

# **Diplomarbeit**

## **Die Bedeutung der Diffusionskapazitätsmessung für die klinische Praxis**

**- Eine retrospektive Datenanalyse -**

eingereicht von

**Sebastian Adamowicz**

Geburtsdatum.: 24.09.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Innere Medizin**

**Klinische Abteilung für Pneumologie**

**LKH Univ.- Klinikum Graz**

unter der Anleitung von

**Priv. Doz. Dr. Gabor Kovacs**

und

**Univ. Prof. Dr. med. Horst Olschewski**

---

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, 25. Juni 2014*

*Sebastian Adamowicz*

*Gleichheitsgrundsatz*

*Um den Lesefluss in dieser Arbeit nicht zu behindern, wurde auf die explizite Nennung beider Geschlechter verzichtet. Es wurde hier die männliche Form verwendet. Sofern nicht explizit erwähnt bezieht sich der Inhalt dieser Arbeit auf beide Geschlechter.*

---

## Danksagungen

*Nun, nach sechs Jahren ist es endlich soweit. Mit der Abgabe dieser Arbeit habe ich das Studium der Humanmedizin erfolgreich absolviert und ich freue mich schon sehr auf meine berufliche Zukunft. Bei all dem Stolz und der Freude habe ich natürlich nicht all jene vergessen, die mich ständig auf meinem Weg unterstützt und begleitet haben und ohne die mir diese Ehre nicht zuteil hätte werden können. Ich möchte an dieser Stelle diese Gelegenheit wahrnehmen und meinen herzlichsten und tiefsten Dank aussprechen.*

*Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. Gabor Kovacs für seine sehr gute Betreuung. Er nahm sich stets Zeit für all meine Fragen, half mir in organisatorischen Belangen und stand mir mit seinem Fachwissen stets zur Seite. Durch seine offene und zuvorkommende Persönlichkeit war er nicht nur mein Betreuer, sondern wurde für mich zu einem wichtigen freundschaftlichen Wegbegleiter während der harten Zeit des Schreibens. Auch meinem Zweitbetreuer, Herrn Univ. Prof. Dr. med. Horst Olschewski möchte ich an dieser Stelle herzlich für seine Unterstützung danken.*

*Meinen beiden Eltern, Isabelle und Michael Adamowicz möchte ich an diese Stelle einen ganz besonderen Dank aussprechen. Ich möchte mich bedanken für ihr ständiges Vertrauen sowie für ihre emotionale und finanzielle Unterstützung. Ohne sie wäre mir das Studium und generell meine gesamte Ausbildung nie möglich gewesen. Ich danke auch meinem kleinen Bruder Kai Adamowicz, der den Großteil seiner Jugend ohne großen Bruder verbringen musste, mir dafür dennoch stets Verständnis und Liebe entgegen brachte.*

*Und nicht zuletzt danke ich auch meiner liebevollen Freundin Theresia Daschner, die mir ebenfalls während meiner gesamten Studienzeit zur Seite stand und das Studium in Graz zu einem meiner schönsten Lebensabschnitte machte.*

*Vielen lieben Dank,  
Sebastian*

---

# Zusammenfassung

## Hintergrund:

Insgesamt bestand die vorliegende Arbeit aus drei Teilen (1-3). Ziel dieser Studie war zum einen die statistische Beschreibung der CO Diffusionskapazität (DLCO) bei verschiedenen pneumologischen Erkrankungen (1), zum anderen die Evaluierung der DLCO als möglicher Surrogatparameter der arteriellen Blutgase (2) und der hämodynamischen Parameter (mPAP und PVR) bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (3). Des Weiteren sollte die DLCO auch im Hinblick auf ihre prognostische Wertigkeit bei den PH Patienten untersucht werden (3).

## Methoden:

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse der zwischen 2005 und 2010 an der pneumologischen Ambulanz des LKH Graz untersuchten Patienten durchgeführt. Die Daten entstammten den Datenbanken der Messgeräte und den elektronischen Arztbriefen im KIS des LKH Graz. Von insgesamt 1039 untersuchten Patienten wurden letztlich 463 Patienten mit nur jeweils einer pneumologischen Erkrankung in die deskriptive Statistik der DLCO einbezogen. Die Zusammenhänge der DLCO mit den Blutgasen und den hämodynamischen Parametern wurden an 204 Patienten mit zusätzlicher Spiroergometrie- bzw. an 98 PH Patienten mit zusätzlicher RHK Messungen untersucht. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS Statistics 22.

## Ergebnisse:

1. Eine deutlich reduzierte DLCO fand sich besonders bei DPLD Patienten ( $67 \pm 20$  %Soll). Diese zeigten in Häufigkeit und Schweregrad signifikante Unterschiede gegenüber anderen Lungenerkrankungen. Hinsichtlich des Quotienten  $DLCO/FEV_1$  und  $DLCO/FVC$  zeigten DPLD Patienten ebenfalls die niedrigsten Werte. Hier bestanden die deutlichsten Unterschiede gegenüber Asthmapatienten ( $p=0.001$ ). Als Nebenbefund zeigte sich auch bei Rauchern eine signifikant reduzierte DLCO ( $p=0.001$ ). Darüberhinaus hatte die Verwendung des LLN, anstelle des %Soll, keine signifikanten Auswirkungen auf die Definition einer abnormalen DLCO ( $p=0.643$ ), jedoch auf die einer obstruktiven Ventilationsstörung ( $p=0.001$ ).
2. Höchst signifikante Korrelationen ( $p=0.001$ ) konnten zwischen dem DLCO %Soll und dem Ruhe  $p_aO_2$  ( $r=0.491$ ), dem Peak  $p_aO_2$  ( $r=0.554$ ) sowie der  $AaDO_2$  in Ruhe ( $r= -0.536$ ) und bei maximaler Belastung ( $r=-0.613$ ) gefunden werden. Die Richtung der  $p_aO_2$  Veränderung bei körperlicher Belastung (Abfall/Anstieg) war weitestgehend unabhängig von der DLCO. Die Sensitivität der DLCO als Prädiktor für einen  $p_aO_2$  Abfall lag je nach Cut Off zwischen ca. 45-55 %. Im Falle eines  $p_aO_2$  Abfalls bestand jedoch eine signifikante, aber schwache Korrelation des DLCO %Soll mit der Stärke des Abfalls, dem  $\Delta p_aO_2$  ( $r=0.177$ ;  $p=0.014$ ).

---

3. Bei den hier untersuchten PH Patienten bestanden keine signifikanten Korrelationen zwischen dem DLCO %Soll und dem mPAP ( $r=-0.113$ ;  $p=0.269$ ) bzw. dem PVR ( $r=-0.185$ ;  $p=0.069$ ). Zwischen der DLCO und der Überlebenszeit konnten ebenfalls keine signifikanten Korrelationen gefunden werden ( $r=0.206$ ;  $p=0.221$ ). Signifikante Zusammenhänge ( $p=0.001$ ) zeigten sich im Gesamtkollektiv hingegen mit der Gehstrecke im 6MWT ( $r=0.419$ ).

#### **Diskussion:**

Einige der hier untersuchten Erkrankungen zeigten signifikant häufigere und stärkere DLCO Störungen als andere. Zur Unterscheidung dieser Erkrankungen könnten die DLCO sowie die beiden Quotienten (DLCO/FEV<sub>1</sub> und DLCO/FVC) daher möglicherweise von Nutzen sein. Als Prädiktor für ein, bei Belastung abfallendes p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Abfall hatte die DLCO eine relative geringe Sensitivität. Die DLCO und das Verhalten der Blutgase bei körperlicher Belastung stellten damit zwei voneinander unabhängige Informationen dar, welche klinisch nicht durcheinander ersetzbar sind. Im hier untersuchten Kollektiv von PH Patienten zeigte die DLCO keine signifikante Korrelation mit der Überlebenszeit und damit auch nicht mit der Prognose. Darüberhinaus schien es jedoch möglich zu sein die Leistungsfähigkeit der PH Patienten anhand der DLCO abschätzen zu können. Weitere prospektive Untersuchungen in genau definierten Patientenkollektiven wären jedoch noch notwendig und wünschenswert.

---

## Abstract

### Background:

This study had three different aims (1-3). One of them was to describe the measurements of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) in patients with different pulmonary diseases (1). The others were to determine the usability of the DLCO as a surrogate for arterial blood gases (2) and hemodynamic parameters (mPAP and PVR) in patients with pulmonary hypertension (3). Furthermore the aim was to evaluate the prognostic value of DLCO measurements in those patients with pulmonary hypertension (3).

### Methods:

We retrospectively analyzed patients who had DLCO measurements in the pulmonary function laboratory of our university hospital in Graz in a time period from 2005 to 2010. All needed data was extracted from the device databases and from patient records, electronically archived in "Medocs". From initially 1039 researched patients, DLCO results were described in a total of 463 patients, who had only one type of pulmonary disease. The correlations between blood gases and hemodynamic parameters were analyzed in 204 patients with spiroergometry and 98 patients with pulmonary hypertension and right heart catheterization, respectively. For statistical analysis IBM's SPSS Statistics 22 was used.

### Results:

1. Significant reductions in DLCO were especially found in patients with ILD ( $67 \pm 20$  percent predicted). Those patients showed more often and more significant impairments in diffusing capacity than the other patients. The same results also apply in terms of the quotients  $DLCO/FEV_1$  and  $DLCO/FVC$ . Most precise differences were found between ILD and asthma ( $p=0.001$ ). We also found that the DLCO was significantly lower in smokers than in non-smokers ( $p=0.001$ ). Moreover using the LLN, instead of the percent predicted, brought no significant changes in defining an abnormal gas exchange ( $p=0.643$ ). The numbers of an obstructive ventilatory pattern on the other hand changed significantly after using the LLN ( $p=0.001$ ).
2. Significant correlations ( $p=0.001$ ) between DLCO and blood gases existed for resting  $p_aO_2$  ( $r=0.491$ ), peak  $p_aO_2$  ( $r=0.554$ ) and also for resting  $AaDO_2$  ( $r=-0.536$ ) and peak  $AaDO_2$  ( $r=-0.613$ ). The type of abnormality in gas exchange (rise or fall in  $p_aO_2$ ) couldn't be predicted by the DLCO. Sensitivity was around 45-55 %, while specificity was nearly about 60-75 %, depending on cut off values. But in patients with a fall in  $p_aO_2$  after exertion, DLCO percent predicted correlated poorly but significantly with  $\Delta p_aO_2$  and thus with severity of the reduction ( $r=0.177$ ;  $p=0.014$ ).

---

3. In our study population of patients with PH we couldn't detect significant correlations between the DLCO and the two hemodynamic Parameters mPAP ( $r=-0.113$ ;  $p=0.269$ ) and PVR ( $r=-0.185$ ;  $p=0.069$ ). Furthermore there was no correlation between the DLCO and the time of survival after pulmonary function testing ( $r=0.206$ ;  $p=0.221$ ). Instead DLCO showed a significant correlation with walking distance in the 6 MWT ( $r=0.419$ ;  $p=0.001$ ).

**Conclusion:** Determining the diffusing capacity and the two quotients  $DLCO/FEV_1$  and  $DLCO/FVC$  in patients with suspected pulmonary disease might be helpful to distinguish certain diagnosis. Because of the low sensitivity, a normal DLCO was better at excluding a fall in  $p_aO_2$  after exertion than an abnormal DLCO at predicting it. Thus it can't replace invasive blood gas analysis. Furthermore our data showed, that it was also not useful to predict hemodynamic parameters in patients with pulmonary hypertension, therefore invasive RHC measurements are still always necessary for evaluating those patients. Moreover there was no evidence for a prognostic value of the DLCO. On the other hand it could predict patient's resilience. In conclusion, further prospective investigations in an exactly defined study population should be carried out to evaluate the DLCO more precisely.

---

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>DANKSAGUNGEN</b> .....	<b>II</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>V</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>V</b>
<b>ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>IX</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>XI</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>XII</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 HINTERGRUND UND ZIEL DER ARBEIT.....	1
1.2 GRUNDLAGEN DER DIFFUSIONSKAPAZITÄTSMESSUNG.....	7
1.2.1 <i>Geschichte</i> .....	7
1.2.2 <i>Physiologische Grundlagen der Diffusionsmessung</i> .....	10
1.2.3 <i>DLCO Berechnung</i> .....	13
1.2.4 <i>Einflussfaktoren</i> .....	17
1.3 KLINISCHE ANWENDUNG.....	22
1.3.1 <i>Empfehlungen zur standardisierten Durchführung der DLCO</i> .....	22
1.3.2 <i>Sollwerte und Korrekturformeln</i> .....	25
1.3.3 <i>Interpretation</i> .....	30
1.3.4 <i>Klinische Situationen mit DLCO Veränderung</i> .....	34
<b>2 METHODEN</b> .....	<b>36</b>
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV.....	36
2.2 DATENERFASSUNG.....	37
2.3 ERHOBENE UND ERRECHNETE PARAMETER.....	38
2.3.1 <i>Anthropometrische Daten</i> .....	38
2.3.2 <i>DLCO Parameter</i> .....	38
2.3.3 <i>Daten aus der Spirometrie und Bodyplethysmographie</i> .....	40
2.3.4 <i>Parameter der Spiroergometrie</i> .....	42
2.3.5 <i>Rechtsherzkatheteruntersuchung</i> .....	44
2.3.6 <i>Diagnosen und anamnestiche Daten</i> .....	44
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	47
2.5 DATENSCHUTZ UND ETHIKKOMMISSION.....	47
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>48</b>
3.1 DESKRIPTIVE STATISTIK DER DLCO PNEUMOLOGISCHER PATIENTEN.....	48
3.1.1 <i>Beschreibung des Patientenkollektivs</i> .....	48
3.1.2 <i>Auswertung der Lungenfunktion</i> .....	49
3.1.3 <i>Beschreibung der DLCO Ergebnisse</i> .....	51
3.1.4 <i>Beschreibung der LFT Parameter</i> .....	54
3.1.5 <i>Zusammenhänge zwischen DLCO und anderen LFT Parametern</i> .....	56
3.1.6 <i>Beschwerden, Rauchen und die DLCO</i> .....	61
3.1.7 <i>Kurzzusammenfassung der Ergebnisse</i> .....	63
3.2 DLCO UND GASAUSTAUSCH.....	64
3.2.1 <i>Beschreibung des Patientenkollektivs</i> .....	64
3.2.2 <i>Beschreibung der DLCO und Lungenfunktion</i> .....	64
3.2.3 <i>Beschreibung der Spiroergometrie-Ergebnisse</i> .....	65
3.2.4 <i>Zusammenhänge zwischen DLCO und den Blutgasen</i> .....	67
3.2.5 <i>Kurzzusammenfassung der Ergebnisse</i> .....	79
3.3 DLCO BEI PATIENTEN MIT PULMONALER HYPERTONIE.....	81

---

3.3.1	<i>Beschreibung des Patientenkollektivs.....</i>	81
3.3.2	<i>Beschreibung der hämodynamischen RHK Parameter.....</i>	82
3.3.3	<i>Beschreibung der DLCO Parameter .....</i>	83
3.3.4	<i>Zusammenhänge zwischen Hämodynamik und DLCO.....</i>	85
3.3.5	<i>Zusammenhang zwischen DLCO und Gehstrecke im 6 MWT.....</i>	87
3.3.6	<i>DLCO als prognostischer Parameter.....</i>	89
3.3.7	<i>Nebenbefunde.....</i>	91
3.3.8	<i>Kurzzusammenfassung der Ergebnisse.....</i>	91
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>93</b>
4.1.1	<i>Diskussion der DLCO Ergebnisse pneumologischer Patienten.....</i>	93
4.1.2	<i>Diskussion der Zusammenhänge zwischen DLCO und den Blutgasen.....</i>	97
4.1.3	<i>Diskussion der Zusammenhänge zwischen DLCO und RHK.....</i>	101
4.1.4	<i>Limitierungen dieser Arbeit.....</i>	104
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>105</b>

---

## Abkürzungen

Abkürzungen	Bedeutung
ATPS	Ambient Pressure, Temperature, Saturated
ATS	American Thoracic Society
BHT	Breath Hold Time
BTPS	Body Temperature and Pressure, Saturated
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CO	Kohlenmonoxid
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COHb	Carboxyhämoglobin
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPET	Cardiopulmonary Exercise Test
CTD	Connective Tissue Disease
CTPH	Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
d	Diffusionsstrecke
DL	Diffusionskapazität
DLCO	Diffusionskapazität für CO
DLCO <sub>RB</sub>	DLCO - Rebreathing Methode
DLCO <sub>SB</sub>	Konventionelle Single Breath Methode
DLCO <sub>SB-3EQ</sub>	Three Equation single Breath Methode
DLCO <sub>SS</sub>	Steady State DLCO Messung
DLNO	Stickstoff Diffusionskapazität
DLO <sub>2</sub>	Diffusionskapazität für O <sub>2</sub>
D <sub>M</sub>	Membranleitfähigkeit
DPLD	Diffuse Lungengerüsterkrankung
ECCS	European Community for Coal and Steel
EKGS	Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl
ERS	European Respiratory Society
F	Austauschfläche
F <sub>A</sub>	Alveoläre Fraktion
F <sub>I</sub>	Inspiratorische Fraktion
H <sub>2</sub> O	Wasser
Hb	Hämoglobin
He	Helium
Hg	Kupfer
HPS	Hepatopulmonales Syndrom
HPV	Hypoxic pulmonary vasoconstriction
k <sub>CO</sub>	Permeabilitätsfaktor
KCO	Transferkoeffizient
kg	Kilogramm
kPa	Kilopascal
L	Liter
LFTs	Lungenfunktionstests
LLN	Lower Limit of Normal (5% Perzentile)
$\dot{M}$	Gastransfer

---

max.	maximal
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
NO	Stickstoffmonoxid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
p	Signifikanz
$P_{\overline{CAP}}$	Mittlerer kapillarer Partialdruck
P <sub>A</sub>	Alveolärer Partialdruck
P <sub>a</sub>	Arterieller Partialdruck
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
P <sub>B</sub>	Barometerdruck
P <sub>CAP</sub>	Kapillarer Partialdruck
PFTs	Pulmonary Function Tests
PH	Pulmonale Hypertonie
P <sub>RC</sub>	Partialdruck im Erythrozyten
r	Pearson-Korrelationskoeffizient
RHK	Rechtsherzkatheter
RSD	Residuale Standardabweichung
RV	Residualvolumen
s	Sekunden
S.	Seite
s.	siehe
STPD	Standard Temperature and Pressure, Dry
Tbc	Tuberkulose
TGV	Thorakales Gasvolumen
TLCO	Transferfaktor für CO (=DLCO)
TLC	Totale Lungenskapazität
Tr	Tracergas
ULN	Upper Limit of Normal (95% Perzentile)
$\dot{V}$	Gasaufnahme
V <sub>A</sub>	Alveoläres Volumen
VC	Vitalkapazität
V <sub>CAP</sub>	Pulmonales kapillares Blutvolumen
V <sub>D</sub>	Totraumvolumen
vgl.	Vergleiche
V <sub>I</sub>	Inhaliertes Volumen
V <sub>S</sub>	Probenvolumen („Sample Volume“)
V <sub>W</sub>	Wash out Volumen
z.B	Zum Beispiel
$\Delta P$	Diffusionsgradient
$\theta$	Reaktionskonstante des Hämoglobins

---

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anzahl der DLCO Messungen am LKH Univ.- Klinikum Graz.....	2
Abbildung 2 DLCO %Soll bei pneumologischen Patienten .....	52
Abbildung 3 KCO %Soll bei pneumologischen Patienten.....	53
Abbildung 4 VA %Soll bei pneumologischen Patienten .....	54
Abbildung 5 FEV1 %Soll bei pneumologischen Patienten.....	55
Abbildung 6 Tiffeneau Index bei pneumologischen Patienten .....	56
Abbildung 7 DLCO %Soll und FEV1 %Soll bei pneumologischen Patienten.....	57
Abbildung 8 DLCO / FEV <sub>1</sub> Quotient bei pneumologischen Patienten .....	58
Abbildung 9 DLCO/FVC Quotient bei pneumologischen Patienten .....	59
Abbildung 10 KCO %Soll und FEV1 %Soll bei pneumologischen Patienten .....	61
Abbildung 11 pO <sub>2</sub> Veränderung bei maximaler Belastung .....	66
Abbildung 12 Ruhe - und Peak pO <sub>2</sub> in Abhängigkeit vom DLCO.....	68
Abbildung 13 Korrelation zwischen DLCO %Soll und dem Ruhe pO <sub>2</sub> .....	69
Abbildung 14 Korrelation zwischen DLCO %Soll und dem Peak pO <sub>2</sub> .....	69
Abbildung 15 Delta pO <sub>2</sub> in Abhängigkeit vom DLCO %Soll.....	70
Abbildung 16 pO <sub>2</sub> Differenz bei Patienten mit und ohne Diffusionsstörungen .....	70
Abbildung 17 pO <sub>2</sub> in Ruhe und bei max. Belastung in Abhängigkeit vom DLCO.....	71
Abbildung 18 pO <sub>2</sub> Änderung in Abhängigkeit von der DLCO .....	72
Abbildung 19 DLCO Ergebnisse der Patienten mit verschiedenem pO <sub>2</sub> Verhalten.....	72
Abbildung 20 Anteile abnormaler DLCO Messungen in den einzelnen Klassen .....	73
Abbildung 21 Ruhehypoxie in Abhängigkeit von der DLCO .....	75
Abbildung 22 Belastungsinduzierte Hypoxie in Abhängigkeit von der DLCO.....	75
Abbildung 23 ROC Kurve: DLCO %Soll als Prädiktor einer Hypoxie.....	76
Abbildung 24 AaDO <sub>2</sub> in Ruhe und bei Belastung in Abhängigkeit vom DLCO .....	77
Abbildung 25 pCO <sub>2</sub> in Abhängigkeit vom DLCO.....	79
Abbildung 26 mPAP Ergebnisse der PH Patienten.....	83
Abbildung 27 PVR Ergebnisse der PH Patienten.....	83
Abbildung 28 Die DLCO bei PH Patienten.....	84
Abbildung 29 Das KCO bei PH Patienten .....	84
Abbildung 30 DLCO Schweregrade bei den PH Patienten.....	85
Abbildung 31 Korrelation zwischen DLCO und mPAP .....	86
Abbildung 32 Korrelation zwischen DLCO und PVR .....	87
Abbildung 33 Ergebnisse des 6MWT in Abhängigkeit vom DLCO .....	88
Abbildung 34 Korrelation zwischen DLCO und Gehstrecke.....	88
Abbildung 35 Korrelation zwischen DLCO und Überlebenszeit.....	90
Abbildung 36 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Rauchanamnese .....	91

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Verschiedene DLCO Messmethoden .....	8
Tabelle 2 Patientenvoraussetzungen vor der DLCO .....	22
Tabelle 3 ATS/ERS Reproduzierbarkeitskriterien für die DLCO.....	24
Tabelle 4 ATS/ERS Kriterien für eine akzeptable DLCO Messung.....	24
Tabelle 5 DLCO Schweregrade nach ATS/ERS .....	27
Tabelle 6 Ursache eines erhöhten KCO .....	32
Tabelle 7 Ursache eines verminderten KCO .....	33
Tabelle 8 Ursachen eines verminderten VA.....	33
Tabelle 9 Klassische pathologische DLCO Muster.....	35
Tabelle 10 Diagnosen der untersuchten Patienten.....	36
Tabelle 11 Tage zwischen Spiroergometrie und DLCO Messung .....	37
Tabelle 12 BMI Klassifikation nach WHO 2008 .....	38
Tabelle 13 Auswertung der DLCO Parameter .....	39
Tabelle 14 Definition der DLCO Schweregrade .....	39
Tabelle 15 Auswertung der Lungenfunktion.....	41
Tabelle 16 Verwendete Sollwerte für die Spirometrie und Bodyplethysmographie.....	41
Tabelle 17 Definitionen der Blutgasveränderungen.....	42
Tabelle 18 Erfasste Diagnosen aus den Arztbriefen.....	45
Tabelle 19 Klassifizierung der Patienten nach den Diagnosen .....	46
Tabelle 20 Diagnosen und Zahlen des Patientenkollektivs.....	48
Tabelle 21 Geschlechtsverteilung der Patienten.....	48
Tabelle 22 Anthropometrischen Daten des pneumologischen Patientenkollektivs.....	49
Tabelle 23 Auswertung der Lungenfunktion mit Verwendung des %Soll.....	50
Tabelle 24 Auswertung der Lungenfunktion mit Verwendung des LLN.....	50
Tabelle 25 Auswertung der Lungenfunktion in Abhängigkeit von der Diagnose.....	50
Tabelle 26 Auswertung der DLCO, KCO und VA Messwerte .....	51
Tabelle 27 Mittelwerte der DLCO Ergebnisse .....	51
Tabelle 28 DLCO Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen .....	52
Tabelle 29 KCO Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen.....	53
Tabelle 30 Deskriptive Statistik des DLCO %Soll und KCO %Soll .....	53
Tabelle 31 VA Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen .....	54
Tabelle 32 Mittelwerte der Spirometrie und Bodyplethysmographie .....	55
Tabelle 33 FEV <sub>1</sub> Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen .....	56
Tabelle 34 Korrelationen von DLCO mit anderen LFT Parametern.....	56
Tabelle 35 Modifizierte Vier-Felder-Tafel: Zusammenhang DLCO und FEV <sub>1</sub> .....	58
Tabelle 36 Deskriptive Statistik des DLCO/FEV <sub>1</sub> .....	59
Tabelle 37 DLCO/FEV <sub>1</sub> Unterschiede zwischen den Patientengruppen.....	59
Tabelle 38 Deskriptive Statistik des DLCO/FVC Quotienten.....	60
Tabelle 39 Korrelation zwischen KCO %Soll und FEV <sub>1</sub> %Soll .....	60
Tabelle 40 Korrelation des KCO mit anderen LFT Parametern.....	61
Tabelle 41 Beschwerden und Symptome der Patienten .....	61
Tabelle 42 Anamnestische Daten der einzelnen Patientengruppen.....	62

---

Tabelle 43 Zusammenhang zwischen DLCO und Anamnese .....	62
Tabelle 44 Zusammenhang zwischen DLCO und Rauchen .....	62
Tabelle 45 Anthropometrische Daten der Spiroergometrie Patienten .....	64
Tabelle 46 LFT Ergebnisse der Spiroergometrie Patienten .....	64
Tabelle 47 Deskriptive Statistik der DLCO Ergebnisse .....	65
Tabelle 48 Deskriptive Statistik der Spiroergometrieergebnisse .....	65
Tabelle 49 pO <sub>2</sub> Veränderung bei maximaler Belastung .....	66
Tabelle 50 Korrelation der Spiroergometrieparameter untereinander .....	67
Tabelle 51 Spiroergometrie Ergebnisse in Abhängigkeit vom DLCO .....	68
Tabelle 52 Korrelation zwischen Parametern der DLCO und Spiroergometrie .....	69
Tabelle 53 DLCO und pO <sub>2</sub> bei Patienten mit unterschiedlichem pO <sub>2</sub> Verhalten .....	72
Tabelle 54 pO <sub>2</sub> Veränderung in Abhängigkeit vom DLCO und vom Cut-off .....	73
Tabelle 55 Qualität der DLCO zur Vorhersage eines pO <sub>2</sub> Abfalls .....	74
Tabelle 56 Ergebnisse der ROC Analyse .....	74
Tabelle 57 Chi-Quadrat-Test .....	76
Tabelle 58 pO <sub>2</sub> Veränderung unter Verwendung des pO <sub>2</sub> Soll nach Voitowitz .....	76
Tabelle 59 Sensitivität und Spezifität des DLCO %Soll als Prädiktor einer Hypoxie .....	77
Tabelle 60 AaDO <sub>2</sub> unter Belastung in Abhängigkeit vom Ausgangswert und DLCO .....	78
Tabelle 61 Anthropometrische Daten der RHK Patienten .....	81
Tabelle 62 Lungenfunktion der PH Patienten .....	81
Tabelle 63 Diagnosen der PH Patienten .....	82
Tabelle 64 Deskriptive Statistik des mPAP und PVR .....	82
Tabelle 65 mPAP und PVR Unterschiede .....	83
Tabelle 66 Die DLCO bei PH Patienten .....	84
Tabelle 67 Deskriptive Statistik der RHK Parameter in Abhängigkeit von der DLCO .....	85
Tabelle 68 Korrelation zwischen DLCO und mPAP .....	86
Tabelle 69 Korrelation zwischen DLCO und PVR .....	86
Tabelle 70 Deskriptive Statistik der Gehstrecke .....	87
Tabelle 71 Korrelation zwischen der DLCO und der Gehstrecke .....	89
Tabelle 72 Lungenfunktion in der Gruppe der Verstorbenen .....	89
Tabelle 73 Diagnosen der Verstorbenen .....	89
Tabelle 74 RHK und der DLCO Ergebnisse in der Gruppe der Verstorbenen .....	90
Tabelle 75 Korrelation zwischen DLCO und Überlebenszeit .....	90

---

# 1 Einleitung

---

## 1.1 Hintergrund und Ziel der Arbeit

### Hintergrund

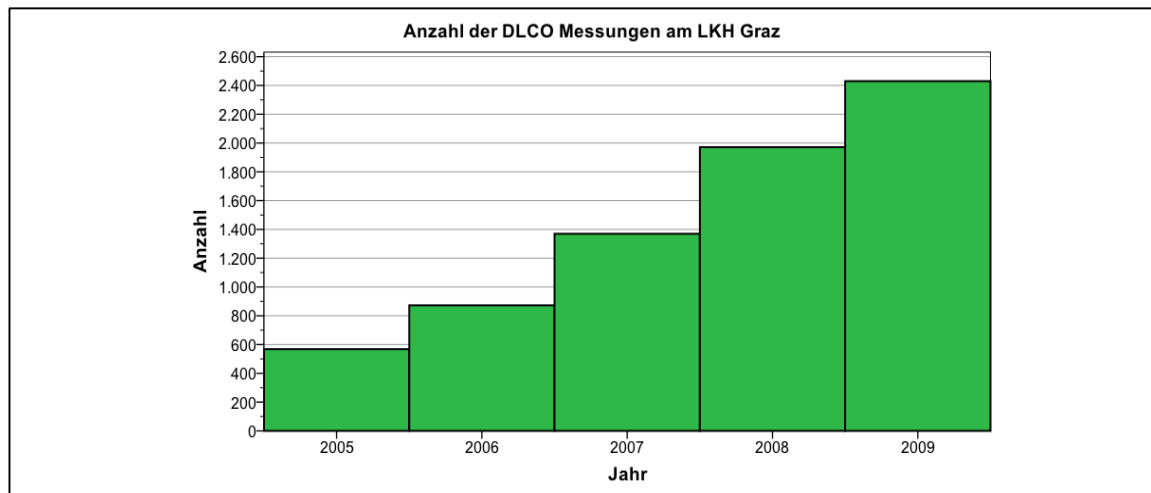
In der klinischen Praxis werden heute bereits viele verschiedene Lungenfunktionstests (LFTs) routinemäßig und in großer Zahl durchgeführt. Die Spirometrie gilt dabei immer noch als die wichtigste Untersuchung in der Lungenfunktion (1–3).

Doch nur die Diffusionskapazitätsmessung (DLCO Messung) ist in der Lage die eigentliche Hauptaufgabe der Lunge, nämlich den Gasaustausch, quantitativ zu erfassen und zu bewerten (4–7): *„DLCO assesses the microstructure of the alveolus and quantifies the lung’s ability to perform its main physiologic function, which is to absorb oxygen and eliminate carbon dioxide.“* (4)

Damit ist die DLCO Messung in den Augen vieler Kliniker und Pneumologen eine einzigartige und wertvolle Untersuchungstechnik (5), welche allerdings in der Praxis häufig noch zu selten Beachtung findet: *„Too often physicians have focused on the volume or size of the lung, and thus on the FEV<sub>1</sub>% instead of the lung’s ability to effectively perform its main function.“* (4). Sie dient dem Kliniker als Surrogatparameter für die Sauerstoffdiffusionskapazität (DLO<sub>2</sub>), deren Bestimmung klinisch viel aufwändiger und damit auch komplikationsreicher ist (6,8–10).

Die Messung der Diffusionskapazität hat eine lange Geschichte. Seit der Erfindung im Jahre 1909 und der klinischen Einführung in den 1950er Jahren ist die DLCO heute weltweit verbreitet und fester Bestandteil der routinemäßigen pneumologischen Funktionsdiagnostik (5,6,10–13): *„DLCO has proved itself an essential part of the routine pulmonary function screen, equal in value to spirometry.“* (9).

In den USA werden im Jahr durchschnittlich rund 800 DLCO Messungen pro Labor durchgeführt (13). Am LKH Univ.- Klinikum Graz waren es im Zeitraum von 2005 bis 2009 insgesamt 7210 DLCO Messungen. Im Jahr 2005 waren es knapp 600 Messungen, seit dem stieg die Zahl der Messungen auf ungefähr 2.400 Messungen im Jahr 2009 stetig an (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1** Anzahl der DLCO Messungen am LKH Univ.- Klinikum Graz

Seit den „revolutionären“ Experimenten von Roughton und Forster (1957) gilt die DLCO Messung nicht mehr nur als ein Maß für die „Durchlässigkeit“ der Alveolarmembran, denn auch die pulmonale Perfusion und die chemische Reaktionsgeschwindigkeit des Kohlenmonoxids (CO) mit dem Hämoglobinmolekül (Hb) haben einen entscheidenden Einfluss auf die CO Aufnahme über die Lunge (5,6,8,9,11,12,14). Somit gilt sie auch als ein einzigartiges Werkzeug zur Beurteilung der pulmonalen Mikrozirkulation: „*TLCO and KCO are windows onto the pulmonary microcirculation.*“ (5). Da die CO Aufnahme also nicht nur diffusionslimitiert ist und die DLCO mit körperlicher Belastung ansteigt, stellt sie keine maximale „Kapazität“ dar. Viele Autoren propagieren daher den Begriff „Diffusionskapazität“ (DLCO) durch den Begriff Transferfaktor (TLCO) zu ersetzen. In Europa wird er zunehmend häufiger, während im angloamerikanischen Sprachraum weiterhin noch oft von der Diffusionskapazität (DLCO) gesprochen wird (5,11–13). Aufgrund der weiten Verbreitung, wird in dieser Arbeit auch weiterhin noch der Begriff „DLCO“ verwendet.

Bisher konnte die DLCO ihre klinische Relevanz in vielen Studien unter Beweis stellen und ist damit für viele Kliniker ein wichtiger Bestandteil der Lungenfunktion geworden: „*DLCO, which is already a valuable tool for disease diagnosis*“ und „*...utility of the DLCO is well established.*“ (15). Die DLCO kann schon hinweisend auf eine zugrundeliegende Erkrankung sein, wenn Spirometrie und Bodyplethysmographie noch unauffällig sind. Beispiele hierfür sind pulmonal-vaskuläre Erkrankungen wie die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTPH) (12), aber auch das Lungenemphysem (6). Ihre größte Relevanz hat die DLCO Messung derzeit wahrscheinlich immer noch in der präoperativen Diagnostik vor lungenresezierenden Eingriffen (4,6,12).

---

Zunehmend häufiger wird sie auch zur Abklärung interstitieller Lungenerkrankungen, emphysematöser Lungenveränderungen und auch zur Verlaufskontrolle bei rheumatologischen Patienten mit systemischer Sklerodermie angewandt (5–7,12,16,17): „*the TLCO is a key measurement in conditions like interstitial lung diseases and in the evaluation before surgery for lung cancer or for lung volume reduction in emphysema.*“ (12).

Neben vielen verschiedenen Lungenkrankheiten, gibt es auch eine breite Palette an nicht-pneumologischen Erkrankungen, welche mit DLCO Veränderungen einhergehen können. Lebererkrankungen wie die Leberzirrhose und das hepatopulmonale Syndrom (HPS) haben Einfluss auf die Lungendurchblutung und somit auf die DLCO (18–21). Auch Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und Hämoglobinanomalien (Anämie, Polyzytämie) können eine verminderte oder erhöhte DLCO aufweisen (22–26). Bei Patienten mit Diabetes Mellitus (DM) kann es ebenfalls zu einem gestörten pulmonalen Gasaustausch kommen (27–29). Des Weiteren konnten Nieman et al 1993. zeigen, dass HIV Patienten ohne Hinweis auf eine bestehende Lungenerkrankungen, aber mit eingeschränkter DLCO, eine schnellere Progression zu AIDS hatten als HIV Patienten mit normaler DLCO (30).

Auf der anderen Seite steht die DLCO Messung trotzdem häufig in Kritik. Ein „großes“ Problem der DLCO ist ihre Komplexität. Viele biologische, aber auch messtechnische Faktoren haben Einfluss auf das Ergebnis: „*there are many subtle aspects to performing the test that can diminish its accuracy and repeatability*“ (31). Daraus resultiert eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität der Messergebnisse. Dies erschwert besonders den Vergleich zwischen einzelnen Laboratorien. Die von der ATS/ERS publizierte Guidelines zur standardisierten Durchführung der DLCO (siehe S. 22) sollen diese Einflüsse verringern und damit die Reproduzierbarkeit verbessern (11,13,15,32–34). Insgesamt stellt die DLCO daher hohe Anforderungen an den Anwender: „*... that requires technical expertise and attention to detail to get acceptable results.*“ (31).

Auch stellt die korrekte Interpretation der DLCO Ergebnisse für viele Anwender scheinbar immer noch ein Problem dar. Ein Grund hierfür liegt unter anderem in der zum Teil verwirrenden Nomenklatur. Besonders der Transferkoeffizient (KCO) ist ein häufig falsch verstandener Parameter (5,10,12,35–37). KCO, häufig auch als DLCO/VA geschrieben, erweckt den Eindruck, es würde DLCO bei mangelhafter Inspiration für VA „korrigieren“. Dies ist jedoch nicht der Fall: „*The notion that DLCO/VA “corrects” DLCO for reduced VA is physiologically incorrect, because DLCO/VA is not constant as VA changes.*“ (10).

---

Tatsächlich enthält DLCO/VA keine Information über das Lungenvolumen VA, sondern entspricht physiologisch der pulmonalen Gasaufnahme (10), siehe dazu auch S. 16.

Ein konkretes Beispiel für dieses Missverständnis findet sich hier: „*Sie erlaubt es, den Transferfaktor in Beziehung zum belüfteten Alveolarvolumen (VA) zu setzen (TLCO/VA). So kann zwischen echten Diffusionsstörungen, z.B. bei diffusen Lungenparenchymerkrankungen (TLCO und TLCO/VA gleich erniedrigt) und Verteilungsstörungen bei Einschränkung der Ventilation (TLCO niedrig, TLCO/VA normal) differenziert werden.*“ (6).

Tatsächlich ist ein normales DLCO/VA bei einer Belüftungsstörung mit verringertem VA bereits ein Zeichen einer Diffusionsstörung: „*Thus, in case of low VA, a seemingly “normal KCO” must be interpreted as an abnormal gas transfer.*“ (12). In einer gesunden Lunge würde eine Verteilungsstörung, beziehungsweise ein erniedrigtes VA mit einem deutlich erhöhten DLCO/VA einhergehen (5,10,12,37,38).

Die Wertigkeit des Transferkoeffizienten (DLCO/VA) ist ebenfalls umstritten. Für viele Autoren ist der DLCO/VA eine wichtige und unverzichtbare Größe in der Interpretation der DLCO Messung, da er wichtige Informationen enthält (5,7,10–12,39). Auf der anderen Seite, sind DLCO und DLCO/VA häufig diskordant. Wenn in %Soll angegeben, übersteigt KCO das DLCO häufig. Die Ursache hierfür liegt für manche Autoren in den zu Grunde liegenden Krankheiten selbst, für andere in fehlerhaften und unzureichenden Referenzwerten (7,16). Einige Autoren sind daher vom Transferkoeffizienten (DLCO/VA) nicht überzeugt: „*There is no place for carbon monoxide transfer coefficient in respiratory surveys.*“ (35).

Ein weiteres „Problem“ besteht in der Verwendung unterschiedlicher Normwerte und in den unterschiedlichen Definitionen eines abnormalen Messwertes (6,37,40). Eine Vielzahl an verschiedenen DLCO Sollwerten wurden im Laufe der Zeit publiziert (6,36,39,41–44). Einheitliche Empfehlungen für Sollwerte gibt es aber derzeit nicht und viele Labore verwenden daher unterschiedliche Sollwertformeln. Aktuell empfiehlt die ATS/ERS, dass Labore die für sie passenden Sollwerte selbst bestimmen sollen: „*Laboratory directors should thoughtfully select reference values that match the numbers produced in their laboratories. Optimally, it would require individual laboratories to measure DLCO in a sample of healthy subjects and compare the results with several reference equations.*“ (40)

---

Definitionen für abnormale Messwerte sind ebenfalls von Labor zu Labor unterschiedlich. Häufig wird in Lehrbüchern noch ein Cut-Off Wert von 80 % Soll als Grenze zwischen „normal“ und „pathologisch“ angegeben und auch viele Studien arbeiten noch mit diesen Definitionen (6,45).

Seit einiger Zeit wird für die Interpretation pathologischer LFTs zunehmend empfohlen, die 5. Perzentile, den „Lower Limit of Normal“ (LLN) zu verwenden, da dieser die Wahrscheinlichkeit eines pathologischen Werts besser beschreibt als der %Soll. Dieser erlaubt vielmehr Rückschlüsse auf den Schweregrad einer Störung (1,2,37,40,46–48).

### **Ziele der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der DLCO<sub>SB</sub> Messung. Sie soll das bisherige Wissen in der Einleitung zusammenfassend darstellen und ihren praktischen Nutzen für die Klinik anhand der Daten aus dem Lungenfunktionslabor des LKH Graz untersuchen und herausarbeiten. Im Rahmen der hier durchgeführten retrospektiven Datenanalyse wurden dabei verschiedene Aspekte und Gesichtspunkte der DLCO Messung in drei von einander unabhängigen Analysen explorativ untersucht.

Im ersten Teil dieser Arbeit lag der Schwerpunkt auf der deskriptiven Beschreibung der DLCO Ergebnisse. Besonders im Zusammenhang mit den Ergebnissen anderer LFTs sowie in Abhängigkeit von der Grunderkrankung der Patienten. Besonderer Fokus lag dabei auf den häufigsten pneumologischen Erkrankungen wie beispielsweise dem Asthma, der COPD, dem pulmonaler Hypertonus und den interstitiellen Lungenerkrankungen. Außerdem war hier auch der Zusammenhang zwischen obstruktiven Erkrankungen mit vermindertem FEV<sub>1</sub> und den dazugehörigen DLCO Werten von Interesse. Die Frage war, ob sich verschiedene Erkrankungen durch ihren DLCO/FEV<sub>1</sub> Quotienten unterscheiden lassen. Asthma und COPD sind beide obstruktive Lungenerkrankungen. Ein positive Bronchospasmolyse in der Spirometrie kann beide Entitäten nicht sicher von einander unterscheiden (47,49), die DLCO soll dabei jedoch helfen können (5,9,12,50). Die Ergebnisse dieser Analyse sind auf S. 48 ff. zu finden.

Der zweite Fokus dieser Arbeit lag in der Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Verhalten der arteriellen Blutgase und den Ergebnissen der DLCO Messung. Die arteriellen Blutgase stellen dabei den Endpunkt des pulmonalen Gasaustauschs dar und repräsentieren damit die Effektivität des Gasaustauschs (51,52).

---

In diesem Zusammenhang sollte die Korrelation zwischen der DLCO und den Blutgasen überprüft werden und ob die DLCO als Surrogat für den pulmonalen Gasaustausch bzw. das Verhalten der arteriellen Blutgase in Ruhe und nach Belastung von Nutzen sein kann. Für diese Untersuchung wurden die im Rahmen der Spiroergometrie gemessenen arteriellen Partialdrücke für Sauerstoff ( $p_{aO_2}$ ) und für Kohlenstoffdioxid ( $p_{aCO_2}$ ) analysiert. Besonders bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen wäre zu erwarten, dass eine eingeschränkte Diffusionskapazität mit einem starken Abfall des  $p_{aO_2}$  unter Belastung einhergeht (5). Die Ergebnisse sind auf S. 64 ff. zu finden.

Der dritte und letzte Teil dieser Arbeit beschäftigte sich mit den Zusammenhängen der DLCO und den hämodynamischen Parametern des Lungenkreislaufs (mPAP und PVR) bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Wie bereits erwähnt, gilt die DLCO bereits seit längerer Zeit als eine einzigartige Untersuchung zur Einschätzung der pulmonalen Mikrozirkulation (5). Die Bestimmung des mPAP mittels invasivem RHK ist immer noch der Goldstandard zur Diagnose und Verlaufskontrolle einer pulmonalen Hypertonie (53). Eine Methode zur nicht invasiven Einschätzung des mPAP wäre daher wünschenswert. Im Rahmen dieser Studie wurden die DLCO Ergebnisse deshalb auf Korrelation und Zusammenhänge mit den hämodynamischen Parametern hin untersucht und ob die DLCO als Surrogat genutzt werden könnte. Ein weiterer Aspekt dieses Abschnitts war die Untersuchung der prognostischen Wertigkeit der DLCO bei Patienten mit PH. Die Ergebnisse hierzu finden sich auf S. 81 ff.

---

## 1.2 Grundlagen der Diffusionskapazitätsmessung

### 1.2.1 Geschichte

Die Ursprünge der DLCO Messung reichen zurück bis in das Jahr 1905. Das dänische Ehepaar August und Marie Krogh suchten nach einer Methode zur Wiederlegung der Sauerstoffsekretionstheorie. Eine kontroverse Theorie nach der die O<sub>2</sub> Aufnahme in der menschlichen Lunge über einen aktiven Transportmechanismus funktionieren sollte, ähnlich einer Schwimmblase bei Fischen. Christian Bohr (1855-1911) und John Scott Haldane (1860-1936) waren berühmte Vertreter dieser Theorie (5,9,13,54).

Die grundlegende Idee für die Diffusionsmessung und für den „Beweis“ der passiven Diffusion lieferte Bohr paradoxer Weise selbst. Seine Idee war es, dass der „treibende“ Druckgradient durch Inhalation geringer Mengen CO berechnet werden könne. Dabei wurde angenommen das der kapillare P<sub>CO</sub> aufgrund der hohen Affinität zu Hämoglobin vernachlässigbar klein sein musste (9).

Marie Krogh und ihr Mann August Krogh entwickelten daraufhin im Jahr 1909 mehrere Methoden zur Messung der CO Diffusionskapazität, darunter mehrere steady-state Methoden (DLCO<sub>SS</sub>) und auch eine single-breath Methode (DLCO<sub>SB</sub>). Das Grundprinzip der damaligen DLCO<sub>SB</sub> ist auch bei der heute verwendeten DLCO<sub>SB</sub> erhalten geblieben, allerdings mit einigen wichtigen Modifikationen und Unterschieden (9,13).

Bis zur klinischen Anwendung dauerte es allerdings noch bis in die 1950er Jahre, als nach dem zweiten Weltkrieg in Deutschland eine neue Methode zur CO Infrarotmessung entwickelt wurde. Dadurch erlangte die DLCO Messung wieder großes Interesse und innerhalb kurzer Zeit wurden insgesamt sechs verschiedene Techniken zur DLCO Messung publiziert, siehe auch Tabelle 1 (5,9,54).

Die von Ogilvie et al. 1957 (55) publizierte DLCO<sub>SB</sub> Methode gilt heute weitestgehend als das Standardverfahren zur DLCO Messung (6,9,11–13,41,44,46). Die Entscheidung für die „Einatemzugmethode“ (DLCO<sub>SB</sub>) war pragmatisch. Für die klinische Praxis war eine einfache, schnell durchführbare und zuverlässige DLCO Methode mit guter Reproduzierbarkeit gefordert. Zwar war die Atempause bei maximaler Inspiration, nahe der TLC unphysiologisch, doch hatte sie den Vorteil durch das maximale Inspirationsmanöver die inhomogene Lungenbelüftung etwas zu reduzieren (9).

**Tabelle 1** Verschiedene DLCO Messmethoden

DLCO Messmethoden bis Ende 1957 (modifiziert nach Hughes & Bates 2003)			
Technik	Autor	Berechnung	Bemerkung
DLCO <sub>SS</sub>	Bates. 1952	$\dot{V}_{CO}/V_I \times FI_{CO}$	$\dot{V}_{CO}$ wurde als Fraktion der inspiratorischen CO Menge gemessen.
DLCO <sub>SS</sub>	Bates et al. 1955	$\dot{V}_{CO}/PA_{CO}$	PA <sub>CO</sub> Bestimmung durch alveoläre Gasprobe, Probe allerdings nicht immer repräsentativ.
DLCO <sub>SS</sub>	Filley et al. 1954	$\dot{V}_{CO}/PA_{CO}$	PA <sub>CO</sub> Abschätzung anhand Pa <sub>CO</sub> , benötigt jedoch arterielle Blutprobe.
DLCO <sub>SS</sub>	Gilson. 1955	$\dot{V}_{CO}/PA_{CO}$	Zusätzlich Verwendung von Helium, aus der Einwaschkurve konnten Belüftungsinhomogenitäten erkannt werden.
DLCO <sub>RB</sub>	Kruhoffer. 1954	$kCO \times V_{SYS}/P_B$	Hyperventilationstechnik, dabei Rückatmung aus einem Tracer + CO haltigen 6 L Beutel.
DLCO <sub>SB</sub>	Ogilvie et al. 1957	$kCO \times V_A/P_B$	Heutige Standardmethode

*SS= Steady-State ; SB= Single-Breath; RB = Rebreathing ;  $\dot{V}_{CO}$  = CO Aufnahme ;  
 $V_A$  = Alveolarvolumen ;  $V_{SYS}$  = Systemvolumen (Lunge+Beutel) ;  $P_B = P_B - PH_2O$*

Im Gegensatz zur heutigen DLCO<sub>SB</sub> nach Ogilvie, wurde die alveoläre CO-Aufnahme ( $kCO$ ) während der Breath Hold Time (BHT) nach Krogh's DLCO<sub>SB</sub> Methode bei einem geringeren Lungenvolumen, nahe der FRC durchgeführt. Eine weitere wichtige Neuerung, war die Einführung eines inerten Tracers durch Fowler 1949, wodurch nur noch eine Messung am Ende der BHT notwendig war. Außerdem kann das alveoläre Volumen dadurch heute simultan bestimmt werden (9,13,55–57). Weitere Modifikationen kamen von Jones und Meade 1965, welche die Messtechnik und Berechnungen nochmals evaluierten und neue Vorschläge einbrachten. Darunter eine „bessere“ Definition der (BHT), sowie Verbesserungen bezüglich Timing und Volumen der alveolären Gasprobe (58).

