

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Kommissarische Direktorin: Prof. Dr. med. S. Schwarze

**Bestimmung der Single-Breath Lungendiffusionskapazität
mittels Stickstoffmonoxid (NO) mit einem neuentwickelten
Messverfahren unter Berücksichtigung möglichst kurzer
Atemanhaltezeiten und niedriger NO Exposition**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Oliver Dennis Hofer

2010

„ Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referentin: Prof. Dr. Schwarze

Korreferent: Prof. Dr. Schipke

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
2 LITERATUR	2
3 ZIEL DER ARBEIT.....	7
4 METHODIK.....	8
4.1 Messung der Lungendiffusionskapazität.....	8
4.2 Experimenteller Aufbau	8
4.3 Die Gasanalysatoren.....	11
4.3.1 Nachweis von Stickstoffmonoxid	11
4.4 Externe Datenaufzeichnung	14
4.5 Beschreibung des Atemgases für die Kohlenmonoxiddiffusionskapazität	16
4.6 Beschreibung des Atemgases für die Stickstoffmonoxiddiffusionskapazität	16
4.7 Beschreibung des Probandenkollektivs.....	17
4.8 Ablauf und Durchführung der Single-Breath Manöver	18
4.8.1 Erste Versuchsreihe: Bestimmung der Kohlenmonoxidlungendiffusionskapazität....	20
4.8.2 Zweite Versuchsreihe: Bestimmung der Stickstoffmonoxidlungendiffusions- kapazität	20
4.9 Datenerfassung und Auswertung	22
4.9.1 Bestimmung der Kohlenmonoxid-Konzentration	22
4.9.2 Bestimmung der Stickstoffmonoxid-Konzentration	23
4.10 Herleitung, Berechnung und Anwendung der DLNO Formel	28
4.11 Statistische Methoden	32
5 ERGEBNISSE	33
5.1 Erste Versuchsreihe: Bestimmung der Kohlenmonoxidlungendiffusionskapazität.....	33
5.1.1 Veränderung der FACO durch Variation der Atemanhaltezeit der DLCO.....	33
5.1.2 Veränderung der FAHe durch Variation der Atemanhaltezeit der DLCO.....	36
5.1.3 Veränderung des VA durch Variation der Atemanhaltezeit der DLCO	40
5.1.4 Veränderung der DLCO durch Variation der Atemanhaltezeit.....	43
5.1.5 Weitere Veränderungen der DLCO.....	48
5.2 Zweite Versuchsreihe: Bestimmung der Stickstoffmonoxidlungendiffusions- kapazität	49

5.2.1	Veränderung der FANO durch Variation der Atemanhaltezeit der DLNO	51
5.2.2	Veränderung der FAHe durch Variation der Atemanhaltezeit der DLNO	52
5.2.3	Veränderung des VA durch Variation der Atemanhaltezeit der DLNO	55
5.2.4	Veränderung der DLNO durch Variation der Atemanhaltezeit	57
5.2.5	Veränderung der DLNO durch Variation der inhalativen Stickstoffmonoxid- Konzentration	63
5.3	Vergleich der beiden Versuchsreihen, DLCO und DLNO	65
5.4	Tatsächliche Atemanhaltezeiten der Messungen der DLCO und der DLNO	66
5.5	Tatsächlich eingeatmete Stickstoffmonoxid-Konzentrationen (FINO)	68
6	DISKUSSION	70
6.1	Einfluss der Variation der TA auf die Messergebnisse mit Kohlenmonoxid	71
6.1.1	Veränderung der FACO durch Variation der TA bei der Messung mit Kohlen- monoxid.....	71
6.1.2	Veränderung der FAHe und des VA durch Variation der TA bei der Messung mit Kohlenmonoxid.....	72
6.1.3	Einfluss der Variation der TA auf das Ergebnis der DLCO	73
6.2	Einfluss der Variation der TA auf die Messergebnisse mit Stickstoffmonoxid.....	74
6.2.1	Veränderung des FAHE und des VA durch Variation der TA und der FINO bei der Messung mit Stickstoffmonoxid	75
6.2.2	Einfluss der Variation der TA und der FINO auf das Ergebnis der DLNO.....	76
6.3	Vergleich der Versuchsreihen mit Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid.....	77
6.4	Abschätzung der Beziehung der DLCO zur DLNO.....	78
6.5	Potenzielle Nebenwirkungen von Kohlenmonoxid.....	79
6.6	Stickstoffmonoxid	81
6.6.1	Potenzielle Nebenwirkungen von inhalativem Stickstoffmonoxid.....	82
6.7	Anpassung an den Hämoglobinwert	85
6.8	Stickstoffmonoxid Messung mittels Resonanzabsorptionsfotometrie	85
6.9	Effekte einer inhomogen perfundierten und ventilerten Lunge	86
6.10	Schlussfolgerung und Ausblick.....	86
7	ZUSAMMENFASSUNG	88
8	LITERATURVERZEICHNIS	90

9 ANHANG	100
A1 Abbildungsverzeichnis	100
A2 Tabellenverzeichnis	101
A3 Abkürzungsverzeichnis	103
LEBENS LAUF	A
DANKSAGUNG	D

1 Einleitung

Störungen des Gasaustausches zwischen Lunge und Blut stellen eine häufige Pathologie im klinischen Alltag dar. Der messbare medizinische Terminus für das Ausmaß des Gasaustausches wird beschrieben als Lungendiffusionskapazität. Die Dyspnoe ist meist das erste Symptom, welches auf Störungen in der Lungenfunktion hinweist. Die Lungenfibrose, eine interstielle Pneumonie, das Lungenemphysem, aber auch Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems wie beispielsweise eine Anämie stellen unter anderem die entsprechenden Krankheitsbilder dar.

Zwei grundsätzlich unterschiedliche Pathophysiologien können die Ursache einer Gasaustauschstörung, das heißt einer Reduktion der Lungendiffusionskapazität (DL), darstellen. Erstens kann eine eingeschränkte Diffusion des Gases aus der Lunge durch die Alveolarmembran vorhanden sein. Als zweite Möglichkeit kann eine mangelnde Fähigkeit das Gas im Hämoglobin der Lungenkapillaren aufzunehmen vorliegen. Gründe für ersteres können eine Verdickung der Alveolarmembran (z.B. bei einer Lungenfibrose), eine Verlängerung der Diffusionsstrecke durch beispielsweise eine Flüssigkeitseinlagerung (z.B. beim Lungenödem) oder eine Verkleinerung der Gesamtoberfläche sein (z.B. beim Lungenemphysem oder Tumoren). Beispiele für die zweite Ursache, also für eine Verminderung der Diffusionskapazität durch hämodynamische bzw. hämopathologische Faktoren, können eine Minderperfusion bestimmter Areale (z.B. bei einer Lungenarterienembolie), eine generelle Anämie, eine Carboxyhämoglobinämie und andere Gründe einer veränderten Bindungsgeschwindigkeit oder Bindungsaffinität des Gases zum Hämoglobin sein.

2 Literatur

Basierend auf den zwei unterschiedlichen Pathologien, die die Diffusionskapazität vermindern können, entstehen zwei Komponenten, die Diffusionskapazität der alveolär-kapillaren Membran (Membrandiffusion, D_m) und die Gasaufnahme im kapillaren Blut (pulmonal-kapillares Blutvolumen, V_c [ml]), aus denen sich die Lungendiffusionskapazität nach dem meist etablierten Modell von Roughton und Forster (Roughton F and Forster RE 1957) berechnet. In ihrer Formel wird zusätzlich der für das jeweilige Gas spezifische Faktor seiner Reaktionsrate bzw. Affinität zum Hämoglobin (Reaktionsrate θ [mmol/min•kPa•ml]) berücksichtigt.

$$1 / DL = 1 / D_m + 1 / \theta \cdot V_c$$

Von größtem Interesse wäre es, Sauerstoff (O_2) als Testgas zu verwenden, da es gerade der Mangel an Sauerstoff ist, der bei pathologischen Veränderungen der Lungendiffusion zu Symptomen wie Dyspnoe führt. Wie im Folgenden beschrieben ist Sauerstoff als Testgas jedoch ungeeignet: Die Diffusion von Gasen und somit auch von Sauerstoff aus den Alveolen durch die alveoläre Membran und die anschließende Bindung an das Hämoglobin in den Erythrozyten der Lungenkapillaren ist entsprechend des Fick'schen Gesetzes von der Gasdruckdifferenz (ΔP) abhängig (Klinke R und Silbernagl S 2001). Der Sauerstoffpartialdruck in der Alveole (P_aO_2) beträgt in der gesunden Lunge circa 100 mmHg und im Blut der pulmonalvenösen Kapillare (P_kO_2) circa 40 mmHg (Schmidt RF und Lang F 2007). Das heißt, es liegt eine Sauerstoffpartialdruckdifferenz ΔPO_2 von 60 mm Hg vor. Schon relativ schnell im Laufe der Blutpassage entlang der Alveole nimmt diese Partialdruckdifferenz für Sauerstoff (ΔPO_2) ab, bis sie schließlich ausgeglichen ist. Das bedeutet, dass sich die Sauerstoff-Partialdrücke zwischen den Alveolen (P_aO_2) und dem kapillaren Blut (P_kO_2) vollständig anpassen und der O_2 -Diffusionsstrom erlischt. Dieser Vorgang dauert normalerweise 0,25 Sekunden (Speckmann E-J et al. 2008). Da der venös-kapillare Sauerstoff-Partialdruck (P_kO_2) jedoch großen Schwankungen unterworfen ist, bereitet seine exakte Bestimmung, die zur Berechnung der Diffusionskapazität für Sauerstoff nötig wäre, Probleme.

Als wesentlich besser geeignetes Testgas erwies sich Kohlenmonoxid (CO). Seine Bindung ist zehnfach, seine Abgabe circa 2400fach langsamer als die des Sauerstoffs an das Hämoglobin.

globin. Daraus ergibt sich eine insgesamt 240fach höhere Affinitätskonstante für das Kohlenmonoxid als für den Sauerstoff, sodass es in den Lungenkapillaren nahezu unmittelbar an das Hämoglobin gebunden wird (Greim und Lehnert 1994). Durch diese starke chemische Bindung kommt es zu keiner nennenswerten Erhöhung des pulmonalen, kapillaren Kohlenmonoxidpartialdrucks ($P_k\text{CO}$). Der kapillare $P_k\text{CO}$ bleibt also im Gegensatz zum pulmonal, kapillaren $P_k\text{O}_2$ vernachlässigbar klein und braucht für die Berechnung der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid nicht herangezogen werden (Ulmer WT 2004). Das Druckgefälle für Kohlenmonoxid (ΔPCO) von der Alveole zur Kapillare bleibt permanent bestehen. Die Kohlenmonoxidaufnahme ins Blut ist daher fast ausschließlich von der Membrandiffusion (D_m) abhängig und weniger von der Bindung an das Hämoglobin. Sie ist somit in erster Linie diffusionslimitiert. Aus diesem Grund konnte sich Kohlenmonoxid gegenüber Sauerstoff als Testgas durchsetzen.

Die klinische Messung der Kapazität der Lungendiffusion mit Kohlenmonoxid hat sich schon lange als ein einfaches und wichtiges Verfahren zur Überprüfung des Gasaustausches zwischen Alveolarraum und Hämoglobin etabliert. Das Single-Breath Manöver, erstmals von Krogh im Jahre 1914 beschrieben, ist im Gegensatz zum Rebreathing auch heute noch der Goldstandard (Crapo RO 1995, Baur X et al. 2008). Die Durchführung des Single-Breath Manövers mit dem Testgas Kohlenmonoxid und einer Atemanhaltezeit (TA) von zehn Sekunden (American Thoracic Society 1995, Baur X et al. 2008) ist hierbei das anerkannte und meist benutzte Verfahren.

Dennoch haben Nachteile des Verfahrens mit Kohlenmonoxid zur Messung der Lungendiffusionskapazität in den letzten Jahren eine Vielzahl von Untersuchungen und Studien induziert, deren Ziel die Optimierung dieses klinisch wichtigen Diagnostikums war.

Unter Verwendung von Kohlenmonoxid ist bei der Single-Breath Methode eine Differenzierung zwischen den zwei ursächlichen Pathologien der Reduktion der Lungendiffusionskapazität nicht möglich (Haber P 2007), was einen erheblichen Nachteil darstellt. Die Methode vermag nicht auszusagen, ob eine pathologisch verminderte Diffusion durch die Alveolarmembran, eine verminderte Aufnahme des Gases in den Kapillaren oder eine Kombination aus beidem dem Ergebnis einer verminderten Lungendiffusionskapazität zu Grunde liegt.

Neben der mangelnden Aussagefähigkeit der Testergebnisse der Messung mit Kohlenmonoxid bezüglich der Pathogenese ist die lange Atemhaltezeit von zehn Sekunden dieses Verfahrens ein weiterer Nachteil. Sie ist bei vielen Menschen nicht realisierbar und eine vernünftige Kooperation daher nicht erreichbar. Gerade aber die Mitarbeit des Patienten ist es, die für die Reproduzierbarkeit und damit die Validität der Lungendiffusionsmessung sehr wichtig ist. Darüber hinaus bewirkt eine lange Atemhaltezeit zwangsläufig ein höheres Load des potentiell toxischen Gases Kohlenmonoxid. Der Einsatz dieses in hohen Dosen toxischen Testgases Kohlenmonoxid (Dolan MC 1985) sollte immer wieder kritischen Abwägungen unterzogen werden. Der gültige Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) für Kohlenmonoxid von 30 ppm (TRGS 900 2006) wird pro Einzelmessung (2600 ppm) kurzfristig um das 86fache überschritten. Um eine ausreichende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erreichen, fordert die American Thoracic Society (ATS 1987) dazu eine mindestens dreifache Wiederholung des Tests. Studien, bei denen ein CO-Load durch Kohlenmonoxid untersucht wurde, fanden jedoch keine artifiziellen Erhöhungen der exhalativen Kohlenmonoxid-Konzentration. Johns (1983) machte keinen Unterschied bei den Konzentrationen in der Ausatemluft bei zwei aufeinander folgenden Tests mit der geforderten vierminütigen Pause aus und auch Blakemore et al. (1957) zeigten eine komplette Elimination des Testgases nach sogar nur zwei Minuten Pause. Dennoch beschrieben Bauer et al. 2007 zumindest einen Anstieg des COHb-Wertes im Blut nach dreimaliger Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mit Kohlenmonoxid.

Ein weiterer Nachteil des Einsatzes von Kohlenmonoxid als Testgas besteht darin, dass die Konzentration von Kohlenmonoxid im Blut (COHb) von exogenen Faktoren beeinflusst werden kann und daher bereits vor der Messung der Lungendiffusion pathologisch erhöht sein kann. Zu diesen Faktoren zählt unter anderen die Verunreinigungen der Luft durch Abgase sowie in erhöhtem Maße das Rauchen (Smith CJ and Guy TD 1998). Bei diesen Vorgängen konnte gezeigt werden, dass der Preload an COHb bei den Patienten um bis zu 24 % erhöht ist und somit zu fälschlich veränderten Messwerten der Lungendiffusionskapazität führen kann.

Eine Alternative bietet der Einsatz von Stickstoffmonoxid als Testgas. Eine Differenzierung der zwei ursächlichen Pathologien, die zu einer Reduktion der Lungendiffusionskapazität führen können, wird ermöglicht. Der Grund hierfür liegt in der extrem hohen Affinität des Stickstoffmonoxids zum Hämoglobin und der somit sehr schnell ablaufenden Bindung an das Hämoglobin. Bereits 1957 wurde durch Roughton und Forster eine nochmals 1500fach schnellere Reaktion zwischen Stickstoffmonoxid und Hämoglobin als zwischen Kohlenmonoxid und

Hämoglobin (Roughton and Forster 1957) beschrieben. Heute geht man von einer circa 1400fach höheren Affinität (Zavorsky et al. 2004) aus. Aus diesem Grund können bei dem Single-Breath Versuch mit Stickstoffmonoxid Pathologien, die die Aufnahme des Testgases im Blut betreffen, außer Acht gelassen werden. In der Formel nach Roughton und Forster (siehe obige Formel) geht der Quotient $(1 / \theta_{NO} \cdot V_c)$ bei einem sehr großen θ_{NO} (Reaktionsrate) gegen Null und das pulmonal – kapillare Blutvolumen (V_c) als Faktor im Nenner kann vernachlässigt werden. Die Diffusion von Stickstoffmonoxid zwischen Alveolarraum und Kapillaren ist also unabhängig von hämopathologischen Faktoren (Guenard H 1987, Borland CD and Higenbottam TW 1989, Meyer M and Schuster KD 1990, Heller H and Schuster KD 2001) und ausschließlich von der Diffusion durch die Membran abhängig. Ein Defizit der Lungendiffusion, das beispielsweise auf einer Anämie, einer Minderperfusion auf dem Boden einer Lungenarterienembolie oder einer Carboxyhämoglobinämie basiert, würde nicht zum Vorschein kommen. Jede Verringerung der Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid ist auf eine pathologische Veränderung der Membrandiffusion (D_m) zurückzuführen. Die Aufnahme von Stickstoffmonoxid über die Lunge kann somit als rein diffusionslimitiert bezeichnet werden.

Stickstoffmonoxid ($\cdot N = O$) ist ein farb- und geruchloses paramagnetisches Gas, das schlecht wasserlöslich (67 mg/l), aber sehr gut fettlöslich ist. Das Molekulargewicht beträgt 30,01 g/mol (GESTIS 2008). Es entsteht bei Verbrennungsvorgängen mit hohen Temperaturen beispielsweise im Tabakrauch oder bei der Verbrennung in Motoren. Dabei wird Stickstoff (N) zu Stickstoffmonoxid oxidiert. Die atmosphärische Konzentration von Stickstoffmonoxid liegt zwischen 0,002 und 0,2 ppm (Frampton et al. 1991). Zigarettenrauch kann zwischen 400 und 1000 ppm Stickstoffmonoxid enthalten (Norman and Keith 1965). Stickstoffmonoxid wird daneben auch vom Menschen endogen gebildet. Im Gegensatz zu Kohlenmonoxid zeigten Untersuchungen an Patienten, bei denen eine erhöhte endogene Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) beschrieben ist (Asthma bronchiale, chronische Atemwegsentzündungen) mit 32.2 ppb jedoch vernachlässigbar kleine alveoläre Konzentrationen von Stickstoffmonoxid auf (Pietropaoli AP et al. 1999, Kharitonov et al. 2003). Somit ist eine bereits vor den Tests zur Ermittlung der Lungendiffusionskapazität erhöhte Konzentration von Stickstoffmonoxid und eine hierdurch nicht kalkulierbare Einflussnahme auf die Messergebnisse bei den oben genannten endogen gebildeten Konzentrationen vernachlässigbar.

Stickstoffmonoxid dient physiologisch als Neurotransmitter, als Mediator bei Entzündungsreaktionen und als Vasodilatator.

Die Idee der Messung der Lungendiffusionskapazität mit Stickstoffmonoxid ist nicht mehr neu. In vielen Studien mit den unterschiedlichsten Bedingungen haben unter anderem Borland (1989), Meyer (1990) und Heller (1997) sowohl an menschlichen Probanden als auch an Tieren die Veränderungen der Diffusionskapazität mit den beiden verschiedenen Testgasen untersucht. In allen Studien wurde der Nachweis von Stickstoffmonoxid entweder mittels Chemilumineszenz (Tsoukias N 2000), Massenspektroskopie (Meyer et al. 1990, Heller H and Schuster KD 1997) oder Laser-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (Mürtz P et a. 1999) erbracht.

Bei der Chemilumineszenzdetektion (CLD) wird dem Messgas meist Ozon zugesetzt (Bollinger et al. 2000), wodurch elektronisch angeregtes Stickstoffmonoxid entsteht. Dieses geht unter Emission von Licht wieder in den Grundzustand über, was mit einem geeigneten Detektor nachgewiesen werden kann. Die CLD hat mit 0,1 ppb Stickstoffmonoxid eine sehr niedrige Nachweisgrenze (Ecophysics 2007). Allerdings sind Querempfindlichkeiten zu Wasserdampf und Kohlenmonoxid vorhanden (Laschinski 2002). Darüber hinaus ist Ozon bereits in niedrigen Konzentrationen schleimhautreizend und in hohen Dosen toxisch (GESTIS 2008) und muss nach Durchfluss durch die Analysatorkammer vernichtet werden.

Die Massenspektrometrie nutzt aus, dass elektrisch geladene Teilchen in einem magnetischen oder elektrischen Feld in Abhängigkeit von ihrer Masse ihre Flugbahn ändern. Hierfür werden die zu messenden Atome bzw. Moleküle vor dem Eintritt in das Spektrometer ionisiert, das heißt in positive Ionen umgewandelt. Ein Analysator (z.B. eine Ionenoptik) fokussiert den entstandenen Ionenstrahl. Der Strahl wird durch elektromagnetische Wechselwirkung abhängig von der Masse der Ionen auf unterschiedliche Kreisbahnen gezwungen. Je größer die Masse des betreffenden Ions ist, umso größer ist der Radius seiner Kreisbahn (Sich I and Russow R 1999).

Eine quantitative Bestimmung wird dadurch erzielt, dass die im Detektor gemessene Intensität des separierten Ionenstrahls einer bestimmten Masse proportional zu seiner Konzentration in der Probe ist. Das Spektrometer erreicht in einfacher Ausführung Massenauflösungen von 0.5 ppm (Heller H and Schuster KD 1997).

3 Ziel der Arbeit

Für die Messung der Lungendiffusionskapazität mit dem Testgas Stickstoffmonoxid sind zwei Anforderungen an das Nachweisverfahren von Stickstoffmonoxid wichtig. Es sollte sich erstens durch eine niedrige Nachweisgrenze für Stickstoffmonoxid auszeichnen, sodass der Einsatz von sehr geringen Mengen des Testgases ermöglicht wird. Daneben sind geringe Quersensibilitäten zu anderen Gasen, insbesondere zu Wasserdampf und Kohlendioxid, von hoher Wichtigkeit um Messungenauigkeiten zu minimieren. Zweitens sollte das Verfahren eine schnelle Atemgasanalytik am Ort der Messung gewährleisten, da Stickstoffmonoxid mit Sauerstoff und Wasserdampf Reaktionen eingeht und ein Sammeln der Gase bei späterer Analyse falsch niedrige Stickstoffmonoxid-Konzentrationen ergeben würde. Das Nachweisverfahren für Stickstoffmonoxid soll daher transportabel sein bzw. am Ort der Diffusionsmessung aufstellbar sein. Mit diesem Hintergrund fiel die Wahl des Messverfahrens von Stickstoffmonoxid in dieser Arbeit auf die Resonanzabsorptionsfotometrie, welche beide Bedingungen erfüllt.

Unter Verwendung des im Bereich der Lungendiffusionskapazität neuen Nachweisverfahrens der Resonanzabsorptionsphotometrie stand die Beantwortung der folgenden Fragestellungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit im Vordergrund:

- Ermittlung der minimal benötigten Konzentration von Stickstoffmonoxid als Testgas für die Messung der Lungendiffusionskapazität, die eine ausreichende Reproduzierbarkeit im Nachweis durch Resonanzabsorptionsfotometrie gewährleisten kann
- Erlangung einer erhöhten Nutzerfreundlichkeit des Single-Breath Manövers durch Reduktion der Atemanhaltezeit auf die kurz möglichste Zeit

4 Methodik

Die Messungen der Lungendiffusionskapazität wurden in den Laborräumen des Institutes für Lasermedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Insgesamt 15 Probanden führten zwei Versuchsreihen mit den Testgasen Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid unter Variation der Atemanhaltezeit und der Testgaskonzentrationen durch. Im Folgenden werden der Versuchsaufbau, das Probandenkollektiv, die Versuchsdurchführung sowie die Datenaufzeichnung und Datenauswertung beschrieben.

4.1 Messung der Lungendiffusionskapazität

Das aktuelle, anerkannte Verfahren zur Messung der Lungendiffusionskapazität ist das Single-Breath Manöver mit dem Testgas Kohlenmonoxid und einer Atemanhaltezeit (TA) von zehn Sekunden (ATS 1995, Baur X er el. 2008).

Hierbei sitzt der Untersuchungsteilnehmer vor dem Spirometer und atmet ruhig ein und aus. Nach einigen Zügen wird er aufgefordert maximal auszuatmen um mit der nächsten Inspiration ein Kohlenmonoxid-Helium-Luft-Gasgemisch tief einzuatmen. Unmittelbar im Anschluss an die Einatmung hält der Teilnehmer die Luft für zehn Sekunden an. In dieser Zeit diffundiert das Kohlenmonoxid in das Blut und das nicht lösliche Helium verteilt sich zwischen der eingeatmeten Vitalkapazität und dem nicht mobilisierbaren Residualvolumen (RV). Bei der darauf folgenden Ausatmung werden die expiratorischen Gase analysiert. Aus dem Quotient zwischen inspiratorischem und expiratorischem Helium werden die Lungenvolumina und aus dem inspiratorischen zu expiratorischen Kohlenmonoxidquotient die Diffusionskapazität (vereinfachte Darstellung) berechnet.

4.2 Experimenteller Aufbau

Für die Messungen der Lungenparameter stand ein klassisches Spirometer, der Master Screen PFT, der Firma Viasys Healthcare GmbH Höchberg (ehemals: Firma Erich Jäger GmbH

(Höchberg)) zur Verfügung. Mit dem Masterscreen PFT (MS PFT) bildete ein Messturm die Haupteinheiten des Versuchsaufbaus zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität. Der Messturm besteht aus einem Daten-PC und aus dem im Institut für Lasermedizin (ILM) der Universität Düsseldorf entwickelten hochauflösenden Detektor für Stickstoffmonoxid LIMAS (Vertrieb über die Firma ABB Deutschland (Mannheim)) auf Basis der Resonanzabsorptionsfotometrie zur unabhängigen Messung der Konzentration des neuen Testgases.



Abbildung 4.2-1

Gesamtbild des Arbeitsplatzes, auf der linken Seite das Masterscreen PFT mit den Schläuchen für das Atemgas. Rechts der externe Messturm mit Daten-PC und dem Analysatormodul LIMAS im oberen Teil des Turmes

Der Aufbau des klassischen Spirometers zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität musste modifiziert werden.

Um eine Verbindung zwischen beiden Messeinheiten herzustellen wurden zuerst sämtliche Gaswege innerhalb des Masterscreen PFT aufgesucht und ihre Aufgaben und Fließrichtung identifiziert.

Im Anschluss wurde die Gasleitung von den internen Analysatoren des Masterscreen PFT für Helium (He), Kohlenmonoxid (CO) und Sauerstoff (O₂) zurück zum Anmischbeutel durch einen zusätzlichen Gasschlauch verlängert und LIMAS in Reihe dazugeschaltet. Weiterhin wurde der ehemalige Gaskreislauf danach wieder geschlossen. Durch diese Veränderung konnten die Gaskonzentrationen unmittelbar nach dem Atemmanöver und der internen Gasanalyse im Masterscreen PFT zusätzlich extern ein zweites Mal in den eigenen Analysatoren gemessen werden. Abbildung 4.2-2 zeigt diese Veränderungen noch einmal schematisch auf.

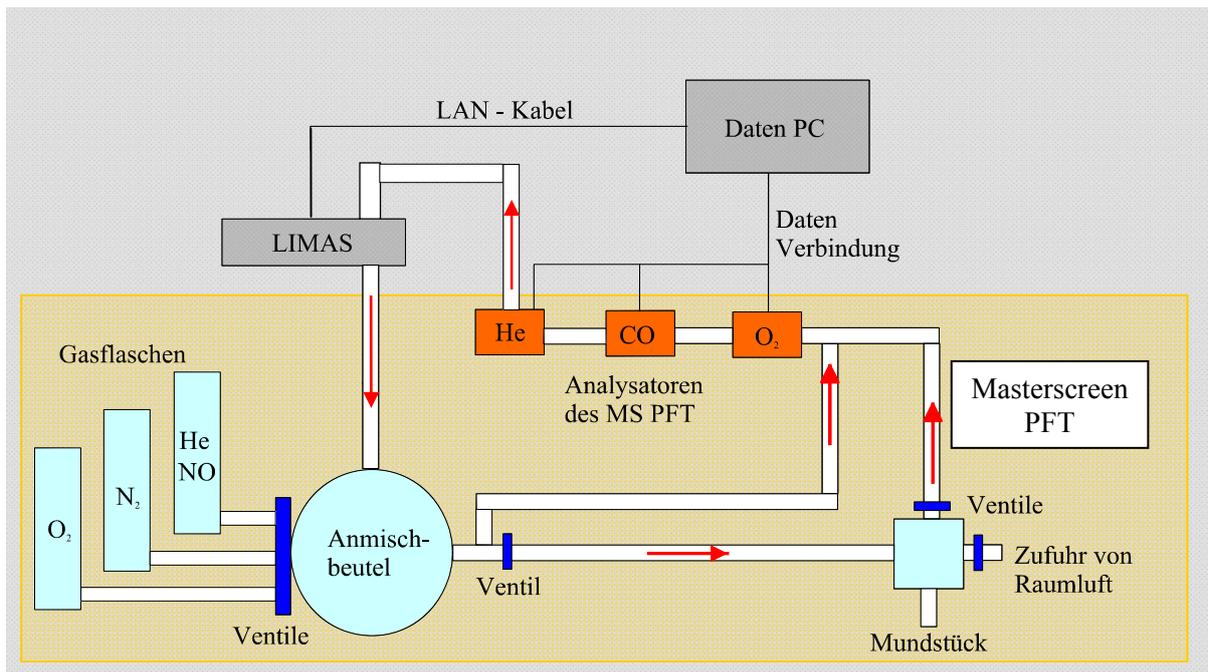


Abbildung 4.2-2

Schematischer Versuchsaufbau der Messeinheiten, veranschaulicht sind die Gaswege zwischen den Gasflaschen (ganz links), dem Anmischbeutel, dem Teilnehmer (Verbindung durch das Mundstück) und dem Messanalysator, sowie die Datenverbindungen zwischen den einzelnen Messeinheiten

Am Masterscreen PFT wurde eine Interfacekarte angebracht, über die alle analogen sowie digitalen Daten an einen Daten-PC gesendet und über die Software LabVIEW (National Instruments) aufgezeichnet und gespeichert wurden. Auch der LIMAS wurde über ein LAN-Kabel mit diesem PC verbunden. Durch die Erweiterung des Gasweges vergrößerte sich der Totraum um 25 ml auf 155 ml und der Messvorgang verlängerte sich um fünf Sekunden, was bereits in einer vorangegangenen Studie ohne Einfluss auf die Ergebnisse war (Kharitonov et al. 2003).

Die zusätzlichen Messungen mit dem neuen Testgas Stickstoffmonoxid erforderten einen weiteren Umbau des Versuchsaufbaus. Bei allen Versuchen zur Bestimmung der Diffusionskapazität benötigt das Masterscreen zur Berechnung der Daten unter anderem obligat einen Kohlenmonoxidmesswert aus seinem internen Kohlenmonoxid-detektor. Wird kein Kohlenmonoxidwert geliefert, bricht die Berechnung ab. Da bei der Messung mit Stickstoffmonoxid als Testgas kein Kohlenmonoxidwert vorliegt, würde das Masterscreen PFT die Berechnung nicht zu Ende führen und auch die übrigen Werte wie beispielsweise die Totale Lungenkapazität (TLC), die Vitalkapazität (VC) und das Residualvolumen (RV) nicht liefern. Um einen reibungslosen Ablauf der Messung zu gewährleisten, wurden dem Masterscreen Stickstoffmonoxid Werte aus dem LIMAS zur Verfügung gestellt, die nach Umwandlung durch einen separat einschaltbaren speziellen Widerstand den Signalen des Kohlenmonoxid-detektors entsprachen.

4.3 Die Gasanalysatoren

Das Masterscreen PFT verfügt über interne Analysatoren auf Basis der chemischen Sonde/Sensorik für Helium, Sauerstoff und Kohlenmonoxid. Daneben befindet sich im Messturm das externe Analysatormodul LIMAS für Stickstoffmonoxid (Resonanzabsorptionsfotometrie).

