

Aus der Universitätsklinik für Pneumologie
des Universitätsklinikums und
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Pulmonales kapilläres Blutvolumen und Membrankomponente der
pulmonalen Diffusionskapazität bei Patienten mit idiopathischen
interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen und granulomatösen
Lungenerkrankungen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von: Kerstin Johanna Hachenberg

aus: Münster

Magdeburg, 2022

Meiner Familie gewidmet

Dokumentationsblatt

Bibliographische Daten

Kerstin Johanna Hachenberg

Pulmonales kapilläres Blutvolumen und Membrankomponente der pulmonalen Diffusionskapazität bei Patienten mit idiopathischen interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen und granulomatösen Lungenerkrankungen. – 2022. - Bl. 79 – Abb. 25 – Tab. 28

Kurzreferat

Diese Arbeit betrachtet die Veränderungen der Diffusionskapazität und die Einflüsse ihrer Teilkomponenten, der Membrankomponente D_m und dem pulmonalen kapillären Blutvolumen, bei Patienten mit idiopathischen interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen und granulomatösen Lungenerkrankungen, repräsentiert durch die pulmonale Sarkoidose. Zur Ermittlung der Werte kam zusätzlich Stickstoffmonoxid (NO) in der Lungenfunktionstestung zur Anwendung.

Es wurden die Daten von 102 Patienten in einer Querschnittsstudie untersucht.

Es zeigte sich eine Einschränkung der Diffusionskapazität. Das pulmonale kapilläre Blutvolumen V_c war insgesamt deutlich reduziert. Eine Verminderung der jeweiligen Teilkomponenten korrelierte positiv mit einer Abnahme der Forcierten Expiratorischen Vitalkapazität. Im Vergleich war das pulmonale kapilläre Blutvolumen V_c stärker eingeschränkt als der Membranfaktor D_m .

In beiden Krankheitsbildern zeigen sich strukturelle Veränderungen des pulmonalen Kapillarbetts, die zu einer relevanten funktionellen Einschränkung der Lungenfunktion führten. Die anhand der Lungenfunktionstestung erhobenen Daten unterstützen nur teilweise bereits bestehende pathomorphologische Modelle.

Die Untersuchungen zeigten eine Differenz zwischen der Diffusionskapazität für CO (DLCO) und NO (DLNO). Es konnte bestätigt werden, dass eine Verminderung der

Diffusionskapazität in der Messung mit NO sensitiver zu ermitteln ist. Dies könnte relevant für die Schweregradeinteilung von Lungenparenchymerkrankungen sein.

Schlüsselwörter

Idiopathische interstitielle Lungenparenchymerkrankungen

Pulmonale Granulomatosen

Idiopathische interstitielle Pneumonien

Diffusionskapazität

Membrankomponente

Pulmonales kapilläre Blutvolumen

Lungenfunktionstestung

Single-Breath-Methode

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	3
Schlüsselwörter.....	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einführung.....	9
1.1. Allgemein	9
1.1.1. Definition.....	9
1.1.2. Epidemiologie.....	12
1.1.3. Histopathologie.....	12
1.1.4. Klinik.....	17
1.1.5. Diagnostik	19
1.2. Lungenfunktion	22
1.3. Lungenfunktionstestung.....	25
1.3.1. Spirometrie.....	25
1.3.2. Ganzkörperplethysmographie.....	28
1.3.3. Diffusionsmessung	29
1.4. Fragestellung und Hypothesen	32
2. Material und Methoden	33
2.1. Studiendesign.....	33
2.2. Ethische Aspekte.....	33
2.3. Patientencharakteristika	33
2.4. Einschlusskriterien	34
2.5. Ausschlusskriterien	35
2.6. Ablauf der Datenerhebung.....	35
2.7. Funktionsdiagnostik.....	36
2.7.1. Spirometrie.....	36
2.7.2. Ganzkörperplethysmographie.....	37
2.7.3. Diffusionsanalyse	38
2.8. Statistische Auswertung	39
3. Ergebnisse	40
3.1. Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie.....	40
3.2. Diffusionsanalyse.....	42
3.3. Korrelationen der Diffusionsparameter.....	48
3.4. Grad der Einschränkung	55
4. Diskussion	59

5. Zusammenfassung.....	67
6. Literaturverzeichnis	69
7. Abbildungsverzeichnis	73
8. Tabellenverzeichnis.....	75
9. Danksagungen.....	77
10. Ehrenerklärung.....	78
11. Darstellung des Bildungswegs	79

Abkürzungsverzeichnis

AIP	Akute interstitielle Pneumonie
AM TNF α	Alveolarmakrophagen Tumornekrosefaktor alpha
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
COP	Kryptogene organisierende Pneumonie
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
DIP	Desquamative interstitielle Pneumonie
Dm	Membranfaktor der Diffusionskapazität
DLCO	Diffusionskapazität für CO
DLNO	Diffusionskapazität für NO
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FDG PET-CT	18F-Fluordesoxyglukose- Positronenemissionstomographen- Computertomographie
FVC	Forcierte Vitalkapazität
Hb	Hämoglobin
HRCT	Hochauflösende Computertomographie
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose
KCO	Transferfaktor, Kroghfaktor: auf Alveolarvolumen bezogene Diffusionskapazität
LAM	Lymphangioliomyomatose
LIP	Lymphoide interstitielle Pneumonie
LZH	Langerhans-Zell-Histiozytose/Langerhans-Zell-Granulomatose
MEF	Maximaler Expiratorischer Fluss

N	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
NSIP	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
O ₂	Sauerstoff
PEF	Peak Expiratory Flow
PIF	Peak Inspiratory Flow
PPFE	Pleuroparenchymale Fibroelastose
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Pneumonie
R tot	Totale Resistance
RV	Residualvolumen
SPSS	Statistical Package for the Social Science
SR tot	Spezifische Resistance
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TLC	Totale Lungenskapazität
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
VA	Alveoläres Volumen
VC	Vitalkapazität
Vc	Pulmonales kapilläres Blutvolumen

1. Einführung

1.1. Allgemein

1.1.1. Definition

Interstitielle Lungenparenchymerkrankungen sind eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die überwiegend die Alveolen und das Interstitium der Lunge betreffen. (Abbildung 1) Sie sind durch Entzündungsprozesse und Fibrose im Lungenparenchym und weniger in den Atemwegen gekennzeichnet. Die Veränderungen können das Alveolarlumen, die Alveolarwände, pulmonale Kapillaren, interstitielle Makrophagen, Fibroblasten, Myofibroblasten und Bestandteile der extrazellulären Matrix wie beispielsweise Kollagen und Elastin betreffen und die alveoläre, vaskuläre und bronchiale Mikroarchitektur zerstören. [1]

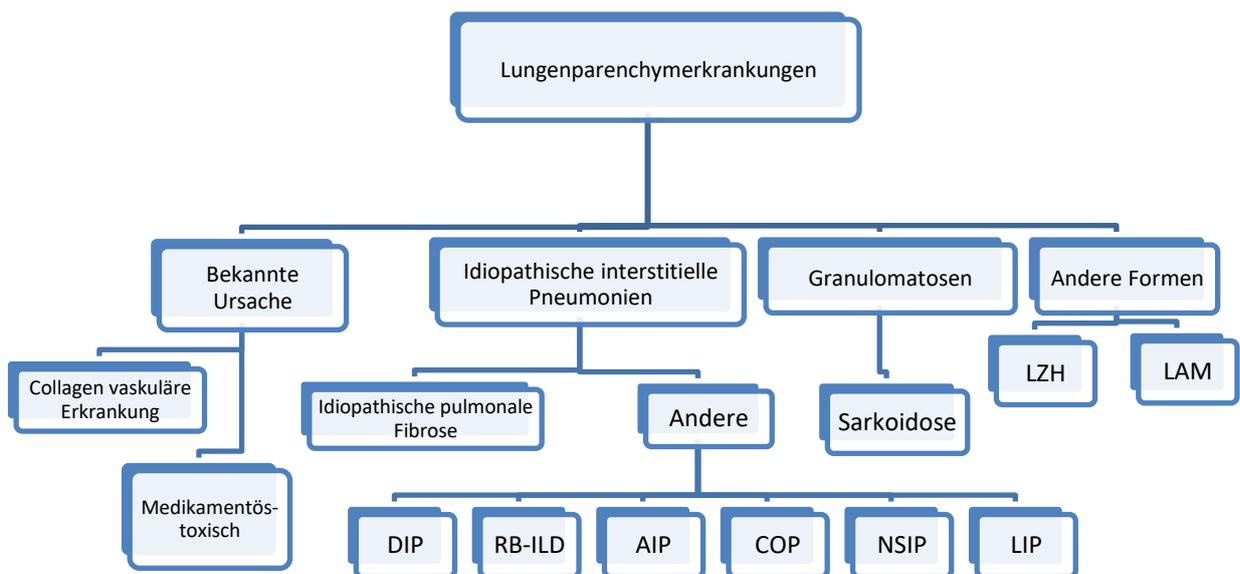


Abbildung 1 Klassifikation Diffuse Lungenparenchymerkrankungen. [2] (LZH = Langerhans-Zell-Histiozytose/Langerhans-Zell-Granulomatose, LAM = Lymphangioliomyomatose, DIP = Desquamative interstitielle Pneumonie, RB-ILD = Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Pneumonie, AIP = Akute interstitielle Pneumonie, COP = Kryptogene organisierende Pneumonie, NSIP = Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, LIP = Lymphoide interstitielle Pneumonie)

1.1.1.1. Granulomatosen

Granulomatosen umfassen eine große Gruppe an sehr unterschiedlichen Erkrankungen, die durch die Entstehung von epitheloidzelligen Granulomen definiert sind. In dieser Gruppe ist die Sarkoidose die häufigste nicht-infektiöse Erkrankung. Sie ist eine Multisystemerkrankung mit einem weiten Spektrum an klinischen Manifestationen, wobei die pulmonale Sarkoidose am häufigsten auftritt.

Die Sarkoidose ist durch nicht-verkäsende Granulome charakterisiert. In den meisten Fällen kommt es zu einer Spontanremission mit guten Langzeitergebnissen, sowohl bei der akuten Sarkoidose, mit der Sonderform des Löfgren-Syndroms, als auch bei der chronischen Sarkoidose. [1] Dennoch nimmt die Erkrankung in bis zu 20% der Fälle einen chronisch-progredienten Verlauf, der in einer Lungenfibrose enden kann. [3, 4]

Einen „goldenen Standard“ in der Diagnostik gibt es nicht, weshalb klinische, radiologische, immunologische und histologische Kriterien zur Abgrenzung von Differentialdiagnosen wie Tuberkulose, Lymphomen, Berylliose, Blau Syndrom oder Granulomatose mit Polyangiitis, herangezogen werden. [4]

1.1.1.2. Idiopathische interstitielle Pneumonien

Die Idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) fassen eine große Gruppe an interstitiellen Lungenerkrankungen weitgehend unklarer Ätiologie zusammen, die alle durch eine diffuse Entzündung und einen fibrotischen Umbau im Lungenparenchym gekennzeichnet sind. Die verschiedenen Entitäten können, in unterschiedlichem Ausmaß, zur Entwicklung einer progredienten Lungenfibrose führen. Während die histopathologischen und pathophysiologischen Charakteristika sehr heterogen sind, weisen die Erkrankungen Gemeinsamkeiten im radiologischen und klinischen Erscheinungsbild auf. [5]

Die IIP werden nach der American Thoracic Society/European Respiratory Society Klassifikation in die Hauptformen der idiopathischen interstitiellen Pneumonien, seltene idiopathische interstitielle Pneumonien und unklassifizierbare interstitielle Pneumonien unterteilt. Die Hauptformen fassen die häufigsten Entitäten zusammen, zu denen die Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) bzw. gewöhnliche (usual) interstitielle Pneumonie

(UIP), die Idiopathische nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), die Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Pneumonie (Respiratory bronchiolitis-associated interstitial Lung Disease (RB-ILD), die Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), die Kryptogene organisierende Pneumonie (COP) und die Akute interstitielle Pneumonie (AIP) zählen. Den seltenen idiopathischen interstitiellen Pneumonien gehören die Idiopathische lymphoide interstitielle Pneumonie und die Idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose an. Die letzten beiden klinisch-röntgenologisch histologischen Muster sind sehr selten. [6]

Kategorie	Klinisch-radiologisch-pathologische Diagnose	Assoziierte radiologische und/oder pathologisch-morphologische Muster
Chronisch fibrosierende Interstitielle Pneumonie	Idiopathische Pulmonale Fibrose	UIP
	Idiopathische Nicht-Spezifische Interstitielle Pneumonie	NSIP
Smoking-related Interstitielle Pneumonie	Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Pneumonie	Respiratorische Bronchiolitis
	Desquamative interstitielle Pneumonie	Desquamative IP
Akute/subakute Interstitielle Pneumonie	Kryptogene organisierende Pneumonie	Organisierende Pneumonie
	Akute interstitielle Pneumonie	Diffuser Alveolarschaden

Tabelle 1 Übersicht über radiologische und/oder pathologische-morphologische Muster der Interstitiellen Pneumonien [6]

1.1.2. Epidemiologie

Die Feststellung der Prävalenz und Inzidenz von interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen ist erschwert, was an den unterschiedlichen Ergebnissen verschiedener Studien, aber auch an den Veränderungen in Definition und Klassifikation der verschiedenen Erkrankungen liegen kann. [7] Zudem sind viele der Patienten asymptomatisch. [1, 4] Stichproben haben ergeben, dass die Prävalenz für Männer bei $81/10^5$ und für Frauen bei $67/10^5$ liegt. [1] Die häufigsten ILD sind die Sarkoidose und die Idiopathische pulmonale Fibrose. [7]

In Deutschland beträgt die Prävalenz für die Sarkoidose $43/10^5$ Einwohner und die jährliche Inzidenz etwa $10/10^5$. Auffällig ist, dass die Inzidenz in zwischen dem 20.-45. Lebensjahr deutlich ansteigt auf $18/10^5$. In Dänemark, Japan und Singapur wurde ein zweiter Altersgipfel im 60. Lebensjahr und in Israel im 70. Lebensjahr festgestellt. [1, 4] Eine Studie benennt die Prävalenz der idiopathischen interstitiellen Pneumonien mit $20/10^5$ bei Männern und $13/10^5$ bei Frauen, die jährliche Inzidenz mit $11/10^5$ bei Männern und $7/10^5$ bei Frauen. Die Kriterien, auf denen die Studie basiert sind allerdings nicht klar umschrieben. Im Gegensatz zur Sarkoidose sind etwa 80% der IIP Patienten ≥ 65 Jahre alt. [7]

1.1.3. Histopathologie

1.1.3.1. Sarkoidose

Die Sarkoidose ist durch nicht-verkäsende Granulome umgeben von lamellarem hyalinem Kollagen charakterisiert. [8] Die Granulome bestehen aus einem kompakten Zentrum aus Epitheloidzellen mit Langerhans-Riesenzellen und einem Lymphozytenwall, jedoch ohne zentrale Nekrose [9, 10], wie beispielsweise bei Tuberkulose-Granulomen. Ein weiterer typischer Fund sind Schaumann-Körperchen in den Langerhans-Riesenzellen [11], sowie andere nicht-spezifische Zytoplasmainschlüsse, Calciumoxalat und anderen Calciumsalzen entsprechend. [10, 12] Der Lymphozytenwall besteht aus Entzündungszellen, unter anderem aus CD8- und B-Lymphozyten mit IgA-produzierenden Plasmazellen im Muster einer lamellaren Fibrose. [9, 13] Das Lungenparenchym zwischen den Granulomen ist weitgehend normal, ohne Anzeichen

einer interstitiellen Pneumonie. Im Verlauf kann eine Fibrose jedoch die Granulome überdecken und die ursprünglichen diagnostischen Wegweiser verschleiern. [10]

Typisch für die Sarkoidose ist das perilymphatische Verteilungsmuster. [9] Dies erklärt auch die Gefäßbeteiligung, da die bronchovaskulären Strukturen sich entlang der interstitiellen Lymphbahnen befinden. [8] In 69-100% der Patienten wurde eine vaskuläre Beteiligung pathologisch nachgewiesen. [8, 14, 15] In den pulmonalen Gefäßen findet sich eine granulomatöse Entzündung, die vorwiegend die Adventitia und Media betrifft. Die Veränderungen sind unabhängig von Größe der Gefäße zu finden, treten jedoch vor allem im venösen Gefäßsystem auf. [14, 16] In höheren Stadien der Sarkoidose sind sowohl aktive als auch ausgeheilte Läsionen in den Gefäßen nachzuweisen. [15] Die granulomatöse Vaskulitis könnte auch die stark mit der Sarkoidose assoziierte pulmonale Hypertension erklären. [14]

In den meisten Fällen entwickeln sich die Granulome zurück, entweder ohne Residuen oder mit kleinen Narben. Selten entsteht eine übermäßige Fibrosierung des Gewebes, die in einer Lungenfibrose mit einem typischen Honigwabemuster endet. [9]

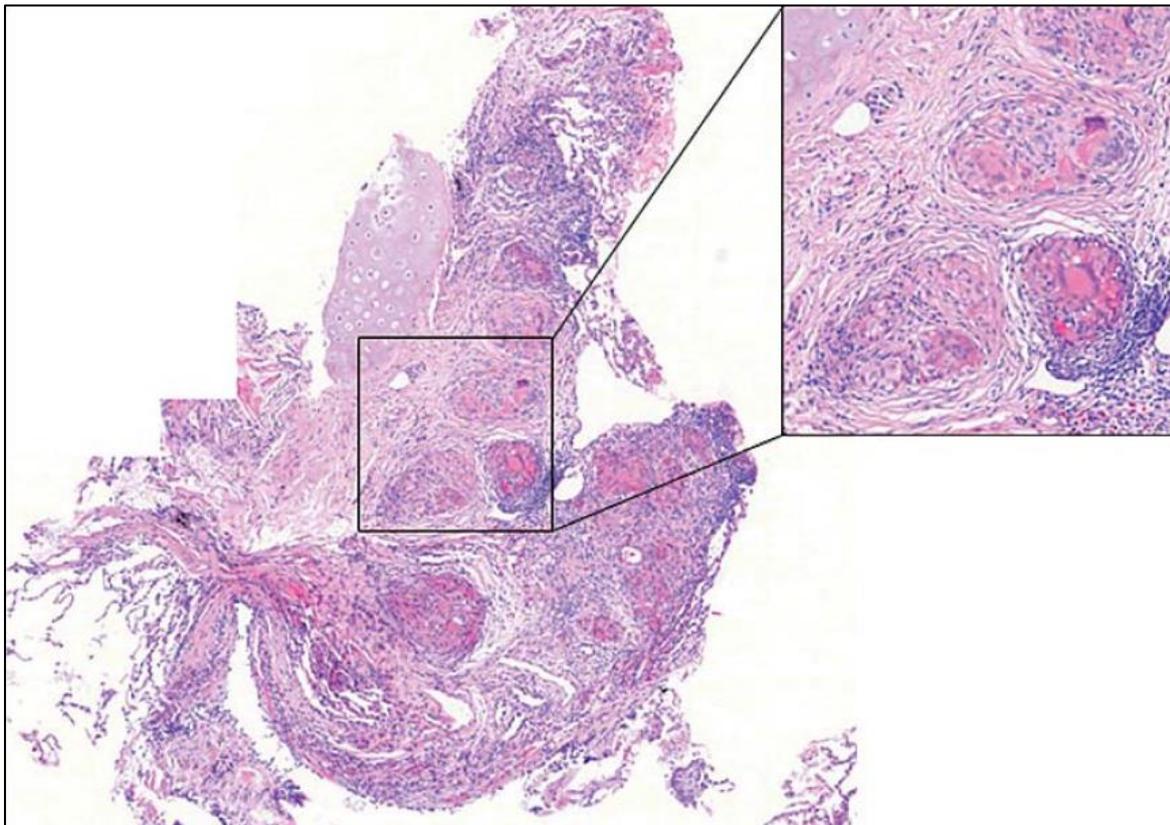


Abbildung 2 Histologie der pulmonalen Sarkoidose. Nicht verkäsende Granulome mit Epitheloidzellen und Langerhans-Riesenzellen [17]

1.1.3.2. Idiopathische interstitielle Pneumonien

Die Lungenbiopsie und somit die Pathohistologie der idiopathischen interstitiellen Pneumonien hat auch in einem multidisziplinären diagnostischen Ansatz einen hohen Stellenwert.

