

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

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

Vergleich zwischen der Standard-Methode zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mittels Kohlenmonoxid und einer neu entwickelten mittels Stickstoffmonoxid bei gesunden männlichen Erwachsenen -Berechnung einer Referenzwertformel-

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Stephan Kruse

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der 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

1 EINLEITUNG.....	1
2 AKTUELLER STAND DER LITERATUR.....	2
3 ZIEL DER ARBEIT.....	6
4 MATERIAL UND METHODEN	7
4.1 DER VERSUCHSAUFBAU.....	7
4.1.1 GASANALYSATOR.....	8
4.1.1.1 NACHWEIS VON STICKSTOFFMONOXID	8
4.1.1.1.1 RESONANZABSORPTIONSFOTOMETRIE.....	9
4.1.1.1.2 ALTERNATIVE MESSMETHODEN	11
4.1.2 GASE UND GASKONZENTRATIONEN	11
4.1.3 DATENERFASSUNG UND AUSWERTUNG	12
4.1.3.1 DATENAUFZEICHNUNG	12
4.1.3.2 AUSWERTUNG DER DATEN	12
4.2 UNTERSUCHUNGSABLAUF	18
4.2.1 AUSWAHL DER UNTERSUCHUNGSTEILNEHMER	18
4.2.2 AUFKLÄRUNG	18
4.2.3 VORUNTERSUCHUNGEN	19
4.2.3.1 KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG.....	19
4.2.3.2 KREISLAUFFUNKTIONSUNTERSUCHUNG MITTELS VERKÜRZTEM SCHELLONG-TEST	19
4.2.3.3 BLUTGASE PRÄ	20
4.2.3.4 BODYPLETHYSMOGRAPHIE PRÄ	20
4.2.3.5 AUSSCHLUSSKRITERIEN	20
4.2.4 MESSUNG DER LUNGENDIFFUSIONSKAPAZITÄT.....	21
4.2.4.1 CO-DIFFUSIONSKAPAZITÄT	21

4.2.4.2 NO-DIFFUSIONSKAPAZITÄT ATEMANHALTEZEIT 8 S	22
4.2.4.3 NO-DIFFUSIONSKAPAZITÄT ATEMANHALTEZEIT 4 S	23
4.2.5 ABSCHLUSSUNTERSUCHUNGEN	23
4.2.5.1 BLUTGASE POST1 UND POST2	23
4.2.5.2 BODYPLETHYSMOGRAPHIE POST	23
4.3 FORMELN UND STATISTIK	24
4.3.1 FORMELN	24
4.3.1.1 BERECHNUNGEN	24
4.3.1.2 SOLLWERTE	27
4.3.2 STATISTIK	30
5 ERGEBNISSE	32
5.1 ANTHROPOMETRISCHE DATEN	32
5.2 AUSGEWÄHLTE BODYPLETHYSMOGRAPHISCH GEMESSENE LUNGENFUNKTIONSPARAMETER PRÄ UND POST	36
5.3 BLUTGASE PRÄ UND POST	38
5.3.1 PO ₂	38
5.3.2 COHB	39
5.3.3 METHB	41
5.3.4 HB	41
5.4 VERGLEICH VON KREISLAUFPARAMETERN PRÄ UND POST	42
5.4.1 SYSTOLISCHER BLUTDRUCK	42
5.4.2 DIASTOLISCHER BLUTDRUCK	43
5.4.3 HERZFREQUENZ	43
5.5 ALVEOLÄRES VOLUMEN (VA)	44
5.6 VERGLEICH DER ATEMANHALTEZEITEN	45

5.7 INSPIRATORISCHE VITALKAPAZITÄT (VC_{IN})	47
5.8 GASKONZENTRATIONEN.....	49
5.8.1 STICKSTOFFMONOXID (NO).....	49
5.8.1.1 INHALIERTE NO-KONZENTRATION (FINO)	49
5.8.2 HELIUM (HE)	51
5.8.2.1 INHALIERTE HE-KONZENTRATION (FIHE).....	51
5.8.2.2 ALVEOLÄRE HE-KONZENTRATION (FAHE)	52
5.9 CO-DIFFUSIONSKAPAZITÄT	55
5.10 NO-DIFFUSIONSKAPAZITÄT BEI 8 S.....	58
5.11 NO-DIFFUSIONSKAPAZITÄT BEI 4 S.....	60
5.12 VERGLEICH DER DL MESSMETHODEN	62
5.12.1 VERGLEICH $DLCO_{8S}$ MIT $DLNO_{8S}$	62
5.12.2 VERGLEICH DER $DLCO_{8S}$ MIT DER $DLNO_{4S}$	64
5.12.3 VERGLEICH $DLNO_{8S}$ MIT $DLNO_{4S}$	66
5.13 $DLNO_{4S}$ REFERENZWERTFORMEL.....	67
5.13.1 BERECHNUNG DER $DLNO_{4S}$ REFERENZWERTFORMEL	67
5.13.2 VERGLEICH DER BERECHNETEN $DLNO$ REFERENZWERTFORMEL MIT ANDEREN, BEREITS VERÖFFENTLICHTEN REFERENZWERTFORMELN.....	69
6 DISKUSSION	72
7 ZUSAMMENFASSUNG	92
8 ABBILDUNGSVERZEICHNISS.....	94
9 TABELLENVERZEICHNISS.....	97
10 LITERATURVERZEICHNISS	101
11 ABKÜRZUNGEN	113
12 LEBENS LAUF	117

13 VERÖFFENTLICHUNGEN	119
14 ANHANG.....	120

1 Einleitung

Seit NO 1985 das erste Mal die Titelseite des SCIENCE Magazins schmückte, ist Stickstoffmonoxid Gegenstand vieler Forschungsprojekte. Damals hatte der Pharmakologe R. Furchgott herausgefunden, dass die Vasodilatation von den Endothelzellen ausgelöst wird (Furchgott et al. 1980). Den für diesen Effekt verantwortlichen Botenstoff nannte er EDRF (endothelium derieved relaxing factor). Später konnte gezeigt werden, dass es sich hierbei um Stickstoffmonoxid handelte.

Seitdem wurden viele Funktionen entdeckt, welche es im menschlichen Körper übernimmt: Stickstoffmonoxid ist außer an vasodilatatorischen Wirkungen noch an der Infektabwehr beteiligt; Granulocyten und Makrophagen bilden NO und nutzen die Radikalwirkung gegen Bakterien und Würmer; es dient als Neurotransmitter und erzeugt über NO-Synthase-haltige Neurone im Schwellkörper des Penis die Erektion.

NO ist auch direkt an Autoimmunerkrankungen beteiligt, bei denen Makrophagen durch Bildung von NO die Entzündungsreaktion unterhalten. Zudem wird die starke vasodilatatorische Komponente bei dem septischen Schock unter anderem durch NO ausgelöst.

Stickstoffmonoxid wird im menschlichen Körper aus der Aminosäure L-Arginin durch drei Isoformen der NO-Synthase gebildet. Die in der Lunge am häufigsten vorkommende Isoform ist die induzierbare Form. Außerdem gibt es noch die neuronale und die endotheliale NO-Synthase. Die Inaktivierung des NO erfolgt über Oxidation in weniger wirksame Metabolite. In Wasser reagiert NO mit O₂ zu Nitrit und Nitrat. Eine noch schnellere Oxidation erfolgt durch das Superoxid-Radikal-Anion. Nitrit und Nitrat sind 1000fach weniger reaktiv als Stickstoffmonoxid.

Die aus NO durch Oxidation gebildeten Stickoxide sind für den Menschen als sehr giftig eingestuft und sie sind ätzend. Inhaliertes NO wirkt aber auch für sich schädlich auf den menschlichen Organismus, indem es über seine Metabolite Methämoglobin bildet, welches nicht mehr in der Lage ist, Sauerstoff zu binden und zu transportieren. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Ratten im Anschluss an die Inhalation von 1000 ppm (parts per million) NO zyanotisch wurden und verendeten.

2 Aktueller Stand der Literatur

NO wird in der Medizin sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie eingesetzt. In der Diagnostik von entzündlichem Asthma wird der exhalierte Anteil von NO bestimmt und dient als Marker für die Diagnostik und den Therapieerfolg bei Kindern mit Asthma (Mieskonen et al. 2002; Kharitonov et al. 2003). Zudem ist es - auch bei Erwachsenen - ein Marker für Asthma und ist positiv mit einem atopischen Phänotyp assoziiert, unabhängig davon ob der Patient aktuell Asthmasymptome zeigt (Franklin et al. 2004).

Inhalierendes NO ist ein für die Lunge hoch selektiver Vasodilatator. Es erhöht bei erwachsenen Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) die Oxygenierung und senkt das pulmonale Shuntvolumen (Bösel 2004). Die NO-Therapie ist für folgende Erkrankungen (Latasch 2004; Mang et al. 1992; Sicksch 2006) indiziert:

Pulmonale Hypertonie (PH)

Persistierende pulmonale Hypertonie bei Neonaten (PPNH)

Rechtsherzinsuffizienz ohne PH

Entwöhnung von der ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung)

NO wird bei diesen Erkrankungen in einer üblichen Dosierung von 5 – 40 ppm über die Atemwege appliziert (Sicksch 2006).

Das NO gelangt über die Lunge in den Blutkreislauf. Aus den Alveolen diffundiert es über die alveolo-kapilläre-Membran in die Gefäße. Die Triebkraft hierfür ist der Konzentrationsgradient zwischen Alveolen und Kapillaren.

Neben den therapeutischen Anwendungen kann NO prinzipiell auch in der Lungenfunktionsdiagnostik eingesetzt werden, genauer in der Messung der Lungendiffusionskapazität (DL). Es ist jedoch noch kein Standardverfahren in der klinischen Pulmologie. Das Standardverfahren zur Messung der DL bedient sich seit Jahrzehnten des Testgases Kohlenmonoxid (CO).

Die Messung der DL mit CO als Testgas findet Anwendung in den verschiedensten Bereichen, sie wird z.B. präoperativ in der Thoraxchirurgie angewendet, bei der Bestimmung des Ausmaßes von Emphysemen, bei Patienten mit zystischer Fibrose, Sarkoidose oder Asbestose. Sie kann auch bei alveolären Hämorrhagien, Pleura- und neuromuskulären Erkrankungen eingesetzt werden (Hughes et al. 2001; McLean et al. 1992; Crapo et al. 1994). Sie spielt somit eine wichtige Rolle in der Vorsorge und bei Begutachtungen.

Sie setzt sich nach dem Modell von Roughton und Forster (Roughton FJW und Forster RE 1957) aus zwei Komponenten zusammen:

1. der Diffusion des Testgases über die Alveolarmembran (DM)
2. der Bindung des Testgases an das Hämoglobin.

Die Bindung an Hämoglobin beinhaltet die Aufnahme von Testgas pro Menge Blut (θ) und das kapillare Blutvolumen der Lunge (V_c). Hieraus ergibt sich dann folgende Formel zur Berechnung der Diffusionskapazität mit CO:

$$\frac{1}{DLCO} = \frac{1}{DMCO} + \frac{1}{\theta_{CO} * V_c}$$

Da die Bindung von Hämoglobin mit NO 1400-mal schneller abläuft als mit CO (Johnson et al. 1996), wird dieser Teil der Gleichung so gering, dass er vernachlässigt werden kann und es bleibt lediglich die Komponente der Diffusion über die Alveolarmembran bestehen. Es kann daher angenommen werden, dass bei diesem Verfahren die Einflussfaktoren Hämoglobin-Konzentration und hämodynamische Faktoren beide einen vernachlässigbar minimalen Einfluss haben und nur noch die Diffusion über die Alveolarmembran gemessen wird (Borland et al. 1989; Guenard et al 1987; Meyer et al. 1990).

Die Lungendiffusionskapazität (DL) kann entweder mit der Single-Breath-Technik oder mit der Rebreathing-Technik gemessen werden, gängig ist derzeit die Single-Breath-Methode. Das Testgas hierbei ist Kohlenmonoxid (CO), und die angestrebte Atemanhaltezeit liegt bei 10 s. Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, müssen mindestens zwei Messungen mit CO (DLCO) durchgeführt werden, welche entweder innerhalb von 3 mL CO (STPD)/min/mmHg liegen müssen oder deren Abweichung voneinander kleiner 10 % ist (Brusasco et al 2005; Crapo et al. 1981). Mit den entsprechenden Geräten werden neben den Lungenkapazitäten auch die Konzentrationen des Testgases vor und nach Ausführung des Atemmanövers gemessen. Aus dem Verhältnis der Konzentration wird dann die DL berechnet.

Diese Bestimmung hat aber mehrere Nachteile. Die benötigte kurzzeitige Konzentration zur Messung der DLCO liegt bei fast 3000 ppm (Cotes et al. 1993), wohingegen der

Arbeitsplatzgrenzwert (AGW-Wert) für CO bei 30 ppm liegt, und zusätzlich wird die Konzentration von Carboxyhämoglobin (COHb) im Blut durch viele exogene Faktoren (Rauchen, Abgase in der Umgebungsluft) erhöht (Smith et al. 1998), was wiederum Einfluss auf die Messwerte hat. Hinzu kommt, dass die Affinität von CO zum Hämoglobin zwar hoch ist, aber nicht ausreicht, um eine Atemanhaltezeit von weniger als 8 s zu erlauben, was bei Patienten mit Lungenerkrankungen ein erhebliches Problem darstellen kann.

So hat NO gegenüber dem CO nun 3 wesentliche Vorteile: 1) Es ist in den verwendeten Dosen nicht toxisch, 2) die Atemanhaltezeit kann verkürzt werden und 3) es ermöglicht uns Aussagen über die Diffusionskapazität ohne den verfälschenden Einfluss der hämodynamischen Faktoren (ungleichmäßigen Durchblutung, schwankender Hb-Wert).

Zur Bestimmung der DLCO existiert eine mittlerweile überarbeitete Auflage von Guidelines, welche durch die beiden weltweit führenden Fachgesellschaften, die European Respiratory Society (ERS) und die American Thoracic Society (ATS) herausgegeben wurden (MacIntyre et al. 2005).

Aufgrund der oben beschriebenen Einflussfaktoren kann die DL auch bei Lungengesunden durch willkürlich zu beeinflussende Faktoren sowie durch nicht willkürlich zu beeinflussende physiologische Faktoren beeinflusst oder im negativen Sinne verfälscht werden.

So zeigen die Untersuchungen von Johnson (Johnson DC 2000), dass die Membranleitfähigkeit mit zunehmenden alveolären Volumen (VA) in direktem Zusammenhang steht. Dies wird durch die Zunahme der zur Verfügung stehenden Fläche durch neu eröffnete Alveolen bei steigendem VA erklärt.

Das Blutvolumen (V_c) kann durch körperliche Aktivität, Rückenlage oder auch durch das Müller Manöver (forcierte Inspiration gegen die geschlossene Glottis) gesteigert werden (Smith et al 1969; Huang et al. 1994). Andererseits kann das Blutvolumen (V_c) durch ein Vasalva Manöver auch verringert werden (Smith et al. 1969). Lediglich die Bindung des Testgases an Hämoglobin ist nicht willkürlich zu beeinflussen.

Aufgrund dieser Abhängigkeit der DLCO von willkürlich zu beeinflussenden Faktoren werden auch alternative Methoden untersucht welche diese Faktoren reduzieren sollen.

Guenard veröffentlichte 1987 seine Ergebnisse einer Untersuchung bei welcher er die DL gleichzeitig mit CO und NO bestimmte (Guenard et al 1987). Er zeigte an 14 Probanden, dass die DLNO ungefähr 5 mal so gross war wie die DLCO. Hieraus folgerte er, dass die Bindung von NO an Hb so schnell sei, dass dieser Teil der oben beschriebenen Gleichung zu vernachlässigen sei. Er folgerte zudem, dass aus der gleichzeitigen Bestimmung von DLCO und DLNO Bestimmungen sowohl der Membranleitfähigkeit als auch der Durchblutung der

Lunge möglich seien. Auch Borland und Higgenbottom konnten schon früh zeigen, dass eine Messung der DL mit NO möglich ist. Zusätzlich beschrieben sie unterschiedliche Einflüsse der Lungendurchblutung sowie des VA auf die DLCO und die DLNO. Wie auch Guenard wurde diese Untersuchung nur an einer geringen Zahl von $n = 13$ Probanden durchgeführt (Borland und Higgenbottom 1989).

Die Arbeitsgruppe um Heller konnte in mehreren experimentellen Untersuchungen an narkotisierten Kaninchen zunächst zeigen, dass die Aufnahme von NO aus der Lunge zu 98 % von dem Widerstand der alveolo-kapillären Membran und nur ein verschwindend geringer Anteil von der Bindung an Hb und der Durchblutung der Lunge abhängt (Heller und Schuster 1998). Des Weiteren konnte er in ähnlichen Versuchen ebenfalls an narkotisierten Kaninchen zeigen, dass die Messung der DLNO unabhängig von der verwendeten NO Konzentration ist und die Eigenschaften der Alveolo-kapillären Membran exakter beschreibt als dies die DLCO tut (Heller et al. 1998; Heller et Schuster 1997). Zudem zeigte Heller 2001 den positiven Zusammenhang zwischen steigender VA und der DLNO, welchen Johnson schon für die DLCO nachweisen konnte (Heller und Schuster 2001, Johnson 2000). In einer interventionellen Studie an Schafen zeigte Harris, dass eine akute Reduktion des Blutvolumens in der Lunge durch Verschluss einer Pulmonalarterie einen größeren Effekt auf die DLCO als auf die DLNO hat (Harris et al. 2004). Weitere klinische Untersuchungen bestätigten die von Heller an Kaninchen beschriebenen Effekte und Eigenschaften der Messung der DLNO an Menschen. So zeigten sowohl Tamhane als auch Zavorsky, dass die DLNO von der körperlichen Belastung als auch von dem VA abhängig ist. Methodisch zeigten beide in Ihren arbeiten, dass es sich bei der Bestimmung der DLNO unter körperlicher Belastung, im Vergleich zu der Bestimmung der Diffusionskapazität mittels zwei verschiedener Sauerstoffkonzentrationen, um ein valides Verfahren handelt (Tamhane et al 2001, Zavorsky et al 2004).

Die Untersuchungen von Tsoukias zeigen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem VA und der DL, wobei er, im Gegensatz zu den vorher genannten, unterschiedlich starke Effekte der VA auf die DLCO und die DLNO findet (Tsoukias et al 2000).

3 Ziel der Arbeit

Die Messung der Diffusionskapazität mit Hilfe von NO (DLNO) wurde wie in dem voran gegangenen Abschnitt bereits aufgezeigt sowohl an Menschen als auch an Tieren unter verschiedensten Bedingungen getestet. Bei all diesen Experimenten diente zur Analyse der NO-Konzentration das Verfahren der Chemilumineszenz. Dieses Verfahren birgt jedoch Nachteile in sich. Es ist sehr aufwendig, daher nicht transportabel, es weist Querempfindlichkeiten gegenüber Kohlendioxid und Wasserdampf auf und der Nachweis erfolgt mittels Ozon, welches beim Menschen toxisch wirkt und deshalb entsorgt werden muss. Es hat jedoch den Vorteil, dass die Nachweisgrenze mit 0,1 ppb NO relativ niedrig ist. In dieser Arbeit wird zum Nachweis von NO das Verfahren der nicht dispersiven Resonanzfotometrie verwendet. Dieses Verfahren benötigt keine zusätzlichen Testreagenzien und hat eine Nachweisgrenze von 160 ppb NO (Laschinski 2002). Bisher ist die Messung der DL mit NO noch kein Standardverfahren in der Pulmologie. In dieser Arbeit wird das im Institut für Lasermedizin entwickelte Verfahren zur Messung der DLNO mittels Resonanzabsorptionsfotometrie und verkürzter Atemanhaltezeit mit dem aktuellen Standardverfahren, der Messung der DL mittels CO verglichen. Hierbei ist der NO Detektor in ein handelsübliches Master Screen PFT Spirometer integriert. Das Verfahren wurde zuvor in einer anderen Untersuchungsreihe am Institut für Lasermedizin entwickelt. Es soll an einem Kollektiv von 50 gesunden, männlichen Personen gezeigt werden, dass es sich hierbei um ein valides Verfahren handelt.

Ausserdem soll eine Referenzwertformel für die Messung der DLNO mit einer verkürzten Atemanhaltezeit (TA) von 4 s berechnet werden.

4 Material und Methoden

4.1 Der Versuchsaufbau

Die Abbildung 1 zeigt schematisch den für die vorliegende Arbeit verwendeten Versuchsaufbau. Kern der Messungen war ein handelsübliches MasterScreen PFT der Firma Viasys, Deutschland, an dem für diese Untersuchungen notwendigen Veränderungen vorgenommen wurden. Zusätzlich wurde ein NO-Detektor (LIMAS) und ein hochsensitiver CO-Detektor (URAS) der Firma ABB verwendet. Weiterhin wurden alle analogen und digitalen Daten des MasterScreen PFT und von URAS/LIMAS über eine Interface-Karte aufgezeichnet, gespeichert und ausgewertet (siehe Kap. 4.1.3).

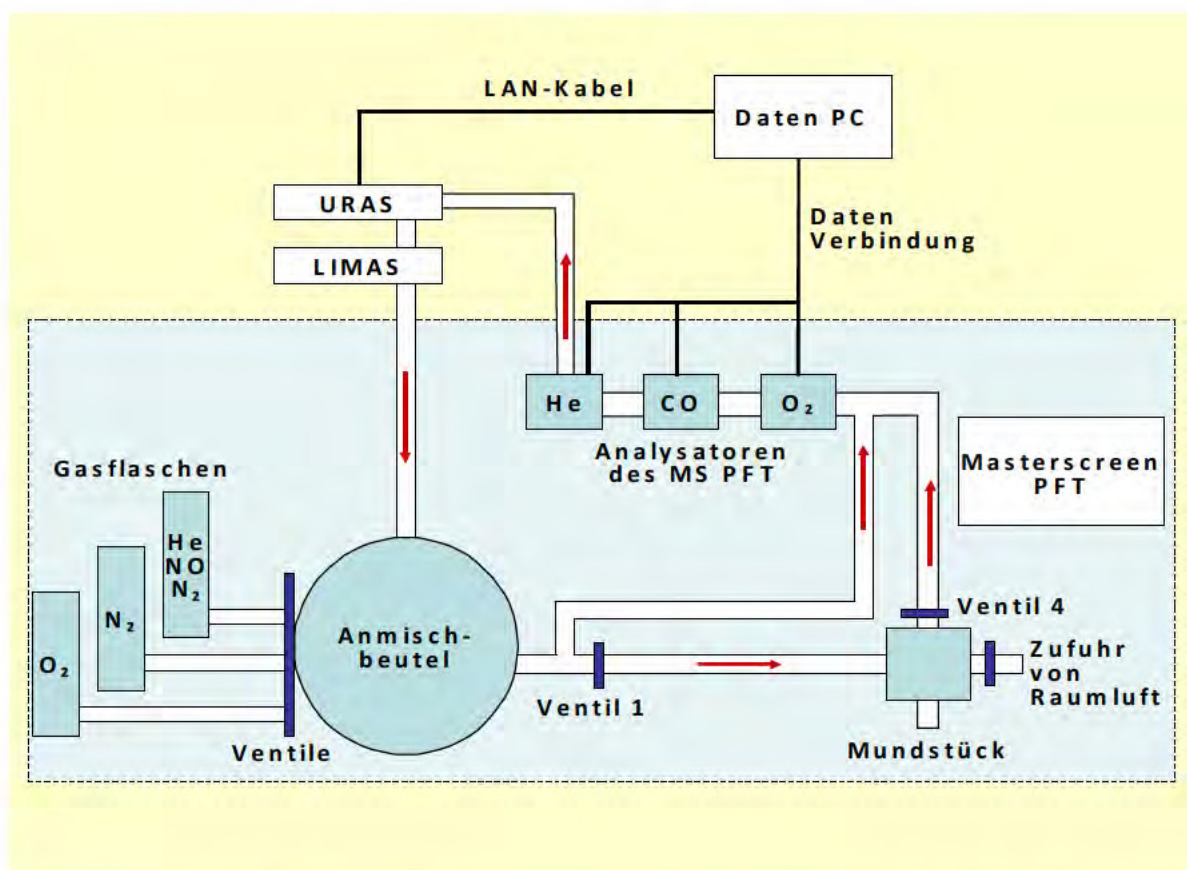


Abb.1: Schematischer Aufbau des Messgerätes. Innerhalb der blau unterlegten Box ist der Weg der Messgase durch den MasterScreen PFT (Messgeräte, Ventile und Speicher) gezeigt. Außerhalb der blau unterlegten Box sind die zusätzlich in den Kreislauf eingeschalteten Messapparate und der PC dargestellt. Die roten Pfeile zeigen den Gasfluss.

Zur hochsensitiven Bestimmung von CO und NO mittels URAS/LIMAS wurde der Gasweg am MasterScreen PFT wie folgt verändert: Der Ausgang des He-Detektors am MasterScreen PFT wurde mit dem Eingang des LIMAS verbunden, der Ausgang des LIMAS mit dem Eingang des URAS und der Ausgang des URAS mit dem Eingang des CO Detektors am MasterScreen PFT. Durch diesen zusätzlichen Gasweg ist ein zusätzliches Totraumvolumen von 25 ml entstanden, und es hat sich eine zusätzliche Verzögerung des Messvorganges von 5 s ergeben. Das Spirometer setzt zur Bestimmung der DLCO mittels CO einen Anstieg der CO-Konzentration voraus. Da bei der Bestimmung der DLNO mittels NO kein CO-Detektor-Signal vorhanden war, würde der MasterScreen PFT den Versuch abbrechen. Um dies zu verhindern, wurde die NO-Konzentration aus dem LIMAS an den MasterScreen PFT übermittelt. Das Signal aus dem LIMAS wird so in den MasterScreen PFT übermittelt, dass dieser mit der NO-Konzentration anstelle der CO-Konzentration arbeitet.

Zu der in Kap. 4.3.1.1 beschriebenen Berechnung der DLNO wurden die NO-Konzentrationen aus dem LIMAS und die He-Konzentrationen aus dem MasterScreen PFT verwendet.

Der MasterScreen PFT wurde an jedem Versuchstag vor Beginn der Messungen geeicht.

4.1.1 Gasanalysator

4.1.1.1 Nachweis von Stickstoffmonoxid

In diesem Kapitel werden kurz verschiedene Verfahren zum Nachweis von Stickstoffmonoxid vorgestellt und verglichen. Wichtig sind geringe Querempfindlichkeiten zu anderen Gasen, insbesondere zu Wasserdampf und Kohlendioxid, ebenfalls die schnelle Atemgasanalytik am Ort der Messung, da Stickstoffmonoxid mit Sauerstoff und Wasserdampf Reaktionen eingeht. Ein Sammeln der Gase mit späterer Analyse ist also ungeeignet, das Nachweisverfahren für Stickstoffmonoxid muss daher transportabel sein.

Das in dieser Studie verwendete Verfahren der Resonanzabsorptionsfotometrie wird an erster Stelle ausführlich beschrieben.

4.1.1.1.1 Resonanzabsorptionsfotometrie

Zur externen Messung der Stickstoffmonoxidkonzentration stand der LIMAS der Firma ABB zur Verfügung. Dieser ist am Institut für Lasermedizin, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf entwickelt worden (Laschinski 2002).

Der LIMAS ist ein kontinuierlicher Gasanalysator zur Bestimmung von Stickstoffmonoxid. 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 bei 5100 - 5600 nm und bei 226 nm im ultravioletten Bereich. Ersteres wird durch Streckschwingungen der Stickstoffmonoxidmoleküle verursacht, die Absorption im kurzwelligen Bereich durch den elektronischen $\gamma(0,0)$ -Übergang, bei welchem ein Elektron seine Schale wechselt und somit in einen energiereicheren Zustand übergeht. Da hier die Absorption circa 50mal stärker ist als im langwelligen Bereich, ist eine sehr empfindliche Detektion, wie der LIMAS sie bewältigt, allerdings nur im ultravioletten Bereich möglich.

Die Absorption im ultravioletten Bereich kommt dadurch zustande, dass Elektronen des Moleküls von einer niedrigeren in eine höhere Schale übergehen, das Energieniveau also verändert wird. Da das Molekül Stickstoffmonoxid über ein freies Elektron verfügt, ist dieser Schritt relativ einfach möglich. 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), bestehend aus einer kleinen Quarzglaskammer, die mit Stickstoff (N_2) und Sauerstoff (O_2) gefüllt ist. An dieser Glaskammer befindet sich eine Spule, die mit hochfrequentem (circa 120 MHz) Strom versorgt wird. Das daraus resultierende schnell wechselnde Magnetfeld erzeugt in der Kammer aus den beiden Gasen 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 durch den 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 allerdings noch andere angeregte Verbindungen entstehen, wird auch noch Licht anderer Wellenlängen emittiert. Um dessen Austritt zu verhindern und eventuell störende Querempfindlichkeiten zu anderen Gases zu vermeiden, wird vor den Strahlengang ein Interferenzfilter auf Transmissionsbasis gesetzt, welcher die störenden Wellenlängen herausfiltert.

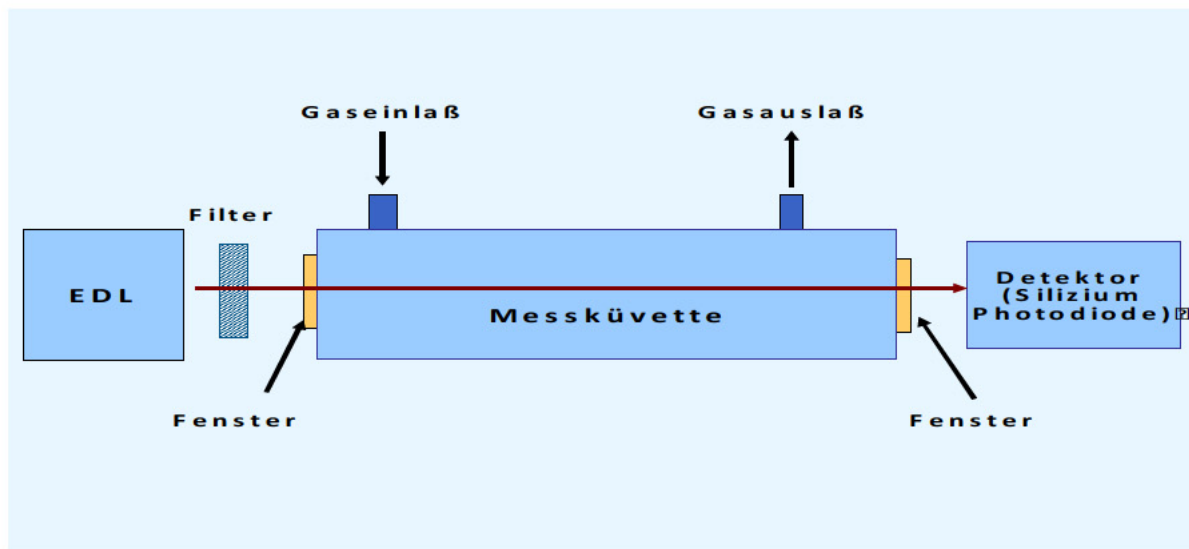


Abb. 2: Vereinfachter Aufbau eines Resonanzfotometers (so verwendet im LIMAS), ausgehend von der elektrodenlosen Entladungslampe wird ein Lichtstrahl (roter Pfeil) durch die Messküvette geleitet, in welche das zu testende Gas eingeleitet wird, und am anderen Ende wird durch die Silizium Photodiode das ankommende Licht gemessen.

Abbildung 2 zeigt den vereinfacht dargestellten Aufbau des LIMAS. Die auf zwei Seiten gefensterte Messküvette hat eine Gaszufuhr und einen Gasauslass, durch die das absorbierende Messgas in die Küvette geleitet wird. Die elektrodenlose Entladungslampe (EDL) liegt getrennt durch das Interferenzfilter vor der Messzelle. Hinter der Küvette befindet sich ein breitbandiger Photodetektor, der die Intensität des Lichtes misst. Mit diesem Verfahren liegt die untere Nachweisgrenze bei 50 ppb. Der LIMAS gibt einen Messwert pro Sekunde aus.

4.1.1.1.2 Alternative Messmethoden

Die **Chemilumineszenzdetektion** (CLD) ist ein häufig verwendetes Nachweisverfahren für Stickstoffmonoxid. Dem Messgas wird Ozon zugesetzt, wodurch elektronisch angeregtes Stickstoffmonoxid entsteht. Dieses geht unter Emission von Licht wieder in den Grundzustand über, was mit einem geeigneten Detektor nachgewiesen werden kann. Sie hat mit 0,1 ppb Stickstoffmonoxid eine sehr niedrige Nachweisgrenze. Allerdings sind Querempfindlichkeiten zu Wasserdampf und Kohlenmonoxid vorhanden. Darüber hinaus ist Ozon bereits in niedrigen Konzentrationen schleimhautreizend und in hohen Dosen toxisch und muss nach Durchfluss durch die Analysatorkammer vernichtet werden.

Die Messung von Stickstoffmonoxid ist auch mittels **nichtdispersiver Infrarotspektroskopie** (NDIRS) möglich. Es bringt die gleichen Vorteile wie die Resonanzabsorptionsfotometrie im ultravioletten Bereich mit sich. Querempfindlichkeiten sind nur sehr gering vorhanden und ein mobiler Einsatz ist möglich. Da die Absorption für Stickstoffmonoxid im ultravioletten Bereich circa 50mal stärker ist, lassen sich dort jedoch bessere Nachweisgrenzen erzielen als mit der nichtdispersiven Infrarotspektroskopie im langwelligen Bereich.

4.1.2 Gase und Gaskonzentrationen

Während der Versuche atmen die Probanden ein Gasgemisch ein, das folgende Bestandteile enthält:

- Stickstoff (N_2)
- Stickstoffmonoxid (NO)
- Helium (He)
- synthetische Luft (O_2 ; N_2)

Da Stickstoffmonoxid in Anwesenheit von Sauerstoff zu Stickstoffdioxid oxidiert, wurden die Bestandteile erst kurz vor der Messung in einem Plastikbeutel angemischt. Dieser war während des normalen Gebrauchs des Gerätes für die Diffusionskapazitätsmessung mit der Rebreathing-Methode vorgesehen. Die Gase wurden in drei verschiedenen Flaschen gelagert:

In der ersten befand sich eine Mischung aus Stickstoffmonoxid (47,8 ppm), Helium (9,87 %) und Stickstoff, in der zweiten reiner Stickstoff, in der dritten der Sauerstoff (minimal 99 %) und in der vierten Flasche ein Gemisch aus 20 % Sauerstoff mit 80 % Stickstoff. Alle Flaschen sind von der Firma Linde Gas in Deutschland geliefert worden und die Konzentrationsangaben wurden in deren Labors geprüft.