Ein wichtiger Meilenstein in der Entwicklung der DLCO Messung waren die Experimente von Roughton und Forster (1957) (14). Sie erforschten die chemische Reaktion von O<sub>2</sub> und CO mit Hämoglobin und deren Abhängigkeit vom alveolären Sauerstoffpartialdruck. Ihre Ergebnisse waren für das Verständnis der DLCO Messung von großer Bedeutung. (5,10,13,14). Bis zu diesem Zeitpunkt galt die DLCO als ausschließlich von den alveolären Membraneigenschaften bestimmt und die CO Aufnahme damit als diffusionslimitiert. Nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz müssten Unterschiede in der Diffusionsleistung der Lunge für verschiedene Gase im Partialdruckgradienten ( $\Delta P$ ) und in der Diffusionsleitfähigkeit (K) begründet liegen (51). Ausgehend davon galt, dass die DLO<sub>2</sub> entsprechend der Diffusionsleitfähigkeit (K) um den Faktor 1.23 größer sein musste als die DLCO (9). Dies ist nach heutigen Erkenntnissen falsch, findet sich aber noch häufig in Lehrbüchern: „Daher ergibt sich: die CO-Aufnahme ist „Diffusionslimitiert.“ (52).

---

Im Gegenteil, die Diffusionsleistung der Lunge ist nicht, wie lange Zeit angenommen, alleinig von den Membraneigenschaften der Alveolen abhängig, sondern auch entscheidend abhängig von der Lungendurchblutung und der Reaktionsgeschwindigkeiten der Gase mit Hämoglobin (5,9,11–14,56). Es wird angenommen, dass mindestens bis zu 50 % des Diffusionswiderstands für CO im Blut und pulmonalen Kapillarbett liegt (5,9,14).

---

## 1.2.2 Physiologische Grundlagen der Diffusionsmessung

Hauptaufgabe der Lunge ist die „äußere Atmung“, das heißt die Aufnahme von lebensnotwendigem Sauerstoff (O<sub>2</sub>) und die Abgabe von im Stoffwechsel anfallendem Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>). Für den Gasaustausch in der Lunge sind dabei folgende Teilschritte unabdingbar: Ventilation ( $\dot{V}$ ), Perfusion ( $\dot{Q}$ ) und Diffusion (DL). Für einen adäquaten und ungestörten Gasaustausch ist dabei besonders auch das „Zusammenwirken“ dieser Faktoren von großer Bedeutung (Distribution). In diesem Zusammengang sind besonders die Quotienten  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  und  $DL/\dot{Q}$  ausschlaggebend (11,13,41,44,51,59).

Die Messung der Effektivität dieses O<sub>2</sub> Transports aus der Umgebung über die Lunge ins Blut ist umständlich. Als Surrogat dient die Messung der CO Diffusionskapazität (DLCO). Beide Moleküle haben den gleichen Diffusionsweg, unterscheiden sich jedoch voneinander hinsichtlich ihrer Löslichkeit ( $\alpha$ ), ihrer Partialdruckdifferenz ( $\Delta P$ ) und ihrer Geschwindigkeitskonstanten ( $\theta$ ) für die chemischen Reaktion mit dem Hb-Molekül. (6,9,10,13,31).

Für O<sub>2</sub> und CO besteht der gesamte Prozess des pulmonalen Gasaustauschs aus sechs wichtigen Teilschritten: (1) Transport des aufzunehmenden Atemgases in die Luftwege und Alveolen durch Ventilation. (2) Ausreichende Verteilung und Durchmischung der Inspirationsluft mit dem in der Lunge vorhandenen Residualvolumen. (3) Transport der Atemgase aus der Gasphase in die „flüssige“ Phase der Alveolarmembran. (4) Homogene Verteilung im Lungenparenchym und Diffusion ins Plasma der alveolären Kapillaren. (5) Diffusion durch die Erythrozytenmembran und durch das Innere der Zelle. (6) Chemische Reaktion mit dem Hämoglobinmolekül (11,13,31,56,60).

Die Aufnahme der Gase durch die Membran erfolgt rein passiv durch Diffusion. Die treibende Kraft dabei ist eine Partialdruckdifferenz zwischen Alveole und Kapillare (9,13,51,54,59). Physikalische Grundlage der Diffusion ist das erste Fick'sche Diffusionsgesetz. Demnach ist der Gastransfer  $\dot{M}$  über die Membran von der Diffusionsleitfähigkeit K (auch „Krogh-Diffusionskoeffizient“), der Austauschfläche F, der Diffusionsstrecke d und vom Partialdruckgradienten ( $\Delta P$ ) abhängig (6,13,51,59):

$$\text{Gastransfer } \dot{M} = K \times \frac{F}{d} \times \Delta P$$

---

Die Diffusionsleitfähigkeit (K) ist stoffabhängig und wird bestimmt durch die Löslichkeit ( $\alpha$ ) und den Diffusionskoeffizienten (D), welcher wiederum temperatur-, stoff- und druckabhängig ist (51,59):

$$\text{Diffusionsleitfähigkeit } K = \alpha \times D$$

Die gesamte Diffusionsleistung der Lunge lässt sich aus dem Fick'schen Diffusionsgesetz herleiten. Dabei wird angenommen, dass die diffundierte Gasmenge ( $\dot{M}$ ) der gesamten Gasaufnahme ( $\dot{V}$ ) entspricht. Die Austauschfläche (F), die Diffusionsstrecke (d) und der Krogh-Diffusionskoeffizienten (K), welche beim Lebenden schwer zu bestimmen sind, werden als Diffusionskapazität (DL) zusammengefasst (13,51,59):

$$\text{Gasaufnahme } \dot{V} = D_L \times \overline{\Delta P}$$

Da es in den Lungenkapillaren aufgrund des Gasaustauschs mit der Zeit zum Angleichen der Partialdrücke kommt, nimmt die treibende Partialdruckdifferenz zum Ende der Kapillare hin ab. Rechnerisch muss deshalb die mittlere Partialdruckdifferenz ( $\overline{\Delta P}$ ) verwendet werden (59).

Die Diffusionskapazität (DL) errechnet sich folglich aus dem Quotienten der Gasaufnahme ( $\dot{V}$ ) und der mittleren Partialdruckdifferenz ( $\overline{\Delta P}$ ). DL erhält damit die Einheit einer physikalischen Leitfähigkeit bzw. „Conductance“, z.B ml/min/mmHg (5,9,12,13).

$$D_L = \frac{\dot{V}}{\overline{\Delta P}}$$

Wie bereits mehrfach erwähnt, ist die Diffusionskapazität nicht nur von den Faktoren an der Alveolarmembran (Dicke, Austauschfläche, Partialdruckgradient) abhängig. Da am Ende dieses Prozesses die chemische Reaktion mit dem Hämoglobin steht, ist DL im besonderen Maße auch von einer sauerstoffabhängigen Blutkomponente, den Eigenschaften der pulmonalen Perfusion und des Hämoglobins abhängig (9,12,14). Der gesamte Widerstand (1/DL), welcher der Diffusion entgegengesetzt wird, besteht also entsprechend des vorher beschriebenen Diffusionsweges, aus zwei in Reihe geschalteten Widerständen (5,6,9,11,14,43,61):

$$\frac{1}{DL} = \frac{1}{DM} + \frac{1}{\theta \times V_{CAP}}$$

---

DM ist die Membranleitfähigkeit und ist im Wesentlichen abhängig von den Membraneigenschaften.  $1/\theta \times V_{CAP}$  repräsentiert den Diffusionswiderstand bedingt durch das Blut. Dieser ist abhängig vom pulmonalen Blutvolumen ( $V_{CAP}$ ) und der chemischen Reaktionsgeschwindigkeit ( $\theta$ ) mit dem Hb, wobei  $\theta$  abhängig vom  $pO_2$  ist (5,6,9,13,14,61,62). Der Quotient aus  $DM / \theta \times V_{CAP}$  liegt oft bei 0.7,  $\theta \times V_{CAP}$  kann also bis zu 70% des Gesamtwiderstandes ausmachen und stellt damit den Hauptteil des Widerstandes dar (11,13,22).

Der eigentliche treibende Druckgradient ( $\Delta P$ ) für die CO Diffusion besteht also nicht nur aus  $P_A - P_C$  (dieser repräsentiert die Membranleitfähigkeit DM). Da CO letztlich auch in den Erythrozyten diffundiert und dort anschließend mit Hb zu COHb reagiert muss, ist daher der Gradient zwischen Kapillare ( $P_C$ ) und dem Erythrozyten ( $P_{RC}$ ) als treibender Gradient für die Leitfähigkeit der Blutkomponente  $\theta \times V_{CAP}$  zu berücksichtigen. Der gesamte Diffusionsgradient ergibt sich somit aus  $P_A - P_{RC}$  (9):

$$DL = \frac{\dot{V}}{(P_A - P_{RC})}$$

Der Gasaustausch und die Arterialisierung des Blutes ist somit ein komplexer Vorgang, welcher sowohl von strukturellen, als auch von funktionellen Eigenschaften der Lunge abhängig ist. Zu den Strukturellen Eigenschaften zählen das Lungenvolumen, die Diffusionsstrecke, die Austauschfläche und das Blutvolumen in den Kapillaren. Zu den funktionellen Eigenschaften gehören die Ventilation, die Perfusion und die Distribution dieser beiden Parameter. Außerdem gehören auch Membraneigenschaften (Leitfähigkeit), Gaszusammensetzung, Hämoglobinkonzentration und die Gaspartialdrücke dazu (11).

---

### 1.2.3 DLco Berechnung

#### Verfahren

Im Laufe der Zeit wurde eine Vielzahl an Verfahren zur DLCO Messung entwickelt (siehe „Geschichte“). Das derzeit gängigste und in den meisten Laboratorien durchgeführte Verfahren ist jedoch die single-breath Methode (DLCO<sub>SB</sub>) (5,6,9–12,41). Die im Folgenden beschriebenen Berechnungen und Verfahren beziehen sich daher nur auf die DLCO<sub>SB</sub>.

#### Untersuchungsablauf

Nach einer vollständigen Ausatmung bis zum Residualvolumen (RV), inhaliert die Testperson, mit ihrer gesamten Vitalkapazität (VC), ein Inspirationsgemisch bestehend aus Luft, 0.003 % CO und einem inerten „Tracergas“ (meist Helium). Die Luft wird nach der Inspiration für mindestens 10 Sekunden gehalten (BHT). Danach erfolgt eine schnelle, gleichmäßige Expiration und die zur DLCO Berechnung erfordernten Gaskonzentrationen werden im Expirationsgemisch analysiert (5,6,11,13,31,34,41,46), siehe auch S. 22.

#### Kalkulation der Diffusionskapazität (DLCO)

Bei der DLCO handelt es sich nicht um die Messung einer tatsächlichen physiologischen Größe, wie beispielsweise der tatsächlichen durch die Membran diffundierten Stoffmenge. Die DLCO ist eine Kalkulation und errechnet die hypothetische CO Aufnahme der Lunge, wenn der Proband nicht 0.3 % CO, sondern 100% CO atmen würde: *„It is important to understand that the  $T_LCO$  is not the measurement of an actual physical variable. Rather, it is a calculation of what would be the flux of CO from the alveoli to the blood in the hypothetical condition of the subject's lungs being filled with 100% CO.“* (12)

Die Berechnung der gesamten pulmonalen CO Aufnahme ( $\dot{V}_{CO}$ ) und damit auch der Diffusionskapazität setzt sich aus zwei Faktoren zusammen.  $\dot{V}_{CO}$  ist dabei das Produkt aus der alveolaren CO Konzentrationsänderung während der Breath-Hold-Time ( $k_{CO}$ ) und dem, der Diffusion zur Verfügung stehenden Volumen des Alveolarraums ( $V_A$ ). Das so errechnete  $\dot{V}_{CO}$  hat die Einheit ml<sub>STPD</sub> x min<sup>-1</sup>. Es impliziert aber eine Füllung der Alveolen mit 100% CO (6,9–13,55,56,58,63):

$$\dot{V}_{CO} = V_A \times k_{CO}$$

Wie bereits beschrieben, ist die Diffusionskapazität (DL) der Quotient aus  $\dot{V}_{CO}$  und  $\Delta P$ . Um die DLCO zu erhalten, müssen beide Seiten der oberen Gleichung durch den treibenden Partialdruck dividiert werden. Für die Berechnung werden die vorher beschriebenen Zusammenhänge jedoch stark vereinfacht: Für die Partialdruckdifferenz gilt  $P_{ACO} - P_{CCO}$ , wobei von einem vernachlässigbar kleinen  $P_{CCO}$  ausgegangen wird, was allerdings nur teilweise richtig ist (siehe „Einflussfaktoren“). Der treibende Druckgradient ist dementsprechend nur vom alveolären Partialdruck ( $P_{ACO}$ ) abhängig (5,11,12).  $P_{ACO}$  wird jedoch nicht routinemäßig gemessen. Für die Berechnung wird deshalb der effektive Barometerdruck ( $P_B$ ) abzüglich des Wasserdampfdrucks ( $P_{H_2O}$ ) von 47 mmHg als treibender Diffusionsdruck verwendet (9–13,55):

$$\frac{\dot{V}_{CO}}{P_B} = DL_{CO} = \frac{V_A \times kCO}{P_B}$$

Die DLCO hat, wie bereits kurz erwähnt, die physikalische Einheit einer Leitfähigkeit und kann in der traditionellen Einheit ( $mL_{CO} \times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}^{-1}$ ) oder in SI-Einheiten ( $\text{mmol}_{CO} \times \text{min}^{-1} \times \text{kPa}^{-1}$ ) angegeben werden. Die ERS empfiehlt die Angabe in SI Einheiten, während die ATS noch die traditionellen Einheiten bevorzugt. Die Umrechnung von der traditionellen Einheit in die empfohlenen SI-Einheiten kann durch Division der Messwerte mit dem Faktor 2.987 erfolgen (5,9–12,37). Die Volumina werden generell in BTPS angegeben (63).

### Die alveolo-kapilläre CO Aufnahme (kCO)

Aus praktischen Gründen wird bei der  $DLCO_{SB}$  die CO Aufnahme in der Lunge als Konzentrationsabnahme  $\Delta[CO]$  pro Zeiteinheit berechnet. Der Abfall der CO Konzentration erfolgt während der BHT exponentiell (12,63):

$$FA_{CO_t} = FA_{CO_0} \times e^{-k \times t}$$

Dabei ist  $FA_{CO_0}$  die alveoläre CO Konzentration zum Beginn der BHT und  $FA_{CO_t}$  die Konzentration am Ende der BHT. Die Abnahme der CO Konzentration während der BHT wird auch als „Permeabilitätsfaktor“ bezeichnet und hat die Einheit  $s^{-1}$  oder  $\text{min}^{-1}$  (10–13,55):

$$kCO = \log_e \left( \frac{FA_{CO_0} / FA_{CO_t}}{BHT} \right)$$

---

Seit der Einführung eines inerten Gases durch Fowler (siehe „Geschichte“) muss die initiale alveoläre CO Konzentration ( $FA_{CO_0}$ ) nicht mehr gemessen werden. Sie kann unter der Annahme, dass sowohl CO als auch Helium bei Inspiration gleichmäßig verteilt werden, mittels der Heliumverdünnungsmethode berechnet werden.  $FA_{CO_0}$  errechnet sich aus dem Quotienten der alveolären ( $FA_{He}$ ) und der inhalierten ( $FI_{He}$ ) Heliumkonzentration multipliziert mit der inhalierten CO Konzentration ( $FI_{CO}$ ), wobei  $FA_{He}$  am Ende in der Expirationsluft mittels infrarot Gasetektoren gemessen wird (11,13,63):

$$FA_{CO_0} = FI_{CO} \times \left( \frac{FA_{He}}{FI_{He}} \right)$$

Die ATS und ERS empfehlen die für die Berechnung der DLCO die BHT nach Jones und Meade zu verwenden (11,13), siehe auch „Einflussfaktoren“.

### **Berechnung des alveolären Volumens (VA)**

Parallel zur Messung des Permeabilitätsfaktors (kCO) wird auch das alveoläre Volumen (VA) mittels Verdünnungsmethode eines inerten Tracers berechnet. Am häufigsten wird Helium verwendet, es kann aber auch ein anderes inertes Gas wie Methan verwendet werden (10,11,56). Die Berechnung des alveolären Volumens (VA) setzt voraus, dass die Gesamtmenge an Tracer in der Lunge der inhalierten Menge entspricht und dass die Tracerfraktion im Totraum die gleiche ist wie im Inspirationsgemisch (11):

$$V_I \times FI_{He} = V_A \times FA_{He} + V_D \times FI_{He}$$

Nach Umstellen der Formel erhält man VA durch Subtraktion des Totraumvolumens ( $V_D$ ) vom inspiratorischem Volumen ( $V_I$ ), multipliziert mit dem Quotienten aus inspiratorischer Heliumfraktion ( $FI_{He}$ ) und gemessener alveolärer Heliumfraktion ( $FA_{He}$ ) (11–13):

$$V_A = V_I - V_D \times \left( \frac{FI_{He}}{FA_{He}} \right)$$

VA repräsentiert das gesamte, der Diffusion zur Verfügung stehende Lungenvolumen bei maximaler Inspiration (TLC) und hat traditionell die Einheit ml<sub>STPD</sub> (10,11,13).

Der Totraum setzt sich dabei aus dem anatomischen Totraum des Probanden und des maschinellen Totraumvolumens zusammen (11,63). Das anatomische Totraumvolumen ( $V_D$ ) kann mittels verschiedener Methoden abgeschätzt werden. Einige Autoren verwenden einen festen Wert von 150 ml, andere errechnen  $V_D$  nach bestimmten Formeln. Am häufigsten werden die folgenden zwei Formeln verwendet (11):

$$V_D = 2.2 \text{ mL} \times \text{Körpergewicht (kg)}$$

$$V_D = \frac{24 \times \text{Körpergröße (cm)}^2}{4545}$$

### **Der Transferkoeffizient (DLCO/VA)**

In der Praxis sollte neben der Diffusionskapazität (DLCO) und dem alveolären Volumen (VA) immer auch der „Transferkoeffizient“ (DLCO/VA) angegeben werden, da er wichtige für die Interpretation (siehe unten) relevante Informationen enthalten kann (5,10,12,38,40). Wie vorher beschrieben, ist die DLCO das Produkt aus  $k_{CO}$  und VA. Durch die Division mit VA erhält man das ursprüngliche  $k_{CO}$  zurück. DLCO/VA entspricht damit also physiologisch dem Permeabilitätsfaktor ( $k_{CO}$ ) und repräsentiert damit die Effizienz der alveolären CO Aufnahme. Der Unterschied zwischen dem Transferkoeffizient DLCO/VA ( $K_{CO}$ ) und dem Permeabilitätsfaktor ( $k_{CO}$ ) liegt in der Terminologie und in ihren Einheiten, welche auf die Berechnung von DLCO/VA zurückzuführen ist (5–7,10–12,38,39):

$$\frac{DL_{CO}}{V_A} = \frac{k_{CO} \times V_{A,STPD}}{P_B \times V_{A,BTPS}} \times b = \frac{k_{CO}}{P_B} \times b = K_{CO}$$

DLCO/VA hat die SI Einheit  $\text{mmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{kPa}^{-1} \times \text{L}^{-1}$  und damit eine andere Einheit als das  $k_{CO}$  ( $\text{min}^{-1}$ ). Außerdem gibt der Terminus DLCO/VA fälschlicher Weise das Gefühl eine „Korrektur“ des DLCO für eine inadäquate alveoläre Ventilation zu sein, zum Beispiel aufgrund schlechter Patientenmitarbeit. Dabei enthält DLCO/VA paradoxer Weise keine Informationen über das alveoläre Volumen. Viele Autoren empfehlen darum, statt dem Terminus „DLCO/VA“, den Terminus „ $K_{CO}$ “ zu verwenden. (5,10,12,16,35,37–39). Bei Verwendung der SI Einheiten müssen die Einheiten umgerechnet werden. Die Umrechnung von STPD auf BTPS (Faktor 1.2) und die Umrechnung von Milliliter auf Liter (Faktor 1.000) ist in der Konstanten „b“ realisiert (10).

---

## 1.2.4 Einflussfaktoren

Die Berechnung der DLCO und die ihr zur Grunde liegenden physiologischen Prinzipien des pulmonalen Gasaustauschs sind beide sehr komplex. Daher gibt es zahlreiche „biologische“ Faktoren, welche die Gasaufnahme und damit die DLCO beeinflussen können. Auf der anderen Seite können auch „messtechnische“ Faktoren die DLCO Ergebnisse verfälschen. Dies resultiert in einer großen Streuung der Messergebnisse und kann eine korrekte, reproduzierbare  $DLCO_{SB}$  Messung, trotz Standardisierungsbemühungen seitens ATS und ERS, mitunter sehr schwierig machen (11,13,15,56,64).

### 1.2.4.1 Biologische Ursachen

#### Hämoglobin

Da der Diffusionswiderstand auch aus einer Blutkomponente ( $1/\theta \times V_{CAP}$ ) besteht, wird verständlich, dass auch das Hämoglobin (Hb) einen Einfluss auf die Ergebnisse der DLCO Messung hat. Dabei ist  $\theta$  proportional zur Hb-Konzentration (11,12,14,65). Mit steigendem Hb steigt auch die DLCO und umgekehrt (22–24,66,67). Ein niedriges Hb führt so zu einem niedrigen DLCO. Bei gesunden Patienten fällt die DLCO ungefähr um 2% pro 1 g/dl, bei Patienten mit Anämie hingegen sinkt die DLCO mit jedem 1 g/dl um knapp 7 % (67). DLCO Korrekturformeln für ein abnormales Hb wurden unter anderem von Cotes et al. (1983) und Marrades et al. (1997) publiziert (siehe S. 25).

#### Carboxyhämoglobin und $PC_{CO}$

Das COHb und der  $PC_{CO}$  sind normalerweise vernachlässigbar gering. Durch endogene CO Produktion und minimale Umweltbelastung liegt das COHb jedoch bei knapp 1-2% (11,68,69). Bei Rauchern kann das COHb jedoch auf bis zu 10-15% ansteigen (68). Auch mehrere, ohne Pause aufeinander folgende  $DLCO_{SB}$  Messungen, können das COHb erhöhen und so das Messergebnis der nachfolgenden Tests beeinflussen. Jede durchgeführte  $DLCO_{SB}$  Messung erhöht dabei das COHb um ca. 0.7% (11). Zwei Mechanismen führen zur Reduktion der pulmonalen CO Aufnahme: (1) Das bereits an Hb gebundene CO vermindert die freien Bindungsplätze für weitere CO Moleküle und führt zum sog. „Anämie-Effekt“. (2) Der folglich auch erhöhte  $PC_{CO}$  vermindert den treibenden Partialdruckgradienten ( $P_{ACO} - PC_{CO}$ ), auch „Backpressure-Effekt“ genannt (9,11–14,68). Ein COHb Anstieg von 1% führt zu einer quantitativen Reduktion des DLCO um knapp 0.8 - 1% (11–13). Für ein erhöhten COHb sind ebenfalls Korrekturformeln verfügbar (siehe S. 25).

---

## Sauerstoffkonzentration und alveolärer Sauerstoffpartialdruck

CO und O<sub>2</sub> konkurrieren kompetitiv um die gleichen Bindungsstellen am Hämoglobin. Dabei ist die Hb-Affinität zu CO knapp 200 Mal größer als die zu O<sub>2</sub>. Die hohe Affinität des Hb für CO ist nicht Ursache einer schnelleren Assoziationsgeschwindigkeit (diese ist sogar langsamer als die für O<sub>2</sub>), der Grund ist eine um fast 1000 Fach langsamere Dissoziationskonstante. Der PAO<sub>2</sub> beeinflusst die chemische Reaktionsgeschwindigkeit  $\theta$  und erklärt damit die Sauerstoffabhängigkeit des im Blut gelegenen Diffusionswiderstandes ( $1/\theta \times V_{CAP}$ ). In vivo ist  $\theta_{CO}$  invers proportional zum PAO<sub>2</sub>, ein PAO<sub>2</sub> Anstieg führt daher zu dessen Reduktion. Ein niedriges  $\theta_{CO}$  verlangsamt die COHb Bildung und das intrazelluläre „freie“ CO erhöht den Partialdruck im Erythrozyten (PRC<sub>CO</sub>). Der Diffusionsgradient (P<sub>CCO</sub> - PRC<sub>CO</sub>) nimmt ab und P<sub>CCO</sub> steigt an. Konsekutiv nimmt auch der über der Alveolarmembran herrschende Diffusionsgradient (P<sub>ACO</sub> - P<sub>CCO</sub>) ab, die CO Aufnahme sinkt und es resultiert ein erniedrigtes DLCO (9,14).

Der alveoläre Sauerstoffpartialdruck (PAO<sub>2</sub>) hat also einen entscheidenden Einfluss auf die CO Aufnahme und damit auf die DLCO<sub>SB</sub> Messung (5,9,11–14,56). Relevant ist dieser Zusammenhang bei Patienten mit Sauerstofftherapie oder bei Messungen in einem Lungenfunktionslabor in großer Höhe, da der umgebende Sauerstoffpartialdruck auch von der Meereshöhe abhängig ist und mit zunehmender Höhe fällt (11,12).

## Herzzeitvolumen

Körperliche Anstrengung führt über eine Rekrutierung der Lungenkapillaren zur Erhöhung des kapillaren Blutvolumens V<sub>CAP</sub> und damit zu gesteigerter CO Aufnahme (5,8,9,11,12). Auf der anderen Seite sinkt mit steigendem HZV die Kontaktzeit der Erythrozyten, dies kann die CO Aufnahme limitieren (6,9,41,51,52,70).

## Lungenvolumen (VA)

Mit abnehmenden Lungenvolumen (VA) kommt es bei einer gesunden Lunge zu einer Zunahme des KCO (DLCO /VA) und einer nur leichten Abnahme des DLCO (5,8,10–12,16,39). Die physiologische Ursache hierfür lässt sich aus der bereits bekannten Roughton-Forster Gleichung herleiten:

$$\frac{1}{DLCO/VA} = \frac{VA}{DLCO} = \frac{VA}{DM} + \frac{VA}{\theta \times V_{CAP}}$$

---

Mit abnehmendem Lungenvolumen bleibt  $VA/DM$  annähernd konstant, da auch die Austauschfläche abnimmt. Das kapillare Blutvolumen  $V_{CAP}$  bleibt bei Änderungen des Lungenvolumens  $V_A$  jedoch konstant, wodurch der Quotient  $VA/V_{CAP}$  deutlich kleiner wird (10,38,39).

#### **1.2.4.2 Messtechnische und rechnerische Fehler**

Die Berechnung der  $DLCO_{SB}$  nach der Krogh Formel (siehe S. 13) erfordert, dass Inhalation und Exhalation praktisch keine Zeit beanspruchen und die pulmonale CO Aufnahme hauptsächlich während der BHT stattfindet. Um diesem zur Grunde liegenden „Ideal“ zu entsprechen, ist in der Praxis daher eine kurze Inhalations- und Exhalationszeit, sowie eine im Vergleich dazu lange BHT erforderlich. Für die korrekte Berechnung ist außerdem eine homogene Belüftung der Lunge, sowie gleiche Diffusionseigenschaften aller Lungenabschnitte Voraussetzung. Bei Abweichungen von diesem „Ideal“ kommt es zwangsläufig zu Rechenfehlern und die Diffusionskapazität wird über- oder unterschätzt. Besonders die Inhalations- und Exhalationsmanöver, sowie die Breath-Hold-Time, Gasverdünnung und die Art der Probengewinnung sind hier von Bedeutung (11,13,55,56,58).

##### **Breath-Hold-Time (BHT)**

Da Inspiration und Expiration eine gewisse Zeit beanspruchen, in der aber ebenfalls ein gewisser Gastransfer stattfindet, ist die Definition der BHT für die korrekte  $DLCO_{SB}$  Berechnung von entscheidender Bedeutung. Die gängigste und auch von der ATS / ERS empfohlene Definition ist die BHT nach Jones und Meade. Diese bezieht 70 % der Inspirationszeit ein und endet in der Mitte der Probengewinnung. Die Inspirationszeit endet standardmäßig mit dem Erreichen von 90 % des Inspirationsvolumen ( $V_I$ ). Dabei wird der Zeitpunkt Null wie in der Spirometrie durch Extrapolation errechnet (9,11,13,56,58,71). Das theoretisch bessere Verfahren wäre die „three-equation“ Technik, sie wird jedoch aufgrund bislang fehlender praktischer Erfahrung noch nicht offiziell empfohlen (11).

##### **Inhalation und Exhalation**

Der Effekt der Inspirations- und Expirationszeit auf das Ergebnis der  $DLCO$  Messung hängt im Wesentlichen von der verwendeten Definition der BHT ab (siehe oben). Bei langsamer Inspiration und damit verlängerter Inspirationszeit wird ein Großteil der BHT durch die

---

Inspiration repräsentiert. In der Inspiration ist die Gasaufnahme jedoch gering (Gasverteilung und Diffusion des Gases zur Alveolarmembran stehen im Vordergrund) und die DLCO sinkt dementsprechend. Im Gegensatz dazu erhöht sich die DLCO mit steigender Expirationszeit, da die alveoläre CO Konzentration durch die weiter stattfindende Gasaufnahme und durch die Expiration stetig abfällt (13,55,58).

### **Timing und Volumen der analysierten Gasprobe**

Wird die Gasprobe zu früh in der Expirationsphase entnommen und analysiert, ist sie mit Totraumvolumen „kontaminiert“. Da im Totraum kein Gasaustausch stattfindet, ist die CO Konzentration sehr hoch und führt zu einer deutlichen Unterschätzung der DLCO. Wird die Messung später durchgeführt, ist die BHT länger und somit auch die CO Aufnahme größer, was wiederum zu einer Überschätzung der DLCO führt. Damit das Totraumvolumen nicht in die Analyse einbezogen wird, werden meist die ersten 0.75 – 1.0 Liter des Expirationsvolumens verworfen. Dieses sog. „Wash-Out“ Volumen ist meist ausreichend um das gesamte  $V_D$  zu verwerfen. Die Verwendung moderner schneller Gasanalytoren ermöglicht es aber den Anfang der alveolären Gasportion exakter zu bestimmen und eine zu frühe Gasanalyse zu verhindern (11,13,31).

### **Gasverdünnung**

Bei der Berechnung der DLCO nach der Krogh Formel wird davon ausgegangen, dass sich CO und Helium innerhalb kürzester Zeit gleichmäßig im gesamten Alveolarraum ( $V_A$ ) verteilen. Kommt es zur inhomogenen Verteilung dieser Gase, ist der Verdünnungseffekt fehlerhaft und nicht repräsentativ für das gesamte  $V_A$ . Die in der Expiration gemessenen Gaskonzentrationen  $FACO_t$  und  $FAHe_t$  sind dementsprechend aufgrund der mangelnden Verdünnung fehlerhaft hoch und die daraus falsch berechneten Parameter  $V_A$  und  $FACO_0$  führen zu einem falsch kalkulierten DLCO. Ein erhöhtes  $FAHe_t$  führt dazu, dass das berechnete  $V_A$  zu niedrig und das  $FACO_0$  zu hoch ist. Die beiden Fehler haben gegenseitige Effekte auf die Berechnung des DLCO, doch der in der Praxis daraus resultierende Gesamteffekt ist schwer vorherzusagen, da die CO Konzentrationsänderung zum einen logarithmisch ist und die expiratorische CO Konzentration ( $FACO_t$ ) auch mit der Größe und dem Timing der Gasprobe zusammenhängt (8,11,13).

---

### **Alveolärer Partialdruck (PA)**

Statt dem gesamten alveolären Gasdruck (PA) wird zur Kalkulation des DLCO der Barometerdruck (PB) verwendet (siehe oben), da sich beide in der Regel nicht wesentlich voneinander unterscheiden. In bestimmten Situationen kann PA jedoch deutlich von PB abweichen, wodurch die DLCO Kalkulation fehlerhaft wird (13).

Beispiele hierfür sind das Valsalva-Manöver ( $PA > PB$ ) oder das Müller-Manöver ( $PA < PB$ ) während der BHT. PA wirkt sich direkt auf die alveolären Kapillaren aus und verursacht somit Änderungen von  $V_{CAP}$ . Ein subatmosphärischer PA (Müller-Manöver) führt zur Kapillardilatation und zur „Rekrutierung“ mit einer Erhöhung von  $V_{CAP}$  und damit der DLCO. Das Valsalva-Manöver hingegen führt zu einem erhöhten PA mit Kompression der alveolären Kapillaren und Reduktion von  $V_{CAP}$ . Der erhöhte intrathorakale Druck beim Valsalva-Manöver reduziert außerdem zusätzlich das Herzzeitvolumen (11,13,31,65,72).

### **Inspirationsvolumen ( $V_I$ )**

Ein geringes  $V_I$  während des single-breath Manövers kann ebenfalls zu Fehlern in der Berechnung der DLCO führen. Ursache kann eine inkomplette Ausatmung vor der Inspiration sein (RV wurde nicht erreicht), wodurch die TLC folglich „schneller“ erreicht wird oder eine reduzierte  $V_I$  per se. Eine Reduktion des  $V_I$  um mehr als 15 % vom VC führt dabei zu einer Reduktion der DLCO um knapp 5 % (11,16).

---

## 1.3 Klinische Anwendung

### 1.3.1 Empfehlungen zur standardisierten Durchführung der DLCO

Die DLCO<sub>SB</sub> Messung gewinnt in Lungenfunktionslaboren immer mehr an Bedeutung und ist für viele Autoren mittlerweile ein unverzichtbarer Bestandteil der Lungenfunktionsdiagnostik. Jedoch steht sie häufig besonders aufgrund ihrer Störanfälligkeit in Kritik. Viele, zum Teil auch unscheinbare Faktoren, können das Ergebnis der Messung verfälschen und die Aussagekraft somit reduzieren. Sie erfordert daher ein hohes Maß an technischem Verständnis und Detailgenauigkeit (6,11,31,34,35,56,73). In allen Laboren sollte dementsprechend ein standardisiertes Vorgehen angewendet werden: „*Every effort should be made to meet the ATS standards in the ATS manual of procedures*“ (31).

Vor der Untersuchung sollten alle möglichen Störfaktoren seitens des Patienten ausgeschaltet bzw. minimiert werden (siehe Tabelle 2). Alle vorhandenen Störfaktoren sollten stets notiert werden. Da die Untersuchung auch von der Mitarbeit des Patienten abhängig ist, sollte dem Patienten der Untersuchungsablauf vorher genau geschildert werden (11,31).

**Tabelle 2** Patientenvoraussetzungen vor der DLCO

Zusammenfassung wichtiger Kriterien nach den Empfehlungen der ATS / ERS	
Empfehlungen	Grund
Mindestens 24 Stunden Rauchfreiheit vor der Untersuchung (Erwäge COHb Korrektur)	↑ COHb
Sauerstoffgabe wenn möglich mindestens 10 Minuten vor der Untersuchung pausieren	↓ ⊖
Keine körperliche Anstrengung vor der Untersuchung	↑ V <sub>CAP</sub>

↑ Erhöhung ; ↓ Verminderung

Die Untersuchung sollte für den Patienten in komfortabler, sitzender Position erfolgen. Für die Untersuchung erhält der Patient einen Nasenklipp. Die Atmung erfolgt nur durch ein Mundstück. Vor der eigentlichen Untersuchung sollte der Patient für ein paar Atemzüge normal durch das Mundstück weiter atmen, um sich an die „neue“ Situation zu gewöhnen. Die DLCO<sub>SB</sub> beginnt mit einer entspannten, nicht forcierten Expiration zum Residualvolumen (RV). Diese sollte aber nicht länger als 6 Sekunden dauern. Beim Erreichen des RV wird das Ventil für die Einatmung des Testgases freigegeben. Der Patient atmet anschließend tief mit seiner ganzen Vitalkapazität (VC) bis zur totalen Lungenkapazität (TLC) ein. Das Inspirationsvolumen (V<sub>I</sub>) sollte dabei möglichst nahe an der zuvor in der Spirometrie bestimmten VC liegen (V<sub>I</sub> sollte mindestens bei 85 % der VC liegen). Da die DLCO<sub>SB</sub> Methode Inhalations- und Exhalationszeit in der Regel nicht einkalkuliert,

---

sollten beide zügig durchgeführt werden. Nach den aktuellen Empfehlungen der ATS / ERS sollten sowohl Ein- als auch Ausatmung nicht länger als 4 Sekunden dauern, trotzdem aber gleichmäßig und ohne Anstrengung erfolgen. Patienten mit Atemwegsobstruktionen dürfen auch länger brauchen, optimal aber unter 6 Sekunden (6,11,31,41,46,55,56,63,73).

Während der Atempause (Breath-Hold-Time) sollte der Patient entspannt bleiben, damit der intrapulmonale Druck ( $V_A$ ) etwa dem atmosphärischen Druck ( $P_B$ ) entspricht. Expirationsversuche gegen die geschlossenen Atemwege (Valsalva-Manöver), aber auch Inspirationversuche (Müller-Manöver) sollten unbedingt vermieden werden, da diese das DLCO Ergebnis verfälschen können (siehe Einflussfaktoren). Die BHT sollte mindestens 10 Sekunden betragen, wobei eine Abweichung von maximal  $\pm 2$  Sekunden tolerabel ist. Für die Kalkulation sollte die BHT Definition nach Jones & Meade verwendet werden (11,13,48,58,74,75).

Das Wash-Out Volumen ( $V_W$ ) sollte generell zwischen 0.75 und 1.0 L (BTPS) betragen damit der anatomische und maschinelle  $V_D$  verworfen werden. Bei Vitalkapazitäten von 2 L sollte das  $V_W$  auf 0.5 L reduziert werden. Moderne Gasanalysatoren erlauben eine real-time Analyse der Gaskonzentration und können somit präzise zwischen Gas aus dem  $V_D$  und Gas aus dem  $V_A$  unterscheiden. Das empfohlene Probenvolumen ( $V_S$ ) hängt im Wesentlichen von der Belüftung der Lunge ab. Bei Patienten mit homogener Belüftung spielt  $V_S$  keine große Rolle, da jedes  $V_S$  die alveolären Gasverhältnisse gut repräsentiert. Generell wird ein  $V_S$  von 0.5-1.0 L empfohlen.  $V_W$  und  $V_S$  können dank neuer Gasanalysatoren anhand der Konzentrationskurven manuell angepasst werden, z.B wenn das VC besonders klein oder der Totraum besonders groß ist (11,13,31).

Die exakte Zusammensetzung des Inspirationsgemischs ist nicht festgelegt und unterscheidet sich häufig geringfügig von Gerät zu Gerät (11). Am häufigsten werden Gasgemische verwendet, die 0.3% CO, 10% Helium und Luft ( $O_2$  und  $NO_2$ ) enthalten. Die  $O_2$  Fraktion ( $FIO_2$ ) variiert dabei häufig zwischen 17% und 21%. Ein geringer  $FIO_2$  hat den Vorteil, dass der Einfluss des  $PAO_2$  auf die CO Aufnahme abnimmt. Die verwendete Gaszusammensetzung sollte dabei jedoch stets die gleiche sein, wie jene aus der Studie der verwendeten Referenzwerte (11,55,73).

---

Zwischen den Messungen sollte der Patient sitzen bleiben. Dabei sollte ein Mindestabstand von 4-5 Minuten eingehalten werden um eine vollständig Elimination der Testgase zu gewährleisten. Bei Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen sollte länger gewartet werden. Ein kontinuierliches Monitoring der expiratorischen Gaskonzentration kann helfen eine ausreichende Elimination bestätigen (11,13,31).

Wie jede Lungenfunktion sollte auch die DLCO<sub>SB</sub> die geforderten Qualitätskriterien der Reproduzierbarkeit und Akzeptierbarkeit erfüllen (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4). Abweichungen zwischen zwei DLCO Messungen haben meist technische Gründe. Es sollten daher mindestens zwei Messungen durchgeführt werden, welche die beiden genannten Kriterien erfüllen. Für den Lungenfunktionsreport sollte dann der Mittelwert mindestens zweier akzeptabler Messungen, welche die Reproduzierbarkeit erfüllen, angegeben werden. Mehr als fünf Messungen sind jedoch nicht empfohlen, da diese das COHb signifikant erhöhen (11,31).

**Tabelle 3** ATS/ERS Reproduzierbarkeitskriterien für die DLCO

**Reproduzierbarkeitskriterien (nach ATS/ERS)**

1. Messergebnisse liegen innerhalb 10% vom höchsten gemessenen DLCO Wert
2. Abweichung maximal  $\pm 3 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}^{-1}$  oder  $\pm 1 \text{ mmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{kPa}^{-1}$

**Tabelle 4** ATS/ERS Kriterien für eine akzeptable DLCO Messung

**Kriterien einer Akzeptablen DLCO Messung (nach ATS/ERS)**

Einwandfreies, kontrolliertes und kalibriertes Equipment  
Einatmung und Ausatmung < 4 Sekunden, schnell und gleichmäßig  
Inspirationsvolumen ( $V_I$ ) sollte mindestens 85 % von der zuvor gemessenen Vitalkapazität (VC) betragen  
Dauer der Breath-Hold-Time 10 Sekunden ( $\pm 2$  Sekunden)  
Keine Valsalva- oder Müller Manöver während der BHT  
Adäquates Washout- und Probenvolumen

Für die optimale und zuverlässige Interpretation der DLCO Ergebnisse benötigt der Arzt ausreichende Informationen. Die ATS/ERS empfiehlt folgende Parameter stets im DLCO Report anzugeben: DLCO, DLCO Sollwert, DLCO %Soll, KCO, KCO Sollwert, KCO %Soll. Außerdem ist  $V_A$  und der  $V_A$  Sollwert, sowie  $V_I$  und der Quotient aus  $V_I/VC$  anzugeben. Sollten Anpassungen und Korrekturen (z.B DLCO<sub>C</sub>) notwendig gewesen sein, sind diese ebenfalls zu notieren. Besonders wichtig ist auch die Angabe jeglicher Auffälligkeiten und Störfaktoren, wie zum Beispiel eine Raucheranamnese oder eine Sauerstofftherapie (4–6,11,12,37,38,46).

---

### 1.3.2 Sollwerte und Korrekturformeln

#### Sollwerte

Die Diffusionskapazität ist bei Männern üblicherweise größer als bei Frauen und korreliert mit Körpergröße und dem Alter. Dabei ist die VA Komponente der DLCO maßgeblich von der Körpergröße und die  $k_{CO}$  Komponente vorwiegend vom Alter abhängig (5,6,9).

Allgemeine Empfehlungen für Sollwerte gibt es derzeit nicht. Je nach Lungenfunktionslabor werden unterschiedliche Sollwerte verwendet. Aktuelle Empfehlung ist, dass Labore die für sie passenden Sollwerte anhand ihres Patientenkollektivs und ihrer Protokolle selbst bestimmen. Die den Sollwerten zugrundeliegende Population sollte der Patientengruppe weitestgehend ähneln (Rasse, Altersgruppe, Umwelteinflüsse, Anthropometrie). Wenn möglich sollten auch die Testbedingungen (Geräte und Protokolle), denen der Referenz entsprechen: „*Optimally, it would require individual laboratories to measure DLCO in a sample of healthy subjects and compare the results with several reference equations.*“ (40)

In Europa werden vorwiegend die von der ERS publizierte EKG-Sollwerte verwendet. Für die DLCO sind dies die Sollwerte nach Cotes et al. (1993). Diese geben den mittleren Sollwert in den SI Einheiten ( $\text{mmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{kPa}^{-1}$ ) an (6,41–44,76):

$$DLCO_{SOLL, \text{Männer}} = 0.1111 \times \text{Größe (cm)} - 0.066 \times \text{Alter (Jahre)} - 6.03 \quad \text{SD} \pm 1.13$$

$$DLCO_{SOLL, \text{Frauen}} = 0.0818 \times \text{Größe (cm)} - 0.049 \times \text{Alter (Jahre)} - 2.74 \quad \text{SD} \pm 1.98$$

Für den Transferkoeffizienten KCO bzw. DLCO/VA berechnet sich der Sollwert nach den aktuellsten Empfehlungen aus dem Quotienten des DLCO Sollwerts und dem Sollwert der totalen Lungenkapazität (TLC) (5,7):

$$DLCO/VA_{SOLL, \text{Männer}} = \frac{DLCO_{SOLL, \text{Männer}}}{TLC_{SOLL, \text{Männer}}}$$

$$DLCO/VA_{SOLL, \text{Frauen}} = \frac{DLCO_{SOLL, \text{Frauen}}}{TLC_{SOLL, \text{Frauen}}}$$

---

Für die TLC werden häufig die Sollwerte nach Quanjer et al. (1983) benutzt (42,56):

$$TLC_{SOLL, \text{ M\u00e4nner}} = 0.0799 \times \text{Gr\u00f6\u00dfe (cm)} - 7.08 \quad \text{SD} \pm 1.15$$

$$TLC_{SOLL, \text{ Frauen}} = 0.0660 \times \text{Gr\u00f6\u00dfe (cm)} - 5.79 \quad \text{SD} \pm 0.98$$

Der Sollwert f\u00fcr das alveol\u00e4re Volumen (VA) ergibt sich aus der bodyplethysmographisch gemessenen totalen Lungenkapazit\u00e4t (TLC) abz\u00fcglich des individuellen Totraumvolumens des Patienten (VD) (5,7,11):

$$VA_{SOLL} = TLC - V_D$$

Das Totraumvolumen kann nach folgender Formel berechnet werden (7,11):

$$V_D = 24 \times \frac{\text{Gr\u00f6\u00dfe (cm)}^2}{4545}$$

VA sollte bei jedem Patienten mindestens  $91 \pm 8 \%$  (1.645 SRs) der TLC betragen, oder in absoluten Zahlen, nicht mehr als 0.6 Liter kleiner sein als die TLC (5,10,37).

### „Normal“ vs. „Abnormal“

Nach der Bestimmung der Sollwerte ist auch die Definition eines abnormalen Messwerts f\u00fcr die Auswertung und Interpretation von entscheidender Bedeutung. In Lungenfunktionslaboratorien werden h\u00e4ufig neben den einzelnen Messergebnissen und den dazugeh\u00f6rigen Sollwerten auch die erreichten Werte in Prozent vom Sollwert (%Soll) angegeben, wobei ein Wert  $< 80 \%$  meist als pathologisch gilt (6,45,77), so auch am LKH Univ. Klinikum Graz.

Seit einigen Jahren wird dies von einigen Autoren jedoch abgelehnt und als fehlerhaft betrachtet: „*Thus, a single % pred value is never correct for all subjects in determining whether a subject is abnormal*“ (1). Dadurch kommt es h\u00e4ufig zu signifikanten Fehleinsch\u00e4tzungen der Messwerte: „*The practice of using 80% predicted as a fixed value for the lower limit of normal may be acceptable in children, but can lead to important errors when interpreting lung function in adults.*“ (40). Das Problem ist, dass der %Soll Wert kein R\u00fcckschluss auf die Wahrscheinlichkeit eines pathologischen Messwerts gibt: „*% pred quantifies the abnormality but does not give the probability that the result is normal*“ (37).

Aktueller Konsens ist, dass ein Wert dann als „normal“ gilt, wenn er innerhalb des 90 % Konfidenzintervalls um den zu erwartenden Mittelwert liegt. Sollwerte stammen meist aus großen Studien mit gesunden, nicht rauchenden Probanden. Hier liegt oft eine Normalverteilung der Ergebnisse vor. Die 5. Perzentile gilt als die untere Grenze der Norm („lower limit of normal“; LLN), Werte darunter gelten als „pathologisch“. Der Vorteil dieser Definition ist, dass sie die Wahrscheinlichkeit eines pathologischen Wertes besser widerspiegelt als der %Soll Wert: *„SRs express quantity and probability, and have scientific validity.“* (37). Nach dieser Definition haben nur 5 % der „gesunden“ Bevölkerung Messwerte unterhalb des LLN, die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit 5 % also relativ klein. Der LLN errechnet sich durch Subtraktion der 1,645 fachen residualen Standardabweichung (RSD) vom errechneten Sollwert. (1,37,40,46,47,78,79)

Dennoch hat die Angabe der %Soll Werte ihre Berechtigung, da sie die Quantität einer Störung gut erfasst und so Schweregradeinteilungen und Verlaufskontrollen ermöglicht (1,37,49,77): *„The % pred is still a useful number as it has an intuitive quantifiable feel.“* (37). Außerdem entsprechen die %Soll Werte häufig der unteren bzw. der oberen Grenze: *„120% and 80% of the predicted normal value are approximately equal to  $\pm 1.645$  SRs.“* (37).

Im Lungenfunktionsreport sollten daher stets die %Soll Werte, als auch der LLN notiert werden: *„Taken together with the percent of predicted values the two figures can help to indicate the severity of abnormality without falling into the trap of the reference equations producing false positives, particularly in elderly patients.“* (77)

Für die Klassifikation der Schweregrade einer Diffusionsstörung finden sich in der Literatur noch immer keine einheitlichen Definitionen: *„The number of categories and the exact cut-off points are arbitrary.“* (40) Von der ATS/ERS wird die in Tabelle 5 dargestellte Einteilung empfohlen (34,40,47).

**Tabelle 5** DLCO Schweregrade nach ATS/ERS

Schweregradeinteilung der Diffusionsstörung nach der ATS/ERS	
<b>Schweregrad</b>	<b>DLCO</b>
Milde Diffusionsstörung	> 60 % und < LLN
Moderate Diffusionsstörung	60 % - 40 %
Schwere Diffusionsstörung	< 40 %

*LLN = Lower Limit of Normal: Mean-1.64xRSD ; % pred. = percent predicted*

---

## Korrekturformeln

DLCO Korrekturen sollten stets vor der Interpretation durchgeführt und immer im Report dokumentiert werden. Eine Reihe von Einflussfaktoren bestimmt die DLCO. Nach den aktuellen Empfehlungen der ATS / ERS von 2005 sollten Korrekturen zumindest immer bei abnormalen Hämoglobin-, Carboxyhämoglobin- und PAO<sub>2</sub> Werten erfolgen. Anpassungen für ein zu geringes VA werden noch nicht standardmäßig durchgeführt (11).

