

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

**Messung der kombinierten Diffusionskapazität für
Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid
bei Gesunden und Patienten mit Atemwegs- und
Lungenerkrankungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Laura Filser
aus
München
2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Griese
PD Dr. med. Hanno Leuchte

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Holger Dressel (MPH)

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 29.11.2012

Meiner lieben Familie

Übersicht der verwendeten Abkürzungen

ANCOVA	analysis of covariance; Kovarianzanalyse
ANOVA	analysis of variance; Varianzanalyse
AZV	Atemzugvolumen
CF	cystic fibrosis; Zystische Fibrose; Mukoviszidose
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease; chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
d	Dicke der Diffusionsschicht
DL _{CO}	pulmonale Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
DL _{NO}	pulmonale Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid
Dm	Membranfaktor
ERV	expiratorisches Reservevolumen
F	Fläche
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
F _{I He}	inspiratorische Heliumfraktion
F _{E He}	expiratorische Heliumfraktion
FVC	Vitalkapazität bei einem forcierten Expirationsmanöver
h	hora; Stunde
Hb	Hämoglobin
HRCT	high resolution computed tomography; Hochauflösende Computertomographie
IRV	inspiratorisches Reservevolumen
ITGV	intrathorakales Gasvolumen
IVC	inspiratorische Vitalkapazität
K _{CO}	Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid
K _D	Kroghscher Diffusionskoeffizient
K _{NO}	Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid
kV	Kilovolt
\dot{M}	Diffusionsstrom

mAs	Milliamperesekunde
μm	Mikrometer
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mSv	Millisievert
MW	Mittelwert
n	numerus; Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	molekularer Sauerstoff
ΔP	Differenz der Partialdrücke der Gase
PFT	pulmonary function test; Lungenfunktionstest
ppm	parts per million
R	resistance; Widerstand
R _{AW}	airway resistance; Atemwegswiderstand
r _s	Spearman Rangkorrelationskoeffizient
RV	Residualvolumen
s	Sekunde
SD	Standard Deviation; Standardabweichung
SEM	Standard Error of the Mean; Standardfehler des Mittelwertes
SR _{AW}	specific airway resistance; spezifischer Atemwegswiderstand
Standard Hb	Standard Hämoglobin
TLC	totale Lungenkapazität
VA	Alveolarvolumen
VC	Vitalkapazität
Vc	pulmonal-kapilläres Blutvolumen
Θ	„Theta“; Aufnahme­rate für Kohlenmonoxid pro Milliliter Blut
$\Theta * Vc$	Blutfaktor

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	8
2.	Hintergrund der Untersuchung	9
2.1.	Diffusiver Gasaustausch in der Lunge	9
2.2.	Das 1. Ficksche Diffusionsgesetz	10
2.3.	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid	11
2.3.1.	Die Roughton-Forster-Gleichung: Einführung des Membranfaktors und des Blutfaktors	13
2.3.2.	Messverfahren zur Bestimmung des Membran- und Blutfaktors	14
2.3.2.1.	Aktueller Forschungsstand zum Messverfahren der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO	15
2.3.2.2.	Kombinierte Diffusionskapazität für CO und NO bei Patienten mit zystischer Fibrose	16
3.	Zielsetzung der Arbeit	17
4.	Probanden und Methoden	18
4.1.	Rekrutierung und Auswahl der Probanden	18
4.1.1.	Einschlusskriterien	18
4.1.2.	Ausschlusskriterien	18
4.1.3.	Abbruchkriterien	18
4.2.	Einsatz des Diffusionsmessgerätes Masterscreen PFT	19
4.2.1.	Vorversuche	19
4.2.2.	Messprotokoll der Studie	24
4.2.2.1.	Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO mit verschiedenen Atemhaltezeiten	24
4.2.2.2.	Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO mit reduziertem Alveolarvolumen	25
4.2.3.	Messmanöver	25
4.2.4.	Technische Details zum Messverfahren der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO	27
4.2.5.	Kalkulation der Größen VA, DL _{CO} und DL _{NO}	27
4.3.	Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie	28
4.4.	Rekapitulation relevanter Größen der Ventilation und Atmungsmechanik	29
4.5.	Korrelation der Messgrößen der Lungenfunktionsprüfung mit computertomographischen Thoraxaufnahmen	31

4.6.	Statistische Auswertung	34
5.	Ergebnisse	35
5.1.	Ergebnisse zur Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO mit verschiedenen Atemanhaltezeiten	35
5.1.1.	Patienten mit zystischer Fibrose	35
5.1.2.	Gesunde Probanden	35
5.1.3.	Patienten mit zystischer Fibrose und gesunde Probanden bei 6 s und 8 s Atemanhaltezeit	39
5.2.	Ergebnisse zur Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO mit reduziertem Alveolarvolumen	43
5.3.	Ergebnisse zur Korrelation der Messgrößen der Lungenfunktionsprüfung mit computertomographischen Thoraxaufnahmen	48
6.	Diskussion	54
6.1.	Abhängigkeit der Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO von der Atemanhaltezeit	54
6.2.	Abhängigkeit der Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO vom Alveolarvolumen	57
6.3.	Aussagekraft der Messgrößen der Lungenfunktionsprüfung respektive deren Korrelation mit computertomographischen Thoraxaufnahmen	58
7.	Zusammenfassung	62
8.	Literaturverzeichnis	63
9.	Anhang	70
A.1.	Patienteninformation und Einverständniserklärung	70
A.2.	Veröffentlichungen	75
A.3.	Danksagung	76
A.4.	Eigenständigkeitserklärung	77

1. Einleitung

In Anbetracht der hohen und weltweit steigenden Prävalenz an Atemwegs- und Lungenerkrankungen gewinnt deren Diagnostik und Therapie zunehmend an Bedeutung (WHO, 2008). Die Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes führt 7 % der Todesfälle im Jahr 2007 auf Erkrankungen des Atmungssystems zurück (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2007). Bösartige Neubildungen der Bronchien und der Lunge werden in der Rangliste der häufigsten Todesursachen auf Position 4, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) und Pneumonien auf Position 6 bzw. 7 angeführt (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2007). Bei einem Anteil von circa 30 % Rauchern an der Gesamtbevölkerung weltweit und der stetig ansteigenden Lebenserwartung ist hierbei auch in Zukunft mit einer Zunahme schwerer Lungenerkrankungen zu rechnen (WHO, 2008).

In der Pneumologie ergeben sich demzufolge sowohl im Bereich der Klinik als auch der Forschung neue Aufgabenfelder. Eine Vielzahl pneumologischer Krankheitsbilder, wie beispielsweise das Bronchialkarzinom, die COPD oder auch die zystische Fibrose sind derzeit nur begrenzt therapierbar. Somit besteht dringender Bedarf an möglichst schonenden diagnostischen Verfahren, um die Erkrankungen in einem frühen Stadium zu erkennen bzw. deren Verlauf exakt beurteilen zu können.

Prinzipiell ist die Lunge den nicht-invasiven Methoden der Lungenfunktionsprüfung gut zugänglich. Ein Beispiel für eine derartige etablierte und klinisch wertvolle Methode ist die Kohlenmonoxid-Diffusionsmessung (CO-Diffusion) zur Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches (MacIntyre et al., 2005). Aktuell werden neue Geräte eingeführt, die zusätzlich eine simultane Stickstoffmonoxid-Diffusionsmessung (NO-Diffusion) gewährleisten, um die Diffusionseigenschaften des Lungenparenchyms und die pulmonale Perfusion separat beurteilen zu können (Borland et al., 1989).

Diese kombinierte Messung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid verfügt über das Potential, die Diagnostik von Lungenerkrankungen maßgeblich zu verbessern. Die Anwendung des Verfahrens bei Gesunden und bei Patienten mit Atemwegs- und Lungenerkrankungen ist Thema der vorliegenden Arbeit.

2. Hintergrund der Untersuchung

2.1. Diffusiver Gasaustausch in der Lunge

Die Lunge ist Ort der „äußeren Atmung“, des Gasaustausches zwischen der Atemluft und dem Blut der Kapillaren der Lungenstrombahn. Während der Inspiration gelangt die Atemluft, geleitet von den Bahnen des weit verzweigten Bronchialsystems, in die Alveolen, die Lungenbläschen (s. Abbildung 1).

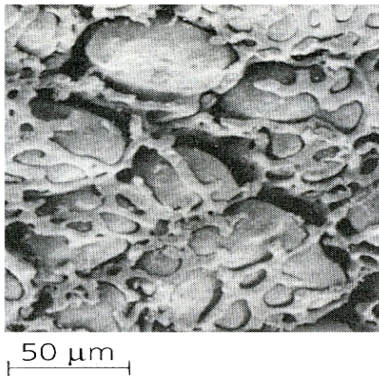


Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme der vom Kapillarnetz umgebenen Alveolen (Campbell et al., 2005).

Die Wände der Alveolen, die Interalveolarsepten, sind durch ihren Aufbau prädestiniert zum diffusiven Gasaustausch zwischen Alveolarluft und Kapillarblut. Sie bestehen aus einer dünnen Bindegewebsschicht, die auf beiden Seiten von Alveolarepithel aus Pneumozyten gesäumt ist. In die Bindegewebsschicht sind dichte Kapillarnetze der Lungenstrombahn integriert, durch die kontinuierlich sauerstoffarmes, kohlendioxidreiches Blut aus dem rechten Vorhof und der rechten Kammer des Herzens entlang der Lungenarterien und deren Aufzweigungen zu den Alveolen gepumpt wird.

Der eigentliche Gasaustausch zwischen Alveolarluft und Kapillarblut erfolgt mittels Diffusion. Der Sauerstoff (O_2) diffundiert durch die Gasphase der Alveole, überwindet das Alveolarepithel und dessen Basallamina, die dünne Schicht interstitiellen Bindegewebes, und gelangt durch die endotheliale Basallamina und das Endothel der Lungenkapillaren hindurch in das Blut. Im Blut angekommen, lagert sich O_2 nach Passage der Erythrozytenmembran dem freien Hämoglobin (Hb) unter Bildung von Oxyhämoglobin an. Die bei der Diffusion überwundenen Barrieren werden zusammenfassend als alveolokapilläre Membran bezeichnet (s. Abbildung 2).

Das sauerstoffreiche Blut wird entlang den Lungenkapillaren und -venen in den linken Vorhof und die linke Kammer des Herzens befördert, um zur Versorgung der Organe des Körpers in den großen Körperkreislauf gepumpt zu werden. Das im Blut

vorhandene Kohlendioxid (CO₂) diffundiert dem Sauerstoff entgegen gerichtet durch die alveolokapilläre Membran hindurch in die Alveolarluft. Das Gas wird an die Umgebungsluft abgeatmet, der pulmonale Gasaustausch ist vollzogen (Benninghoff et al., 2003).

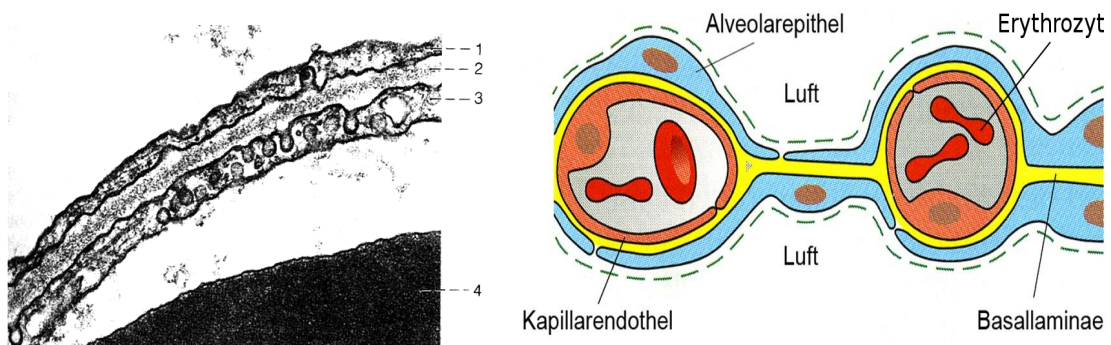


Abbildung 2: Links: Ausschnitt aus einem Interalveolareseptum. Alveolarepithel (1), verschmolzene Basallaminae (2), Kapillarendothel (3), Erythrozyt (4). Elektronenmikroskopische Aufnahme, ca. 45000 fache Vergr. (Benninghoff et al., 2003). Rechts: Schema der zellulären Architektur der alveolokapillären Membran (Alberts et al. modifiziert, 2002).

2.2. Das 1. Ficksche Diffusionsgesetz

$$\dot{M} = K_D * F/d * \Delta P$$

\dot{M} Diffusionsstrom

K_D Kroghscher Diffusionskoeffizient

F Fläche

d Dicke der Diffusionsschicht

ΔP Differenz der Partialdrücke der Gase

Die Kapazität - das Ausmaß - des vorab beschriebenen Gasaustausches von O₂ und CO₂ zwischen Alveolarluft und Blut der Lungenkapillaren ist entsprechend dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz determiniert durch:

- Die Größe der Fläche F , auf der Luft und Blut miteinander im Austausch stehen
- Die Dicke der Diffusionsbarriere d zwischen Luft und Erythrozyt
- Die Partialdruckdifferenz der Gase ΔP zwischen Alveolarluft und Blut, die als „treibende Kraft“ die Diffusion der Gasteilchen unmittelbar unterhält

Der Kroghsche Diffusionskoeffizient K_D integriert als Materialkonstante zusätzliche Faktoren in sich, die die Menge einer pro Zeiteinheit diffundierenden Substanz unmittelbar beeinflussen, wie Temperatur, Diffusionsmedium, Größe und Art der diffundierenden Teilchen.

Die für einen effektiven Diffusionsprozess erforderlichen Voraussetzungen sind am Beispiel der Lunge ideal umgesetzt:

- Die Lunge eines gesunden Erwachsenen verfügt über eine Austauschfläche F von ca. 70 bis 140 m²
- Die Dicke d der alveolokapillären Membran ist $\leq 1 \mu\text{m}$
- Die Partialdruckdifferenz für O_2 (ΔP_{O_2}) beträgt 60 mmHg bei einem Partialdruck von 100 mmHg in der Alveole und 40 mmHg in der venösen Kapillare; entsprechend für CO_2 (ΔP_{CO_2}) 6 mmHg bei Partialdrücken von 40 mmHg bzw. 46 mmHg

Der Kroghsche Diffusionskoeffizient K_D ist für CO_2 um den Faktor 23 größer als für O_2 , so dass trotz 10-fach geringerer Partialdruckdifferenz für CO_2 die kapillären Partialdrücke beider Gase sich bei der Passage der Erythrozyten durch die Lungenkapillaren vollständig an die alveolären Partialdrücke angleichen (Schmidt et al., 2005).

2.3. Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid

Die Messung der pulmonalen Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, erstmals eingeführt von Marie und August Krogh im Jahre 1909 (Krogh et al., 1909), gilt seit Ende der 50er Jahre weltweit als klinisch etablierte Methode zur Lungenfunktionstestung (Hughes JMB et al., 2003; Ogilvie et al., 1957).

Die Größe der Diffusionskapazität beschreibt hierbei die Gasmenge an inspiriertem Kohlenmonoxid (CO), die pro Zeiteinheit entlang seines Druckgradienten vom Gasraum der Alveolen durch die alveolokapilläre Membran in das Blut der Lungenkapillaren diffundiert. Sie erlaubt Rückschlüsse auf die eingangs beschriebene elementare Fähigkeit der Lunge zum Gasaustausch. Eine Einschränkung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) liegt bei einer Vielzahl von pulmonalen Erkrankungen mit erhöhtem Diffusionswiderstand vor (Ayers et al., 1975).

Beim Lungenemphysem beispielsweise lässt sich mit fortschreitender Insuffizienz der Lunge ein signifikanter Abfall der DL_{CO} nachweisen. Die für die Erkrankung charakteristische Zerstörung des Alveolarraums bedingt eine Zunahme der Diffusionsstrecken bei gleichzeitiger Abnahme der Gasaustauschfläche der alveolokapillären Membran, so dass nur noch wenig Prüfgas in den Blutraum der Lungenkapillaren diffundiert.

Wie an angeführtem Beispiel ersichtlich, ist die Größe der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid sowohl abhängig von Eigenschaften des Alveolarraums als auch der alveolokapillären Membran. Bezüglich der Verteilung des Gases im Alveolarraum sind hierbei folgende Faktoren zu berücksichtigen (MacIntyre et al., 2005):

- Die Diffusionswiderstände in der Gasphase des Alveolarraums
- Die Zusammensetzung des Inspirationsgases
- Das Volumen und die Oberfläche der Lunge
- Die Austauschfläche und die Durchgängigkeit der alveolokapillären Membran

Die Aufnahme des Prüfgases in den Blutraum ist determiniert durch:

- Die Konzentration und die Bindungseigenschaften des Hämoglobins
(Carlsen et al., 1958; Chakraborty et al., 2004; Hsia et al., 1999)
- Die Strömungsgeschwindigkeit des pulmonal-kapillären Blutes
- Das Blutvolumen und den Partialdruck des im Blut gebundenen Kohlenmonoxids

2.3.1. Die Roughton-Forster-Gleichung: Einführung des Membranfaktors und des Blutfaktors

Roughton und Forster gelang es, diese Vielzahl struktureller und funktioneller Faktoren mit Einführung der Größen Membranfaktor (D_m) und Blutfaktor ($\Theta * V_c$) in folgender Gleichung zu integrieren (Roughton et al., 1957):

$$1/DL_{CO} = 1/D_m + 1/(\Theta * V_c) \quad \text{Roughton-Forster-Gleichung (1957)}$$

DL_{CO}	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
D_m	Membranfaktor
V_c	pulmonal-kapilläres Blutvolumen
Θ	„Theta“; Aufnahme­rate für Kohlenmonoxid pro Milliliter Blut
$\Theta * V_c$	Blutfaktor

Demzufolge ergibt sich der Gesamtwiderstand ($R = 1/DL_{CO}$), der der Diffusion des Kohlenmonoxids entgegensteht, aus der Summe der Einzelwiderstände des Membran- und Blutfaktors, wobei der Membranfaktor die genannten Faktoren des Alveolarraums und der alveolokapillären Membran, der Blutfaktor entsprechend die Faktoren des Blutraums in sich vereint (s. Abbildung 3).

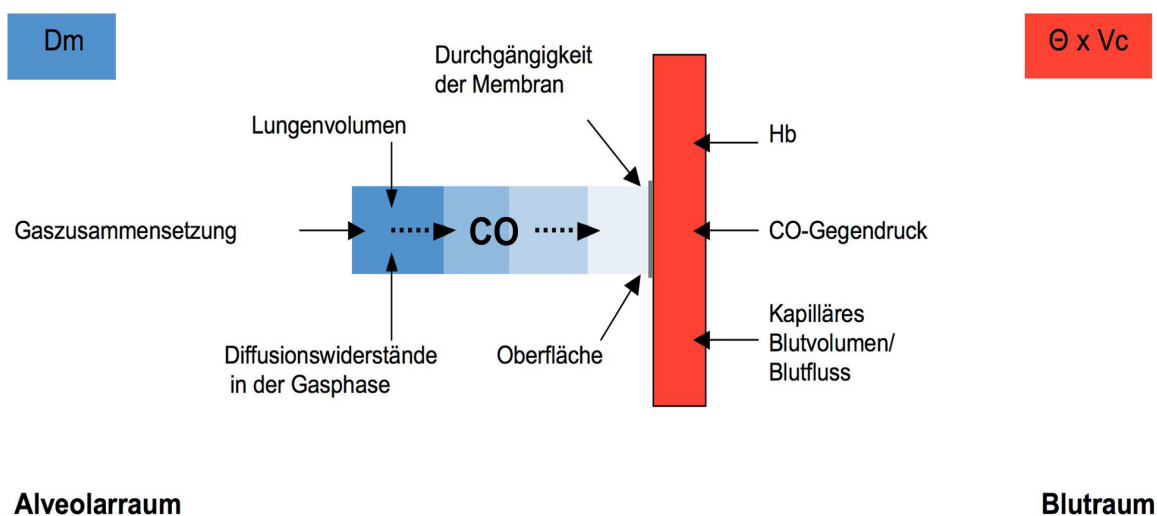


Abbildung 3: Schematische Darstellung der in D_m und $\Theta * V_c$ integrierten Faktoren.

Die Bestimmung beider Größen mittels geeigneter Messverfahren ist von hohem pathophysiologischen und klinischen Interesse. So lässt sich anhand des Membran- und Blutfaktors eruieren, welche Bereiche der Lunge konkret von pathologischen Veränderungen betroffen sind. Der Patient kann in der Konsequenz einer gezielteren Diagnostik und Therapie zugeführt werden.

2.3.2. Messverfahren zur Bestimmung des Membran- und Blutfaktors

Der klassische Ansatz zur Separierung von Membran- und Blutfaktor ist die Messung der DL_{CO} bei verschiedenen Hintergrundkonzentrationen von O_2 (Forster et al., 1957). Hierbei handelt es sich um eine zeitaufwendige und im Ergebnis variable Methode, deren Anwendung in der Klinik sich als nicht praktikabel erweist.

Alternativ können Membran- und Blutfaktor mittels der Messung der kombinierten Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid (NO) mit der Einatemzugmethode (single breath method) bestimmt werden. Das seit 1983 eingesetzte Verfahren ist, verglichen mit der O_2 -Methode, praktikabler und die Variabilität der Messergebnisse ist deutlich geringer (Borland et al., 1983, 1989; Heller et al., 1998).

Das verwendete NO ist als Molekül ubiquitär im menschlichen Organismus vorhanden und fungiert primär als potenter Vasodilatator (Ignarro et al., 1987; Meyer et al., 1989; Palmer et al., 1987). Im direkten Vergleich mit CO zeigt NO bei ähnlichem Molekulargewicht und beinahe identischen Diffusionseigenschaften eine um den Faktor 400 größere Affinität zu Hämoglobin. Demzufolge diffundiert NO auch bei pathologischen Veränderungen der Lungenperfusion, beispielsweise bei reduziertem pulmonalen Blutvolumen, vollständig in den Blutraum der Lungenkapillaren. CO tritt hingegen bei gleichen Voraussetzungen nur begrenzt ins Blut über.

