
1.1.2 Diffusionsstörungen	3
1.1.3 Perfusionsstörungen	4
1.2 Lungenfunktionsdiagnostik	4
1.2.1 Lungenvolumina	4
1.2.2 Diffusionskapazität der Lunge	9
1.3 Zielsetzung	16
2. Material und Methoden	17
2.1 Studiendesign	17
2.1.1 Patienten	17
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.1.3 Kontrollgruppe gesunder Probanden	17
2.2 Diagnosen	18
2.3 Arbeitsmethoden	18
2.3.1 Untersuchungsverlauf	18
2.3.2 Bodyplethysmographie	18
2.3.3 Diffusionskapazitätsmessung nach der Steady-State-Methode	20
2.3.4. Diffusionskapazitätsmessung nach der Rebreath-Methode	21
2.3.5 Auswertung der Messergebnisse	23
2.3.6 Statistische Methoden	24
3. Ergebnisse	26
3.1 Kollektive	26
3.1.1 Demografische Parameter	27
3.2 Rebreath-Messungen	30
3.2.1 Diagnose und Rebreath-Messungen	31
3.2.2 Demografie und Rebreath-Messungen	33
3.2.3 Ermittlung von Prädiktoren	35
3.3 Steady-State-Messungen	37
3.3.1 Diagnose und Steady-State-Messungen	37
3.3.2 Demografie und Steady-State-Messungen	39
3.3.3 Ermittlung von Prädiktoren	39
3.4 Vergleich Rebreath- Steady-State-Messungen	40
3.5 Abweichung der Messwerte Rebreath/Steady-State	43
3.5.1 Diagnose und Messwertunterschied	43
3.5.2 Demografie und Messwertunterschied	44
3.5.3 Rebreath-Messungen und Messwertunterschied	44
3.5.4 Steady-State-Messungen und Messwertunterschied	45
3.6 Bodyplethysmographie	46
3.6.1 Diagnose und Bodyplethysmographie	46
3.6.2 Demografie und Bodyplethysmographie	48
3.6.3 Ermittlung von Prädiktoren	49
3.6.4 Beziehungen Rebreath-Verfahren - Bodyplethysmographie	49
3.6.5 Beziehungen Steady-State-Verfahren – Bodyplethysmographie	51
3.7 Multivariate Beziehungen zur Diffusionskapazität/Korrektur der Rebreath- Messwerte	52

3.7.1 Beziehung DLCO-TLCO	53
3.7.2 Beziehung DLCO%-TLCO%	55
4. Diskussion	58
4.1 Aufgabenstellung	58
4.2 Kollektive	59
4.3 Einfluss der Diagnose auf die Diffusionskapazität.....	59
4.4 Einfluss demografischer Faktoren auf die Diffusionskapazität.....	60
4.5 Prädiktoren	61
4.6 Sollwertkritik.....	62
4.7 Vergleich Rebreath- – Steady-State-Messungen.....	62
4.8 Bodyplethysmographie.....	64
4.8.1 Unterschied der Messwerte nach Diagnosen.....	64
4.8.2 Unterschied der Messwerte nach demografischen Parametern	64
4.8.3 Prädiktoren	65
4.9 Diffusionskapazitätsmessungen und Bodyplethysmographie	65
4.10 Korrektur der Rebreath-Messwerte/Ableitung der Schätzformel.....	66
5. Zusammenfassung	68
6. Literatur	70
Abkürzungsverzeichnis	74
Abbildungsverzeichnis	75
Tabellenverzeichnis	76

1. Einleitung

Krankheiten der Atemwege und der Lunge sind in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet und treten oft schon im Kindesalter auf (AWMF-Leitlinie 2010). In Deutschland nimmt die Erkrankungshäufigkeit kontinuierlich zu. Erkrankungen der Atmungsorgane stellen hierzulande etwa 10 Prozent aller Todesursachen dar und sind zudem für gut ein Drittel der Berufskrankheiten und über ein Viertel aller Fälle von Arbeitsunfähigkeit verantwortlich. Chronische Atemwegserkrankungen werden auch bei Kindern häufig diagnostiziert: Schätzungen zufolge leiden etwa 10 Prozent aller Kinder (und fünf Prozent aller Erwachsenen) in Deutschland an Asthma bronchiale, dazu kommen weitere 8.000 Kinder und junge Erwachsene, die an Mukoviszidose, einer angeborenen Stoffwechselerkrankung mit Lungenbeteiligung, leiden (Konietzko 2000).

Vor diesem Hintergrund gewinnt eine genaue diagnostische Abklärung von Erkrankungen der Atmungsorgane immer mehr an Bedeutung, denn nur durch eine präzise Diagnosestellung kann die Therapie optimal gestaltet werden. Da Anamnese- und Befunderhebung den Schweregrad von Lungen- und Atemwegserkrankungen nicht ausreichend abschätzen lassen, sind objektive Lungenfunktionsprüfungen erforderlich. Dazu stehen unterschiedliche apparative Verfahren zur Verfügung, die je nach Fragestellung eingesetzt werden können. Ein wichtiges Ziel bei der Anwendung von Lungenfunktionstests ist es, Krankheiten der Atemwege und der Lunge zu erkennen und den Verlauf dieser Erkrankungen zu kontrollieren. Außerdem dienen sie der Überprüfung therapeutischer Maßnahmen, die eine Verbesserung des Funktionszustandes der Lungen oder des Krankheitsbildes bewirken sollen (Schmidt 1996).

Ein wichtiger Bestandteil der Lungenfunktionsdiagnostik sind Diffusionskapazitätsmessungen. Für ihre Durchführung stehen neben der etablierten, standardisierten Single-Breath-Methode zwei weitere Verfahren, die Steady-State- und die Rebreath-Methode zur Verfügung. Diese weisen bei bestimmten Patientengruppen Vorteile gegenüber der Standard-Methode auf. Ziel dieser Arbeit war es, die Messungen eines neuen Gerätes, welches nach der Rebreath-Methode misst mit den Messungen eines Gerätes, welches nach dem validierten Steady-State-Verfahren misst zu vergleichen und die Eignung des Rebreath- Gerätes für die klinische Routine zu prüfen.

1.1 Physiologie und Pathophysiologie der Atmung

Die physiologische Funktion der Lunge besteht im Gasaustausch zwischen Organismus und Umwelt. Sie sorgt für die Aufnahme von Sauerstoff in den Körper und die Abgabe von Kohlendioxid aus dem Körper. Damit spielt die Lunge auch in der Regulation des Säure-Basen-Haushalts eine wichtige Rolle (Lang et al. 2008).

Verschiedene Faktoren können die physiologische Lungenfunktion einschränken, so etwa:

- Infektionen und entzündliche Reaktionen auf Umweltschadstoffe
- Einschränkungen des Gasflusses (Atemwegsobstruktion)
- Elastizitätsverlust des Lungengewebes z. B. durch Vernarbungen oder Entzündungen des Stützgerüsts
- Beeinträchtigung des Gasaustausches in den Alveolen
- Versagen der Pumpfunktion des Thorax durch neurogene, muskuläre oder mechanische Prozesse.

All diese Effekte können den Gasaustausch beeinträchtigen, indem sie die essentiellen Abläufe Ventilation, Diffusion, und/oder Perfusion stören. Ein adäquater Gasaustausch ist nur dann gewährleistet, wenn alle Lungenabschnitte ausreichend ventiliert sind, die Gase ungehindert in das Blutsystem diffundieren können und alle Lungenabschnitte ausreichend mit Blut versorgt sind (Perfusion). Störungen in einem oder mehreren dieser Abläufe ziehen eine respiratorische Insuffizienz nach sich (Böcker et al. 2004).

1.1.1 Ventilationsstörungen

Der Begriff Ventilation beschreibt den Gasfluss von der Außenwelt in die Alveolen bzw. umgekehrt und drückt aus, wie gut der Alveolarraum belüftet wird. Das gebräuchliche Maß für die Ventilation ist das Atemminutenvolumen (Atemfrequenz x Atemzugvolumen). Ventilationsstörungen führen zu einer vermehrten Atemarbeit, die im ausgeprägten Zustand als Dyspnoe empfunden wird (Herold 2007). Man unterscheidet obstruktive, restriktive, kombiniert restriktiv-obstruktive und zentrale Ventilationsstörungen (Oczenski 2008).

Obstruktive Ventilationsstörungen werden durch den Nachweis einer bronchialen Obstruktion diagnostiziert, welche sich durch einen erhöhten Atemwegswiderstand äußert. Mögliche Ursachen sind Prozesse innerhalb des Lumens (z. B. übermäßige Sekretion bei chronischer Bronchitis), Prozesse in der Atemwand (z. B. Bronchospasmus bei Asthma bronchiale) oder Prozesse außerhalb der Atemwege (z. B. Zerstörung von Lungenparenchym beim Emphysem).

Restriktive Ventilationsstörungen sind gekennzeichnet durch eine verminderte Elastizität (Compliance) der Lunge oder des Thoraxskeletts und gehen mit niedrigen statischen Lungenvolumina bei normalen Atemwegswiderständen einher. Zu einer restriktiven Lungenfunktionsstörung kommt es beispielsweise bei Lungenresektion, Lungenfibrose, Lungenstauung, Pleuraschwarten und -ergüssen oder dem Verlust der Thorax-Beweglichkeit etwa bei Skoliose oder Trichterbrust.

Bei zentralen Ventilationsstörungen werden die atemregulierenden Zellen in der Medulla oblongata beeinflusst. Eine Steigerung der Ventilation wird z. B. bedingt durch Azidose, Hyperkapnie, Hypoxie oder Calcium- und Magnesiumabfall im Liquor, während Alkalose, Hypokapnie und periphere Hyperoxie die Ventilation herabsetzen (Herold 2007).

1.1.2 Diffusionsstörungen

Der Gasaustausch in der Lunge erfolgt passiv durch Diffusion. Diese beschreibt den Übertritt von Sauerstoff aus den Alveolen ins Blut bzw. von Kohlendioxid aus dem Blut in die Alveolen. Treibende Kraft für die Diffusion sind die unterschiedlichen Partialdrücke der Atemgase in den Alveolen einerseits und dem Kapillarblut andererseits. Diffusionsstörungen sind Gasaustauschstörungen, bei welchen der Übertritt von Sauerstoff aus der Alveolen bis zur Bindung am Hämoglobinmolekül gestört ist. Dies kann der Fall sein, wenn durch die Verdickung der Alveolarmembran (z. B. Lungenfibrose) die Diffusionsstrecke für O_2/CO_2 erhöht, oder durch Alveolenverlust (z. B. Pneumonie oder Lungenemphysem) die Austauschfläche vermindert ist. Auch eine verkürzte Kontaktzeit zwischen Atemluft und Lungenepithel - etwa infolge einer Lungenresektion - kann zu Diffusionsstörungen und damit zu einer Lungenfunktionsstörung führen (Schmidt et al. 2004).

1.1.3 Perfusionsstörungen

Als Durchblutung oder Perfusion wird die Versorgung von Organen oder Organteilen mit Blut bezeichnet. Perfusionsstörungen beruhen auf einem Missverhältnis von Durchblutung und Belüftung von Lungenabschnitten und sind durch eine Störung der arteriellen Blutzufuhr, eine Beeinträchtigung des Kapillarbettes oder durch Störungen des venösen Abflusses bedingt. Die häufigste Ursache für eine Perfusionsstörung der Lunge ist eine Störung der arteriellen Blutzufuhr, die auf Embolien unterschiedlichster Genese zurückzuführen ist (Thromboembolie, Luftembolie, Fettembolie). Bei eingeschränkter oder fehlender Perfusion wird der Totraum der Lunge, also der Raum, der nicht am Gasaustausch beteiligt ist, vergrößert (Schäfer et al. 2008).

1.2 Lungenfunktionsdiagnostik

Die Lungenfunktionsdiagnostik ist neben Anamneseerhebung, körperlicher Untersuchung und dem Röntgen-Thorax die Basisdiagnostik in der Lungen- und Bronchialheilkunde. Sie umfasst verschiedene Untersuchungen, mit welchen die Funktion und Leistungsfähigkeit der Atemwege und der Lunge überprüft werden. Am häufigsten werden Verfahren eingesetzt, die die Durchlässigkeit des bronchialen Systems überprüfen (Spirometrie, Bodyplethysmografie). Daneben werden, je nach Fragestellung, Blutgasanalysen und Diffusionsmessungen durchgeführt. Für viele der angewandten Verfahren existieren jahrzehntelange Erfahrungen, zudem liegen für einige Lungenfunktionstests Standardisierungen vor (MacIntyre et al. 2005)

1.2.1 Lungenvolumina

1.2.1.1 Lungenvolumina als Messparameter

Aufschluss über die Lungenfunktion gibt die Messung von Lungenvolumina bzw., sofern es sich um zusammengesetzte Größen handelt, von Lungenskapazitäten. Das Volumen, welches bei einem einzelnen Atemzug eingeatmet wird, ist im Verhältnis zum gesamten Gasvolumen der Lunge klein. Sowohl bei der Inspiration als auch bei der Expiration können Zusatzvolumina aufgenommen oder abgegeben werden. Es ist jedoch unmöglich, selbst bei maximaler Expiration die gesamte Luft auszuatmen. Ein Restvolumen bleibt in den Alveolen immer zurück.

Folgende Lungenfunktionswerte werden bestimmt:

- Atemwegswiderstand (R_{tot}): Dieser Parameter beschreibt den Widerstand, den der Tracheobronchialbaum dem Lufteinstrom in die Lungen entgegensetzt. Der Atemwegswiderstand entspricht dem Quotienten aus Alveolardruckänderung und Atemstromstärke. Die Alveolardruckänderung entspricht der Differenz zwischen dem Alveolardruck und dem Druck der Außenluft, der stets gleich dem atmosphärischen Druck ist.

Statische Atemvolumina:

- Atemzugvolumen oder Tidalvolumen (V_T): Jenes Volumen, das bei normaler Atmung ein- bzw. ausgeatmet wird.
- Inspiratorisches Reservevolumen (IRV): Jenes Volumen, das nach normaler Inspiration noch zusätzlich eingeatmet werden kann.
- Expiratorisches Reservevolumen (ERV): Jenes Volumen, das nach normaler Expiration noch zusätzlich ausgeatmet werden kann.
- Residualvolumen (RV): Jenes Volumen, das nach maximaler Expiration in der Lunge verbleibt.
- Vitalkapazität (VC): Jenes Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann. Es setzt sich zusammen aus Atemzugvolumen, inspiratorischem und expiratorischem Reservevolumen.
- Funktionelle Residualkapazität (FRC): Jenes Volumen, das nach normaler Expiration in der Lunge zurückbleibt. Es setzt sich zusammen aus Residualvolumen und expiratorischem Reservevolumen. Die Messung kann mittels Heliumverdünnungsmethode erfolgen.
- Intrathorakales Gasvolumen ($ITGV$): Jenes Volumen, das nach normaler Expiration im Thorax zurückbleibt. Entspricht in etwa der FRC . Die Messung erfolgt im Bodyplethysmographen.
- Totalkapazität (TLC): Jenes Volumen, welches nach maximaler Inspiration in der Lunge enthalten ist. Es setzt sich zusammen aus Vitalkapazität und Residualvolumen.

Dynamische Atemvolumina:

Diese geben die Verschiebung der statischen Atemvolumina pro Zeiteinheit an. Dazu gehören:

- Forcierte Vitalkapazität (FVC): Jenes Volumen, das nach maximaler Inspiration mit

größter Anstrengung und in 1 Sekunde ausgeatmet wird.

- Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV1): Jenes Volumen, das nach maximaler Inspiration bei einer forcierten Expiration in der ersten Sekunde ausgeatmet wird.
- Peak Expiratory Flow (PEF) oder expiratorischer Spitzenfluss: Dieser Parameter beschreibt die maximale expiratorische Atemstromstärke und wird beim forcierten Expirationsmanöver ermittelt.
- Maximal Expiratory Flow (MEF): Dieser Parameter wird immer in Bezug auf die forcierte Vitalkapazität (FVC) angegeben. MEF25, MEF50 und MEF75 beschreiben den expiratorischen Fluss, der bei 25%, 50% bzw. 75% der forcierten Vitalkapazität zustande kommt.

Die forcierte Expiration ist nicht physiologisch. Sie dient in erster Linie zur Feststellung einer Obstruktion und zur Differenzierung einer Restriktion.

1.2.1.2 Verfahren zur Bestimmung von Lungenvolumina

An dieser Stelle soll nur auf die zwei wichtigsten Verfahren zur Bestimmung von Lungenvolumina – die Spirometrie und die Bodyplethysmographie – näher eingegangen werden.

Spirometrie

Die historisch älteste und zugleich am häufigsten durchgeführte Lungenfunktionsmessung ist die Spirometrie. Als lungenfunktionsanalytische Basismethode dient sie dazu, statische und dynamische Lungenvolumina zu messen (Tab. 1), wobei in den meisten Fällen eine Differenzierung obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörungen möglich ist. Technisch wird heute hierzu ein Pneumotachograph verwendet, der eine Messung der Flüsse am Mund ermöglicht und durch Integration der gemessenen Flüsse eine Volumenberechnung erlaubt. Auf diese Weise kann auch die Aufzeichnung einer Fluss-Volumen-Kurve erfolgen. Diese erlaubt mittels PEF-Messung eine Aussage über die Mechanik der großen Atemwege und mittels MEF50- und MEF25-Messung eine Charakterisierung der Obstruktion der kleinen Atemwege (Siegenthaler et al. 2006).

Bodyplethysmographie

Die Bodyplethysmographie ermöglicht eine Analyse der gesamten pulmonalen Atemmechanik. Sie deckt die Spirometrie bzw. Pneumotachographie ab und erfasst dar-

über hinaus, im gleichen Untersuchungsvorgang, das intrathorakale Gasvolumen und den Atemwegswiderstand (Tab. 1). Das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) entspricht beim Gesunden in etwa der funktionellen Residualkapazität (FRC) und stellt jenes Volumen dar, das nach normaler Expiration im Thorax zurückbleibt. Bei obstruktiven Ventilationsstörungen ist das ITGV sehr häufig höher als die FRC.

Als weitere wichtige Messgröße registriert die Bodyplethysmographie den Atemwegswiderstand (R_{tot}) als Maß für den vom Patienten aufgebrauchten Kraftaufwand für die Atmung. Der Atemwegswiderstand, der bei Normalatmung gemessen wird, erlaubt eine Beschreibung der Widerstandsverhältnisse in der In- und Expirationsphase. Dabei stellt sich der Atemwegswiderstand als Quotient aus der Druckdifferenz zwischen Mund und Alveolen und der zugehörigen Atemstromstärke dar. Nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz zeigt der Atemwegswiderstand eine positive Korrelation zu der Länge der Bronchialwege, der Viskosität der Atemluft und in besonderem Maße zur Lumenweite der Atemwege. Schon kleinste Verengungen der Bronchien bewirken eine starke Zunahme des Atemwegswiderstandes (Rieger et al. 2004)

Tabelle 1: Messparameter der Spirometrie und der Bodyplethysmographie

Messmethode	Messparameter
Spirometrie	<p>Lungenfunktionsanalytische Basiswerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atemzugvolumen (VT) • Inspiratorisches Reservevolumen (IRV) • Expiratorisches Reservevolumen (ERV) • Inspiratorische Vitalkapazität (IVC) • Vitalkapazität (VC) • Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) • Forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC) <p>Aus dem Fluss-Volumen-Diagramm ableitbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximale expiratorische Flusswerte (MEF) bei 75%, 50%, 25% des FVC • Peak-flow (PEF)

Bodyplethysmographie	<p>Lungenfunktionsanalytische Basiswerte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atemzugvolumen (VT) • Inspiratorisches Reservevolumen (IRV) • Expiratorisches Reservevolumen (ERV) • Inspiratorische Vitalkapazität (IVC) • Vitalkapazität (VC) • Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) • Forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC) • Maximale expiratorische Flusswerte (MEF) bei 75%, 50%, 25% des FVC • Peak-flow (PEF) • Intrathorakales Gasvolumen (ITGV) • Residualvolumen (RV) • Messung des Atemwegswiderstandes • Resistance (R_{tot}) • Totale Lungenkapazität (TLC)
-----------------------------	---

Quelle: Ruff et al. 2003

1.2.1.3 Sollwerte

Es ist wichtig, für die Lungenfunktionstests Normwerte zu messen und festzulegen, um Abweichungen bei Krankheit feststellen zu können. Beim Festlegen der Normwerte muss berücksichtigt werden, dass es sich um biologische Größen handelt, die normal verteilt sind und durch anthropometrische Parameter wie Körpergröße, Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit mitbestimmt werden.

Sollwerte werden mittels Sollwertformeln berechnet. Bisher wurden für Erwachsene die im Jahr 1982 von der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS) publizierten Sollwertformeln für Lungenvolumina verwendet (Jaros 2003; Quanjer 1993; Ulmer et al. 2001). Inzwischen benutzt man die Werte der Global Lung Initiative. Diese sind das Ergebnis einer internationalen Zusammenarbeit, bei welcher die Daten von 74.187 gesunden Nichtrauchern im Alter von 3- 95 Jahren ausgewertet wurden. Diese Referenzgleichungen berücksichtigen erstmals neben dem Geschlecht, Alter und Größe

auch die ethnische Zugehörigkeit. (Quanjer et al. 2012)

1.2.2 Diffusionskapazität der Lunge

1.2.2.1 Die Diffusionskapazität als Messparameter

Die Diffusionskapazität ist ein Maß für die Fähigkeit der Lunge zum Gasaustausch. Sie ist als diejenige Menge eines Gases definiert, die in der Zeiteinheit längs eines Konzentrationsgradienten aus dem Alveolarraum durch die alveokapilläre Membran in das Blut aufgenommen wird. Die Diffusionskapazität wird in ml Gas/min/mmHg oder in neueren Arbeiten in ml Gas/min/kPa angegeben.

Die von Sauerstoff in der Alveole zu überwindende Strecke beträgt an der Grenzfläche zwischen Epithel und Endothel unter physiologischen Verhältnissen nur einen Mikrometer. Der Partialdruck für Sauerstoff (PO_2) beträgt in den Alveolen der gesunden Lunge etwa 100 mmHg, im venösen Blut der Lungenkapillaren hingegen nur etwa 40 mmHg. Somit besteht ein erhebliches Druckgefälle, das den Gasaustausch begünstigt.