Der „normale“ Hämoglobinwert bei erwachsenen Männern und Jugendlichen liegt bei über 14.6 g/dl. Frauen und Kinder haben ein niedrigeres Hb, hier sind Werte über 13.4 g/dl normal. Findet sich bei Patienten ein Hb unterhalb dieser Werte, so sollte eine Korrektur durchgeführt werden (6,11,23,26,39). Das Hb-korrigierte DLCO (DLCO<sub>C</sub>) kann beispielsweise nach der Formel von Cotes et al. (1983) berechnet werden (6,11):

$$DLCO_{C \text{ Männer}} = DLCO \times \frac{Hb + 10.22}{Hb \times 1.7}$$

$$DLCO_{C \text{ Frauen}} = DLCO \times \frac{Hb + 9.38}{Hb \times 1.7}$$

Das Hämoglobin korrigierte KCO (KCO<sub>C</sub>) ergibt sich folglich durch Division des korrigierten DLCO<sub>C</sub> mit dem alveolären Volumen (VA) (5,7):

$$KCO_{C} = \frac{DLCO_{C}}{V_A}$$

Korrekturen für CO sind nicht standardmäßig notwendig, da Sollwerte ein COHb < 2 % berücksichtigen. Bei Verdacht auf erhöhte CO Werte, z.B. bei Rauchern, wird eine Korrektur jedoch empfohlen (6,11–14,68). Die alveoläre CO Konzentration kann vor der DLCO Messung in der Ausatemluft gemessen werden oder anhand des COHb abgeschätzt werden und anschließend von der FACO<sub>0</sub> und FACO<sub>t</sub> subtrahiert werden. Diese Methode ist allerdings begrenzt anwendbar, da sie den „Anämie-Effekt“ vernachlässigt. Folgende Formel wurde daher von der ATS / ERS publiziert und reduziert das DLCO um 1% für jedes Prozent über einem COHb von 2% (11).

$$DLCO \text{ HbCO corr.} = DLCO \times (102 \% - COHb \%)$$

Auch die Anpassung der DLCO an ein unter Umständen unphysiologisches PAO<sub>2</sub> wird von der ATS / ERS empfohlen. Dabei kann eine Änderung des PAO<sub>2</sub> um 1 mmHg das DLCO um knapp 0,35 % verändern (5,13,80,81). Die DLCO bei Patienten unter Sauerstofftherapie kann unter normalen Bedingungen auf Meereshöhe mithilfe folgender Formel korrigiert werden (11) :

$$DLCO_{PAO_2 \text{ corr.}} = \frac{DLCO}{1 + 0.0035 \times (PAO_2 - 100)}$$

Das alveoläre Volumen hat ebenfalls einen großen Effekt auf die DLCO und KCO (siehe „Einflussfaktoren“). Besonders die Korrektur des KCO ist hier von Interesse, da der mit einer VA Reduktion einhergehende KCO Anstieg zu Verwirrung führen kann: „Basically, these “corrections” return a high KCO in extrapulmonary restriction to values in the 90–100% predicted range, and in interstitial lung disease and sarcoidosis they adjust the KCO down from 75–105% predicted to 50–75% predicted, more in line with the uncorrected DLCO. The authors argue that “normal” values for DLCO/VA (unadjusted) in interstitial lung disease give the clinician a “false” impression that the gas-exchanging part of the lung is healthy.” (10). Die routinemäßige Korrektur dieser beiden Parameter wird jedoch noch nicht durchgeführt und empfohlen (11).

Das Problem bei der Korrektur des DLCO und KCO für VA liegt darin, dass die Veränderungen im DLCO bzw. KCO nicht nur durch das reduzierte VA entstehen, sondern sich auch je nach Ursache der Volumenreduktion unterscheiden. Deshalb sollte die Ursache einer Volumenreduktion bei der Korrektur stets bedacht werden (10). Für die Korrektur kann beispielsweise die Formeln nach Johnson (2000) verwendet werden (16):

$$DLCO_{VA \text{ corr}} = DLCO \times \frac{1}{0.58 + (0.42 \times \frac{VA}{VA_{Soll}})}$$

$$KCO_{VA \text{ corr}} = KCO \times \frac{1}{0.42 + (\frac{0.58}{VA / VA_{Soll}})}$$

---

### 1.3.3 Interpretation

Die Lungenfunktionsdiagnostik stellt alleine keine klinischen Diagnosen. Sie beschreibt und objektiviert Lungenfunktionsstörungen und ist damit ein Baustein auf dem Weg zur eigentlichen Diagnose (1,3,37). „*By themselves, they do not provide specific diagnosis but in many situations they can meaningfully inform the clinician of the patterns and extent of the pulmonary process.*“ (3). Die wichtigsten Aufgaben der Lungenfunktion sind die Objektivierung einer eventuell vorliegenden Störung (Schweregrad), sowie die Beurteilung von Verlauf oder Effektivität einer medikamentösen Therapie. Häufig erlaubt sie auch Rückschlüsse auf die Prognose (3,37,78). Besonders wichtig ist das Verständnis und die korrekte Interpretation der vorliegenden Daten. Ein alleiniges Sammeln von Daten ist ohne Aussage und damit irrelevant (1).

An erster Stelle einer Interpretation steht immer die Überprüfung der Testqualität hinsichtlich Akzeptabilität und Reproduzierbarkeit (siehe „[Durchführung](#)“). Hier sollten die Richtlinien der ATS/ERS immer eingehalten werden. Nur dann sind Aussagekräftige und vergleichbare Ergebnisse zu erwarten. Nicht ordnungsgemäß durchgeführte Untersuchungen können trotzdem klinisch wertvolle Informationen enthalten. Die Fehler müssen jedoch auf jeden Fall dokumentiert sein und bei der Interpretation berücksichtigt werden (1,11,12,15,31,37,40,46).

Die eigentliche Interpretation besteht aus dem Vergleich der Messwerte mit den Referenzwerten und mit den Konstellationen der Messwerte bei bekannten pathologischen Lungenfunktionsmustern. Dabei ist die alleinige Verwendung von Werten ein häufiger Fehler in der Praxis: „*relying only on numerical results for clinical decision making is a common mistake*“ (40). Für die Interpretation der DLCO sollten neben dem eigentlichen DLCO Wert auch die beiden in diesem Wert enthaltenden Komponenten KCO und VA separat betrachtet werden. Je nach Pathologie kommt es auf die Konstellation dieser drei Parameter an. Dabei kann ein vermindertes DLCO durch verschiedenen Kombinationen von KCO und VA entstehen. (10,12,37,39)

Allerdings steht sowohl die Wertigkeit des KCO als auch diese Interpretationsstrategie vereinzelt in Kritik: „*The schema of Hughes and Pride is of Byzantine complexity and is based on an index carbon monoxide transfer coefficient that is arithmetically flawed.*“ (35)

---

## DLCO Veränderungen

Wie bereits erwähnt, können Veränderungen des DLCO Werts mit verschiedenen Konstellationen der beiden Parameter KCO und VA einhergehen. Ein niedriges DLCO resultiert dabei entweder aus einem erniedrigten KCO und/oder einem erniedrigten VA. Bei Verminderung des KCO ist die DLCO auch vermindert, da VA selten den erwarteten Sollwert übersteigt und zu „hoch“ ist. Auf der anderen Seite kann jedoch ein normales oder erhöhtes KCO, je nach VA, mit einem erhöhten, verminderten oder auch normalen DLCO einhergehen (5,10,37–39). DLCO/VA und VA sollten daher zusammen mit DLCO als die primären Messwerte der Diffusionsmessung betrachtet werden (5,11,12). „Therefore, inspection of the components of TLCO (KCO and VA) is essential if a reasonable interpretation of the TLCO test is to be made“ (5)

## KCO Veränderungen

Die Ursachen für eine Veränderung des KCO (DLCO/VA) können zahlreich sein. KCO repräsentiert, als Äquivalent zum Permeabilitätsfaktor ( $k_{CO}$ ), die „Effektivität“ der pulmonalen Gasaufnahme (5,10,12,39). Eine veränderte Gasaufnahme kann, entsprechend der Physiologie, aufgrund von Änderungen der Membranleitfähigkeit (DM) und/oder Änderungen der Blutkomponente ( $\theta \times V_{CAP}$ ) entstehen. Da der Größte Diffusionswiderstand in den Kapillaren liegt, sollen Veränderungen an den Lungenkapillaren (Verlust, Blutungen, etc.) eine größere Rolle spielen, als Veränderungen an der Alveolar-membran (Verdickung, Inflammation, etc.) (5,9–12,37–39).

Ein erhöhtes KCO kommt meist durch „physiologische“ oder messtechnische Faktoren zustande. Zwei Faktoren sind hier von besonderer Bedeutung: Das Lungenvolumen (VA) und das kapillare Blutvolumen ( $V_{CAP}$ ). Ein vermindertes Lungenvolumen (VA) bei sonst normaler Lunge führt zu einem deutlich erhöhten KCO. Bei VA/TLC Werten von 50 % kann das KCO auf bis zu 150 %Soll ansteigen (Siehe Einflussfaktoren) (5,62). Klinisch relevante Ursachen für eine Restriktionsstörung mit verminderter TLC, bei sonst gesunder Lunge sind beispielsweise neuromuskuläre Erkrankungen, sowie Affektionen der Pleura und der Thoraxwand (11,12,37,39,40,47,62). Zusätzliche parenchymatöse Lungenschäden mit Diffusionseinschränkung wie beispielsweise bei interstitiellen Lungenprozessen (DPLD) wirken dem KCO Anstieg entgegen und können eine „normale“ Diffusion vortäuschen: „normal values for DLCO/VA in interstitial lung disease give the clinician a “false” impression that the gas-exchanging part of the lung is “healthy.” (10)

---

Bei obstruktiven Lungenerkrankungen kommt es durch die inhomogene Belüftung zu messtechnischen Fehlern, resultierend in einem fälschlicherweise viel zu kleinen VA. Auch hier kann das KCO je nach Ursache normal oder irreführend hoch sein (10,13).

Wie bereits zuvor erwähnt, können auch Situationen mit erhöhtem pulmonalen Blutvolumen die Gasaufnahme und damit den Transferkoeffizienten erhöhen. Beispiele sind ein erhöhter pulmonaler Venendruck bei Mitralklappenstenose (MST) oder bei Herzinsuffizienz (HI). Auch körperliche Anstrengung führt durch Steigerung des HZV zu einer Erhöhung der Gasaufnahme. Nach Pneumonektomie kommt es zu einer verstärkten Durchblutung der verbliebenen „gesunden“ Lungenareale, was ebenfalls zum KCO Anstieg führen kann. Bei Asthmatikern kann es durch Verbesserung der Durchblutung ebenfalls zu einem Anstieg des KCO kommen. Ein Überblick gibt Tabelle 6. (5,10–12,16,34,39,40,82)

**Tabelle 6** Ursache eines erhöhten KCO

---

**Gründe für ein erhöhtes DLCO/VA (nach Hughes & Pride 2001)**

**Konditionen mit vermindertem Lungenvolumen (VA) ohne Parenchymschaden**

Pleuraerkrankungen  
Neuromuskuläre Erkrankungen  
Thoraxdeformitäten (Skoliose, etc)  
Schlechte Mitarbeit

**Konditionen mit erhöhtem kapillären Blutvolumen ( $V_{CAP}$ )**

Aktive Lungenblutungen (z.B bei Good-Pasture-Syndrom, SLE, Wegener Granulomatose)  
Idiopathische Häm siderose  
Asthma  
Mitralklappenstenose (MST)  
Herzinsuffizienz  
Vorhofseptumdefekt (ASD)  
Polycythämie  
Pneumonektomie  
Lokale Destruktion/ Infiltrate

---

Auf der anderen Seite können zahlreiche Faktoren die pulmonale Gasaufnahme stören und so zu einem niedrigen KCO führen. Besonders ausgeprägt ist dies bei Verlust von alveolärer und kapillärer Austauschfläche mit Reduktion von DM als auch von  $V_{CAP}$ . Klinisch relevante Beispiele sind Lungenemphysem, diffuse Lungenparenchymerkrankungen (DPLD) wie interstitielle Pneumonien oder Lungenfibrosen. Vaskulitiden wie das Churg-Strauss-Syndrom können die Lungenkapillaren schädigen und reduzieren das KCO. Auch Anämie, Hepatopulmonales Syndrom und intrapulmonale Shunts können das zur Verfügung stehende Blutvolumen bzw. Hämoglobin reduzieren und so die Gasaufnahme einschränken (3,5,6,9–13,34,37,38,40,44,46,62). Weitere Beispiele gibt Tabelle 7.

---

**Tabelle 7** Ursache eines verminderten KCO

**Gründe für ein vermindertes DLCO/VA nach Hughes & Pride 2001**

**Diffuse Membran und Kapillarschäden**

Lungenfibrose, Asbestose, Bleomycin-Therapie  
Connective Tissue Disease (CTD) und Autoimmunerkrankungen  
Sarkoidose

**Obstruktive Lungenerkrankungen**

Emphysem  
Bronchiolitis  
Churg-Strauss

**Erniedrigtes  $V_{CAP}$  oder  $\theta$**

Anämie  
Pulmonalarterienembolie  
CO Intoxikation

**Intrapulmonale Shunts**

Pulmonale arteriovenöse Malformationen (PAVMs)  
Hepatopulmonales Syndrom (HPS)

---

## VA Veränderungen

VA ist selten größer als die TLC. Folglich ist es meist normal oder erniedrigt. Bei einer restriktiven Ventilationsstörung ist VA und TLC meist gleichermaßen vermindert und der Quotient VA/TLC demnach unverändert. Hier ist zu unterscheiden, ob und in welchem Ausmaß das restliche Lungenparenchym intakt oder geschädigt ist. So wird oft zwischen einer inkompletten Lungenexpansion bei sonst normaler Lunge (neuromuskuläre Erkrankungen, Thoraxdeformitäten und Pleuraerkrankungen), einer lokalen Destruktion bzw. Verlust von Alveolen bei sonst gesunder Lunge (Pneumonektomie, Atelektasen, ...) und diffusen Alveolar- und Lungenschäden (Lungenfibrose, Lungenödem, etc.) unterschieden. Im Gegensatz dazu führen obstruktive Ventilationsstörungen aufgrund der inkompletten Gasverteilung zu einem verminderten VA bei gleichzeitig normaler oder sogar erhöhter TLC. Der VA/TLC Quotienten ist dementsprechend auch verändert. Dies kann beispielsweise bei COPD oder Asthma der Fall sein (5,10,16,36,38,39,83–86). Siehe auch Tabelle 8.

**Tabelle 8** Ursachen eines verminderten VA

**Gründe für ein vermindertes VA nach Hughes & Pride 2001**

**Restriktive Ventilationsstörungen**

Inkomplette Expansion trotz gesunder Lunge (Neuromuskuläre Schwäche, ...)  
Verlust lokaler alveolärer Einheiten (Resektion, Lokale Infiltrate)  
Diffuser alveolärer Schaden (Lungenödem, Fibrose, ...)

**Obstruktive Ventilationsstörungen**

COPD  
Emphysem  
Asthma

---

---

### 1.3.4 Klinische Situationen mit DLCO Veränderung

Für die klinische Praxis können die häufigsten Störungen mit Einfluss auf die Diffusionskapazität anhand ihrer Pathophysiologie in eine überschaubare Zahl an „pathologischen“ DLCO Mustern eingeteilt werden (5,12,37,39), vergleiche auch Tabelle 9.

1. Unvollständige Lungenexpansion: Die Ursache liegt extrapulmonal und das Lungenparenchym sowie der Gasaustausch sind intakt. Hier kommt es gleichermaßen zu einem verminderten VA und TLC, bei gleichbleibendem VA/TLC Quotienten. Das KCO ist deutlich erhöht und es resultiert nur ein unwesentlich reduziertes DLCO (12,39). Mögliche Ursachen sind neuromuskuläre Erkrankungen (87,88), Adipositas (89), Thoraxdeformitäten (Kyphoskoliose) (90), Pleuraerkrankungen (91) oder schlechte Mitarbeit (16).

2. Lokale Lungenveränderungen: Kennzeichnend für diese Gruppe ist eine restriktive Ventilationsstörung, mit zusätzlich diskreten Veränderungen des Lungenparenchyms. Es resultiert ein niedriges VA, doch durch die Diffusionsstörung ist das KCO nicht wesentlich erhöht, sondern normal oder nur maximal leicht erhöht. Die DLCO ist stärker reduziert als bei extrapulmonaler Restriktionsstörung (4,12,37,40). Beispiele sind Lungenresektionen (4,92), lokale Infiltrate bei Sarkoidose (93), lokale Destruktionen bei Tuberkulose oder Bronchiektasien (12,39), Atelektasen oder Pneumothorax (10,38).

3. Diffuser Verlust alveolärer Einheiten: Ein Großteil des Lungenparenchym ist betroffen und geschädigt, wodurch die Gasaufnahme deutlich reduziert ist. Es kommt zur Reduktion aller Parameter (DLCO, DLCO/VA, VA) (5,10,12). Beispiele für diese Kategorie sind diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen, wie Lungenfibrosen oder interstitielle Pneumonien (38,86,94,95).

4. Obstruktive Lungenerkrankungen: Aufgrund der inkompletten Gasverteilung kommt es bei obstruktiven Erkrankungen zu einem falsch niedrig berechneten VA und damit zu einer Unterschätzung der eigentlichen vorhandenen TLC. Die CO Aufnahme, also das KCO, variiert je nach der zur Grunde liegender Krankheit. Kommt es zur Zerstörung der Austauschfläche, wie beim Emphysem, verhindert dies einen KCO Anstieg. Asthmatiker beispielsweise zeigen jedoch häufig ein erhöhtes KCO. Der Netto-Effekt auf die DLCO ist also variabel (10–12,37,38,40).

5. Pulmonale Gefäßstörungen und Hämoglobinstörungen: Diese Gruppe von Störungen reduziert die Diffusionsleitfähigkeit des Blutes ( $\theta \times V_{CAP}$ ) in unterschiedlicher Weise und Ausmaß, ohne dabei das Lungenvolumen ( $V_A$ ) zu beeinflussen. Sie führen so zu einer Reduktion der CO Aufnahme und damit zu einer Reduktion der beiden Parameter KCO und DLCO (5,11,34,37,39). Ein Beispiel für eine Störung der pulmonalen Gefäßintegrität ist die pulmonale Hypertonie (96–99). Aber auch Vaskulitiden und Thrombembolien (PAE) können Ursachen sein (11,12,34,39). Des Weiteren können auch Leberzirrhosen mit hepatopulmonalem Syndrom (HPS) das pulmonale Blutvolumen reduzieren und damit die Gasaufnahme einschränken (18–21). Störungen des Hämoglobins mit Reduktion von  $\theta$  reduzieren ebenfalls die DLCO. Hier können verschiedene Formen der Anämie (22–24,66), CO Intoxikationen (68,69) oder auch eine Sauerstofftherapie (11,14,80,81) Ursache sein.

6. Vermehrtes pulmonales Blutvolumen: Die hier aufgeführten Erkrankungen und Situationen erhöhen entweder das kapillare Blutvolumen ( $V_{CAP}$ ) oder erhöhen die Hämoglobinkonzentration und somit die Anzahl der zur Verfügung stehenden „Bindungspartner“ ( $\theta$ ). Das Lungenvolumen ( $V_A$ ) sollte auch hier in der Regel normal sein. KCO und DLCO sind dementsprechend erhöht (5,10,12,13,39). Körperliche Anstrengung vor der Untersuchung kann durch Steigerung des HZV die DLCO erhöhen, siehe auch Einflussfaktoren (100). Weiter Ursachen können pulmonale Links-Rechts-Shunts bei ASD sein (101), sowie Polyzythämie (24,26) oder Lungenblutungen im Rahmen eines Good-Pasture-Syndroms, eines SLE, einer Häm siderose oder auch einer Vaskulitis (10,11,102). Im Gegensatz zu den anderen Erkrankungen, kann es bei der Lungenblutung zu einer restriktiven Ventilationsstörung mit verringertem  $V_A$  kommen und ist in Tabelle 9 deshalb separat aufgelistet. Auch bei Asthmatikern findet sich häufig ein erhöhtes KCO, vermutlich aufgrund einer verbesserten Durchblutungssituation (103).

**Tabelle 9** Klassische pathologische DLCO Muster

Pathophysiologische Muster in der Diffusionsmessung (modifiziert nach Fitting 2004)			
Pathologie	$V_A$	KCO	DLCO
1. Inkomplette Expansion	↓↓↓	↑↑	↓
2. Lokale Lungenzerstörung	↓↓↓	↑	↓↓
3. Diffuse Lungenaffektion	↓↓	↓	↓↓↓
4. Obstruktion	↓		
5. Pulmonale Gefäß- /Hb-Störungen	normal	↓↓	↓↓
6. Hoher Blutfluss	normal	↑	↑
6. Alveoläre Blutung	↓	↑↑↑	↑↑

---

## 2 Methoden

---

### 2.1 Patientenkollektiv

Ziel des ersten Teils dieser Studie war die deskriptive Statistik der DLCO Ergebnisse bei pneumologischen Patienten. Untersucht wurden Patienten, die im Zeitraum zwischen 2005 und 2010 am LKH Univ.-Klinikum Graz eine Lungenfunktionsuntersuchungen erhielten. Wichtigstes Einschlusskriterium war das Vorhandensein aller drei Lungenfunktionsuntersuchungen (Spirometrie, Bodyplethysmographie und DLCO Messung) am gleichen Datum. Außerdem wurden nur Patienten eingeschlossen, welche im Arztbrief eine eindeutige Diagnose stehen hatten. Patienten ohne Diagnose oder mit „Verdacht auf ...“ wurden nicht berücksichtigt. Zahlreiche Patienten hatten in diesem Zeitraum mehrere Untersuchungen. Um eine Selektion der „besten“ bzw. „schlechtesten“ Lungenfunktionstests zu vermeiden, handelte es sich bei den hier untersuchten Messungen immer um die jeweils erstmalige Messung des Patienten an der Klinik, beziehungsweise im Zeitraum seit 2005. Von insgesamt 1039 recherchierten Patienten, hatten 463 Patienten nur eine Erkrankung aus dem Bereich der Pneumologie. Patienten mit mehreren Lungenerkrankungen oder zusätzlichen kardiopulmonalen Erkrankungen mit Einfluss auf die DLCO wurden ausgeschlossen (siehe S. 44). Tabelle 10 zeigt die Diagnosen der Patienten.

**Tabelle 10** Diagnosen der untersuchten Patienten

Diagnose	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Kombinierte kardiopulmonale Erkrankungen	179	17,2
Mehrere Lungenerkrankungen	202	19,4
Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS)	105	10,1
Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)	72	6,9
Sarkoidose	63	6,1
Pulmonale Hypertonie (PH)	57	5,5
Asthma bronchiale	54	5,2
Entzündliche Erkrankungen (Bronchitis, Pneumonie, ...)	49	4,7
Interstitielle Lungenerkrankungen (DPLD)	28	2,7
Pulmonalarterielle Lungenembolie (PAE)	21	2,0
Lungenkarzinom (CA)	14	1,3
Tuberkulose (Tbc)	3	0,3
Thorax- /Pleuraerkrankungen	3	0,3
Systemische Sklerodermie (SSC)	39	3,8
CREST-Syndrom	21	2,0
Systemischer Lupus Erythematodes (SLE)	17	1,6
Chronische Polyarthrits (cP)	8	0,8
Sjögren-Syndrom (SS)	4	0,4
Mehrere rheumatische Erkrankungen	4	0,4
Mehrere kardiale Erkrankungen	37	3,6
Koronare Herzkrankheit (KHK)	31	3,0
Vitium cordis	14	1,3
Herzrhythmusstörungen (HRST)	7	0,7
Kardiomyopathie (CMP)	5	0,5
Herzinsuffizienz (CHF)	2	0,2
<b>Gesamt</b>	<b>1039</b>	<b>100</b>

Auch für die Untersuchung der Spiroergometriemessungen, war das Vorhandensein eines vollständigen Datensatzes, bestehend aus DLCO Messung, Spirometrie und Bodyplethysmographie ein wichtiges Einschlusskriterium. Insgesamt konnten 386 Spiroergometriemessungen aus der Datenbank extrahiert werden. Diese wurden jedoch in unterschiedlichem Abstand zur DLCO Messung durchgeführt. Ein weiteres Einschlusskriterium war deshalb ein Abstand von weniger als 180 Tagen zwischen beiden Untersuchungen (97). Auch hier wurden die Diagnosen aus den Arztbriefen der Patienten entnommen. Die genannten Anforderungen erfüllten insgesamt 204 Patienten (Tabelle 11).

Bei den Spiroergometrieuntersuchungen handelte es sich vorwiegend um Patienten, die zur Evaluierung einer bestehenden systemischen Sklerodermie (SSC) oder zur Abklärung einer Belastungsdyspnoe am LKH Univ. Klinikum untersucht worden sind.

**Tabelle 11** Tage zwischen Spiroergometrie und DLCO Messung

Differenz	Anzahl der Messungen
± 0 Tage	110
± 14 Tage	120
± 30 Tage	145
± 60 Tage	163
± 120 Tage	196
± 180 Tage	204
<b>Alle Messungen</b>	<b>386</b>

Für die Untersuchung der DLCO Messungen bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie (PH) wurden die RHK-Daten von insgesamt 216 PH Patienten aus der Datenbank exportiert. Voraussetzung für die weitere Untersuchung war eine vorhandene Diffusionsmessung mit einem Abstand von weniger als 180 Tagen zum RHK (97). Patienten mit normalem mPAP < 25 mmHg und fehlenden mPAP Werten wurden ausgeschlossen. Hier erfüllten insgesamt 98 Patienten dieses Kriterium und wurden nachfolgend analysiert. Für einige dieser Patienten konnten aus der Datenbank Diagnose, Sterbedatum und Todesursache gefunden werden. Das Fehlen dieser Daten war jedoch kein Ausschlusskriterium.

## **2.2 Datenerfassung**

Die Lungenfunktionsdaten entstammen den Datenbanken der Messgeräte und wurden als Excel-Tabelle exportiert. Die Zusammenführung der Daten erfolgte „manuell“ in Microsoft Excel 2011. Zusätzlich wurden die elektronisch archivierten Arztbriefe aus dem am LKH Univ.- Klinikum Graz verwendeten Krankenhausinformationssystem „MEDOCS“ gesichtet und die Diagnosen sowie wichtige anamnestiche Daten erfasst.

---

## 2.3 Erhobene und errechnete Parameter

### 2.3.1 Anthropometrische Daten

Bei jedem Patienten wurde das Geschlecht, das Geburtsdatum und das Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung erfasst. Zusätzlich wurden auch das Körpergewicht in kg und die Körpergröße in cm erhoben. Aus dem Körpergewicht und der Körpergröße wurde für jeden Patienten der individuelle Body-Mass-Index (BMI) nach der allgemein bekannten Formel ( $BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$ ) errechnet. Der BMI wurde entsprechend der WHO Empfehlungen von 2008 klassifiziert (Tabelle 12).

Tabelle 12 BMI Klassifikation nach WHO 2008

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Kategorie
< 18.5	Untergewicht
18.5 – 24.9	Normalgewicht
25 - 29.9	Prä-Adipositas
30 - 34.9	Adipositas I°
35 – 39.9	Adipositas II°
≥ 40	Adipositas III°

Die Körperoberfläche (KOF) bzw. Body-Surface-Area (BSA) in der Einheit m<sup>2</sup> wurde nach der Formel von DuBois berechnet (56):

$$KOF = 0.20247 \times \text{Größe (m)}^{0,725} \times \text{Gewicht (kg)}^{0,425}$$

### 2.3.2 DLCO Parameter

Für die Auswertung und Interpretation der DLCO Messungen wurden die standardmäßigen, in der Literatur empfohlenen Messwerte in SI-Einheiten erhoben (11). Die primären Parameter waren das DLCO (mmol x min<sup>-1</sup> x kPa<sup>-1</sup>), das KCO (mmol x min<sup>-1</sup> x kPa<sup>-1</sup> x L<sup>-1</sup>) und das alveoläre Volumen VA (Liter). Außerdem wurde auch das Hämoglobin (g/dl) bestimmt. Bei Männern mit Werten < 14.6 g/dl bzw. bei Frauen < 13.4 g/dl, wurde eine Korrektur mit Hilfe der Korrekturformel nach Cotes et al. (1983) durchgeführt (S. 28). Das Carboxyhämoglobin und die fraktionelle Sauerstoffkonzentration wurden nicht erfasst.

Die Sollwerte für DLCO und KCO wurden nach der Sollwertformel von Cotes et al. (1983) berechnet (S. 25). Der Sollwert für das alveoläre Volumen (VA) errechnete sich aus der

bodyplethysmographisch gemessenen totalen Lungenkapazität (TLC), abzüglich des für jeden Patienten individuell berechneten Totraumvolumens ( $V_D$ ), siehe such [S. 26](#).

Die Definition abnormaler Messwerte wird immer noch in vielen Laboren und Studien unterschiedlich gehandhabt. Aktuell wird für die Interpretation der Lungenfunktions-ergebnisse die Verwendung des LLN empfohlen ([1,37,40,46](#)). In der Vergangenheit wurde jedoch für die Interpretation und Diagnosestellung der Patienten am LKH Graz der %Soll herangezogen. Die häufig verwendeten Grenzen von 80 % bzw. 120 % entsprechen dabei annähernd der unteren und oberen Grenze des 90 % Konfidenzintervalls ([37](#)). Daher wurden in dieser Studie auch weiterhin der %Soll verwendet. Ein DLCO bzw. KCO < 80 %Soll wurde als „pathologisch“ definiert ([104](#)). Für die VA wurde hier ein Wert kleiner als 85 %Soll als pathologisch definiert (siehe Tabelle 13).

Der LLN wurde durch Subtraktion der 1.65 x RSD (bei Männer 1.13 bzw. 1.98 bei Frauen) vom individuellen Sollwert errechnet (siehe Seite 25).

**Tabelle 13** Auswertung der DLCO Parameter

Definition pathologischer Messwerte in der Diffusionsmessung			
Bedeutung	Definition	KCO	VA
Normal	80 – 120 % Soll	80 – 120 % Soll	85 – 120 % Soll
Erniedrigt	< 80 % Soll	< 80 % Soll	< 85 % Soll
Erhöht	> 120 % Soll	> 120 % Soll	> 120 % Soll

Die Qualität der Messung konnte aus den erhobenen Daten nicht festgestellt werden. Anmerkungen zur Testqualität waren nicht vorhanden. Als Merkmal eines guten Test galt ein inspiratorisches Volumen von mindestens 85 % der zuvor gemessenen VC ([11](#)).

Die Schweregradklassifikation einer eingeschränkten DLCO erfolgte entsprechend der ATS/ERS Empfehlungen. Aufgrund der hier für einen „pathologischen“ Wert verwendeten % Soll Definition und einem Cut-off von 80 %Soll wurde bei einem DLCO zwischen 60-80 % Soll von einer milden Diffusionsstörung gesprochen (siehe Tabelle 14).

**Tabelle 14** Definition der DLCO Schweregrade

DLCO Schweregradeinteilung in dieser Studie (mod. nach ATS/ERS)	
Schweregrad	Definition
Keine Diffusionsstörung	DLCO > 80 %Soll
Milde Diffusionsstörung	60 %Soll < DLCO ≤ 80 %Soll
Moderate Diffusionsstörung	40 %Soll < DLCO ≤ 60 %Soll
Schwere Diffusionsstörung	DLCO ≤ 40 %Soll

---

### 2.3.3 Daten aus der Spirometrie und Bodyplethysmographie

Neben den Ergebnissen der DLCO Messung wurden auch die Messwerte der anderen LFTs erhoben, denn die Spirometrie gilt immer noch als eines der wichtigsten und aussagekräftigsten Instrumente in der Lungenfunktionsdiagnostik (1,2,46). Für die Auswertung waren folgende Parameter der Spirometrie wichtig: Forcierte Vitalkapazität (FVC), das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde ( $FEV_1$ ) und der Quotient aus diesen beiden Werten, der  $FEV_1/FVC$  oder auch „Tiffeneau-Index“ (3,37,40). Alle Messwerte waren präbronchodilatatorisch, Ergebnisse nach Bronchospasmyse konnten retrospektiv nicht erhoben werden. Ein weiterer wichtiger Parameter war auch die totale Lungkapazität (TLC), welche bodyplethysmographisch bestimmt wurde. Anhand dieser Parameter wurden entsprechend den aktuellen Empfehlungen und Lehrbüchern die folgenden pathologischen Ventilationsstörung definiert: „Obstruktiv“, „Restriktiv“ und „Gemischt“ (37,40,46,47), siehe auch Tabelle 15.

Bei Patienten mit Lungenkrankheiten kann bereits ein niedriges  $FEV_1/FVC$ , bei einem noch normalen  $FEV_1$ , ein Risikofaktor für Morbidität und Mortalität darstellen (40). Auch im Update der GOLD Kriterien von 2014 (49) ist ein erniedrigtes  $FEV_1/FVC$  der Standard zur Definition eines obstruktiven Ventilationsmusters. Eine alleinig eingeschränkte  $FEV_1$  ist keine zwingende Notwendigkeit, sie ist aber meist auch reduziert: „*Dabei ist in der Regel auch die absolute Einsekundenkapazität kleiner als der Normalwert.*“ (78)

Für die Definition einer restriktiven Ventilationsstörung ist die totale Lungkapazität (TLC) von entscheidender Bedeutung (37,40,78): „*The gold standard for restrictive lung disease is a  $TLC < LNN$ .*“ (37). Ein normales  $FEV_1/FVC$  wird häufig ebenfalls als Kriterium angeführt, stellt aber nur ein Hinweis auf eine restriktives Muster dar (78) und hat als alleiniger Parameter einige Schwächen: „*the pattern of a reduced VC and a normal or even slightly increased  $FEV_1/VC$  is often caused by submaximal inspiratory or expiratory efforts and/or patchy peripheral airflow obstruction.*“ (40)

Zusätzlich wird häufig auch eine „gemischte“ Ventilationsstörung unterschieden: „*A mixed ventilatory defect is characterised by the coexistence of obstruction and restriction, and is defined physiologically when both  $FEV_1/VC$  and TLC are below the 5th percentiles of their relevant predicted values.*“ (40)

**Tabelle 15** Auswertung der Lungenfunktion

LFT Auswertung	FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub> /FVC	TLC	DLCO
Normale Lungenfunktion	FEV <sub>1</sub> ≥ 80 %	FEV <sub>1</sub> /FVC ≥ 70 %	TLC ≥ 80 %	DLCO ≥ 80 %
Isolierte Diffusionsstörung	FEV <sub>1</sub> ≥ 80 %	FEV <sub>1</sub> /FVC ≥ 70 %	TLC ≥ 80 %	DLCO < 80 %
Isolierte obstruktive Ventilationsstörung		FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 %	TLC ≥ 80 %	DLCO ≥ 80 %
Isolierte restriktive Ventilationsstörung		FEV <sub>1</sub> /FVC ≥ 70 %	TLC < 80 %	DLCO ≥ 80 %
Isolierte gemischte Ventilationsstörung		FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 %	TLC < 80 %	DLCO ≥ 80 %
Obstruktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung		FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 %	TLC ≥ 80 %	DLCO < 80 %
Restriktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung		FEV <sub>1</sub> /FVC ≥ 70 %	TLC < 80 %	DLCO < 80 %
Gemischte Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung		FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 %	TLC < 80 %	DLCO < 80 %

„Ventilationsstörung“ = Keine Unterscheidung zwischen obstruktiv, restriktiv und gemischt

Wie auch bei der DLCO Messung zuvor, wurde hier bewusst auf die Verwendung des LLN verzichtet und der %Soll zur Definition abnormaler Messwerte herangezogen. Mehrere Gründe waren hier ausschlaggebend. Zum einen basieren die am Klinikum gestellten Diagnosen zum Großteil auf den %Soll Werten und zum anderen gibt der %Soll eine verständlicheren Wert für die Schwere einer Störung an: „*The % predicted is still a useful number as it has an intuitive quantifiable feel.*“ (37) Der %Soll ist, trotz der aktuellen Empfehlungen, weiterhin ein häufig verwendeter Standardwert in der klinischen Praxis und in einigen Studien. Nach den GOLD Kriterien gilt ein FEV<sub>1</sub>/FVC < 70% noch immer als Standard zur Diagnose einer Obstruktion (49).

Als untere Grenze des Normbereichs galt hier ein Messwert < 80 %Soll, als obere Grenze ein Wert >120 %Soll: „*120% and 80% of the predicted normal value are approximately equal to ±1.645 SRs.*“ (siehe oben). Ausnahme stellt der FEV<sub>1</sub>/FVC dar, hier galt ein der Wert < 70% als pathologisch (1,37,40,49,78). Die verwendeten Sollwerte entstammen den Empfehlungen der EKGs von 1993. Diese verwenden dabei bevorzugt die Formeln nach Quanjer et al. 1993 (42), siehe Tabelle 16.

**Tabelle 16** Verwendete Sollwerte für die Spirometrie und Bodyplethysmographie

Sollwertformeln nach Quanjer et al. 1993			
Parameter	Geschlecht	Sollwertformel	1,645 x RSD
FEV <sub>1</sub> (Liter)	Männer	(0.0430 x Höhe – (0.029 x Alter) – 2.49	± 0.84
	Frauen	(0.0395 x Höhe – (0.025 x Alter) – 2.60	± 0.62
FVC (Liter)	Männer	(0.0576 x Höhe) – (0.026 x Alter) – 4.34	± 1.0
	Frauen	(0.0443 x Höhe) – (0.026 x Alter) – 2.89	± 0.71
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	Männer	(– 0.18 x Höhe) + 87.21	± 11.76
	Frauen	(– 0.19 x Höhe) + 89.10	± 10.68
TLC (Liter)	Männer	(0.0799 x Höhe) – 7.08	± 1.15
	Frauen	(0.066 x Höhe) – 5.79	± 0.98
RV (Liter)	Männer	(0.0131 x Höhe) + (0.022 Alter) – 1.23	± 0,67
	Frauen	(0,0181 x Höhe) + (0.016 Alter) – 2.00	± 0,58
RV/TLC (%)	Männer	(0.39 x Alter) + 13.96	± 9.0
	Frauen	(0.34 x Alter) + 18.96	± 9.6

Höhe in cm, Alter in Jahre, RSD = Residuale Standardabweichung

### 2.3.4 Parameter der Spiroergometrie

In der Spiroergometrie wurden die arteriellen Blutgase ( $p_aO_2$  und  $p_aCO_2$ ) in Ruhe und bei maximaler körperlicher Belastung sowie drei und acht Minuten nach der Belastung erhoben. Aus den gemessenen Blutgaswerten wurde die Partialdruckveränderung als Differenz ( $\Delta p_aO_2$ ) zwischen dem Ruhe  $p_aO_2$  und dem  $p_aO_2$  bei maximaler Belastung (Peak  $p_aO_2$ ) errechnet. Außerdem konnte die alveolo-kapillare Sauerstoffpartialdruckdifferenz ( $AaDO_2$ ) anhand der gemessenen Blutgase abgeschätzt werden (siehe unten). Parameter wie die maximale  $O_2$  Aufnahme ( $V'O_2$ ) wurden retrospektiv nicht ermittelt. Einheitliche Definitionen, ab wann Partialdruckänderungen als pathologisch anzusehen sind, waren in der Literatur schwer zu finden. Für unsere Studie haben wir daher explorativ verschiedene willkürliche Cut-off Werte untersucht (Tabelle 17).

Viele Studien untersuchten in diesem Zusammenhang eine pulsoxymetrisch gemessene Abnahme der Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ), wobei hier ein Abfall von  $\geq 4\%$  als pathologisch angesehen wurde. Diese Grenze wurde ebenfalls willkürlich gezogen (7,95,105). Im internationalen Konsensus Statement der ATS und ERS bezüglich der idiopathischen Lungenfibrosen gilt eine  $p_aO_2$  Änderung von  $\geq 4$  mmHg gegenüber einer vorherigen Messung als signifikanter Unterschied. So spricht eine Zunahme des  $P_aO_2 \geq 4$  mmHg im CPET gegenüber der letzten Messung für einen positiven Therapieeffekt (106).

Die Messgenauigkeit der Blutgasanalyse liegt bei ungefähr  $\pm 1$  mmHg: „Bei sachgemäßer Handhabung sind hervorragende Messgenauigkeiten zu erzielen, die für  $PO_2$  und  $PCO_2$  bei  $\pm 1$  Torr liegen.“ (41). Ein „Cut-off“ von 0 bzw.  $\leq 1$  mmHg hätte demnach keinen Sinn gemacht.

Tabelle 17 Definitionen der Blutgasveränderungen

Definitionsmöglichkeiten einer $pO_2$ Veränderung nach Belastung			
	Cut-off „4“	Cut-off „10“	Cut-Off „15“
$pO_2$ Anstieg	$\Delta p \geq 4$ mmHg	$\Delta p \geq 10$ mmHg	$\Delta p \geq 15$ mmHg
$pO_2$ Konstant	$- 4 > \Delta p < 4$	$- 10 > \Delta p < 10$	$- 15 > \Delta p < 15$
$pO_2$ Abfall	$\Delta p \leq - 4$ mmHg	$\Delta p \leq - 10$ mmHg	$\Delta p \leq - 15$ mmHg

Der normale  $p_aCO_2$  beträgt bei Männern und Frauen knapp  $40 \pm 5$  mmHg (41,44,45,52). Patienten mit einem  $p_aCO_2 < 35$  mmHg wurden dementsprechend als „hypokapnisch“ und Patienten mit einem  $p_aCO_2 > 45$  mmHg als „hyperkapnisch“ definiert. Alle Patienten mit  $p_aCO_2$  Werten zwischen 35 und 45 mmHg galten als „normokapnisch“.

---

Die arteriellen Sauerstoffpartialdrücke ( $p_aO_2$ ) sind bei lungengesunden Patienten abhängig von Barometerdruck ( $P_B$ ), Geschlecht, Alter, Gewicht Körpertemperatur und Körperposition. Für sitzende Patienten können die  $p_aO_2$  Sollwerte in mmHg beispielsweise nach der Formel von Woitowitz et al. (1969) berechnet werden (41,44,107):

$$p_aO_2 \text{ MÄNNER} = - 0.033 \times \text{Alter} + 100$$

$$p_aO_2 \text{ FRAUEN} = - 0.032 \times \text{Alter} + 93$$

Die doppelte Standardabweichung beträgt für Männer und Frauen jeweils 10 mmHg. Patienten galten dann als „hypoxisch“, wenn sie ein  $p_aO_2$  kleiner LLN hatten. In der Literatur sind einheitliche Empfehlungen hierzu schwer zu finden. Einige Studien und Lehrbücher benutzen fixe, altersunabhängige Grenzwerte von beispielsweise 75 mmHg (95) bzw. Referenzbereiche von 70-100 mmHg (45). Teilweise werden sogar noch niedrigere Werte als signifikant betrachtet: „ $P_aO_2 < 7.32 \text{ kPa (55 mmHg)}$  is usually considered clinically significant.“ (108)

Ein weiterer wichtiger Parameter in der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung (CPET) ist die alveolo-kapillare Sauerstoffpartialdruckdifferenz ( $AaDO_2$ ). Sie gilt als wichtiger Parameter für die Effektivität des Gasaustauschs: „*The efficiency of pulmonary gas exchange is conventionally judged by the magnitude of  $P_{A-a}O_2$* “ (108)

Die  $AaDO_2$  war in den exportierten Daten nicht enthalten, sondern wurde nachträglich mit Hilfe der alveolären Gasgleichung berechnet (41,44,51,52,59):

$$P_AO_2 = P_I O_2 - P_A CO_2 \times \left( F_I O_2 + \frac{1 - F_I O_2}{RQ} \right)$$

Die Messungen am LKH Graz erfolgten unter Raumluft mit einem standardmäßigen  $F_I O_2$  von 0.21 und einem durchschnittlichen  $P_B$  von 760 mmHg. Entsprechend dem Gesetz von Dalton ergibt sich der Partialdruck eines Gases aus der Gasfraktion (F) und dem vorherrschenden Barometerdruck ( $P_B$ ) abzüglich des Wasserdampfdrucks ( $P_{H_2O}$ ) von 47 mmHg (51,56,59). Der inspiratorische Sauerstoffpartialdruck ( $P_I O_2$ ) betrug demnach 149 mmHg. In der Praxis wird der alveoläre  $CO_2$  Partialdruck  $P_A CO_2$  häufig dem gemessenen arteriellen  $CO_2$  Partialdruck ( $P_a CO_2$ ) gleichgesetzt und ein konstanter respiratorischer

---

Quotient (RQ) von 0.83 angenommen (44). Damit wurde die AaDO<sub>2</sub> für jeden Patienten aus den gemessenen P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> und P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> Werten nach folgender Formel errechnet:

$$AaDO_2 = (149 \text{ mmHg} - PaCO_2 \times 1,16) - PaO_2$$

Der normale AaDO<sub>2</sub> liegt in Ruhe meist bei 10-15 mmHg und steigt bei Belastung an (44). Als Grenze wird in einigen Büchern und Studien ein Wert von 35 mmHg verwendet (44,52,95). In den aktuellsten Empfehlungen die uns vorlagen wurde ein AaDO<sub>2</sub> über 30 mmHg als pathologisch definiert: „A  $P_{A-a}O_2 > 3.99 \text{ kPa}$  (30 mmHg) at peak exercise is defined as abnormal and is commonly accompanied by arterial desaturation“ (108)

### 2.3.5 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die exportierten Daten aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) umfassten den pulmonal-arteriellen Mitteldruck (mPAP), den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR), sowie die Herzfrequenz (HF) und den arteriellen Sauerstoffpartialdruck (p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>) in Ruhe und nach sechs minütiger Belastung. Des Weiteren wurde die Gehstrecke im 6 Minuten Gehstest (6MWT) und der BORG in Ruhe sowie nach 2, 4 und 6 Minuten registriert. Sofern verfügbar, wurden auch Diagnosen, Sterbedatum und Todesursache aus der Datenbank des RHK ermittelt. Ein fehlen dieser Daten war jedoch kein Ausschlusskriterium.

Patienten mit einem, in Ruhe gemessenen mPAP  $\geq 25$  mmHg hatten definitionsgemäß eine pulmonale Hypertonie (53). Ein PVR über 3 Wood Einheiten, bzw. über 240 dyn x sek x cm<sup>-5</sup> (Umrechnungsfaktor: 80) hatten einen zu hohen pulmonalen Gefäßwiderstand (53). Zusätzlich wurden auch hier die Differenzen der Herzfrequenz und des p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> vor und nach Belastung berechnet.

### 2.3.6 Diagnosen und anamnestische Daten

Die Ermittlung der Diagnosen erfolgte durch Recherche und Sichtung der elektronischen Arztbriefe aus dem Krankenhausinformationssystem „Medocs“ der Firma SAP. Dabei wurden eine Vielzahl von Diagnosen erfasst (Tabelle 18).

---

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, können zahlreiche Erkrankungen über verschiedene Pathomechanismen die DLCO beeinflussen. Beispielsweise können kardiologische Erkrankungen, wie Herzklappenfehler oder Herzinsuffizienz zu einer Veränderung der DLCO führen (5,12,70,82). Rheumatologische Patienten, besonders jene mit systemischer Sklerodermie zeigen ebenfalls häufig Auffälligkeiten im Gasaustausch (17,97,109–111) und auch eine Leberzirrhose mit portalen Hypertonus und hepatopulmonalem Syndrom kann Effekte auf die Lungenfunktion und DLCO haben (5,18,19,21). Darüberhinaus wurden in diversen Studien auch bei Diabetikern (13,27–29) und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Dialyse (112) Auffälligkeiten in der Diffusionsmessung nachgewiesen. Besonderer Schwerpunkt lag hier jedoch in der Betrachtung pneumologischer Patienten.

**Tabelle 18** Erfasste Diagnosen aus den Arztbriefen

---

**Erfasste Diagnosen aus den Arztbriefen**

**Pneumologische Diagnosen**

1. Asthma bronchiale
2. Chronisch Obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
3. Pulmonale Hypertonie (PH)
4. Sarkoidose
5. Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen (DPLD)
6. Obstruktives Schlafapnoe Syndrom (OSAS)
7. Pulmonale Tuberkulose (Tbc)
8. Bronchialkarzinom
9. Zustand nach Pulmonalarterienembolie (PAE)
10. Aktive Entzündung (Pneumonie, Bronchitis, etc. )
11. Zustand nach Entzündung (Pneumonie, Bronchitis, etc.)
12. Thorakale und Pleurale Affektionen

**Kardiologische Diagnosen**

1. Arterielle Hypertonie (aHT)
2. Herzrhythmusstörungen (HRST)
3. Koronare Herzkrankheit (KHK)
4. Herzinsuffizienz (HI)
5. Kardiomyopathie (CMP)
6. Klappenvitium

**Nephrologische Diagnosen**

1. Niereninsuffizienz (NINS)

**Rheumatologische Diagnosen**

1. Systemischer Lupus Erythematodes (SLE)
2. Systemische Sklerodermie (SSC)
3. CREST-Syndrom
4. Chronische Polyarthritits (cP)
5. Sjögren-Syndrom

**Hepatologische Diagnosen**

1. Leberzirrhose
2. Hepatitis
3. Aszites

**Hämatologische Diagnosen**

1. Anämie
2. Maligne hämatologische Neoplasien
3. Graft-versus Host Disease (GvHD)

**Endokrinologische Diagnosen**

1. Diabetes Mellitus (DM)
  2. Schilddrüsenfunktionsstörungen (Hyper-/Hypothyreose)
-

---

Viele Patienten waren multimorbid und hatten eine lange Liste an Diagnosen. Um eventuell verfälschende Einflüsse extrapulmonaler Erkrankungen auf die Ergebnisse der DLCO Messung zu minimieren, wurden alle Diagnosen sorgfältig recherchiert und dokumentiert (siehe oben). Für die spätere Analyse wurden die Patienten dann nach ihren Diagnosen stratifiziert und in Diagnosegruppen eingeteilt. Patienten mit nur einer einzigen Diagnose wurden in die Gruppe entsprechend ihrer Diagnose zugeteilt. Ein Asthmatiker wurde so beispielsweise der Gruppe „Asthma“ zugeteilt, ein COPD Patient der Gruppe „COPD“ und ein Patient mit pulmonaler Hypertonie in die Gruppe „PH“.