Das histologische Korrelat der IPF ist das Muster der Usual Interstitial Pneumonia (UIP). Sie ist definiert durch eine ungleichmäßige Lungenbeteiligung, den Verlust der normalen Lungenarchitektur mit oder ohne Honigwabemuster und das Vorliegen von aktiven Fibroblastenfoci neben alten fibrotischen Läsionen. [5, 18] Das betroffene Lungenparenchym demarkiert sich stark von normalem Lungenparenchym. Die Lufträume wirken erweitert durch die Vernarbung und den wabigen Umbau. Das Epithel ist metaplastisch verändert, die Lufträume sind häufig mit Schleim, Neutrophilen, Makrophagen und/oder Riesenzellen gefüllt. [5, 19] Die Fibroblastennester initiieren die lokalisierte Fibrosierung des Lungenparenchyms und werden im Verlauf in dichtes Granulationsgewebe umgebaut. [18] Somit liegt eine temporäre Heterogenität der Fibrose vor, was ein weiteres typisches Merkmal der UIP ist. Entzündungszeichen sind hingegen untypisch für die UIP und das parallele Vorliegen kann auf eine akute Exazerbation hinweisen. [18] Es wurde eine generelle Zunahme und Erweiterung der alveolären Kapillaren in den Lungen von Patienten mit IPF beschrieben, während gleichzeitig eine Verminderung der alveolären Vaskularisation in den granulomatös umgebauten Lungenabschnitten vorliegt. Zudem zeigte sich subpleural und interlobulär ein Rückgang der lymphatischen Gefäße. [20]

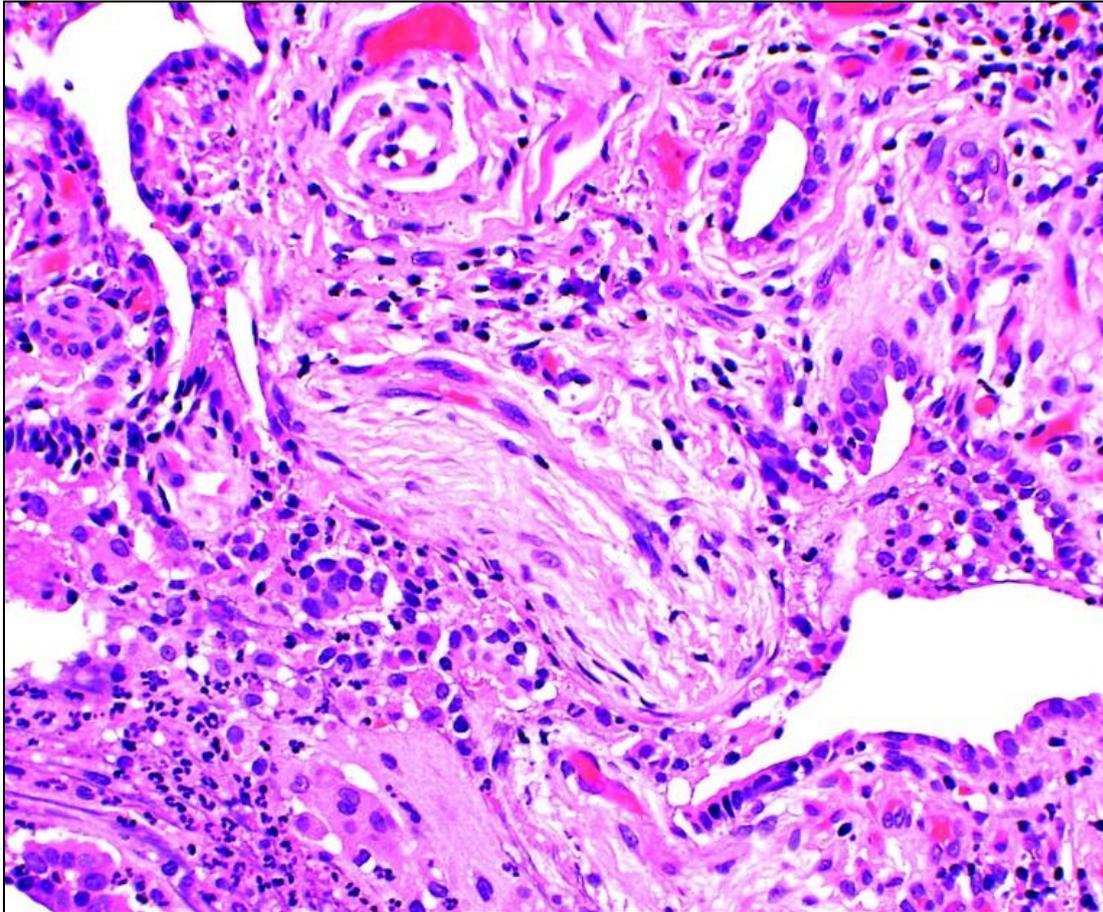


Abbildung 3 Histopathologisches UIP-Muster. Fibroblastennester Vernarbung und wabiger Umbau. [19]

Die idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) war lange Zeit eine Ausschlussdiagnose. Dementsprechend war auch das damit assoziierte Muster nicht durch histologische Befunde gekennzeichnet, sondern durch die Abwesenheit der typischen pathologisch-morphologischen Muster der UIP, DIP oder AIP. [21] Nach wie vor ist es wichtig alle anderen Differentialdiagnosen im Voraus auszuschließen, doch mittlerweile wird das NSIP Muster als eigenständiges Muster anerkannt. Essenziell ist das Vorliegen der temporären Gleichförmigkeit der Läsionen – im Gegensatz zu der temporären Heterogenität der UIP – und einer interstitiellen Entzündung. [22] Die Lungenarchitektur bleibt bei der NSIP erhalten. Das Krankheitsbild wird in einen zellulären und einen fibrosierenden Subtyp eingeteilt. Der zelluläre Subtyp ist durch eine hohe Anzahl an Entzündungszellen charakterisiert, während der fibrosierende Subtyp eine interstitielle Fibrose zeigt. Das typische Honigwabemuster der UIP ist in der NSIP nicht zu finden. [21, 23]

Bei der NSIP zeigt sich eine deutlich verminderte Vaskularisation der fibrotischen Läsionen. Es wird ein Verlust des Kapillarnetzes beschrieben. [20]

Während bei der UIP ein Rückgang der lymphatischen Gefäße zu verzeichnen ist, weisen Lungen mit NSIP eine Zunahme der lymphatischen Gefäße in den Alveolen auf, die mit Entzündungszellen und Lymphe gefüllt sind. [20]

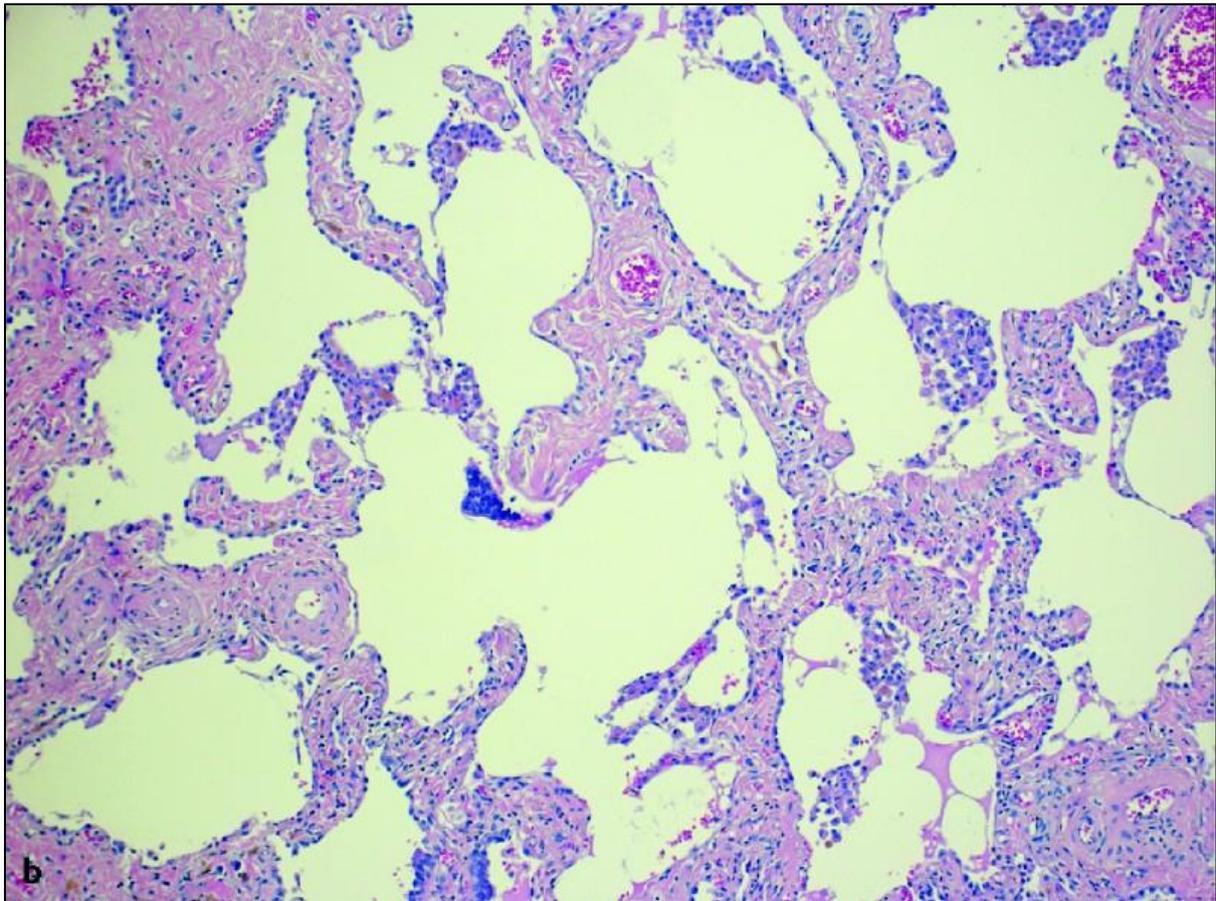


Abbildung 4 Fibrotische Variante der NSIP. Interstitielle Fibrose mit Verdickung der alveolaren Wände, vereinzelt Entzündungszellen. [6]

Die „smoking-related“ IPs sind histologisch vor allem durch Akkumulationen von Makrophagen im Lungenparenchym charakterisiert. Zudem findet sich eine respiratorische Bronchiolitis in allen aktiven Rauchern. [6]

Die kryptogene organisierende Pneumonie (COP) ist eine wichtige Differentialdiagnose. Sie weist eine fleckförmig verteilte organisierende Pneumonie mit Granulationsgewebe

auf und verteilt sich typischerweise in den angrenzenden Alveolen, wobei die Lungenarchitektur in der Regel erhalten bleibt. [24] Häufig ist auch eine interstitielle Entzündung zu finden. [6]

Histologisch ist die AIP häufig kaum von dem akuten Lungenversagen (Acute respiratory distress syndrome ARDS) zu unterscheiden. In der Biopsie ist der akute und / oder organisierende alveolare Schaden dominant. Dieser ist diffus verteilt, beinhaltet alveoläre Wandverdickungen und eine Hyperplasie der Pneumozyten. Bei Zeichen einer UIP sollte differentialdiagnostisch an eine akute Exazerbation einer IPF gedacht werden. [6]

1.1.4. Klinik

1.1.4.1. *Sarkoidose*

Die Sarkoidose ist eine sehr heterogene Erkrankung, sowohl in ihrer Schwere, als auch im Manifestationsort. [25] In etwa der Hälfte der Patienten ist die Diagnose ein Zufallsbefund, der typischerweise vor der klinischen Manifestation in Röntgenbildern durch pulmonale Veränderungen auffällt. [26]

Bei etwa 90% der Patienten manifestiert sich die Sarkoidose in der Lunge, prinzipiell kann sie jedes Organ betreffen. [25] Generell wird in pulmonale und extrapulmonale Manifestationen unterteilt, wobei sich die pulmonale Beteiligung in der diffusen interstitiellen Lungenparenchymerkrankung äußert. [27] Betroffene Gewebe sind vor allem intrathorakale Lymphknoten, die Atemwege, das Lungenparenchym, die versorgenden Gefäße und selten auch die Pleura. [25] Extrapulmonale Manifestationen betreffen beispielsweise die Haut, besonders typisch ist hierbei das Erythema nodosum, die Augen oder das periphere und zentrale Nervensystem. [27] In dieser Arbeit liegt der Fokus auf der pulmonalen Manifestation der Sarkoidose.

Die Sarkoidose kann sowohl in einer chronischen, als auch in einer akuten Form auftreten. Die akute Form wird auch Löfgren Syndrom genannt und manifestiert sich mit der typischen Trias aus Erythema nodosum, einer Polyarthralgie und einer bilären Lymphadenopathie. Charakteristisch ist eine spontane Remission innerhalb von 2 Jahren. [25]

Trotz breiter Heterogenität sind als Leitsymptome bilaterale hiläre/mediastinale Lymphadenopathie und/oder retikulonodale Veränderungen im Gewebe erkennbar. Die Klinik zu den morphologischen Veränderungen ist sehr variabel. Nur etwa die Hälfte der Betroffenen haben klinische Beschwerden. [25] Typische Symptome der pulmonalen Sarkoidose sind trockener, unproduktiver Husten und Dyspnoe. [3, 25] Auch thorakale Schmerzen und Hämoptysen können auftreten. Fieber, Gewichtsverlust, Arthralgien, sowie belastungsabhängige Hypoxämie und verminderte Belastbarkeit sind häufige Begleiterscheinungen. [3, 25] Die respiratorische Insuffizienz tritt zwar selten bei Sarkoidosepatienten auf, ist jedoch eine wichtige, da potenziell lebensbedrohliche, Diagnose. [3]

Komplikationen treten in der Regel erst in den höheren Stadien der chronischen Sarkoidose auf. Dazu zählen die pulmonale Hypertension [28], Exazerbationen und Infektionen, wie beispielsweise die Aspergillose. [3]

1.1.4.2. Idiopathische interstitielle Pneumonien

Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien sind durch eine zunächst unspezifische Klinik geprägt. Zur Übersichtlichkeit gehen wir hier nur auf Patienten mit einer IPF und NSIP ein.

Patienten mit einer Idiopathischen Pulmonalen Fibrose beschreiben eine langsame, progrediente Dyspnoe sowie einen trockenen Husten. Da eine Vielzahl an Erkrankungen, sowohl pulmonal als auch kardial, diese Symptome hervorrufen können, beträgt die mittlere Zeitspanne vom Auftreten der Symptome bis zur Diagnose der IPF 24 Monate. [5] Der typische Befund der Lungenauskultation ist ein beidseitig basales Knisterrasseln, auch Sklerosiphonie genannt. 25-50% der Patienten weisen Trommelschlägelfinger und Uhrglasnägel auf, als Zeichen einer chronischen Hypoxie. In fortgeschrittenen Stadien treten auch Symptome wie Zyanose, Cor pulmonale und periphere Ödeme hinzu. [5]

Die idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie präsentiert sich klinisch ähnlich wie die idiopathische pulmonale Fibrose mit unspezifischen Symptomen. 68-100% der Patienten geben Atemnot an, 33-91% haben trockenen Husten [23], welche im Durchschnitt seit etwa 6-7 Monaten bestehen. [21] Fieber, Fatigue und Gewichtsverlust

treten auch hier häufig begleitend auf. [23] Vor allem Frauen in der 6. Dekade und Nichtraucher sind von der iNSIP betroffen. [21] In der Lungenauskultation findet sich in etwa 79-100% der Patienten inspiratorisches Knistern. Trommelschlägelfinger sind typisch, jedoch nur in bis zu 40% der Patienten zu beobachten. [23] Die Prognose für die iNSIP ist für den Großteil der Patienten gut. Die 5-Jahres-Mortalität beträgt weniger als 18%. [21]

1.1.5. Diagnostik

1.1.5.1. Sarkoidose

Die Diagnose der Sarkoidose setzt sich aus einer Zusammenschau aus klinischen und radiologischen Befunden, Nachweis von nicht-verkäsenden Granulomen und dem Ausschluss anderer Differentialdiagnosen zusammen. [29, 30] Mehr als 85% der Patienten mit diagnostizierter Sarkoidose weisen Auffälligkeiten im Röntgen-Thorax auf. [25] Die erste Klassifizierung, die auch heute noch genutzt wird, wurde von Scadding 1961 eingeführt. Sie beschreibt vier Typen der pulmonalen Sarkoidose, die anhand der Röntgenbefunde eingeteilt werden. [25] Mittlerweile wurde die Einteilung modifiziert und der Typ 0 hinzugefügt. Die Einteilung dient der prognostischen Einschätzung des Krankheitsverlaufes. [9] [25]

Internationale Einteilung	Radiologische Charakteristika
Typ 0	Normalbefund (selten bei isolierter extrapulmonaler Sarkoidose oder nach kompletter Remission)
Typ I	Bihiläre Lymphadenopathie
Typ II	Bihiläre Lymphadenopathie mit Lungenbefall
Typ III	Lungenbefall ohne Lymphadenopathie
Typ IV	Fibrose

Tabelle 2 Klassifikation der Sarkoidose nach Scadding [1]

Sensitiver für die Identifizierung einer parenchymalen Beteiligung und Manifestationen in anderen Organen ist die hochauflösende Computertomographie (HRCT). [29] Durch die ausgeprägte Heterogenität der Klinik und die Divergenz zwischen klinischen Symptomen und Ergebnissen der Bildgebung, sollte die Notwendigkeit radiologischer Diagnostik und somit erhöhter Strahlenexposition der Patienten, mit den daraus resultierenden Konsequenzen der Therapie gut abgewogen werden. [17]

Die Lungenfunktionstestung ist ein wichtiges diagnostisches Mittel. Auch wenn die Befallsmuster und dementsprechend die Ergebnisse der Lungenfunktionstestung sehr variabel sind, ist die Durchführung wichtig für die Feststellung der Schwere der Erkrankung und des Verlaufes. Abhängig vom Manifestationsort - Interstitium, große und kleine Atemwege, das pulmonale Gefäßsystem, die respiratorische Muskulatur - variieren die Ergebnisse der Lungenfunktionstestung. So kann trotz auffälliger radiologischer Befunde, die Lungenfunktion normal ist. Durch die Heterogenität der Erkrankung ist es schwierig ein eindeutiges Bild der Sarkoidose zu zeichnen. Charakteristisch ist jedoch ein restriktives Muster in der Lungenfunktion. [31] Auch die Diffusionskapazität (DLCO) kann bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose deutlich reduziert sein. Die DLCO ist ein sensitiver Marker für die Lungenfunktion und wird mehr und mehr in der Diagnostik genutzt. Eine deutlich eingeschränkte DLCO bei nicht adäquater Lungenvolumenreduktion spricht für eine vaskuläre Dysfunktion der Lunge. Dies kann ein früher Hinweis auf eine pulmonale Hypertonie sein, die eine schwere Komplikation der Sarkoidose darstellt. [25]

Eine Lungenbiopsie wird häufig für die Diagnosesicherung der Sarkoidose eingesetzt. Eine frühe histologische Sicherung ist wichtig, da im Verlauf unter Therapie die Diagnose nicht mehr eindeutig zu stellen und die Notwendigkeit für weitere Maßnahmen maskiert werden kann. [17] Die höchste Aussagekraft haben die Ultraschall-gesteuerte Feinnadel-Biopsie (EBUS) der mediastinalen Lymphknoten in Kombination mit der Transbronchialen Biopsie (TBB) mit einer diagnostischen Genauigkeit von über 90%. [17] Die F-FDG PET-CT ist eine geeignete Methode die Krankheitsaktivität der Sarkoidose zu evaluieren und okkulte Manifestationsorte auffindig zu machen. [17, 29] Eine im Verlauf verminderte Aktivität im F-FDG PET zeigte auch eine Symptomverbesserung, sodass die Methode prognostisch genutzt werden kann. Patienten, mit diffuser Aktivität und nachfolgender Therapie, zeigten eine deutliche Erhöhung der VC, FEV₁ und der DLCO.

Demgegenüber wiesen Patienten ohne Therapie keine Veränderungen in VC und FEV₁ und sogar eine Verschlechterung der DLCO auf. Bei Patienten ohne Aktivität im F-FDG PET wurden keine Veränderungen der Lungenfunktion festgestellt, unabhängig von der Therapie. [9, 32]

1.1.5.2. Idiopathische interstitielle Pneumonien

Auch in der Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien ist ein multidisziplinärer Ansatz in der Diagnostik einschließlich Anamneseerhebung und serologischen Untersuchungen wichtig. [33]

Die Lungenfunktionstestung ist essenziell für die Evaluation der Schwere der IIP, aber auch um verschiedene Differentialdiagnosen auszuschließen. [34] Die meisten der IIP haben ein restriktives Einschränkungsmuster in der Funktionstestung mit reduzierter VC, TLC und RV. Mit fortschreitender Fibrosierung des Lungenparenchyms kann auch eine stetige Verkleinerung der Lungenvolumina nachgewiesen werden. [35] Die Veränderung des Lungenvolumens hat bei Patienten mit einer IIP eine signifikante Auswirkung auf die Diffusionskapazität. [31] Die DLCO ist eingeschränkt, korreliert jedoch nicht immer mit der Klinik der Patienten. [36] Da die DLCO ein sensitiver Marker für die Lungenfunktion ist, findet sie und ihre Teilkomponenten in neuen Studien mehr Beachtung. Eine eingeschränkte Lungenfunktion ist typisch für IIP Patienten, aber nicht spezifisch. Der Fokus liegt momentan auf der Prognose der IIP, der Evaluation einer begonnenen Behandlung und der Notwendigkeit einer Lungentransplantation als ultima ratio der Therapie. [35]

Auch bei den IIP hat die HRCT einen hohen diagnostischen Stellenwert. Die weiterführende Diagnostik bei einem Verdacht auf IPF ist mittlerweile abhängig von der Beurteilungsmöglichkeit der UIP in der HRCT. Diese wird eingeteilt in UIP, wahrscheinliche UIP und unklare oder alternative UIP. Bei einer wahrscheinlichen UIP wird zusätzlich zu der HRCT eine Bronchoalveoläre Lavage (BAL) sowie eine zusätzliche Kryobiopsie empfohlen. Es wird keine zusätzliche Biopsie empfohlen für Patienten, die folgende Kriterien erfüllen: Alter >60, männlich, Ex-Raucher. Bei einem unklaren oder alternativen UIP-Muster soll eine BAL und eine Kryobiopsie durchgeführt werden. Ist nach abgeschlossener endoskopischer Diagnostik weiterhin keine eindeutige Diagnose

feststellbar, wird eine SBL („surgical lung biopsy“ – chirurgische Lungenbiopsie) empfohlen. [37]

1.2. Lungenfunktion

Der Gasaustausch von Sauerstoff (Oxygenierung) und Kohlenstoffdioxid (Decarboxylierung) aus dem Blut in die Atemluft ist die zentrale Aufgabe der Lunge. Die intakte Diffusion spiegelt somit maßgeblich die Lungenfunktion wider.

Die Diffusionskapazität hängt dabei von verschiedenen Faktoren ab. Von strukturellen Eigenschaften wie der Diffusionsfläche der Lunge, der Diffusionsstrecke der alveolo-kapillären Membran, dem Konzentrationsunterschied (Druckdifferenz zwischen Alveolen und Kapillaren), der Kontaktzeit und dem pulmonalen kapillären Blutvolumen. Aber auch von funktionellen Eigenschaften wie Ventilation und Perfusion, die Zusammensetzung des alveolären Gases, die Membrandiffusion, sowie die Konzentration und Bindungseigenschaften des Hämoglobins in den alveolären Kapillaren. [38, 39]

Diese Zusammenhänge lassen sich aus dem Fick-Diffusionsgesetz ableiten:

$$M = Kx \frac{F}{d} x \Delta P$$

Wobei M für den Diffusionsstrom steht, also die Substanzmenge, die durch eine Fläche F und die Dicke d hindurchtritt. K beschreibt den Proportionalitätsfaktor auch Krogh-Diffusionskoeffizient genannt. ΔP ist die Differenz zwischen dem Partialdruck des Gases im Alveolarraum und dem Partialdruck des Gases in den Kapillaren. Der Diffusionsstrom ist direkt proportional zur Austauschfläche und der Partialdruckdifferenz und umgekehrt proportional zur Schichtdicke.