Der Weg und der Widerstand der Sauerstoffmoleküle aus der Alveole bis zum Erythrozyten wird durch das Fick'sche Diffusionsgesetz beschrieben, auf das an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll. Die Messung der Diffusionskapazität für Sauerstoff ist mess- und rechentechnisch komplex. Aus diesem Grund wird für die Messung der Diffusion Kohlenmonoxid verwendet, das eine sehr hohe Affinität zu Hämoglobin aufweist. Der Austausch von Kohlenmonoxid zwischen der Alveolarluft und dem Blut wird im Wesentlichen nur von der Beschaffenheit der alveokapillären Membran determiniert. Damit eignet sich die Kohlenmonoxidaufnahme des Blutes aus einem Luftgemisch, das eine definierte Kohlenmonoxidkonzentration enthält, als Maß für die Diffusionskapazität (Siegenthaler et al. 2006).

Die Messung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO, oft auch DCO genannt) hat sich gegenüber der DLO_2 -Bestimmung als Routinemethode durchgesetzt. Das Fremdgas Kohlenmonoxid besitzt eine 220mal höhere Affinität zu Hämoglobin als Sauerstoff, so dass praktisch das gesamte von der Alveolarluft in das Kapillarblut übertretende Kohlenmonoxid an Hämoglobin gebunden wird. Daher bleibt der CO-Partialdruck im Plasma so gering, dass er faktisch vernachlässigt werden kann, es

braucht nur noch die alveoläre Konzentration gemessen zu werden. Somit berechnet sich die CO-Diffusionskapazität der Lunge allein aus dem Verhältnis von pro Minute aufgenommener Menge Kohlenmonoxid zur mittleren Kohlenmonoxidspannung in den Alveolen (mittlerer alveolärer Partialdruck von Kohlenmonoxid). Anders als die meisten anderen Lungenfunktionsparameter, die sich vor allem auf die mechanischen Eigenschaften der Lunge beziehen, ermöglichen Diffusionsmessungen eine relevante und direkte Bestimmung der Gasaustauschleistung der Lunge.

In jüngerer Zeit hat sich - vor allem im europäischen Raum - für die CO-Diffusionskapazität der Begriff Transferfaktor für Kohlenmonoxid (TLCO) eingebürgert. Mit dieser Bezeichnung will man der Tatsache Rechnung tragen, dass in die Messgröße neben der reinen Diffusionskapazität noch weitere Faktoren wie Durchblutung der Kapillaren, Hämoglobinkonzentration und die Homogenität der Ventilation eingehen (Siegenthaler et al. 2006).

1.2.2.2 Verfahren zur Bestimmung der Diffusionskapazität der Lunge

Für die Messung der CO-Diffusionskapazität bzw. des Transferfaktors für CO stehen im Wesentlichen drei validierte Verfahren zur Verfügung. Diese sind

- die Single-Breath-Methode,
- die Steady-State-Methode und
- die Rebreath-Methode.

Auf die in der Literatur gelegentlich erwähnte, relativ neu eingeführte Intra-breath-Methode (Kramme 2002; Horstman et al. 2010) soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

Single-Breath-Methode (Einatemzugmethode)

Die Single-Breath- oder Einatemzugmethode ist die am weitesten verbreitete, zudem auch standardisierte Methode zur Bestimmung der Diffusionskapazität der Lunge. Das Verfahren wurde erstmals von Krogh beschrieben (Krogh 1915), durch Forster modifiziert (Forster et al. 1954) und durch Ogilvie detailliert charakterisiert und auf Reproduzierbarkeit geprüft (Ogilvie et al. 1957). Der moderne Single-Breath-Test beruht auf Ogilvies Beschreibung und den Leitlinien der European Respiratory Society (ERS) und der American Thoracic Society (ATS) (Cotes et al. 1993, ATS 1995, MacIntyre et al. 2005). Bei diesem Verfahren atmet der Patient nach tiefer Ausatmung (bis zum Residu-

alvolumen) ein Gasgemisch ein, das mit 0,2-0,3% CO und einem Inertgas – in der Regel Helium - angereicherte Luft enthält. Die Einatmung erfolgt maximal, also bis zur TLC. Danach hält der Patient für ca. 10 Sekunden (bei neueren Geräten 4-8 Sekunden) die Luft an. In dieser Zeit verteilt sich das Gasgemisch im Alveolarraum und CO diffundiert über die alveolokapilläre Membran ins Blut. Nach der Anhaltezeit atmet der Patient aus, und der mittlere Teil des Expirationsgases wird gesammelt und analysiert.

Der mittelexpiratorische Teil der Gasprobe soll den alveolären Wert repräsentieren. Das Inertgas nimmt nicht am Gasaustausch teil und dient lediglich zur Charakterisierung des Verdünnungsvorgangs in der Lunge. Unter der Annahme, dass sich das CO in ähnlicher Weise wie Helium in der Lunge verdünnt, kann der diffundierbare Anteil des CO-Gases berechnet werden.

Das Modell zur Bestimmung des Transferfaktors geht dabei aus von einem exponentiellen Abfall der alveolären CO-Konzentration während der Phase des Atemanhaltens. Wird der CO-Partialdruck des Kapillarblutes als null angenommen, so lässt sich aus der Abnahme der alveolären CO-Konzentration, dem Alveolarvolumen V_A und der Atemanhaltezeit der Transferfaktor berechnen. Das Alveolarvolumen, das in etwa der totalen Lungenkapazität abzüglich des Totraumvolumens entspricht, lässt sich im selben Messvorgang aus der Verdünnung des Inertgases ermitteln. In Kombination mit der Spirometrie lassen sich zudem die Größen RV und TLC ermitteln (Kramme 2002).

Steady-State-Methode

Bei der Steady-State-Methode nach Filley (Filley 1954) und Bates (Bates et al. 1955) wird dem Patienten bei Ruheatmung über eine Reihe von Atemzügen ein Testgas, welches 0,1-0,2% CO enthält, angeboten, bis der CO-Austausch ein Gleichgewicht (Steady-State) erreicht hat. Nach der Einwaschphase werden endexpiratorische Gasproben gesammelt. Die ermittelte alveoläre CO-Konzentration und das Atemminutenvolumen werden in Minutenabständen registriert. Nach etwa fünf Minuten ist die gesamte Messung beendet. Aus dem Atemminutenvolumen, den in- und expiratorischen CO-Konzentrationen und dem alveolären CO-Partialdruck wird die Diffusionskapazität ermittelt (Kramme 2002).

Rebreath-Methode (Rückatmungsmethode)

Die Rebreath- oder Rückatmungsmethode zur Bestimmung der CO-Diffusionskapazität

(Krühhoffer 1954; Lewis et al. 1959) beruht auf der Einwaschung eines Testgases, welches 0,2% CO und 9% Helium enthält, im geschlossenen System. Das ursprünglich beschriebene Verfahren war bei schwer kranken Patienten kaum durchführbar, da es Hyperventilation für die Dauer von etwa 30 Sekunden vorsah. Für eine bessere Praktikabilität entwickelten Stam et al. (Stam et al. 1998) eine Rebreathing-Methode, die bei normaler Ruheatmung durchgeführt wird. Um die Gaskonzentration und das Gasvolumen im System konstant zu halten, wurde das Verfahren dahingehend modifiziert, dass während der Einwaschphase Sauerstoff zugeführt und das im Atemgas enthaltene CO₂ absorbiert wird (Horstman et al. 2010). Die CO-Konzentration der Systemluft wird während der Rückatmung fortlaufend bestimmt. Durch Multiplikation des Gasvolumens von System und Lunge mit der Konzentrationsabnahme für CO erhält man unter Berücksichtigung des Zeitfaktors die CO-Aufnahme pro Minute.

1.2.2.3 Methoden-Vergleich

Wie bereits erwähnt, ist die Single-Breath-Methode derzeit die international empfohlene Methode zur Bestimmung der Diffusionskapazität der Lunge. Sie ist weit verbreitet und es sind gut definierte Referenzwerte vorhanden. Die Methode nimmt nur wenig Zeit in Anspruch, ist relativ leicht durchzuführen, gut reproduzierbar und sie kann in relativ kurzen Abständen wiederholt werden (Crapo et al. 1989). Allerdings ist sie auf die Kooperationsbereitschaft des Untersuchten angewiesen. Auch können eine Reihe von Patienten – z. B. kleine Kinder oder Schwerkranke – ihren Atem nicht für zehn Sekunden anhalten. Zudem ist eine minimale Vitalkapazität von 1,3 Litern nötig, um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten (Stam et al. 1998).

Die Steady-State-Methode hat den Vorteil, dass sie bei Normalatmung durchgeführt wird und damit keine besondere Mitarbeit vom Patienten verlangt. Außerdem kann sie auch unter Belastung angewendet werden. Nachteilig ist jedoch, dass das Verfahren zeitlich und apparativ aufwendiger ist und vor allem nicht beliebig oft wiederholt werden kann. Ein weiteres Manko, auf das in der Literatur immer wieder hingewiesen wird, ist die Empfindlichkeit der Methode gegenüber Ventilations- und Diffusionsinhomogenitäten. Diese stellen die Hauptfehlerquelle bei Steady-State-Messungen dar (Cotes et al. 2006). Für die Single-Breath-Methode gilt dies nur in geringerem Maße, weil durch die tiefe Inspiration die Gasverteilung verbessert wird. Aus heutiger Sicht spielt die Steady-State-Methode eine untergeordnete Rolle für Diffusionskapazitätsbestimmung.

gen, da sie nur schlecht reproduzierbar ist und der Messwert in hohem Maße vom Atemminutenvolumen des Patienten abhängt (Horstman et al. 2010).

Unter den drei vorgestellten Verfahren scheint die Rebreath-Methode am wenigsten durch funktionelle Inhomogenitäten der Lunge beeinflusst zu werden. (Burchardi et al. 1985; Jansons et al. 2000; Madama 1998). Gleichzeitig bietet sie, wie die Steady-State-Methode auch, den Vorteil, dass sie bei Ruheatmung durchgeführt werden kann. Gegenüber der Steady-State-Methode bringt sie eine geringere CO-Belastung mit sich, da die inspiratorische CO-Fraktion im Laufe der Messung abnimmt. Nachteilig ist die Komplexität des Instrumentariums und der Berechnungen, die für die Ermittlung der Diffusionskapazität erforderlich sind (Jaeger-Info 1996; Madama 1998). Die Rebreath-Methode wird bei Patienten mit kleiner Vitalkapazität oder inhomogenem Ventilations-/Perfusionsverhältnis der Lunge empfohlen (Madama 1998).

1.2.2.4 Sollwerte

Die Diffusionskapazität steigt mit der Größe der Lunge an und ist daher von Körpergröße, Alter und Geschlecht des Probanden abhängig. Für die Single-breath-Diffusionskapazität liegen Sollwertformeln vor, mit deren Hilfe sich der individuelle Sollmittel- bzw. Sollgrenzwert in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Körpergröße ermitteln lässt (Cotes et al. 1993; MacIntyre et al. 2005). Die von den großen europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften empfohlenen Sollwerte basieren auf Studien, die mit vergleichbarer Ausrüstung und Methodik durchgeführt wurden und mit der empfohlenen Vorgehensweise kompatibel erscheinen.

Für die Rebreath-Methode liegen eigene Sollwertformeln vor, die bei Erwachsenen das Alveolarvolumen, die alveoläre Ventilation und das Alter berücksichtigen. Bei Kindern geht statt des Alters die Körpergröße in die Gleichung ein (Horstman et al. 2010).

In der Praxis ist bei der Verwendung spezifischer Sollwert-Sets sicher zu stellen, dass die laboreigenen Messbedingungen den Bedingungen, unter welchen die Sollwerte erhoben wurden, entsprechen (Horstman et al. 2010). Da unterschiedliche Vorgehensweisen selbst bei Verwendung des gleichen Gerätetyps zu abweichenden Resultaten führen können, sollte im Idealfall jedes Lungenfunktionslabor über eigene Sollwerte verfügen. Der aktuelle Messwert ist dann immer im Verhältnis zum jeweiligen Sollwert zu betrachten.

1.2.2.5 Einflussfaktoren und Interpretation der Befunde

Die CO-Diffusion unterliegt einer Vielzahl von Einflussfaktoren. Dies hat einerseits zur Folge, dass sie ein sehr sensibler Parameter für Funktionsstörungen der Lunge ist, andererseits kann die Bedeutung einer eingeschränkten CO-Diffusion nur im Zusammenhang mit anderen Lungenfunktionsparametern sinnvoll interpretiert werden (Neumann 2000). Zudem sind zuverlässige Ergebnisse nur dann zu erhalten, wenn technische und methodische Fehler bei der Messung vermieden werden und eine angemessene Patientenführung erfolgt (Ulmer 1998). So ist es beispielsweise wichtig, Diffusionskapazitätsmessungen bei aufrechter Körperhaltung durchzuführen, da die Referenzwerte in dieser Position ermittelt wurden, und die Durchblutungsverhältnisse in der Lunge und damit auch die Diffusionskapazität sich in Abhängigkeit von der Körperhaltung ändern (Stam et al. 1991). Auch gilt es zu berücksichtigen, dass bei Rauchern aufgrund der Vorbelastung des Blutes mit CO die tatsächliche Diffusionskapazität unterschätzt werden kann (Horstman et al. 2010). Daher sollte vor Durchführung des Tests der HbCO-Wert kontrolliert werden (AWMF-Leitlinie 2010).

Eine spezifische Diagnose kann mittels Diffusionsmessung nicht gestellt werden. Messungen der CO-Diffusionskapazität werden jedoch häufig zur Einschätzung restriktiver Erkrankungen der Atmungsorgane eingesetzt, auch eignen sie sich gut für Verlaufs- und Therapiekontrollen. Besonders aufschlussreich sind solche Messungen außerdem bei Patienten, die bei normaler Spirometrie und normalem Thorax-Röntgenbefund über Dyspnoe klagen (Crapo et al. 1998).

Grundsätzlich wird die Diffusionskapazität immer dann vermindert, wenn es entweder zu einer Verkleinerung der Diffusionsfläche oder einer Verbreiterung der Diffusionsstrecke oder zu einer Verminderung des Gefäßquerschnitts kommt (Siegenthaler et al. 2006). Der intravaskuläre Faktor resultiert aus der begrenzten Reaktionszeit von Sauerstoff mit Hämoglobin und hängt von der Konzentration der Erythrozyten im pulmonalen Kapillarbett und dem Hämoglobingehalt ab. Dementsprechend finden sich niedrige TLCO-Werte häufig bei Zuständen, die mit einer strukturellen Veränderung des Lungenparenchyms und damit einem Verlust der effektiven Gasaustauschfläche einhergehen. Dies ist beispielsweise bei Lungenfibrosen, interstitiellen Lungenerkrankungen wie der exogen allergischen Alveolitis (z. B. „Farmerlunge“), bei Staubinhalationskrankheiten (z. B. Asbestose), bei chronischen bakteriellen oder viralen Infektionen, bei Pilzin-

fektionen oder bei generalisiertem Emphysem der Fall. Normale oder leicht erniedrigte Werte findet man bei einer Obstruktion der Atemwege. Bei Obstruktionen mit Lungenblähung hingegen (z. B. bei Asthma bronchiale) treten oft erhöhte Werte auf, ebenso bei Blutungen in der Lunge (Kramme 2002).

Hilfreich für die Interpretation der Messwerte ist es in vielen Fällen, den Transferfaktor auf das Alveolarvolumen V_A zum Zeitpunkt der Apnoe zu beziehen. Man erhält den Diffusionskoeffizienten KCO (Krogh-Faktor oder spezifische Diffusionskapazität), der den CO-Transport pro Einheit Lungenvolumen ausdrückt und daher vom Gesamtvolumen der Lunge unabhängig ist. Dies ermöglicht in Kombination mit der $TLCO$ oder $DCLO$ die Differenzierung zwischen Diffusionsstörungen und Verteilungsstörungen. Eine weitere hilfreiche Strategie ist es, die gemessene Diffusionskapazität auf den Sollwert des Alveolarvolumens zu korrigieren. Damit ist eine bessere Vergleichbarkeit zu den Referenzwerten gegeben. Tabelle 2 fasst die Parameter zusammen, die durch Diffusionskapazitätsmessungen erfasst werden können.

Tabelle 2: Parameter, die mittels Diffusionskapazitätsmessung erfasst werden können.

Messmethode	Messparameter
Messung der Diffusionskapazität z.B. Single-Breath-Methode	<ul style="list-style-type: none"> • Transferfaktor der Lunge ($TLCO$) • Alveolarvolumen (V_A) • Transferkoeffizient KCO ($TLCO/V_A$) • Vitalkapazität (VC) • Totale Lungenskapazität (TLC) • Residualvolumen (RV)

Quelle: Ruff et al. (2003)

1.3 Zielsetzung

Die Messung der Diffusionskapazität der Lunge erfolgt routinemäßig mit der Single-Breath-Methode. Dieses Verfahren ist jedoch aufgrund komplizierter Atemmanöver, die für die Durchführung erforderlich sind, für bestimmte Patientengruppen wie kleine Kinder und Schwerkranke nicht geeignet. Bei diesen Kollektiven sind für Diffusionsmessungen Ruheatmungsverfahren besser geeignet. Das Steady-State-Verfahren, eine häufig eingesetzte Methode zur DLCO-Bestimmung, wird durch ihre Anfälligkeit gegenüber Ventilations- und Diffusionsinhomogenitäten der Lunge eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund gewinnt das Rebreath-Verfahren an Bedeutung.

Ziel dieser Arbeit war es, für das Lungenfunktionslabor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums der JMU Würzburg ein neues Gerät zu testen, welches die Diffusionskapazität der Lunge nach der von Stam entwickelten Rückatmungsmethode (Stam et al. 1998) bestimmt. Messwerte wurden bei Lungenpatienten und Gesunden erhoben und mit den Messwerten eines validierten Steady-State-Verfahrens verglichen. Die Befunde mit beiden Geräten wurden auch mit den Messdaten der Bodyplethysmographie, die bei den Patienten ebenfalls durchgeführt wurde, in Beziehung gesetzt. Anhand dieser Untersuchungen sollte die Eignung des neuen Geräts für die routinemäßige Diagnostik geprüft werden.

Unter Verwendung statistischer Verfahren wurden zunächst primäre Einflüsse (Prädiktoren) aus Diagnose, demografischen Parametern (Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index) und den Messdaten der Bodyplethysmographie auf die Messungen der beiden Geräte ermittelt. Die Prädiktoren sollten zur Korrektur der Rebreath-Messwerte herangezogen werden. Für deren optimale Näherung an die Steady-State-Messwerte wurde schließlich eine Schätzformel erstellt.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Rahmen der vorliegenden klinischen Studie wurden die Geräte Master-Lab-Body (Viasys, Würzburg) für die Steady-State-Methode und MasterLab Diffusion Rebreathing (Viasys, Würzburg) für die Rebreath-Methode getestet. Das Gerät MasterLab Diffusion Rebreathing sollte für die Eignung in der klinischen Diagnostik geprüft werden.

2.1.1 Patienten

39 Patienten, die zwischen Oktober 2001 und Januar 2002 im Schwerpunkt Pneumologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums der JMU Würzburg aus diagnostischen Gründen oder zur Therapieverlaufskontrolle eine Lungenfunktionsdiagnostik erhielten, wurden für diese Studie untersucht. Die Patienten wurden in zwei Diagnosegruppen eingeteilt:

1. Restriktive Ventilationsstörungen
2. Obstruktive Ventilationsstörungen

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten mit offensichtlich ungenügender Kooperation im Versuch wurden von der Studie ausgeschlossen. Um Patienten mit ausgeprägten restriktiven und obstruktiven Lungenfunktionsstörungen zu selektieren, wurden restriktiv Erkrankte mit einer Vitalkapazität über 75 % des Sollwerts in der Bodyplethysmographie sowie obstruktiv Erkrankte mit den Parametern FEV₁, MEF₅₀ und MEF₂₅ über 75 % des Sollwerts in der Bodyplethysmographie ebenfalls ausgeschlossen. Alle anderen Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Das Gesamtkollektiv der Patienten verringerte sich somit von 51 auf 39 Patienten.

2.1.3 Kontrollgruppe gesunder Probanden

Die Kontrollgruppe gesunder Probanden bestand aus 25 Freiwilligen, die in der Anamnese keine Lungenerkrankung hatten. Diese wurden den gleichen Untersuchungen wie das Patientenkollektiv unterzogen. Die Probanden der Kontrollgruppe waren Nichtraucher und hatten keine Infektionen zum Zeitpunkt der Studie. Die Basisdaten der Kon-

trollgruppe wichen deutlich hinsichtlich des Alters von denen der Patienten ab. Sie waren deutlich jünger als die Patienten und die weiblichen Probanden waren ebenfalls deutlich jünger als die männlichen. Hinsichtlich Verteilung der Geschlechter und BMI waren sie mit denen der Patienten vergleichbar.

Patienten sowie Teilnehmer aus der Kontrollgruppe gaben ihre mündliche Einwilligung in die Studie, eine Begutachtung durch die Ethik-Kommission wurde zum damaligen Zeitpunkt nicht angestrebt.

2.2 Diagnosen

Restriktive Ventilationsstörungen

21 Patienten litten an restriktiven Ventilationsstörungen. Bei elf Patienten aus diesem Kollektiv lag eine Sarkoidose vor. Zwei Patienten wiesen die Kriterien für eine exogen-allergische Alveolitis auf (Allergenexposition, pulmonale oder systemische Symptome, serologischer Antikörpernachweis). Bei weiteren vier Patienten fand sich eine idiopathische Lungenfibrose. Die übrigen vier Patienten litten an einer Restriktion anderer bekannter Ursache, wie Silikose oder Kollagenose.