Bei der Anmischungsprozedur wurden 5,6 l von dem Gemisch der ersten Flasche, 2,0 l Sauerstoff und 1,4 l Stickstoff in dem Rebreathing-Beutel gepumpt. Diese Volumina ergeben eine Konzentration von durchschnittlich 23,7 ppm NO, 6,1 % He und ca. 21 % O₂.

4.1.3 Datenerfassung und Auswertung

4.1.3.1 Datenaufzeichnung

Die durch den MasterScreen PFT erhobenen Werte wurden zeitgleich aufgezeichnet. Hierzu wurde ein Interface verwendet, welches es ermöglichte, die Daten aus dem MasterScreen PFT auszulesen und an einen anderen Rechner zu schicken. Die Messwerte wurden dann auf einem PC mit Hilfe des Programmes LabView dargestellt und gespeichert. Zusätzlich zu den Daten aus dem MasterScreen PFT wurden auch die Werte aus dem NO-Sensor (LIMAS) aufgezeichnet.

4.1.3.2 Auswertung der Daten

Die von dem LIMAS gemessenen Konzentrationen wurden, wie unter Kapitel 4.1.3.1 beschrieben, von dem LabView Programm als ASCII-Datei gespeichert. Um die Daten darzustellen und auszuwerten, benutzten wir das Programm Origin.

Es handelt sich dabei um Gaskonzentrationen, Ventile (offen gleich 1, geschlossen gleich null), Gasflüsse und Drücke.

„Analy.pump“ ist der Gasfluss in die Analysatoren während des Messvorgangs.

Der Kanal „Flow“ stellt den durch den Pneumotachographen gemessenen Gasfluss am Mundstück dar.

„Sauerstoff“, „Helium“, „CO (PFT)“, „URAS (CO)“, „LIMAS (NO)“ sind die gemessenen Gaskonzentrationen, wobei URAS und LIMAS Werte aus den externen Analysatoren sind und der Rest aus dem MasterScreen PFT übernommen ist.

Auch der Widerstand an der Klappe wird aufgezeichnet und als „Klappenwiderstand“ gemessen.

Die Ventile 1-4 befinden sich am Ventilkopf des MasterScreen, die Flaschenventile an der Rückseite des MasterScreen PFT. Die Flaschenventile dienen der Zufuhr von Testgasen. Die Ventile am Ventilkopf des MasterScreen PFT sind für den koordinierten Ablauf der Atemmanöver wichtig. Ventil 1 verschließt den Weg zu den Atemgasen (Verbindung zum Rebreathing-Beutel) und Ventil 4 schließt die Verbindung zwischen Lunge des Probanden (Weg zum Mundstück). Die anderen beiden Ventile (Ventil 2+3) ermöglichen zusätzliche Anschlüsse und stellen bei diesem Versuchsaufbau die Verbindung zur Raumluft dar. Sie dichten den Gasweg ab, so dass keine Umgebungsluft eingeatmet wird, wenn die Probanden das Testgasgemisch inhalieren.

Nachfolgend sind alle wichtigen Schritte zur Auswertung der gemessenen Daten anhand von Grafiken demonstriert.

Um eventuelle Fehlversuche festzustellen, wurde zu Beginn jeder Auswertung eine Übersichtsgrafik mit allen Versuchen erstellt (siehe Abb. 3).

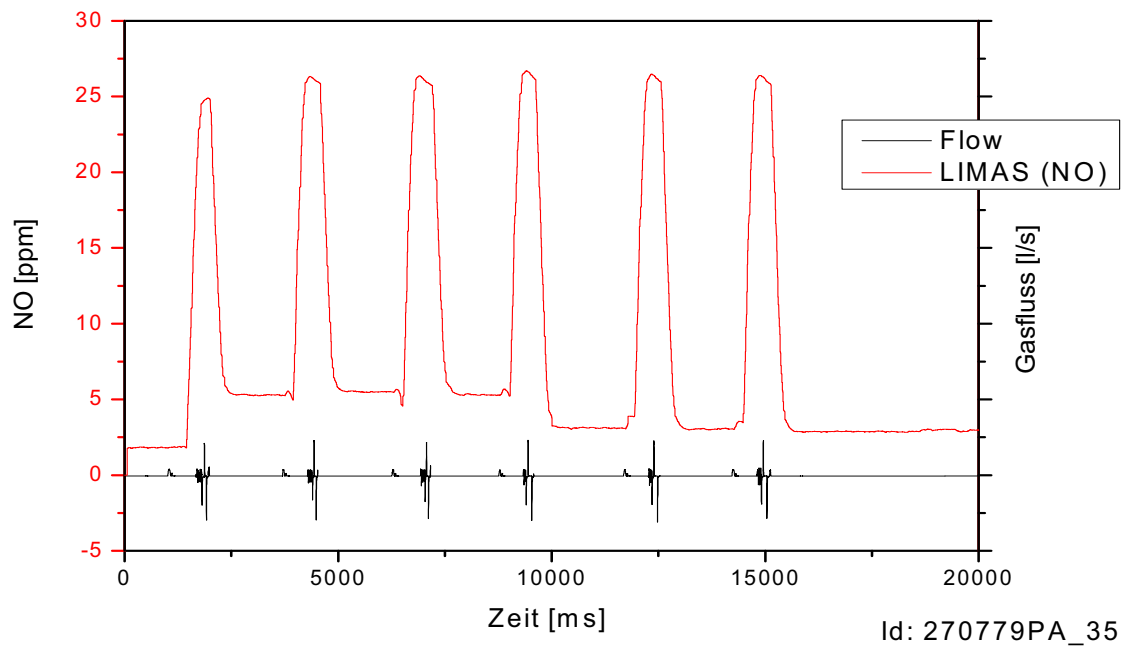
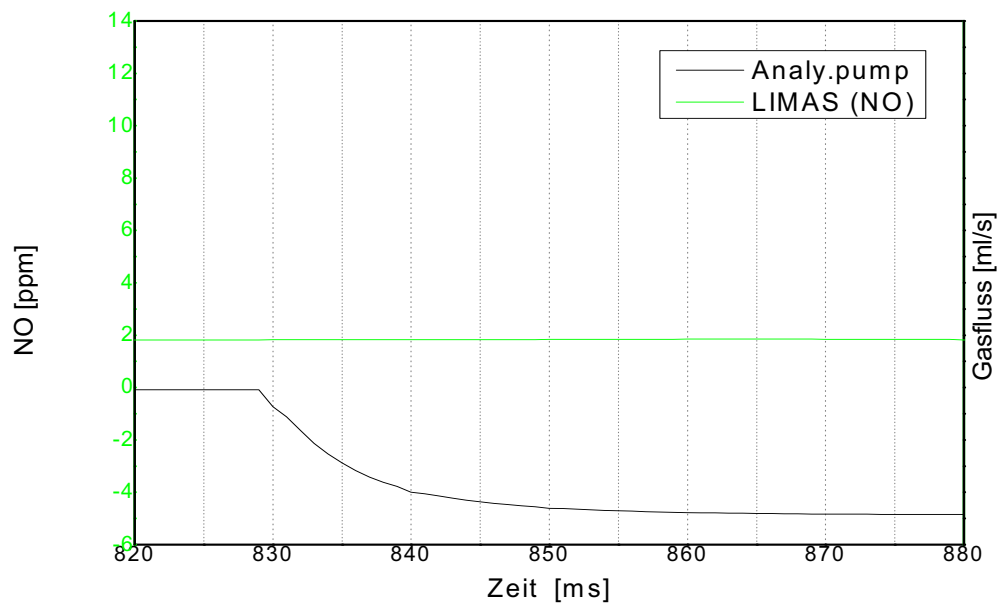


Abb. 3: NO Messungen eines Probanden. Auf der X-Achse ist der zeitliche Verlauf in ms eingetragen, die Y-Achse zeigt die NO Konzentration in ppm. Die schwarze Linie zeigt den quantitativen Gasfluss über das Ventil am Mundstück, die rote zeigt die NO Konzentration. Der Wert in der rechten unteren Ecke ist der verschlüsselte Code für den jeweiligen Probanden.

Die rote Linie in der Abbildung zeigt die NO Konzentration, die schwarze Linie zeigt den Gasfluss über das Ventil zu den Analysatoren. In der Abbildung werden sowohl die Gaskonzentration als auch der Gasfluss im Verlauf der Zeit aufgezeichnet. Aus der so gewonnenen Übersichtsgrafik können sowohl misslungene Versuche sowie grob abweichende NO Konzentrationen abgelesen und in der Auswertung berücksichtigt werden.

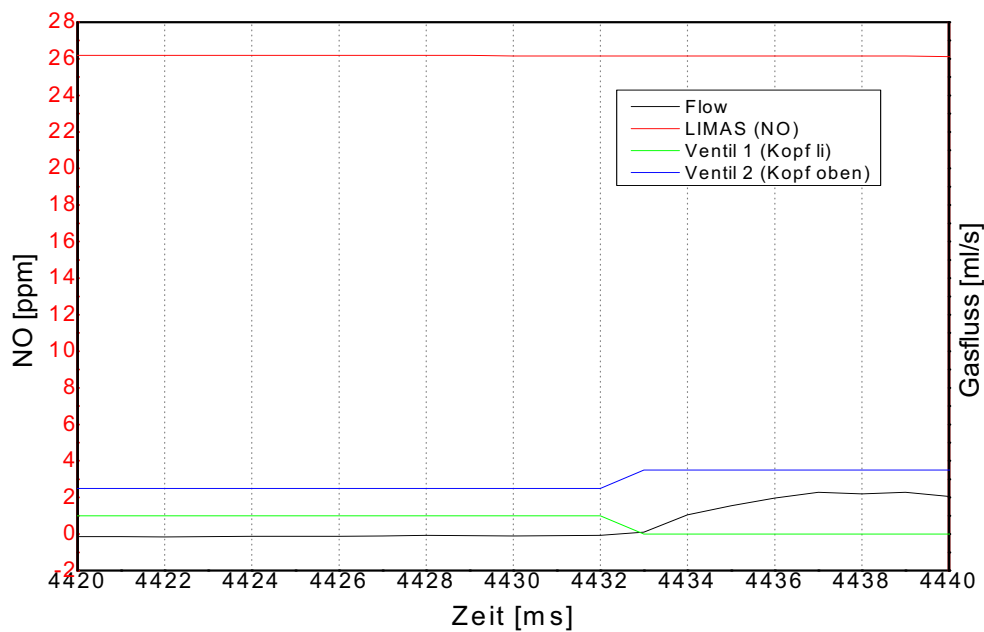
Der LIMAS Analysator unterlag einem geringen Drift. Um den hierdurch entstehenden Fehler auszuschließen, wurde an jedem Tag dieses Offset ermittelt und von den gemessenen Konzentrationen bei jedem Probanden abgezogen. Diese Werte wurden vor dem ersten Versuch ermittelt. Die NO-Konzentration wurde über ein Intervall von 20 s gemittelt, Beginn der Messung war 20 s nach dem Einschalten der Analysepumpe (siehe Abbildung 4).



Id: 270779PA_35

Abb. 4: Ermittlung des Nullpunktes für die NO-Konzentrationsanalyse. Die Y-Achse zeigt links die NO Konzentration in ppm und rechts den Gasfluss in ml/s, auf der X-Achse ist die Zeit in 1/10 Sekunden aufgetragen. Die grüne Linie zeigt den Verlauf der NO Konzentration, die schwarze Linie den Verlauf der Menge an Gas, welche gepumpt wird. Der Wert in der rechten unteren Ecke ist der verschlüsselte Code für den jeweiligen Probanden.

Um die inspiratorische Konzentration von NO zu ermitteln, wird der Zeitpunkt dargestellt, an welchem der MasterScreen PFT den Gasweg zu der Umgebungsluft unterbricht (Ventil 2 schließt) und gleichzeitig die Verbindung zu dem Gasgemisch im Rebreathing Beutel öffnet. (Abbildung 5)

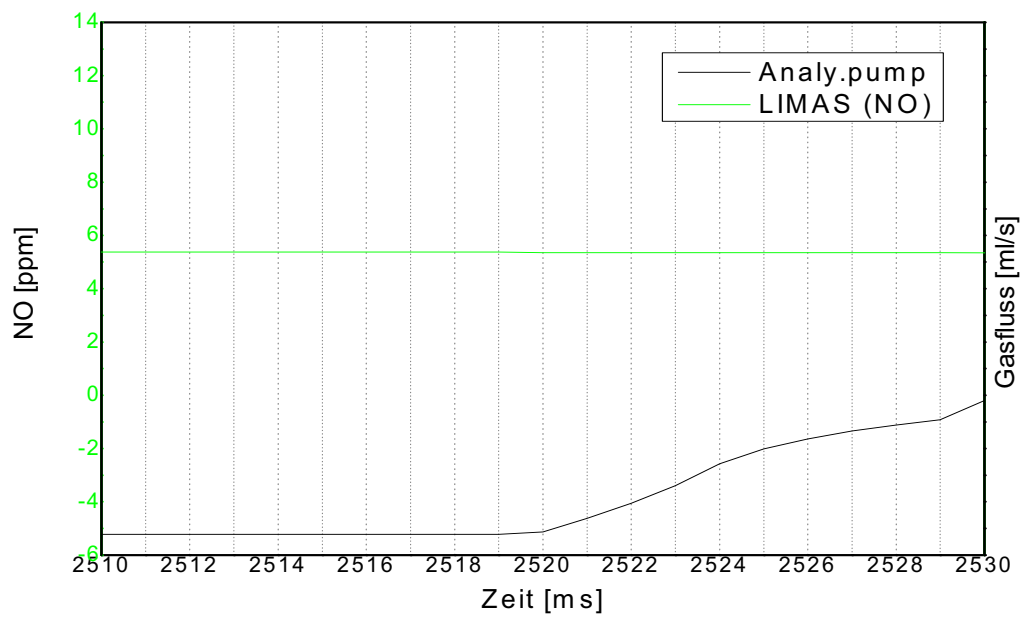


Id: 270779PA_35

Abb.5: Bestimmung der inhalierten NO-Konzentration. Die Y-Achse zeigt links die NO Konzentration in ppm und rechts den Gasfluss in ml/s, auf der X-Achse ist die Zeit in 1/10 Sekunden aufgetragen. Die grüne wie auch die blaue Linie zeigen den Zustand der Ventile 1 und 4 an, wobei die Werte nur offen und geschlossen darstellen (Ventil 1 1 = geschlossen und 0 = offen; Ventil 2 3 = offen und 4 = geschlossen). Die rote Linie zeigt den Verlauf der NO Konzentration, die schwarze zeigt den Verlauf der Menge an Gas, welche gepumpt wird. Der Wert in der rechten unteren Ecke ist der verschlüsselte Code für den jeweiligen Probanden.

Die blaue sowie die grüne Linie zeigen den Zustand der Ventile (zum Zeitpunkt 4432 ms schließt Ventil 2 und Ventil 1 öffnet). Die schwarze Linie stellt den Gasfluss am Mundstück dar und die rote Linie zeigt die aktuelle (inhalierte) NO Konzentration. Alle Werte werden im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Zu dem Zeitpunkt, an dem der MasterScreen PFT die Messung der Gaskonzentrationen in der ausgeatmeten Luft beendete, wurde die Analysepumpe abgeschaltet. Deswegen stellten wir diesen Zeitpunkt grafisch dar und haben die NO-Konzentration zu diesem Zeitpunkt abgelesen. Da die Analysepumpe nicht abrupt stoppte, sondern noch einen Moment weiter lief, nahmen wir stellvertretend den Zeitpunkt, an welchem die erste Veränderung des Flusses stattfand (Abbildung 6).



Id: 270779PA_35

Abb. 6: Bestimmung der alveolären NO-Konzentration (FANO). Die Y-Achse zeigt links die NO Konzentration in ppm und rechts den Gasfluss in ml/s, auf der X-Achse ist die Zeit in 1/10 Sekunden aufgetragen. Die grüne Linie zeigt den Verlauf der NO Konzentration, die schwarze Linie zeigt den Verlauf der Menge an Gas welche gepumpt wird. Der Zeitpunkt der Veränderung des Flusses zeigt das Ende der Messung an und ist somit der Zeitpunkt an welchem die Konzentration abgelesen wird. Der Wert in der rechten unteren Ecke ist der verschlüsselte Code für den jeweiligen Probanden.

Die NO-Konzentrationen zu den wie oben ermittelten Zeitpunkten wurden aus der ASCII-Tabelle manuell abgelesen.

4.2 Untersuchungsablauf

4.2.1 Auswahl der Untersuchungsteilnehmer

Der größte Anteil der Studienteilnehmer stammte aus der Datenbank der zuvor durchgeführten Studie des Institutes für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin (IAS) „Erstellung von Normwerten der statischen und dynamischen Compliance der Lungen“ (Galetke et al. 2007). Diese Teilnehmer wurden per Post kontaktiert und eingeladen. Der restliche Anteil der Teilnehmer wurde über Aushänge an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf rekrutiert.

Bereits während der ersten telefonischen Kontaktaufnahme wurden sie zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand befragt und so die möglichen Teilnehmer selektiert. Dabei wurden vor allem akute und chronische Einschränkungen des Herz- Kreislaufsystems sowie der Lunge erfragt. Auf diesem Weg wurden 59 Probanden erreicht. Allen so ausgewählten potentiellen Studienteilnehmern wurden durchgehende Identifikationsnummern (Id-Nr.) von 1 – 59 zugeordnet. Die Auswahl der Teilnehmer erfolgte gezielt nach dem Alter, so dass sich 8 relativ gleichmäßige Altersgruppen ergeben haben (Tabelle 1).

4.2.2 Aufklärung

Vor Untersuchungsbeginn wurde jeder Studienteilnehmer im IAS mittels eines Informationsbogens (Anhang A1) und in einem Gespräch mit einem medizinischen Mitarbeiter aufgeklärt.

Inhalt der Aufklärung war die ausführliche Beschreibung der Versuche, der Atemgase und möglicher unerwünschter Wirkungen, speziell von NO. Außerdem wurde auf individuelle Fragen eingegangen.

Abschließend unterschrieben alle Probanden eine Einverständniserklärung, in der sie sich mit der Teilnahme an den Versuchen und dem kompletten Untersuchungsablauf einverstanden erklärten (Anhang A1).

Vor der Ethikkommission der hiesigen Universität wurde der Antrag positiv beschieden.

4.2.3 Voruntersuchungen

4.2.3.1 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung wurde anhand eines standardisierten Ablaufplanes (Anhang A2) durchgeführt. Es wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, hierbei wurde besonders auf Einschränkungen des kardio-respiratorischen Systems wie Allergien, familiäre Belastungen (Muskeldystrophie) und berufliche Belastungen geachtet.

Anschließend wurde der Proband körperlich untersucht, Größe, Gewicht, Brust- und Bauchumfang wurden gemessen.

Die Untersuchungen wurden von Mitarbeitern des IAS durchgeführt. Um standardisierte Bedingungen zu gewährleisten, wurden alle Untersuchungen mittels zuvor angefertigter Untersuchungsbögen dokumentiert. (Anhang A3)

4.2.3.2 Kreislauffunktionsuntersuchung mittels verkürztem Schellong-Test

Im Anschluss an die körperliche Untersuchung wurde ein verkürzter Schellong-Test durchgeführt. Personen mit orthostatischer Dysfunktion wurden dadurch ermittelt und aus der Studie ausgeschlossen. Für den Test wurden mit einem elektronischen Blutdruckmessgerät (Omron M8 Comfort) Blutdruck und Puls bestimmt. Das von uns verwendete Gerät wurde in einer durch den Hersteller veranlassten und veröffentlichten Studie auf korrekte Funktion geprüft (Coleman et al. 2008).

Für die Untersuchung lag der Teilnehmer ruhig auf einer Liege und die Messdaten wurden 0, 1, 3 und 5 min nach dem Hinlegen bestimmt. Nach den Messungen im Liegen musste sich der Teilnehmer aufrecht hinstellen und die Daten wurden nochmals zu denselben Zeitpunkten bestimmt. Die Dokumentation erfolgte ebenfalls auf einem standardisierten Bogen. (Anhang A4)

4.2.3.3 Blutgase prä

Um eine respiratorische Störung auszuschließen und den Hb-Wert, den COHb- und den MetHb-Anteil vor Beginn der Untersuchungen zu bestimmen, wurde eine kapilläre Blutprobe untersucht. Diese wurde mit einem Gerät vom Typ ABL 700 der Firma Radiometer Copenhagen von einer erfahrenen Mitarbeiterin durchgeführt. Das Gerät wurde jeden Tag vor den Untersuchungen geeicht.

Nach dem Auftragen einer durchblutungsfördernden Salbe (Finalgon) wurden 55 µl Kapillarblut entnommen und analysiert. Bei der Entnahme des Blutes wurde darauf geachtet, das Blut mit der Kapillare aufzufangen, ohne dabei das Ohrläppchen zu quetschen. Es wurden folgende Parameter gemessen: $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, pH, Hb, COHb, MetHb.

4.2.3.4 Bodyplethysmographie prä

Die Lungenfunktionsparameter wurden mit einem Bodyplethysmographen (MasterScreen Body der Firma Jaeger, heute Viasys) ermittelt. Das Gerät wurde täglich geeicht. Die Untersuchungen und die Eichung wurden ebenfalls von erfahrenen Mitarbeitern des Institutes für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin durchgeführt.

Aufgezeichnet wurden je fünf Atemschleifen, die Messung der VC_{in} , des ITGV, der effektive Atemwegswiderstand und der Atemstoßtest mit den Werten FEV1, MEF50 und MEF25. Die für die Berechnung der „NO-Formel“ (siehe Kap. 4.4.1.1) relevanten Parameter wurden standardmäßig zweimal bestimmt.

4.2.3.5 Ausschlusskriterien

Potentielle Studienteilnehmer mit chronischen pulmonalen Erkrankungen, z. B. Asthmatiker oder Emphysematiker und Teilnehmer mit akuten Beschwerden wurden so herausgefiltert. Bei der körperlichen Untersuchung und in der Anamnese wurden Personen mit körperlichen Einschränkungen (Skoliose; Narben, welche die Thoraxbewegung einschränken; Lungenresektionen) nicht für die Teilnahme zugelassen.

Personen, bei denen beim Schellong-Test eine arterielle Hypertonie oder eine orthostatische Dysfunktion festgestellt wurden, wurden nicht für die Teilnahme an der Studie zugelassen.

Die Blutgasanalyse diente sowohl zur nochmaligen Kontrolle der Lungenfunktion (pO_2 , pCO_2 , pH), als auch der aktuellen Hb-Werte.

Es durfte keine Anämie vorliegen. Da die COHb-Normwerte für Raucher bei 3-6 % liegen (Baenkler 2001), wurde der Maximalwert der COHb bei 3 % gesetzt, damit die anamnestisch gewonnene Aussage „Nichtraucher“ akzeptiert wurde. Die MetHb-Konzentration musste ebenfalls im Normbereich, also unter 1% liegen (Baenkler 2001).

Für die Beurteilung der bodyplethysmographisch gemessenen Lungenfunktionswerte wurden die von Quanjer et al. 1993 veröffentlichten Sollwerte der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl herangezogen (Quanjer et al. 1993). Hier durften die gemessenen Werte die Sollwerte um nicht mehr als 20 % unterschreiten.

Bei der Messung der Lungendiffusionskapazität müssen gemäß der European Respiratory Society (ERS) mindestens zwei Messergebnisse vorliegen, welche nicht mehr als 10 % vom Maximalwert abweichen dürfen (Cotes et al. 1993).

Nur Personen, die alle vorher genannten Parameter unter den oben genannten Bedingungen erfüllten, wurden als lungengesunde Nichtraucher in die Studie aufgenommen.

4.2.4 Messung der Lungendiffusionskapazität

4.2.4.1 CO-Diffusionskapazität

Die CO-Diffusionskapazität wurde mit einem handelsüblichen Gerät der Firma Jaeger, dem MasterScreen Body, gemessen. Das Gerät wurde jeden Tag kalibriert. Die Messung wurde gemäß den Leitlinien der European Respiratory Society (MacIntyre et al. 2005) von erfahrenen Mitarbeitern des IAS durchgeführt.

Während der gesamten Messung war die Nase durch eine Klemme verschlossen. Die Studienteilnehmer saßen aufrecht auf einem Stuhl vor dem Gerät und mussten zunächst ruhig normale Raumluft ein- und ausatmen. Wenn sie sich an die Messsituation gewöhnt hatten, mussten sie maximal ausatmen, daraufhin atmeten sie maximal das Testgasgemisch aus CO, He und O_2 ein. An die maximale Inhalation schloss sich die Phase der Atemanhaltezeit mit 8 Sekunden an, die am Gerät voreingestellt wird. Danach atmete der Proband zügig aus, und der Versuch war beendet. (Abbildung 7)

Für die Analyse der exhaliierten Gase wurden zunächst 750 ml verworfen. Es handelte sich hierbei um Gas aus dem Totraum, welcher nicht am Gasaustausch teilnimmt. Anschließend wurden 250 ml aufgefangen und analysiert.

Zwischen den drei Messungen wurde jeweils ein Abstand von 4 min eingehalten, um den Probanden zu ermöglichen, das eingeatmete Kohlenmonoxid wieder abzuatmen. Dies entspricht den Vorgaben der Leitlinien der ERS.

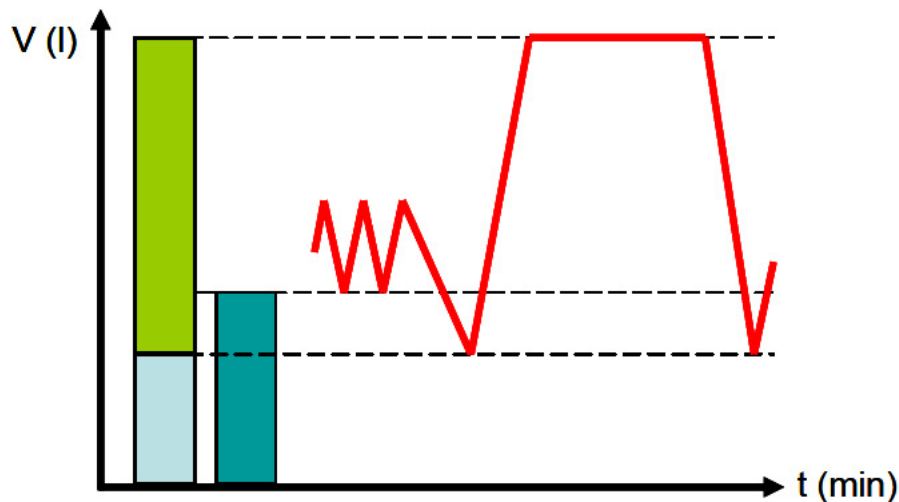


Abb 7: Graphische Darstellung des Ablaufs einer DLCO Messung

4.2.4.2 NO-Diffusionskapazität Atemanhaltezeit 8 s

Die Messungen der DLNO wurden an einem, wie in Kapitel 4.1 beschriebenen, modifizierten MasterScreen PFT der Firma Jaeger durchgeführt.

Die untersuchten Personen saßen, wie in Kapitel 4.2.4.1 beschrieben, vor dem Gerät und atmeten mit Nasenklemme ruhig durch das Mundstück in den MS PFT. Zunächst wurde durch ein Vier-Wege-Ventil Raumluft eingeatmet. Hieran schloss sich ein Atemmanöver an, wobei das Vier-Wege-Ventil nach der maximalen Expiration die Verbindung zur Raumluft unterbrach und die untersuchte Person das in Kapitel 4.1.2 beschriebene Gasgemisch aus dem Rebreathing-Beutel inhalierte. Im Anschluss an diese maximale Inspiration hielt der Teilnehmer die Luft für 8 s an, um danach wieder kräftig auszuatmen. Analysiert wurde dann das Gas, nachdem 750 ml verworfen wurden.

Auch zwischen den drei Messungen der NO-Diffusionskapazität wurde eine Pause von 4 min eingehalten.

4.2.4.3 NO-Diffusionskapazität Atemanhaltezeit 4 s

Der Versuchsablauf unterschied sich von dem vorher beschriebenen nur dadurch, dass die voreingestellte Atemanhaltezeit nicht 8 s, sondern 4 s betrug.

4.2.5 Abschlussuntersuchungen

4.2.5.1 Blutgase post1 und post2

Die Blutgasanalyse post1 erfolgte nach der CO-Diffusionskapazitätsmessung. Sie diene in erster Linie dazu, die Veränderung des COHb-Anteils zu dokumentieren, da dieser durch die Inhalation von Kohlenmonoxid während der Versuche ansteigen kann.

Die Blutgasanalyse post2 erfolgte nach den Messungen der NO-diffusionskapazität. Sie diene erstens zur Dokumentation der Veränderung der COHb-Werte und zweitens einer eventuellen Veränderung des Anteils von MetHb.

4.2.5.2 Bodyplethysmographie post

Da sich die Befunde der Bodyplethysmographie innerhalb weniger Stunden bei Lungengesunden minimal verändern können, diene die abschließende Messung dem Nachweis der Konstanz der Lungenfunktion.

Zudem wurde durch die abschließende Lungenfunktionsprüfung nachgewiesen, dass die Probanden die Studie entsprechend dem Ausgangszustand lungengesund verlassen haben.

4.3 Formeln und Statistik

4.3.1 Formeln

4.3.1.1 Berechnungen

Vom Spirometersystem und den zusätzlichen Gasdetektoren (LIMAS und URAS) wurden folgende Primärdaten und Umgebungsparameter erfasst:

FI He	inspiratorische He-Konzentration	[%]	MasterScreen
FA He	alveoläre He-Konzentration	[%]	MasterScreen
FI CO	inspiratorische CO-Konzentration	[%]	MasterScreen
FA CO	alveoläre CO-Konzentration	[%]	MasterScreen
FI NO	inspiratorische NO-Konzentration	[%]	LIMAS
FA NO	alveoläre NO-Konzentration	[%]	LIMAS
VC _{in}	inspiratorische Vitalkapazität	[ml]	MasterScreen
TA	tatsächliche Atemanhaltezeit	[s]	MasterScreen

Umgebungsparameter:

Pb	Luftdruck	[kPa]	MasterScreen
t	Temperatur	[°C]	MasterScreen
rF	Luftfeuchtigkeit	[%]	MasterScreen
PH ₂ O	temperaturabhängiger Wasserdampfdruck	[kPa]	
$= 0,8216 - 0,198 t + 0,0054 t^2$ [t = Temperatur]			

daraus wurden die Werte:

VA	alveoläres Volumen	[ml]
VD	Totraumvolumen	[ml]
VD ana	anatomischer Totraum	[ml]
VD app	apparativer Totraum	[ml]

errechnet.

Die Konzentrationen von He und CO, die TA und das VC_{in} wurden als Primärdaten aus dem MasterScreen PFT übermittelt. Die Konzentrationen von NO wurde durch den LIMAS der Firma ABB (Beschreibung siehe Kap. 4.1.1.1) ebenfalls in Echtzeit gemessen.

Nach internationalem Konsens wurden die Volumina in Standardkörperbedingungen (BTPS; body temperature and pressure, saturated) angegeben. Wohin gegen zur Berechnung der

Lungendiffusionskapazität die Volumina in STPD (standard temperature and pressure, dry; Temperatur: 0 Grad, Druck: 101,3 kPa, trockene Luft) verwendet wurden. Für die Umrechnung der Volumina gilt nachfolgende Formel:

$$V(STPD) = \frac{(Pb - 47)}{863} * V(BTPS)$$

V(STPD)=Volumen unter Standardbedingungen [l]; V(BTPS) = Volumen unter Körperbedingungen [l];

Pb = Umgebungsluftdruck [mmHg]

Die tatsächliche Atemanhaltezeit ist diejenige Zeit, in welcher sich das Testgasgemisch in den am Gasaustausch beteiligten Bereichen der Lunge, den Alveolen, befindet. Diese Zeit berechnet sich nach dem Modell von Jones und Meade (Jones and Meade 1961). Als Startpunkt nimmt man den Zeitpunkt, an welchem 30 % der VC_{in} erreicht ist. Der Endpunkt ist gesetzt, wenn die Hälfte des zu untersuchenden Gases exaliert wurde.

Der Beginn der Inspiration wird somit erst nach dem eigentlichen Start des Atemmannövers berechnet. Hierzu bedient man sich der Methode nach Ogilvie (Ogilvie et al. 1957).

Ein Zielwert für die TA wird im MasterScreen PFT angegeben. Dieser kann jedoch nicht exakt erreicht werden, da eine Verzögerung durch die Reaktionszeit der Probanden entsteht.

Die Berechnung der Lungendiffusionskapazität erfolgte mittels nachfolgender Formel nach der European Respiratory Society (Quanjer et al. 1993):

$$DLCO = \frac{VA}{(60/TA * (Pb - PH_2O))} * \ln \frac{(FAHe * FICO)}{(FIHe * FACO)}$$

DLCO = Lungendiffusionskapazität [mmol/min/kPa]; VA alveoläres Volumen [l]; TA = tatsächliche Atemanhaltezeit [s]; FAHe und FACO = alveoläre Gaskonzentration Helium und CO [%]; FIHe und FICO = inhalierte Gaskonzentration [%]; PH₂O = temperaturabhängiger Wasserdampfdruck [kPa]

Die European Respiratory Society empfiehlt die Angabe der Diffusionskapazität entsprechend den SI-Einheiten (SI = Système international d'unités) in mmol/min/kPa (MacIntyre et al. 2005). Alternativ kann die DLCO auch in ml (STPD)/min/mmHg angegeben werden. Die Umrechnung erfolgt durch die Multiplikation der SI Werte mit dem Faktor 2,987.