4.3.1 Nachweis von Stickstoffmonoxid

Der Nachweis von Stickstoffmonoxid erfolgte mittels Resonanzabsorptionsfotometrie. Zur externen Messung der Stickstoffmonoxid-Konzentration stand der LIMAS der Firma ABB Deutschland (Mannheim) zur Verfügung (Abbildung 4.3.3-1). Es wurde am Institut für Lasermedizin (ILM) entwickelt und besitzt eine Nachweisgrenze von 160 ppb (Laschinski 2002)



Abbildung 4.3.3-1

Oberer Teil des Messturmes mit den Analysatormodul LIMAS (oben). Gesamtbild des Arbeitsplatzes siehe Abbildung 4.2-1

Der LIMAS ist ein kontinuierlicher Gasanalysator zur Bestimmung der Konzentration gasförmigen Stickstoffmonoxids. Zu Grunde liegt ihm das Prinzip der Resonanzabsorptionsfotometrie. Hierbei wird Licht der Wellenlänge erzeugt, in der das zu messende Gas sein höchstes Absorptionsspektrum aufweist. Da Moleküle häufig charakteristische Absorptionsbereiche besitzen, ist eine falsche Messung durch Störung anderer Moleküle praktisch ausgeschlossen. Stickstoffmonoxid absorbiert in zwei Wellenlängenbereichen. Im Infrarotbereich liegt das Absorptionsspektrum bei 5100 - 5600 nm und im ultravioletten bei 226 nm. Im langwelligen Bereich entsteht die Absorption durch Streckschwingung der Stickstoffmonoxidmoleküle, im kurzwelligen Bereich durch den elektronischen $\gamma(0,0)$ -Übergang. Da durch den $\gamma(0,0)$ -Übergang eine 50mal stärkere Absorption entsteht als durch die Streckschwingung, ist eine sehr empfindliche Detektion, wie der LIMAS sie aufweist, nur im ultravioletten Bereich möglich. Übliche Resonanzfotometrie-Analysatoren erreichen Nachweisgrenzen (NWG) von ca. 250 ppb Stickstoffmonoxid. Durch den Einbau einer Langwegzelle in den LIMAS konnte im Institut für Lasermedizin (ILM) der Heinrich-Heine Universität eine Verbesserung der NWG auf 160 ppb und durch stark reflektierende Spiegel ($> 95\%$) innerhalb dieser Zelle sogar auf

bis zu 68 ppb Stickstoffmonoxid erzielt werden, was einer Optimierung der Messgenauigkeit um mehr als das dreifache im Vergleich zu herkömmlichen Resonanzabsorptionsfotometern entspricht. Der Fehler, mit dem die Konzentration bestimmt werden kann, ist die einfache Standardabweichung (S) mit 34 ppb.

Die Absorption im ultravioletten Bereich kommt dadurch zustande, dass Elektronen eines Atoms im angeregten Zustand den Übergang auf eine höhere Schale der Elektronenhülle erreichen wodurch sich ihr Energieniveau ändert (Quantensprung). Da das Molekül Stickstoffmonoxid über ein freies Elektron verfügt, geht dieser Schritt relativ einfach vonstatten. Die Herstellung des gewünschten Lichts der Wellenlänge 226 nm wird durch genau den umgekehrten Mechanismus erreicht. Der LIMAS besitzt als Lichtquelle eine elektrodenlose Entladungslampe (EDL), die aus einer kleinen mit Stickstoff (N_2) und Sauerstoff (O_2) gefüllten Quarzglaskammer besteht. Um einen Teil dieser Glaskammer befindet sich eine Spule, die mit hochfrequentem (circa 120 MHz) Strom versorgt wird. Das dadurch resultierende schnell wechselnde Magnetfeld erzeugt in der Kammer aus den beiden Molekülen unter anderem Stickstoffmonoxid. Dieses neu entstandene Stickstoffmonoxid ist elektronisch angeregt, das heißt ein Elektron befindet sich in einer äußeren Schale. Geht dieses nun spontan in eine niedrigere Schale über, wird Licht der Wellenlänge 226 nm emittiert, das beim umgekehrten Vorgang vom Stickstoffmonoxid in der Messzelle wieder absorbiert wird. Das Emissionsspektrum der elektrodenlosen Lampe (EDL) entspricht also exakt dem Absorptionsspektrum des zu messenden Stickstoffmonoxids, es findet Resonanzabsorption statt.

Da in der EDL neben Stickstoffmonoxid noch andere angeregte Verbindungen entstehen, wird auch noch Licht anderer Wellenlängen emittiert. Um den Austritt dieser Emissionen zu verhindern und eventuell störende Querempfindlichkeiten zu anderen Gasen zu vermeiden, wird vor den Strahlengang ein Interferenzfilter auf Transmissionsbasis gesetzt.

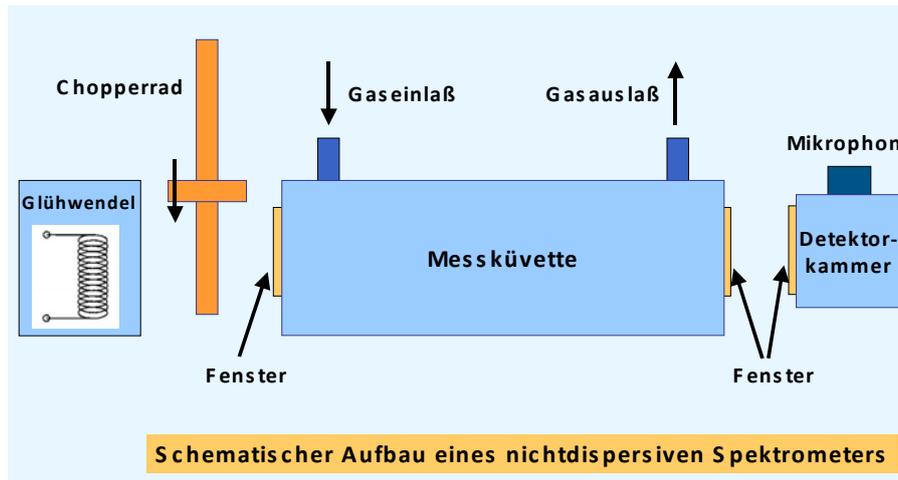


Abbildung 4.3.3-2

Schematischer Aufbau eines Resonanzabsorptionsfotometers (LIMAS): in der EDL (elektrodenlose Entladungslampe) wird Licht des exakten Absorptionsspektrums von NO erzeugt; befindet sich NO in der Messküvette, wird das Licht dort resorbiert; je mehr NO dort vorliegt, desto weniger Licht kommt an der Photodiode an, die einen entsprechende Messwert abgibt

Abbildung 4.3.3-2 zeigt den vereinfacht dargestellten Aufbau des LIMAS. Die auf zwei Seiten gefensterete Messküvette hat eine Gaszufuhr und einen Gasauslass, durch die das absorbierende Messgas in die Küvette geleitet wird. Die elektrodenlose Entladungslampe (EDL) liegt getrennt durch den Interferenzfilter vor der Messzelle. Hinter der Küvette befindet sich ein breitbandiger Photodetektor, der die Intensität des einfallenden Lichtes misst. Je höher die Konzentration an Stickstoffmonoxid in der Messküvette ist, desto mehr Absorption findet statt und desto weniger Licht gelangt in die Photodiode. Der LIMAS gibt einen Messwert pro Sekunde aus (Laschinski 2002).

4.4 Externe Datenaufzeichnung

Zur Erhebung aller Rohdaten des Analysatormodul LIMAS sowie der Daten vom Master-screen PFT wurden die beiden Analysatoren über ein einfaches LAN-Kabel und das Master-screen PFT über ein Interface mit einem Server (Daten-PC) verbunden. Auf diesem Server konnten mittels der Software LabVIEW (National Instruments) mit einer Frequenz von 10 Hz sämtliche anfallenden digitalen als auch analogen Rohdaten simultan im Dateiformat ASC II aufgezeichnet und anschließend dargestellt werden. Zur Datenauswertung und Weiterverarbeitung wurde das Programm Origin (OriginLab Corporation) benutzt.

Folgende Parameter wurden erhoben: die Stickstoffmonoxid-Konzentration $c[\text{NO}]$ vom LIMAS, vom Masterscreen PFT die Konzentrationen von Helium, Sauerstoff und Kohlenmonoxid, der Öffnungszustand aller vier Ventile (Nr.1 – Nr.4) des Schlauchsystems des Spirometers, der am Mundstück aufgebrachte Widerstand (Klappenwiderstand) und das Atemvolumen des durch den Pneumotachographen fließenden Gases (Gasflow). Die Ventile zwischen den Gasflaschen und dem Anmischbeutel dienen der exakten Anmischung des Atemgases, die Ventile am Mundstück des Probanden gewährleisten den koordinierten Ablauf der Atemmänner.

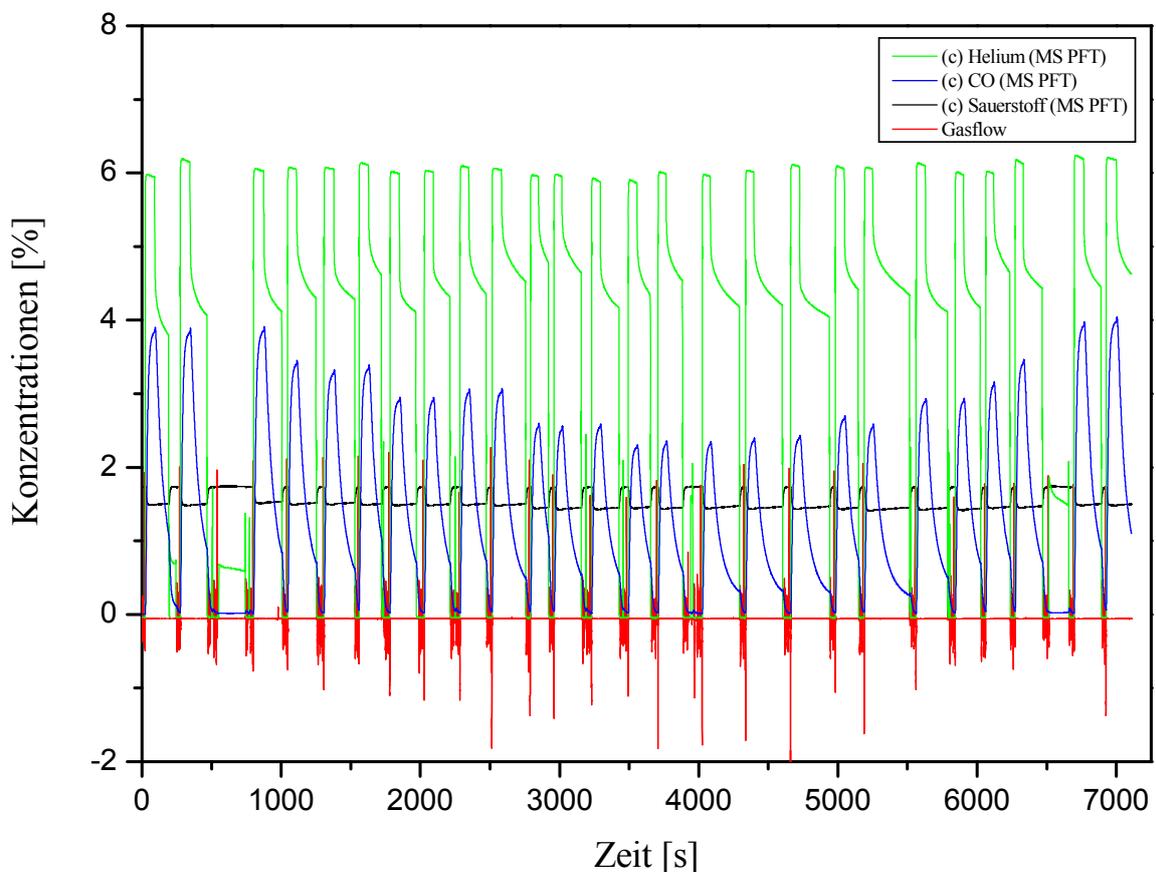


Abbildung 4.4-1

Exemplarisches Datenblatt der Aufzeichnungen (aus Origin (OriginLab Corporation)) **des Servers** der gemessenen Gaskonzentrationen des Masterscreen PFT (MS PFT). Die Skalierung der Abszisse umfasst die Zeit in Sekunden, die Ordinate spiegelt die Konzentrationen der einzeln gemessenen Gase wider. Die vom Masterscreen erfassten Konzentrationen von Kohlenmonoxid, Helium und Sauerstoff werden in Prozent angegeben.

Abbildung 4.4-1 zeigt exemplarisch ein komplettes Datenblatt aus der Software Origin (OriginLab Corporation) eines kompletten Versuchsdurchlaufs der Kohlenmonoxid-Single-Breath Reihe. Dargestellt sind die gemessene Konzentrationen für Helium, Sauerstoff und

Kohlenmonoxid des internen Analysators des Masterscreen PFT und der Gasflow am Pneumotachographen. Zur besseren Übersicht wurden die Öffnungszustände der Ventile und der Klappenwiderstand aus der Graphik entfernt. (Eine genaue Darstellung der Ventile folgt in Kapitel 4.9.2)

4.5 Beschreibung des Atemgases für die Kohlenmonoxiddiffusionskapazität

Das für die Inhalation zur Verfügung stehende Atemgas bestand aus einem Gemisch zweier Standard-Gasflaschen der Firma Viasys Healthcare GmbH (Höchberg) bzw. Linde Gas AG Deutschland (Pullach). Es handelt sich um eine Kohlenmonoxidflasche mit einem Anteil von 9,2 % Kohlenmonoxid in synthetischer Luft (20 % O₂, 80 % N₂) und um eine Heliumflasche mit 9,5 % Helium in synthetischer Luft. Die Gasflaschen wurden vom Masterscreen PFT über Auslassventile direkt angesteuert und in die Atemschläuche geleitet. Das zur Inhalation zur Verfügung stehende Atemgas der Probanden hatte im Mittel (personenbezogene Mittelwerte) folgende Zusammensetzung: Kohlenmonoxid 2644 ppm (S: 5,3), Helium 9,41 % (S: 0,1).

4.6 Beschreibung des Atemgases für die Stickstoffmonoxiddiffusionskapazität

Das Atemgas für die zweite Versuchsreihe mit Stickstoffmonoxid wurde aus drei verschiedenen Gasflaschen der Firma Linde Gas AG Deutschland (Pullach) zusammengestellt. Eine Flasche beinhaltet eine Gasmischung aus Stickstoffmonoxid (NO: 47,8 ppm), Helium (He: 9,87 %) und Stickstoff (N₂ = Rest), der Inhalt der zweiten Flasche besteht aus Stickstoff (N₂) und in der dritten Flasche befindet sich reiner Sauerstoff (O₂) mit einer minimalen Konzentration von 99 %.

Das Messgas Stickstoffmonoxid durfte aufgrund seiner in Anwesenheit von Sauerstoff (O₂) schnell ablaufenden Oxidation zu Stickstoffdioxid (NO₂) mit den anderen für die Inhalation zur Verfügung stehende Gasen erst unmittelbar vor dem Single-Breath Versuch in einen Beutel geleitet werden. Vorversuche haben gezeigt, dass innerhalb von 5 Minuten circa 3 % eines 20 ppm Stickstoffmonoxid Gasmisches und circa 25 % eines 100 ppm Stickstoffmonoxid

Gasgemisches in Raumluft, das heißt in Anwesenheit von circa 21 % O₂, zu NO₂ oxidieren. Der jeweilige Anmischvorgang vor dem Versuch dauerte insgesamt circa 35 Sekunden (S: 2). Durch exakte Vorgabe der Volumina, die für den Anmischvorgang aus den jeweils drei Flaschen über ventilgesteuerte Pumpen in den Atemgasbeutel hinzugefügt werden sollten, konnten die drei anvisierten Konzentrationen von 15 ppm, 25 ppm und 35 ppm erreicht werden. Um beispielsweise eine Stickstoffmonoxid-Konzentration von circa 25 ppm, eine He-Konzentration von 9,5 % und eine circa 21-prozentige O₂-Konzentration zu erhalten, wurden 5,6 l des Stickstoffmonoxidgemisches, 1,4 l Stickstoff und 2 l Sauerstoff in dem Einatmungsbeutel angemischt.

Exakte Daten zur tatsächlich gemessenen inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration sind in Kapitel 5.5 dargelegt.

4.7 Beschreibung des Probandenkollektivs

Das Kollektiv zur Messung für die DLCO setzte sich aus sieben Probanden (davon fünf weibliche) zusammen. Die Altersverteilung lag bei 24,1 Jahren (S: 5,6), das Gewicht bei 64,1 kg (S: 6,6) und die Körpergröße bei 174,8 cm (S: 5,8).

Das zweite Kollektiv für die Messung der DLNO setzte sich aus acht Probanden, fünf weiblichen und drei männlichen, zusammen (Alter: 25,6 Jahre (S: 3.5), Gewicht: 68,8 kg (S: 11,9), Körpergröße: 178,4 cm (S: 7,6)).

Da Rauchen die Lungendiffusion verringert (Viegi G et al. 1993), mussten alle Probanden Nichtraucher sein, eine vollständig gesunde und intakte Lungenfunktion haben und durften keine tägliche Einnahme einer Dauermedikation vorweisen. Eine körperliche, lungenfokussierte Untersuchung und eine klinische Anamnese stellten die Indikatoren hierfür dar.

Neben der körperlichen Untersuchung und der Anamneseerhebung waren akute Infekte Ausschlusskriterien von der Studie, da fieberhafte Infektionen zur einer Beeinflussung der Atmung führen können (Steinschneider et al. 1982) und die endogene Stickstoffmonoxidproduktion, wenn auch in unerheblichem Maße, steigern (Holz O et al. 2007). Die Probanden wurden ausführlich über die Ziele und die Durchführung der Messreihen informiert und erklärten ihr volles Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme.

4.8 Ablauf und Durchführung der Single-Breath Manöver

Alle Versuche dieser Arbeit wurden in Räumen des Instituts für Lasermedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

Nach ausführlicher Einweisung des Probanden setzte sich dieser aufrecht und in einer bequemen Körperhaltung vor die Messapparatur des Masterscreen PFT. Er hat als Nichtraucher in den letzten 24 h nicht geraucht und keine erhöhten Sauerstoffkonzentrationen eingeatmet, da Erhöhungen des Sauerstoffpartialdruckes oder unphysiologische Konzentrationen an Carboxyhämoglobin Veränderungen der DLCO hervorrufen können (Cotes JE et al. 1993, Crapo RO 1995).

Das Mundstück sollte gut erreichbar sein, der Teilnehmer durfte sich während des Atemmanövers weder strecken müssen noch gebeugt sitzen. Die Hände lagen optimaler Weise locker auf den Oberschenkeln, die Füße standen plan auf dem Boden. Die Atmung durch die Nase wurde mit einer gepolsterten Klemme unterbunden (siehe Abb. 4.8-1).



Abbildung 4.8-1

Ein **Teilnehmer** sitzt in bequemer Haltung **vor dem Masterscreen PFT**.

Nach einigen ruhigen, normofrequenten Atemstößen entleerte der Untersuchungsteilnehmer seine Lunge bestmöglich, atmete anschließend zügig und tiefstmöglich ein. In den verschiedenen Versuchsreihen hielt jeder der Untersuchte zwischen zwei und zehn Sekunden die Luft

an. Hiernach atmete er wieder tief aus. Bei diesem Vorgang wurde keine maximale Ausatmung verlangt, da das Masterscreen die ersten 750 ml als maximal vom Gasaustausch ausgeschlossenes Totraumvolumen verwirft und erst die folgende exhalierte Luft als Messgas benutzt. Da die Untersuchungsergebnisse von der Mitarbeit des Probanden abhängen, wurde dieser während des gesamten Manövers ständig motiviert. Abbildung 4.8-2 stellt den Ablauf eines Single-Breath Manövers graphisch dar.

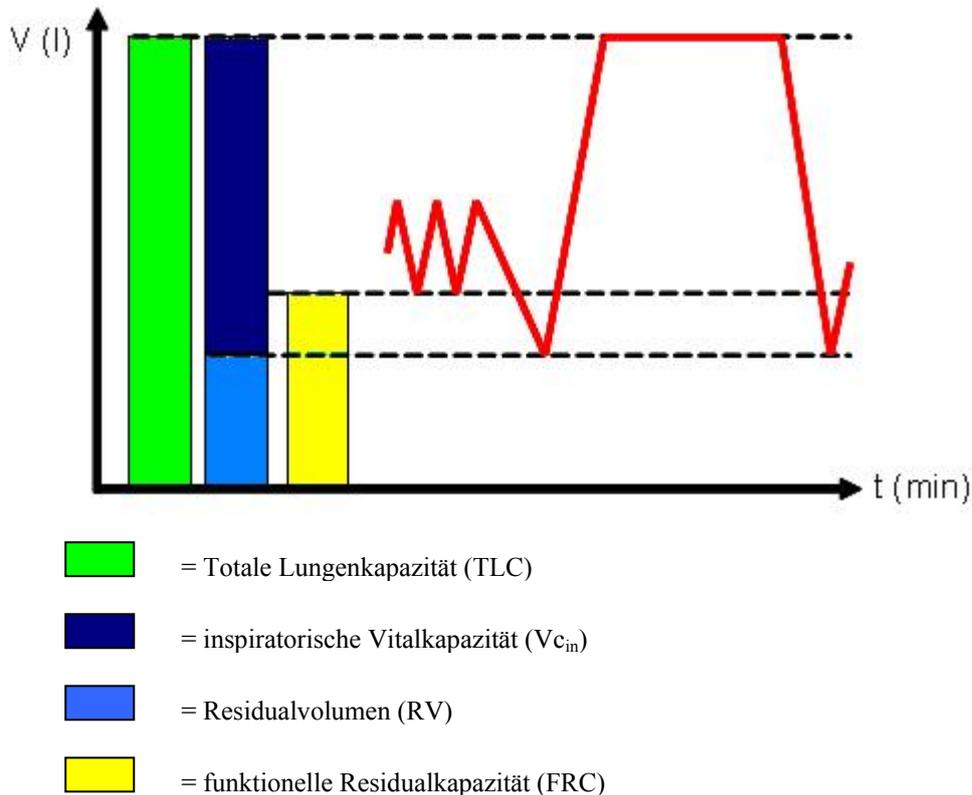


Abbildung 4.8-2

Graphische Darstellung des **Ablaufs eines Single-Breath Manövers**.

4.8.1 Erste Versuchsreihe: Bestimmung der Kohlenmonoxidlungendiffusionskapazität

In der ersten Versuchsreihe mit Kohlenmonoxid wurden für jeden Probanden fünf verschiedene Atemanhaltezeiten (TA, tatsächliche Atemanhaltezeit) gewählt. Unterschieden wurden Atemanhaltezeiten von zehn, acht, sechs, vier und zwei Sekunden. Noch kürzere Atemanhaltezeiten kamen technisch nicht in Frage, da bereits die forcierte Einatmung einen Großteil dieser Zeit einnehmen würde und die effektive Anhaltezeit verschwindend gering würde. Begonnen wurde mit jeweils drei Versuchen der kürzesten Atemanhaltezeit bis hin zu einer Atemanhaltezeit von zehn Sekunden. Anschließend wurde mit jeweils zwei Versuchen pro Atemanhaltezeit in umgekehrter Reihenfolge weiter fortgefahren. Am Ende hatte jeder Teilnehmer demzufolge 25 Single-Breath Versuche ($V_1 - V_{25}$) mit dem Testgas Kohlenmonoxid durchgeführt.

4.8.2 Zweite Versuchsreihe: Bestimmung der Stickstoffmonoxidlungendiffusionskapazität

In der zweiten Versuchsreihe mit Stickstoffmonoxid als diffusibles Testgas sollte neben den Variationen der Atemanhaltezeit eine optimale Konzentration des Testgases für die Diffusionsmessung gefunden werden. Diese Testgaskonzentration sollte den, seit der Änderung der Gefahrenstoffverordnung 2005 weggefallenen, aber sicherlich noch als Anhaltspunkt geltenden Grenzwert der maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK) für Stickstoffmonoxid von 25 ppm nach Möglichkeit nicht oder nicht weit überschreiten. Weiterhin würde aus bereits geschilderten Gründen der Oxidation von Stickstoffmonoxid zu Stickstoffdioxid (NO_2) eine sehr hohe Konzentration des Testgases als Folge eine nicht exakt berechenbare Veränderung der Gaskonzentration durch diese Reaktion und damit eine erhöhte Messungengenauigkeit mit sich bringen. Andererseits darf die Stickstoffmonoxid-Konzentration auch nur so niedrig sein, dass in der exhalieren Luft nach dem Atemanhalteversuch noch Stickstoffmonoxid nachweisbar ist.

Drei verschiedene inspiratorische Stickstoffmonoxid-Konzentrationen (FINO) schienen oben gestellten Anforderungen gerecht zu werden (15 ppm, 25 ppm und 35 ppm). So wurden drei

Atemanhaltezeiten (vier, sechs und acht Sekunden) mit den drei unterschiedlichen Konzentrationen an acht Probanden durchgeführt. Aus dieser Kombination ergaben sich für jeden Probanden neun Variationen (Var 1 - Var 9; drei verschiedene Zeiten mit drei verschiedenen Konzentrationen), von denen jeweils drei Tests, also insgesamt 27 Single-Breath Versuche, mit Stickstoffmonoxid durchgeführt wurden.

Eine weitere Verkürzung der Atemanhaltezeit erschien nach den Auswertungen der Kohlenmonoxid-Versuchsreihe als nicht sinnvoll. Exakte Ausführungen hierzu folgen in Kapitel 5.1.4. Begonnen wurde wieder mit jeweils drei Versuchen der kürzesten Atemanhaltezeit bis hin zu der längsten Atemanhaltezeit von acht Sekunden.

Die neun Variationen werden im Text wie folgt angegeben:

Var 1: TA 4 s bei FINO 15 ppm

Var 2: TA 4 s bei FINO 25 ppm

Var 3: TA 4 s bei FINO 35 ppm

Var 4: TA 6 s bei FINO 15 ppm

Var 5: TA 6 s bei FINO 25 ppm

Var 6: TA 6 s bei FINO 35 ppm

Var 7: TA 8 s bei FINO 15 ppm

Var 8: TA 8 s bei FINO 25 ppm

Var 9: TA 8 s bei FINO 35 ppm

Aufgrund des messtechnischen Aufbaus wurden zuerst die Variationen Var 1, Var 4 und Var 7 (mit jeweils einer FINO von 15 ppm) durchgeführt. Danach wurde das Masterscreen auf eine FINO von 25 ppm umgestellt und zum Schluss wurden die drei Variationen mit einer FINO von 35 ppm ausgeführt.

Abbildung 4.8.2-1, zeigt eine Aufzeichnung einer kompletten DLNO Versuchsreihe (27 Versuche) eines Probanden. Dabei stellt die obere (rote) Kurve die vom LIMAS gemessenen Stickstoffmonoxid-Konzentrationen dar, die untere (schwarze) die Atemhübe des Probanden, gemessen am Pneumotachographen des Masterscreen PFT.

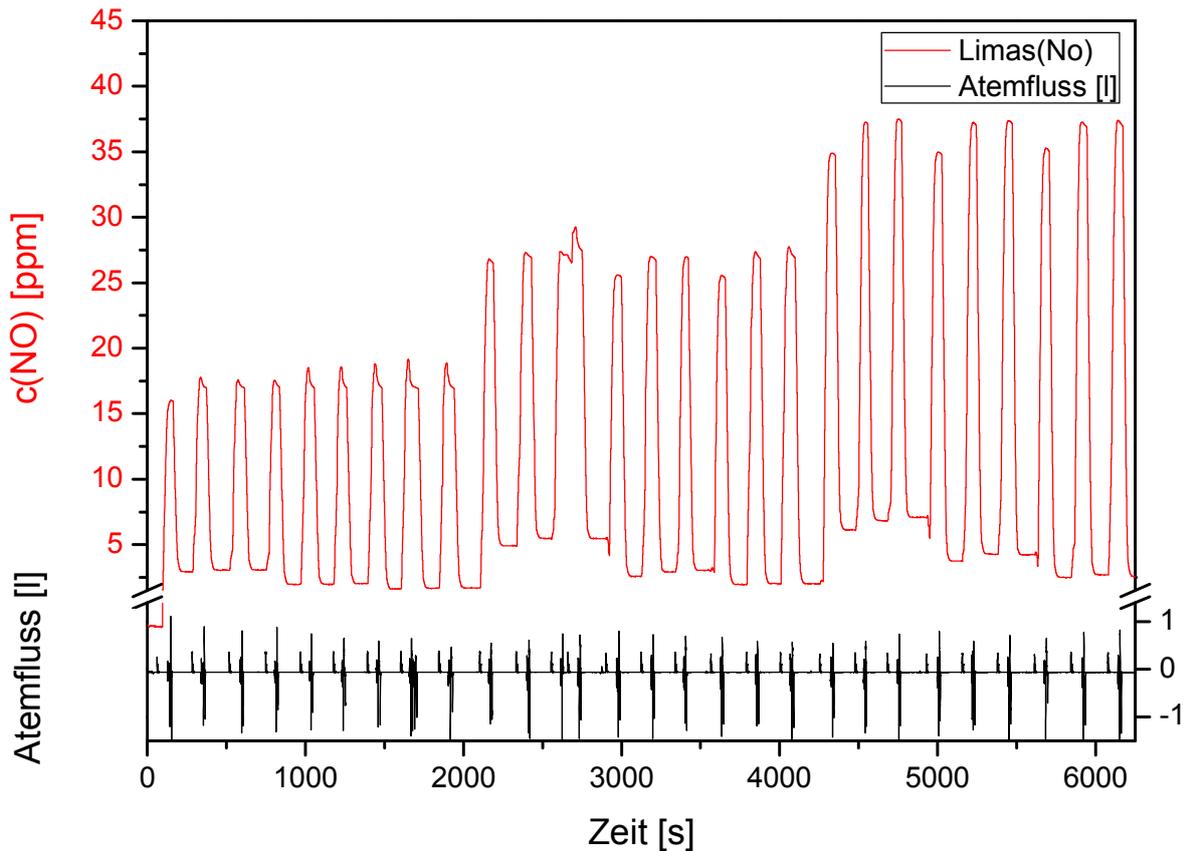


Abbildung 4.8.2-1

Darstellung der Stickstoffmonoxid-Konzentration und des Atemflusses der 27 Versuche eines Probanden der NO-Single-Breath Versuchsreihe zur Bestimmung der DLNO. Die einzelnen Atemhübe des Probanden sind in Abhängigkeit von der Zeit [s] (Abszisse) durch die schwarzen Linien dargestellt, die gemessenen NO-Konzentrationen [ppm] (Ordinate) je Atemhub sind durch die roten Linien veranschaulicht.

4.9 Datenerfassung und Auswertung

4.9.1 Bestimmung der Kohlenmonoxid-Konzentration

Die inspiratorische Konzentration von Kohlenmonoxid wurde durch die Standardgasflasche der Firma Linde Gas AG Deutschland (Pullach) vorgegeben. Sie lag bei 0,264 % (S: 0,001). Die expiratorische Konzentration wurde über die im Masterscreen PFT fest installierte chemische Sonde ermittelt und direkt ausgegeben.

4.9.2 Bestimmung der Stickstoffmonoxid-Konzentration

Für die Berechnung der Diffusionskapazität mittels Stickstoffmonoxid als diffusibles Gas wurden sowohl die Rohdaten des Masterscreen PFT als auch die exakten Konzentrationen des Messgases zum Zeitpunkt der Inhalation und Exhalation des Probanden benötigt. Letztere wurden vom LIMAS kontinuierlich gemessen und vom Daten-PC aufgezeichnet.

Zuallererst musste der reelle Nullpunkt des LIMAS berechnet werden. Durch die wöchentliche Eichung des Geräts mit 100-prozentigem Stickstoff (N_2) war in einigen Aufzeichnungen der Stickstoffmonoxid-Konzentrationen mit dem LabVIEW (National Instruments) Programm eine Verschiebung des absoluten Nullpunktes zu erkennen. Durch automatisiertes Leerpumpen des Anmischbeutels und des gesamten Schlauchsystems und Spülung mit Raumluft vor jeder Single-Breath Versuchsreihe konnte gewährleistet werden, dass sich vor den Versuchen kein Stickstoffmonoxid mehr im Messsystem befand. In den Datenaufzeichnungen konnte somit im Nachhinein dieses Offset rechnerisch behoben werden.