Obstruktive Atemwegserkrankungen

18 Patienten fielen unter die Diagnosegruppe der obstruktiven Atemwegserkrankungen. Drei Patienten dieses Kollektivs wiesen zugleich eine restriktive Ventilationsstörung auf, welche jedoch ein so geringes Ausmaß hatte, dass die Patienten der „obstruktiven“ Gruppe zugeordnet werden konnten.

2.3 Arbeitsmethoden

2.3.1 Untersuchungsverlauf

Zunächst wurde bei allen Probanden eine Messung der gesamten pulmonalen Atemmechanik im Ganzkörperplethysmographen durchgeführt. Anschließend wurde die Diffusionskapazität der Lunge für CO nach der Steady-State-Methode bestimmt. Danach folgte eine Pause von 30 Minuten, welche dem Auswaschen des CO/He-Gemisches aus der Diffusionsbestimmung diente. Nach der Pause erfolgte die zweite Diffusionsmessung, diesmal nach der Rebreath-Methode.

2.3.2 Spirometrie und Bodyplethysmographie

2.3.2.1 Durchführung

Die Bodyplethysmographie erfolgte an einem Master-Lab-Body der Firma Viasys, Würzburg. Die Untersuchung umfasste

- Messung des Atemwegswiderstands
- Messung des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV)
- Spirometrie/Fluss-Volumen-Messung

Messung des Atemwegswiderstands

Der Bodyplethysmograph ist eine geschlossene Kammer zur Aufnahme des Probanden. Von der Wand der Kammer und vom Mundstück, in welches der Proband zu atmen hat, führen Druckschläuche zu Sensoren. Registriert werden die Änderungen des Kammerdrucks (als Maß für die Atembewegungen des Thorax) und des Munddrucks während der Atemmanöver. Der Proband sollte in der Kabine in aufrechter Haltung sitzen. Die Nase wird mit einer Nasenklemme verschlossen. Das Mundstück ist locker, jedoch luftdicht mit den Lippen verschlossen, zwischen Lippen und Zähnen zu halten. Zu Beginn der Messung wird gleichmäßig in Atemruhelage ein- und ausgeatmet. Die Atemwegswiderstandsmessung wird vom Gerät automatisch gestartet. Bei der Widerstandsmessung wird der am Mund durch einen Pneumotachographen gemessene Atemfluss über die während der Atembewegungen registrierten Druckschwankungen in der Kammer aufgetragen. Je größer die gemessene Druckänderung, desto flacher die Resistance-schleife und desto größer der Atemwegswiderstand.

Messung des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV)

Sobald die Atemmittellage stabil ist, kann die Messung des ITGV erfolgen. Dazu wird am Ende einer normalen Expiration das Mundstück mit einem Ventil kurzzeitig (ca. 2 s) verschlossen. Der so gemessene Munddruck entspricht dem alveolären Druck. Durch das Heben und Senken des Thorax während des Atemversuchs unter Verschluss ändern sich der alveoläre Druck und der Kammerdruck. Trägt man die alveolären Druckschwankungen über die Druckschwankungen in der Kammer auf, so erhält man die Verschlussdruckkurve, an der das ITGV abgelesen werden kann. Je steiler die Kurve, desto größer das ITGV.

Spirometrie und Fluss/Volumen-Messung

Spirometrie und Fluss/Volumen-Messung wurden am Pneumotachographen durchgeführt. Der Patient atmet durch ein Rohr, in dem sich eine Vielzahl kleiner Lamellen befindet. Durch diese Lamellen entsteht ein kleiner Strömungswiderstand innerhalb des Rohres. Gemessen wird die Druckdifferenz vor und hinter den Lamellen. Da diese mit der Strömungsgeschwindigkeit in einem linearen Verhältnis steht, lässt sich durch vorherige Kalibrierung des Gerätes die Atemstromstärke des Patienten messen. Nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille kann man daraus alle wichtigen Atemvolumina berechnen. Der am Pneumotachographen angeschlossene Prozessor stellte die erhaltenen Werte als Volumen-Zeit-Kurve für die statischen, sowie als Fluss-Volumen-Kurve für die dynamischen Atemvolumina dar. Der Computer errechnete aus den vom Untersucher ausgewählten Kurven die Ergebnisse nach den Standardisierungsempfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl.

2.3.2.2 Messwerte

Mit Beendigung der Messung werden die Ergebnisse vom Gerät berechnet und mit Soll- und Istwert am Bildschirm dargestellt. Die Auswahl des besten Versuchs erfolgt automatisch, kann jedoch manuell korrigiert werden. In die Auswertung gingen die Parameter FEV1, MEF50, MEF25, VCmax, ITGV, TLC (absolut und als Prozent vom Sollwert) und der Atemwegswiderstand ein.

2.3.3 Diffusionskapazitätsmessung nach der Steady-State-Methode

2.3.3.1 Durchführung

Die Untersuchung erfolgte an einem Master-Lab-Body mit Transfereinheit der Firma Viasys, Würzburg. Bei der Steady-State-Methode wird mehrere Minuten lang ein Gasgemisch, welches etwa 0,15% CO enthält, unter Ruhebedingungen bis zur gleichmäßigen Einwaschung in alle Verteilungsräume eingeatmet. Das Erreichen dieses „steady state“ ist abzulesen an den Schwankungen der mittleren CO-Konzentration in der Expirationsluft. Die Diffusionskapazität errechnet sich als Quotient aus CO-Verbrauch und mittlerer Kohlenmonoxidspannung in den Alveolen.

Zu Beginn der Messung werden die Sammelbeutel für Inspiration und Expiration automatisch entleert. Der Inspirationsbeutel wird gespült, mit dem CO-haltigen Gasge-

misch gefüllt und das im Beutel befindliche Gas auf die erforderliche CO-Konzentration geprüft. Der Proband, dem die Nase mit einer Nasenklemme verschlossen wurde, geht ans Mundstück und atmet, aufrecht sitzend, bis zum Erreichen einer ruhigen und gleichmäßigen Atmung Umgebungsluft. Danach wird die Einwaschphase gestartet. Mit Beginn dieser Phase atmet der Proband das Testgas (Fi-Gas) ein. F steht für Fraktion, gemeint ist der Anteil des gesuchten Gases in der Gesamtmenge. Fi steht für inspiratorische Fraktion. Die Diffusionsmessung wird üblicherweise in Prozent angegeben.

Die Ausatmung erfolgt in den Fe-Gasbeutel (Fe steht für expiratorische Fraktion), der das expirierte Mischgas sammelt. Nach Beendigung des Einwaschvorgangs wird in die Steady-State-Phase weitergeschaltet. Hier wird zunächst vom Gerät automatisch ein definiertes Volumen verworfen (Totraumvolumen) und danach atemgesteuert eine Alveolargasprobe in den Fa-Beutel (Fa steht für alveoläre Fraktion) gesaugt und von dort mit einem Infrarot-Absorptions-CO-Messgerät analysiert. Wenn sich genügend Gas im Beutel befindet, kann die Messung beendet werden.

2.3.3.2 Messwerte

Die Parameter werden vom Gerät berechnet und mit Soll- und Istwert am Bildschirm dargestellt. In die Auswertung gingen die Parameter DLCO und DLCO% (CO-Diffusionskapazität absolut und als Prozent vom Sollwert) ein. Mittels Spirometrie wurden zudem die Parameter VT=Atemzugvolumen, BF=Atemfrequenz und MV=Atemminutenvolumen ($MV=VT \times BF/\text{min}$) ermittelt. Das Atemminutenvolumen geht bei der Steady-State-Methode in die Berechnung des Transferfaktors ein (Kap. 1.2.1.2).

2.3.4. Diffusionskapazitätsmessung nach der Rebreath-Methode

2.3.4.1 Durchführung

Die Untersuchung wurde an dem Gerät MasterLab Diffusion Rebreathing der Firma Viasys, Höchberg, durchgeführt. Bei der Rückatemmethode atmet der Patient in einem geschlossenen System ein Gasgemisch mit 0,2% CO und 9% He ein. Während der Rückatemphase, in welcher das CO-Gas durch die alveokapilläre Membran diffundiert, wird die CO-Konzentration der Systemluft fortlaufend ermittelt. Aus der CO-Konzentrationsabnahme in der Systemluft wird der alveokapilläre CO-Übertritt pro Mi-

nute ermittelt. Da Helium als chemisch inertes Gas nicht am Gasaustausch teilnimmt kann im gleichen Arbeitsgang aus der Heliumverdünnung die funktionelle Residualkapazität bestimmt werden.

Mit dem Start des Programms beginnt die Vorbereitungsphase des Gerätes. Zunächst wird der Rückatembeutel entleert, mit Umgebungsluft gespült und ein Nullpunktgleich der Gasanalytoren durchgeführt. Anschließend wird der Rückatembeutel entsprechend dem voreingestellten Füllvolumen mit Kohlenmonoxid, Helium und Sauerstoff gefüllt. Das voreingestellte Füllvolumen beträgt fünf Liter, welches bei Messungen von Kindern entsprechend zu verkleinern wäre.

Zu Beginn der Messung atmet der Patient, dem die Nase mit einer Nasenklemme verschlossen wurde, aufrecht sitzend über ein Mundstück normal ein- und aus. Sobald die Atmung ruhig und gleichmäßig ist, kann die Einwaschphase gestartet werden. Der Patient atmet jetzt das CO-haltige Gasgemisch aus dem Rückatembeutel ein. Um den Sauerstoffgehalt im Rückatembeutel konstant zu halten, werden ca. 250-300 ml Sauerstoff pro Minute zugeführt. Die Sauerstoffzufuhr wird über die Sauerstoffkonzentration im Rückatembeutel automatisch geregelt. Das CO-He-Gemisch verteilt sich nun gleichmäßig in der Lunge. Die Einwaschzeiten können je nach Schwere der Lungenerkrankung erheblich variieren. Einwaschzeiten von mehr als drei bis fünf Minuten sind Anzeichen einer Verteilungsstörung. Der Einwaschvorgang lässt sich mittels der Einwaschkurve, welche am Bildschirm dargestellt wird, beobachten. Verläuft die Kurve horizontal, zeigt dies das vollständige Einwaschen des CO-He-Gemisches an. Nun kann die Diffusion bestimmt werden.

Für die Ermittlung der totalen Lungkapazität (TLC) wird mittels Spirometrie die Vitalkapazität (VC) gemessen. Dazu soll der Patient langsam maximal ausatmen (ERV), danach langsam maximal einatmen (VCin) und schließlich normal weiter atmen. Die Messung kann nun beendet werden. Soll beim gleichen Probanden ein weiterer Versuch durchgeführt werden, muss eine Pause von ca. zehn Minuten eingehalten werden, um das CO-He-Gemisch aus der Lunge auszuwaschen.

2.3.4.2 Messwerte

Die Parameter werden automatisch berechnet und mit Soll- und Istwert am Bildschirm

dargestellt. In die Auswertung gingen die Parameter TLCO, TLCO%, TLCO_{korr} (Transferfaktor absolut, als Prozent vom Sollwert und auf Standard-Alveolarvolumen korrigiert), der Krogh-Faktor KCO (Transferfaktor bezogen auf die Alveolarvolumeneinheit) und das Alveolarvolumen VA ein. Auch die spirometrischen Parameter VT=Atemzugvolumen, BF=Atemfrequenz und MV=Atemminutenvolumen ($MV=VT \times BF/\text{min}$) wurden in der Auswertung berücksichtigt. Die alveoläre Ventilation (entsprechend dem Atemzugvolumen minus Totraumvolumen) beeinflusst die CO-Abnahme in der Atemluft und damit den Messwert des Transferfaktors (Horstman et al. 2010).

2.3.5 Auswertung der Messergebnisse

Kollektive

Alle drei Kollektive (gesunde Kontrollen und Patienten mit obstruktiver bzw. restriktiver Lungenerkrankung) wurden hinsichtlich demografischer Parameter (Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index BMI) aufgeschlüsselt. Für jede Größe wurden Mittelwerte bzw. Mediane innerhalb der einzelnen Kollektive berechnet und Signifikanzen der festgestellten Unterschiede ermittelt.

Rebreath-Messungen, Steady-State-Messungen und Bodyplethysmographie

In den drei Verfahren wurden für alle erfassten Parameter die Messdaten pro Gruppe gemittelt und die Gruppenunterschiede auf Signifikanz untersucht. Anschließend wurde der Einfluss diagnostischer und demographischer Parameter auf die Messwerte geprüft (univariate Analyse). Mittels multipler linearer Regression wurden primäre Einflüsse auf die jeweilige Messung (Prädiktoren) ermittelt.

Vergleich Rebreath - Steady-State-Messungen

Für den Vergleich Rebreath- und Steady-State-Messungen wurden zunächst Signifikanzen der Messwertunterschiede im Gesamtkollektiv ermittelt. Anschließend wurde die Korrelation korrespondierender Messwerte in den drei Gruppen untersucht.

Abhängigkeit der Messwertunterschiede mittels Rebreath- und Steady-State-Verfahren

Die Messwertunterschiede der Diffusionskapazität mittels Rebreath- und Steady-State-Verfahren wurden mit den Diagnosen und demografischen Parametern in Beziehung

gesetzt. Anschließend wurde auch die Abhängigkeit der Messwertunterschiede von den Parametern der Rebreath- und Steady-State-Messung geprüft. Aus diesen Untersuchungen sollte ermittelt werden, welche Faktoren vorwiegend für die Messwertunterschiede verantwortlich sind.

Beziehung zwischen Rebreath-/Steady-State-Messungen und Spirometrie/ Bodyplethysmographie

Zunächst wurden Korrelationen zwischen den Messparametern der jeweiligen Diffusionsmessung einerseits und den Messparametern der Bodyplethysmographie andererseits ermittelt. Dieser Vergleich wurde sowohl für das Gesamtkollektiv als auch getrennt für Patienten (als ein Kollektiv) und für Probanden durchgeführt. Anschließend wurden mittels multipler Regression diejenigen Größen aus der Bodyplethysmographie ermittelt, die den stärksten Zusammenhang zu den Messwerten von Diffusionskapazität/Transferfaktor und deren Unterschied zeigten.

Multivariate Beziehungen zur Diffusionskapazität/Korrektur der Rebreath-Messwerte

Mittels multipler Regression wurden aus Diagnose, demografischen Einflüssen, den Rebreath-Messungen und der Bodyplethysmographie Prädiktoren für die Steady-State-Messungen ermittelt. Mithilfe der Prädiktoren wurde eine Schätzformel erstellt, die es erlaubt, den TLCO-Messwert aus der Rebreath-Messung an den DLCO-Messwert aus der Steady-State-Messung optimal anzunähern.

2.3.6 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde das Statistikprogramm MEDAS (Firma Grund in Margetshöchheim) und für grafische Darstellungen ebenfalls das Programm MEDAS (Firma Grund in Margetshöchheim) verwendet. Folgende statistische Verfahren sind zur Beschreibung der Ergebnisse angewandt worden:

- Im U-Test nach Mann und Whitney wurden kontinuierliche Werte von zwei Gruppen untersucht, wenn eine Gaußsche Normalverteilung nicht gegeben war.
- Die Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis ersetzte den U-Test, wenn mehr als zwei Gruppen zu vergleichen waren.

- In der Kendallschen Rangkorrelation wurde die gegenseitige Abhängigkeit von zwei kontinuierlichen Werten geprüft. Sie ist die Methode der Wahl, wenn man keine Gaußsche Normalverteilung annehmen kann und die Werte viele Rangbindungen (gleiche Werte) aufweisen.
- In der Spearmanschen Rangkorrelation wurde (durch die Bildung von Rangpaarzahlen) geprüft, ob zwei Größen gleiche oder gegensinnige Tendenzen aufweisen. Der Test wird vor allem dann verwendet, wenn wenige Rangbindungen ohne Gaußsche Normalverteilung vorhanden waren.
- Im Wilcoxon-Test wurde geprüft, ob sich zwei abhängige Stichproben in ihrer zentralen Tendenz unterscheiden. Er wird verwendet, wenn die Differenzwerte nicht normalverteilt oder symmetrisch verteilt sind.
- Die lineare Regressionsanalyse wurde verwendet, um eine abhängige Variable mit Hilfe einer oder mehrerer unabhängigen Variablen vorauszusagen.

Für jeden Test wurde vom Programm ein p-Wert berechnet und damit die Signifikanz ermittelt. Bei einem p-Wert $p < 0,050$ wurden die beobachteten Zusammenhänge als unterschiedlich bzw. als signifikant eingestuft.

3. Ergebnisse

3.1 Kollektive

Von den 64 untersuchten Personen litten 18 an obstruktiven Lungenerkrankungen, 21 an restriktiven Ventilationsstörungen und 25 waren lungengesunde Kontrollen (Tab. 3).

Abb. 1 stellt die Verteilung der untersuchten Personen nach Diagnose dar.

Tabelle 3: Anzahl und Prozentsatz der untersuchten Personen nach Diagnose

Diagnose	Anzahl	%
gesunde Kontrollpersonen	25	39.06 %
obstruktive Lungenerkrankungen	18	28.13 %
restriktive Lungenerkrankungen	21	32.81 %
Gesamt	64	100.00 %

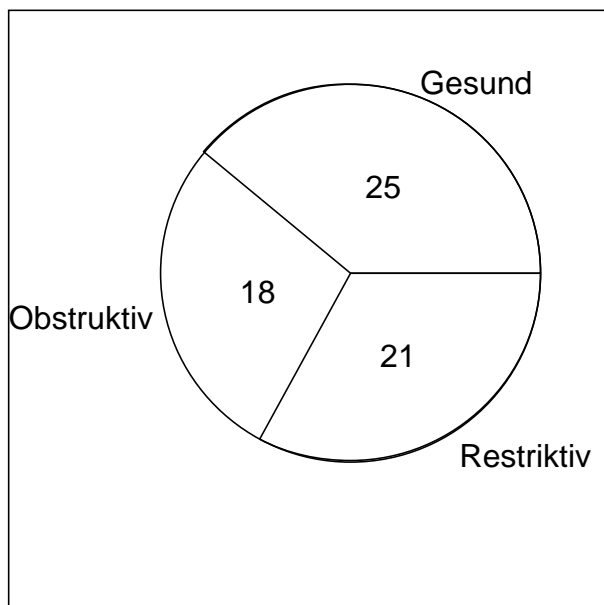


Abbildung 1: Verteilung der Patienten und Probanden nach Diagnose

3.1.1 Demografische Parameter

Die untersuchten Personen waren je zur Hälfte männlich und weiblich. Sie waren im Mittel 45.9 ± 16.5 Jahre alt, die jüngste 15, die älteste 75 Jahre. Da die Verteilung des Alters signifikant von einer Gaußverteilung abweicht, sei hier zusätzlich der Median der Alterswerte angegeben: Median = 51.5 Jahre mit einem 68%-Konfidenzintervall (CI) der Altersgruppe von 25 bis 62 Jahren.

3.1.1.1 Diagnose im Verhältnis zu Alter und Geschlecht

Das Kollektiv der Probanden war signifikant jünger als das der Patienten ($p < 0.000005$ aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis), auch waren weibliche Probanden deutlich jünger als männliche. Bei den Patienten fand sich insgesamt kein Altersunterschied nach Geschlechtern. Unter den Patienten waren diejenigen mit obstruktiven Lungenerkrankungen – sowohl männliche als auch weibliche - signifikant älter als die mit restriktiven Erkrankungen, mit einem stärker ausgeprägten Altersunterschied bei den männlichen Patienten (Abb. 2).

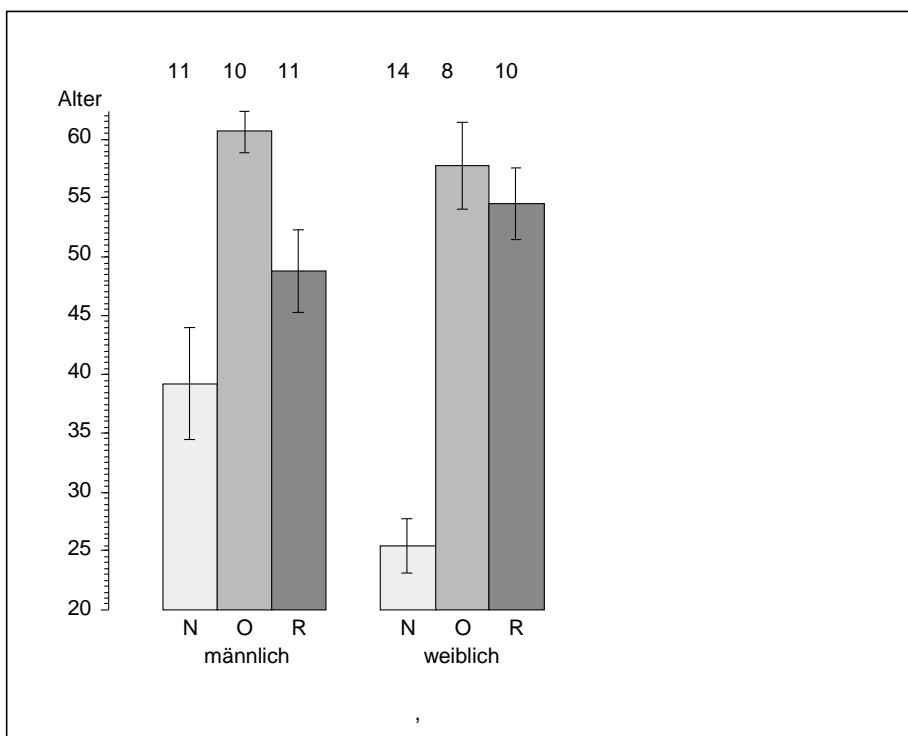


Abbildung 2: Altersverteilung nach Diagnose und Geschlecht

Mittelwerte mit Standardabweichung. N = gesunde Kontrollpersonen, O = Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen, R = Patienten mit restriktiven Lungenerkrankungen

3.1.1.2 Diagnose im Verhältnis zum Body-Mass-Index (BMI) und Geschlecht

Die Probanden hatten im Mittel einen signifikant niedrigeren BMI als die Patienten ($p=0.0014$ in der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis), wobei am schlanksten die weiblichen Probanden waren. Bei den Patienten fand sich bezüglich des BMI insgesamt kein Unterschied zwischen den Geschlechtern. Nach Diagnosen aufgeschlüsselt, zeigte es sich jedoch, dass männliche Patienten mit obstruktiven Erkrankungen einen niedrigeren BMI hatten als die mit restriktiven Erkrankungen. Bei den weiblichen Patienten verhielt es sich umgekehrt: Hier waren die mit restriktiven Erkrankungen schlanker (Abb. 3).