Wie bereits zuvor erwähnt, können eine Reihe von Krankheiten Effekte auf die DLCO Messung haben. Deshalb wurden Patienten mit mehr als einer Diagnose nach ihren verschiedenen Kombinationen aus Diagnosen in verschiedene „Krankheitsgruppen“ eingeteilt (Tabelle 19). Ein COPD Patient mit aktueller Pneumonie und Zustand nach PAE gehörte somit beispielsweise nicht in die Gruppe „COPD“, sondern in die Gruppe „mehrere Lungenkrankheiten“ und ein Patient mit Kardiomyopathie und Bronchialkarzinom gehörte in die Gruppe „Kombinierte Herz-/Lungenkrankheiten“. Bei einer Reihe von Krankheitskombinationen war eine sinnvolle und übersichtliche Einordnung relativ schwer zu realisieren. Diese wurde dementsprechend in die Gruppe „sonstige Kombinationen“ eingeteilt.

**Tabelle 19** Klassifizierung der Patienten nach den Diagnosen

Diagnosegruppen
<b>Patienten mit einer Diagnose:</b>
1. Diagnosegruppe entspricht der Diagnose = Beispiel: COPD => COPD, Asthma => Asthma, SLE => SLE, usw.
<b>Patienten mit mehreren Diagnosen:</b>
2. Mehrere Lungenkrankheiten = Patienten mit mehreren Diagnosen aus dem Bereich „pulmonologische Diagnosen“
3. Mehrere Herzkrankheiten = Patienten mit mehreren Diagnosen aus dem Bereich „kardiologische Diagnosen“
4. Kombinierte Herz- und Lungenkrankheiten = Patienten mit Diagnosen aus dem Bereich „kardiologische“ und „pulmonologische“ Diagnosen
5. Mehrere rheumatologische Krankheiten = Patienten mit mehreren Diagnosen aus dem Bereich „rheumatologische Diagnosen“
6. Rheumatologische Erkrankung mit Herz-/Lungenerkrankung = Patienten mit rheumatologischer Diagnose und zusätzlich „kardiologische“ und/oder „pulmonologische“ Diagnosen.
7. Sonstige Kombinationen = Aller anderen Kombinationen von Diagnosen Beispiele: Asthma + Diabetes mellitus => Asthma + Nebendiagnose COPD + PH und NINS => Mehrere Lungenkrankheiten + Nebendiagnose

Für die deskriptive Statistik der DLCO Ergebnisse wurden nur Patienten aus der ersten Gruppe, d.h mit nur einer einzigen Diagnose analysiert (siehe Ergebnisse).

---

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels SPSS Statistics 22 der Firma IBM. Der Fokus lag dabei auf der deskriptiven Statistik der Daten. Abhängig von der Verteilung der Messwerte erfolgte die Angabe der Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Median inklusive 25% - und 75% Perzentile. Eine Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test ermittelt, wobei ein  $p < 0.005$  eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung darstellte.

Mittelwertvergleiche zweier unabhängiger Stichproben erfolgten, je nach Verteilung der Messwerte, mittels t-Test oder Mann-Whitney-U Test. Verbundene Stichproben wurden, abhängig von der Verteilung, mit dem t-Test für verbundene Stichproben oder dem Wilcoxon Test auf ihre Unterschiede untersucht. Varianzgleichheit bestand bei einem  $p > 0.05$  im Levene-Test. Für verbundene Stichproben mit dichotomer Ausprägung beider Variablen wurde der Chi-Quadrat Test nach McNemer angewandt. Bei unabhängigen dichotomen Variablen der klassische Chi-Quadrat nach Pearson. Zur Bestimmung der Korrelationsstärke zweier Variablen wurde der Pearson-Koeffizient bestimmt. Sensibilität und Spezifität wurden mittels Vier-Felder-Tafel und/oder ROC Kurven bestimmt. Generell wurden Ergebnisse mit einem  $p \leq 0.05$  als signifikant betrachtet. (113)

## **2.5 Datenschutz und Ethikkommission**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen erfolgte die Erstellung und Abspeicherung der Patientenliste auf den Computern innerhalb des geschützten KAGES-Netzwerks. Nach Erhebung der Diagnosen aus den elektronischen Arztbriefen wurden alle sensiblen Patientendaten gelöscht und die Patienten durch fortlaufende Nummerierung anonymisiert. Nach Vorlage des Studienkonzepts an der Ethikkommission der Medizinischen Universität erfolgte am 26.01.12 das positive Votum. Seitens der Ethikkommission bestanden keine Bedenken gegen diese retrospektive Studie (EK-Nummer: 24-206ex 11/12).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik der DLco pneumologischer Patienten

#### 3.1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt hatten 463 Patienten nur eine Erkrankung aus dem Gebiet der Pneumologie und wurden in die Analyse eingeschlossen. Alle anderen Patienten hatten mehrere Diagnosen oder Erkrankungen aus anderen Fachbereichen (vgl. [Methoden](#)).

Mit 22.7 % (n= 105) gehörten Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) zu einer der häufigsten Patientengruppen, gefolgt von COPD Patienten (n=72). Patienten mit Lungenkarzinom und ohne Begleiterkrankungen waren mit 3 % (n=14) am seltensten vertreten (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20** Diagnosen und Zahlen des Patientenkollektivs

Diagnosen	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS)	105	22,7 %
Chronisch Obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)	72	15,6 %
Sarkoidose	63	13,6 %
Pulmonale Hypertonie (PH)	57	12,3 %
Asthma bronchiale	54	11,7 %
Akut entzündliche Prozesse wie Bronchitis, Pneumonie, etc... (Entzündung)	49	10,6 %
Diffuse Lungengerüsterkrankungen (DPLD)	28	6 %
Zustand nach Thrombembolie (PAE)	21	4,5 %
Lungenkarzinom	14	3 %
<b>Summe</b>	<b>463</b>	<b>100 %</b>

Die Geschlechterverteilung war im gesamten Patientenkollektiv ausgeglichen. 53.6 % (n=248) waren männlich, die restlichen 46.4 % (n=215) dementsprechend weiblich. Auffällige und signifikante Geschlechtsunterschiede bestanden bei der pulmonalen Hypertonie (p=0.001), der OSAS (p=0.001), Asthma (p=0.04) und der COPD (p=0.007). Tabelle 21 zeigt die Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen.

**Tabelle 21** Geschlechtsverteilung der Patienten

Diagnosen	n	Weiblich	Männlich	p-Werte
Asthma	54	36 (66,7%)	18 (33,3%)	0.004 *
COPD	72	28 (38,9%)	44 (61,1%)	0.007 *
DPLD	28	16 (57,1%)	12 (42,9%)	0.696
Entzündung	49	29 (59,2%)	20 (40,8%)	0.031 *
Lungenkarzinom	14	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0.174
OSAS	105	35 (33,3%)	70 (66,7%)	0.001 *
PAE	21	14 (66,7%)	7 (33,3%)	0.218
PH	57	46 (80,7%)	11 (19,3%)	0.001 *
Sarkoidose	63	39 (61,9%)	24 (38,1%)	0.154
<b>Alle</b>	<b>463</b>	<b>248 (53,6%)</b>	<b>215 (46,4%)</b>	

Das durchschnittliche Alter der 463 pneumologischen Patienten betrug  $53.3 \pm 14$  Jahre. Der jüngste Patient war ein 18 jähriger Asthmatiker, der älteste Patient ein 86 Jahre alter Mann mit DPLD. Mit einem Durchschnittsalter von knapp  $44 \pm 15$  Jahren waren Asthmatiker auffallend und signifikant jünger als Patienten mit anderen Erkrankungen ( $p=0.001$ ). Die im Durchschnitt älteste Patientengruppe, waren Patienten mit Lungenkarzinom ( $p=0.001$ ). Diese hatten ein durchschnittliches Alter von  $62.9 \pm 7.9$  Jahren.

Körpergröße und Gewicht unterschieden sich zwischen den einzelnen Gruppen nicht wesentlich. OSAS Patienten hatten jedoch im Vergleich zu den anderen Patienten ein deutlich höheres Körpergewicht von im Durchschnitt  $90 \pm 17.2$  kg ( $p=0.001$ ). Im Gegensatz dazu fielen Asthma Patienten durch ein signifikant geringeres Gewicht auf ( $p=0.002$ ). Tabelle 22 zeigt die anthropometrischen Daten des Patientenkollektivs als Gesamtes und in Abhängigkeit von der Diagnose.

**Tabelle 22** Anthropometrischen Daten des pneumologischen Patientenkollektivs

Diagnosen	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Anzahl (n)
OSAS	57.0 ( $\pm 10,6$ )	171,2 ( $\pm 8,4$ )	90.0 ( $\pm 17,2$ )	30,7 ( $\pm 5,5$ )	105
COPD	58.0 ( $\pm 11,4$ )	170,7 ( $\pm 9,2$ )	75,6 ( $\pm 15,8$ )	25,9 ( $\pm 4,9$ )	72
Sarkoidose	48,6 ( $\pm 12,8$ )	169,7 ( $\pm 8,7$ )	73,0 ( $\pm 14,1$ )	25,2 ( $\pm 3,8$ )	63
Pulmonale Hypertonie (PH)	53,8 ( $\pm 13,5$ )	166,8 ( $\pm 6,7$ )	72,2 ( $\pm 15,1$ )	25,9 ( $\pm 5,1$ )	57
Asthma	44,0 ( $\pm 15,0$ )	168,6 ( $\pm 8,5$ )	70,4 ( $\pm 12,9$ )	24,8 ( $\pm 4,2$ )	54
Akute Entzündung	51,6 ( $\pm 16,9$ )	169,1 ( $\pm 8,2$ )	70,2 ( $\pm 14,2$ )	24,5 ( $\pm 4,5$ )	49
Diffuse Lungengerüsterkrankungen (DPLD)	57,8 ( $\pm 13,9$ )	169,4 ( $\pm 7,2$ )	73,3 ( $\pm 12,8$ )	25,6 ( $\pm 5,0$ )	28
Z.n Pulmonalarterienembolie (PAE)	47,2 ( $\pm 17,3$ )	169,1 ( $\pm 9,1$ )	78,5 ( $\pm 17,6$ )	27,3 ( $\pm 5,0$ )	21
Lungenkarzinom (CA)	62,9 ( $\pm 7,9$ )	170,9 ( $\pm 8,9$ )	72,6 ( $\pm 14,6$ )	24,7 ( $\pm 3,7$ )	14
<b>Gesamt</b>	<b>53,3 (<math>\pm 14,0</math>)</b>	<b>169,6 (<math>\pm 8,4</math>)</b>	<b>76,8 (<math>\pm 16,8</math>)</b>	<b>26,6 (<math>\pm 5,3</math>)</b>	<b>463</b>

*Angabe der Mittelwerte  $\pm$ Standardabweichung*

### 3.1.2 Auswertung der Lungenfunktion

Ungefähr 54 % der hier untersuchten pneumologischen Patienten hatten eine normale Lungenfunktion ( $n=251$ ). Etwas mehr als ein Drittel der Patienten zeigten eine Diffusionsstörung im Sinne eines  $DLCO < 80$  % vom Soll ( $36,7$  %;  $n=170$ ). Von diesen 170 Patienten mit verminderter DLCO hatte der Großteil eine „isolierte“ Diffusionsstörung ohne begleitende Ventilationsstörung ( $61$ %;  $n=104$ ). Die restlichen 66 Patienten zeigten in der Lungenfunktion sowohl Ventilationsstörungen als auch Diffusionsstörungen. Isolierte Ventilationsstörungen fanden sich insgesamt bei nur  $9,1$  % der Patienten ( $n=42$ ), siehe auch Tabelle 23. Bei der Verwendung des „Lower Limit of Normal“ (LLN) änderten sich die Verhältnisse besonders hinsichtlich der Ventilationsstörungen (Tabelle 24).

**Tabelle 23** Auswertung der Lungenfunktion mit Verwendung des %Soll

LFT Auswertung	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Normale Lungenfunktion	251	54,2
Isolierte Diffusionsstörung	104	22,5
Isolierte Obstruktive Ventilationsstörung	32	6,9
Isolierte Restriktive Ventilationsstörung	10	2,2
Obstruktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	41	8,9
Restriktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	22	4,8
Gemischte Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	3	0,6
<b>Gesamt</b>	<b>463</b>	<b>100</b>

Bei der Verwendung des LLN, anstatt der %Soll Definition sank die Zahl der abnormalen DLCO Ergebnisse um 0,8 % (n=4), von 170 auf 166 Patienten. Bezüglich der Definition des LLN siehe auch S. 39. Dabei stieg besonders die Zahl der „isolierten“ Diffusionsstörungen auf 28,1% (n=130). Von ursprünglich 32 Patienten mit isolierter, obstruktiver Ventilationsstörung, zeigten nach der Verwendung des LLN keine Patienten mehr eine isolierte Obstruktion (siehe Tabelle 24). Der Großteil dieser 32 Patienten zeigte anschließend eine normale Lungenfunktion (n=26), beziehungsweise eine isolierte Diffusionsstörung (n=6).

**Tabelle 24** Auswertung der Lungenfunktion mit Verwendung des LLN

LFT Auswertung	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Normale Lungenfunktion	280	60,5
Isolierte Diffusionsstörung	130	28,1
Isolierte Restriktive Ventilationsstörung	17	3,7
Obstruktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	7	1,5
Restriktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	29	6,3
<b>Gesamt</b>	<b>463</b>	<b>100</b>

Eine normale Lungenfunktion fand sich am häufigsten bei Patienten mit OSAS (83 %) und Sarkoidose (76 %). Diffusionsstörungen hingegen waren bei DPLD (85%) und COPD Patienten (71%) am häufigsten. Obstruktive Ventilationsstörungen fand sich ebenfalls besonders bei Patienten mit COPD (n=44). Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse der Lungenfunktion für jede Patientengruppe.

**Tabelle 25** Auswertung der Lungenfunktion in Abhängigkeit von der Diagnose

Diagnose	Anzahl (n)	Normale Lungenfunktion	Diffusionsstörung (mit/ohne Ventilationsstörung)	Ventilationsstörung ohne Diffusionsstörung
Asthma	54	34	12 (3:0:0)	8 (7:1:0)
COPD	72	8	51 (32:2:1)	13 (12:1:0)
DPLD	28	4	24 (0:8:0)	0 (0:0:0)
Entzündung	49	31	14 (0:3:1)	4 (3:1:0)
Lungenkarzinom	14	4	10 (1:1:1)	0 (0:0:0)
OSAS	105	87	9 (0:2:0)	9 (4:5:0)
PAE	21	10	8 (0:0:0)	3 (3:0:0)
PH	57	25	32 (2:4:0)	0 (0:0:0)
Sarkoidose	63	48	10 (3:2:0)	5 (3:2:0)
<b>Alle</b>	<b>463</b>	<b>251</b>	<b>170 (41:22:3)</b>	<b>42 (32:10:0)</b>

Zahlen in Klammern geben genauere Auskunft über die Art der Störung = Obstruktion : Restriktion : Gemischt

### 3.1.3 Beschreibung der DLCO Ergebnisse

Jede Krankheitsgruppe zeigte in variierender Anzahl pathologische DLCO Ergebnisse, definiert als ein DLCO < 80 %Soll. Diffusionsstörungen fanden sich am häufigsten bei Patienten mit DPLD (85.7 %), COPD (70.8 %) und Lungenkarzinom (71.4 %). Im Gegensatz dazu fanden sich erhöhte DLCO Werte besonders bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom (OSAS). Hier war das DLCO in 11.4 % der Fälle erhöht. Das KCO war insgesamt seltener reduziert als das DLCO. Auffällige Reduktionen des alveolären Volumens (VA) zeigten sich bei 13.0 % der Asthma Patienten und bei 29.2 % der COPD Patienten. Bei allen anderen Patienten lag die Anzahl „abnormer“ VA Ergebnisse stets unter 10 %. Tabelle 26 gibt einen Überblick über die Anzahl abnormaler DLCO Parameter in den verschiedenen Patientengruppen.

**Tabelle 26** Auswertung der DLCO, KCO und VA Messwerte

Diagnosen	Anzahl (n)	DLCO <80%	DLCO >120%	KCO<80	KCO>120	VA<85%
Asthma	54	12 (22,2%)	1 (1,9%)	7 (13,0%)	4 (7,4%)	7 (13,0%)
COPD	72	51 (70,8%)	1 (1,4%)	41 (56,9%)	3 (4,2%)	21 (29,2%)
DPLD	28	24 (85,7%)	0 (0%)	17 (60,7%)	0 (0%)	1 (3,6%)
Entzündung	49	14 (28,6%)	2 (4,1%)	6 (12,2%)	3 (6,1%)	3 (6,1%)
Lungenkarzinom	14	10 (71,4%)	0 (0%)	7 (50,0%)	0 (0%)	4 (28,6%)
OSAS	105	9 (8,60%)	12 (11,4%)	6 (5,7%)	18 (17,1%)	5 (4,8%)
PAE	21	8 (38,1%)	0 (0%)	2 (9,5%)	0 (0%)	1 (4,8%)
PH	57	32 (56,1%)	1 (1,8%)	24 (42,1%)	3 (5,3%)	5 (8,8%)
Sarkoidose	63	10 (15,9%)	2 (3,2%)	4 (6,3%)	5 (7,9%)	4 (6,3%)
Alle	463	170 (36,7%)	19 (4,1%)	114 (24,6%)	36 (7,8%)	51 (11,0%)

Das durchschnittliche DLCO der pneumologischen Patienten lag bei  $7.8 \pm 2.4 \text{ mmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{kPa}^{-1}$ , entsprechend einem DLCO %Soll von  $86 \pm 20.6 \%$ . Mit einem DLCO von  $5.78 \pm 1.89$  hatten DPLD Patienten im Durchschnitt den niedrigsten Wert von allen Patienten. Ihr erreichter DLCO %Soll lag im Mittel bei  $67 \pm 19.9 \%$ . Auch Karzinom-Patienten, Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Patienten mit COPD hatten im Durchschnitt DLCO %Soll Ergebnisse unter 80 % (siehe Tabelle 27).

**Tabelle 27** Mittelwerte der DLCO Ergebnisse

Diagnosen	n	DLCO (SI)	DLCO (%Soll)	KCO (SI)	KCO (%Soll)	VA (Liter)	VA (%Soll)	VA/TLC (%)
Asthma	54	8,45 (±1,89)	91,14 (±13,06)	1,53 (±0,21)	94,56 (±13,21)	5,38 (±1,01)	91,93 (±8,69)	89,6 (±8,35)
COPD	72	6,24(±2,51)	69,34 (±22,11)	1,08 (±0,32)	74,38 (±21,17)	5,56 (±1,09)	88,24 (±12,69)	86,1 (±12,22)
DPLD	28	5,78 (±1,89)	67,24 (±19,92)	1,18 (±0,26)	79,20 (±12,53)	4,79 (±1,08)	94,87 (±11,01)	92,0 (±10,34)
Entzündung	49	8,01 (±2,44)	88,27 (±15,05)	1,47 (±0,28)	95,30 (±15,08)	5,33 (±1,12)	96,83 (±8,28)	94,2 (±7,83)
Lungen-CA	14	6,21 (±1,62)	71,76 (±16,72)	1,16 (±0,26)	82,92 (±19,01)	5,36 (±1,17)	89,81 (±6,58)	87,4 (±6,02)
OSAS	105	9,10 (±2,12)	100,06 (±15,34)	1,49 (±0,21)	103,15 (±15,71)	5,89 (±1,09)	95,25 (±6,65)	92,9 (±6,34)
PAE	21	7,10 (±1,88)	86,76 (±13,53)	1,46 (±0,22)	90,98 (±8,02)	5,35 (±1,13)	95,61 (±5,78)	93,0 (±5,55)
PH	57	6,65 (±2,04)	78,54 (±20,40)	1,31 (±0,29)	84,35 (±19,02)	4,96 (±1,07)	95,68 (±8,54)	93,0 (±8,30)
Sarkoidose	63	8,61 (±2,05)	93,73 (±14,39)	1,51 (±0,23)	95,92 (±14,15)	5,60 (±1,02)	98,03 (±7,42)	95,5 (±7,13)
Alle	463	7,8 (±2,43)	86,0 (±20,56)	1,38 (±0,30)	90,9 (±18,98)	5,5 (±1,12)	94,2 (±9,30)	91,7 (±8,90)

Darstellung als Mittelwerte (± Standardabweichung)

Die DLCO Ergebnisse unterschieden sich bei COPD und DPLD Patienten signifikant von den Ergebnissen der anderen Patienten (Tabelle 28). Beispielsweise lagen 75% der COPD und DPLD Patienten mit ihrem DLCO %Soll unterhalb des ersten Quartils der Asthmatiker (Abbildung 2). Gleichzeitig hatten diese Patienten auch in knapp über 75 % der Fälle ein DLCO unterhalb von 80 %Soll. DLCO Werte > 120 %Soll fanden sich nur vereinzelt und waren meist Ausreißer. Ausnahmen waren COPD und OSAS Patienten.

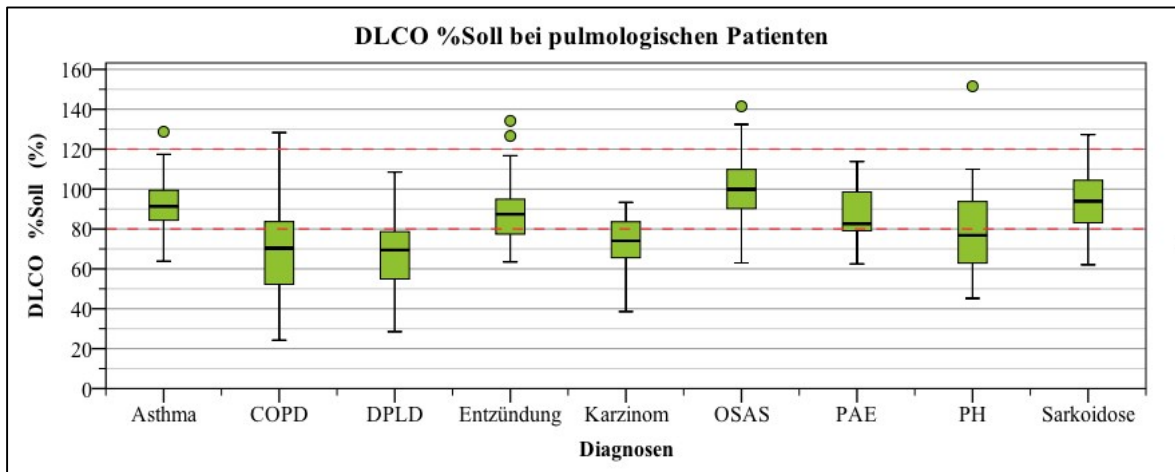


Abbildung 2 DLCO %Soll bei pneumologischen Patienten

Die DLCO Ergebnisse der DPLD Patienten unterschieden sich signifikant von allen anderen Patienten. Zwischen Patienten mit DPLD, COPD, PH und Karzinompatienten bestanden generell keine signifikanten Unterschiede, da sie alle häufig stark reduzierte DLCO Werte zeigten. Tabelle 28 zeigt die Ergebnisse des Mittelwertvergleiches zwischen einzelnen Patienten.

Tabelle 28 DLCO Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen

DLCO (mmol x min <sup>-1</sup> x kPa <sup>-1</sup> )									
	Asthma	COPD	DPLD	PH	Lungen-CA	PAE	OSAS	Sarkoidose	Entzündung
Asthma		0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,333	0,059	0,669	0,304
COPD	0,001*		0,372	0,323	0,967	0,004*	0,001*	0,001*	0,001*
DPLD	0,001*	0,372		0,060	0,46	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
PH	0,001*	0,323	0,06*		0,46	0,011*	0,001*	0,001*	0,002*
Lungen-CA	0,001*	0,967	0,46	0,460		0,007*	0,001*	0,001*	0,012*
PAE	0,333	0,004*	0,001*	0,011*	0,007*		0,026	0,217	0,959
OSAS	0,059	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,026*		0,141	0,005*
Sarkoidose	0,669	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,217	0,141		0,161
Entzündung	0,304	0,001*	0,001*	0,002*	0,012*	0,959	0,005*	0,161	

Man-Whitney-U Test Ergebnisse, Angabe der p-Werte (p<0.05 =signifikant), Anzahl (n) entspricht vorherigen Werten, \*=signifikant

Die Unterschiede der KCO Ergebnisse zwischen den einzelnen Gruppen waren optisch weniger deutlich als die DLCO Ergebnisse, aber dennoch signifikant. Die Verhältnisse waren ähnlich denen der DLCO (Tabelle 29).

Auch beim KCO hatten die DPLD Patienten am häufigsten pathologische Werte (60.7 %). OSAS Patienten, Patienten nach PAE und Patienten mit Sarkoidose zeigten wie auch bei der DLCO am seltensten Werte < 80 %Soll (Abbildung 3). Mit 74.4 ±21.17 %Soll hatten COPD Patienten jedoch im Durchschnitt quantitativ die niedrigsten Werte (Tabelle 26).

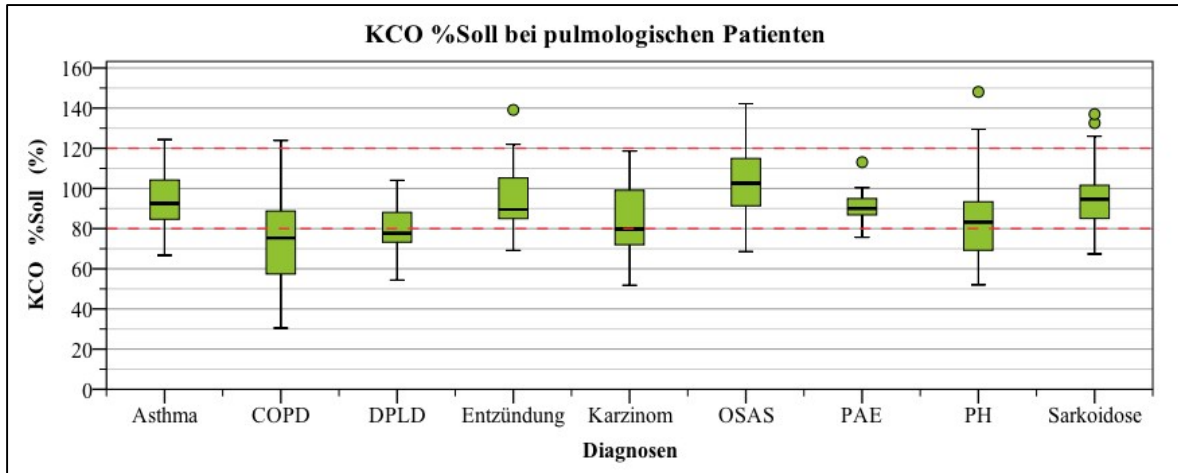


Abbildung 3 KCO %Soll bei penumologischen Patienten

Tabelle 29 KCO Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen

KCO (mmol x min <sup>-1</sup> x kPa <sup>-1</sup> x L <sup>-1</sup> )									
	Asthma	COPD	DPLD	PH	Lungen-CA	PAE	OSAS	Sarkoidose	Entzündung
Asthma		0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,165	0,244	0,535	0,178
COPD	0,001*		0,143	0,001*	0,388	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
DPLD	0,001*	0,143		0,046*	0,805	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
PH	0,001*	0,001*	0,046*		0,077*	0,037*	0,001*	0,001*	0,005*
Lungen-CA	0,001*	0,388	0,805	0,077		0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
PAE	0,165	0,001*	0,001*	0,037*	0,001*		0,496	0,390	0,875
OSAS	0,244	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,496		0,660	0,556
Sarkoidose	0,535	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,390	0,660		0,417
Entzündung	0,178	0,001*	0,001*	0,005*	0,001*	0,875	0,556	0,417	

Man-Whitney-U Test Ergebnisse, Angabe der p-Werte (p<0.05 =signifikant), Anzahl (n) entspricht vorherigen Werten, \* = signifikant

Tabelle 30 gibt einen Überblick über die der Abbildung 2 und Abbildung 3 zu Grunde liegenden Zahlen. Den geringsten DLCO %Soll erreichten DLCO Patienten mit einem Wert von 24.2 %Soll, gefolgt von DPLD Patienten mit 28.5 %Soll.

Tabelle 30 Deskriptive Statistik des DLCO %Soll und KCO %Soll

Diagnose	n	DLCO %Soll			KCO %Soll		
		Median	25% P. – 75% P.	Min.- Max.	Median	25% P. – 75% P	Min.- Max.
Asthma	54	91,3	83.3 - 99.8	63.8 - 128.7	92,5	84.7 - 104.5	66.7 - 124.3
COPD	72	70,4	52.1 - 83.9	24.2 - 128.3	75,3	57.2 - 88.9	30.4 - 123.9
DPLD	28	69,4	54.5 - 78.9	28.5 - 108.5	77,7	73.1 - 88.5	54.4 - 104.0
Entzündung	49	87,4	77.4 - 95.1	63.5 - 134.1	89,5	84.8 - 107.0	69.1 - 139.1
Karzinom	14	74,0	64.1 - 84.5	38.6 - 93.3	79,8	71.8 - 99.5	51.8 - 118.7
OSAS	105	99,8	90.3 - 110.0	63.0 - 141.5	102,6	91.2 - 115.4	68.6 - 142.2
PAE	21	82,6	77.7 - 99.5	62.5 - 113.8	90,0	86.6 - 95.8	75.7 - 113.1
PH	57	76,8	62.8 - 94.2	45.2 - 151.5	83,3	69.1 - 95.0	52.0 - 148.1
Sarkoidose	65	93,9	83.0 - 104.7	62.0 - 127.3	94,6	85.0 - 102.3	67.4 - 137.0

Das VA lag im Durchschnitt bei  $94.2 \pm 9.3$  %Soll. Nur knapp 29 % der COPD Patienten (n=21) und Karzinompatienten (n=4) hatten ein VA < 85 %Soll. Asthmatiker zeigten in 13 % der Fälle (n=7) ein vermindertes VA (Abbildung 4).

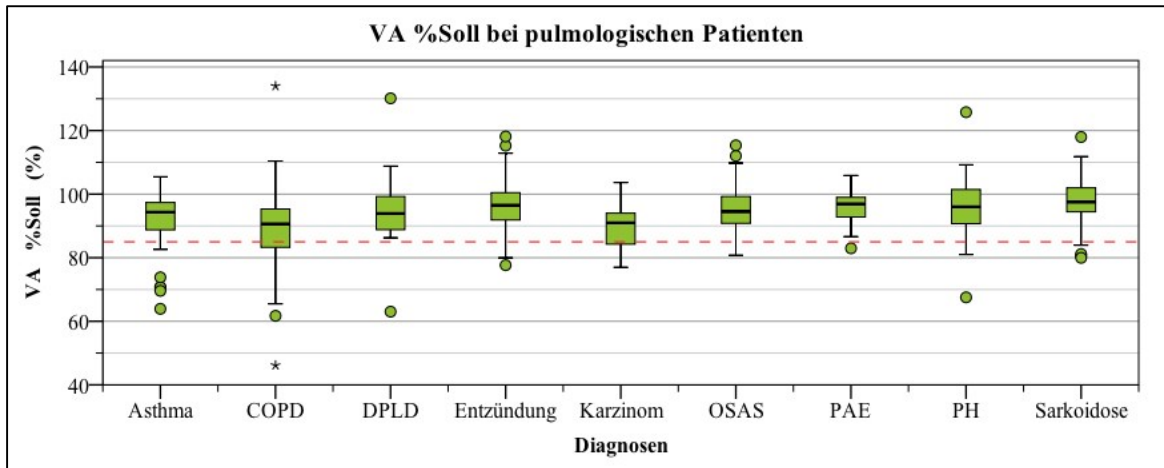


Abbildung 4 VA %Soll bei pneumologischen Patienten

Bezüglich des VA schienen die Unterschiede insgesamt weniger deutlich zu sein. Im Gegensatz zum DLCO und KCO bestanden hinsichtlich des VA signifikante Unterschiede zwischen COPD und DPLD Patienten ( $p=0.001$ ). Besonders Patienten mit OSAS schienen sich bezüglich des VA stark von anderen Patientengruppen (Ausnahme waren PAE und Sarkoidose) zu unterscheiden (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31 VA Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen

VA (Liter)									
	Asthma	COPD	DPLD	PH	Lungen-CA	PAE	OSAS	Sarkoidose	Entzündung
Asthma		0,352	0,017*	0,036	0,964	0,916	0,005*	0,248	0,818
COPD	0,352		0,002*	0,002*	0,553	0,452	0,046*	0,822	0,270
DPLD	0,017*	0,002*		0,505	0,124	0,086	0,001*	0,001*	0,044*
PH	0,036*	0,002*	0,505		0,217	0,162	0,001*	0,001*	0,084
CA	0,964	0,553	0,124	0,217		0,972	0,095	0,455	0,921
PAE	0,916	0,452	0,086	0,162	0,972		0,041*	0,354	0,945
OSAS	0,005*	0,046*	0,001*	0,001*	0,095	0,041*		0,085	0,004*
Sarkoidose	0,248	0,822	0,001*	0,001*	0,455	0,354	0,085		0,191
Entzündung	0,818	0,270	0,044	0,084	0,921	0,945	0,004*	0,191	

Man-Whitney-U Test Ergebnisse, Angabe der p-Werte ( $p < 0.05$  =signifikant), Anzahl (n) entspricht vorherigen Werte, \* =signifikant.

### 3.1.4 Beschreibung der LFT Parameter

Die Lungenfunktion war bei einem Großteil der Patienten unauffällig (siehe oben). Das durchschnittliche FEV<sub>1</sub> lag bei  $2.8 \pm 0.9$  L. Im Mittel hatten COPD Patienten mit einem FEV<sub>1</sub> %Soll von  $73.1 \pm 25.3\%$  den niedrigsten Wert aller Patienten (Tabelle 32).

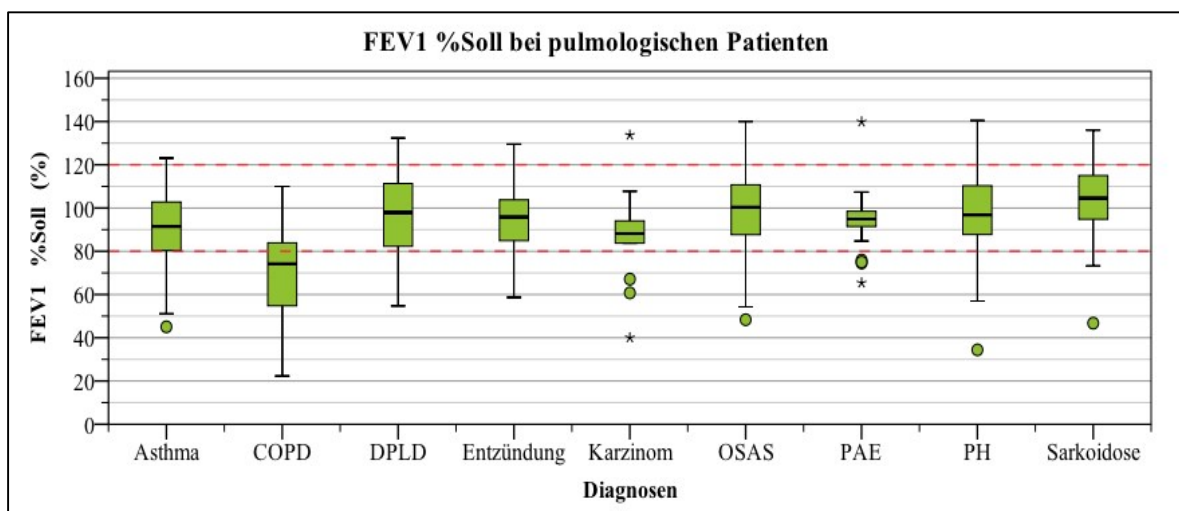
Auch quantitativ zeigten die COPD Patienten mit Abstand am häufigsten ein obstruktives Ventilationsmuster. Insgesamt hatten mehr als die Hälfte der COPD Patienten (66.6%) einen pathologisches FEV<sub>1</sub><80%Soll (Abbildung 5). Hier bestanden gegenüber allen anderen Patientengruppen, außer Karzinompatienten, signifikante Unterschiede hinsichtlich des FEV<sub>1</sub> (p=0.001), siehe Tabelle 33. Auch bezüglich des FEV<sub>1</sub>/FVC unterschieden sich COPD Patienten deutlich von den anderen Patienten (Abbildung 6).

Restriktive Ventilationsstörungen zeigten insgesamt 7.5% Patienten (n=35), siehe oben. Das durchschnittliche TLC lag im gesamten Patientenkollektiv bei 6.0 ±1.3 L und alle Patientengruppen hatten ein mittleres TLC %Soll von > 90 %Soll (Tabelle 32).

**Tabelle 32** Mittelwerte der Spirometrie und Bodyplethysmographie

Diagnosen	n	FEV1 (Liter)	FEV1 (%Soll)	FEV1/FVC (%)	FVC (Liter)	FVC (%Soll)	TLC (Liter)	TLC (%Soll)	RV/TLC (%)
Asthma	54	2,9 (±0,9)	90,7 (±16,9)	76,1 (±8,5)	3,7 (±1,0)	100,4 (±15,9)	6,0 (±1,1)	106,0 (±12,3)	34,4 (±8,0)
COPD	72	2,2 (±0,9)	73,1 (±25,3)	65,1 (±12,3)	3,3 (±1,1)	90,3 (±24,1)	6,5 (±1,4)	106,8 (±18,2)	43,8 (±10,9)
DPLD	28	2,7 (±0,7)	95,7 (±19,8)	83,0 (±5,8)	3,3 (±0,9)	95,4 (±22,3)	5,2 (±1,1)	90,6 (±19,2)	34,2 (±7,0)
Entzündung	49	2,9 (±0,9)	95,1 (±15,0)	81,1 (±6,9)	3,5 (±1,1)	97,6 (±16,0)	5,7 (±1,2)	97,7 (±13,7)	34,8 (±8,5)
Lungen-CA	14	2,6 (±0,7)	90,3 (±17,8)	76,3 (±5,6)	3,4 (±1,0)	94,9 (±15,2)	6,1 (±1,6)	99,0 (±15,4)	41,5 (±7,4)
OSAS	105	3,0 (±0,7)	99,9 (±16,1)	79,6 (±5,1)	3,8 (±1,0)	101,2 (±16,6)	6,4 (±1,2)	102,1 (±13,8)	35,5 (±6,4)
PAE	21	2,9 (±0,8)	94,4 (±15,2)	79,6 (±7,7)	3,6 (±0,9)	99,8 (±16,2)	5,8 (±1,3)	100,2 (±12,5)	32,5 (±9,3)
PH	57	2,6 (±0,6)	96,9 (±18,9)	81,0 (±6,8)	3,3 (±0,8)	100,8 (±19,1)	5,3 (±1,1)	98,1 (±13,0)	35,8 (±8,1)
Sarkoidose	63	3,2 (±0,8)	104,5 (±17,9)	80,2 (±8,1)	4,0 (±0,9)	108,9 (±14,9)	5,9 (±1,0)	101,2 (±11,5)	29,7 (±7,0)
<b>Alle</b>	<b>463</b>	<b>2,8 (±0,9)</b>	<b>93,4 (±20,8)</b>	<b>77,5 (±9,6)</b>	<b>3,6 (±1,0)</b>	<b>99,4 (±18,9)</b>	<b>6,0 (±1,3)</b>	<b>101,3 (±14,8)</b>	<b>35,8 (±9,1)</b>

Darstellung als Mittelwerte (± Standardabweichung)



**Abbildung 5** FEV<sub>1</sub> %Soll bei pneumologischen Patienten

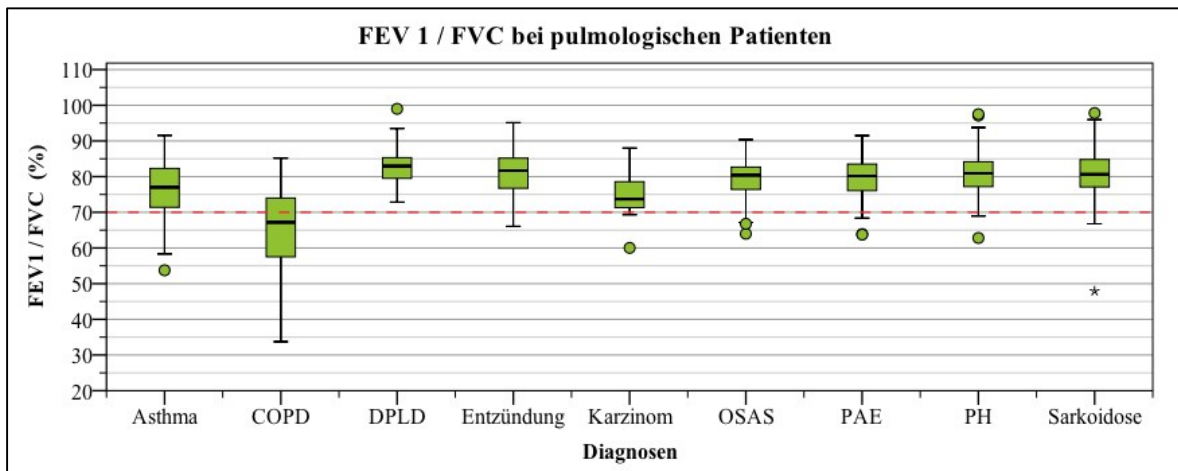


Abbildung 6 Tiffeneau Index bei pneumologischen Patienten

Tabelle 33 FEV<sub>1</sub> Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen

FEV <sub>1</sub> (Liter)									
	Asthma	COPD	DPLD	PH	Lungen-CA	PAE	OSAS	Sarkoidose	Entzündung
Asthma		0,001*	0,44	0,115	0,139	0,796	0,193	0,03*	0,928
COPD	0,001*		0,007*	0,002*	0,263	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
DPLD	0,44	0,007*		0,605	0,337	0,352	0,004*	0,007*	0,401
PH	0,115	0,002*	0,605		0,431	0,105	0,001*	0,001*	0,099
Lungen-CA	0,139	0,263	0,337	0,431		0,118	0,009*	0,003*	0,128
PAE	0,796	0,001*	0,352	0,105	0,118		0,523	0,166	0,853
OSAS	0,193	0,001*	0,004*	0,001*	0,009*	0,523		0,156	0,25
Sarkoidose	0,03*	0,001*	0,007*	0,001*	0,003*	0,166	0,156		0,043*
Entzündung	0,928	0,001*	0,401	0,099	0,128	0,853	0,25	0,043*	

Man-Whitney-U Test Ergebnisse, Angabe der p-Werte ( $p < 0.05$  =signifikant \*), Anzahl (n) entspricht vorherigen Werten.

### 3.1.5 Zusammenhänge zwischen DLCO und anderen LFT Parametern

Die DLCO Ergebnisse zeigten im Patientenkollektiv insgesamt eine gute und signifikante Korrelation mit den FEV<sub>1</sub> und FVC Werten (Tabelle 34). Die Korrelation des DLCO mit dem FEV<sub>1</sub>, FVC und TLC waren dabei unabhängig von der Diagnose, während der Tiffeneau-Index nur bei COPD Patienten eine Korrelation mit dem DLCO zeigte. Die Korrelation zwischen DLCO und dem Quotienten RV/TLC waren stets gegenläufig.

Tabelle 34 Korrelationen von DLCO mit anderen LFT Parametern

Diagnose	n	DLCO und FEV <sub>1</sub>	DLCO und FEV <sub>1</sub> /FVC	DLCO und FVC	DLCO und TLC	DLCO und RV/TLC
Asthma	54	0,688 (0,001)*	0,178 (0,198)	0,702 (0,010)*	0,580 (0,010)*	- 0,484 (0,001)*
COPD	72	0,653 (0,001)*	0,369 (0,001)*	0,635 (0,001)*	0,288 (0,015)*	- 0,484 (0,001)*
DPLD	28	0,724 (0,001)*	- 0,097 (0,625)	0,717 (0,001)*	0,619 (0,001)*	- 0,390 (0,040)*
Entzündung	49	0,798 (0,001)*	0,034 (0,814)	0,820 (0,001)*	0,739 (0,001)*	- 0,577 (0,001)*
Lungen-CA	14	0,733 (0,003)*	- 0,047 (0,875)	0,767 (0,001)*	0,715 (0,006)*	- 0,011 (0,970)
OSAS	105	0,776 (0,001)*	- 0,035 (0,726)	0,783 (0,001)*	0,755 (0,001)*	- 0,505 (0,001)*
PAE	21	0,816 (0,001)*	0,168 (0,466)	0,872 (0,001)*	0,714 (0,001)*	- 0,540 (0,011)*
PH	57	0,552 (0,001)*	- 0,055 (0,685)	0,564 (0,001)*	0,602 (0,001)*	- 0,180 (0,180)
Sarkoidose	63	0,693 (0,001)*	0,137 (0,285)	0,682 (0,001)*	0,643 (0,001)*	- 0,378 (0,002)*
<b>Alle</b>	<b>463</b>	<b>0,726 (0,001)*</b>	<b>0,221 (0,001)*</b>	<b>0,720 (0,001)*</b>	<b>0,541 (0,001)*</b>	<b>- 0,471 (0,001)*</b>

Angabe der Pearson Korrelationskoeffizienten, p-Werte in Klammern, \*=Signifikant

Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen zeichneten sich COPD Patienten sowohl durch ein niedriges DLCO als auch ein niedriges FEV<sub>1</sub> aus. Im Unterschied dazu schienen Patienten mit DPLD durch ein niedriges DLCO, aber höheres FEV<sub>1</sub> gekennzeichnet zu sein. Patienten mit Asthma hatten hingegen häufig sowohl eine normale DLCO, als auch eine normale FEV<sub>1</sub> (Abbildung 7).

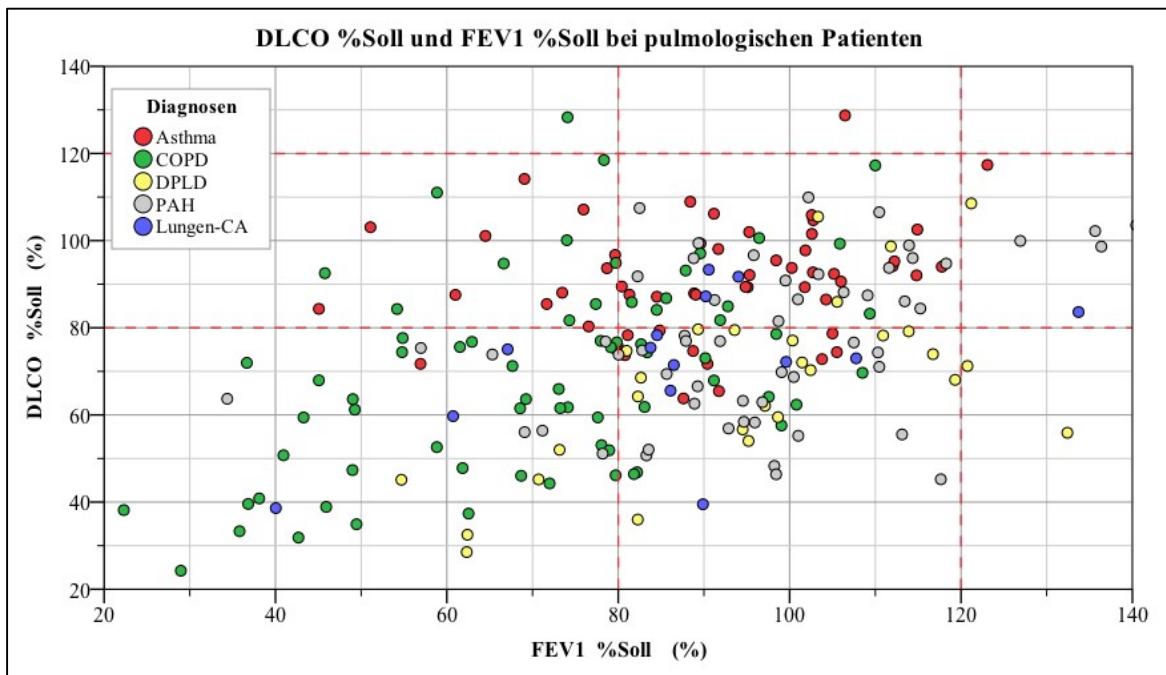


Abbildung 7 DLCO %Soll und FEV1 %Soll bei pneumologischen Patienten

Bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Diffusionsstörung und dem Vorliegen einer obstruktiven Ventilationsstörung im Sinne eines verminderten FEV<sub>1</sub> ( $p=0.001$ ). Von 170 Patienten mit einer reduzierten DLCO hatten ungefähr 38 % der Patienten auch ein vermindertes FEV<sub>1</sub> ( $n=65$ ). Der Großteil zeigte trotz reduzierter Diffusionskapazität ein normales FEV<sub>1</sub> ( $n=105$ ). Das Vorliegen eines verminderten FEV<sub>1</sub> bei einem normalen DLCO war die seltenste Kombination ( $n=40$ ). Tabelle 35 zeigt die beschriebenen Zusammenhänge in einer modifizierten Vier-Felder-Tafel für das gesamte Patientenkollektiv und für jede Patientengruppe.