Entsprechend den Eigenschaften der Gase ist die pulmonale Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid (DL_{NO}) somit primär determiniert durch die Faktoren des Alveolarraums und der alveolokapillären Membran, die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid zusätzlich durch die Faktoren des Blutraums der Lungenkapillaren.

Angewandt auf die Größen der Roughton-Forster-Gleichung erschließen sich folgende Zusammenhänge:

$$1/DL_{CO} = 1/Dm + 1/(\Theta * Vc)$$

und

$$1/DL_{NO} \approx 1/Dm$$

Die relativen Anteile von Dm und Vc an DL_{CO} lassen sich mittels des Verhältnisses zwischen DL_{NO} und DL_{CO} quantifizieren (Guenard et al., 1987).

2.3.2.1. Aktueller Forschungsstand zum Messverfahren der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO

Der klinische Zusatznutzen des beschriebenen Messverfahrens ist zunehmend Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Unter anderem liegen Studien vor bei:

- Patienten mit COPD (Moinard et al., 1990)
- Patienten mit pulmonaler Hypertonie (Borland et al., 1996; Van der Lee et al., 2006)
- Patienten mit diffuser Lungenparenchymerkrankung (Phansalkar et al., 2004; Van der Lee et al., 2006)
- Patienten mit Leberzirrhose (Degano et al., 2009)
- Patienten mit Adipositas permagna (Zavorsky et al., Obesity 2008)
- Gesunden unter körperlicher Belastung (Borland et al., 2001; Glenet et al., 2006; Manier et al., 1991, 1993; Tamhane et al., 2001; Zavorsky et al., 2004, 2005)
- gesunden Schwangeren (Zavorsky et al., 2010)

Es wurden verschiedene Vorschläge zu Referenzwertgleichungen für DL_{NO} publiziert (Van der Lee et al., 2007; Zavorsky et al., 2008). Wesentliche methodologische Fragen, beispielsweise zu der Variabilität der Messergebnisse (Murias et al., 2007; Zavorsky et al., 2006) oder den Rahmenbedingungen des Messmanövers, wie den verwendeten Gaskonzentrationen, der adäquaten Atemhaltezeit oder der Anzahl der in Serie durchzuführenden Einzelmessungen, blieben jedoch bislang unzureichend beantwortet. Patienten mit Atemwegs- und Lungenerkrankungen wurden in derartige methodologische Studien nicht eingeschlossen. Die Anwendbarkeit der viel versprechenden Methode ist an lungenkranken Probanden somit nicht ausreichend geprüft. Dementsprechend hoch ist der Bedarf an weiteren Studien zur Standardisierung

des Messverfahrens. Die methodologische Frage nach der Abhängigkeit der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO von der Atemanhaltezeit zeichnet sich hierbei als eine der dringlichsten ab. Die Atemanhaltezeit gilt gerade bei schwer lungenkranken Patienten als vorrangig limitierender Faktor zur erfolgreichen Durchführung einer Diffusionskapazitätsmessung.

Es muss gewährleistet sein, dass bei vorgegebener Atemanhaltezeit das Diffusionsmessgerät stabile Messungen generiert, sowohl bei lungengesunden als auch lungenkranken Probanden beispielsweise mit reduziertem Alveolarvolumen.

2.3.2.2. Kombinierte Diffusionskapazität für CO und NO bei Patienten mit zystischer Fibrose

Die auch als Mukoviszidose bezeichnete zystische Fibrose (CF) zählt zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen der europäisch stämmigen Bevölkerung.

Im deutschsprachigen Raum liegt die Frequenz der heterozygoten Genträger bei 1:20 - 1:30, so dass pro 2000 - 2500 Geburten von der Geburt eines CF kranken Kindes auszugehen ist.

Die autosomal rezessiv vererbte Mutation des „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR)-Gens in der Bande 7q31.2 des Chromosoms Nr. 7 führt zu einer signifikanten Beeinträchtigung des CFTR-Proteins in seiner Funktion als Chloridkanal. Die chloridassoziierte Sekretion von Wasser durch das Bronchialepithel ist in der Folge gestört, der sezernierte Schleim hochviskös. Kleine und mittelgroße Atemwege werden von kumulierendem Schleim verlegt. Die Besiedelung und Infektion des Epithels mit Viren und Bakterien, wie Haemophilus influenzae B, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa und Burkholderia cepacia ist stark begünstigt.

Die Patienten leiden unter rezidivierenden Bronchitiden und Pneumonien. Der sukzessive Ersatz funktionstüchtigen Lungengewebes durch atelektatische, emphysematische und fibrotische Bezirke mündet final in die respiratorische Insuffizienz. Neben dem Respirationstrakt ist das sekretorische Epithel der exkretorischen Drüsen von Gastrointestinaltrakt, Pankreas, Leber, Gallenwegen und reproduktivem System vom Krankheitsprozess betroffen. Ein Großteil der Patienten hat Verdauungsbeschwerden, nahezu alle Männer sind wegen nicht durchgängiger Vasa

deferentia infertil (Dockter et al., 2000).

Auf Grund des weiten Spektrums an Atemwegsveränderungen und Ventilationsstörungen erweisen sich Patienten mit zystischer Fibrose als geeignetes Studienkollektiv zur Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO.

3. Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, grundlegende methodologische Fragen zur Messung der kombinierten Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid an lungengesunden und lungenkranken Probanden eingehend zu erörtern. Im ersten Teil sollen relevante Einflussfaktoren der Messmethode ermittelt werden, wie die eingesetzte Stickstoffmonoxidkonzentration oder die Anzahl der in Serie durchgeführten Messmanöver. Besonderes Augenmerk soll auf den Effekt der vorgegebenen Atemanhaltezeit und die Variabilität der resultierenden Messergebnisse gelegt werden.

Weiterhin soll die kombinierte Diffusionskapazität an lungengesunden Probanden bei künstlich reduziertem Alveolarvolumen gemessen werden, um zu eruieren, ob akute Veränderungen der Lungenarchitektur von dem Messverfahren adäquat erfasst werden bzw. die Größe des Alveolarvolumens die kombinierte Diffusionskapazität unmittelbar beeinflusst.

Schließlich soll gezeigt werden, inwieweit die kombinierte Diffusionskapazität als funktionelle Größe morphologische Veränderungen der Lunge de facto widerspiegelt. Hierzu sollen die Messergebnisse lungenkranker Probanden mit deren computertomographischen Thoraxaufnahmen korreliert werden.

Klinisch etablierte Messverfahren zur Lungenfunktionsprüfung werden vergleichend hinzugezogen. Die Messungen erfolgen bei gesunden Probanden und aufgrund des weiten Spektrums an Atemwegsveränderungen und Ventilationsstörungen bei Patienten mit zystischer Fibrose.

4. Probanden und Methoden

4.1. Rekrutierung und Auswahl der Probanden

4.1.1. Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden einerseits lungengesunde Probanden, andererseits Patienten mit der pneumologisch-fachärztlich gesicherten Diagnose einer zystischen Fibrose. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Zystische Fibrose-Ambulanz der Pneumologie der Medizinischen Klinik-Innenstadt (Prof. Dr. med. R. M. Huber) des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Zum Zeitpunkt der Untersuchungen befanden sich die Patienten in klinisch stabilem Zustand, insbesondere lag kein Zustand vor, der einer stationären Behandlung bedurfte. Die lungengesunden Probanden zeichneten sich durch unauffällige Ergebnisse in der Lungenfunktionsprüfung aus, anamnestisch lagen keine respiratorischen Vorerkrankungen vor.

4.1.2. Ausschlusskriterien

Probanden mit einem Alter unter 18 Jahren waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Gleiches galt für Patienten, die auf Grund ihres körperlichen Zustandes die erforderlichen Atemmanöver nicht in ausreichender Qualität absolvieren konnten oder unter einer akuten Exazerbation der Erkrankung litten.

4.1.3. Abbruchkriterien

Die Studie konnte jederzeit auf Wunsch des Probanden ohne Anführung von Gründen abgebrochen werden. Zusätzlich wurden folgende Abbruchkriterien definiert:

- Unerwartete und schwerwiegende Komplikationen durch die Untersuchung
- Noncompliance bzw. Unfähigkeit die Messmanöver adäquat auszuführen
- Platzangst im Ganzkörperplethysmographen

Die Probanden erklärten sich nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch mit dem

Versuchsablauf sowie der pseudonymisierten Aufzeichnung und Auswertung der Daten schriftlich einverstanden. Ein Muster der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung ist dem Anhang beigelegt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München geprüft, es wurden keine Einwände erhoben.

4.2. Einsatz des Diffusionsmessgerätes Masterscreen PFT

Die kombinierte Diffusionskapazität für CO und für NO wurde mittels des Gerätes Masterscreen PFT (Viasys/Jaeger; Höchberg, Deutschland) bestimmt.

Das kommerziell erhältliche Gerät gewährleistet eine simultane Messung der DL_{CO} und DL_{NO} in Einatemzugmethode (single breath method). Somit lag ein einfach durchführbares und standardisiertes Messverfahren vor.

4.2.1. Vorversuche

In Vorversuchen zur Studie wurde das Gerät Masterscreen PFT mit dem in der Klinik etablierten Diffusionsmessgerät MasterLab (Jaeger; Höchberg, Deutschland) in Vergleich gesetzt.

Hierzu erfolgte bei 12 gesunden Probanden die Messung der DL_{CO} jeweils mittels des Masterscreen PFT und des MasterLab 3-fach bei 10 s Atemhaltezeit. Der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) der Vergleichsmessungen wurden errechnet. Die Beziehung zwischen den Messwerten der beiden Geräte wurde unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson quantifiziert, ferner die Messwerte mit dem paarigen t-Test verglichen. Die statistische Auswertung zeigte, dass die von den beiden Geräten erhobenen Messwerte durchweg vergleichbar waren (s. Abbildung 4).

Die mittlere DL_{CO} betrug bei Masterscreen PFT 9,89 mmol/min/kPa und bei MasterLab 9,99 mmol/min/kPa ($p_{t\text{-test}}=0,529$), die Korrelation war hoch ($r=0,976$, $p<0,001$).

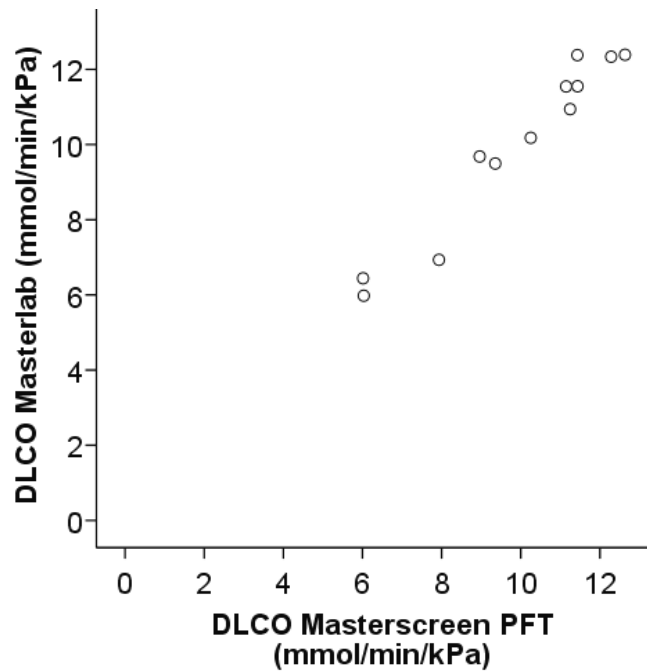


Abbildung 4: Direkter Gerätevergleich: Messung der DL_{CO} mit neuem (Masterscreen PFT) und etabliertem Gerät (MasterLab) bei gesunden Probanden; n=12, r=0,976.

Eine vergleichende Messung der DL_{NO} erfolgte mit einem eigens für die Versuchsreihe modifizierten MasterLab Gerät, deklariert als DL_{NO} Eigenbau. Dem Inspirationsbeutel des Gerätes wurde unter Zuhilfenahme eines mit 3-Wege-Hahn zugeschalteten Chemilumineszenz NO-Analysators (Sievers NOA 280-FMI GmbH; Seeheim, Ober-Beerbach) NO in einer Konzentration von 15 (\pm 5) ppm zugeleitet.

Während einer Standard-CO-Diffusionsmessung atmete der gesunde Proband nach maximaler Expiration das Gasgemisch des Inspirationsbeutels tief ein, hielt für 10 s die Luft an und atmete in den Expirationsbeutel aus. Mittels des Chemilumineszenz NO-Analysators wurde die NO-Konzentration im Inspirations- und Expirationsbeutel gemessen und entsprechend der Differenz die pulmonale NO-Aufnahme errechnet.

Die mittlere DL_{NO} (n=10) betrug bei 10 s Atemanhaltezeit bei dem Gerät Masterscreen PFT 38,50 mmol/min/kPa und bei dem Gerät DL_{NO} Eigenbau 43,31 mmol/min/kPa ($p_{t\text{-test}}=0,016$); die Messungen des Masterscreen PFT waren demnach geringfügig niedriger (s. Abbildung 5). Die Korrelation lag im akzeptablen Bereich ($r=0,803$, $p=0,005$).

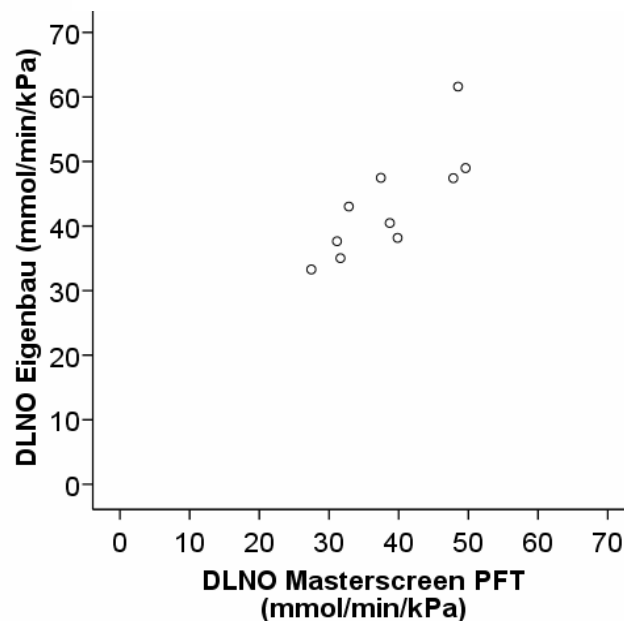


Abbildung 5: Direkter Gerätevergleich: Messung der DL_{NO} mit neuem (Masterscreen PFT) und modifiziertem Gerät DL_{NO} Eigenbau bei gesunden Probanden; $n=10$, $r=0,803$.

Des Weiteren wurde in Vorversuchen der Einfluss der verwendeten NO-Konzentration wie auch seriell durchgeführter Messmanöver auf die Messung der Diffusionskapazität für CO und NO untersucht. NO als potenter Vasodilatator könnte die Diffusionskapazität womöglich steigern bzw. die Diffusionskapazität bei seriell durchgeführten Messmanövern infolge des sukzessiv zunehmenden Gegendrucks der Gase im Blut entsprechend sinken. DL_{CO} und DL_{NO} wurden mittels des modifizierten Master Lab Gerätes DL_{NO} Eigenbau bei 10 gesunden Probanden bei 10 ppm und 40 ppm NO gemessen. Zudem wurden bei 10 gesunden Probanden Mehrfachmessungen der DL_{CO} und DL_{NO} mittels des Gerätes Masterscreen PFT im Zeitabstand von 4 min erhoben. Die Atemhaltezeit betrug bei den Versuchsreihen jeweils 10 s. Konsekutive Messungen wurden mithilfe des Friedman-Tests oder des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests verglichen. Wie den Abbildung 6 und 7 zu entnehmen, war DL_{CO} von der Stickstoffmonoxidkonzentration des eingesetzten Inspirationsgases nicht ($p_{\text{Friedman}}=0,154$) bzw. DL_{NO} nur geringfügig beeinflusst ($p_{\text{Wilcoxon}}=0,028$; vgl. a. Heller et al., 1997). Die Durchführung sequentieller Messungen im Zeitabstand von 4 min zeigte keinen Effekt auf DL_{NO} und DL_{CO} (Abbildung 8, 9).

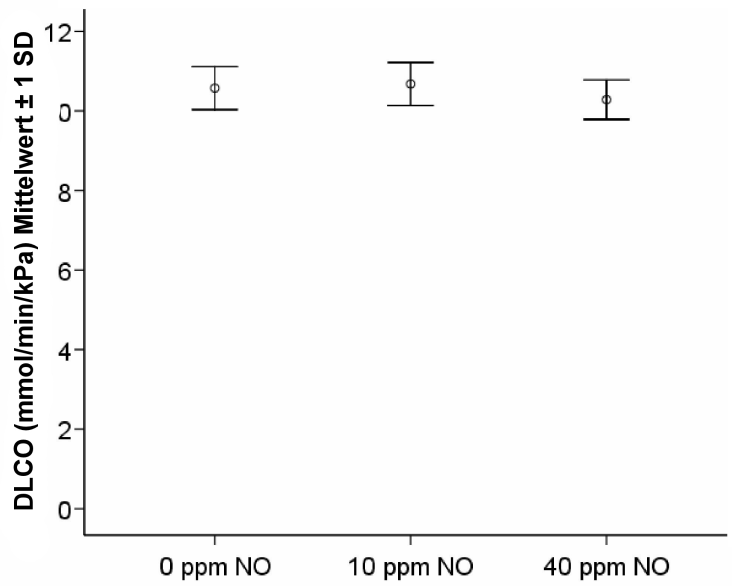


Abbildung 6: Einfluss der NO-Konzentration auf die DL_{CO} bei gesunden Probanden; $n=10$, $p_{\text{Friedman}}=0,154$, Gerät DL_{NO} Eigenbau.

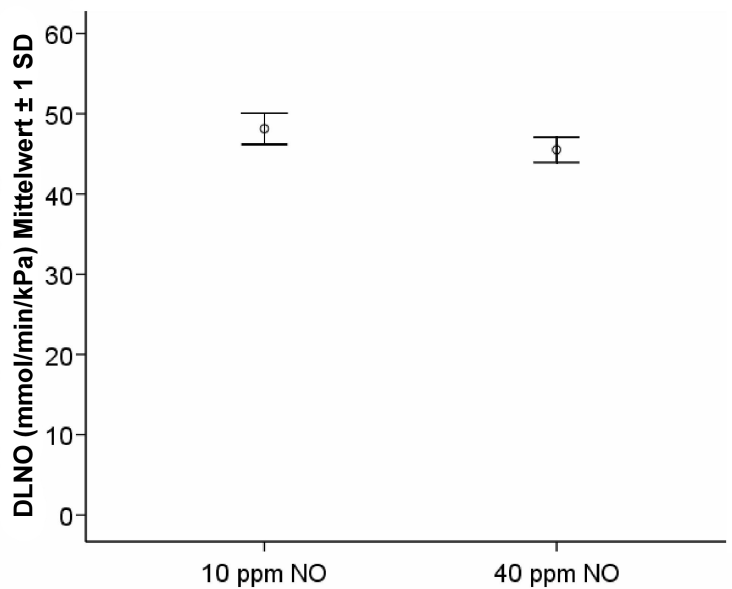


Abbildung 7: Einfluss der NO-Konzentration auf die DL_{NO} bei gesunden Probanden; $n=10$, $p_{\text{Wilcoxon}}=0,028$, Gerät DL_{NO} Eigenbau.

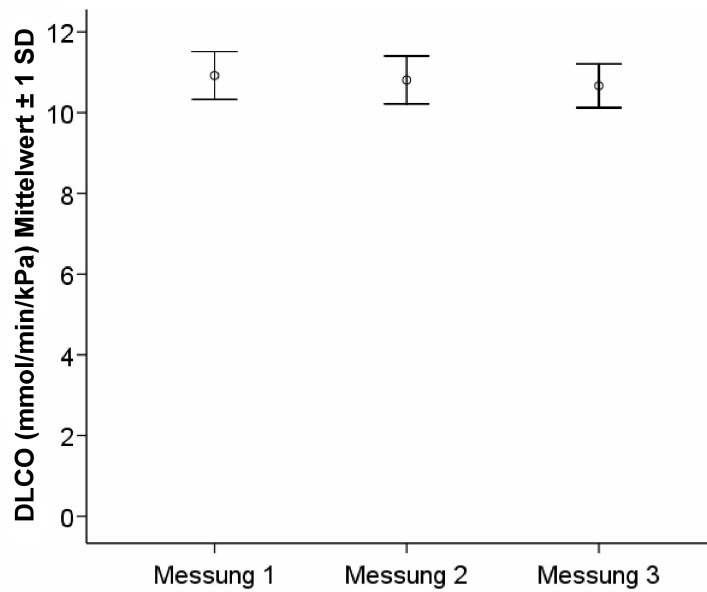


Abbildung 8: Einfluss sequentieller Messungen im Abstand von jeweils 4 min auf die DL_{CO} bei gesunden Probanden; $n=10$, $p_{\text{Friedman}}=0,273$, Gerät Masterscreen PFT.

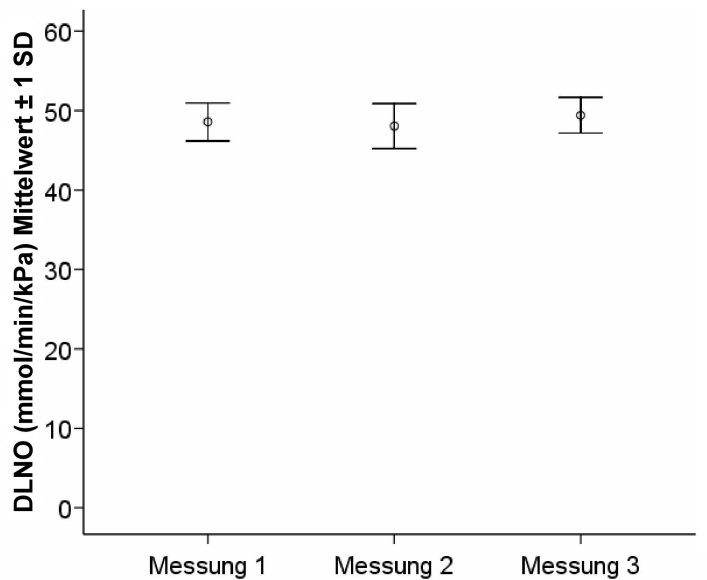


Abbildung 9: Einfluss sequentieller Messungen im Abstand von jeweils 4 min auf die DL_{NO} bei gesunden Probanden; $n=10$, $p_{\text{Friedman}}=0,067$, Gerät Masterscreen PFT.