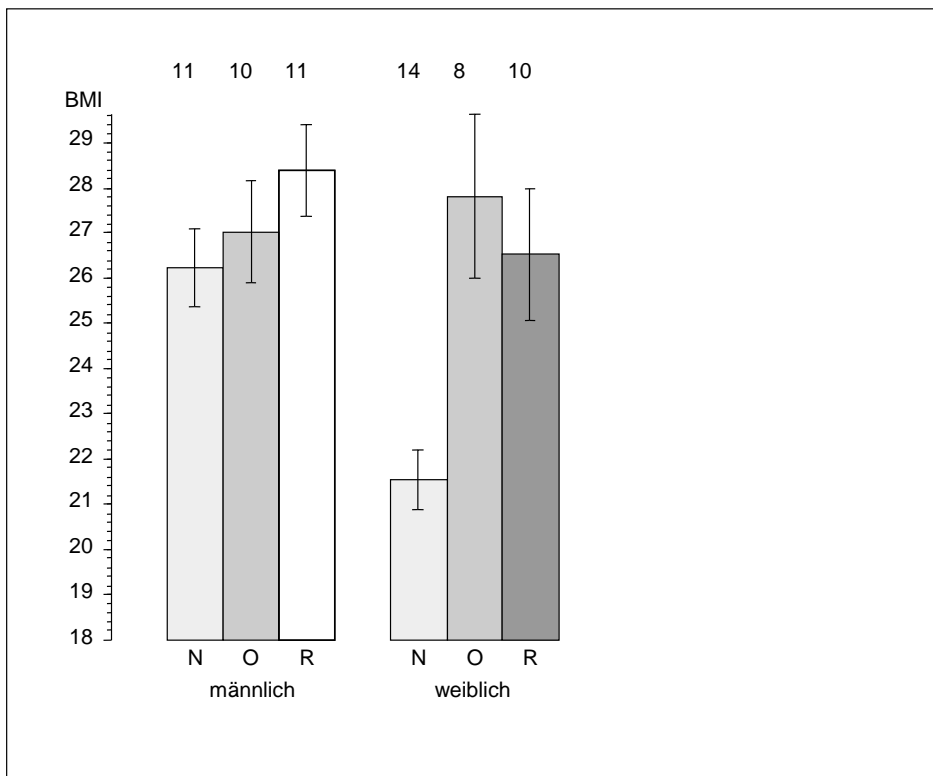


Abbildung 3: Abbildung 3. BMI nach Diagnose und Geschlecht

Mittelwerte mit Standardabweichung. N = gesunde Kontrollpersonen, O = Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen, R = Patienten mit restriktiven Lungenerkrankungen

3.1.1.3 Geschlecht, Alter und BMI

Bei den untersuchten Männern fand sich kein Zusammenhang zwischen Alter und BMI. Demgegenüber fand sich bei den Frauen eine deutliche Korrelation der beiden Parameter: Die älteren Frauen hatten deutlich höhere BMI-Werte als die jüngeren ($\tau = 0.35$, $p = 0.0055^{**}$ in der Kendallschen Rangkorrelation).

3.1.1.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend lassen sich die untersuchten Kollektive wie folgt charakterisieren:

- Das Probandenkollektiv ist signifikant jünger als das Patientenkollektiv und hat einen signifikant niedrigeren BMI. Innerhalb des Probandenkollektivs sind weibliche Testpersonen signifikant jünger und schlanker als männliche.
- Patienten mit obstruktiven Erkrankungen sind signifikant älter als die mit restriktiven Erkrankungen.
- Männliche obstruktiv Erkrankte haben einen niedrigeren BMI als männliche restriktiv Erkrankte. Bei den Patientinnen ist es umgekehrt.
- Im Gesamtkollektiv nimmt bei den Frauen, nicht aber bei den Männern, der BMI mit dem Alter zu.

Dies bedeutet, dass die untersuchten Kollektive sich in ihrer Alterszusammensetzung und hinsichtlich ihrer gemittelten BMI unterscheiden, dazu kommen geschlechtsspezifische Effekte. Da die untersuchten demografischen Faktoren einen Einfluss auf die Diffusionskapazität haben, müssen sie in der Interpretation der Messwerte berücksichtigt werden.

3.2 Rebreath-Messungen

Tabelle 4 zeigt die Messungen des Rebreath-Gerätes für das Gesamtkollektiv. Die Diffusionswerte zeigen für alle Parameter außer für die Diffusionskapazität als Prozentwert vom Soll (TLCO%Soll) eine starke Abweichung von einer Gaußverteilung, daher ist neben dem Mittelwert auch der Median mit seinem Konfidenzintervall angegeben (Tab. 4)

Tabelle 4.: Messungen verschiedener Parameter der Ventilation und Diffusion mittels Rebreath-Methode

RB-Gerät	n	MW	ST	Median	68%-CI	
TLCO [mmol/min/kPa]	64	2.895	1.016	2.755	1.870	3.680
TLCO %Soll [mmol/min/kPa]	64	77.770	15.048	78.500	60.608	94.565
TLCO korr. [mmol/min/kPa]	64	2.476	0.678	2.510	1.880	3.215
KCO [mmol/min/kPa/L]	64	0.790	0.360	0.740	0.477	1.120
VA [ml]	64	3.229	1.026	3.113	2.339	3.965
VT [ml]	64	0.857	0.243	0.782	0.672	1.065
BF [1/min]	64	18.602	4.467	18.150	14.659	23.351
MV [ml/min]	64	15.629	5.248	14.310	11.740	18.792

MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, 68%-CI = 68%-Konfidenzenintervall des Medians. TLCO = CO-Diffusionskapazität absolut [mmol/min/kPa], TLCO%Soll=% des Sollwertes [mmol/min/kPa], TLCO-korr.=TLCO korrigiert auf den Hb- Wert [mmol/min/kPa], KCO = Krogh-Faktor = TLCO bezogen auf Alveolarvolumeneinheit, entsprechend $KCO=TLCO/VA$ [mmol/min/kPa], VA = Alveolarvolumen [ml], VT = Atemzugvolumen [ml], BF = Atemfrequenz [1/min], MV = Atemminutenvolumen [ml/min]

3.2.1 Diagnose und Rebreath-Messungen

Zwischen den untersuchten Kollektiven zeigten sich signifikante Unterschiede für folgende Parameter (Tab. 5):

- TLCO (Diffusionskapazität als Absolutwert)
- KCO (Krogh-Faktor als Diffusionskapazität bezogen auf Alveolarvolumen-Einheit)
- VA (Alveolarvolumen)

TLCO

Wie zu erwarten, war der gemittelte Wert TLCO bei den lungengesunden Probanden signifikant höher als bei den Patienten ($p=0.034$ im U-Test nach Mann und Whitney). Die niedrigsten TLCO-Werte hatten erwartungsgemäß die restriktiv Erkrankten, doch war der Unterschied zu den obstruktiv Erkrankten nicht signifikant ($p=0.059$ im U-Test nach Mann und Whitney).

KCOc

Bei obstruktiv Erkrankten zeigte sich der Krogh-Faktor signifikant niedriger als bei restriktiv Erkrankten ($p=0.02$ aus dem U-Test nach Mann und Whitney), die Kontrollen lagen dazwischen.

VA

Bei dem Alveolarvolumen, das in umgekehrtem Verhältnis in die Berechnung des Krogh-Faktors eingeht, war erwartungsgemäß das Gegenteil zu beobachten: Bei obstruktiv Erkrankten waren die Werte signifikant höher als bei restriktiv Erkrankten ($p=0.0012$ im U-Test nach Mann und Whitney), während die Kontrollen dazwischen lagen. (Abb. 4)

Die bezüglich des Hämoglobinwertes korrigierte Diffusionskapazität $TLCO_{\text{korr}}$ und der Transferfaktor ausgedrückt als Prozent vom Sollwert $TLCO\%$ zeigten keine signifikanten gruppenspezifischen Unterschiede.

Tabelle 5: Diagnose und Rebreath-Messwerte

Diagnose	n	MW	ST	p
		TLCO-RB [mmol/min/kPa]		
normale Kontrollpersonen	25	3.23400	1.117792	
obstruktive Lungenerkrankungen	18	2.95444	0.977634	0.020*
restriktive Lungenerkrankungen	21	2.44048	0.759345	
		TLCO-RB % [% d. Sollwert]		
normale Kontrollpersonen	25	79.5708	10.0617	
obstruktive Lungenerkrankungen	18	75.7385	15.8295	0.77
restriktive Lungenerkrankungen	21	76.9300	19.4655	
		VT [ml]		
normale Kontrollpersonen	25	0.83780	0.286610	
obstruktive Lungenerkrankungen	18	0.91167	0.250627	0.11
restriktive Lungenerkrankungen	21	0.83352	0.174781	
		BF [min-1]		
normale Kontrollpersonen	25	18.2756	4.11103	
obstruktive Lungenerkrankungen	18	18.6000	5.07368	0.91
restriktive Lungenerkrankungen	21	18.9924	4.51723	
		MV [l/min]		
normale Kontrollpersonen	25	15.4740	7.10047	
obstruktive Lungenerkrankungen	18	16.1911	3.84860	0.35
restriktive Lungenerkrankungen	21	15.3324	3.64308	

MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. TLCO = Transferfaktor für CO [mmol/min/kPa], TLCO % = Transferfaktor für CO in % des Sollwerts, VT = Atemzugvolumen [ml], BF = Atemfrequenz [min-1], MV = Atemminutenvolumen [l/min]. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis

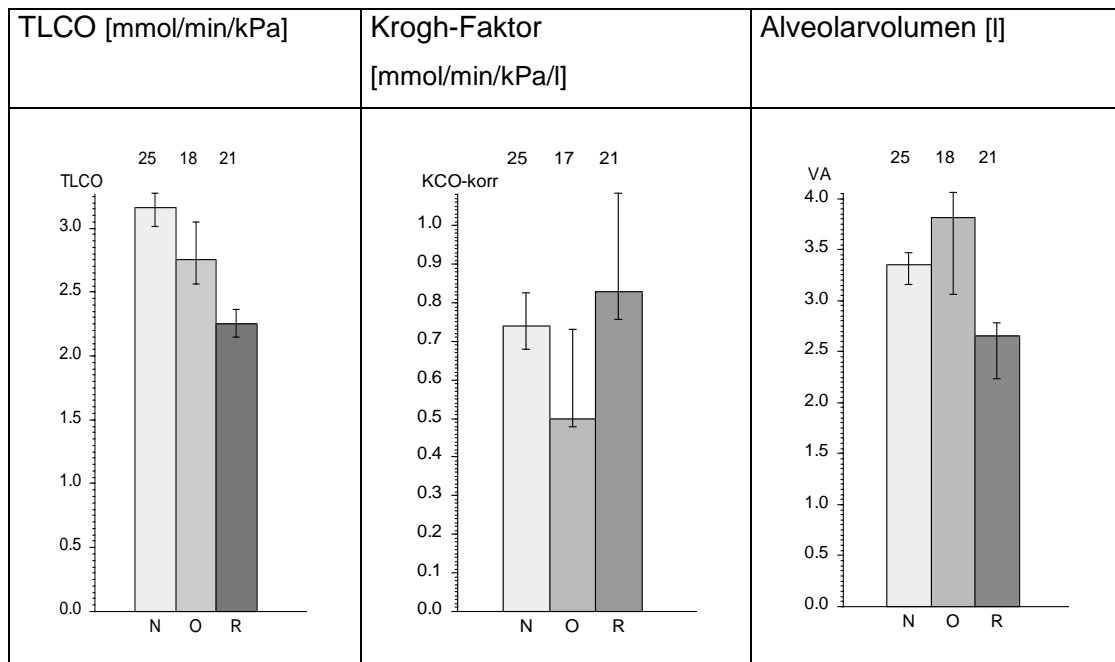


Abbildung 4: Diagnose und Rebreat-Messwerte

Median mit 68%-Konfidenzintervall von TLCO = CO-Diffusionskapazität[mmol/min/kPa], KCO = Krogh-Faktor = TLCO bezogen auf Alveolarvolumeneinheit, entsprechend $KCO = TLCO/VA$ [mmol/min/kPa/l], VA = Alveolarvolumen [ml]. N = gesunde Kontrollpersonen, O = Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen, R = Patienten mit restriktiven Lungenerkrankungen

3.2.2 Demografie und Rebreat-Messungen

Geschlecht

Im Gesamtkollektiv zeigte sich erwartungsgemäß für die Männer ein signifikant größeres Alveolarvolumen VA als für die Frauen ($p=0.04$ aus dem U-Test nach Mann und Whitney). Besonders ausgeprägt war der Unterschied bei den Probanden ($p=0.026$ im U-Test nach Mann und Whitney).

Alter

Im Gesamtkollektiv, nicht jedoch bei den Kontrollen, nahmen TLCO und der Krogh-Faktor KCO mit dem Alter signifikant ab (Tab. 6).

BMI

Der Absolutwert des Transferfaktors zeigte keine signifikante Abhängigkeit vom BMI. Im Gesamtkollektiv nahmen jedoch TLCO_{korr.} und KCO mit dem BMI der Probanden signifikant zu. Bei den Kontrollen fand sich diese Korrelation nur für TLCO_{korr.} wieder. (Tab. 7)

Tabelle 6: Alter und Messungen mittels Rebreath-Methode, für das Gesamtkollektiv und für Kontrollen

	Korrelation mit dem Alter					
	alle Untersuchten			nur die 25 Kontrollen		
	n	tau	p	n	tau	p
TLCO [mmol/min/kPa]	64	-0.2197	0.010 *	25	-0.2385	0.095
TLCO %Soll [mmol/min/kPa]	64	-0.1263	0.17	25	-0.1190	0.42
TLCO korr. [mmol/min/kPa]	64	-0.1665	0.065	25	-0.2627	0.072
KCO [mmol/min/kPa/ L]	64	-0.2305	0.0076**	25	-0.2401	0.092
VA-rb [ml]	64	0.0627	0.46	25	0.2279	0.11
VT [ml]	64	0.0361	0.67	25	-0.1327	0.35
BF [1/min]	64	0.0552	0.52	25	0.0646	0.65
MV [ml/min]	64	0.0482	0.57	25	-0.0714	0.62

TLCO= CO-Diffusionskapazität[mmol/min/kPa], TLCO%Soll [%] =TLCO, % des Sollwert pro Alveolarvolumen-Einheit, TLCOkorr.= TLCO korrigiert auf den Hb- Wert [mmol/min/kPa], KCO = Krogh-Faktor = TLCO bezogen auf Alveolarvolumeneinheit, entsprechend KCO=TLCO/VA [mmol/min/kPa], VA = Alveolarvolumen [ml], VT = Atemzugvolumen [ml], BF= Atemfrequenz[1/min], MV= Atemminutenvolumen[ml/min]. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation

Tabelle 7: Body Mass Index (BMI) und Messungen mittels Rebreath-Methode, für das Gesamtkollektiv und für Kontrollen

	Korrelation mit dem BMI					
	alle Untersuchten			nur die 25 Kontrollen		
	n	tau	p	n	tau	p
TLCO [mmol/min/kPa]	64	-0.0194	0.82	25	-0.0469	0.74
TLCO %Soll [mmol/min/kPa]	64	0.0998	0.27	25	-0.1460	0.32
TLCO korr. [mmol/min/kPa]	64	0.2371	0.0086**	25	0.2947	0.044 *
KCO [mmol/min/kPa/l]	64	0.3089	0.0003***	25	0.1079	0.45
VA-rb [ml]	64	-0.1564	0.068	25	0.1572	0.27
VT [ml]	64	0.1480	0.084	25	0.0903	0.53
BF [1/min]	64	-0.0258	0.76	25	0.0301	0.83
MV [ml/min]	64	0.0537	0.53	25	0.0167	0.91

TLCO= CO-Diffusionskapazität [mmol/min/kPa], TLCO%Soll [%] =TLCO, % des Sollwert pro Alveolarvolumen-Einheit, TLCOkorr.=TLCO korrigiert auf den Hb- Wert[mmol/min/kPa], KCO = Krogh-Faktor = TLCO bezogen auf Alveolarvolumeneinheit, entsprechend KCO=TLCO/VA [mmol/min/kPa], VA = Alveolarvolumen [ml], VT = Atemzugvolumen [ml], BF= Atemfrequenz[1/min], MV= Atemminutenvolumen[ml/min]. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation

3.2.3 Ermittlung von Prädiktoren

Da auf einige der Rebreath-Messungen mehrere demographische und diagnostische Faktoren einwirken, sind mittels multipler linearer Regression die primären Einflüsse (Prädiktoren) auf die jeweilige Messung ermittelt worden. (Tab. 8)

Es fanden sich folgende Zusammenhänge:

- Die Diffusionskapazität TLCO hing allein von der Diagnose ab: Restriktive Erkrankungen gingen erwartungsgemäß mit niedrigeren TLCO-Werten einher.

- Die bezüglich des Hämoglobinwertes korrigierte Diffusionskapazität TLCOkorr war allein von demografischen Variablen, insbesondere vom BMI abhängig.
- Der Krogh-Faktor KCO war in erster Linie vom BMI abhängig, ferner vom Alter (negative Beziehung) und von der Diagnose.
- Das Alveolarvolumen VA korrelierte erwartungsgemäß in einer negativen Beziehung signifikant mit restriktiven Erkrankungen, ferner fanden sich Zusammenhänge mit allen demografischen Parametern.

Tabelle 8: Multiple Regression des Einflusses von Diagnose, Alter, Geschlecht und BMI auf Rebreath-Messungen

Kriterium	Prädiktor	β -Gew.	SE(β)	p(β)	r	p
TLCO [mmol/min/kPa]	Restriktiv	-0.3346	0.120	0.0069 **	0.33	0.0069
TLCO korr [mmol/min/kPa]	BMI	0.3755	0.121	0.0028 **	0.50	0.00050
	Alter	-0.3687	0.120	0.0032 **		
	Geschlecht	-0.2269	0.117	0.057		
KCO korr [mmol/min/kPa/l]	BMI	0.6131	0.095	0.00000***	0.73	<0.000005
	Alter	-0.5363	0.095	0.00000***		
	Restriktiv	0.2729	0.092	0.0045 **		
VA [ml]	Restriktiv	-0.4920	0.103	0.00001***	0.66	<0.000005
	Alter	0.3246	0.107	0.0035 **		
	BMI	-0.3436	0.110	0.0028 **		
	Geschlecht	-0.2318	0.104	0.030 *		

TLCO = Diffusionskapazität [mmol/min/kPa], TLCOkorr = TLCO auf den Hb- Wert korrigiert [mmol/min/kPa], KCO = Krogh-Faktor = TLCO bezogen auf Alveolarvolumeneinheit, entsprechend $KCO = TLCO/VA$ [mmol/min/kPa], VA = Alveolarvolumen [ml], TLCO und Alveolarvolumen sind logarithmiert und von KCOkorr wurde die Wurzel verwendet, um einer Gaußverteilung näher zu kommen. „Restriktiv“ ist eine Codierung 0 = Kontrolle oder obstruktive Lungenerkrankung, 1 = restriktive Lungenerkrankung. Der Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen wurde ebenfalls eingebracht, war aber nie signifikant. TLCO%Soll ist nicht aufgeführt, da keine signifikanten Prädiktoren gefunden wurden. r ist die Korrelation der Schätzgleichung mit dem Kriterium, p die zugehörige Signifikanz

3.3 Steady-State-Messungen

Tabelle 9 zeigt die Messungen des Steady-State-Gerätes für das Gesamtkollektiv. VT und BF und MV weichen signifikant von einer Gaußschen Normalverteilung ab, daher ist zusätzlich der Median angegeben.

Tabelle 9: Messungen verschiedener Parameter der Ventilation und Diffusion mittels Steady-State-Methode

SS-Maschine	n	MW	ST	Median	68%-CI	
DLCO [mmol/min/kPa]	64	5.592	1.792	5.590	3.769	7.320
DLCO% [DLCO in% des Sollwertes]	64	87.850	25.535	85.600	64.498	111.521
VT [ml]	64	0.820	0.385	0.740	0.550	1.080
BF [1/min]	64	23.794	6.836	22.275	19.427	29.073
MV [ml /min]	64	19.078	5.006	18.215	14.309	23.242

MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, 68%-CI = 68%-Konfidenzenintervall des Medians. DLCO= Transferfaktor für CO[mmol/min/kPa], DLCO% [%] = DLCO in % des Sollwertes, VT = Atemzugvolumen[ml], BF= Atemfrequenz[min^{-1}], MV= Atemminutenvolumen [ml /min]

3.3.1 Diagnose und Steady-State-Messungen

Signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven fanden sich für

- DLCO (absolute Diffusionskapazität)
- VT (Atemzugvolumen)
- BF (Atemfrequenz)

DLCO

Die Diffusionskapazität war bei den Probanden wie erwartet signifikant höher als bei den Patienten, wobei die Messwerte DLCO und DLCO% zugleich auch die Lungengesundheit der Probanden bestätigten. Zwischen den beiden Patientengruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 10).

BF und VT

Die Atemfrequenz BF war bei den Probanden signifikant höher als bei den Patienten. Das Atemzugvolumen VT war bei den obstruktiv Erkrankten am größten, mit einem signifikanten Unterschied zu Kontrollen und restriktiv Erkrankten. Der Wert für die Kontrollen lag nur geringfügig höher als der Wert für die restriktiv Erkrankten. Das Atemminutenvolumen, das bei der Steady-State-Messung relevant für den Messwert der Diffusionskapazität ist, zeigte keine signifikanten gruppenspezifischen Unterschiede (Tab. 10).