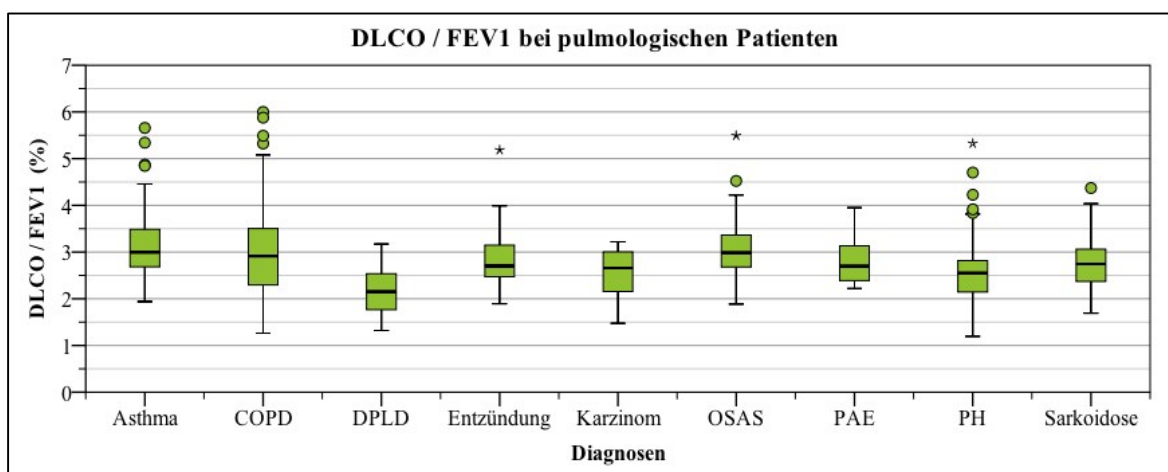
Bei der Betrachtung der einzelnen Diagnosen zeigten sich signifikante Zusammenhänge nur bei COPD Patienten ( $p=0.028$ ) und bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie ( $p=0.013$ ). In den anderen Gruppen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

**Tabelle 35** Modifizierte Vier-Felder-Tafel: Zusammenhang DLCO und FEV<sub>1</sub>

Diagnosen	n	DLCO <80% (abnorm)		DLCO < 80%		DLCO > 80 %		χ <sup>2</sup> – Test	
		FEV <sub>1</sub> <80% (abnorm)	FEV <sub>1</sub> ≥ 80%	FEV <sub>1</sub> <80%	FEV <sub>1</sub> ≥ 80%	FEV <sub>1</sub> <80%	FEV <sub>1</sub> ≥ 80%	Pearson	p
Asthma	54	12 (22,2%)	13 (24,1%)	10 (18,5%)	2 (3,7%)	31 (57,4%)	11 (20,4%)	0,46	0,496
COPD	72	51 (70,8%)	48 (66,6%)	13 (18,1%)	38 (52,8%)	11 (15,3%)	10 (13,9%)	4,84	0,028*
DPLD	28	24 (85,7%)	5 (17,8%)	19 (67,9%)	5 (17,9%)	4 (14,3%)	0 (0%)	1,01	0,314
Entzündung	49	14 (28,6%)	7 (14,2%)	11 (22,4%)	3 (6,1%)	31 (63,3%)	4 (8,2%)	0,82	0,366
Lungenkarzinom	14	10 (71,4%)	3 (21,4%)	7 (50,0%)	3 (21,4%)	4 (28,6%)	0 (0%)	1,53	0,217
OSAS	105	9 (8,60%)	12 (11,4%)	7 (6,70%)	2 (1,9%)	86 (81,9%)	10 (9,5%)	1,13	0,287
PAE	21	8 (38,1%)	4 (19,1%)	5 (23,8%)	3 (14,3%)	12 (57,1%)	1 (4,8%)	2,85	0,091
PH	57	32 (56,1%)	7 (12,2%)	25 (43,9%)	7 (12,3%)	25 (43,9%)	0 (0%)	6,23	0,013*
Sarkoidose	63	10 (15,9%)	6 (9,52%)	8 (12,7%)	2 (3,2%)	49 (77,8%)	4 (6,3%)	1,51	0,219
<b>Alle</b>	<b>463</b>	<b>170 (36,7%)</b>	<b>105 (22,6%)</b>	<b>105 (22,7%)</b>	<b>65 (14,0%)</b>	<b>253 (54,6%)</b>	<b>40 (8,6%)</b>	<b>37,077</b>	<b>0,001*</b>

Zahlen in Klammern geben die prozentualen Anteile dieser Subgruppe von der Gesamtanzahl (n) der jeweiligen Zeile an

Während DPLD und COPD Patienten beide im Durchschnitt ein niedriges DLCO hatten (siehe oben), zeigten DPLD Patienten bei der Betrachtung des Quotienten aus DLCO und FEV<sub>1</sub> (DLCO/FEV<sub>1</sub>) durchschnittlich ein niedrigeren Wert als die COPD Patienten (Abbildung 8).



**Abbildung 8** DLCO / FEV<sub>1</sub> Quotient bei pneumologischen Patienten

Über 75 % der DPLD Patienten hatten einen DLCO/FEV<sub>1</sub> unterhalb des Median der COPD Patienten (2.9) und im Vergleich zu Asthmatikern unterhalb deren 25% Perzentile (2.7). Durchschnittlich betrug das DLCO/FEV<sub>1</sub> bei DPLD Patienten 2.15 ± 0.51, bei COPD Patienten dagegen 3.06 ± 1.06 (Tabelle 36). DPLD Patienten unterschieden sich damit signifikant von COPD Patienten (p=0.001) und von allen anderen Patienten (Tabelle 37). Auch Patienten mit pulmonaler Hypertonie zeigten signifikante Unterschiede gegenüber COPD (p=0.013) und DPLD Patienten (p=0.005). Der Quotient aus KCO und FEV<sub>1</sub> (KCO/FEV<sub>1</sub>) zeigte weniger signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen.

**Tabelle 36** Deskriptive Statistik des DLCO/FEV<sub>1</sub>

Deskriptive Statistik des Quotienten DLCO/FEV <sub>1</sub>									
Diagnose	n	DLCO / FEV <sub>1</sub>		KCO / FEV <sub>1</sub>		DLCO% / FEV <sub>1</sub> %		KCO% / FEV <sub>1</sub> %	
		Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
Asthma	54	3.12 (±0.79)	3.0 (2.7-3.5)	0.59 (±0.20)	0.55 (0.44-0.70)	1,04 (±0.27)	1.00 (0.88-1.26)	1,10 (±0.37)	0.97 (0.87-1.17)
COPD	72	3.06 (±1.06)	2.9 (2.3-3.5)	0.55 (±0.21)	0.51 (0.39-0.64)	1.01 (±0.35)	0.98 (0.82-1.33)	1.10 (±0.41)	0.94 (0.76-1.21)
DPLD	28	2.15 (±0.51)	2.1 (1.7-2.5)	0.46 (±0.13)	0.45 (0.34-0.59)	0.70 (±0.16)	0.84 (0.68-0.95)	0.86 (±0.20)	0.70 (0.59-0.83)
Entzündung	49	2.87 (±0.51)	2.7 (2.5-3.2)	0.56 (±0.19)	0.50 (0.42-0.65)	0.95 (±0.20)	1.00 (0.81-1.18)	1.04 (±0.27)	0.90 (0.81-1.05)
Lungen-CA	14	2.60 (±0.53)	2.7 (2.1-3.0)	0.50 (±0.16)	0.49 (0.39-0.61)	0.85 (±0.19)	1.00 (0.78-1.23)	1.00 (±0.28)	0.91 (0.71-0.98)
OSAS	105	3.07 (±0.54)	3.0 (2.7-3.4)	0.52 (±0.15)	0.50 (0.42-0.59)	1.03 (±0.20)	1.02 (0.88-1.22)	1.08 (±0.31)	1.00 (0.88-1.15)
PAE	21	2.83 (±0.52)	2.7 (2.4-3.2)	0.54 (±0.17)	0.50 (0.43-0.60)	0.93 (±0.15)	0.99 (0.88-1.07)	0.99 (±0.17)	0.92 (0.83-1.00)
PH	57	2.61 (±0.76)	2.6 (2.1-2.9)	0.54 (±0.23)	0.49 (0.42-0.63)	0.84 (±0.26)	0.81 (0.68-1.08)	0.93 (±0.42)	0.80 (0.67-0.92)
Sarkoidose	63	2.76 (±0.54)	2.7 (2.4-3.1)	0.50 (±0.13)	0.50 (0.42-0.60)	0.92 (±0.20)	0.91 (0.77-1.07)	0.95 (±0.26)	0.89 (0.78-1.03)
<b>Alle</b>	<b>463</b>	<b>2.87 (±0.76)</b>	<b>2.8 (2.4-3.2)</b>	<b>0.53 (±0.18)</b>	<b>0.50 (0.41-0.60)</b>	<b>0.95 (±0.26)</b>	<b>0.91 (0.80-1.07)</b>	<b>1.03 (±0.34)</b>	<b>0.96 (0.81-1.15)</b>

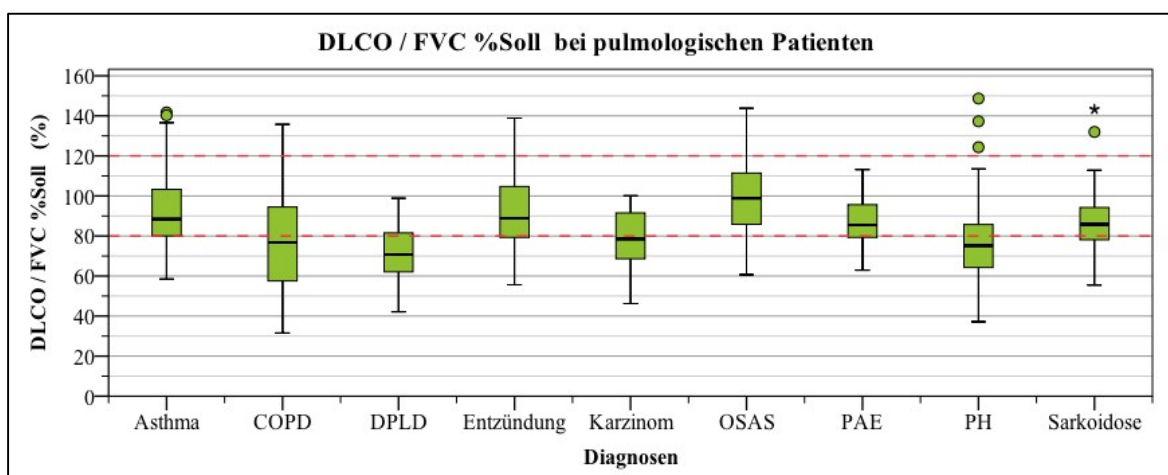
*Angabe der Mittelwerte ±Standardabweichung und des Median inklusive Interquartilbereich (25-75)*

**Tabelle 37** DLCO/FEV<sub>1</sub> Unterschiede zwischen den Patientengruppen

DLCO / FEV <sub>1</sub>									
	Asthma	COPD	DPLD	PH	CA	PAE	OSAS	Sarkoidose	Entzündung
Asthma		0,301	0,001*	0,001*	0,030*	0,103	0,853	0,008*	0,06
COPD	0,301		0,001*	0,013*	0,224	0,741	0,147	0,286	0,7
DPLD	0,001*	0,001*		0,005*	0,012*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
PH	0,001*	0,013*	0,005*		0,41	0,066	0,001*	0,051	0,017*
CA	0,030*	0,224	0,012*	0,41		0,454	0,012*	0,58	0,447
PAE	0,103	0,741	0,001*	0,066	0,454		0,027*	0,745	0,863
OSAS	0,853	0,147	0,001*	0,001*	0,012*	0,027*		0,001*	0,008*
Sarkoidose	0,008*	0,286	0,001*	0,051	0,58	0,745	0,001*		0,476
Entzündung	0,06	0,7	0,001*	0,017*	0,447	0,863	0,008*	0,476	

*Man-Whitney-U Test Ergebnisse, Angabe der p-Werte (p<0.05 =signifikant), Anzahl (n) entspricht vorherigen Werten, \* =signifikant*

Vergleichbare Ergebnisse zeigte auch der Quotient DLCO/FVC. Hier bestanden sichtbare Unterschiede zwischen DPLD Patienten und Asthma bzw. COPD Patienten (Abbildung 9). DPLD Patienten hatten im Mittel ein von 70.8 ±14.4 %Soll. Asthmatiker hatten im Vergleich dazu durchschnittlich Werte von 92.8 ±19.0 %Soll (Tabelle 38).



**Abbildung 9** DLCO/FVC Quotient bei pneumologischen Patienten

**Tabelle 38** Deskriptive Statistik des DLCO/FVC Quotienten

Patientengruppe	Anzahl (n)	DLCO / FVC	DLCO / FVC %Soll
Asthma	54	2,33 ± 0,45	92,82 ± 19,02
COPD	72	1,94 ± 0,65	79,54 ± 27,29
DPLD	28	1,79 ± 0,43	70,83 ± 14,37
Entzündung	49	2,31 ± 0,44	92,12 ± 18,22
Lungenkarzinom	14	1,93 ± 0,37	78,89 ± 18,22
OSAS	105	2,44 ± 0,43	100,92 ± 14,37
PAE	21	2,23 ± 0,32	87,74 ± 12,17
PH	57	2,11 ± 0,67	80,77 ± 27,57
Sarkoidose	63	2,20 ± 0,41	87,68 ± 17,65
<b>Alle</b>	<b>463</b>	<b>2,20 ± 0,54</b>	<b>88,35 ± 22,96</b>

Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen  
 DLCO/FVC Sollwert = DLCO Soll / FVC Soll

Bei der Betrachtung aller pneumologischen Patienten zeigte auch das KCO eine signifikante Korrelation mit dem FEV<sub>1</sub> (r=0.361;p=0.001), siehe Abbildung 10. Die Korrelation zwischen den %Soll Werten war dabei jedoch schwächer ausgeprägt.

Im Vergleich zur DLCO (siehe oben) bestand hier eine deutliche Abhängigkeit von der Diagnose (Tabelle 39). Signifikante Korrelationen zwischen FEV<sub>1</sub> %Soll und dem KCO % Soll bestanden nur bei Asthmatikern (p=0.023), COPD Patienten (p=0.008) und Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom (p=0.039). Im Gegensatz zu COPD Patienten bestand bei Asthmatikern und OSAS Patienten ein gegenläufiger Zusammenhang.

**Tabelle 39** Korrelation zwischen KCO %Soll und FEV1 %Soll

Diagnose	Anzahl (n)	Pearson	p-Wert
Asthma	54	- 0.309	0.023*
COPD	72	0.309	0.008*
DPLD	28	0.296	0.127
PH	57	0.172	0.200
Lungenkarzinom	14	0.237	0.414
PAE	21	0.036	0.876
OSAS	105	- 0.202	0.039*
Sarkoidose	63	- 0.121	0.343
Entzündung	49	- 0.257	0.074
<b>Alle</b>	<b>463</b>	<b>0.174</b>	<b>0.001</b>

\*singinfikante Korrelation (p<0.05)

Generell korrelierte KCO weniger gut mit anderen LFT Parametern als die DLCO. Zusammenhänge zwischen KCO und TLC oder VA waren nicht nachweisbar. Tabelle 40 zeigt die Korrelationskoeffizienten des KCO mit den Parametern der Spirometrie und der Bodyplethysmographie.

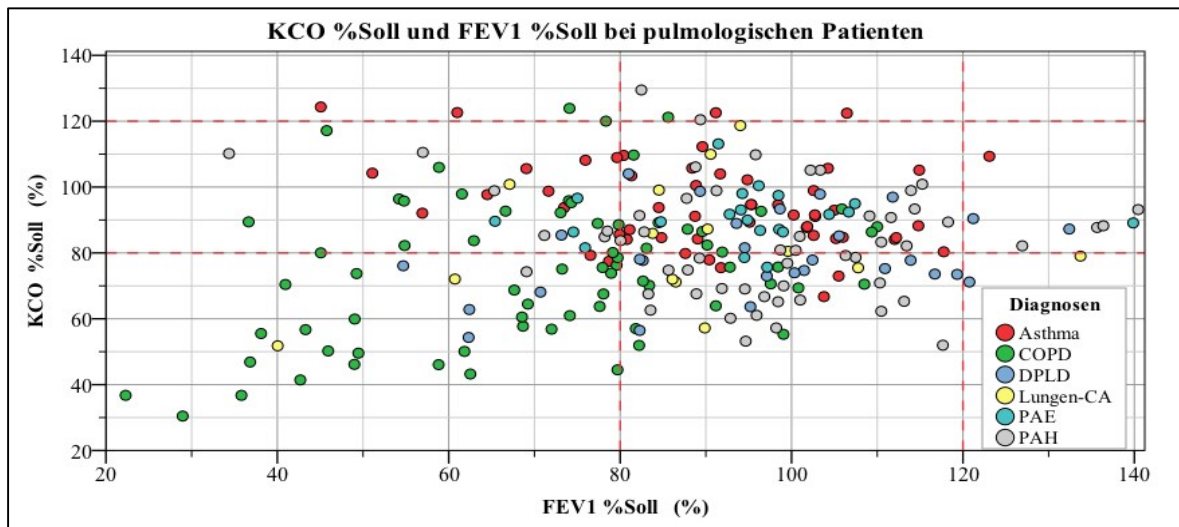


Abbildung 10 KCO %Soll und FEV1 %Soll bei pneumologischen Patienten

Tabelle 40 Korrelation des KCO mit anderen LFT Parametern

Diagnosen	FEV <sub>1</sub> (L)	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	FVC (L)	TLC (L)	VA (L)	Hb (g/dl)
Asthma	- 0.01 (0.97)	0.132 (0.343)	- 0.071 (0.609)	- 0.18- (0.193)	- 0.085 (0.543)	0.046 (0.74)
COPD	0.479 (0.001)*	0.543 (0.001)*	0.337 (0.004)*	- 0.11 (0.359)	0.215 (0.07)	0.094 (0.434)
DPLD	0.20 (0.31)	0.063 (0.751)	0.168 (0.392)	0.021 (0.915)	0.067 (0.734)	- 0.162 (0.411)
PH	- 0.06 (0.141)	0.197 (0.847)	- 0.1 (0.46)	- 0.026 (0.847)	- 0.055 (0.687)	0.15 (0.265)
Lungenkarzinom	0.18 (0.54)	0.146 (0.619)	0.162 (0.581)	- 0.159 (0.604)	- 0.123 (0.675)	0.151 (0.607)
PAE	0.451 (0.04)*	0.577 (0.006)*	0.281 (0.216)	- 0.154 (0.505)	- 0.053 (0.819)	0.086 (0.71)
OSAS	0.18 (0.06)*	0.332 (0.001)*	0.096 (0.328)	0.011 (0.91)	- 0.052 (0.596)	0.272 (0.005)*
Sarkoidose	0.14 (0.28)	0.187 (0.141)	0.082 (0.521)	- 0.025 (0.848)	0.002 (0.991)	0.04 (0.753)
Entzündung	0.328 (0.02)*	0.345 (0.015)*	0.242 (0.094)	0.05 (0.735)	0.045 (0.757)	0.176 (0.226)
<b>Alle</b>	<b>0.361 (0.001)</b>	<b>0.434 (0.001)</b>	<b>0.233 (0.001)</b>	<b>0.052- (0.265)</b>	<b>0.073 (0.118)</b>	<b>0.149 (0.001)</b>

Angabe der Pearson Korrelationskoeffizienten, p-Werte in Klammern; \*signifikante Korrelation ( $p < 0.05$ )

### 3.1.6 Beschwerden, Rauchen und die DLCO

Von den insgesamt 463 pneumologischen Patienten gaben 53.6 % (n=248) der Patienten klinische Beschwerden an, wie beispielsweise Brustschmerz, Belastungsdyspnoe oder Hämoptysen. Mit 33.7 % (n=155) wurde die Belastungsdyspnoe am häufigsten angegeben (siehe Tabelle 41 und Tabelle 42). 70,8 % der COPD Patienten (n=51) gaben klinische Beschwerden an. Sie stellten damit die Gruppe mit den meisten Beschwerden dar.

Tabelle 41 Beschwerden und Symptome der Patienten

Symptomatik	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Keine Beschwerden	215	46,2
Belastungsdyspnoe	155	33,7
Husten (trocken, produktiv)	52	11,2
Unspezifische Beschwerden	28	6
Brustschmerz	8	1,7
B-Symptome	4	0,9
Hämoptysen	1	0,2
<b>Gesamtsumme</b>	<b>463</b>	<b>100</b>

B-Symptomatik = Gewichtsabnahme, Nachtschweiß, Fieber

**Tabelle 42** Anamnestische Daten der einzelnen Patientengruppen

Diagnosen	n	Keine Beschwerden	Klinische Beschwerden	Belastungs-dyspnoe	Husten	Unspezifisch	Brustschmerz	B-Symptome	Bluthusten	Raucher
Asthma	54	12 (22%)	42 (78%)	14	8	19	1	0	0	12 (22%)
COPD	72	21 (29%)	51 (71%)	38	11	1	0	0	1	53 (74%)
DPLD	28	8 (29%)	20 (71%)	16	2	1	1	0	0	8 (29%)
PH	57	16 (28%)	41 (72%)	38	1	1	1	0	0	11 (19%)
Karzinom	14	6 (43%)	8 (57%)	4	4	0	0	0	0	9 (64%)
PAE	21	9 (43%)	12 (57%)	9	2	2	1	0	0	2 (10%)
OSAS	105	86 (82%)	19 (18%)	16	2	2	0	0	0	37 (35%)
Sarkoidose	63	42 (67%)	21 (33%)	10	6	0	2	3	0	11 (17%)
Entzündung	49	15 (31%)	34 (69%)	11	18	2	2	1	0	11 (22%)
<b>Alle</b>	<b>463</b>	<b>215 (46%)</b>	<b>248 (54%)</b>	<b>156</b>	<b>52</b>	<b>28</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>154 (33%)</b>

Von den 248 Patienten mit Beschwerden hatten rund 43 % der Patienten ein abnormales DLCO Ergebnis (n=107). Dem gegenüber zeigten 70.1% der Patienten ohne Beschwerden auch eine normale Diffusionsmessung. Der Chi-Quadrat-Test bestätigte einen hoch signifikanten Zusammenhang (p=0.001). Tabelle 43 zeigt die Vier-Felder Tafel und die Ergebnisse des Chi-Quadrat Tests. In diesem Zusammenhang besaß die DLCO Messung eine Spezifität von 70.7 % und eine Sensitivität 43.1 %.

Die meisten Raucher gab es unter den COPD Patienten. Hier rauchten knapp 74 % der Patienten (n=53). Bei den Karzinompatienten waren es fast 65 % (siehe Tabelle 42). Knapp die Hälfte der Raucher zeigte ein erniedrigtes DLCO (n=71). Patienten die nicht rauchten hatten nur in 32 % der Fälle ein abnormales DLCO (siehe Tabelle 44).

**Tabelle 43** Zusammenhang zwischen DLCO und Anamnese

4 Felder Tafel		Anamnese		Gesamt
		Beschwerden	Keine Beschwerden	
DLCO Ergebnis	DLCO >80 %Soll	141	152	293
	DLCO < 80 %Soll	107	63	170
<b>Gesamt</b>		<b>248</b>	<b>215</b>	<b>463</b>

*Pearson-Chi-Quadrat: 9.497 ; p = 0.002*

*Sensitivität: 43.1 % ; Spezifität: 70.7 % ; PPV: 62.9 % ; NPV: 51.9%*

**Tabelle 44** Zusammenhang zwischen DLCO und Rauchen

4 Felder Tafel		Raucheranamnese		Gesamt
		Ja	Nein	
DLCO Ergebnis	DLCO >80 %Soll	83	210	293
	DLCO < 80 %Soll	71	99	170
<b>Gesamt</b>		<b>154</b>	<b>309</b>	<b>463</b>

*Pearson-Chi-Quadrat: 8.75 ; p = 0.003*

---

### 3.1.7 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse

Ziel im ersten Teil dieser Arbeit war die deskriptive Beschreibung der DLCO Ergebnisse bei verschiedenen Lungenerkrankungen. Dazu wurden insgesamt 463 Patienten mit nur einer Erkrankung aus dem Fachbereich der Pneumologie analysiert. Hier war außerdem auch der Zusammenhang der DLCO mit den anderen Lungenfunktionsparametern von Interesse.

54 % der hier untersuchten Patienten zeigten eine normale Lungenfunktion (n=251). Von den restlichen Patienten mit einer auffälligen Lungenfunktion, präsentierten sich wiederum knapp die Hälfte der Patienten mit einer isolierten Diffusionsstörung und ohne begleitende Auffälligkeiten in der Spirometrie und Bodyplethysmographie (n=130).

Die Verwendung des LLN (errechnet durch Subtraktion der 1.65 x RSD vom individuellen Sollwert des Patienten, siehe auch S.39) brachte keine signifikante Änderung bezüglich der Definition abnormaler DLCO Werte (p=0.643). Die Anzahl der obstruktiven Ventilationsstörungen sank jedoch signifikant mit der Verwendung des LLN (p=0.001).

Lungenkrankheiten mit signifikant reduzierter Diffusionskapazität waren die COPD mit einem DLCO von durchschnittlich  $69 \pm 22$  %Soll und die DPLD mit durchschnittlich  $67 \pm 20$  %Soll. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch bei der Untersuchung des Transferkoeffizienten KCO, wenngleich auch weniger eindrucksvoll. Bezüglich des VA bestanden bei den untersuchten Patienten weniger deutliche Unterschiede. Der Großteil zeigte ein VA über 85 %Soll (89 %; n=412). Im Gegensatz zur DLCO und KCO bestanden hinsichtlich des VA zwischen COPD und DPLD Patienten jedoch signifikante Unterschiede (p=0.002).

Höchst signifikante Korrelationen (p=0.001) zwischen der DLCO und den anderen Parametern der Lungenfunktion bestanden zwischen der DLCO und dem FEV<sub>1</sub> (r=0.726), der DLCO und dem FVC (r=0.720) sowie zwischen der DLCO und dem TLC (r=0.541). Patienten mit DPLP hatten die niedrigsten DLCO/FEV<sub>1</sub> und DLCO/FVC Quotienten. Hier signifikante Unterschiede gegenüber allen anderen Patienten. Besonders deutlich war in diesem Zusammenhang auch der Unterschied gegenüber Asthmatikern (p=0.001).

Als Nebenbefund fand sich bei Rauchern in 50 % der Fälle eine reduzierte DLCO, bei Nichtrauchern waren es dagegen nur in 32 % der Fälle (p=0.003).

## 3.2 DLco und Gasaustausch

### 3.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt erfüllten 204 Patienten die Einschlusskriterien und wurden in der Analyse der Daten berücksichtigt (siehe **Methoden**). Knapp 60 % (n=123) und damit die Mehrheit der Patienten waren weiblich. Das durchschnittliche Alter des gesamten Patientenkollektivs lag bei knapp  $55 \pm 14.9$  Jahren. Der jüngste Patient war ein 18 jähriger Mann, bei den Frauen war die jüngste Patientin 19 Jahre alt. Hinsichtlich der Körpergröße und des Gewichts bestanden zwischen beiden Geschlechtern signifikante Unterschiede ( $p=0.001$ ). Tabelle 45 zeigt die anthropometrischen Daten der Studienpopulation.

**Tabelle 45** Anthropometrische Daten der Spiroergometrie Patienten

	Alle Patienten (n=204)		Männer (n=81)		Frauen (n=123)	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
<b>Alter</b>	54.99 ( $\pm 14.9$ )	57 (45.3-66.0)	56.1 ( $\pm 15.2$ )	58 (47-67)	54.3 ( $\pm 14.8$ )	55 (45-65)
<b>Größe</b>	168.90 ( $\pm 8.4$ )	168 (163-174)	176 ( $\pm 6.7$ )	175 (171-180))	164 ( $\pm 5.8$ )	164 (160-168)
<b>Gewicht</b>	73.86 ( $\pm 14.7$ )	72 (63-84)	80.7 ( $\pm 13.2$ )	80 (75-88.5)	69.3 ( $\pm 13.9$ )	67 (60-75)
<b>BMI</b>	25.88 ( $\pm 4.9$ )	25 (22.4-27.9)	26.1 ( $\pm 3.9$ )	25.8 (23.3-28.1)	25.8 ( $\pm 5.4$ )	24.7 (22.1-27.5)

*Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern, sowie des Median und der 25%-75% Perzentilen in Klammern.*

### 3.2.2 Beschreibung der DLCO und Lungenfunktion

Knapp die Hälfte der Patienten zeigte eine normale Lungenfunktion (n=103). Diffusionsstörungen im Sinne einer erniedrigten DLCO fanden sich bei insgesamt 80 Patienten, wovon 63.8 % dieser Patienten eine isolierte Diffusionsstörung ohne begleitende Ventilationsstörung in der Spirometrie und Bodyplethysmographie zeigten. Restriktive Ventilationsstörungen, sowohl isolierte als auch kombinierte, waren generell am seltensten vertreten. Ein Überblick über die Ergebnisse der Lungenfunktion gibt Tabelle 46.

**Tabelle 46** LFT Ergebnisse der Spiroergometrie Patienten

LFT Ergebniss	Anzahl	Relative Häufigkeit
Normale Lungenfunktion	103	50,5
Isolierte Diffusionsstörung	51	25
Isolierte Obstruktive Ventilationsstörung	16	7,8
Isolierte Restriktive Ventilationsstörung	3	1,5
Obstruktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	20	9,8
Restriktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	8	3,9
Gemischte Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	1	0,5
<b>Gesamtsumme</b>	<b>204</b>	<b>100</b>

Das durchschnittliche DLCO der Patienten lag bei  $7.33 \pm 2.5 \text{ mmol}^{-1} \times \text{min}^{-1} \times \text{kPa}^{-1}$ , entsprechend einem DLCO %Soll von  $83.3 \pm 22.6 \%$ . Insgesamt hatten 40 % der Patienten (n=80) eine DLCO < 80 %Soll. Dabei waren 40 % der Patienten mit eingeschränkter DLCO männlich (n=32). Das KCO lag durchschnittlich bei  $89 \pm 20.9 \%$ Soll und war nur bei 28 % der Patienten reduziert (n=58). Mit einem durchschnittlichen VA von  $5.3 \pm 1.1 \text{ L}$  erreichten die Patienten im Mittel ein VA von  $93.6 \pm 10.2 \%$ Soll. Insgesamt hatten 15 % ein reduziertes VA (n=30). Tabelle 47 zeigt die deskriptive Statistik der DLCO Messung.

**Tabelle 47** Deskriptive Statistik der DLCO Ergebnisse

Parameter	DLCO (SI)	DLCO %Soll	KCO (SI)	KCO %Soll	VA (L)	VA %Soll
Mittelwert	7,33	83,28	1,35	89,05	5,28	93,56
Standardabweichung	2,53	22,59	0,33	20,91	1,08	10,21
Median	7,20	86,56	1,38	89,74	5,18	93,71
25 % - 75% Perzentile	(5.5-8.8)	68.4-97.5)	(1.2-1.6)	(76.3-102.7)	(4.5-5.9)	(89.0-98.0)
Minimum	1,49	16,02	0,35	26,85	2,95	46,16
Maximum	15,38	151,49	2,15	149,70	8,21	126,82

### 3.2.3 Beschreibung der Spiroergometrie-Ergebnisse

Der durchschnittliche  $p_{aO_2}$  lag in Ruhe bei knapp  $83 \pm 13.6 \text{ mmHg}$  und bei maximaler Belastung (Peak  $p_{aO_2}$ ) im Durchschnitt  $3.6 \pm 12.2 \text{ mmHg}$  niedriger bei ungefähr  $79 \pm 15.9 \text{ mmHg}$ . Hier bestanden mit Ausnahme des Betrags der Differenz ( $\Delta p_{aO_2}$ ), signifikante Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern ( $p=0.001$ ).

Frauen zeigten im Mittel sowohl ein höheren Ruhe- als auch Peak  $p_{aO_2}$  als Männer. Gleiches traf auch auf die  $AaDO_2$  zu. Hier hatten die Frauen in Ruhe und bei maximaler Belastung im Durchschnitt stets niedrigere Werte als die Männer. Hinsichtlich des  $p_{aCO_2}$  bestanden keine signifikanten Geschlechtsunterschiede. Der durchschnittliche  $p_{aCO_2}$  betrug  $36.2 \pm 4.4 \text{ mmHg}$  und fiel bei maximaler Belastung im Mittel um  $1.3 \pm 3.8 \text{ mmHg}$  auf  $34.9 \pm 5.7 \text{ mmHg}$  ab (siehe Tabelle 48).

**Tabelle 48** Deskriptive Statistik der Spiroergometrieergebnisse

Messparameter	Alle Patienten		Männer		Frauen	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
$pO_2$ in Ruhe	82.8 ( $\pm 13.6$ )	83.7 (75.6-92.3)	78.4 ( $\pm 13.5$ )	78.4 (71.5-88.1)	85.7 ( $\pm 12.8$ )	86.8 (77.4-94.5)
$pO_2$ bei max. Belastung	79.2 ( $\pm 15.9$ )	82.3 (72.0-91.2)	74.3 ( $\pm 14.9$ )	76.8 (68.0-85.2)	82.5 ( $\pm 15.8$ )	87.3 (73.4-93.4)
$pO_2$ Differenz	- 3.6 ( $\pm 12.2$ )	3.5 (-12.7-5.1)	- 4.0 ( $\pm 11.5$ )	- 4.2 (-12.4-3.35)	-3.2 ( $\pm 12.7$ )	-1.8 (-13-6.7)
$AaDO_2$ in Ruhe	24.2 ( $\pm 13.1$ )	23.3 (15.5-31.8)	27.8 ( $\pm 14.1$ )	27.0 (17.0-35.9)	21.9 ( $\pm 11.9$ )	21.1 (14.0-27.9)
$AaDO_2$ bei max. Belastung	29.3 ( $\pm 14.8$ )	26.4 (18.9-36.6)	33.9 ( $\pm 14.9$ )	32.8 (22.7-39.1)	26.3 ( $\pm 13.9$ )	21.9 (16.5-33.0)
$AaDO_2$ Differenz	5.1 ( $\pm 11.2$ )	3.6 (-3.0-13.8)	6.0 ( $\pm 11.3$ )	7.4 (2.3--14.4)	4.4 ( $\pm 11.2$ )	1.4 (-3.4-13.4)
$pCO_2$ in Ruhe	36.2 ( $\pm 4.4$ )	36.1 (33.5-38.6)	36.9 ( $\pm 4.3$ )	37.1 (33.9-39.4)	35.7 ( $\pm 4.4$ )	35.4 (32.7-38.2)
$pCO_2$ bei max. Belastung	34.9 ( $\pm 5.7$ )	34.4 (31.8-37.8)	35.2 ( $\pm 5.2$ )	34.4 (32.4-37.6)	34.7 ( $\pm 6.1$ )	34.4 (31.3-37.9)
$pCO_2$ Differenz	- 1.3 ( $\pm 3.8$ )	- 1.3 (- 3.8-1.1)	- 1.7 ( $\pm 3.3$ )	- 1.8 (-3.8- -0.05)	-1.0 ( $\pm 4.0$ )	-0.6 (-2.9-1.5)

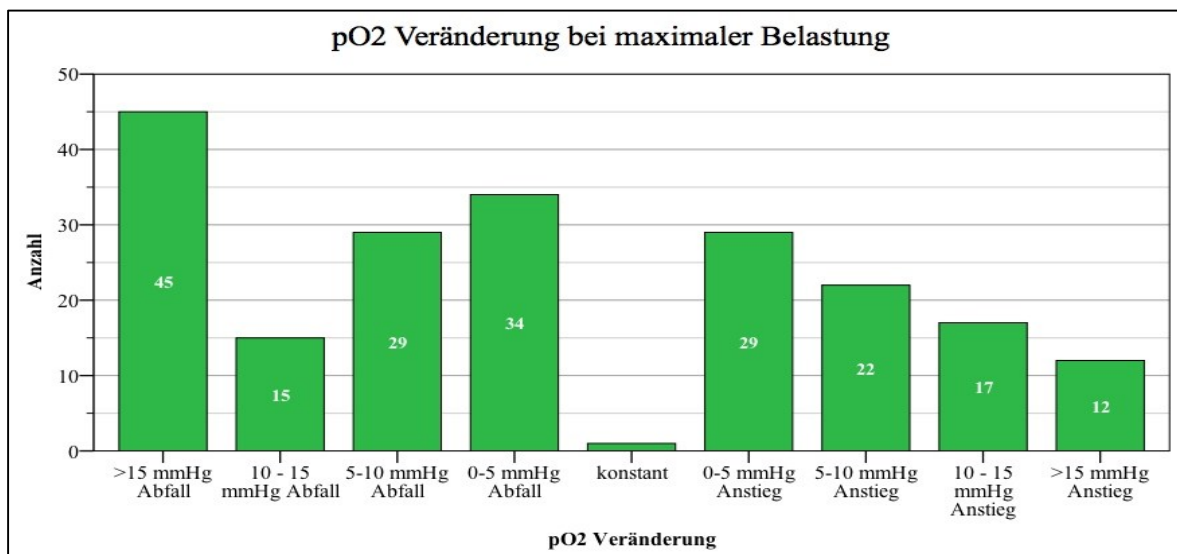
*Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern, sowie des Median und der 25%-75% Perzentilen in Klammern.*

Mit 60.3 % (n=123) zeigte der Großteil der Patienten einen  $p_aO_2$  Abfall bei maximaler Belastung. Je nach gewähltem Cut-off änderten sich die Verhältnisse jedoch. Bei einem gewählten Cut-off von 10 mmHg halbierte sich die Anzahl der  $p_aO_2$  Abfälle auf knapp 30 % (Tabelle 49).

**Tabelle 49**  $pO_2$  Veränderung bei maximaler Belastung

	Cut Off: 0 mmHg		Cut Off: 4 mmHg		Cut Off: 10 mmHg		Cut Off: 15 mmHg	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
$pO_2$ Konstant	1	0.5	49	24	113	55.4	147	72.1
$pO_2$ Abfall	123	60.3	97	47.5	62	30.4	45	22.1
$pO_2$ Anstieg	80	39.2	58	28.4	29	14.2	12	5.9
<b>Gesamt</b>	<b>204</b>	<b>100%</b>	<b>204</b>	<b>100</b>	<b>204</b>	<b>100</b>	<b>204</b>	<b>100</b>

Viele Patienten (n = 63) lagen mit ihrem Peak  $p_aO_2$  innerhalb einer Grenze von  $\pm 5$  mmHg um den Ausgangswert. Es gab dennoch viele Patienten (n=45) die einen  $p_aO_2$  Abfall von über 15 mmHg zeigten. Abbildung 11 zeigt die Anzahl der Patienten innerhalb definierter Klassen von  $p_aO_2$  Veränderungen.



**Abbildung 11**  $pO_2$  Veränderung bei maximaler Belastung

Die einzelnen Parameter der Spiroergometrie zeigten generell eine signifikante Korrelation untereinander. Besonders der Ruhe- und Peak  $p_aO_2$  zeigten signifikante Korrelationen mit allen anderen Parametern. Die  $p_aCO_2$  Differenz ( $\Delta p_aCO_2$ ) korrelierte am seltensten mit anderen Parametern. Dieser zeigte ausschließlich mit dem Peak  $p_aO_2$  und Peak  $p_aCO_2$  eine signifikante Korrelation. Tabelle 50 zeigt die Korrelationskoeffizienten und p-Werte.

**Tabelle 50** Korrelation der Spiroergometrieparameter untereinander

	Ruhe pO <sub>2</sub>	Peak pO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub> Differenz	Ruhe AaDO <sub>2</sub>	Peak AaDO <sub>2</sub>	AaDO <sub>2</sub> Differenz	Ruhe pCO <sub>2</sub>	Peak pCO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub> Differenz
Ruhe pO <sub>2</sub>		0.668 (0.001)*	0.239 (0.001)*	0.927 (0.001)*	0.616 (0.001)*	0.275 (0.001)*	0.271 (0.001)*	- 0.235 (0.001)*	- 0.039 (0.58)
Peak pO <sub>2</sub>	0.668 (0.001)*		0.563 (0.001)*	- 0.611 (0.001)*	- 0.910 (0.001)*	0.481 (0.001)*	- 0.203 (0.004)*	- 0.379 (0.001)*	- 0.336 (0.001)*
pO <sub>2</sub> Differenz	0.239 (0.001)*	0.563 (0.001)*		0.232 (0.001)*	- 0.503 (0.001)*	- 0.934 (0.001)*	0.036 (0.606)	- 0.233 (0.001)*	- 0.395 (0.001)*
Ruhe AaDO <sub>2</sub>	0.927 (0.001)*	- 0.611 (0.001)*	0.232 (0.001)*		0.682 (0.001)*	- 0.273 (0.001)*	- 0.109 (0.12)	- 0.049 (0.485)	0.053 (0.451)
Peak AaDO <sub>2</sub>	0.616 (0.001)*	- 0.910 (0.001)*	-0.503 (0.001)*	0.682 (0.001)*		0.517 (0.001)*	- 0.117 (0.094)	- 0.04 (0.574)	0.077 (0.272)
AaDO <sub>2</sub> Differenz	0.275 (0.001)*	0.481 (0.001)*	-0.934 (0.001)*	- 0.273 (0.001)*	0.517 (0.001)*		- 0.027 (0.704)	0.005 (0.938)	0.04 (0.574)
Ruhe pCO <sub>2</sub>	0.271 (0.001)*	- 0.203 (0.004)*	0.036 (0.606)	- 0.109 (0.12)	- 0.117 (0.094)	- 0.027 (0.704)		0.751 (0.001)*	- 0.033 (0.643)
Peak pCO <sub>2</sub>	- 0.235 (0.001)*	- 0.379 (0.001)*	- 0.233 (0.001)*	- 0.049 (0.485)	- 0.04 (0.574)	0.005 (0.938)	0.751 (0.001)*		0.636 (0.001)*
pCO <sub>2</sub> Differenz	- 0.039 (0.58)	- 0.336 (0.001)*	- 0.395 (0.001)*	0.053 (0.451)	0.077 (0.272)	0.04 (0.574)	- 0.033 (0.643)	0.636 (0.001)*	

### 3.2.4 Zusammenhänge zwischen DLCO und den Blutgasen

#### 3.2.4.1 DLCO und arterieller Sauerstoffpartialdruck

Die p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Werte in Ruhe und die p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Werte bei maximaler Belastung (Peak p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>) unterschieden sich signifikant (p=0.001) zwischen Patienten mit verminderter DLCO (DLCO < 80 %Soll) und normaler DLCO (DLCO ≥ 80 %Soll).

Patienten mit einer eingeschränkten Diffusionskapazität zeigten in Ruhe als auch bei maximaler Belastung geringere p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Werte (Abbildung 12). Durchschnittlich lag der Ruhe p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> bei Patienten mit reduzierter DLCO bei 77 ±15.4 mmHg. Im Vergleich hierzu lag der p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> bei Patienten mit normaler DLCO im Mittel bei 87.3 ±10.1 mmHg (Tabelle 51).

Des Weiteren zeigten Patienten mit einer eingeschränkter DLCO auch einen signifikant stärkeren Abfall des p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> nach Belastung (p=0.007). Dieser betrug bei Patienten mit gestörter Diffusion im Mittel 6.2 ±13.2 mmHg, bei Patienten mit normaler DLCO hingegen durchschnittlich 1.1 ±11.6 mmHg.

Tabelle 51 zeigt die Ergebnisse der deskriptiven Statistik für das gesamte Patientenkollektiv (n=204) und in Abhängigkeit vom DLCO Ergebnis.

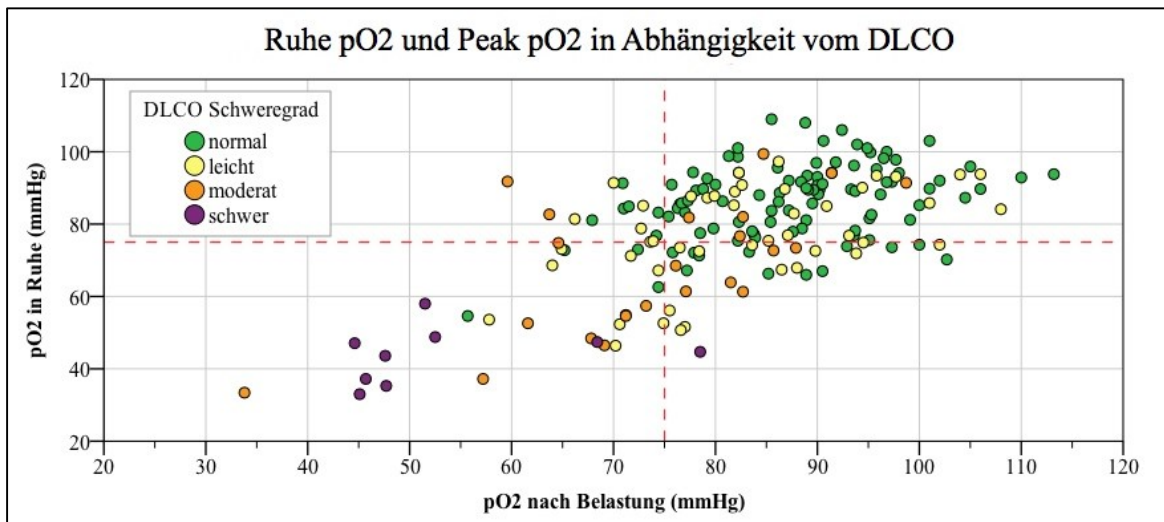


Abbildung 12 Ruhe - und Peak pO2 in Abhängigkeit vom DLCO

Tabelle 51 Spiroergometrie Ergebnisse in Abhängigkeit vom DLCO

Messparameter	Alle Patienten (n=204)		DLCO < 80 %Soll (n=80)		DLCO ≥ 80 %Soll (n=124)	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
pO <sub>2</sub> in Ruhe	82.8 (±13.6)	83.7 (75.6-92.3)	77.0 (±15.4)	77.5 (69.3-87.0)	87.3 (±10.1)	88.5 (79.2-94.9)
pO <sub>2</sub> bei max. Belastung	79.2 (±15.9)	82.3 (72.0-91.2)	70.9 (±17.9)	73.9 (54.6-73.9)	86.2 (±10.5)	88.0 (78.2-93.0)
pO <sub>2</sub> Differenz	- 3.6 (± 12.2)	3.5- (-12.7-5.1)	- 6.2 (±13.2)	- 6.6 (-17.4 - 3.3)	- 1.10 (±11.6)	- 0.1 (- 9.6 - 7.6)
AaDO <sub>2</sub> in Ruhe	24.2 (±13.1)	23.3 (15.5-31.8)	31.1 (±13.4)	28.9 (21.4-38.9)	19.3 (±10.0)	19.1 (11.7-25.6)
AaDO <sub>2</sub> bei max. Belastung	29.3 (±14.8)	26.4 (18.9-36.6)	38.3 (±16.8)	36.3 (24.3-51.0)	22.6 (±9.1)	20.9 (15.5-29.3)
AaDO <sub>2</sub> Differenz	5.1 (±11.2)	3.6 (-3.0-13.8)	7.3 (±12.3)	8.0 (-1.7-17.8)	3.3 (±10.6)	1.0 (- 4.7 - 11.1)
pCO <sub>2</sub> in Ruhe	36.2 (±4.4)	36.1 (33.5-38.6)	35.3 (±4.8)	35.0 (32.1-37.7)	36.6 (±3.6)	36.7 (34.0-38.9)
pCO <sub>2</sub> bei max. Belastung	34.9 (±5.7)	34.4 (31.8-37.8)	34.3 (±5.9)	33.5 (31.0-37.1)	34.7 (±4.8)	31.9 (32.2-38.0)
pCO <sub>2</sub> Differenz	- 1.3 (±3.8)	- 1.3 (- 3.8-1.1)	- 0.9 (±3.3)	- 0.7 (-2.9-1.35)	- 1.9 (±3.9)	- 1.8 (- 3.8 - 0.9)

Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern, sowie des Median und der 25%-75% Perzentilen in Klammern.

Bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs konnten zwischen den Parametern der Diffusionsmessung (DLCO, DLCO %Soll, KCO, KCO %Soll) und den p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Werten signifikante Korrelationen nachgewiesen werden (Tabelle 52).

Die Korrelation zwischen der DLCO und dem p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> war dabei stärker, als jene mit dem Diffusionskoeffizienten KCO. Am stärksten waren hier die Korrelationen zwischen DLCO %Soll und dem Ruhe p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> (r=0.491) bzw. dem Peak p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> (r=0.554). Die absolute p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Differenz nach Belastung (Δp<sub>a</sub>O<sub>2</sub>) korrelierte schwach, aber signifikant mit dem DLCO %Soll (r=0.177;p=0.001), nicht jedoch mit dem absoluten DLCO Werten (r=0.139;p=0.06).

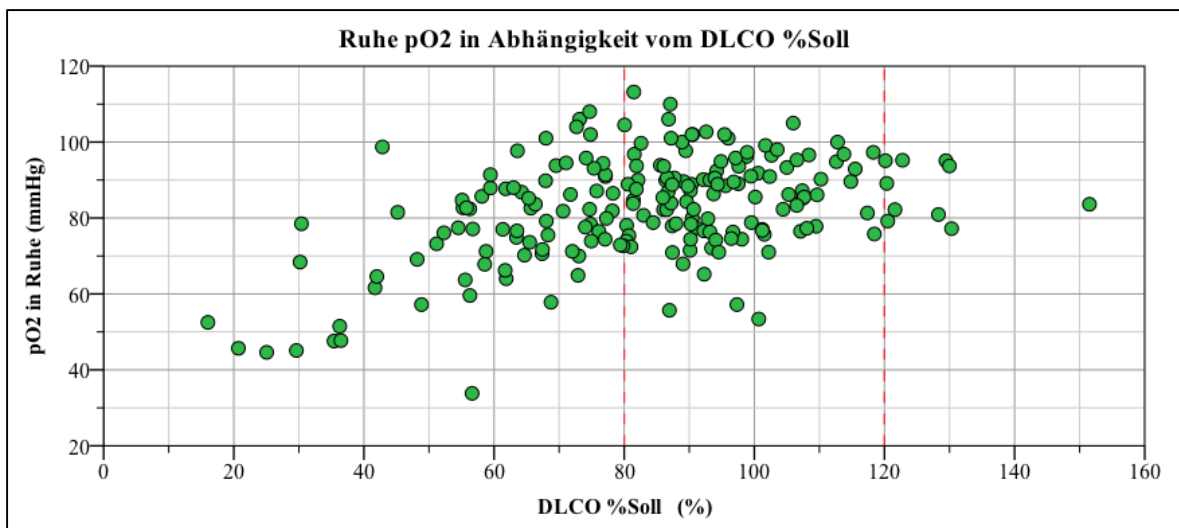
Tabelle 52 zeigt die Korrelationsparameter und Signifikanzlevel zwischen den Parametern der DLCO Messung und den erhobenen Parametern aus der Spiroergometrie.