Zusammenfassend zeigten die Vorversuche zur Studie, dass DL_{CO} und DL_{NO} mittels des Gerätes Masterscreen PFT valide zu messen sind. Die Ergebnisse rechtfertigen die im Messprotokoll der Studie beschriebene Durchführung der kombinierten Diffusionskapazitätsmessungen im Zeitabstand von 4 min mit einer inspiratorischen Zielkonzentration für NO von 45 (± 5) ppm.

4.2.2. Messprotokoll der Studie

In vorliegender Studie soll die kombinierte Diffusionskapazität für CO und NO mittels des Gerätes Masterscreen PFT bei Atemanhaltezeiten von 4 s, 6 s, 8 s und 10 s bzw. bei von 100 % auf 80 % bzw. 60 % reduziertem Alveolarvolumen (VA) bestimmt werden. Die Messungen erfolgen bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) und bei gesunden Probanden gemäß internationalen Leitlinien (MacIntyre et al., 2005). Das Vorgehen ist im Folgenden beschrieben.

4.2.2.1. Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO mit verschiedenen Atemanhaltezeiten

Die gesunden Probanden und die Patienten mit CF erschienen innerhalb von zwei Wochen zu fünf Messterminen à 30 Minuten. Zwischen den einzelnen Messterminen lag eine Zeitspanne von mindestens 24 h. An den ersten vier Terminen wurde die kombinierte Diffusionskapazität für CO und NO mittels des Masterscreen PFT bei 100 % VA und jeweils einer der vorgegebenen Atemanhaltezeiten von 4 s, 6 s, 8 s und 10 s gemessen. Die Reihenfolge der Atemanhaltezeiten wurde randomisiert. Zu jeder Atemanhaltezeit wurden drei technisch akzeptable Messungen im Abstand von 4 Minuten erhoben. Die erste Messung diente zu Übungszwecken und wurde verworfen. Die zweite und dritte Messung gingen als Messung A bzw. Messung B in die Daten ein. Fehlerhafte oder missglückte Messmanöver, beispielsweise wegen Hustens, wurden wiederholt.

Am fünften Termin erfolgte komplettierend die konventionelle Lungenfunktionsprüfung mittels Spirometrie, Bodyplethysmographie und Messung der Standard DL_{CO} .

4.2.2.2. Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO mit reduziertem Alveolarvolumen

Die gesunden Probanden erschienen innerhalb von zwei Wochen zu vier Messterminen à 30 Minuten. Zwischen den einzelnen Messterminen lag eine Zeitspanne von mindestens 24 h. Am ersten Termin wurden drei technisch akzeptable Messungen im Abstand von 4 Minuten mit einer Atemanhaltezeit von 8 s bei 100 % VA durchgeführt, am zweiten und dritten das VA auf 80 % bzw. 60 % reduziert. Hierzu wurde die Inspiration vorab durch Vorschalten eines Ventils bei 80 % bzw. 60 % TLC unterbrochen (s. 4.2.3. Messmanöver). Die Größen TLC und VA entsprachen sich hierbei annähernd aufgrund der homogenen Ventilationsverhältnisse bei den gesunden Probanden. Fehlerhafte oder missglückte Messmanöver, beispielsweise wegen Hustens, wurden wiederholt.

Der vierte Termin diente der konventionellen Lungenfunktionsprüfung mittels Spirometrie, Bodyplethysmographie und Messung der Standard DL_{CO} .

Die bei den verschiedenen Atemanhaltezeiten bzw. Alveolarvolumina erfassten Messwerte für DL_{CO} und DL_{NO} gingen jeweils als Mittelwerte in die Daten der Studie ein. Dm wurde aus DL_{NO} geteilt durch 1,97 errechnet, V_c abgeleitet wie in der Literatur beschrieben (Guenard et al., 1987). Die Größen KCO und KNO entsprachen den Quotienten von DL_{CO} bzw. DL_{NO} und zugehörigem VA. DL_{NO} % Soll und DL_{CO} % Soll wurden anhand publizierter Referenzwertgleichungen errechnet (Cotes et al., 1993, Van der Lee et al., 2007).

4.2.3. Messmanöver

Jeder Proband wurde zum Zwecke eines störungsarmen Messablaufes dazu angehalten 24 h vor Messbeginn weder zu rauchen noch Alkohol zu trinken, 2 h vorher sich nicht körperlich stark zu belasten und während des Messtages keine schweren Mahlzeiten zu sich zu nehmen. Unmittelbar vor Messbeginn wurde dem Probanden erneut die korrekte Durchführung des Messmanövers durch die Doktorandin erläutert und bei Bedarf

mehrfach vorgeführt. Zur Messung nahm der Proband nach fünf Minuten ruhigen Sitzens eine gerade Sitzhaltung ein und begann am mit den Lippen fest umschlossenen Mundstück des Gerätes entspannt ein- und auszuatmen. Die Nasenatmung wurde mittels einer Nasenklemme unterbunden. Nach drei, vier ruhigen Atemzügen atmete der Proband aus der Normalatmung bis zum Residualvolumen maximal aus, sodann zügig maximal ein (=IVC), um anschließend die Luft für die vorgegebene Atemhaltezeit anzuhalten (s. Abbildung 10).

Bei der Versuchsreihe zur kombinierten Diffusionskapazität bei reduziertem VA wurde die Inspiration des Probanden vorab bei 80 % bzw. 60 % TLC durch Vorschalten eines Ventils unterbrochen und der Proband hielt ab diesem definitiven Punkt die Luft an. Nach Ablauf der Atemhaltezeit atmete der Proband ohne Verzögerung entspannt aus und ging vom Mundstück des Gerätes (s. Abbildung 11).

Die Messungen erfolgten unter Supervision der Doktorandin, um die korrekte Durchführung zu garantieren und den Probanden bei Bedarf durch Zurufe zur größtmöglichen Anstrengung zu motivieren.

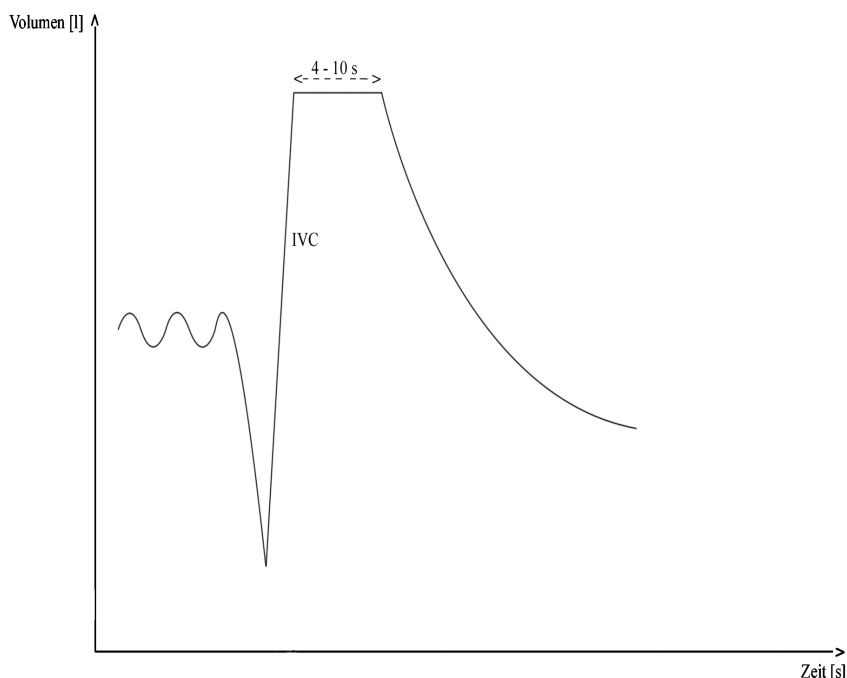


Abbildung 10: Messmanöver zur Bestimmung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO mit verschiedenen Atemhaltezeiten; IVC=inspiratorische Vitalkapazität.

4.2.4. Technische Details zum Messverfahren der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO

Das Gerät Masterscreen PFT wurde mindestens einmal täglich unter Berücksichtigung der Umgebungsbedingungen Temperatur, Luftdruck und relative Luftfeuchtigkeit kalibriert. Die Volumeneichung erfolgte manuell unter Zuhilfenahme einer vom Gerätehersteller bezogenen Pumpe. Die Gasanalysatoren für CO, He (Helium) und O₂ wurden jeweils mit Gas zertifizierter Konzentration geeicht. Das unmittelbar vor Messbeginn dem Inspirationsbeutel zugeleitete Gasgemisch bestand zu 21 % aus O₂ und wurde gemischt aus 100 % O₂, einem Standardgas mit 448 ppm NO in N₂ (Stickstoff) (Linde; Unterschleißheim, Deutschland) und einem Mischgas aus 0,28 % CO und 9,5 % He in synthetischer Luft (Viasys; Höchberg, Deutschland). Die inspiratorische Zielkonzentration für NO betrug 45 (\pm 5) ppm. Direkt vor und nach jedem Messmanöver wurden alle Analysatoren auf Linearität überprüft und die Zusammensetzung des Gasgemisches analysiert. Die Messung der kombinierten Diffusionskapazitäten für CO und NO erfolgte simultan mittels Einatemzugmethode (single breath method).

Der Proband atmete hierzu am Mundstück des Gerätes maximal aus, im direkten Anschluss das zugeleitete Testgas zügig maximal ein, hielt die Luft für die vorgegebene Atemanhaltezeit an, um abschließend entspannt auszuatmen (s. 4.2.3. Messmanöver). Die ersten circa 0,75 L der Ausatemluft wurden in Berücksichtigung des anatomischen Totraumvolumens verworfen, circa 1,0 L der nachströmenden Luft als alveoläre Probe zur Gasanalyse gesammelt. Zur Bestimmung der Atemanhaltezeit wurde die Methode nach Jones und Meade angewandt (Jones et al., 1961).

4.2.5. Kalkulation der Größen VA, DL_{CO} und DL_{NO}

Das Alveolarvolumen (VA) wie auch indirekt die Diffusionskapazität für CO und für NO wurden mittels der Heliumeinwaschmethode bestimmt.

Helium als inertes Gas verteilt sich gleichmäßig im Alveolarraum ohne die alveolokapilläre Membran zu passieren, so dass anhand des Verhältnisses von Anfangs- und Endkonzentration des Gases der Verdünnungsfaktor abzuleiten ist, um den das Helium bei der Verteilung im Alveolarraum verdünnt wurde.

Das Produkt aus Verdünnungsfaktor und Vitalkapazität (VC) ergibt das gesuchte Alveolarvolumen der Lunge:

$$F_{I_{\text{He}}} / F_{E_{\text{He}}} * VC = VA$$

$F_{I_{\text{He}}}$	inspiratorische Heliumfraktion
$F_{E_{\text{He}}}$	expiratorische Heliumfraktion
$F_{I_{\text{He}}} / F_{E_{\text{He}}}$	Verdünnungsfaktor
VC	Vitalkapazität
VA	Alveolarvolumen

Unter Berücksichtigung des errechneten Verdünnungsfaktors kann anhand des Verhältnisses der Anfangs- und Endkonzentration des Gases exakt angegeben werden, wie viel Testgas durch die alveolokapilläre Membran diffundierte und die Diffusionskapazität für CO bzw. NO quantifiziert werden.

4.3. Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie

Die Lungenfunktionsprüfung mittels Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie erfolgte gemäß internationaler Leitlinien (Miller et al., 2005) unter Verwendung eines Gerätes vom Typ MasterLab TM (Viasys/Jaeger; Höchberg, Deutschland). Es wurden pro Proband drei technisch akzeptable Fluss-Volumen-Kurven aufgezeichnet.

Die jeweils höchsten Werte folgender Messgrößen gingen in die Auswertung ein:

- Das forcierte expiratorische Volumen in 1 s (FEV_1)
- Die forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC)
- Die inspiratorische Vitalkapazität (IVC)
- Das Residualvolumen (RV)
- Die Totalkapazität der Lunge (TLC)
- Das intrathorakale Gasvolumen (ITGV)

- Der Atemwegswiderstand (R_{AW})
- Der spezifische Atemwegswiderstand (SR_{AW} ; Produkt aus R_{AW} und ITGV)

Bei Patienten mit zystischer Fibrose treten, je nach Verlauf und Dauer der Erkrankung, obstruktive, restriktive oder kombiniert obstruktiv-restriktive Ventilationsstörungen auf. In der Lungenfunktionsprüfung sind obstruktive Ventilationsstörungen primär gekennzeichnet durch eingeschränkte Werte für FEV_1 und FEV_1/VC (sog. Tiffeneau-Index) bei gleichzeitig erhöhtem (spezifischen) Atemwegswiderstand, restriktive Ventilationsstörungen durch eine Verminderung aller Lungenvolumina bei primär unauffälligem Tiffeneau-Index.

4.4. Rekapitulation relevanter Größen der Ventilation und Atmungsmechanik

Relevante Größen der Ventilation und Atmungsmechanik sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt (s.a. Abbildung 12):

- Atemzugvolumen (AZV): In- bzw. Expirationsvolumen eines einzelnen Atemzugs bei Ruheatmung
- Inspiratorisches Reservevolumen (IRV): Volumen, das nach normaler Inspiration noch zusätzlich eingeatmet werden kann
- Expiratorisches Reservevolumen (ERV): Volumen, das nach normaler Expiration noch zusätzlich ausgeatmet werden kann
- Vitalkapazität (VC): Volumen, das maximal ein- bzw. ausgeatmet werden kann (AZV+IRV+ERV)
- Inspiratorische Vitalkapazität (IVC): Volumen, das nach maximaler Expiration maximal eingeatmet werden kann
- Forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC): Volumen, das nach maximaler Inspiration forciert maximal ausgeatmet werden kann
- Residualvolumen (RV): Volumen, das nach maximaler Expiration in der Lunge verbleibt

- Totalkapazität (TLC): Volumen, das nach maximaler Inspiration in der Lunge enthalten ist (VC+RV)
- Intrathorakales Gasvolumen (ITGV): Gasvolumen, das am Ende der normalen Expiration in der Lunge enthalten ist (RV+ERV)
- Alveolarvolumen (VA): Gesamtvolumen der belüfteten Alveolen, bestimmt mittels Heliumeinwaschmethode
- Forciertes expiratorisches Volumen in 1 s (FEV_1): Volumen, das nach maximaler Inspiration innerhalb 1 s forciert maximal ausgeatmet werden kann
- Atemwegswiderstand (R_{AW}): Strömungswiderstand der zentralen Atemwege entsprechend dem Quotienten aus Alveolardruck und Atemstromstärke
- Spezifischer Atemwegswiderstand (SR_{AW}): Atemwegswiderstand bezogen auf ITGV

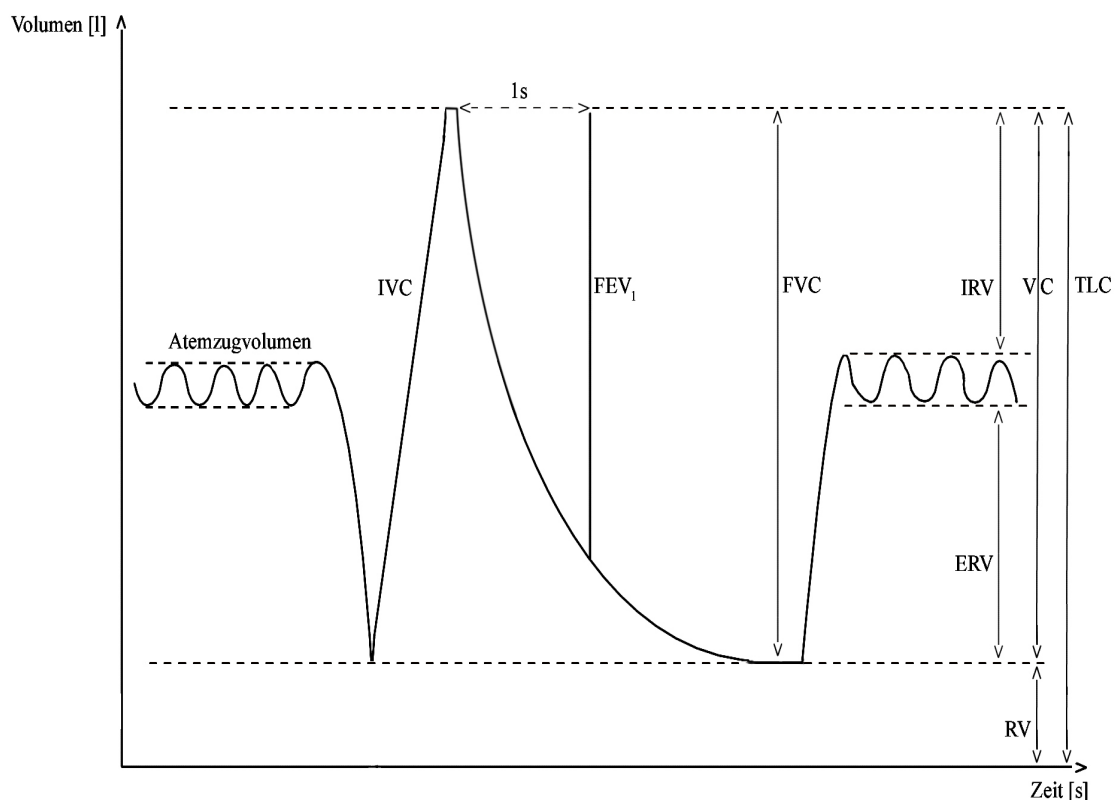


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Lungenvolumina und -kapazitäten.

4.5. Korrelation der Messgrößen der Lungenfunktionsprüfung mit computertomographischen Thoraxaufnahmen

Die Messungen der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO wurden bei den Patienten mit zystischer Fibrose (CF) mit deren computertomographischen Thoraxaufnahmen in Vergleich gesetzt, um zu eruieren, bis zu welchem Grad die Diffusionskapazität als funktionelle Größe strukturelle Veränderungen der Lunge widerspiegelt.

Messgrößen klinisch etablierter Verfahren wie der Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie wurden ergänzend hinzugezogen.

In die Auswertung gingen die bei der Versuchsreihe zur Messung der kombinierten Diffusionskapazität mit verschiedenen Atemanhaltezeiten erhobenen Messwerte bei 8 s Atemanhaltezeit ein. Das Kollektiv wurde um CF Patienten erweitert, deren Diffusionskapazität bei 8 s Atemanhaltezeit 3-fach im Abstand von 4 min gemessen wurde. Kompletierend wurden mittels Spirometer und Ganzkörperplethysmographen pro Proband drei technisch akzeptable Fluss-Volumen-Kurven erfasst

(Miller et al., 2005). Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchungen und während des Zeitintervalls zwischen Computertomographie (CT) und Lungenfunktionstests im klinisch stabilen Zustand, d. h. es war innerhalb der vorangegangenen Monate keine akute Exazerbation der Erkrankung mit stationärem Aufenthalt dokumentiert.

In die Befundung gingen ausschließlich hochauflösende CTs (HRCT) mit maximal 3 Jahre zurückliegendem Erstelldatum ein. Die CTs wurden nach einem Niedrigdosis-Protokoll ohne Gabe von Kontrastmittel an einem Ganzkörper-CT-Scanner mit Multidetektor (Mx 8000, Philips Medizin Systeme; Best, Niederlande) erstellt. Die Patienten befanden sich während der Aufnahme in Rückenlage und hielten bei tiefer Inspiration die Luft an. Die Röhrenspannung betrug 120 kV, die Kollimation (Schichtdicke) 4 x 1 mm, die Rekonstruktionsschichtdicke 3 mm. Der Röntgen-Röhrenstrom lag bei 10 mAs/Schicht, der Pitch bei 1,75. Es resultierte eine effektive Dosis von circa 0,5 mSv.

Die Bilder wurden mittels multiplanarer Rekonstruktion in allen Ebenen reformiert, so dass axiale, koronare und sagittale Bilder unter Verwendung eines Bildarchivierungs- und Kommunikations-Systems (PACS, „Impax“, AGFA; München, Deutschland) zur Befundung bereit standen. Zwei unabhängige, in der Lungendiagnostik erfahrene

Radiologen werteten die Aufnahmen anhand eines speziell für die Computertomographie bei CF Patienten ausgewiesenen Scoring-Systems (Punktesystem) aus (Brody et al., 2006). Es lagen ihnen hierzu keine weiteren klinischen Informationen über die Patienten vor, um sie in ihrer Urteilsfindung unbeeinflusst zu lassen. Die Befundung der Aufnahmen erfolgte in nicht randomisierter Reihenfolge. Die Scores wurden entsprechend der Ausdehnung und dem Schweregrad pathologischer Veränderungen des Lungenparenchyms und der Luftwege für jeden Lungenflügel einzeln vergeben. Die Lingula wurde hierbei als separater Lungenflügel betrachtet. Besonderes Augenmerk galt dem Ausmaß an Bronchiektasen, peribronchialen Verdickungen, Schleimretentionen und pathologischen Veränderungen des Parenchyms. Das Merkmal Airtrapping ging nicht in die Befundung ein, da keine Aufnahmen in Expiration vorlagen. Wie der Tabelle 1 zu entnehmen, wurden entsprechende Subscores vergeben, aus deren Summe sich der Hauptscore mit maximal 36 Punkten errechnete. Die Mittelwerte aus Haupt- bzw. Subscore der beiden Untersucher gingen jeweils in die Daten ein.