Tabelle 10: Diagnose und Steady-State-Messwerte

Diagnose	n	MW	ST	p
		DLCO [mmol/min/kPa]		
normale Kontrollpersonen	25	6.64680	1.633429	
obstruktive Lungenerkrankungen	18	4.76444	1.616522	0.00047** *
restriktive Lungenerkrankungen	21	5.04524	1.539791	
		DLCO % [% des Sollwerts]		
normale Kontrollpersonen	25	92.4280	24.3847	
obstruktive Lungenerkrankungen	18	86.2667	31.3794	0.34
restriktive Lungenerkrankungen	21	83.7571	21.3853	
		VT [ml]		
normale Kontrollpersonen	25	0.70520	0.268640	
obstruktive Lungenerkrankungen	18	0.97278	0.585499	0.023 *
restriktive Lungenerkrankungen	21	0.82714	0.227511	
		BF [min-1]		
normale Kontrollpersonen	25	26.6312	7.68118	
obstruktive Lungenerkrankungen	18	21.9156	7.03355	0.039 *
restriktive Lungenerkrankungen	21	22.0271	4.22503	
		MV [l/min]		
normale Kontrollpersonen	25	18.1964	5.42649	
obstruktive Lungenerkrankungen	18	19.8939	4.22895	0.34
restriktive Lungenerkrankungen	21	19.4271	5.16705	

MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. DLCO = Transferfaktor für CO [mmol/min/kPa], DLCO % = Transferfaktor für CO in % des Sollwerts, VT = Atemzugvolumen [ml], BF = Atemfrequenz [min-1], MV = Atemminutenvolumen [l/min]. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis

3.3.2 Demografie und Steady-State-Messungen

Geschlecht

Es zeigten sich folgende Einflüsse:

DLCO war bei männlichen Kollektiven gegenüber den weiblichen tendenziell erhöht (v. a. bei den Probanden), aber die Unterschiede sind nicht signifikant ($p=0.36$ im U-Test nach Mann und Whitney) DLCO% (relativer Transferfaktor) zeigte insgesamt keinen Unterschied für Männer und Frauen. Die Aufschlüsselung der Kollektive nach Diagnosen zeigte jedoch einen deutlichen Geschlechterunterschied: Unter den Männern war DLCO% bei den gesunden Kontrollen mit Abstand am höchsten, unter den Frauen bei den Probandinnen am niedrigsten (Ergebnis nicht gezeigt).

Alter

Für die Diffusionskapazität DLCO fand sich im Gesamtkollektiv, nicht jedoch allein bei den Kontrollen, eine signifikante negative Korrelation mit dem Alter ($p=0.0003$ in der Kendallschen Rangkorrelation).

Body-Mass-Index (BMI)

Die relative, auf den Sollwert bezogene Diffusionskapazität DLCO% zeigte eine signifikante positive Korrelation mit dem BMI. Dies ist überraschend, denn der Sollwert berücksichtigt bereits anthropometrische Größen. Dementsprechend sollte der auf den Sollwert bezogene Wert der Diffusionskapazität unabhängig von demografischen Größen sein.

3.3.3 Ermittlung von Prädiktoren

Da die Diffusionskapazität sowohl mit demografischen Parametern als auch mit den Diagnosen zusammenhing, wurden mittels multipler Regression die primären Einflüsse (Prädiktoren) ermittelt. Es zeigte sich, dass DLCO vor allem mit der Lungenerkrankung korrelierte (negative Korrelation), unabhängig davon, ob diese obstruktiv oder restriktiv war. Ferner zeigte sich eine positive Korrelation mit dem BMI.

DLCO% wurde, wie es aus den univariaten Beziehungen zu erwarten war, in erster Linie vom BMI beeinflusst, gefolgt von Lungenerkrankung und Alter (Tab. 11)

Tabelle 11: Multiple Regression des Einflusses von Diagnose, Alter, Geschlecht und BMI auf die Messwerte der Diffusion im Steady State Verfahren

Kriterium	Prädiktor	β -Gew.	SE(β)	p(β)	r	p
DLCO [mmol/min/kPa]	Patient	-0.6043	0.130	0.00002***	0.54	0.00002** *
	BMI	0.2920	0.130	0.028*		
DLCO% [DLCO in % des Sollwertes]	BMI	0.3939	0.129	0.0034 **	0.44	0.0046**
	Patient	-0.5257	0.151	0.00092***		
	Alter	0.2931	0.140	0.040 *		
VT [ml]	Patient	-0.5341	0.135	0.00021***	0.48	0.00033** *
	BMI	0.2821	0.135	0.041 *		
BF [1/min]	Patient	-0.3435	0.119	0.0055 **	0.34	0.0055**
MV [ml /min]	Geschlecht	-0.2409	0.123	0.055	0.24	0.055

DLCO= Transferfaktor für CO [mmol/min/kPa], DLCO% = % des Sollwerts des Transferfaktors für CO. VT = Atemzugvolumen [ml], BF = Atemfrequenz [1/min], MV = Atemminutenvolumen [ml /min]. VT und MV sind logarithmiert und von BF wurde die Kubikwurzel verwendet, um einer Gaußverteilung näher zu kommen. „Patient“ ist eine Codierung 0 = Kontrolle, 1 = alle Patienten. Der Unterschied zwischen obstruktiver und restriktiver Lungenerkrankung wurde ebenfalls eingebracht, war aber nie signifikant. r ist die Korrelation der Schätzgleichung mit dem Kriterium, p die zugehörige Signifikanz.

3.4 Vergleich Rebreath- Steady-State-Messungen

Im Vergleich der beiden Messverfahren korrelierten die Ergebnisse zwar moderat miteinander, doch nicht so gut, wie es für die Messung der gleichen physiologischen Größe zu erwarten wäre. Die schwächste signifikante Korrelation zeigten TLCO% und DLCO% (Tab. 12)

Tabelle 12: Korrelation der Messwerte mittels der beiden Verfahren

Steady-State gegen Rebreath	n	rho	p
DLCO gegen TLCO [mmol/min/kPa]	64	0.5031	<0.00005***
DLCO% gegen TLCO% [in % des Sollwertes]	64	0.3380	0.010*
VT [ml]	64	0.5138	<0.00005***
BF [1/min]	64	0.6559	<0.00005***
MV [ml /min]	64	0.6942	<0.00005***

DLCO/TLCO= CO-Diffusionskapazität (Transferfaktor) für CO, DLCO steht für die Steady-State-Messung, TLCO für die Rebreath-Messung, beides als Absolutwert und als % vom Sollwert, VT = Atemzugvolumen [ml], BF = Atemfrequenz [1/min], MV = Atemminutenvolumen [ml /min]. rho und p aus der Spearmanschen Rangkorrelation.

Unterschiede zwischen den Messungen

Mit dem Steady-State-Verfahren wurde die Diffusionskapazität signifikant und wesentlich höher gemessen als mittels Rebreath-Verfahren (Tab. 13). Der Wert DLCO war für alle Patienten und Probanden höher als der Wert TLCO.

Tabelle 13: Vergleich der Messungen der beiden Geräte

	Geräte	n	MW	ST	Differenz		p
					MW	ST	
DLCO [mmol/min/kPa]	SS	64	5.592	1.792	2.697	1.533	<0.000005***
TLCO [mmol/min/kPa]	RB		2.895	1.016			
DLCO% [in % des Sollwertes]	SS	64	89.816	23.634	12.046	23.256	0.00041***
TLCO% [in % des Sollwertes]	RB		77.770	15.048			
VT [ml]	SS	64	0.820	0.385	-0.037	0.333	0.030*
	RB		0.857	0.243			
BF [1/min]	SS	64	23.794	6.836	5.192	5.615	<0.000005***
	RB		18.602	4.467			
MV [ml /min]	SS	64	19.078	5.006	3.448	4.626	<0.000005***
	RB		15.629	5.248			

SS = Steady State, RB= Rebreath. VT = Atemzugvolumen [ml], BF = Atemfrequenz [1/min], MV = Atemminutenvolumen [ml /min], TLCO = CO-Diffusionskapazität für Rebreath [mmol/min/kPa], DLCO = CO-Diffusionskapazität für Steady- State [mmol/min/kPa] MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus dem Wilcoxon-Test.

Auch der Wert DLCO% war insgesamt signifikant höher als TLCO%. Zudem waren die Korrelationen von TLCO% und DLCO% diagnoseabhängig (Abb. 5). Der eigentlich zu erwartende Zusammenhang zwischen den zwei Messgrößen zeigte sich nur bei den lungenkranken Patienten, nicht aber bei den Kontrollpersonen (Abb. 5: Regressionsgerade für die Kontrollen steigt nicht an).

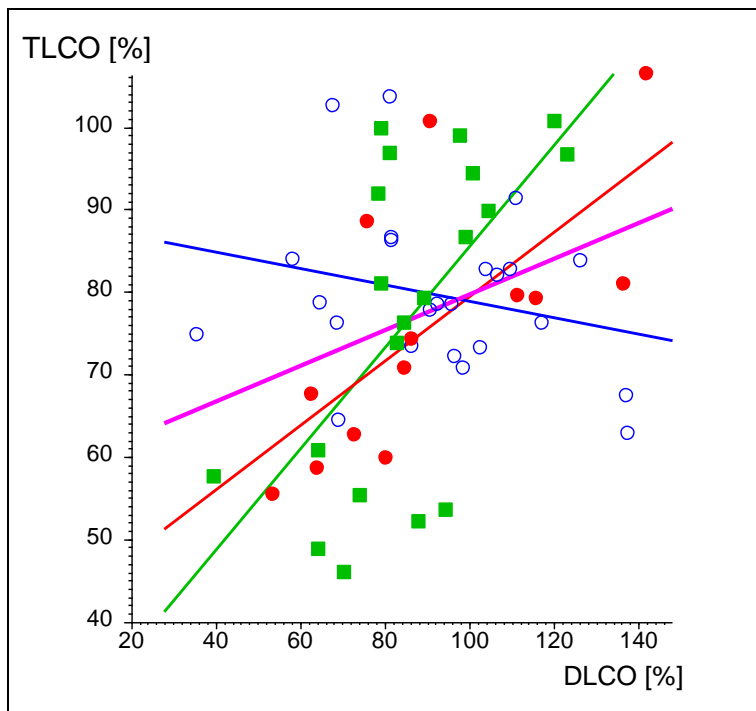


Abbildung 5: Vergleich der Korrelation DCO%/TLCO% in den Diagnosegruppen

DLCO% = Diffusionskapazität mittels Steady-State-Methode, TLCO% = Diffusionskapazität mittels Rebreath-Methode, beide als % des Sollwerts. ○ = Kontrollen, ● = obstruktive Lungenerkrankungen, ■ = restriktive Lungenerkrankungen. Die dicke lila Linie ist die gemeinsame Regressionsgerade aller drei Gruppen, die drei Linien in den Gruppenfarben sind die Regressionsgeraden der jeweiligen Gruppe.

3.5 Abweichung der Messwerte Rebreath/Steady-State

3.5.1 Diagnose und Messwertunterschied

Der Messwertunterschied der Diffusionskapazität mittels Steady-State- und Rebreath-Verfahren war je nach Diagnose unterschiedlich. Bei den obstruktiv erkrankten Patienten war der Unterschied am kleinsten, bei den Kontrollen am größten (Tab. 14).

Tabelle 14: Unterschied der Messwerte und Diagnose

	Differenz der Diffusionskapazität mittels SS und RB			
Diagnose	n	MW	ST	p
Kontrollen	25	3.41280	1.672133	0.0026 **
Obstruktive LE	18	1.81000	1.432254	
Restriktive LE	21	2.60476	0.973610	

Differenz DLCO – TLCO im Vergleich der drei Diagnosegruppen. LE = Lungenerkrankung. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis auf Gleichheit der drei Differenzwerte.

Dabei ist zu vermerken, dass die Differenz der Messwerte bei allen Untersuchten positiv ist, d.h. DLCO war immer größer als TLCO.

Der Unterschied zwischen den Diffusionskapazitäten als Prozent vom Sollwert (DLCO% – TLCO%) zeigte keinerlei Abhängigkeit von der Diagnose (Ergebnis nicht gezeigt).

3.5.2 Demografie und Messwertunterschied

Von den untersuchten demografischen Parametern beeinflusste allein das Alter die Abweichungen der Messwerte signifikant, und zwar in einer negativen Beziehung: Je älter die Patienten, desto geringer war der Messwertunterschied zwischen DLCO und TLCO. (Ergebnis nicht gezeigt, tau = -0.26, p=0.0025 in der Kendallschen Rangkorrelation).

3.5.3 Rebreathe-Messungen und Messwertunterschied

Eine signifikante, aber niedrige Korrelation des Messwertunterschiedes konnte mit der bezüglich des Hb- Wertes korrigierten Diffusionskapazität TLCOkorr. und mit dem Prozentwert vom Soll TLCO% aufgezeigt werden (Tab. 15).

Tabelle 15: Korrelation der Messwertunterschiede zwischen den beiden Methoden mit dem entsprechenden Messwert der Rebreath-Methode

	Korrelation mit					
	DLCO [mmol/min/kPa] - TLCO [mmol/min/kPa]			DLCO% [% des Sollwerts] - TLCO% [% des Sollwerts]		
RB-Messung	n	tau	p	n	tau	p
TLCO [mmol/min/kPa]	64	0.0239	0.78	57	0.0578	0.53
TLCO% [in % des Sollwertes]	64	0.2324	0.011 *	57	-0.1840	0.043 *
TLCO korr. [mmol/min/kPa]	64	0.2086	0.021 *	57	-0.1184	0.19
KCO [mmol/min/kPa/L]	64	0.3393	0.0001***	57	-0.1411	0.12
VA [ml]	64	-0.1480	0.084	57	0.0671	0.46
VT [ml]	64	-0.1852	0.030 *	57	0.0702	0.44
BF [1/min]	64	-0.0800	0.35	57	0.0865	0.34
MV [ml/min]	64	-0.2102	0.014 *	57	0.1405	0.12

Korrelation der Differenz DLCO – TLCO bzw. der Differenz DLCO%Soll – TLCO%Soll mit den Rebreath-Messungen. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation

TLCO= CO-Diffusionskapazität [mmol/min/kPa], TLCO%Soll [%] =TLCO, % des Sollwert pro Alveolarvolumen-Einheit, TLCOkorr.=TLCO korrigiert auf den Hb- Wert [mmol/min/kPa], KCO = Krogh-Faktor = TLCO bezogen auf Alveolarvolumeneinheit, entsprechend KCO=TLCO/VA [mmol/min/kPa], VA = Alveolarvolumen [ml], VT = Atemzugvolumen [ml], BF= Atemfrequenz[1/min], MV= Atemminutenvolumen [ml/min].

3.5.4 Steady-State-Messungen und Messwertunterschied

In Bezug auf die ursprünglichen Steady-State-Messungen zeigte sich eine deutliche Korrelation des Rebreath/Steady-State-Messwertunterschieds mit der Steady-State-Diffusionskapazität, sowohl als Absolutwert als auch als Prozentwert vom Soll (Tab. 16). Dies bedeutet, dass die Abweichung der Messwerte zwischen den beiden Methoden bei höherem DLCO-Messwert zunimmt.

Tabelle 16: Korrelation der Messwertunterschiede zwischen den beiden Methoden mit dem entsprechenden Messwert der Steady- State- Methode

	Korrelation mit					
	DLCO [mmol/min/kPa] - TLCO [mmol/min/kPa]			DLCO% [% des Sollwerts] - TLCO% [% des Sollwerts]		
SS-Messung	n	tau	p	n	tau	p
DLCO [mmol/min/kPa]	64	0.6667	<0.00005***	57	0.3970	<0.00005** *
DLCO% [in % des Sollwertes]	64	0.5862	<0.00005***	57	0.5952	<0.00005** *
VT [ml]	64	-0.1277	0.14	57	0.0384	0.67
BF [1/min]	64	0.0020	0.98	57	-0.0433	0.63
MV [ml /min]	64	-0.1266	0.14	57	0.1417	0.12

*Korrelation der Differenz DLCO – TLCO bzw. der Differenz DLCO%Soll – TLCO%Soll mit den Steady-State-Messungen. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.
DLCO= Transferfaktor für CO[mmol/min/kPa], DLCO% = % des Sollwerts des Transferfaktors für CO.
VT = Atemzugvolumen [ml] , BF = Atemfrequenz [1/min] , MV = Atemminutenvolumen [ml /min].*

3.6 Spirometrie und Bodyplethysmographie

3.6.1 Diagnose und Spirometrie/ Bodyplethysmographie

Vergleich Kontrollen-Patienten

Die Messwerte der Spirometrie und Bodyplethysmographie bestätigten – wie auch die Diffusionswerte – die Lungengesundheit der Kontrollpersonen. Zwischen Kontrollen und Patienten unterschieden sich die Vitalkapazität sowie die expiratorischen Flusswerte FEV1, MEF50 und MEF25 signifikant, mit den höchsten Werten bei den Kontrollen. Das intrathorakale Gasvolumen ITGV und die totale Lungenkapazität TLC waren nicht signifikant verschieden. Diese beiden Volumina waren gegenüber den Kontrollen bei den obstruktiv Erkrankten vergrößert und bei den restriktiv Erkrankten verkleinert (Tab. 17). Der effektive Atemwegswiderstand war bei den Kontrollen erwartungsgemäß niedriger als bei den Patienten (nicht gezeigt).

Vergleich obstruktiv-restriktiv Erkrankte

Zwischen obstruktiv und restriktiv Erkrankten differierten alle Parameter außer der Vitalkapazität signifikant (Tab. 17).

Tabelle 17: Diagnose und Spirometrie/ Bodyplethysmographie

Diagnose	n	MW	ST		Kontr – LE	obstr - restr	gesamt
		FEV1 [l]					
Kontrollen	25	3.83280	0.663780		<0.000005 *** }	–	<0.000005 ***
obstruktive LE	18	1.71167	0.627921			0.0022**	
restriktive LE	21	2.47714	0.669314				
		MEF 50 [l/sek.]					
Kontrollen	25	4.51320	1.054343		<0.000005 *** }	–	<0.000005 ***
obstruktive LE	18	1.20444	0.882525			0.00005***	
restriktive LE	21	3.22905	1.596236				
		MEF 25 [l/sek.]					
Kontrollen	25	1.99440	0.708249		<0.000005 *** }	–	<0.000005 ***
obstruktive LE	18	0.34188	0.193812			0.00022***	
restriktive LE	21	0.89143	0.606929				
		VCmax [l]					
Kontrollen	25	4.54520	0.917243		<0.000005 *** }	–	0.00001 ***
obstruktive LE	18	3.18333	1.013729			0.84	
restriktive LE	21	3.26190	0.917740				
		ITGV [l]					
Kontrollen	25	3.13040	0.584127		0.32 }	–	0.00083 ***
obstruktive LE	18	3.76444	1.101818			0.00054***	
restriktive LE	21	2.53238	0.792584				
		TLC [l]					
Kontrollen	25	6.09280	1.038226		0.055 }	–	0.0034 **
obstruktive LE	18	6.21056	1.562997			0.015*	
restriktive LE	21	5.03524	1.149072				
		TLC [%]					
Kontrollen	25	101.465	8.6923		0.0051** }	–	0.00008 ***
obstruktive LE	18	102.124	18.8675			0.0018**	
restriktive LE	21	84.092	13.9939				

MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. LE = Lungenerkrankung, obstruktiv und restriktiv gepoolt. VC = Vitalkapazität, FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde [l], MEF = maximaler expiratorischer Fluss [l/sek.], ITGV = intrathorakales Gasvolumen [l], TLC = totale Lungkapazität [l], TLC% = auf die vorhergesagte bezogene Lungkapazität. p gesamt aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis, Kontr – LE und obstr – restr: p aus dem U-Test nach Mann und Whitney

3.6.2 Demografie und Spirometrie/ Bodyplethysmographie

Geschlecht

Im Gesamtkollektiv fanden sich geschlechtsspezifische Unterschiede mit höheren Werten bei den Männern für die statischen Volumina VC, ITGV und TLC. Bei den Kontrollen differierten zusätzlich auch die dynamischen Volumina, ebenfalls mit höheren Werten bei den Männern. Beim Atemwegswiderstand zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (Ergebnisse nicht gezeigt).

Alter

Im Gesamtkollektiv fand sich eine starke negative Altersabhängigkeit der expiratorischen Flusswerte, die jedoch bei den Probanden nur für MEF25 wieder zu finden war. (Tab. 18).

Body-Mass-Index (BMI)

Im Gesamtkollektiv korrelierte nur MEF25 mit dem BMI. Umgekehrt konnte für die Probanden allein eine Korrelation des BMI mit allen statischen und expiratorischen Volumina außer mit MEF25 festgestellt werden (Tab. 19)

Tabelle 18: Korrelation zwischen Alter und Spirometrie/ Bodyplethysmographie für das Gesamtkollektiv und für Kontrollen

Plethysmograph.	Korrelation mit dem Alter					
	alle Untersuchten			nur die 25 Kontrollen		
	n	tau	p	n	tau	p
FEV1 [l]	64	-0.4820	<0.00005***	25	0.0714	0.62
MEF50 [l/sek.]	64	-0.3880	<0.00005***	25	0.1772	0.21
MEF25 [l/sek.]	64	-0.5719	<0.00005***	25	-0.3816	0.0075**
VCmax [l]	64	-0.3261	0.0001***	25	0.2045	0.15
ITGV [l]	64	0.0638	0.46	25	0.2667	0.062
TLC[l]	64	-0.0824	0.34	25	0.2687	0.060
TLC [%]	64	-0.1566	0.067	25	0.0510	0.72

FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde [l], MEF = maximaler expiratorischer Fluss [l/sek.], VC = Vitalkapazität [l], ITGV = intrathorakales Gasvolumen [l], TLC = totale Lungenskapazität [l], TLC% = auf die vorhergesagte bezogene Lungenskapazität, tau aus der Kendallschen Rangkorrelation, p aus dem entsprechenden Test.