Zur Ermittlung des Starts der Systemreinigung wurden die Datenaufzeichnungen des LabVIEW (National Instruments) Programms herangezogen. Hier ist genau zu erkennen, zu welchem Zeitpunkt die Pumpe des Masterscreen PFT anspringt und wann der Anmischvorgang gestartet wird.

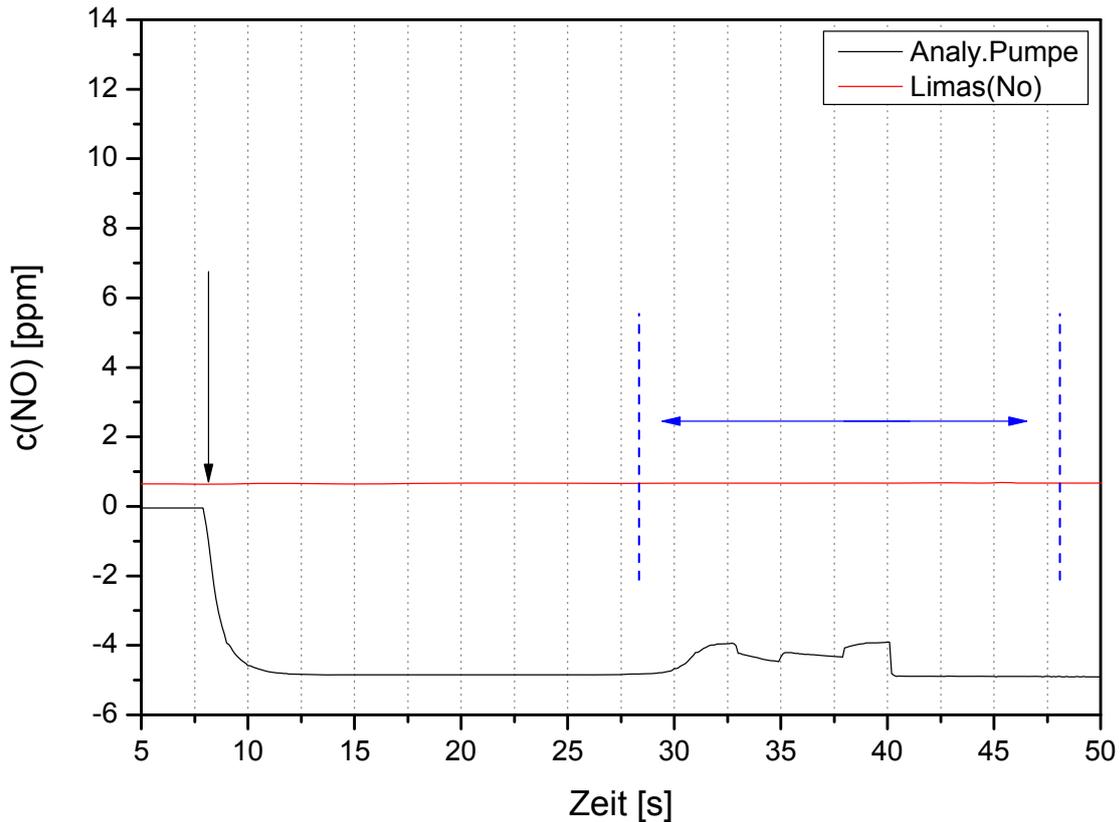


Abbildung 4.9.2-1

Bestimmung des Nullpunktes des LIMAS. Die obere rote Linie stellt die Stickstoffmonoxid-Konzentration dar, die untere schwarze die Aktivität der Analysepumpe. Die Pumpe spült vor Beginn jeder Messung das Schlauchsystem mit Raumluft (Absinken der Spannung der Analysepumpe, links) Nach 20 Sekunden wird dann ein Intervall von weiteren 20 Sekunden gewählt (blauer Pfeil) über welches die vermeintlich gemessene Stickstoffmonoxid-Konzentration gemittelt wird. Dieser Wert entspricht dem Offset welcher von jedem ermittelten NO-Wert abgezogen werden muss.

Abbildung 4.9.2-1 zeigt die Nullpunktbestimmung vor Beginn der Versuchsreihe. Die obere (rote) Kurve stellt die vom LIMAS gemessene Konzentration von Stickstoffmonoxid dar, die untere (schwarze) die Spannung der Analysepumpe des Masterscreen PFT. Der markierte Zeitraum (blau) stellt das zu mittelnde Zeitintervall dar.

Die Analysepumpe des Masterscreen PFT beginnt kurz nach dem Start (bei 8 s) mit der Reinigung der Innenräume des Analysegerätes mit Umgebungsluft. Nach 20 Sekunden ist das gesamte System mit Umgebungsluft gefüllt (bei 28 s). Die vermeintliche Konzentration des Testgases wird ab diesem Punkt über ein weiteres Zeitintervall von 20 Sekunden gemittelt und dieser Wert als absoluter Nullpunkt festgelegt, da sich zu diesem Zeitpunkt noch kein Testgas im System befindet. In Abbildung 4.9.2-1 befindet sich dieses Intervall zwischen Sekunde 27

und Sekunde 48. Der Offset-Wert, der allen weiteren ermittelten Stickstoffmonoxidwerten dieser Messreihe abgezogen werden muss, beträgt in diesem Beispiel 0,6720771 ppm.

Die Wahl des Intervalls von 20 Sekunden begründet sich auf zwei Tatsachen. Der LIMAS besitzt eine Nachweisgrenze für Stickstoffmonoxid von 68 ppb mit einer Standardabweichung (S) von 34 (Laschinski 2002). Eine kurze Zeitspanne oder nur ein einziger Messwert würden die Gefahr erhöhen, einen falsch hohen bzw. niedrigen Wert zu ermitteln. Durch Bildung des Mittelwertes über 20 Sekunden ist dies ausgeschlossen. Auf der anderen Seite beginnt circa zehn Sekunden nach dem gewählten Zeitintervall von 20 Sekunden die Anmischphase der Gase, sodass eine weitere Verlängerung des Intervalls durch bereits einströmendes Testgas falsch hohe Werte mit sich bringen könnte.

Zur Bestimmung der exakten Stickstoffmonoxid-Konzentration zum Zeitpunkt der Inhalation des Probanden wurde der Zeitpunkt gewählt, an dem das Ventil Nr. 2 den Gasweg zur Umgebungsluft schließt und parallel hierzu durch Öffnung von Ventil Nr. 1 die Verbindung zum Rebreathing-Beutel freigegeben wird. Mit der nächsten Einatmung erhielt der Teilnehmer nun keine Umgebungsluft mehr, sondern das Gasgemisch aus dem Beutel.

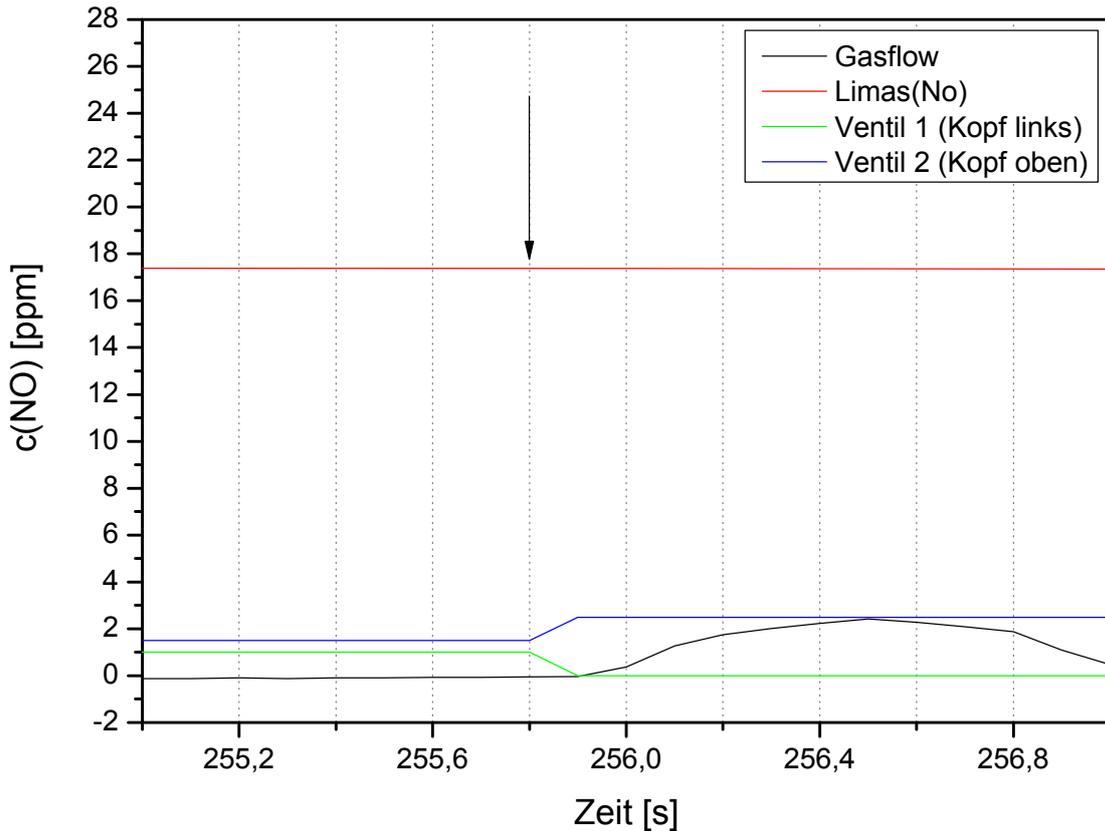


Abbildung 4.9.2-2

Bestimmung der inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration (FINO) [ppm]. Die obere rote Kurve stellt die vom LIMAS gemessene Stickstoffmonoxid-Konzentration dar, die schwarze Kurve den vom Probanden durch die Atmung erzeugten Gasflow und die grüne und blaue Kurve zwei Ventile am Mundstück des Probanden. Die exakte FINO wurde in diesem Beispiel bei der Zeit 255,8 s, d.h. unmittelbar bevor die Ventile das inspiratorische Gasgemisch freigeben und der Patient einatmet, abgelesen (blauer Pfeil).

In Abbildung 4.9.2-2 stellt die oberste (rote) Kurve die gemessene Konzentration an Stickstoffmonoxid dar, die unterste (schwarze) Kurve den Gasflow, das heißt in diesem Fall den am Pneumotachographen gemessenen Fluss an Gas, den der Teilnehmer durch eine Einatmung erzeugt. Die beiden anderen Kurven geben die Spannung und damit den Öffnungszustand der Ventile Nr. 1 und Nr. 2 an. Die blaue Kurve (Ventil Nr. 2) zeigt durch einen Anstieg an, dass sich das Ventil, welches es dem Probanden ermöglicht Umgebungsluft einzuatmen, schließt. Die grüne Kurve (Ventil Nr. 1) dokumentiert die Öffnung (die Kurve sinkt) des Ventils, welches am Ende des Schlauchs zwischen dem Mundstück des Probanden und dem Rebreathing-Beutel angebracht ist, wodurch die Einatmung des Testgases ermöglicht wird. In dem gewählten Beispiel wird die Stickstoffmonoxid-Konzentration unmittelbar vor der Ei-

natmung bei 255,8 Sekunden abgelesen und beträgt 17,37892 ppm. Das entspricht der inhalieren exakten Stickstoffmonoxid-Konzentration.

Ähnlich wurde bei der Berechnung der Stickstoffmonoxid-Konzentration in der Ausatemluft vorgegangen. Das Masterscreen PFT verwirft die ersten 750 ml der Exhalationsluft als vom Gasaustausch ausgeschlossenen Totraum und nur die folgenden 750 ml dienen der Konzentrationsbestimmung. Das Masterscreen misst so lange, bis sich der vom Detektor ermittelte Wert nicht mehr signifikant verändert. Zu diesem Zeitpunkt schaltet sich die Analysepumpe aus, welche das zu vermessende Gas in den Messschläuchen rotieren lässt. Dieser Zeitpunkt, ebenfalls wieder in den Daten des Labview-Mitschnitts zu ermitteln, den auch das Masterscreen für seine Berechnung heranzieht, wurde auch für die eigenen Berechnungen als Zeitpunkt der zu messenden Stickstoffmonoxid-Konzentration verwendet. Abbildung 4.9.2-3 zeigt beispielhaft die Ermittlung eines genauen Zeitpunktes zur Bestimmung der alveolären Stickstoffmonoxid-Konzentration. Hier ist der Zeitpunkt bei 313,1 Sekunden, die Konzentration von Stickstoffmonoxid liegt bei 3,14104 ppm.

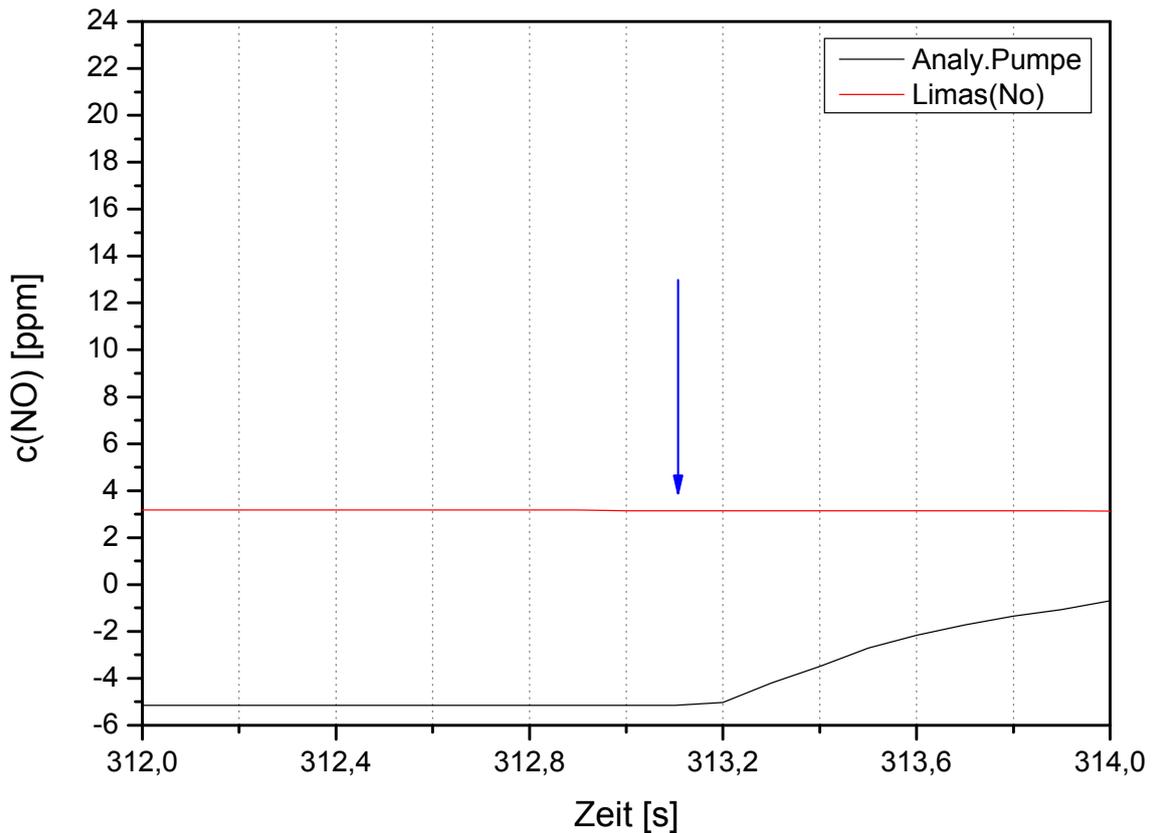


Abbildung 4.9.2-3

Bestimmung der alveolären Stickstoffmonoxid-Konzentration (FANO) [ppm]. Die Analysepumpe des LIMAS (untere schwarze Kurve) läuft so lange weiter, bis sich die Stickstoffmonoxid-Konzentration (obere, rote Kurve) nicht mehr verändert. An diesem Zeitpunkt ist die exakte alveoläre, d.h. expiratorische Stickstoffmonoxid-Konzentration abzulesen. In diesem Beispiel wäre das zum Zeitpunkt 313,1 s.

4.10 Herleitung, Berechnung und Anwendung der DLNO Formel

Für die Berechnung der Lungendiffusionskapazität benötigt man folgende Primärdaten, die in der vorliegenden Arbeit von Masterscreen PFT und LIMAS geliefert wurden:

Primärdaten (Masterscreen PFT):

- FIHe	inspiratorische Helium-Konzentration	[%]
- FAHe	alveoläre Helium-Konzentration	[%]
- FICO	inspiratorische Kohlenmonoxid-Konzentration	[%]
- FACO	alveoläre Kohlenmonoxid-Konzentration	[%]

- VC _{in}	inspiratorische Vitalkapazität	[ml]
- TA	tatsächliche Atemanhaltezeit	[s]

Primärdaten (LIMAS):

- FINO	inspiratorische Stickstoffmonoxid-Konzentration	[ppm]
- FANO	alveoläre Stickstoffmonoxid-Konzentration	[ppm]

Aus diesen Daten können weitere berechnet werden:

- VA	alveoläres Volumen	[ml]
- VD	Totraumvolumen	[ml]
- VD _{ana}	anatomisches Totraumvolumen	[ml]
- VD _{app}	apparatives Totraumvolumen	[ml]

Gemessene Umgebungsdaten:

- P _B	Luftdruck H ₂ O	[kPa]
- T	Temperatur	[°C]
- rF	Luftfeuchtigkeit (relativ)	[%]
- P _{H₂O}	temperaturabhängiger Wasserdampfdruck	[kPa]
	$= 0,8216 - 0,198 t + 0,0054 t^2$ [t = Temperatur]	

Die inspiratorischen und expiratorischen Konzentrationen von Helium und Kohlenmonoxid, die tatsächliche Atemanhaltezeit (TA) und das inspiratorische Zugvolumen (V_{in}) erhält man als Primärdaten aus dem Master Screen PFT. Die Konzentrationen von Stickstoffmonoxid, ebenfalls in Echtzeit gemessen, werden aus dem Analysatormodul LIMAS geliefert.

Die Volumina werden nach internationaler Bestimmung in BTPS (Body Temperature and Ambient Pressure; d.h. Körperbedingungen) angegeben. Zur Berechnung der Lungendiffusionskapazität werden die Volumina in STPD (Standard Temperature and Pressure, Dry Gas; d.h. standardisierte Bedingungen) verwendet.

Die Standardbedingungen sind, STPD:

$$T = 273 \text{ K}, \quad P_B = 760 \text{ mmHg}, \quad P_{H_2O} = 0 \text{ mmHg}$$

Die Körperbedingungen sind, BTPS:

$$T = 310 \text{ K}, \quad P_B = \text{variabel (Luftdruck)}, \quad P_{H_2O} = 47 \text{ mmHg}$$

Die Umrechnung wird folgendermaßen erreicht. Nach dem Gesetz des idealen Gases gilt:

$$V = (n \cdot T) / p \cdot R \quad (n = \text{Molzahl}, R = \text{allgemeine Gaskonstante})$$

Setzt man hier die Werte für STPB und BTPS ein

$$V_{STPD} = (n \cdot 273) / 760 \cdot R$$

$$V_{BTPS} = (n \cdot 310) / (P_B - 47 \text{ mmHg}) \cdot R$$

gelangt man nach Umstellung auf folgende Formel für die Umrechnung:

$$V_{STPD} = V_{BTPS} \cdot (P_B - 47 \text{ mmHg}) / 863$$

In den Empfehlungen der European Respiratory Society (ERS) zur standardisierten DLCO – Bestimmung (MacIntyre et al. 2005) ist für die Berechnung der Lungendiffusionskapazität folgende Formel angegeben:

$$DLCO = (VA / (TA / 60 \cdot (P_B - P_{H_2O})) \cdot \ln ((FA_{He} \cdot FICO) / (FI_{He} \cdot FACO)))$$

Die European Respiratory Society (ERS) empfiehlt die Angabe der Diffusionskapazität, entsprechend der SI Einheiten, in mmol/min/kPa. Alternativ kann die DLCO auch in ml/min/mmHg (STPD) angegeben werden. Die Umrechnung erfolgt durch die Multiplikation der SI Werte mit 2,987.

In der vorliegenden Untersuchung wird aus Gründen der Vergleichbarkeit beider Methoden (CO- und NO-Diffusionskapazitätsmessung) die im Master Screen PFT verwendete nachfolgende Formel nach Cotes JE (1993) zur Berechnung der Diffusionskapazitäten angewendet, die der o.g. Formel der ERS entspricht:

$$\underline{DLCO} = VA \cdot 60 / TA \cdot \text{LOG} ([FICO \cdot FA_{He}] / [FACO \cdot FI_{He}]) \cdot 0,389 \cdot 2,3$$

Entsprechende Formel für Stickstoffmonoxid (NO):

$$\underline{DLNO} = VA \cdot 60 / TA \cdot \text{LOG} ([FINO \cdot FA_{He}] / [FANO \cdot FI_{He}]) \cdot 0,389 \cdot 2,3$$

Die Variablen mit ihren Einheiten sind oben beschrieben worden. Die Berechnung des alveolären Volumens ist nachfolgend aufgezeigt. Der Faktor 0,389 folgt aus der Umrechnung von ml/s/mmHg in die SI Einheiten [mmol/s/kPa] sowie der Anpassung an den Umgebungsluftdruck, der Faktor 2,3 der Umrechnung des dekadischen Logarithmus in den Logarithmus naturalis.

Zur Bestimmung des alveolären Volumens (VA, am Gasaustausch teilnehmendes Volumen) wurde die Formel nach Cotes (1993) verwendet:

$$VA = VC_{in} - VD \cdot (FI_{He} / FA_{He})$$

Das Totraumvolumen (VD) setzt sich aus den beiden Komponenten anatomischer und apparativer Totraum zusammen:

$$VD = VD_{ana} + VD_{app}$$

Der apparative Totraum wird durch den Hersteller Viasys Healthcare GmbH (Höchberg) mit 130 ml angegeben. Durch die im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen Umbauten an den Gaswegen steigerte sich dieser um weitere 25 ml. Der anatomische Totraum wurde mit folgender Formel berechnet (Cotes J E et al. 1993):

$$VD_{ana} = 2,2 \cdot \text{Gewicht}$$

4.11 Statistische Methoden

Neben der deskriptiven Darstellung der erhobenen Daten wurden insbesondere Korrelationsanalysen durchgeführt.

Zum Vergleich von Verteilungs- und Stichprobenkennwerten wurde der dem Datenniveau entsprechende Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewendet. Korrelationsprüfungen erfolgten mit Hilfe des Spearman's rho bei entsprechend kleiner bzw. nicht normalverteilter Stichprobe.

Zur Beschreibung der Daten sind im folgenden Kapitel verschiedene deskriptive Maße wie der arithmetische Mittelwert (MW), die Standardabweichung (S), der Median und die 95. Perzentile dargestellt.

Messergebnisse wurde auf drei Stellen hinter dem Komma gerundet. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden entsprechend der Rohdaten berechnet und können hierdurch von den aus den abgebildeten Tabellen errechenbaren Werten abweichen.

5 Ergebnisse

In diesem Kapitel wird dargelegt, welche Veränderungen in den Messergebnissen durch die Variation der Atemhaltezeit bei der Messung mit Kohlenmonoxid und mit Stickstoffmonoxid auftreten, welche Auswirkungen die Modifikationen der Stickstoffmonoxid-Konzentration auf die Berechnung der Diffusionskapazität hat und wie sich die Ergebnisse zwischen den Messmethoden mit den zwei verschiedenen Testgasen unterscheiden.

5.1 Erste Versuchsreihe: Bestimmung der Kohlenmonoxidlungendiffusionskapazität

Die Versuche zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität wurden nach dem allgemeingültigen Verfahren gemäß der Leitlinie „Lungenfunktionsprüfung in der Arbeitsmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (Baur X et al. 2008) durchgeführt. Das Testgas war hierbei Kohlenmonoxid, die Atemhaltezeit (TA) betrug zehn Sekunden (bei neueren Verfahren tlw. acht Sekunden) und das Verfahren war die Single-Breath Methode. Die Atemhaltezeit wurde nacheinander bei unveränderlicher inspiratorischer Kohlenmonoxid-Konzentration auf acht, sechs, vier und zwei Sekunden verkürzt.

5.1.1 Veränderung der FACO durch Variation der Atemhaltezeit der DLCO

Ziel dieses Abschnittes der Arbeit ist es, Veränderungen, die durch Verkürzung der totalen Atemhaltezeit (TA) bei der Versuchsreihe mit Kohlenmonoxid für die Berechnung der Lungendiffusionskapazität (DLCO) relevant sein könnten, zu erkennen und auszuwerten.

Auf das Ergebnis der Diffusionskapazität Einfluss nehmen gemäß der Formel nach Cotes (1993), siehe Kapitel 4.10, das errechnete Alveoläre Volumen (VA), die ermittelte Atemhaltezeit (TA) und die Konzentrationen des Kohlenmonoxids sowie des Heliums.

Tabelle 5.1.1-1 und Abbildung 5.1.1-1 zeigen mit dem Verhältnis der expiratorischen (FACO) zur inspiratorischen Kohlenmonoxid-Konzentration (FICO) die erste wichtige Größe für die Berechnung der Diffusionskapazität. Dargestellt ist die Abhängigkeit des Quotienten FACO/FICO [%] von der Atemanhaltezeit (TA) [s]. Es zeigt sich eine Zunahme des Quotienten zu kürzeren Atemanhaltezeiten hin, bei konstanter FICO also eine Zunahme der FACO. Die errechneten Mittelwerte des Quotienten FACO/FICO reichen von 59,853 % bei einer TA von zwei Sekunden bis 37,647 % bei einer TA von zehn Sekunden.

Teilnehmer	TA = 2 s	TA = 4 s	TA = 6 s	TA = 8 s	TA = 10 s
Id1	59,473	55,182	50,405	45,794	42,008
Id2	58,600	52,611	47,509	42,783	39,176
Id3	60,967	51,967	46,056	40,426	36,817
Id4	54,386	50,174	42,524	37,009	32,561
Id5	62,373	53,654	44,290	40,270	36,635
Id6	59,380	52,113	44,337	38,400	33,672
Id7	63,789	55,605	50,139	45,079	42,663
MW	59,853	53,044	46,466	41,394	37,647
S	3,025	1,913	3,030	3,298	3,871

Tabelle 5.1.1-1

Mittelwerte des **Verhältnisses der expiratorischen (FACO) zur inspiratorischen Kohlenmonoxid-Konzentration (FICO) [%]** aller Single-Breath Versuche zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mit CO **differenziert nach den verschiedenen Atemanhaltezeiten**. Anzahl der Probanden n = 7. Dargestellt sind die personenbezogenen Mittelwerte der jeweils 5 Messwiederholungen pro Atemanhaltezeit je Teilnehmer (25 Versuche).

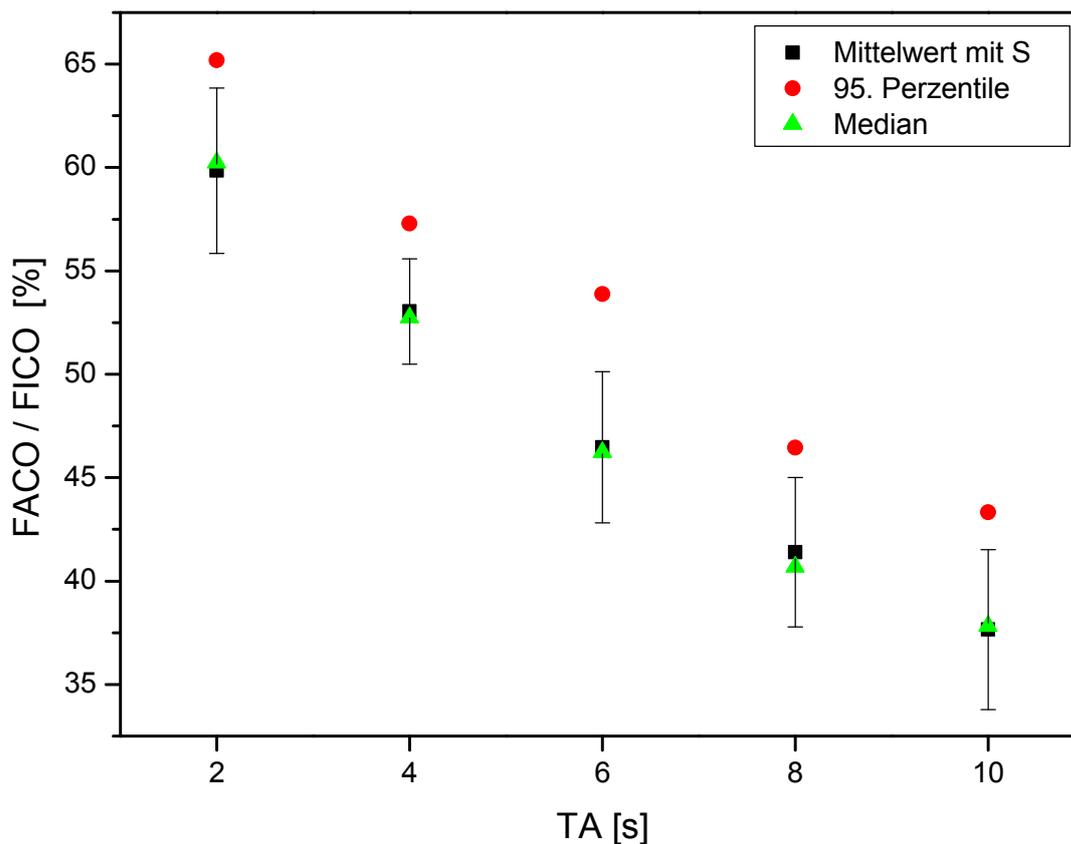


Abbildung 5.1.1-1

Abhängigkeit des Quotienten FACO/FICO [%] von der Atemanhaltezeit (TA) bei der Diffusionskapazitätsmessung mit Kohlenmonoxid. Abgebildet sind die Mittelwerte des Quotienten FACO/FICO je Atemanhaltezeit mit Standardabweichung (S), Median und 95. Perzentile aller Messungen der ersten Versuchsreihe. Anzahl der Probanden $n=7$. Es fällt eine Zunahme des Quotienten FACO/FICO bei kürzeren TA's auf.

Um einen Einfluss auf die Ergebnisse der Messung der Lungendiffusionskapazität von Kohlenmonoxid (DLCO) durch die Versuche selbst zu untersuchen wurde Tabelle 5.1.1-2 erstellt. Sie zeigt die gemessenen expiratorischen Kohlenmonoxid-Konzentrationen, bei stets konstanten inspiratorischen Konzentrationen, im Verlauf der ersten Versuchsreihe. Um eine Verfälschung der Darstellung durch unterschiedliche Atemanhaltezeiten (TA) zu vermeiden wurden zwei Gruppen gebildet. Die erste Spalte stellt die personenbezogenen Mittelwerte der ersten 15 Versuche dar (jeweils 3 pro unterschiedlicher TA, $V_1 - V_{15}$). Für die zweite Spalte wurden die darauf folgenden letzten zehn Versuche herangezogen (jeweils 2 pro unterschiedlicher TA, $V_{16} - V_{25}$). Der berechnete Mittelwert nimmt nur bei einem Probanden von den ersten zu den letzten Versuchen ab. Bei allen anderen Probanden nimmt der Mittelwert der ersten 15 im Vergleich zu den letzten 10 Versuchen um 0,8 % bis zu 8,9 % zu (MW:

4,328 %). Dieser Unterschied zwischen den zwei gebildeten Gruppen ist im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zumindest schwach signifikant ($z = -2,197$; $p < 0,05$).

	MW [ppm] V1 - V15	MW [ppm] V16 - V25	Veränderung [%]
Id1	0,130	0,140	+ 8,945
Id2	0,124	0,132	+ 7,205
Id3	0,124	0,125	+ 0,820
Id4	0,112	0,119	+ 6,117
Id5	0,126	0,126	- 0,119
Id6	0,118	0,125	+ 6,193
Id7	0,136	0,137	+ 1,135
MW	0,124	0,129	+ 4,328
S	0,008	0,008	+ 3,618

Tabelle 5.1.1-2

Mittelwerte der expiratorischen Kohlenmonoxid-Konzentration (FACO) [ppm] aller Single-Breath Versuche zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mit CO **differenziert in zwei Gruppe nach chronologischer Abfolge**. Die erste Spalte stellt den Mittelwert der ersten 15 Versuche dar, die zweite den Mittelwert der folgenden zehn Versuche. Anzahl der Probanden $n = 7$.