Daraus ergibt sich die O₂-Aufnahme V_{O₂}:

$$V_{O_2} = D_L x \overline{\Delta P_{O_2}} ; D_L = \frac{V_{O_2}}{\Delta P_{O_2}}$$

D_L steht hierbei für die O_2 -Diffusionskapazität der Lunge. Diese fasst die im Einzelfall nicht bestimmbare Faktoren K (Krogh-Diffusionskoeffizient), F (Fläche) und d (Schichtdicke) zu einer neuen Konstanten zusammen. [39]

Durch unterschiedliche Erkrankungen kann der Gasaustausch eingeschränkt sein. In Patienten mit interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen kann sich im Verlauf eine Lungenfibrose entwickeln, dementsprechend eine Zunahme des afunktionalen Bindegewebes und somit eine Verlängerung der Diffusionsstrecke. [3, 5]

Praktisch kann die DL_{O_2} jedoch nicht bestimmt werden. In der Klinik wird stattdessen das Testgas Kohlenmonoxid (CO) genutzt und dementsprechend die DL_{CO} bestimmt. Messbar ist diese durch die Lungenfunktionstestung mittels Steady-State-, Intra-Breath- oder Single-Breath-Methode. [40, 41]

Die Aufnahme von CO aus der Atemluft in die pulmonalen Kapillaren besteht aus wenigen Schritten. Zunächst wird das CO mechanisch mit dem Luftstrom in die Atemwege transportiert. In den Alveolen vermischt sich das CO mit dem alveolären Gas. Das Gasgemisch mit dem CO diffundiert über die alveoläre Membran, dies ist die Schnittstelle zwischen gasförmig und flüssig (Blut-Luft-Schranke). Das Gasgemisch diffundiert über das Lungenparenchym, die Lungenkapillarwand und das Plasma in die Erythrozyten. [38] Dieser Vorgang wird als Widerstand außerhalb des Erythrozyten ($\frac{1}{D_m}$) bezeichnet. Die Diffusion von CO innerhalb des Erythrozyten, wo es mit dem Hämoglobin reagiert beschreibt den zweiten Widerstand $\frac{1}{*V_c}$. Wobei $*$ für die chemische Reaktionsrate zwischen Kohlenmonoxid und Hämoglobin steht und V_c für das pulmonale kapilläre Volumen. Somit ergibt sich die Formel nach Roughton und Forster:

$$\frac{1}{DL_{CO}} = \left(\frac{1}{D_m} \right) + \left(\frac{1}{*V_c} \right)$$

[42, 43]

Vereinfacht kann die Aufnahme von CO oder auch Diffusionskapazität durch das Verhältnis von zwei Teilkomponenten und der Bindung von Hämoglobin Hb und CO dargestellt werden. Die Membrandiffusion D_m steht dabei für die Eigenschaften der Diffusion der alveolären Kapillarmembran, das pulmonale kapilläre Blutvolumen V_c für den Gehalt von Hämoglobin im pulmonalen Blut. [38]

Mit dem Gasgemisch aus NO wird die Diffusionskapazität für NO (DL_{NO} SB) nach dem gleichen Prinzip ermittelt. Da NO eine höhere Affinität zu Hämoglobin aufweist, bildet es die Membrandiffusionskapazität genauer ab. Die Komponente $\frac{1}{*V_C}$ ist hierbei so gering, dass sie vernachlässigt werden kann. So ergibt sich:

$$\frac{1}{DL_{NO}} = \frac{1}{Dm_{NO}}$$

So kann durch die DL_{NO}/DL_{CO} Ratio unterschieden werden, ob primär die alveolokapillären Membranen verändert sind oder ob die Perfusion der am Gasaustausch beteiligten Alveolen gestört ist. [43]

Die Diffusionsanalyse unter der Verwendung von CO und somit Bestimmung der DLCO ist fester Bestandteil der Lungenfunktionstestung und ein wichtiges diagnostisches Mittel im Klinikalltag.

Die Bestimmung der Membrandiffusion Dm und des pulmonalen kapillären Blutvolumens V_c durch die Untersuchung mit dem Gasgemisch aus NO ist aktuell noch nicht Bestandteil der herkömmlichen Lungenfunktionstestung. Sie wird im Rahmen klinischer Studien zunehmend bestimmt. Bei gesunden Probanden unter körperlicher Belastung [44] oder bei verschiedenen Krankheitsbildern, wie der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)[45], bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie [46, 47], Leberzirrhose [48], zystischer Fibrose [49] und bei dialysepflichtigen Patienten [50].

Zu der Diffusionskapazität bei Patienten mit idiopathischen Lungenparenchymerkrankungen wurden bereits verschiedene Studien publiziert. Inwiefern sich die einzelnen Parameter in den verschiedenen Typen der Sarkoidose und in den verschiedenen nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien verändern, ist bisher noch unzureichend bekannt.

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass eine Messung mit NO als Testgas Vorteile im Vergleich zu CO als Testgas hat. [51] Einer der größten Unterschiede zwischen NO und CO ist die Affinität zu Hämoglobin (Hb). NO bindet etwa 1500 mal schneller an Hb als CO. [52] Etwa 60% des Widerstandes der NO Diffusion entsteht in der alveolären Kapillarmembran und nur 40% im Erythrozyten. Demgegenüber entsteht etwa 70-80% des Widerstandes der CO Diffusion im Erythrozyten, weshalb die NO Aufnahme die

Diffusionskapazität der alveolären Kapillarmembran genauer widerspiegelt. [51, 53] Zudem gibt es Anhalt dafür, dass die DLNO den Schweregrad der Krankheit besser abbildet als DLCO. Durch die exaktere Darstellung der Diffusionskapazität der alveolären Kapillarmembran kann eine sensitivere Beurteilung der fibrotischen Veränderungen vorgenommen werden. Dies zeigte sich signifikant in Patienten mit Cystischer Fibrose [49], in Patienten mit interstitieller Lungenparenchymerkrankung (UIP-IPF und NSIP) [54], sowie bei pulmonaler arterieller Hypertonie [47].

1.3. Lungenfunktionstestung

1.3.1. Spirometrie

Die Spirometrie beinhaltet die Messung von relativen statischen und dynamischen Lungenfunktionsparametern und Atemflüssen. Sie wird genutzt um verschiedene Lungenvolumina und Atemstromstärken zu ermitteln. [55] Die Veränderungen werden mittels Volumen-Zeit-Kurve und Fluss-Volumen-Kurve aufgezeichnet und die Ergebnisse im Vergleich zu Referenzkollektiven ausgewertet. Die hier verwendeten Sollwerte beziehen sich auf die Referenzwerte der ATS/ERS Task Force 2005 [38].

Während der Untersuchung atmet der Patient durch ein offenes Mundstück, welches mit den Zähnen und Lippen fest umschlossen wird. In diesem Mundstück befindet sich eine Fleisch'sche Düse, die als Strömungswiderstand dient. Diese erzeugt eine laminare Strömung, sodass die Atemdrücke vor und nach dem Widerstand gemessen werden können. Aus der Integration des Atemstroms über die Zeit wird das Atemvolumen berechnet.

$$Volumen = \int Atemfluss \times \Delta t$$

Die ermittelten und berechneten Parameter werden auf BTPS-Bedingungen („body temperature pressure saturated“ – 37°C, 100% relative Feuchte bei gegebenem Luftdruck) normiert. [55]

Statische Lungenvolumina hängen im Gegensatz zu dynamischen Parametern nicht vom zeitlichen Ablauf der Spirometrie ab. Dies wird in der Fluss-Volumen-Kurve dargestellt. [56]

Die Vitalkapazität wird durch den Schnittpunkt der Atemkurve mit der x-Achse dargestellt. Bei Patienten mit einer restriktiven Ventilationsstörung ist die Vitalkapazität ebenso wie die totale Lungkapazität vermindert. Dies ist vor allem durch die gestörte Entfaltung der Lunge durch Verlust der Elastizität und somit ein kleineres Lungenvolumen bedingt. Der Tiffeneau-Index ist dabei normwertig. Charakteristisch bei Patienten mit Lungenfibrose ist zudem ein erhöhter PEF, also eine gesteigerte Lungenentleerung durch das starre Gewebe. [56]

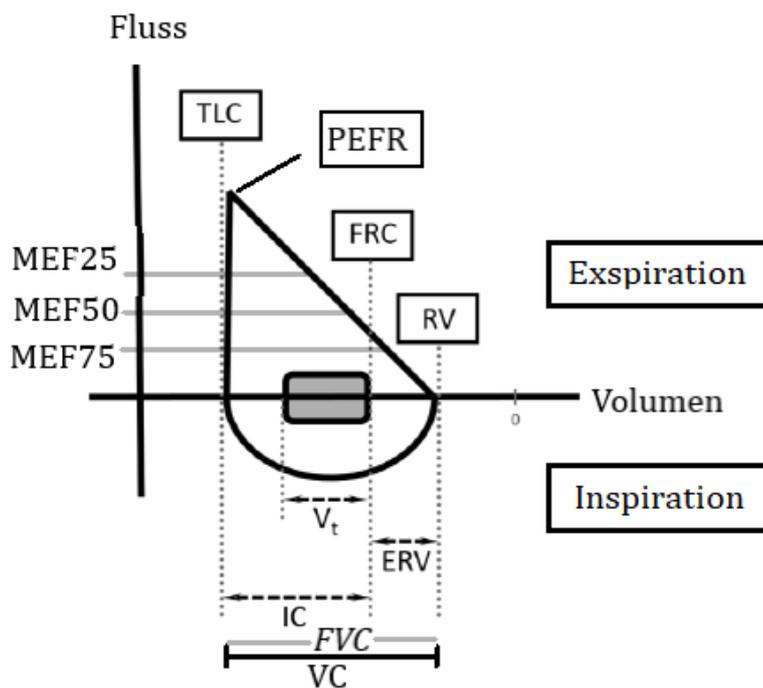


Abbildung 5 Fluss-Volumen-Kurve mit Totaler Lungkapazität (TLC), Residualvolumen (RV), Vitalkapazität, Funktionellem Residualvolumen (FRC), Tidalvolumen (V_t), Inspiratorische Kapazität (IC), Expiratorischen Reservevolumen (ERV), expiratorischem Spitzenfluss (PEFR = Peak expiratory flow rate) und Forcierter expiratorischer Vitalkapazität (FVC). [58]

Symbol	Parameter	Definition	Einheit
VC	Vitalkapazität	Atemvolumen, welches nach kompletter Expiration maximal eingeatmet werden kann	L
FVC	Forcierte Vitalkapazität	Atemvolumen, welches nach kompletter Inspiration forciert maximal ausgeatmet werden kann	L
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde, Einsekundenkapazität	Atemvolumen, welches nach maximaler Inspiration forciert in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann	L
FEV ₁ /FVC	Relative Einsekundenkapazität, Tiffeneau-Index	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, in % der forcierten Vitalkapazität	%
FRC	Funktionelle Residualkapazität	Summe aus Residualvolumen und expiratorischem Reservevolumen; d.h. Volumen, das nach normaler Ausatmung noch in der Lunge verbleibt	L
PEF	Maximaler expiratorischer Spitzenfluss, Peak Expiratory Flow	Spitzenfluss bei maximaler expiratorischer Anstrengung	L/s
MEF 25/50/75	Maximaler expiratorischer Fluss bei 25/50/75% der FVC	Maximale Atemstromstärke nach Ausatmung von 25/50/75% der FVC	L/s

Tabelle 3 Spirometrische Parameter [57]

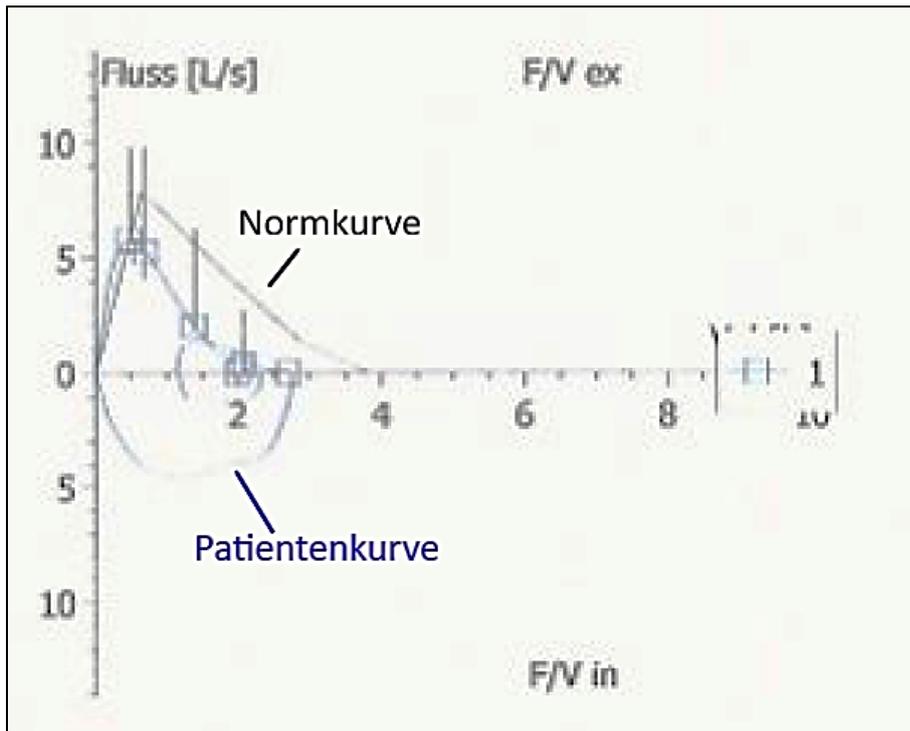


Abbildung 6 Fluss-Volumen-Kurve eines Patienten mit Idiopathischer Interstitieller Pneumonie Typ UIP (eigene Messung)

1.3.2. Ganzkörperplethysmographie

Die Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie) dient zur Bestimmung verschiedener statischer Lungenvolumina sowie des Atemwegswiderstands (Resistance). Zudem können alle Parameter der Ruhespirometrie mit abgebildet werden.

Die Messung beruht auf dem physikalischen Gesetz von Boyle und Mariotte, dass bei gleichbleibender Temperatur T und gleichbleibender Stoffmenge der Druck von idealen Gasen umgekehrt proportional zum Volumen V ist. [57, 58] Das Produkt aus Druck und Volumen ist konstant. Da das Volumen der Kammer bekannt ist (1m^3) und der Druck der Kammer und der Druck am Mund des Probanden gemessen werden können, kann somit das Lungenvolumen zu einer bestimmten Zeit ermittelt werden.

$$\text{Kammervolumen} \times \frac{\Delta \text{Kammerdruck}}{\Delta \text{Alveolardruck}}$$

Zusätzlich werden der Strömungswiderstand in den Atemwegen (SR_{tot} , R_{tot}) und die totale Lungkapazität (TLC) ermittelt. [58]

Die Druckbeziehungen werden in einem Fluss-Druck-Diagramm dargestellt.

Symbol	Parameter	Definition	Einheit
RV	Residualvolumen	Luftvolumen, was nach maximaler Expiration in der Lunge verbleibt	L
TLC	Totale Lungenkapazität	Volumen in der Lunge nach maximaler Inspiration	L
R _{tot}	Totale Resistance	Widerstand der Bronchien, der durch den Luftstrom bei der Atmung überwunden werden muss	kPa*s/L
S _{Rtot}	Spezifische Resistance	Volumen- und Widerstands-abhängige Atemarbeit um einen Referenzatemfluss von 1 L/s zu generieren	kPa*s

Tabelle 4 Ganzkörperplethysmographische Parameter

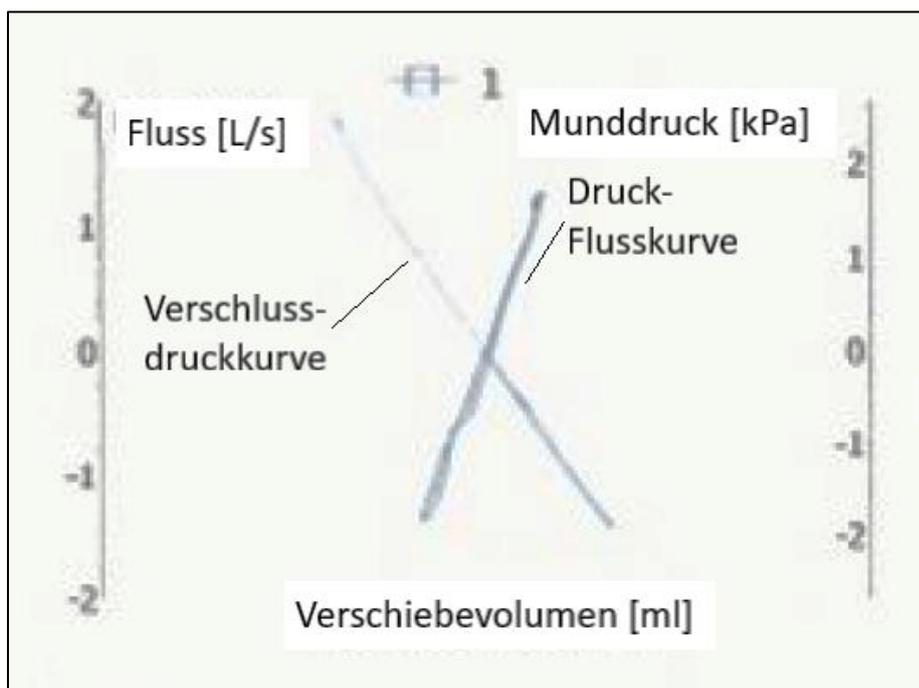


Abbildung 7 Druck-Flusskurve eines Patienten mit Idiopathischer Interstitieller Pneumonie Typ UIP (eigene Messung)

1.3.3. Diffusionsmessung

Als wesentlicher Parameter der Diffusionsmessung gilt die Diffusionskapazität für CO (DL_{CO}). Dieser ist von verschiedenen Teilfunktionen wie dem Membranfaktor der

Diffusion (D_m), der chemischen Reaktionsrate zwischen Kohlenmonoxid und Hämoglobin (*) und dem pulmonalen kapillären Volumen (V_c) abhängig. Für die genauen Zusammenhänge siehe 1.2. Lungenfunktion.

Insgesamt stehen mehrere Methoden zur Verfügung.

Bei der Single-Breath-Methode atmet der Patient unter Ruhebedingungen in einem Atemzug ein Gemisch aus Kohlenmonoxid (0,3%), Helium (9%) als Tracersubstanz und synthetischer Luft mit Sauerstoff und Stickstoff ein. Der Atem wird für 8-10 Sekunden gehalten, wobei sich das Gasgemisch gleichmäßig in der Lunge verteilen kann und das Kohlenmonoxid über die Kapillarmembran ins Blut diffundiert. In der anschließenden Expiration (möglichst innerhalb von 4 Sekunden) werden die CO- und He-Konzentrationen gemessen. Die DLCO lässt sich aus der Differenz der CO-Konzentration und der Atemanhaltezeit bestimmen.

Helium wird als Tracersubstanz genutzt, da es kaum an chemischen Reaktionen teilnimmt, schwer löslich ist und die alveolokapilläre Membran nicht passieren kann. [59]

Die Single-Breath-Methode mit dem Testgas NO ist grundsätzlich gleich. Es wird ein Gasgemisch aus 0,25% CO, 21% O₂, 9% Helium und 50 ppm NO verwendet. [54, 60]

Die gemessenen Sollwerte für DL_{CO} beziehen sich prozentual auf die Referenzwerte der ATS/ERS Task Force 2005 [38]. Als pathologisch wurden Werte <80% angenommen. Werte bis 60% wurden als leichte Einschränkung gewertet. Bis 40% wurde eine mittelgradige Einschränkung angenommen. Werte <40% gelten als schwere Einschränkung.

Schweregrad	DLCO in % der Norm
Leichtgradig	60-80%
Mittelgradig	40-60%
Schwergradig	<40%

Tabelle 5 Schweregradeinteilung (ATS/ERS 2005) [39]

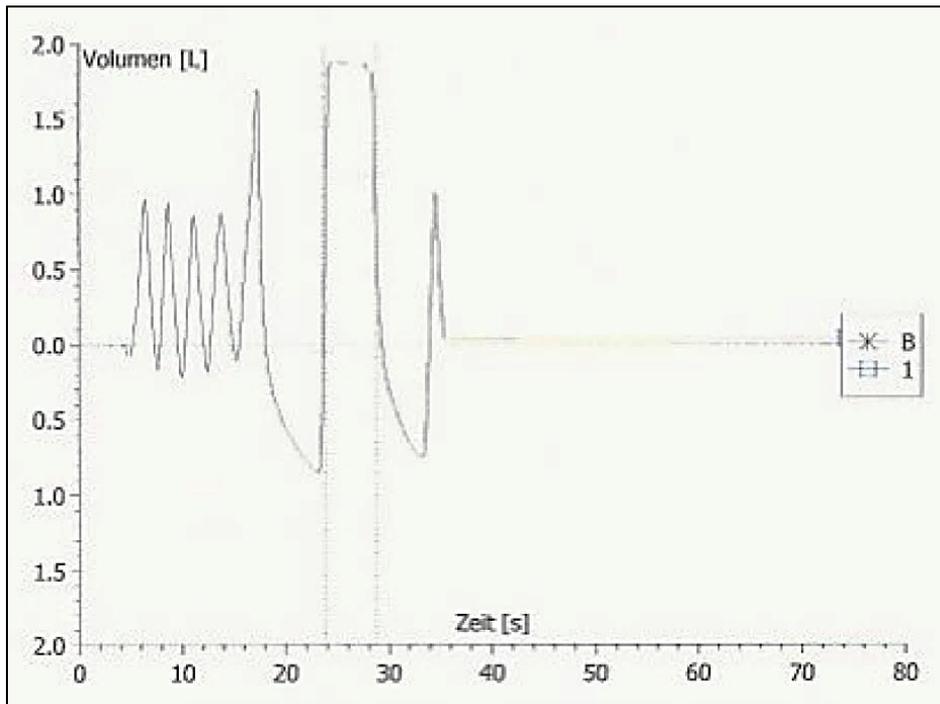


Abbildung 8 Diffusionsanalyse in einer Volumen-Zeit-Kurve in Single Breath Methode bei einem Patienten mit Idiopathischer Interstitieller Pneumonie Typ UIP (eigene Messung)

Symbol	Parameter	Definition	Einheit
DLCO	Diffusionskapazität für CO	Die pro Zeiteinheit per Diffusion transportiertes CO in die Alveolen	mmol/min/kPa
DLNO	Diffusionskapazität für NO	Die pro Zeiteinheit per Diffusion transportiertes NO in die Alveolen	mmol/min/kPa
KCOc	Krogh-Faktor	DLCOc pro VA Transferkoeffizient korrigiert nach Hb	mmol/min/kPa/L
VA	Alveolarvolumen	Volumen der Alveole	L
Dm	Membranfaktor der Diffusion	Eigenschaften der Diffusion der alveolären Kapillarmembran	mmol/min/kPa
Vc	Pulmonales kapilläres Blutvolumen	Gehalt von Hämoglobin im pulmonalen Blut	ml

Tabelle 6 Parameter der Diffusionsmessung

1.4. Fragestellung und Hypothesen

Die Untersuchungen befassten sich mit der Frage, wie die Lungenfunktion und Diffusionskapazität bei zwei verschiedenen Krankheitsbildern aus der Gruppe der Lungenparenchymerkrankungen (Idiopathische interstitielle Pneumonie und pulmonale Sarkoidose) verändert ist. Beide haben gemein, dass sie im Verlauf zu einer Lungenfibrose führen können. Bei diesen wurden auch die unterschiedlichen nosologischen Entitäten beziehungsweise die verschiedenen Typen der Sarkoidose näher betrachtet. Zentrale Fragen waren, ob diese Ergebnisse zu den bekannten histomorphologischen Modellen passen. Gab es Anzeichen für eine Abhängigkeit von der ventilatorischen Limitierung? Welche der Teilkomponenten der Diffusionskapazität ist stärker eingeschränkt und gibt es eine Abhängigkeit der Gesamt-Diffusion?

Folgende Hypothesen wurden überprüft:

- Lungenparenchymerkrankungen führen zu Veränderungen der Diffusionskapazität.
- Lungenparenchymerkrankungen sind mit einem verminderten pulmonalen kapillären Blutvolumen verbunden.
- Eine Verminderung der Diffusionskapazität wird maßgeblich durch die Membrankomponente beeinflusst.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

In einer prospektiven Querschnittsstudie wurden die Ergebnisse einer klinisch indizierten Lungenfunktionstestung bei Patienten mit interstitiellen und granulomatösen Lungenparenchymerkrankungen analysiert.

Die Diagnosen resultierten aus den anamnestischen, klinischen, radiologischen, sowie lungenfunktionellen Befunden. Die Messungen erfolgten bei fortgesetzter Medikation an kommerziell verfügbaren Messplätzen.