Tabelle 19: Korrelation zwischen Body Mass Index (BMI) und Spirometrie/ Bodyplethysmographie, für das Gesamtkollektiv und für Kontrollen

	Korrelation mit dem BMI					
	alle Untersuchten			nur die 25 Kontrollen		
	n	rho/tau	p	n	rho/tau	p
FEV1 [l]	64	-0.1970	0.12	25	0.4621	0.020 *
MEF50 [l/sek.]	64	-0.0429	0.74	25	0.4353	0.030 *
MEF25 [l/sek.]	64	-0.2680	0.035 *	25	-0.2736	0.19
VCmax [l]	64	-0.1546	0.22	25	0.5819	0.0023**
ITGV [l]	64	-0.1556	0.22	25	0.5010	0.011 *
TLC [l]	64	-0.0288	0.82	25	0.5998	0.0015**
TLC [%]	64	-0.2077	0.100	25	0.0758	0.72

FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde [l], MEF = maximaler expiratorischer Fluss [l/sek.], VC = Vitalkapazität [l], ITGV = intrathorakales Gasvolumen [l], TLC = totale Lungkapazität [l], TLC% = auf die vorhergesagte bezogene Lungkapazität. rho aus der Spearmanschen und tau aus der Kendallschen Rangkorrelation, p aus dem entsprechenden Test.

3.6.3 Ermittlung von Prädiktoren

Die konkurrierenden Einflüsse von Diagnose, Alter, Geschlecht und BMI auf die Kriterien der Spirometrie und Bodyplethysmographie wurden durch eine multiple lineare Regression aufgeschlüsselt. Alle spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter – außer MEF25 und TLC – korrelierten primär und hochsignifikant mit der Diagnose (jeweils $p < 0.000005$). Dabei standen erwartungsgemäß FEV1, VC und MEF50 in einer negativen Korrelation mit der Lungenerkrankung, während ITGV in einer positiven Korrelation mit der obstruktiven Erkrankung stand.

3.6.4 Beziehungen Rebreath-Verfahren – Spirometrie/ Bodyplethysmographie

Im Gesamtkollektiv korrelierte die Diffusionskapazität TLCO mit den statischen Volumina der Spirometrie und Bodyplethysmographie (VC, ITGV, TLC) sowie mit FEV1 signifikant (Tab. 20). Bei den Kontrollen allein zeigten sich keine Abhängigkeiten.

Tabelle 20: Korrelation zwischen der mittels Rebreathing- Verfahren bestimmten Diffusionskapazität TLCO und den spirometrischen und bodyplethysmographischen Messwerten

	Korrelation mit TLCO aus Rebreathing					
	alle Untersuchten			nur die 25 Kontrollen		
Spirometrie/ Body-plethysmographie	n	tau	p	n	tau	p
FEV1 [l]	64	0.2563	0.0028**	25	0.1005	0.48
MEF50 [l/sek.]	64	0.0483	0.57	25	0.0973	0.50
MEF25 [l/sek.]	64	0.1003	0.25	25	-0.0034	0.98
VCmax [l]	64	0.3516	<0.00005** *	25	0.0973	0.50
ITGV [l]	64	0.2705	0.0016**	25	0.0640	0.65
TLC [l]	64	0.3560	<0.00005** *	25	0.0469	0.74
TLC [%]	64	0.1925	0.025 *	25	-0.0134	0.93

FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde [l] , MEF = maximaler expiratorischer Fluss [l/sek.], VC = Vitalkapazität [l], ITGV = intrathorakales Gasvolumen [l], TLC = totale Lungkapazität [l], TLC% = auf die vorhergesagte bezogene Lungkapazität. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Für den Prozentwert vom Soll der Diffusionskapazität (TLCO%) fanden sich keine Korrelationen mit den Messwerten aus der Spirometrie und Bodyplethysmographie, weder bei Patienten noch bei Probanden. Das Alveolarvolumen aus den Rebreath-Messungen korrelierte erwartungsgemäß hoch mit den bodyplethysmografisch gemessenen Volumina, mit dem engsten Zusammenhang zum ITGV. Die Zeitkonstante der CO-Abnahme stieg mit der Höhe der Messwerte für FEV1 und die Vitalkapazität an (Ergebnisse nicht gezeigt).

Multiple Regression

Die primären Einflüsse aus Spirometrie und Bodyplethysmographie, Diagnose und demografischen Variablen auf die Rebreath-Messungen, sowie die Unterschiede in den Messwerten der TLCO minus DLCO aus dem Steady- State- Verfahren wurden mittels multipler Regression ermittelt. Die Diffusionskapazität TLCO korrelierte in erster Linie mit der Vitalkapazität aus der Bodyplethysmographie, ferner in einer negativen Bezie-

lung mit der restriktiven Lungenerkrankung. TLCO% als Prozentwert vom Soll zeigte sich weiterhin ausschließlich von demografischen Parametern (Geschlecht, BMI) abhängig (Tab. 21)

Tabelle 21: Multiple Regression des Einflusses von Diagnose, Demografie und Spirometrie/ Bodyplethysmographie auf die Diffusionskapazität TLCO

Kriterium	Prädiktor	β -Gew.	SE(β)	p(β)	r	p
TLCO [mmol/min/kPa]	VCmax	0.3026	0.132	0.025 *	0.43	0.0021**
	restriktiv	-0.2251	0.132	0.093		
TLCO% [in % des Sollwertes]	Geschlecht	0.3182	0.120	0.010 *	0.35	0.019*
	BMI	0.2681	0.120	0.029 *		
TLCO-Abw	FEV1	0.5857	0.103	<0.000005***	0.59	<0.000005* **
TLCO%-Abw	Geschlecht	-0.4727	0.121	0.00024***	0.39	0.018
	%TLC	0.3816	0.121	0.0025 **		
	ITGV	-0.3405	0.119	0.0059 **		

TLCO[mmol/min/kPa] = CO-Diffusionskapazität, TLCO% = TLCO bezogen auf den Sollwert, TLCO-Abw = Unterschied der Messung mittels Rebreath- und Steady-State-Verfahren, TLCO%-Abw = Differenz der auf den Sollwert bezogenen TLCO-Werte nach RB und SS.

Aus der Tabelle oben ist zudem ersichtlich, dass der Messwertunterschied zwischen den beiden Messverfahren (TLCO-Abw.) unter Berücksichtigung aller Einflüsse allein mit der Einsekundenkapazität FEV1 korrelierte.

3.6.5 Beziehungen Steady-State-Verfahren – Spirometrie/ Bodyplethysmographie

Im Gesamtkollektiv korrelierte die Diffusionskapazität DLCO aus den Steady-State-Messungen primär mit den dynamischen Volumina FEV1, MEF 50 und MEF 25 sowie mit der Vitalkapazität (Tab. 22).

Tabelle 22: Korrelation zwischen dem Transferfaktor DLCO und spirometrischen/plethysmographischen Messwerten

Plethysmogr.	alle Untersuchten			nur die 25 Kontrollen		
	n	rho	p	n	rho	p
FEV1 [l]	64	0.6455	<0.00005** *	25	0.4082	0.043 *
MEF50 [l/sek.]	64	0.5074	<0.00005** *	25	0.4403	0.028 *
MEF25 [l/sek.]	64	0.5218	<0.00005** *	25	0.2482	0.23
VCmax [l]	64	0.5057	<0.00005** *	25	0.3414	0.095
ITGV [l]	64	0.0372	0.77	25	0.0374	0.86
TLC [l]	64	0.2543	0.043 *	25	0.2643	0.20
TLC [%]	64	0.1542	0.22	25	0.1066	0.61

FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen nach 1 Sekunde [l], MEF = maximaler expiratorischer Fluss [l/sek.], VC = Vitalkapazität [l], ITGV = intrathorakales Gasvolumen [l], TLC = totale Lungkapazität [l], TLC% = auf die vorhergesagte bezogene Lungkapazität. rho und p aus der Spearmanschen Rangkorrelation.

Nach Diagnosen und demografischen Effekten aufgeschlüsselt, zeigte die multiple Regressionsanalyse weiterhin, dass die Steady-State-Diffusionskapazität primär mit FEV1 zusammenhing (Ergebnis nicht gezeigt).

3.7 Multivariate Beziehungen zur Diffusionskapazität/Korrektur der Rebreath-Messwerte

Mittels multipler Regression aus Diagnose, demografischen Werten, den Messungen des Rebreath-Gerätes und der Spirometrie und Bodyplethysmographie wurden Prädiktoren für die Steady-State-Messungen ermittelt (Tab. 23). Mithilfe der Prädiktoren wurde schließlich die optimale Schätzung für die CO-Diffusionskapazität, wie sie das Steady-State-Gerät misst, gewonnen.

Tabelle 23: Multiple Regression des Einflusses aller vorhandenen Prädiktoren auf Steady-State-Messungen

Kriterium	Prädiktor	β -Gew.	SE(β)	p(β)	r	p
DLCO	FEV1	0.5847	0.117	<0.000005***	0.76	<0.000005***
	TLCO	0.3211	0.117	0.0078 **		
DLCO%	TLCO%	0.3701	0.102	0.00061***	0.61	<0.000005***
	FEV1	0.6166	0.142	0.00006***		
	Alter	0.4384	0.142	0.0031 **		

Korrelation der Steady-State-Parameter DLCO und DLCO% mit Rebreath-Messungen, korrigiert durch Diagnose, demografische Faktoren und spirometrisch/plethysmographisch gemessene Parameter.

3.7.1 Beziehung DLCO-TLCO

Aus der Tabelle 23 oben ist ersichtlich, dass der Absolutwert DLCO des CO-Transferfaktors, wie ihn die Steady-State-Maschine maß, primär mit FEV1 und nur zweitrangig mit dem Diffusionswert TLCO der Rebreath-Gerätes korrelierte. Die Berechnung von DLCO aus TLCO lässt sich daher durch Hinzunahme von FEV1 wesentlich verbessern. Die Korrelation des Schätzwertes mit dem realen DLCO-Wert betrug $r = 0.76$ ($p < 0.00005$).

Die Schätzformel aus der multiplen Regression stellt sich wie folgt dar:

$$DLCO = 1.2968 + 0.9514 \times FEV1 + 0.5662 \times TLCO_{RB}$$

Die folgenden zwei Abbildungen zeigen die Verteilung der Messwertpaare DLCO-TLCO aus Steady-State- und Rebreath-Messungen bezogen auf die Linie der Gleichheit vor (Abb. 6) bzw. nach Korrektur (Abb. 7).

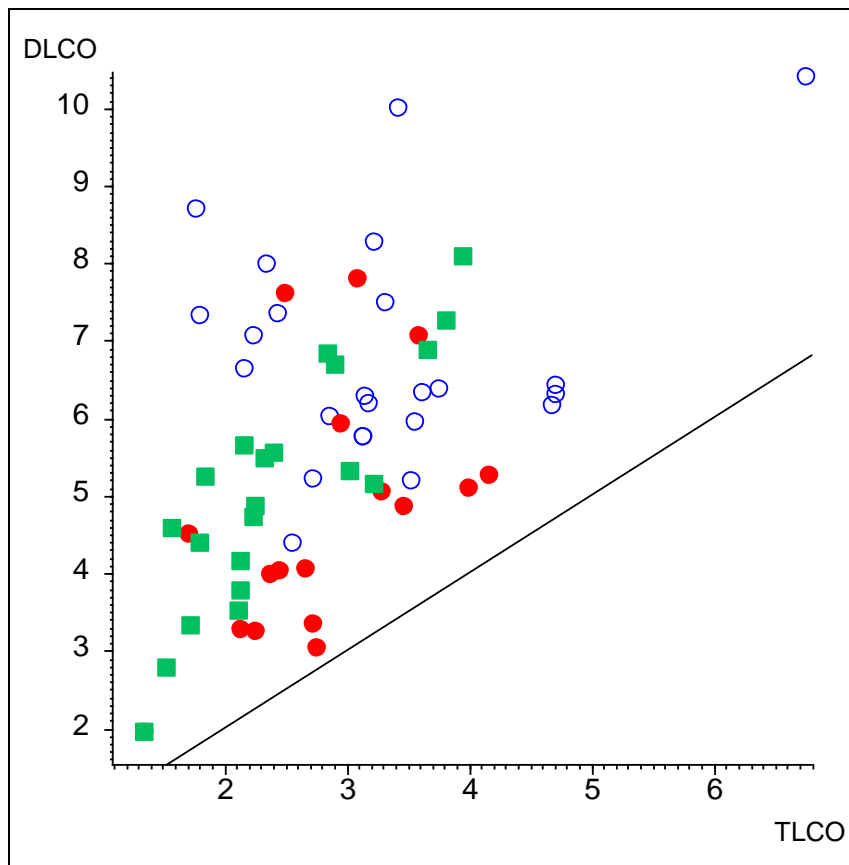


Abbildung 6: Zusammenhang der Messungen TLCO mit der Rebreath- Methode und DLCO mit der Steady- State- Methode

Die schräge Linie ist die Linie der Gleichheit. Punkte über der Linie stellen Messwertpaare dar, bei denen TLCO kleiner ist als DLCO. Der umgekehrte Fall kommt nicht vor, unter der Linie liegt kein Punkt. Die Punkte sind gemäß der Diagnose markiert, ○ = Kontrollen, ● = Obstruktive Lungenerkrankungen, ■ = Restriktive Lungenerkrankungen. n = 64.

Man erkennt die ungünstige Verteilung der Messwertpaare. In allen Messungen ist TLCO kleiner als DLCO. Zu erkennen ist weiterhin, dass die am weitesten von der Linie entfernten Punkte, die den größten Unterschied der Messwerte darstellen, zu Kontrollpersonen gehören. Dass der Messwertunterschied bei den Kontrollpersonen am größten ist, erklärt sich wohl dadurch, dass diese Gruppe einerseits die höchsten DLCO-Messwerte aufwies (Kap. 3.3.1) und andererseits für hohe DLCO-Messwerte ein größerer Messwertunterschied Rebreath/Steady-State aufgezeigt wurde (Kap. 3.5.4).

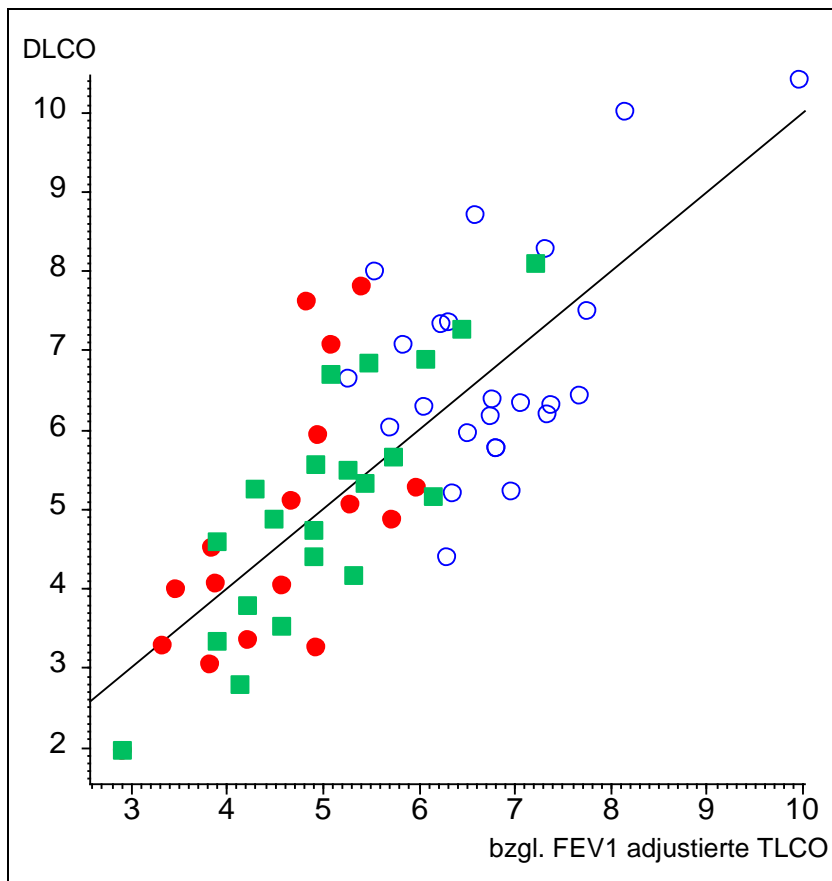


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen real gemessener DLCO nach der Steady- State- Methode und der nach FEV1 adjustierten Messungen TLCO mit der Rebreath-Methode

Die schräge Linie ist die Linie der Gleichheit. Punkte über der Linie stellen Messwertpaare dar, bei denen der korrigierte TLCO kleiner ist als DLCO, Punkte unter der Linie entsprechen Messwertpaaren, bei denen der korrigierte TLCO-Wert größer ist als DLCO. Die Punkte sind gemäß der Diagnose markiert, ○ = Kontrollen, ● = Obstruktive Lungenerkrankungen, ■ = Restriktive Lungenerkrankungen. n = 64.

Im Vergleich zu Abbildung 6 wird auf Abbildung 7 deutlich, dass die Verteilung der Messwertpaare DLCO-FEV1 adjustierte TLCO in Bezug auf die Linie der Gleichheit durch die Korrektur von TLCO nach FEV1 viel günstiger geworden ist.

3.7.2 Beziehung DLCO%-TLCO%

Der Prozentwert vom Soll der Diffusionskapazität DLCO% korrelierte in erster Linie mit dem entsprechenden Wert TLCO% nach der Rebreath-Methode. Die Näherung von TLCO% an DLCO% kann durch Hinzunahme von FEV1 und Lebensalter verbessert werden. Die Korrelation des Schätzwertes mit dem realen Wert DLCO% betrug $r = 0.61$ ($p < 0.00005$).

Die Schätzformel für DLCO% stellt sich wie folgt dar:

$$\text{DLCO\%} = -20.44 + 0.4664 \times \text{TLCO\%} + 14.297 \times \text{FEV1} + 0.6795 \times \text{Alter}$$

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen die Verteilung der Messwertpaare DLCO%-TLCO% aus Rebreathe- und Steady-State-Messungen bezogen auf die Linie der Gleichheit vor (Abb. 8) bzw. nach Korrektur (Abb. 9).

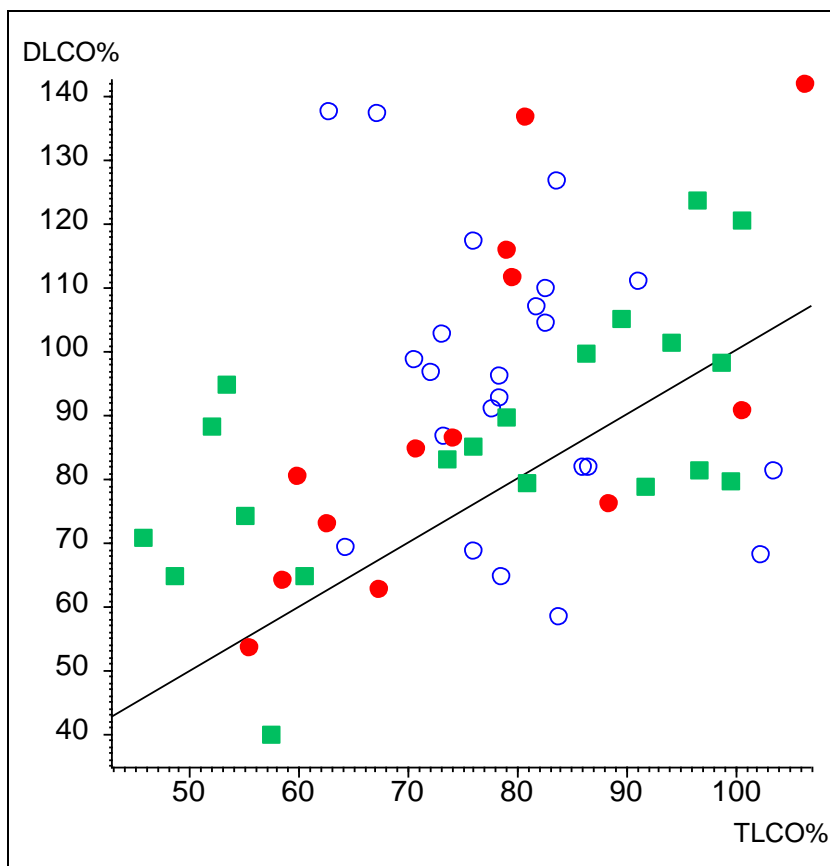


Abbildung 8: Zusammenhang der Messungen TLCO% mit der Rebreathe-Methode und DLCO% mit der Steady- State- Methode

Die schräge Linie ist die Linie der Gleichheit. Punkte über der Linie stellen Messwertpaare dar, bei denen TLCO% kleiner ist als DLCO%. Punkte unter der Linie entsprechen Messwertpaaren bei denen der korrigierte TLCO%-Wert größer ist als DLCO%. Die Punkte sind gemäß der Diagnose markiert, \circ = Kontrollen, \bullet = Obstruktive Lungenerkrankungen, \blacksquare = Restriktive Lungenerkrankungen $n = 64$.

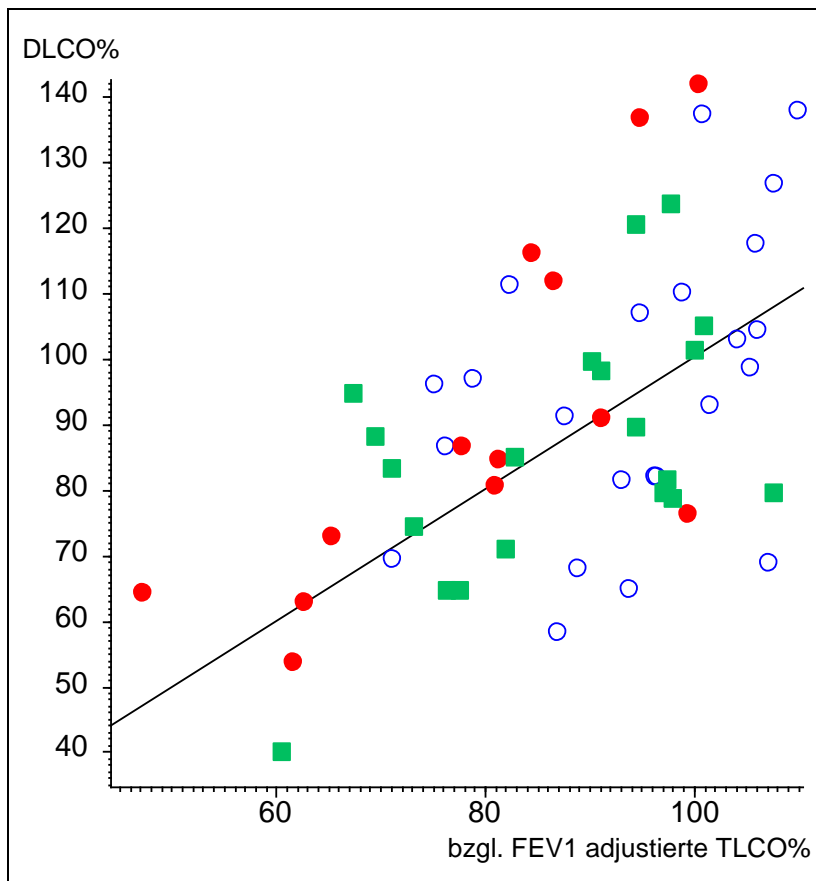


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen real gemessener DLCO% nach der Steady- State- Methode und der nach FEV1 adjustierten Messungen TLCO% mit der Rebreath-Methode

Die schräge Linie ist die Linie der Gleichheit. Punkte über der Linie stellen Messwertpaare dar, bei denen der korrigierte TLCO%-Wert kleiner ist als DLCO%, Punkte unter der Linie entsprechen Messwertpaaren, bei denen der korrigierte TLCO%-Wert größer ist als DLCO%. Die Punkte sind gemäß der Diagnose markiert, ○ = Kontrollen, ● = Obstruktive Lungenerkrankungen, ■ = Restriktive Lungenerkrankungen. n = 64.