5.1.2 Veränderung der FAHe durch Variation der Atemanhaltezeit der DLCO

Die zweite wichtige Größe, die ebenfalls in die Berechnung der Lungendiffusionskapazität eingeht, ist das Verhältnis der expiratorischen (FAHe) zur inspiratorischen Helium-Konzentration (FIHe). Diese wird zusätzlich für die Berechnung der aktuellen Lungenvolumina benötigt und hat hier direkten Einfluss auf das ebenfalls in der Formel der Diffusionskapazität auftretende alveoläre Volumen VA, (Cotes J E et al. 1993):

$$VA = (VC_{in} - VD) \cdot (FI He / FA He)$$

In Tabelle 5.1.2-1 und Abbildung 5.1.2-1 folgen die gemessenen Heliumkonzentrationen und in Tabelle 5.1.3-1 und Abbildung 5.1.3-1 die berechneten alveolären Volumina (VA), jeweils in Abhängigkeit von den verschiedenen Atemanhaltezeiten.

5 Ergebnisse

Es fällt eine nur geringe Schwankungsbreite der errechneten Mittelwerte des Quotienten FAHe/FIHe von 78,227 % bis 79,775 % auf mit einer in der Abbildung sichtbaren leichten Zunahme bei kürzeren TA's und einer leichten Abnahme bei der weiteren Verkürzung von vier auf die kürzeste TA zwei Sekunden

Teilnehmer	TA = 2 s	TA = 4 s	TA = 6 s	TA = 8 s	TA = 10 s
Id1	81,811	82,274	81,116	81,095	79,642
Id2	76,632	77,579	77,011	76,126	75,958
Id3	82,232	81,874	81,516	80,989	80,926
Id4	74,800	77,179	75,537	76,526	76,063
Id5	82,713	82,605	82,067	82,261	81,658
Id6	79,419	79,483	77,546	76,426	76,211
Id7	80,818	77,761	77,309	76,146	77,481
MW	79,775	79,822	78,871	78,510	78,277
S	3,018	2,392	2,615	2,782	2,432

Tabelle 5.1.2-1

Mittelwerte des **Verhältnisses der expiratorischen (FAHe) zur inspiratorischen Helium-Konzentration (FIHe)** aller Single-Breath Versuche zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mit CO **eingeteilt nach unterschiedlicher Atemanhaltezeit**. Anzahl der Probanden n = 7. Dargestellt sind die personenbezogenen Mittelwerte der jeweils 5 Messwiederholungen pro Atemanhaltezeit je Teilnehmer.

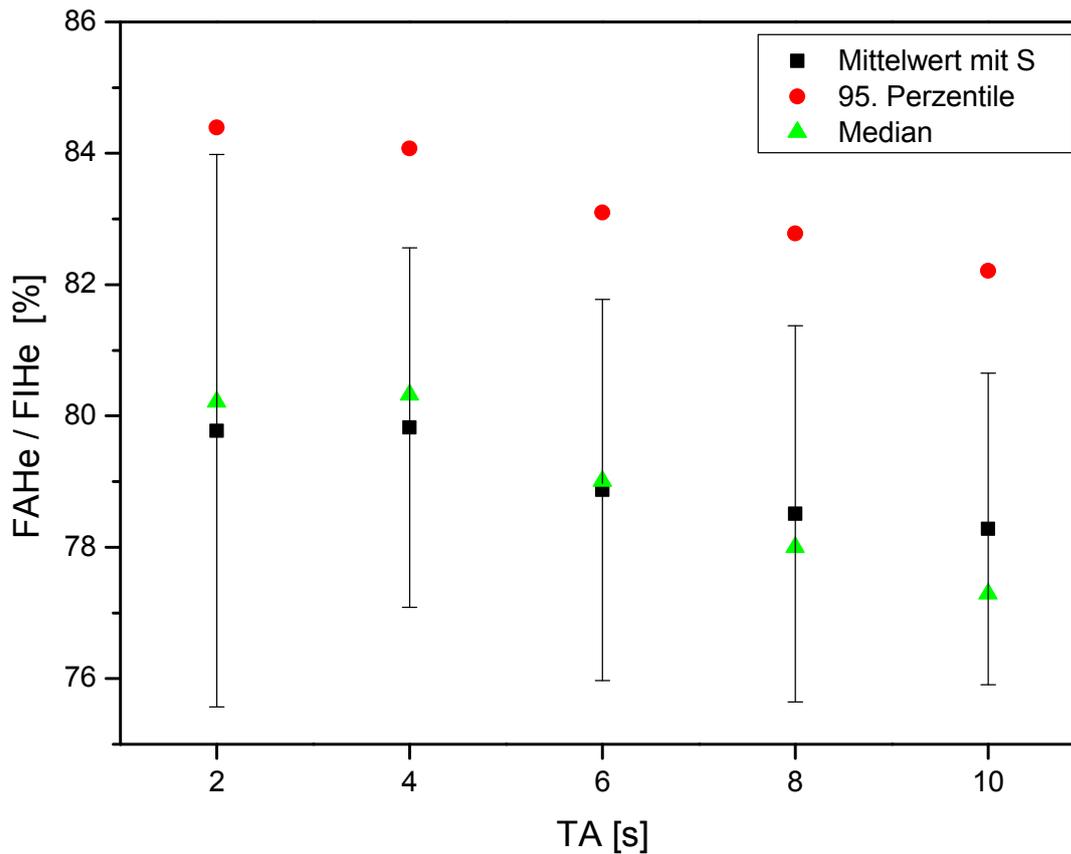


Abbildung 5.1.2-1

Abhängigkeit des Quotienten FAHe/FIHe [%] von der Atem anhaltezeit (TA) bei der Diffusionskapazitätsmessung mit Kohlenmonoxid. Abgebildet sind die Mittelwerte des Quotienten FAHe/FIHe je Atemanhaltezeit mit Standardabweichung (S), Median und 95. Perzentile aller Messungen der ersten Versuchsreihe. Anzahl der Probanden $n=7$.

Der statistische Test für verbundene Stichproben nach Wilcoxon zeigt lediglich zwischen den zwei kürzesten Atemanhaltezeiten zwei und vier Sekunden ($z = -0,31$; $p = 0,76$) und zwischen den drei längeren Atemanhaltezeiten sechs, acht und zehn Sekunden ($r > 0,05$) keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 5.1.2-2).

5 Ergebnisse

TA		z	p
2 s	4 s	-0,308	0,758
2 s	6 s	-2,582	0,010
2 s	8 s	-2,607	0,009
2 s	10 s	-3,210	0,001
4 s	6 s	-2,072	0,038
4 s	8 s	-3,415	0,001
4 s	10 s	-3,779	0,000
6 s	8 s	-1,410	0,158
6 s	10 s	-1,849	0,064
8 s	10 s	-0,615	0,538

Tabelle 5.1.2-2

Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben aus den Mittelwerten von Tabelle 5.1.2-1, **verglichen wurde das Verhältnis der expiratorischen (FAHe) zur inspiratorischen Helium-Konzentration (FIHe) bei unterschiedlichen Atemanhaltezeiten.** Anzahl der Probanden $n = 8$.

Auch hier wurde der Einfluss auf die Ergebnisse der Messung der Lungendiffusionskapazität von Helium durch die Versuche selbst untersucht. Tabelle 5.1.2-2 zeigt die ermittelten expiratorischen Helium-Konzentrationen, bei stets konstanten inspiratorischen Konzentrationen, im Verlauf der ersten Versuchsreihe. Um eine Verfälschung der Darstellung durch unterschiedliche Atemanhaltezeiten (TA) zu vermeiden wurden auch hier wieder zwei Gruppen gebildet. Die erste Spalte stellt die personenbezogenen Mittelwerte der ersten 15 Versuche dar (jeweils 3 pro unterschiedlicher TA, $V_1 - V_{15}$). Für die zweite Spalte wurden die darauf folgenden letzten zehn Versuche herangezogen (jeweils 2 pro unterschiedlicher TA, $V_{16} - V_{25}$). Der berechnete Mittelwert nimmt nur bei einem Probanden von den ersten zu den letzten Versuchen ab. Insgesamt ist die expiratorische Helium-Konzentration bei den letzten 10 Versuchen (MW: 7,490 %) etwas höher als bei den ersten (MW: 7,404 %). Im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ist dieser minimale Unterschied zwischen den beiden gebildeten Gruppen von 0,085 Prozentpunkten nicht signifikant.

	MW [ppm] V1 - V15	MW [ppm] V16 - V25	Veränderung [%]
Id1	7,645	7,814	2,206
Id2	7,205	7,400	2,711
Id3	7,701	7,806	1,359
Id4	7,103	7,401	4,200
Id5	7,709	7,541	-2,183
Id6	7,191	7,286	1,316
Id7	7,275	7,180	-1,310
MW	7,404	7,490	1,186
S	0,268	0,245	2,239

Tabelle 5.1.2-3

Mittelwerte der expiratorischen Helium-Konzentration (FAHe) [%] aller Single-Breath Versuche zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mit CO **differenziert in zwei Gruppe nach chronologischer Abfolge**. Die erste Spalte stellt den Mittelwert der ersten 15 Versuche dar, die zweite den Mittelwert der folgenden zehn Versuche. Anzahl der Probanden n = 7.

5.1.3 Veränderung des VA durch Variation der Atemanhaltezeit der DLCO

Da die Helium-Konzentration nicht nur direkten Einfluss auf das Ergebnis der DLCO, sondern auch auf die Berechnung des alveolären Volumens (VA) hat, folgt an dieser Stelle die Veranschaulichung der Messergebnisse der VA's in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Atemanhaltezeiten. In der Formel zur Berechnung des alveolären Volumens setzt sich dieses neben dem Quotienten aus eingatmeter zu ausgeatmeter Helium-Konzentration (FIHe/FAHe) zusätzlich aus der Vitalkapazität (VC_{in}) und dem Totraumvolumen (VD) zusammen und geht als Faktor in die Berechnung der Lungendiffusionskapazität ein:

$$VA = VC_{in} - VD \cdot (FIHe / FAHe)$$

Für die Ermittlung der Lungendiffusionskapazität wird das alveoläre Volumen (VA) aus dem jeweiligen aktuellen Versuch berechnet und herangezogen.

Zu Vergleichszwecken wurden von jedem Probanden fünf personenbezogene Mittelwerte (MW), einer je unterschiedlicher Atemanhaltezeit, aus seinen 25 Messergebnissen bestimmt.

5 Ergebnisse

Diese errechneten Werte stellen den Mittelwert aus den jeweiligen Versuchen der gleichen Atemhaltezeit dar. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.1.3-1 ausgewiesen, in Abbildung 5.1.3-1 werden sie nochmals graphisch dargestellt.

Teilnehmer	TA = 2 s	TA = 4 s	TA = 6 s	TA = 8 s	TA = 10 s
Id1	5,933	5,212	5,285	5,367	5,474
Id2	5,001	5,159	5,259	5,367	5,379
Id3	6,160	6,336	6,421	6,499	6,518
Id4	4,449	4,640	4,710	4,732	4,743
Id5	5,427	5,532	5,665	5,752	5,767
Id6	6,160	6,336	6,421	6,499	6,518
Id7	4,843	4,907	5,001	4,892	5,018
MW	5,425	5,446	5,538	5,587	5,631
S	0,684	0,667	0,670	0,707	0,689

Tabelle 5.1.3-1

Mittelwerte des alveolären Volumens (VA) [l], berechnet entsprechend der Formel nach Cotes (1993) s. Kapitel 2.10, aller Single-Breath Versuche zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mit CO **eingeteilt nach unterschiedlicher Atemhaltezeit**. Anzahl der Probanden n = 7. Dargestellt sind die personenbezogenen Mittelwerte der jeweils 5 Messwiederholungen pro Atemhaltezeit je Teilnehmer. Es fällt eine leichte Abnahme des alveolären Volumens bei kürzeren TA's auf.

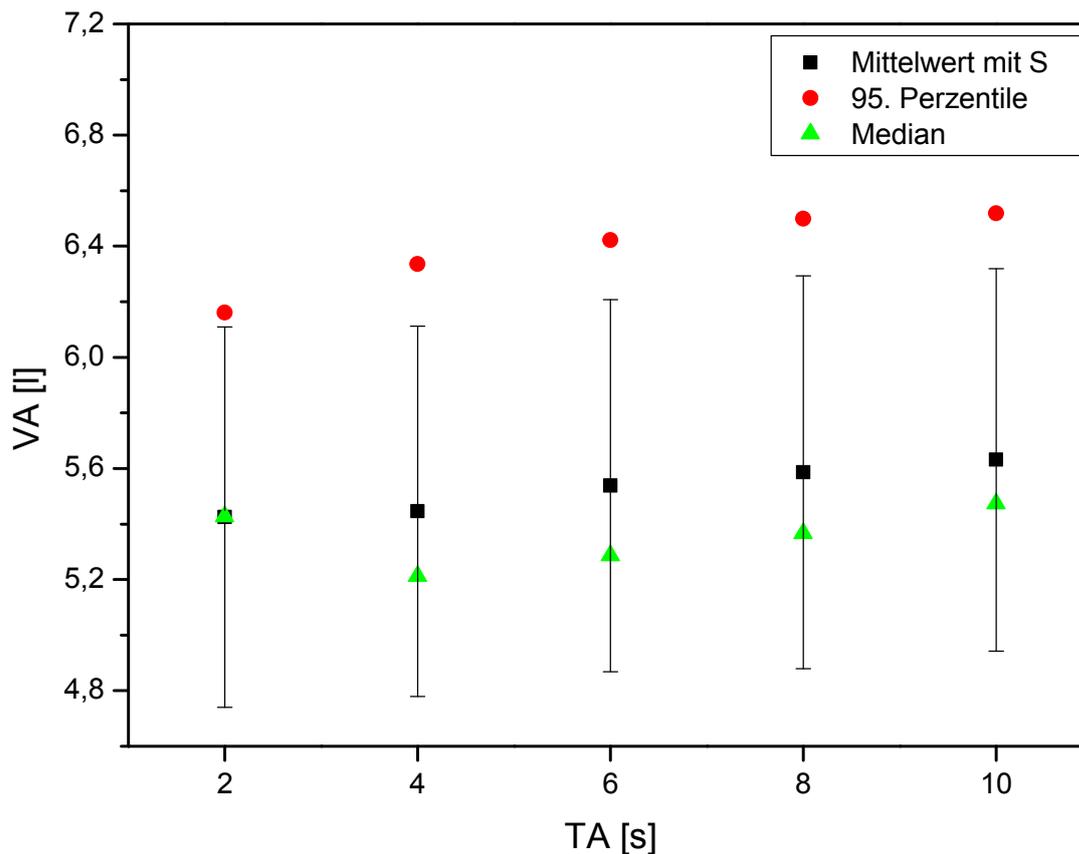


Abbildung 5.1.3-1

Abhängigkeit des berechneten alveolären Volumens (VA [l]) von der Atemanhaltezeit TA bei der Diffusionskapazitätsmessung mit Kohlenmonoxid. Abgebildet sind die Mittelwert der VA's je Atemanhaltezeit mit Standardabweichung (S), Median und 95. Perzentile aller Messungen der ersten Versuchsreihe. Anzahl der Probanden $n=7$.

Die Mittelwerte aller berechneten alveolären Volumina verkleinert sich bei einer TA von zehn Sekunden im Vergleich zu acht Sekunden um 44 ml (0,78 %), im Vergleich zu sechs Sekunden um weitere 49 ml (0,88 %), im Vergleich zu vier Sekunden nochmals um 92 ml (1,66 %) und im Vergleich zu zwei Sekunden um weitere 21 ml (0,39 %).

Bei der Betrachtung der VA's im Verlauf der Versuchsreihe (V1 - V25) zeigt sich keine Veränderung der Ergebnisse z.B. im Sinne eines Trainingseffektes der Probanden. Um keine Verunreinigung dieser Statistik durch unterschiedlich verteilte TA's zu erhalten wurden die 25 Versuche in zwei Gruppen mit jeweils gleichen Anteilen der verschiedenen Atemanhaltezeiten unterteilt. Die erste umfasste V1 - V15, je drei Versuche pro TA und die zweite zehn V15 - V25, je zwei Versuche pro TA zusammengefasst. Das bedeutet in jeder der beiden Gruppe wurden je 20 % der Versuche mit der gleichen Atemanhaltezeit durchgeführt. Der

Mittelwert der ersten Gruppe beträgt 5,26 l (S: 0,60), der der zweiten Gruppe 5,25 l (S: 0,62). Im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ergibt sich zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

5.1.4 Veränderung der DLCO durch Variation der Atemanhaltezeit

Wie wirken sich diese Ergebnisse auf die Formel zur Berechnung der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid bei kürzeren Atemanhaltezeiten aus? Die erhöhte expiratorische Helium-Konzentration (FAHe) geht wie in unten aufgeführter Formel erkennbar als Faktor in den Zähler, die erhöhte expiratorische Kohlenmonoxid-Konzentration (FACO) in den Nenner der Formel für die Berechnung der Diffusionskapazität ein. Dieser scheinbar gegenläufige Aspekt muss beachtet werden. Daneben gehen als Faktor das kleiner berechnete VA und der Kehrwert der ebenfalls kleineren (kürzeren) TA in die Berechnung ein.

$$\underline{DLCO} = VA \cdot 60 / TA \cdot \text{LOG} ([FICO \cdot FAHe] / [FACO \cdot FIHe]) \cdot 0,389 \cdot 2,3$$

Tabelle 5.1-1 zeigt als Übersicht die errechneten Daten der ersten Versuchsreihe. Dargestellt sind die personenbezogenen Mittelwerte der Kohlenmonoxid Diffusionskapazität (DLCO [mmol/min/kPa]) der fünf unterschiedlichen Versuchsvariationen, berechnet gemäß der oben dargestellten Formel (Cotes JE et al. 1993):

5 Ergebnisse

Teilnehmer	TA = 2 s	TA = 4 s	TA = 6 s	TA = 8 s	TA = 10 s
Id1	10,183	9,060	8,006	7,777	7,441
Id2	11,101	8,904	8,348	7,947	7,507
Id3	13,378	12,398	12,078	11,875	11,239
Id4	10,384	9,641	9,314	9,017	8,632
Id5	12,993	11,772	12,103	11,143	10,759
Id6	11,380	9,540	9,443	9,068	8,721
Id7	9,930	7,430	7,102	6,502	6,292
MW	11,336	9,821	9,485	9,047	8,656
S	1,365	1,717	1,948	1,901	1,802

Tabelle 5.1.4-1

Mittelwerte der Diffusionskapazität für Kohlemonoxid, gemäß der Formel nach Cotes et al 1993 berechnet, aller Single-Breath Versuche mit dem Testgas CO **eingeteilt nach unterschiedlicher Atemanhaltezeit**. Anzahl der Probanden n = 7. Dargestellt sind die personenbezogenen Mittelwerte der jeweils 5 Versuche pro Atemanhaltezeit je Teilnehmer.

Die entsprechenden statistischen Kennwerte zu den Mittelwerten der DLCO zeigt Tabelle 5.1.4-1. Abbildung 5.1.4-1 verdeutlicht die Ergebnisse nochmals graphisch:

TA	MW	s	95.Perz.	Min	Max	Range	Median
2	11,336	1,531	13,878	8,605	14,148	5,542	11,206
4	9,821	1,691	12,847	6,318	12,912	6,594	9,466
6	9,485	1,949	12,324	6,436	13,799	7,363	9,040
8	9,047	1,849	12,090	6,141	12,177	6,036	8,930
10	8,656	1,707	11,450	5,875	11,492	5,617	8,527
MW	9,669						
S	1,031						

Tabelle 5.1.4-2

Statistische **Kennwerte der Mittelwerte der Diffusionskapazität für Kohlemonoxid** aller einzelnen Probanden eingeteilt nach unterschiedlicher Atemanhaltezeit. Anzahl der Probanden n = 7. Pro Atemanhaltezeit je Teilnehmer 5 Versuche.

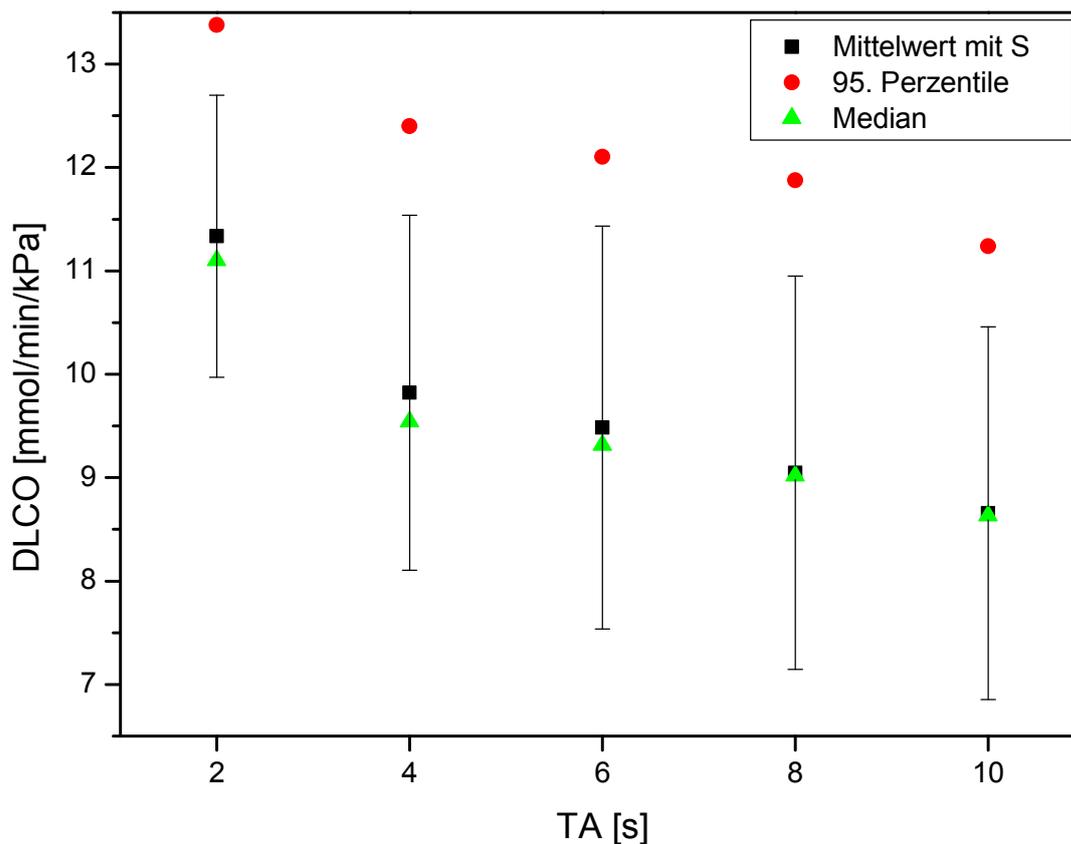


Abbildung 5.1.4-1

Abhängigkeit der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) von der Atemanhaltezeit (TA). Abgebildet sind die Mittelwerte der DLCO je Atemanhaltezeit mit Standardabweichung (S), Median und 95. Perzentile aller Messungen der Versuchsreihe mit Kohlenmonoxid. Anzahl der Probanden $n=7$. Pro Atemanhaltezeit je Teilnehmer 5 Versuche.

Die Daten zeigen eine klare Zunahme der Kohlenmonoxidlungendiffusionskapazität (DLCO) bei Verkürzung der Atemanhaltezeit (TA). Hierbei scheint die DLCO beinahe linear anzusteigen um bei einer Reduktion der TA von vier auf zwei Sekunden nochmals stärker anzusteigen. Die errechnete DLCO steigt im Vergleich der Ergebnisse bei einer Atemanhaltezeit (TA) von zehn Sekunden zu acht Sekunden um 4,5 %, von acht zu sechs Sekunden um 4,8 %, von sechs zu vier Sekunden um 3,5 % und von vier zu zwei Sekunden um 15,4 % an.

	TA = 2s	TA = 4s	TA = 6s	TA = 8s	TA = 10s
Id1	0,703	0,477	0,595	0,298	0,167
Id2	0,938	0,510	0,618	0,948	0,266
Id3	0,702	0,466	0,223	0,320	0,234
Id4	0,617	0,380	0,196	0,267	0,173
Id5	0,681	0,337	0,969	0,136	0,176
Id6	1,315	0,758	1,311	0,793	0,314
Id7	1,229	0,806	0,593	0,360	0,289
MW	0,884	0,533	0,643	0,446	0,231

Tabelle 5.1.4-3

Standardabweichungen der Diffusionskapazität für Kohlemonoxid der Single-Breath Versuche **eingeteilt nach unterschiedlicher Atemanhaltezeit**. Anzahl der Probanden $n = 7$, dargestellt sind die personenbezogenen Mittelwerte der jeweils 5 Messwiederholungen pro Atemanhaltezeit je Teilnehmer.

Tabelle 5.1.4-3 stellt die Standardabweichungen (S) eingeteilt nach Versuchen unterschiedlicher Atemanhaltezeit (TA) für jeden einzelnen Probanden dar. Die größten Abweichungen treten bei einer TA von zwei Sekunden auf.

Mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurde zwischen den Mittelwerten der personenbezogenen Mittelwerte der Diffusionskapazitäten (s. Tabelle 5.1.4-1) verschiedener Atemanhaltezeiten nach signifikanten Unterschieden gesucht. Der Test zeigt für die DLCO zwischen fast allen fünf Zeiten schwach signifikante Unterschiede ($z = -2,366$; $p < 0,05$). Lediglich zwischen den beiden DLCO Ergebnissen bei einer Atemanhaltezeit von vier und sechs Sekunden besteht kein signifikanter Unterschied ($z = -1,521$; $p = 0,13$).

5 Ergebnisse

TA		Z	p
2 s	4 s	-2,366	0,018
2 s	6 s	-2,366	0,018
2 s	8 s	-2,366	0,018
2 s	10 s	-2,366	0,018
4 s	6 s	-1,521	0,128
4 s	8 s	-2,366	0,018
4 s	10 s	-2,366	0,018
6 s	8 s	-2,366	0,018
6 s	10 s	-2,366	0,018
8 s	10 s	-2,366	0,018

Tabelle 5.1.4-4

Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben aus den Daten von Tabelle 5.1.4-1, **verglichen wurden die Mittelwerte der Diffusionskapazität bei unterschiedlichen Atemanhaltezeiten**. Anzahl der Probanden n = 7.

Zur weiteren Verdeutlichung und für eine bessere Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der Lungendiffusionskapazität für Stickstoffmonoxid werden die DLCO Ergebnisse nochmals in Relation zu den Resultaten der Standardatemanhaltezeit von zehn Sekunden dargestellt. Dabei wurde das Ergebnis der DLCO für die TA von zehn Sekunden als Referenzwert = 100 % gesetzt. Es fällt weiterhin eine Zunahme bei kürzeren Atemanhaltezeiten auf. Die Diffusionskapazität wird dementsprechend überschätzt.

Tabelle 5.1.4-5 zeigt die dazugehörigen statistischen Kennwerte der DLCO Ergebnisse auf, Abbildung 5.1.4-2 verdeutlicht die Resultate graphisch.

TA	MW	S	P 95 %	Min	Max	Range	Median
2	133,307	17,789	165,756	108,257	189,561	81,305	127,609
4	114,181	8,204	127,282	96,237	130,016	33,779	113,227
6	109,690	8,262	128,260	93,120	129,658	36,539	109,577
8	104,484	6,110	117,188	90,087	121,539	31,452	104,045
10	100,000	2,716	104,160	93,385	104,161	10,777	99,915

Tabelle 5.1.4-5

Statistische Kennwerte der Mittelwerte der Diffusionskapazität für Kohlemonoxid (DLCO bei TA 10 s = 100 %) eingeteilt nach unterschiedlicher Atemanhaltezeit. Anzahl der Probanden n = 7, 5 Messwiederholungen.

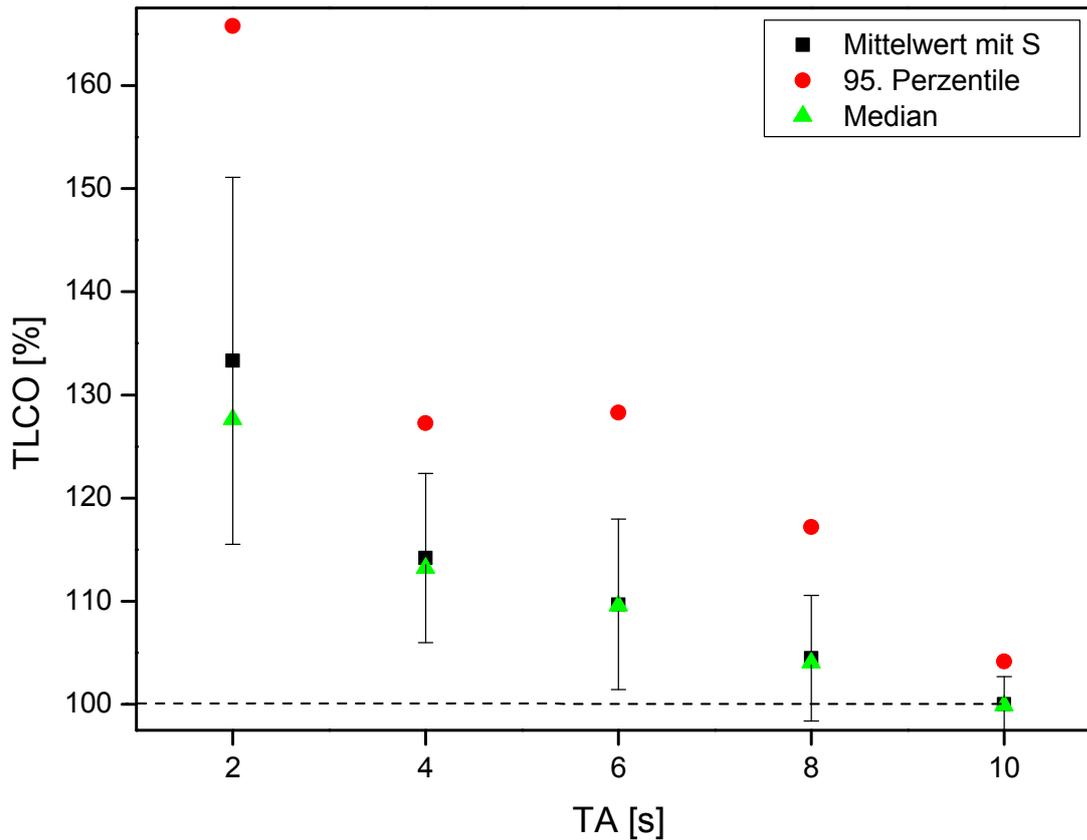


Abbildung 5.1.4-2

Abhängigkeit der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO bei TA 10 s = 100 %) von der Atemanhaltezeit (TA) bei der Messung mit Kohlenmonoxid. Abgebildet sind die Mittelwert der DLCO [%] je Atemanhaltezeit mit Standardabweichung (S), Median und 95. Perzentile aller Messungen der Versuchsreihe mit Kohlenmonoxid. Anzahl der Probanden $n = 7$, 5 Messwiederholungen.

5.1.5 Weitere Veränderungen der DLCO

Da die Betrachtung des alveolären Volumens im Verlauf der Versuchsreihen keine Änderung im Sinne einer Zunahme durch einen Trainingseffekt ergab, kann eine Verfälschung der DLCO Ergebnisse durch solch einen Effekt ausgeschlossen werden.

Trotzdem kam es zu auffälligen Veränderungen der DLCO Ergebnisse im Verlauf der einzelnen Versuchsreihen. Bei dem Vergleich der ersten 15 Versuche (drei je TA) einer Versuchsreihe mit den folgenden zehn Versuchen (2 je TA) fällt ein starker Abfall der einzelnen DLCO Ergebnisse von 11,3 % - 3,2 % und des Mittelwertes um 6,0 % auf. Tabelle 5.1.5-1 liefert die statistischen Kennwerte der DLCO Ergebnisse. Im Wilcoxon-Test für verbundene

Stichproben ist der Unterschied zwischen den zwei Versuchsgruppen (erste 15 Versuch und letzte 10 Versuche) mit einem $p < 0,05$ ($z = - 2,366$) signifikant.