2.2. Ethische Aspekte

Die Studie und die dazugehörigen Untersuchungen wurden durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität positiv votiert.

(Aktenzeichen 171/19)

Die Patienten wurden im Vorfeld über die Durchführung der Studie und das Vorgehen der Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Datenerhebung und -auswertung.

2.3. Patientencharakteristika

In die Studie wurden Patienten (n=102) mit interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen aufgenommen, die sich in der Universitätsklinik für Pneumologie vorstellten. Die Patientenmerkmale und Verteilung sind in Abbildung 11 und Tabelle 7 dargestellt.

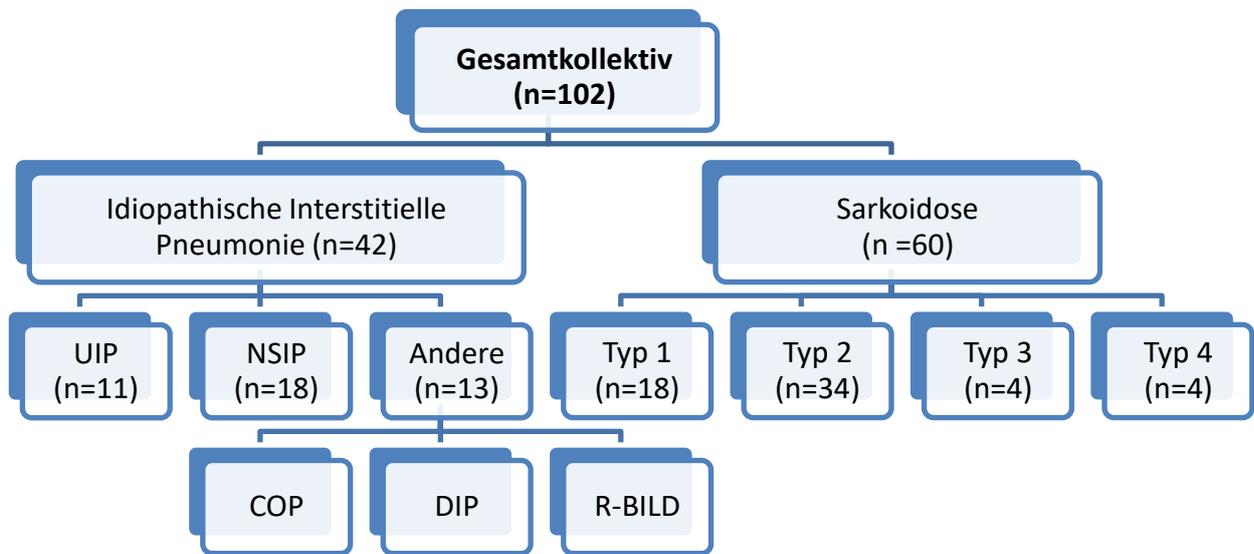


Abbildung 9 Systematik des Patientenkollektivs

Patientencharakteristika					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Alter	102	23	84	56,60	16,115
Größe (in cm)	102	151	202	172,05	10,643
Gewicht (in kg)	102	49,0	145,0	82,926	19,5822

Tabelle 7 Patientencharakteristika

2.4. Einschlusskriterien

Folgende Eigenschaften wurden zur Datenerhebung vorausgesetzt:

- Diagnose einer interstitiellen Lungenparenchymerkrankung
 - o Idiopathische Interstitielle Pneumonie
 - UIP-Muster
 - NSIP-Muster
 - DIP- oder RB-ILD-Muster
 - Kryptogen Organisierende Pneumonie

- Sarkoidose
 - Typ I
 - Typ II
 - Typ III
 - Typ IV
- Alter ≥ 18
- Schriftliche Einverständniserklärung zur Untersuchung und zur anonymisierten Datenerhebung und -bearbeitung

2.5. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten:

- mit akuter Exazerbation einer pneumologischen Erkrankung
- die aufgrund ihres Zustandes nicht die notwendigen Atemmanöver in ausreichender Qualität durchführen konnten
- mit Löfgren-Syndrom
- mit bekannter Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)

2.6. Ablauf der Datenerhebung

Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte entsprechend den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien. Zunächst wurden Angaben zu Geschlecht, Alter, Größe (cm), Gewicht (kg) und Begleiterkrankungen dokumentiert.

Es erfolgte eine Lungenfunktionsmessung in der Lungenfunktionsabteilung der Klinik für Pneumologie des Universitätsklinikums Magdeburg. Durchgeführt wurden eine Spirometrie, eine Ganzkörperplethysmographie und eine Diffusionsanalyse (MasterScreenPro®, Fa. Viasys, Deutschland). Zusätzlich zu dem herkömmlichen Untersuchungsgas Kohlenstoffmonoxid (CO) wurde zur Bestimmung der Membrankomponente und des kapillären Blutvolumens mit der Single-Breath-Methode

als Untersuchungsgas Stickstoffmonoxid (NO) verwendet (Fa. Viasys Arbeitsplatz MS PFT Pro®).

Zur Typen-Einteilung wurden bereits aus klinischer Indikation angefertigte radiologische Bildgebungen genutzt.

2.7. Funktionsdiagnostik

2.7.1. Spirometrie

Die Spirometrie wurde am Bodyplethysmographen am sitzenden Probanden durchgeführt, da sich die Referenzwerte auf eine sitzende Position beziehen.

Die ersten Messungen des Atemzugvolumens erfolgten während der Ruheatmung. Anschließend wurde der Proband angehalten langsam maximal aus- und einzuatmen zur Bestimmung der Vitalkapazität und Berechnung der in- und expiratorischen Reservevolumina.

Für die nächste Messung wurde der Proband angehalten langsam maximal auszuatmen, gefolgt von einer maximalen Inspiration und anschließender maximaler Expiration. Anschließend sollte er maximal einatmen, um dann mit kleinstmöglicher Pause (< 1 Sekunde) maximal und forciert (schnellstmöglich) auszuatmen (Tiffeneau-Manöver). Mit dieser Methode wurde die forcierte Vitalkapazität (FVC) und die 1-Sekunden-Ausatemkapazität (FEV₁) ermittelt. Zusätzlich zum Volumen erfolgte die Messung der maximalen Atemstromstärke während der Anfangsphase der Ausatmung (peak expiratory flow - PEF).

Die forcierten Expirationsmanöver sind sowohl atem- als auch zeitabhängig und werden durch die Kooperation der Probanden beeinflusst. Bei unzureichender Mitarbeit und langsamer Inspiration mit Pause von >1 Sekunde vor forcierter Expiration sind die expiratorischen Flüsse deutlich geringer. [55, 58]

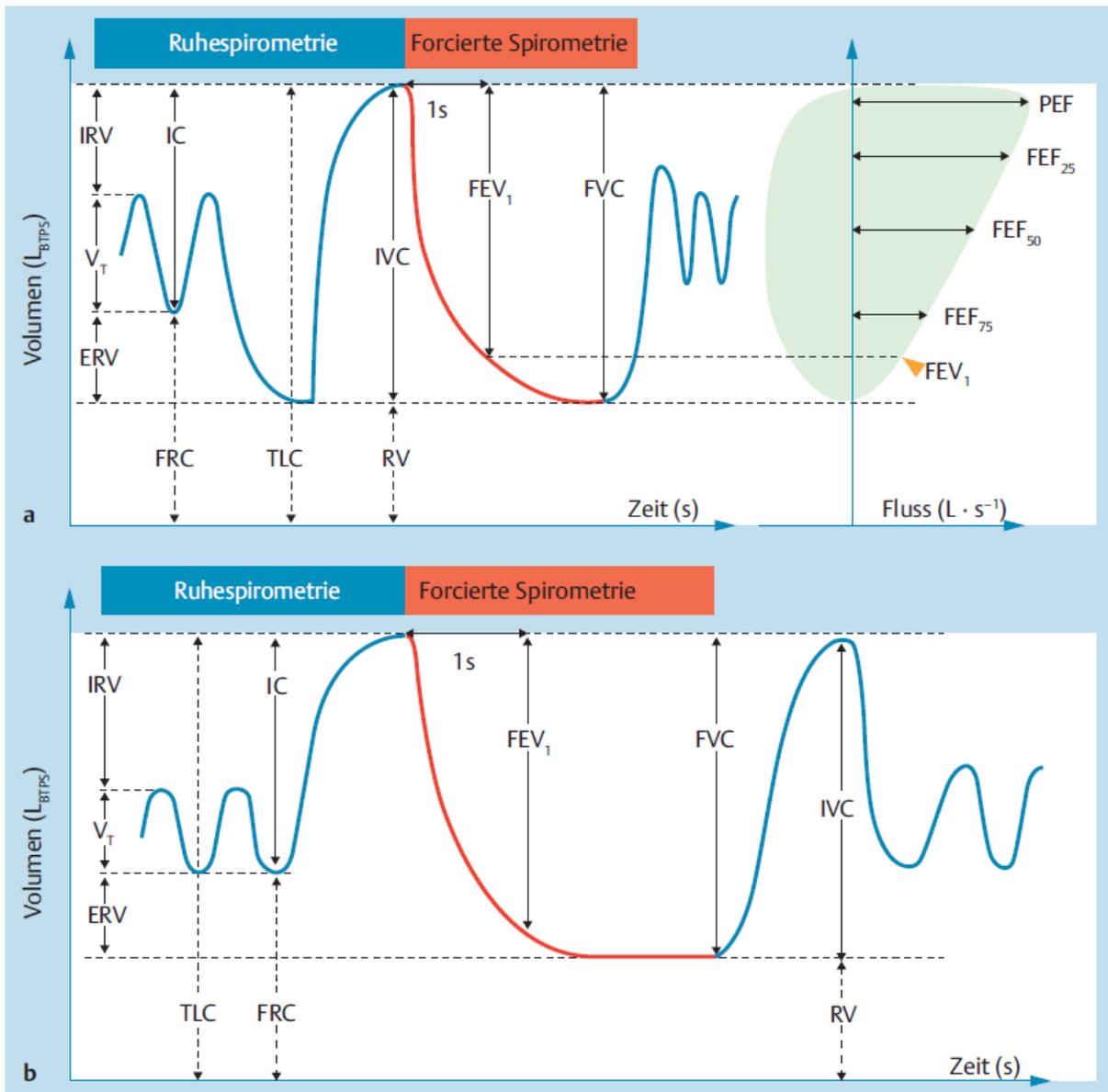


Abbildung 10 Statische und dynamische Lungenfunktionsparameter und maximale expiratorische Flüsse a) Standardabfolge mit Bestimmung der inspiratorischen Vitalkapazität (IVC) mit nachfolgender forcierter Spirometrie b) Ablauf bei eingeschränkter Kooperationsfähigkeit [58]

2.7.2. Ganzkörperplethysmographie

Die Ganzkörperplethysmographie bildet die Volumenveränderungen des Körpers während der Atmung ab. Für die Messungen sitzt der Proband in einer etwa 1m³ großen, luftdicht abgeschlossenen Kabine. Der Druck in der Kabine verändert sich während der Ein- und Ausatmung des Probanden. Es lässt sich der Strömungs- bzw.

Atemwegswiderstand pro bestimmter Volumenänderung bestimmen und in einer sogenannten Resistanceschleife aufzeichnen.

Wie in der Spirometrie wird der Proband angehalten gleichmäßig durch ein Mundstück ein- und auszuatmen.

Während der Ruheatmung werden die Atemwegswiderstände (R_{AW}), gemessen. Um das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) zu bestimmen wird am Ende einer Ausatemphase der Luftweg verschlossen („shutter“) und der Proband angehalten gegen den Widerstand maximal einzuatmen. Die Messung beruht auf dem physikalischen Prinzip von Boyle und Mariotte. Das Produkt aus Druck und Volumen ist konstant. Da das Volumen der Kammer bekannt ist (1m^3) und der Druck der Kammer und der Druck am Mund des Probanden gemessen werden können, kann das Lungenvolumen zu einer bestimmten Zeit ermittelt werden ($\text{Kammervolumen} \times \Delta\text{Kammerdruck} / \Delta\text{Alveolardruck}$). Zusätzlich werden der Strömungswiderstand in den Atemwegen (S_{Rtot} , R_{tot}) und die totale Lungkapazität ermittelt. [58]

2.7.3. Diffusionsanalyse

Zur Bestimmung der verschiedenen Komponenten der Diffusion wurde die Single-Breath-Methode angewendet. Diese ermöglicht eine Analyse der Effektivität des Gasaustausches der Lungen. Als Untersuchungsgase wurden Kohlenmonoxid (CO) und Stickstoffmonoxid (NO) verwendet.

Zunächst sollte der Proband eine regelmäßige Ruheatmung durch das Mundstück finden. Dann wurde er angehalten maximal auszuatmen. Anschließend folgte eine tiefe Inspiration des Untersuchungsgases, die Luft wurde 10 Sekunden angehalten, damit das Gasmisch in das Blut diffundieren konnte. Das Restgas wurde dann wieder ausgeatmet und in der Zusammensetzung analysiert.

Während dieser Messung ist es essenziell, dass der Proband eine aufrechte Sitzhaltung einnimmt. Die Körperhaltung beeinflusst den Ventilations-Perfusions-Quotienten (V/Q) in den Lungenarealen, zudem soll die Inspirationszeit der Vitalkapazität nicht >4 Sekunden andauern. Das Volumen des Alveolargases soll 0,6 – 0,9l betragen, welches in

einer Zeit von <3 Sekunden gesammelt wird und die Alveolarluft maximal in der Hälfte der Expirationszeit ermittelt werden. Für ältere und atemwegserkrankte Patienten ist die Durchführung oft eine Herausforderung. [38]

2.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der anonymisierten Daten erfolgte mit dem kommerziell verfügbaren statistischen Programm IBM® SPSS® Statistics Version25 (Statistical Package for the Social Sciences). Die Datenverwaltung und -verarbeitung wurde mit Microsoft® Office365 ProPlus Excel durchgeführt.

Zunächst erfolgte eine Testung auf Normalverteilung der Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests. Die Prüfung auf Homogenität der Varianz erfolgte durch die Levene Statistik.

Der t-Test bei einer Stichprobe wurde für die Vergleiche der Mittelwerte mit den jeweiligen Referenzwerten angewandt. Mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben wurden die Mittelwerte untereinander verglichen. Zur Prüfung auf Korrelation wurde die Pearson Korrelation genutzt. Aufgrund der kleineren Fallzahlen der verschiedenen Typen und nosologischen Entitäten wurde hier die Korrelation nach Spearman angewandt.

Ein p-Wert <0,05 wurde als signifikant gewertet.

	Korrelationsstärke r
Keine signifikante Korrelation	<0,4
Stark positiv	0,4 – 0,6
Sehr stark positiv	>0,6

Tabelle 8 Systematik der Korrelationsstärke

Bei multiplen Korrelationen wurde die Bonferroni-Korrektur zur Vermeidung der Alphafehler-Kumulierung angewandt.

Box-Whisker-Plot und Streudiagramme dienen zur Veranschaulichung der Ergebnisse.

3. Ergebnisse

3.1. Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie

In der Spirometrie und Bodyplethysmographie zeigten sich für die Gesamtheit der Lungenparenchymerkrankungen überwiegend normale Werte. Was allerdings vorwiegend durch die Werte der Patienten mit Sarkoidose bedingt war. Die Totale Lungenkapazität (TLC), sowie die Vitalkapazität (VC), die Forcierte Expiratorische Vitalkapazität (FVC) und die Einsekunden-Kapazität (FEV1) zeigte im Mittel keine pathologischen Werte. Der maximale expiratorische Fluss bei 25% war mit $52,8 \pm 27,13$ % jedoch signifikant vermindert (Tabelle 9).

	N	VC %	FVC %	FEV1 %	MEF 75 %	MEF 25 %	TLC %
Mittelwert	104	90,47	89,94	87,30	83,79	52,76	87,99
Std.-Abweichung		18,85	18,73	17,18	20,56	27,13	17,4

Tabelle 9 Spirometrische und bodyplethysmographische Parameter der Lungenparenchymerkrankungen

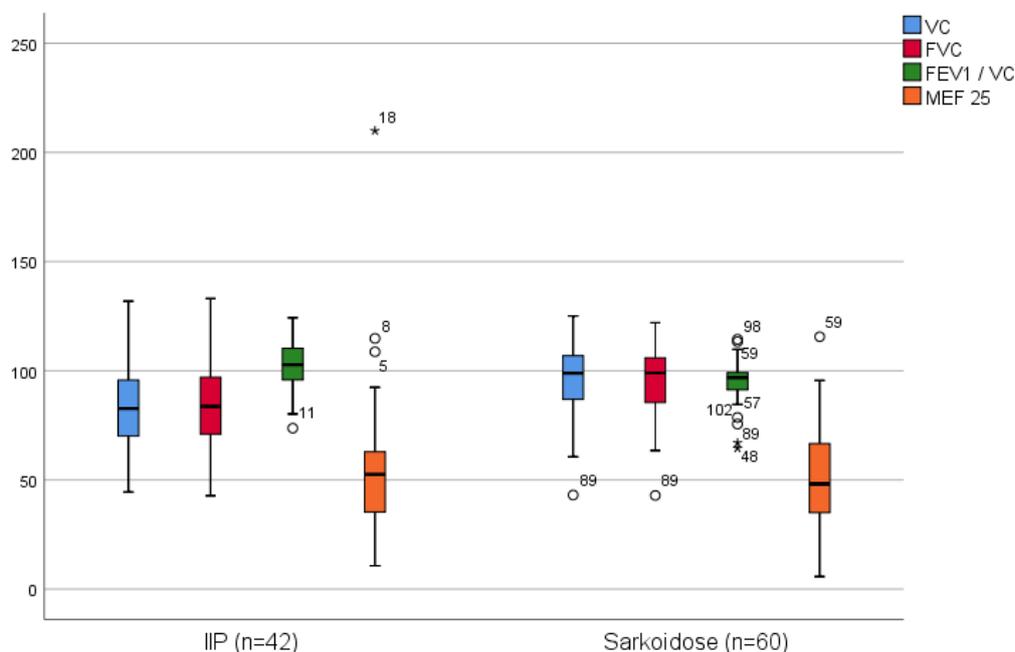


Abbildung 11 Spirometrische Parameter in % vom Soll in den Hauptgruppen der IIP

In den verschiedenen nosologischen Entitäten konnte festgestellt werden, dass die spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter in der Gruppe der UIP eingeschränkt waren (Tabelle 10). Sowohl in der Gruppe der NSIP als auch in der Gruppe der anderen IIP waren die Parameter im Mittel normwertig.

Nosologische Entitäten IIP		N	VC %	FVC %	FEV1 %	MEF 75 %	MEF 25 %	TLC %
Typ UIP	Mittelwert	11	71,75	69,76	74,26	77,56	54,18	69,28
	Std.-Abweichung		16,28	15,41	15,23	21,6	36,65	18,9
Typ NSIP	Mittelwert	18	80,32	79,49	81,37	90,34	59,24	77,51
	Std.-Abweichung		15,85	15,64	14,20	24,01	42,27	14,83
Andere	Mittelwert	13	98,09	98,93	95,12	89,95	53,70	88,51
	Std.-Abweichung		17,61	17,49	12,3	13,58	16,69	14,02

Tabelle 10 Spirometrische und bodyplethysmographische Parameter der nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien

In der Gruppe der Sarkoidose waren die spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter bis auf den maximalen expiratorischen Fluss MEF 25% ($p < 0,05$) im Mittel nicht pathologisch verändert. Zwischen den verschiedenen nosologischen Entitäten gab es keine signifikanten Unterschiede in der Lungenfunktionsdiagnostik (Tabelle 11).

Typen Sarkoidose		N	VC %	FVC %	FEV1 %	MEF 75 %	MEF 25 %	TLC %
Typ I	Mittelwert	18	99,22	98,53	91,06	80,71	45,36	99,95
	Std.-Abweichung		18,26	17,46	18,29	24,23	24,18	16,3
Typ II	Mittelwert	34	93,88	93,44	89,89	83,78	53,11	92,49
	Std.-Abweichung		16,24	15,74	16,70	17,95	18,8	12,69
Typ III	Mittelwert	4	93,38	93,78	87,73	72,95	51,5	88,13
	Std.-Abweichung		20,18	21,29	17,35	19,56	25,0	18,38
Typ IV	Mittelwert	4	91,58	91,10	85,20	76,35	48,15	92,78
	Std.-Abweichung		21,48	19,98	29,66	23,70	24,82	17,11

Tabelle 11 Spirometrische und bodyplethysmographische Parameter der Typen der pulmonalen Sarkoidose

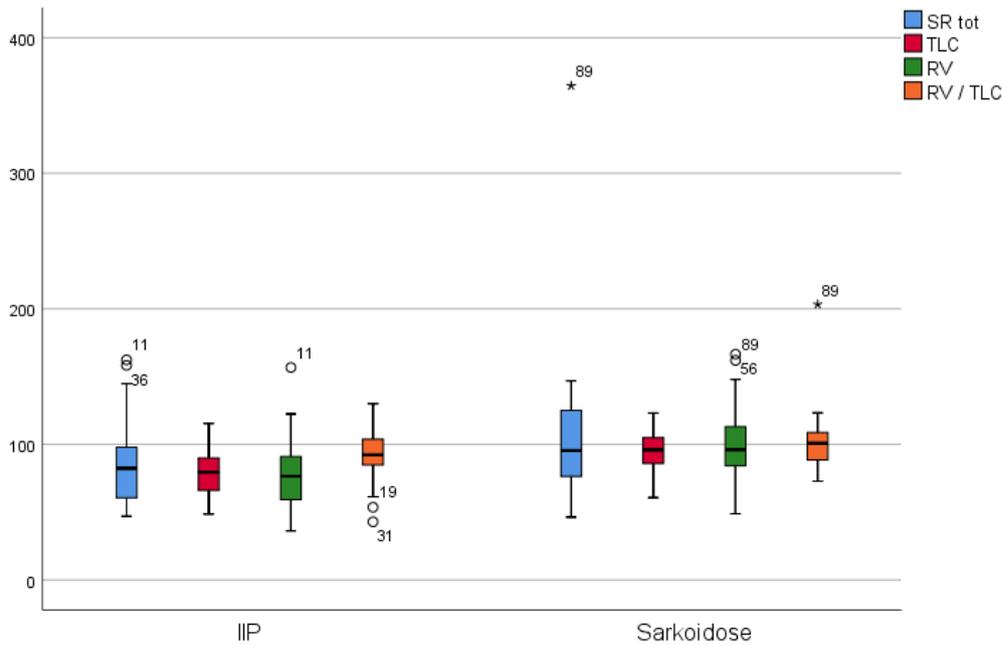


Abbildung 12 Ganzkörperplethysmographische Parameter in % vom Soll der Hauptgruppen der IIP

3.2. Diffusionsanalyse

Im Gegensatz zu den Parametern der Spirometrie und der Bodyplethysmographie waren DLCO, DLNO und Vc bei den Patienten mit interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen signifikant ($p < 0,05$) vermindert (Tabelle 12).