Der MasterScreen PFT rechnet nach Angaben der Firma Jaeger mit der nachfolgenden Formel nach Cotes (Cotes et al. 1993):

$$DLCO = \frac{60}{TA} * VA * \log \frac{(FAHe * FICO)}{(FIHe * FACO)} * 0,389 * 2,3$$

Einheiten siehe oben

Diese Formel ist bis auf die standardisierten Umgebungsbedingungen mit der Formel der ERS vergleichbar. Die Variablen und ihre Einheiten sind bereits oben beschrieben worden. Die Berechnung des alveolären Volumens ist nachfolgend beschrieben. Der Faktor 0,389 setzt sich zusammen aus der Umrechnung in SI-Einheiten (Division durch 2,987) und der Anpassung an den Umgebungsluftdruck, der Faktor 2,3 dient der Umrechnung des dekadischen Logarithmus in den Logarithmus naturalis.

Um die erhobenen Daten mit einander vergleichen zu können, verwenden wir entsprechend der oben genannten Gleichung nach Cotes (Cotes et al. 1993) folgende Formel für die Berechnung der Lungendiffusionskapazität mit NO:

$$DLNO = \frac{60}{TA} * VA * \log \frac{(FAHe * FINO)}{(FIHe * FANO)} * 0,389 * 2,3$$

DLNO = Lungendiffusionskapazität [mmol/min/kPa]; VA = alveoläres Volumen [l]; TA = tatsächliche Atemanhaltezeit [s] FAHe und FANO = alveoläre Gaskonzentration He und NO [%]; FIHe und FINO = inhalierte Gaskonzentration He und NO [%]

Zur Bestimmung des alveolären Volumens wurde die nachfolgende Formel nach Cotes (Cotes et al. 1993) verwendet:

$$VA = \frac{FIHe}{FAHe} * (VC_{in} - VD)$$

VA = alveoläres Volumen [l]; FIHe = inhalierte He Konzentration [%]; FAHe = alveoläre He Konzentration [%]; Vin = inspiratorische Vitalkapazität [l]; VD = Totraumvolumen [l]

VD setzt sich aus den Komponenten anatomischer und apparativer Totraum zusammensetzt:

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

VD = Totraumvolumen [l]; VD ana = anatomisches Totraumvolumen [l]; VD app = apparatives Totraumvolumen [l]

Der apparative Totraum wird vom Hersteller, Viasys, mit 130 ml angegeben. Den anatomischen Totraum berechnen wir mit der Formel nach Cotes (Cotes et al. 1993):

$$VD_{ana} = 2,2 * \text{Körpergewicht}$$

VD ana = anatomisches Totraumvolumen [l]; Körpergewicht [kg]

4.3.1.2 Sollwerte

Auf die Sollwerte für die allgemeinen Lungenfunktionsparameter haben mehrere Faktoren Einfluss: Größe, Gewicht, Geschlecht, Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen, Trainingszustand und aktueller Gesundheitszustand. Durch die Auswahl unserer untersuchten Personen fallen Patienten mit pathologischen Veränderungen aus unserem Kollektiv heraus. Die Zugehörigkeit zu einer bestimmten ethnischen Gruppe hat keinen relevanten Einfluss auf die DLCO (Brusasco et al. 2005; Cotes et al. 1976), entfällt jedoch zugleich, da es in unserem Kollektiv hier keine Unterschiede gab.

Lungendiffusionskapazität (DLCO):

Als Sollwert gelten nach Quanjer et al 1993:

$$DLCO = 11,11 * H - 0,066 * A - 6,03$$

$DLCO_{soll}$ = mmol/min/kPa; H = Körpergröße [m]; A = Alter [Jahre]

Totraumvolumen (VD):

Der anatomische Totraum wird gemäß den Empfehlungen der ERS mit der folgenden Formel berechnet (Cotes et al. 1993):

$$VD_{ana} = 2,2 * \text{Körpergewicht}$$

Alveoläres Volumen (VA):

Das alveoläre Volumen ist kein direkt bestimmbares Volumen, weshalb es aus Primärdaten berechnet werden muss. Die Beschreibung der Formel findet sich in Kapitel 2.3.1.1.

Vitalkapazität (VC)

Als Vitalkapazität (VC) ist die Volumendifferenz zwischen maximaler Ein- und Ausatmung definiert (Hutchinson 1844). Unterschieden werden die inspiratorische und die expiratorische VC, die bei korrekter Messung gleich groß sind (Ulmer et al. 2001).

Eine Verringerung weist auf restriktive Belüftungsstörungen hin. Ihr Sollwert wird nach Quanjer mittels folgender Formel berechnet (Quanjer et al. 1993):

$$VC_{in} = \frac{H}{100} * 6,1 - 0,028 * A - 4,65$$

H = Körpergröße [m]; A = Alter [Jahre]

Forciertes Ein-Sekunden-Volumen (FEV1)

Die forcierte Ein-Sekunden-Kapazität ist das Volumen, welches man nach Inspiration des VC_{in} innerhalb einer Sekunde unter maximaler Anstrengung ausatmen kann. Der Sollwert wird nach der von Quanjer et al. veröffentlichten Formel berechnet (Quanjer et al. 1993):

$$FEV1 = \frac{H}{100} * 4,3 - 0,029 * A - 2,49$$

H = Körpergröße [m]; A = Alter [Jahre]

Intrathorakales Gasvolumen (ITGV)

Das bodyplethysmographisch bestimmte intrathorakale Gasvolumen entspricht bei Lungengesunden der funktionellen Residualluftkapazität. Diese ergibt sich aus der Summe von Residualvolumen und expiratorischem Reservevolumen (Abb 8). Aus methodischen Gründen wird bei der Bodyplethysmographie auch diejenige Luftmenge erfasst, die in der Lunge nicht - oder nur sehr erschwert - über einen Bronchus mit der Außenluft in Verbindung steht. Daraus ergeben sich zwischen funktioneller Residualluftkapazität, die mit den Fremdgasmethoden bestimmt wird, und dem intrathorakalen Gasvolumen Differenzen (Ulmer 1986). Die Differenz der mit den unterschiedlichen Methoden bestimmten Volumina entspricht der „gefesselten Luft“ (trapped air). Der ITGV-Sollwert wird nach folgender Formel berechnet (Ulmer 1991):

$$ITGV = -7,511 + 0,0167 * A + 6,981 * H - 1,733 * BI$$

H = Körpergröße [m]; A = Alter [Jahre]; BI (Broca-Index) = (Gewicht [kg]/Größe [cm] – 100)

4.3.2 Statistik

Die Dateneingabe erfolgte mit dem Programm Data Entry. Die Daten wurden zweimal separat von einander eingegeben und später verglichen. Wenn sich Eingaben unterschieden, wurden sie ein drittes Mal aus den Messdaten eingegeben.

Die statistische Analyse wurde mit dem Program SPSS, Version 12.0, durchgeführt.

Neben der deskriptiven Darstellung der erhobenen Daten wurden insbesondere Korrelations- und Regressionsanalysen durchgeführt.

Zum Vergleich von Verteilungs- und Stichprobenkennwerten wurde der t-Test für gepaarte Stichproben verwendet. Korrelationsprüfungen erfolgten mit Hilfe des Pearsonschen Produkt-Moment-Koeffizienten nach Prüfung auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test). Berechnungen der linearen Regression zur Abschätzung der Güte des verwendeten Modells wurden ebenfalls durchgeführt. Als mehrdimensionales Verfahren wurde die Prozedur ANOVA aus dem SPSS-Paket zu Grunde gelegt.

Zur Beschreibung der Daten sind im Folgenden verschiedene deskriptive Maße wie der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung, der Median und verschiedene andere Perzentilwerte dargestellt.

Die Boxplots zeigen innerhalb der Box den Median als Querbalken und werden durch das 2. und 3. Quartil begrenzt. Der größte und kleinste nicht extrem abweichende Wert ist anhand der Spannweite abzulesen. Besonders abweichende Messungen sind als "Ausreißer" mit einem kleinen Kreis dargestellt, wenn sie mehr als das 1,5fache des Ranges des 25-75 %-Intervalls vom 25. bzw. 75. Perzentil abweichen. Ist die Abweichung größer als das 3fache dieser Spannweite, werden die Werte als "Extremwert" mit einem Stern gekennzeichnet.

Während die Korrelationsanalyse die Stärke eines Zusammenhangs zwischen Variablen beschreibt, dient die Regressionsanalyse dazu, die Beziehungen zwischen Variablen zu untersuchen und aus den beobachteten Daten eine unabhängige Variable vorherzusagen.

Die hier durchgeführten multiplen linearen Regressionsrechnungen sind für die Anwendung und Interpretation in der Praxis besonders zweckmäßig. Andere Regressionsmodelle haben sich in der statistischen Analyse des vorliegenden Datenmaterials als nicht aussagekräftig erwiesen.

Als unabhängige Variablen, d.h. als Einfluss nehmende Größen, wurden jeweils das Alter in Jahren, die Körpergröße in cm, das Gewicht in kg, der BMI (body-mass-index), der

Bauchumfang in cm, der Brustumfang in cm und das alveoläre Volumen (VA) in Liter zu Grunde gelegt. In den Regressionsanalysen fanden Parameter mit $p < 0,001$ Eingang in das Modell. Als Parameter für den durch das Modell erklärten Varianzanteil ist die Größe R^2 angegeben.

5 Ergebnisse

5.1 Anthropometrische Daten

Nach der in Kapitel 2.2.1 beschriebenen Auswahl wurden 59 potentielle Studienteilnehmer eingeladen. Von diesen 59 Personen ist eine aus unbekannten Gründen nicht erschienen, vier wurden wegen des Verdachts auf eine Hypertonie von der Studie ausgeschlossen und zur Weiterbehandlung an ihren Hausarzt verwiesen. Ein weiterer Teilnehmer wurde aus der Studie ausgeschlossen, weil sein FEV1-Messwert nicht innerhalb des vorgegebenen Rahmens von 20 % seines Sollwertes lag. Zudem konnten zwei untersuchte Personen bei den Messungen der DLCO_{8s} die vorgeschriebenen Grenzen nicht einhalten.

Daraus ergab sich die Zahl von $n = 51$ Studienteilnehmern, es handelte es sich ausschließlich um gesunde männliche Teilnehmer.

In jeder Altersgruppe sind ungefähr gleich viele untersuchte Personen und zwar 8 Gruppen mit einer Klassenbreite von jeweils 6 Jahren. Die Altersgruppen reichen von 20-26 bis 69-73 Jahren, und in jeder Gruppe sind mindestens 5 Teilnehmer (Max: 10) (Abbildung 8). Der Altersdurchschnitt liegt bei 48,8 Jahren (S 15,7; Med 48,0; Min 24,69; 95. Perz 71,4; Max 72,86) siehe Tabelle 2.

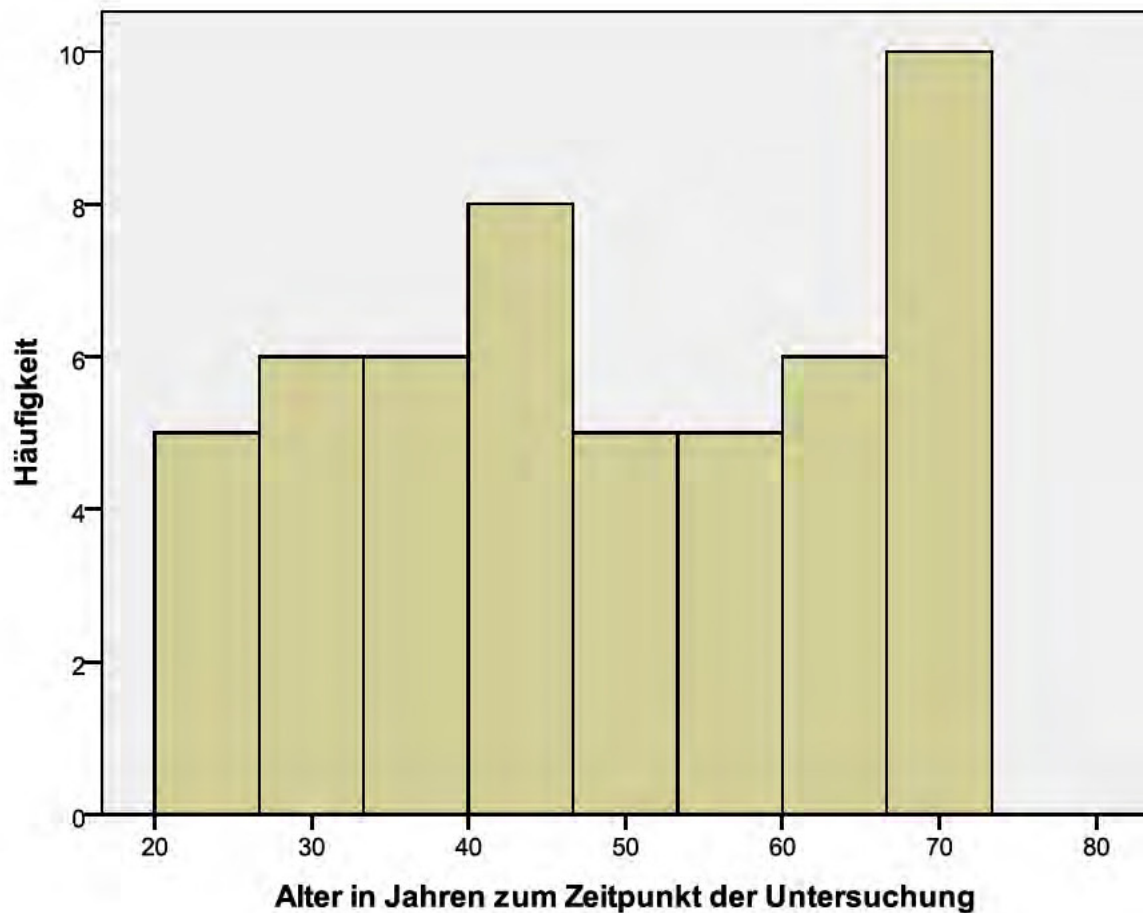


Abb. 8: Anzahl der Probanden je Altersgruppe (Klassenbreite der Gruppen 6 Jahre). Die Y-Achse zeigt die Anzahl, auf der X-Achse ist das Alter in Jahren aufgetragen. Die einzelnen Balken stellen jeweils die Altersklassen beginnend mit 20-25 Jahre dar.

Innerhalb jeder dieser Gruppen sind sowohl die Körpergröße als auch das Gewicht gleichmäßig verteilt. Die statistischen Kenndaten der Gruppen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Altersgruppen	n		MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
20 – 26	5	Größe	181,8	7,9	184,5	170,5	189,0	189,0
		Gewicht	81,7	10,9	83,0	69,5	95,0	95,0
		BMI	24,7	2,2	24,8	22,2	27,9	27,9
27-33	6	Größe	184,4	11,6	186,8	164,0	198,0	198,0
		Gewicht	81,4	7,7	82,5	69,5	90,0	90,0
		BMI	24,0	1,6	23,9	22,1	25,8	25,8
34 – 40	6	Größe	180,0	7,2	181,0	167,0	189,0	189,0
		Gewicht	80,5	8,1	81,5	68,5	91,0	91,0
		BMI	24,8	1,9	25,5	21,4	26,9	26,9
41 – 47	8	Größe	174,1	7,0	176,0	165,0	183,0	183,0
		Gewicht	77,0	75,5	8,8	68,5	94,5	94,5
		BMI	25,4	2,7	24,8	21,5	30,3	30,3
48 – 54	5	Größe	178,5	6,5	178,5	170,0	187,5	187,5
		Gewicht	82,7	4,3	83,5	78,0	87,0	87,0
		BMI	26,1	2,5	24,8	24,0	29,9	29,9
55 – 61	5	Größe	177,8	4,1	178,5	171,0	181,0	181,0
		Gewicht	85,0	6,8	87,0	77,0	93,4	93,4
		BMI	26,9	2,5	26,6	24,2	30,3	30,3
62 – 68	6	Größe	179,8	5,9	177,5	175,0	190,0	190,0
		Gewicht	83,0	11,5	80,5	71,5	97,0	97,0
		BMI	25,7	3,2	24,1	23,4	31,0	31,0
69 – 73	10	Größe	173,8	4,8	173,6	164,5	182,5	182,5
		Gewicht	86,0	12,6	82,0	72,0	111,5	111,5
		BMI	28,5	3,9	27,4	24,3	35,6	35,6

Tabelle 1: Die Altersgruppen und ihre statistischen Kennwerte bezüglich Größe, Gewicht und BMI. Größe in cm; Gewicht in kg; BMI in kg/m², n = 51

In Tabelle 2 sind die statistischen Kenngrößen der biometrischen Werte der 51 Teilnehmer aufgeführt.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
Größe	178,2	7,5	178,0	164,0	190,4	198,0
Gewicht	82,2	9,4	81,0	68,5	98,0	111,5
BMI	26,0	3,0	25,2	21,4	32,4	35,6
Alter	48,8	15,7	48,0	24,0	71,4	72,0
Brustumfang	99,6	8,2	100,0	76,0	114,2	119,0
Bauchumfang	92,8	10,0	91,0	74,0	114,3	117,0

Tabelle 2: Statistische Kennwerte der anthropometrischen Parameter der Studienteilnehmer (alle Altersgruppen, n = 51); Größe; Brust- und Bauchumfang in cm, Gewicht in kg, BMI in kg/m²

Der mittlere BMI überschreitet mit 25,8 gerade die Grenze des „Normalgewichtes“, die laut WHO-Definition bei 25 liegt. Wenn man sich den BMI in den 9 Altersgruppen anschaut und mit dem altersabhängigen Normalgewicht vergleicht (z.B. für 45 – 54 jährige BMI 22 – 27 und für > 64 jährige BMI 24 – 29 = Normalgewicht), lässt sich feststellen, dass unser Untersuchungskollektiv weitgehend „normalgewichtig“ ist.

Die Ergebnisse der Blutdruckmessungen, der Blutgasanalysen sowie der Lungenfunktionsprüfung finden sich in Kapitel 3.2-3.4.

5.2 Ausgewählte bodypleth hysmographisch gemessene Lungenfunktionsparameter prä und post

Bei allen Probanden wurden vor und nach den Messungen der Diffusionskapazität weitere Lungenfunktionsparameter bestimmt. Dafür wurden jeweils zwei Ganzkörperplethysmographien vor und nach den Diffusionsversuchen durchgeführt. Gemäß den Richtlinien der European Respiratory Society wurden für den Vergleich die größten gemessenen Werte verwendet.

Nachfolgend wurden die Ergebnisse der Messungen von Vitalkapazität (VC_{in}), Ein-Sekunden-Kapazität (FEV1) und intrathorakalem Gasvolumen (ITGV) vor und nach den Diffusionskapazitätsmessungen verglichen.

In der Tabelle 3 werden die gemessenen Werte für FEV1 und VC dem Sollwerten nach Quanjer gegenüber gestellt, welche sich aus Größe und Alter berechnen lassen (siehe Kapitel 2.3.1.2). Die statistischen Kennwerte der Lungenfunktionsparameter des untersuchten Kollektivs sind in Tabelle 4 aufgelistet.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
VC_{in}	5,3	0,9	5,2	3,6	7,1	7,5
Soll VC_{in}	4,9	0,7	4,8	3,5	6,2	6,7
Quotient Ist zu Soll	1,1	0,1	1,1	0,9	1,3	1,3
FEV1	4,2	0,9	4,1	2,6	6,0	6,2
Soll FEV1	3,8	0,6	3,6	2,6	4,9	5,2
Quotient Ist zu Soll	1,1	0,1	1,1	0,8	1,4	1,5
ITGV	4,5	0,7	4,5	3,2	5,8	6,2
Soll ITGV	3,9	0,6	4,0	2,6	5,0	5,2
Quotient Ist zu Soll	1,2	0,2	1,1	0,9	1,4	1,6

Tabelle 3: Statistische Kenngrößen ausgewählter Lungenfunktionsparameter aus dem gesamten Probandenpool; VC_{in} und ITGV in l, FEV1 in ml/s; Sollwerte von FEV1 und VC_{in} in l; Quotient ohne Einheit; n= 51

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
VC _{in} prä	5,3	0,9	5,2	3,6	7,1	7,5
VC _{in} post	5,3	1,0	5,2	3,7	7,1	7,4
FEV1 prä	4,2	0,9	4,1	2,6	6,0	6,2
FEV1 post	4,1	1,0	4,0	2,5	6,0	6,8
ITGV prä	4,5	0,7	4,5	3,2	5,8	6,2
ITGV post	4,3	0,7	4,4	3,0	5,6	5,9
ΔITGV	0,2	0,4	0,1	0,7	0,9	1,3

Tabelle 4: Vergleich der statistischen Kenndaten der Lungenfunktionsparameter vor (prä) und nach (post) den Diffusionskapazitätsmessungen; VC_{in} und ITGV in l, FEV1 in ml/s; n = 51

Der Vergleich der beiden Werte prä und post von VC_{in} und FEV1 mittels t-Test für gepaarte Stichproben ergab keine signifikanten Unterschiede. Es zeigte sich eine durchschnittliche Verminderung des ITGV um 200 ml nach den DLNO – Messungen, die im t-Test für gepaarte Stichproben das unterste Signifikanzniveau erreicht ($t = 2,864$; $df = 50$; $p < 0,05$).

5.3 Blutgase prä und post

Vergleich ausgewählter Blutgaswerte

Den Patienten wurde vor der CO-Diff.-Messung (prä), nach der CO-Diff.-Messung (post1) und nach der letzten NO-Diff.-Messung (post2) eine Probe kapillares Blut entnommen und analysiert.

Nachfolgend werden die Prä- und Postwerte des Sauerstoffpartialdrucks (PO_2), des Anteils von mit Kohlenmonoxid gebundenem Hämoglobin (COHb), des Hämoglobins (Hb) und des Met-hämoglobins (MetHb) dargestellt und miteinander verglichen.

Die genaue Beschreibung zum Protokoll findet sich in Kapitel 2.2.

5.3.1 PO_2

Die Messung des Sauerstoffpartialdruckes lieferte folgende Werte:

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
prä	82,4	8,7	82,5	61,9	100,6	104,0
post1	77,1	8,0	77,6	61,9	90,0	99,0
post2	76,9	9,4	74,9	59,3	96,0	98,8

Tabelle 5: Statistische Kenndaten des Sauerstoffpartialdruckes aller Studienteilnehmer vor allen Messungen (prä), nach den Messungen der CO-Diffusionskapazität (post1) und nach den NO-Diffusionskapazitätsmessungen (post2); alle Angaben in mmHg, n = 51 Teilnehmer

Die statistische Auswertung mittels t-Test für verbundene Stichproben ergab, dass sowohl der Wert für post1 als auch der Wert für post2 signifikant niedriger war als der prä-Wert (prä zu post1 $t = 4,256$; $df = 50$; $p < 0,001$ und prä zu post2 $t = 4,629$; $df = 50$; $p < 0,001$). Die Werte post1 und post2 hingegen unterschieden sich nicht signifikant von einander.

5.3.2 COHb

Die Messung des COHb-Anteils am Gesamt-Hb lieferte folgende Ergebnisse:

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
prä	0,8	0,3	0,8	0,4	1,2	2,7
post1	2,2	0,3	2,1	1,6	2,7	3,0
post2	1,9	0,3	1,9	1,1	2,4	2,5

Tabelle 6: Statistische Kenndaten des Anteiles des COHb am Gesamt-Hb aller Studienteilnehmer von allen Messungen (prä), nach den Messungen der CO-Diffusionskapazität (post1) und nach den NO-Diffusionskapazitätsmessungen (post2); alle Angaben in %; n = 51 Teilnehmer

Statistisch unterschieden sich die Werte post1 und post2 signifikant von dem prä-Wert ($p < 0,001$). Beide Werte lagen über dem Ausgangsniveau.

Der Vergleich der beiden post-Werte untereinander zeigte, dass der post2-Wert signifikant niedriger war als der post1-Wert ($p < 0,001$). Der Anschaulichkeit halber sind die statistischen Kennwerte der COHb-Messungen in der folgenden Abbildung 10 noch einmal als Boxplots dargestellt.

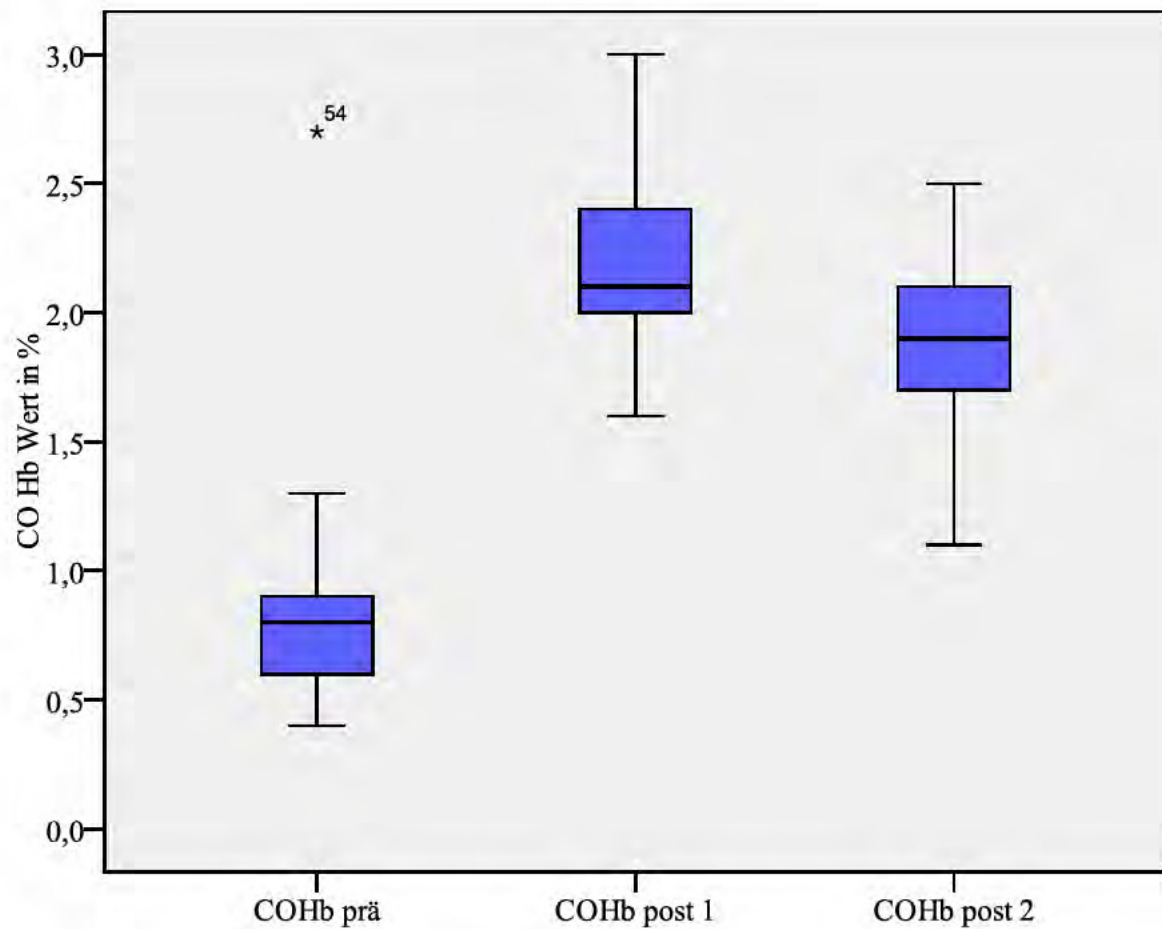


Abb. 9: Statistische Daten der COHb-Werte zu den 3 Zeitpunkten der Messungen aller Studienteilnehmer. Auf der Y-Achse ist der COHb Anteil in % aufgetragen, die X-Achse zeigt die drei Zeitpunkte der Messung (prä, post1 und post2). Der Stern entspricht einem Ausreißer mit der Fallnummer (54). alle Angaben in %.

5.3.3 MetHb

Die MetHb-Messungen ergaben folgende Ergebnisse:

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
prä	0,6	0,2	0,6	0,1	0,8	0,9
post1	0,6	0,1	0,6	0,3	0,9	1,1
post2	0,6	0,1	0,7	0,2	0,9	0,9

Tabelle 7: Statistische Kenndaten der MetHb-Werte aller Studienteilnehmer vor allen Messungen (prä), nach den Messungen der CO-Diffusionskapazität (post1) und nach den NO-Diffusionskapazitätsmessungen (post2); alle Angaben in %; n = 51 Teilnehmer

Die statistische Analyse der MetHb-Werte mittels eines t-Test für gepaarte Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Messwerten Ausgangswert (prä), post1 als auch post2.

5.3.4 Hb

Die Werte aus den Hb-Messungen brachten folgende Ergebnisse:

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
prä	15,5	1,2	15,3	13,2	17,5	17,8
post1	15,5	1,1	15,5	13,0	17,5	18,0
post2	15,5	1,2	15,7	13,1	17,4	18,2

Tabelle 8: Statistische Kenndaten der Hb-Werte aller Studienteilnehmer vor allen Messungen (prä), nach den Messungen der CO-Diffusionskapazität (post1) und nach den NO-Diffusionskapazitätsmessungen (post2); alle Angaben in %; n = 51 Teilnehmer

Die statistische Auswertung mittels t-Test ergab, dass sich die Werte auf einem Signifikanzniveau von 5% nicht statistisch von einander unterscheiden.

5.4 Vergleich von Kreislaufparametern prä und post

Vor der ersten und nach jeder weiteren Lungendiffusionskapazitätsmessung mittels NO (DLNO) wurden der Blutdruck sowie die Pulsfrequenz mit einem Omron M8 Comfort Gerät gemessen.

5.4.1 Systolischer Blutdruck

Die Messung der systolischen Blutdruckwerte ergab folgendes:

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
vor NO Inhalation	133	15	131	104	165	180
nach DLNO T1V1	130	13	130	97	154	160
nach DLNO T1V2	129	15	129	91	162	164
nach DLNO T1V3	130	16	130	87	158	171
nach DLNO T2V1	126	14	129	96	147	159
nach DLNO T2V2	128	15	130	99	157	162
nach DLNO T2V3	127	14	126	91	152	168
Mittelwert	129	13	130	97	152	164

Tabelle 9: Statistische Kenndaten der systolischen Blutdruckwerte aller Studienteilnehmer, vor Inhalation von NO und nach jeder Diffusionskapazitätsmessung mit NO (T1 steht für die Testreihe mit 8 ppm NO, T2 für diejenige mit 4 ppm NO); alle Angaben in mmHg; n = 51 Teilnehmer

Die statistische Auswertung mittels t-Test für gepaarte Stichproben ergab, dass sich der niedrigste gemessene Wert (126 mmHg) nach der ersten NO-Messung mit der verringerten Atemanhaltezeit hoch signifikant ($t = 4,077$; $df = 50$; $p < 0,001$) von dem Ausgangswert (133 mmHg) unterscheidet. Die maximale Differenz der Mittelwerte beträgt 7 mmHg.

5.4.2 Diastolischer Blutdruck

Die Messung der diastolischen Blutdruckwerte ergab folgende Ergebnisse:

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
vor NO Inhalation	81	11	80	59	99	106
nach DLNO T1V1	83	8	81	62	96	99
nach DLNO T1V2	82	9	80	56	97	100
nach DLNO T1V3	81	10	80	51	96	106
nach DLNO T2V1	82	9	81	56	95	103
nach DLNO T2V2	81	10	81	55	97	113
nach DLNO T2V3	81	11	80	49	99	102
Mittelwert	81	9	81	57	95	96

Tabelle 10: Statistische Kenndaten der diastolischen Blutdruckwerte aller Studienteilnehmer, vor Inhalation von NO und nach jeder Diffusionskapazitätsmessung mit NO (T1 steht für die Testreihe mit 8 ppm NO, T2 für diejenige mit 4 ppm NO); alle Angaben in mmHg; n = 51 Teilnehmer

Die statistische Auswertung dieser Ergebnisse mittels t-Test für gepaarte Stichproben zeigte auf dem Signifikanzniveau von 95% keine signifikanten Unterschiede.

5.4.3 Herzfrequenz

Die Auswertung der Messwerte für die Herzfrequenz führte zu folgenden Ergebnissen:

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
vor NO Inhalation	68	11	67	52	88	98
nach DLNO T1V1	68	11	66	49	89	94
nach DLNO T1V2	68	11	67	51	85	97
nach DLNO T1V3	68	11	68	50	86	91
nach DLNO T2V1	70	12	68	49	92	95
nach DLNO T2V2	67	11	66	50	89	102
nach DLNO T2V3	70	11	69	49	90	99
Mittelwert	68	10	67	51	86	96

Tabelle 11: Statistische Kenndaten der Herzfrequenz aller Studienteilnehmer, vor Inhalation von NO und nach jeder Diffusionskapazitätsmessung mit NO (T1 steht für die Testreihe mit 8 ppm NO, T2 für diejenige mit 4 ppm NO); alle Angaben in bpm (beats per minute); n = 51 Teilnehmer

Die statistische Auswertung dieser Ergebnisse mittels t-Test für gepaarte Stichproben zeigte auf dem Signifikanzniveau von 95% keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten.

5.5 Alveoläres Volumen (VA)

Das alveoläre Volumen ist derjenige Raum der Lunge in welchem das eingeatmete Gas am Gasaustausch teilnimmt, es wird aus der Vitalkapazität und dem Quotienten aus eingeatmeter zu ausgeatmeter Helium-Konzentration berechnet (siehe Kapitel 2.3.1.1). Es geht als Faktor in die Berechnung der Lungendiffusionskapazität ein, weshalb die Messergebnisse an dieser Stelle beschrieben werden.

Zu der Berechnung der Lungendiffusionskapazität wird das VA aus dem jeweiligen Versuch herangezogen. So ergeben sich je Proband und Atemanhaltezeit 3 Messergebnisse. Für den Vergleich wurde aus den drei Messungen je Atemanhaltezeit der Mittelwert gebildet. Die statistischen Kennwerte hierfür finden sich in der nachfolgenden Tabelle 12.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
VA DLCO _{8s}	6,5	0,9	6,5	5,0	8,2	8,3
VA DLNO _{8s}	7,2	1,0	7,1	5,6	9,0	9,2
VA DLNO _{4s}	7,0	1,0	6,9	5,4	8,9	9,0

Tabelle 12: Statistische Kenndaten der Mittelwerte des alveolären Volumens (VA) aus den DLCO_{8s}-, DLNO_{8s}- und DLNO_{4s}-Messungen aller Studienteilnehmer; alle Angaben in l; n = 51 Teilnehmer

Der Vergleich der Mittelwerte mittels eines t-Test hat ergeben, dass sich alle drei Mittelwerte hochsignifikant von einander unterschieden ($p < 0,001$). Die nachfolgende Abbildung 10 dient der Veranschaulichung der statistischen Kenndaten der Mittelwerte des VA.