Man erkennt aus den beiden Abbildungen, dass die Streuung der Messwertpaare DLCO%- FEV1 adjustierte TLCO% bezogen auf die Linie der Gleichheit durch die Korrektur von TLCO% nach FEV1 und Alter abnimmt. Der korrigierende Effekt ist jedoch nicht so stark ausgeprägt wie bei den Parametern DLCO/TLCO. Dies spiegelt sich auch im niedrigeren Korrelationskoeffizienten für bzgl. FEV1 korrigierten Wert und realen Wert wider ($r = 0,76$ für DLCO/TLCO und $r = 0,61$ für DLCO%/TLCO%).

4. Diskussion

Die Diffusionskapazität der Lunge, hier gemessen als Transferfaktor für CO ist ein wichtiger Lungenfunktionsparameter, der bei interstitiellen Lungenerkrankungen und bei vielen weiteren Lungenfunktionsstörungen diagnostische Relevanz aufweist. In den vergangenen Jahrzehnten ist eine Vielzahl von Verfahren zur Bestimmung des Transferfaktors entwickelt worden, wobei jede Methode ihre eigenen Vor- und Nachteile hat. Das weltweit allgemein akzeptierte Messverfahren ist die Single-breath-Methode, die für eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse standardisiert wurde. Für Patienten, welche die hierbei erforderlichen Atemmanöver nicht vollbringen können, stehen als alternative Messverfahren die Steady-State- und die Rebreath-Methode zur Verfügung. In der jüngeren Literatur wird in solchen Fällen, speziell auch bei jüngeren Kindern, das Rebreath-Verfahren als Methode der Wahl empfohlen (Horstman et al. 2010).

4.1 Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Diffusionskapazitäts-Messwerte aus einem validierten Steady-State-Verfahren mit den Messwerten einer neu entwickelten Rebreath-Maschine verglichen, um auf diese Weise die Alltagstauglichkeit des neuen Gerätes zu prüfen. Dabei wurde von einer direkten Vergleichbarkeit der Messwerte der beiden Messverfahren ausgegangen. Diese Annahme begründet sich auf der Tatsache, dass mit beiden Verfahren die Messung auf dem Niveau der funktionellen Residualkapazität (FRC) erfolgt. Anders verhält es sich an dieser Stelle mit dem Single-Breath-Verfahren: Hier wird die Messung bei dem höheren Volumen der totalen Lungenkapazität (TLC) durchgeführt, womit ein anderer physiologischer Effekt erfasst wird (Horstman et al. 2010). Aus der Literatur ist bekannt, dass die Werte für den Transferfaktor, die mittels Single-Breath-Verfahren einerseits und Rebreathing/Steady-State andererseits gemessen werden, numerisch nicht vergleichbar sind. In vielen älteren Arbeiten zur Rebreathing- und Steady-State-Messung wurde dieser direkte Vergleich verschiedentlich versucht, man erhielt jedoch sehr widersprüchliche Ergebnisse (Jäger-Info 1996). Für einen Vergleich Rebreathing und Steady-State, wie es in dieser Arbeit vorgenommen wurde, konnten in der Literatur keine Referenzdaten gefunden werden.

4.2 Kollektive

Die untersuchten Kollektive umfassten gesunde Testpersonen und Patienten mit obstruktiven und restriktiven Lungenerkrankungen. Die einzelnen Diagnosegruppen waren relativ klein, bestehend aus 18 bis 25 Probanden. Der geringe Umfang der Untersuchungsgruppen könnte sich nachteilig auf die Aussagekraft der Ergebnisse auswirken. Aufgrund der geringen Probandenzahlen ergab sich für die untersuchten demografischen Parameter vielfach keine Gaußsche Normalverteilung der Werte. Diesem Aspekt wurde durch die Verwendung entsprechender statistischer Auswertungsmethoden Rechnung getragen (Kap. 2.3.6).

Es ist bekannt, dass die Diffusionskapazität der Lunge unter anderem durch anthropometrische Parameter wie Geschlecht, Alter und Körpergröße beeinflusst wird (DGAUM-Leitlinie 2008). Um den Einfluss dieser Faktoren auf die Messwerte zu erfassen, wurden die Probandengruppen hinsichtlich ihrer demografischen Zusammensetzung charakterisiert. Neben Geschlecht und Alter wurde der Body-Mass-Index (BMI) festgehalten, der neben der Körpergröße auch das Körpergewicht mit berücksichtigt. Es hat sich gezeigt, dass die untersuchten Kollektive bezüglich Alter und BMI differierten und sich darüber hinaus geschlechtsspezifische Korrelationen zu diesen Parametern ergaben.

4.3 Einfluss der Diagnose auf die Diffusionskapazität

Erwartungsgemäß wurden mit beiden Maschinen die höchsten Werte der Diffusionskapazität für die lungengesunden Probanden gemessen, mit signifikanten Unterschieden zu den Patientengruppen. Zwischen den Patientengruppen waren die Messwertunterschiede nicht signifikant, doch waren die niedrigsten Werte bei den Patienten mit restriktiver Lungenerkrankung zu finden (Kap. 3.2.1). Diese Befunde stehen im Einklang mit dem allgemein in der Literatur zu findenden Hinweis, dass der Transferfaktor der Lunge für CO insbesondere bei restriktiver Atemwegserkrankung, zum Teil aber auch bei obstruktiver Erkrankung erniedrigt ist (Kramme 2002; Horstman et al. 2010).

In der Rebreath-Messung war der Krogh-Faktor KCO, definiert als Diffusionskapazität bezogen auf die Alveolarvolumen-Einheit, bei obstruktiv Erkrankten signifikant niedriger als bei restriktiv Erkrankten, während die Kontrollen dazwischen lagen. Gleichzeitig

konnte gezeigt werden, dass es sich mit den Alveolarvolumina umgekehrt verhielt: Hier waren die höchsten Werte bei den obstruktiv Erkrankten und die niedrigsten bei den restriktiv Erkrankten zu finden, mit den Kontrollen abermals dazwischen (Kap. 3.2.1). Dieser Befund bestätigt die vielfach aufgezeigte umgekehrte Relation zwischen Alveolarvolumen und Krogh-Faktor (Stam et al. 1994; Horstman et al. 2010).

4.4 Einfluss demografischer Faktoren auf die Diffusionskapazität

Geschlecht

Der Transferfaktor der Lunge für CO ist in hohem Maße von der Lungengröße (entsprechend dem Alveolarvolumen) abhängig und somit bei Frauen niedriger als bei Männern vergleichbarer Größe und vergleichbaren Alters (Hughes et al. 2003). Dies bestätigte sich im Wesentlichen in den Messungen der Verfahren: Mit beiden Verfahren wurden bei Männern höhere Werte für den Transferfaktor gemessen als für Frauen – dies galt insbesondere für die gesunden Kontrollen - allerdings waren die Unterschiede nicht signifikant. In den Rebreath-Messungen wurde, wie erwartet, für Männer ein signifikant größeres Alveolarvolumen aufgezeigt. Auch hier war der Unterschied bei den gesunden Probanden am stärksten ausgeprägt (Kap. 3.2.2).

Für den Krogh-Faktor ergab sich in dieser Messreihe kein geschlechtsspezifischer Unterschied. Dies war auch nicht zu erwarten, zumal der Krogh-Faktor einen vom Gesamtvolumen der Lunge unabhängigen Wert darstellt.

Alter

Beide Messverfahren zeigten eine altersbedingte Abnahme des CO-Transferfaktors nur für die Patienten, nicht jedoch für die Kontrollen auf (Kap. 3.2.2). Normalerweise müsste unabhängig von der Lungengesundheit eine altersbedingte Abnahme der Diffusionskapazität zu beobachten sein (Cotes et al. 1993; MacIntyre et al. 2005). Dass es hier nicht der Fall war, beruht höchstwahrscheinlich auf der Zusammensetzung der Kontrollgruppe: Die gesunden Probanden waren deutlich jünger als die Patienten (MW=31,5 Jahre vs. 59,3 Jahre bei den obstruktiv und 51,5 Jahre bei den restriktiv Erkrankten), so dass der „Alterseffekt“ hier wohl nicht zum Tragen kam.

BMI

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Messwerten für den CO-Transferfaktor einerseits und dem BMI andererseits konnte mit beiden Verfahren nicht festgestellt werden. Allerdings stieg der Krogh-Faktor (KCO) in der Rebreath-Messung beim Gesamtkollektiv, nicht aber bei den Kontrollen hochsignifikant mit dem BMI an ($\tau=0,3089$, $p=0,0003$ in der Kendallschen Rangkorrelation). Gleichzeitig fand sich hier eine negative Korrelation zwischen BMI und Alveolarvolumen (Kap. 3.2.2). Da das Kollektiv der Probanden wesentlich schlanker war als das der Patienten, dürften diese Effekte durch den höheren BMI der Patienten zum Tragen kommen.

Dennoch steht dieser Befund in einzelnen Aspekten im Einklang mit den Ergebnissen einer Studie, die bei adipösen Patienten, nicht aber bei Kontrollen erniedrigte Alveolarvolumina und erhöhte KCO-Werte (bezogen auf Standard-Referenzwerte) feststellte (Enache et al. 2011). Allerdings war bei diesen Patienten auch die Diffusionskapazität leicht vermindert. Eine andere Studie wiederum fand einen Zusammenhang zwischen Adipositas und erhöhten Werten für die Diffusionskapazität (Saydain et al. 2004), so dass die Befunde widersprüchlich bleiben.

4.5 Prädiktoren für die Diffusionskapazität

Aus den diagnostischen und demografischen Einflüssen auf die Messungen der beiden Geräte zur Bestimmung der Diffusionskapazität wurden mittels multipler linearer Regression primäre Einflüsse (unabhängige Prädiktoren) auf die untersuchten Parameter ermittelt. Es zeigte sich, dass der Messwert für den CO-Transferfaktor bei beiden Verfahren primär mit der Diagnose korrelierte, während ein Zusammenhang mit demografischen Parametern gar nicht (Rebreathing) oder nur zweitrangig (Steady-State) festzustellen war. Die mit dem Rebreath-Verfahren ermittelten Diffusionswerte waren nur bei den restriktiven Lungenerkrankungen erniedrigt (Kap. 3.2.3). Hingegen waren die mit dem Steady-State-Verfahren gemessenen Werte sowohl bei restriktiver als auch bei obstruktiver Lungenerkrankung eingeschränkt. Zudem zeigte sich bei den Steady-State-Messungen auch ein signifikanter Einfluss des BMI auf den Transferfaktor, und zwar in einer positiven Korrelation (Kap. 3.3.3).

Generell zeigte sich bei beiden Verfahren ein starker Einfluss des BMI auf einige der

untersuchten Parameter. So waren die auf das Alveolarvolumen (Standard bzw. Messwert) bezogenen Werte TLCOkorr bzw. Krogh-Faktor in den Rebreath-Messungen und der Wert DLCO% (Prozentwert vom Soll) in der Steady-State-Messung primär vom BMI abhängig. Diese Befunde legen eine stärkere Berücksichtigung der Körpermasse als Einflussgröße auf Diffusionskapazitätsmessungen nahe.

4.6 Sollwertkritik

Sollwerte für die Diffusionskapazität errechnen sich mittels Formeln, die den Einfluss demografischer Faktoren wie Geschlecht, Alter und Körpergröße auf den individuellen Messwert berücksichtigen. Die auf die Sollwerte bezogenen Messwerte sollten daher keine Abhängigkeit von anthropometrischen Parametern aufweisen. Dennoch sind in dieser Arbeit bei verschiedenen Messparametern diesbezüglich signifikante Zusammenhänge aufgetreten. So zeigte die relative, auf den Sollwert bezogene Steady-State-Diffusionskapazität DLCO% sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei den Kontrollen eine signifikante positive Korrelation zum BMI. (Kap. 3.3.2). Damit ist DLCO% ein eher kritisch zu bewertender Parameter, wenn es um die Interpretation der Messwerte geht. Auch für einen weiteren auf Standardwerte korrigierten Parameter, TLCOkorr (Diffusionskapazität bezogen auf den Hb- Wert), konnten für Kranke und Gesunde signifikante Abhängigkeiten vom BMI festgestellt werden (Kap. 3.2.2). Möglicherweise wäre eine Nachjustierung der Sollwerte unter Berücksichtigung des BMI angebracht.

4.7 Vergleich Rebreath- – Steady-State-Messungen

Die Messwerte für die Diffusionskapazität mittels Rebreath- und Steady-State-Verfahren korrelierten wider Erwarten nicht so gut miteinander, wie es für die Bestimmung der gleichen physiologischen Größe anzunehmen wäre ($\rho=0,5031$, $p<0,00005$ in der Spearmanschen Rangkorrelation). Die Messwerte des Steady-State-Geräts waren deutlich und statistisch signifikant höher als die des Rebreath-Geräts, und zwar für jede einzelne Testperson (Kap. 3.4). Möglicherweise ist dies auf einen methodischen Fehler zurückzuführen, der bei einem der Verfahren konsequent aufgetreten ist. Denkbar ist jedoch auch, dass die Unterschiede dadurch zustande kamen, dass die angewandten Verfahren nicht gleichermaßen anfällig gegen etwaige Störfaktoren (z. B. Ventilations- und Diffusionsinhomogenitäten) sind.

Auch die Diffusionskapazität ausgedrückt in Prozent des Sollwerts war bei der Steady-State-Messung (DLCO%) in allen Kollektiven deutlich höher als bei der Rebreath-Messung (TLCO%). Für gesunde Kontrollen etwa lag der Wert DLCO% gemittelt bei 92,42, während für TLCO% nur 79,5 gemessen wurde. In der Literatur werden – zumal für Single-breath-Messungen – Werte über 80% vom Soll als normal angesehen (AWMF-Leitlinie 2010). Damit wären die gemessenen TLCO%-Werte im Mittel unterhalb des Referenzbereiches zu niedrig. Die DLCO%-Werte, die im Mittel für alle drei Gruppen über 80% lagen, fallen allerdings überraschend hoch aus (Kap.3.3.2). Dementsprechend fand sich in der Spearmanschen Rangkorrelation nur ein schwacher Zusammenhang zwischen den Messwerten TLCO% und DLCO% ($\rho=0,33$, $p=0,010$). Zudem war die Korrelation nur in den Patientenkollektiven nachweisbar, bei den Kontrollen war kein Zusammenhang auszumachen (Kap. 3.4 und Abb. 5). Daraus ist zu schließen, dass die Prozentwerte vom Soll TLCO% und DLCO%, die üblicherweise für die Interpretation der gemessenen Absolutwerte herangezogen werden, eine denkbar schlechte Vergleichbarkeit der beiden Verfahren gewähren.

Interessante Ergebnisse ergab die Betrachtung der Messwertunterschiede mit den beiden Geräten im Hinblick auf Diagnosen und Demografie. So zeigte es sich, dass der Messwertunterschied in der Gruppe der obstruktiv Erkrankten am kleinsten, bei den Kontrollen hingegen am größten war. Zudem nahm der Messwertunterschied mit zunehmendem Alter der Testpersonen ab. Es scheinen demnach neben möglichen technischen oder methodischen Fehlern auch krankheits- oder altersspezifische Effekte für die Messwertabweichungen der beiden Maschinen verantwortlich zu sein.

Beim Vergleich beider Methoden ist zu beachten, dass in jedem Untersuchungsschritt die Steady State Methode als erste durchgeführt wurde. Diese Methode beruht darauf, dass mehrere Minuten ein CO haltiges Gas-Luft-Gemisch in alle Verteilungsräume eingeatmet wird, bis ein Gleichgewicht zwischen CO-Aufnahme und -Abgabe erreicht wird. Bei diesem Verfahren wird die Eigenschaft der Häm-Moleküle genutzt, die Kohlenmonoxid (CO) 220-mal schneller als Sauerstoff (O₂) aus den Lungenkapillaren resorbiert. So ist die Diffusionskapazität aufgrund der physikalischen Eigenschaften für CO geringer als für O₂.

Hierin könnte aber auch ein Störfaktor für die Messwertunterschiede liegen. Um die Messung der DLCO durchführen zu können, wird eine kurzzeitige Konzentration von

CO von etwa 3000 ppm (Cotes et al. 1993) benötigt. Diese starke, wenn auch kurzfristige Belastung, kann dazu führen, dass im Blut mehr CO verbleibt, denn die Halbwertszeit von Kohlenmonoxid beträgt zwischen 3 und 6 Stunden, wobei weitere externe Faktoren eine Rolle spielen. Obwohl eine 30-minütige Pause vor der Rebreath Methode eingehalten wurde, welche dem Auswaschen des CO/He-Gemisches aus der Diffusionsbestimmung diene, ist es möglich, dass dieses nicht vollständig gelang. Bislang liegen hierzu keine Studienergebnisse in der Literatur vor.

4.8 Spirometrie und Bodyplethysmographie

Diffusionskapazitätsmessungen sind nur dann aufschlussreich, wenn sie in Verbindung mit weiteren Lungenfunktionstests wie z.B. die Bodyplethysmographie durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde bei allen Untersuchten neben den Diffusionskapazitätsmessungen eine Spirometrie und Bodyplethysmographie durchgeführt.

4.8.1 Unterschied der Messwerte nach Diagnosen

Die Befunde der Spirometrie und Bodyplethysmographie entsprachen im Wesentlichen den in der Literatur aufgeführten Charakteristika der Messdaten bei Gesunden und bei Patienten mit obstruktiver bzw. restriktiver Ventilationsstörung (AWMF-Leitlinie 2010, Mediendissertation). Vitalkapazität und Einsekundenkapazität FEV1 waren bei den Patienten gegenüber den Kontrollen erniedrigt, während obstruktiv Erkrankte ein höheres intrathorakales Gasvolumen und eine höhere totale Lungenskapazität aufwiesen als Lungengesunde. Bei den restriktiv Erkrankten verhielt es sich mit diesen Parametern umgekehrt. Obstruktiv Erkrankte wiesen gegenüber restriktiv Erkrankten niedrigere dynamische Lungenvolumina und höhere Atemwegswiderstände auf (Kap. 3.6.1).

4.8.2 Unterschied der Messwerte nach demografischen Parametern

Lungenvolumina und Kapazitäten schwanken stark von Mensch zu Mensch je nach Alter, Körpergröße, Geschlecht, Konstitution und Trainingszustand (Despopoulos et al. 2007). Die Vitalkapazität etwa verringert sich mit zunehmendem Lebensalter und steigt mit zunehmender Körpergröße an. Ähnlich verhält es sich auch mit der Einsekundenkapazität, während das Residualvolumen mit dem Alter zunimmt (Ulmer et al 1991). Generell ist das Lungenvolumen bei Männern größer als bei Frauen. Diesen Befunden entsprechend fanden sich auch in der vorliegenden Arbeit im Gesamtkollektiv bei Männern

höhere Werte für die statischen Lungenvolumina, bei den Kontrollen zudem auch für die dynamischen Volumina. Beim Atemwegswiderstand fanden sich, wie auch in der Literatur vermerkt (Matthys et al. 2008), keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Eine starke negative Altersabhängigkeit konnte für die expiratorischen Volumina im Gesamtkollektiv, nicht aber bei den Kontrollen festgestellt werden (Kap. 3.6.2). Die Beschränkung des „Alterseffekts“ auf die Patientenkollektive könnte somit zwar auf die Diagnose zurückzuführen sein, doch gilt es zu berücksichtigen, dass die gesunden Probanden im Schnitt um 20 bzw. fast 30 Jahre jünger waren als die Patientenkollektive und es in dieser Gruppe damit kein ausgeprägtes Altersgefälle gab. Somit könnten sowohl Alter als auch Diagnose für die beobachtete „Altersabhängigkeit“ der expiratorischen Volumina im Gesamtkollektiv verantwortlich sein.

4.8.3 Prädiktoren

Mittels multipler linearer Regression konnte festgestellt werden, dass nahezu alle bodyplethysmografischen Parameter (außer MEF25 und TLC) primär und hochsignifikant mit der Diagnose korrelierten (jeweils $p < 0,000005$). Der Einfluss demografischer Faktoren war nur zweitrangig.