Bronchiektasen Subscore (0-12)	=	Ausdehnung der Bronchiektasen in zentralen Lungenanteilen (0-3)	+	Ausdehnung der Bronchiektasen in peripheren Lungenanteilen (0-3)	*	Multiplikator aus der Durchschnittsgröße der Bronchiektasen (0-2)
Durchschnittsgröße der Bronchiektasen	=	Größe des größten dilatierten Bronchus (1-3)	+	Durchschnittsgröße der dilatierten Bronchi (1-3)	/	2
Schleimretention Subscore (0-6)	=	Ausdehnung der Schleimretention in zentralen Lungenanteilen (0-3)	+	Ausdehnung der Schleimretention in peripheren Lungenanteilen (0-3)		
Peribronchiale Verdickung Subscore (0-9)	=	Ausdehnung der peribronchialen Verdickung in zentralen Lungenanteilen (0-3)	+	Ausdehnung der peribronchialen Verdickung in peripheren Lungenanteilen (0-3)	*	Schweregrad der peribronchialen Verdickung (1-1,5)
Parenchymale Veränderungen Subscore (0-9)	=	Ausdehnung der Konsolidierung (0-3)	+	Ausdehnung der Milchglatrübung (0-3)	+	Ausdehnung der Zysten oder Bullae (0-3)

Tabelle 1: Auszug aus dem CT Scoring-System nach Brody (Brody et al., 2006) mit den für die Subscores zu vergebenden Punkten in Klammern; Hauptscore \leq 36 Punkte.

4.6. Statistische Auswertung

Messung der kombinierten Diffusionskapazität mit verschiedenen Atemanhaltezeiten

Zum Vergleich der verschiedenen Atemanhaltezeiten wurden Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) dargestellt und die Atemanhaltezeiten mittels Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung verglichen. Bei Unterschieden in der ANOVA wurde der Newman-Keuls *post hoc* Test verwendet.

Die verwendeten Messwerte wurden jeweils aus zwei Einzelmessungen gemittelt (Messung A und B). Diese Wiederholungsmessungen wurden mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests und die mittleren Variationskoeffizienten der Wiederholungsmessungen bei den verschiedenen Atemanhaltezeiten mittels Friedman-Test verglichen.

Messung der kombinierten Diffusionskapazität mit reduziertem Alveolarvolumen

Die Charakteristika von Rauchern und Nichtrauchern wurden mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Die Veränderung der Messwerte bei den verschiedenen Alveolarvolumina wurde mittels Friedman-Test und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test untersucht.

Korrelation der Messgrößen der kombinierten Diffusionskapazitätsmessung mit Computertomographie-Scores

Je nach Datenniveau wurden Median mit Range oder Mittelwert und Standardabweichung (SD) der Daten errechnet. Die Beziehung zwischen den CT-Scores und den funktionellen Messgrößen wurde unter Verwendung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten (r_s) quantifiziert. Für statistische Vergleiche wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Zur Anpassung des Alpha-Niveaus bei multiplen Tests wurde die Bonferroni Methode angewandt.

Für alle angewandten statistischen Tests wurde ein Zusammenhang als signifikant angesehen, wenn $p < 0,05$ war.

Die statistischen Analysen wurden mittels SPSS 14.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL) durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1. Ergebnisse zur Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO mit verschiedenen Atemanhaltezeiten

Die Messung der DL_{CO} und DL_{NO} mittels des Gerätes Masterscreen PFT wurde bei 10 Patienten mit zystischer Fibrose und 10 gesunden Probanden (s. Tabelle 2) mit Atemanhaltezeiten von 4 s, 6 s, 8 s und 10 s durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren Nichtraucher.

	Frauen	Alter (Jahre)	FEV ₁ (% Soll)	FVC (% Soll)
CF (n=10)	2 (20%)	33 ± 9	69 ± 28	84 ± 25
Gesunde (n=10)	4 (40%)	31 ± 9	108 ± 8	114 ± 10

Tabelle 2: Charakteristika der Studienteilnehmer; Daten entsprechen Anzahl (%) oder MW ± SD.

5.1.1. Patienten mit zystischer Fibrose

Die Größen DL_{CO} und DL_{NO} (folglich D_m) waren nicht von der Atemanhaltezeit abhängig, hingegen zeigten VA, DL_{NO}/DL_{CO} und Vc signifikante Unterschiede zwischen den Atemanhaltezeiten, wie nachfolgend im Detail beschrieben (jeweils $p < 0,01$; vgl. Tabelle 3, Abbildung 12-14).

Die für VA gemessenen Werte differierten in paarweisen *post hoc* Analysen bei 4 s von denen bei 10 s Atemanhaltezeit ($p < 0,05$; Newman-Keuls). Die Werte für DL_{NO}/DL_{CO} waren bei 10 s verschieden zu den Werten bei den drei anderen Atemanhaltezeiten ($p < 0,05$), die Werte für Vc bei 10 s verschieden zu denen bei 4 s und 6 s Atemanhaltezeit ($p < 0,05$).

Die Variationskoeffizienten der Einzelmessungen (Messung A und B) von DL_{CO} , DL_{NO} (D_m), VA, DL_{NO}/DL_{CO} und Vc hingen nicht signifikant von der Atemanhaltezeit ab (s. Tabelle 4).

5.1.2. Gesunde Probanden

Die Größen DL_{CO} , DL_{NO} (und D_m), VA, DL_{NO}/DL_{CO} und Vc zeigten signifikante Unterschiede zwischen den vier Atemanhaltezeiten (jeweils $p < 0,05$; vgl. Tabelle 3,

Abbildung 12-14).

In paarweisen *post hoc* Analysen waren die Werte für DL_{CO} und V_c bei 4 s verschieden zu den Werten bei 6 s, 8 s und 10 s Atemanhaltezeit, die Werte für DL_{NO} (Dm) differierten bei 4 s zu denen bei 8 s und 10 s Atemanhaltezeit ($p < 0,05$, Newman-Keuls). Die bei 10 s für DL_{NO} gemessenen Werte waren insgesamt verschieden zu den Werten bei den drei anderen Atemanhaltezeiten ($p < 0,05$). VA zeigte Unterschiede zwischen 4 s und 10 s Atemanhaltezeit ($p < 0,05$). Die Werte für DL_{NO}/DL_{CO} unterschieden sich bei 10 s von denen bei 4 s, 6 s und 8 s Atemanhaltezeit ($p < 0,05$).

Vergleichbar mit den Messergebnissen bei Patienten mit CF, differierten die Variationskoeffizienten der Einzelmessungen (Messung A und B) von DL_{CO} , DL_{NO} (Dm), VA, DL_{NO}/DL_{CO} und V_c nicht signifikant zwischen den einzelnen Atemanhaltezeiten (s. Tabelle 4).

Patienten mit CF				
Atemanhaltezeit (s)	4	6	8	10
VA (L)	5,26 ± 0,39	5,49 ± 0,37	5,65 ± 0,38	5,70 ± 0,35*
DL_{CO} (mmol/min/kPa)	9,55 ± 0,85	9,82 ± 0,69	10,17 ± 0,65	10,09 ± 0,61
DL_{NO} (mmol/min/kPa)	39,92 ± 4,17	40,63 ± 3,46	39,32 ± 3,12	35,82 ± 2,81
DL_{NO}/DL_{CO}	4,14 ± 0,13	4,10 ± 0,11	3,84 ± 0,15	3,54 ± 0,18*
Dm (mmol/min/kPa)	20,3 ± 2,1	20,6 ± 1,8	20,0 ± 1,6	18,2 ± 1,4
V_c (mL)	78,53 ± 6,90	79,98 ± 5,44	88,02 ± 6,04	99,56 ± 8,71*

Gesunde Probanden				
Atemanhaltezeit (s)	4	6	8	10
VA (L)	6,41 ± 0,30	6,48 ± 0,29	6,62 ± 0,31	6,61 ± 0,34*
DL_{CO} (mmol/min/kPa)	11,44 ± 0,53	10,87 ± 0,46	10,74 ± 0,56	10,44 ± 0,52*
DL_{NO} (mmol/min/kPa)	52,37 ± 2,38	50,30 ± 1,87	48,74 ± 2,49	45,26 ± 2,20*
DL_{NO}/DL_{CO}	4,58 ± 0,04	4,64 ± 0,05	4,55 ± 0,07	4,37 ± 0,08*
Dm (mmol/min/kPa)	26,58 ± 1,21	25,53 ± 0,95	24,74 ± 1,26	22,97 ± 1,12*
V_c (mL)	90,09 ± 4,29	84,11 ± 3,93	83,72 ± 4,50	84,77 ± 4,68*

Tabelle 3: Ergebnisse zur Messung der kombinierten Diffusionskapazität bei verschiedenen Atemanhaltezeiten bei Patienten mit CF (n=10) und gesunden Probanden (n=10); Daten entsprechen $MW \pm SEM$, * $p < 0,05$ bei Vergleich aller vier Atemanhaltezeiten mittels ANOVA.

Patienten mit CF				
Atemanhaltezeit (s)	4	6	8	10
VA (%)	0,8 ± 0,3	2,3 ± 0,6	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,5
DL _{CO} (%)	3,3 ± 1,0	3,3 ± 0,9	1,9 ± 0,4	2,6 ± 0,6
DL _{NO} (%)	3,3 ± 1,3	7,4 ± 1,5	4,4 ± 1,5	3,6 ± 0,7
DL _{NO} /DL _{CO} (%)	2,2 ± 0,5	4,5 ± 1,3	5,2 ± 1,3	3,3 ± 0,8
Dm (%)	3,3 ± 1,3	7,4 ± 1,5	4,4 ± 1,5	3,6 ± 0,7
V _C (%)	3,7 ± 0,8	4,6 ± 0,8	6,7 ± 1,6	5,9 ± 1,2

Gesunde Probanden				
Atemanhaltezeit (s)	4	6	8	10
VA (%)	1,9 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,6 ± 0,4
DL _{CO} (%)	3,1 ± 0,7	3,2 ± 0,8	2,5 ± 0,5	5,1 ± 2,1
DL _{NO} (%)	4,1 ± 1,0	4,2 ± 0,9	4,9 ± 0,9	5,4 ± 1,5
DL _{NO} /DL _{CO} (%)	2,5 ± 0,5	2,7 ± 0,8	4,2 ± 0,7	6,9 ± 3,1
Dm (%)	4,1 ± 0,9	4,2 ± 0,9	4,9 ± 0,9	5,4 ± 1,5
V _C (%)	3,4 ± 0,6	4,0 ± 1,0	3,7 ± 0,8	9,7 ± 5,1

Tabelle 4: Variationskoeffizienten der Messergebnisse zur kombinierten Diffusionskapazität mit verschiedenen Atemanhaltezeiten bei Patienten mit CF (n=10) und gesunden Probanden (n=10); Daten entsprechen MW±SEM.

Nachstehende Grafiken 12-14 integrieren Messwerte der Patienten mit CF und der gesunden Probanden, um den direkten Vergleich beider Studiengruppen zu erleichtern.

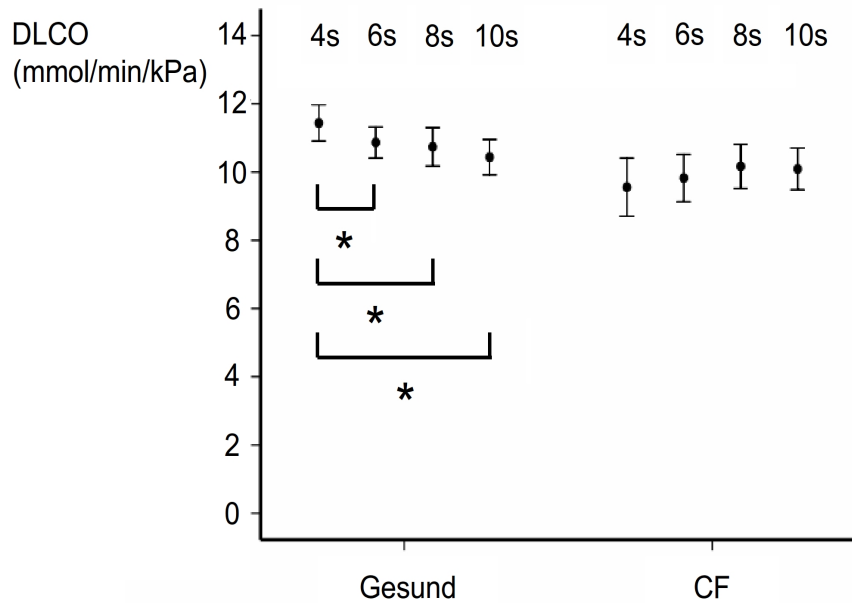


Abbildung 12: DL_{CO} bei verschiedenen Atemanhaltezeiten, gemessen an gesunden Probanden und Patienten mit CF. Daten entsprechen MW ± SEM; *p<0,05 gemäß *post hoc* Analysen nach Newman-Keuls.

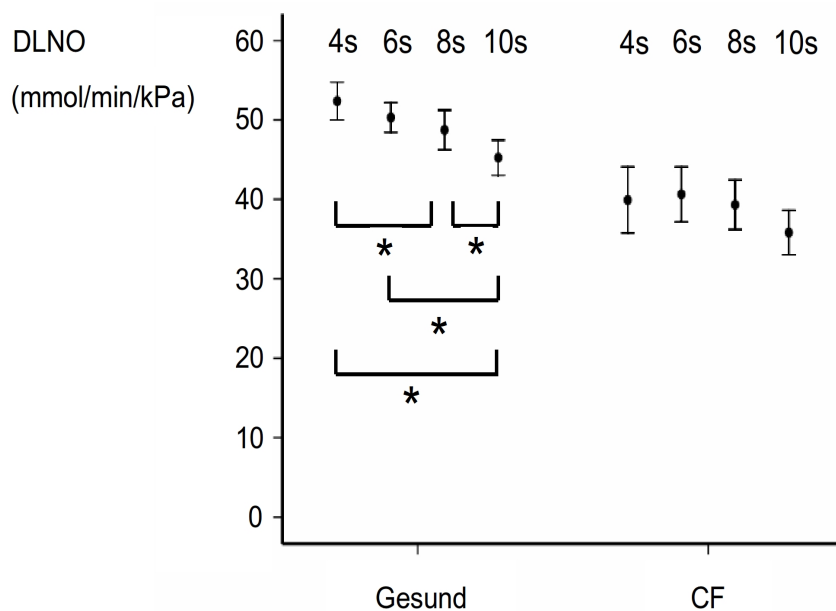


Abbildung 13: DL_{NO} bei verschiedenen Atemanhaltezeiten, gemessen an gesunden Probanden und Patienten mit CF. Daten entsprechen MW ± SEM; *p<0,05 gemäß *post hoc* Analysen nach Newman-Keuls.

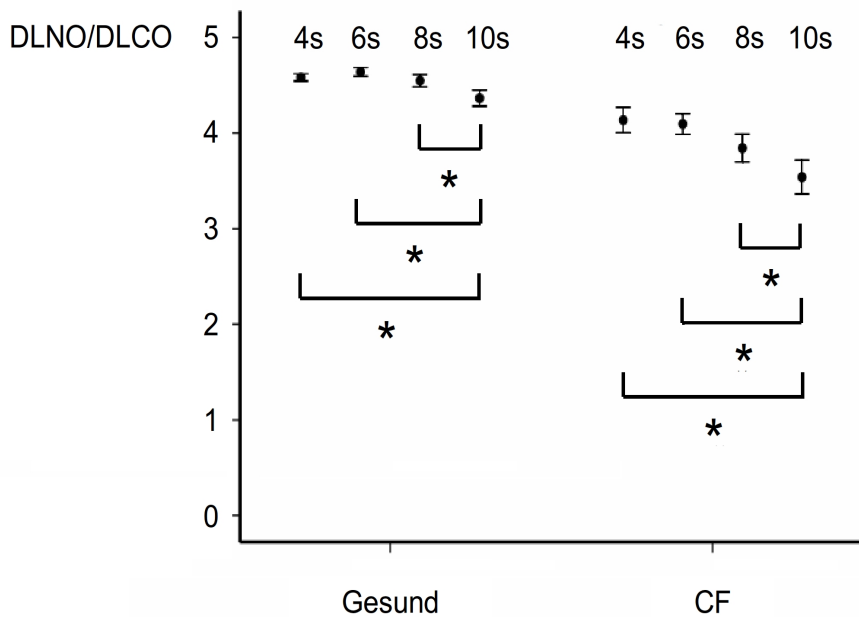


Abbildung 14: DL_{NO}/DL_{CO} bei verschiedenen Atemanhaltezeiten, gemessen an gesunden Probanden und Patienten mit CF. Daten entsprechen $MW \pm SEM$; $*p < 0,05$ gemäß *post hoc* Analysen nach Newman-Keuls.

5.1.3. Patienten mit zystischer Fibrose und gesunde Probanden bei 6 s und 8 s Atemanhaltezeit

In der Zusammenschau aller Daten zeigte sich, dass die Messergebnisse der Größen DL_{CO} , DL_{NO} , DL_{NO}/DL_{CO} und VA sowohl bei gesunden Probanden als auch Patienten mit CF zwischen 6 s und 8 s Atemanhaltezeit nicht signifikant differierten (vgl. Abbildung 12-14). Die zweite und dritte Messung (Messung A und B) bei 6 s bzw. 8 s Atemanhaltezeit wurden daher direkt in Vergleich gesetzt, um die Wiederholbarkeit der Einzelmessungen zu überprüfen (s. Abbildung 15-18).

Bei den Patienten mit CF waren die Messwerte für DL_{CO} , DL_{NO} und VA bezüglich Messung A und B sowohl bei 6 s als auch 8 s Atemanhaltezeit vergleichbar.

Die Messwerte für DL_{NO}/DL_{CO} der Messung A und B waren vergleichbar bei 8 s Atemanhaltezeit, jedoch stieg bei 6 s DL_{NO}/DL_{CO} bei Messung B gegenüber A signifikant an ($p < 0,05$). Bei den gesunden Probanden waren die Messwerte für DL_{CO} und DL_{NO} der beiden Einzelmessungen ebenfalls bei 6 s und 8 s Atemanhaltezeit vergleichbar. VA zeigte bei Messung A einen signifikanten Anstieg gegenüber B bei 6 s

Atemanhaltezeit ($p < 0,05$), bei 8 s war VA bezüglich Messung A und B vergleichbar. Der Quotient DL_{NO}/DL_{CO} war bei 6 s und 8 s Atemanhaltezeit bei Messung B signifikant größer als bei Messung A ($p < 0,05$).

Nachstehende Abbildungen 15-18 illustrieren die Messergebnisse der Größen VA, DL_{CO} , DL_{NO} und DL_{NO}/DL_{CO} aus Einzelmessung A und B bei 6 s und 8 s Atemanhaltezeit. Der Fokus der Abbildungen liegt hierbei nicht auf dem Unterschied zwischen den Probandengruppen oder den Atemanhaltezeiten, sondern auf der Vergleichbarkeit der Einzelmessungen A und B. Die geschlossenen Symbole repräsentieren die Patienten mit CF, die offenen Symbole die gesunden Probanden; Messwerte bei 6 s Atemanhaltezeit sind durch ein Dreieck bzw. bei 8 s Atemanhaltezeit durch einen Kreis gekennzeichnet (vgl. Abbildungslegende).

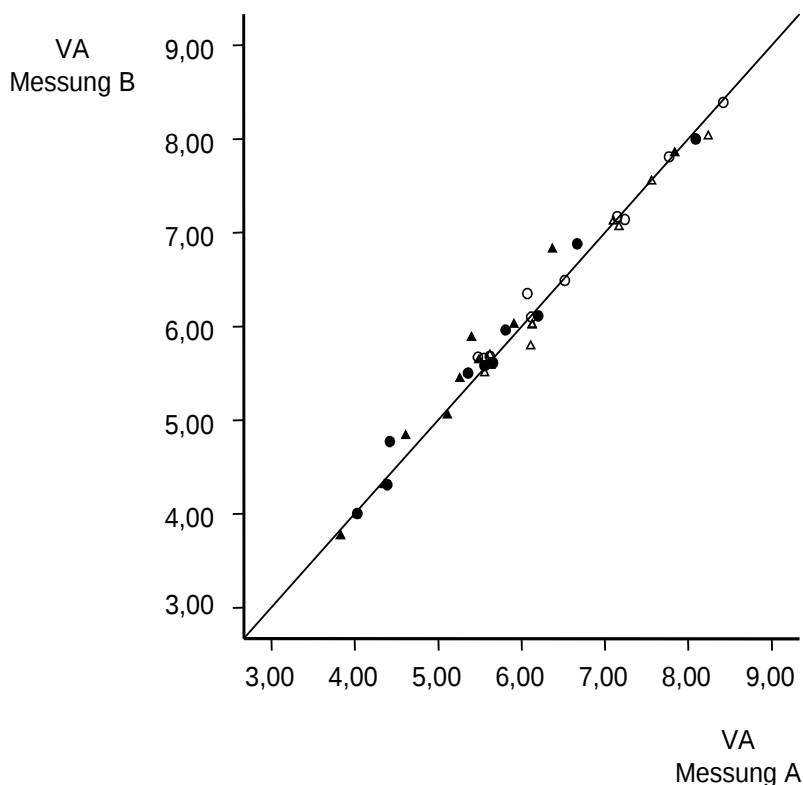
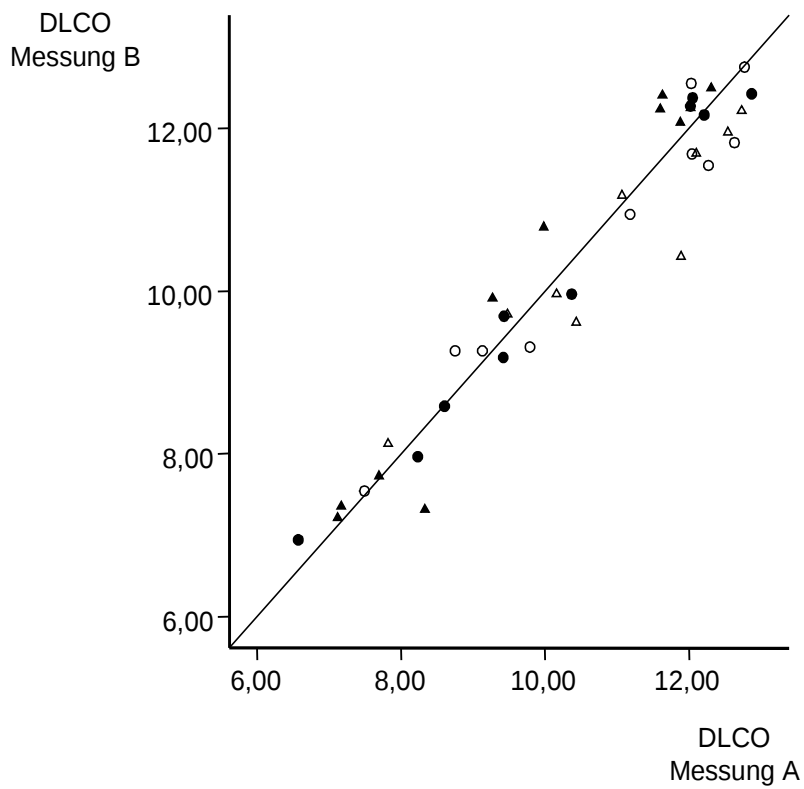


Abbildung 15: VA (L) in Messung A und in Messung B (Δ =Gesunder Proband bei 6 s; \blacktriangle =Patient mit CF bei 6 s; \circ =Gesunder Proband bei 8 s; \bullet =Patient mit CF bei 8 s).