Gesamt	N	DLCO %	DLNO %	KCO mmol/min/kPa/l	Dm %	Vc %
Mittelwert	104	66,18	57,79	1,79	89,52	49,15
Std.-Abweichung		20,56	19,28	0,51	29,93	20,14

Tabelle 12 Diffusionsparameter der Lungenparenchymerkrankungen

Bei Vergleich von Patienten mit Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien oder Sarkoidosen waren die Parameter der Diffusion in der Gruppe der IIP deutlich stärker eingeschränkt als in der Gruppe der Sarkoidose (Tabelle 13). Die DLCO der IIP-Patienten betrug im Mittel $52,5 \pm 18,8$ % und war somit mittelgradig eingeschränkt. Die DLCO der Sarkoidose-Patienten war jedoch mit $75,7 \pm 15,9$ % nur leichtgradig reduziert. Während bei den Patienten mit Sarkoidose Typ I im Mittel die Diffusionskapazität nicht

pathologisch verändert war ($80,7 \pm 14,1\%$), zeigten die Patienten ab Sarkoidose Typ II eine leichtgradige Einschränkung der Diffusionskapazität ($75,3 \pm 14,8\%$). Diese Veränderung nahm in den Sarkoidose Typen III ($\text{DLCO} = 69,9 \pm 29,2\%$) und IV ($\text{DLCO} = 63,3 \pm 12,9\%$) zu. Im Vergleich zur DLCO war die DLNO jeweils deutlich stärker eingeschränkt (Tabelle 13). In der Gruppe der IIP vom Typ NSIP deuteten die Werte für DLNO ($39,7 \pm 14,5\%$) auf eine schwere Einschränkung hin. Bei der Sarkoidose Typ I waren die Werte für DLNO im Vergleich zu den Werten für DLCO pathologisch vermindert ($71,0 \pm 14,3\%$). Auch bei der Sarkoidose Typ IV wiesen die Werte für DLNO anders als für die DLCO ($57,8 \pm 11,9\%$) auf eine mittelgradige Einschränkung hin.

Hauptdiagnose		N	DLCOc %		DLNO %	KCO mmol/min/kPa/l	Dm %	Vc %
			DLCOc %	DLNO %				
IIP	Mittelwert	42	44,01	52,55	1,84	70,98	35,56	
	Median		44,30	53,05	1,76	68,80	33,40	
	Std.- Abweichung		16,76	18,84	0,53	28,18	15,83	
Sarkoidose	Mittelwert	60	67,53	75,72	1,76	102,50	58,66	
	Median		66,95	77,25	1,67	99,35	60,15	
	Std.- Abweichung		14,45	15,88	0,50	23,78	17,24	

Tabelle 13 Diffusionsparameter der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien und der pulmonalen Sarkoidose

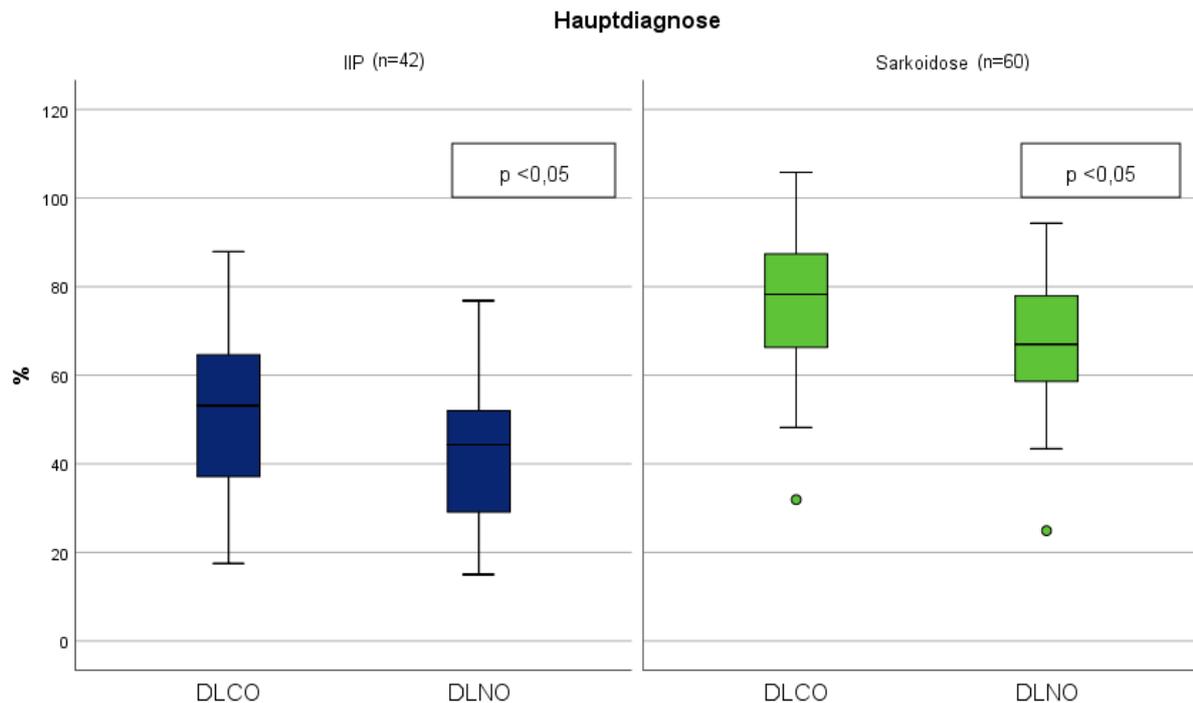


Abbildung 13 Vergleich der Diffusionskapazitäten in den Hauptdiagnosen Idiopathische Interstitielle Pneumonien und pulmonale Sarkoidose

Die Membrankomponente Dm als Teilkomponente der Diffusionskapazität zeigte sich im Gesamtkollektiv der interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen nicht pathologisch vermindert. Es bestanden jedoch Unterschiede zwischen den beiden Hauptgruppen. Dm war in der Gruppe der Sarkoidosen, auch betrachtet in den verschiedenen Typen, nicht pathologisch verändert. Die IIP vom Typ UIP wiesen eine leichtgradig verminderte Dm ($63,5 \pm 29,1\%$) auf. Die IIP vom Typ NSIP zeigten eine ähnlich verminderte Dm ($64,2 \pm 20,0\%$) auf. Bei anderen nosologischen Entitäten war Dm nicht pathologisch verändert.

Nosologische Entitäten IIP		N	DLCOc %	DLNO %	KCO mmol/min/kPa/l	Dm %	Vc %
Typ UIP	Mittelwert	11	50,73	40,72	2,06	63,52	32,54
	Std.- Abweichung		22,67	17,28	0,42	29,12	16,83
Typ NSIP	Mittelwert	18	49,31	39,71	1,92	64,18	31,06
	Std.- Abweichung		14,235	14,51	0,63	19,91	13,53
Andere	Mittelwert	13	58,58	52,43	1,56	86,70	44,37
	Std.- Abweichung		20,95	17,15	0,36	32,52	15,41

Tabelle 14 Diffusionsparameter der nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien

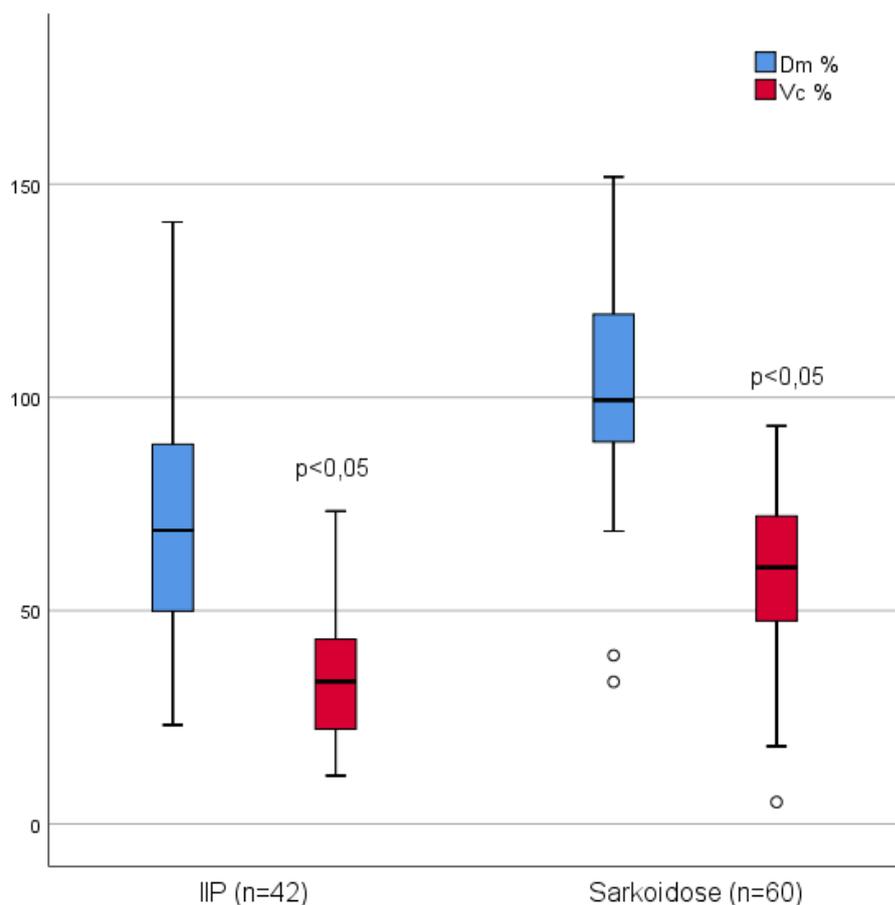


Abbildung 14 Vergleich der Membrankomponente Dm und des pulmonalen kapillären Blutvolumens Vc zwischen den Hauptdiagnosen Idiopathische Interstitielle Pneumonien und pulmonaler Sarkoidose

Im Vergleich dazu war das kapilläre Blutvolumen V_c für alle interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen deutlich pathologisch verändert. Bei den IIP betrug V_c im Mittel $35,6 \pm 15,8\%$, was einer schwergradigen Einschränkung entsprach. Die IIP vom Typ UIP waren mit $V_c = 32,5 \pm 16,8\%$ und die IIP vom Typ NSIP mit $V_c = 31,1 \pm 13,5\%$ stärker betroffen als die IIP mit anderen nosologischen Entitäten mit $V_c = 44,4 \pm 15,4\%$. In der Gruppe der Sarkoidosen nahm V_c über die verschiedenen Typen hin ab. Bei Sarkoidose Typ I war V_c leichtgradig und ab Sarkoidose Typ II mittelgradig eingeschränkt. Die V_c nahm graduell von Sarkoidose Typ II bis Sarkoidose Typ IV ab (Tabelle 15, Abbildungen 17 und 18).

Typen Sarkoidose		N	DLCOc %	DLNO %	KCO mmol/min/kPa/l	Dm %	V_c %
Typ I	Mittelwert	18	80,66	71,0	1,73	109,23	63,11
	Std.- Abweichung		14,06	14,28	0,29	23,48	16,65
Typ II	Mittelwert	34	75,26	67,38	1,79	101,43	57,95
	Std.- Abweichung		14,83	12,75	0,61	22,69	17,14
Typ III	Mittelwert	4	69,85	62,90	1,82	93,85	52,78
	Std.- Abweichung		29,16	27,61	0,23	38,85	25,45
Typ IV	Mittelwert	4	63,30	57,80	1,57	90,00	50,50
	Std.- Abweichung		12,94	11,87	0,31	14,97	11,69

Tabelle 15 Diffusionsparameter der Typen der pulmonalen Sarkoidose

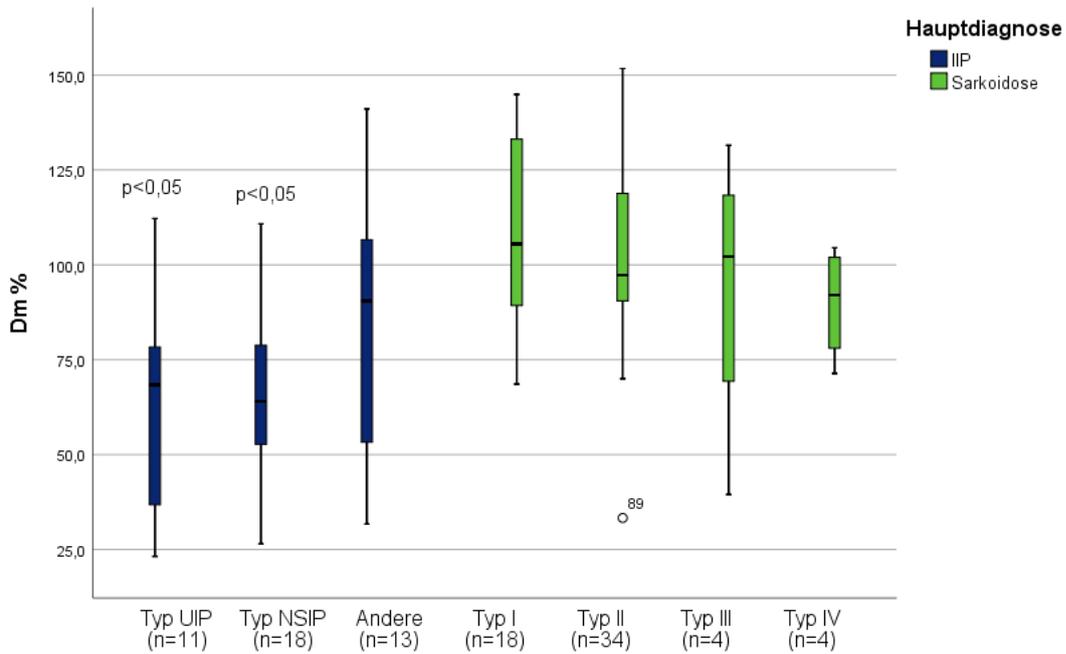


Abbildung 15 Vergleich der Membrankomponente Dm unter den nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie und den Typen der pulmonalen Sarkoidose

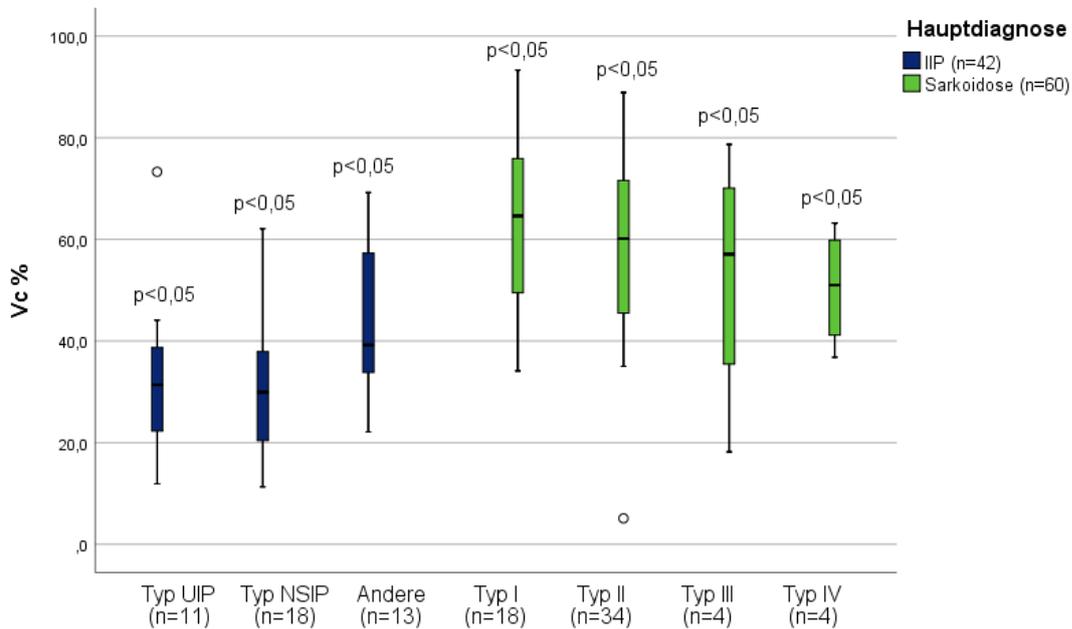


Abbildung 16 Vergleich des pulmonalen kapillären Blutvolumens Vc unter den nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie und den Typen der pulmonalen Sarkoidose

3.3. Korrelationen der Diffusionsparameter

In der Gesamtheit der chronischen Lungenparenchymerkrankungen korrelierte die pulmonale Diffusionskapazität DLCO signifikant mit der Vitalkapazität FVC ($r = 0,59$, $p < 0,05$) und dem FEV1 ($r = 0,47$, $p < 0,05$). Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen DLNO, FVC ($r = 0,61$, $p < 0,05$) und FEV1 ($r = 0,49$, $p < 0,05$) (Tabelle 16).

Gesamt		N	FVC %	FEV1 %
DLCO %	Korrelation nach Pearson	104	0,59	0,47
	Signifikanz (2-seitig)		0,00	0,00
DLNO %	Korrelation nach Pearson	104	0,61	0,49
	Signifikanz (2-seitig)		0,00	0,00

Tabelle 16 Korrelation der Diffusionskapazität und der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter der gesamten Lungenparenchymerkrankungen

Aufgeteilt in die Hauptgruppen IIP und pulmonale Sarkoidose lag eine signifikante Korrelation zwischen der Diffusionskapazität und den spirometrischen und bodyplethysmographischen Parametern vor (Tabelle 17 und 18). Diese war stärker ausgeprägt für die Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien ($r = 0,58$, $p < 0,05$) als für die pulmonale Sarkoidose ($r = 0,46$, $p < 0,05$).

IIP		N	FVC %	FEV1 %
DLCO%	Korrelation nach Pearson	42	0,58	0,53
	Signifikanz (2-seitig)		0,00	0,00
DLNO %	Korrelation nach Pearson	42	0,58	0,57
	Signifikanz (2-seitig)		0,00	0,00

Tabelle 17 Korrelation der Diffusionskapazität und der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien

Pulmonale Sarkoidose		N	FVC %	FEV1 %
DLCO %	Korrelation nach Pearson	60	0,46	0,40
	Signifikanz (2-seitig)		0,00	0,00
DLNO %	Korrelation nach Pearson	60	0,49	0,39
	Signifikanz (2-seitig)		0,00	0,00

Tabelle 18 Korrelation der Diffusionskapazität und der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter der pulmonalen Sarkoidose

In den verschiedenen nosologischen Entitäten der IIP korrelierten DLCO, DLNO, FVC und FEV1 weiterhin signifikant ($p < 0,05$), während in den verschiedenen Stadien der Sarkoidose keine Korrelation ermittelt wurde.

Der Zusammenhang der beiden Teilkomponenten der Diffusionskapazität (Dm und Vc) und FVC, sowie FEV1 konnte jeweils als stark positiv erachtet werden. Zeigten sich FVC und FEV1 vermindert, so nahmen auch Dm und Vc jeweils ab.

Gesamt		N	Dm %	Vc %
FVC %	Korrelation nach Pearson	104	0,7	0,59
	Signifikanz (2-seitig)		0,00	0,00
FEV1 %	Korrelation nach Pearson	104	0,54	0,5
	Signifikanz (2-seitig)		0,00	0,00

Tabelle 19 Korrelation der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter mit den Teilkomponenten der Diffusionskapazität der gesamten Lungenparenchymerkrankungen

Die Korrelation zwischen Dm und FVC ergab $r = 0,67$, zwischen Dm und FEV1 $r = 0,54$, wobei eine Korrelationsstärke zwischen 0,4 und 0,6 als stark positiv gilt bei $p < 0,05$. Die Korrelation zwischen Vc und FVC betrug $r = 0,59$, zwischen Vc und FEV1 $r = 0,5$ und war somit ebenfalls stark positiv (Tabelle 19, Abbildung 19 und 20).

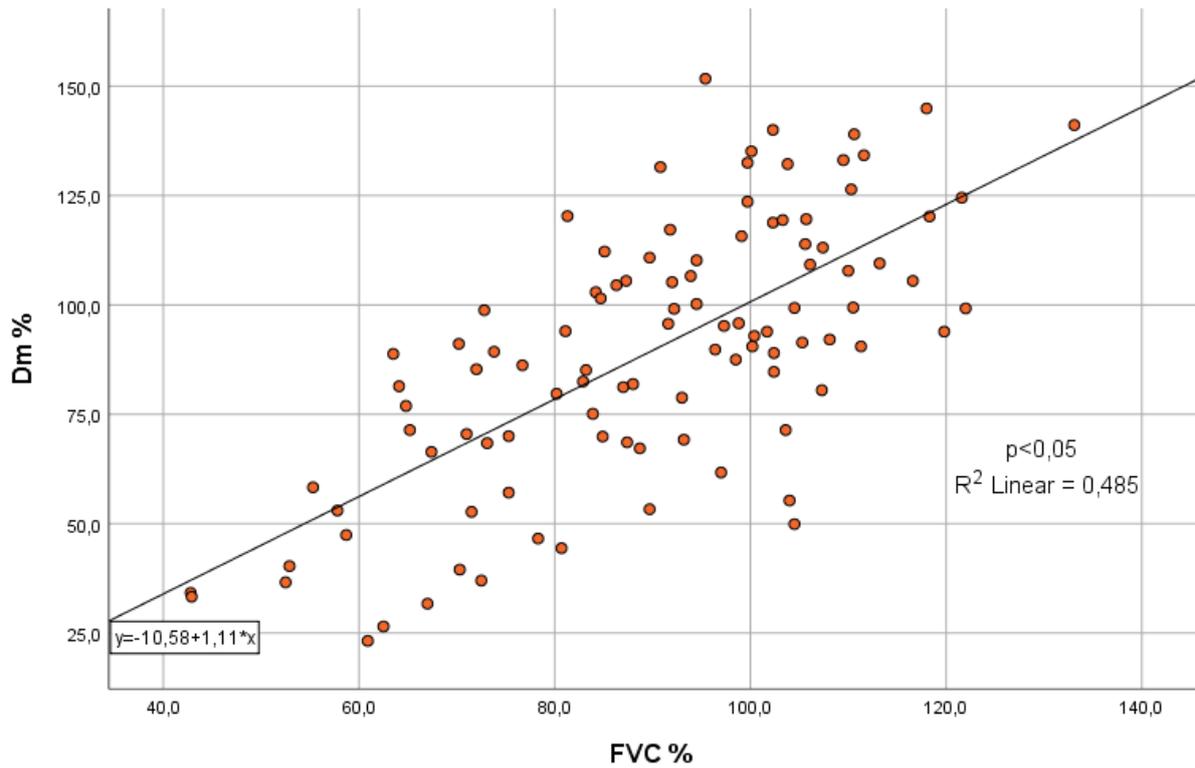


Abbildung 17 Abhängigkeit der Membrankomponente von der Forcierten Vitalkapazität aller Lungenparenchymerkrankungen

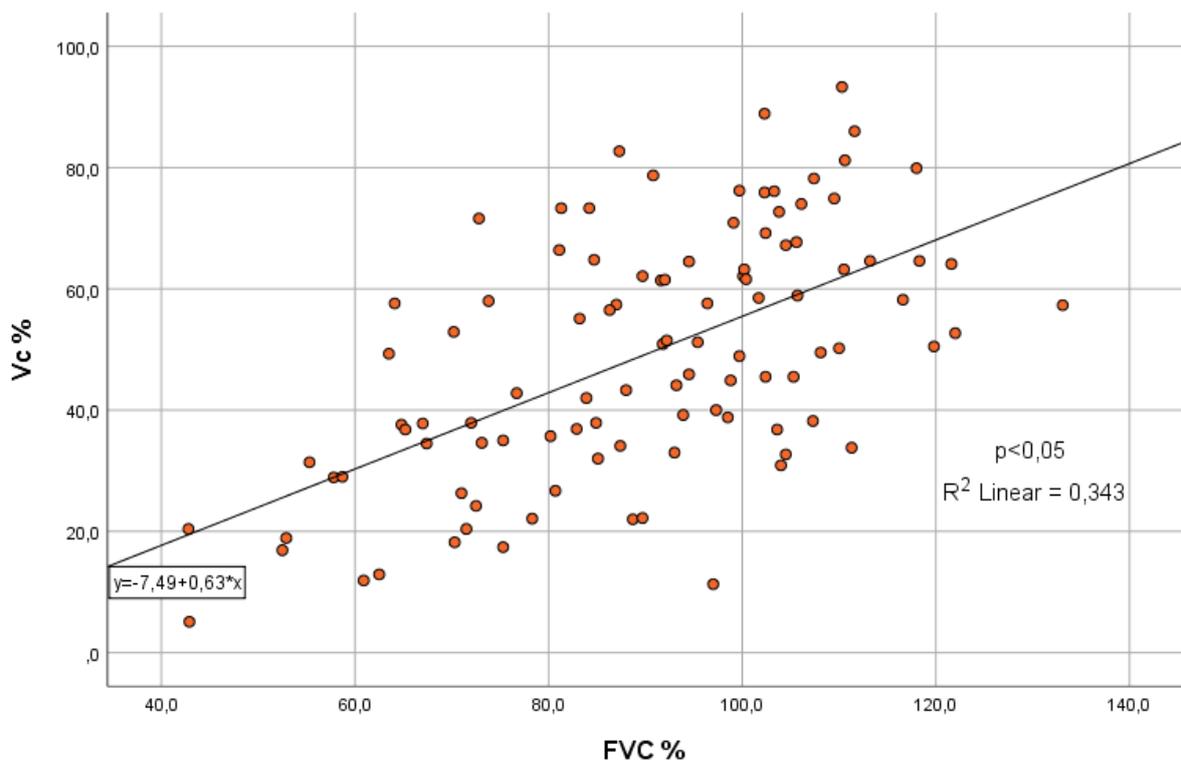


Abbildung 18 Abhängigkeit des pulmonalen kapillären Blutvolumens von der Forcierten Vitalkapazität aller Lungenparenchymerkrankungen

In den beiden Hauptgruppen, IIP und Sarkoidosen, korrelierten Dm und Vc jeweils signifikant mit FVC und FEV1 ($p < 0,05$). Für die IIP ergab sich eine Korrelationsstärke zwischen Dm und FVC von $r = 0,69$, zwischen Dm und FEV1 von $r = 0,56$. Zwischen Vc und FVC lag eine Korrelationsstärke von $r = 0,51$ und zwischen Vc und FEV1 von $r = 0,54$ vor. Bei der pulmonalen Sarkoidose korrelierte Dm mit FVC bei $r = 0,62$ und Dm mit FEV1 bei $r = 0,52$. Vc mit FVC korrelierten bei $r = 0,54$ und Vc mit FEV1 bei $r = 0,46$.