4.9 Diffusionskapazitätsmessungen und Bodyplethysmographie

Aus den Parametern der Spirometrie und Bodyplethysmographie konnten weitere unabhängige Prädiktoren für die Messung der Diffusionskapazität mit den beiden Maschinen gewonnen werden. Die Rebreath-Diffusionskapazität TLCO korrelierte mit dem Parameter FEV1 und den statischen Lungenvolumina aus der Spirometrie und Bodyplethysmographie, während die Steady-State-Diffusionskapazität DLCO mit den dynamischen Lungenvolumina und der Vitalkapazität korrelierte (Kap. 3.6.4 Tab. 20 und Kap. 3.6.5 Tab. 22). Gemeinsam war beiden Messungen die Korrelation mit dem Parameter FEV1 und der Vitalkapazität. Die multiple Regressionsanalyse aus Bodyplethysmographie, Diagnose und demografischen Variablen bestätigte FEV1 als primäre Einflussgröße auf die Steady-State-Diffusionskapazität. Zudem konnte gezeigt werden, dass der Messwertunterschied zwischen den beiden Messverfahren unter Berücksichtigung aller Einflüsse allein mit der Einsekundenkapazität FEV1 korrelierte (Kap. 3.6.4 Tab. 21). FEV1 hat als Verlaufsparemeter bei chronischen Lungenerkran-

kungen eine große Bedeutung. Für den hier aufgezeigten Zusammenhang zwischen Diffusionskapazität und dem Parameter FEV1 konnten auch in der Literatur Beispiele gefunden werden. So wird etwa in zwei Studien, die sich mit der Ermittlung von Prädiktoren für den postoperativen Zustand nach Lungenresektion befassen, auf diese Korrelation hingewiesen (Brunelli et al. 2006; Liptay et al. 2009).

4.10 Korrektur der Rebreath-Messwerte/Ableitung der Schätzformel

Im letzten Schritt wurde eine multiple Regression aus Diagnose, demografischen Werten, den Messungen mittels Rebreath-Verfahren und der Spirometrie/ Bodyplethysmografie gerechnet, um die optimale Schätzung für die Steady-State-Messwerte zu ermitteln. Hierbei hat es sich gezeigt, dass der Absolutwert DLCO des Transferfaktors, wie ihn die Steady-State-Maschine misst, besser mit dem Parameter FEV1 korrelierte als mit dem entsprechenden Rebreath-Wert TLCO (Kap. 3.7.1). Dies bedeutet, dass der Rebreath-Wert TLCO dem Steady-State-Messwert besser angenähert werden kann, wenn auch FEV1 in die Schätzformel eingeht.

Für die relative Diffusionskapazität (Prozent des Sollwerts) hat die gleiche multiple Regression ergeben, dass der Steady-State-Messwert DLCO% in erster Linie mit dem entsprechenden Rebreath-Wert TLCO% korrelierte. Hier konnte die Näherung des Rebreath-Messwerts an den Steady-State-Messwert durch Korrektur nach FEV1 und Lebensalter optimiert werden. Dabei ist anzumerken, dass die korrigierende Rolle eines demografischen Parameters ausgerechnet bei der relativen, auf den Sollwert bezogenen und damit eigentlich schon alterskorrigierten Diffusionskapazität, überraschend ist.

In der grafischen Darstellung ist es gut zu erkennen, wie sich die Streuung der Messwertpaare DLCO/TLCO bzw. DLCO%/TLCO% (Kap. 3.7.1 Abb. 6 und 7 sowie Kap. 3.7.2 Abb. 8 und 9) um die Linie der Gleichheit durch die Korrektur der Rebreath-Werte vermindert, was bedeutet, dass sich die Messwertunterschiede der beiden Verfahren durch die Korrektur verringern. Gleichzeitig zeigen die Grafiken aber auch, dass das bessere Ergebnis für das Messwertpaar DLCO/TLCO (Absolutwerte der Diffusionskapazität) erzielt wird. Gegenüber DLCO%/TLCO% ist hier die Verteilung der Messwertpaare um die Linie der Gleichheit günstiger. Für DLCO/TLCO ist auch die statistische Korrelation des bezüglich FEV1 adjustierten Wertes mit dem tatsächlich gemessenen

Steady-State-Messwert höher ($r=0,76$, $p<0,00005$ gegenüber $r=0,61$, $p<0,00005$ für DLCO% / TLCO%).

Aus heutiger Sicht ist es fraglich, ob es sinnvoll ist, Rebreath-Messungen der Diffusionskapazität auf Steady-State-Messungen zu „eichen“, zumal das Rebreath-Verfahren mittlerweile als die überlegene Methode angesehen wird. Steady-State-Messungen sind schlechter reproduzierbar und sind anfälliger gegenüber Störfaktoren wie Ventilations- und Diffusionsinhomogenitäten. Zu dem Zeitpunkt, als die Arbeit durchgeführt wurde, war jedoch das von Stam entwickelte Rebreath-Verfahren neu und die technischen Apparaturen zur Durchführung der Messung noch nicht lange eingeführt. Unter diesem Aspekt erscheint es durchaus berechtigt, das neue Verfahren mithilfe einer zum damaligen Zeitpunkt bewährten Methode zu validieren. Um die Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wäre es möglicherweise vorteilhaft gewesen, jede Messung – wie in der Literatur empfohlen (Horstman et al. 2010) – zweimal durchzuführen.

5. Zusammenfassung

Für die Messung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Transferfaktor) stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Die Messwerte für den Transferfaktor unterscheiden sich nicht nur je nach dem angewandten Verfahren, sondern auch in Abhängigkeit von der technischen Ausrüstung und den Eigenheiten der Methodik. Ziel dieser Arbeit war es, ein neu eingeführtes Rebreath-Gerät, das die Diffusionskapazität nach der von Stam (Stam et al. 1998) entwickelten Methode misst, in der klinischen Praxis zu testen. Die Messwerte sollten mit den Messungen nach dem Steady-State-Verfahren, das sich im Lungenfunktionslabor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Würzburg bewährt hatte, in Beziehung gesetzt werden. Durch adäquate Korrektur der Rebreath-Messwerte sollte eine möglichst gute Übereinstimmung der korrespondierenden Messwerte erzielt werden.

Bei den untersuchten Patientenkollektiven handelte es sich um lungengesunde Probanden und um Patienten mit obstruktiven bzw. restriktiven Lungenerkrankungen. Bei allen Kollektiven wurden Diffusionskapazitätsmessungen nach beiden Verfahren durchgeführt und parallel dazu auch spirometrische und bodyplethysmografische Untersuchungen vorgenommen. Die Auswertung der Messdaten umfasste zunächst eine univariate Analyse zur Ermittlung von diagnostischen und demografischen Einflussgrößen (Prädiktoren) auf die Messwerte der beiden Verfahren und auf die Bodyplethysmographie. Anschließend wurden schrittweise mittels multipler linearer Regression aus den verschiedenen Einflussgrößen primäre Prädiktoren für die Messungen mit den beiden Verfahren ermittelt. Schließlich wurde eine Schätzformel abgeleitet, die unter der Berücksichtigung der wichtigsten Prädiktoren die optimale Näherung der Rebreath-Messwerte an die korrespondierenden Steady-State-Messwerte erlaubte.

Mit beiden Verfahren wurden für die Patienten niedrigere Werte der Diffusionskapazität ermittelt als für gesunde Probanden, mit den niedrigsten Werten bei Patienten mit restriktiver Lungenerkrankung. Für obstruktiv Erkrankte fanden sich die höchsten Alveolarvolumina und entsprechend die niedrigsten Werte für den Krogh-Faktor. Mit beiden Verfahren konnte eine Abhängigkeit der Messwerte für den Transferfaktor von Geschlecht und Alter festgestellt werden. Als primärer Prädiktor galt allerdings in beiden Fällen die Diagnose. Bemerkenswert ist der starke Einfluss des BMI auf einige der ge-

messenen Parameter (TLCOkorr, Krogh-Faktor, DLCO%), was eine stärkere Berücksichtigung des BMI als prädiktiven Faktor nahe legt.

Die Korrelation zwischen den Messwerten aus den beiden Verfahren war mäßig. Das Steady-State-Gerät maß den Transferfaktor signifikant und wesentlich höher als das Rebreath-Gerät. Die schwächste Korrelation fand sich unter allen untersuchten Parametern für die Prozentwerte vom Soll TLCO% und DLCO%. Die Abweichung der korrespondierenden Messwerte unterschied sich zudem je nach Diagnose, Alter und Höhe des Messwerts.

Die Spirometrie und Bodyplethysmografie zeigte die zu erwartenden geschlechts-, alters- und diagnosespezifischen Charakteristika, wobei nahezu alle bodyplethysmografischen Parameter primär mit der Diagnose und nur sekundär mit demografischen Faktoren korrelierten. Die Einsekundenkapazität FEV1 erwies sich als ein wichtiger Prädiktor für die Steady-State-Diffusionskapazität und als geeignet, um die Rebreath-Messwerte der Zielsetzung entsprechend zu korrigieren. Sowohl für die Absolut- als auch für Relativwerte der Diffusionskapazität konnte eine Schätzformel abgeleitet werden, welche die optimale Näherung der Rebreath-Werte an die entsprechenden Steady-State-Werte ermöglichte. Die bessere Näherung gelang für die Absolutwerte des Transferfaktors.

6. Literatur

1. ATS American Thoracic Society (1995) Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique – 1995 update. *Am. J. Respir. Crit. Care med.* 152:2185-2198
2. AWMF-Leitlinie (Stand 2010) Sozialmedizinische Beurteilung der Leistungsfähigkeit bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Asthma bronchiale
3. Bates DV, Boucot NG, Dormer AE (1955) Pulmonary diffusing capacity in normal subjects. *J. Physiol. Lond.* 129:237-252
4. Böcker W, Denk H, Heitz PU (2004) Pathologie. Urban&Fischer: München-Jena
5. Brunelli A, Refai MA, Salati M (2006) Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 29(4):567-570
6. Burchardi H, Stokke T (1985) Pulmonary diffusing capacity für carbon monoxide by rebreathing in mechanically ventilated patients. *Bull. Europ. Physiopathol. Respir.* 21(3):263-73
7. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH et al. (1993) Standardisation of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur. Respir. J* 6:16+41-52
8. Cotes JE, Chinn DJ, Miller MR (2006) Lung function. Wiley-Blackwell Publishing Ltd. 6. Edition: UK
9. Crapo RO, Foster RE (1989) Carbon monoxide diffusing capacity. *Clin. Chest Med.* 10(2), S. 187
10. DGAUM-Leitlinie (2008) Lungenfunktionsprüfungen in der Arbeitsmedizin, URL: <http://www.dgaum.de/index.php/publikationen/leitlinien/leitlinienarbeitsmedizin/25-5-leitlinie-arbeitsmedizin-lungenfunktionspruefungfu.html> (1.8.12)
11. Despopoulos A, Silbernagel S (2007) Taschenatlas der Physiologie, Thieme: Stuttgart
12. Enache I, Oswald-Mammosser M, Scarfone S, Simon C, Schlienger JL, Geny B, Charloux A (2011) Impact of altered alveolar volume on the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide in obesity. *Respiration.* 81(3):217-22

13. Filley GF, MacIntosh DJ, Wright GW (1954) Carbon monoxide uptake and pulmonary diffusing capacity in normal subjects at rest and during exercise. *J. Clin. Invest* 33:530-539
14. Forster RF, Fowler WS, Bates DV et al. (1954) The absorption of carbon monoxide by the lungs during breath holding. *J. Clin. Invest.* 33:1135-1145
15. Herold G (2007) *Innere Medizin*, Herold-Verlag 1. Auflage: Köln
16. Horstman M, Mertens F, Stam H (2010) Transfer factor for carbon monoxide. *Lung Function Testing*, June 28:127-147
17. Hughes JMB, Pride NB (2003) Carbon monoxide transfer coefficient (transfer factor/alveolar volume) in females versus males. *Eur. Respir. J.* 22(1):186-187
18. Jaeger-Info (1996) Neuigkeiten – Diffusion Rebreathing, Medizintechnik mit System. URL: <http://www.jaeger-toennies.com/infos-pdf/de-jae-96-okt.pdf> (31.7.12)
19. Jansons H, Fokkens JK, van der Tweel I et al. (2000) Rebreathing KCO and single breath KCO measured at the same mean alveolar volume reveal a physiological relationship between unequal diffusion and unequal ventilation in normal subjects. *Respiration* 67(4):383-388
20. Jaros A (2003) *Lungenfunktion*. Mediendissertation. Universität Zürich. URL: http://www.megru.uzh.ch/jaros_diss/ (letzter update 2003, Stand 1.8.2012)
21. Konietzko N (Hrsg.) (2000) *Weißbuch Lunge 2000*. Die Lunge und ihre Erkrankungen. Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. Thieme: Stuttgart (u.a.)
22. Kramme R (2002) *Medizintechnik 2*. Auflage, Springer: Berlin-Heidelberg-New York
23. Krogh M (1915) The diffusion of gases through the lungs of man. *J. Physiol.* 49:271-300
24. Krühoffer P (1954) Lung diffusion coefficient for carbon monoxide in normal human subjects by means of C¹⁴O. *Acta Physio. Scand.* 32:106-123
25. Lang F, Lang P (2008) *Basiswissen Physiologie* (Springer-Lehrbuch, S. 99-137). Springer: Heidelberg
26. Lewis BM, Lin TH, Noe FE et al. (1959) The measurement of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 26:720-735
27. Liptay MJ, Basu S, Hoaglin MC et al. (2009) Diffusion lung capacity for carbon

- monoxide (DLCO) is an independent prognostic factor for long-term survival after curative lung resection cancer. *J. Surg. Oncol.* 100(8):703-707
28. Madama VC (1998) Pulmonary function testing and cardiopulmonary stress testing. Cengage Learning, S. 139
 29. Matthys H, Seeger W (Hrsg.) (2008) *Klinische Pneumologie*. Springer: Heidelberg
 30. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G. et al. (2005) Standardisation of the single – breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J* 26:720-735
 31. Neumann L (2000) Lungenfunktionsdiagnostik – Literaturstreifzug zum Thema Diffusion. *Jaeger-Info* Ausgabe 2, S. 16.URL: <http://www.jaeger-toennies.com/infos-pdf/de-jae-00-2.pdf> (15.7.12)
 32. Oczenski W (2008) *Atem-Atemhilfen, Atemphysiologie und Beatmungstechnik*, 8. Auflage, Thieme: Stuttgart-New York
 33. Ogilvie CM, Forster RF, Blakemore WS, Morton IW (1957): A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.* 36:1-17
 34. Quanjer PH (ed.) (1993) Standardized lung function testing. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 19(5):45-51
 35. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Enright PL, Hankinson JL, Ip MSM, Zheng J, Stocks J, and the ERS Global Lung Function Initiative (2012) Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40 1324-1343
 36. Rieger C, von der Hardt H, Sennhauser FH (2004) *Pädiatrische Pneumologie*. Springer: Berlin-Heidelberg-New York
 37. Ruff L, Teschler H , Dierkesmann R , Hellmann A , Barocok M (2003): Bodyplethysmographie bei obstruktiven Atemwegserkrankungen und ihre Wertigkeit im Vergleich zu anderen Lungenfunktionsprüfungen. URL http://www.pneumologenverband.de/aktuelles/download/mitteilungen/BDP_56-02-Literatur/015%20Bodyplethysmographie%20%20.pdf (1.8.12)
 38. Saydain G, Beck KC, Decker PA et al. (2004) Clinical significance of elevated diffusing capacity *125(2):446-452*
 39. Schäfer S, Kirsch F, Scheuermann G (2008) *Fachpflege Beatmung*. Elsevier, Urban&Fischer: München

40. Schmidt RF, Lang F, Thews G (2004) Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, 29. Auflage, Springer: Heidelberg
41. Schmidt W (1996) Angewandte Lungenfunktionsprüfung, 6. Auflage, Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle: München-Deisenhofen.
42. Siegenthaler W, Blum H (Hrsg.) (2006) Klinische Pathophysiologie, Thieme: Stuttgart
43. Stam H, Kreuzer EIA, Versprille A (1991) Effect of lung volume and positional changes on pulmonary diffusing capacity and its components. *J. Appl. Physiol.* 71:1477-1488
44. Stam H, Hrachovina V, Stijnen T, Versprille A (1994) Diffusing capacity dependent on lung volume and age in normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 76:2356-2363
45. Stam H, Van der Beek A, Grünberg K et al. (1998) A rebreathing method to determine carbon monoxide diffusing capacity in children: Reference values for 6 to 18-year-olds and validation in adult volunteers. *Pediatr. Pulmonol.* 25:205-212
46. Schäfer S, Kirsch F, Scheuermann G (2008) Fachpflege Beatmung. Elsevier, Urban&Fischer: München
47. Ulmer WT, Reichel G, Nolte D, Islam MS (1991) Die Lungenfunktion – Physiologie und Pathophysiologie, Methodik. Thieme:
48. Ulmer WT (1998) Lungenfunktionsmanual. Nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DPG). Thieme: Stuttgart-New York
49. Ulmer WT; Nolte D; Lecheler J; Schäfer, T (2001): Die Lungenfunktion. 6. Auflage, Thieme: Stuttgart-New York

Abkürzungsverzeichnis

AWMF..Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	
BMI.....	Body-Mass-Index
BF.....	...Atemfrequenz
CO.....	Kohlenmonoxid
CO ²	Kohlendioxid
DLCO.....	Diffusionskapazität für CO
DLCO %	Diffusionskapazität für CO in % des Sollwerts
DLCO ²	Diffusionskapazität für CO ²
ERV.....	Expiratorisches Reservevolumen
FEV1.....	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FRC.....	Funktionelle Residualkapazität
FVC.....	Forcierte Vitalkapazität
HbCO.....	CO- Hämoglobin
He.....	Helium
ITGV.....	Intrathorakales Gasvolumen
IRV.....	Inspiratorisches Reservevolumen
KCO.....	Diffusionskoeffizient = TLCO bezogen auf Alveolarvolumen (Krogh-Faktor)
MEF25....	maximaler expiratorischer Fluss bei 25% noch auszuatmender Vitalkapazität
MEF50....	maximaler expiratorischer Fluss bei 50% noch auszuatmender Vitalkapazität
MEF75....	maximaler expiratorischer Fluss bei 75% noch auszuatmender Vitalkapazität
MV.....	Atemminutenvolumen
PEF.....	Peak Expiratory Flow oder expiratorischer Spitzenfluss
PO ²	Sauerstoffpartialdruck
R _{tot}	Atemwegswiderstand
RV.....	Residualvolumen
TLC.....	Totalkapazität
TLCO.....	Transferfaktor für Kohlenmonoxid
TLCO%	TLCO bezogen auf den Sollwert
TLCO _{korrr}	TLCO auf den Hb- Wert korrigiert
VA.....	Alveolarvolumen
VC.....	Vitalkapazität
VT.....	Atemzugvolumen oder Tidalvolumen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Patienten und Probanden nach Diagnose	26
Abbildung 2: Abbildung 2. Altersverteilung nach Diagnose und Geschlecht	27
Abbildung 3: Abbildung 3. BMI nach Diagnose und Geschlecht	28
Abbildung 4: Diagnose und Rebreath-Messwerte	33
Abbildung 5: Vergleich der Korrelation DCO%/TLCO% in den Diagnosegruppen	43
Abbildung 6: Unterschied der Messungen TLCO mit der Rebreath-Methode und DLCO mit der Steady-State-Methode	54
Abbildung 7: Unterschied der nach FEV1 korrigierten Messungen TLCO mit der Rebreath-Methode und der Messungen DLCO mit der Steady-State-Methode	55
Abbildung 8: Unterschied der Messungen TLCO% mit der Rebreath-Methode und DLCO% mit der Steady- Sate- Methode	56
Abbildung 9: Unterschied der nach FEV1 korrigierten Messungen TLCO mit der Rebreath-Methode und der Messungen DLCO mit der Steady-State-Methode	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Messparameter der Spirometrie und der Bodyplethysmographie	7
Tabelle 2: Parameter, die mittels Diffusionskapazitätsmessung erfasst werden können	15
Tabelle 3: Anzahl und Prozentsatz der untersuchten Personen nach Diagnose	26
Tabelle 4: Messungen verschiedener Parameter der Ventilation und Diffusion mittels Rebreath-Methode	30
Tabelle 5: Diagnose und Rebreath-Messwerte	32
Tabelle 6: Alter und Messungen mittels Rebreath-Methode, für das Gesamtkollektiv und für Kontrollen	34
Tabelle 7: Body Mass Index (BMI) und Messungen mittels Rebreath-Methode, für das Gesamtkollektiv und für Kontrollen.....	35
Tabelle 8: Multiple Regression des Einflusses von Diagnose, Alter, Geschlecht und BMI auf Rebreath-Messungen.....	36
Tabelle 9: Messungen verschiedener Parameter der Ventilation und Diffusion mittels Steady-State-Methode	37
Tabelle 10: Diagnose und Steady-State-Messwerte	38
Tabelle 11: Multiple Regression des Einflusses von Diagnose, Alter, Geschlecht und BMI.....	40
Tabelle 12: Korrelation der Messwerte mittels der beiden Verfahren	41
Tabelle 13: Vergleich der Messungen der beiden Geräte.....	42
Tabelle 14: Unterschied der Messwerte und Diagnose	44
Tabelle 15: Unterschied der Messwerte in Bezug auf Rebreath-Messungen.....	45
Tabelle 16: Unterschied der Messwerte in Bezug auf Steady-State-Messungen	46
Tabelle 17: Diagnose und Bodyplethysmographie.....	47
Tabelle 18: Korrelation zwischen Alter und Bodyplethysmographie für das Gesamtkollektiv und für Kontrollen.....	48
Tabelle 19: Korrelation zwischen Body Mass Index (BMI) und Bodyplethysmographie, für das Gesamtkollektiv und für Kontrollen.....	49
Tabelle 20: Korrelation zwischen der Diffusionskapazität TLCO und den bodyplethysmographischen Messwerten	50
Tabelle 21: Multiple Regression des Einflusses von Diagnose, Demografie und Bodyplethysmographie auf die Diffusionskapazität TLCO	51
Tabelle 22: Korrelation zwischen dem Transferfaktor DLCO und plethysmographischen Messwerten.....	52
Tabelle 23: Multiple Regression des Einflusses aller vorhandenen Prädiktoren auf Steady-State-Messungen	53

Danksagung

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Schmidt für die Überlassung des Themas und die unbürokratischen Rahmenbedingungen, sowie für die Betreuung der Arbeit danken. Besonders hervorzuheben sind die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit sowie die schnelle Korrektur der Arbeit.

Danken möchte ich allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Pneumologie der Universität Würzburg, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Schließlich danke ich ganz besonders meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und währenddessen immer zur Seite standen.