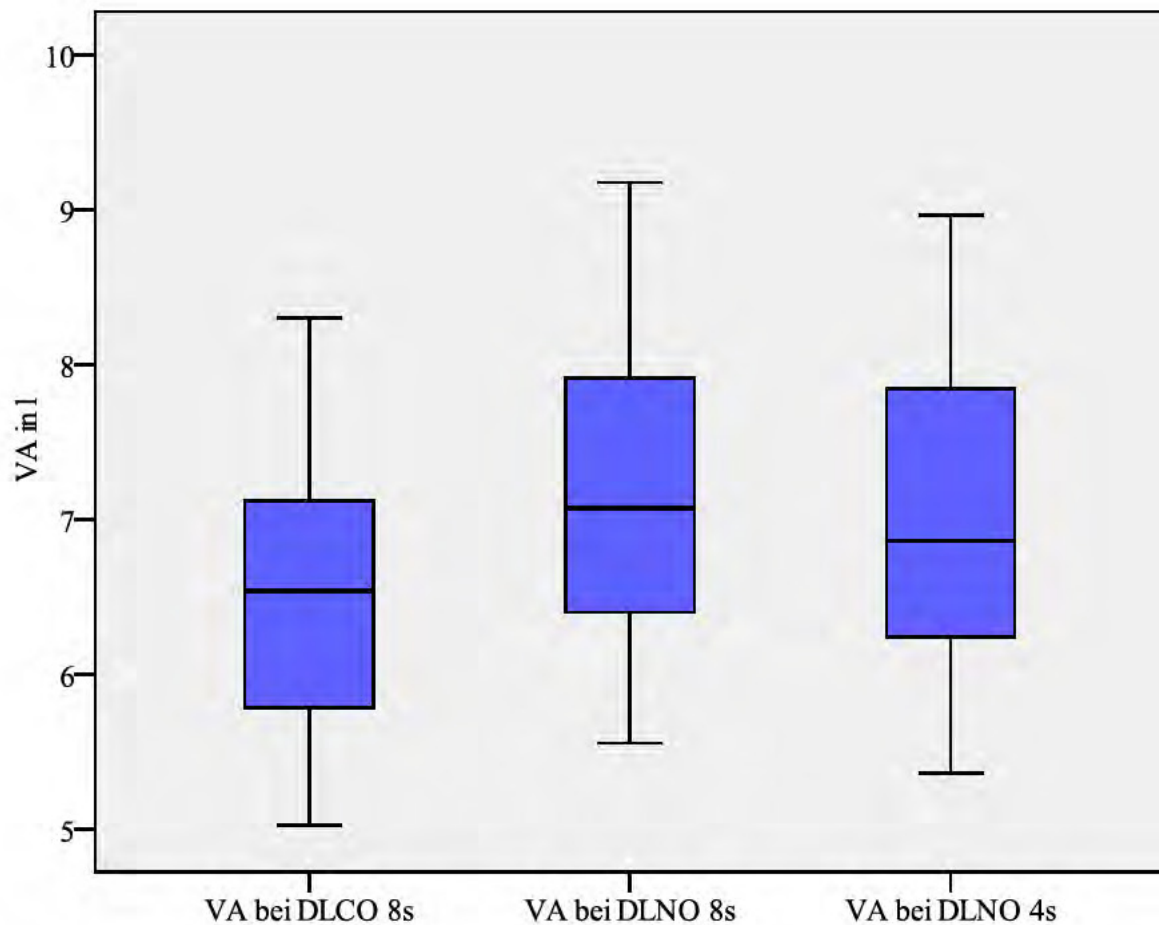


Abb. 10: Statistische Daten der Mittelwerte des alveolären Volumen (VA) aller Studienteilnehmer aus den 3 Messungen der Diffusionskapazität ($DLCO_{8s}$, $DLNO_{8s}$, $DLNO_{4s}$). Auf der Y-Achse ist das alveoläre Volumen in l aufgetragen, die X-Achse zeigt die drei Versuchsbedingungen; alle Angaben in l; n = 51 Teilnehmer

5.6 Vergleich der Atemanhaltezeiten

Der Versuchsablauf der Lungendiffusionskapazitätsbestimmung beinhaltet, dass der Proband das eingeatmete Gasgemisch für eine bestimmte Zeit eingeatmet halten muss. Diese Zeit wird tatsächliche Atemanhaltezeit (TA) genannt. Der Zielwert in der Literatur liegt hierfür bei 8 s. Die genaue Definition dieses Wertes findet sich in Kapitel 2.3.1.1.

Der Wert der TA geht wie auch der Wert des VA in die Berechnung der Diffusionskapazität mit ein und die Ergebnisse werden deshalb hier beschrieben (siehe Kapitel 2.3.1.1).

Wir haben für jeden Studienteilnehmer drei Werte für 8 s und für 4 s ermittelt, d.h. acht und vier Sekunden wurden am Gerät als Atemanhaltezeit voreingestellt.

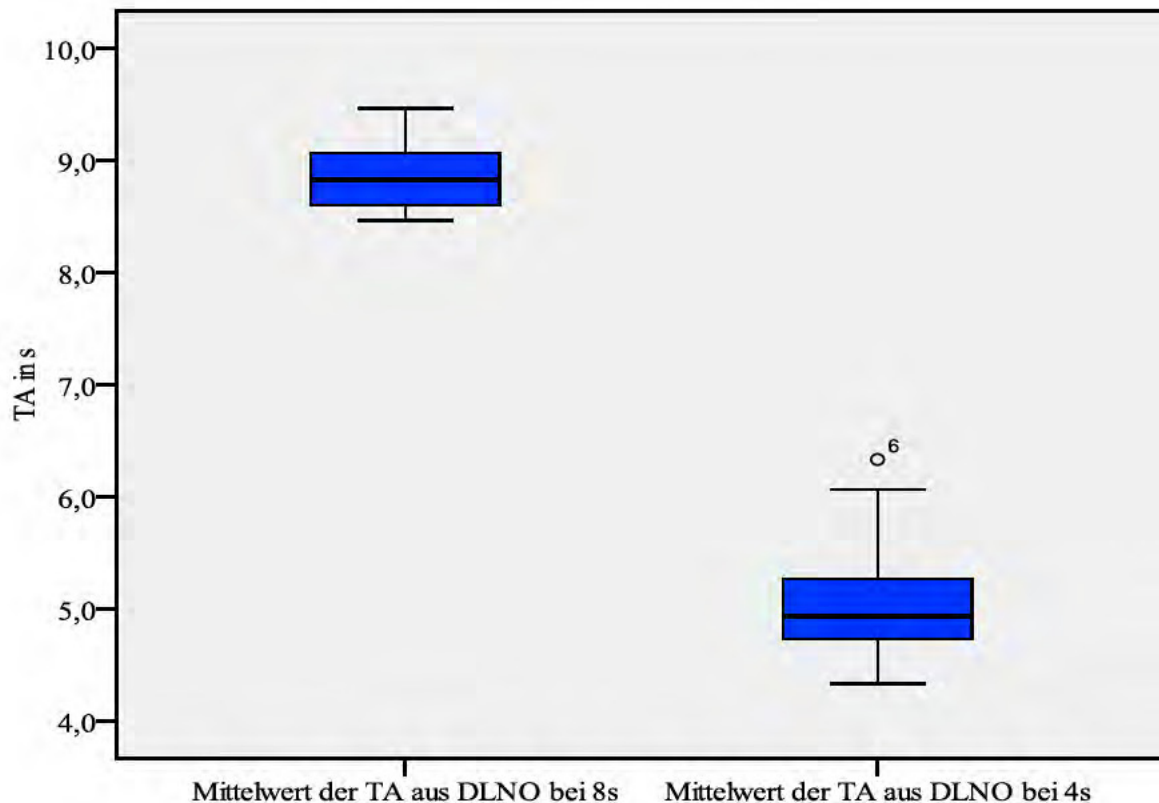


Abb. 11: Vergleich der Mittelwerte der tatsächlichen Atemanhaltezeit (TA) aus den drei Messungen der Diffusionskapazität mit NO bei TA=8s und TA=4s; Auf der Y-Achse ist die TA in s aufgetragen, die X-Achse stellt die Messungen mit vorgegebener TA von 8 s und 4 s dar; alle Angaben in s; n = 51 Teilnehmer

Der Mittelwert aus den Messungen bei vier Sekunden liegt bei 5,1 (S 0,4; Med 4,9; Min 4,3; 95. Perz 6,0; Max 6,3), der Mittelwert aus den Messungen bei acht Sekunden bei 8,9 s (S 0,3; Med 8,8; Min 8,5; 95. Perz 9,4; Max 9,5).

5.7 Inspiratorische Vitalkapazität (VC_{in})

Die inspiratorische Vitalkapazität VC_{in} entspricht nahezu der Vitalkapazität (siehe Kapitel 2.3.1.2) und geht in die Berechnung des VA ein (siehe Kapitel 2.3.1.1). Sie wurde bei jedem Atemmanöver der Lungendiffusionskapazität (DL) gemessen, und somit gab es pro Methode drei Werte, deren Mittelwerte hier angegeben und verglichen werden.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
$VC_{in} \text{ DLCO}_{8s}$	5,0	1,0	4,9	3,2	6,9	7,0
$VC_{in} \text{ DLNO}_{8s}$	5,5	1,1	5,4	3,9	7,5	7,7
$VC_{in} \text{ DLNO}_{4s}$	5,5	1,1	5,4	3,9	7,5	7,8

Tabelle 13: Statistische Kenndaten der Mittelwerte der inspiratorischen Vitalkapazität (VC_{in}) aus den $DLCO_{8s}$ -, $DLNO_{8s}$ - und $DLNO_{4s}$ -Messungen aller Studienteilnehmer; alle Angaben in l; n = 51 Teilnehmer

Die Analyse mittels gepaartem t-Test ergab einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Messungen der VC_{in} aus den Versuchen mit CO als Testgas und den Versuchen mit NO als Testgas sowohl bei einer TA von 4 s als auch bei 8 s. Die mittlere VC_{in} lag bei den Versuchen mit NO bei der TA von 8 s 30 ml über der bei 4 s, dieser war statistisch jedoch nicht signifikant. Zur weiteren Anschauung sind die statistischen Kenndaten der Mittelwerte der VC_{in} in der nachfolgenden Abbildung 12 dargestellt.

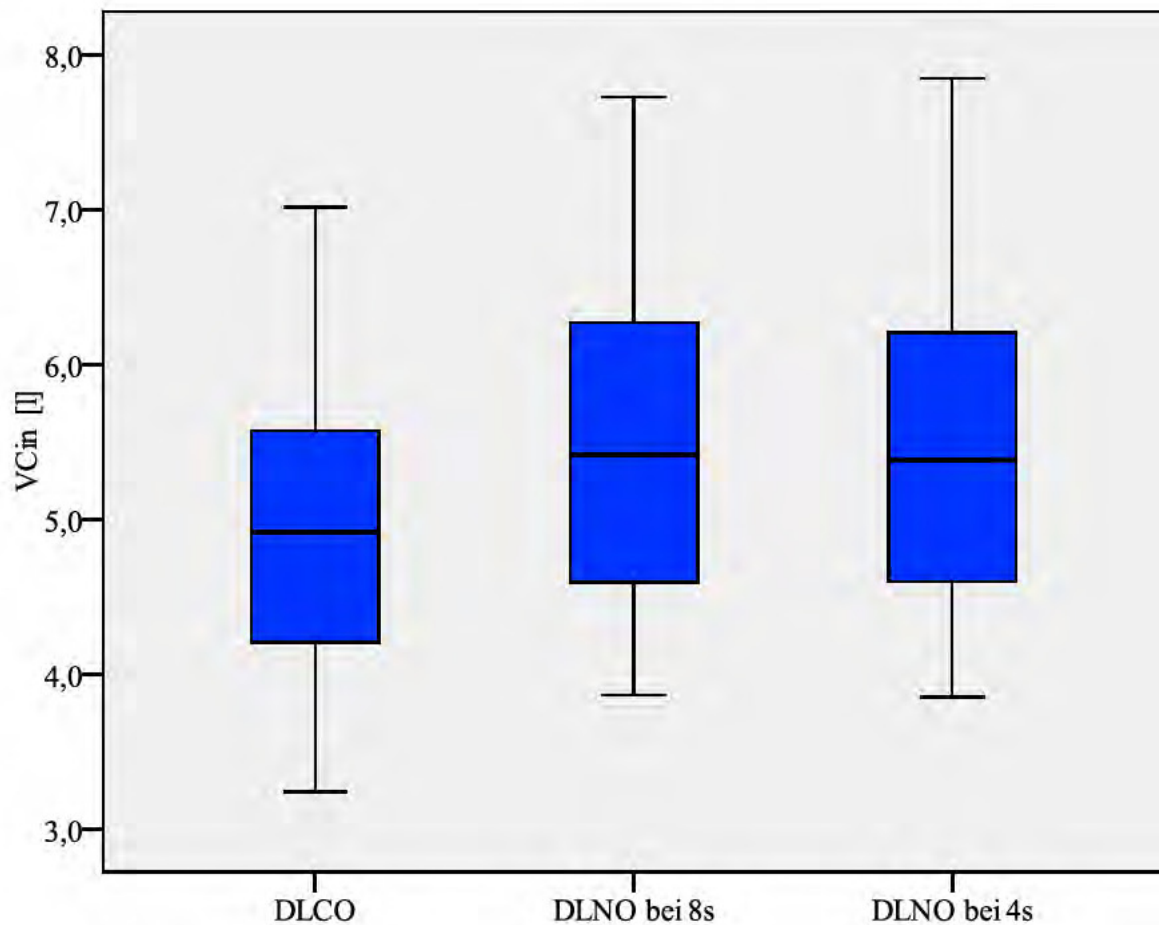


Abb. 12: Vergleich der Mittelwerte der VC_{in} der drei Versuchsbedingungen mittels Boxplots; statistische Kennzahlen der Mittelwerte der inspiratorischen Vitalkapazität (VC_{in}) aller Studienteilnehmer, für jeden Studienteilnehmer wurde aus den drei Versuchen der Messungen ($DLCO_{8s}$, $DLNO_{8s}$, $DLNO_{4s}$) der Mittelwert gebildet. Auf der Y-Achse ist die inspiratorische Vitalkapazität in l aufgetragen, die X-Achse zeigt die drei Diffusionskapazitätsmessungen ($DLCO_{8s}$, $DLNO_{8s}$, $DLNO_{4s}$) aus deren Versuchen der Mittelwert gebildet wurde; alle Angaben in l; n = 51 Teilnehmer

5.8 Gaskonzentrationen

Wie im „Material und Methoden Teil“ beschrieben, mussten alle Messbedingungen (Messung der $DLCO_{8s}$, $DLNO_{8s}$ und $DLNO_{4s}$) drei mal ausgeführt werden. Dies ergibt eine Anzahl von neun Messungen je Studienteilnehmer. Die Ergebnisse der einzelnen Messungen werden im folgenden mit $DLCO_{8s} V1 - V3$, $DLNO_{8s} V1 - V3$ und $DLNO_{4s} V1 - V3$ bezeichnet.

5.8.1 Stickstoffmonoxid (NO)

Stickstoffmonoxid wird bei der neuen Methode als Testgas eingesetzt. Mit Hilfe der Konzentrationsmessung von inhaliertem und alveolärem Stickstoffmonoxid lässt sich nach den in Kapitel 2.3.1.1 beschriebenen Formeln die DLNO berechnen.

5.8.1.1 Inhalierte NO-Konzentration (FINO)

Die FINO ist diejenige Konzentration in ppm (parts per million), welche nach dem Mischen der einzelnen Gaskomponenten im Anmischbeutel vorhanden war und vom Studienteilnehmer inhaliert wurde. Da bei jedem Versuch das Testgas neu angemischt wurde, gab es für jede TA drei Konzentrationen (V1 - V3). Für den nachfolgenden Vergleich wurde für jeden Studienteilnehmer der Mittelwert der FINO aus den drei Versuchen berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
FINO V1 (TA 8 s)	22,92	0,95	22,92	20,48	24,29	26,83
FINO V2 (TA 8 s)	23,82	0,55	23,86	22,15	24,64	24,69
FINO V3 (TA 8 s)	23,98	0,72	24,05	22,08	25,20	26,17
MW FINO (TA 8 s)	23,57	0,56	23,71	22,10	24,49	24,91
FINO V4 (TA 4 s)	23,74	0,92	23,98	20,72	24,70	24,86
FINO V5 (TA 4 s)	23,96	0,58	24,00	22,59	24,80	25,34
FINO V6 (TA 4 s)	23,93	0,51	24,06	22,46	24,69	24,98
MW FINO (TA 4 s)	23,88	0,59	23,99	22,11	24,70	24,85
MW FINO V ₁₋₆	23,72	0,51	23,91	22,16	24,45	24,50

Tabelle 14: Statistische Kenndaten der inhalierten NO-Konzentrationen der verschiedenen Messungen bei der TA von 8 s und 4 s, sowie die Mittelwerte; alle Angaben in ppm ; n = 51

Die mittlere Konzentration des inhalierten Stickstoffmonoxids aller Messungen beträgt 23,72 ppm.

5.8.1.2 Alveoläre NO-Konzentration (FANO)

Die FANO ist diejenige Konzentration, welche im Atemgas noch vorhanden ist, wenn der Proband die Luft für die Zeit der TA angehalten und die Lungen dann entleert hat. Die Höhe gibt somit Auskunft über die Menge an Gas die vom Körper aufgenommen, bzw durch die im Kapitel Material und Methoden beschriebenen chemischen Prozesse eliminiert wurde. In der nachfolgenden Tabelle 15 sind die Mittelwerte der einzelnen Messungen sowie der berechnete Mittelwert je Atemanhaltezeit aufgeführt.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
FANO V1 (TA 8 s)	1,31	0,47	1,31	0,31	2,15	2,34
FANO V2 (TA 8 s)	1,40	0,54	1,38	0,21	2,44	3,15
FANO V3 (TA 8 s)	1,37	0,47	1,40	0,33	2,36	2,58
MW FANO (TA 8 s)	1,36	0,47	1,36	0,28	2,25	2,49
FANO V4 (TA 4 s)	3,67	1,03	3,65	0,89	5,45	6,31
FANO V5 (TA 4 s)	3,68	1,05	3,64	1,03	5,66	6,20
FANO V6 (TA 4 s)	3,68	0,96	3,64	1,12	5,46	6,28
MW FANO (TA 4 s)	3,68	0,98	3,59	1,02	5,48	6,27
MW FANO V1-6	2,52	0,68	2,54	1,16	3,80	4,38

Tabelle 15: Statistische Kenndaten der Mittelwerte der alveolären NO-Konzentrationen aus den drei Versuchen der Methoden bei TA 8s und 4s; alle Angaben in ppm

5.8.2 Helium (He)

Helium dient durch seine Eigenschaft als inertes Gas dazu, die totale Lungenkapazität zu bestimmen, denn diese kann nicht willkürlich mobilisiert und somit auch nicht direkt gemessen werden. Andererseits ist es notwendig zu wissen, mit welchem Volumen sich die FINO vermischt, um die initiale Gaskonzentration exakt bestimmen zu können.

Die inhalierte und die alveoläre Helium-Konzentration werden ebenso wie die NO-Konzentrationen bestimmt.

Nachfolgend sind in den Kapiteln 3.8.2.1-3 die Mittelwerte der inhalierten (FIHe), der exhalieren (FAHe) und die Quotienten aus beiden (FIHe/FAHe) aller Messreihen tabellarisch und grafisch dargestellt. Jede Messung wurde dreimal wiederholt und wie oben beschrieben bezeichnet.

5.8.2.1 Inhalierte He-Konzentration (FIHe)

Die inhalierte Helium Konzentration wird durch das Verhältniss der einzelnen Gase im Anmischbeutel bestimmt. Durch die Verwendung mehrerer Gase im Rahmen des Messvorganges wird die Ausgangskonzentration von 9,87 % Helium in der Gasflasche verdünnt. In Tabelle 16 sind die statistischen Kenndaten dargestellt.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
FIHe DLCO V1	9,40	0,02	9,39	9,39	9,43	9,43
FIHe DLCO V2	9,40	0,02	9,39	9,39	9,43	9,43
FIHe DLCO V3	9,40	0,02	9,39	9,39	9,43	9,43
FIHe DLCO V1-3	9,40	0,02	9,39	9,39	9,43	9,43
FIHe DLNO _{8s} V1	5,95	0,30	5,97	5,57	6,52	7,09
FIHe DLNO _{8s} V2	6,17	0,24	6,09	5,91	6,60	7,04
FIHe DLNO _{8s} V3	6,19	0,24	6,13	5,92	6,62	7,07
FIHe DLNO _{8s} V1-3	6,10	0,23	6,01	5,83	6,62	6,79
FIHe DLNO _{4s} V1	6,15	0,27	6,09	5,66	6,61	7,10
FIHe DLNO _{4s} V2	6,16	0,25	6,07	5,63	6,60	7,10
FIHe DLNO _{4s} V3	6,15	0,26	6,07	5,62	6,62	7,07
FIHe DLNO _{4s} V1-3	6,15	0,25	6,05	5,72	6,58	7,09

Tabelle 16: Statistische Kenndaten der Mittelwerte der inhalierten He-Konzentrationen aus den drei Methoden (DLCO_{8s}, DLNO_{8s}, DLNO_{4s}), alle Angaben in %

5.8.2.2 Alveoläre He-Konzentration (FAHe)

Die FaHe wird durch die Verteilung des Heliums in die Volumina der Lunge bestimmt, hierfür maßgeblich ist die Durchmischung bei der Ventilation und die Diffusion in die nicht willkürlich zu mobilisierenden Lungenvolumina. Nachfolgend sind die statistischen Kenndaten der Mittelwerte der Konzentrationen dargestellt. (Tabelle 17). Außerdem veranschaulicht die Abbildung 13 die statistischen Kennwerte noch einmal grafisch.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
FAHe DLCO V1	6,46	0,66	6,46	4,41	7,49	7,54
FAHe DLCO V2	6,59	0,65	6,69	5,03	7,57	7,67
FAHe DLCO V3	6,59	0,60	6,60	5,02	7,47	7,57
FAHe DLCO V1-3	6,55	0,63	6,56	4,82	7,48	7,59
FAHe DLNO8s V1	4,22	0,44	4,24	3,46	5,07	5,45
FAHe DLNO8s V2	4,40	0,41	4,39	3,59	5,14	5,20
FAHe DLNO8s V3	4,41	0,41	4,46	3,61	5,10	5,19
FAHe DLNO8s V1-3	4,35	0,41	4,38	3,57	5,06	5,20
FAHe DLNO4s V1	4,48	0,41	4,55	3,63	5,19	5,41
FAHe DLNO4s V2	4,48	0,44	4,56	3,60	5,23	5,35
FAHe DLNO4s V3	4,48	0,44	4,56	3,51	5,25	5,41
FAHe DLNO4s V1-3	4,48	0,42	4,55	3,58	5,24	5,35

Tabelle 17: Statistische Kenndaten der Mittelwerte der alveolären He-Konzentrationen aus den drei Methoden

(DLCO_{8s}, DLNO_{8s}, DLNO_{4s}), alle Angaben in %

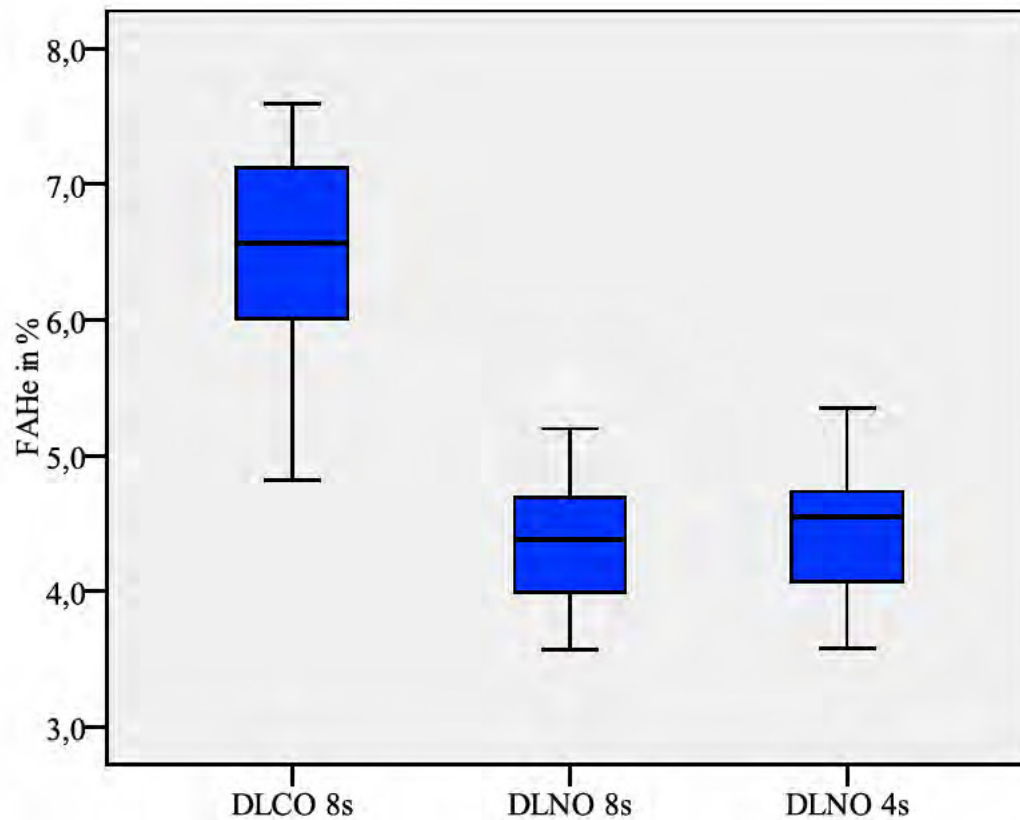


Abb. 13: Statistische Kennwerte der Mittelwerte der alveolären He-Konzentrationen der drei Messungen ($DLCO_{8s}$, $DLNO_{8s}$, $DLNO_{4s}$), für jeden Studienteilnehmer wurde aus den drei Versuchen der Messungen ($DLCO_{8s}$, $DLNO_{8s}$, $DLNO_{4s}$) der Mittelwert gebildet. Auf der Y-Achse ist die alveoläre He-Konzentration in % aufgetragen, die X-Achse zeigt die drei Versuchsbedingungen; alle Angaben in %; n = 51 Teilnehmer

5.8.2.3 Quotient aus inhaliertem und alveolärem He-Konzentration

Die Helium Konzentrationen gehen über die Formel nach Cotes (Kapitel 2.3.1.1) über den Quotienten (FIHe/FAHe) direkt in die Berechnung der Lungendiffusionskapazität ein. Die statistischen Kennzahlen der Mittelwerte der Quotienten sind in Tabelle 18 gezeigt.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
He Quotient DLCO	1,45	0,15	1,43	1,24	1,67	1,96
He Quotient DLNO _{8s}	1,41	0,12	1,40	1,22	1,60	1,70
He Quotient DLNO _{4s}	1,38	0,12	1,36	1,20	1,58	1,70

Tabelle 18: Statistische Kennzahlen der Mittelwerte der Quotienten aus inhaliertem und alveolärem He-Konzentration aus den drei Methoden der Diffusionskapazitätsbestimmung (DLCO_{8s}, DLNO_{8s}, DLNO_{4s}); Angabe ohne Einheit

5.9 CO-Diffusionskapazität

Die Messung der Lungendiffusionskapazität mittels CO bei einer TA von 8 s ($DLCO_{8s}$) ist an $n = 53$ Studienteilnehmer durchgeführt worden. Bei jedem Studienteilnehmer wurden 3 Messungen durchgeführt, aus denen für den Vergleich die Mittelwerte berechnet wurden. Bei den Sollwerten handelt es sich um die Werte nach Cotes et al. 1993 (Beschreibung siehe Kap. 2.3.1.2).

Die Kriterien der European Respiratory Society (ERS) zur Bestimmung der $DLCO_{8s}$ sind in Kapitel 2.2.4.1 beschrieben. Zwei unserer Teilnehmer konnten diese Kriterien nicht einhalten und wurden somit von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Dies führte nachträglich zu der Teilnehmerzahl von $n = 51$, deren Parameter in allen Berechnungen zu Grunde gelegt wurden. Abbildung 14 zeigt die Häufigkeit der prozentualen Abweichung vom maximalen Wert der Studienteilnehmer.

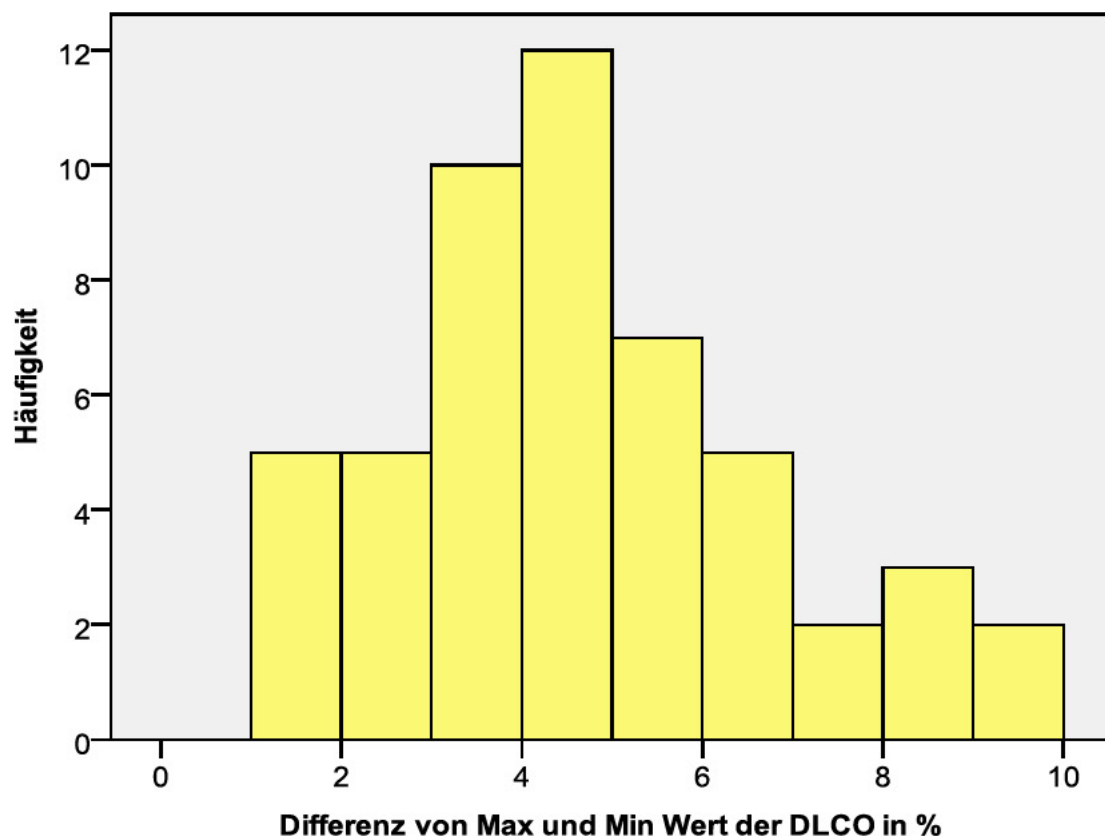


Abb 14: Häufigkeiten der prozentualen Abweichung vom maximalen DLCO Wert aus 3 Messungen aller Studienteilnehmer;. Die Y-Achse zeigt die Häufigkeit von Studienteilnehmer, die X-Achse zeigt die Differenz der Abweichung von Maximalem und Minimalem Wert der DLCO in %.; $n = 51$ Teilnehmer

Die maximale Abweichung beträgt nach dem Ausschluss oben beschriebener Teilnehmer bei 9,31 % liegt. Die durchschnittliche Abweichung vom Mittelwert lag bei 5%.

Die statistischen Kennwerte der Abweichungen sind in Tabelle 19 dargestellt.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
DLCO _{8s}	4,7	2,05	4,35	1,15	8,98	9,31

Tabelle 19: Statistische Kenndaten der Abweichung der gemessenen Mittelwerte der DLCO_{8s} vom Maximalwert der DLCO. Es wurden zunächst die Werte der einzelnen Studienteilnehmer gebildet und anschließend der Mittelwert über die Ergebnisse aller Studienteilnehmer; Angaben in %; n = 51 Teilnehmer

Tabelle 20 zeigt die statistischen Kennwerte der Mittelwerte der DLCO_{8s}-Messergebnisse, den Sollwert nach Cotes et al. und den Quotienten aus dem gemessenen Wert und dem Sollwert. Die Messwerte liegen im Durchschnitt 3% unter dem Sollwert.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
DLCO _{8s}	10,18	2,04	9,95	6,56	13,71	15,59
Sollwert DLCO _{8s}	10,55	1,54	10,26	7,69	13,26	14,19
Ist zu Soll DLCO _{8s}	0,97	0,13	0,95	0,70	1,17	1,19

Tabelle 20: Statistische Kennwerte der Mittelwerte der DLCO Messungen, des Mittelwertes der Sollwerte und des Quotienten aus Ist-Werten und Soll-Werten aller Studienteilnehmer. Angabe in mmol/kPa/min, Quotient ohne Einheit; n = 51 Teilnehmer

Die Korrelationsanalyse nach Pearson liefert eine Aussage über den Zusammenhang und seine Stärke. In die Analyse wurden die Faktoren $DLCO_{8s}$ als abhängige Variable und Alter, Körpergröße, Gewicht, Bauchumfang, Brustumfang, Body-Mass-Index (BMI) sowie alveoläres Volumen (VA) als unabhängige Variablen eingeschlossen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 abgebildet. Statistisch signifikante Korrelationen sind grün hinterlegt.