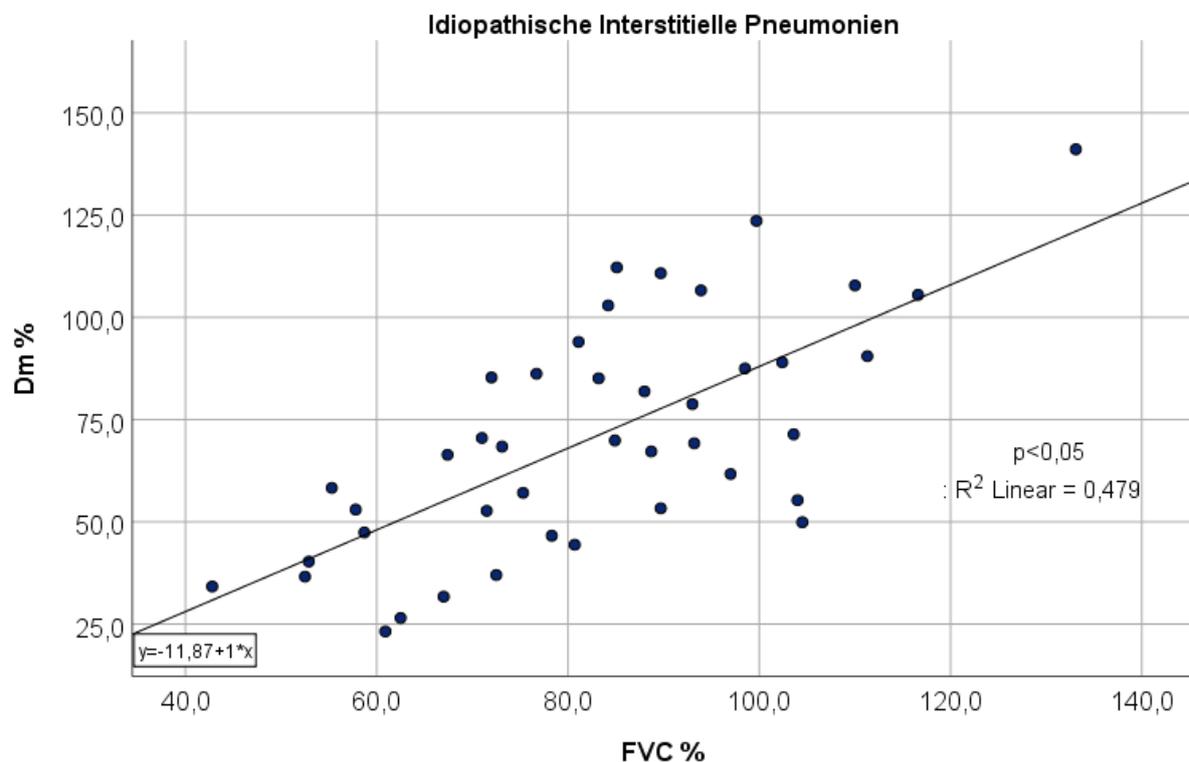


Abbildung 19 Korrelation zwischen Dm und FVC in % bei Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien

IIP		N	Dm %	Vc %
FVC %	Korrelation nach Pearson	42	0,69	0,51
	Signifikanz (2-seitig)		0,00	0,00
FEV1 %	Korrelation nach Pearson	42	0,56	0,54
	Signifikanz (2-seitig)		0,00	0,00

Tabelle 20 Korrelation der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter mit den Teilkomponenten der Diffusionskapazität der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie

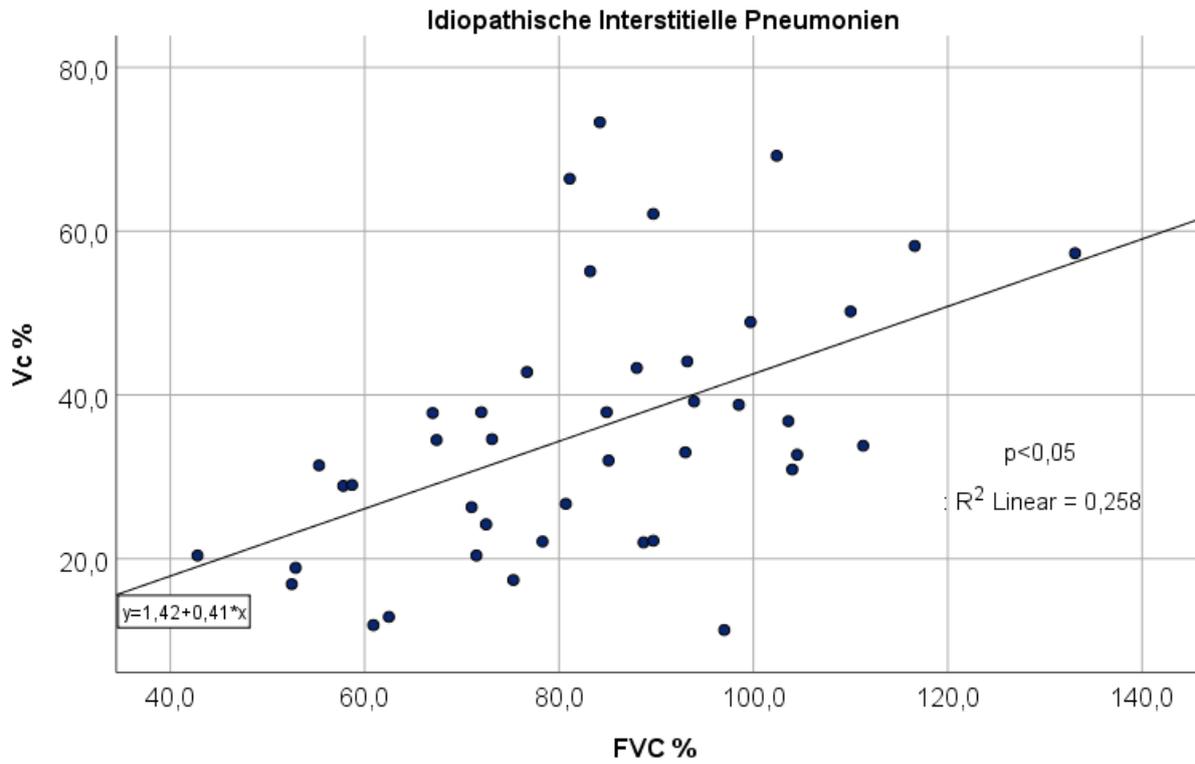


Abbildung 20 Korrelation zwischen Vc und FVC in % bei Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien

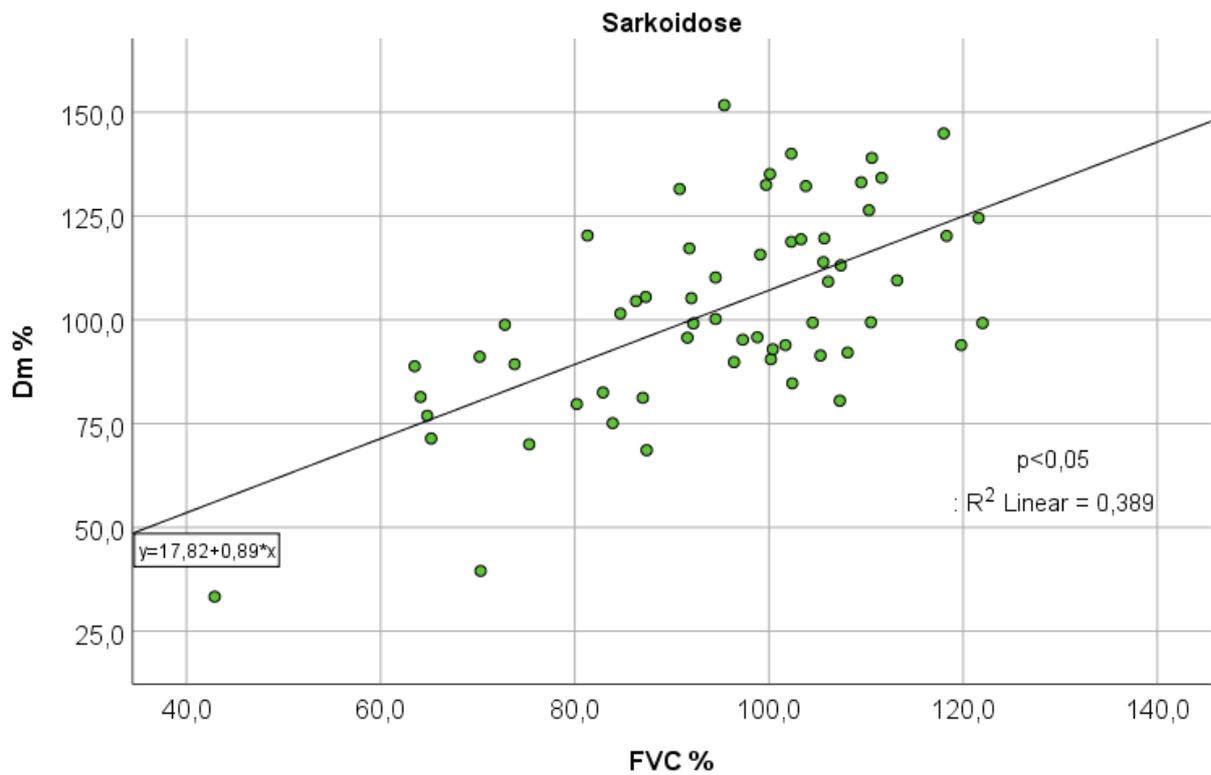


Abbildung 21 Korrelation zwischen Dm und FVC in % bei pulmonaler Sarkoidose

Pulmonale Sarkoidose		N	Dm %	Vc %
FVC %	Korrelation nach Pearson	60	0,62	0,54
	Signifikanz (2-seitig)		0,00	0,00
FEV1 %	Korrelation nach Pearson	60	0,52	0,46
	Signifikanz (2-seitig)		0,00	0,00

Tabelle 21 Korrelation der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter mit den Teilkomponenten der Diffusionskapazität der pulmonalen Sarkoidose

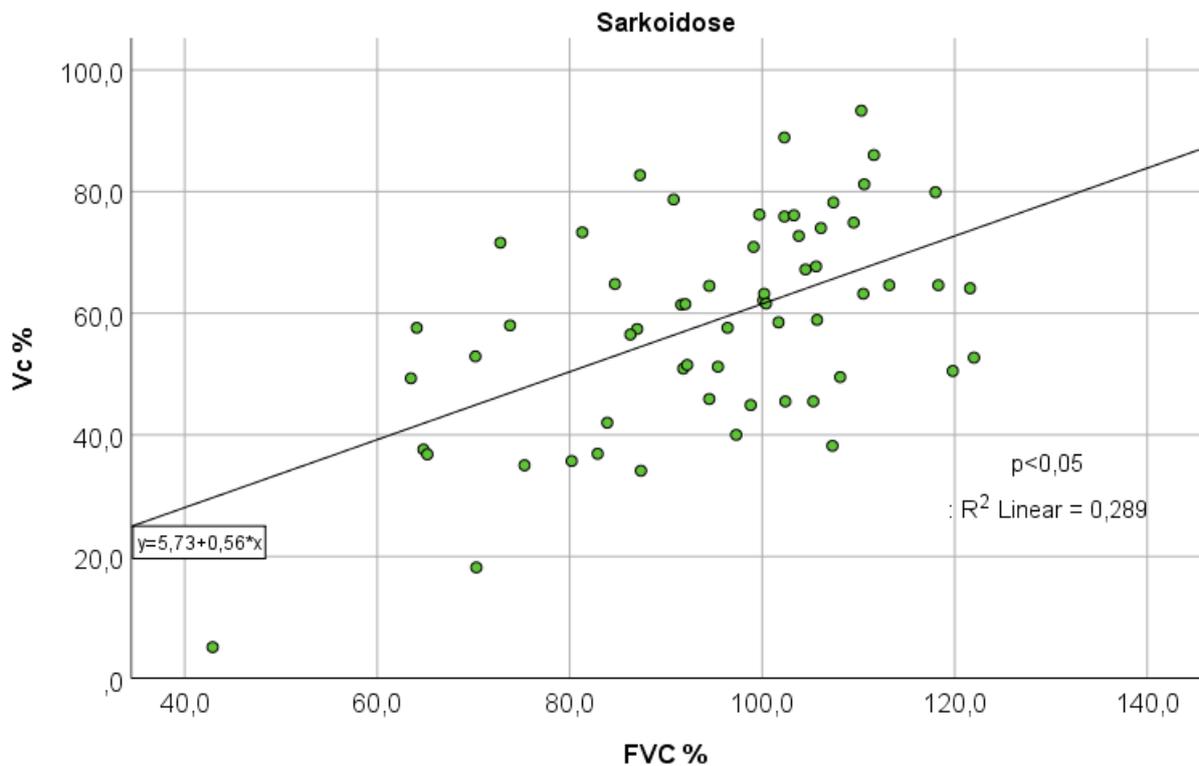


Abbildung 22 Korrelation zwischen Vc und FVC in % bei Pulmonaler Sarkoidose

Bei den verschiedenen nosologischen Entitäten der IIP fiel auf, dass sich bei der UIP die Korrelationsstärken zwischen Dm mit FVC und Dm mit FEV1 unterschieden. Die Korrelation zwischen Dm und FVC ist sehr stark positiv ($r = 0,78$ bei $p < 0,05$), während die Korrelation zwischen Dm und FEV1 nicht eindeutig signifikant war. Bei der NSIP zeigte sich keine signifikante Korrelation, jedoch ein statistischer Trend ($p = 0,06$)

zwischen Dm und FVC, zwischen Dm und FEV1 aber eine sehr starke Korrelation ($r=0,66$, $p<0,05$). In den zusammengefassten anderen nosologischen Entitäten der IIP ließen sich keine Korrelationen zwischen Dm und FVC oder FEV1 nachweisen. Bei der UIP war die Korrelation zwischen Vc und FVC ($r = 0,81$) sehr stark. Die Korrelation zwischen Vc und FEV1 waren nicht signifikant. Bei dem Typ der NSIP war die Signifikanz der Korrelation zwischen Vc und FVC nicht eindeutig gegeben. Vc und FEV1 korrelierten jedoch sehr stark miteinander ($r = 0,62$). Auch in der Gruppe der verschiedenen anderen nosologischen Entitäten der IIP war die Signifikanz der Korrelation zwischen Vc und FVC oder FEV1 nicht mehr eindeutig gegeben.

Nosologische Entitäten IIP			Dm %	Vc %	
Typ UIP	11	FVC %	Korrelationskoeffizient	0,78	0,81
			Sig. (2-seitig)	0,02	0,01
	FEV1 %	Korrelationskoeffizient	0,36	0,64	
		Sig. (2-seitig)	0,85	0,1	
Typ NSIP	18	FVC %	Korrelationskoeffizient	0,54	0,29
			Sig. (2-seitig)	0,06	0,71
	FEV1 %	Korrelationskoeffizient	0,66	0,62	
		Sig. (2-seitig)	0,01	0,021	
Andere	13	FVC %	Korrelationskoeffizient	0,61	0,37
			Sig. (2-seitig)	0,08	0,63
	FEV1 %	Korrelationskoeffizient	0,58	0,52	
		Sig. (2-seitig)	0,11	0,21	

Tabelle 22 Korrelation der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter mit den Teilkomponenten der Diffusionskapazität der nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie

Bei den verschiedenen Typen der Sarkoidose fiel auf, dass vor allem in Sarkoidose Typ I und Typ II Dm und FVC sehr stark (Typ I, $r = 0,65$) und stark (Typ II, $r = 0,53$) positiv korrelieren ($p\leq 0,05$). Dm und FEV1 korrelierten nur in Sarkoidose Typ II signifikant miteinander ($r = 0,5$). Vc korrelierte bei Sarkoidose Typ I weder mit FVC noch mit FEV1 signifikant. In der Sarkoidose Typ II korrelierte Vc sowohl mit FVC stark positiv ($r = 0,47$), als auch mit FEV1 ($r = 0,44$).

Bei der Sarkoidose Typ III und Typ IV ergaben sich keine Signifikanz sowohl zwischen den Korrelationen von Dm mit FVC oder FEV1, als auch zwischen Vc und FVC oder FEV1.

Typen Sarkoidose				Dm %	Vc %
Typ I	18	FVC %	Korrelationskoeffizient	0,65	0,55
			Sig. (2-seitig)	0,01	0,07
	FEV1 %	Korrelationskoeffizient	0,32	0,23	
		Sig. (2-seitig)	0,8	1	
Typ II	34	FVC %	Korrelationskoeffizient	0,53	0,47
			Sig. (2-seitig)	0,00	0,02
	FEV1 %	Korrelationskoeffizient	0,50	0,44	
		Sig. (2-seitig)	0,01	0,04	
Typ III	4	FVC %	Korrelationskoeffizient	0,20	0,20
			Sig. (2-seitig)	1	1
	FEV1 %	Korrelationskoeffizient	0,00	0,00	
		Sig. (2-seitig)	1,00	1,00	
Typ IV	4	FVC %	Korrelationskoeffizient	0,40	0,80
			Sig. (2-seitig)	1	0,8
	FEV1 %	Korrelationskoeffizient	0,40	0,80	
		Sig. (2-seitig)	1	0,8	

Tabelle 23 Korrelation der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter mit den Teilkomponenten der Diffusionskapazität der Typen der pulmonalen Sarkoidose

3.4. Grad der Einschränkung

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Dm / Vc %	104	0,84	6,53	1,95	0,64

Tabelle 24 Verhältnis der Membrankomponente zu dem pulmonalen kapillären Blutvolumen der gesamten Lungenparenchymerkrankungen. Grad der Einschränkung prozentual.

Um festzustellen welcher Parameter der Diffusion stärker eingeschränkt war, wurden Dm und Vc zueinander prozentual in ein Verhältnis gesetzt (Dm/Vc). Somit gilt: wenn Dm/Vc < 1 ist die Dm stärker eingeschränkt als Vc. Ist Dm/Vc > 1 ist Vc stärker eingeschränkt als Dm.

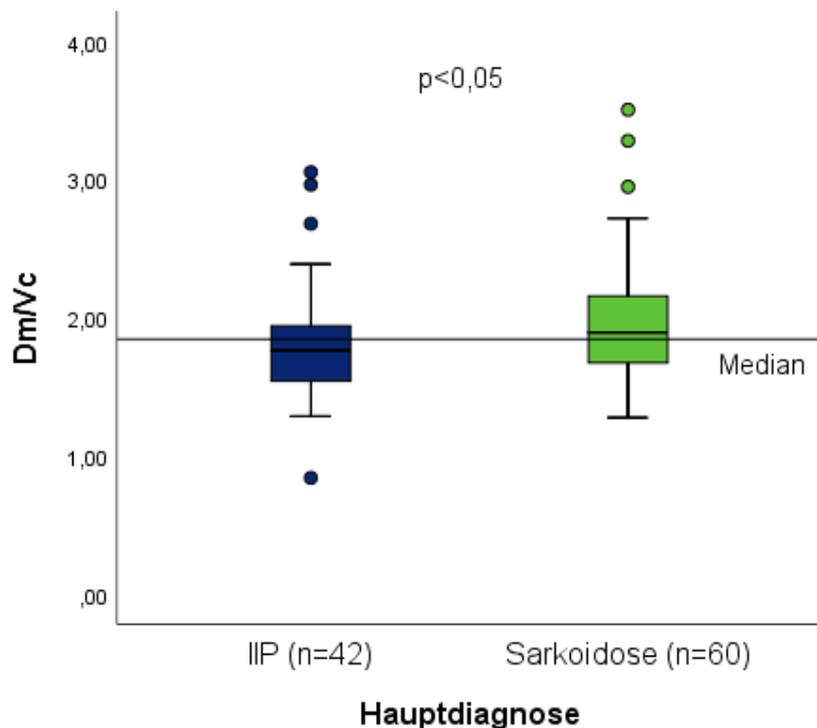


Abbildung 23 Vergleich des Grads der Einschränkung der Membrankomponente im Verhältnis zum pulmonalen kapillären Blutvolumen unter den Hauptdiagnosen Idiopathische Interstitielle Pneumonie und pulmonale Sarkoidose

Für die Gesamtheit der chronischen Lungenparenchymerkrankungen ist festzustellen, dass Vc prozentual stärker eingeschränkt war als Dm, mit einem generellen Mittelwert Dm/Vc von 1,95 ($p < 0,05$).