	MW V1 - V15	MW V16 - V25	Veränderung [%]
Id1	8,713	8,164	-6,301
Id2	8,935	8,501	-4,857
Id3	12,432	11,837	-4,786
Id4	9,519	9,215	-3,194
Id5	11,978	11,419	-4,667
Id6	10,087	8,946	-11,312
Id7	7,686	7,099	-7,637
MW	9,907	9,312	-6,006
S	1,739	1,724	-0,863

Tabelle 5.1.5-1

Statistische Kennwerte der Mittelwerte der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid eingeteilt in zwei Gruppen entsprechend der chronologischen Versuchsabfolge. Erste Spalte: V1-V15 (3 Versuche je TA). Zweite Spalte: V16-V25 (2 Versuche je TA). Anzahl der Probanden $n = 7$, 5 Messwiederholungen.

5.2 Zweite Versuchsreihe: Bestimmung der Stickstoffmonoxidlungendiffusionskapazität

Die zweite Versuchsreihe war erstens durch den Ersatz des Testgases Kohlenmonoxid durch Stickstoffmonoxid gekennzeichnet, zweitens durch die Variation der Konzentration des neuen Testgases Stickstoffmonoxid und drittens, wie bei der ersten Versuchsreihe, durch eine Verkürzung der Atemhaltezeit. Da sich die Messungenauigkeiten (Standardabweichung) durch die veränderte Atemhaltezeit bei der Messung mit Kohlenmonoxid zwischen acht, sechs und vier Sekunden zwar unterschieden, aber nicht die erheblichen Schwankungen wie bei einer Zeit von zwei Sekunden auftraten, erschienen Versuche mit einer Atemhaltezeit von acht, sechs und auch vier Sekunden geeignet für weitere Versuche mit dem neuen Testgas Stickstoffmonoxid.

Hier zeigen sich bei der Variation der Atemanhaltezeit, ähnlich wie bei den Messungen mit Kohlenmonoxid, ebenso Veränderungen in den Ergebnissen der Messgrößen, die für die Formel zur Bestimmung der Diffusionskapazität erforderlich sind.

Tabelle 5.2-1 zeigt als Übersicht die errechneten Daten der zweiten Versuchsreihe. Dargestellt sind die personenbezogenen Mittelwerte der Stickstoffmonoxid Diffusionskapazität (DLNO [mmol/min/kPa]) der neun unterschiedlichen Versuchsvariationen, berechnet gemäß der in Kapitel 2.10 dargestellten Formel (Cotes JE et al. 1993):

$$\underline{DLNO} = VA \cdot 60 / TA \cdot \text{LOG} ([FINO \cdot FAHe] / [FANO \cdot FIHe]) \cdot 0,389 \cdot 2,3$$

	Var 1 15 ppm 4 s	Var 2 25 ppm 4 s	Var 3 35 ppm 4 s	Var 4 15 ppm 6 s	Var 5 25 ppm 6 s	Var 6 35 ppm 6 s	Var 7 15 ppm 8 s	Var 8 25 ppm 8 s	Var 9 35 ppm 8 s
Id1	44,652	47,282	48,438	43,472	43,555	47,841	39,651	42,748	43,653
Id2	37,894	40,115	41,478	36,892	39,861	39,619	33,937	37,884	38,772
Id3	27,603	41,651	41,275	35,583	39,476	39,411	34,774	36,992	37,964
Id4	73,186	74,508	72,419	74,283	70,701	69,562	69,324	67,506	65,682
Id5	61,851	65,589	59,730	61,643	58,860	60,008	60,820	55,737	58,207
Id6	61,923	63,028	60,760	56,070	59,100	58,379	52,402	53,826	55,139
Id7	36,949	37,121	36,884	35,723	38,088	35,805	33,325	37,016	36,518
Id8	61,371	63,532	66,655	61,130	63,558	65,094	54,722	60,795	62,074

Tabelle 5.2-1

Personenbezogene Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazitätsergebnisse (DLNO [mmol/min/kPa]). Insgesamt 9 Variationen. Aus den 3 berechneten DLNO-Werten je Variation ist personenbezogen der **Mittelwert** dargestellt. Anzahl der Probanden n = 8.

Auch hier haben das alveoläre Volumen (VA), die totale Atemanhaltezeit (TA) und die in- und expiratorischen Konzentrationen des Heliums und des Stickstoffmonoxids Einfluss auf das Endergebnis und werden daher im Folgenden dargestellt.

5.2.1 Veränderung der FANO durch Variation der Atemhaltezeit der DLNO

Auch bei der gemessenen expiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration FANO zeigt sich der bereits beim Kohlenmonoxid dargestellte Effekt. Bei kürzeren Zeiten wird eine höhere Konzentration des Gases in der Exhalationsluft gemessen als bei einer Standardatemhaltezeit von zehn Sekunden. Abbildung 5.2.1-1 verdeutlicht diese Resultate graphisch, Tabelle 5.2.1-1 liefert die entsprechenden Kennwerte.

Das Verhältnis der expiratorischen zur inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration (FANO/FINO) steigt bei kürzeren Zeiten erheblich an, es wird also ein größerer Teil von dem inhalierten Stickstoffmonoxid ausgeatmet als bei längeren Zeiten. Im Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben wird dieser Effekt durch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$; $z = -2,520$) zwischen den drei FANO/FINO Quotienten ausgedrückt.

Teilnehmer	TA = 4 s	TA = 6 s	TA = 8 s
Id1	11,307	6,079	3,567
Id2	10,767	5,690	3,550
Id3	22,160	13,618	9,511
Id4	12,497	6,269	3,625
Id5	16,731	9,057	5,617
Id6	13,641	7,609	5,053
Id7	15,958	8,281	4,981
Id8	18,512	15,981	9,869
MW	15,197	9,073	5,722
S	3,907	3,769	2,573

Tabelle 5.2.1-1

Mittelwerte des Verhältnisses der expiratorischen (FANO) zur inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration (FINO) [%] aller Single-Breath Versuche zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mit NO differenziert nach den verschiedenen Atemhaltezeiten. Anzahl der Probanden $n = 8$. Dargestellt sind die personenbezogenen Mittelwerte der jeweils 9 Messungen (3 je unterschiedlicher $c(\text{NO})$) pro Atemhaltezeit je Teilnehmer.

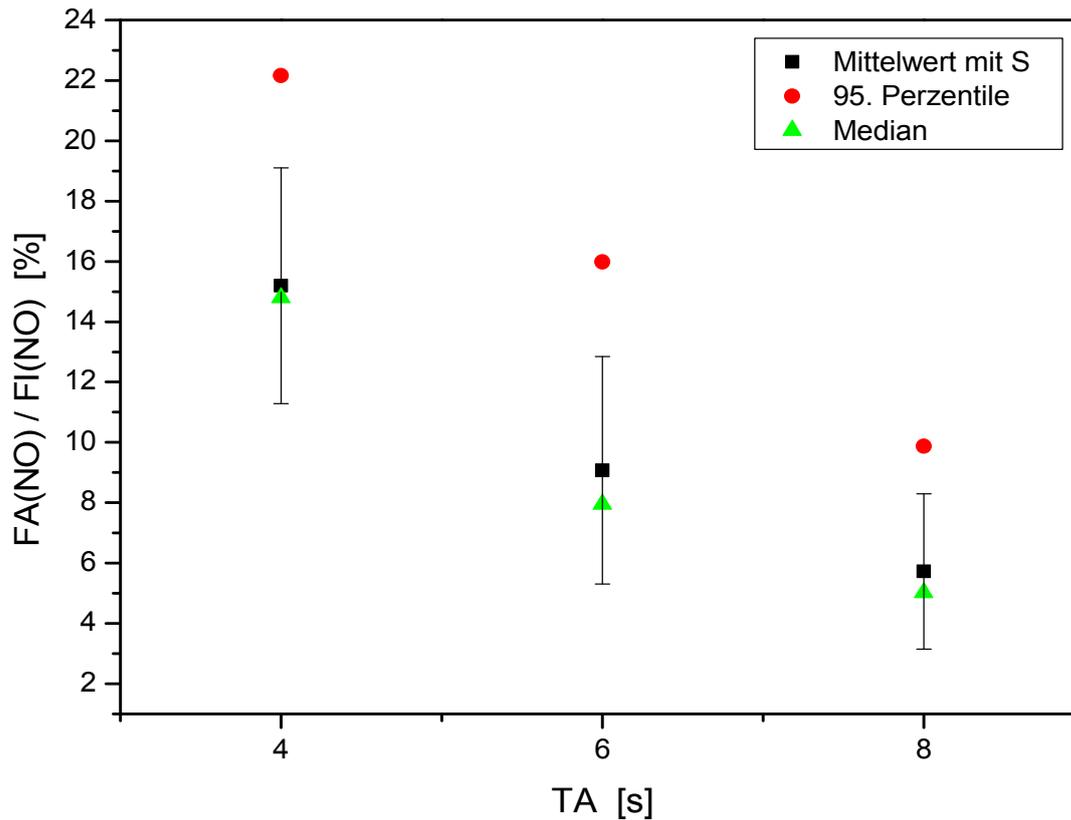


Abbildung 5.2.1-1

Verhältnis der expiratorischen zur inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration $F_{AN(O)}/F_{I(NO)}$ [%] von der Atemanhaltezeit (TA) bei der Bestimmung der Diffusionskapazität mit Stickstoffmonoxid.

5.2.2 Veränderung der FA_{He} durch Variation der Atemanhaltezeit der DLNO

Wie bereits oben beschrieben hat das Verhältnis der expiratorischen (FA_{He}) zur inspiratorischen Helium-Konzentration (FI_{He}) sowohl direkten Einfluss auf das Ergebnis der Diffusionskapazität als auch indirekt auf die Ermittlung des alveolären Volumens (Cotes JE et al. 1993):

$$VA = (VC_{in} - VD) \cdot (FI_{He} / FA_{He})$$

Tabelle 5.2.2-1 und Abbildung 5.2.2-1 zeigen die gemessenen Heliumkonzentrationen in Abhängigkeit der drei verschiedenen Atemanhaltezeiten.

5 Ergebnisse

Teilnehmer	TA = 4 s	TA = 6 s	TA = 8 s
Id1	81,345	80,282	78,912
Id2	82,948	81,768	80,848
Id3	76,143	75,668	74,702
Id4	75,434	74,396	74,497
Id5	83,345	84,079	80,611
Id6	78,912	76,903	77,516
Id7	81,693	80,271	78,870
Id8	83,758	83,115	82,136
MW	80,447	79,560	78,511
S	3,251	3,542	2,800

Tabelle 5.2.2-1

Mittelwerte des Verhältnisses der expiratorischen (FAHe) zur inspiratorischen Helium-Konzentration (FIHe) [%] aller Single-Breath Versuche zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mit NO differenziert nach den verschiedenen Atemhaltezeiten. Anzahl der Probanden n = 8. Dargestellt sind die personenbezogenen Mittelwerte der jeweils 9 Messungen (3 je unterschiedlicher c(NO), pro Atemhaltezeit je Teilnehmer).

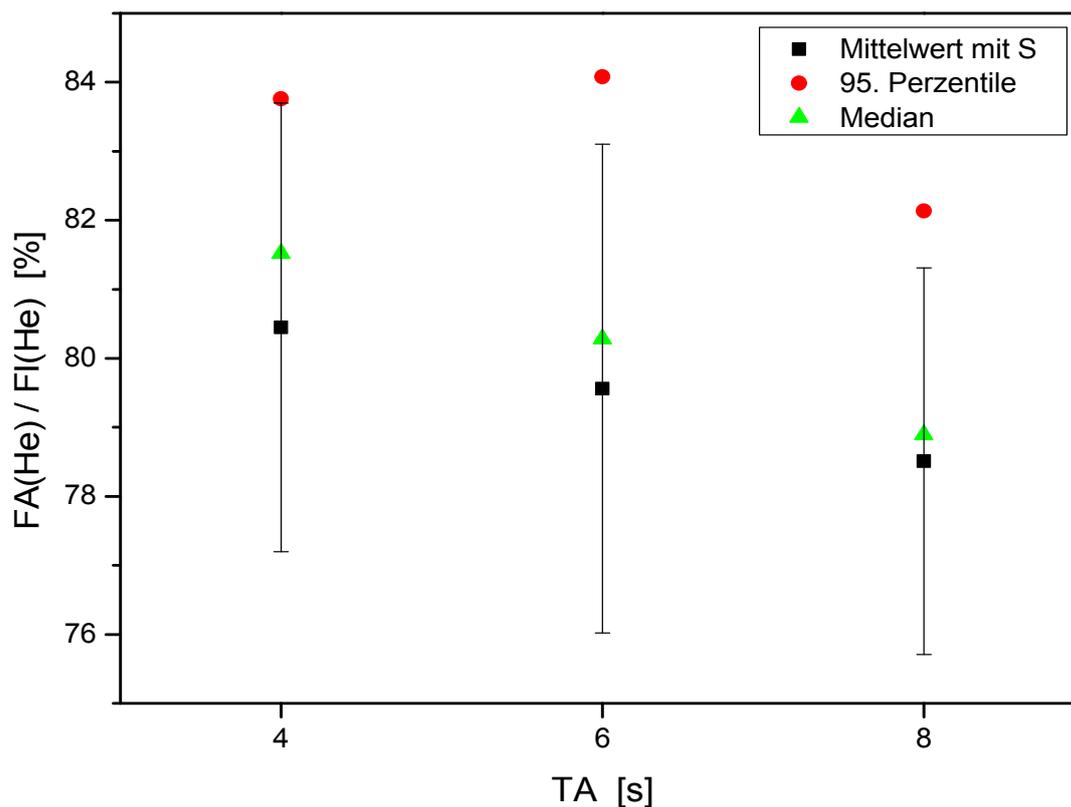


Abbildung 5.2.2-1

Verhältnis der expiratorischen zur inspiratorischen Helium-Konzentration FA_{He}/FI_{He} [%] von der Atemanhaltezeit (TA) bei der Bestimmung der Diffusionskapazität mit Stickstoffmonoxid. Anzahl der Probanden $n = 8$.

Sowohl das Verhältnis FA_{He}/FI_{He} (78,5 % - 80,4 %) als auch die Standardabweichungen (S: 2,8 - 3,2) zwischen den drei verschiedenen Zeiten unterscheiden sich nicht erheblich.

Wie schon bei dem Vergleich der Diffusionskapazität mit Kohlenmonoxid in Abhängigkeit zu den verschiedenen Atemanhaltezeiten (Kapitel 5.1) wird auch hier mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zwischen den expiratorischen Heliumkonzentrationen unterschiedlicher Atemanhaltezeit nach signifikanten Unterschieden gesucht. Die zugrunde liegenden Daten hierfür sind in Tabelle 5.2.2-1 dargelegt. Der Test zeigt für die FA_{He}/FI_{He} zwischen allen drei Zeiten, das heißt sowohl bei acht und sechs Sekunden ($z = -2,1$; $p < 0,05$) als auch zwischen acht und vier Sekunden ($z = -2,52$; $p < 0,05$) und zwischen sechs und vier Sekunden ($z = -2,1$; $p < 0,05$), schwach signifikante Unterschiede.

5.2.3 Veränderung des VA durch Variation der Atemanhaltezeit der DLNO

Wie auch bei den Ergebnissen der DLCO werden an dieser Stelle die Ergebnisse des maßgeblich von der expiratorischen Helium-Konzentration abhängigen und für die Berechnung der Diffusionskapazität wichtigen alveolären Volumens (VA) dargestellt:

$$VA = (VC_{in} - VD) \cdot (FI_{He} / FA_{He})$$

Genau wie bei den Versuchen mit Kohlenmonoxid wurden von jedem Probanden drei personenbezogene Mittelwerte (MW) aus den jeweils neun Versuchen unterschiedlicher Stickstoffmonoxid-Konzentrationen, aber der gleichen Atemanhaltezeit (bei insgesamt 27 Messergebnissen) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.2.3-1 dargestellt:

	TA = 4 s	TA = 6 s	TA = 8 s
Id1	4,859	4,882	4,965
Id2	4,478	4,482	4,541
Id3	6,235	6,424	6,517
Id4	8,105	8,263	8,262
Id5	7,517	7,497	7,808
Id6	7,187	7,276	7,384
Id7	4,988	5,025	5,034
Id8	8,162	8,324	8,376
MW	6,441	6,522	6,610
S	1,510	1,554	1,575

Tabelle 5.2.3-1

Mittelwerte des alveolären Volumens (VA), berechnet entsprechend der Formel nach Cotes (1993) s. Kapitel 2.10, aller Single-Breath Versuche zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mit NO **differenziert nach den drei verschiedenen Atemanhaltezeiten**. Anzahl der Probanden n = 8. Dargestellt sind die personenbezogenen Mittelwerte der drei Variationen gleicher Atemanhaltezeit der jeweils 9 Messwiederholungen (3 je unterschiedlicher c(NO)).

Auffällig ist eine, wenn auch nur geringe Abnahme, des alveolären Volumens bei kürzeren Atemanhaltezeiten. Das Volumen sinkt bei der Veränderung der TA von acht auf sechs Sekunden um circa 89 ml (1,35 %) und bei einer TA von vier Sekunden nochmals um circa 80 ml (1,23 %).

Tabelle 5.2.3-2 zeigt (Wilcoxon – Test für verbundene Stichproben), dass dieser Unterschied zumindest schwach signifikant ist.

TA		z	p
4 s	6 s	-2,240	0,025
4 s	8 s	-2,520	0,012
6 s	8 s	-2,380	0,017

Tabelle 5.2.3-2

Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben aus den Daten von Tabelle 5.2.3-1, **verglichen wurde das alveoläre Volumen (VA) bei unterschiedlichen Atemanhaltezeiten**. Anzahl der Probanden n = 8.

Neben der Atemanhaltezeit ist als auf das alveoläre Volumen Einfluss nehmender möglicher Faktor auch die Stickstoffmonoxid – Konzentration selbst zu untersuchen. Dies zeigt die nachstehende Tabelle 5.2.3-3. Es sind erneut von jedem Probanden drei personenbezogene Mittelwerte (MW) aus seinen 27 Messergebnissen bestimmt worden. Diesmal sind die Mittelwerte jedoch aus den jeweils neun Versuchen gleicher Stickstoffmonoxid-Konzentrationen, aber unterschiedlicher Atemanhaltezeit dargestellt.

	MW (V1, V4, V7) 15 ppm	MW (V2, V5, V8) 25 ppm	MW (V3, V6, V9) 35 ppm
Id1	4,777	4,999	4,931
Id2	4,351	4,548	4,603
Id3	5,968	6,514	6,694
Id4	8,125	8,302	8,204
Id5	7,641	7,527	7,654
Id6	7,210	7,376	7,262
Id7	4,839	5,106	5,102
Id8	8,119	8,363	8,380
MW	6,379	6,592	6,604
S	1,585	1,534	1,527

Tabelle 5.2.3-3

Mittelwerte des berechneten alveolären Volumens (VA) aller Single-Breath Versuche zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mit NO **differenziert nach den drei verschiedenen Stickstoffmonoxid-Konzentrationen (FINO)**. Anzahl der Probanden n = 8. Dargestellt sind die personenbezogenen Mittelwerte der drei Variationen gleicher Stickstoffmonoxid-Konzentration der jeweils 9 Messwiederholungen (3 je unterschiedlicher TA).

Auch hier zeigen sich Unterschiede zwischen den errechneten alveolären Volumina (VA), diesmal differenziert nach den drei unterschiedlichen Stickstoffmonoxid-Konzentrationen (c(NO)). Die VA's der Versuche mit 25 ppm sind im Mittel 213 ml größer als die bei einer FINO von 15 ppm. Die VA's zwischen den inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentrationen 25 ppm und 35 ppm unterscheiden sich mit 12 ml nur sehr gering. Tabelle 5.2.3-4 zeigt die weiteren statistischen Einzelheiten. Hierbei ist nochmals zu erwähnen, dass die drei Variationen mit einer FINO von 15 ppm zuerst durchgeführt wurden, dann die mit 25 ppm und zum Schluss die mit 35 ppm inspiratorischer c(NO). Die gemittelten Werte des alveolären Volumens erhöhten sich also mit steigender Stickstoffmonoxid-Konzentration und/oder mit laufender Dauer der Versuchsreihe.

Im Wilcoxon-Test unterscheiden sich die VA's sowohl zwischen einer FINO von 15 ppm und 25 ppm als auch zwischen 15 ppm und 35 ppm schwach signifikant, während die VA's der inspiratorischen c(NO) zwischen 25 ppm und 35 ppm keinen signifikanten Unterschied aufweisen.

c (NO)		z	p
15 ppm	25 ppm	-2,380	0,017
15 ppm	35 ppm	-2,521	0,012
25 ppm	35 ppm	-0,280	0,779

Tabelle 5.2.3-4

Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben aus den Daten von Tabelle 5.1.3-3, **verglichen wurde das berechnete alveoläre Volumen (VA) bei unterschiedlichen inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentrationen (FINO)**, Anzahl der Probanden n = 8.

5.2.4 Veränderung der DLNO durch Variation der Atemhaltezeit

Da für die Berechnung der Lungendiffusionskapazität mit Stickstoffmonoxid (DLNO) die analoge Formel wie für Kohlenmonoxid (DLCO) gilt, geht auch hier, wie in Kapitel 2.10 erläutert, die expiratorische Helium-Konzentration (FAHe) als Faktor in den Zähler und die inspiratorische Helium-Konzentration (FIHe) in den Nenner ein. Andersherum verhält es sich mit der Stickstoffmonoxid-Konzentration. Hier steht die inspiratorische Konzentration

(FINO) im Zähler und die expiratorische Konzentration (FANO) im Nenner. Daneben gehen als Faktor wiederum das kleinere VA und der Kehrwert der ebenfalls kleineren (kürzeren) TA in die Berechnung ein.

Ob und wie sich die oben aufgeführten Veränderungen bei Helium und Stickstoffmonoxid in der Expirationsluft und das alveoläre Volumen durch die Verkürzung der Atemanhaltezeit (TA) auf die Berechnung der Lungendiffusionskapazität für Stickstoffmonoxid (DLNO) auswirken, sollen die folgenden Tabellen veranschaulichen.

Die mittleren **personenbezogenen** DLNO-Werte (Mittelwerte berechnet aus den 9 Versuchsvariationen (s. Kapitel 2.8.2), jeweils 3 Messungen) wurden bereits in Kapitel 5.2. dargestellt. Sie reichen von 36,381 mmol/min/kPa bis 70,797 mmol/min/kPa. Die maximal in einem Versuch erreichte NO-Diffusionskapazität beträgt 75,562 mmol/min/kPa. Tabelle 5.2.4-1 liefert die entsprechenden statistischen Kennwerte der DLNO Ergebnisse:

	MW	S	Median	Min	Max	95.Perz
Id1	44,588	2,820	43,653	39,651	48,438	48,438
Id2	38,495	2,202	38,772	33,937	41,478	41,478
Id3	37,192	4,297	37,964	27,603	41,651	41,651
Id4	70,797	3,061	70,701	65,682	74,508	74,508
Id5	60,272	2,741	60,008	55,738	65,589	65,589
Id6	57,847	3,710	58,379	52,402	63,028	63,028
Id7	36,381	1,349	36,884	33,325	38,088	38,088
Id8	62,103	3,382	62,074	54,722	66,655	66,655
MW	50,960					
S	13,363					

Tabelle 5.2.4-1

Statistischen Kennwerte der Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazitätsergebnisse (DLNO [mmol/min/kPa]), **personenbezogen**; Anzahl der Probanden n = 8; 9 Variationen (s. Kapitel 2.8.2); aus den 3 berechneten DLNO-Werten je Variation ist personenbezogen der Mittelwert in die Berechnung eingegangen.

Die nächste Tabelle 5.2.4-2 veranschaulicht die **variationsbezogenen** DLNO-Kennwerte. Hier ist die Spannweite geringer. Die mittleren DLNO-Werte reichen von 47,369 mmol/min/kPa bei einer TA von acht Sekunden und einer FINO von 15 ppm (Variation 7) bis

54,103 mmol/min/kPa bei einer TA von vier Sekunden und einer FINO von 25 ppm (Variation 2). Das Maximum von 75,562 mmol/min/kPa wird ebenfalls bei der TA von vier Sekunden und einer FINO von 25 ppm erreicht.

Berechnet man aus diesen Mittelwerten der 9 Versuchsvariationen wiederum den Mittelwert (vorletzte Spalte in Tabelle 5.2.4-2) so ergibt sich eine mittlere DLNO von 50,96 mmol/min/kPa mit einer relativ geringen Standardabweichung (S: 2,114).

	MW	S	Median	Min	Max	95.Perz
Var 1	50,679	16,004	53,011	27,603	73,186	73,186
Var 2	54,103	14,155	55,155	37,121	74,508	74,508
Var 3	53,455	13,192	54,084	36,884	72,419	72,419
Var 4	50,599	14,683	49,771	35,583	74,283	74,283
Var 5	51,650	12,811	51,207	38,088	70,701	70,701
Var 6	51,965	12,962	53,110	35,805	69,562	69,562
Var 7	47,369	13,826	46,026	33,325	69,324	69,324
Var 8	49,063	11,957	48,287	36,992	67,506	67,506
Var 9	49,751	11,820	49,396	36,518	65,682	65,682
MW	50,960					
S	2,114					

Tabelle 5.2.4-2

Statistische Kennwerte der Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazitätsergebnisse (DLNO [mmol/min/kPa]), **variationsbezogen**; Anzahl der Probanden n = 8; aus den 3 berechneten DLNO-Werten je Variation ist personenbezogen der Mittelwert in die Berechnung eingegangen.

Die nächste Abbildung 5.2.4-1 verdeutlicht diese relativ geringen Unterschiede der DLNO-Werte bei den verschiedenen Versuchsbedingungen graphisch.

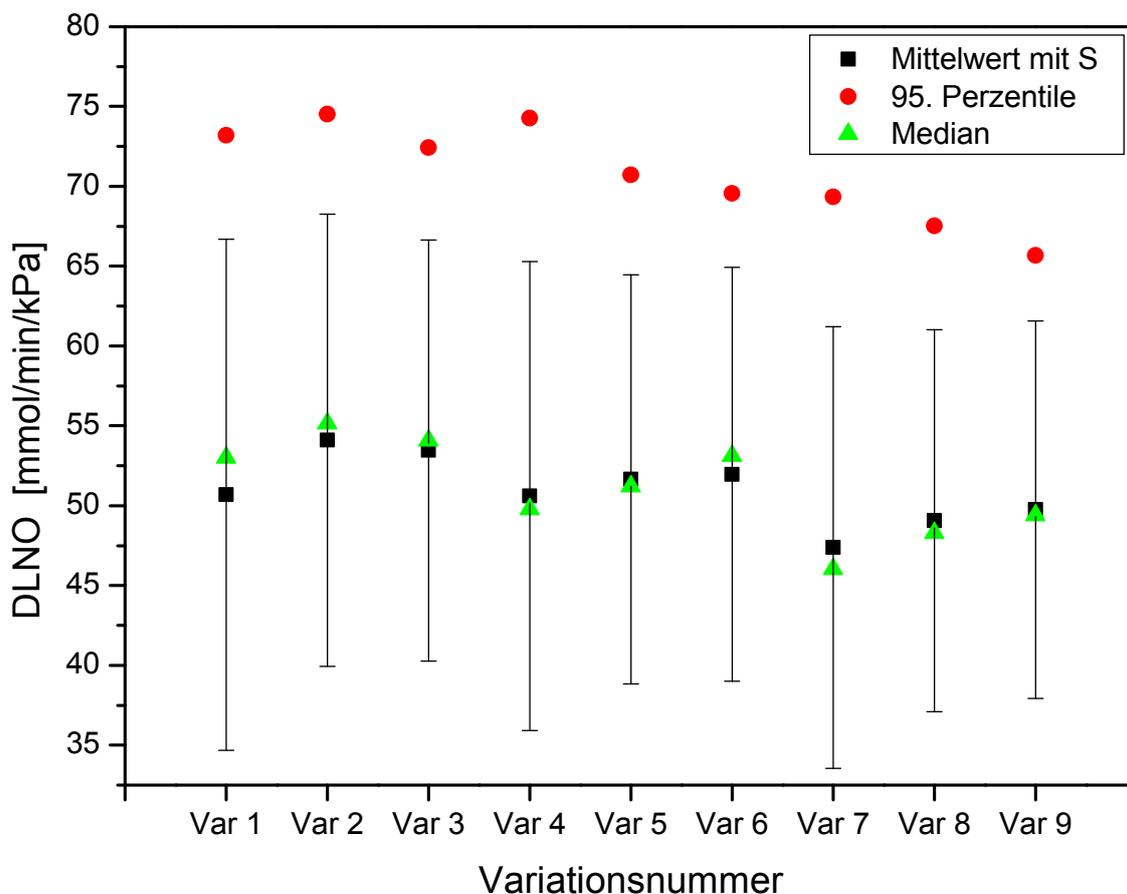


Abbildung. 5.2.4-1

Mittelwerte aller Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazitätsergebnisse (DLNO [mmol/min/kPa]), variationsbezogen; Anzahl der Probanden $n = 8$. Eine Variation entspricht drei Versuchen bei einer TA und gleicher NO-Konzentration. Bei drei verschiedenen TA's und drei unterschiedlichen NO-Konzentrationen entspricht das neun Variationen (s. Kap. 2.8.2).

Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben jeweils zwischen den Variationen gleicher Konzentrationen des Testgases Stickstoffmonoxid (15 ppm, 25 ppm oder 35 ppm) aber unterschiedlicher Atemanhaltezeiten (vier, sechs und acht Sekunden) zeigt folgende Unterschiede. Bei zwei Vergleichen zwischen jeweils zwei Variationen ergab sich kein signifikanter Unterschied: erstens zwischen Var 1 (TA 4 s mit FINO 15 ppm) und Var 4 (TA 6 s mit FINO 15 ppm) sowie zweitens zwischen Var 1 (TA 4 s mit FINO 15 ppm) und Var 7 (TA 8 s mit FINO 15 ppm). Zwischen allen anderen Variationen ergibt der Wilcoxon-Tests signifikante Unterschiede. Die genauen Werte zeigt Tabelle 5.2.4-3.

5 Ergebnisse

c(NO)	Variationen		z		P
15 ppm	Var 1 (4 s)	Var 4 (6 s)	-0,840	0,401	
	Var 1 (4 s)	Var 7 (8 s)	-1,540	0,124	
	Var 4 (6 s)	Var 7 (8 s)	-2,520	0,012	
25 ppm	Var 2 (4 s)	Var 5 (6 s)	-1,960	0,050	
	Var 2 (4 s)	Var 8 (8s)	-2,520	0,012	
	Var 5 (6 s)	Var 8 (8s)	-2,520	0,012	
35 ppm	Var 3 (4 s)	Var 6 (6 s)	-2,381	0,017	
	Var 3 (4 s)	Var 9 (8 s)	-2,520	0,012	
	Var 6 (6 s)	Var 9 (8 s)	-2,381	0,017	

Tabelle 5.2.4-3

Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben, **verglichen wurden jeweils die Variatione n gleicher inspiratorischer Stickstoffmonoxid-Konzentration**; Anzahl der Probanden n = 8, jeweils 3 Messwiederholungen je Variation, aus den 3 berechneten DLNO Werten ist personenbezogen der Mittelwert in die Berechnung eingegangen.