	Signifikanzniveau (p)	Korrelationskoeffizient (r)
Alter	<0,01	-0,73
Größe	<0,01	0,5
Gewicht	>0,05	0
Brustumfang	>0,05	-0,21
Bauchumfang	<0,01	-0,43
BMI	<0,01	-0,37
VA	<0,01	0,71

Tabelle 21: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen $DLCO_{8s}$ und anthropometrischen Faktoren. Grün hinterlegt die signifikanten Korrelationen; Angaben ohne Einheiten; n = 51 Teilnehmer

Die Korrelationsanalyse liefert signifikante Korrelationen der $DLCO_{8s}$ mit dem Alter, der Größe, dem Bauchumfang, dem BMI und dem alveolären Volumen (VA). (Tabelle 21)

5.10 NO-Diffusionskapazität bei 8 s

Die Messungen der NO-Diffusionskapazität ($DLNO_{8s}$) wurden an einem modifizierten Standardmodell der Firma Jaeger durchgeführt. Die technischen Veränderungen sind in Kapitel 2.1 beschrieben. Die Messungen der $DLNO_{8s}$ lieferten einen Mittelwert von 48,57 mmol/min/kPa. Die genauen statistischen Kenndaten sind in Tabelle 22 abgebildet.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
$DLNO_{8s}$	48,57	9,92	49,24	31,13	68,99	74,07

Tabelle 22: Statistische Kenndaten der $DLNO_{8s}$ -Messungen; Angaben in mmol/min/kPa; n = 51 Teilnehmer

Die Kriterien der ERS für die Messung der $DLCO_{8s}$ können bei den $DLNO_{8s}$ -Messungen von 8 Studienteilnehmern nicht eingehalten werden.

Die statistischen Kenndaten der Abweichungen sind in Tabelle 23 dargestellt. Im Mittel liegt die Abweichung bei 7%.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
Max zu Min $DLNO_{8s}$	6,86	5,3	5,98	1,16	14,42	35,1

Tabelle 23: Statistische Kenndaten der Differenz der prozentualen Abweichung zwischen Minima und Maxima der einzelnen $DLNO_{8s}$ -Messungen; Angaben in %

In die Analyse wurde die $DLNO_{8s}$ als abhängige Variable und Alter, Körpergröße, Gewicht, Bauchumfang, Brustumfang, Body-Mass-Index (BMI) sowie alveoläres Volumen (VA) als unabhängige Variablen eingeschlossen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 abgebildet. Statistisch signifikante Korrelationen sind grün hinterlegt.

	Signifikanzniveau (p)	Korrelationskoeffizient (r)
Alter	<0,01	-0,53
Größe	<0,01	0,48
Gewicht	>0,05	0,23
Brustumfang	>0,05	-0,04
Bauchumfang	>0,05	-0,18
BMI	>0,05	-0,12
VA	<0,01	0,62

Tabelle 24: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen DLNO_{8s} und anthropometrischen Faktoren. Grün hinterlegt die signifikanten Korrelationen, Angaben ohne Einheiten

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ergibt sich zwischen der DLNO_{8s} und dem Alter, der Größe und dem alveolären Volumen, aber nicht zum Bauchumfang und BMI wie bei der CO-Methode.

5.11 NO-Diffusionskapazität bei 4 s

Die Messungen der NO-Diffusionskapazität bei einer TA von 4 s ($DLNO_{4s}$) wurden an demselben Gerät wie auch die $DLNO_{8s}$ -Messungen durchgeführt. Die Messungen erfolgten wie auch die anderen Messungen an n=51 Studienteilnehmer.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
$DLNO_{4s}$	51,17	11,26	50,69	28,81	75,35	78,55

Tabelle 25: Statistische Kenndaten der $DLNO_{4s}$ -Messungen; Angaben in mmol/min/kPa; n = 51 Teilnehmer

Die Messungen ergaben für die $DLNO_{4s}$ einen Mittelwert von 51,17 mmol/min/kPa. Die statistischen Kenndaten sind aus Tabelle 24 ersichtlich. Die Kriterien der European Respiratory Society für die $DLCO_{8s}$ -Messungen können von 8 Teilnehmern nicht eingehalten werden.

Die statistischen Kenndaten der Abweichungen sind in Tabelle 26 dargestellt. Im Mittel liegt die Abweichung bei 6%.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
Max zu Min $DLNO_{4s}$	6,15	4,37	5,13	1,27	17,77	18,62

Tabelle 26: Statistische Kenndaten der prozentualen Abweichung zwischen Minima und Maxima der einzelnen $DLNO_{4s}$ -Messungen; Angaben in %; n = 51 Teilnehmer

Die Korrelationsanalyse nach Pearson liefert eine Aussage über den Zusammenhang und seine Stärke. In die Analyse wurden als abhängige Variable die $DLNO_{4s}$, als unabhängige Variablen Alter, Körpergröße, Gewicht, Bauchumfang, Brustumfang, Body-Mass-Index (BMI) sowie alveoläres Volumen (VA) eingeschlossen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 27 abgebildet. Statistisch signifikante Korrelationen sind grün hinterlegt.

	Signifikanzniveau (p)	Korrelationskoeffizient (r)
Alter	<0,01	-0,69
Größe	<0,01	0,37
Gewicht	>0,05	0,07
Brustumfang	>0,05	-0,11
Bauchumfang	<0,01	-0,36
BMI	>0,05	0,13
VA	<0,01	0,62

Tabelle 27: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen DLNO_{4s} und anthropometrischen Faktoren. Grün hinterlegt die signifikanten Korrelationen; Angaben ohne Einheiten

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ergibt sich zwischen der DLNO_{4s} und dem Alter, der Größe, dem Bauchumfang und dem alveolären Volumen.

Im Vergleich mit der Messung mittels NO bei TA 4 s zeigt sich die zusätzliche Korrelation zum Bauchumfang, wohin gegen im gegensatz zu der Messung mit CO der Zusammenhang mit dem BMI wegfällt.

5.12 Vergleich der DL Messmethoden

In diesem Kapitel werden die Mittelwerte aus den 3 Messungen jeder Methode miteinander verglichen.

5.12.1 Vergleich DLCO_{8s} mit DLNO_{8s}

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
DLCO _{8s}	10,18	2,04	9,95	6,56	13,71	15,59
DLNO _{8s}	48,57	9,92	49,24	31,13	68,99	74,07
Quotient DLNO _{8s} /DLCO _{8s}	4,80	0,59	4,77	3,22	5,96	7,38

Tabelle 28: Statistische Kenndaten der Ergebnisse der CO- und NO-Diffusionskapazitätsmessungen bei 8 s sowie des Quotienten aus beiden Messungen, Angaben in mmol/min/kPa; n = 51 Teilnehmer

Aus den Ergebnissen ergibt sich ein durchschnittlicher DLNO_{8s} / DLCO_{8s} Quotient von **4,8** (Tabelle 28).

Die Korrelationsanalyse nach Pearson zeigt eine signifikante Korrelation zwischen der DLCO_{8s} und der DLNO_{8s} ($p < 0,001$, $r = 0,82$).

Um eine Aussage über die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Ergebnissen der Diffusionskapazitätsmessungen mittels CO und mittels NO jeweils bei einer TA von 8 s machen zu können, wurden entsprechende Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt, deren Ergebnis die nächste Abbildung 18 demonstriert. Es zeigt sich eine hohe positiv lineare Korrelation ($r = 0,82$; $p < 0,001$) der DLCO und der DLNO bei einer Atemanhaltezeit von jeweils 8 s. Die Regressionsanalyse bestätigt den linearen Zusammenhang und liefert folgende Regressionsgleichung:

$DLNO_{8s} = 7,78 + 4,00 * DLCO_{8s}$	$r^2 = 0,68; p < 0,001$
---------------------------------------	-------------------------

In der nachfolgenden Abbildung 15 ist die Beziehung grafisch dargestellt. Man kann erkennen, dass Studienteilnehmer Nr. 36 und Nr. 57 stark von der linearen Beziehung abweichen.

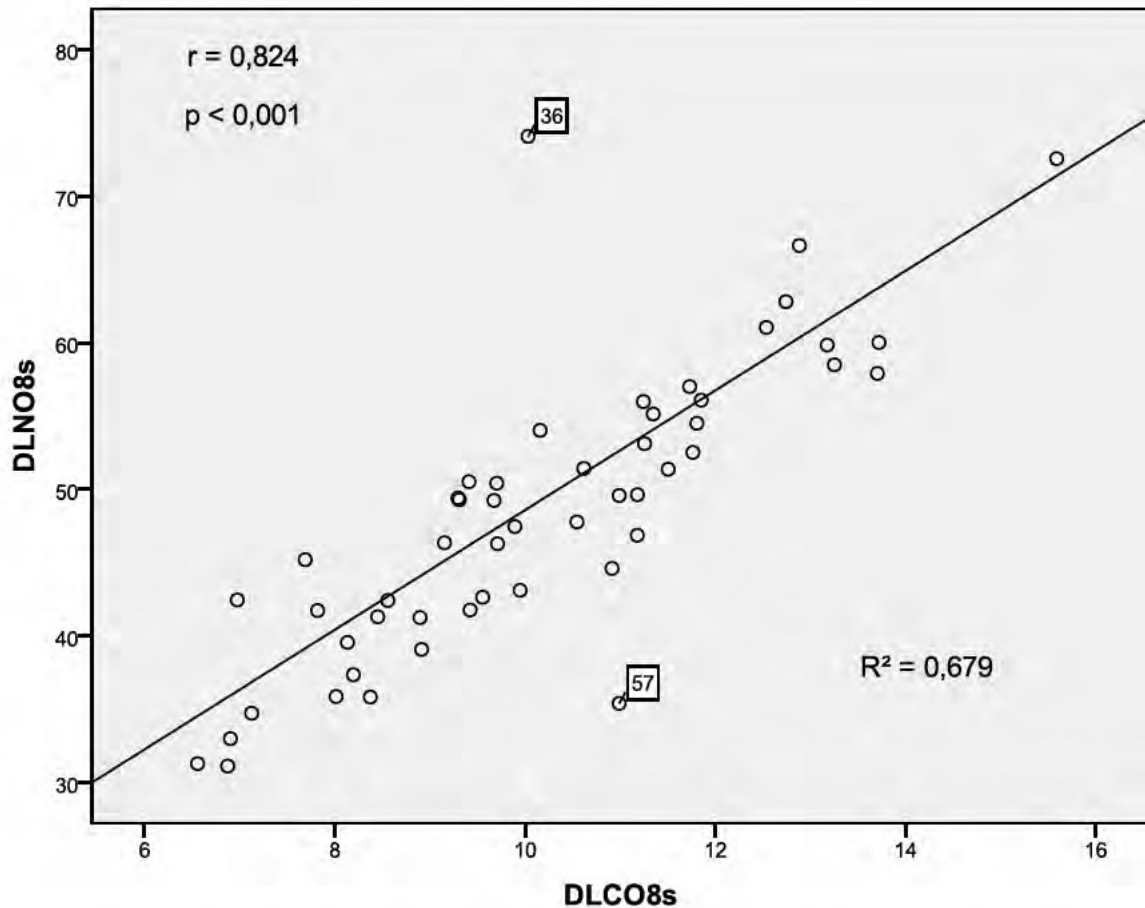


Abb.15: Zusammenhang zwischen mittlerer CO- und NO-Diffusionskapazität bei einer Atemanhaltezeit von 8 s, die schwarze Gerade zeigt die Regressionsgerade, deren Formel in diesem Kapitel beschrieben ist. Mit Zahlen markiert sind die Ausreißer Werte.; Angaben in mmol/min/kPa; n = 51 Teilnehmer

5.12.2 Vergleich der $DLCO_{8s}$ mit der $DLNO_{4s}$

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
$DLCO_{8s}$	10,18	2,04	9,95	6,56	13,71	15,59
$DLNO_{4s}$	51,17	11,26	50,69	28,81	75,35	78,55
Quotient $DLNO_{4s}/DLCO_{8s}$	5,03	0,50	5,01	4,27	6,04	7,11

Tabelle 29: Statistische Kenndaten der Mittelwerte aus den $DLCO_{8s}$ - und $DLNO_{4s}$ -Messungen sowie der Quotient aus den Mittelwerten ; Angaben in mmol/min/kPa; n = 51 Teilnehmer

Aus den Ergebnissen in Tabelle 29 ergibt sich ein $DLNO_{4s} / DLCO_{8s}$ Quotient von **5,03**.

Um eine Aussage über die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Ergebnissen der Diffusionskapazitätsmessungen mittels CO bei einer TA von 8 s und mittels NO bei einer TA von 4 s machen zu können, wurden entsprechende Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt, deren Ergebnis die nächste Abbildung 19 demonstriert. Es zeigt sich eine hohe positiv lineare Korrelation ($r = 0,89$; $p < 0,001$) der $DLCO$ bei einer TA von 8 s und der $DLNO$ bei einer Atemanhaltezeit von 4 s. Die Regressionsanalyse bestätigt den linearen Zusammenhang und liefert folgende Regressionsgleichung:

$DLNO_{4s} = 1,28 + 4,9 * DLCO_{8s}$	$p < 0,001$; $r^2 = 0,79$
--------------------------------------	----------------------------

In der Abbildung 16 ist die Beziehung grafisch dargestellt. Auch in dieser Abbildung ist zu erkennen, dass der Studienteilnehmer Nr. 57 von der linearen Beziehung abweicht.

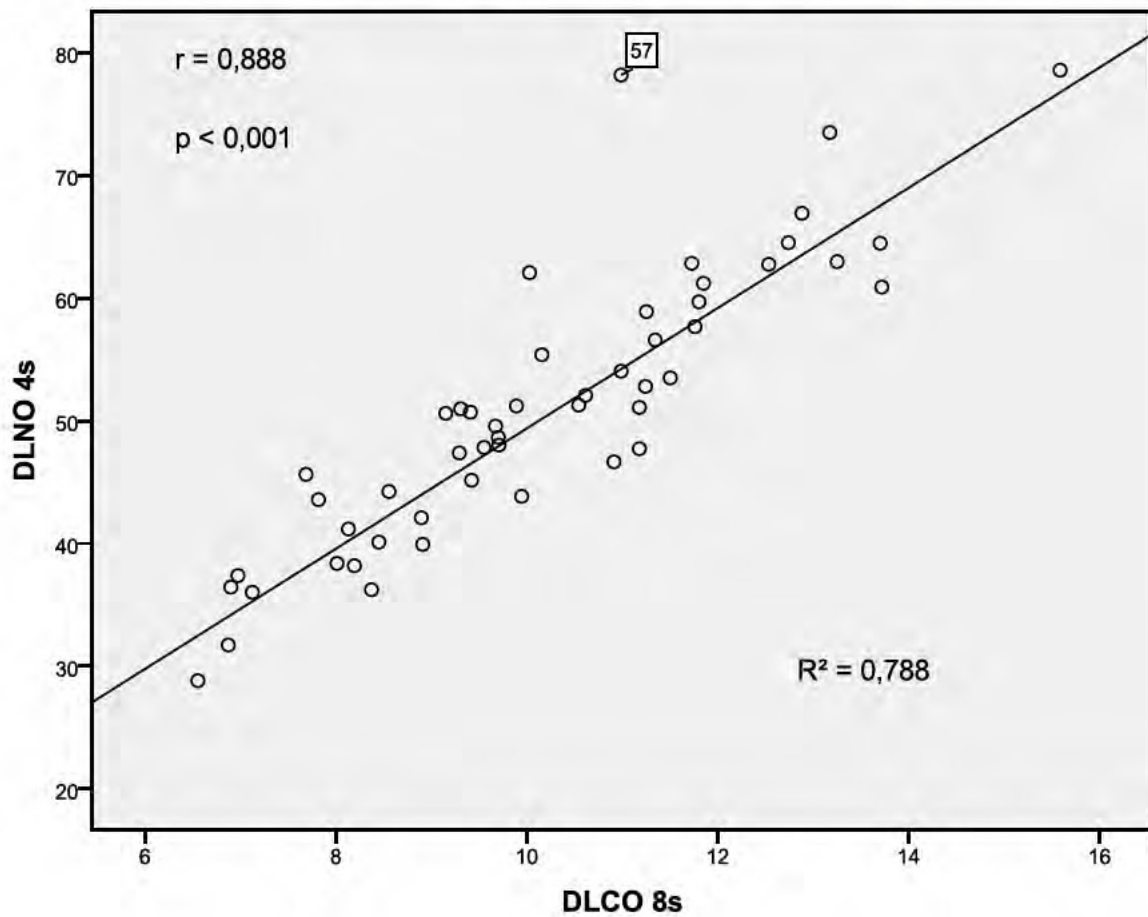


Abb.16: Zusammenhang zwischen mittlerer CO- und NO-Diffusionskapazität bei einer Atemanhaltezeit von 8 s bzw. 4 s. Die markierten Werte stellen Ausreißer mit Fallnummer dar. Angaben in mmol/min/kPa

5.12.3 Vergleich DLNO_{8s} mit DLNO_{4s}

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
DLNO _{8s}	48,57	9,92	49,24	31,13	68,99	74,07
DLNO _{4s}	51,17	11,26	50,69	28,81	75,35	78,55

Tabelle 30: Statistische Kenndaten der Mittelwerte der Messungen der DLNO_{8s} und der DLNO_{4s}; Angaben in mmol/min/kPa; n = 51

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab, dass eine hoch signifikante Korrelation zwischen den beiden Methoden mit NO als Testgas besteht ($p < 0,001$; Korrelationskoeffizient = 0,81). Auch in der grafischen Darstellung dieser Beziehung erkennt man, dass Proband Nr. 57 deutlich von dieser Beziehung abweicht. (Abbildung 17)

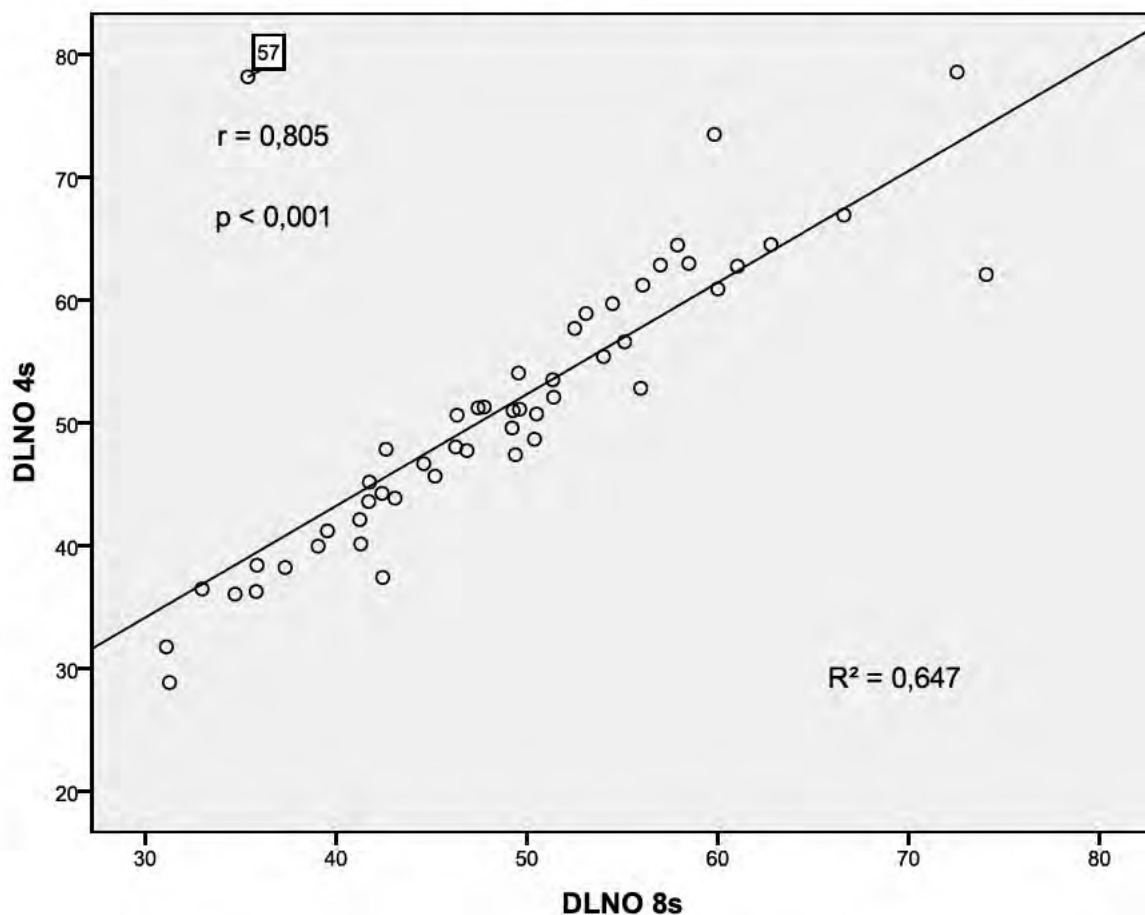


Abb.17: Zusammenhang zwischen der NO-Diffusionskapazität bei einer TA von 4 s und der NO - Diffusionskapazität von 8 s, die schwarze Linie stellt die Regressionsgerade dar, deren Formel nachfolgend beschrieben ist. Die markierten Werte stellen Ausreißer mit Fallnummer dar. Angaben in mmol/min/kPa; n = 51 Teilnehmer

Auch hier lässt sich die $DLNO_{4s}$ durch die $DLNO_{8s}$ beschreiben. Hierzu wird eine lineare Regressionsanalyse mit der $DLNO_{4s}$ als abhängiger Variable und der $DLNO_{8s}$ als unabhängiger Variable durchgeführt. Daraus gewinnt man folgende Gleichung:

$DLNO_{4s} = 6,79 + 0,91 * DLNO_{8s} \qquad p < 0,001; r^2 = 0,65$
--

5.13 $DLNO_{4s}$ Referenzwertformel

5.13.1 Berechnung der $DLNO_{4s}$ Referenzwertformel

Der in den vorangegangenen Kapiteln beschriebene starke lineare Zusammenhang sowohl zwischen der $DLCO_{8s}$ und der $DLNO_{8s}$ als auch zwischen der $DLCO_{8s}$ und der $DLNO_{8s}$, lässt unter Berücksichtigung der relativ niedrigen Studienteilnehmeranzahl eine Berechnung einer $DLNO_{4s}$ Referenzwertformel als sinnvoll erscheinen. Wie in der bekannten Literatur zeigte sich auch in den oben beschriebenen Kapiteln eine enge Korrelation zwischen den Diffusionskapazitäten bei Atemanhaltezeiten von 4 sowie 8 s und den biometrischen Parametern VA, Alter und Größe. Für die Berechnung der Referenzwertformel wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) unter Berücksichtigung von Alter und Größe durchgeführt.

Aufgenommene Variablen ^b						
Modell		Aufgenommene Variablen			Methode	
1		Größe in cm, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung in Jahren			Einschluß	
Model Zusammenfassung						
Modell		R	R Quadrat	korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	
1		,701 ^a	,491	,470	8,19847	
ANOVA ^b						
Modell		Quadrat-summe	df	Mittel der Quadrate	F	p
1	Regression	3117,361	2	1558,680	23,189	,000 ^a
	Residuen	3226,319	48	67,215		
	Gesamt	6343,680	50			
Koeffizienten ^b						
Modell		nicht standardisierte Koeffizienten		standardisierte Koeffizienten	t	p
		B	Standard-fehler	Beta		
1	Konstante	34,132	31,123		1,097	,278
	Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung	-,456	,079	-,635	-5,759	,000
	Größe	,221	,166	,147	1,332	,189
95 % Konfidenzintervall für B						
		untere Grenze		obere Grenze		
Konstante		-28,446		96,709		
Alter in Jahren		-0,616		-0,297		
Größe		-0,112		0,554		

Tabelle 31: Regressionsanalyse zur Beschreibung der abhängigen Variable DLNO_{4s} von den Prädiktoren Größe (cm) und Alter (Jahre), Kennwerte zur Beschreibung der Modellgüte und Varianzaufklärung, 95%-Konfidenzintervall und statistische Kennwerte der Residuen (weitere Einzelheiten zu den statistischen Berechnungen s. Kapitel 2.4.5)

a: Prädiktoren: (Konstante), Größe, Alter

b: Abhängige Variable: DLNO_{4s}

Diese Berechnung hat zu folgender Referenzwertformel für die Messung der Lungendiffusionskapazität mittels NO und einer TA von 4 s geführt (Bauer et al. 2009; Bauer et al. 2010):

$$DLNO = 0,221 * H - 0,456 * A + 34,132$$

DLNO = Lungendiffusionskapazität [mmol/min/kPa]; H = Grösse [m]; A = Alter [Jahren]

Die Referenzwertformel gilt für männliche Nichtraucher.

5.13.2 Vergleich der berechneten DLNO Referenzwertformel mit anderen, bereits veröffentlichten Referenzwertformeln

Es gibt inzwischen drei weitere veröffentlichte Referenzwertformeln für die DLNO. Die European Respiratory Society empfiehlt seit 2008 die Sollwertformel nach Aguilaniu als Referenzformel.

In allen Kollektiven, welche zur Berechnung der folgenden Formeln zu Grunde liegen, wurden sowohl Männer als auch Frauen untersucht. Alle Autoren fanden einen signifikanten Einfluss des Geschlechtes auf die Sollwerte und bezogen dies als Variable in die Formeln ein bzw. publizierten zwei Formeln.

Die Zahl der untersuchten Teilnehmer variiert zwischen den Untersuchungen und liegt bei Aguilaniu et al bei n = 303, die inhalierte NO Konzentration betrug 40 ppm und die Analyse wurde mittels elektrochemischer Zelle durchgeführt.

DLNO Sollwertformel nach Aguilaniu et al. 2008:

für A<59 Jahre:

$$0,46 * H - 0,297 * A - 9,206$$

DLNO [mmol/min/kPa]; H=Grösse [cm]; A=Alter [Jahren]

für $A \geq 59$ Jahre:

$$0,46 * H - 0,303 * A - 9,206$$

DLNO [mmol/min/kPa]; H=Grösse [cm]; A=Alter [Jahren]

Die Arbeitsgruppe um Zavorsky untersuchte 130 Teilnehmer mit einer NO Konzentration von 41 ppm wobei die Analyse der Gaskonzentration durch eine elektrochemische Zelle erfolgte. DLNO Sollwertformel für Männer nach GS Zavorsky et al. 2008:

$$DLNO = 1,167 * H - 1,21 * A + 11,71$$

DLNO [ml/min/mmHg]; H=Grösse [cm]; A=Alter [Jahren]

Herr van der Lee führte die Untersuchungen an 124 Studienteilnehmern durch und untersuchte sie mit einer NO Konzentration von 7 - 9 ppm. Der Nachweis der Konzentration an NO wurde mittels Chemilumineszens.

DLNO Sollwertformel nach I vd Lee et al 2007:

$$DLNO = 0,5984 * H - 0,25 * A - 44,2$$

DLNO [mmol/min/kPa]; H=Grösse [cm]; A=Alter [Jahren]

Nach oben stehenden Formeln wurden für jeden Studienteilnehmer die Sollwerte berechnet und die Mittelwerte der so berechneten Sollwerte mit den tatsächlich gemessenen Werten der $DLNO_{4s}$ verglichen. Die statistischen Kennzahlen hierzu sind nachfolgend in Tabelle 32 aufgeführt.

	MW	S	Med	Min	95. Perz	Max
$\frac{DLNO_{ist}}{DLNO_{Sollwert Lee et al.}}$	1,02	0,18	1,00	0,65	1,33	1,71
$\frac{DLNO_{ist}}{DLNO_{Sollwert Zavorsky et al.}}$	1,11	0,19	1,12	0,70	1,49	1,71
$\frac{DLNO_{ist}}{DLNO_{Sollwert Aguilanui et al.}}$	0,88	0,15	0,87	0,54	1,16	1,39
$\frac{DLNO_{ist}}{DLNO_{Sollwert Bauer et al.}}$	1,00	0,16	1,00	0,61	1,20	1,54

Tabelle 32: Statistische Kennzahlen der Quotienten aus gemessener $DLNO_{4s}$ und den berechneten Sollwerten nach den verschiedenen Sollwertformeln aller Teilnehmer dieser Studie; alle Angaben ohne Einheit

Die in dieser Arbeit publizierte Formel nach Bauer et al. korreliert am besten mit der Formel nach Zavorsky et al. ($r = 0,988$; $p < 0,001$).

Die nachfolgende Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse der Sollwertberechnungen jedes einzelnen Studienteilnehmers nach den vier oben angeführten Sollwertformeln.

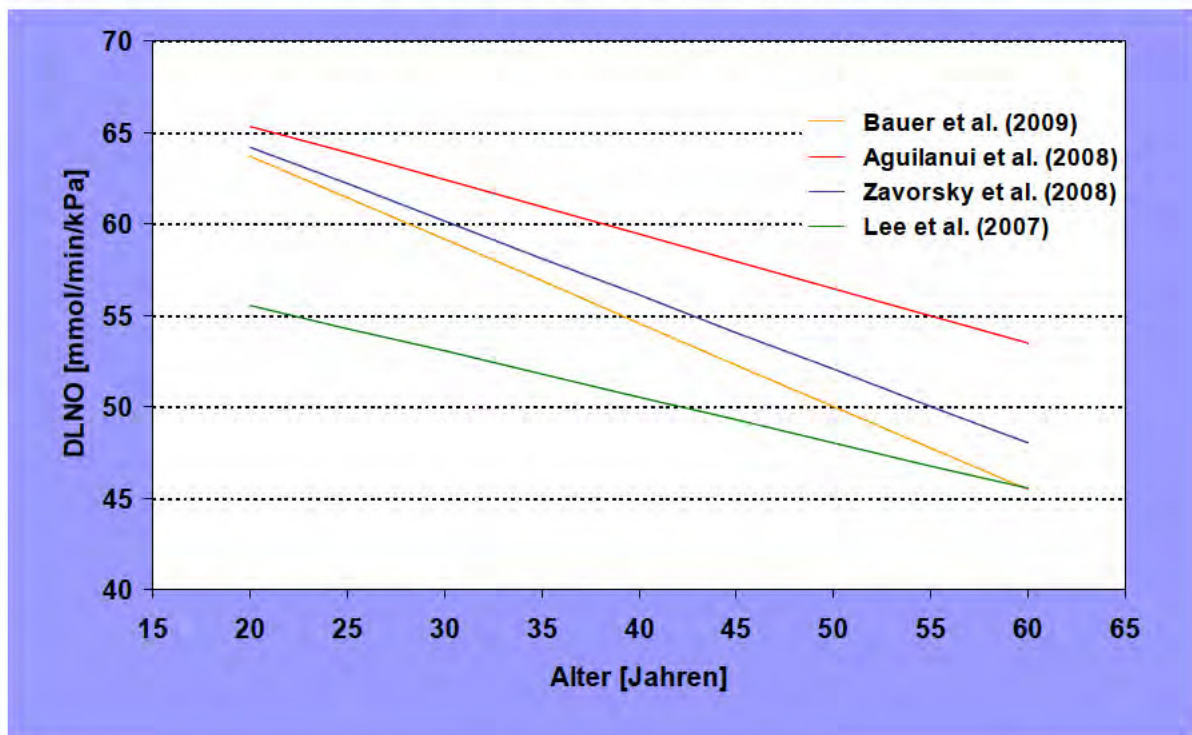


Abb 18: Vergleich der Sollwertformeln bei einer festgelegten Körpergröße von 175 cm und ansteigendem Alter. Die X-Achse zeigt das zunehmende Alter in Jahren. Die Y-Achse zeigt die Sollwerte für die DLNO in mmol/min/kPa. Hierbei stellt die gelbe Linie die Formel nach Bauer et al., die rote Linie die Formel nach Aguilanui et al., die blaue Linie die Formel nach Zavorsky et al. und die grüne Linie die Formel nach Lee et al. dar.

6 Diskussion

Die Lungendiffusionskapazität beschreibt den Gasaustausch zwischen dem Alveolarraum der Lunge und dem für Transport und Verteilung der Gase im Körper zuständigen Blut. Sie wird als DL abgekürzt und in Millimol pro Minute und Kilopascal (mmol/min/kPa) angegeben. Für die exakte Bestimmung der DL ist es notwendig, die alveoläre Konzentration des Testgases zu kennen. Besonders bei älteren und lungenkranken Menschen mit Ventilations-Perfusions-Missverhältnissen ist dies jedoch nicht mit der gewünschten Genauigkeit möglich. Aus diesem Grund wurde der Begriff des Transferkoeffizienten (TL) eingeführt. Man akzeptiert hierbei, dass die gemessenen Werte nicht exakt der wahren DL entsprechen, weil dies trotzdem ein sensibler Parameter für die Funktion des Gasaustausches in der Lunge ist.

In der klinischen Praxis findet die Messung der Lungendiffusionskapazität Anwendung in der Diagnostik und Beurteilung von Alveolitiden und Fibrosen.

Gemäß den aktuellen Empfehlungen der European Respiratory Society (ERS) wird die Lungendiffusionskapazität mit der Single-Breath-Methode bestimmt. Dies bedeutet, dass der Patient nach maximaler Expiration ein Testgasgemisch bis zum Erreichen der totalen Lungenkapazität (TLC) inhaliert und für 8-10 s den Atem anhält. Aus der Differenz zwischen inhalierter und expirierter Konzentration des Testgases lässt sich die DL berechnen. Bei der Standardmethode wird dabei Kohlenstoffmonoxid (CO) als Testgas verwendet.

In dieser Arbeit wurde die Lungendiffusionskapazität mit zwei verschiedenen Verfahren und zwar NO sowie CO bestimmt und untereinander verglichen.

Die Stickstoffmonoxid-Konzentrationen wurden mit einem im Institut für Lasermedizin der Universität Düsseldorf entwickelten Resonanzabsorptionsfotometrie-Laser gemessen. Die Untersuchungen wurden an einem modifizierten MasterScreen PFT der Firma Viasys (ehem. Jaeger) durchgeführt.

Nach dem allgemein anerkannten Modell von Roughton und Forster aus dem Jahr 1957 (Roughton et Forster 1957) setzt sich die DL aus zwei Anteilen zusammen.

$$\frac{1}{DLCO} = \frac{1}{DMCO} + \frac{1}{\theta_{CO} * V_c}$$

Einerseits dem Anteil, welcher die Eigenschaften der alveolokapillären Membran beschreibt (DM) und andererseits aus dem Blut-spezifischem Widerstand (DLQ), in welchen sowohl die Bindungsaffinität zwischen dem Testgas und Hämoglobin (θ_{CO}) als auch das Blutvolumen

(Vc) eingehen. Dies erklärt, dass einer reduzierten DL zwei grundsätzlich verschiedene Mechanismen zu Grunde liegen können: 1. Eine verminderte Diffusion der Gase bedingt durch eine Erhöhung des Widerstandes der alveolokapillären Membran und/oder 2. eine veränderte Aufnahme der Gase durch eine Reduktion des Blutvolumens bzw. durch eine reduzierte Aufnahmefähigkeit des Blutes. Beispiele hierfür sind die bereits oben genannten Veränderungen an der Membran (Alveolitiden, Fibrosen, Asbestosen) sowie hämodynamische Faktoren wie eine Minderperfusion bestimmter Lungenregionen oder hämopathologische Faktoren wie eine Anämie oder eine Hypercarboxyämie. Eine Unterscheidung dieser möglichen Ursachen ist nur mit einer Messung nach dem herkömmlichen Standardverfahren (Diffusionskapazitätsmessung der Lunge mittels CO) nicht möglich.