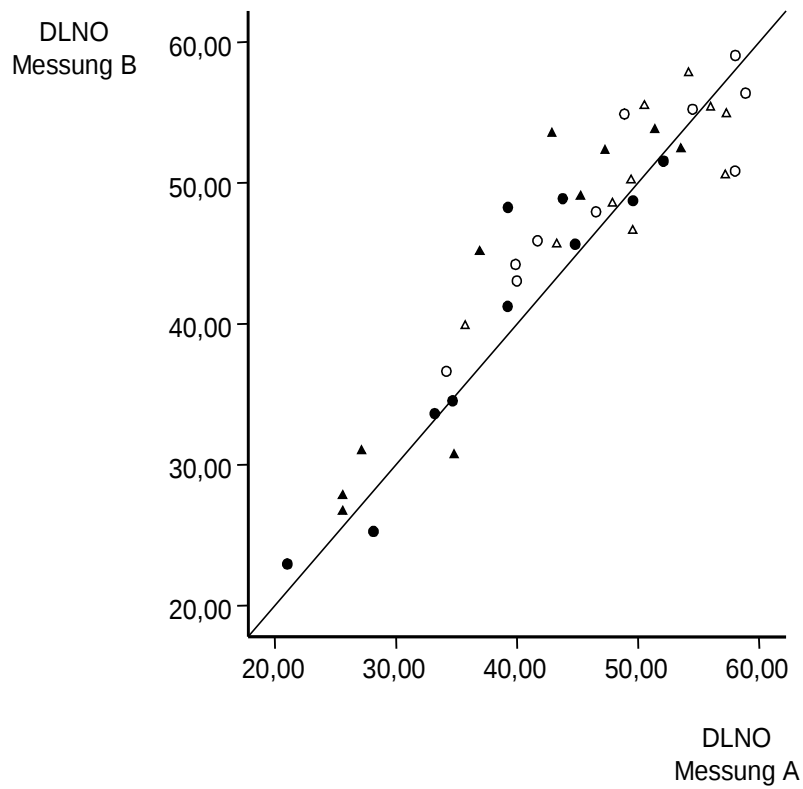


Abbildung 17: DL_{NO} (mmol/min/kPa) in Messung A und in Messung B (Δ =Gesunder Proband bei 6 s; \blacktriangle =Patient mit CF bei 6 s; \circ =Gesunder Proband bei 8 s; \bullet =Patient mit CF bei 8 s).

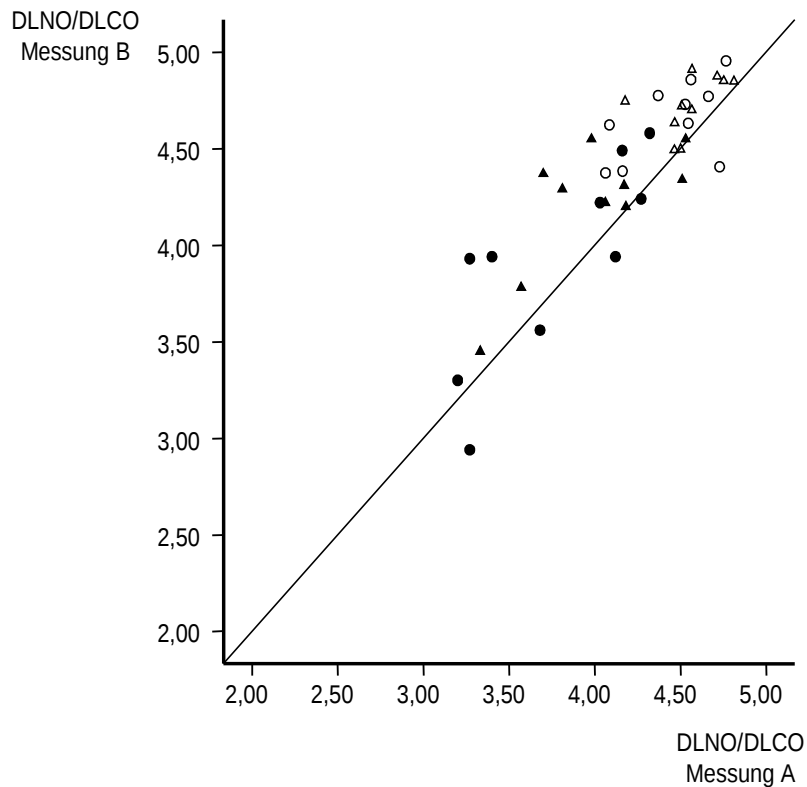


Abbildung 18: DL_{NO}/DL_{CO} in Messung A und in Messung B (Δ =Gesunder Proband bei 6 s; \blacktriangle =Patient mit CF bei 6 s; \circ =Gesunder Proband bei 8 s; \bullet =Patient mit CF bei 8 s).

5.2. Ergebnisse zur Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO mit reduziertem Alveolarvolumen

Die Messung der kombinierten Diffusionskapazität mittels des Gerätes Masterscreen PFT erfolgte bei 27 gesunden Probanden, darunter 10 leichten Rauchern (Mittelwert \pm SD: 4,2 \pm 2,8 pack years), mit 100 % Alveolarvolumen (VA), an den Folgeterminen wurde die Messung bei 80 % bzw. bei 60 % VA wiederholt.

Wie der Tabelle 5 zu entnehmen, waren die Messergebnisse der Nichtraucher und der Raucher weitgehend miteinander vergleichbar, so dass die Probanden zu einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst wurden.

Geringe Unterschiede ließen sich hinsichtlich der Größen DL_{NO}/DL_{CO} , KNO und RV feststellen.

	17 Nicht-Raucher (10 Frauen)		10 Raucher (4 Frauen)	
	MW ± SD	% Soll ± SD	MW ± SD	%Soll ± SD
Alter, Jahre	35,0 ± 15,4	-	24,3 ± 3,6*	-
Größe, cm	174,8 ± 9,0	-	176,2 ± 11,6	-
Gewicht, kg	69,7 ± 10,5	-	76,0 ± 16,3	-
VA, L	6,45 ± 1,26	108,7 ± 11,5	6,28 ± 1,50	99,9 ± 10,8
DL _{NO} , mmol/min/kPa	47,7 ± 11,8	102,1 ± 9,3	53,7 ± 16,3	105,0 ± 18,1
DL _{CO} , mmol/min/kPa	10,8 ± 3,2	102,7 ± 16,6	11,0 ± 3,3	95,1 ± 19,8
DL _{NO} /DL _{CO}	4,4 ± 0,2	§	4,8 ± 0,3**	§
KNO, mmol/min/kPa/L	7,38 ± 1,00	99,6 ± 8,5	8,46 ± 1,00**	107,3 ± 9,7*
KCO, mmol/min/kPa/L	1,67 ± 0,27	100,0 ± 16,0	1,75 ± 0,18	100,5 ± 13,0
Dm, mmol/min/kPa	24,2 ± 6,0	§	27,2 ± 8,3	§
Vc, mL	62 ± 20	§	60 ± 18	§
FEV ₁ , L	4,07 ± 0,78	113 ± 15	4,27 ± 1,16	105 ± 17
IVC, L	4,97 ± 0,92	113 ± 16	5,13 ± 1,23	103 ± 12
FEV ₁ /VC, %	81 ± 6	96 ± 7	81 ± 8	94 ± 10
R _{AW} , kPa x s /L	0,19 ± 0,04	Δ	0,21 ± 0,08	Δ
SR _{AW} , kPa x s	0,74 ± 0,19	Δ	0,73 ± 0,26	Δ
ITGV, L	3,57 ± 0,82	115 ± 20	3,23 ± 0,76	103 ± 16
RV, L	1,86 ± 0,49	105 ± 17	1,42 ± 0,25*	91 ± 19
TLC, L	6,95 ± 1,27	112 ± 10	6,72 ± 1,36	103 ± 10

Tabelle 5: Charakteristika und Lungenfunktionstests der 27 gesunden Probanden.

*p_{t-Test}<0,05; **p_{t-Test}<0,01; §Keine Angabe infolge der unzureichend standardisierten Datenlage; ΔReferenzwerte werden zur Interpretation üblicherweise nicht verwendet. Referenzwerte für VA (Frans et al., 1997), DL_{CO}, KCO (Cotes et al., 1993), DL_{NO}, KNO (Van der Lee et al., 2007) und Lungenvolumina (Quanjer et al., 1993) entsprechend publizierten Gleichungen.

Die Größen DL_{CO} , DL_{NO} , DL_{NO}/DL_{CO} und KCO hingen signifikant von VA ab (jeweils $p_{Friedman} < 0,001$), KNO blieb hingegen von der Reduktion des VA unbeeinflusst ($p_{Friedman} = n.s.$), wie nachstehend im Detail beschrieben (s. Abbildung 19-23).

Beim paarweisen Vergleich der Alveolarvolumina mit 100 %, 80 % und 60 % des Ausgangswertes waren für die Größen DL_{CO} und DL_{NO} jeweils signifikante Unterschiede festzustellen ($p_{Wilcoxon}$ für alle Vergleiche $< 0,001$). DL_{CO} und DL_{NO} fielen mit abnehmenden VA stetig ab (s. Abbildung 19, 20), DL_{NO} stärker als DL_{CO} entsprechend dem Abfall der Ratio DL_{NO}/DL_{CO} ($p_{Wilcoxon}$ für alle paarweisen Vergleiche $< 0,001$; s. Abbildung 21). KCO stieg mit abfallenden VA stark an ($p_{Wilcoxon}$ zwischen 100% und 80 % VA bzw. 100 % und 60 % VA $< 0,001$, zwischen 80 % und 60 % VA $< 0,01$; s. Abbildung 22), KNO blieb als einzige Größe konstant ($p_{Friedman} = n.s.$; s. Abbildung 23).

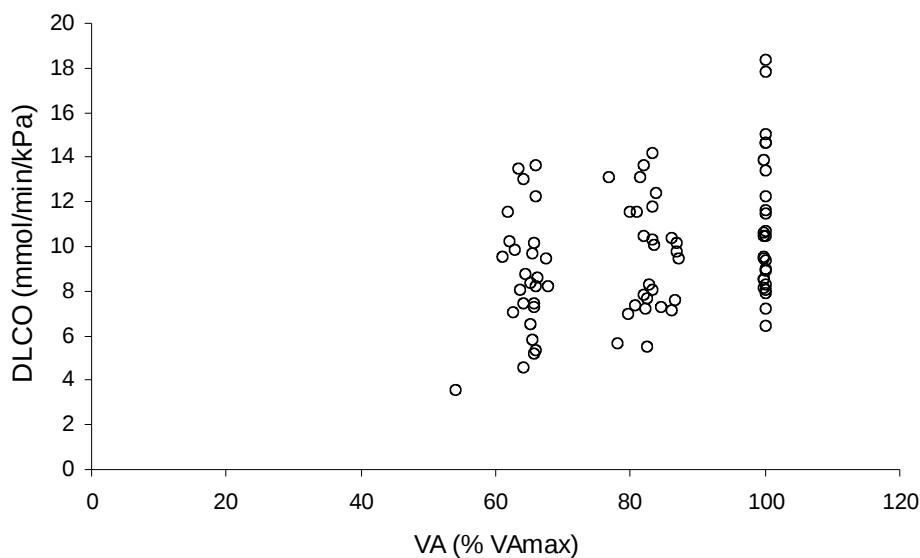


Abbildung 19: DL_{CO} bei 100 %, 80 % und 60 % VA, gemessen an gesunden Probanden; $p_{Friedman} < 0,001$, $p_{Wilcoxon}$ für alle paarweisen Vergleiche $< 0,001$.

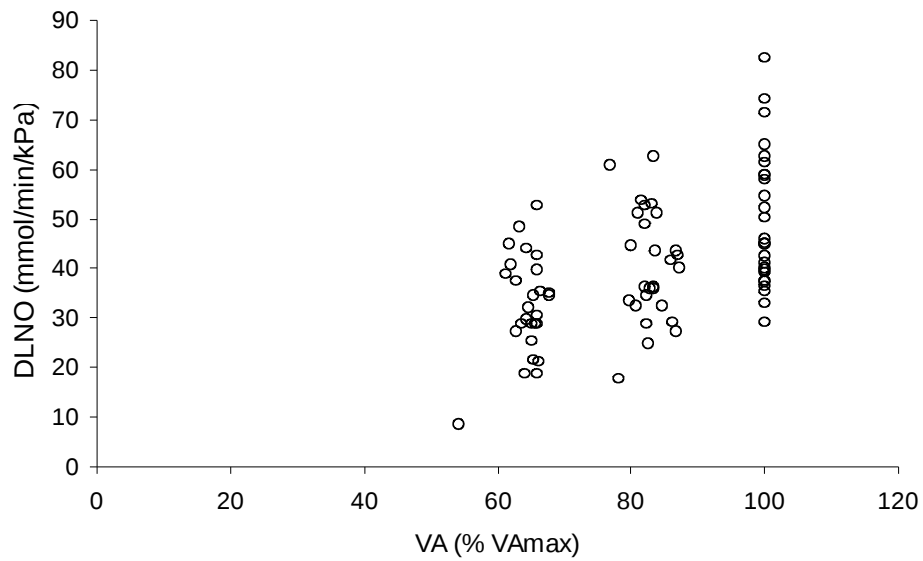


Abbildung 20: DL_{NO} bei 100 %, 80 % und 60 % VA, gemessen an gesunden Probanden; p_{Friedman}<0,001, p_{Wilcoxon} für alle paarweisen Vergleiche <0,001.

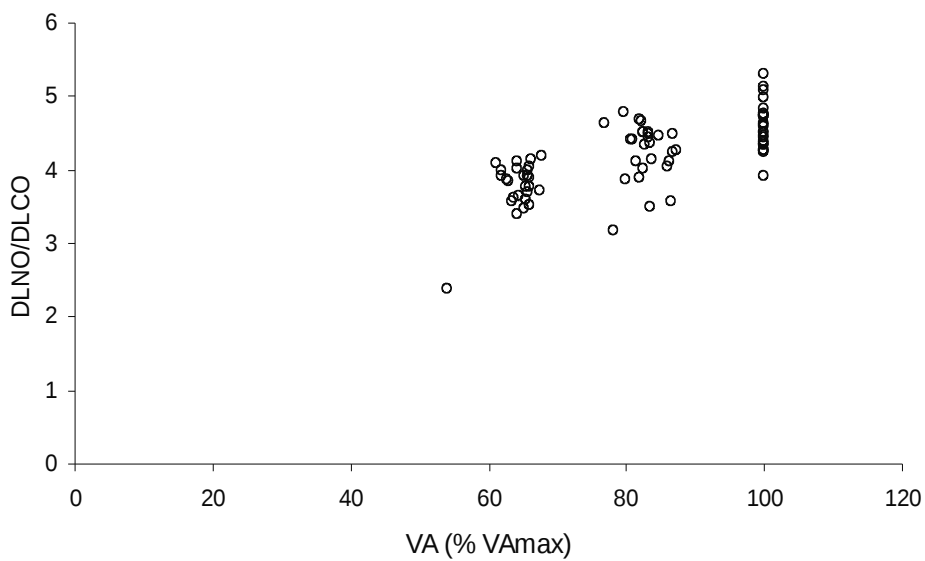


Abbildung 21: DL_{NO}/DL_{CO} bei 100 %, 80 % und 60 % VA, gemessen an gesunden Probanden; p_{Friedman}<0,001, p_{Wilcoxon} für alle paarweisen Vergleiche <0,001.

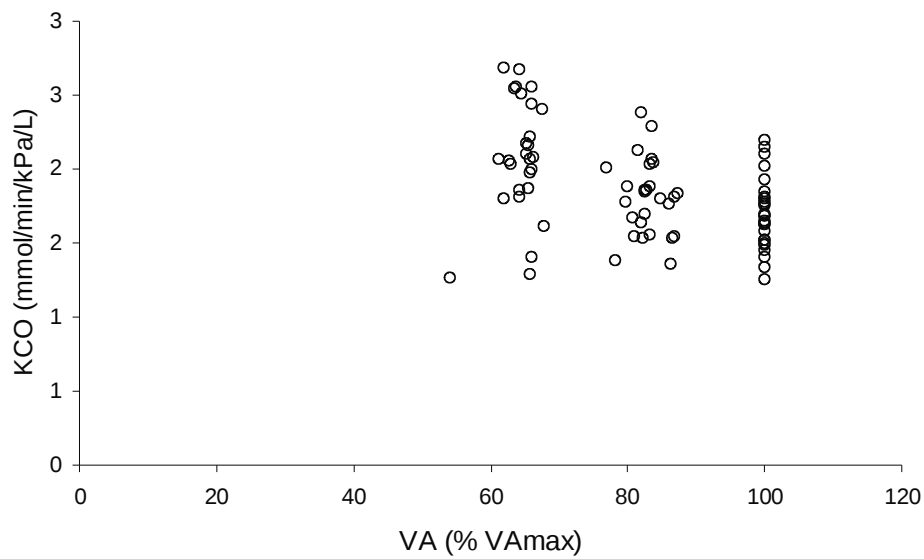


Abbildung 22: KCO bei 100 %, 80 % und 60 % VA, gemessen an gesunden Probanden; $p_{\text{Friedman}} < 0,001$, p_{Wilcoxon} für die Vergleiche zwischen 100% und 80% und zwischen 100% und 60% VA $< 0,001$, für den Vergleich zwischen 80% und 60% VA $< 0,01$.

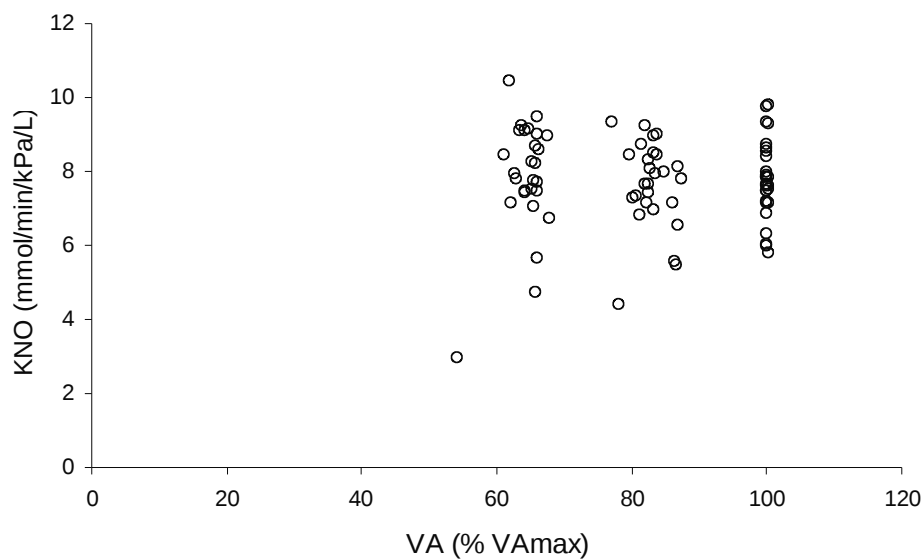


Abbildung 23: KNO bei 100 %, 80 % und 60 % VA, gemessen an gesunden Probanden; $p_{\text{Friedman}} \text{ n.S.}$.

5.3. Ergebnisse zur Korrelation der Messgrößen der Lungenfunktionsprüfung mit computertomographischen Thoraxaufnahmen

	21 Patienten mit CF (8 Frauen)	
	MW ± SD	% Soll ± SD
Alter, Jahre	34,8±8,8	-
Größe, cm	176±11	-
Gewicht, kg	65,5 ± 13,4	-
VA, L	5,45 ± 1,78	87 ± 19
DL _{NO} , mmol/min/kPa	34,7 ± 12,2	71 ± 19
DL _{CO} , mmol/min/kPa	9,1 ± 2,7	83 ± 18
DL _{NO} /DL _{CO}	3,8 ± 0,4	§
KNO, mmol/min/kPa/L	6,34 ± 0,91	84,7 ± 11,9
KCO, mmol/min/kPa/L	1,69 ± 0,18	81,6 ± 7,4
Dm, mmol/min/kPa	17,6 ± 6,2	§
Vc, mL	80 ± 25	§
FEV ₁ , L	2,58 ± 1,35	66 ± 28
IVC, L	4,18 ± 1,56	88 ± 23
FEV ₁ /VC, %	59 ± 13	73 ± 15
R _{AW} , kPa x s /L	0,43 ± 0,25	Δ
SR _{AW} , kPa x s	1,97 ± 1,24	Δ
ITGV, L	4,14 ± 1,10	128 ± 27
RV, L	2,90 ± 1,06	162 ± 51
TLC, L	7,08 ± 1,69	108 ± 15

Tabelle 6: Charakteristika und Lungenfunktionstests der 21 Patienten mit CF.

Daten entsprechen MW ± SD; § Keine Angabe infolge der unzureichend standardisierten Datenlage; ΔReferenzwerte werden zur Interpretation üblicherweise nicht verwendet; Referenzwerte für VA (Frans et al., 1997), DL_{CO}, KCO (Cotes et al., 1993), DL_{NO}, KNO (Van der Lee et al., 2007) und Lungenvolumina (Quanjer et al., 1993) entsprechend publizierten Gleichungen.