**Tabelle 52** Korrelation zwischen Parametern der DLCO und Spiroergometrie

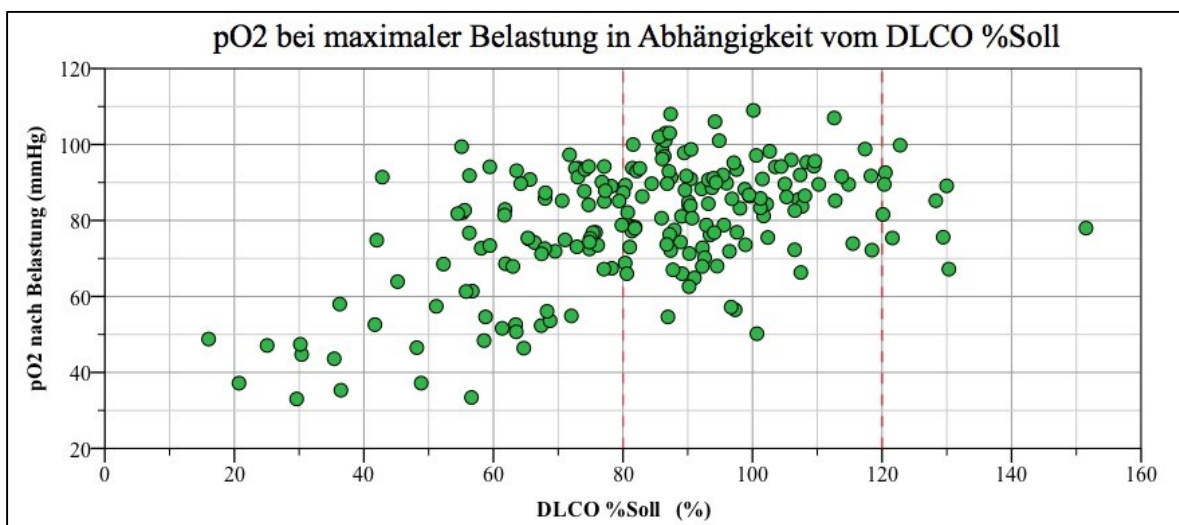
	DLCO	DLCO %Soll	KCO	KCO %Soll
pO <sub>2</sub> in Ruhe	0.456 (0.001)*	0.491 (0.001)*	0.552 (0.001)*	0.432 (0.001)*
pO <sub>2</sub> bei max. Belastung	0.495 (0.001)*	0.554 (0.001)*	0.575 (0.001)*	0.463 (0.001)*
pO <sub>2</sub> Differenz	0.139 (0.060)	0.177 (0.014)*	0.138 (0.068)	0.125 (0.093)
AaDO <sub>2</sub> in Ruhe	-0.514 (0.001)*	-0.536 (0.001)*	-0.584 (0.001)*	-0.481 (0.001)*
AaDO <sub>2</sub> bei max. Belastung	-0.544 (0.001)*	-0.613 (0.001)*	-0.624 (0.001)*	-0.517 (0.001)*
AaDO <sub>2</sub> Differenz	-0.118 (0.112)	-0.183 (0.006)*	-0.142 (0.055)	-0.121 (0.103)
pCO <sub>2</sub> in Ruhe	0.143 (0.053)*	0.106 (0.151)	0.066 (0.378)	0.119 (0.107)
pCO <sub>2</sub> bei max. Belastung	0.051 (0.497)	0.067 (0.366)	0.036 (0.624)	0.067 (0.364)
pCO <sub>2</sub> Differenz	-0.091 (0.219)	0.025 (0.734)	-0.023 (0.760)	-0.040 (0.593)

Angabe des Pearson Korrelationskoeffizienten und des p-Werts in Klammern ; \*signifikant (p<0.05)

Abbildung 13 und Abbildung 14 veranschaulichen nochmals die Korrelationen des DLCO %Soll mit dem p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> in Ruhe und bei maximaler Belastung. Patienten mit einem DLCO zwischen 80 und 120 %Soll hatten deutlich höhere arterielle Sauerstoffpartialdrücke als Patienten mit einem DLCO < 80 %Soll. Abbildung 15 zeigt die Veränderung bei Belastung.



**Abbildung 13** Korrelation zwischen DLCO %Soll und dem Ruhe pO<sub>2</sub>



**Abbildung 14** Korrelation zwischen DLCO %Soll und dem Peak pO<sub>2</sub>

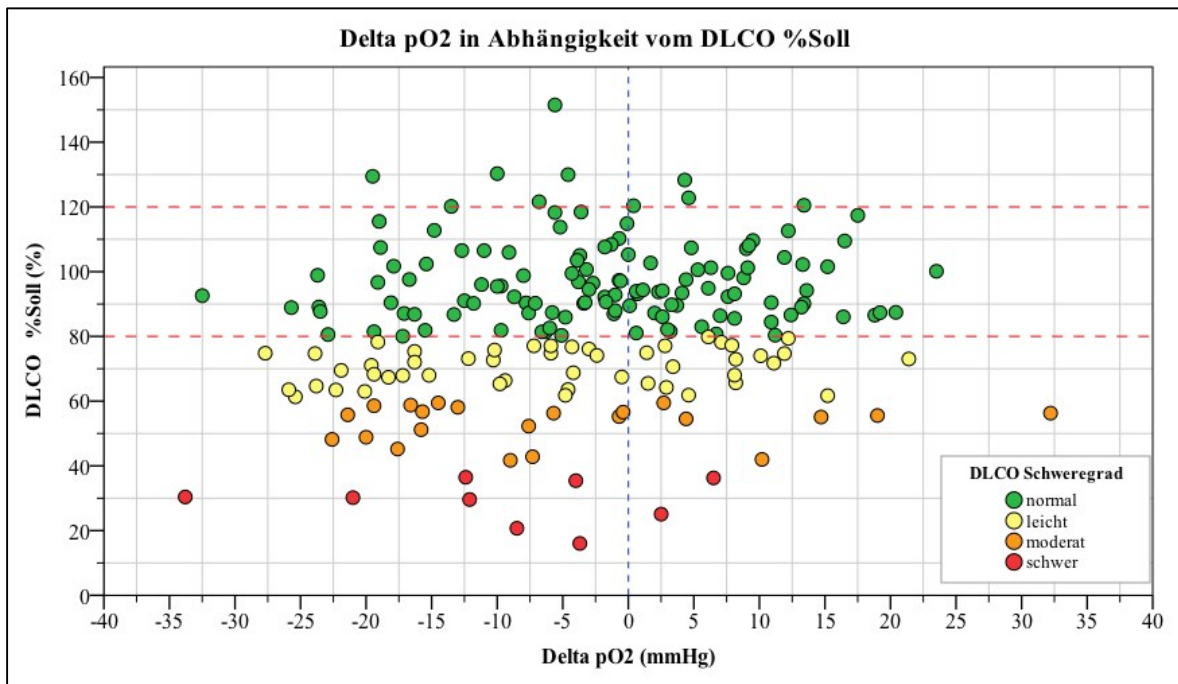


Abbildung 15 Delta pO<sub>2</sub> in Abhängigkeit vom DLCO %Soll

Insgesamt zeigte das Delta p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> eine große Spannweite und Streuung in beiden Gruppen. Der stärkste p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Abfall (- 33.8 mmHg) und auch der größte Anstieg (+32.2 mmHg) fand sich jedoch in der Gruppe mit einer reduzierten DLCO (Abbildung 16).

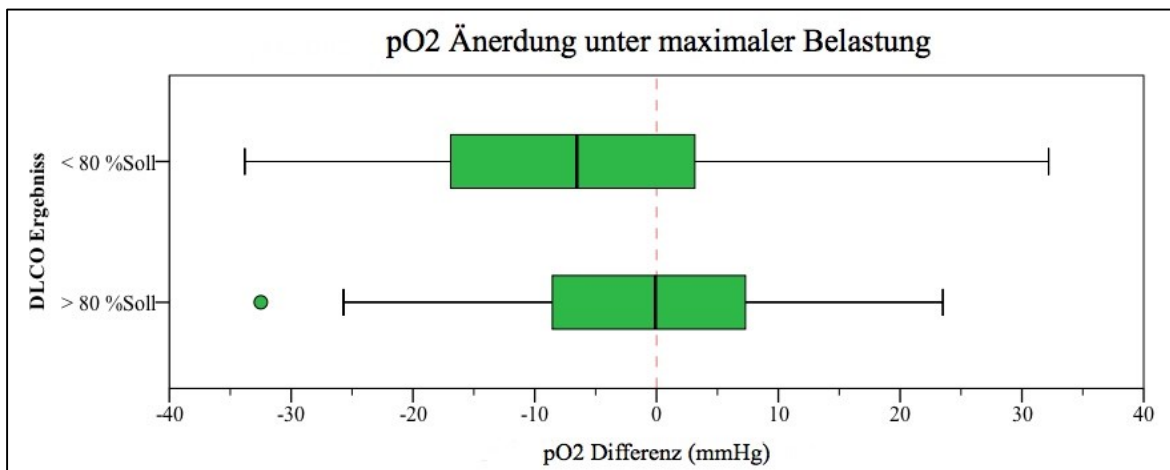


Abbildung 16 pO<sub>2</sub> Differenz bei Patienten mit und ohne Diffusionsstörungen

Die Unterschiede zwischen den Ruhe und den Peak p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Werten waren bei Patienten ohne Diffusionsstörung nicht signifikant (p=0.107), bei Patienten mit reduzierter DLCO bestanden hingegen höchst signifikante Unterschiede (p=0.001), siehe auch Abbildung 17.

Unabhängig von der Belastung hatten annähernd drei Viertel der Patienten mit einer eingeschränkten DLCO niedrigere Ruhe  $p_{aO_2}$  Werte als 50 % der Patienten mit normaler DLCO. Bei maximaler Belastung zeigten über 50 % der Patienten mit eingeschränkter DLCO ein  $p_{aO_2} < 75$  mmHg. Patienten mit normaler DLCO hatten bei maximaler Belastung in über 75 % ein  $p_{aO_2} > 75$  mmHg (Abbildung 17).

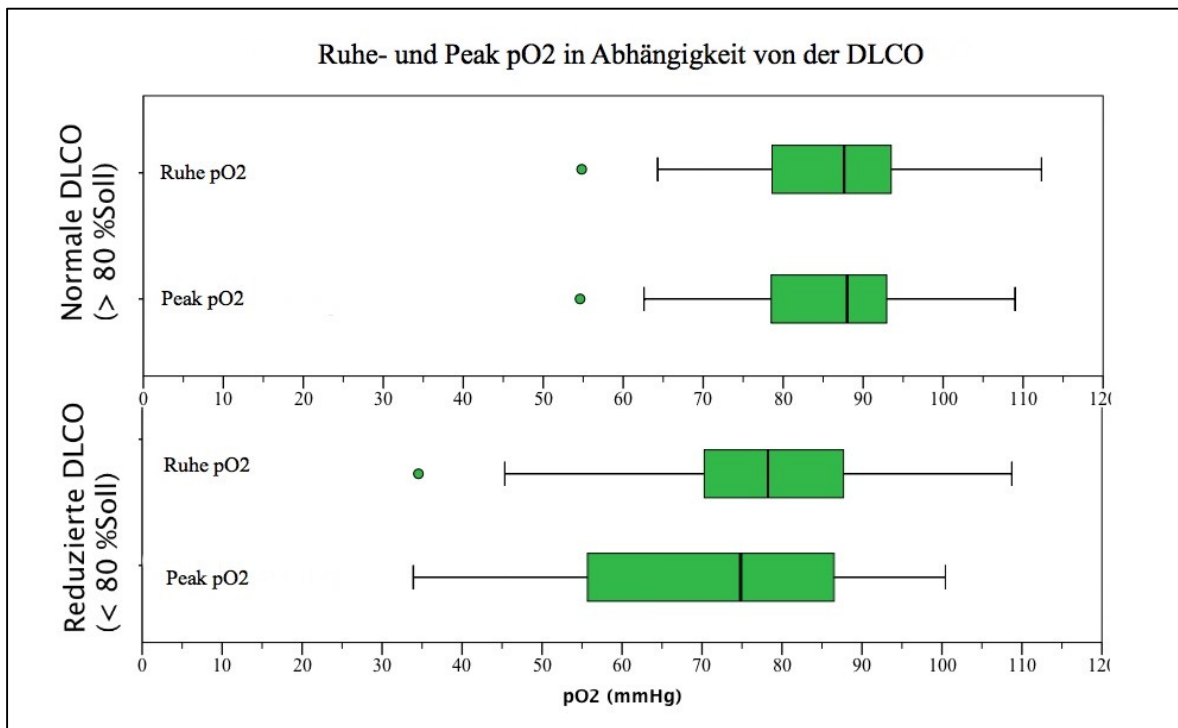


Abbildung 17  $pO_2$  in Ruhe und bei max. Belastung in Abhängigkeit vom DLCO

31 %, also knapp ein Drittel der Patienten hatte ein  $\Delta p_{aO_2}$  von  $\pm 5$  mmHg ( $n=64$ ). Der Großteil dieser Patienten (69 %) hatten auch eine normale DLCO ( $n=44$ ). Abbildung 18 zeigt die Anzahl der Patienten eingeteilt in Gruppen nach der Quantität ihrer belastungsinduzierten  $p_{aO_2}$  Veränderung und in Abhängigkeit vom DLCO Ergebnis.

55 % der Patienten mit normaler DLCO zeigten bei maximaler Belastung einen  $p_{aO_2}$  Abfall ( $n=69$ ). Im Gegensatz hierzu waren es knapp 68 % ( $n=54$ ), bei den Patienten mit einer reduzierten DLCO (Abbildung 18).

Patienten mit einem  $p_{aO_2}$  Abfall  $> 15$  mmHg hatten durchschnittlich ein DLCO %Soll von  $75 \pm 21$  %. Im Vergleich dazu zeigten Patienten mit einem  $p_{aO_2}$  Anstieg  $> 15$  mmHg ein DLCO %Soll von  $85 \pm 20$  %. Der Ruhe  $p_{aO_2}$  war bei den Patienten, die bei Belastung einen starken  $p_{aO_2}$  Abfall  $> 15$  mmHg zeigten mit durchschnittlich  $87 \pm 14$  mmHg höher als bei den Patienten, die bei Belastung einen weiteren Anstieg des  $p_{aO_2}$  zeigten.

Hier lag der  $p_{aO_2}$  in Ruhe bei  $75 \pm 9$  mmHg. Tabelle 53 und Abbildung 19 zeigen die Verhältnisse und DLCO Ergebnisse jeweiligen Klassen.

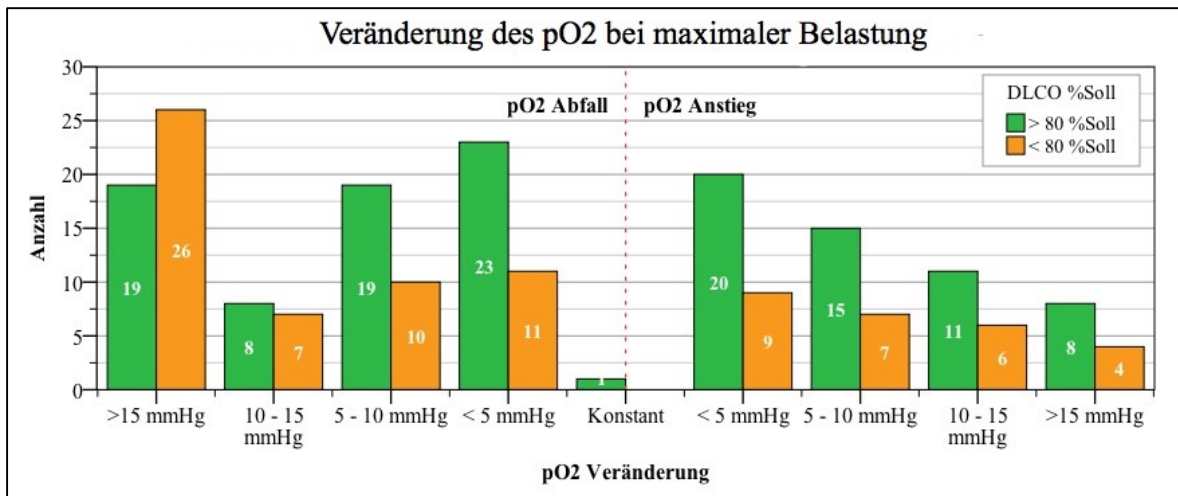


Abbildung 18 pO<sub>2</sub> Änderung in Abhängigkeit von der DLCO

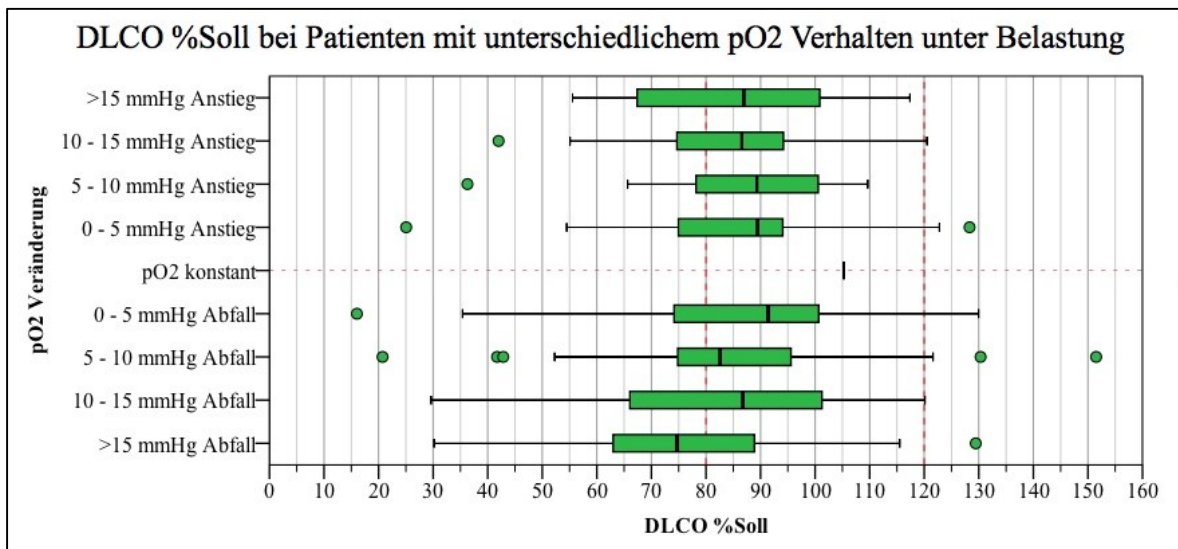


Abbildung 19 DLCO Ergebnisse der Patienten mit verschiedenem pO<sub>2</sub> Verhalten

Tabelle 53 DLCO und pO<sub>2</sub> bei Patienten mit unterschiedlichem pO<sub>2</sub> Verhalten

pO <sub>2</sub> Änderung	Anzahl (n)	DLCO (SI)	DLCO %Soll	Ruhe pO <sub>2</sub>	Peak pO <sub>2</sub>	DLCO < 80 %Soll
> 15 mmHg Anstieg	12 (6 %)	7.6 (± 2.0)	85.2 (± 20.3)	75.3 (± 9.2)	94.9 (± 8.6)	4 (33%)
10-15 mmHg Anstieg	17 (8 %)	7.1 (± 1.8)	85.4 (± 19.5)	79.7 (± 8.5)	91.9 (± 8.8)	6 (35%)
5-10 mmHg Anstieg	22 (11 %)	7.4 (± 2.0)	87.3 (± 17.2)	78.5 (± 9.9)	86.1 (± 9.9)	7 (32 %)
< 5 mmHg Anstieg	29 (14 %)	7.8 (± 2.8)	85.6 (± 21.5)	84.4 (± 11.9)	87.1 (± 11.7)	9 (31 %)
pO <sub>2</sub> konstant	1 (1 %)	10,5	105,3	86,2	86,2	0 (0 %)
< 5 mmHg Abfall	34 (17 %)	7.5 (± 2.5)	86.7 (± 23.6)	79.8 (± 17.1)	77.2 (± 16.9)	11 (32 %)
5-10 mmHg Abfall	29 (14 %)	7.7 (± 2.9)	84.9 (± 27.7)	84.2 (± 12.3)	76.7 (± 12.5)	10 (34 %)
10-15 mmHg Abfall	15 (7 %)	7.8 (± 3.5)	81.0 (± 26.8)	85.1 (± 18.3)	72.8 (± 18.3)	7 (47 %)
> 15 mmHg Abfall	45 (22 %)	6,4 (± 2.3)	75,2 (± 20.9)	87,4 (± 13.5)	66,9 (± 14.2)	26 (58 %)
<b>Gesamt</b>	<b>204 (100%)</b>	<b>7.3 (2.5)</b>	<b>83.3 (22.6)</b>	<b>82.8 (13.6)</b>	<b>79.2 (15.9)</b>	<b>80 (39 %)</b>

Angabe der Mittelwerte (±Standardabweichung)

Prozente in Klammern bei n = Anteil vom Gesamtkollektiv 204; Prozente in Klammern bei DLCO < 80 %Soll = Anteil von Anzahl (n)

Erst ab einem  $p_aO_2$  Abfall > 10 mmHg stieg der Anteil der Patienten mit einer reduzierten DLCO. In der Gruppe mit einem Abfall > 15 mmHg waren es knapp 60 % (Abbildung 20).

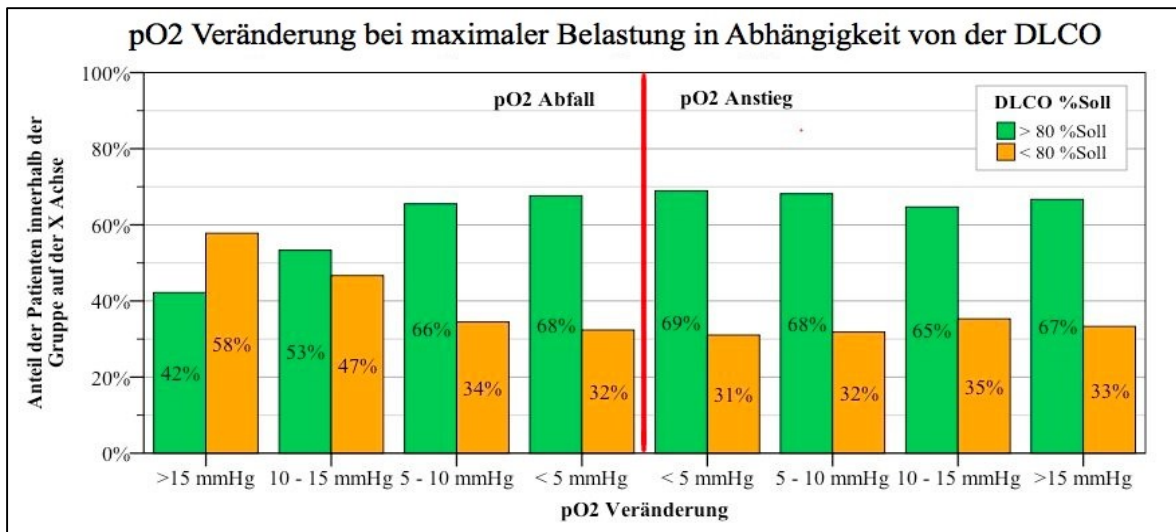


Abbildung 20 Anteile abnormaler DLCO Messungen in den einzelnen Klassen

### 3.2.4.2 DLCO als Prädiktor eines $p_aO_2$ Abfalls

Die Anzahl der Patienten, welche einen  $p_aO_2$  Abfall bei maximaler Belastung zeigten, war abhängig vom Cut-Off bzw. der gewählten Definition einer signifikanten  $p_aO_2$  Veränderung. 60 % der Patienten zeigten bei Belastung einen geringeren  $p_aO_2$  als in Ruhe (n=123). Bei einem Cut-Off von 4 mmHg zeigten beispielsweise nur noch 48 % (n=97) der Patienten einen  $p_aO_2$  Abfall (Tabelle 54).

Tabelle 54  $pO_2$  Veränderung in Abhängigkeit vom DLCO und vom Cut-off

	Cut off "0"		Cut off "4"		Cut off "10"		Cut off "15"		Gesamt
	Abfall	Normal	Abfall	Normal	Abfall	Normal	Abfall	Normal	
DLCO > 80 %Soll	69	55	49	75	29	95	19	105	124
DLCO < 80 %Soll	54	26	48	32	33	47	26	54	80
<b>Gesamt</b>	<b>123</b>	<b>81</b>	<b>97</b>	<b>107</b>	<b>62</b>	<b>142</b>	<b>45</b>	<b>159</b>	

*Annahme das  $pO_2$  Abfall pathologisch und ein konstanter bzw. ansteigender  $pO_2$  physiologisch*

Sensitivität und Spezifität der DLCO als Prädiktor für die Richtung der  $p_aO_2$  Änderung nach Belastung (Abfall oder Anstieg bzw. Konstant) war somit ebenfalls stark abhängig von der Definition einer signifikanten  $p_aO_2$  Veränderung. Bei der Wahl eines Cut-Off Werts von 0 mmHg lag die Sensitivität der DLCO bei 43.9 % und die Spezifität bei 67.9 %.

Mit der Wahl eines höheren Cut-Off Werts stieg die Sensitivität der DLCO auf maximal 57.8 % bei einem Cut off von 15 mmHg. Die Spezifität änderte sich nur geringfügig und lag dabei stets zwischen 66-70 %. Der positive prädiktive Wert (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV) verhielten sich gegenläufig. Am höchsten war der PPV bei einem Cut-Off von 0 mmHg, hier lag er bei 67.5 %. Der NPV erreichte mit 84.7 % bei einem Cut-Off von 15 mmHg sein höchsten Wert (Tabelle 55).

**Tabelle 55** Qualität der DLCO zur Vorhersage eines pO<sub>2</sub> Abfalls

	Cut off "0"	Cut off "4"	Cut off "10"	Cut off "15"
Sensitivität	43,9	49,5	53,2	57,8
Spezifität	67,9	70,1	66,9	66,0
PPV	67,5	60,0	41,3	32,5
NPV	44,4	60,5	76,6	84,7

Bei einem Cut-Off von 0 mmHg erreichte die Area under the Curve (AUC) einen Wert von 0.562 und war mit einem p = 0.136 nicht signifikant. Signifikanz wurde erst ab einem Cut-Off von 4 mmHg erreicht, die AUC lag dabei stets zwischen 0.6 und 0.7. Tabelle 56 zeigt die Ergebnisse der durchgeführten ROC Analyse.

**Tabelle 56** Ergebnisse der ROC Analyse

ROC Parameter	Cut-Off 0 mmHg		Cut-Off 4 mmHg		Cut-Off 10 mmHg		Cut-Off 15 mmHg	
AUC	0,562		0,619		0,611		0,651	
Standardfehler	0,04		0,04		0,044		0,046	
Signifikanz	0,136		0,003*		0,012*		0,002*	
95% CI	0,483-0,641		0,541-0,697		0,525-0,697		0,562-0,741	
DLCO %Soll	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
85%	0,512	0,58	0,588	0,626	0,597	0,577	0,667	0,579
80%	0,447	0,679	0,505	0,701	0,548	0,669	0,6	0,66
75%	0,382	0,741	0,433	0,757	0,484	0,732	0,533	0,723
70%	0,317	0,827	0,361	0,832	0,387	0,796	0,444	0,792
65%	0,252	0,864	0,289	0,869	0,306	0,838	0,333	0,83
60%	0,187	0,901	0,206	0,897	0,226	0,88	0,222	0,868
55%	0,114	0,938	0,134	0,944	0,129	0,923	0,133	0,918

### 3.2.4.3 DLCO als Prädiktor einer Hypoxie

Insgesamt zeigten 90 % der Patienten (n=93) mit normaler Diffusionskapazität (DLCO > 80 %Soll) in Ruhe auch einen „normalen“ arteriellen Sauerstoffpartialdruck  $\geq 75$  mmHg (97). Patienten mit einer eingeschränkten DLCO zeigten nur in 59 % einen Ruhe p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>  $\geq 75$  mmHg. Der Chi-Quadrat Test bestätigte einen signifikanten (p=0.001) Zusammenhang mit einem Pearson-Koeffizienten von 24.92 (Abbildung 21).

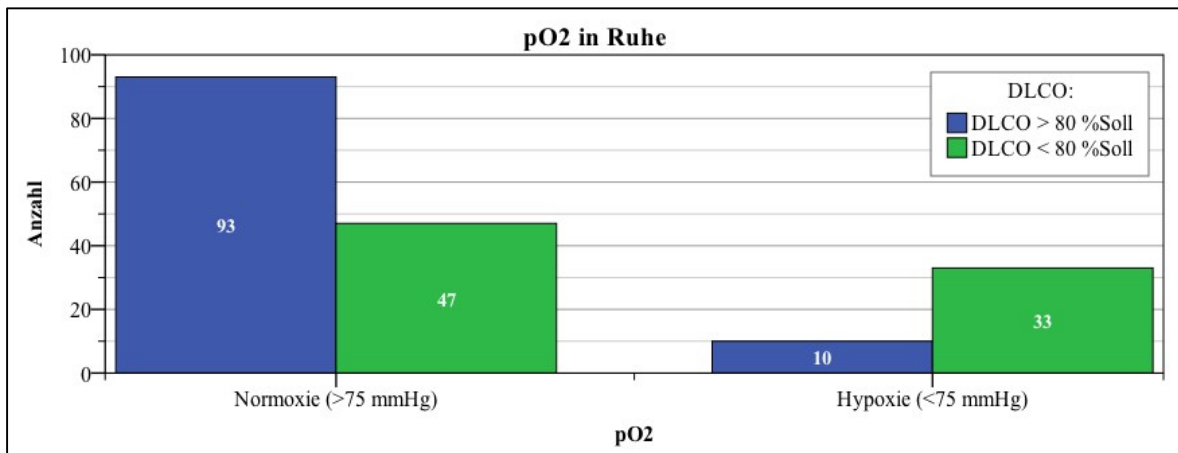


Abbildung 21 Ruhehypoxie in Abhängigkeit von der DLCO

Bei maximaler körperlicher Belastung stieg der Anteil „hypoxischer“ Patienten von initial knapp 29 % (n=43) auf 33 % (n=60) an. Bei Patienten ohne Diffusionsstörungen erhöhte sich die Zahl um 6 Patienten auf etwa 16 % und bei Patienten mit eingeschränkter DLCO um 11 Personen auf 55 %. (Abbildung 22).

75 % der Patienten mit einem hypoxischen  $p_{aO_2}$  bei maximaler Belastung und normaler DLCO hatten ursprünglich normale  $p_{aO_2}$  Werte, sie entwickelten die Hypoxie also erst nach Belastung (Tabelle 57). Knapp 60 % der Patienten mit einer eingeschränkten DLCO und einem hypoxischen Peak  $p_{aO_2}$  hatten bereits in Ruhe ein hypoxisches  $p_{aO_2}$  (n=25). Hier entwickelten 43 % der Patienten erst bei körperlicher Belastung eine Hypoxie.

Im  $\chi^2$ -Test nach McNemer für verbundene Stichproben zeigten sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 57 zeigt die vier Felder Tafel und die Ergebnisse des Chi Quadrat Tests in Abhängigkeit vom DLCO Ergebnis.

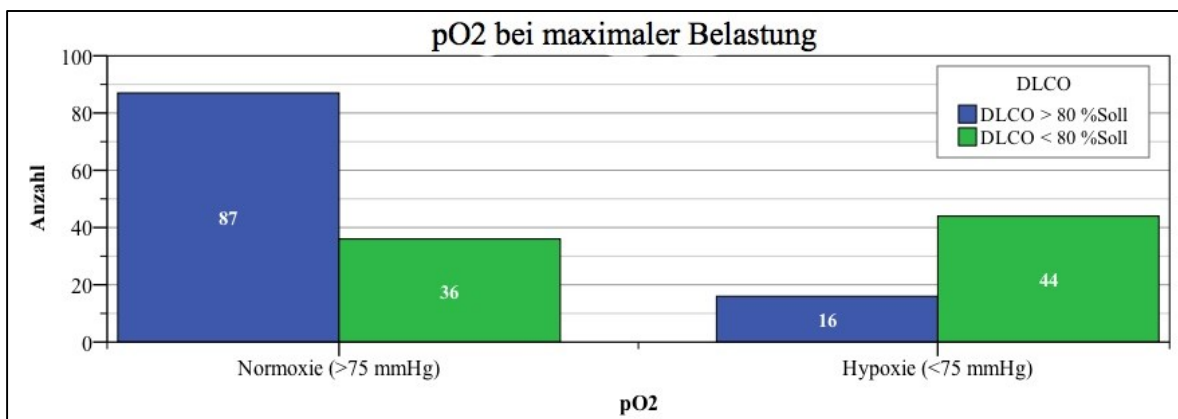


Abbildung 22 Belastungsinduzierte Hypoxie in Abhängigkeit von der DLCO

**Tabelle 57** Chi-Quadrat-Test

Normale DLCO					Eingeschränkte DLCO				
		Hypoxie bei max. Belastung					Hypoxie bei max. Belastung		
		Nein	Ja	Gesamt			Nein	Ja	Gesamt
Hypoxie in Ruhe	Nein	81	12	93	Hypoxie in Ruhe	Nein	28	19	47
	ja	6	4	10		ja	8	25	33
Gesamt		87	16	103	Gesamt		36	44	80

*Hypoxie =  $p_aO_2 < 75$  mmHg ; Normale DLCO:  $p=0.238$ ; Eingeschränkte DLCO:  $p=0.054$*

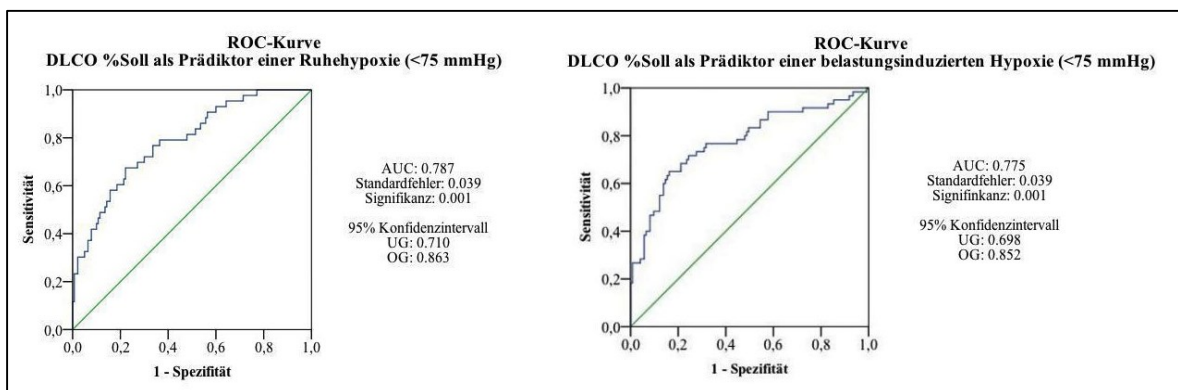
Bei der Verwendung eines für jeden Patienten individuellen  $p_aO_2$  Sollwerts (siehe S. 43), anstatt einer fixen Grenze von 75 mmHg (95), bestanden bei Patienten mit verminderter DLCO signifikante Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung ( $p=0.019$ ). Tabelle 58 zeigt die Ergebnisse unter Verwendung eines individuell nach Weitowitz et al. (1969) berechneten  $p_aO_2$  Sollwerts.

**Tabelle 58**  $pO_2$  Veränderung unter Verwendung des  $pO_2$  Soll nach Weitowitz

Normale Lungenfunktion					Eingeschränkte DLCO				
		Hypoxie bei max. Belastung					Hypoxie bei max. Belastung		
		Nein	Ja	Gesamt			Nein	Ja	Gesamt
Hypoxie in Ruhe	Nein	46	16	62	Hypoxie in Ruhe	Nein	18	15	33
	ja	18	23	41		ja	4	43	47
Gesamt		64	39	103	Gesamt		22	58	80

*Hypoxie < LLN ; Normale Lungenfunktion:  $p=0.864$ ; Eingeschränkte DLCO:  $p=0.019^*$*

Wie zuvor gezeigt, bestand eine signifikante Korrelation zwischen DLCO %Soll und den  $p_aO_2$  Werten. Als Prädiktor für eine in Ruhe vorliegende Hypoxie zeigte die DLCO bei einem Cut-Off von 80% eine Sensitivität von 76.7 % und eine Spezifität von 65.7 %. Zur Vorhersage einer belastungsinduzierten Hypoxie hatte sie eine Sensitivität von 73.3 % und eine Spezifität von 69.9 % (Tabelle 59). Abbildung 23 zeigt die ROC Kurven des DLCO %Soll als Prädiktor einer in Ruhe und einer nach Belastung vorliegenden Hypoxie, definiert als ein  $p_aO_2 < 75$ mmHg. Die „area under the curve“ (AUC) war in beiden Fällen größer 0.7 mit einem Standardfehler von 0.039 und einer Signifikanz von 0.001.



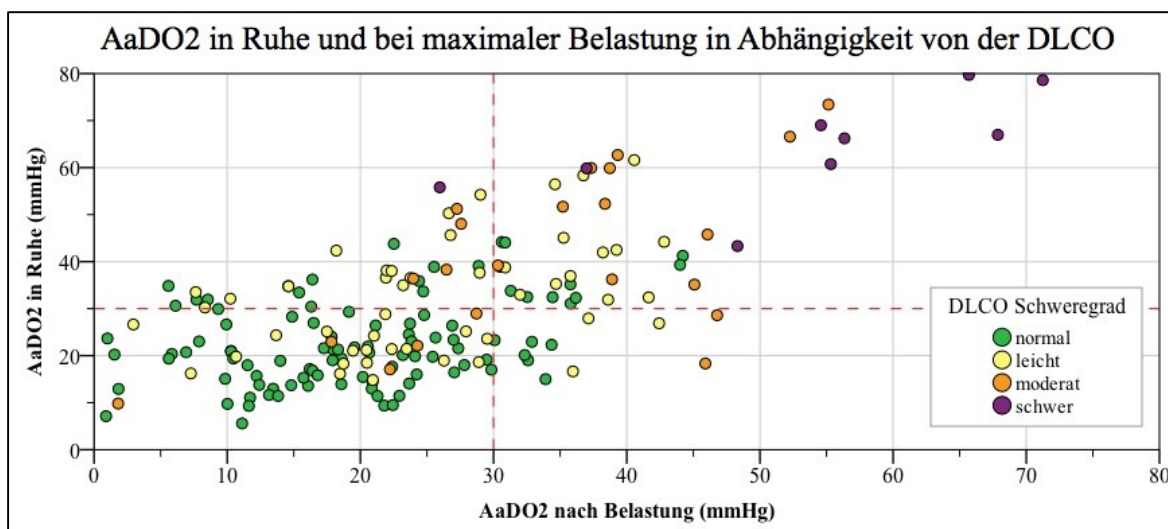
**Abbildung 23** ROC Kurve: DLCO %Soll als Prädiktor einer Hypoxie

**Tabelle 59** Sensitivität und Spezifität des DLCO %Soll als Prädiktor einer Hypoxie

DLCO %Soll	Ruhehypoxie		Hypoxie nach Belastung	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
30	0,116	1	0,083	1
35	0,14	0,993	0,117	1
40	0,186	0,993	0,150	1
45	0,233	0,979	0,200	0,992
50	0,279	0,979	0,233	0,992
55	0,302	0,957	0,267	0,976
60	0,419	0,907	0,383	0,935
65	0,512	0,857	0,483	0,894
70	0,605	0,807	0,600	0,862
75	0,698	0,729	0,683	0,780
80	0,767	0,657	0,733	0,699
85	0,791	0,571	0,767	0,610
90	0,884	0,443	0,833	0,463
95	0,953	0,336	0,900	0,350
100	0,977	0,264	0,917	0,268

### 3.2.4.4 DLCO und die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz

Die AaDO<sub>2</sub> zeigte einen signifikanten und gegenläufigen Zusammenhang mit den DLCO Parametern (Tabelle 52). Patienten mit einem verminderten DLCO hatten generell höhere AaDO<sub>2</sub> Werte in Ruhe und bei maximaler körperlicher Belastung (Abbildung 24).



**Abbildung 24** AaDO<sub>2</sub> in Ruhe und bei Belastung in Abhängigkeit vom DLCO

Durchschnittlich lag der AaDO<sub>2</sub> bei Patienten mit verminderter Diffusionskapazität bei  $31.1 \pm 13.4$  mmHg und unterschied sich somit signifikant von Patienten mit normaler DLCO ( $p=0.001$ ), welche im Mittel ein AaDO<sub>2</sub> von  $19.3 \pm 10.0$  mmHg zeigten. Wie auch zuvor beim  $p_aO_2$ , war auch hier die 75% Perzentile der Patienten mit Diffusionsstörung kleiner als der Median der Patientengruppe mit normaler DLCO (Tabelle 48). Auch der AaDO<sub>2</sub> bei Belastung und die  $\Delta AaDO_2$  unterschieden sich signifikant zwischen beiden Patientengruppen ( $p=0.001$ ).

16.5 % der Patienten mit normaler DLCO (n=17) zeigten bereits in Ruhe eine erhöhte AaDO<sub>2</sub> > 30 mmHg. Bei 6 Patienten „normalisierte“ sich die AaDO<sub>2</sub> bei Belastung und von 86 Patienten mit zuvor normaler AaDO<sub>2</sub> zeigten 15 % anschließend Werte > 30 mmHg (n=13), so dass die Anzahl erhöhter AaDO<sub>2</sub> Werte bei Belastung insgesamt auf 23 % (n=24) anstieg. Im Chi-Quadrat-Test nach McNemer zeigten sich hierbei jedoch keine signifikanten Zusammenhänge (p=0.167), siehe auch Tabelle 60.

**Tabelle 60** AaDO<sub>2</sub> unter Belastung in Abhängigkeit vom Ausgangswert und DLCO

Normale DLCO					Eingeschränkte DLCO					
AaDO <sub>2</sub> in Ruhe		AaDO <sub>2</sub> bei Belastung			Gesamt	AaDO <sub>2</sub> in Ruhe		AaDO <sub>2</sub> bei Belastung		Gesamt
		Normal	Erhöht					Normal	Erhöht	
Normal	Normal	73	13	86	Normal	24	19	43	Erhöht	32
	Erhöht	6	11	17		Erhöht	5	32		37
Gesamt		79	24	103	Gesamt		29	51	80	

*AaDO<sub>2</sub> erhöht > 30 mmHg ; Normale DLCO: p=0.167; Eingeschränkte DLCO: p=0.007*

46 % der Patienten (n=37) mit einer eingeschränkten DLCO zeigten bereits in Ruhe eine erhöhte AaDO<sub>2</sub>. Bei Belastung stieg die Anzahl auf knapp 64 % (n=51). Im Gegensatz zu den Patienten mit normaler DLCO zeigten hier verhältnismäßig weniger Patienten eine Normalisierung der AaDO<sub>2</sub> und von den 43 Patienten mit initial normaler AaDO<sub>2</sub> hatten 44 % bei Belastung erhöhte Werte (n=19). Hier bestätigte der Chi-Quadrat Test signifikante Unterschiede (p=0.007).

### 3.2.4.5 DLCO und arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Der p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> lag in Ruhe bei Patienten mit verminderter DLCO durchschnittlich bei 35.3 ±4.8 mmHg und bei Patienten mit normaler DLCO bei 36.6 ±3.6 mmHg. Der t-Test bestätigte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (p=0.0035). Darüberhinaus bestanden sowohl bei Patienten mit normaler als auch reduzierter DLCO signifikante Unterschiede zwischen dem Ruhe p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und Peak p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> (p=0.001). Bei der Betrachtung der Peak p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> Werte und dem Delta p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> bestanden jedoch zwischen den Gruppen keine Unterschiede mehr (Tabelle 48).

Zwischen den DLCO Parametern und den CO<sub>2</sub> Werten bestanden keine nachweisbaren Korrelationen (Tabelle 52 und Abbildung 25). Es bestanden auch keine Zusammenhänge zwischen dem Ergebnis der DLCO und der Anzahl an hyper- oder hypokapnischen Patienten in Ruhe (p=0.127) und bei maximaler Belastung (p=0.680).

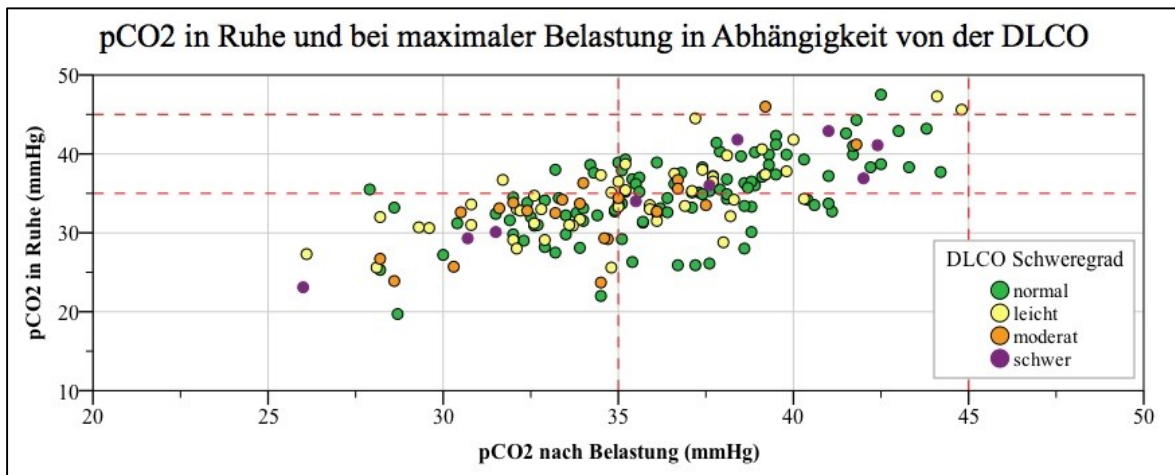


Abbildung 25 pCO<sub>2</sub> in Abhängigkeit vom DLCO

### 3.2.5 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse

Im zweiten Teil dieser Arbeit stand die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den Blutgasen und der DLCO im Vordergrund. Insgesamt wurden 204 Patienten analysiert, die am LKH Univ. Klinikum Graz zur Evaluierung einer systemischen Sklerodermie oder zur Abklärung einer Belastungsdyspnoe untersucht worden sind.

Höchst signifikante Korrelationen ( $p=0.001$ ) bestanden zwischen der DLCO und dem Ruhe  $p_{aO_2}$  ( $r=0.491$ ) sowie mit dem  $p_{aO_2}$  bei maximaler Belastung ( $r=0.554$ ). Zwischen der DLCO und der  $AaDO_2$  konnten ebenfalls signifikante Korrelationen gefunden werden. Im Vergleich zum  $p_{aO_2}$  waren diese jedoch gegenläufig. Zwischen dem DLCO %Soll und dem  $\Delta p_{aO_2}$  bestand eine schwache, aber dennoch statistisch signifikante Korrelation ( $r=0.177$ ;  $p=0.001$ ). Die gemessenen  $p_{aO_2}$  Werte unterschieden sich sowohl in Ruhe als bei maximaler Belastung signifikant zwischen den Patienten mit einer normalen und einer eingeschränkten DLCO ( $p=0.001$ ). Patienten mit eingeschränkter DLCO zeigten in Ruhe geringere arterielle Sauerstoffpartialdrücke und bei Belastung auch deutlich stärkere Abfälle des  $p_{aO_2}$  ( $p=0.017$ ). Innerhalb der Patienten mit reduzierter DLCO unterschied sich der in Ruhe gemessene  $p_{aO_2}$  signifikant vom  $p_{aO_2}$  unter maximaler Belastung ( $p=0.001$ ), nicht jedoch bei Patienten mit normaler DLCO ( $p=0.107$ ).

Die Prävalenz eines bei maximaler Belastung geringeren  $p_{aO_2}$  Werts lag im hier untersuchten Patientenkollektiv bei knapp 60 % (Cut-Off Abhängig), wobei sowohl bei Patienten mit normaler, als auch reduzierter DLCO insgesamt häufiger einen Abfall als einen Anstieg zu verzeichnen war.

---

Die Sensitivität der DLCO als Prädiktor für die „Richtung“ einer  $p_aO_2$  Änderung lag zwischen 44 – 58 %, je nach Definition eines signifikanten  $p_aO_2$  Abfalls. Die Spezifität hingegen war stets höher als die Sensitivität und lag zwischen 66 - 70 %.

Patienten mit reduzierter Diffusionskapazität hatten sowohl in Ruhe als bei körperlicher Belastung signifikant häufiger  $p_aO_2$  Werte  $< 75$  mmHg ( $p=0.001$ ). Die Sensitivität der DLCO zur Vorhersage einer in Ruhe vorliegenden Hypoxie betrug 77 % und zur Vorhersage einer bei maximaler körperlicher Belastung vorliegenden Hypoxie 73 %. Hier war die Spezifität mit 66 % bzw. 70 % stets geringer als die Sensitivität.

Zwischen der DLCO und dem  $p_aCO_2$  konnten keine Zusammenhänge und Korrelationen nachgewiesen werden ( $r=0.106$ ;  $p=0.151$ ). Beide Patientengruppen zeigten nach Belastung eine signifikante Änderung ihrer  $p_aCO_2$  Werte ( $p=0.001$ ). Während sich der  $p_aCO_2$  unter Ruhebedingungen signifikant zwischen beiden Gruppen unterschied ( $p=0.0035$ ), verschwanden diese Unterschiede nach Belastung ( $p=0.091$ ).