Um eine Aussage über die Stärke eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Ergebnissen der NO-Diffusionskapazitätsmessungen bei den beiden Versuchsbedingungen ohne signifikantem Unterschied treffen zu können, wurde eine entsprechende Korrelationsanalyse mittels Spearmans rho durchgeführt. Es zeigt sich dabei eine hohe positiv lineare Korrelation mit einem Korrelationskoeffizient zwischen $r = 0,929$ (V1 und V4) und $r = 0,858$ (V1 und V7). Tabelle 5.2.4-4 entspricht in Ausschnitten der bereits oben aufgeführten Tabelle 5.2.4-3 und wurde lediglich mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman erweitert:

c(NO)	Variationen		Wilcoxon		Korrelationskoeffizient
			z	P	r
15 ppm	Var 1 (4 s)	Var 4 (6 s)	-0,840	0,401	0,929
	Var 1 (4 s)	Var 7 (8 s)	-1,540	0,124	0,857
	Var 4 (6 s)	Var 7 (8 s)	-2,521	0,012	

Tabelle 5.2.4-4

Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben (Tabelle 5.2.4-2) für FINO = 15 ppm, **erweitert mit dem Korrelationskoeffizienten r nach Spearman.**

Zu Zwecken der Übersicht werden die personenbezogenen Mittelwerte der DLNO der Tabelle 5.2-1 nochmals in die jeweils drei Versuche gleicher Atemanhaltezeiten (vier, sechs und acht Sekunden) zusammengefasst und in Tabelle 5.2.4-5 aufgelistet:

	MW (Var 1 - 3) TA = 4s	MW (Var 4 - 6) TA = 6s	MW (Var 7 - 9) TA = 8s
Id1	46,790	44,956	42,017
Id2	39,829	38,790	36,864
Id3	36,843	38,157	36,577
Id4	73,371	71,516	67,504
Id5	62,390	60,170	58,255
Id6	61,903	57,850	53,789
Id7	36,985	36,539	35,620
Id8	63,853	63,261	59,197
Mittelwerte	52,745	51,405	48,728
S	14,289	13,420	12,443

Tabelle 5.2.4-5

Personenbezogene Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazitätsergebnisse (DLNO [mmol/min/kPa]). Insgesamt 9 Variationen. Aus den 3 berechneten DLNO-Werten je Variation ist personenbezogen der Mittelwert dargestellt. Die **je 3 Variationen gleicher Atemanhaltezeiten wurden** zu den dargestellten Werten **zusammengefasst**. Anzahl der Probanden n = 8.

Im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zeigen sich zwischen diesen neu zusammengefassten Gruppen unterschiedlicher Atemanhaltezeiten (TA) jeweils schwach signifikante Unterschiede (z-Werte von -1,9 bis -2,52 bei $p < 0,05$).

TA		Wilcoxon	
		Z	p
4 s	6 s	-1,960	0,050
4 s	8 s	-2,521	0,012
6 s	8 s	-2,521	0,012

Tabelle 5.2.4-6

Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben (Tabelle 5.2.4-5), **verglichen wurden die Stickstoffmonoxid – Diffusionskapazitätsergebnisse**, der wie in Tabelle 5.2.4-5 darges tellten drei neu zusammengefassten Gruppen.

5.2.5 Veränderung der DLNO durch Variation der inhalativen Stickstoffmonoxid-Konzentration

Neben der Verkürzung der Atemanhaltezeit (TA) ist ein weiteres Ziel die optimale Konzentration an Stickstoffmonoxid für die Diffusionsmessung zu finden, welche den folgenden Bedingungen gerecht werden sollte:

Sie sollte so gering wie möglich liegen, also den ehemaligen MAK-Wert nicht oder nicht weit überschreiten. Die inhalative Konzentration darf aber auch nur so gering sein, dass in der Expirationsluft noch eine genügend große Menge des Testgases vorhanden ist, welche durch die Nachweisgrenze des gewählten Verfahrens in einem fehlerfreien Maße detektiert wird.

Drei verschiedene Konzentrationen schienen diesen Anforderungen entsprechen zu können: 35, 25 und 15 ppm. So wurden die drei bereits beschriebenen Atemanhaltezeiten (vier, sechs und acht Sekunde) mit den unterschiedlichen Konzentrationen an acht Probanden durchgeführt.

Um die Variationen mit der gleichen Atemanhaltezeit (TA) (vier, sechs oder acht Sekunden), aber unterschiedlicher Stickstoffmonoxid-Konzentrationen (15 ppm, 25 ppm und 35 ppm) untereinander zu vergleichen, wurde ebenfalls der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben herangezogen. (Statistische Kennwerte siehe Tabelle 5.2-1)

Lediglich zwischen den Variationen Var 1 (TA 4 s mit FINO 15 ppm) und Var 2 (TA 4 s mit FINO 25 ppm) fällt ein schwach signifikanter Unterschied auf. Zwischen den anderen Variationen brachte der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben keine signifikanten Unterschiede hervor. Das heißt die Variation Var 4, Var 5 und Var 6 sowie Var 7, Var 8 und Var 9 und Var 1 mit Var 3 sowie Var 2 mit Var 3 unterscheiden sich untereinander im Ergebnis der DLNO nicht signifikant.

5 Ergebnisse

TA	Variationen		z	p
4 S	Var 1 (15 ppm)	Var 2 (25 ppm)	-2,520	0,012
	Var 1 (15 ppm)	Var 3 (35 ppm)	-1,120	0,263
	Var 2 (25 ppm)	Var 3 (35 ppm)	-0,560	0,575
6 S	Var 4 (15 ppm)	Var 5 (25 ppm)	-0,980	0,327
	Var 4 (15 ppm)	Var 6 (35 ppm)	-1,120	0,263
	Var 5 (25 ppm)	Var 6 (35 ppm)	-0,140	0,889
8 S	Var 7 (15 ppm)	Var 8 (25 ppm)	-1,260	0,208
	Var 7 (15 ppm)	Var 9 (35 ppm)	-1,680	0,093
	Var 8 (25 ppm)	Var 9 (35 ppm)	-1,400	0,161

Tabelle 5.2.5-1

Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben. **Verglichen wurden jeweils die Variationen gleicher Atemanhaltezeit**, jeweils 3 Messwiederholungen je Variation, aus den 3 berechneten DLNO Werten ist personenbezogen der Mittelwert in die Berechnung eingegangen. Anzahl der Probanden n = 8.

Der entsprechend mittels Spearmans rho ermittelte Korrelationskoeffizient ergibt eine hohe positiv lineare Korrelation mit einem Korrelationskoeffizient $r = 0,857$ bei $p < 0,01$ zwischen der DLNO mit einer FINO von 25 ppm und der DLNO mit einer FINO von 15 ppm bei jeweils einer TA von vier Sekunden.

Auch hier wurden für eine bessere Übersicht die Mittelwerte der Tabelle 5.2-1 jeweils in drei Versuche gleicher Stickstoffmonoxid-Konzentrationen (15, 25 und 35 ppm) zusammengefasst. Die Ergebnisse, dargestellt in Tabelle 5.2.5-2, unterscheiden sich voneinander weit weniger als die in Tabelle 5.2.4-6 zusammengefassten Versuche gleicher Atemanhaltezeit.

	MW (Var 1, Var 4, Var 7) 15 ppm	MW (Var 2, Var 5, Var 8) 25 ppm	MW (Var 3, Var 6, Var 9) 35 ppm
Id1	42,591	44,528	46,644
Id2	36,241	39,287	39,956
Id3	32,653	39,373	39,550
Id4	72,264	70,905	69,221
Id5	61,438	60,062	59,315
Id6	56,798	58,651	58,092
Id7	35,332	37,409	36,402
Id8	59,074	62,628	64,608
MW	49,549	51,605	51,723
S	14,705	12,918	12,636

Tabelle 5.2.5-2

Personenbezogene Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazitätsergebnisse (DLNO [mmol/min/kPa]). Insgesamt 9 Variationen. Aus den 3 berechneten DLNO-Werten je Variation ist personenbezogen der Mittelwert dargestellt. Die je 3 Variationen **gleicher Stickstoffmonoxid-Konzentration** wurden zusammengefasst, Anzahl an Probanden $n = 8$.

5.3 Vergleich der beiden Versuchsreihen, DLCO und DLNO

Das Verhältnis der expiratorischen (FAHe) zur inspiratorischen Helium-Konzentration (FIHe) unterscheidet sich zwischen den beiden Versuchsreihen mit den unterschiedlichen Testgasen nur unmerklich. Bei einer TA von vier Sekunden beträgt der Quotient FAHe/FIHe, bei der Messung mit Kohlenmonoxid 79,82 %, bei der Messung mit Stickstoffmonoxid 80,45 %, bei sechs Sekunden mit Kohlenmonoxid 78,87 % und mit Stickstoffmonoxid 79,56 % und bei einer TA von acht Sekunden unterscheiden sich die beiden Versuchsreihen mit einem Quotienten FAHe/FIHe von 78,51 % gar nicht.

Auch die Betrachtung des alveolären Volumens bei Veränderungen der Atemanhaltezeit in den beiden Versuchsreihen ergibt keine großen Unterschiede. Bei der Ermittlung der DLCO sinkt das VA gemessen mit acht Sekunden im Vergleich zu sechs Sekunden um 0,88 % und von sechs Sekunden zu vier Sekunden um 1,66 %. Bei der DLNO Messung mit acht Sekun-

den im Vergleich zu sechs Sekunden sank das VA um 1,35 % und im Vergleich von sechs Sekunden zu vier Sekunden um 1,25 %.

Welchen Einfluss haben die dargelegte Veränderung durch die Variation der Atemanhaltezeit auf die Ergebnisse der Lungendiffusionskapazität gemessen mit den zwei unterschiedlichen Testgasen Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid?

Die mittlere DLCO aller Messungen beträgt 9,67 mmol/min/kPa. Die mittlere DLNO beläuft sich auf 50,96 mmol/min/kPa. Ein Vergleich der Veränderungen der zwei Versuchsreihen durch die Variation der Atemanhaltezeit bringt ähnliche Auswirkungen für beide Versuchsreihen zum Vorschein.

Die errechnete DLCO steigt im Vergleich der Ergebnisse bei einer Veränderung der Atemanhaltezeit (TA) von acht zu sechs Sekunden um 4,8 % und von sechs zu vier Sekunden um 3,5 %. Die DLNO steigt bei einer Verkürzung der TA von acht auf sechs Sekunde um 5,5 % und von sechs auf vier Sekunde um 2,6 %.

5.4 Tatsächliche Atemanhaltezeiten der Messungen der DLCO und der DLNO

Während der Atemmanöver wurden dem Probanden die unterschiedlichen Atemanhaltezeiten jeweils durch Ansage der Atemkommandos vom Untersucher vorgegeben. Die Zeit in der das inhalierte Gasgemisch sich durch Atemanhalten tatsächlich in der Lunge befand wird vom Master Screen PFT daraufhin exakt (1/10 s) berechnet und ausgegeben. Diese tatsächliche Atemanhaltezeit (TA) geht direkt in die Berechnung der Diffusionskapazität mit ein, daher werden die ermittelten Werte an dieser Stelle abgebildet.

Bedingt durch die individuelle Reaktionszeit der Probanden können die vorgegebenen Zeiten nur ungefähr eingehalten werden.

Zur Übersicht sind von jedem Probanden die personenbezogenen Mittelwerte (MW) aus seinen sämtlichen Messergebnissen der DLCO, differenziert in die fünf unterschiedlichen Atemanhaltezeiten (2s, 4s, 6s, 8s und 10s) bei je fünf Versuchen pro Atemanhaltezeit gebildet worden.

Die statistischen Kennzahlen für die gemessenen tatsächlichen Atemanhaltezeiten bei der Ermittlung der DLCO sind in Tabelle 5.4-1 aufgeführt:

5 Ergebnisse

	TA = 2s	TA = 4s	TA = 6s	TA = 8s	TA = 10s
Id1	3,760	5,320	7,340	9,260	10,880
Id2	2,840	5,260	7,120	9,120	11,080
Id3	3,220	5,440	7,000	8,880	10,660
Id4	3,120	4,900	6,800	8,840	10,900
Id5	2,760	4,740	6,740	8,780	9,700
Id6	2,660	4,800	6,560	8,540	10,660
Id7	2,700	5,180	7,120	9,220	11,120
MW	3,009	5,091	6,954	8,949	10,714
S	0,393	0,275	0,268	0,262	0,482

Tabelle 5.4-1

Statistische Kennwerte der tatsächlich gemessenen Atemanhaltezeiten bei der Messung der Kohlenmonoxid - Diffusionskapazität (DLCO [mmol/min/kPa]), aus den jeweils fünf Versuchen je Atemanhaltezeit sind die personenbezogenen Mittelwerte aufgelistet

In einer zweiten Tabelle (Tab. 5.4-2) sind von jedem Probanden die personenbezogene Mittelwerte (MW) aus seinen sämtlichen Messergebnissen der DLNO, differenziert in die drei unterschiedlichen Atemanhaltezeiten (vier, sechs und acht Sekunden) bei je neun Versuchen (drei Wiederholungen bei drei verschiedenen Konzentrationen) gebildet worden.

Die statistischen Kennzahlen für die gemessenen tatsächlichen Atemanhaltezeiten bei den Messungen mit Stickstoffmonoxid sind in Tabelle 5.4-2 aufgeführt.

	TA = 4s	TA = 6s	TA = 8s
Id1	4,800	6,556	8,556
Id2	5,378	7,189	9,000
Id3	4,978	6,778	8,567
Id4	4,633	6,644	8,656
Id5	4,522	6,456	8,344
Id6	4,756	6,798	8,767
Id7	5,144	7,300	9,111
Id8	4,944	6,544	8,600
MW	4,894	6,783	8,700
S	0,278	0,309	0,251

Tabelle 5.4-2

Statistische Kennwerte der tatsächlich gemessenen Atemanhaltezeiten bei der Messung der Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazität (DLNO [mmol/min/kPa]), aus den jeweils neun Versuchen je Atemanhaltezeit sind die personenbezogenen Mittelwerte aufgelistet

5.5 Tatsächlich eingeatmete Stickstoffmonoxid-Konzentrationen (FINO)

Neben der Verkürzung der Atemanhaltezeit wurden drei verschiedene inspiratorische Stickstoffmonoxid-Konzentrationen eingesetzt: 15 ppm, 25 ppm und 35 ppm. Da wie in Kapitel 2.4 beschrieben, das inspiratorische Gasgemisch immer erst unmittelbar vor dem Versuch hergestellt werden sollte, konnten diese Werte nur ungefähr erreicht werden. Tabelle 5.5-1 zeigt die statistischen Kenngrößen der tatsächlich eingeatmeten, das heißt kurz vor der Inhalation gemessenen Stickstoffmonoxid-Konzentration (FINO) in ppm. Die mittlere Konzentration aus den Variationen Var 1, Var 4 und Var 7 beträgt 16,167 ppm, aus den Variationen Var 2, Var 5 und Var 7 25,32 ppm und aus den Variationen Var 3, Var 6 und Var 9 35,485 ppm.

5 Ergebnisse

	MW (FINO) Var 1, Var 4, Var 7	MW (FINO) Var 2, Var 5, Var 8	MW (FINO) Var 3, Var 6, Var 9
Id1	15,473	25,411	35,348
Id2	15,027	24,793	35,112
Id3	15,460	24,981	34,920
Id4	16,205	25,906	36,212
Id5	19,064	24,362	34,513
Id6	15,877	25,493	36,218
Id7	16,280	25,848	35,647
Id8	15,951	25,845	35,910
MW	16,167	25,330	35,485
S	1,243	0,566	0,620

Tabelle 5.5-1

Statistische Kennwerte der Stickstoffmonoxidkonzentration in der Einatemluft (FINO [ppm]), versuchsbezogen, 9 Variationen (V1 – V9 zusammengefasst sind jeweils die drei Versuche gleicher inspiratorischer NO-Konzentrationen), Anzahl der Probanden n = 8, jeweils 3 Messwiederholungen, aus den 3 gemessenen NO-Werten ist personenbezogen der Mittelwert in die Berechnung eingegangen

6 Diskussion

Die Messung der Lungendiffusionskapazität ist eine etablierte klinische Untersuchung bei zahlreichen pulmonalen Erkrankungen zur Bestimmung des Gasaustausches. Dennoch ist das aktuell anerkannte Messverfahren mit Kohlenmonoxid als Testgas nicht frei von Nachteilen und einige Studien in der jüngsten Vergangenheit haben sich mit der Optimierung dieses wichtigen Verfahrens beschäftigt. Das Ziel dieser Arbeit ist es durch die Verkürzung der aktuellen Atemanhaltezeit eine verbesserte Nutzerfreundlichkeit zu erreichen und mit Auswechseln des Gases Kohlenmonoxid durch Stickstoffmonoxid sowohl die Aussagefähigkeit des Verfahrens zu erhöhen als auch die Toxizität für den Probanden zu minimieren. Der Einsatz des Messverfahrens der Resonanzabsorptionsfotometrie zum Nachweis von Stickstoffmonoxid ermöglicht durch die niedrige Nachweisgrenze die Verwendung sehr geringer Mengen des neuen Testgases und erweist sich durch seine einfache Einsetzbarkeit am Untersuchungsort als äußerst praktikabel. In der vorliegenden Arbeit wurde ein solches Resonanzabsorptionsfotometer, LIMAS, in einem handelsüblichen Masterscreen PFT zur Diffusionskapazitätsmessung integriert.

Es wurden insgesamt zwei Versuchsreihen zur Messung der Lungendiffusionskapazität geplant. Die erste wurde nach dem aktuellen Standard mit Kohlenmonoxid und die zweite mit dem neuen Testgas Stickstoffmonoxid durchgeführt. In der ersten Reihe wurden für jeden Probanden fünf verschiedene Atemanhaltezeiten (TA, 2 s, 4 s, 6 s, 8s, und 10s) gewählt. Angefangen wurde mit jeweils drei Versuchen der kürzesten Atemanhaltezeit bis hin zu der Atemanhaltezeit von zehn Sekunden. Anschließend wurde mit jeweils zwei Versuchen pro TA in umgekehrter Reihenfolge fortgefahren. Am Ende hatte jeder Teilnehmer 25 Single-Breath Versuche mit dem Testgas Kohlenmonoxid durchlaufen. In der zweiten Reihe mit Stickstoffmonoxid wurde die Anzahl der unterschiedlichen Atemanhaltezeiten auf drei (vier, sechs und acht Sekunden) reduziert, diese jedoch mit drei verschiedenen Stickstoffmonoxid-Konzentrationen (15 ppm, 25 ppm und 35 ppm) durchlaufen woraus sich neun unterschiedliche Variationen ergeben. Von den neun Variationen führte jeder Teilnehmer drei Wiederholungen aus, sodass er am Ende 27 Versuche mit dem Testgas Stickstoffmonoxid durchlaufen hatte.

6.1 Einfluss der Variation der TA auf die Messergebnisse mit Kohlenmonoxid

Die bereits in Kapitel 2.10 erläuterte Formel zur Berechnung der Lungendiffusionskapazität mit Kohlenmonoxid nach Cotes (1993) scheint den Ergebnisse zufolge von vier Faktoren, die sich durch eine Verkürzung der Atemanhaltezeit verändern, abhängig zu sein.

$$DLCO = VA \cdot 60 / TA \cdot \text{LOG} ([FICO \cdot FAHe] / [FACO \cdot FIHe]) \cdot 0,389 \cdot 2,3$$

Sowohl das FACO als auch das FAHe gehen als größer, das VA als geringer ermittelter Wert mit in die Berechnung ein und die verkürzte TA verkleinert sich in der Formel entsprechend. Diese Veränderungen müssen also bei einer Verkürzung der Atemanhaltezeit für das Messmanöver bei der Berechnung der Diffusionskapazität beachtet werden.

6.1.1 Veränderung der FACO durch Variation der TA bei der Messung mit Kohlenmonoxid

Die Variation der Atemanhaltezeit (TA) ergibt bei Betrachtung der exhalativen, d.h. alveolären Kohlenmonoxid-Konzentration (FACO) eine Zunahme bei Verkürzung der Zeiten. Befanden sich in der Ausatemluft nach einer TA von zehn Sekunden nur noch 37,6 % des inhaliierten Kohlenmonoxids, so waren es nach einer TA von zwei Sekunden fast 60 %. Das Testgas Kohlendioxid scheint sich bei kürzeren Atemanhaltezeiten weniger gut in das nicht mobilisierbare Residualvolumen (RV) zu verteilen und es verbleibt mehr Kohlenmonoxid im mobilisierbaren Lungenvolumen (inspiratorische Vitalkapazität, VC_{in}). Zusätzlich verringert sich die Zeit, die dem Gas zur Diffusion über die Alveolarmembran zur Verfügung steht, was zu einem weiteren Anstieg der Kohlenmonoxid-Konzentration in der expiratorischen Atemluft führen könnte. Es geht bei kurzen Atemanhaltezeiten also eine falsch hohe expiratorisch gemessene Konzentration (FACO) des Testgases in die Berechnung der Lungendiffusionskapazität ein.

6.1.2 Veränderung der FAHe und des VA durch Variation der TA bei der Messung mit Kohlenmonoxid

Für die Berechnung der Lungendiffusionskapazität nach der Formel von Cotes (1993) wird das gemessene alveoläre Volumen (VA) des jeweiligen Versuchs eingesetzt. Es ergaben sich für jeden Teilnehmer der DLCO Messreihe insgesamt 25 VA-Werte, jeweils 5 Versuche pro Atemanhaltezeit (TA) bei 5 verschiedenen Zeiten. Je TA wurden personenbezogene Mittelwerte berechnet und verglichen. Es zeigt sich ein Abfall der VA von 5,63 l bei einer TA von zehn Sekunden bis 5,43 l bei einer TA von zwei Sekunden, was einer Reduktion von 3,66 % entspricht. Bei dem Vergleich der TA's von acht und vier Sekunden fiel ein Abfall von 2,53 % auf. Ursächlich hierfür ist an erster Stelle die veränderte expiratorische Helium-Konzentration (FAHe) zu nennen. Kurze Atemanhaltezeiten (TA's) reichen, wie bereits für das Testgas Kohlenmonoxid geschildert nicht für eine ausreichende, das heißt homogene Verteilung des Gases Helium in das nicht mobilisierbare Residualvolumen (RV) aus. Am Ende des Atemanhaltemanövers ist in dem mit der Inspirationsluft gefüllten mobilisierbaren Lungenvolumen, der inspiratorischen Vitalkapazität (VC_{in}), immer noch eine höhere Konzentration des Gases als im Residualvolumen vorhanden. Eine etwaige stärkere Diffusion über die Alveolarmembran bei längeren Zeiten kann für das inerte, d.h. in diesem Fall nicht diffusible Gases Helium als Ursache ausgeschlossen werden. Die in der Ausatemluft höhere Konzentration (FAHe) hat nun direkte Auswirkung auf die Berechnung des alveolären Volumens:

$$VA = (VC_{in} - VD) \cdot (FI_{He} / FA_{He})$$

Der Quotient FI_{He}/FA_{He} verkleinert sich aufgrund des höheren FAHe und die VA nimmt als Produkt ab.

Ein Trainingseffekt der Probanden kann für die Vergrößerung des VA praktisch ausgeschlossen werden. Es zeigt sich bei einem Vergleich des ersten Durchlaufs aller Atemanhaltezeiten in absteigender Reihenfolge (die ersten insgesamt 15 Versuche) zum zweiten Durchlauf in aufsteigender (insg. 10 Versuche) keine Veränderung in der VA wie es bei einem Trainingseffekt auftreten müsste. Die ersten Versuche ergeben mit einem mittleren alveolären Volumen von 5,26 l im Vergleich zu den letzten Versuchen mit 5,25 l keinen signifikanten Unterschied.

6.1.3 Einfluss der Variation der TA auf das Ergebnis der DLCO

Insgesamt zeigt sich bei den Messungen mit dem Testgas Kohlenmonoxid ein Mittelwert aller Lungendiffusionskapazitätsergebnisse von 9,67 mmol/min/kPa mit einer eindeutigen Tendenz der Zunahme der DLCO bei kürzeren Atemanhaltezeiten. Hierbei fallen zuerst nur leicht erhöhte DLCO-Werte durch die Verkürzung der TA auf. Sie steigt im Mittel um 4,5 % bei einer TA von acht Sekunden im Vergleich zu zehn Sekunden, um 9,7 % bei sechs Sekunden und um 14,8 % bei vier Sekunden. Bei der weiteren Reduktion auf zwei Sekunden ergibt sich die stärkste Zunahme von im Mittel 33,3 %. Diese große Veränderung bei der kürzesten Atemanhaltezeit sowie die hier am größten aufgetretenen Standardabweichungen der einzelnen Probanden lassen weitere Versuche mit einer Reduzierung der TA auf unter zwei Sekunden als fraglich erscheinen.

Des Weiteren fällt eine Veränderung der DLCO Werte über den zeitlichen Verlauf der Untersuchung auf. So gibt es einen signifikanten Anstieg der DLCO Werte im Vergleich der ersten 15 Versuche mit den letzten 10 Versuchen von 6,107 %. Ein Trainingseffekt im Sinne einer besseren Ausführung des Single-Breath Manövers durch den Probanden kann durch eine nicht signifikante Veränderung der alveolären Volumina im Studienverlauf ausgeschlossen werden. Ebenso ist kein signifikanter Unterschied in den expiratorischen Helium-Konzentrationen im Sinne einer Kommulation im Residualvolumen im Verlauf der Versuchsreihe mit Kohlenmonoxid zu finden. Anders sieht es bei den expiratorischen Kohlenmonoxid-Konzentrationen aus. Eine artifizielle Erhöhung des COHb-Wertes durch die Diffusion von Kohlenmonoxid in das Blut könnte die Ergebnisse der DLCO beeinträchtigen. Ein mittlerer Anstieg der exhalativen Kohlenmonoxid-Konzentration (FACO) im Verlauf der vorliegenden Studie von 4,328 % im Vergleich der ersten 15 Versuche mit den letzten 10 Versuchen zeigt dieses Phänomen auf und ist im Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben signifikant. Eine Einflussnahme der diesem Phänomen eventuell zu Grunde liegenden erhöhten COHb-Werte auf die DLCO kann nicht ausgeschlossen werden und sollte weiter untersucht werden.

Bauer et al. haben 2007 einen solchen Einfluss auf die Ergebnisse der Messung der Lungendiffusionskapazität von Kohlenmonoxid (DLCO) durch die Versuche selbst beschrieben. Die CoHb-Konzentrationen stiegen bereits nach dreimaliger Single-Breath Messung durchschnittlich um fast das Dreifache der Ausgangswerte an.

Diese Beobachtung unterstreicht die notwendigen Bemühungen die Atemanhaltezeit möglichst kurz zu halten, die Testgaskonzentration sehr niedrig zu wählen und den Austausch des Gases Kohlenmonoxid zu erwägen.

6.2 Einfluss der Variation der TA auf die Messergebnisse mit Stickstoffmonoxid

Es scheint aufgrund dieser gerade geschilderten Ergebnisse der Messreihe mit Kohlenmonoxid sinnvoll, die minimale von der ATS (American Thoracic Society, 1995) für eine Messung der Lungendiffusionskapazität mittels Kohlenmonoxid geforderte totale Atemanhaltezeit (TA) von acht Sekunden mit TA's von sechs und insbesondere vier Sekunden zu vergleichen. Eine weitere Verkürzung wäre aufgrund der schnellen Diffusion des Testgases Stickstoffmonoxid zwar theoretisch möglich, eine vernünftige Diffusion zwischen Vitalkapazität und Residualvolumen aber für Helium, wie gezeigt, nicht gegeben. Fehler sowohl in der Berechnung der Lungenvolumina und als auch daraus folgende Ungenauigkeiten in den Werten der Lungendiffusionskapazität wären die Konsequenz.

Eine zu lange Atemanhaltezeit würde zu einer Verringerung der expiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration (FANO) bis an die Grenzen der Nachweismethoden führen und somit Ungenauigkeiten in der weiteren Berechnung mit sich bringen, dem nur mit einer nicht erwünschten Erhöhung der inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration entgegen zu wirken wäre.

Auch bei der Variation der Atemanhaltezeit in der Versuchsreihe mit Stickstoffmonoxid zeigen sich Veränderungen in vier Variablen der Formel zur Berechnung der Lungendiffusionskapazität.

$$DLNO = VA \cdot 60 / TA \cdot \text{LOG} ([FINO \cdot FAHe] / [FANO \cdot FIHe]) \cdot 0,389 \cdot 2,3$$

Das VA geht als kleinerer Wert, die TA als kürzere (kleinere) Zeit und das FAHe sowie das FACO als größeres Volumen in die Formel zu Berechnung der DLNO ein.

6.2.1 Veränderung des FAHE und des VA durch Variation der TA und der FINO bei der Messung mit Stickstoffmonoxid

Auch das bei der Messung der Stickstoffmonoxid-Lungendiffusionskapazität (DLNO) bestimmte alveoläre Volumen (VA) ist Veränderungen durch die Verkürzung der Atemanhaltezeit (TA) unterworfen. Sowohl eine verminderte TA, als auch eine Verringerung der inhalativen Stickstoffmonoxid-Konzentration (FINO) bringt erniedrigte alveoläre Volumina zum Vorschein. Hierbei gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Veränderungen der VA's bei der Messung der DLCO und der DLNO. Eine Verkürzung der Atemanhaltezeit von acht auf vier Sekunden ergibt bei der Messung mit Stickstoffmonoxid eine Reduktion der VA's von im Mittel 2,57 %, bei der Messung mit Kohlenmonoxid von im Mittel 2,53 %. Die Auswahl des Testgases hat demnach keinen Einfluss auf die Bestimmung des alveolären Volumens.

Eine Vergrößerung der VA's im Verlauf der Versuchsreihe durch ein Training des Probanden wurde bereits bei der Untersuchung des VA bei der Bestimmung der DLCO ausgeschlossen. Ein unvollständiger Konzentrationsausgleich des Heliums zwischen der mit Inspirationsluft gefüllte Vitalkapazität (VC) und dem Residualvolumen (RV) und dem dadurch steigenden FAHe erklärt demnach auch hier die steigenden VA's bei Verkürzungen der Atemanhaltezeit. Die gleiche Erklärung des mangelnden Konzentrationsausgleiches liegt auch dem sinkenden FINO/FANO Verhältnis zu Grunde. Die Verkürzung der Zeit für die Diffusion über die Alveolarmembran spielt beim Stickstoffmonoxid im Gegensatz zum Kohlenmonoxid wegen der geschilderten extrem hohen Affinität des Stickstoffmonoxids zum Hämoglobin für den Anstieg der FANO keine Rolle.

Ob sich der Trend der ebenfalls größeren VA's bei höheren inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentrationen bestätigt (höhere MW aller VA's bei FINO 15 ppm im Vergleich zu 25 ppm von 3,41 %), müsste durch weitere Untersuchungen mit größeren Probandenzahlen aufgezeigt werden.

Eine durch Stickstoffmonoxid induzierte Bronchodilatation wurde schon häufig beschrieben und könnte damit theoretisch der Grund eines zu groß gemessenen alveolären Volumens bei steigender Stickstoffmonoxid-Konzentration sein. Högman et al. fanden 1993 eine schwache, aber signifikante bronchodilatatorische Wirkung des NOs bei Asthmatikern nach 10 minütigen Rebreathing von 80 ppm Stickstoffmonoxid. Roger et. al (1996) zeigten jedoch, dass bei Rebreathing-Versuchen von nur 40 ppm für 20 Minuten keine klinisch relevante

Bronchodilatation auftritt. Dass also ein bronchodilatatorischer Effekt zu einer objektiv messbaren Vergrößerung des alveolären Volumens durch die in dieser Arbeit sehr niedrigen Stickstoffmonoxid-Konzentrationen (Max. 35,5 ppm) im Sinlge-Breath-Versuch führt kann demnach ausgeschlossen werden. Auch Meyer (1990) und Heller et al. (1997) zeigten bereits, dass die Messung der Diffusionskapazität nicht durch die Anwesenheit von Stickstoffmonoxid und damit auch nicht durch eine Stickstoffmonoxid vermittelten Bronchodilatation beeinflusst wird.

6.2.2 Einfluss der Variation der TA und der FINO auf das Ergebnis der DLNO

Es lässt sich bei allen drei verschiedenen inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentrationen (FINO) ein ähnlicher Trend erkennen: Bei gleicher FINO führt die Verkürzung der Atemanhaltezeit wie erwartet auch hier zu einer Erhöhung der DLNO. Auch bei der Zusammenfassung aller Versuche unterschiedlicher Konzentration zeigt sich dieser Effekt. Die mittlere DLNO aller Probanden aller Versuche mit einer TA von acht Sekunden liegt bei 48,73 mmol/min/kPa. Die Reduktion der TA auf sechs Sekunden ergibt einen Anstieg der mittleren DLNO um 5,49 % (51,4 mmol/min/kPa) und bei Reduktion auf vier Sekunden um 8,25 % (52,75 mmol/min/kPa).