Der Unterschied zwischen den verwendeten Testgasen liegt im wesentlichen darin, dass die Bindung von NO an Hämoglobin aufgrund einer wesentlich höheren Affinität zwischen Hb und NO 1400 mal schneller abläuft als die Bindung von CO an Hämoglobin (Johnson et al. 1996). Wegen dieser wesentlich höheren Affinität kann der Einfluss des Blut-spezifischen Widerstandes DLQ in der oben beschriebenen Gleichung von Roughton und Forster vernachlässigt werden (Guenard et al 1987; Meyer et al. 1990; Zavorsky et al. 2004; Borland et al. 2000). Demzufolge ist der gemessene Wert der DLNO dem Membranwiderstand DLm gleichzusetzen. Eine Verminderung der DLNO durch hämodynamische oder hämopathologische Einflussfaktoren ist somit auszuschließen.

Zeigt sich bei einer gleichzeitigen Messung von DLCO und DLNO eine alleinige Verminderung der DLCO, so lässt dies somit auf hämodynamische oder hämopathologische Veränderungen schließen.

Durch die oben beschriebene Eigenschaft von NO ist es technisch möglich, die Zeit, in welcher der Patient die Atemluft anhalten muss, zu reduzieren. Da gerade Patienten mit Lungenerkrankungen häufig Probleme haben die Atemluft länger anzuhalten, stellt dies eine große Erleichterung für eben diese Erkrankten dar.

In dieser Arbeit soll gezeigt werden, dass es sich bei der Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mittels Stickstoffmonoxid unter Verwendung der Resonanzabsorptionsfotometrie um ein valides Verfahren handelt. Zusätzlich zum Vergleich der Standardmethode mit der neuen, wird die Messung der DLNO bei 8 s mit der DLNO bei halbiertes Atemanhaltezeit (TA) von 4 s verglichen, um zu zeigen, dass auch diese Bestimmung bei 4 s ein valides Verfahren darstellt. Außerdem wird versucht - unter

Berücksichtigung der relativ geringen Studienteilnehmerzahl - eine Referenzwert-Formel für die $DLNO_{4s}$ zu erstellen.

Zu diesem Zweck wurde an lungengesunden, männlichen Studienteilnehmern ($n = 51$) die Lungendiffusionskapazität gemessen.

Bei allen untersuchten Personen wurde die Lungendiffusionskapazität mit den beiden Methoden unter Variation der Atemanhaltezeit bei der DL-Bestimmung mittels NO ($DLCO_{8s}$ mit $TA = 8$ s, $DLNO_{8s}$ mit $TA = 8$ s und $DLNO_{4s}$ mit $TA = 4$ s) bestimmt. Als minimale Studienteilnehmerzahl wurde vor Beginn der Studie $n = 50$ festgelegt.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte einerseits aus der Adressdatenbank einer zuvor durchgeführten Studie im Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin (Galetke et al 2007), andererseits durch Aushänge an der Universität Düsseldorf. In die Studie wurden nur körperlich gesunde, nicht rauchende Männer aufgenommen. Innerhalb des Kollektivs wurde auf eine gleichmäßige Altersverteilung geachtet.

Bevor die Bestimmung der Lungendiffusionskapazität durchgeführt wurde, musste jeder Proband ein Voruntersuchungsprogramm durchlaufen. Dieses beinhaltete die Messung des Blutdruckes, einen verkürzten Schellong-Test, eine kapilläre Blutgasanalyse, eine körperliche Untersuchung, Messung der Lungenfunktion und Erfassung von biometrischen Daten.

Bei der körperlichen Untersuchung stellten sich keine Defizite heraus, welche die Lungenfunktion eingeschränkt hätten. Besonderes Augenmerk lag bei den Untersuchungen auf der Form des Thorax, da eine stark ausgeprägte Skoliose oder eine extreme Trichterbrust das Lungenvolumen einschränken können. Von Zanen et al. 2001 wurde gezeigt, dass sowohl das Alter als auch die Körpergröße und das Gewicht mit der Lungendiffusionskapazität bei Kohlenmonoxid als Testgas in linearer Beziehung stehen.

Aus diesem Grund wurde versucht, die Auswahl der Studienteilnehmer so zu treffen, dass sich eine relativ gleichmäßige Struktur des Alters ergab. Die Untersuchten wurden in acht Altersgruppen (erste Gruppe: 20-26 Jahre, letzte Gruppe: 69-75 Jahre) mit je fünf bis zehn Teilnehmern verteilt. Der Altersdurchschnitt über das gesamte Kollektiv beträgt 48,8 Jahre (S 15,7; Med 48,0; Min 24,0; 95. Perz. 71,4; Max 72,0; alle Angaben in Jahren). Innerhalb der Altersgruppen sind die Parameter Größe und Gewicht relativ gleichmäßig verteilt.

Der Body-Mass-Index der Kohorte liegt im Mittel bei 26,0 (S 3,0; Med 25,2; Min 21,4; 95. Perz. 32,4; Max 35,6), dieser Wert überschreitet knapp den Normwert der WHO, welcher bei 24,99 liegt. Betrachtet man allerdings die altersabhängigen Normbereiche, so zeigt sich, dass die Werte des untersuchten Kollektivs weitgehend innerhalb dieses befinden.

Im Anschluss an den Schellong-Test wurde eine kapilläre BGA entnommen. Der Grund liegt darin, dass die Hämoglobinkonzentration (Hb), die Carboxyhämoglobinkonzentration (COHb) und die Met-Hämoglobinkonzentration (MetHb) die Messwerte der Lungendiffusionskapazität verfälschen können. Zudem dient die weitere Entnahme nach den Messungen der Lungendiffusionskapazität der Kontrolle von COHb und MetHb nach Exposition gegenüber CO und NO.

Die Hb-Werte des Kollektivs sind normalverteilt. Mit 13,2 g/dl liegt das Minimum ganz knapp unter dem Grenzwert von 13,5 g/dl (Viegi et al. 1998). Diese Unterschreitung war jedoch nur minimal und da der Teilnehmer keine klinisch auffällige Symptomatik zeigte, wurde er nicht aus der Studie ausgeschlossen. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Korrektur der DLCO Werte nach dem Hb-Wert nur minimale Änderungen der gemessenen DLCO hat (Viegi et al. 1998), weshalb auch nach den Leitlinien der ERS standardmässig keine Korrektur nach dem Hb-Wert empfohlen wird.

Wie bereits zuvor ausführlich beschrieben, hat das Blutvolumen Einfluss auf den Diffusionswiderstand in der von Roughton und Forster 1957 eingeführten Gleichung für die Diffusionskapazität. Da dieser bei der Bestimmung der DL mittels CO ausgeprägter ist als bei der mittels NO (Heller et al. 2001), ist die Kontrolle der Hb-Werte wichtig, um einen Vergleich zwischen den Methoden zu ermöglichen. Bei erniedrigtem Hb-Wert sind die Bindungsmöglichkeiten des Testgases pro Volumen Blut verringert. Da die Affinität zwischen NO und Hb wesentlich höher ist als zwischen CO und Hb (Cassoly et al. 1975; Johnson et al. 1996) fällt dieser Einfluss bei der Bestimmung der Diffusionskapazität mittels NO geringer aus.

Auch die COHb-Konzentration hat Einfluss auf die $DLCO_{8s}$, weil diese bei erhöhten Werten der COHb-Konzentration sinkt. Die Ursache hierfür ist der geringere Konzentrationsgradient für CO und die stärkere Bindung von CO an Hb, was einen Effekt hervorruft, der einer Anämie ähnelt, da ein Teil des Hämoglobins bereits mit CO gesättigt ist und nicht mehr für die Aufnahme zur Verfügung steht (Mohsenifar et al. 1979).

Erhöhte Werte finden sich z.B. bei Rauchern oder bei Personen welche erhöhten CO Konzentrationen in der Umgebungsluft ausgesetzt sind (z.B. bei Betrieb von Benzin oder Diesel angetriebenen Geräten in abgeschlossenen Räumen; Hochöfen). Endogenes CO fällt als Produkt bei dem Abbau von Hämoglobin an. Alle Teilnehmer dieser Studie waren - nach eigenen Angaben - Nichtraucher. Der Mittelwert für die COHb-Konzentration lag bei 0,8 % (S 0,3; Med 0,8 %; Min 0,4 %; 95. Perz. 1,2; Max 2,7 %). Auch der Maximalwert war mit 2,7

% noch an der Grenze der von Coburn et al. 1965 gemessenen, physiologischen COHb-Konzentration und überschritt nicht unser Ausschlusskriterium von 3 % COHb. Da die physiologischen COHb-Konzentrationen in den Normwerten berücksichtigt sind und der Einfluss in den vorliegenden Bereichen sehr gering (<1%) ist (Roughton et Forster 1957), wurde in dieser Studie keine Korrektur für die gemessene COHb-Konzentration vorgenommen.

Ebenso wie der COHb-Anteil die DLCO_{ss}-Werte beeinflusst, ist dieser Effekt auch umgekehrt in Richtung von DLCO_{ss} auf COHb-Wert vorhanden. Da bei jeder Messung der DLCO 2700 ppm CO inhaliert werden, steigt der COHb-Wert bei den Untersuchungen an.

Diese 90fache Überschreitung des Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW) bewirkte in dieser Untersuchung einen signifikanten Anstieg des COHb-Wertes von den oben genannten 0,8 % auf einen Mittelwert von 2,2 % (S 0,3; Med 2,1 %; Min 1,6 %; 95. Perz. 2,7; Max 3,0 %).

Mögliche Folgen einer hohen CO-Exposition und konsekutiv gesteigertem COHb treten erst ab COHb-Werten von 5 % auf und äußern sich dann bei steigender Konzentration mit Schwindel, Übelkeit und Erbrechen (Bauer et al. 2005). Es ist jedoch zu beachten, dass dieser Grenzwert für gesunde Menschen gilt. Da die Gesundheit der Patienten, für welche die Messung der DL relevant ist, jedoch meist eingeschränkt ist, sollte bei ihnen jede nicht notwendige Exposition vermieden werden.

Met-Hämoglobin entsteht durch die Oxidation von zweiwertigem Eisen im Häm-Protein unter anderem durch Nitrite und ruft schon bei einem Anteil von 10 –15 % eine Zyanose hervor. In Anwesenheit von Sauerstoff wird aus NO Stickstoffdioxid gebildet, welches auf oben genanntem Weg zyanotisch wirkt und auch selbst toxische Schäden an der Lunge verursacht (Nowak et al. 2008; Nieding et al. 1973). Somit lässt der MetHb-Wert Rückschlüsse auf die NO-Exposition und endogene NO-Produktion zu. Dies ist in der vorliegenden Arbeit wichtig, um sowohl eine Beeinflussung der DLNO-Ergebnisse auszuschließen, als auch um den Verlauf nach NO-Exposition zu beurteilen.

Der Mittelwert der MetHb-Konzentrationen liegt in der vorliegenden Studie sowohl vor als auch nach den DLNO-Messungen bei 0,6 % prä (S 0,2; Med 0,6 %; Min 0,1 %; 95. Perz. 0,8; Max 0,9 %), bei 0,6 % post (S 0,1; Med 0,7 %; Min 0,2 %; 95. Perz. 0,9; Max 0,9 %) und somit unter dem Grenzwert von < 1,5 % (Herold 2004). Diese Werte lassen auf keine relevante NO-Exposition vor den Messungen schließen und zeigen gleichzeitig, dass keine gefährlichen Konzentrationen von Stickoxiden im Körper erreicht wurden, wie den Richtlinien für den Umgang mit NO zu entnehmen ist (Foubert et al. 1992).

Die Bestimmung der Lungenfunktion erfolgte vor Beginn (prä) und nach Abschluss (post) der Lungendiffusionskapazitätsmessungen mittels Bodyplethysmographie. Die relevanten Parameter waren die inspiratorische Vitalkapazität (VC_{in}), das forcierte Ein-Sekunden-Volumen (FEV1) und das intrathorakale Gasvolumen (ITGV).

Aus der VC_{in} und dem Verhältniss der Helium Konzentrationen wurde das alveoläre Volumen berechnet. Da die $DLCO_{8s}$ vom VA abhängig ist - wie aus der Formel für die Berechnung der VC_{in} hervorgeht und auch von Stam et al. 1994 gezeigt wurde -, ist es von großer Bedeutung, dass dieser Wert vor Beginn der Untersuchung nicht pathologisch verändert ist. Eine pathologische Veränderung liegt vor, wenn die VC_{in} um mehr als 20 % unter dem Sollwert nach Quanjer liegt (Quanjer et al. 1993). Der Mittelwert aus den zwei Messungen VC_{in} liegt bei 5,3 l (S 0,9; Med 5,2 l; Min 3,6 l; 95. Perz. 7,1 l; Max 7,5 l), der aus ist un Sollwert gebildete Quotient liegt bei 1,1 (S 0,1; Med 1,1; Min 0,9; 95. Perz. 1,3; Max 1,3).

Wie Viegi et al. gezeigt haben, ist auch bei Patienten mit Asthma bronchiale die $DLCO_{8s}$ signifikant erhöht (Viegi et al 1993). Aus diesem Grund wird die FEV1 bestimmt, anhand welcher es möglich ist, obstruktive Lungenerkrankungen zu erkennen.

Eine pathologische Veränderung liegt vor, wenn der gemessene FEV1 Wert um mehr als 20 % von dem Sollwert nach Quanjer et al. 1993 abweicht. Veränderungen der FEV1 sind ein Hinweis auf eine obstruktive Lungenerkrankung. Bei einem Studienteilnehmer lagen die Ergebnisse der FEV1 um mehr als 20 % unter dem Sollwert, weshalb dieser Teilnehmer aus der Studie ausgeschlossen wurde. Die Mittelwerte für die FEV1 betragen 4,2 l (S 0,9; Med 4,1 l; Min 2,6 l; 95. Perz. 6,0 l; Max 6,2 l). Bei einem Vergleich der Mittelwerte sowohl der VC_{in} als auch des FEV1 vor und nach den Diffusionskapazitätsmessungen konnte kein Unterschied nachgewiesen werden.

Das ITGV lag nach der Messung der Lungendiffusionskapazität im Mittel 0,2 l unter dem Ausgangswert von 4,5 l (S 0,7; Med 4,5 l; Min 3,2 l; 95. Perz. 5,8 l; Max 6,2 l). Dieser Unterschied war schwach signifikant, eine hinreichende kausale Erklärung konnte nicht gefunden werden.

Nach den oben beschriebenen Untersuchungen hat sich ein Kollektiv von 51 lungengesunden Studienteilnehmer ergeben, bei welchen die Lungendiffusionskapazität je drei mal mit CO als Testgas bei einer TA von 8 s, mit NO bei einer TA von 8 s und von 4 s gemessen wurde.

Für die Berechnung der DL wurden die Parameter TA, VA, FIHe, FAHe, sowie die inspiratorischen und die expiratorischen Konzentrationen der Testgase (entweder CO oder NO) herangezogen.

$$DLNO = \frac{60}{TA} * VA * \log \frac{(FAHe * FINO)}{(FIHe * FANO)} * 0,389 * 2,3$$

DLNO = Lungendiffusionskapazität [mmol/min/kPa]; VA = alveoläres Volumen [l]; TA = tatsächliche Atemanhaltezeit [s] FAHe und FANO = alveoläre Gaskonzentration He und NO [%]; FIHe und FINO = inhalierte Gaskonzentration He und NO [%]

Die tatsächliche Atemanhaltezeit (TA) ist diejenige Zeit, in der sich das Gasgemisch in den am Gasaustausch teilnehmenden Bereichen der Lunge befindet. Ein Zielwert für die TA wird bei Messungen der Lungendiffusionskapazität vor Beginn der Messungen festgelegt. Bei den durchgeführten Messungen für die Bestimmung der DLCO und der DLNO bei 8 s wurde dieser Wert auf 8 s eingestellt. Für die Bestimmung der DLNO bei 4 s wurde dieser Wert auf 4 s reduziert. Diese Werte sind jedoch nur die Zielwerte, die in dem Messgerät angegeben werden. Tatsächlich aber wird dieser voreingestellte Wert verlängert, bedingt durch die Reaktionszeit der Studienteilnehmer. Die genauen Werte lagen im Mittel für die DLCO_{8s} bei 9,2 s (S 0,5; Med 9,1; Min 8,6; 95. Perz 10,1; Max 10,4), für die DLNO_{4s} bei 5,1 s (S 0,4; Med 4,9; Min 4,3; 95. Perz 6,0; Max 6,3) und für die DLNO_{8s} bei 8,9 s (S 0,3; Med 8,8; Min 8,5; 95. Perz 9,4 ; Max 9,5).

Die Halbierung der TA von 8 s auf 4 s hatte auf mehrere Arten Einfluss auf die DL. Dadurch, dass sich das Testgas nur halb so lange in den Alveolen befindet, konnte der Gasaustausch auch nur halb so lange stattfinden, so dass weniger Gas aus den Alveolen in das Blut diffundierte. Dies bewirkte einen Anstieg der alveolären NO-Konzentration von durchschnittlich 1,36 ppm (S 0,47; Med 1,36; Min 0,28; 95. Perz 2,25; Max 2,49) bei einer TA von 8 s auf einen Mittelwert von 3,68 ppm (S 0,98; Med 3,59; Min 1,02; 95. Perz 5,48; Max 6,27) bei einer TA von 4 s. Da die FANO-Konzentration in der Gleichung für die DL in den Nenner eingeht, bewirkte die Erhöhung der FANO eine Verminderung dieses Teils der Gleichung (FINO * FAHe) / (FANO * FIHe). Diese Veränderung allein würde einen Anstieg der DLNO_{4s} erklären.

Zudem bewirkt eine Halbierung der TA, dass sich das Gas in den Alveolen nicht vollständig mit der Atemluft vermischt. Die Begründung hierfür ist, dass der Einfluss von Diffusion auf

die Mischung der Atemgase in den Alveolen an Bedeutung zunimmt (Schulz et al. 1992). Denn je größer der Radius der Luftwege ist, desto geringer werden die Strömungsgeschwindigkeit und die dadurch bedingte Durchmischung der Luft. Der hierdurch hervorgerufene Effekt ist eine Erhöhung der alveolären Konzentration aller inhalierten Gase.

Da die TA selbst als Faktor in die Gleichung für die DL eingeht ($60 / TA$), bewirkt ihre Halbierung eine Verdoppelung dieses Anteils der Gleichung.

Der beschriebene Effekt der verminderten Durchmischung liefert die Erklärung für die unterschiedlichen alveolären He-Konzentrationen (FAHe) bei den verschiedenen TAs. Der Mittelwert der FAHe bei 8 s TA betrug 4,4 % (S 0,4; Med 4,4; Min 3,6; 95. Perz 5,1; Max 5,2), der Mittelwert der FAHe bei 4 s TA ist 4,5% (S 0,4; Med 4,6; Min 3,6; 95. Perz 5,2; Max 5,4). Daraus resultierten auch die Unterschiede der Quotienten (Verdünnungsquotient) aus inhaliertem und alveolärem He-Konzentration (FIHe und FAHe). Die Mittelwerte der Verdünnungsquotienten waren bei den DLCO_{8s}-Messungen 1,45 (S 0,15; Med 1,43; Min 1,24; 95. Perz 1,67; Max 1,96), bei den DLNO_{8s}-Messungen 1,41 (S 0,12; Med 1,40; Min 1,22; 95. Perz 1,60; Max 1,70) und bei den Messungen der DLNO_{4s} 1,38 (S 0,12; Med 1,36; Min 1,20; 95. Perz 1,58; Max 1,70). Alle drei Werte unterscheiden sich hochsignifikant voneinander. Da die TA bei den Messungen der DLCO_{8s} und der DLNO_{8s} gleich war, konnte die TA nicht herangezogen werden, um den Unterschied der Verdünnungsquotienten zu erklären. Die Bestimmung der Helium-Konzentration erfolgte für ein Intervall von 0 – 9,5 % Helium mit einer Genauigkeit von 0,05 % (Angaben des Herstellers), weshalb dies nicht die Ursache für die Differenzen sein konnte.

Die Berechnung des VA erfolgte durch die Multiplikation der Vitalkapazität (VC_{in}), nach Abzug des Totraumvolumens (VD), mit dem Verdünnungsquotienten (FIHe / FAHe).

$$VA = \frac{FIHe}{FAHe} * (VC_{in} - VD)$$

VA = alveoläres Volumen [l]; FIHe = inhalierte He Konzentration [%]; FAHe = alveoläre He Konzentration [%]; VC_{in} = inspiratorische Vitalkapazität [l]; VD = Totraumvolumen [l]

Das VA unterschied sich zwischen allen Messungen der DL signifikant. Zwischen den Messungen der DLNO bei 4 s und 8 s TA betrug die Differenz 200 ml. Dies ließ sich bei gleichen VC_{in} durch den oben beschriebenen geringeren Verdünnungsquotienten erklären. Das VA fällt bei den DLCO_{8s}-Messungen am niedrigsten aus, es liegt 670 ml unter dem VA

bei den DLNO_{8s}-Messungen. Im Gegensatz zu der Differenz zwischen den DLNO-Messungen bei 4 s und 8 s TA lässt sich dieses Ergebnis nicht mit dem Verdünnungsquotienten erklären, da dieser größer ist als derjenige der DLNO_{8s}. In diesem Fall ist die VC_{in} 530 ml niedriger als die VC_{in} bei DLNO_{8s}. Eine Erklärung für diese Beobachtung konnte durch unsere Untersuchungen nicht gefunden werden. Aufgrund der täglichen Eichung mit einer auf 3 l geeichten Pumpe ist ein Messfehler aber unwahrscheinlich. Auch ein Trainingseffekt kann ausgeschlossen werden, da die bodyplethysmographische Messung der VC_{in} nach Abschluss der Diffusionskapazitätsmessungen keine Differenz zu der VC_{in} aus den Messungen vor den Diffusionskapazitätsmessungen zeigte. Ein möglicher Effekt der Inhalation von NO wird im Verlauf diskutiert.

Es ist wichtig diesen nicht zu erklärenden Unterschied bei den Regressionsanalysen zu berücksichtigen, da die DLCO_{8s} die unabhängige Variable ist und somit die Faktoren für die abhängige Variable in der Regressionsgleichung erhöht sind. Dieser Punkt wird in der Diskussion der Regressionsanalyse noch einmal aufgegriffen werden.

Im Gegensatz zu dem Standardmessverfahren, der DLCO_{8s}, wurde bei den Messungen der DLNO bei beiden TA's der Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) für NO nicht überschritten. Der Mittelwert der inhalierten NO-Menge (FINO) beträgt in der vorliegenden Untersuchung 23,88 ppm (S 0,59; Med 23,99; Min 22,11; 95. Perz 24,70; Max 24,85 alle Angaben in ppm). Der ehemalige MAK für NO betrug 25 ppm. Trotzdem muss diskutiert werden, ob die Konzentration von NO einen Effekt oder einen Schaden im menschlichen Körper hervorruft. Dieser Effekt kann entweder durch das inhalierte NO selbst hervorgerufen werden, denn inhaliertes NO ist als Arzneimittel zugelassen und hat somit erwiesenermaßen das Potential, Veränderungen im Körper zu bewirken, oder es können Schäden durch die Abbauprodukte von NO hervorgerufen werden.

Stickstoffmonoxid oxidiert unter Anwesenheit von Sauerstoff zu dem sehr toxischen Stickstoffdioxid (NO₂). Eine Intoxikation mit NO₂ kann zu Lungenödemen, Hämorrhagien, Fibrinablagerungen und bis hin zum Tod führen (Steudel et al. 1999). Bei den gegebenen Konzentrationen von 23,88 ppm NO und ca. 20 % Sauerstoff dauert es, im chemischen Experiment in vitro, knapp eine Stunde, bis eine Konzentration von 5 ppm NO₂ erreicht wird (Foubert et al. 1992). Da die maximale Atemanhaltezeit jedoch lediglich bei 9,5s lag und das

Testgasgemisch nicht länger als 30s in dem Beutel verweilt, kann eine Schädigung durch entstandenes NO₂ ausgeschlossen werden (Steudel et al. 1999).

Der Effekt, welchen man sich in der Therapie mit NO zu Nutze macht, ist seine muskelrelaxierende Wirkung. Um diese Effekte bei unseren Studienteilnehmern zu überwachen bzw. auszuschließen, wurde sowohl der Kreislauf nach jeder DLNO-Messung kontrolliert als auch die Lungenfunktion vorher und nachher.

Die Kontrolle des Kreislaufes beinhaltete die Messung der Herzfrequenz und des Blutdruckes. Die Herzfrequenz und der diastolische Blutdruck zeigten keine Veränderung der Werte vor und nach der NO-Exposition. Der systolische Blutdruck fiel nach der 2. Messung signifikant ab. Der Abfall betrug jedoch lediglich 6 mmHg, was klinisch als nicht relevant betrachtet werden kann.

Ein bronchodilatatorischer Effekt von NO ist in der Arbeit von Hogman et al. 1993 untersucht worden und kann bei den hier verwendeten Konzentrationen von < 25 ppm NO als Ursache für eine Veränderung der Lungenfunktionswerte ausgeschlossen werden. Dies bestätigte sich durch den Vergleich der bodyplethysmographisch gemessenen FEV1 und VC_{in} Werte, welche sich vor und nach den Messungen nicht unterschieden.

Die Bestimmung der DLCO_{8s} haben einen Mittelwert von 10,18 mmol/min/kPa (S 2,04; Med 9,95; Min 6,56; 95. Perz. 13,71; Max 15,59 Angaben in mmol/min/kPa) ergeben.

Durch eine Korrelationsanalyse nach Pearson konnten signifikante Korrelationen zwischen der DLCO_{8s} und dem Alter ($p < 0,001$; $r = -0,73$), der Körpergröße ($p < 0,001$; $r = 0,50$), dem Bauchumfang ($p < 0,05$; $r = -0,43$), der VA ($p < 0,001$; $r = 0,71$) und dem BMI ($p < 0,05$; $r = -0,37$) festgestellt werden.

Die lineare Korrelation zwischen der DLCO und dem VA ergibt sich aus der Formel für die Berechnung der DLCO und wurde auch schon von anderen Arbeitsgruppen nachgewiesen (Tsoukias et al. 2000; Bradley et al. 1979).

Die Korrelationen zwischen DLCO und Alter sowie zwischen DLCO und Körpergröße waren in den verglichenen Ergebnissen am stärksten ausgeprägt und stehen in Übereinstimmung mit Saydain et al. 2004 sowie Bradley et al. 1979. Diese sind auf den Zusammenhang zwischen VC_{in} und Alter sowie Körpergröße zurückzuführen, welche von Hutchinson et al. 1844 nachgewiesen wurden. Aus diesem Grund sind auch das Alter und die Körpergröße die beiden Faktoren, welche in die Berechnung des Sollwertes nach der allgemein anerkannten Formel von Quanjer (Quanjer et al. 1993) eingehen.

Die Erkenntnis, dass es eine hochsignifikante Korrelation zwischen der $DLCO_{8s}$ und dem Bauchumfang gab, steht im Widerspruch zu den allgemein bekannten Ergebnissen, welche eine solche zwischen Bauchumfang und $DLCO$ nicht gefunden haben (Lazarus et al. 1997).

Die schwach signifikante Korrelation zwischen BMI und $DLCO_{8s}$ ist auf den Einfluss der Körpergröße auf den BMI zurückzuführen, da in der Korrelationsanalyse keine Korrelation zwischen der $DLCO_{8s}$ und dem Gewicht festgestellt wurde.

Ebenso wie bei der $DLCO_{8s}$ -Bestimmung gibt es auch andere Ereignisse, unter denen endogenes NO vermehrt anfällt, worauf hin der Konzentrationsgradient geringer wird und die gemessene Diffusionskapazität sinkt. Die Bildung von NO erfolgt durch die induzierbare NO-Synthase (Hamid et al. 1993), deren Expression bei entzündlichen Atemwegserkrankungen stärker induziert wird (Holz et al. 2007). Erhöhte Werte von spontan exhaltem NO (FENO) findet man daher sowohl bei einem akuten respiratorischen Infekt als auch bei Atopikern. Außerdem kommt NO physiologisch in den Nasennebenhöhlen vor, wo es, durch seine Wirkung als Radikal, ein Teil der physiologischen Schutzbarriere der Schleimhäute ist.

Die physiologische Konzentration von NO in den Nasenschleimhäuten liegt bei maximal 8,9 ppb (Chambers et al. 2001). Kharitonov et al. konnten zeigen, dass die maximale gemessene Konzentration von FENO bei Atopikern 32,3 ppb und von Lungengesunden 16,3 ppb ist (Kharitonov et al. 2003). Eine Konzentration von 32,3 ppb liegt erstens unterhalb der Nachweisgrenze des in dieser Studie verwendeten Verfahrens (Nachweisgrenze 50ppb) (Laschinski 2002) und würde zweitens die $DLNO$ um lediglich 0,14 % verringern. Aus diesem Grund konnte das physiologisch exhalierte NO in der vorliegenden Arbeit vernachlässigt werden.

In der Arbeit von Zavorsky et al. steigt sowohl die $DLCO$ als auch die $DLNO$ unter körperlicher Belastung, wohingegen die $DLNO/DLCO$ Ratio unverändert bleibt (Zavorsky et al. 2004). Auch in anderen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die DL unter körperlicher Belastung ansteigt (Borland et al. 2000; Tamhane et al. 2001). Der Mechanismus hinter diesem Effekt ist nicht endgültig geklärt, man vermutet, dass nicht durchblutete Gefäße rekrutiert werden, wodurch das kapillare Blutvolumen steigt und somit konsekutiv den Diffusionswiderstand in der Gleichung von Roughton und Forster (Roughton und Forster 1957) erniedrigt. Da in dieser Arbeit die $DLCO$ und die $DLNO$ nicht gleichzeitig gemessen werden, könnten die Ergebnisse durch unterschiedliche Aktivitätsgrade verfälscht worden

sein. Da die Messungen von Puls und Blutdruck keinen Anhalt für eine klinisch relevante Erhöhung der Kreislaufaktivität lieferten, kann diese Beeinflussung ausgeschlossen werden.

Aus den Bestimmungen der $DLNO_{8s}$ aller 51 Studienteilnehmer hat sich ein Mittelwert von 48,57 mmol/min/kPa ergeben (S 9,92; Med 49,24; Min 31,13; 95. Perz. 68,99; Max 74,07; Angaben in mmol/min/kPa). Dabei hat sich herausgestellt, dass die Kriterien, welche die European Respiratory Society für die Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mittels CO festgelegt hat, bei den $DLNO$ -Messungen nicht eingehalten werden konnten. Die drei Einzelmessungen unterschieden sich um bis zu 35 % voneinander. Legt man allerdings den Mittelwert aus den drei Einzelmessungen zu Grunde, so befanden sich alle Messwerte innerhalb von 10 % dieses Mittelwertes.

Die Auswertung hat ergeben, dass zwischen der gemessenen $DLNO_{8s}$ und der gemessenen $DLCO_{8s}$ eine sehr gute lineare Korrelation besteht ($p < 0,001$; $r = 0,82$). Die Regressionsanalyse ergibt die folgende Gleichung für die Berechnung der $DLNO_{8s}$ aus der $DLCO_{8s}$:

$$DLNO_{8s} = 7,782 + 4,006 * DLCO_{8s}$$

$$(R^2=0,69; p<0,001)$$

Zwei Studienteilnehmer wichen in unseren Untersuchungen stark von diesem linearen Zusammenhang ab. Bei dem einen handelt es sich um denjenigen Teilnehmer, bei welchem die einzelnen $DLNO_{8s}$ -Messungen sehr inkonstant waren und es zu Abweichungen von bis zu 35 % kam. Daraus lässt sich vermuten, dass der verwendete Mittelwert aus den $DLNO_{8s}$ -Messungen nicht dem realen Wert entspricht, und somit ist möglicherweise auch die Abweichung vom linearen Zusammenhang zu erklären.

Bei dem anderen Studienteilnehmer wurde der maximale BMI von 35,6 gemessen. Saydain et al. 2004 konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass Adipositas ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) mit hohen Werten für die $DLCO_{8s}$ korreliert ist und Erkrankungen, welche die $DLCO_{8s}$ vermindern, für diese Patientengruppe falsch normwertige Messergebnisse ergeben können. Dies liefert eine mögliche Erklärung für die von uns in diesem Fall gemessene Differenz zwischen $DLCO$ - und $DLNO$ -Werten.

An dieser Stelle soll der im voran gegangenen Teil (Kapitel 3.7) bereits beschriebene Unterschied der VC_{in} noch einmal aufgegriffen werden. Da die VC_{in} über das VA mit der DL in linearem Zusammenhang steht, wirkt sich ihre Veränderung direkt auf die Ergebnisse der Lungendiffusionskapazität aus (Saydain et al. 2004). Da die $DLCO_{8s}$ in der oben beschriebenen Regressionsformel die unabhängige Variable darstellt und die mittlere VC_{in} aus den $DLCO_{8s}$ Bestimmungen im Mittel signifikant kleiner ist als die der $DLNO_{8s}$ fallen die Faktoren in der Regressionsgleichung größer aus, als sie bei gleich großem VC_{in} , respektive VA, wären.

Außerdem hat eine Reduktion des VA einen größeren Einfluss auf die $DLNO_{8s}$ als auf die $DLCO_{8s}$. In der Literatur findet man verschiedene Aussagen über den genauen Umfang der Reduktion. Sowohl Tsoukias et al. als auch Borland und Higgenbottom (Tsoukias et al. 2000 a + b; Borland und Higgenbottom 1989) haben gezeigt, dass sich die $DLNO_{8s}$ bei einer Verringerung des VA stärker verkleinert als die $DLCO_{8s}$. Auf eine Reduktion des VA von 7 l auf 3,9 l ist die $DLNO_{8s}$ um 38 % (Tsoukias et al. 2000 a + b) bzw. 34 % (Borland und Higgenbottom 1989) gesunken, wohin gegen die $DLCO_{8s}$ um 17 % (Tsoukias et al. 2000 a + b) bzw. 8 % (Borland und Higgenbottom 1989) gesunken ist. Dies bedeutet für die Regressionsanalyse bei dem gegebenen Unterschied der VC_{in} , dass sich die Differenz zwischen den Diffusionskapazitäten zusätzlich vergrößert.