### 3.3 DLco bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

#### 3.3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt erfüllten 98 Patienten die geforderten Einschlusskriterien (siehe [Methoden](#)) und wurden in die nachfolgende Analyse einbezogen. 52 % der untersuchten Patienten waren weiblich (n=51). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $62 \pm 13$  Jahre, wobei zwischen Frauen und Männern keine signifikanten Unterschiede bestanden ( $p=0.181$ ). Im Bezug auf Körpergröße und Gewicht bestanden zwischen beiden Geschlechtern signifikante Unterschiede ( $p=0.001$ ). Mit einer mittleren Körpergröße von  $173.5 \pm 5.2$  cm waren Männer durchschnittlich knapp 10 cm größer und auch das Gewicht war bei Männern im Mittel höher als bei Frauen. Bezüglich des BMI bestanden keine signifikanten Unterschiede ( $p=0.485$ ). Tabelle 61 zeigt die anthropometrischen Daten.

**Tabelle 61** Anthropometrische Daten der RHK Patienten

Parameter	Alle Patienten (n=98)	Männlich (n=47)	Weiblich (n=51)
Alter	62.0 ( $\pm 13.2$ )	64.9 ( $\pm 11.9$ )	60.3 ( $\pm 14.2$ )
Größe	169.0 ( $\pm 7.2$ )	173.5 ( $\pm 5.2$ )	164.8 ( $\pm 6.0$ )
Gewicht	79.3 ( $\pm 16.8$ )	85.0 ( $\pm 17.4$ )	73.3 ( $\pm 14.7$ )
BMI	27.8 ( $\pm 5.8$ )	28.2 ( $\pm 5.7$ )	27.1 ( $\pm 6.0$ )

Von den untersuchten Patienten gaben 88 % (n=87) klinische Beschwerden im Sinne einer Belastungsdyspnoe an. Bei den restlichen 11 Patienten konnte in den Arztbriefen keine Beschwerde festgestellt werden. Sterbedaten waren insgesamt von 37 Patienten verfügbar, die Todesursache war allerdings bei nur in einzelnen Fällen vorhanden. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten betrug  $28 \pm 19.7$  Monate, gerechnet ab der untersuchten Lungenfunktion.

20.4 % der Patienten zeigten eine normale Lungenfunktion (n=20). Diffusionsstörungen zeigten sich bei insgesamt 68.4 % der Patienten (n=67), davon hatten fast die Hälfte eine „isolierte“ Diffusionsstörung (n=33). Tabelle 62 zeigt die Auswertung der Lungenfunktion.

**Tabelle 62** Lungenfunktion der PH Patienten

Auswertung Lungenfunktion	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
LuFu normal	20	20.4
Isolierte Diffusionsstörung	33	33.7
Isolierte Obstruktive Ventilationsstörung	9	9.2
Isolierte Restriktive Ventilationsstörung	2	2.0
Obstruktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	21	21.4
Restriktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	11	11.2
Gemischte Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	2	2.0
<b>Gesamtsumme</b>	<b>98</b>	<b>100</b>

Mit 37.8 % war die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) die größte Gruppe in dem hier untersuchten Kollektiv (n=37). Tabelle 63 zeigt die Diagnosen der PH Patienten.

**Tabelle 63** Diagnosen der PH Patienten

PH Gruppe	Ursache der PH	Anzahl	Relative Häufigkeit
1	Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)	37	37,8 %
2	Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung	8	8,2 %
3	Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung	18	18,4 %
4	Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)	17	17,3 %
5	Sonstige Formen der pulmonalen Hypertonie	17	17,3 %

### 3.3.2 Beschreibung der hämodynamischen RHK Parameter

Bei den hier untersuchten Patienten handelte es sich ausschließlich um Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie (siehe **Methoden**). Alle Patienten hatten damit einen mPAP  $\geq 25$  mmHg. Im Durchschnitt hatten die PH Patienten ein mPAP von  $40.8 \pm 12.2$  mmHg. Der PVR lag im Mittel bei  $7.2 \pm 4.5$  Wood Einheiten. 82.7 % der Patienten (n=81) hatten einen erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR > 3 Wood). Tabelle 64 zeigt die deskriptive Statistik der erfassten hämodynamischen Parameter aus der RHK Untersuchung.

**Tabelle 64** Deskriptive Statistik des mPAP und PVR

PH Gruppe	n	mPAP				PVR			
		Min	Max	Mean ( $\pm$ SD)	Median (IQ)	Min	Max	Mean ( $\pm$ SD)	Median (IQ)
1	37	26	91	44.0 ( $\pm$ 14.3)	43 (30-50)	2,3	25,3	8,9 ( $\pm$ 5.4)	8,2 (4.6-11.0)
2	8	27	56	35,4 ( $\pm$ 11.0)	31 (27-45)	1,6	9,7	3,7 ( $\pm$ 3.1)	2,1 (1.7-6.4)
3	18	26	49	34,7 ( $\pm$ 7.7)	32 (28-41)	2,6	9,5	5,3 ( $\pm$ 2.4)	4,8 (3.0-7.7)
4	17	26	60	43,7 ( $\pm$ 10.3)	46 (36-52)	2,6	15,5	8,9 ( $\pm$ 3.8)	9,7 (6.0-11.8)
5	17	26	60	38,9 ( $\pm$ 10.3)	38 (29-45)	2,6	14,2	5,6 ( $\pm$ 3.1)	3,1 (3.0-7.2)
<b>Alle</b>	<b>98</b>	<b>26</b>	<b>91</b>	<b>40,8 (<math>\pm</math>12.2)</b>	<b>40 (30-49)</b>	<b>1,6</b>	<b>25,3</b>	<b>7,2 (<math>\pm</math>4.5)</b>	<b>6,4 (3.6-9.7)</b>

*Min. = Minimum; Max. = Maximum; Mean = Mittelwert; SD= Standardabweichung; IQ= 25-75 % Perzentile*

Patienten PAH und CTEPH hatten durchschnittlich die höchsten mPAP und PVR Werte. Der mPAP lag bei PAH Patienten im Mittel bei  $44 \pm 14$  mmHg, bei Patienten mit CTPH bei  $43.7 \pm 10$  mmHg (Tabelle 64). Vergleiche dazu auch Abbildung 31 und Abbildung 32. Signifikante Unterschiede zwischen den mPAP Werten bestanden nur zwischen der CTEPH bzw. PAH und den PH Patienten mit Lungenerkrankungen (p=0.014). Der PVR zeigte deutlichere Unterschiede zwischen den einzelnen PH Formen (Tabelle 65).

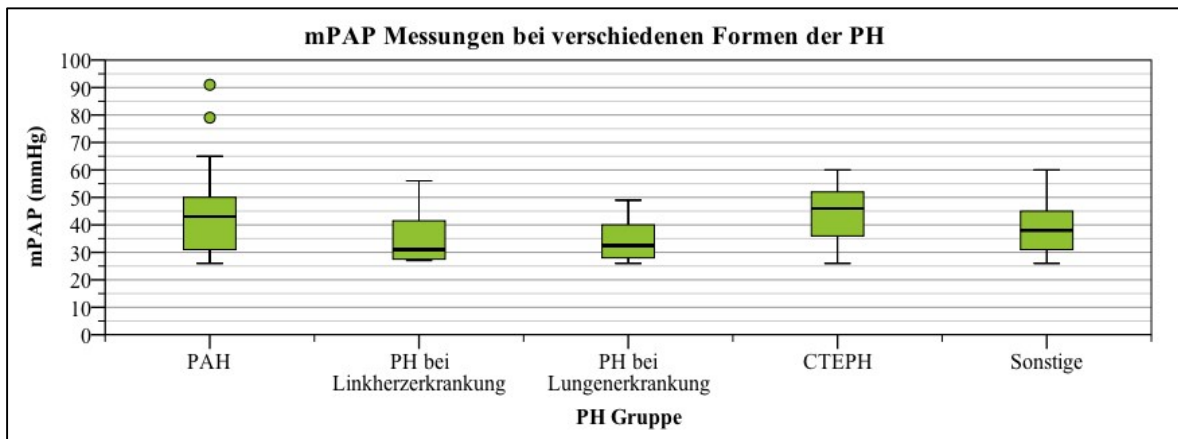


Abbildung 26 mPAP Ergebnisse der PH Patienten

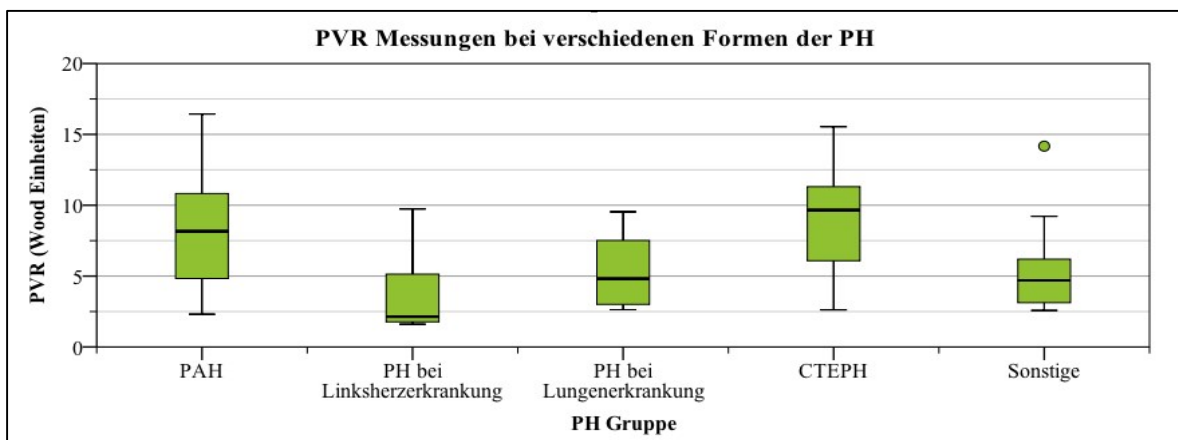


Abbildung 27 PVR Ergebnisse der PH Patienten

Tabelle 65 mPAP und PVR Unterschiede

mPAP	PVR				
	1	2	3	4	5
1		0.119	0.014*	0.780	0.165
4	0.780	0.109	0.014*		0.178

Man-Whitney-U-Test: \* Signifikanter Unterschied ( $p < 0.05$ )

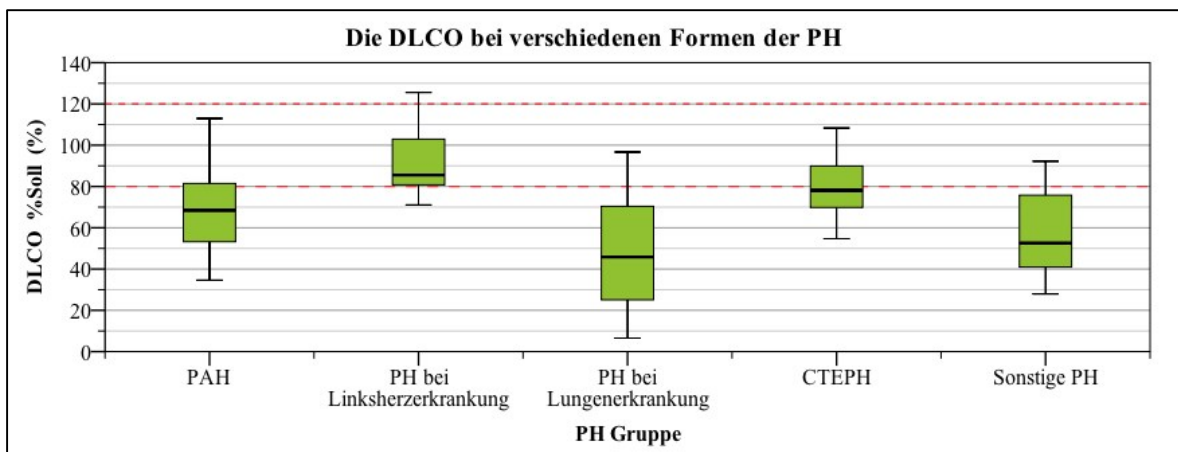
### 3.3.3 Beschreibung der DLCO Parameter

Die DLCO lag im gesamten Kollektiv bei durchschnittlich  $5.5 \pm 2.1 \text{ mmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{kPa}^{-1}$  bzw. bei  $66.3 \pm 24 \%$  vom Soll. Insgesamt präsentierten sich 71 % der Patienten mit einem DLCO unter 80 % vom Soll ( $n=70$ ), beim KCO waren es nur knapp 50 % der Patienten ( $n=50$ ). Dieser lag im Durchschnitt bei  $78.4 \pm 27 \%$  Soll. Bezüglich des VA erreichten die PH Patienten im Mittel einen Wert von  $87 \pm 16 \%$  Soll. Hier zeigten 21 % der Patienten ( $n=21$ ) ein VA  $< 85 \%$ . Tabelle 66 beschreibt die DLCO Daten des gesamten Kollektivs und in Abhängigkeit von der PH Form.

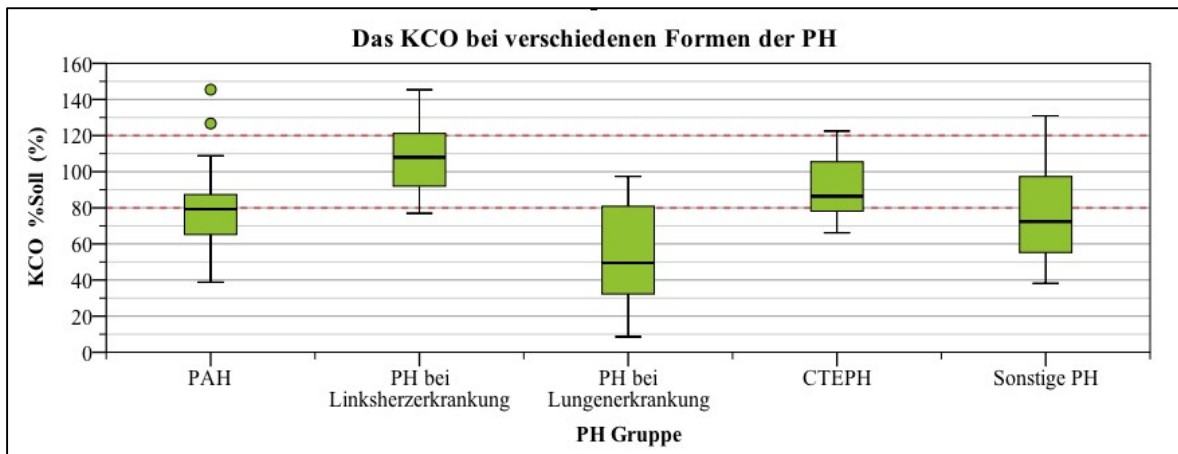
**Tabelle 66** Die DLCO bei PH Patienten

PH Gruppe	n	DLCO	DLCO %Soll	DLCO < 80	KCO	KCO %Soll	KCO < 80	VA	VA %Soll	VA < 85
1	37	5.6 (1.8)	68.3 (20.5)	27 (73%)	1.2 (0.3)	77.1 (22.8)	21 (57%)	4.9 (1.0)	92.5 (8.2)	6 (16%)
2	8	6.9 (2.1)	91.9 (17.9)	2 (25%)	1.5 (0.3)	108.1 (22.6)	2 (25%)	4.7 (0.7)	93.5 (9.9)	2 (25%)
3	18	4.0 (2.1)	47.2 (26.8)	16 (89%)	0.8 (0.4)	57.0 (28.4)	13 (72%)	5.1 (2.0)	89.6 (34.1)	9 (50%)
4	17	6.9 (1.7)	79.2 (15.7)	10 (59%)	1.3 (0.2)	91.3 (17.5)	6 (35%)	5.5 (1.1)	90.7 (4.7)	1 (6%)
5	17	4.9 (1.8)	57.3 (20.0)	14 (82%)	1.1 (0.3)	76.7 (26.5)	10 (59%)	4.7 (1.0)	92.3 (11.9)	3 (18%)
<b>Alle</b>	<b>98</b>	<b>5.5 (2.1)</b>	<b>66.3 (24.1)</b>	<b>70 (71%)</b>	<b>1.1 (0.4)</b>	<b>78.4 (27.0)</b>	<b>52 (53%)</b>	<b>5.0 (1.2)</b>	<b>91.7 (16.3)</b>	<b>21 (21%)</b>

Patienten mit einer, durch eine Lungenerkrankung verursachten PH (Gruppe 3) hatten im Vergleich zu anderen PH Gruppen wesentlich häufiger reduzierte DLCO Werte (89%) und auch eine deutlich niedrigere DLCO ( $47 \pm 27$  %Soll). PH Patienten mit einer Linksherzerkrankung hatten als einzige Gruppe durchschnittliche DLCO Werte über 80 %Soll. Hier lag die DLCO im Mittel bei  $92 \pm 18$  %Soll. Im Hinblick auf den Transferkoeffizienten (KCO) zeigten sich ähnliche Verhältnisse ( Abbildung 28 und Abbildung 29).



**Abbildung 28** Die DLCO bei PH Patienten



**Abbildung 29** Das KCO bei PH Patienten

Schwere Diffusionsstörungen (< 40 %Soll) fanden sich vorwiegend bei Patienten mit einer durch eine Lungenerkrankung verursachten PH. Hier präsentierten sich knapp 50 % der Patienten mit einer schweren Diffusionsstörung (Abbildung 30).

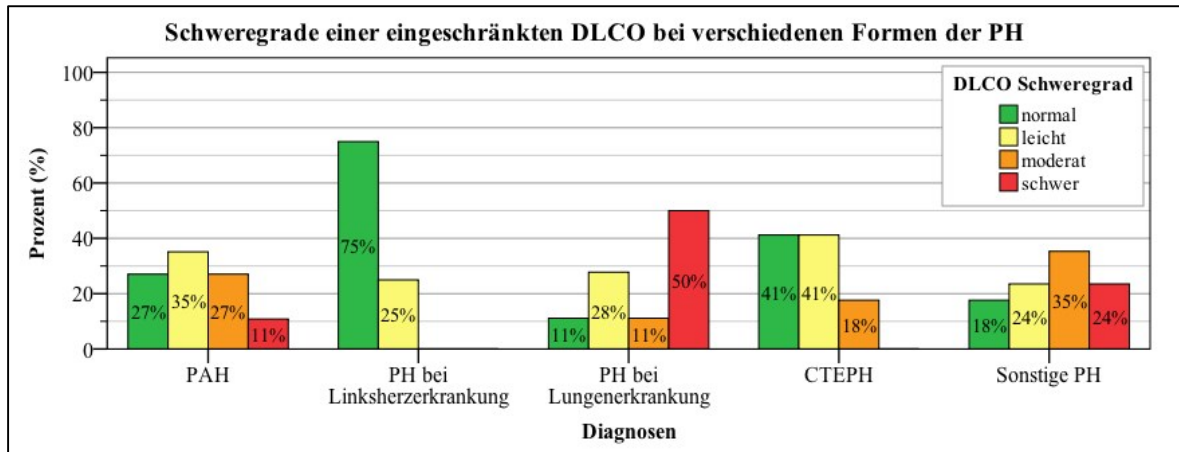


Abbildung 30 DLCO Schweregrade bei den PH Patienten

### 3.3.4 Zusammenhänge zwischen Hämodynamik und DLCO

Im gesamten Patientenkollektiv bestanden zwischen Patienten mit einer eingeschränkten und einer normalen DLCO hinsichtlich des mPAP keine signifikanten Unterschiede ( $p=0.254$ ). Durchschnittlich lag der mPAP der PH Patienten mit normaler DLCO bei  $37.2 \pm 8.9$  mmHg, beziehungsweise  $43.0 \pm 13.8$  mmHg bei Patienten mit Diffusionsstörung. Hinsichtlich des pulmonalen Gefäßwiderstands zeigten sich hingegen signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ( $p=0.005$ ). Patienten mit einer eingeschränkten DLCO zeigten mit einem durchschnittlichen PVR von  $8.2 \pm 5$  Wood Einheiten deutlich höhere Werte als Patienten mit einer DLCO > 80% Soll (Tabelle 67).

Tabelle 67 Deskriptive Statistik der RHK Parameter in Abhängigkeit von der DLCO

Parameter	Alle Patienten (n=98)		DLCO > 80 %Soll (n=28)		DLCO < 80 %Soll (n=70)		Signifikanz (p)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
mPAP	41,4	± 12,8	37,2	± 8,9	43,0	± 13,8	0,254
PVR	7,4	± 4,8	5,3	± 3,6	8,2	± 4,9	0,005 *
Ruhe pO2	91,3	± 5,2	92,8	± 3,3	90,7	± 5,7	0,169
Peak pO2	86,8	± 7,6	91,2	± 3,7	85,1	± 8,0	0,002 *
Delta pO2	-4,5	± 5,8	-1,5	± 3,6	-5,7	± 6,0	0,003 *
Ruhe HF	82,2	± 15,6	78,1	± 14,2	83,8	± 16,0	0,208
Peak HF	109,1	± 24,8	103,8	± 24,8	111,2	± 24,7	0,248
Delta HF	26,9	± 23,0	25,7	± 17,8	27,4	± 24,8	0,708
Gehstrecke	349,6	± 123,2	404,4	± 102,1	328,7	± 124,9	0,001 *

Angabe der Mittelwerte (±Standardabweichung); mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg);

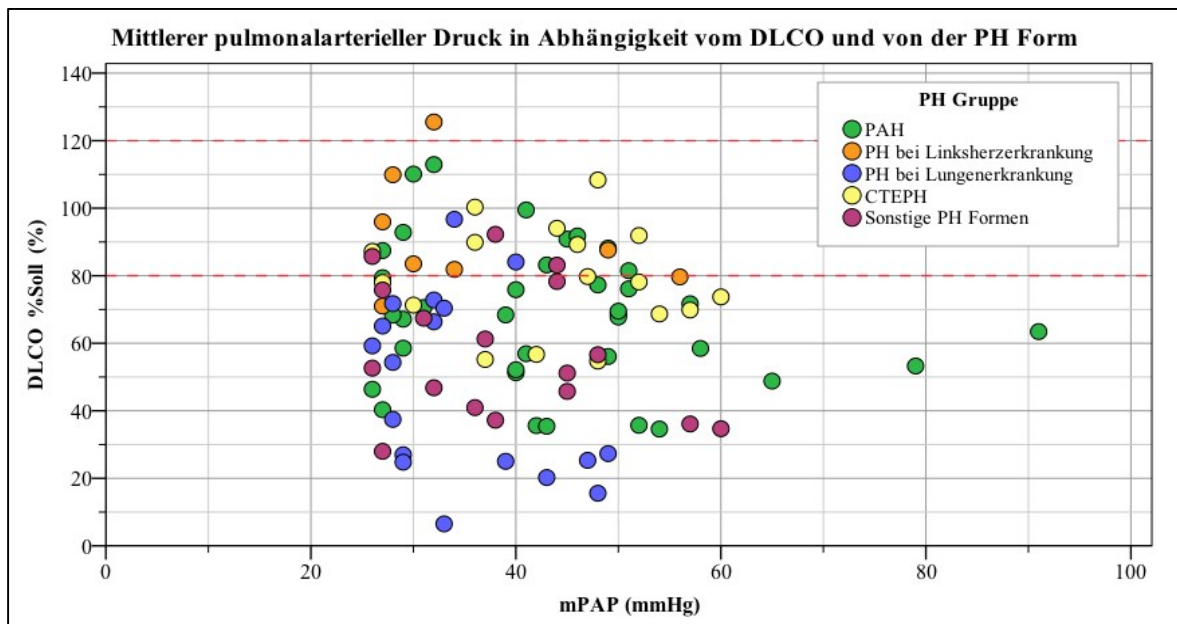
PVR = Pulmonaler Gefäßwiderstand (Wood); HF=Herzfrequenz (1/min); Gehstrecke (m); \* signifikanter Unterschied ( $p<0.005$ )

Zwischen der DLCO und dem mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) bestanden weder im Gesamtkollektiv noch in den einzelnen PH Gruppen statistisch signifikante Korrelationen (Tabelle 68). Die Höhe des mPAP war dabei unabhängig von der Schwere der Diffusionsstörung, vergleiche dazu auch Abbildung 31.

**Tabelle 68** Korrelation zwischen DLCO und mPAP

PH Gruppe	n	DLCO	DLCO %Soll	KCO	KCO %Soll
1	37	- 0.106 (0.533)	- 0.230 (0.171)	- 0.140 (0.408)	- 0.251 (0.133)
2	8	- 0.297 (0.475)	- 0.259 (0.536)	- 0.339 (0.411)	- 0.321 (0.438)
3	18	- 0.372 (0.129)	- 0.391 (0.109)	- 0.306 (0.217)	- 0.359 (0.143)
4	17	- 0.037 (0.888)	- 0.091 (0.727)	- 0.109 (0.676)	- 0.011 (0.965)
5	17	- 0.258 (0.318)	- 0.269 (0.296)	- 0.032 (0.903)	- 0.064 (0.808)
<b>Alle</b>	<b>98</b>	<b>- 0.055 (0.591)</b>	<b>- 0.113 (0.269)</b>	<b>- 0.035 (0.735)</b>	<b>- 0.111 (0.275)</b>

Angabe der Pearson-Korrelationskoeffizienten, Signifikanzniveau in Klammern; \* Signifikante Korrelation ( $p < 0.05$ )



**Abbildung 31** Korrelation zwischen DLCO und mPAP

Bei der Betrachtung des PVR zeigte sich, ein mit dem mPAP Ergebnissen, vergleichbares Bild. Die DLCO korrelierte hier jedoch vereinzelt mit der Höhe des PVR. Tabelle 69 und Abbildung 32 veranschaulichen die beschriebenen Zusammenhänge.

**Tabelle 69** Korrelation zwischen DLCO und PVR

PH Gruppe	n	DLCO	DLCO %Soll	KCO	KCO %Soll
1	37	- 0.184 (0.275)	- 0.250 (0.136)	- 0.131 (0.439)	- 0.250 (0.136)
2	8	- 0.469 (0.241)	- 0.309 (0.456)	- 0.497 (0.21)	- 0.513 (0.194)
3	18	- 0.454 (0.059)	- 0.497 (0.036)*	- 0.465 (0.052)	- 0.473 (0.048)*
4	17	- 0.517 (0.034)*	- 0.477 (0.053)	- 0.423 (0.091)	- 0.309 (0.227)
5	17	- 0.472 (0.056)	- 0.520 (0.032)*	- 0.291 (0.256)	- 0.318 (0.213)
<b>Alle</b>	<b>98</b>	<b>- 0.155- (0.128)</b>	<b>- 0.185 (0.069)</b>	<b>- 0.126 (0.217)</b>	<b>- 0.205 (0.043)*</b>

Angabe der Pearson-Korrelationskoeffizienten, Signifikanzniveau in Klammern

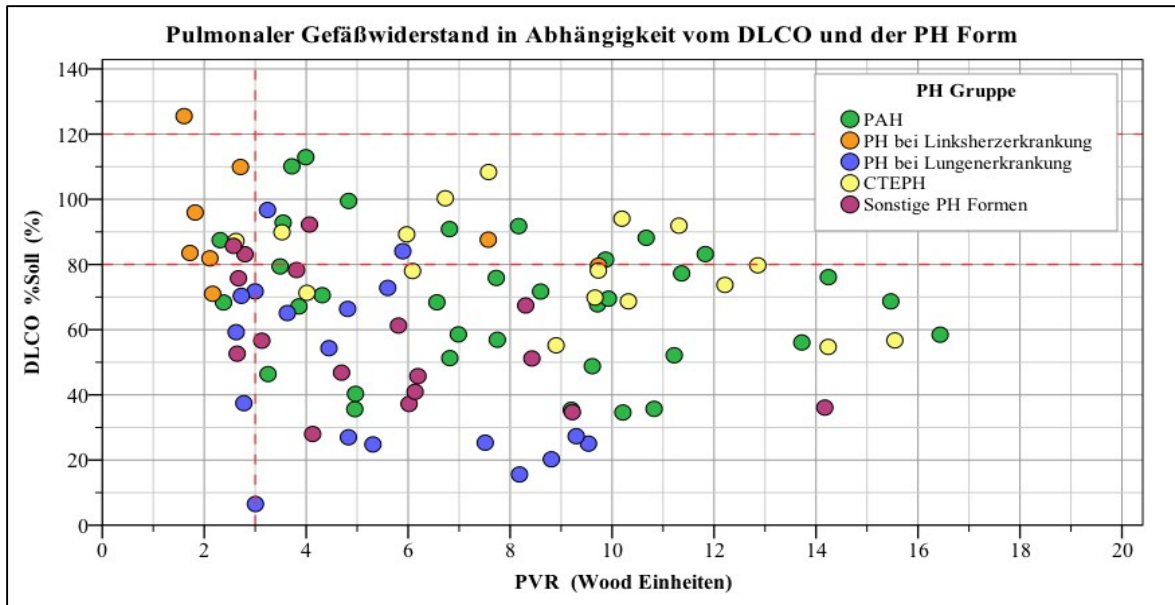


Abbildung 32 Korrelation zwischen DLCO und PVR

### 3.3.5 Zusammenhang zwischen DLCO und Gehstrecke im 6 MWT

Für insgesamt 85 Patienten waren die Ergebnisse des 6 MWT (durchgeführt während dem RHK) verfügbar. Bei 13 Patienten fehlten diese, sie wurden in der nachfolgenden Analyse daher ausgeschlossen.

Im gesamten Patientenkollektiv lag die erreichte Gehstrecke durchschnittlich bei  $341 \pm 126$  Meter, wobei hier signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit normaler und verminderter DLCO bestanden ( $p=0.003$ ), siehe Tabelle 70. Patienten mit eingeschränkter Diffusionsleistung erreichten kürzere Wegstrecken als Patienten mit einer  $DLCO > 80$  %Soll. 75 % der Patienten mit verminderter DLCO hatten eine Gehstrecke welche kürzer war als der Median der Gruppe mit normaler DLCO (Abbildung 33).

Tabelle 70 Deskriptive Statistik der Gehstrecke

PH Gruppe	Alle Patienten			DLCO > 80 %Soll			DLCO < 80 %Soll			p-Wert
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	
1	32	394,8	113,3	8	463,6	106,6	24	371,8	107,9	$p=0.045^*$
2	8	372,8	87,1	6	386,3	98,6	2	332,0	12,7	$p=0.488$
3	15	247,7	116,3	2	324,0	50,9	13	236,0	120,2	$p=0.337$
4	15	386,6	134,5	6	376,8	91,3	9	393,2	162,2	$p=0.827$
5	15	268,9	76,6	1	-	-	14	258,1	66,7	-
<b>Alle</b>	<b>85</b>	<b>340,9</b>	<b>126,1</b>	<b>23</b>	<b>406,8</b>	<b>100,0</b>	<b>62</b>	<b>316,8</b>	<b>126,7</b>	<b><math>p=0.003^*</math></b>

Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; \* Signifikanter Unterschied ( $p < 0.05$ )

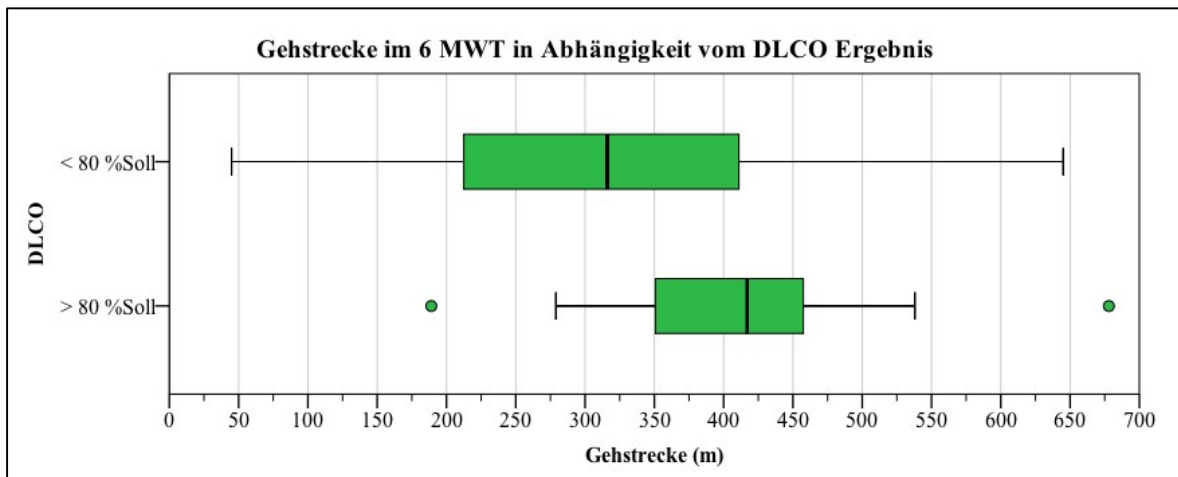


Abbildung 33 Ergebnisse des 6MWT in Abhängigkeit vom DLCO

Statistisch signifikante Korrelationen zwischen der DLCO und der Gehstrecke fanden sich nur im gesamten Kollektiv und bei Patienten mit einer PH aufgrund einer Lungenerkrankung (Tabelle 71). Mit Blick auf das gesamte Patientenkollektiv bestand zwischen der Gehstrecke und dem DLCO %Soll eine mäßige ( $r=0.419$ ), aber signifikante Korrelation ( $p=0.001$ ). Abbildung 34 zeigt den Zusammenhang beider Variablen. Signifikante Korrelationen der erreichten Gehstrecke bestanden im gesamten Kollektiv auch mit der absoluten DLCO, dem KCO und dem KCO %Soll (Tabelle 71).

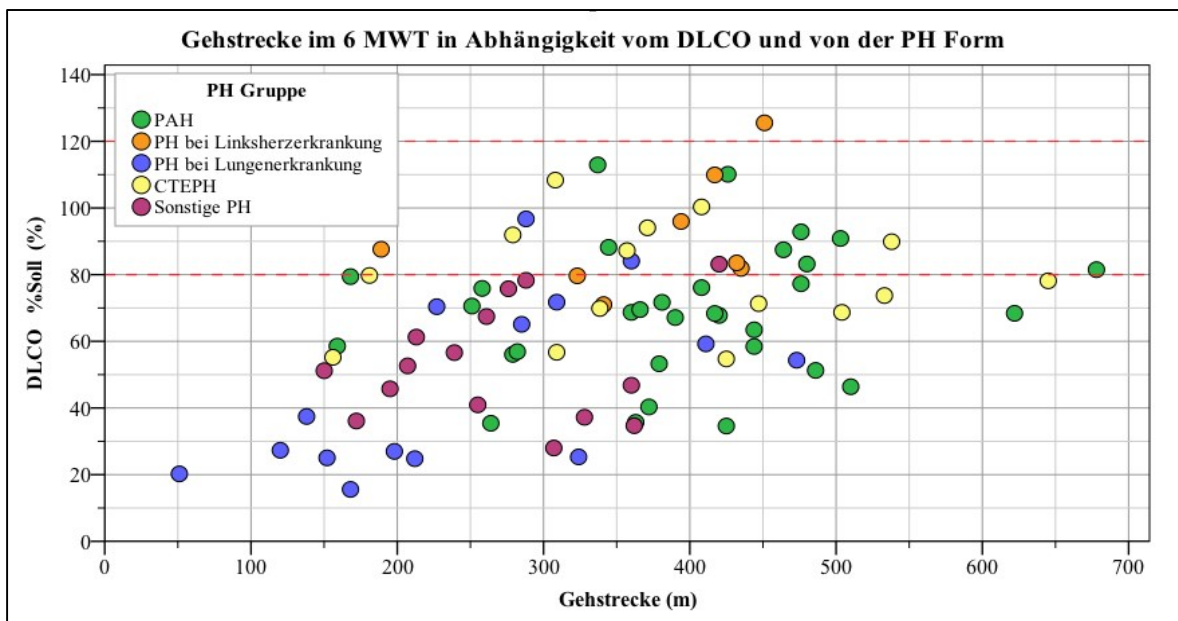


Abbildung 34 Korrelation zwischen DLCO und Gehstrecke

**Tabelle 71** Korrelation zwischen der DLCO und der Gehstrecke

PH Gruppe	n	DLCO	DLCO %Soll	KCO	KCO %Soll
1	32	0.356 (0.046)*	0.156 (0.393)	0.159 (0.386)	0.002 (0.993)
2	8	0.550 (0.158)	0.408 (0.316)	0.424 (0.296)	0.470 (0.240)
3	15	0.670 (0.006)*	0.589 (0.021)*	0.706 (0.003)*	0.683 (0.005)*
4	15	0.357 (0.191)	0.059 (0.834)	0.083 (0.768)	0.083- (0.768)
5	15	0.295 (0.286)	0.160 (0.568)	0.299 (0.280)	0.201 (0.474)
<b>Alle</b>	<b>85</b>	<b>0.540 (0.001)*</b>	<b>0.419 (0.001)*</b>	<b>0.431 (0.001)*</b>	<b>0.313 (0.003)*</b>

*Angabe der Pearson Korrelationskoeffizienten und der Signifikanz in Klammern*

### 3.3.6 DLCO als prognostischer Parameter

Wie bereits vorgegriffen, standen die Sterbedaten von 37 Patienten zur Verfügung. Knapp 90 % hatten eine pathologische Lungenfunktion. 81 % der hier untersuchten PH Patienten zeigten eine Diffusionsstörung, 43 % davon eine isolierte Diffusionsstörung (Tabelle 72). Tabelle 73 zeigt die Diagnosen der hier untersuchten Patienten.

**Tabelle 72** Lungenfunktion in der Gruppe der Verstorbenen

Diagnose	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Normale Lungenfunktion	4	10.8 %
Isolierte Diffusionsstörung	13	35.1 %
Isolierte Obstruktive Ventilationsstörung	2	5.4 %
Isolierte Restriktive Ventilationsstörung	1	2.7 %
Obstruktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	8	21.6 %
Restriktive Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	8	21.6 %
Gemischte Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung	1	2.7 %
<b>Gesamtsumme</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

**Tabelle 73** Diagnosen der Verstorbenen

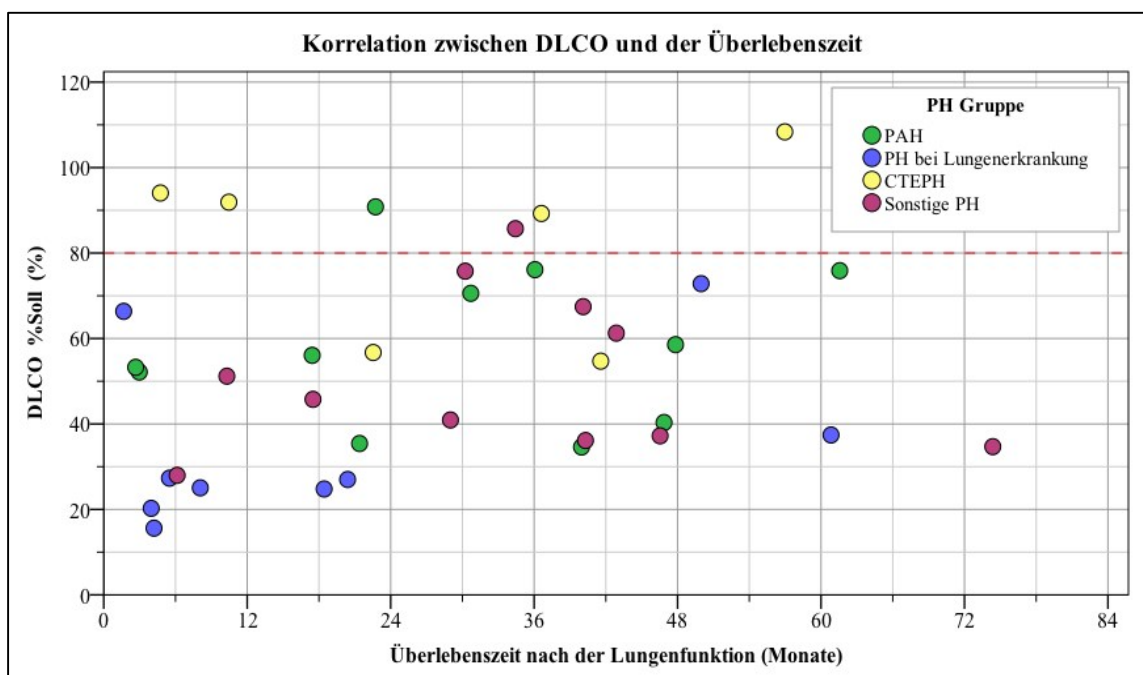
Diagnose	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
1. PAH	11	29.7 %
2. PH bei Linksherzerkrankung	0	0 %
3. PH bei Lungenerkrankung	9	24.3 %
4. CTEPH	6	16.2 %
5. Sonstige PH	11	29.7 %
<b>Gesamtsumme</b>	<b>37</b>	<b>100 %</b>

Die durchschnittliche DLCO lag bei  $3.95 \pm 1.5 \text{ mmol}^{-1} \times \text{min}^{-1} \times \text{kPa}^{-1}$  bzw.  $45 \pm 19 \%$  Soll. Der mPAP lag im Mittel bei  $43 \pm 13 \text{ mmHg}$  und der PVR bei durchschnittlich  $9.4 \pm 5.2$  Wood Einheiten. Die maximal erreichte Gehstrecke betrug 444 Meter. Tabelle 74 zeigt die deskriptive Statistik der wichtigsten RHK und DLCO Daten.

**Tabelle 74** RHK und der DLCO Ergebnisse in der Gruppe der Verstorbenen

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Median	25% Perzentil	75% Perzentil
mPAP	43,11	13,01	27,00	79,00	43,00	31,00	48,00
PVR	9,38	5,19	2,70	25,30	8,30	6,19	10,21
Gehstrecke	254,37	106,59	51,00	444,00	261,00	159,00	328,00
DLCO	3,95	1,50	1,45	6,70	3,68	3,13	5,00
DLCO %Soll	48,53	19,37	15,60	79,80	51,17	34,61	62,99
KCO	0,86	0,30	0,36	1,32	0,90	0,63	1,13
KCO %Soll	61,20	22,67	27,62	97,28	62,26	38,85	80,93

Bei der Betrachtung der Überlebenszeit (gerechnet in Monaten ab der Lungenfunktion) zeigten sich keine statistisch signifikanten Korrelationen mit den Parametern der Diffusionsmessung, weder in den einzelnen PH Gruppen noch im Gesamtkollektiv. Abbildung 35 veranschaulicht die Zusammenhänge zwischen der Überlebenszeit und der DLCO. Tabelle 75 zeigt die Korrelationskoeffizienten.



**Abbildung 35** Korrelation zwischen DLCO und Überlebenszeit

**Tabelle 75** Korrelation zwischen DLCO und Überlebenszeit

PH Gruppe	n	DLCO	DLCO %Soll	KCO	KCO %Soll
1 (PAH)	11	- 0.030 (0.930)	0.126 (0.712)	- 0.050 (0.885)	0.009 (0.979)
3 (PH bei Lungenerkrankung)	9	0.221 (0.567)	0.408 (0.276)	0.598 (0.089)	0.642 (0.062)
4 (CTEPH)	6	0.153 (0.772)	0.063 (0.905)	0.333 (0.519)	0.005- (0.992)
5 (Sonstige PH Formen)	11	0.190 (0.575)	0.01- (0.976)	0.234 (0.488)	0.069 (0.84)
<b>Alle</b>	<b>37</b>	<b>0.181 (0.283)</b>	<b>0.206 (0.221)</b>	<b>0.319 (0.055)</b>	<b>0.248 (0.138)</b>

Angabe der Pearson Korrelationskoeffizienten und der Signifikanz in Klammern

Darüberhinaus bestanden auch keine signifikanten Korrelationen zwischen der Überlebenszeit und dem mPAP ( $r = -0.118$ ;  $p = 0.488$ ), dem PVR ( $r = -0.241$ ;  $p = 0.151$ ), der Gehstrecke ( $r = 0.224$ ;  $p = 0.218$ ), und den arteriellen Sauerstoffpartialdrücken ( $r = 0.319$ ;  $p = 0.150$ ).

### 3.3.7 Nebenbefunde

Neben dem Ergebnis der DLCO hatte das Rauchverhalten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit des hier untersuchten Patientenkollektivs. Zwischen Rauchern ( $n = 16$ ) und Nichtrauchern ( $n = 21$ ) bestanden keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0.347$ ), siehe dazu Abbildung 36.

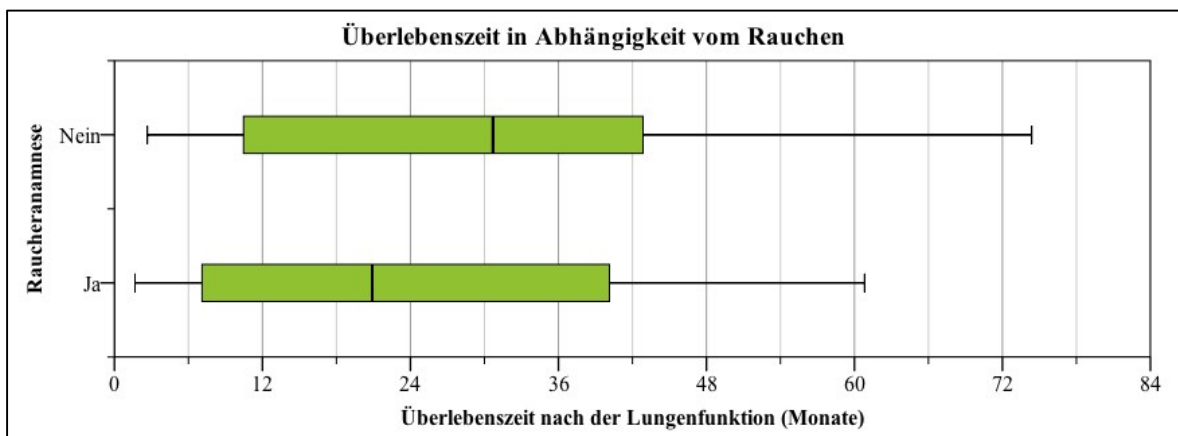


Abbildung 36 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Raucheranamnese

### 3.3.8 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse

In diesem Abschnitt erfolgte die Analyse der DLCO- und RHK Daten von Patienten mit einem mPAP  $\geq 25$  mmHg und damit einer manifesten pulmonalen Hypertonie. Insgesamt wurden 98 Patienten mit verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie untersucht. Ziel war dabei die Evaluierung der DLCO als Surrogat der beiden hämodynamischen Parameter mPAP und PVR sowie die Evaluierung der DLCO als möglicher Prognoseparameter bei PH Patienten.

Die hier untersuchten PH Patienten zeigten keine signifikanten Korrelationen zwischen den Parametern der DLCO Messung (DLCO, DLCO %Soll, KCO, KCO %Soll, VA, VA %Soll) und den Parametern der Hämodynamik aus der RHK Untersuchung (mPAP und PVR).

---

Hinsichtlich des mPAP bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen PH Patienten mit normaler (DLCO  $\geq$  80 %Soll) und eingeschränkter DLCO (DLCO  $<$  80 %Soll). Die PVR Werte unterschieden sich jedoch signifikant ( $p=0.005$ ), wobei Patienten mit einer Diffusionsstörung durchschnittlich ein höheren pulmonalen Gefäßwiderstand hatten.

Des Weiteren konnte eine signifikante Korrelation zwischen der erreichten Gehstrecke im 6 MWT und der DLCO bzw. dem DLCO %Soll im gesamten Patientenkollektiv gefunden werden ( $r=0.419$ ). Im Hinblick auf die erreichte Gehstrecke bestanden signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit normaler und reduzierter DLCO ( $p=0.001$ ). Mit Blick auf die verschiedenen PH Formen fanden sich mit Ausnahme der Gruppe 3 keine signifikanten Korrelationen zwischen der DLCO und der Gehstrecke.

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der DLCO und der Überlebenszeit der PH Patienten, weder im Gesamtkollektiv ( $r=0.206$ ;  $p=0.221$ ) noch in den einzelnen Patientengruppen. Darüberhinaus bestanden auch keine Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern ( $p=0.347$ ).

---

## 4 Diskussion

---

### 4.1.1 Diskussion der DLCO Ergebnisse pneumologischer Patienten

#### 4.1.1.1 Kernpunkte der Ergebnisse

Folgende Ergebnisse fanden sich bei der Analyse der pneumologischen Patienten:

1. Im untersuchten Patientenkollektiv war die isolierte Diffusionsstörung die häufigste Auffälligkeit in der Lungenfunktion.
2. Hinsichtlich der DLCO bestanden zwischen dem LLN und dem %Soll keine signifikanten Unterschiede (Im Hinblick auf die Definition obstruktiver Ventilationsstörungen bestanden hingegen signifikante Unterschiede).
3. Diffusionsstörungen fanden sich besonders bei DPLD Patienten, diese zeigten am häufigsten und die am stärksten reduziertesten DLCO Werte.
4. Darüberhinaus hatten DPLD Patienten die niedrigsten DLCO/FEV<sub>1</sub> und DLCO/FVC Quotienten. Diese unterschieden sich deutlich von allen anderen Patientengruppen. Besonders gegenüber Asthmatikern bestanden hier signifikante Unterschiede.
5. Bezüglich des KCO und VA bestanden ebenfalls signifikante, aber weniger deutliche Unterschiede.
6. Die DLCO korrelierte mit dem FEV<sub>1</sub>, dem FVC und der TLC.
8. Raucher zeigten signifikant häufiger abnormale DLCO Werte im Vergleich zu Nichtrauchern.

#### 4.1.1.2 Die Lungenfunktion und Auswertung

Die Lungenfunktion stellt neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel in der Pneumologie dar (37). 50 % der diagnostizierten Patienten zeigten jedoch eine normale Lungenfunktion. Mögliche Ursache für diese Ergebnisse könnte in der Methodik der Arbeit begründet liegen. Die Diagnosen wurden den aktuellsten Arztbriefen aus dem KIS entnommen, während die Messwerte konsequent aus der jeweils erstmaligen Messung des Patienten an der Klinik verwendet wurden. Dies könnte eine vermehrte Abbildung der LFT Ergebnisse früher Krankheitsphasen zur Folge gehabt haben. Auf der anderen Seite zeigten in diesem Falle, viele Patienten isolierte Diffusionsstörungen in diesen „frühen“ Krankheitsphasen. Gerade bei Patienten mit DPLD ist die reduzierte DLCO bereits häufig eines der ersten Anzeichen, noch vor morphologisch fassbaren Veränderungen in der Bildgebung (114,115). Die Verwendung des LLN wird bereits seit längerer Zeit publiziert und zunehmend empfohlen (1,37,40). Zwischen dem LLN und dem Grenzwert von 80 %Soll bestanden im Hinblick auf die DLCO keine signifikanten Unterschiede.