Die Variation der Konzentration des inhalativen Stickstoffmonoxids bringt ebenfalls veränderte DLNO-Ergebnisse mit sich. Verringerte sich die mittlere DLNO bei der Reduktion der FINO von 35 ppm (51,7 mmol/min/kPa) auf 25 ppm (51,6 mmol/min/kPa) mit 0,21 % nur unmerklich, ergibt sich bei weiterer Reduktion auf 15 ppm (49,6 mmol/min/kPa) mit einem Abfall von 4,2 % eine größere Differenz. Nach den vorliegenden Ergebnissen scheint die Variation zwischen einer inhalativen Stickstoffmonoxid-Konzentration von 25 ppm und 35 ppm keinen Unterschied auf das Ergebnis der Diffusionskapazität (DL) zu haben. Daher würde es sich empfehlen die geringere und damit potentiell weniger toxische Konzentration von 25 ppm anzuwenden. Eine weitere Reduktion der Testgaskonzentration bringt sowohl eine Vergrößerung der DL um gut 4 % als auch eine größere Streuung der Ergebnisse mit sich und scheint sich somit als weniger geeignet zu erweisen.

6.3 Vergleich der Versuchsreihen mit Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid

Wie erwartet verändert sich durch die Variation der Atemanhaltezeit sowohl das Verhältnis $FACO/FICO$ als auch das Verhältnis $FANO/FINO$. Dass sich der Quotient $FANO/FINO$ im Vergleich der verschiedenen TA's von vier Sekunden mit 15,2 % zu acht Sekunden mit nur noch 5,7 % fast drittelt und im Gegensatz hierzu der Quotient $FACO/FICO$ bei der Veränderung der TA von vier auf acht Sekunden nur von 53 % auf 41,4 % sinkt, unterstreicht die wesentlich bessere Diffusionsqualität des Stickstoffmonoxids gegenüber Kohlenmonoxid.

Vergleicht man die Verhältnisse der expiratorischen (FA_{He}) zur inspiratorischen Heliumkonzentration (FI_{He}) zwischen den beiden Versuchsreihen der unterschiedlicher Testgase, fällt eine stärkere Zunahme des Quotienten durch Verkürzung der TA von acht auf vier Sekunden bei der Messung mit Stickstoffmonoxid auf. Der Quotient steigt hier von 78,51 % um fast 2 Prozentpunkte auf 80,45 %. Bei der Messung mit Kohlenmonoxid sind es nur 1,3 Prozentpunkte bei einer Zunahme von 78,51 % auf 79,82 %. Es scheint also zumindest bei den Versuchen mit einer Atemanhaltezeit von vier Sekunden bei der Messreihe mit Stickstoffmonoxid entweder zu einer schlechteren Durchmischung der Inspirationsluft mit dem Residualvolumen (RV) gekommen zu sein oder tatsächlich ein im Mittel kleineres Verhältnis des Residualvolumens zur inspiratorischen Vitalkapazität (VC_{in}) vorgelegen zu haben.

Entsprechende Auswirkung hat dieser Effekt des größer gemessenen expiratorischen Heliums auf die errechneten alveolären Volumina (VA). Das VA verringert sich durch Verkürzung der TA von acht auf vier Sekunden bei der Messung der DLCO von 5,59 l um 2,5 % (141 ml) auf 5,45 l und bei der Messung der DLNO von 6,6 l auf um 3,41 % (225 ml) auf 6,38 l.

Der Vergleich der Ergebnisse der Lungendiffusionskapazitäten für Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid offenbart große Ähnlichkeiten. Zwar sind die absoluten Werte für die beiden verschiedenen Gase erwartungsgemäß, da die Affinität des NOs zum Hämoglobin so viel höher als die des COs, stark unterschiedlich, allerdings sind die Veränderung durch die Reduktion der Atemanhaltezeit im Verhältnis nahezu identisch. Die mittlere errechnete DLCO verringert sich bei der Verkürzung der Atemanhaltezeit von acht auf sechs Sekunden um 4,84 % und auf vier Sekunden um 8,55 %. Die DLNO Veränderungen belaufen sich bei Variation von acht auf sechs Sekunden auf 5,49 % und auf vier Sekunden auf 8,25 %. Diese Zahlen lassen bereits einen ähnlichen Verlauf erahnen. Sieht man sich das Verhältnis der DLNO

zur DLCO an, steht einer mittleren DLCO bei acht Sekunden von 9,05 mmol/min/kPa eine DLNO von 48,73 mmol/min/kPa gegenüber. Das entspräche einem Umrechnungsfaktor von 5,39. Bei einer Atemanhaltezeit von vier Sekunden beträgt die mittlere DLCO 9,82 mmol/min/kPa und die DLNO 52,74 mmol/min/kPa, was einen Umrechnungsfaktor von 5,37 ergibt. Die errechneten DLCO-Werte und die errechneten DLNO-Werte scheinen also eine starke positive lineare Korrelation zueinander zu besitzen.

6.4 Abschätzung der Beziehung der DLCO zur DLNO

Der Vergleich der Diffusionskapazitäten der beiden Gase Kohlenmonoxid und Stickstoffmonoxid erbrachte in der vorliegenden Arbeit einen linearen Umrechnungsfaktor von im Mittel 5,38. Dieser Faktor scheint nahezu unabhängig von der Atemanhaltezeit zu sein.

In einigen anderen Studien wurden ähnliche Ergebnisse ermittelt. Zavorsky et al. beschrieben 2004 in seiner Studie eine lineare Beziehung zwischen DLNO und der DLCO mit dem Faktor 4,47. Er untersuchte mittels Single-Breath Manöver bei einer Atemanhaltezeit von vier Sekunden den Zusammenhang einer körperlichen Belastung und der Lungendiffusionskapazität. Guenard et al. (1987) errechneten einen DLNO/DLCO Quotienten von 5,26 bei einer TA von drei Sekunden und einer inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration von 8 ppm. Manier fokussierte sich 1991 auf den Membrananteil (DM) der DLCO bei Marathonläufern. Untersuchte aber gleichzeitig den Unterschied der DLNO und der DLCO bei einer Atemanhaltezeit von drei Sekunden und ermittelte einen Quotienten von 4,47. Tamhane et al. (2001) beschrieb ein DLNO/DLCO Verhältnis von 3,98 und Perillo et al. (2001) verglichen die DLNO-Werte mittels Single-Breath und Rebreathing mit der standardisierten DLCO-Methode und kamen auf eine Verhältnis von 4,7.

Der in dieser Arbeit berechnete Quotient von 5,37 liegt im Vergleich zu den aufgeführten Studien zwar im oberer Bereich der ermittelten Werte, zeigt aber dennoch, dass die hier gewählte Methode der Messung der DLNO bei einer Atemanhaltezeit von vier Sekunden und dem Einsatz eines Resonanzabsorptionsfotometers plausible und reproduzierbare Werte liefert.

6.5 Potenzielle Nebenwirkungen von Kohlenmonoxid

Das meist etablierte Verfahren zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität arbeitet noch immer mit dem in zumindest hohen Dosen erheblich toxischen Gas (Dolan MC 1985) Kohlenmonoxid. Symptome einer Kohlenmonoxid-Vergiftung fangen bei kaum messbarer Visusveränderung und Unwohlsein an und können bis zum Tod reichen. In den USA ist die Kohlenmonoxid-Intoxikation noch immer die Hauptursache für Todesfälle durch Vergiftungen und auch in Deutschland liegt die Mortalität der im Krankenhaus aufgenommenen Patienten mit Kohlenmonoxidvergiftung bei 4 % (Welslau et al. 2004). Die Symptomatik der Intoxikation beruht im Wesentlichen auf einer entstehenden Hypoxie, da das mit Kohlenmonoxid beladene Hämoglobin (Carboxyhämoglobin, COHb) keinen Sauerstoff transportieren kann. Im weiteren Verlauf setzen Kompensationsmechanismen wie eine erhöhte Katecholamin- und Kortisolproduktion ein (Sylvester et al. 1979). Ob daneben eine intrazelluläre Bindung oder der metabolische Effekt eine weitere Rolle spielen, ist derzeit noch ungeklärt (Welslau et al. 2004). Eine Auflistung möglicher Symptome einer Kohlenmonoxid-Intoxikation beinhaltet neben dem bereits erwähnten anfänglichen Unwohlsein, starke Kopfschmerzen, Schwindel, im weiteren Verlauf Bewusstseinschwund und Kreislaufkollaps und kann bei COHb-Anteilen von über 50 % zum Tode führen. Hierbei ist zu bedenken, dass die meisten Patienten, die einer Diagnostik zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität bedürfen und somit innerhalb der Messung eine Kohlenmonoxidaufnahme erfahren, keinesfalls junge gesunde, sondern vielmehr pulmonal erkrankte Menschen sind. Bei diesem Patientenkontext ist mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von weiteren Co-Morbiditäten auszugehen und entsprechend früher können Vergiftungssymptome einer Carboxyhämoglobinämie zum Vorschein treten.

Pathologisch erhöhte Carboxyhämoglobin-Werte finden sich bei Rauchern oder Patienten, die starker Umweltverschmutzung ausgesetzt sind. Smith und Guy stellten eine expiratorische Kohlenmonoxid-Konzentration mit Maximalwerten von bis zu 70 ppm 20 Minuten nach Zigarettenkonsum fest und Erhöhungen des Carboxyhämoglobins auf 10 % im Gegensatz zu physiologischen Werten von 0,5 – 1 % (Smith CJ and Guy TD 1998). Viegi et al. (1993) haben niedrigere Werte der Lungendiffusionskapazität bei Rauchern festgestellt. Eine Verfälschung durch einen Preload des Probanden mit Kohlenmonoxid scheint folglich möglich zu sein. Daher haben einige Studien den COHb-Wert der Probanden vor der ersten Messung bestimmt und entsprechende Grenzwerte als Ausschlusskriterien festgelegt (Coburn et al. 1965). In der vorliegenden Studie wurde auf diese Messung verzichtet, da im Probandenkollektiv

weder aktive noch ehemalige Raucher waren und somit eine Beeinflussung der Messergebnisse durch eine erhöhte Carboxyhämoglobin-Konzentration der Probanden als sehr unwahrscheinlich angesehen werden kann.

Auch eine Steigerung des endogenen Kohlenmonoxids kann bei den vorliegenden, anamnestisch gesunden Probanden praktisch ausgeschlossen werden. Der physiologische COHb-Wert durch endogene Produktion von Kohlenmonoxid liegt im Bereich von 0,5 %. Er resultiert aus dem Metabolismus von Hämoglobin zu Eisen und Biliverdin, katalysiert durch die Hämoxygenase (Coburn et al. 1963). Coburn et al. fanden daneben 1966 bei Patienten mit hämolytischer Anämie eine Steigerung der physiologischen, endogenen Kohlenmonoxidproduktion von 0,4 ml/h (18 μ mol/h) auf immerhin 3,6 ml/h (143 μ mol/h), sodass bei Patienten mit einer solchen oder ähnlichen Erkrankungen eine COHb Kontrolle vor Messung der Lungendiffusionskapazität mit Kohlenmonoxid zur Vermeidung von Fehlinterpretationen der Ergebnisse durchaus sinnvoll sein kann. Sämtliche Anamnesen der teilgenommenen Probanden waren bezüglich chronischer Erkrankungen, wie beispielsweise einem erhöhten Hämoglobinumsatz, bzw. Hinweise auf ähnliche Erkrankungen leer.

Des Weiteren scheint die Carboxyhämoglobin-Konzentration (COHb) durch die Messung der Lungendiffusionskapazität mit Kohlenmonoxid selbst erhöht zu werden. Sie könnte dadurch Einfluss auf die Ergebnisse nehmen oder in Bereiche gelangen, in denen erste Symptome einer Kohlenmonoxid-Intoxikation auftreten können. In der vorliegenden ersten Messreihe fiel eine Erhöhung der expiratorischen Kohlenmonoxid-Konzentrationen (FACO) im Verlauf der Versuchsreihe je Teilnehmer auf. Es konnten Steigerungen der FACO von durchschnittlich 4,3 %, bei Spitzenwerten von 8,9 % gemessen werden. Auch andere Autoren haben ähnliche Beobachtungen bei Messungen der Lungendiffusionskapazität mit Kohlenmonoxid (DLCO) machen können. Bauer et al. fand nach nur dreimaliger Messung der DLCO eine durchschnittliche Erhöhung des COHb-Wertes von 0,81 % auf 2,18 % (Bauer et al. 2007). Anreicherungen des Kohlenmonoxids im Blut durch Messmanöver zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität in den aufgeführten Dimensionen führen bei gesunden Probanden höchst wahrscheinlich zu keinerlei Problemen. Vorerkrankte Patienten oder Patienten mit einem bereits vor der Messung pathologisch erhöhtem COHb könnten jedoch schneller Werte erreichen, bei denen Symptome einer Kohlenmonoxid-Intoxikation auftreten und dem Patienten eventuell Schaden zufügen. Ob diese Erhöhung des COHbs einen relevanten Einfluss auf das

Ergebnis der DLCO hat, müssten weitere Versuche an einem sinnvoll gewählten, größeren Kollektiv zeigen.

6.6 Stickstoffmonoxid

Bei der Stickstoffmonoxid-Lungendiffusionsmessung spielt endogen gebildetes Stickstoffmonoxid oder eine bereits vorhandene erhöhte Stickstoffmonoxid-Konzentration im Blut keine Rolle. Da die Bindungsaffinität des Stickstoffmonoxids zum Hämoglobin extrem hoch ist, entsteht keine signifikante Erhöhung des Stickstoffmonoxidpartialdrucks im Blut, welcher die Messung beeinflussen könnte. Dagegen könnte endogen gebildetes Stickstoffmonoxid, welches in der Ausatemluft der Probanden messbar ist, die Ergebnisse verfälschen. Der Quotient aus FINO/FANO würde sinken und eine geringere Diffusionskapazität wäre das Resultat. Bei gesunden Personen fanden Kharitonov et al. eine mittlere FENO (FENO = fraction of exhaled nitric oxide; entspricht dem FANO in dieser Arbeit) von 16,3 ppb. Bei Asthmatikern betrug sie 32,3 ppb (Kharitonov et al. 2003). Stickstoffmonoxid dient physiologisch als Neurotransmitter, als Mediator bei Entzündungsreaktionen und als Vasodilatator.

Da die Konzentration spontan exhalierendem Stickstoffmonoxid von 16,3 ppb gesunden Probanden erstens unterhalb der Nachweisgrenze (160 ppb) des in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Verfahrens liegt und zweitens die DLNO lediglich im Promillebereich verringern würde, wurde das physiologisch exhalierte, alveoläre Stickstoffmonoxid der Probanden in der vorliegenden Untersuchung vernachlässigt und nicht separat bestimmt.

Weiterhin erhöhte Werte von spontan exhalierendem Stickstoffmonoxid findet man sowohl bei einem akuten respiratorischen Infekt als auch bei Atopikern, außerdem kommt Stickstoffmonoxid physiologisch in den Nasennebenhöhlen vor. Dort ist es, durch seine Wirkung als Radikal, ein Teil der physiologischen Schutzbarriere der Schleimhäute. Der Messung der FENO kommt steigende Bedeutung in der klinischen Pneumologie bei der Einschätzung von Atemwegsentzündung zu. Stickstoffmonoxid wird aus der Aminosäure L-Arginin durch drei Isoformen der Stickstoffmonoxid-Synthase synthetisiert (neuronale, induzierbare und endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase). Die induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase ist für den weitaus größten Teil des FENO verantwortlich (Holz et al. 2007). Diese Stickstoff-

monoxid-Synthase wird hauptsächlich in den Epithelzellen der Atemwege exprimiert und ist z.B. beim Asthma bronchiale deutlich aufreguliert (Hamid et al. 1993, Redington et al. 2001).

6.6.1 Potenzielle Nebenwirkungen von inhalativem Stickstoffmonoxid

Bei allen Vorteilen die Stickstoffmonoxid bei der Messung der Lungendiffusionskapazität im Vergleich zu Kohlenmonoxid aufzuweisen scheint, ist auch dieses nicht völlig frei von potenziellen Nebenwirkungen, deren Auftreten durch den bedachten Einsatz des Stickstoffmonoxids verhindert werden sollte. Eine möglichst geringe Konzentration und eine kurze Exposition sind Voraussetzung für eine nebenwirkungsarme bzw. -freie Anwendung. Die in dieser Arbeit maximal gewählte inhalative Stickstoffmonoxid-Konzentration von 35 ppm und die kurzen Atemanhaltezeiten sollten diese Bedingungen erfüllen.

Die Entdeckung, dass Stickstoffmonoxid und der EDRF (endothelium derived relaxing factor) ein und dieselbe Substanz sind (Furchgott RF 1988), führte in der Folge schnell zum Wirkungsverständnis der klinisch häufig verwendeten Nitrovasodilatoren. Im weiteren Verlauf konnte gezeigt werden, dass gasförmiges, inhalativ verabreichtes Stickstoffmonoxid (iNO) ebenfalls vasodilatierende Eigenschaften besitzt. Higenbottam zeigte erstmals, dass iNO den pulmonalen Gefäßwiderstand bei Patienten mit pulmonalem Hypertonus und bei der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion zu senken vermag (Frostell C et al. 1991, Higenbottom TW et al. 1988). Inzwischen ist ein Hauptanwendungsgebiet des inhalativen Stickstoffmonoxids (iNO) die Behandlung des akuten Lungenversagens ARDS (acute respiratory distress syndrom, Lohbrunner H et al. 2004).

In Studien zur therapeutischen Anwendung von iNO ist aber auch immer wieder auf die möglichen Nebenwirkungen des Gases hingewiesen worden. Innerhalb der Erythrozyten wird Stickstoffmonoxid unmittelbar an Hämoglobin gebunden und bildet Nitrosylhämoglobin ($\text{Hb} + \text{NO} \leftrightarrow \text{NOHb}$). Hohe Konzentrationen inhalierten Stickstoffmonoxids können durch Oxidation von NOHb zu einer Erhöhung der Methämoglobinkonzentration (MetHb; Ferrohämoglobin, HbFe^{3+}) im Blut führen ($\text{NOHb} + \text{O}_2 \leftrightarrow \text{HbO}_2 + \text{NO} \leftrightarrow \text{HbFe}^{3+} + \text{NO}_3^-$). Dabei ändert sich die Wertigkeit des Eisens im Zentrum des Hämoglobins, das heißt aus Fe^{2+} entsteht durch Elektronenabgabe Fe^{3+} (Stamler JS et al. 1992). Methämoglobin wird durch langsam ablaufende endogene Prozesse (NADH – Diaphorase) abgebaut und in Hämoglobin zurück-

gewandelt. Das oxidierte Hämoglobin (HbFe^{3+}) kann genauso wie das Carboxyhämoglobin (COHb) keinen Sauerstoff transportieren und durch Verdrängung des oxygenierten Hämoglobins sowohl quantitativ als auch qualitativ ähnliche Symptome wie bei der Kohlenmonoxid-Intoxikation erzeugen. Young et al (1994) beschrieben bei einer dreistündigen Inhalation von 125 ppm Stickstoffmonoxid lediglich einen Anstieg des MetHbs auf 3,75 % und Frostell et al. (1991) blieben bei der Applikation von bis 40 ppm mit Maximalwerten bis 3 % ebenfalls unterhalb von gesundheitsbedenklichen Werten.

Die maximale inspiratorische Konzentration von Stickstoffmonoxid von im Mittel nur 35,48 ppm (S: 0,6 ppm) bei dreifacher Wiederholung für jeweils vier, sechs und acht Sekunden lag weit unter den Konzentrationen und der Expositionsdauer der aufgeführten Studien, sodass eine signifikante Steigerung der MetHb Konzentration in der vorliegenden Arbeit nicht zu erwarten war und ein Monitoring dieser nicht erfolgte.

Eine weitere wichtige Nebenwirkung von inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) ist seine Reaktion mit Sauerstoff (O_2) zu Stickstoffdioxid (NO_2 , Stamler JS et al. 1992). Diese Reaktion ist sowohl abhängig von der Konzentration des Stickstoffmonoxids als auch von der des Sauerstoffs (Austin 1967).

Anhand unserer Vorerfahrungen ist bekannt, dass innerhalb von 5 Minuten ca. 3 % einer Konzentration von 20 ppm Stickstoffmonoxid (bei einer O_2 -Konzentration im Gasgemisch von 20 % oder 25 % von 100 ppm NO) oxidiert werden. In dieser Studie sollten 15 - 35 ppm Stickstoffmonoxid inhaliert werden. Um oben genannte Oxidation zu vermeiden wurden die verschiedenen Gase erst unmittelbar vor der Einatmung zusammengeführt. Der Anmischvorgang hierfür dauert maximal 35 Sekunden. In diesem kurzen Zeitraum und mit den in dieser Arbeit niedrig gewählten Stickstoffmonoxid-Konzentrationen ist keine nennenswerte Bildung von Stickstoffdioxid anzunehmen. Daher ist weder eine Beeinflussung der Ergebnisse der Lungendiffusionskapazitätsmessung durch Verlust von Stickstoffmonoxid zu bedenken, noch eine Gefährdung der Probanden durch die Entstehung toxischer Mengen an NO_2 gegeben gewesen (Oda et al. 1975).

Schäden durch NO_2 können eine Erhöhung der Permeabilität der Alveolarmembran und eine gesteigerte Reaktivität des Bronchialsystems sein. Foubert et al. (1992) fanden eine Steigerung der bronchialen Reaktivität bei gesunden Probanden nach Inhalation von 1,5 ppm NO_2 über 3 Stunden. In broncho-alveolärer Lavage wurde eine Erhöhung der Anzahl der Mastzellen als Marker für entzündliche Zellantworten 24h nach NO_2 Exposition von 2,25 ppm (7 mg/m^3) gefunden (Sandstrom T et al. 1991).

Stavert und Lehnert fanden bei einer Probandenexposition von 1500 ppm Stickstoffmonoxid über einen Zeitraum von 15 Minuten keine Hinweise auf das Entstehen von Lungenödemen oder sonstiger histopathologischer Veränderungen des Lungengewebes (Stavert DM and Lehnert BE 1990). Frostell et al. stellten bei Hasen weder eine Zunahme extravaskulärer Lungenflüssigkeit noch histologische Veränderungen bei einer dreistündigen Inhalation von 80 ppm Stickstoffmonoxid fest (Frostell et al. 1991).

Weiterhin ist eine vorübergehende dosisabhängige Hemmung der Thrombozytenfunktion beschrieben worden (Gries A et al. 1997). Diese kam allerdings ausschließlich bei langer therapeutischer Anwendung von iNO vor und sollte im Rahmen der DLNO Messungen mit den extrem kurzen Expositionen von niedrig dosiertem Stickstoffmonoxid keine Rolle spielen.

Zusätzlich zu der in einer Vielzahl von Medikamenten ausgenutzten Wirkung der Vasodilatation führt Stickstoffmonoxid auch zu einer Bronchodilatation (Palmer et al. 1987, Högman et al. 1993). Dass die Messung der Diffusionskapazität nicht von einer Stickstoffmonoxid vermittelten Bronchodilatation beeinflusst wird, zeigten Heller et al. (1997), der keinen Zusammenhang der Ergebnisse der DL mit der An- oder Abwesenheit von 500 ppm Stickstoffmonoxid herausfand. Diese Ergebnisse werden durch Resultate von Meyer (1990), der Rebreathing Versuche an Hunden durchführte, bekräftigt.

Zum Schluss soll noch auf die direkte zytotoxische Wirkung von Stickstoffmonoxid eingegangen werden. Erstens kann Stickstoffmonoxid DNA desaminieren und weist daher ein gewisses mutagenes Potential auf (Nathan C 1992, Benzing A and Geiger K 1994). Zweitens bildet Stickstoffmonoxid mit O₂ Peroxynitrit ($\text{NO} + \text{O}_2 \leftrightarrow \text{ONOO}^-$), ein Oxidanz, das die Lipidperoxidation von Zellmembranen, die Inaktivierung von Natriumkanälen sowie strukturelle Schäden an den Surfactant Proteinen (SP) verursachen kann (Bauer MA et al. 1986, Grant SM and Goa KL 1992). Auch dieser Effekt dürfte bei der vorliegenden Untersuchung keine Rolle gespielt haben, da bei den in-vitro Studien zu diesen Fragen wesentlich höhere Konzentrationen (bis 250 µM) verwendet wurden als in diesen Versuchsreihen (Ignarro LJ et al. 1992).

6.7 Anpassung an den Hämoglobinwert

Eine Beeinflussung der DLCO-Ergebnisse durch einen pathologisch veränderten Hämoglobinwert (Hb) ist lange bekannt. Die American Thoracic Society (ATS, 1995) weist allerdings daraufhin, dass alle Korrekturversuche auf unbewiesenen Annahmen beruhen und sich daher noch keine einheitliche Formel zur Korrektur durchsetzen konnte. Trotzdem empfehlen sie die Korrektur nach Cotes et al. als wünschenswert (Cotes J E et al 1972).

Die Probanden der vorliegenden Studie wiesen anamnestisch und nach orientierender klinischer Untersuchung keinerlei Hinweise für das Vorliegen einer Anämie oder Polyglobulie auf, sodass auf die Bestimmung des Hb verzichtet wurde.

Da die DLNO unabhängig von hämopathologischen Faktoren (Zavorsky et al. 2004) und damit auch vom Hämoglobinwert (van der Lee et al. 2004) ist, erübrigte sich die Fragestellung nach der Bestimmung des Hb in der zweiten Versuchsreihe mit Stickstoffmonoxid.

6.8 Stickstoffmonoxid Messung mittels Resonanzabsorptionsfotometrie

Neben der Chemilumineszenz, der Massenspektroskopie und der Laser-Magnet-Resonanz-Spektroskopie stellt das bei in dieser Arbeit verwendete Verfahren der Resonanzabsorptionsfotometrie eine attraktive Alternative zur Ermittlung der Stickstoffmonoxid-Konzentration dar. Sie erfüllt alle für die tägliche klinische Messung wichtigen Eigenschaften.

Die Resonanzabsorptionsfotometrie weist nur sehr geringe Querempfindlichkeiten zu anderen Gasen, insbesondere zu Wasserdampf (H_2O) und Kohlendioxid (CO_2) auf. Ebenfalls von großer Bedeutung für eine innerklinische Messung ist die sofortige Atemgasanalytik am Ort der Messung, da wie beschrieben Stickstoffmonoxid mit Sauerstoff (O_2) und Wasserdampf (H_2O) schnell Reaktionen eingeht. Ein Sammeln der Gase mit späterer Analyse ist nicht geeignet, das Messverfahren für Stickstoffmonoxid muss daher transportabel sein und eine kurze Messdauer besitzen. Mit dem zur Verfügung stehenden LIMAS lassen sich Diffusionskapazitätsmessungen mit geringer Stickstoffmonoxidbelastung und einer kurzen Atemanhaltezeit und dadurch auch geringerer Expositionszeit realisieren. Die Nachweisgrenze von 160 ppb (Laschinski 2002) erlaubt es eine Stickstoffmonoxid-Konzentration zu verwenden, die sich am ehemaligen MAK-Wert von 25 ppm orientiert.

Die Resonanzabsorptionsfotometrie stellt damit eine sinnvolle Alternative im Kreis der Messverfahren zur Bestimmung der Stickstoffmonoxid-Konzentration dar. Sie ermöglicht die Messung der Stickstoffmonoxid-Lungendiffusionskapazität mit einer inhalativen relativ geringen Stickstoffmonoxid Konzentration und ermöglicht darüber hinaus die Halbierung der Atemanhaltezeit auf vier Sekunden.

6.9 Effekte einer inhomogen perfundierten und ventilierten Lunge

Alle Berechnungen zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität auf Basis der Single-Breath Technik beruhen auf der theoretischen Annahme, dass die Lungen der Probanden sowohl absolut homogen perfundiert als auch ventiliert sind. Dass dies nicht der Fall ist, hat Tsoukias ausführlich untersucht (Tsoukias N 2000). Andererseits hat eine unregelmäßige Durchblutung gerade bei Gasen mit einer hohen Affinität zum Hämoglobin, wie dem Stickstoffmonoxid und der daraus resultierenden Unabhängigkeit vom pulmonal-kapillaren Blutvolumen (V_c), einen vernachlässigbar kleinen Effekt auf die Diffusionskapazität (Meyer et al. 1990, Piiper and Sikand 1966). Auch hier hätte das Stickstoffmonoxid gegenüber dem Kohlenmonoxid einen Vorteil.

6.10 Schlussfolgerung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es das momentan gängige Verfahren zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität zu optimieren. Das Testgas Kohlenmonoxid wurde durch Stickstoffmonoxid ausgetauscht, die Testgaskonzentration erheblich verringert und die Atemanhaltezeit verkürzt. Dieses neue Verfahren spart also das potentiell toxische Gas Kohlenmonoxid aus und stellt nur sehr geringe Anforderungen an die Kooperation des Patienten. Die physiologische Atemfrequenz von Erwachsenen liegt bei 12 Atemhüben pro Minute. Das bedeutet für einen gesamten Atemzyklus (Ein- und Ausatmung) eine Dauer von fünf Sekunden. Die hier gewählte verkürzte Atemanhaltezeit von vier Sekunden stellt damit einen kaum merklichen Eingriff in den natürlichen Atemrhythmus dar. Diese kurze Atemanhaltezeit kann gerade für pulmonal stark eingeschränkte Patienten, für die eine solche Messung bedeutungsvoll ist, eine große

Erleichterung bringen und damit die Mitarbeit und die Validität des Tests erhöhen. Daneben erwies sich die gewählte Messmethoden der Resonanzabsorptionsfotometrie als valides Verfahren zur Bestimmung geringer Stickstoffmonoxid-Konzentration im Rahmen der Lungenfunktionsdiagnostik.

Sowohl der Wechsel des Testgases als auch die Reduktion der Atemanhaltezeit brachte zwar große, aber reproduzierbare Veränderungen in den Ergebnissen der Lungendiffusionskapazität zum Vorschein. Dieses neue Verfahren sollte nun an einem größeren Probandenkollektiv getestet werden um die positiven Effekte weiter zu untersuchen und Referenzwerte für die Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid bei einer Atemanhaltezeit von vier Sekunden zu erstellen.

7 Zusammenfassung

Für die Messung des Gasaustausches zwischen Lunge und Blut stellt die Bestimmung der Lungendiffusionskapazität (DL) inzwischen ein etabliertes Verfahren dar. Hierbei können zwei grundsätzlich unterschiedliche Pathologien den Austausch vermindern. Das gängige Verfahren mit dem Testgas Kohlenmonoxid (CO) und einer Atemanhaltezeit (TA) von zehn Sekunden vermag diese Ursachen nicht zu differenzieren. Das Ziel dieser Arbeit ist es durch den Wechsel des Gases auf Stickstoffmonoxid (NO) sowohl die Aussagefähigkeit des Verfahrens zu erhöhen als auch die Toxizität für den Patienten zu minimieren und durch die Verkürzung der TA die Nutzerfreundlichkeit zu verbessern.

Ein MasterScreen PFT der Fa. Viasys wurde so umgebaut, dass neben der Messung der Diffusionskapazität für CO (DLCO) zusätzlich die für NO (DLNO) ermittelt werden konnte. Als Nachweisverfahren für NO wurde ein an der Heinrich-Heine-Universität entwickeltes Resonanzabsorptionsphotometer in den Gasweg des MasterScreens integriert. In der ersten Versuchsreihe wurde die DLCO bei einer TA von zehn, acht, sechs, vier und zwei Sekunden bei sieben Probanden ermittelt. In der zweiten Versuchsreihe wurde die DLNO bei acht, sechs und vier Sekunden mit jeweils drei unterschiedlichen inspiratorischen NO Konzentrationen (FINO 15, 25, 35 ppm) bestimmt.