Aus diesen Erkenntnissen kann man folgern, dass die Faktoren der Regression eher zu hoch ausfallen. Die exakte Differenz kann jedoch nicht abschließend bestimmt werden.

Der Quotient aus den Mittelwerten der drei $DLNO_{8s}$ -Bestimmungen und der drei $DLCO_{8s}$ -Bestimmungen ergibt einen Wert von 4,80 (S 0,59; Med 4,77; Min 3,22; 95. Perz 5,96; Max 7,38). Auch dieser Quotient wird durch die oben beschriebenen Umstände tendenziell überschätzt.

Trotz der oben beschriebenen Einflüsse stimmte der in dieser Arbeit gemessene Quotient sehr gut mit den Quotienten aus bereits publizierten Arbeiten von Borland et al. 1989, Guenard et al. 1987, Tamhane et al. 2001 und Zavorsky et al. 2008 überein. In diesen Arbeiten liegt die $DLNO/DLCO$ Ratio zwischen 4,3 und 5. Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit ist die Zahl der Studienteilnehmer in diesen Untersuchungen jedoch nur bei maximal 15. Durch diese gute Übereinstimmung kann man erkennen, dass die oben beschriebenen Störfaktoren einen relativ geringen Einfluss auf die Messergebnisse haben. Außer in der Arbeit von Guenard wurde in allen vergleichbaren Arbeiten mit höheren NO-Konzentrationen gearbeitet (Guenard et al. 1987). Die verwendeten NO-Konzentrationen sind im Bereich von 40 – 66

ppm NO. Da diese Werte oberhalb des ehemaligen MAK-Wertes liegen, sind sie im Gegensatz zu der von uns verwendeten Methode nur eingeschränkt für den alltäglichen Gebrauch in der Praxis zu verwenden.

Anders als in der Regressionsanalyse zeigten sich bei der Korrelationsanalyse nach Pearson weitgehend gleiche Ergebnisse zwischen der DLCO und den DLNO Bestimmungen. Die Analyse hat signifikante Korrelationen zwischen der DLNO_{8s} und dem Alter ($p < 0,001$, $r = -0,53$), der Größe ($p < 0,001$, $r = 0,48$) und dem VA ($p < 0,001$, $r = 0,66$) ergeben.

Die Bestimmung der DLNO_{4s} wurde ebenfalls an 51 Studienteilnehmer durchgeführt und hat einen mittleren Wert von 51,17 mmol/min/kPa ergeben (S 11,26; Med 50,69; Min 28,81; 95. Perz. 75,35; Max 78,55; Angaben in mmol/min/kPa). Dieses Ergebnis fiel signifikant höher aus als der Mittelwert der DLNO_{8s}. Dementsprechend lag auch der Quotient aus DLNO_{4s} und DLCO_{8s} mit 5,03 über dem Wert der DLNO_{8s}-Bestimmungen, aber ebenfalls innerhalb des Bereiches der bereits publizierten Werte für den DLNO/DLCO-Quotienten. Dieses Ergebnis ist wegen des zuvor diskutierten Einflusses der verkürzten TA zu erwarten gewesen und soll hier nicht noch einmal ausgeführt werden.

Die Korrelationsanalyse nach Pearson hat ergeben, dass zwischen der DLNO_{4s} und dem VA ($p < 0,001$; $r = 0,62$) und dem Alter ($p < 0,001$; $r = -0,69$) eine hohe Korrelation besteht. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der DLNO_{8s} sowie denen der DLCO_{8s} überein und sprechen für valide Messungen. Zudem hat die Auswertung noch eine hoch signifikante Korrelation mit dem Bauchumfang ($p < 0,001$; $r = -0,36$) und der Körpergröße ($p < 0,001$; $r = 0,37$) ergeben. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von dem der DLNO_{8s}-Messungen, bei welchen keine Korrelation mit dem Bauchumfang besteht, es entspricht jedoch auch den Beobachtungen aus den DLCO_{8s}-Messungen. Die Regressionsanalyse mit der DLCO_{8s} als unabhängiger Variablen hat folgende Gleichung ergeben (Bauer et al. 2008; Bauer et al. 2009):

$$DLNO_{4s} = 1,279 + 4,9 * DLCO_{8s}$$

$$(R^2 = 0,785; p < 0,001)$$

Da auch zwischen der VC_{in} aus den DLCO_{8s}-Messungen und der VC_{in} aus den DLNO_{4s}-Messungen ein signifikanter Unterschied besteht, gelten für diese Gleichung ebenfalls die Einschränkungen der Regressionsformel der DLNO_{8s}-Werte.

Die hier gemessenen Werte stimmen größtenteils mit den Angaben aus bereits publizierten Arbeiten überein. In der Arbeit von Guenard et al. 1987 wird die DLNO mittels der Single-Breath-Methode bei einer TA von 3 s bestimmt. Der Grund für die TA von 3 s liegt darin, dass die Autoren mit einer NO-Konzentration von 8 ppm arbeiteten und die alveoläre NO-Konzentration dadurch bei einer längeren TA die Nachweisgrenze unterschritt. Der gemessene Mittelwert der DLNO lag bei 155,7 ml/min/Torr, entsprechend 52,16 mmol/min/kPa. Die DLNO/DLCO-Ratio lag in der Arbeit bei 5,2.

Die zweite Arbeit, in der die Single-Breath-Methode und eine TA von 4 s verwendet wurde, ist die von Zavorsky et al. 2004. Sie untersuchten den Zusammenhang von körperlicher Aktivitätssteigerung und DLCO bzw. DLNO. In dieser Arbeit lag der Mittelwert der DLNO bei 210,3 ml/min/mmHg, was einem Wert von 70,45 mmol/min/kPa entspricht. Die DLNO/DLCO-Ratio lag bei 4,52. Auch in den Arbeiten von Perillo et al. und Manier et al. (Perillo et al. 2001; Manier et al. 1991) wurde mit kürzeren Atemanhaltezeiten gearbeitet, und die Ergebnisse entsprechen denen der aktuellen Untersuchung. Die Arbeitsgruppe um Perillo untersuchte die Messung der DLNO mittels Single-Breath-Methode bei einer TA von 2-3 s und verglich die Werte zum einen mit den Ergebnissen einer herkömmlichen DLCO-Bestimmung und zum anderen mit den Ergebnissen aus einer DLNO-Bestimmung mittels Rebreathing-Technik. Die NO-Konzentrationen wurden mit einem neuen, schnell reagierenden Chemilumineszenzanalysator bestimmt. Der Mittelwert der DLNO-Messungen mit der SB-Methode lag bei 41,88 mmol/min/kPa und die DLNO/DLCO-Ratio bei 4,7.

Die Arbeitsgruppe um Manier untersuchte die Membrankapazität mittels CO (DMCO) bei 11 Marathonläufern vor und nach der Belastung. Hierfür wurden gleichzeitig die DLNO und die DLCO bestimmt. Auch in dieser Arbeit wurde die Single-Breath-Methode-Methode mit einer Atemanhaltezeit von 3 s verwendet. Dabei wurde ein Mittelwert für die DLNO von 46,75 mmol/min/kPa gemessen und die DLNO/DLCO-Ratio lag bei 4,47.

Die Korrelationsanalyse der $DLNO_{4s}$ -Messungen und der $DLNO_{8s}$ -Messungen zeigte eine hoch signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Werten ($p < 0,001$; $r = 0,81$). Dieses Ergebnis spricht für eine gute Validität der verwendeten Methode. Die Regressionsanalyse mit der $DLNO_{8s}$ als unabhängiger Variable lieferte folgende Gleichung:

$$DLNO_{4s} = 6,792 + 0,91 * DLNO_{8s}$$

$$(R_s = 0,649; p < 0,001)$$

Da die Ergebnisse eine gute lineare Korrelation zwischen den Ergebnissen aus den Bestimmungen mittels der Standardmethode mit CO und mit NO zeigten, war es nun möglich eine Referenzwertformel für die DLNO_{4s} zu berechnen. Für die Referenzwertformel ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine relativ geringe Kollektivgröße handelte (n = 51), die Parameter waren jedoch normalverteilt. Die Korrelationsanalyse hat ergeben, dass die Parameter VA, Alter und Größe signifikant mit der DLNO_{4s} korreliert sind. Da Alter und Größe einen relevanten Einfluss auf das VA haben, wurden für die Referenzwertformel, entsprechend der Referenzwertformel für die DLCO_{8s}, nur das Alter und die Körpergröße herangezogen. Zudem ist das VA, wie aus der Formel zur Berechnung der VA erkenntlich ist von einem willkürlich durch den Studienteilnehmer zu beeinflussenden Faktor, der VC_{in} abhängig und somit nicht für die Berechnung eines Sollwertes sinnvoll.

Mit der multiplen Regressionsanalyse lässt sich folgende Regressionsgleichung unter Berücksichtigung dieser beiden Parameter im Sinne einer Referenzwertformel für die DLNO_{4s} aufstellen:

$$DLNO_{4s} - \text{Referenzwertformel} = 0,221 * H - 0,456 * A + 34,132$$

$$R_s = 0,49; p < 0,001$$

$$H = \text{Größe [cm]}; A = \text{Alter [Jahre]}$$

Außer der in dieser Arbeit berechneten Referenzwertformel existieren inzwischen weitere bereits veröffentlichte Sollwertformeln für die DLNO (Lee et al. 2007; Zavorsky et al. 2008; Aguilanui et al. 2008). Die Sollwertformel von Aguilanui gilt als die offizielle Sollwertformel der ERS. Alle Arbeitsgruppen untersuchten ein Kollektiv bestehend aus Männern sowie Frauen, fanden einen signifikanten Einfluss des Geschlechtes und veröffentlichten somit zwei verschiedene Sollwertformeln bzw. schlossen mit dem Geschlecht eine weitere Variable in die Berechnung mit ein. Da wir nur männliche Studienteilnehmer untersuchten, werden für den folgenden Vergleich nur die Sollwertformeln für das männliche Geschlecht herangezogen.

Zavorsky veröffentlichte folgende Formel:

$$DLNO = 1,167 * H - 1,21 * A + 11,71$$

$$DLNO \text{ in ml/min/mmHg}; H = \text{Grösse in cm}; A = \text{Alter in Jahren}$$

durch Division mit dem Faktor 2,97 kann man die Formel in die SI Einheiten umrechnen, wodurch sich folgende Formel ergibt:

$$DLNO = 0,393 * H - 0,407 * A + 3,943$$

DLNO in mmol/min/kPa; H=Grösse in cm, A=Alter in Jahren

In dieser Studie wurden 130 Personen untersucht, wobei hiervon 65 männlich waren. Das Alter der männlichen Studienteilnehmer lag zwischen 18 und 85 Jahren, wobei 78 % aller Studienteilnehmer unter 50 Jahre alt waren. Es wurde die Single-Breath Methode angewendet, und zum Nachweis des NO wurde eine elektrochemische Zelle verwendet. Die untersuchten Personen inhalierten eine Konzentration von 41 +/- 6 ppm NO, und der Mittelwert der tatsächlichen Atemanhaltezeit lag bei 5,5 +/- 0,6s. Der korrigierte R² lag bei 0,7 und der Standardfehler des Schätzers (SEE) bei 20,2. Die statistischen Kenndaten gelten dabei für beide Geschlechter.

Die durch van der Lee veröffentlichte Formel lautet:

$$DLNO = 0,5984 * H - 0,25 * A - 44,2$$

DLNO in mmol/min/kPa; H=Grösse in cm; A=Alter in Jahren

Von van der Lee wurden 124 Studienteilnehmer untersucht, wovon 65 männlichen Geschlechtes waren. Bei den hier untersuchten Personen handelte es sich vorwiegend um Mitarbeiter des Hospitals, wodurch ebenfalls keine gleichmäßige Altersverteilung erreicht werden konnte, sondern der Schwerpunkt auf jüngeren Studienteilnehmern lag. Der Mittelwert des Alters ist bei 40,1 +/- 12,6 Jahren. Exaktere Kenndaten wurden leider nicht veröffentlicht. Als Verfahren wurde die Single-Breath Technik angewendet und der Nachweis des NO durch einen Chemilumineszenzanalysator geführt. Es wurden 7 - 9 ppm NO inhaliert und die TA lag bei 10 s. Bei diesen Untersuchungen hat sich ein Mittelwert für die DLNO von 54,3 +/- 8,7 mmol/min/kPa ergeben. Die Standardabweichung liegt bei 6,39 mmol/min/kPa. Weitere statistische Kennwerte wurden nicht veröffentlicht.

Die dritte veröffentlichte Formel ist diejenige der Arbeitsgruppe um Aguilanui (Aguilanui et al. 2008), auch hier wurden als unabhängige Variablen Alter, Grösse und Geschlecht identifiziert. Im Gegensatz zu den anderen Untersuchungen wurde hier jedoch ein stärkerer Abfall der DLNO ab einem Alter von mehr als 59 Jahren festgestellt, so dass ab hier ein höherer Faktor für das Alter in der Sollwertformel verwendet wird.

Alter < 59 Jahre

$$DLNO = 0,46 * H - 0,297 * A - 9,206$$

DLNO in mmol/min/mmHg; H=Grösse in cm; A=Alter in Jahren

Alter >= 59 Jahre

$$DLNO = 0,46 * H - 0,303 * A - 9,206$$

DLNO in mmol/min/mmHg; H=Grösse in cm; A=Alter in Jahren

Diese Werte entsprechen nicht den Einheiten des „Système international d'unités“ (SI). Um die Einheiten von mmol/min/mmHg in die SI Einheit (mmol/min/kPa) umzurechnen wurden die Ergebnisse durch 2,97 dividiert. Die Messungen in dieser Studie wurden an zwei verschiedenen Orten in Frankreich durchgeführt. Es wurden insgesamt 303 Studienteilnehmer eingeschlossen, hiervon waren 161 männlich. Es wurden Personen bis zu einem Alter von 94 Jahren untersucht, und es lag eine gleichmäßige Verteilung über alle Altersgruppen vor. Die Analyse der NO Konzentration fand durch eine elektrochemische Zelle statt. Es wurden 40 ppm NO inhaliert und die TA lag bei 4 s. Das R² wird für diese Untersuchung mit 0,716 angegeben. Es konnte ein signifikanter Unterschied der Ergebnisse zwischen den Städten herausgefunden, jedoch nicht hinreichend erklärt werden.

Der Vergleich der Sollwerte ergibt, dass die Formel nach Aguilanui den Sollwert am höchsten einschätzt und einen moderaten Abfall mit dem Alter zeigt. Der Abfall beträgt mehr als bei Lee, jedoch weniger als bei Zavosky und Bauer. Die in dieser Arbeit beschriebenen Sollwerte liegen knapp unterhalb derer von Aguilanui und zeigen, wie oben beschrieben,

einen stärkeren Abfall sowohl bei Menschen jünger als 59 Jahre als auch bei älteren Menschen.

Vergleicht man die Ergebnisse der Sollwertformeln berechnet mit den Daten für Größe und Gewicht des hier untersuchten Kollektives, so zeigen sich oben beschriebene Tendenzen. Der Mittelwert, nach der hier berechneten Sollwertformel liegt ca. 7 mmol/min/kPa unterhalb des Mittelwertes nach der Formel von Aguilaniu, jedoch im Bereich der Standardabweichung.

Die durch die anderen Forschungsgruppen veröffentlichten Resultate bestätigen die von uns berechnete Sollwertformel und angewendete Methode. Insbesondere die von Aguilaniu publizierte Standardmethode der ERS mit 40 ppm NO und einer TA von 5-6 s deckt sich mit der in dieser Untersuchung verwendeten Methode. Die Differenzen der Formeln können unserer Meinung nach verschiedene Ursachen haben. Sowohl Zavorsky als auch Lee untersuchten ein wesentlich jüngeres Kollektiv, wodurch die Reduktion der DLNO im Alter zu wenig Beachtung fand und der Sollwert somit tendenziell überschätzt wird, insbesondere da bei diesen Arbeitsgruppen, wie bei uns, von einem linearen Zusammenhang ausgegangen wurde. Bei Lee kommt hinzu, dass die Fraktion des exhalierten NO durch eine geringere inspiratorische Konzentration sowie eine lange TA extrem gering ist und der störende Einfluss durch mögliche endogene NO Entstehung erhöht wird, welches die DLNO tendenziell unterschätzen würde.

Insgesamt wurden die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse durch die weiteren veröffentlichten Daten bestätigt. Somit konnte gezeigt werden, dass es sich bei der Messung der DLNO mittels der hier verwendeten Methode um ein valides Verfahren handelt. Mit Hilfe der Resonanzabsorptionsfotometrie konnte erstens die Atemanhaltezeit auf 4 s halbiert werden und zweitens der ehemalige MAK-Wert von 25 ppm NO eingehalten werden. Diese Reduktion der Atemanhaltezeit macht es in vielen Fällen erst möglich, die Untersuchung durchzuführen. Dies spielt nicht nur in der Diagnostik eine Rolle, sondern insbesondere auch in der Prävention z.B. bei Vorsorgeuntersuchungen und der Begutachtung im Bereich der Sozialversicherung.

Es ist in der Praxis einfach zu handhaben und liefert reproduzierbare Daten. Die weitere Umsetzung als Standardverfahren steht noch aus.

Es wurden bereits erste Ergebnisse von Untersuchungen an kranken Patienten und mögliche Einsatzgebiete der kombinierten Messung der Lungendiffusionskapazität mittels CO und NO veröffentlicht.

Die Arbeitsgruppe von Lee veröffentlichte Ihre Ergebnisse zu Untersuchungen aus der klinischen Anwendung der simultanen Messung der DLCO und der DLNO zum Nachweis pulmonaler Pathologien. So konnte er an 263 Patienten zeigen, dass die durchgeführte DL Bestimmung Verglichen mit einer Computertomographie der Lunge einen negativen Vorhersagewert für das Vorhandensein eines Lungenemphysems von 98,2 % ergibt (Lee et al 2009). Eine Studie welche die Messergebnisse der DLCO/DLNO Messung an gesunden sowie Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie als auch mit diffusen Parenchymschäden der Lunge vergleicht zeigt lediglich einen signifikanten Unterschied zwischen gesunden und kranken, konnte jedoch nicht zwischen den Pathologien differenzieren (Lee et al 2006).

7 Zusammenfassung

Mit Hilfe eines im Institut für Lasermedizin der Universität Düsseldorf entwickelten hoch sensitiven Lasers zur Messung der NO Konzentration in Luft (LIMAS) ist es möglich die Lungendiffusionskapazität mittels NO (DLNO) zu bestimmen. Dieses Verfahren bietet wegen der starken Affinität von NO zu Hämoglobin den Vorteil wesentlich weniger von der Perfusion der Lunge abhängig zu sein als das Standardverfahren mittels CO (DLCO) und lässt aus demselben Grund die Atemanhaltezeit deutlich verkürzen. Ziel der Arbeit ist es das neue Verfahren mit dem Standardverfahren zu vergleichen und eine Referenzwertformel für DLNO bei einer verkürzten Atemanhaltezeit von 4 s zu berechnen.

51 gesunde männliche Studienteilnehmer im Alter zwischen 20 - 73 Jahren wurden nach eingehender klinischer und lungenfunktionsanalytischer Voruntersuchung auf eine möglichst gleichmäßige Verteilung ihrer anthropometrischen Eigenschaften hin ausgewählt. Nach einem standardisierten Ablaufplan erfolgten dann die eigentlichen DLCO- und DLNO-Bestimmungen mittels der komplexen Formeln nach Cotes, in die neben der Atemanhaltezeit, der Vitalkapazität, dem Totraumvolumen der Lunge, auch die inspirierten und die alveolären HE-, CO-, und NO-Konzentrationen als Primärdaten eingehen. Zunächst wurden drei Bestimmungen der Lungendiffusionskapazität mittels CO ($DLCO_{8s}$) nach den Kriterien der European Respiratory Society (ERS) bei einer Atemanhaltezeit (TA) von 8 s durchgeführt, anschließend zunächst drei Bestimmungen mittels NO (DLNO) bei einer TA von 8 s ($DLNO_{8s}$) und dann bei einer TA von 4 s ($DLNO_{4s}$).

Durch standardisierte Untersuchung von Blutgasen und Lungenparametern vor, während sowie nach den DL Messungen konnten relevante Einflüsse der Messungen auf die untersuchten Personen ausgeschlossen werden.

Die $DLCO_{8s}$ -Werte liegen im Mittel bei 10,18 mmol/kPa/min, was einer mittleren Unterschreitung des Sollwertes nach Quanjer um 3 % entspricht. Die Bestimmung der DLNO bei einer TA von 8 s ergibt einen Mittelwert von 48,57 mmol/min/kPa, der DLNO-Mittelwert bei einer TA von 4 s ist mit 51,17 mmol/min/kPa geringfügig höher. Dies kann jedoch durch die höhere alveoläre Helium-Konzentration auf Grund der verminderten Durchmischung der inhalierten Gase bei verkürzter TA erklärt werden. Es ergibt sich ein Quotient von 4,8

zwischen $DLCO_{8s}$ und $DLNO_{8s}$ sowie ein Quotient von 5,03 zwischen $DLCO_{8s}$ und $DLNO_{4s}$. Nach Pearson zeigt sich eine hohe Korrelation zwischen $DLCO_{8s}$ und $DLNO_{8s}$ ($r = 0,82$; $p < 0,001$) sowie zwischen $DLCO_{8s}$ und $DLNO_{4s}$ ($r = 0,89$; $p < 0,001$). Auch zwischen den $DLNO$ Messungen bei 8 s und 4 s ergibt sich eine hohe Korrelation ($p < 0,001$; $r = 0,81$). Bei allen drei Bestimmungen der Lungendiffusionskapazität ($DLCO_{8s}$, $DLNO_{8s}$, $DLNO_{4s}$) zeigt sich übereinstimmend eine signifikante Korrelation zwischen der Diffusionskapazität der Lunge (DL) und der Körpergröße, dem Alter sowie dem alveolären Volumen (VA). Der Zusammenhang zwischen DL und VA ergibt sich aus der Bestimmung der DL, in welche die VA (berechnet mittels der Primärdaten) einbezogen wird. Der Zusammenhang zwischen DL und Körpergröße sowie Alter bestätigt vorherige Veröffentlichungen. Mit diesen unabhängigen Variablen Körpergröße und Alter wird dem Ziel der Arbeit entsprechend eine Referenzwertformel für $DLNO_{4s}$ mittels multifaktorieller Varianzanalyse berechnet. Diese lautet:

$$DLNO_{4s} - \text{Referenzwertformel} = 0,221 * H - 0,456 * A + 34,132$$

$$R^2 = 0,49; p < 0,001$$

$$H = \text{Größe [cm]}; A = \text{Alter [Jahre]}$$

Vergleicht man diese mit den inzwischen veröffentlichten Formeln zeigt sich eine gute Übereinstimmung.

An gesunden männlichen Studienteilnehmern im Alter zwischen 20 bis 73 Jahren zeigt sich eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse des Standardverfahrens mit denen des hier vorgestellten, neuen Verfahrens. Die berechnete Referenzwertformel ist gut vergleichbar mit den inzwischen veröffentlichten. Eine Erweiterung des Untersuchungskollektivs insbesondere auch auf erkrankte Patienten erscheint sinnvoll vor endgültigem Einzug in den klinischen Alltag.

8 Abbildungsverzeichniss

- Abb.1: Schematischer Aufbau des Messgerätes. Innerhalb der blau unterlegten Box ist der Weg der Messgase durch den MasterScreen PFT (Messgeräte, Ventile und Speicher) gezeigt. Außerhalb der blau unterlegten Box sind die zusätzlich in den Kreislauf eingeschalteten Messapparate und der PC dargestellt. Die roten Pfeile zeigen den Gasfluss. 7
- Abb.2: Vereinfachter Aufbau eines Resonanzfotometers (so verwendet im LIMAS), ausgehend von der elektrodenlosen Entladungslampe wird ein Lichtstrahl (roter Pfeil) durch die Messküvette geleitet, in welche das zu testende Gas eingeleitet wird, und am anderen Ende wird durch die Silizium Photodiode das ankommende Licht gemessen. 10
- Abb.3: NO Messungen eines Probanden. Auf der X-Achse ist der zeitliche Verlauf in ms eingetragen, die Y-Achse zeigt die NO Konzentration in ppm. Die schwarze Linie zeigt den quantitativen Gasfluss über das Ventil am Mundstück, die rote zeigt die NO Konzentration. Der Wert in der rechten unteren Ecke ist der verschlüsselte Code für den jeweiligen Probanden..... 14
- Abb. 4: Ermittlung des Nullpunktes für die NO-Konzentrationsanalyse. Die Y-Achse zeigt links die NO Konzentration in ppm und rechts den Gasfluss in ml/s, auf der X-Achse ist die Zeit in 1/10 Sekunden aufgetragen. Die grüne Linie zeigt den Verlauf der NO Konzentration, die schwarze Linie den Verlauf der Menge an Gas, welche gepumpt wird. Der Wert in der rechten unteren Ecke ist der verschlüsselte Code für den jeweiligen Probanden. 15
- Abb.5: Bestimmung der inhalierten NO-Konzentration. Die Y-Achse zeigt links die NO Konzentration in ppm und rechts den Gasfluss in ml/s, auf der X-Achse ist die Zeit in 1/10 Sekunden aufgetragen. Die grüne wie auch die blaue Linie zeigen den Zustand der Ventile 1 und 4 an, wobei die Werte nur offen und geschlossen darstellen (Ventil 1 1 = geschlossen und 0 = offen; Ventil 2 3 = offen und 4 = geschlossen). Die rote Linie zeigt den Verlauf der NO Konzentration, die schwarze zeigt den Verlauf der Menge an Gas, welche gepumpt wird. Der Wert in der rechten unteren Ecke ist der verschlüsselte Code für den jeweiligen Probanden. 16

- Abb. 6: Bestimmung der alveolären NO-Konzentration (FANO). Die Y-Achse zeigt links die NO Konzentration in ppm und rechts den Gasfluss in ml/s, auf der X-Achse ist die Zeit in 1/10 Sekunden aufgetragen. Die grüne Linie zeigt den Verlauf der NO Konzentration, die schwarze Linie zeigt den Verlauf der Menge an Gas welche gepumpt wird. Der Zeitpunkt der Veränderung des Flusses zeigt das Ende der Messung an und ist somit der Zeitpunkt an welchem die Konzentration abgelesen wird. Der Wert in der rechten unteren Ecke ist der verschlüsselte Code für den jeweiligen Probanden. 17
- Abb. 8: Anzahl der Probanden je Altersgruppe (Klassenbreite der Gruppen 6 Jahre). Die Y-Achse zeigt die Anzahl, auf der X-Achse ist das Alter in Jahren aufgetragen. Die einzelnen Balken stellen jeweils die Altersklassen beginnend mit 20-25 Jahre dar. ... 33
- Abb. 9: Statistische Daten der COHb-Werte zu den 3 Zeitpunkten der Messungen aller Studienteilnehmer. Auf der Y-Achse ist der COHb Anteil in % aufgetragen, die X-Achse zeigt die drei Zeitpunkte der Messung (prä, post1 und post2). Der Stern entspricht einem Ausreißer mit der Fallnummer (54). alle Angaben in %. 40
- Abb. 10: Statistische Daten der Mittelwerte des alveolären Volumen (VA) aller Studienteilnehmer aus den 3 Messungen der Diffusionskapazität ($DLCO_{8s}$, $DLNO_{8s}$, $DLNO_{4s}$). Auf der Y-Achse ist das alveoläre Volumen in l aufgetragen, die X-Achse zeigt die drei Versuchsbedingungen; alle Angaben in l; n = 51 Teilnehmer 45
- Abb. 11: Vergleich der Mittelwerte der tatsächlichen Atemanhaltezeit (TA) aus den drei Messungen der Diffusionskapazität mit NO bei TA=8s und TA=4s; Auf der Y-Achse ist die TA in s aufgetragen, die X-Achse stellt die Messungen mit vorgegebener TA von 8 s und 4 s dar; alle Angaben in s; n = 51 Teilnehmer 46
- Abb. 12: Vergleich der Mittelwerte der VC_{in} der drei Versuchsbedingungen mittels Boxplots; statistische Kenndaten der Mittelwerte der inspiratorischen Vitalkapazität (VC_{in}) aller Studienteilnehmer, für jeden Studienteilnehmer wurde aus den drei Versuchen der Messungen ($DLCO_{8s}$, $DLNO_{8s}$, $DLNO_{4s}$) der Mittelwert gebildet. Auf der Y-Achse ist die inspiratorische Vitalkapazität in l aufgetragen, die X-Achse zeigt die drei Diffusionskapazitätsmessungen ($DLCO_{8s}$, $DLNO_{8s}$, $DLNO_{4s}$) aus deren Versuchen der Mittelwert gebildet wurde; alle Angaben in l; n = 51 Teilnehmer 48

- Abb. 13: Statistische Kennwerte der Mittelwerte der alveolären He-Konzentrationen der drei Messungen ($DLCO_{8s}$, $DLNO_{8s}$, $DLNO_{4s}$), für jeden Studienteilnehmer wurde aus den drei Versuchen der Messungen ($DLCO_{8s}$, $DLNO_{8s}$, $DLNO_{4s}$) der Mittelwert gebildet. Auf der Y-Achse ist die alveoläre He-Konzentration in % aufgetragen, die X-Achse zeigt die drei Versuchsbedingungen; alle Angaben in %; n = 51 Teilnehmer 53
- Abb.15: Zusammenhang zwischen mittlerer CO- und NO-Diffusionskapazität bei einer Atemanhaltezeit von 8 s, die schwarze Gerade zeigt die Regressionsgerade, deren Formel in diesem Kapitel beschrieben ist. Mit Zahlen markiert sind die Ausreißer Werte.; Angaben in mmol/min/kPa; n = 51 Teilnehmer 63
- Abb.16: Zusammenhang zwischen mittlerer CO- und NO-Diffusionskapazität bei einer Atemanhaltezeit von 8 s bzw. 4 s. Die markierten Werte stellen Ausreißer mit Fallnummer dar. Angaben in mmol/min/kPa 65
- Abb.17: Zusammenhang zwischen der NO-Diffusionskapazität bei einer TA von 4 s und der NO -Diffusionskapazität von 8 s, die schwarze Linie stellt die Regressionsgerade dar, deren Formel nachfolgend beschrieben ist. Die markierten Werte stellen Ausreißer mit Fallnummer dar. Angaben in mmol/min/kPa; n = 51 Teilnehmer 66
- Abb 18: Vergleich der Sollwertformeln bei einer festgelegten Körpergröße von 175 cm und ansteigendem Alter. Die X-Achse zeigt das zunehmende Alter in Jahren. Die Y-Achse zeigt die Sollwerte für die DLNO in mmol/min/kPa. Hierbei stellt die gelbe Linie die Formel nach Bauer et al., die rote Linie die Formel nach Aguilaniu et al., die blaue Linie die Formel nach Zavorsky et al. und die grüne Linie die Formel nach Lee et al. dar. 71

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Die Altersgruppen und ihre statistischen Kennwerte bezüglich Größe, Gewicht und BMI. Größe in cm; Gewicht in kg; BMI in kg/m ² , n = 51	34
Tabelle 2:	Statistische Kennwerte der anthropometrischen Parameter der Studienteilnehmer (alle Altersgruppen, n = 51); Größe; Brust- und Bauchumfang in cm, Gewicht in kg, BMI in kg/m ²	35
Tabelle 3:	Statistische Kenngrößen ausgewählter Lungenfunktionsparameter aus dem gesamten Probandenpool; VC _{in} und ITGV in l, FEV1 in ml/s; Sollwerte von FEV1 und VC _{in} in l; Quotient ohne Einheit; n= 51	36
Tabelle 4:	Vergleich der statistischen Kenndaten der Lungenfunktionsparameter vor (prä) und nach (post) den Diffusionskapazitätsmessungen; VC _{in} und ITGV in l, FEV1 in ml/s; n = 51	37
Tabelle 5:	Statistische Kenndaten des Sauerstoffpartialdruckes aller Studienteilnehmer vor allen Messungen (prä), nach den Messungen der CO-Diffusionskapazität (post1) und nach den NO-Diffusionskapazitätsmessungen (post2); alle Angaben in mmHg, n = 51 Teilnehmer	38
Tabelle 6:	Statistische Kenndaten des Anteiles des COHb am Gesamt-Hb aller Studienteilnehmer von allen Messungen (prä), nach den Messungen der CO-Diffusionskapazität (post1) und nach den NO-Diffusionskapazitätsmessungen (post2); alle Angaben in %; n = 51 Teilnehmer	39
Tabelle 7:	Statistische Kenndaten der MetHb-Werte aller Studienteilnehmer vor allen Messungen (prä), nach den Messungen der CO-Diffusionskapazität (post1) und nach den NO-Diffusionskapazitätsmessungen (post2); alle Angaben in %; n = 51 Teilnehmer	41
Tabelle 8:	Statistische Kenndaten der Hb-Werte aller Studienteilnehmer vor allen Messungen (prä), nach den Messungen der CO-Diffusionskapazität (post1) und nach den NO-Diffusionskapazitätsmessungen (post2); alle Angaben in %; n = 51 Teilnehmer	41
Tabelle 9:	Statistische Kenndaten der systolischen Blutdruckwerte aller Studienteilnehmer, vor Inhalation von NO und nach jeder Diffusionskapazitätsmessung mit NO (T1 steht für die Testreihe mit 8 ppm NO, T2 für diejenige mit 4 ppm NO); alle Angaben in mmHg; n = 51 Teilnehmer	42