Die mittels Masterscreen PFT bestimmte DL_{CO} (MW \pm SD) der Patienten mit CF betrug $9,1 \pm 2,7$ mmol/min/kPa, entsprechend 83 ± 18 % Soll (Cotes et al., 1993). Die DL_{NO} betrug $34,7 \pm 12,2$ mmol/min/kPa. Für die DL_{NO} ließ sich aufgrund der derzeit noch unzureichend standardisierten Datenlage kein einzelner Sollwert angeben.

Wurden kürzlich publizierte Vorschläge zur Referenzwertbestimmung von DL_{CO} und DL_{NO} hinzugezogen, die die Prädiktoren Geschlecht, Alter und Größe berücksichtigen, ergaben sich nachstehende Werte (s. Tabelle 7). Die Werte in % vom Soll für DL_{NO} waren hierbei signifikant kleiner als diejenigen für DL_{CO} (jeweils $p < 0,001$).

	DL_{CO} % Soll \pm SD	DL_{NO} % Soll \pm SD
Van der Lee et al., 2007	82 ± 17	$71 \pm 19^*$
Aguilaniu et al., 2008	75 ± 16	$60 \pm 17^*$
Zavorsky et al., 2008	86 ± 19	$63 \pm 18^*$

Tabelle 7: Vergleich von DL_{CO} % Soll und DL_{NO} % Soll der Patienten mit CF entsprechend aktuellen Referenzwertgleichungen; * $p_{Wilcoxon} < 0,001$.

Die Lungenfunktionstests erfolgten bei 15 der 21 Patienten am selben Tag wie der CT Scan oder mit einem Zeitabstand von maximal 12 Monaten (MW \pm SD Zeitabstand: 10 ± 10 Monate, Range: 0 – 33 Monate). Der von den Radiologen vergebene mediane CT-Hauptscore (Range) betrug 10,7 (3,4 - 26,5) Punkte von insgesamt 36 erreichbaren Punkten, die zugehörigen Subscores für Bronchiektasen 3,9 (0,8 – 11,2), für Schleimretention 1,8 (0,6 – 4,5), für peribronchiale Verdickung 4,0 (0,8 – 8,7) und für parenchymale Veränderungen 1,3 (0,4 – 4,0) Punkte. Die Befundung der CT Scans führte bei beiden Radiologen zu vergleichbaren Ergebnissen. Die CT-Hauptscores korrelierten stark miteinander, wie an den Werten für die Intraclasskorrelation (ANOVA, $R=0,91$), den Rangkorrelationskoeffizienten ($r_s=0,897$; $p < 0,001$) und den paarweisen Vergleich nach Wilcoxon ($p=0,465$) nachzuvollziehen. Die Korrelationen zwischen den Subscores waren ebenfalls hoch (jeweils $p < 0,001$), trotz geringen Unterschieden in den Subscores für Bronchiektasen und für parenchymale Veränderungen (Wilcoxon, jeweils $p < 0,01$).

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den Haupt- und Subscores mit den Messgrößen der Lungenfunktionsprüfung der Patienten sind in Tabelle 8 dargestellt.

Sowohl für DL_{NO} % Soll als auch für DL_{CO} % Soll ließ sich eine starke Korrelation mit dem CT-Hauptscore nachweisen (jeweils $p < 0,001$). Zudem korrelierte KNO mit dem CT-Hauptscore ($p=0,002$), nicht jedoch KCO (s. Abbildung 24-27).

Ähnliche Ergebnisse lieferte die Korrelation der Messgrößen der kombinierten Diffusionskapazitätsmessung mit den CT-Subscores. DL_{NO} , DL_{CO} , D_m und V_c korrelierten mit den Subscores für Bronchiektasen, Schleimretention und peribronchiale Verdickung am stärksten, KNO mit dem Subscore für peribronchiale Verdickung. KCO zeigte wie schon zu dem Hauptscore auch zu genannten Subscores keinerlei Beziehung. Die Korrelationen der Haupt- bzw. Subscores mit den Messgrößen aus Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie waren durchweg schwächer ausgeprägt als die mit den oben angeführten Messgrößen der kombinierten Diffusionskapazitätsmessung.

Unter Berücksichtigung des korrigierten Alpha-Niveaus nach Bonferroni für alle getesteten Korrelationen blieb die Korrelation zwischen DL_{NO} bzw. DL_{CO} und dem CT-Hauptscore signifikant, gleiches galt für die Korrelationen der Diffusionskapazitäten mit den CT-Subscores für Bronchiektasen, Schleimretention und peribronchiale Verdickung. Hinsichtlich der Messgrößen aus Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie korrelierte SR_{AW} signifikant mit dem CT-Hauptscore und den Subscores für Bronchiektasen und peribronchiale Verdickung.

	Bronchiektasen	Schleim- retention	Peribronchiale Verdickung	Parenchym	CT-Hauptscore
VA	-0,71***	-0,65**	-0,68***	-0,66**	-0,71***
DL _{NO} / Dm	-0,79***	-0,74***	-0,79***	-0,64**	-0,81***
DL _{CO}	-0,75***	-0,68***	-0,73***	-0,60**	-0,75***
KNO	-0,44*	-0,48*	-0,54*	-0,32	-0,54*
KCO	-0,07	-0,01	-0,01	0,24	-0,01
V _c	-0,64**	-0,58**	-0,59**	-0,50*	-0,63**
IVC, %Soll	-0,54*	-0,56**	-0,60**	-0,53*	-0,59**
FEV ₁ , %Soll	-0,65**	-0,57**	-0,63**	-0,47*	-0,65**
R _{AW}	0,63**	0,54*	0,62**	0,62**	0,64**
SR _{AW}	0,69***	0,61**	0,71***	0,61**	0,72***
ITGV, %Soll	0,24	0,21	0,34	0,15	0,30
RV, %Soll	0,53*	0,51*	0,56**	0,41	0,57**
TLC, %Soll	-0,13	-0,18	-0,11	-0,13	-0,13
RV / TLC	0,64**	0,58**	0,65**	0,51*	0,66**
TLC-VA (Differenz)	0,67***	0,55**	0,65**	0,52*	0,69***

Tabelle 8: Spearman Rangkorrelationskoeffizienten zwischen CT-Scores nach Brody und Messgrößen der Lungenfunktionsprüfung. p-Werte beziehen sich auf einzelne paarweise Korrelationen. Unter Hinzunahme des Alpha-Niveaus nach Bonferroni weiterhin signifikante Korrelationen sind durch Fettdruck hervorgehoben.
* $p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$, ** $p_{\text{Wilcoxon}} < 0,01$, *** $p_{\text{Wilcoxon}} < 0,001$.

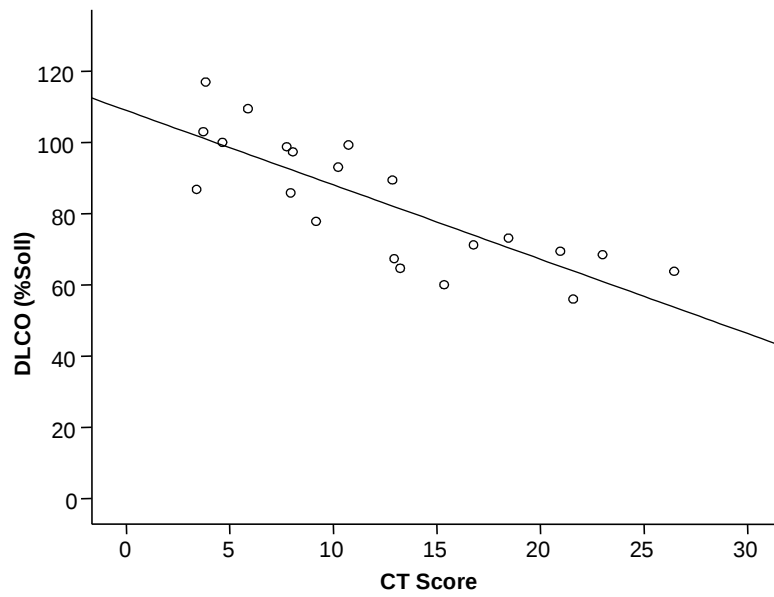


Abbildung 24 Korrelation zwischen DL_{CO} (%Soll) und CT-Hauptscore; $r_s=-0,75$, $p_{Wilcoxon}<0,001$.

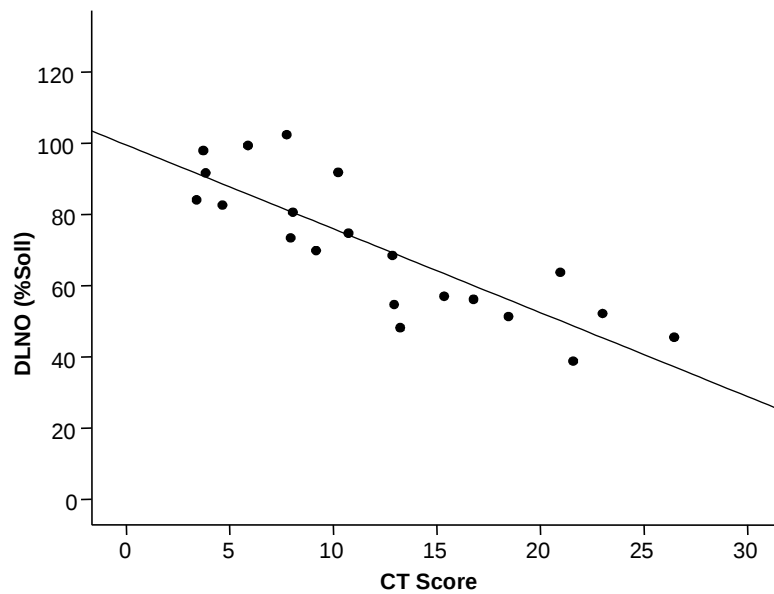


Abbildung 25 Korrelation zwischen DL_{NO} (%Soll) und CT-Hauptscore; $r_s=-0,81$, $p_{Wilcoxon}<0,001$.

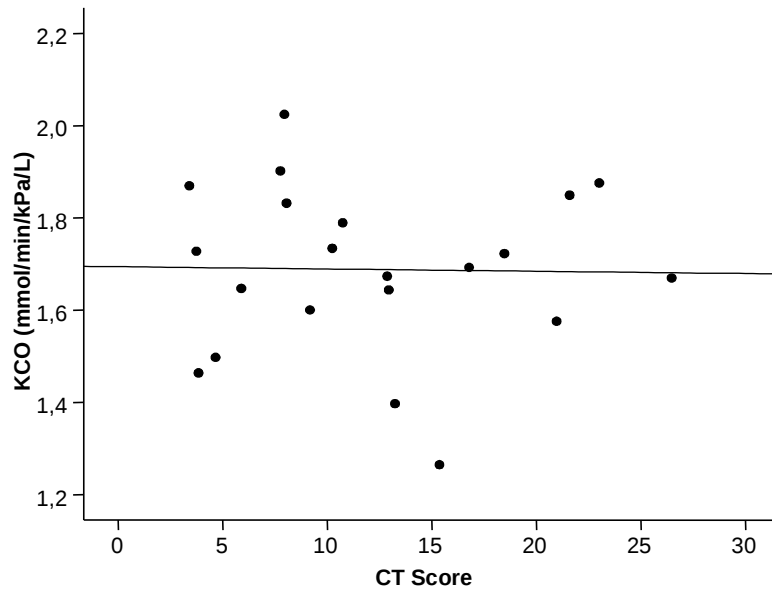


Abbildung 26 Korrelation zwischen KCO (mmol/min/kPa/L) und CT-Hauptscore;
 $r_s = -0,01$, n.s..

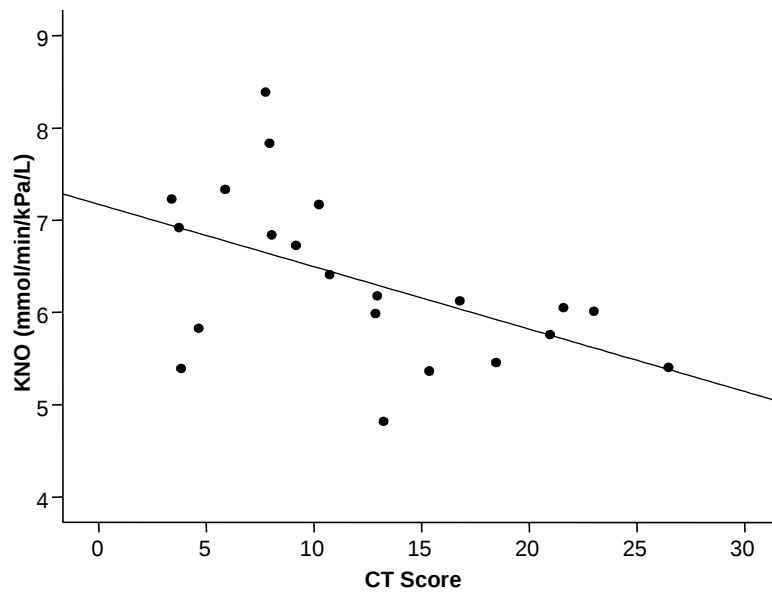


Abbildung 27 Korrelation zwischen KNO (mmol/min/kPa/L) und CT-Hauptscore;
 $r_s = -0,54$, $p_{\text{Wilcoxon}} < 0,05$.

6. Diskussion

6.1. Abhängigkeit der Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO von der Atemanhaltezeit

In vorliegender Studie wurde die kombinierte Diffusionskapazität für CO und NO mittels des Gerätes Masterscreen PFT bei gesunden Probanden und bei Patienten mit zystischer Fibrose mit Atemanhaltezeiten von 4 s, 6 s, 8 s und 10 s gemessen.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Größen DL_{CO} und DL_{NO} bei den gesunden Probanden signifikant zwischen den Atemanhaltezeiten differierten, bei 6 s und 8 s jedoch für beide Studiengruppen vergleichbare Messwerte erhoben wurden.

In der klinischen Praxis brechen ein Großteil der lungenkranken Patienten Lungenfunktionstests wegen langer Atemanhaltezeiten und der resultierenden körperlichen Mehrbelastung vorzeitig ab bzw. absolvieren die Atemmanöver in unzureichender Qualität. So konnten auch in vorliegender Studie die Patienten mit zystischer Fibrose die Atemmanöver bei 10 s Atemanhaltezeit nur unter großer Anstrengung ausführen. Entsprechend relevant erscheinen bei der Standardisierung eines neuen Messverfahrens Überlegungen zur adäquaten Atemanhaltezeit. Studien, die die Abhängigkeit der Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO von der Atemanhaltezeit untersuchen, sind in der wissenschaftlichen Literatur nicht vertreten. Wertvolle Ansätze wie die Messung der kombinierten Diffusionskapazität bei zwei verschiedenen Atemanhaltezeiten (Moinard et al., 1990) wurden nicht vertieft. Somit lässt sich ausschließlich auf Studien zurückgreifen, in denen die kombinierte Diffusionskapazität für CO und NO im zeitlichen Rahmen von 3 s bis 10 s gemessen wurde, die Studien selbst jedoch jeweils andere Fragestellungen verfolgten (Glenet et al., 2006; Moinard et al., 1990; Van der Lee et al., 2006).

Die vorliegende Studie hat sich zum Ziel gesetzt die Abhängigkeit der Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO von der verwendeten Atemanhaltezeit bei gesunden und lungenkranken Probanden zu eruieren. Die Messung der isolierten Diffusionskapazität für CO (DL_{CO}) bei 10 s Atemanhaltezeit ist aktuell in den Lungenfunktionslaboratorien internationaler Standard. Hinsichtlich der Mehrbelastung der Patienten ist zu diskutieren, ob eine kürzere Atemanhaltezeit bei dem neuen Messverfahren der kombinierten Diffusionskapazität ebenfalls zu validen

Messergebnissen führt. Folgende technische Besonderheiten sind hierbei zu berücksichtigen. In dem Inspirationsbeutel des Gerätes Masterscreen PFT befindet sich hochreaktives Stickstoffmonoxid (NO), so dass bei einer langen Atemanhaltezeit von einer geringen expiratorischen NO-Konzentration auszugehen ist. Elektrochemische NO-Analysatoren, wie der des Masterscreen PFT, detektieren entsprechend niedrige NO-Konzentrationen womöglich nicht bzw. fehlerhaft. In vorliegender Studie wurde daher die Sensitivität des NO-Analysator des Masterscreen PFT unter Hinzunahme eines hochsensitiven Chemilumineszenz NO-Analysators (Sievers NOA 280-FMI GmbH; Seeheim, Ober-Beerbach) überprüft. Dem Inspirationsbeutel des Masterscreen PFT wurde NO niedriger Konzentration (10 ± 5 ppm) zugeleitet, so dass die expiratorische NO-Konzentration in niedrigem ppm Bereich lag - vergleichbar der NO-Konzentration bei Atemanhaltezeiten ≥ 10 s. Die Messergebnisse zeigten, dass das Gerät Masterscreen PFT entsprechend dem etablierten NO-Analysator bei langen Atemanhaltezeiten valide Messungen erhebt (s. 4.2.1. Vorversuche).

Demgegenüber führt womöglich eine Verkürzung der Atemanhaltezeit zu Störungen des Messablaufs - beispielsweise bei Patienten mit obstruierten Atemwegen aufgrund von hohen Diffusionswiderständen, Verteilungsstörungen und des relativ hohen Anteils der Inspirations- und Expirationszeit an der Gesamtatemanhaltezeit. Moinard et al. zeigten in einer Studie zur Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO bei Patienten mit COPD, dass die bei 3 s Atemanhaltezeit durchgeführten Messungen durchweg falsch-niedrige Ergebnisse lieferten (Moinard et al., 1990).

Zieht man die Ergebnisse der aktuellen Studie hinzu, so erscheint eine Verkürzung der zur Messung der DL_{CO} etablierten 10 s Atemanhaltezeit auf 6 s bzw. 8 s Atemanhaltezeit bei der kombinierten Messung der DL_{CO} und DL_{NO} jedoch durchaus gerechtfertigt. DL_{CO} war für beide Studiengruppen bei 6 s, 8 s und 10 s vergleichbar, DL_{NO} bei 6 s und 8 s Atemanhaltezeit. Die bei 10 s erhobenen DL_{NO} Werte fielen demgegenüber in der Gruppe der gesunden Probanden geringfügig ab. Ferner ließen sich vergleichbare Werte bei 6 s und 8 s Atemanhaltezeit für die Größen DL_{NO}/DL_{CO} , D_m , V_c und V_A nachweisen. Die Variabilität der Einzelmessungen A und B war bei 8 s am geringsten, lediglich DL_{NO}/DL_{CO} stieg bei den Wiederholungsmessungen minimal an, ähnlich den Messergebnissen von Zavorsky et al. in einer Studie zum Effekt konsekutiver Messungen auf die kombinierte Diffusionskapazität für CO und NO. Ab der dritten Messung ließ sich ein Anstieg des Quotienten bei gleich bleibender DL_{NO} und abfallender DL_{CO} nachweisen (Zavorsky et al., 2006).

Die in der Studie nachgewiesene Abhängigkeit der Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO von der Atemanhaltezeit resultiert am ehesten aus dem Zusammenwirken verschiedener physiologischer Faktoren, wie dem CO-Gegendruck im Blut, dem Verteilungsverhalten von Gasen unterschiedlichen Molekulargewichtes, den Diffusionswiderständen in der Gasphase und den pulmonalen Perfusionsstörungen (Piiper et al., 1992; Yamaguchi et al., 1997). So wiesen Magnussen et al. in einer Studie zur Messung der isolierten DL_{CO} bei gesunden Probanden und Patienten mit Asthma bronchiale mit steigender Atemanhaltezeit einen Abfall, bei Patienten mit Lungenemphysem hingegen einen Anstieg der Diffusionskapazität nach (Magnussen et al., 1979) - vergleichbar dem tendenziellen Anstieg der DL_{CO} bei Patienten mit CF in vorliegender Studie (vgl. Abbildung 12). In einer Studie von Graham et al. stieg die DL_{CO} bei Patienten mit Asthma bronchiale bzw. mit Lungenemphysem mit zunehmender Atemanhaltezeit an, bei gesunden Probanden war die DL_{CO} nicht von der Atemanhaltezeit abhängig (Graham et al., 1985).

Der in aktueller Studie mit zunehmender Atemanhaltezeit beschriebene Abfall der DL_{NO} und DL_{NO}/DL_{CO} (s. Abbildung 12-14) ist am ehesten mit einer späten Entlüftung von Lungenabschnitten mit hochgradigen Diffusionsanomalien zu erklären oder auch der Abhängigkeit der Messgrößen von der Hypoxämie (Borland et al., 1991), die bei 5 der 10 Patienten mit CF vorlag. Ferner wäre eine Besiedelung der Lunge mit denitrierenden Bakterien als Ursache für einen Abfall der DL_{NO} denkbar, insbesondere bei Patienten mit CF.

Zusammenfassend belegen die Daten der methodologischen Untersuchung zur kombinierten Diffusionskapazitätsmessung, dass sowohl DL_{NO} als auch DL_{CO} von der Atemanhaltezeit abhängen. Die internationale Standardisierung der Atemanhaltezeit, auch für die kombinierte Messung, ist unbedingte Voraussetzung, um die Vergleichbarkeit der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu garantieren und beschriebener Methode den Weg zur Etablierung in der klinischen Praxis zu bahnen. Eine Verkürzung der Atemanhaltezeit von 10 s auf 8 s bzw. 6 s erscheint gemäß der Datenlage gerechtfertigt und ließe sich vereinbaren mit den derzeit geltenden Empfehlungen zur Messung der Standard DL_{CO} bei 10 ± 2 s Atemanhaltezeit (MacIntyre et al., 2005).

6.2. Abhängigkeit der Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO vom Alveolarvolumen

In vorliegender Studie wurde die kombinierte Diffusionskapazität für CO und NO bei 27 gesunden Probanden bei 8 s Atemanhaltezeit bestimmt, in Folgemessungen das Alveolarvolumen (VA) auf 80 % und 60 % des Ausgangswertes reduziert.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Größen DL_{CO} , DL_{NO} , DL_{NO}/DL_{CO} und KCO signifikant von dem Alveolarvolumen abhingen ($p < 0,001$). Die Diffusionskapazitäten und deren Quotient nahmen mit abfallendem VA ab, KCO zeigte hingegen zu VA eine linear negative Beziehung - mit Reduktion des VA nahm KCO zu. KNO blieb von Änderungen des VA unbeeinflusst. Demzufolge ist KNO der Messgröße KCO womöglich überlegen, die Funktion der alveolokapillären Membran der Lunge unabhängig von Volumeneffekten zu prüfen.