Betrachtet in den Hauptgruppen, IIP und pulmonaler Sarkoidose, war Vc im Verhältnis zu Dm in der Gruppe der Sarkoidose-Patienten stärker eingeschränkt als in der Gruppe der Patienten mit IIP ($p < 0,05$) (Tabelle 25).

Hauptdiagnose	Dm/Vc	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
IIP		42	0,84	3,05	1,81	0,43
Sarkoidose		60	1,28	6,53	2,04	0,74

Tabelle 25 Verhältnis der Membrankomponente zu dem pulmonalen kapillären Blutvolumen der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien und der pulmonalen Sarkoidose

Zwischen den einzelnen nosologischen Entitäten der IIP gab es keine signifikanten Unterschiede im Grad der Einschränkung (Tabelle 26).

Entitäten	Dm/Vc	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Typ UIP		11	1,35	3,05	1,85	0,54
Typ NSIP		18	,84	2,39	1,75	0,41
Andere		13	1,45	2,96	1,86	0,38

Tabelle 26 Verhältnis der Membrankomponente zu dem pulmonalen kapillären Blutvolumen der nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien

Zwischen den verschiedenen Typen der Sarkoidose gab es nur zwischen Sarkoidose Typ I und Typ III signifikante Unterschiede. Vc war in Sarkoidose Typ III vergleichsweise stärker eingeschränkt als in Typ I ($p < 0.05$).

Typen	Dm/Vc	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Typ I		18	1,28	2,40	1,81	0,34
Typ II		34	1,42	6,53	2,15	0,91
Typ III		4	1,78	2,95	2,29	0,49
Typ IV		4	1,71	2,17	1,94	0,21

Tabelle 27 Verhältnis der Membrankomponente zu dem pulmonalen kapillären Blutvolumen der Typen der pulmonalen Sarkoidose

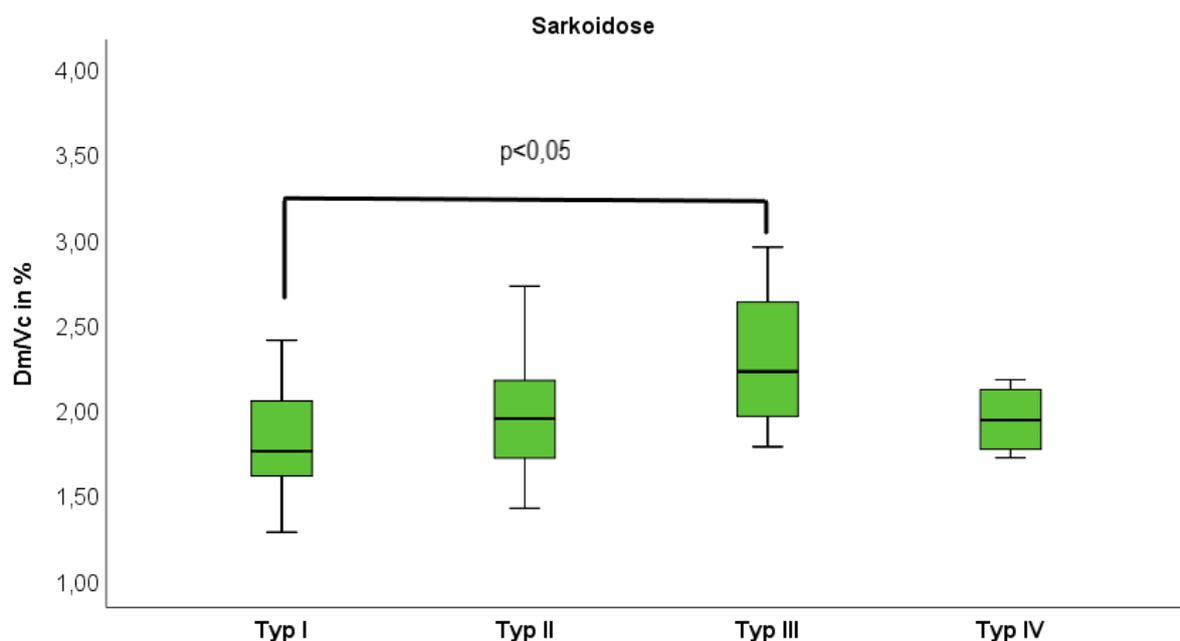


Abbildung 24 Verhältnis der Membrankomponente Dm zum pulmonalen kapillären Blutvolumen Vc in % bei den Sarkoidose Typen

Dm/Vc	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
Typ I	-	ns	p < 0,05	ns
Typ II	ns	-	ns	ns
Typ III	p < 0,05	ns	-	ns
Typ IV	ns	ns	ns	-

Tabelle 28 Tabelle der Signifikanz der Einschränkungen der Typen der pulmonalen Sarkoidose

4. Diskussion

Die Lungenfunktionstestung ist durch ihren relativ geringen Aufwand, ihre einfache Durchführung und ihr hohes Maß an Genauigkeit und Sensitivität gekennzeichnet. Sie bietet die Möglichkeit einer verbesserten, wesentlich weniger invasiven und nicht strahlenbelastenden Diagnostik.

Die Bestimmung der Membrandiffusion D_m und des pulmonalen kapillären Blutvolumens V_c durch die Untersuchung mit dem Gasgemisch aus NO ist aktuell noch nicht Bestandteil der herkömmlichen Lungenfunktionstestung, sondern Gegenstand verschiedener Studien, wie beispielsweise „Lung diffusing capacity for nitric oxide as a marker of fibrotic changes in idiopathic interstitial pneumonias“ von Barisione et al [54].

Bei interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen kommt es zu einem Umbau von funktionalem zu fibrotischem Lungengewebe. Die interstitielle Fibrose ist eine pathologische Veränderung u.a. der alveolokapillären Membran, führt zu einer Verlangsamung der Diffusion und somit zu einer Verminderung der Diffusionskapazität DLCO und DLNO (s. Abbildung 13). Diese funktionellen Auswirkungen konnten auch in vorliegenden Untersuchungen erhoben werden und bestätigen die Ergebnisse verschiedener klinischer Studien mit Spirometrie, Bodyplethysmographie und Bestimmung der Diffusionskapazität, wie beispielsweise in der Studie von Phansalkar et al [61], Barisione et al [54] und von Wémeau-Stervinou et al [62]. In beiden Hauptgruppen der untersuchten Patienten waren die DLCO und DLNO im Vergleich zu den Referenzwerten signifikant vermindert. Auch die Teilkomponenten der Diffusionskapazität (D_m und V_c) waren für die gesamten Lungenparenchymerkrankungen deutlich reduziert. Somit konnte die Nullhypothese angenommen werden, dass Lungenparenchymerkrankungen zu Veränderungen der Diffusionskapazität führen.

Trotz Parallelen zwischen den Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien und der fortgeschrittenen pulmonalen Sarkoidose ist es diagnostisch und prognostisch wichtig zwischen den Krankheiten zu unterscheiden. Auch in der Gruppe der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien ließen sich deutliche Unterschiede zwischen den nosologischen Entitäten nachweisen.

Auffällig war hierbei, dass die Lungenfunktion im Mittel in der Gruppe der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien stärker beeinträchtigt war als in der Gruppe der pulmonalen Sarkoidose. Es zeigte sich bei den Patienten in der Gruppe der pulmonalen Sarkoidose eine Verminderung des kapillären Blutvolumens auch bei normwertigen Parametern der Spirometrie und Bodyplethysmographie wie FVC, FEV1 und TLC und gleichzeitig normwertiger Membrandiffusion D_m . Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass bereits vor der klinischen Symptomatik der Patienten Veränderungen des pulmonalen Kapillarnetzes nachweisbar sind.

Bereits in einigen Studien, wie beispielsweise von Takemura et al [15] oder Saumon et al [63] zur pulmonale Sarkoidose, sowie von Wémeau-Stervinou [62] zur IIP, wurde die Vermutung geäußert, dass in der Entstehung von Lungenparenchymerkrankungen die kapilläre Komponente eine größere Rolle spielt als bisher angenommen. Dementsprechend müssten idiopathische Lungenparenchymerkrankungen mit einem verminderten kapillären Blutvolumen V_c verbunden sein, da es häufig zu einer Rarefizierung der pulmonalen Gefäße kommt. In der Studie „Loss of alveolar membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in pulmonary arterial hypertension“ von Farha et al. wurden pathologische Veränderungen der Lungengefäße als wesentliche Ursache des pulmonalen Hypertonus beschrieben [47], der eine schwere Komplikation der Lungenfibrosen darstellt. Mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnte diese Hypothese bestätigt werden. In beiden Hauptgruppen trat eine Verminderung von D_m und V_c auf, wobei die Veränderungen bei den IIP stärker ausgeprägt waren im Vergleich zur Sarkoidose (Abbildung 23). Ob eine Verminderung von V_c hinweisend auf den weiteren Verlauf ist – also die Progression in eine Lungenfibrose – kann in den Untersuchungen nicht beantwortet werden.

Bei Patienten mit interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen treten häufig Komorbiditäten auf, die Auswirkungen auf die Prognose haben können. Auffällig ist hierbei der hohe Anteil an kardiovaskulären Erkrankungen. [64]

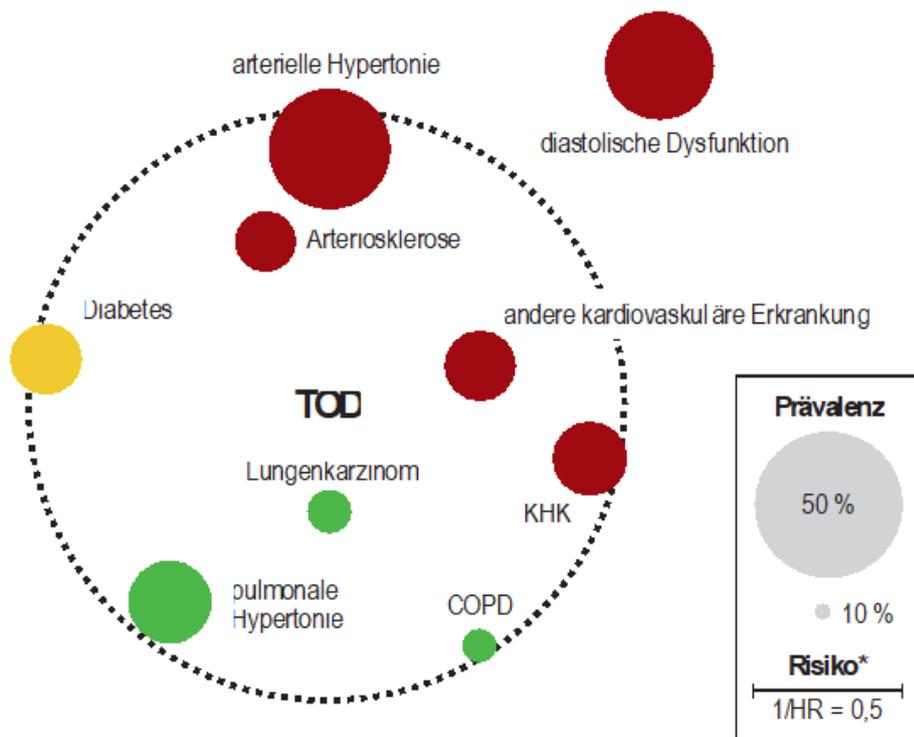


Abbildung 25 Prävalenz und Assoziation der häufigsten Komorbiditäten bei idiopathischer Lungenerkrankung [64]

Die vorliegende Studie befasste sich mit der Hypothese ob eine Verminderung der Diffusionskapazität maßgeblich durch die Membrankomponente beeinflusst wird. Die Diffusionskapazität war im Durchschnitt bei den Patienten mit IIP mittelgradig eingeschränkt, während die Patienten mit pulmonaler Sarkoidose nur leichte Veränderungen der DLCO zeigten. Auch die Teilkomponenten der Diffusionskapazität, D_m und V_c , waren vermindert. In den Untersuchungen zeigte sich, dass die V_c im Verhältnis zur D_m in beiden Gruppen prozentual stärker beeinträchtigt war. Bemerkenswerterweise trat in der Gruppe der pulmonalen Sarkoidosen beim Verhältnis D_m zu V_c bei der V_c prozentual eine signifikant stärkere Abnahme auf als in der Gruppe der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien. Dies lässt darauf schließen, dass die pulmonale Sarkoidose stärker durch Veränderungen des pulmonalen Kapillarbettes beeinflusst ist als die Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien. Es zeigte sich auch hier eine signifikante Beteiligung und Einschränkung der Kapillarkomponente. Dementsprechend konnte die Nullhypothese vorliegender Studie, dass eine Verminderung der Diffusionskapazität maßgeblich durch die Membrankomponente beeinflusst wird nicht bestätigt werden.

Die gemessene Einschränkung des kapillären Blutvolumens bestätigt die Ergebnisse histopathologischer Studien zu der Sarkoidose, wie von Rossi et al [8] und Ramachandraiah et al [9]. Die granulomatöse Vaskulitis ist vermutlich ursächlich für das reduzierte kapilläre Blutvolumen. Für die Sarkoidose ist ein perilymphatisches Verteilungsmuster sehr typisch. [9] Die bronchovaskulären Strukturen ziehen sich entlang der interstitiellen Lymphbahnen. [8] In 69-100% der Patienten wurde eine vaskuläre Beteiligung pathologisch nachgewiesen. [8, 14, 15] In den pulmonalen Gefäßen findet sich eine granulomatöse Entzündung in den Schichten der Gefäßwand, die vorwiegend die Adventitia und Media betrifft. [14] In höheren Stadien der Sarkoidose sind sowohl aktive als auch ausgeheilte Läsionen in den Gefäßen nachzuweisen. [15, 16] Somit findet sich auch hier ein pathologischer Gewebeumbau.

Eine Hypoxämie durch verdickte alveolokapilläre Membranen kann zu pulmonaler Vasokonstriktion führen. Eine Abnahme des Vc hat die Beeinträchtigung der Fläche zur Folge, die am Gasaustausch beteiligt ist und somit eine Verminderung von Dm. [62]

Bei den Sarkoidose Typ I bis Typ IV verschlechtern sich die Werte der Diffusionskapazität der Patienten mit einer pulmonalen Sarkoidose graduell (Abbildung 16). Während Patienten mit Sarkoidose Typ I mit mittleren Werten bei 80% des Sollwertes der DLCO nicht eingeschränkt war, sanken die Werte bei Patienten mit Sarkoidose Typ IV auf im Mittel 63% des Sollwertes ab, was einer leichtgradig eingeschränkten DLCO entspricht. Werden im Vergleich dazu die DLNO-Werte betrachtet gelten die Patienten mit Sarkoidose Typ IV bei im Mittel 57% des Sollwertes schon als mittelgradig in der Diffusionskapazität eingeschränkt.

Während die Membrankomponente Dm in allen Typen der Sarkoidose im Mittel normwertig war, zeigte sich eine deutliche Reduktion des kapillären Blutvolumens Vc. Bereits bei den Patienten mit Sarkoidose Typ I war Vc leicht eingeschränkt. Die Patienten mit Sarkoidose Typ II und III zeigen mittelgradige Einschränkungen des Vc. Die Patienten mit Sarkoidose Typ IV tendieren bereits zu schweren Einschränkungen des Vc.

Somit zeigen unsere Ergebnisse eine Schweregrad-abhängige Verschlechterung der kapillären Komponente der Diffusionskapazität, während die Membrankomponente durch alle Schweregrade hindurch normwertig blieb. Dies ist ein weiterer starker Hinweis darauf, dass die Einschränkung der Diffusionskapazität und somit auch der Lungenfunktion maßgeblich durch die Veränderungen des Kapillarbettes verursacht

wurden. Eine Verminderung des pulmonalen kapillären Blutvolumens scheint somit ein früher Indikator für eine Diffusionsstörung zu sein. Zudem bieten die Ergebnisse einen möglichen Erklärungsansatz für die pulmonale Hypertension als häufige Komplikation der schweren chronischen pulmonalen Sarkoidose.

In den bisherigen histomorphologischen Modellen der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien wird die kapilläre Komponente sehr wenig beleuchtet. Eine neuere Studie von Ebina et al [20] wies zwar eine Zunahme der alveolären Kapillaren bei Patienten mit UIP-IPF nach, aber gleichzeitig eine Reduktion der alveolären Kapillaren an den fibrotischen Läsionen. Sind weniger Kapillaren vorhanden, können auch anti-fibrosierende Stoffe die Lunge nicht mehr adäquat erreichen. [20] Die Beeinträchtigung der Diffusion führt zu einer Einschränkung der gesamten Lungenfunktion, jedoch ohne eine Beeinträchtigung des Lungenvolumens mit sich zu bringen.

In den unterschiedlichen nosologischen Entitäten zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse. Während Patienten mit einem UIP-Muster ähnlich stark in der Diffusionskapazität eingeschränkt waren wie bei einem NSIP-Muster, konnte bei anderen nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien bessere Werte der Diffusionskapazität ermittelt werden (Abbildung 14). Patienten mit einem UIP-Muster und einem NSIP-Muster zeigten schwere Einschränkungen der Diffusionskapazität. Patienten mit anderen nosologischen Entitäten hingegen nur eine mittelgradige Einschränkung der Diffusionskapazität. Die einzelnen Komponenten der Diffusionskapazität spiegeln dies nur teilweise wider. Die V_c ist in allen nosologischen Entitäten der IIP schwer eingeschränkt.

Die Untersuchungen bestätigen nur teilweise die gängigen histomorphologischen Modelle der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien. Die Einschränkungen der Diffusionskapazität und der Lungenfunktion wurden primär durch die alten und neuen fibrotischen Läsionen und somit der Umbau in afunktionales Granulationsgewebe im Lungenparenchym erklärt. [18] Somit müsste die Membrankomponente der entscheidende Faktor sein. Die Ergebnisse vorliegender Studie zeigen jedoch, dass die kapilläre Komponente weitaus stärker betroffen ist. Dies weist darauf hin, dass auch bei den Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien das Kapillarbett eine größere Rolle spielt. Wie sich die Diffusionskapazität und ihre Teilkomponenten während des Krankheitsverlaufes verhalten kann in unseren Untersuchungen nicht nachvollzogen

werden, da diese Momentaufnahmen analysieren. Somit müssen wichtige Fragen in weiteren Studien untersucht werden. Diese betreffen mögliche Unterschiede des kapillären Blutvolumens im Anfangsstadium der verschiedenen nosologischen Entitäten und im weiteren Verlauf oder die Einschränkung der kapillären Komponente aus den Schädigungen der Lunge resultiert? Weitere Studienansätze wären ob pathologische Veränderungen des pulmonalen Kapillarnetzes zu fokalen Lungenparenchymläsionen führen und welche Mediatoren aus dem Gefäßsystem eine Fibrosierung initiieren.

Ein weiterer Bestandteil vorliegender Untersuchungen waren die Korrelationen zwischen der Lungenfunktion, der Diffusionskapazität und deren Teilkomponenten. Die Diffusionskapazität DLCO und DLNO korrelierten stark mit der Lungenfunktion mit den Referenzparametern der FVC und der FEV₁. Diese Ergebnisse galten auch für die beiden Hauptgruppen, Idiopathische Interstitielle Pneumonien und pulmonale Sarkoidose. Hier zeichnet sich bereits ab, dass die Korrelationen für die IIP stärker positiv waren, als für die pulmonale Sarkoidose. Schon in den Diffusionsanalysen war die Diffusionskapazität der Patienten mit pulmonaler Sarkoidose vermindert, die Lungenfunktion jedoch durchgehend normwertig. In den Typen der Sarkoidose ließ sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen Diffusionskapazität und Lungenfunktion nachweisen. Dies könnte allerdings auch mit den niedrigen Fallzahlen zusammenhängen. Um eine definitive Abhängigkeit nachzuweisen oder auszuschließen müsste ein größeres Patientenkollektiv, vor allem mit mehr Patienten mit Sarkoidose Typ III und Sarkoidose Typ IV, untersucht und analysiert werden. Da in der größeren Gruppe der pulmonalen Sarkoidosen eine signifikante Korrelation nachgewiesen wurde, liegt nahe, dass dies zumindest für einzelne Typen der pulmonalen Sarkoidose ebenfalls zutrifft. Insgesamt lässt sich also sagen, dass die Diffusionskapazität deutlich positiv abhängig von der Lungenfunktion ist. Somit besteht bei einer pathologisch verminderten Diffusionskapazität ebenfalls eine ventilatorische Limitierung bei den Patienten mit Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien – für alle nosologischen Entitäten. Die Ergebnisse werden durch eine Studie von Wémeau-Stervinou et al gestützt. In dieser zeigen die Ergebnisse, dass Dm und Vc in Zusammenhang mit funktionalen Indikatoren für die Schwere der Erkrankung stehen. [62]

Da die Diffusionskapazität abhängig von der Lungenfunktion war, lag nahe, dass auch der Zusammenhang zwischen den beiden Teilkomponenten der Diffusionskapazität (Dm und Vc) und FVC, sowie FEV₁ jeweils als stark positiv erachtet werden konnte. Zeigten sich

FVC und FEV1 vermindert, so nahmen auch Dm und Vc jeweils signifikant ab. Dies zeigte sich eindeutig sowohl in der Gesamtheit der Lungenparenchymerkrankungen, als auch in den beiden Hauptgruppen IIP und pulmonale Sarkoidose.

Die Ergebnisse der verschiedenen Typen der Sarkoidose und der verschiedenen nosologischen Entitäten waren sehr heterogen. Dies kann allerdings mit den kleinen Fallzahlen zusammenhängen und somit nicht repräsentativ sein.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse deutlich, dass Veränderungen der Diffusionskapazität und ihrer Teilkomponenten sowohl bei den Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien als auch bei der pulmonalen Sarkoidose in starken Zusammenhang mit der Lungenfunktion der Patienten stehen.