Tabelle 10:	Statistische Kenndaten der diastolischen Blutdruckwerte aller Studienteilnehmer, vor Inhalation von NO und nach jeder Diffusionskapazitätsmessung mit NO (T1 steht für die Testreihe mit 8 ppm NO, T2 für diejenige mit 4 ppm NO); alle Angaben in mmHg; n = 51 Teilnehmer.....	43
Tabelle 11:	Statistische Kenndaten der Herzfrequenz aller Studienteilnehmer, vor Inhalation von NO und nach jeder Diffusionskapazitätsmessung mit NO (T1 steht für die Testreihe mit 8 ppm NO, T2 für diejenige mit 4 ppm NO); alle Angaben in bpm (beats per minute); n = 51 Teilnehmer.....	43
Tabelle 12:	Statistische Kenndaten der Mittelwerte des alveolären Volumens (VA) aus den DLCO _{8s} -, DLNO _{8s} - und DLNO _{4s} -Messungen aller Studienteilnehmer; alle Angaben in l; n = 51 Teilnehmer.....	44
Tabelle 13:	Statistische Kenndaten der Mittelwerte der inspiratorischen Vitalkapazität (VC _{in}) aus den DLCO _{8s} -, DLNO _{8s} - und DLNO _{4s} -Messungen aller Studienteilnehmer; alle Angaben in l; n = 51 Teilnehmer.....	47
Tabelle 14:	Statistische Kenndaten der inhalierten NO-Konzentrationen der verschiedenen Messungen bei der TA von 8 s und 4 s, sowie die Mittelwerte; alle Angaben in ppm ; n = 51	50
Tabelle 15:	Statistische Kenndaten der Mittelwerte der alveolären NO-Konzentrationen aus den drei Versuchen der Methoden bei TA 8s und 4s; alle Angaben in ppm	50
Tabelle 16:	Statistische Kenndaten der Mittelwerte der inhalierten He-Konzentrationen aus den drei Methoden (DLCO _{8s} , DLNO _{8s} , DLNO _{4s}), alle Angaben in %	51
Tabelle 17:	Statistische Kenndaten der Mittelwerte der alveolären He-Konzentrationen aus den drei Methoden (DLCO _{8s} , DLNO _{8s} , DLNO _{4s}), alle Angaben in %	52
Tabelle 18:	Statistische Kenndaten der Mittelwerte der Quotienten aus inhaliert und alveolärer He-Konzentration aus den drei Methoden der Diffusionskapazitätsbestimmung (DLCO _{8s} , DLNO _{8s} , DLNO _{4s}); Angabe ohne Einheit.....	54
Tabelle 19:	Statistische Kenndaten der Abweichung der gemessenen Mittelwerte der DLCO _{8s} vom Maximalwert der DLCO. Es wurden zunächst die Werte der einzelnen Studienteilnehmer gebildet und anschließend der Mittelwert über die Ergebnisse aller Studienteilnehmer; Angaben in %; n = 51 Teilnehmer	56

Tabelle 20:	Statistische Kennwerte der Mittelwerte der DLCO Messungen, des Mittelwertes der Sollwerte und des Quotienten aus Ist-Werten und Soll-Werten aller Studienteilnehmer. Angabe in mmol/kPa/min, Quotient ohne Einheit; n = 51 Teilnehmer.....	56
Tabelle 21:	Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen $DLCO_{8s}$ und anthropometrischen Faktoren. Grün hinterlegt die signifikanten Korrelationen; Angaben ohne Einheiten; n = 51 Teilnehmer	57
Tabelle 22:	Statistische Kenndaten der $DLNO_{8s}$ -Messungen; Angaben in mmol/min/kPa; n = 51 Teilnehmer.....	58
Tabelle 23:	Statistische Kenndaten der Differenz der prozentualen Abweichung zwischen Minima und Maxima der einzelnen $DLNO_{8s}$ -Messungen; Angaben in %.....	58
Tabelle 24:	Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen $DLNO_{8s}$ und anthropometrischen Faktoren. Grün hinterlegt die signifikanten Korrelationen, Angaben ohne Einheiten.....	59
Tabelle 25:	Statistische Kenndaten der $DLNO_{4s}$ -Messungen; Angaben in mmol/min/kPa; n = 51 Teilnehmer.....	60
Tabelle 26:	Statistische Kenndaten der prozentualen Abweichung zwischen Minima und Maxima der einzelnen $DLNO_{4s}$ -Messungen; Angaben in %; n = 51 Teilnehmer.....	60
Tabelle 27:	Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen $DLNO_{4s}$ und anthropometrischen Faktoren. Grün hinterlegt die signifikanten Korrelationen; Angaben ohne Einheiten.....	61
Tabelle 28:	Statistische Kenndaten der Ergebnisse der CO- und NO-Diffusionskapazitätsmessungen bei 8 s sowie des Quotienten aus beiden Messungen, Angaben in mmol/min/kPa; n = 51 Teilnehmer.....	62
Tabelle 29:	Statistische Kenndaten der Mittelwerte aus den $DLCO_{8s}$ - und $DLNO_{4s}$ -Messungen sowie der Quotient aus den Mittelwerten ; Angaben in mmol/min/kPa; n = 51 Teilnehmer.....	64
Tabelle 30:	Statistische Kenndaten der Mittelwerte der Messungen der $DLNO_{8s}$ und der $DLNO_{4s}$; Angaben in mmol/min/kPa; n = 51	66

Tabelle 31:	Regressionsanalyse zur Beschreibung der abhängigen Variable $DLNO_{4s}$ von den Prädiktoren Größe (cm) und Alter (Jahre), Kennwerte zur Beschreibung der Modellgüte und Varianzaufklärung, 95%-Konfidenzintervall und statistische Kennwerte der Residuen (weitere Einzelheiten zu den statistischen Berechnungen s. Kapitel 2.4.5)	68
Tabelle 32:	Statistische Kenndaten der Quotienten aus gemessener $DLNO_{4s}$ und den berechneten Sollwerten nach den verschiedenen Sollwertformeln aller Teilnehmer dieser Studie; alle Angaben ohne Einheit	70

10 Literaturverzeichnis

Aguilaniu B, Maitre J, Glénet S, Gegout-Petit A, Guénard H:

European reference equations for CO and NO lung transfer. Eur Respir J; 31:1091-97. 2008

Baenkler HW:

Innere Medizin. Stuttgart: Thieme Verlag 2001

Bauer M A, Utell M J, Morrow P E, Speers D M, and 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:

Synopse der Kohlenmonoxidkonzentration durch Schussgasbelastungen in Gefechtsfahrzeugen der Bundeswehr und dem COHb-Wert der Besatzung. 2005.

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 carbonmonoxide. Eur Respir J 30 Suppl 51, 475s ISSN 0904-1850. 2007

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

Borland C, Mist B, Zammit M:

Steady-state measurement of NO and CO lung diffusing capacity on moderate exercise in men. Appl Physiol 90, 538-544. 2000

Bösel M:

Dosis-Wirkungs-Studie zum Einsatz von inhalativem Stickstoffmonoxid bei Patienten mit schwerem akutem Lungenversagen. 2004

- Bradley J, Bye C, Hayden SP, Hughes DT:
Normal values of transfer factor and transfer coefficients in healthy males and females.
Respiration; 38(4):221-226. 1979
- Brusasco V, Crapo R, Viegi G:
Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing.
Eur Resp J; 26(1):1-2. 2005
- Cassoly R, Gibson QH:
Conformation, co-operativity and ligand binding in human hemoglobin.
J Mol Biol 91, 301-313. 1975
- Chambers DC, Carpenter DA, Ayres JG:
Exchange dynamics of nitric oxide in the human nose.
J Appl Physiol; 91(5):1924-1930. 2001
- 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
- Coleman A, Steel S, Freeman P, de Greeff A, Shennan A:
Validation of the Omron M7 (HEMM – 780 –E) oscillometric blood pressure monitoring device according to the British Hypertension Society protocol. Blood Press Monit; 13: 49 – 54. 2008
- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC:
Standardization of the measurement of transfer factor (Diffusing Capacity). Eur Resp J 6,41-52, 1993

Cotes JE:

Genetic and environmental determinants of the physiological response to exercise.

Medicine and Sport; 9:188-202. 1976

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. American Journal of respiratory and critical care medicine 152, 2185-2198. 1995

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

Franklin PJ, Stick SM, Le Souef PN, Ayres JG, Turner SW:

Measuring exhaled nitric oxide levels in adults - The importance of atopy and airway responsiveness. Chest; 126(5):1540-1545. 2004

Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, and 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 retactor 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

Galetke W, Freier C, Muth T, Borsch-Galetke:

Reference values for dynamic and static pulmonary compliance in men.

Eur Respir Med 101, 1783 – 1789. 2007

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

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, 1510-1515. 1993

Harris RS, Hadian M, Hess DR, Chang Y, Venegas JG:

Pulmonary artery occlusion increases the ratio of diffusing capacity for nitric oxide to carbon monoxide in prone sheep. *Chest*; 126, 2, 559-565. 2004

Heller H und Schuster KD:

Nitric oxide used to test pulmonary gas exchange in rabbits

Eur J Physiol, 437:94–97. 1998

Heller H und Schuster KD:

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

Heller H, Schuster KD:

Single-breath diffusing capacity of NO independent of inspiratory NO concentration in rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 273:2055-2058. 1997

Heller H, Fuchs G, Schuster KD

Single-breath diffusing capacities for NO, CO and C18O2 in rabbits

Eur J Physiol, 435:254–258. 1998

Herold G:

Innere Medizin. Herold 2004

Higenbottam TW, Pepke-Zaba J, Scott J:

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

Hogman 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

Huang YC, Helms MI, MacIntyre NR:

Normal values for single exhalation diffusing capacity and pulmonary capillary blood flow in sitting, supine positions and during mild exercise. *Chest*; 105: 501–508. 1994

Hughes JM and Pride NB:

In defence of the carbon monoxide transfer coefficient K_{CO} (TL/VA). *Eur Respir J*; 17(2):168-174. 2001

Hutchinson J:

Lecture on vital statistics, embracing an account of a new instrument for detecting the presence of disease of system. *Lancet*. 567-570. 1844

Johnson RL Jr, Heigenhauser GJF, Hsia CCW:

Determinants of gas exchange and acid-balance during exercise In: Rowell LB, Shepard JT, eds. *Handbook of physiology*. New York, NY: Oxford University Press; 515–584, 1996

Johnson DC:

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

Jones RS and Meade F:

A theoretical and experimental analysis of anomalies in estimation of pulmonary diffusing capacity by single breath method. *Quar J Exp Physiol Cog Med Sci*; 46(2):131. 1961

Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ: Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 21 [3], 433-438. 2003

Laschinski G.:

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

Latasch L:

Anästhesie Intensivmedizin Intensivpflege. [2]. München, Urban & Fischer. 2004

Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST:

Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. *CHEST*; 111(4):891-898. 1997

Lee van der I, Zanen P, Stigter N, van den Bosch JM, Lammers J-W J:

Diffusing capacity for nitric oxide: Reference values and dependence on alveolar volume. *Respir Med*; 101:1579-84. 2007

Mang H, Rügheimer E, Frostell CG:

Gefahren und Möglichkeiten der Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid. *Intensivmed*; 29:107-113. 1992

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

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

- McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D:
Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax*; 47(3):144-149. 1992
- 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. *Eur Respir J* 26 [4], 720-735. 2005
- Meyer, M., Schuster, K. D., Schulz, H., Mohr, M., and Piiper, J.:
Pulmonary diffusing capacities for nitric oxide and carbon monoxide determined by rebreathing in dogs. *J Appl Physiol* 68 [6], 2344-2357. 1990
- Mieskonen ST, Malmberg LP, Kari MA, Pelkonen AS, Turpeinen MT, Hallman NMK:
Exhaled nitric oxide at school age in prematurely born infants with neonatal chronic lung disease. *Ped Pulm*; 33(5):347-355. 2002
- Mohsenifar Z, Tashkin DP:
Effect of carboxyhemoglobin on the single breath diffusing-capacity - derivation of an empirical correction factor. *Respir*; 37(4):185-191. 1979
- 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*; 86, 1075 - 1080 . 1999
- Nieding GV, Krekeler H, Fuchs R, Wagner M, Koppenha K:
Studies of acute effects of NO₂ on lung function - influence on diffusion, perfusion and ventilation in lungs. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*; 31(1):61-72. 1973
- Nowak D und Stadkowski D:
Lungenfunktionsprüfung in der Arbeitsmedizin. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.(DGAUM) . 2008

Ogilvie R and Forster RE:

A standardized breathholding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. W.S.Blakemore JWM, editor. J Clin Invest. 36, 1-17. 1957

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

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

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

Schulz H, Heilmann P, Hillebrecht A, Gebhart J, Meyer M, Piiper J:

Convective and diffusive gas-transport in canine intrapulmonary airways. J Appl Physiol 72(4):1557-1562. 1992

Sicksch M:

Beatmung mit Stickstoffmonoxid. Intensivmedizin; 14:186-190. 2006

Smith CJ and Guy TD:

A repeatable method for determination of carboxyhaemoglobin levels in smokers. Human and Exp Tox 17, 29-34. 1998

Smith TC, Rankin J:

Pulmonary diffusing capacity and the capillary bed during Valsalva and Muller maneuvers. J Appl Physiol 1969; 27: 826-833.

Stam H, Hrachovina V, Stijnen T, Versprille A:

Diffusing-capacity dependent on lung-volume and age in normal subjects. J Appl Physiol; 76(6):2356-2363. 1994

Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J: Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. Science 258 [5090], 1898-1902. 1992

Steudel W, Hurford WE, Zapol WM:

Inhaled nitric oxide - Basic biology and clinical applications. Anesthesiology; 91(4):1090-1121. 1999

Saydain G, Beck KC, Decker PA, Cowl CT, Scanlon PD:

Clinical significance of elevated diffusing capacity. Chest; 125(2):446-452. 2004

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

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

Tsoukias N:

Effect of alveolar volume and sequential filling on the diffusing capacity of the lungs: II. Experiment. Respir Physiol; 120:251-271. 2000b

Ulmer WT, Nolte D, Lecheler J, Schäfer Th:

Die Lungenfunktion. Methodik und klinische Anwendungen.

Thieme Verlag Stuttgart New York 2001

Lee van der 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

Lee van der I, Gietema HA, Zanen P, Klaveren RJ, Prokop M, Lammers JWJ, Bosch van den JMM:

Nitric oxide diffusing capacity versus spirometry in the early diagnosis of emphysema in smokers *Resp Med*, 103, 12: 1892–1897. 2009

Lee van der I, Zanen P, Grutters JC, Snijder RJ, Bosch van den JMM:

Diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in patients with diffuse parenchymal lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 129, 2: 378–383. 2006

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

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

Viegi G, Baldi S, Begliomini E, Ferdeghini EM, Pistelli F:

Single breath diffusing capacity for carbon monoxide: Effects of adjustment for inspired volume dead space, carbon dioxide, hemoglobin and carboxyhemoglobin. *Respir*; 65(1):56-62. 1998

Zanen P, Lee I, van der Mark T, van den Bosch JMM:

Reference values for alveolar membrane diffusion capacity and pulmonary capillary blood volume. *Eur Respir J*; 18(5):764-769. 2001

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

Zavorsky GS, Cao J, Murias JM:

Reference values of pulmonary diffusing capacity for nitric oxide in an adult population. *Nitric Oxide*; 18, 70-79. 2008

11 Abkürzungen

A	Abb	Abbildung
	AGW	Arbeitsplatzgrenzwert
	ANOVA	Varianzanalyse
	ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
	ATS	American Thoracic Society
B	BGW	Biologischer Grenzwert
	BMI	Body Mass Index
	bpm	beats per minute
	BTPS	Body Temperature Pressure Saturated
C	Cdyn	dynamische Compliance
	CLD	Chemilumineszenzdetektion
	CO	Kohlenstoffmonoxid
	CO-Diff	Kohlenstoffmonoxid Lungendiffusionskapazität
	COHb	Carboxyliertes Hämoglobin
	COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
	Cstat	statische Compliance
D	DLCO	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide
	DLNO	Diffusing Capacity of the Lung for Nitric Monoxide
	DMCO	Diffusing Capacity of the alveolar Membrane for Carbon Monoxide
E	ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
	EDRF	Endothelium deriver growth factor
	EDL	Elektrodenlose Entladungslampe
	EDRF	Endothelialer gefäßerweiternder Faktor
	ERS	European Respiratory Society

F	FACO	Alveoläre Kohlenstoffmonoxid Konzentration
	FAHE	alveoläre Helium Konzentration
	FANO	Alveoläre Stickstoffmonoxid Konzentration
	FENO	spontan exhalierte Stickstoffmonoxid Konzentration
	FEV1	forced expiratory volume
	FICO	inspiratorische Kohlenstoffmonoxid Konzentration
	FINO	inspiratorische Kohlenstoffmonoxid Konzentration
	FVC	forcierte Vitalkapazität
G	GC-S	lösliche Guanylatcyclase
	GDP	Guanosyldiphosphat
	GTP	Guanosyltriphosphat
H	Hb	Hämoglobin
	He	Helium
I	IAM	Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin Düsseldorf
	ILM	Institut für Lasermedizin Düsseldorf
	ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
K	K	Kalium
L	LIMAS	Eigenname des NO Analysators der Firma ABB
	LMRS	Laser Magnet Resonanz Spektroskopie
M	MAK	maximaler Arbeitsplatz Grenzwert
	Max	Maximum
	Med	Median
	MetHb	methyliertes Hämoglobin
	MEF 25	maximaler expiratorischer flow bei 25 % der FVC
	MEF 50	maximaler expiratorischer flow bei 50 % der FVC
	Min	Minimum
	MW	Mittelwert

N	Na	Natrium
	NDIRS	nichtdispersive Infrarotspektroskopie
	NO	Stickstoffmonoxid
	NO-Diff	Stickstoffmonoxid Lungendiffusionskapazität
O	O ₂	Sauerstoff
P	pCO ₂	Kohlendioxid Partialdruck
	Pb	barometrischer Luftdruck
	pH	pH Wert
	pO ₂	Sauerstoff Partialdruck
	ppb	parts per billion
	ppm	parts per million
	PPNH	Persistierende pulmonale Hypertonie bei Neonaten
	ppt	parts per trillion
R	RSD	residual standard deviation
	RV	Residualvolumen
S	S	Standardabweichung
	s	Sekunden
	SB	Single Breath
	SEE	Standard Error of the Estimate
	SI	Système international d'unités
	STPD	standard temperature and pressure dry
T	T	Temperatur
	TA	tatsächliche Atemanhaltezeit
	Tab	Tabelle
	TLCosb	Transferfaktor der Lunge für Kohlenstoffmonoxid
	TLNO	Transferfaktor der Lunge für Stickstoffmonoxid

U	URAS	Ultrarotabsorptionsschreiber der Firma ABB
---	------	--

V	VA	alveoläres Volumen
	VC	Vitalkapazität
	VD	ventilatorischer Totraum
	VD ana	anatomischer Totraum
	VD app	apparativer Totraum
	Vin	inspiratorisches Volumen

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Stephan Kruse
Anschrift	Stadtwaldgürtel 74 50931 Köln Mobil: 0049-178-8692350
e-mail	skruse@gmx.de
Geburtsdatum	29. Mai 1981
Geburtsort	Mülheim a.d. Ruhr, Deutschland
Familienstand	verheiratet

Studium und Ausbildung

Seit 07/2009	Assistenzarzt Allgemein- und Viszeralchirurgie, Heilig Geist Krankenhaus Köln
2008 - 2009	Assistenzarzt Unfallchirurgie, Berufsgenossenschaftliches Unfallkrankenhaus Hamburg
2001 – 2008	Medizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Abschluss Staatsexamen (05/2008)
1996 – 2000	Schule Schloß Salem (Stipendiat), Abschluss Abitur (06/2000), Abschluss Computer Science, International Baccalaureate
1990 – 1996	Gymnasium Broich, Mülheim a.d. Ruhr

Praktisches Jahr

02/2007 – 06/2007	Prof. Dr. Häussinger, Abteilung Gastro- Enterologie und Prof. Dr. Grabensee, Internistische Notaufnahme, Universitätsklinik Düsseldorf
06/2007 – 10/2007	Prof. Dr. Dr. Kübler, Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie und Prof. Dr. Knöfel, Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik Düsseldorf
10/2007 – 01/2008	PD Dr. Gerber Klinik für orthopädische Chirurgie, Regionalspital Emmental, Schweiz

Zivildienst

10/2000 – 08/2001 ambulante Diakonie, Betreuung von alten und behinderten Menschen,
Mülheim a.d. Ruhr

sonstige Tätigkeiten

06/2004 – 04/2007 Betreuung eines schwerst behinderten Jungen
03/2004 – 06/2006 studentischer Mitarbeiter am Institut für Lasermedizin, Universität
Düsseldorf
10/2003 – 03/2004 Vorpräparant, Universität Düsseldorf

Auslandsaufenthalte

09/2006 – 10/2006 Sprachkurs, Montpellier, Frankreich
04/1996 – 08/1996 Schüleraustausch, Port Elisabeth, Südafrika

weitere Kenntnisse

Sprachen Englisch fließend
Französisch, Grundkenntnisse
EDV sehr gute Kenntnisse im Umgang mit MS Office, LaTeX, C++, SPSS
und Origin Lab
Akupunktur Einführungskurs TCM, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf

Hobbys

Triathlon, Golf, Ski, kochen

13 Veröffentlichungen

1. 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 2007; 30 Suppl 51: 475s
2. Bauer M, Kruse St, Hofer O, Laschinski G, Bayer R, Muth T, Siegmund K, Notbohm G, Schwarze S: Kohlenmonoxid-Aufnahme bedingt durch Messung eines 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
3. 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 2008; 32 Suppl 52
4. 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
5. 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 2009; 34 Suppl 53
6. 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

14 Anhang

A1 Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung



Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin

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

Aufklärung und Einverständniserklärung

**zur Teilnahme an einer vergleichenden Untersuchung zur
Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mittels CO und NO**

Projekt-Nr. 701 800 453

Hiermit erkläre ich mich bereit, freiwillig an der vorgenannten Untersuchung, die vom Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt wird, teilzunehmen.

Bei diesem Projekt wird die Diffusionskapazität der Lunge auf zwei verschiedene Arten gemessen. Vereinfacht kann man sagen, man misst die Fähigkeit der Lunge, Gase wie z.B. Sauerstoff und Kohlendioxid aufzunehmen und wieder abzuatmen. Bei der bisher allgemein üblichen standardisierten Methode verwendet man dazu ein exakt hergestelltes Gemisch aus einer geringen Menge Kohlenmonoxid, Helium und Luft. Dieses Gemisch bleibt nach einem tiefen Atemzug für 10 Sekunden in der Lunge, danach wird die ausgeatmete Luft analysiert. So kann man errechnen, was die Lunge in diesen 10 Sekunden aufnehmen konnte. Menschen mit einer bestehenden Lungenerkrankung fällt es aber oft sehr schwer, die Luft für diesen Zeitraum anzuhalten. Es wird daher versucht, eine neue Methode mit einer anderen Gaszusammensetzung zu finden, bei welcher die Luft für nur ca. 3 - 5 Sekunden angehalten werden muss. Dieses Gas enthält jetzt kein Kohlenmonoxid (CO) mehr, sondern Stickstoffmonoxid (NO).

Zur Durchführung dieser vergleichenden Untersuchung sind mehrere Lungenfunktionstests in einer geschlossenen Glaskabine und in einem offenen System erforderlich, es muss mehrmals eine geringe Menge Blut aus dem Ohrläppchen entnommen werden und es erfolgt vorher eine kurze körperliche Untersuchung. Es müssen auch verschiedene Fragebögen ausgefüllt werden.

Die Teilnahme an der Untersuchung kann von Ihnen jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden. Die komplette finanzielle Aufwandsentschädigung von 50,--Euro kann allerdings nur bei der Teilnahme an der vollständigen Untersuchung erfolgen. Die erhobenen Befunde und Daten werden von uns anonym behandelt und nur für wissenschaftliche Zwecke verwendet.

Für die Durchführung und die Aussagekraft unserer Untersuchung ist es sehr wichtig, dass Sie Nichtraucher und gesund sind. Dies bezieht sich insbesondere auf die Lunge und das Herz-Kreislaufsystem. Das von uns eingesetzte NO wird nämlich auch von Ihrem Körper selbst erzeugt und über die Lunge ausgeatmet. Die Konzentration in der Ausatemluft ist besonders hoch, wenn Sie z.B. rauchen, an allergischen Atemwegserkrankungen oder auch an aktuellen oder bis zu 4 Wochen zurückliegenden Atemwegsinfekten leiden. Sie bestätigen daher mit Ihrer Unterschrift, dass diese drei o.g. Faktoren bzw. Erkrankungen – **Rauchen, allergische Atemwegserkrankungen, aktuelle oder bis zu 4 Wochen zurückliegende Atemwegsinfekte** – bei Ihnen nicht vorliegen.

Auch falls Sie unter zu niedrigem Blutdruck (arterielle Hypotonie), zu hohem Blutdruck (arterielle Hypertonie) oder auch an einer Blutdruck-Regulationsstörung leiden sollten, würden wir Sie vorsorglich nicht an unserer Untersuchung teilnehmen lassen. Dies liegt an der möglichen blutdrucksenkenden Wirkung des NO, die man sich z.B. in der Kinderheilkunde bei bestimmten Formen der Hypertonie zu Nutzen macht. Hierzu benutzt man aber 16-fach höhere und wesentlich länger andauernde NO-Konzentrationen als bei unserem Forschungsprojekt. Wir werden aber aus Vorsichtsgründen vor Beginn der eigentlichen Untersuchung den Blutdruck bei Ihnen ausführlich im Liegen und Stehen sowie auch während der Untersuchung messen.

NO bewirkt im Gegensatz zu NO₂ keine Reizerscheinungen an den Schleimhäuten. Bei den von uns eingesetzten NO-Konzentrationen ist eine Oxidation zu NO₂ nicht zu erwarten und es wird der Arbeitsplatzgrenzwert, der ja für eine 8-stündige Exposition gilt, auch für die sehr kurzzeitige Exposition bei unserer Untersuchung eingehalten. Abschließend sei darauf hingewiesen, dass selbstverständlich ein positives Votum der Ethikkommission für unser Forschungsprojekt vorliegt. Falls Sie noch Fragen zu der Untersuchung haben, klären Sie diese bitte vor Beginn derselbigen und bestätigen anschließend mit Ihrer Unterschrift Ihre Bereitschaft zur freiwilligen Teilnahme.

Eine Haftung gegenüber dem Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin der Universitätsklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, der kommissarischen Institutsleiterin Prof. Dr. med. S. Schwarze, sowie den mitwirkenden Personen besteht nur bei Vorsatz und grober Fahrlässigkeit.

Personalien und Unterschrift des Untersuchungsteilnehmers:

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Straße: _____ Stadt: _____ Id-Nr. (neu): _____

Ort: **Düsseldorf** Datum: _____

Unterschrift: _____

A2 Ablaufplan

NO-Projekt

Untersuchungsablauf	Zeitbedarf	(min)
1. Anamnese, Aufklärung, Einverständniserklärung, Finalgon, kurze körperliche Untersuchung, Größe und Gewicht messen		20
2. Schellong-Test		10
3. Blutgase-Prä		4-5
4. Bodyplethysmographie Prä und Aufnahme-Entscheidung		10
5. CO-Diffusionskapazität klassisch (2600 ppm, 8s)	CO _{T1 V1}	4-5
6. Pause		4-5
7. CO-Diffusionskapazität klassisch (2600 ppm, 8s)	CO _{T1 V2}	4-5
8. Pause, Finalgon		4-5
9. CO-Diffusionskapazität klassisch (2600 ppm, 8s)	CO _{T1 V3}	4-5
10. Blutgase Post 1		4-5
11. Blutdruck prä NO		1-2
12. NO-Diffusionskapazität (25 ppm, 8 s)	NO _{T1 V1}	4-5
13. Pause und Blutdruck post NO_1	4-5	
14. NO-Diffusionskapazität (25 ppm, 8 s)	NO _{T1 V2}	4-5
15. Pause und Blutdruck post NO_2	4-5	
16. NO-Diffusionskapazität (25 ppm, 8 s)	NO _{T1 V3}	4-5
17. Pause und Blutdruck post NO_3	4-5	
18. NO-Diffusionskapazität (25 ppm, 4 s)	NO _{T2 V1}	4-5
19. Pause und Blutdruck post NO_4	4-5	
20. NO-Diffusionskapazität (25 ppm, 4 s)	NO _{T2 V2}	4-5
21. Pause und Blutdruck post NO_5, Finalgon		4-5
22. NO-Diffusionskapazität (25 ppm, 4 s)	NO _{T2 V3}	4-5
23. Blutdruck post NO_6 und Blutgase post 2		4-5
24. Bodyplethysmographie post	10	
25. Abschlussbesprechung, Probandengeld	4-5	
Summe	130-	150 min

A3 Untersuchungsbogen

**Dokumentationsbogen NO-Studie
„Patientenheft“**

Projekt-Nr.
701 800 453

Datum:		
Name:		
Vorname:		
Id-Nr. (neu):		
Geburtsdatum:	Aktuelles Alter in Jahren:	
Adresse: Straße/ Nr.		
PLZ/ Stadt		
Telefon:		
E-Mail:		

Anamnese:

Eigenanamnese: Lungenerkrankung? Lungen-Op? Pneumonie? Tbc? Pleuraveränderung? Allergien? Atemwegsinfekt in letz 4 Wo? Herzerkrankung? Herz-OP? Hypotonie/Hypertonie? Orthostat. Dysregulation? Leber-/ Nierenerkrankung? rheumatische Erkrankung? Zwerchfellhernie? Hyper- Hypothyreose? M. Addison? Spina bifida? Muskelerkrankung?	
Familienanamnese: Neuromuskuläre Erkrankungen? Allergien? Herz-/Lungenerkrankungen?	
Berufsanamnese: Bergbauarbeiter? Schweißer? Bäcker? Staubbelastung? Asbest? Strahlenbelastung?	
Medikamente: Marcumar? ß-Blocker? Muskelrelaxantien? Orale Steroide? Sedativa?	
Freizeitaktivität: <u>(leisure time score)</u> (I-IV oder Stunden/Woche) Sportart	I ☐ 0 II ☐ 0 III ☐ 0 IV ☐ 0 Grad I (unter 1 Stunde/Woche) Grad II (1-3 Stunden/Woche) Grad III (3-6 Stunden/Woche) Grad IV (über 6 Stunden/Woche)

Nikotin NR? seit wann? Pack Years	
Alkohol (Bier!) was / wie viel / Tag	
Schlaf Bettlagerung, Ein- und Durchschlafen, nächtliches Wasserlassen	

Körperliche Untersuchung:

	Bemerkungen	Bedenken?	
Zyanose Haut, Lippen, SH		ja ☐ 1	nein ☐ 0
Ikterus Haut / Konjunktiven		ja ☐ 1	nein ☐ 0
Hals Struma, obere Stauung		ja ☐ 1	nein ☐ 0
Thorax Skoliose, Kyphose		ja ☐ 1	nein ☐ 0
Lunge		ja ☐ 1	nein ☐ 0
Herz		ja ☐ 1	nein ☐ 0
Wirbelsäule pathologische Form, Klop/-Druckschmerz		ja ☐ 1	nein ☐ 0
Abdomen Bauch: über/ unter Thoraxniveau		ja ☐ 1	nein ☐ 0
Extremitäten Ödeme		ja ☐ 1	nein ☐ 0
ZNS + Psyche		ja ☐ 1	nein ☐ 0
Größe (ohne Schuhe):		cm	
Gewicht (ohne Straßenkleidung):		kg	
Brustumfang: „Mamillenhöhe“/ im Stehen		cm	
Bauchumfang: „Nabelhöhe“/ im Stehen		cm	

Untersucher:

A4 Schellong Test

Schellong-Test (verkürzt 0, 1, 3 und 5 min)

Datum:

Uhrzeit:

Id.-Nr.

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Gerätenummer:

Untersucher:

	RR_Systolisch	RR_Diastolisch	Herzfrequenz
Liegen_0 (Basis, sofort)			
Liegen_1 (nach 1 min)			
Liegen_3 (nach 3 min)			
Liegen_5 (nach 5 min)			
Stehen_0 (sofort)			
Stehen_1 (nach 1 min)			
Stehen_3 (nach 3 min)			
Stehen_5 (nach 5 min)			

Bewertung:

Normalbefund ☐ 0

Sympathikotone OH* ☐ 1

Hyposympathikotone OH* ☐ 2

Asympathikotone OH* ☐ 3

Orthostase-Intoleranz* ☐ 4

* Orthostatische Hypotonie

Normalbefund

Blutdruckabfall bis 20 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch, Pulsanstieg bis 15 Schläge / min nach dem Aufstehen, was sich innerhalb weniger Minuten wieder normalisiert.

Befunde

Es werden vier pathologische Reaktionsformen unterschieden:

Reaktion	sympathikoton	hyposympathikoton	asympathikoton	Orthostase-Intoleranz
RR-systol.	sinkt	sinkt	sinkt	bleibt gleich
RR-diastol.	steigt	steigt	sinkt	bleibt gleich
Puls	steigt > 16/min	bleibt gleich	sinkt	steigt > 30/min

Die sympathicusbetonte ist die häufigste Reaktion, sie findet sich in 2/3 d.F. Die asympathikotone Reaktion ist charakteristisch für ZNS-Störungen der sympathischen Gefäßregulation.

Danksagung

Ich möchte mich bei Professor Dr. med. Beyer bedanken, er hat mir die Mitarbeit an diesem spannenden Projekt ermöglicht. Leider ist Professor Beyer verstorben und konnte diese Arbeit nicht bis zum Ende begleiten.

Aus diesem Grund gilt Frau Professor Dr. med. Schwarze besonderer Dank, Sie hat die begonnene Arbeit übernommen und die Fertigstellung mit allen möglichen Mitteln unterstützt.

Größter Dank gebührt Dr. med. Marcus Bauer, er hat trotz aller Höhen und Tiefen die in einem solchen Projekt zu durchleben sind, stets hilfreich zur Seite gestanden und somit einen großen Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ich danke allen weiteren Mitarbeitern des Instituts für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin sowie des Instituts für Lasermedizin der Heinrich-Heine-Universität, insbesondere Dr. rer. nat. Gerd Laschinski, Ilse Folgmann und Lutz Richter, deren Hilfe eine große Entlastung für dieses Projekt dargestellt hat.

Zu guter letzt möchte ich meiner Familie danken. Insbesondere meiner Ehefrau Sylvia die mich zu jeder Zeit ermutigt und unterstützt hat. Sie hat jede Missstimmung ertragen und mich wiederum angetrieben.

Außerdem danke ich meinem Stiefvater Dr. med. Lichtenfeld für die Zeit die er aufgewendet hat um diese Arbeit Korrektur zu lesen.