---

Ein nicht verwunderliches Ergebnis, da ein Wert von 80 % ungefähr dem LLN entspricht. Im Gegensatz zum LLN ist der %Soll jedoch keine dichotome Variable und erlaubt eine bessere Einschätzung des Schweregrades (37).

#### **4.1.1.3 Patienten mit DPLD**

Erwartungsgemäß zeigten auch die hier untersuchten Patienten mit DPLD, gegenüber allen anderen Patienten eine deutlich reduzierte DLCO. Insgesamt hatten 86 % der Patienten eine verminderte Diffusionskapazität. Diese Ergebnisse fanden sich auch in anderen Studien (95). Im Vergleich zu anderen Erkrankungen kommt es besonders hier zu pathologischen Veränderung der pulmonalen Austauschfläche. Die Veränderungen können dabei das Epithel, Interstitium und Endothel betreffen und so den Gasaustausch massiv beeinträchtigen (13,44). Hier zeigten bereits andere Studien, dass die DLCO schon vor morphologisch fassbaren Veränderungen reduziert sein kann (13,114,115).

#### **4.1.1.4 Asthma und COPD**

Asthma und COPD sind klinisch häufig schwer zu differenzieren und Mischbilder können vorkommen (44,45). Gerade bei älteren Patienten kann es zu Fehldiagnosen kommen: „COPD and late-onset asthma often lead to misdiagnosis in the elderly population.“ (50) In der Lungenfunktion ist die Reversibilität der Obstruktion nach Bronchospasmolyse häufig eine Hilfe, aber nicht zuverlässig (49). Im Gegensatz zum reinen Asthma kommt es bei der COPD durch die irreversiblen, emphysematösen Veränderungen zur Gewebedestruktion und zur Abnahme der Gasaustauschfläche (12,13). Dementsprechend wäre zu erwarten, dass sich DLCO bzw. KCO signifikant unterscheiden. Dies zeigten auch unsere Ergebnisse ( $p=0.001$ ). Ein „Problem“ beider Erkrankungen ist jedoch die, durch die obstruktive Ventilationsstörung verursachte Belüftungsinhomogenität. Dadurch kann es zur Unterschätzung der DLCO kommen (siehe [Einleitung](#)). Außerdem zeigen Asthmatiker im Intervall häufig eine normale Lungenfunktion, so dass es hier auch auf den Zeitpunkt der Messung ankommt.

#### **4.1.1.5 Sarkoidose**

Als eine Systemerkrankung kann die Sarkoidose verschiedene Organe befallen. Eine Lungenbeteiligung ist mit knapp 95 % sehr häufig, aber dennoch nicht verpflichtend (44).

---

Pathohistologisch ist sie häufig durch das auftreten verkäsender Granulome gekennzeichnet, vermutlich resultierend in einer Abnahme der pulmonalen Austauschfläche und der Membranleitfähigkeit (DM): „... a decrease in DM mostly accounts for resting DLCO reduction, and that DM as well as DLCO are highly predictive of gas exchange abnormalities at exercise in patients with sarcoidosis.“ (116).

Die hier untersuchten Sarkoidose Patienten zeigten nur in ca. 16% der Fälle eine reduzierte DLCO. In einer anderen Studie mit 20 untersuchten Sarkoidose Patienten konnten ähnliche Ergebnisse gefunden werden: „...diffusing capacity may not be a sensitive indicator of pulmonary pathology in sarcoidosis.“ (117).

#### **4.1.1.6 Pulmonalarterienembolie**

Da die Lungenfunktion kein Standard im diagnostischen Algorithmus der akuter Lungenembolie ist (44), waren die im Rahmen dieser Studie untersuchten Lungenembolien alleamt abgelaufen oder in ihrer mildesten Ausprägung. Durch die Verminderung des pulmonalen Blutflusses ( $V_{CAP}$ ) wäre eine viel stärkere Reduktion der Diffusionskapazität zu erwarten gewesen (11). 38 % der hier untersuchten Patienten mit stattgefundenener PAE (n=21) zeigten auch tatsächlich eine isolierte Einschränkung der Diffusionsleistung. Milde Gefäßverschlüsse können auch im Rahmen einer Hämodialyse durch leukozytäre Sequestration vorkommen (112).

#### **4.1.1.7 Pulmonale Hypertonie**

Bezüglich der pulmonalen Hypertonie finden sich unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur. Die pulmonale Hypertonie kann verschiedene Ursachen haben und als Folge verschiedener Krankheiten entstehen (44,53). Die hier untersuchten Patienten hatten keine diagnostizierten Begleiterkrankungen (COPD, DPLD, SSC, ...). 56 % der hier untersuchten Patienten zeigten eine abnormale DLCO < 80 %Soll. Die Ursache einer verminderten DLCO bei PH Patienten ist noch nicht vollständig geklärt. Vermutet wird vor allem eine Reduktion der Membrankomponente DM (104).

#### **4.1.1.8 OSAS**

OSAS Patienten zeigten in 83 % eine normale Lungenfunktion und DLCO. Kein unerwartetes Ergebnis, da die OSAS eine Erkrankung der oberen Atemwege darstellt und sich erst im Schlaf manifestiert (44).

---

Andere Studien zeigen das die DLCO gerade hier häufig erhöht ist: „*DLCO and KCO are increased in a typical population of patients with moderate/severe OSA. This appears to be due to weight excess and not to OSA itself.*“ (89). Unsere Daten zeigen ähnliche Ergebnisse.

#### **4.1.1.9 DLCO und klinische Symptomatik**

Interessanterweise zeigten die meisten Patienten (70%) ohne nachweisbare klinische Beschwerden in ihren Arztbriefen auch eine normale Diffusionsmessung. Das Vorhandensein klinischer Beschwerden, besonders Belastungsdyspnoe, kam im gleichem Maße sowohl bei Patienten mit als auch ohne Diffusionsstörung vor. Erwartungsgemäß sollte eine eingeschränkte DLCO jedoch mit einer eingeschränkten Gasaufnahme einhergehen (5) und damit auch einer klinischen Symptomatik.

#### **4.1.1.10 DLCO und Nikotinanamnese**

Obwohl Rauchen das Carboxyhämoglobin erhöht und damit auch den „CO Backpressure“ (siehe Einleitung), zeigte der Großteil der hier untersuchten Raucher dennoch eine deutlich verminderte DLCO. Eine COHb Korrektur wurde nicht durchgeführt. Möglicherweise wäre die „wahre“ DLCO dieser Patienten noch geringer.

#### **4.1.1.11 Conclusion**

Die Wertigkeit der DLCO für die Diagnostik pulmonaler Patienten ist ungewiss. Eindeutige Unterscheidungen zwischen einzelnen Diagnosen können anhand der DLCO nicht getroffen werden. Alle der hier untersuchten pneumologischen Erkrankungen können mit einer verminderten DLCO einhergehen. Die Anzahl der Patienten innerhalb der einzelnen Gruppen ist stark abhängig vom gewählten Cut-Off einer abnormalen DLCO.

Eine eingeschränkte DLCO kann aber frühzeitig Hinweise auf bestimmte Erkrankungen geben und somit eine weiterführende Diagnostik veranlassen (6). Die Stärke der DLCO liegt wahrscheinlich in der Schweregradklassifikation einer pulmonalen Störung. Unsere Ergebnisse zeigten einen starken Zusammenhang zwischen der DLCO und der Anzahl an Patienten mit klinischen Beschwerden ( $p=0.001$ ), sowie eine Korrelationen mit den arteriellen Blutgasen (siehe unten). Die Spezifität der DLCO war dabei häufig höher als die Sensitivität. Eine normale DLCO konnte also „physiologische“ Zustände besser vorher-sagen, als ein abnormales DLCO „pathologische“ Zustände.

---

## 4.1.2 Diskussion der Zusammenhänge zwischen DLCO und den Blutgasen

### 4.1.2.1 Kernpunkte der Ergebnisse

Die Untersuchung der Spiroergometriedaten erbrachte folgende signifikante Resultate:

1. Es bestanden moderate, aber signifikante Korrelation zwischen der DLCO und dem  $p_{aO_2}$  bzw. der  $AaDO_2$  in Ruhe und bei maximaler Belastung. 2. Die Sensitivität der DLCO zur Detektion eines  $p_{aO_2}$  Abfalls war geringer als die Spezifität. Damit waren die DLCO und die Blutgasveränderungen unter Belastung beides zwei wichtige Informationen die nicht durch einander ersetzt werden konnten. 3. Der DLCO %Soll korrelierte schwach, aber signifikant mit der Schwere des  $p_{aO_2}$  Abfalls ( $\Delta p_{aO_2}$ ). Patienten mit reduzierter DLCO zeigten signifikant häufiger hypoxische  $p_{aO_2}$  Werte. 4. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der DLCO und dem  $p_{aCO_2}$ .

### 4.1.2.2 Korrelationen mit dem $p_{aO_2}$

Die DLCO gilt als das einzige Verfahren zur Bestimmung der pulmonalen Gasaufnahme (4). Korrelationen mit den arteriellen Blutgasen sind dementsprechend zu erwarten. Die gefundenen Korrelationen zwischen der DLCO und dem  $p_{aO_2}$  konnten in etwa gleicher Stärke ( $r=0.525$ ) auch in anderen Studien gezeigt werden (95). Zwischen der DLCO, ausgedrückt in SI-Einheiten und der DLCO, bezogen auf den Sollwert und ausgedrückt in %Soll bestanden jedoch geringe Unterschiede in der Korrelationsstärke. Die  $AaDO_2$  zeigte eine ähnlich starke, aber gegenläufige Korrelation mit der DLCO.

Patienten mit einer reduzierten DLCO zeigten in Ruhe und bei maximaler Belastung deutlich geringere  $p_{aO_2}$  Werte als Patienten mit normaler DLCO. Bei der Betrachtung der Stärke dieser Veränderung ( $\Delta p_{aO_2}$ ) zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Signifikante Unterschiede zwischen den Ruhe- und Peak  $p_{aO_2}$  Werten bestanden nur bei Patienten mit verminderter DLCO, jedoch nicht bei Patienten mit normaler DLCO. Unsere Ergebnisse zeigten, dass eine Korrelation zwischen der DLCO und der Höhe bzw. Schwere einer  $p_{aO_2}$  Änderung bestand. Diesbezüglich waren die Resultate in der Literatur verschieden. Neben Studien mit ähnlichen Ergebnissen (95), gab es auch Studien mit gegenteiligen Resultaten: „Neither the type nor the degree of abnormality in gas exchange could be predicted from the diffusing capacity.“ (118)

---

Ausgehend von der Physiologie des pulmonalen Gasaustauschs (s. Einleitung) wäre jedoch bei Patienten mit reduzierter DLCO ein signifikanter  $p_aO_2$  Abfall zu erwarten: „... *but on exercise,  $p_aO_2$  will fall, often severely, because the lung has insufficient gas exchanging surface area to meet the additional oxygen demand.*“ (5)

In kardiopulmonalen Belastungstests (CPET) ist die  $AaDO_2$  ein wesentlicher Parameter zur Abschätzung des pulmonalen Gasaustauschs: „*efficiency of pulmonary gas exchange is conventionally judged by the magnitude of  $PA-a,O_2$ .*“ (108). Auch gilt häufig, dass die  $AaDO_2$  nicht durch Lungenfunktionsparameter wie der  $FEV_1$  oder DLCO vorhersagbar sei: „*The behaviour of  $PA-a,O_2$  during exercise cannot be predicted from resting lung function.*“ (108). Unsere Ergebnisse zeigten eine signifikante und moderate Korrelation zwischen der DLCO und der  $AaDO_2$ . Auch andere Studien zeigten eine signifikante Korrelation dieser beiden Parameter (95) bzw. auch mit der maximalen  $O_2$  Aufnahme ( $\text{peak } \dot{V}O_2$ ) (119). Wallaert et al. 2013 zeigte in einer Studie mit 121 Patienten mit fibrotischer interstitieller Pneumonie, dass die DLCO im Vergleich zu anderen Parametern besser geeignet sei um eine Gasaustauschstörung zu definieren: „*in fibrotic IIP, DLCO better defines impairment of pulmonary gas exchange than resting  $p_aO_2$ , exercise  $P(A-a)O_2$ , peak, or 6MWT  $SpO_2$ .*“ (95).

#### 4.1.2.3 $p_aO_2$ bei Belastung - Abfall oder Anstieg

In den meisten Fällen stellt der  $p_aO_2$  Anstieg die physiologische Reaktion auf eine körperliche Belastung dar (105). Einige Studien zeigten, dass das Verhalten des  $p_aO_2$  bei Belastung nicht durch die DLCO vorhergesagt werden kann (118).

Unsere Daten zeigten eine signifikante, aber insgesamt schwache Korrelation des DLCO %Soll mit dem  $\Delta p_aO_2$  bei Belastung ( $r=0.177$ ). Gleiche Ergebnisse konnten wir nicht finden, doch zeigten andere Arbeiten signifikante Korrelationen der DLCO mit dem  $\Delta SpO_2$  und dem  $\Delta AaDO_2$  (95). Obwohl gemessen, fehlten in den anderen Arbeit die Angaben zur Korrelation der DLCO mit dem  $\Delta p_aO_2$ .

Eine eingeschränkte DLCO sollte erwartungsgemäß auch mit einem  $p_aO_2$  Abfall bei Belastung einhergehen (5). Tatsächlich bestanden zwischen Patienten mit normaler und reduzierter DLCO anteilmäßig nur geringe Unterschiede in der Häufigkeit eines  $p_aO_2$  Abfalls, dafür aber in der Stärke (siehe oben). Sensitivität und Spezifität der DLCO als Prädiktor für die Richtung der  $p_aO_2$  Änderung waren stark abhängig vom gewählten Cut-Off einer „abnormalen“  $p_aO_2$  Änderung. Die Sensitivität der DLCO lag je nach Cut-Off zwischen 45 % und 58 %, während die Spezifität stets größer war (s. Ergebnisse).

---

Die Stärke der DLCO bestand also dahingehend, dass ein normales DLCO einen  $p_aO_2$  Abfall besser ausschließen konnte als ein vermindertes DLCO einen  $p_aO_2$  Abfall vorherzusagen. Auch diesbezüglich waren unsere Ergebnisse konkordant mit denen anderer Studien:

*„Thus, a normal DLCO or DLCO/VA was better at excluding exercise desaturation than an abnormal value was at predicting exercise desaturation, which is in line with previous studies.“ (7).*

#### **4.1.2.4 DLCO als Prädiktor einer Hypoxie**

Die zuvor dargestellten Ergebnisse zeigten die „absoluten“ Veränderungen des  $p_aO_2$  und vernachlässigten vorerst den Bezug zum Sollwert und zur Grenze einer klinisch definierten „Hypoxie“. Das  $p_aO_2$  ist dabei von Faktoren wie Alter und Geschlecht abhängig (41,44,52). Nicht selten werden einfachheitshalber Normbereiche von 70-100 mmHg (45) oder auch fixe Grenzwerte von 75 mmHg (95) angegeben und verwendet.

Ausgehend von normalen  $p_aO_2$  Werten  $> 75$  mmHg zeigten Patienten mit eingeschränkter Diffusionskapazität signifikant häufiger hypoxische  $p_aO_2$  Werte als Patienten mit normaler DLCO ( $p=0.001$ ). Als Prädiktor einer unter Ruhebedingungen vorliegenden Hypoxie zeigte die DLCO bei gewählten Cut off von 80 % eine Sensitivität von 76.7 % und eine Spezifität von 65.7 %. Für die Vorhersage einer belastungsinduzierten Hypoxie waren die Werte ähnlich. Die AUC der ROC Kurve erreichte in beiden Fällen Werte über 0.7.

Bei der Recherche der Literatur zeigte sich, dass die gewählten Cut-Off Grenzen großen Einfluss auf die Ergebnisse haben können. Die optimalen Cut-Off Werte variierten stark von Studie zu Studie. Die DLCO hatte bei unseren Ergebnissen mit einem gewählten Cut Off Wert von 80 % eine Sensitivität von ungefähr 76 % (siehe oben). Andere Studien zeigten ähnliche Sensitivitäten der DLCO, allerdings bei verschiedenen DLCO %Soll Cut Off Werten. Sue et al. 1987 publizierten einen optimalen DLCO Cut off von 70 %Soll (118). Hadeli et al. 2001 erreichten in ihrer Studie eine Sensitivität und Spezifität von 75 % bei einem Cut Off von  $< 62$  % (105) und Kaminsky et al. 2007 hatten in ihrer Studie, die größte Sensitivität und Spezifität der DLCO bei einem Cut Off von 55 % (7).

---

#### 4.1.2.5 Korrelation mit dem $p_a\text{CO}_2$

Zwischen dem DLCO und dem  $p_a\text{CO}_2$  konnten keine Zusammenhänge und Korrelationen nachgewiesen werden. Beide Patientengruppen zeigten bei Belastung eine signifikante Änderung ihrer  $p_a\text{CO}_2$  Werte ( $p=0.001$ ).

Während sich der  $p_a\text{CO}_2$  unter Ruhebedingungen signifikant zwischen beiden Gruppen unterschied ( $p=0.0035$ ), verschwanden diese Unterschiede bei Belastung ( $p=0.091$ ). Vergleichbare Studien, welche die Korrelation der DLCO mit dem  $p_a\text{CO}_2$  untersuchten, konnten wir nicht finden. Aufgrund der höheren Löslichkeit und Diffusionskapazität von  $\text{CO}_2$  gilt das  $\text{CO}_2$  auch mehr als ein Ventilations-, als ein Diffusionsparameter (51,59).

#### 4.1.2.6 Conclusion

Zusammenfassend ist darzustellen, dass die DLCO in vielerlei Hinsicht signifikante Korrelationen und Zusammenhänge aufweist. Sensitivität und Spezifität sind allerdings häufig sehr variabel und nicht ausreichend hoch, um Entscheidungen in der klinischen Praxis alleinig auf den Ergebnissen der DLCO begründen zu können. In dieser Hinsicht kann sie als ergänzendes Werkzeug zusätzliche Informationen liefern, eine kardiopulmonale Belastungsuntersuchung kann sie jedoch nicht ersetzen. Ein Ergebnis, dass auch in anderen Studien zu finden war: „*We conclude that diffusing capacity for carbon monoxide at rest is a specific but insensitive predictor of abnormal gas exchange during exercise and that, if indicated, measurements of arterial blood gases should be obtained during exercise.*“ (118).

Unabhängig von der DLCO bleibt die Definition eines signifikanten und pathologischen  $p_a\text{O}_2$  Abfalls und eines hypoxischen  $p\text{O}_2$  Werts strittig. Dabei spielen auch Anpassungsvorgänge jedes einzelnen Patienten eine Rolle: „*Wir treffen in unseren Praxen auf Menschen, die mit einem  $p_a\text{O}_2$  um 45 mmHg leben.*“ (52) Ausgehend davon ist „Bedeutung“ eines  $p_a\text{O}_2$  in der Klinik von Situation zu Situation unterschiedlich und allgemeine Aussagen über den Zusammenhang zwischen DLCO und den Blutgasen nur sehr eingeschränkt möglich.

---

### 4.1.3 Diskussion der Zusammenhänge zwischen DLCO und RHK

#### 4.1.3.1 Kernpunkte der Ergebnisse

Bei der Untersuchung der RHK Daten fanden sich folgende wesentliche Ergebnisse:

1. Es bestanden keine signifikante Korrelation zwischen der DLCO und den hier untersuchten hämodynamischen Parametern (mPAP und PVR), weder im Gesamtkollektiv noch in den einzelnen PH Gruppen. 2. Zwischen der DLCO und der Überlebenszeit bestanden ebenfalls keine signifikanten Korrelationen. 3. Im gesamten Patientenkollektiv fand sich hingegen eine signifikante Korrelationen der DLCO mit der erreichten Gehstrecke.

#### 4.1.3.2 DLco und Hämodynamik

Die DLCO gilt als ein gutes, nicht-invasives Werkzeug zur Beurteilung bzw. Einschätzung der pulmonalen Mikrozirkulation, da sie vom kapillaren Blutvolumen und der Hb-Affinität abhängig ist (5,9,12). Eine Reihe von Studien zeigte, dass die DLCO bei Patienten mit PH reduziert sein kann (97,104). Auch die hier untersuchten PH Patienten zeigten in 71.4 % der Fälle reduzierte DLCO. Die Ursache für die DLCO Reduktion bei Patienten mit PH ist noch immer nicht vollständig geklärt. Die Ergebnisse von Steenhuis et al. 2000 deuteten darauf hin, dass die Ursache in einer reduzierten Membranleitfähigkeit (DM) begründet liegt: „*The reduction in pulmonary membrane diffusion capacity was significantly greater than that in pulmonary capillary blood volume.*“ (104).

Unsere Daten zeigten keine Korrelation der DLCO und des KCO mit den hämodynamischen Parametern mPAP und PVR. Auch andere Studien konnten bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie keine signifikanten Korrelationen zwischen der DLCO und dem mPAP nachweisen. In der von Ford et al. 2010 durchgeführten Studie bestand zwar eine schwache Korrelation zwischen DLCO und mPAP im Gesamtkollektiv ( $r=-0.337$ ), nicht aber in der Gruppe der PAH Patienten mit erhöhtem mPAP ( $r= -0.104$  ;  $p= 0.48$ ) (120).

Einige Studien beschäftigten sich mit der Korrelation der DLCO Komponenten DM und  $V_{CAP}$ . Auch hier waren die Ergebnisse oft diskordant. In den von Overbeek et al. 2008 untersuchten PAH Patienten konnten ebenfalls keine Korrelationen gefunden werden: „*No significant correlations between TLCO%, DM%, V<sub>CAP</sub>% and mPpa, PVR, SvO<sub>2</sub> and PAH-prognostic parameters such as CI and mean right atrial pressure.*“ (61). Steenhuis et al. 2000 hingegen konnte eine moderate Korrelation von  $V_{CAP}$  und DM mit dem PVR bei Patienten mit PPH und CTPH nachweisen (104).

---

Auch Schreiber et al. 2011 konnten ein Zusammenhang zwischen dem mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) und dem DLCO bei Patienten mit SSC nachweisen. Aus den Ergebnissen ihrer Studie publizierten sie eine Formel zur Schätzung des mPAP anhand der DLCO und der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>):

$$\text{predicted mPAP} = 136 - \text{SpO}_2 - (0.25 \times \text{DLCO \%pred.})$$

Die Sensitivität lag bei 90.1 %, die Spezifität hingegen nur bei knapp 30 % (97).

#### **4.1.3.3 DLco und Gehstrecke im 6 MWT**

Unsere Ergebnisse zeigten eine moderate, aber signifikante Korrelation zwischen der DLCO und der erreichten Gehstrecke, allerdings nur im Gesamtkollektiv ( $r = 0.419$ ;  $p = 0.001$ ) und bei Patienten mit einer PH bei Lungenerkrankungen ( $r = 0.589$ ;  $p = 0.021$ ). Ein eigentlich zu erwartendes Ergebnis, da eine Diffusionsstörung (z.B. im Rahmen einer DPLD) theoretisch zur Einschränkung des Gasaustauschs und damit der Leistungsfähigkeit des Patienten führen sollte (41,44). Positive Korrelationen konnten auch Triantafillidou et al. 2013 bei 25 Patienten idiopathischer Lungenfibrose (IPF) finden ( $r = 0.7$ ;  $p < 0.001$ ) (119). Darüberhinaus bestanden im Gesamtkollektiv signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit normaler und reduzierter DLCO ( $p = 0.001$ ). Patienten mit verminderter DLCO waren viel seltener in der Lage die gleiche Strecke zu leisten wie Patienten mit normaler DLCO. Die negativen Ergebnisse in den einzelnen PH Gruppen könnten durch die geringen Fallzahlen bedingt sein, weitere Untersuchungen mit größeren Kollektiven wären daher wünschenswert.

#### **4.1.3.4 Die DLco als prognostischer Faktor bei PH Patienten**

Als prognostischer Faktor wird die DLCO bereits seit längerem vor lungenresezierenden Eingriffen bestimmt (4,6). Andere Studien konnten auch bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie prognostische Relevanz nachweisen (110,119). Lefèvre et al. 2013 konnten in ihrer Metaanalyse ebenfalls zeigen, dass die DLCO einer von wenigen Parametern ist, die signifikant mit dem Überleben der PH Patienten korrelieren: „*DLCO and pericardial effusion were the only prognostic factors in patients with interstitial lung disease-related PH.*“ (110) Gleiches Ergebnis fand sich auch in der von Triantafillidou et al. 2013 durchgeführten prospektiven Studie an 25 IPF Patienten: „... while among PFTs parameters, only DLCO % correlated with survival.“ (119).

---

Wobei jedoch je nach Form der pulmonalen Hypertonie zu unterscheiden war: „*PAH and ILD-associated PH do not have the same prognosis and prognostic factors.*“ (110).

In unserer Studie konnten wir jedoch keine signifikanten Korrelationen zwischen der Überlebensdauer und der DLCO feststellen. Dieses Ergebnis ist aber im Kontext einer kleinen Fallzahl mit Vorsicht zu interpretieren. Auch hier wären weitere prospektive Studien mit höheren Fallzahlen notwendig um sicherere Aussagen treffen zu können.

#### **4.1.3.5 Conclusion**

Der Goldstandard für die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie (PH) ist die invasive Messung des mPAP im Rechtsherzkatheter, wobei ein in Ruhe gemessener mPAP  $\geq 25$  mmHg definitionsgemäß einer PH entspricht (53).

Aufgrund der Invasivität und der damit einhergehenden Komplikationsmöglichkeiten wäre eine nicht invasive Screeningmethode wünschenswert. Einziges Verfahren ist derzeit das transthorakale Echo: „*Transthoracic echocardiography continues to be the most important noninvasive screening tool to assess the possibility of PH, but RHC remains mandatory to establish the diagnosis.*“ (53)

Unsere Studien zeigten zwar keine Korrelation der DLCO mit dem für die PH Definition wichtigen mPAP, andere Studien konnten aber einen Zusammenhang nachweisen (97,121). Möglicherweise könnte die DLCO in Kombination mit der Echokardiographie die Sensitivität des PH Screening verbessern, weitere Untersuchungen sind diesbezüglich aber noch notwendig. Eine sichere Aussage über die Verwendung der DLCO zur Abschätzung der hämodynamischen Gegebenheiten bei PH Patienten ist derzeit nicht möglich.

Die Korrelation der DLCO mit der Gehstrecke war in unserer und auch in einer anderen Studie signifikant (119). Die Abschätzung der Leistungsfähigkeit und damit auch vielleicht der Lebensqualität scheint anhand der DLCO durchaus möglich zu sein. Für die klinische Interpretation fehlt es aber noch an Informationen und Genauigkeit.

Den prognostischen Wert der DLCO konnten andere Studien bestätigen (110,119). Unsere Daten zeigten allerdings keine Korrelationen zwischen der DLCO und der Überlebenszeit. Der Stellenwert der DLCO als prognostischer Parameter bleibt weiterhin unklar. Weitere, vorzugsweise prospektive Studien wären notwendig, um den Stellenwert der DLCO genauer zu evaluieren und so möglicherweise klinisch relevantere Aussagen treffen zu können.

---

#### 4.1.4 Limitierungen dieser Arbeit

Bei der Interpretation der hier gefundenen Ergebnisse müssen einige Einschränkungen dieser Studie berücksichtigt werden:

Es handelte sich um eine retrospektive Analyse. Die Erfassung der Messwerte erfolgte durch die Exportfunktion der Gerätedatenbanken. Es fehlten Fluss-Volumen-Kurven sowie Hinweise und Bemerkungen bezüglich Testqualität und Reproduzierbarkeit. Auch fehlten Dokumentationen bezüglich vorhandener Bronchopasmolyse- oder Provokationstest.

Die Auswertung der Lungenfunktion basierte zwangsläufig auf den Zahlenwerten der gemessenen Parameter DLCO, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, FVC und TLC. Ein solches vorgehen sollte klinisch nicht durchgeführt werden: *„relying only on numerical results for clinical decision making is a common mistake.“* (40).

Bei den hier untersuchten Spiroergometrie- und RHK Patienten handelte es sich vorwiegend um selektierte Patienten mit ihrer einzigartigen Verteilung. Sie ist wahrscheinlich nicht repräsentativ für alle Patienten. Andere Populationen mit anderen Diagnosen und anderer Verteilung würden möglicherweise ganz andere Ergebnisse liefern.

Alle gefundenen Studien hatten eine Gemeinsamkeit: ein großes Zeitfenster zwischen der DLCO Messung und dem RHK. Dieses lag bei manchen Studien bei 6 Monaten (Schreiber et al. 2011), bei anderen Studien bis zu einem Jahr (Ford et al. 2010). Auch unsere Studie erlaubte ein Zeitfenster von bis zu 6 Monaten.

Viele Patienten hatten außerdem eine lange Krankengeschichte mit mehreren Messungen. Häufig wurden Diagnosen erst im Verlauf gestellt. Die DLCO Messungen waren häufig Teil des diagnostischen „Work-Up“. Damit es zu keiner Selektion „guter“ bzw. „schlechter“ Messungen kommen konnte, wurde konsequenterweise immer die erste Messung des Patienten an der Klinik bzw. im Zeitraum seit 2005 ausgewählt (siehe Methoden). Dementsprechend könnten hier Ungenauigkeiten entstanden sein.

Die Diagnosen entstammen den elektronischen Arztbriefen, diese wurden von vielen verschiedenen Ärzten, welche im Laufe von 2005 bis 2010 an der pneumologischen Ambulanz des LKH beschäftigt waren, erstellt und dokumentiert. Eventuelle Fehldiagnosen konnten retrospektiv nicht ausgeschlossen werden. Da viele Ambulanzpatienten zahlreiche Diagnosen hatten, die Beschreibung der DLCO aber nur bei Patienten mit einer Diagnose durchgeführt werden sollte, resultierte häufig eine geringe Fallzahl. Auch laufende Therapien und ihre Effekte wurden nicht erfasst und berücksichtigt, möglicherweise resultierend in weiterer Ungenauigkeit.

---

## 5 Literaturverzeichnis

---

1. Miller M. How to interpret spirometry. *Breathe*. 2008;4(3):2007–9.
2. Hayes D, Kraman S. The physiologic basis of spirometry. *Respir Care*. 2009;54:1717–26.
3. Albert RK, Spiro SG, Jett JR. *Clinical Respiratory Medicine*. Elsevier Health Sciences; 2008.
4. Cerfolio RJ, Bryant AS. Different diffusing capacity of the lung for carbon monoxide as predictors of respiratory morbidity. *Ann Thorac Surg. The Society of Thoracic Surgeons*; 2009 Aug;88(2):405–10.
5. Hughes JMB. The single breath transfer factor ( $Tl,co$ ) and the transfer coefficient ( $Kco$ ): a window onto the pulmonary microcirculation. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2003 Mar;23(2):63–71.
6. Artmann F, Hader C, Rasche KHRK. Die Diffusionskapazität in der täglichen Praxis. *Atemweg und Lungenkrankheiten*. 2009;35(1):10–7.
7. Kaminsky D a, Whitman T, Callas PW. DLCO versus DLCO/VA as predictors of pulmonary gas exchange. *Respir Med*. 2007 May;101(5):989–94.
8. Graham BL, Dosman JA, Cotton DJ. A Theoretical Analysis of the Single Breath Diffusing Capacity for Carbon Monoxide. *IEEE Trans Biomed Eng. IEEE*; 1980 Apr 1;BME-27(4):221–7.
9. Hughes JMB, Bates DV. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DICO) and its membrane ( $Dm$ ) and red cell ( $\Theta \cdot Vc$ ) components. *Respir Physiol Neurobiol*. 2003 Nov;138(2-3):115–42.
10. Hughes JMB, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 15;186(2):132–9.
11. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005 Oct;26(4):720–35.
12. Fitting J-W. Transfer factor for carbon monoxide: a glance behind the scene. *Swiss Med Wkly*. 2004 Jul 24;134(29-30):413–8.
13. Cotton DJ, Graham BL. *Physiologic basis of respiratory disease*. BC Decker. 2005;(57):659–69.
14. Roughton F, Forster R. Relative Importance of Diffusion and Chemical Reaction Rates in Determining Rate of Exchange of Gases in the Human Lung, With Special

- 
- Reference to True Diffusing Capacity of Pulmonary Membrane and Volume of Blood in the Lung Capillaries. *J Appl Physiol*. 1957;
15. Jensen R, Leyk M, Crapo R, Muchmore D, Berclaz PY. Quality control of DL<sub>CO</sub> instruments in global clinical trials. *Eur Respir J*. 2009 Apr;33(4):828–34.
  16. Johnson DC. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir Med*. 2000 Jan;94(1):28–37.
  17. Kremer K, Dumitrescu D, von Bartenwerffer W, Schuster J, Hunzelmann N. Systemische Sklerodermie. *Aktuelle Derm*. 2012 Feb 6;38(01/02):44–52.
  18. Degano B, Mittaine M, Guénard H, Rami J, Garcia G, Kamar N, et al. Nitric oxide and carbon monoxide lung transfer in patients with advanced liver cirrhosis. *J Appl Physiol*. 2009 Jul;107(1):139–43.
  19. Agusti A, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin Chest Med*. 1996;1–2.
  20. Møller S, Burchardt H, Øgard CG, Schiødt F V, Lund JO. Pulmonary blood volume and transit time in cirrhosis: relation to lung function. *Liver Int*. 2006 Nov;26(9):1072–8.
  21. Jung JY, Jun DW, Lee JH. Lung diffusion capacity in early cirrhosis: is lung diffusion capacity a predictor of esophageal varices and ascites? *Dig Dis Sci*. 2011 Apr;56(4):1229–34.
  22. Cotes JE, Dabbs JM, Elwood PC, Hall AM, McDonald A, Saunders MJ. Iron-deficiency anaemia: its effect on transfer factor for the lung (diffusing capacity) and ventilation and cardiac frequency during sub-maximal exercise. *Clin Sci*. 1972 Mar;42(3):325–35.
  23. Marrades RM, Diaz O, Roca J, Campistol JM, Torregrosa J V, Barberà J a, et al. Adjustment of DLCO for hemoglobin concentration. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):236–41.
  24. Mohsenifar Z, Brown H V, Schnitzer B, Prause JA, Koerner SK. The effect of abnormal levels of hematocrit on the single breath diffusing capacity. *Lung*. 1982 Jan;160(6):325–30.
  25. Clark EH, Woods RL, Hughes JM. Effect of blood transfusion on the carbon monoxide transfer factor of the lung in man. *Clin Sci Mol Med*. 1978 Jun;54(6):627–31.
  26. Greening a P, Patel K, Goolden a W, Munro a J, Hughes JM. Carbon monoxide diffusing capacity in polycythaemia rubra vera. *Thorax*. 1982 Jul;37(7):528–31.
  27. Marvisi M, Bartolini L, del Borrello P, Brianti M, Marani G, Guariglia A, et al. Pulmonary function in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Respiration*. 2001 Jan;68(3):268–72.

- 
28. S A, S M, P G, C R. Alveolar Gas Exchange and Pulmonary Functions in Patients with Type II Diabetes Mellitus. *J Clin Diagn Res.* 2013 Sep;7(9):1874–7.
  29. Klein OL, Krishnan J a, Glick S, Smith LJ. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2010 Sep;27(9):977–87.
  30. Nieman RB, Fleming J, Coker RJ, Harris JR, Mitchell DM. Reduced carbon monoxide transfer factor (TLCO) in human immunodeficiency virus type I (HIV-I) infection as a predictor for faster progression to AIDS. *Thorax.* 1993 May;48(5):481–5.
  31. Jensen RL, Crapo RO. Diffusing capacity: how to get it right. *Respir Care.* 2003 Aug;48(8):777–82.
  32. Miserocchi G, Messinesi G, Tana F, Passoni E, Adamo S, Romano R, et al. Mechanisms behind inter-individual differences in lung diffusing capacity. *Eur J Appl Physiol.* 2008 Mar;102(5):561–8.
  33. Wanger J, Irvin C. Comparability of pulmonary function results from 13 laboratories in a metropolitan area. *Respir Care.* 1991 Dec;36(12):1375–82.
  34. Plummer AL. The carbon monoxide diffusing capacity: clinical implications, coding, and documentation. *Chest.* 2008 Sep;134(3):663–7.
  35. Cotes JE. Carbon monoxide transfer coefficient KCO (TL/VA): a flawed index. *Eur Respir J.* 2001 Nov;18(5):893–4.
  36. Chinn DJ, Cotes JE, Flowers R, Marks A-M, Reed JW. Transfer factor (diffusing capacity) standardized for alveolar volume: validation, reference values and applications of a new linear model to replace KCO (TL/VA). *Eur Respir J.* 1996 Jun 1;9(6):1269–77.
  37. Hughes JMB. Interpreting pulmonary function tests. *Breathe.* 2009 Dec 1;102–10.
  38. Lipscomb DJ, Patel K, Hughes JM. Interpretation of increases in the transfer coefficient for carbon monoxide (TLCO/VA or KCO). *Thorax.* 1978 Dec;33(6):728–33.
  39. Hughes JM, Pride NB. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient Kco (TL/VA). *Eur Respir J.* 2001 Feb;17(2):168–74.
  40. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005 Nov;26(5):948–68.
  41. Ulmer W, Nolte D. *Die Lungenfunktion.* Georg Thi'eme Verlag. 2003;7. Auflage.
  42. Baur X, Isringhausen-Bley S, Degens P. Comparison of lung-function reference values. *Int Arch Occup Environ Health.* 1999 Mar;72(2):69–83.

- 
43. Aguilaniu B, Maitre J, Glénet S, Gegout-Petit A, Guénard H. European reference equations for CO and NO lung transfer. *Eur Respir J*. 2008 May;31(5):1091–7.
  44. Matthys H, Seeger W. *Klinische Pneumologie*. Springer Verlag. 2002;4. Auflage.
  45. Herold G. *Innere Medizin*. 2012;
  46. Altalag A, Road J, Wilcox P. *Pulmonary Function Tests in Clinical Practice*. Springer; 2009.
  47. Puente Maestú L, García de Pedro J. Lung function tests in clinical decision-making. *Arch Bronconeumol*. 2012 May;48(5):161–9.
  48. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005 Jul;26(1):153–61.
  49. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis*. 2014;
  50. Sin B a, Akkoca O, Saryal S, Oner F, Misirligil Z. Differences between asthma and COPD in the elderly. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006 Jan;16(1):44–50.
  51. Klinke R, Pape H, Silbernagl S, Bauer C, Kirsch K, Singer D. *Physiologie*. Georg Thieme Verlag. 2005;5. Auflage.
  52. Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B. *Kursbuch Spiroergometrie*. Georg Thieme Verlag. 2007;
  53. Hoepfer M, Bogaard H. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;(Lv):1–13.
  54. West JB. A century of pulmonary gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Apr 15;169(8):897–902.
  55. Ogilvie C, Forster R. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest*. 1957;5:1–17.
  56. Quanjer P. Standardized lung-function testing. *Clin Respir Physiol*. 1983;
  57. Bates D, Boucot N, Dormer A. The pulmonary diffusing capacity in normal subjects. *J Physiol*. 1955;237–52.
  58. Jones R, Meade F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Exp Physiol*. 1961;131–43.
  59. Schmidt R, Thews G. *Physiologie des Menschen*. Springer Verlag. 2010;31. Auflag.

- 
60. Piacentini GL, Tezza G, Cattazzo E, Kantar A, Ragazzo V, Boner AL, et al. Diffusion lung capacity of carbon monoxide: A novel marker of airways remodeling in asthmatic children? *Allergy Rhinol (Providence)*. 2012 Jan;3(2):e66–73.
  61. Overbeek MJ, Groepenhoff H, Voskuyl AE, Smit EF, Peeters JWL, Vonk-Noordegraaf A, et al. Membrane diffusion- and capillary blood volume measurements are not useful as screening tools for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case control study. *Respir Res*. 2008 Jan;9:68.
  62. Stam H, Splinter T a, Versprille A. Evaluation of diffusing capacity in patients with a restrictive lung disease. *Chest*. 2000 Mar;117(3):752–7.
  63. Kramme R. *Medizintechnik*. Kramme R, editor. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007;3. Auflage.
  64. Robson a G, Innes J a. Short term variability of single breath carbon monoxide transfer factor. *Thorax*. 2001 May;56(5):358–61.
  65. Cotton DJ, Mink JT, Graham BL. Effect of high negative inspiratory pressure on single breath CO diffusing capacity. *Respir Physiol*. 1983 Oct;54(1):19–29.
  66. Clark E, Woods R, Hughes J. Effect of blood transfusion on the carbon monoxide transfer factor of the lung in man. *Clin Sci Mol Med*. 1978;54(6):657732.
  67. Gulsvik a, Bakke P, Humerfelt S, Omenaas E, Tosteson T, Weiss ST, et al. Single breath transfer factor for carbon monoxide in an asymptomatic population of never smokers. *Thorax*. 1992 Mar;47(3):167–73.
  68. Graham BL, Mink JT, Cotton DJ. Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jun 1;165(11):1504–10.
  69. Coburn RF, Forster RE, Kane PB. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest*. 1965 Nov;44(11):1899–910.
  70. Agostoni PG, Bussotti M, Palermo P, Guazzi M. Does lung diffusion impairment affect exercise capacity in patients with heart failure? *Heart*. 2002 Nov;88(5):453–9.
  71. Wilson AF, Hearne J, Brenner M, Alfonso R. Measurement of transfer factor during constant exhalation. *Thorax*. 1994 Nov;49(11):1121–6.
  72. Smith TC, Rankin J. Pulmonary diffusing capacity and the capillary bed during Valsalva and Müller maneuvers. *J Appl Physiol*. American Physiological Society; 1969 Dec 1;27(6):826–33.
  73. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993 Mar;16:41–52.

- 
74. Thompson BR, Johns DP, Bailey M, Raven J, Walters EH, Abramson MJ. Prediction equations for single breath diffusing capacity (Tlco) in a middle aged caucasian population. *Thorax*. 2008 Oct;63(10):889–93.
  75. Lebecque P, Mwepu A. Effect of Preinspiratory Maneuver on the Single-Breath DLCO. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;804–7.
  76. Kiss D, Popp W, Wagner C, Havelec L, Sertl K. Comparison of the single breath with the intrabreath method for the measurement of the carbon monoxide transfer factor in subjects with and without airways obstruction. *Thorax*. 1995;i(1):902–5.
  77. Cooper BG. Reference values in lung function testing: All for one and one for all. *Internatinal J COPD*. 2007;2(3):189–90.
  78. Criée C, Berdel D, Heise D, Kardos P. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie. *Dtsch Atemwegsliga*. 2006;
  79. Ranu H, Wilde M, Madden B. Pulmonary function tests. *Ulster Med J*. 2011 May;80(2):84–90.
  80. Kanner RE, Crapo RO. The relationship between alveolar oxygen tension and the single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Apr;133(4):676–8.
  81. Normand H, Marie C, Mouadil A. Single-breath transfer factor in young healthy adults: 21% or 17.5% inspired oxygen? *Eur Respir J*. 2004 Jun 1;23(6):927–31.
  82. Apostolo A, Giusti G, Gargiulo P, Bussotti M, Agostoni P. Lungs in heart failure. *Pulm Med*. 2012 Jan;2012:952741.
  83. Knudson RJ, Kaltenborn WT, Burrows B. Single breath carbon monoxide transfer factor in different forms of chronic airflow obstruction in a general population sample. *Thorax*. 1990 Jul;45(7):514–9.
  84. Frans A, Nemery B, Veriter C, Lacquet L, Francis C. Effect of alveolar volume on the interpretation of single breath DLCO. *Respir Med*. 1997;91(5):9176644.
  85. Johansen B, Bjørtuft O. Single lung alveolar volume and gas transfer: effect of expansion of the other lung. *Thorax*. 1994 Dec;49(12):1238–42.
  86. Chinet T, Jaubert F, Dusser D, Danel C, Chrétien J, Huchon GJ. Effects of inflammation and fibrosis on pulmonary function in diffuse lung fibrosis. *Thorax*. 1990 Sep;45(9):675–8.
  87. Perez T. Neuromuscular disorders - assessment of the respiratory muscles. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Apr;162(4):437–44.
  88. Laroche CM, Carroll N, Moxham J, Green M. Clinical significance of severe isolated diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis [Internet]*. 1988 Oct [cited 2014 May 8];138(4):862–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3202460>

- 
89. Collard P, Wilputte JY, Aubert G, Rodenstein DO, Frans A. The single-breath diffusing capacity for carbon monoxide in obstructive sleep apnea and obesity. *Chest*. 1996 Nov;110(5):1189–93.
  90. Siegler D, Zorab PA. The influence of lung volume on gas transfer in scoliosis. *Br J Dis Chest* [Internet]. 1982 Jan [cited 2014 May 8];76(1):44–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7059487>
  91. Al Jarad N, Poulakis N, Pearson MC, Rubens MB, Rudd RM. Assessment of asbestos-induced pleural disease by computed tomography--correlation with chest radiograph and lung function. *Respir Med*. 1991 May;85(3):203–8.
  92. Corris PA, Ellis DA, Hawkins T, Gibson GJ. Use of radionuclide scanning in the preoperative estimation of pulmonary function after pneumonectomy. *Thorax*. 1987 Apr;42(4):285–91.
  93. Risk C, Epler GR, Gaensler E a. Exercise alveolar-arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest*. 1984 Jan;85(1):69–74.
  94. Papis S a, Triantafillidou C, Manali ED, Kolilekas L, Baou K, Kagouridis K, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Expert Rev Respir Med*. 2013 Feb;7(1):19–31; quiz 32.
  95. Wallaert B, Wemeau-Stervinou L, Salleron J, Tillie-Leblond I, Perez T. Do we need exercise tests to detect gas exchange impairment in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias? *Pulm Med*. 2012 Jan;2012:657180.
  96. Borland C, Cox Y, Higenbottam T. Reduction of pulmonary capillary blood volume in patients with severe unexplained pulmonary hypertension. *Thorax*. 1996 Aug;51(8):855–6.
  97. Schreiber BE, Valerio CJ, Keir GJ, Handler C, Wells AU, Denton CP, et al. Improving the detection of pulmonary hypertension in systemic sclerosis using pulmonary function tests. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3531–9.
  98. Farha S, Laskowski D, George D, Park MM, Tang WHW, Dweik R a, et al. Loss of alveolar membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2013 Jan;14:6.
  99. Agusti A, Rodriguez-Roisin R. Effect of pulmonary hypertension on gas exchange. *Eur Respir J*. 1993;1–2.
  100. Charloux a, Enache I, Richard R, Oswald-Mammosser M, Lonsdorfer-Wolf E, Piquard F, et al. Diffusing capacity of the lung for CO and pulmonary blood flow during incremental and intermittent exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2010 Feb;20(1):e121–9.
  101. Troyer AD, Yernault JC, Englert M. Mechanics of breathing in patients with atrial septal defect. *Am Rev Respir Dis*. 1977 Mar;115(3):413–21.

- 
102. Ewan PW, Jones HA, Rhodes CG, Hughes JM. Detection of intrapulmonary hemorrhage with carbon monoxide uptake. Application in goodpasture's syndrome. *N Engl J Med.* 1976 Dec 16;295(25):1391–6.
  103. Collard P, Njinou B. Single Breath Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Stable Asthma. *Chest.* 1994;
  104. Steenhuis LH, Groen HJ, Koëter GH, van der Mark TW. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2000 Aug;16(2):276–81.
  105. Hadeli KO, Siegel EM, Sherrill DL, Beck KC, Enright PL. Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8,000 patients. *Chest.* 2001 Jul;120(1):88–92.
  106. Home A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Crit Care* .... 2000;161:646–64.
  107. Voitowitz HJ, Szadkowski D, Lehnert G. [Field study on the normal behavior of arterial blood gases and the pH of male and female workders before and during exercise in regard to expert testimony]. *Arch Kreislaufforsch.* 58(1):36–53.
  108. Palange P, Ward S a, Carlsen K-H, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007 Jan;29(1):185–209.
  109. Hughes DT, Lee FI. Lung function in patients with systemic sclerosis. *Thorax.* 1963 Mar;18:16–20.
  110. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2013 Sep;65(9):2412–23.
  111. Scheja a, Akesson A, Wollmer P, Wollheim F a. Early pulmonary disease in systemic sclerosis: a comparison between carbon monoxide transfer factor and static lung compliance. *Ann Rheum Dis.* 1993 Oct;52(10):725–9.
  112. Herrero JA, Alvarez-Sala JL, Coronel F, Moratilla C, Gámez C, Sánchez-Alarcos JMF, et al. Pulmonary diffusing capacity in chronic dialysis patients. *Respir Med.* 2002 Jul;96(7):487–92.
  113. Bühl A. SPSS 20: Einführung in die moderne Datenanalyse. Pearson Stud. 2011;13., aktua.
  114. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Roca J, Montón C, Ayuso MC, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Aug;158(2):431–6.

- 
115. Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med.* 1978 Apr 27;298(17):934–9.
  116. Lamberto C, Nunes H, Le Toumelin P, Duperron F, Valeyre D, Clerici C. Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis: relation to exercise gas exchange. *Chest.* 2004 Jun;125(6):2061–8.
  117. Dunn TL, Watters LC, Hendrix C, Cherniack RM, Schwarz MI, King TE. Gas exchange at a given degree of volume restriction is different in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med.* 1988 Aug;85(2):221–4.
  118. Sue D, Oren A. Diffusing capacity for carbon monoxide as a predictor of gas exchange during exercise. *N Engl J Med.* 1987;3574401.
  119. Triantafillidou C, Manali E, Lyberopoulos P, Kolilekas L, Kagouridis K, Gyftopoulos S, et al. The Role of Cardiopulmonary Exercise Test in IPF Prognosis. *Pulm Med.* 2013 Jan;2013:514817.
  120. Ford H, Aris R, Fares W. Association Between Pulmonary Artery Pressures And DLCO In Patients Evaluated For Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181.
  121. Gladue H, Altrok N. Screening and diagnostic modalities for connective tissue disease- associated pulmonary arterial hypertension: A systematic review. *Semin arthritis ....* 2014;19–20.