Veränderungen durch die Verkürzung der TA in der ersten Reihe zeigen sich sowohl in einem erhöhten Quotient der expiratorischen zur inspiratorischen Kohlenmonoxid- (FACO/FICO) als auch einer expiratorischen Heliumkonzentration (FAHE) und in einem durchschnittlich zu klein berechneten alveolären Volumen (VA). Insgesamt ergibt sich eine eindeutige Tendenz der Zunahme der DLCO bei kürzeren TA's (DLCO(8s) = 9,047 mmol/min/kPa und DLCO(4s) = 9,821 mmol/min/kPa; Wilcoxon Test: $p < 0,05$; $z = -2,36$). Auch in der zweiten Versuchsreihe (DLNO) zeigt sich eine Abhängigkeit des Quotienten FANO/FINO und der FAHE sowie des VA's von der TA (z.B. FANO/FINO bei TA = 4 s: 15,2 %, bei 8 s: 5,7 %; Wilcoxon-Test: $p < 0,05$, $z = -2,52$). Bei gleicher FINO führt die Verkürzung der TA zu einer Erhöhung der DLNO. Die mittlere DLNO aller Untersuchungsteilnehmer mit einer TA von acht Sekunden beträgt 48,73 mmol/min/kPa und von vier Sekunden 52,75 mmol/min/kPa (Wilcoxon Test: $p < 0,05$; $z = -2,52$). Bei der Reduktion der FINO verringert sich die mittlere DLNO von 51,7 mmol/min/kPa (bei 35 ppm) auf 51,6 mmol/min/kPa (25 ppm) unmerklich

und bei weiterer Reduktion auf 49,6 mmol/min/kPa (15 ppm) etwas stärker. Der Vergleich der Ergebnisse der DLCO und DLNO offenbart große Ähnlichkeiten. Die absoluten Werte sind zwar stark unterschiedlich, relativ sind die Veränderungen nahezu identisch. Einer mittleren DLCO bei acht Sekunden von 9,05 mmol/min/kPa steht eine DLNO von 48,73 mmol/min/kPa gegenüber. Das entspricht einem Umrechnungsfaktor von 5,39. Bei einer TA von vier Sekunden beträgt die mittlere DLCO 9,82 mmol/min/kPa und die DLNO 52,74 mmol/min/kPa, was einen fast identischen Umrechnungsfaktor von 5,37 ergibt.

Dieses Ergebnis deckt sich mit einigen Studien ähnlicher Fragestellung aber unterschiedlicher Methodik der Vergangenheit und weist auf plausible und reproduzierbare Ergebnisse des vorliegenden Verfahrens hin. Untersuchungen an einem größeren Kollektiv sollten die Ergebnisse dieser Arbeit verifizieren und es ermöglichen Sollwerte für das gewählte Verfahren zu erstellen.

8 Literaturverzeichnis

ABB Automation

Advanced Optima Datenblatt 10/24-1.10, ABB Automation Products, Frankfurt am Main, <http://www.abb.de/automation>. Zugriff auf die Internetseite am 24.04.2007

American Thoracic Society:

Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. Statement of the American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis 136 [5], 1299-1307. 1987

American Thoracic Society:

Single-Breath carbon monoxide diffusing capacity (Transfer factor) - Recommendations for a standard technique. Am J Respir Crit Care Med 152, 2185-2198. 1995

Austin, AT:

The chemistry of the higher oxides of nitrogen as related to the manufacture, storage and administration of nitrous oxide. Br J Anaesth 39 [5], 345-350. 1967

Bauer M A, Utell M J, Morrow P E, Speers D M, Gibb F R:

Inhalation of 0,3 ppm nitrogen dioxide potentiates exercise-induced bronchospasm in asthmatics. Am Rev Respir Dis 134 [6], 1203-1208. 1986

Bauer M, Kruse St, Hofer O, Laschinski G, Bayer R, Muth T, Siegmund K, Notbohm G, Schwarze S:

Exposition to CO among humans due to the measurement of the diffusing capacity by carbon monoxide. Eur Respir J 30 Suppl 51, 475s ISSN 0904-1850. 2007

Baur X, Preisser A, Oldenburg M, Nowak D, Schneider J, Merget R:

DGAUM, Lungenfunktionsprüfung in der Arbeitsmedizin. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.(DGAUM). 2008

Benzing A and Geiger K:

Inhaled nitric oxide lowers pulmonary capillary pressure and changes longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance in patients with acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 38 [7], 640-5. 1994

Blakemore WS, Forster RE, Morton JW, Ogilvie CM:

A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 36 [1 Part 1], 1-17. 1957

Bollinger MJ, Birks JW, Gergory JK:

Nitric oxide detector. United States Patent. 2000

Borland CD and Higenbottam TW:

A simultaneous single breath measurement of pulmonary diffusing capacity with nitric oxide and carbon monoxide. *Eur Respir J* 2 [1], 56-63. 1989

Coburn RF, Williams WJ, Kahn SB:

Endogenous carbon monoxide production in patients with haemolytic anemia. *J Clin Invest* 45, 460-468. 1966

Coburn RF, Forster KE, Kane PB:

Considerations of the physiological variables that determinate the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clinical Invest* 44, 1899-1910. 1965

Coburn RF, Blakemore WS, Forster RE:

Endogenous carbon monoxide production in man. *J Clin Invest* 42, 1172-1178. 1963

Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC:

Standardization of the measurement of transfer factor (Diffusing Capacity). *Eur Respir J* 6, 41-52, 1993

Cotes J E, Dabbs J M, Elwood P C, Hall A M, McDonald A, Saunders M J:

Iron-deficiency anaemia: its effect on transfer factor for the lung (diffusing capacity) and ventilation and cardiac frequency during sub-maximal exercise. *Clin sci* 42, 325-335, 1972

Crapo RO, Hankinson JL, Irvin C, Macintyre MD, Voter KZ, Wise RA:
Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (Transfer factor), Recommendations for a
Standard Technique - 1995 Update. Am J Respir Crit Care Med 152, 2185-2198. 1995

Dolan MC:

Carbon monoxide poisoning. Clin Toxicol 23, 247. 1985.

ECO Physics GmbH

Datenblätter zu CLD-Geräten, München, <http://www.ecophysics.de>. Zugriff auf die Internet-
seite am 29.04.2007

Foubert L, Fleming B, Latimer R, Jonas M, Oduro A, Borland C, Higenbottam T:

Safety guidelines for use of nitric oxide. Lancet 339, 1615-1616. 1992

Frampton MW, Morrow PE, Cox C, Gibb FR, Speers DM, Utell MJ:

Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal
humans. Am Rev Respir Dis 143 [3], 522-527. 1991

Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM:

Inhaled nitric oxide. Circulation 83, 2038-2047. 1991

Furchgott RF:

Studies on the relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that the
acid-activable factor from bovine retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-
derived relaxing factor is nitric oxide. Vanhoutte PM (ed) Mechanisms of vasodilatation. New
York Raven, 401-414. 1988

Geigel EJ, Hyde RW, Perillo IB, Torres A, Perkins PT, Pietropaoli AP, Frasier LM, Frampton
MW, Utell MJ:

Rate of nitric oxide production by lower alveolar airways of human lungs. J Appl Physiol
86(1), 211-21. 1999

Grant SM and Goa KL:

Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 43 [6], 889-924. 1992

GESTIS-Stoffdatenbank:

Eintrag zu Ozon im Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen gesetzlichen Unfallversicherung. <http://biade.itrust.de>. Zugriff auf die Internetseite am 01.02.2008

Greim H und Lehnert G:

Kohlenmonoxid, Biologische-Arbeitsplatz-Toleranzwerte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA). *Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen* [1 Lieferung 7], 1-2. 1994

Gries A, Bode C, Peter K, Herr A, Bohmer H, Motsch J, Martin E:

Inhaled nitric oxide inhibits human platelet aggregation, P-selectin expression, and fibrinogen binding in vitro and in vivo. *Circulation* 97, 1481-1487. 1997

Guenard H:

Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir Physiol* 70, 113-120. 1987

Haber Paul:

Diffusionskapazität – Fehlerquellen der Messung. *Lungenfunktion und Spiroergometrie Interpretation und Befunderstellung* 2, 115. 2007

Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, Bousquet J, Godard P, Holgate S, Polak JM.:

Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 342, 1510-3. 1993

Heller H, Fuchs G, Schuster KD:

Single-breath diffusing capacities for NO, CO and C18O2 in rabbits. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 435 [2], 254-258. 1997

Heller H and Schuster KD:

Single-breath diffusing capacity of NO independent of inspiratory NO concentration in rabbits. *Am J Physiol* 273 [6 Pt 2], R2055-R2058. 1997

Heller H and Schuster KD:

NO diffusing capacity of rabbit lungs increases with ventilator-driven lung expansion. *Pflügers Arch.* 443 [2], 314-316. 2001

Higenbottam TW, Pepke-Zaba J, Scott J:

Inhaled „Endothelium Derived-Relaxing Factor" (EDRF) in primary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 137 , A:107. 1988

Högman M, Frostell CG, Hedenstrom H, Hedenstierna G:

Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis* 148, 1474-1478. 1993

Holz O, Buhl R, Hausen T, von Berg M, Worth H, Magnussen H:

Messung der Atemwegsentzündung in der pneumologischen Praxis - Anwendung und Interpretation. *Pneumologie* 61, 194-201. 2007

Ignarro L J, Buga GM, Woods KS, Byrus RE, Chaudhurri G:

Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 84, 9265-9269. 1992

Johns DP:

Duplicate measurement of carbon monoxide transfer factor and alveolar volume. 18, 14-15. 1983

Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ:

Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Euro Respir J* 21 [3], 433-438. 2003

Klinke R und Silbernagl S:

Transportwege durch die Membran, Diffusion. *Lehrbuch der Physiologie* 3, 19. 2004

Krogh, M:

The diffusion of gases through the lungs of man. *J. Physiol* 49, 271-300. 1914

Laschinski G.:

Nichtdispersive Resonanzabsorptionsfotometrie mit einer Langwegzelle zum Nachweis von NO-Konzentrationen im ppb-Bereich. Dissertation, 2002

Lohbrunner H, Deja M, Busch T, Spies CD, Rossaint R, Kaisers U:

Stellenwert von inhaliertem Stickstoffmonoxid bei der Behandlung des schweren akuten Lungenversagens. *Der Anästhesist* 53, 771-783. 2004

Manier G, Moinard J, Techoueyres P, Varene N, Guenard H:

Pulmonary diffusion limitation after prolonged strenuous exercise. *Elsevier Science Publishers* 91, 143-153. 1991

MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, Burgos F, Casaburi 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. *Europ Respir J* 26 [4], 720-735. 2005

Meyer M., Schuster KD, Schulz H, Mohr M, Piiper J:

Pulmonary diffusing capacities for nitric oxide and carbon monoxide determined by rebreathing in dogs. *J Appl Physiol* 68 [6], 2344-2357. 1990

Mürtz P, Menzel L, Bloch W, Hess A, Michel O, Urban W:

LMR spectroscopy: a new sensitive method for on-line recording of nitric oxide in breath. *J Appl Physiol*. 1999

Nathan C:

Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 6 [12], 3051-3064. 1992

Norman, V. and Keith, C. H.:

Nitrogen Oxides in Tobacco Smoke. *Nature* 205 [4974], 915-&. 1965

Nunn J:

Applied Respiratory Physiologie with special reerence to anaesthesia, Butterworth and CO. 351-353. 1969

Oda H, Kusumoto S, Nakajima T:

Nitrosyl-hemoglobin formation in the blood of animals exposed to nitric oxide. Arch Environ Health 30 [9], 453-456. 1975

Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S:

Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 327 [6122], 524-526. 1987

Perillo IB, Hyde RW, Olszowka AJ, Pietropaoli AP, Frasier LM, Torres A, Perkins PT, Forster II RE, Utell MJ, Frampton MW:

Chemiluminescent measurements of nitric oxide pulmonary diffusing capacity and alveolar production in humans. J Appl Physiol 91, 1931-1940. 2001

Pietropaoli AP, Perillo IB, Torres A, Perkins PT, Frasier LM, Utell MJ, Frampton MW, and Hyde RW:

Simultaneous measurement of nitric oxide production by conducting and alveolar airways of humans. J Appl Physiol 87, 1532-1542. 1999

Piiper, J. and Sikand, RS:

Determination of D-CO by the single breath method in inhomogeneous lungs: theory. Respir Physiol 1 [1], 75-87. 1966

Quanjer PH:

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 6, Suppl. 5-40. 1993

Redington AE, Meng QH, Springall DR, Evans TJ, Créminon C, Maclouf J, Holgate ST, Howarth PH, Polak JM:

Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 in the airway epithelium of asthmatic subjects and regulation by corticosteroid treatment. *Thorax* 56, 351-357. 2001

Roger N, Barberá J A, Farré R, Cobos A, Roca J, Rodriguez-Roisin R:

Effect of nitric oxide inhalation on respiratory system resistance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 9, 190-195, 1996

Roughton F and 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* 11 [2], 290-302. 1957

Sandstrom T, Stjernberg N, Eklund A, Ledin MC, Bjermer L, Kolmodi-Hedmann B, Lindstrom K, Rosenhall L, Angstrom T:

Inflammatory cell response in bronchoalveolar lavage fluid after nitrogen dioxide exposure of healthy subjects: a dose-response study. *Eur Respir J* 4, 332-339. 1991

Schmidt RF und Lang F:

Pulmonaler Gasaustausch. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie* 10, 777. 2007

Sich I and Russow R:

¹⁵N analysis of nitric oxide and nitrous oxide by cryotrap enrichment using a gas chromatograph quadrupole mass spectrometer and its application to ¹⁵N-tracer investigations of NO/N₂O formation in soil. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 13, 1325-1328. 1999

Smith CJ and Guy TD:

A repeatable method for determination of carboxyhaemoglobin levels in smokers. *Hum Exp Toxicol* 17, 29-34. 1998

Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R:

Diffusion der Atemgase. *Lehrbuch der Physiologie* 5, 451. 2008

Spiestersbach R, Grimminger F, Weissmann N, Walmrath D, Seeger W:

On-line measurement of nitric oxide generation in buffer-perfused rabbit lungs. *J Appl Physiol* 78 [4], 1502-1508. 1995

Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J:

Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 258 [5090], 1898-1902. 1992

Stavert DM and Lehnert BE:

Nitrogen oxide and nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled at relatively high concentrations for brief periods. *Inhal Toxicol* 2, 53-67. 1990

Steinschneider A, Weinstein SL, Diamond E:

The sudden infant death syndrome and apnea/obstruction during neonatal sleep and feeding. *Pediatrics* 70 [6], 858-863. 1982

Sylvester JT, Scharf SM, Gilbert RD, Fitzgerald RS, Traystman RJ:

Hypoxic and CO hypoxia in dogs: hemodynamics, carotid reflexes, and catecholamines. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 236, H22 – H28. 1979

Tamhane RM, Johnson RL, Hsia CCW:

Pulmonary membrane diffusing capacity and capillary blood volume measured during exercise from nitric oxide uptake. *Chest* 120, 1850-1856. 2001

TRGS 900:

Technische Regel für Gefahrstoffe : Arbeitsplatzgrenzwerte. *BArbBl* 1, 41-45; zuletzt geändert durch *GMBI* Nr. 24 (2007) S. 511. 2006

Tsoukias N:

Effect of alveolar volume and sequential filling on the diffusing capacity of the lungs: I.Theory. *Respir Physiol* 120, 231-249. 2000

Ulmer W T:

Lungenfunktions-manual 2., aktualisierte Auflage. Thieme Verlag Stuttgart . 2004

Van der Lee I, Zanen P, Biesma D H, van den Bosch J M M:

The effect of red cell transfusion on nitric oxide diffusing capacity. *Respir* 72, 512-516. 2004

Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, Baldacci S, Modena P, Pedreschi M. Di Pede F, Mammini U
Giuntini C:

CO diffusing capacity in a general population sample: relationships with cigarette smoking and airflow obstruction. *Respir* 60 [3], 155-161. 1993

Weslau W, van Laak U, Pröhl J:

HBO-Therapie bei CO-Intoxikation. *Trauma Berufskrankh* 6, 12-15. 2004

Young JD, Dyar O, Xiong L, Howell S:

Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Intensive Care Med* 20, 581-584. 1994

Yoshida K and Kasama K:

Biotransformation of Nitric Oxide. *Envir Health Perspec* 73, 201-206, 1987

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* 125 [3], 1019-1027. 2004

9 Anhang

A1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Titel	Seite
4.2-1	Gesamtbild des Arbeitsplatzes	9
4.2-2	Schematischer Versuchsaufbau der Messeinheiten	10
4.3.3-1	Messturm mit den Analysatormodul LIMAS	12
4.3.3-2	Schematischer Aufbau eines Resonanzabsorptionsfotometers	14
4.4-1	Exemplarisches Datenblatt der Aufzeichnungen des Servers	15
4.8-1	Teilnehmer vor dem Masterscreen PFT	18
4.8-2	Ablauf eines Single-Breath Manövers	19
4.8.2-1	Darstellung der Stickstoffmonoxid-Konzentration	22
4.9.2-1	Bestimmung des Nullpunktes des LIMAS	24
4.9.2-2	Bestimmung der inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration	26
4.9.2-3	Bestimmung der alveolären Stickstoffmonoxid-Konzentration	28
5.1.1-1	Abhängigkeit des Quotienten $FACO/FICO$ [%] von der Atemanhaltezeit (TA)	35
5.1.2-1	Abhängigkeit des Quotienten $FAHe/FIHe$ [%] von der Atemanhaltezeit (TA)	38
5.1.3-1	Abhängigkeit des alveolären Volumens (VA) [l] von der Atemanhaltezeit (TA)	42
5.1.4-1	Abhängigkeit der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) von der Atemanhaltezeit (TA)	45
5.1.4-2	Abhängigkeit der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO bei TA 10 s = 100 %) von der Atemanhaltezeit (TA)	48
5.2.1-1	Verhältnis der expiratorischen zur inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration $FANO/FINO$ [%]	52
5.2.2-1	Verhältnis der expiratorischen zur inspiratorischen Helium-Konzentration $FAHe/FIHe$ [%]	54
5.2.4-1	Mittelwerte aller Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazitätsergebnisse (DLNO [mmol/min/kPa]), variationsbezogen	60

A2 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Titel	Seite
5.1.1-1	Verhältnisses der expiratorischen (FACO) zur inspiratorischen Kohlenmonoxid-Konzentration (FICO) [%] differenziert nach den verschiedenen Atemanhaltezeiten.	34
5.1.1-2	Mittelwerte der expiratorischen Kohlenmonoxid-Konzentration (FACO) [ppm] differenziert in zwei Gruppe nach chronologischer Abfolge.	36
5.1.2-1	Verhältnisses der expiratorischen (FAHe) zur inspiratorischen Helium-Konzentration (FIHe) eingeteilt nach unterschiedlicher Atemanhaltezeit.	37
5.1.2-2	Ergebnisse des Wilcoxon-Tests, verglichen wurde das Verhältnis der expiratorischen (FAHe) zur inspiratorischen Helium-Konzentration (FAHe) bei unterschiedlichen Atemanhaltezeiten.	39
5.1.2-3	Mittelwerte der expiratorischen Helium-Konzentration differenziert in zwei Gruppen nach chronologischer Abfolge	40
5.1.3-1	Mittelwerte des alveolären Volumens (VA) [l] eingeteilt nach unterschiedlicher Atemanhaltezeit.	41
5.1.4-1	Mittelwerte der Diffusionskapazität für Kohlemonoxid eingeteilt nach unterschiedlicher Atemanhaltezeit	44
5.1.4-2	Kennwerte der Mittelwerte der Diffusionskapazität für Kohlemonoxid eingeteilt nach unterschiedlicher Atemanhaltezeit.	44
5.1.4-3	Standardabweichungen der Diffusionskapazität für Kohlemonoxid eingeteilt nach unterschiedlicher Atemanhaltezeit	46
5.1.4-4	Ergebnisse des Wilcoxon-Tests, verglichen wurden die Mittelwerte der Diffusionskapazität bei unterschiedlichen Atemanhaltezeitn	47
5.1.4-5	Statistische Kennwerte der Mittelwerte der Diffusionskapazität für Kohlemonoxid (DLCO bei TA 10 s = 100 %) eingeteilt nach unterschiedlicher Atemanhaltezeit	47
5.1.5-1	Statistische Kennwerte der Mittelwerte der Diffusionskapazität für Kohlemonoxid entsprechend der chronologischen Versuchsabfolge	49
5.2-1	Personenbezogene Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazitätsergebnisse	50
5.2.1-1	Mittelwerte des Verhältnis der expiratorischen zur inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentration FANO/FINO [%] von der Atemanhaltezeit (TA)	51
5.2.2-1	Mittelwerte des Verhältnis der expiratorischen zur inspiratorischen Helium-Konzentration FAHe/FIHe [%] von der Atemanhaltezeit (TA)	53
5.2.3-1	Mittelwerte des alveolären Volumens (VA) differenziert nach den drei verschiedenen Atemanhaltezeiten	55
5.2.3-2	Ergebnisse des Wilcoxon-Tests, verglichen wurde das alveoläre Volumen (VA) bei unterschiedlichen Atemanhaltezeiten	56

5.2.3-3	Mittelwerte des alveolären Volumens (VA) differenziert nach den drei verschiedenen Stickstoffmonoxid-Konzentrationen (FINO).	56
5.2.3-4	Ergebnisse des Wilcoxon-Tests, verglichen wurde das alveoläre Volumen (VA) bei unterschiedlichen inspiratorischen Stickstoffmonoxid-Konzentrationen (FINO)	57
5.2.4-1	Statistische Kennwerte der Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazitätsergebnisse, personenbezogen	58
5.2.4-2	Statistische Kennwerte der Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazitätsergebnisse, variationsbezogen	59
5.2.4-3	Ergebnisse des Wilcoxon-Tests, verglichen wurden jeweils die Variationen gleicher inspiratorischer Stickstoffmonoxid-Konzentration	61
5.2.4-4	Ergebnisse des Wilcoxon-Tests (Tabelle 5.2.4-2) für FINO = 15 ppm, erweitert mit dem Korrelationskoeffizienten r nach Spearman	61
5.2.4-5	Personenbezogene Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazitätsergebnisse, je 3 Variationen gleicher Atemanhaltezeiten wurden zusammengefasst	62
5.2.4-6	Ergebnisse des Wilcoxon-Tests, verglichen wurden die Stickstoffmonoxid – Diffusionskapazitätsergebnisse, der wie in Tabelle 5.2.4-5 dargestellten drei neun zusammengefassten Gruppen	62
5.2.5-1	Ergebnisse des Wilcoxon-Tests, verglichen wurden jeweils die Variationen gleicher Atemanhaltezeit	64
5.2.5-2	Personenbezogene Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazitätsergebnisse, je 3 Variationen gleicher Stickstoffmonoxid-Konzentration wurden zusammengefasst	65
5.4-1	Statistische Kennwerte der tatsächlich gemessenen Atemanhaltezeiten bei der Messung der Kohlenmonoxid - Diffusionskapazität	67
5.4-2	Statistische Kennwerte der tatsächlich gemessenen Atemanhaltezeiten bei der Messung der Stickstoffmonoxid - Diffusionskapazität	68
5.5-1	Statistische Kennwerte der Stickstoffmonoxidkonzentration	69

A3 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Alter in Jahren
AGW	Arbeitsplatz Grenzwert
ATS	American Thoracic Society
c(CO)	Kohlenmonoxid-Konzentration
c(NO)	Stickstoffmonoxid-Konzentration
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
DL	Diffusionskapazität
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
DLNO	Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid
Dm	Membrandiffusion
EDL	elektrodenlosen Entladungslampe
ERS	European Respiratory Society
FACO	Alveoläre, expiratorische Kohlenmonoxid-Konzentration
FAHe	Alveoläre, expiratorische Helium-Konzentration
FANO	Alveoläre, expiratorische Stickstoffmonoxid-Konzentration
FICO	Inspiratorische Kohlenmonoxid-Konzentration
FIHe	Inspiratorische Helium-Konzentration
FINO	Inspiratorische Stickstoffmonoxid-Konzentration
H	Körpergröße in m
He	Helium
LIMAS	Eigename für das Resonanzabsorptionsfotometer
MW	Mittelwert
N	Molzahl
NO	Stickstoffmonoxid
NO ₂	Stickstoffdioxid

9 Anhang

p	Druck
P_B	Luftdruck
P_{H_2O}	Temperaturabhängiger Wasserdampfdruck
ppb	parts per billion
ppm	parts per million
R	allgemeine Gaskonstante
rF	Luftfeuchtigkeit (relativ)
RSD	residuale Standardabweichung (residual standard deviation)
S	Standardabweichung (Standard deviation)
SP	Surfactant Proteine
T	Temperatur
TA	Totale Atemanhaltezeit
V	Versuch
Var	Variation
V_c	Pulmonal – kapillares Blutvolumen
VC_{in}	Inspiratorisches Zugvolumen
VD	Totraumvolumen
VD_{ana}	anatomisches Totraumvolumen
VD_{app}	apparatives Totraumvolumen

Lebenslauf

■ PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum: 15.02.1980
Geburtsort: Wuppertal
Adresse: Am Heidberg 62, 40627 Düsseldorf
Nationalität: deutsch
Email: olli.hofer@gmx.de
Familienstand: verheiratet

■ SCHULISCHER UND UNIVERSITÄRER BILDUNGSWEG

08.1990 – 07.1999 Carl-Fuhlrott-Gymnasium in Wuppertal
- Abitur (1999)

08.1999 – 07.2000 Zivildienst
- Station Natur und Umwelt der Stadt Wuppertal

10.2000 – 09.2001 Universität zu Köln
- Studium der Geophysik und Meteorologie

10.2001 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- Beginn des Studiums der Humanmedizin

10.2003 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- Physikum (1. Ärztliche Prüfung)

08.2006 Universitätsklinikum Düsseldorf
- Beginn des Praktischen Jahres

12.2007 Staatsexamen Medizin
- Approbation zum Arzt

01.2008 Helios Klinikum Wuppertal
- Assistenzarzt der Anästhesiologie und Schmerztherapie

■ FAMULATUREN UND PRAKTISCHE STUDIENBEGLEITENDE TÄTIGKEITEN

- WS 2002 & WS 2003: Betreuung einer Gruppe Studienanfänger der Humanmedizin als Vorpräparant während des Präparierkurses unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Passia und Herrn PD Dr. med. Kötter an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- 12.2003 Beginn der Dissertationsarbeit im Institut für Lasermedizin (Physiol. Institute der Heinrich-Heine-Universität) unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Bayer und Fortführung im weiteren Verlauf im Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Schwarze
- 08.2004: Famulatur in der Abteilung für Orthopädie im St.Vinzenz Krankenhaus in Düsseldorf
- 08.2005: Famulatur in der Ambulanz für internistische Notfälle des Evangelischen Krankenhauses in Düsseldorf
- 09.2005: Famulatur in der allgemeinmedizinischen Praxis von Dr. med. F. Lichtenfeld in Stuttgart
- 04.2006: Famulatur in der Ambulanz der Kliniken für Traumatologie der Azienda Sanitaria di Bressanone (Italien)
- 06.2006 Theoretischer und praktischer Einführungskurs in die traditionelle chinesische Medizin und Akupunkturkurs (Heinrich-Heine-Universität)
- 08.2006: Erstes Tertial des Praktischen Jahres: Kliniken für Innere Medizin der Uniklinik Düsseldorf in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Chemie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Hass, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Scheerbaum und Klinik für Nephrologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Grabensee
- 12.2006: Zweites Tertial des Praktischen Jahres: Klinik für Anästhesiologie der Uniklinik Düsseldorf unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Pannen (Gynäkologie und Geburtshilfe unter Leitung von Frau Oberärztin Dr. Gabriel und interdisziplinäre Intensivstation unter der Betreuung von Herrn Oberarzt Dr. Kram)
- 05.2006: Drittes Tertial des Praktischen Jahres: Abteilung für Chirurgie des Kantonspitals Aarau (Schweiz) unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Schlumpf in der Klinik für Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, der Traumatologie und der Notaufnahme

■ VERÖFFENTLICHUNGEN

- 2007 Bauer M, Kruse St, Hofer O, Laschinski G, Bayer R, Muth T, Siegmund K, Notbohm G, Schwarze S:
Exposition to CO among humans due to the measurement of the diffusing capacity by carbon monoxide. Eur Respir J 30 Suppl 51: 475s ISSN 0904-1850. 2007.
- 2008 Bauer M, Kruse St, Hofer O, Laschinski G, Bayer R, Muth T, Siegmund K, Notbohm G, Schwarze S:
Kohlenmonoxid-Aufnahme bedingt durch die Messung einen Lungenfunktionsparameters: Diffusionskapazitätsmessung mittels CO (DLCO) und COHb-Konzentration im Blut.
(CD-ROM) Dokumentation der 48. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. 12. bis 15. März 2008 in Hamburg; 673 - 675
- Bauer M, Bayer R, Folgmann I, Hofer O, Kruse S, Laschinski G, Notbohm G, Richter L, Siegmund K, Sölch D, Schwarze S:
Comparison of single-breath diffusion capacity of the lung using CO and NO with reduced time of holding breath. Eur Respir J 32 Suppl 52. 2008
- 2009 Bauer M, †Bayer R, Folgmann I, Hofer O, Kruse S, Laschinski G, Notbohm G, Richter L, Siegmund K, Schwarze S:
Vergleichende Messungen der Lungendiffusionskapazität mittels Kohlenmonoxid und mittels Stickstoffmonoxid bei gesunden Nichtrauchern
(CD-ROM) Dokumentation der 49. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. 11. bis 14. März 2009 in Aachen; 529 – 531
- Bauer M, Hofer O, Kruse S, Laschinski G, Notbohm G, Siegmund K, Schwarze S:
Reference value formula for the single-breath diffusion capacity of the lung using nitric oxide (DLNO). Eur Respir J 34 Suppl 55. 2009
- 2010 Bauer M, Hofer O, Kruse S, Laschinski G, Notbohm G, Siegmund K, Schwarze S:
Berechnung einer Sollwertformel für die Single-breath Diffusionskapazität der Lunge mittels Stickstoffmonoxid (DLNO) und Vergleich dieser mit bereits veröffentlichten Formeln.
50. Jahrestagung der DGAUM, 16. bis 19. Juni 2010 in Dortmund.
Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2010; 45, 6: 339

Danksagung

In stiller Dankbarkeit gedenke ich Professor Dr. med. Beyer, der mir die Arbeit an diesem spannenden Projekt ermöglicht hat. Er stand mir als jungem Student stets mit seiner großen Erfahrung, freundlicher Fürsorge und wissenschaftlichem Rat zur Seite. Leider ist Professor Beyer verstorben und konnte mich bei meiner Arbeit nicht bis zum Ende begleiten.

Mein besonderer Dank gilt daher Frau Professor Dr. med. Schwarze, die ohne Umschweife die begonnene Arbeit übernommen hat, mich vorbehaltlos in der Fertigstellung unterstützt hat und mir die Räume und Mitarbeiter Ihres Instituts zur Verfügung gestellt hat.

Größter Dank gebührt Dr. med. Marcus Bauer, der mir jegliche Unterstützung hat zukommen lassen, der mich angetrieben hat, dem seine Zeit und Mühe für das Gelingen meiner Arbeit nicht zu viel war, der stets mit Anregungen und konstruktiver Kritik zur Seite stand und der durch viele offene Gespräche zu einem wichtigen Wegbegleiter geworden ist.

Ich danke allen weiteren Mitarbeitern des Instituts für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin der Heinrich-Heine-Universität, insbesondere Ilse Folgmann und Lutz Richter, die mir mit Ihrem Engagement große Entlastung bereiten konnten und immer mit Rat zur Seite standen.

Vielen Dank an Dr. rer. nat. Gerd Laschinski, der mich insbesondere in der Entstehung der Arbeit und in der Umsetzung unserer anfänglichen Ideen stets unterstützt hat und dafür gesorgt hat, dass wir nie den wissenschaftlichen Anspruch unseres Projekts aus den Augen verloren haben.

Ich danke meiner Frau Carola, die mir Zeit und Raum für die vielen Stunden der Fertigstellung der Arbeit gelassen hat, die mich entlastet und unterstützt hat und mir in jeder Situation zur Seite stand.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, ohne deren immerwährende Unterstützung sowohl mein Studium, als auch diese Arbeit niemals zustande gekommen wäre und die mich auf dem Weg der Dissertation immer wieder ermutigt haben.