Vergleichbar den Ergebnissen aktueller Studie konnte auch in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen und Kindern nachgewiesen werden, dass die Diffusionskapazität für CO (DL_{CO}) von der Größe des Alveolarvolumens und somit der Lungengröße abhängt (Stam et al., 1983, 1994, 1996). In der klinischen Praxis wird daher zur Beurteilung der Funktion der alveolokapillären Membran neben der DL_{CO} der Transferkoeffizient KCO entsprechend dem Quotienten aus DL_{CO} und VA bestimmt. Jedoch konnte in Studien gezeigt werden, dass trotz Normierung der DL_{CO} auf VA KCO bei Reduktion des Alveolarvolumens ansteigt (Johnson et al., 2000; Stam et al., 1994) - womöglich infolge einer relativen Zunahme des alveolokapillären Blutvolumens pro Einheit Lungenvolumen bei reduziertem VA (Hughes JM, 2003; Stam et al., 1994; Van der Lee et al., 2007). Die Interpretation des Transferkoeffizienten für CO insbesondere bei restriktiven Lungenerkrankungen gestaltet sich dementsprechend schwierig (Fitting, 2004; Hughes et al., 2001). Verschiedene Vorschläge für Gleichungen zur Korrektur von KCO bei reduziertem Alveolarvolumen wurden publiziert, deren Anwendung bei einem breiten Probandenkollektiv bis dato jedoch nicht umgesetzt (Chinn et al., 1996; Frans et al., 1997; Johnson et al., 2000; Stam et al., 2000). Die Diffusionskapazität für NO (DL_{NO}) ist aufgrund der hohen Affinität des Stickstoffmonoxids (NO) zu Hämoglobin nicht durch das alveolokapilläre Blutvolumen (V_c) determiniert (Borland et al., 1989; Harris et al., 2004; Tamhane et al., 2001; Van der Lee et al., 2005). Ein Anstieg von V_c , wie er bei der Reduktion des Alveolarvolumens anzunehmen ist, führt

somit zu keiner Veränderung der DL_{NO} und auch nicht der KNO als Quotient von DL_{NO} und VA (Van der Lee et al., 2007), belegt auch durch die Ergebnisse aktueller Studie. Der mit abnehmenden Alveolarvolumen nachgewiesene Abfall des Quotienten DL_{NO}/DL_{CO} (Glenet et al., 2007) zeigt zusätzlich auf, dass bei Reduktion beider Diffusionskapazitäten DL_{CO} gegenüber DL_{NO} weniger stark abfällt - respektive eines zum Ausgangsvolumen größeren alveolokapillären Blutvolumens V_c .

DL_{NO} und KNO liefern somit wertvolle Zusatzinformationen in der Beurteilung der Funktion der alveolokapillären Membran, unabhängig von Volumeneffekten wie einer veränderten Mikrozirkulation. Inwieweit die Erkenntnisse der vorliegenden Studie bei gesunden Probanden auf Patienten mit unterschiedlichen Lungenerkrankungen übertragbar sind, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beantwortet werden. Insbesondere die Aussagekraft von KNO gegenüber der etablierten Messgröße KCO bei Patienten mit reduziertem Alveolarvolumen beispielsweise bei interstitiellen Lungenerkrankungen gilt es in Folgestudien zu untersuchen.

6.3. Aussagekraft der Messgrößen der Lungenfunktionsprüfung respektive deren Korrelation mit computertomographischer Thoraxaufnahmen

Die Messergebnisse der Lungenfunktionstests wurden bei Patienten mit CF mit deren computertomographischen Thoraxaufnahmen korreliert, um zu eruieren, inwieweit die funktionellen Messgrößen pathologische Veränderungen der Lunge de facto widerspiegeln. Hierbei zeigte sich, dass die mittels des Gerätes Masterscreen PFT bestimmten Messgrößen DL_{NO} und DL_{CO} stärker mit den CT Scores (Brody et al., 2006) korrelierten als die Messgrößen der Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie, FEV_1 als Standardgröße des CF-Monitorings (Cooper et al., 1974; Zapletal et al., 1971) inbegriffen. Ferner war DL_{NO} bei den Patienten mit CF signifikant kleiner als DL_{CO} in % Soll entsprechend den aktuellen Referenzwertgleichungen (Aguilaniu et al., 2008; Van der Lee et al., 2007; Zavorsky et al., 2008).

Die Lungenfunktionsprüfung mittels Spirometrie gilt in der medizinischen Betreuung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) derzeit als etablierter Standard (Rosenfeld,

2007), die Rolle der Diffusionskapazitätsmessung ist weniger klar definiert. Einschränkungen der DL_{CO} lassen sich bei Patienten mit CF erst im weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium nachweisen (Chemery et al., 2004; Cotton et al., 1985; Espiritu et al., 2003; Merkus et al., 2004; Russel et al., 1982), belegt auch durch die Ergebnisse vorliegender Studie zur Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO mit Atemanhaltezeiten von 4 s bis 10 s. Die DL_{CO} war nur bei den 2 der 10 Patienten auf $< 80\%$ Soll (Cotes et al., 1993) reduziert, die auch in der Spirometrie die am stärksten eingeschränkten Werte für FEV_1 aufwiesen. Der bei der CF bei fortgeschrittener Destruktion von Lungenparenchym und Atemwegen festzustellende Abfall der DL_{CO} lässt sich nach Espiritu et al. (Espiritu et al., 2003) anhand verschiedener histopathologischer und physiologischer Faktoren plausibel erklären.

Die Erkrankung führt primär zur Destruktion der Atemwege, erst im späteren Verlauf gehen zunehmend alveolokapilläre Einheiten verloren (Dockter et al., 2000) mit konsekutiv abfallender Diffusionskapazität der Lunge. In histopathologischen (Cudkowicz et al., 1979; Tomashefski et al., 1993) und angiographischen (Fellows et al., 1975; Liebow et al., 1941; Mack et al., 1965; Vawter et al., 1979) Studien ließen sich unregelmäßig dilatierte, stark gewundene arterielle Gefäße in den bronchiektatisch veränderten Atemwegen von Patienten mit CF nachweisen. Keen et al. beschreiben in einer Studie bei Patienten mit CF einen signifikanten Anstieg des pulmonal-kapillären Blutvolumens der Lunge. Infolge der Inspiration gegen den erhöhten Widerstand der obstruierten Atemwege steigt der negative intrathorakale Druck an, das pulmonal-kapilläre Blutvolumen und die DL_{CO} nehmen zu (Keen et al., 1979). Neben krankhaft veränderten Blutgefäßen und erhöhtem pulmonal-kapillären Blutvolumen ließe sich die relativ hohe DL_{CO} bei Patienten mit CF durch ein optimiertes Ventilations-Perfusions-Verhältnis der Lunge erklären. Hierbei führt entsprechend dem Euler-Liljestrand-Reflex die Minderperfusion hypoventilierter Bronchi zu einem unmittelbaren Anstieg der DL_{CO} (Waring et al., 1968). Resümierend scheint die Messung der DL_{CO} somit geeignet den Schweregrad der Erkrankung abzuschätzen, der Zusatznutzen der Untersuchung für das CF-Monitoring ist hinsichtlich des Einflusses des pulmonal-kapillären Blutvolumens (V_c) auf die DL_{CO} jedoch fraglich. Eine praktikable Möglichkeit zur Separierung der in DL_{CO} integrierten Faktoren Blutfaktor ($\Theta * V_c$) und Membranfaktor (D_m) erschließt sich durch das neue Messverfahren der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO. DL_{NO} ist primär dem Membranfaktor gleichzusetzen, so dass anhand des Verhältnisses von DL_{NO}/DL_{CO} die relativen Anteile von D_m und V_c an DL_{CO} zu

quantifizieren sind. DL_{NO} (D_m) erfasst entgegen DL_{CO} morphologische Alterationen der Lunge unabhängig von der Größe des pulmonal-kapillären Blutvolumens, so dass DL_{NO} in der Detektion CF typischer Strukturveränderungen der Lunge DL_{CO} an Sensitivität womöglich überlegen ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zur Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO bei 4 s bis 10 s Atemanhaltezeit weisen in diese Richtung. DL_{NO} war bei 50 % der Patienten mit CF auf < 80% Soll (Van der Lee et al., 2007) reduziert, hingegen DL_{CO} nur bei 20 % der Patienten (Cotes et al., 1993). In der Versuchsreihe zur Korrelation der Messungen der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO mit CT-Aufnahmen war DL_{NO} zudem signifikant kleiner als DL_{CO} in % Soll entsprechend den aktuellen Referenzwertgleichungen (Aguilaniu et al., 2008; Cotes et al., 1993; Van der Lee et al., 2007; Zavorsky et al., 2008). DL_{NO} könnte demzufolge als explizite Messgröße struktureller Lungenalterationen die Standardparameter der Lungenfunktionsprüfung, wie FEV_1 , in ihrer Aussagekraft maßgeblich komplementieren. So ließe sich das CF-Monitoring insbesondere bei Verlaufsuntersuchungen, die keinen CT Scan zur Beurteilung des Lungenparenchyms vorsehen, durch die nicht-invasive, leicht zu handhabende Messung der kombinierten Diffusionskapazität sinnvoll ergänzen.

Hinsichtlich der Korrelation der funktionellen Messgrößen mit den CT-Thoraxaufnahmen der Patienten mit CF ließ sich eine stärkere Korrelation des Hauptscore mit DL_{NO} und DL_{CO} , als mit den konventionellen Messgrößen der Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie nachweisen. Des Weiteren korrelierte D_m stärker mit dem Hauptscore als V_c , so dass die Korrelation zwischen DL_{CO} und dem Hauptscore primär in Änderungen von D_m , und nicht von V_c begründet zu sein scheint. Unter den Subscores war die Mehrzahl der funktionellen Messgrößen am engsten mit dem Subscore für Bronchiektasen korreliert, die das Outcome der CF Patienten maßgeblich bestimmen. (Brody et al., 2005) und sich mittels CT reliabel beurteilen lassen (Davis et al., 2007; Martinez et al., 2005; Tiddens et al., 2006; Tiddens et al., 2007;). Die Befundung von CTs allein nach Vorkommen und Schweregrad von Bronchiektasen wird von einigen Autoren als suffizientes CF Monitoring gewertet (De Jong et al., 2007).

Zwischen Änderungen der DL_{NO} bzw. DL_{CO} und den einzelnen Subscores ließ sich kein kausaler Zusammenhang ableiten. KCO ($=DL_{CO}/VA$) korrelierte weder mit dem Hauptscore noch den Subscores (Abbildung 26). KNO ($=DL_{NO}/VA$) fiel mit steigendem Scores ab, dies galt insbesondere für den Subscore für Bronchiektasen,

Schleimauflagerung und peribronchiale Verdickung (Abbildung 27). KNO scheint somit im Gegensatz zu KCO geeignet den Schweregrad der Erkrankung unter Berücksichtigung des Alveolarvolumens zu beurteilen.

Bezüglich der Aussagekraft der aktuellen Studie ist zu erwähnen, dass zwischen CT-Scan und funktioneller Untersuchung teils Zeitintervalle bis zu drei Jahren lagen und die Aufnahmen retrospektiv in nicht randomisierter Reihenfolge befundet wurden. Bei 15 der 21 Patienten erfolgten die Untersuchungen innerhalb von einem Tag oder maximal von 12 Monaten. Judge et al beschrieben bei Patienten mit CF im Alter von 16 bis 48 Jahren einen jährlicher Abfall des CT-Hauptscores um 2,7 % (Judge et al., 2006), bzw De Jong et al. in einer Studie, deren Kollektiv auch Kinder umfasste, einen jährlichen Abfall um 1,0 % bei Kindern und 1,5 % bei Erwachsenen (De Jong et al., 2006). Des Weiteren konstatierten Judge et al. in angeführter Studie einen korrespondierenden jährlichen Abfall der FEV₁ um 2,3% (Judge et al., 2006). De Jong et al. wiesen nach, dass der CT-Subscore für Bronchiektasen gegenüber konventionellen Parametern der Lungenfunktionsprüfung frühzeitig eine Verschlechterung der respiratorischen Situation anzeigt (De Jong et al., 2006). Es ist somit nicht anzunehmen, dass ein Zeitintervall zwischen CT-Scan und funktioneller Messung von maximal 3 Jahren die Ergebnisse der vorliegenden Studie maßgeblich beeinflusste, zumal alle in die Studie eingeschlossenen Probanden sich während und im Zeitintervall zwischen den Untersuchungen in klinisch stabilem Zustand befanden.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse aktueller Studie darauf hin, dass bei Patienten mit zystischer Fibrose die Diffusionskapazität für NO sich als die funktionelle Messgröße abzeichnet, die ähnlich dem CT eine nichtinvasive Quantifizierung des Schweregrades struktureller Lungenveränderungen erlaubt. Vergleichbare Schlüsse zogen vorangegangene Studien an lungengesunden Probanden und Patienten mit Lungenerkrankungen wie COPD und DPLD (Van der Lee et al., 2006).

Um den Nutzen vorgestellter Methode umfassend zu eruieren, bedarf es jedoch prospektiver Longitudinalstudien. In wieweit die Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO über das Potential verfügt, sich als Methode zur Diagnostik und Monitoring der Erkrankung zystische Fibrose klinisch zu bewähren, bleibt zum jetzigen Stand der Forschung noch offen.

7. Zusammenfassung

In Anbetracht der hohen Prävalenz an Atemwegs- und Lungenerkrankungen gewinnt deren Diagnostik und Therapie zunehmend an Bedeutung. Eine klinisch etablierte Methode zur Lungenfunktionsprüfung stellt die nicht-invasive Messung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) dar, die Rückschluss auf die Gasaustauschfähigkeit der Lunge gibt. Welche Komponenten der Lunge - die Perfusion bzw. das Parenchym - bei reduzierter Diffusionskapazität konkret von pathologischen Veränderungen betroffen sind, lässt sich mittels des neuen Messverfahrens der kombinierten Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid (DL_{NO}) eruieren.

Die vorliegende Untersuchung hat sich zum Ziel gesetzt, die Abhängigkeit des viel versprechenden Verfahrens von den Messbedingungen sowie die Aussagekraft der Messergebnisse bezüglich pathologischer Lungenveränderungen unter Hinzunahme bildgebender Verfahren zu prüfen.

Bei Variation der Atemanhaltezeit von 4 s, 6 s, 8 s und 10 s differierten bei gesunden und lungenkranken Probanden DL_{CO} und DL_{NO} signifikant. Bei 6 s und 8 s waren jedoch für beide Studiengruppen vergleichbare Messwerte zu erheben, so dass eine standardisierte Messung der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO bei 6 s Atemanhaltezeit bzw. bei 8 s entsprechend den derzeit geltenden Empfehlungen zur Messung der Standard DL_{CO} bei 10 ± 2 s Atemanhaltezeit (MacIntyre et al., 2005) durch die Daten aktueller Untersuchung zu empfehlen ist.

Der Vergleich der Messungen der kombinierten Diffusionskapazität sowie der Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie der lungenkranken Probanden mit deren hochauflösenden Thorax-Computertomographien zeigte eine stärkere Korrelation mit DL_{CO} und DL_{NO} als mit den Messgrößen konventioneller Messmethoden, FEV_1 als Standardgröße inbegriffen. Demnach erlaubt das neue Messverfahren der kombinierten Diffusionskapazität für CO und NO den Schweregrad struktureller Lungenalterationen nicht-invasiv zu quantifizieren. Um den Zusatznutzen vorgestellter Methode abschließend zu beurteilen, bedarf es weiterer prospektiver Longitudinalstudien.

8. Literaturverzeichnis

Aguilaniu B, Maitre J, Glenet S, Gegout-Petit A, Guenard H. European reference equations for CO and NO lung transfer. *Eur Respir J* 2008;31:1091-1097.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular biology of the cell*. Garland Science, New York:2002.

Ayers LN, Ginsberg ML, Fein J, Wasserman K. Diffusing capacity, specific diffusing capacity and interpretation of diffusion defects. *West J Med* 1975;123:255–264.

Benninghoff A, Drenckhahn D. *Anatomie*. Elsevier Imprint Urban & Fischer, München: 2003.

Borland C, Chamberlain A, Higgenbottam TW. The fate of inhaled nitric oxide [abstract]. *Clin Sci* 1983;65:37.

Borland CD, Cox Y. Effect of varying alveolar oxygen partial pressure on diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide, membrane diffusing capacity and lung capillary blood volume. *Clin Sci* 1991;81:759-765.

Borland C, Cox Y, Higgenbottam T. Reduction of pulmonary capillary blood volume in patients with severe unexplained pulmonary hypertension. *Thorax* 1996;51:855-856.

Borland C, Higgenbottam T. A simultaneous single breath measurement of pulmonary diffusing capacity with nitric oxide and carbon monoxide. *Eur Respir J* 1989;2:56-63.

Borland C, Mist B, Zammit M, Vuylsteke A. Steady-state measurement of NO and CO lung diffusing capacity on moderate exercise in men. *J Appl Physiol* 2001;90:538-544.

Brody AS, Kosorok MR, Li Z, Broderick LS, Foster JL, Laxova A, Bandla H, Farrell PM. Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic fibrosis. *J Thorac Imaging* 2006;21:14-21.

Brody AS, Sucharew H, Campbell JD, Millard SP, Molina PL, Klein JS, Quan J. Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1128–1132.

Campbell NA, Reece JB. *Biology*. Pearson Benjamin Cummings, San Francisco:2005.

Cooper DM, Doron I, Mansell AL, Bryan AC, Levison H. The relative sensitivity of closing volume in children with asthma and cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:519–524.

Carlsen E, Comroe JH Jr.. The rate of uptake of carbon monoxide and of nitric oxide by normal human erythrocytes an experimentally produced spherocytes. *J Gen Physiol* 1958;42:83-107.

Chakraborty S, Balakotaiah V, Bidani A. Diffusing capacity reexamined: relative roles of diffusion and chemical reaction in red cell uptake of O₂, CO, CO₂ and NO. *J Appl*

Physiol 2004;97:2284-2302.

Chemery L, Fekete K, Guillot S, Roussey M, Desrues B, Dabadie A, Belleguic C, Deneuille E, Dassonville J. Diffusing capacity for carbon monoxide (T(LCO)) and oxygen saturation during exercise in patients with cystic fibrosis. *Arch Pediatr* 2004;11:1060-1066.

Chinn DJ, Cotes JE, Flowers R, Marks AM, Reed JW. Transfer factor (diffusing capacity) standardized for alveolar volume: validation, reference values and applications of a new linear model to replace KCO (TL/VA). *Eur Respir J* 1996;9:1269-1277.

Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report working party standardization of lung function tests. European community for steel and coal. Official statement of the european respiratory society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:41-52.

Cotton DJ, Graham BL, Mink JT, Habbick BF. Reduction of the single breath CO diffusing capacity in cystic fibrosis. *Chest* 1985;87:217-222.

Cotton DJ, Taher F, Mink JT, Graham BL. Effect of volume history on changes in DLcoSB-3EQ with lung volume in normal subjects. *J Appl Physiol* 1992;73:434-439.

Cudkowicz L. Bronchiectasis and bronchial artery circulation. In: Moser KM (ed.). Lung biology in health and disease series: Pulmonary vascular diseases. Marcel Dekker, New York:1979.

Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Qagish BF, Yankaskas BC, Johnson RC, Leigh MW. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:943-950.

De Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, De Jongste JC, Brink M, Tiddens HA. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;61:80-85.

De Jong PA, Tiddens HA. Cystic fibrosis specific computed tomography scoring. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:338-342.

Degano B, Mittaine M, Guenard H, Rami J, Garcia G, Kamar N, Bureau C, Peron JM, Rostaing L, Riviere D. Nitric oxide and carbon monoxide lung transfer in patients with advanced liver cirrhosis. *J Appl Physiol* 2009;107:139-143.

Dockter G, Lindemann H. Mukoviszidose. Georg Thieme Verlag, Stuttgart:2000.

Espirito JD, Ruppel G, Shrestha Y, Kleinhenz ME. The diffusing capacity in adult cystic fibrosis. *Respir Med* 2003;97:606-611.

Fellows KE, Stigol L, Shuster S, Khaw KT, Schwachman H. Selective bronchial arteriography, in patients with cystic fibrosis and massive hemoptysis. *Radiology* 1975;114:551-556.

Fitting J-W. Transfer factor for carbon monoxide: a glance behind the scene. *Swiss Med Wkly* 2004;134:413-418.

Forster RE, Roughton FJW, Cander L, Briscoe WA, Kreuzer F. Apparent pulmonary diffusing capacity for CO at varying alveolar O₂ tensions. *J Appl Physiol* 1957;11:277-289.

Frans A, Nemery B, Veriter C, Lacquet L, Francis C. Effect of alveolar volume on the interpretation of single breath DLCO. *Respir Med* 1997;91:263-273.

Glenet SN, De Bisschop CM, Dridi R, Guenard HJ. Membrane conductance in trained and untrained subjects using either steady state or single breath measurements of NO transfer. *Nitric Oxide* 2006;15:199-208.

Glenet SN, De Bisschop C, Vargas F, Guenard HJ. Deciphering the nitric oxide to carbon monoxide lung transfer ratio: physiological implications. *J Physiol* 2007;582:767-775.

Graham BL, Mink JT, Cotton DJ. Effect of breath-hold time on DLCO(SB) in patients with airway obstruction. *J Appl Physiol* 1985;58:1319-1325.

Guenard H, Varena N, Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir Physiol* 1987;70:113-120.

Harris RS, Hadian M, Hess DR, Chang Y, Venegas JG. Pulmonary artery occlusion increases the ratio of diffusing capacity for nitric oxide to carbon monoxide in prone sheep. *Chest* 2004;126:559-565.