Des Weiteren bestanden Unterschiede in der Abbildung der Lungenfunktion durch den Gebrauch von DLNO und DLCO. Die Messungen der DLNO ergaben im Schnitt eine stärkere Einschränkung, als DLCO (Tabelle 13). Ist DLNO nun sensitiver als DLCO? In klinischen Studien, wie beispielsweise von Phansalkar et al [61] und Zavorsky et al [51], zeigten sich Vorteile von DLNO im Vergleich zu DLCO. Unter anderem wird dort beschrieben, dass DLNO die Krankheitsausmaße genauer abbildet. Eine pathologische Verminderung der DLNO in kardiopulmonalen Erkrankungen war in etwa 79% der Patienten zu beobachten, eine reduzierte DLCO nur in 69%. [51] Dies wurde in der Studie von Barisione et al [54] bezüglich UIP-IPF und NSIP bestätigt. Besonders in der Schweregradeinteilung der idiopathischen Lungenparenchymerkrankungen spielte die DLCO bisher eine wichtige Rolle. Bildet die DLNO nun die Diffusionskapazität sensitiver ab, so könnte das auch relevant für die Schweregradeinteilung der vorliegenden Lungenparenchymerkrankung sein und gegebenenfalls Einfluss auf die Therapie oder den Therapiebeginn haben. DLCO und DLNO sind zwar von den gleichen Parametern abhängig, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Es gibt daher die Empfehlung das Testgas CO durch NO zur Messung der Diffusionskapazität zu ersetzen. [51]

In den statistischen Tests vorliegender Studie wird deutlich, dass sich die Veränderungen der Diffusionskapazität und deren Abhängigkeit hinsichtlich der Lungenfunktion gerade in den Hauptgruppen, Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien und pulmonale Sarkoidose, signifikant nachweisen lassen. Jedoch sind in den kleineren Gruppen mit verschiedenen nosologischen Entitäten diese Veränderungen teilweise nicht mehr signifikant weiterzuverfolgen. Dies könnte aufgrund der niedrigen Fallzahlen entstanden

sein. Vor allem die Patienten mit Sarkoidose Typ III und Sarkoidose Typ IV sind nicht repräsentativ in den Untersuchungen abgebildet. Durch die langen Atemhaltezeiten und die zusätzliche körperliche Belastung brechen Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung die Lungenfunktionstestung häufiger ab oder die Testungen sind durch unzureichende Atemmanöver nicht ausreichend auswertbar. Um ein genaueres Bild – vor allem auch für die unterschiedlichen nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien – zu erreichen und weitere Unterschiede in der Diffusionskapazität nachvollziehen zu können, ist eine Analyse mit einem deutlich größeren Patienten-Kollektiv notwendig. Zudem bilden die Untersuchungen jeweils nur einen Moment im Verlauf der Erkrankungen ab. Gerade bei den verschiedenen nosologischen Entitäten wären die Veränderungen im Krankheitsverlauf interessant. Dies konnte durch die verschiedenen Typen der Sarkoidose im kleinen Rahmen etwas besser beleuchtet werden. Nichtsdestotrotz wäre eine Studie mit mehrfacher Datenerhebung über einen längeren Zeitraum bei den gleichen Patienten sinnvoll um die Entwicklungen genauer darstellen zu können.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden bei 102 Patienten mit interstitieller Lungenparenchymerkrankung Lungenfunktionstestungen durchgeführt. Davon waren 42 Patienten an einer Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie erkrankt, 11 Patienten mit einem UIP-Muster, 18 Patienten mit einem NSIP-Muster und 13 Patienten mit einem anderen histologischen Muster wie RB-ILD, DIP oder COP. 60 Patienten waren an einer pulmonalen Sarkoidose erkrankt. 18 Patienten gehörten zum Zeitpunkt der Messung Typ 1 an, 34 Patienten Typ 2, 4 Patienten Typ 3 und 4 Patienten Typ 4.

Die Ergebnisse zeigten in allen Lungenparenchymerkrankungen eine Verminderung der Diffusionskapazität und insbesondere des pulmonalen kapillären Blutvolumens. Quantitativ war dies in der Gruppe der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien stärker, ausgeprägt als in der Gruppe der pulmonalen Sarkoidosen. Im Verhältnis zur Membrankomponente der Diffusionskapazität (D_m) zeigte sich das kapilläre Blutvolumen (V_c) jedoch in der Gruppe der pulmonalen Sarkoidosen stärker beeinträchtigt. Die Membrankomponente war hier normwertig. Bereits in den Patienten mit Sarkoidose Typ I und Typ II konnte eine signifikante Reduktion des V_c beobachtet werden, was bei Patienten mit Sarkoidose III und IV progredient auftrat. Während die spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter normwertig waren, zeigte sich bereits eine deutliche Verminderung der Diffusionskapazität und eine volumenunabhängige Lungenfunktionsstörung. Somit ist das pulmonale kapilläre Blutvolumen ein früher Indikator für eine Diffusionsstörung. Die Untersuchungen bestätigen die bestehenden histomorphologischen Modelle der pulmonalen Sarkoidose und in mehreren Studien wurde eine Beteiligung des Kapillarbettes beschrieben. Die bisherigen histomorphologischen Modelle der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien haben die Rolle der kapillären Komponente nur marginal miteinbezogen. Vorliegende Untersuchungen ergeben eine klare Beeinträchtigung des kapillären Blutvolumen in allen Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien unabhängig von der nosologischen Entität. Auch im Verhältnis zur Membrankomponente zeigte sich das pulmonale kapilläre Blutvolumen prozentual stärker eingeschränkt. Aufgrund dieser Ergebnisse wären weitere Untersuchungen des pulmonalen Kapillarbettes in Patienten mit Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien sinnvoll.

Des Weiteren zeigte vorliegende Studie eine Differenz zwischen den Werten der DLCO und der DLNO. In einer Zusammenschau mit anderen Studien kann auch hier bestätigt werden, dass eine Verminderung der Diffusionskapazität sensitiver anhand der DLNO zu erfassen ist. Dies könnte relevant für die Schweregradeinteilung von Lungenparenchymerkrankungen sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Müller-Quernheim, J., *Interstitielle Lungenerkrankungen - Standards in Klinik, Diagnostik und Therapie*. 1. Auflage ed. 2003: Georg Thieme Verlag.
2. American Thoracic, S. and S. European Respiratory, *American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(2): p. 277-304.
3. Patterson, K.C. and M.E. Streck, *Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes*. Ann Am Thorac Soc, 2013. **10**(4): p. 362-70.
4. Muller-Quernheim, J., A. Prasse, and G. Zissel, *Pathogenesis of sarcoidosis*. Presse Med, 2012. **41**(6 Pt 2): p. e275-87.
5. Spagnolo, P., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis: an update*. Ann Med, 2015. **47**(1): p. 15-27.
6. Sverzellati, N., et al., *American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002*. Radiographics, 2015. **35**(7): p. 1849-71.
7. Demedts, M., et al., *Interstitial lung diseases: an epidemiological overview*. Eur Respir J Suppl, 2001. **32**: p. 2s-16s.
8. Rossi, G., A. Cavazza, and T.V. Colby, *Pathology of Sarcoidosis*. Clin Rev Allergy Immunol, 2015. **49**(1): p. 36-44.
9. Ramachandraiah, V., W. Aronow, and D. Chandy, *Pulmonary sarcoidosis: an update*. Postgrad Med, 2017. **129**(1): p. 149-158.
10. Myers, J.L. and H.D. Tazelaar, *Challenges in pulmonary fibrosis: 6--Problematic granulomatous lung disease*. Thorax, 2008. **63**(1): p. 78-84.
11. Mitchell, D.N., et al., *Sarcoidosis: histopathological definition and clinical diagnosis*. J Clin Pathol, 1977. **30**(5): p. 395-408.
12. Reid, J.D. and M.E. Andersen, *Calcium oxalate in sarcoid granulomas. With particular reference to the small ovoid body and a note on the finding of dolomite*. Am J Clin Pathol, 1988. **90**(5): p. 545-58.
13. Soler, P. and F. Basset, *Morphology and distribution of the cells of a sarcoid granuloma: ultrastructural study of serial sections*. Ann N Y Acad Sci, 1976. **278**: p. 147-60.
14. Nunes, H., et al., *Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis*. Thorax, 2006. **61**(1): p. 68-74.
15. Takemura, T., et al., *Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases*. Hum Pathol, 1992. **23**(11): p. 1216-23.
16. Ma, Y., A. Gal, and M. Koss, *Reprint of: The pathology of pulmonary sarcoidosis: update*. Semin Diagn Pathol, 2018. **35**(5): p. 324-333.
17. Prasse, A., *The Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(33-34): p. 565-74.
18. Batra, K., et al., *Pathology and radiology correlation of idiopathic interstitial pneumonias*. Hum Pathol, 2018. **72**: p. 1-17.
19. Katzenstein, A.L., et al., *Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(12): p. 1567-77.
20. Ebina, M., *Pathognomonic remodeling of blood and lymphatic capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis*. Respir Investig, 2017. **55**(1): p. 2-9.

21. Travis, W.D., et al., *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(12): p. 1338-47.
22. Katzenstein, A.L. and R.F. Fiorelli, *Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance*. Am J Surg Pathol, 1994. **18**(2): p. 136-47.
23. Belloli, E.A., et al., *Idiopathic non-specific interstitial pneumonia*. Respirology, 2016. **21**(2): p. 259-68.
24. Cottin, V. and J.F. Cordier, *Cryptogenic organizing pneumonia*. Semin Respir Crit Care Med, 2012. **33**(5): p. 462-75.
25. Bonifazi, M., et al., *Pulmonary Sarcoidosis*. Semin Respir Crit Care Med, 2017. **38**(4): p. 437-449.
26. Judson, M.A., A.D. Boan, and D.T. Lackland, *The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2012. **29**(2): p. 119-27.
27. Baughman, R.P., et al., *Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(10 Pt 1): p. 1885-9.
28. Corte, T.J., et al., *Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review*. Respirology, 2011. **16**(1): p. 69-77.
29. Israel-Biet, D. and D. Valeyre, *Diagnosis of pulmonary sarcoidosis*. Curr Opin Pulm Med, 2013. **19**(5): p. 510-5.
30. Costabel, U. and G.W. Hunninghake, *ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Eur Respir J, 1999. **14**(4): p. 735-7.
31. Dunn, T.L., et al., *Gas exchange at a given degree of volume restriction is different in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Med, 1988. **85**(2): p. 221-4.
32. Keijsers, R.G., et al., *18F-FDG PET as a predictor of pulmonary function in sarcoidosis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2011. **28**(2): p. 123-9.
33. Travis, W.D., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(6): p. 733-48.
34. Martinez, F.J. and K. Flaherty, *Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias*. Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(4): p. 315-21.
35. Chetta, A., E. Marangio, and D. Olivieri, *Pulmonary function testing in interstitial lung diseases*. Respiration, 2004. **71**(3): p. 209-13.
36. Latsi, P.I., et al., *Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(5): p. 531-7.
37. Behr, J., et al., *[German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis]*. Pneumologie, 2020. **74**(5): p. e1-e2.
38. Macintyre, N., et al., *Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung*. Eur Respir J, 2005. **26**(4): p. 720-35.
39. Robert F. Schmidt, F.L., Manfred Heckmann *Physiologie des Menschen*. 31. Auflage ed. 2010: Springer.
40. Huang, Y.C., S.R. O'Brien, and N.R. MacIntyre, *Intrabreath diffusing capacity of the lung in healthy individuals at rest and during exercise*. Chest, 2002. **122**(1): p. 177-85.

41. Kiss, D., et al., *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. **50**(8): p. 902-5.
42. Forster, R.E., *Exchange of gases between alveolar air and pulmonary capillary blood: pulmonary diffusing capacity*. Physiol Rev, 1957. **37**(4): p. 391-452.
43. van der Lee, I., et al., *Diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in patients with diffuse parenchymal lung disease and pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2006. **129**(2): p. 378-83.
44. Borland, C., et al., *Steady-state measurement of NO and CO lung diffusing capacity on moderate exercise in men*. J Appl Physiol (1985), 2001. **90**(2): p. 538-44.
45. Schulz, U., et al., *[Pulmonary capillary blood volume and membrane components of pulmonary diffusion capacity in patients with chronic obstructive bronchitis (COPD)]*. Pneumologie, 2014. **68**(4): p. 266-9.
46. Borland, C., Y. Cox, and T. Higenbottam, *Reduction of pulmonary capillary blood volume in patients with severe unexplained pulmonary hypertension*. Thorax, 1996. **51**(8): p. 855-6.
47. Farha, S., et al., *Loss of alveolar membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in pulmonary arterial hypertension*. Respir Res, 2013. **14**: p. 6.
48. Kuroпка, S., *Funktionelle Untersuchungen zur pulmonalen Diffusion, dem pulmonalen kapillären Blutvolumen und der Rolle des Endothelin-1 bei Patienten mit Leberzirrhose*. 2014.
49. Dressel, H., et al., *Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in relation to morphological changes as assessed by computed tomography in patients with cystic fibrosis*. BMC Pulm Med, 2009. **9**: p. 30.
50. Papra, S., *Bedeutung der Messung des pulmonal-kapillären Blutvolumens für die Charakterisierung des Flüssigkeitshaushalts bei Dialysepatienten*. 2014, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.
51. Zavorsky, G.S. and I. van der Lee, *Can the measurement of pulmonary diffusing capacity for nitric oxide replace the measurement of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide?* Respir Physiol Neurobiol, 2017. **241**: p. 9-16.
52. Gibson, Q.H. and F.J. Roughton, *The kinetics and equilibria of the reactions of nitric oxide with sheep haemoglobin*. J Physiol, 1957. **136**(3): p. 507-24.
53. Hughes, J.M. and I. van der Lee, *The TL,NO/TL,CO ratio in pulmonary function test interpretation*. Eur Respir J, 2013. **41**(2): p. 453-61.
54. Barisione, G., et al., *Lung diffusing capacity for nitric oxide as a marker of fibrotic changes in idiopathic interstitial pneumonias*. J Appl Physiol (1985), 2016. **120**(9): p. 1029-38.
55. Criece, C.P., et al., *[Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]*. Pneumologie, 2015. **69**(3): p. 147-64.
56. Staitieh, B.S. and O.C. Ioachimescu, *Interpretation of pulmonary function tests: beyond the basics*. J Investig Med, 2017. **65**(2): p. 301-310.
57. Criece, C.P., et al., *Body plethysmography--its principles and clinical use*. Respir Med, 2011. **105**(7): p. 959-71.
58. Bösch, D. and C.-P. Criée, *Lungenfunktionsprüfung*. 2007, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
59. Lamberto, C., et al., *Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis: relation to exercise gas exchange*. Chest, 2004. **125**(6): p. 2061-8.

60. Dressel, H., et al., *Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide: dependence on breath-hold time*. Chest, 2008. **133**(5): p. 1149-54.
61. Phansalkar, A.R., et al., *Nitric oxide diffusing capacity and alveolar microvascular recruitment in sarcoidosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(9): p. 1034-40.
62. Wemeau-Stervinou, L., et al., *Lung capillary blood volume and membrane diffusion in idiopathic interstitial pneumonia*. Respir Med, 2012. **106**(4): p. 564-70.
63. Saumon, G., et al., *Membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in pulmonary sarcoidosis*. Ann N Y Acad Sci, 1976. **278**: p. 284-91.
64. Kreuter M, M.-L.U., Jonigk D, Heussel CP. , *Diagnostik und Behandlung der Lungenfibrosen*. . Deutsches Ärzteblatt, 2021: p. 118:152-62.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Klassifikation Diffuse Lungenparenchymerkrankungen. [2] (LZH = Langerhans-Zell-Histiozytose/Langerhans-Zell-Granulomatose, LAM = Lymphangioliomyomatose, DIP = Desquamative interstitielle Pneumonie, RB-ILD = Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Pneumonie, AIP = Akute interstitielle Pneumonie, COP = Kryptogene organisierende Pneumonie, NSIP = Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, LIP = Lymphoide interstitielle Pneumonie).....	9
Abbildung 2 Histologie der pulmonalen Sarkoidose. Nicht verkäsende Granulome mit Epitheloidzellen und Langerhans-Riesenzellen [17].....	13
Abbildung 3 Histopathologisches UIP-Muster. Fibroblastennester Vernarbung und wabiger Umbau. [19].....	15
Abbildung 4 Fibrotische Variante der NSIP. Interstitielle Fibrose mit Verdickung der alveolaren Wände, vereinzelt Entzündungszellen. [6].....	16
Abbildung 5 Fluss-Volumen-Kurve mit Totaler Lungen Kapazität (TLC), Residualvolumen (RV), Vitalkapazität, Funktionellem Residualvolumen (FRC), Tidalvolumen (Vt), Inspiratorische Kapazität (IC), Exspiratorischen Reservevolumen (ERV), expiratorischem Spitzenfluss (PEFR = Peak expiratory flow rate) und Forcierter expiratorischer Vitalkapazität (FVC). [58].....	26
Abbildung 6 Fluss-Volumen-Kurve eines Patienten mit Idiopathischer Interstitieller Pneumonie Typ UIP (eigene Messung)	28
Abbildung 7 Druck-Flusskurve eines Patienten mit Idiopathischer Interstitieller Pneumonie Typ UIP (eigene Messung)	29
Abbildung 8 Diffusionsanalyse in einer Volumen-Zeit-Kurve in Single Breath Methode bei einem Patienten mit Idiopathischer Interstitieller Pneumonie Typ UIP (eigene Messung).....	31
Abbildung 9 Systematik des Patientenkollektivs.....	34
Abbildung 10 Statische und dynamische Lungenfunktionsparameter und maximale expiratorische Flüsse a) Standardabfolge mit Bestimmung der inspiratorischen Vitalkapazität (IVC) mit nachfolgender forcierter Spirometrie b) Ablauf bei eingeschränkter Kooperationsfähigkeit [58].....	37
Abbildung 11 Spirometrische Parameter in % vom Soll in den Hauptgruppen der IIP ...	40
Abbildung 12 Ganzkörperplethysmographische Parameter in % vom Soll der Hauptgruppen der IIP	42
Abbildung 13 Vergleich der Diffusionskapazitäten in den Hauptdiagnosen Idiopathische Interstitielle Pneumonien und pulmonale Sarkoidose	44
Abbildung 14 Vergleich der Membrankomponente Dm und des pulmonalen kapillären Blutvolumens Vc zwischen den Hauptdiagnosen Idiopathische Interstitielle Pneumonien und pulmonaler Sarkoidose.....	45
Abbildung 15 Vergleich der Membrankomponente Dm unter den nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie und den Typen der pulmonalen Sarkoidose.....	47
Abbildung 16 Vergleich des pulmonalen kapillären Blutvolumens Vc unter den nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie und den Typen der pulmonalen Sarkoidose	47
Abbildung 17 Abhängigkeit der Membrankomponente von der Forcierten Vitalkapazität aller Lungenparenchymerkrankungen	50

Abbildung 18 Abhängigkeit des pulmonalen kapillären Blutvolumens von der Forcierten Vitalkapazität aller Lungenparenchymerkrankungen	50
Abbildung 19 Korrelation zwischen Dm und FVC in % bei Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien.....	51
Abbildung 20 Korrelation zwischen Vc und FVC in % bei Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien.....	52
Abbildung 21 Korrelation zwischen Dm und FVC in % bei pulmonaler Sarkoidose	52
Abbildung 22 Korrelation zwischen Vc und FVC in % bei Pulmonaler Sarkoidose	53
Abbildung 23 Vergleich des Grads der Einschränkung der Membrankomponente im Verhältnis zum pulmonalen kapillären Blutvolumen unter den Hauptdiagnosen Idiopathische Interstitielle Pneumonie und pulmonale Sarkoidose	56
Abbildung 24 Verhältnis der Membrankomponente Dm zum pulmonalen kapillären Blutvolumen Vc in % bei den Sarkoidose Typen.....	57
Abbildung 25 Prävalenz und Assoziation der häufigsten Komorbiditäten bei idiopathischer Lungenfibrose [64]	61

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht über radiologische und/oder pathologische-morphologische Muster der Interstitiellen Pneumonien [6]	11
Tabelle 2 Klassifikation der Sarkoidose nach Scadding [1]	19
Tabelle 3 Spirometrische Parameter [57]	27
Tabelle 4 Ganzkörperplethysmographische Parameter	29
Tabelle 5 Schweregradeinteilung (ATS/ERS 2005) [39]	30
Tabelle 6 Parameter der Diffusionsmessung.....	31
Tabelle 7 Patientencharakteristika	34
Tabelle 8 Systematik der Korrelationsstärke	39
Tabelle 9 Spirometrische und bodyplethysmographische Parameter der Lungenparenchymerkrankungen.....	40
Tabelle 10 Spirometrische und bodyplethysmographische Parameter der nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien.....	41
Tabelle 11 Spirometrische und bodyplethysmographische Parameter der Typen der pulmonalen Sarkoidose.....	41
Tabelle 12 Diffusionsparameter der Lungenparenchymerkrankungen	42
Tabelle 13 Diffusionsparameter der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien und der pulmonalen Sarkoidose.....	43
Tabelle 14 Diffusionsparameter der nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien	45
Tabelle 15 Diffusionsparameter der Typen der pulmonalen Sarkoidose	46
Tabelle 16 Korrelation der Diffusionskapazität und der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter der gesamten Lungenparenchymerkrankungen.....	48
Tabelle 17 Korrelation der Diffusionskapazität und der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien.....	48
Tabelle 18 Korrelation der Diffusionskapazität und der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter der pulmonalen Sarkoidose.....	49
Tabelle 19 Korrelation der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter mit den Teilkomponenten der Diffusionskapazität der gesamten Lungenparenchymerkrankungen.....	49
Tabelle 20 Korrelation der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter mit den Teilkomponenten der Diffusionskapazität der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie.....	51
Tabelle 21 Korrelation der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter mit den Teilkomponenten der Diffusionskapazität der pulmonalen Sarkoidose	53
Tabelle 22 Korrelation der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter mit den Teilkomponenten der Diffusionskapazität der nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie	54
Tabelle 23 Korrelation der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter mit den Teilkomponenten der Diffusionskapazität der Typen der pulmonalen Sarkoidose	55
Tabelle 24 Verhältnis der Membrankomponente zu dem pulmonalen kapillären Blutvolumen der gesamten Lungenparenchymerkrankungen. Grad der Einschränkung prozentual.....	55

Tabelle 25 Verhältnis der Membrankomponente zu dem pulmonalen kapillären Blutvolumen der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien und der pulmonalen Sarkoidose	56
Tabelle 26 Verhältnis der Membrankomponente zu dem pulmonalen kapillären Blutvolumen der nosologischen Entitäten der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien	57
Tabelle 27 Verhältnis der Membrankomponente zu dem pulmonalen kapillären Blutvolumen der Typen der pulmonalen Sarkoidose.....	57
Tabelle 28 Tabelle der Signifikanz der Einschränkungen der Typen der pulmonalen Sarkoidose	58

9. Danksagungen

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Jens Schreiber, Direktor der Klinik für Pneumologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, für die Vergabe des Themas, sowie die Betreuung, Geduld und konstruktive Kritik.

Weiterhin danke ich ganz besonders dem freundlichen und aufgeschlossenen Team der MTAs der Lungenfunktionsdiagnostik, Frau Dörte Ullrich und Herr Steffen Gräber, für die sorgfältige Arbeit im Rahmen der lungenfunktionellen Messungen und die stete Bereitschaft meine Fragen zu beantworten.

Zudem geht ein herzlicher Dank an Frau Yvonne Schardt, Chefsekretärin der Klinik für Pneumologie der Otto-von-Guericke-Universität, für die tatkräftige Unterstützung in organisatorischen Belangen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung und Motivation bedanken.

10. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Pulmonales kapilläres Blutvolumen und Membrankomponente der pulmonalen Diffusionskapazität bei Patienten mit idiopathischen interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen und granulomatösen Lungenerkrankungen“

An der Universitätsklinik für Pneumologie des Universitätsklinikums und der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,

mit der Unterstützung durch Herrn Professor Dr. med. Jens Schreiber

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 30.11.2022

Kerstin Hachenberg

11. Darstellung des Bildungswegs

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.