Heller H, Fuchs G, Schuster KD. Single-breath diffusing capacities for NO, CO and C₁₈O₂ in rabbits. *Pflugers Arch* 1998;435:254-258.

Heller H, Schuster KD. Single-breath diffusing capacity of NO independent of inspiratory NO concentration in rabbits. *Am J Physiol* 1997;273:R2055-2058.

Hsia CC, Johnson RL Jr, Shah D. Red cell distribution and the recruitment of pulmonary diffusing capacity. *J Appl Physiol* 1999;86:1460-1467.

Hughes JM. The single breath transfer factor (TLCO) and the transfer coefficient (KCO): a window onto the pulmonary microcirculation. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003;23:63-71.

Hughes JMB, Bates DV. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DL_{CO}) and its membrane (D_m) and red cell ($\Theta \times V_c$) components. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;138:115-142.

Hughes JM, Pride NB. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TL/VA). *Eur Respir J* 2001;17:168-174.

Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl*

Acad Sci USA 1987;84:9265-9269.

Johnson DC. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir Med* 2000;94:28-37.

Jones RS, Meade F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1961;46:131-143.

Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2006;130:1424-1432.

Keens TG, Mansell A, Krastins IR, Levison H, Bryan AC, Hyland RH, Zamel N. Evaluation of single breath diffusing capacity in asthma and cystic fibrosis. *Chest* 1979;76:41-44.

Krogh A, Krogh M. Rate of diffusion into lungs of man. *Skand Arch Physiol* 1909;23:236-247.

Liebow AA, Hales MR, Lindskog GE. Enlargement of bronchialarteries, and their anastomoses with pulmonary arteries in bronchiectasis. *Am J Pathol* 1941;25:211-231.

MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casabur R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Series: ATS/ERS Task Force. *Eur Respir J* 2005;26:720-735.

Mack JF, Moss AJ, Harper WH, O'Loughlin BJ. The bronchial arteries in cystic fibrosis. *Br J Radiol* 1965;38:422-429.

Magnussen H, Holle JP, Hartmann V, Schoenen JD. DCO at various breath-holding times: comparison in patients with chronic bronchial asthma and emphysema. *Respiration* 1979;37:177-184.

Manier G, Moinard J, Stoicheff H. Pulmonary diffusing capacity after maximal exercise. *J Appl Physiol* 1993;75:2580-2585.

Manier G, Moinard J, Techoueyres P, Varene N, Guenard H. Pulmonary diffusion limitation after prolonged strenuous exercise. *Respir Physiol* 1991;83:143-153.

Martinez TM, Llapur CJ, Williams TH, Coates C, Gunderman R, Cohen MD, Howenstine MS, Saba O, Coxson HO, Tepper RS. High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1133-1138.

Merkus PJ, Govaere ES, Hop WH, Stam H, Tiddens HA, De Jongste JC. Preserved diffusion capacity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:56-60.

Meyer M, Piiper J. Nitric oxide (NO), a new test gas for study of alveolar-capillary diffusion. *Eur Respir J* 1989;2:494-496.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo RO, Enright P, Van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. Series: ATS/ERS Task Force. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.

Moinard J, Guenard H. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in patients with GOLD using the NO-CO method. *Eur Respir J* 1990;3:318-322.

Murias JM, Zavorsky GS. Short-term variability of nitric oxide diffusing capacity and its components. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;157:316-325.

Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS, Morton JW. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 1957;36:1-7.

Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-526.

Phansalkar AR, Hanson CM, Shakir AR, Johnson RL Jr, Hsia CC. Nitric oxide diffusing capacity and alveolar microvascular recruitment in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1034-1040.

Piiper J. Diffusion-perfusion inhomogeneity and alveolar-arterial O₂ diffusion limitation: theory. *Respir Physiol* 1992;87:349-356.

Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests. European community for steel and coal. Official statement of the European respiratory society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.

Rosenfeld M. An overview of endpoints for cystic fibrosis clinical trials: one size does not fit all. *Proc Am Thorax Soc* 2007;4:299-301.

Roughton FJW, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol* 1957;11:292-302.

Russell NJ, Bagg LR, Hughes DT, Neville E. Lung function in young adults with cystic fibrosis. *Br J Dis Chest* 1982;76:35-43.

Schmidt RF, Lang F, Thews G. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer Verlag, Heidelberg:2005.

Stam H, Beek A vd, Grünberg K, Stijnen T, Tiddens HAWM, Versprille A. Pulmonary diffusing capacity at reduced alveolar volumes in children. *Pediatric Pulmonology* 1996;21:84-89.

Stam H, Hrachovina V, Stijnen T, Versprille A. Diffusing capacity dependent on lung volume and age in normal subjects. *J Appl Physiol* 1994;76:2356-2363.

Stam H, Splinter TA, Versprille A. Evaluation of diffusing capacity in patients with a restrictive lung disease. *Chest* 2000;117:752-757.

Stam H, Versprille A, Bogaard JM. The components of the carbon monoxide diffusing capacity in man dependent on alveolar volume. *Bull Europ Physiopathol Respir* 1983;19:17-22.

Statistisches Bundesamt Deutschland. <http://www.destatis.de/>; zuletzt aufgerufen am 13.07.2009. Ref Type:Electronic Citation.

Tamhane RM, Johnson RL Jr, Hsia CC. Pulmonary membrane diffusing capacity and capillary blood volume measured during exercise from nitric oxide uptake. *Chest* 2001;120:1850-1856.

Tiddens HA, De Jong PA. Imaging and clinical trials in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:343-346.

Tiddens HA, De Jong PA. Update on the application of chest computed tomography scanning to cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:433-439.

Tomashefski JF, Abramowsky CR, Dahms BB. The pathology of cystic fibrosis. In: Davis PB (ed.). *Cystic Fibrosis*. Marcel Dekker, New York:1993.

Van der Lee I, Zanen P, Biesma DH, Van den Bosch JM. The effect of red cell transfusion on nitric oxide diffusing capacity. *Respiration* 2005;72:512-516.

Van der Lee I, Zanen P, Grutters JC, Snijder RJ, Van den Bosch JM. Diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in patients with diffuse parenchymal lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;129:378-383.

Van der Lee I, Zanen P, Stigter N, Van den Bosch JM, Lammers JW. Diffusing capacity for nitric oxide: reference values and dependence on alveolar volume. *Respir Med* 2007;101:1579-1584.

Vawter GF, Shwachman H. Cystic fibrosis in adults: an autopsy study. *Pathol Annu* 1979;2:357-382.

Waring WW, Matta EG. Ventilation-blood flow relationships in cystic fibrosis: pulmonary "claustation". *Am J Dis Child* 1968;115:420-427.

WHO. World Health Statistics 2008. <http://www.who.int/>; zuletzt aufgerufen am 29.07.2009. Ref Type:Electronic Citation.

Yamaguchi K, Mori M, Kawai A, Takasugi T, Oyamada Y, Koda E. Inhomogenities of ventilation and the diffusing capacity to perfusion in various chronic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:86-93.

Zapletal A, Motoyama EK, Gibson LE, Bouhuys A. Pulmonary mechanics in asthma and cystic fibrosis. *Pediatrics* 1971;48:64-72.

Zavorsky GS, Blood AB, Power GG, Longo LD, Artal R, Vlastos EJ. CO and NO pulmonary diffusing capacity during pregnancy: Safety and diagnostic potential. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;170:215-225.

Zavorsky GS, Cao J, Murias JM. Reference values of pulmonary diffusing capacity for nitric oxide in an adult population. *Nitric Oxide* 2008;18:70-79.

Zavorsky GS, Kim do J, McGregor ER, Starling JM, Gavard JA. Pulmonary diffusing capacity for nitric oxide during exercise in morbid obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:2431-2438.

Zavorsky GS, Lands LC. Lung diffusion capacity for nitric oxide and carbon monoxide is impaired similarly following short-term graded exercise. *Nitric Oxide* 2005;12:31-38.

Zavorsky GS, Murias JM. A small amount of inhaled nitric oxide does not increase lung diffusing capacity. *Eur Respir J* 2006;27:1251-1257.

Zavorsky GS, Quiron KB, Massarelli PS, Lands LC. The relationship between single-breath diffusion capacity of the lung for nitric oxide and carbon monoxide during various exercise intensities. *Chest* 2004;125:1019-1027.

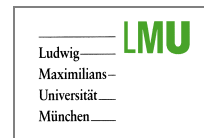
9. Anhang

A.1. Patienteninformation und Einverständniserklärung

Klinikum der Universität München

Medizinische Klinik – Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke
Institut für Arbeits- und Umweltmedizin
Leiter: Prof. Dr. D. Nowak
Studienleiter: Dr. H. Dressel MPH
Tel.: 089/5160-2470/2449

Klinikum der Universität München • Institut für Arbeits- und Umweltmedizin
• Ziemssenstraße 1 • D-80336 München



Patienten-Information und Einverständniserklärung

Titel der Untersuchung:

Messung der kombinierten Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid bei Patienten mit Atemwegs- und Lungenerkrankungen

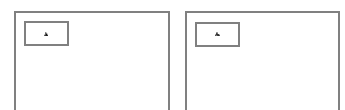
Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

dieses Formular soll dazu dienen, Sie über die geplante Untersuchung aufzuklären und Ihr Einverständnis für eine Teilnahme zu erhalten. Sie wurden von Ihrem Arzt / Ihrer Ärztin als möglicherweise geeignete Patientin / geeigneter Patient für diese Untersuchung ausgewählt.

Bevor Sie sich dafür entscheiden, an dieser Untersuchung teilzunehmen, lesen Sie bitte sorgfältig dieses Informationsblatt. Es beschreibt Einzelheiten der Untersuchung und was von Ihnen bei einer Teilnahme erwartet wird. Für die Teilnahme befindet sich am Ende dieser Patienten-Information ein Formular für Ihr schriftliches Einverständnis, ohne das ein Einschluss in diese Studie nicht möglich ist.

Worum geht es in dieser Untersuchung?

Viele Menschen weisen die Symptome einer Atemwegs- oder Lungenerkrankung auf. Diese Erkrankungen sind durch Einschränkungen der Funktion der Atemwege gekennzeichnet. Oft kann die Lunge nicht mehr ausreichend Sauerstoff aus der eingeatmeten Luft aufnehmen. Dies kann zum einem in einer veränderten Beschaffenheit der Lunge begründet sein, so können zum Beispiel bestimmte Strukturen in der Lunge verdickt sein. Zum anderen kann die Durchblutung der Lunge krankhaft verändert sein.



In dieser Untersuchung möchten wir ein Verfahren anwenden, das dem behandelnden Arzt ermöglicht, den Ort und die Art des Krankheitsgeschehens

in der Lunge genauer zu bestimmen und so die Voraussetzungen für eine möglichst gezielte Therapie zu schaffen. Das Verfahren selbst nimmt nur wenig Zeit in Anspruch und kostet sie nur geringe Anstrengung. Bei den Messungen müssen Sie nur für einige Sekunden wiederholt in ein Mundstück ein- und ausatmen bzw. den Atem anhalten, ein direkter Eingriff an der Lunge findet nicht statt.

Sie wurden gefragt, ob Sie an dieser Studie teilnehmen möchten. Bevor Sie sich entscheiden, sollten Sie diese Patienten-Information ausführlich lesen und evtl. verbleibende Fragen mit Ihrem Arzt besprechen.

Was wird während der Untersuchung auf Sie zukommen?

Die Untersuchung umfasst nur Messungen, nicht jedoch die Gabe von Medikamenten oder andere Formen der Behandlung. Die Messungen erfolgen an einem Tag, je nach Diagnose innerhalb eines Zeitraumes von bis zu ca. 2 Stunden. Hierbei atmen Sie durch ein Mundstück ein, halten für bestimmte Zeiten die Luft an und atmen sodann schnell wieder aus. Dieses Atemmanöver erfolgt bei einer kurzen und einer langen Atemanhaltezeit in jeweils bis zu dreimaliger Wiederholung, ferner bei verschiedenen Lungenvolumina oder vor und nach Einatmung des von Ihnen regelhaft inhalierten bronchialerweiternden Medikaments. Pausen sind jederzeit möglich.

Die Einatemluft enthält eine geringe Menge von Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid. Durch Vergleich der eingeatmeten und ausgeatmeten Luft können wir entscheiden, ob eine Störung der Sauerstoffaufnahme vorliegt und wie viel davon auf eine Einschränkung des Blutflusses durch die Lunge entfällt.

Zum Vergleich atmen Sie ohne vorheriges Atemanhalten in zwei verschiedene Messgeräte aus, in denen wir die von Ihrer eigenen Lunge erzeugten Mengen an Stickstoffmonoxid und Kohlenmonoxid bestimmen. Diese Werte geben uns unter anderem Informationen über eine mögliche Entzündung Ihrer Atemwege und Lunge. Ferner erfolgt in üblicher Weise eine Lungenfunktionsmessung.

Wenn Sie sich dafür entscheiden, an dieser Studie teilzunehmen, wird zunächst anhand Ihrer Krankenakte geprüft, ob Sie für eine Teilnahme geeignet sind. Sofern Sie zur Teilnahme ausgewählt wurden, erfolgen die Messungen möglichst im Rahmen eines normalen Besuchs in der Klinik. Es fallen keine zusätzlichen Kosten an, da die Messungen von einem Doktoranden der Medizin durchgeführt werden.

Wer nimmt an dieser Untersuchung teil?

Teilnehmen können erwachsene Frauen und Männer mit und ohne (Kontrollgruppe) Atemwegs- und Lungenerkrankungen. Sie müssen Ihr Einverständnis zur Teilnahme schriftlich erklären.

Welche Vor- und Nachteile gibt es?

Aus der Studienteilnahme werden sich vermutlich keine unmittelbaren Vorteile für Sie ergeben. Wir hoffen allerdings, durch Ihre Teilnahme Erkenntnisse zu gewinnen, die in Zukunft die Diagnose und Therapie der Patienten verbessern können. Bei den geplanten Untersuchungen handelt es sich um Routineverfahren, die nur eine kontrollierte Atmung an einem Mundstück sowie ein kurzzeitiges Luftanhalten beinhalten. Die Messungen sind völlig harmlos, und es sind keine klinisch bedeutsamen Komplikationen bekannt.

Sollten Sie zu der Gruppe der Patienten mit einer Verengung der Atemwege gehören (Asthma, chronische Bronchitis, Mukoviszidose usw.) und medikamentös so gut eingestellt sein, dass Ihre Lungenfunktionswerte unter Einnahme der Medikamente normal sind, so ist es möglich, dass wir Sie darum bitten, Ihre Atemwegsmedikamente am Tage der Messung nicht einzunehmen bzw. die Einnahme auf einen Zeitpunkt nach der Untersuchung zu verschieben. Dies geschieht selbstverständlich ausschließlich mit Ihrer Einwilligung. Sollte die Atemwegsverengung daraufhin in einem Maße auftreten, welches Ihnen unangenehm erscheint, so ist die Medikamenteneinnahme natürlich jederzeit möglich. Im Falle, dass Sie ihre bronchialerweiternden Medikamente kurzzeitig absetzen, werden mit Ihrem Einverständnis die Messungen ein zweites Mal nach Inhalieren des von Ihnen eingenommenen bronchialerweiternden Medikaments durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Messwerte zu analysieren.

Können Sie die Untersuchung abbrechen?

Die Teilnahme erfolgt auf freiwilliger Basis. Falls Sie nach dem Lesen dieses Informationsblattes und nach Gesprächen mit Ihrem Arzt / Ihrer Ärztin nicht an dieser Untersuchung teilnehmen möchten, bitten wir Sie, dies ohne Scheu zu sagen. Des Weiteren können Sie jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen, auch wenn Sie sich schon für eine Teilnahme ausgesprochen und die Einwilligungserklärung unterzeichnet haben, ohne dass dies irgendeinen Einfluss auf Ihre weitere, medizinisch notwendige Behandlung hat. Ebenso können Sie auf Entscheidung Ihres Arztes / Ihrer Ärztin hin zu jedem Zeitpunkt aus der Untersuchung genommen werden, ohne dass Ihre künftige medizinische Versorgung beeinträchtigt wird.

Wie vertraulich werden die ermittelten Daten behandelt?

Die im Rahmen dieser Untersuchung aufgezeichneten Krankheitsdaten sowie die Untersuchungsergebnisse werden pseudonymisiert für eine statistische Auswertung verwendet. Die Pseudonymisierung bedeutet, dass aus dem verwandten Kürzel in Form einer dreistelligen Zahl nicht auf Ihre Person zurück geschlossen werden kann. Die korrekte Aufzeichnung dieser Daten ist wichtig für den damit verbundenen Zweck. Eine darüber hinaus gehende Offenlegung oder Übermittlung der Patientendaten findet nicht statt. Beim Umgang mit den Krankheitsdaten werden die Grundsätze des Datenschutzes beachtet.

Weitere Informationen

Vor Beginn der Untersuchung wurde diese von einer unabhängigen Ethikkommission begutachtet. Ethische Bedenken gegen die Durchführung bestehen nicht. Falls nach Ihrer Teilnahmeentscheidung die Untersuchung so verändert wird, dass Ihre Entscheidung, weiterhin teilzunehmen, beeinflusst werden könnte, wird Sie Ihr Arzt / Ihre Ärztin darüber informieren und prüfen, ob Sie weiterhin in der Untersuchung verbleiben möchten. Sollten Sie weitere Fragen zur Untersuchung oder zu Ihren Rechten als Patient / Patientin haben oder Unklarheiten bestehen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt / Ihre behandelnde Ärztin. Wir weisen darauf hin, dass keine verschuldensunabhängige Versicherung für Sie abgeschlossen wurde.

Kontaktadresse

Name Ihres Arztes / Ihrer Ärztin:	Dr. med. H. Dressel
Adresse, Telefon	089/5160-2470/-2449
Pat. Nr.:	

Patienten-Einverständniserklärung

Titel der Untersuchung:

**Messung der kombinierten Diffusionskapazität
für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid
bei Patienten mit Atemwegs- und Lungenerkrankungen**

Mit meiner Unterschrift bestätige ich folgendes:

- Ich wurde vollständig über das Wesen und die Bedeutung der Untersuchung aufgeklärt.
- Ich habe die Patientenaufklärung gelesen und deren Inhalt verstanden.
- Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zur geplanten Untersuchung zu stellen.
- Ich bin bereit, an der vorgenannten Untersuchung teilzunehmen.
- Meine Teilnahme an dieser Untersuchung erfolgt freiwillig.
- Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass dies irgendeinen Einfluss auf meine weitere medizinische Behandlung hat. Ebenso kann mein behandelnder Arzt mich jederzeit aus der Untersuchung nehmen.

Datenschutzerklärung

Die im Rahmen dieser Untersuchung aufgezeichneten Krankheitsdaten sowie die Untersuchungsergebnisse werden pseudonymisiert ausgewertet. Ich bin damit einverstanden, dass die notwendigen Krankheitsdaten aufgezeichnet werden. Beim Umgang mit den Krankheitsdaten werden die Grundsätze des Datenschutzes beachtet.

Dieser Kasten muss vom Patienten ausgefüllt werden:

Name des Patienten/der Patientin
in Blockschrift

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten/der Patientin

A.2. Veröffentlichungen

Originalarbeiten

Dressel H, **Filser L**, Fischer R, De la Motte D, Steinhäusser W, Huber RM, Nowak D, Jörres RA. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide: dependence on breath-hold time. **Chest** 2008;133:1149-1154.

Dressel H, **Filser L**, Fischer R, Marten K, Müller-Lisse U, De la Motte D, Nowak D, Huber RM, Jörres RA. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in relation to morphological changes as assessed by computed tomography in patients with cystic fibrosis. **BMC Pulm Med** 2009;16;9:30.

Posterpräsentation

Dressel H, **Filser L**, De la Motte D, Fischer R, Huber RM, Steinhäusser W, Praml G, Nowak D, Jörres RA. Lung diffusion capacity for nitric oxide and carbon monoxide: Methodological issues and reproducibility. European Respiratory Society (ERS) Congress, München, September 2006.

Vorträge

„Kombinierte Messung der pulmonalen Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid: Abhängigkeit von den Messbedingungen und Reproduzierbarkeit“, 48. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), Mannheim, März 2007.

A.3. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dennis Nowak für die Überlassung des Themas, sowie die freundliche Aufnahme in dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin. Herrn PD Dr. rer. nat. Rudolf A. Jörres danke ich für sein großes Engagement bei der Umsetzung der Arbeit, die gemeinsamen Gespräche, die mir im wissenschaftlichen Vorgehen eine entscheidende Orientierung waren. Ich bedanke mich bei Herrn Dr. med. Holger Dressel, der mir als Ansprechpartner in der Durchführung der Versuche und der Fertigstellung der Dissertation ständig zur Seite stand. Vielen Dank für die kollegiale Zusammenarbeit und die gemeinsame Freude am wissenschaftlichen Arbeiten. Frau Dorothea de la Motte danke ich für die Einarbeitung an den Messgeräten zur Lungenfunktionsprüfung, die Bereitstellung ihres Arbeitsplatzes und ihre wertvollen wissenschaftlichen Anregungen - ohne ihre Hilfsbereitschaft wäre die Umsetzung der Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber, PD Dr. med. Rainald Fischer, PD Dr. med. Fernando Gamarra und Schwester Maria Kerscher danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Probandensuche sowie den Einblick in die klinische Tätigkeit in der Mukoviszidose-Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt. Im Speziellen möchte ich allen Patienten für ihre Teilnahme an der Studie danken. Herrn Stefan Drexler gilt mein besonderer Dank für seine Anregungen zur Ausführung der Messmanöver und sein wissenschaftliches Interesse an der Studie.

Den Radiologen Herrn Prof. Dr. med. Ullrich Müller-Lisse und Frau PD Dr. med. Katharina Marten danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit bei der Befundung der Computertomographien.

Ich möchte meinen Eltern, Rosemarie und Jochen Filser, meinem Bruder Severin und Florian Froese-Peeck von Herzen danken für ihre Unterstützung während der Arbeit an der Dissertation, was sicher nicht immer ganz einfach war.

A.4. Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Arbeit selbständig und nur mit den angegebenen Mitteln angefertigt zu haben.

München, den 20.04.2012

Laura Filser

Eingereicht am: 20.04.2012