

# Die Diffusionskapazität in der täglichen Praxis

F. Artmann<sup>1</sup>, C. Hader<sup>1</sup>, K.H. Rühle<sup>2</sup> und K. Rasche<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aeroprax – Überörtliche Gemeinschaftspraxis für Pneumologie und Schlafmedizin, Wuppertal, <sup>2</sup>HELIOS-Klinik, Ambrock-Klinik für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin, Hagen, <sup>3</sup>Kliniken St. Antonius-Lungenzentrum, Wuppertal

## Schlüsselwörter

Lungenfunktion – Diffusion – Transferfaktor

## Key words

lung function – diffusion – transfer factor

## Die Diffusionskapazität in der täglichen Praxis

Die Messung des pulmonalen Transferfaktors für Kohlenmonoxid (TLCO bzw. DCO) dient der Abschätzung der Diffusionskapazität für Sauerstoff durch die alveolokapilläre Membran, da zwischen beiden eine enge Korrelation besteht. Die Diffusion hat neben der Ventilation einen entscheidenden Anteil an der ungestörten Oxygenierung des Blutes. Ihre Einschränkung ist von großer klinischer Relevanz. Derzeit ist die Messung des CO-Transferfaktors (TLCO, SB) nach der "Single-breath-Methode" die am weitesten verbreitete Untersuchungstechnik, parallel wird zusätzlich die Bestimmung der statischen Lungenvolumina mit Hilfe der "Helium-Einwaschmethode" durchgeführt. Dies erlaubt, den Transferfaktor in Relation zum gemessenen Lungenvolumen zu setzen und damit ventilationsbedingte Einflussfaktoren zu beurteilen. In der konservativen Pneumologie hat die TLCO eine große Bedeutung in der funktionellen Abklärung von interstitiellen Lungenerkrankungen und dem Lungenemphysem, obwohl die TLCO-gesteuerte Therapie noch in der Diskussion steht. Die klinische Relevanz der TLCO ist insbesondere in der präoperativen Diagnostik vor lungenresezierenden Eingriffen sehr groß. Hier wird der Bestimmung der TLCO im Hinblick auf die Vermeidung einer erhöhten postoperativen Morbidität mittlerweile ein ähnlicher Stellenwert eingeräumt wie der Bodyplethysmographie.

## Diffusing capacity in daily practice

Measurement of pulmonary transfer factor for carbon monoxide (TLCO or DCO) is the lung function parameter for determining oxygen diffusing capacity through the alveolo-capillary membrane. Besides ventilation, diffusion is the most important factor in undisturbed blood oxygenation. An impairment of diffusion is of great clinical relevance. Measurement of CO transfer is performed by the single-breath method, which is

combined with the helium wash-in method for the determination of static lung volumes. This allows a correlation of transfer factor with the lung volume, respectively, the alveolar volume in order to eliminate an influence of ventilation disturbances. TLCO is of great clinical relevance in preoperative diagnostics before lung resection. Concerning the prediction of increased postoperative morbidity, the determination of TLCO is as important as bodyplethysmography. In conservative pulmonary medicine, TLCO is of great use in the diagnostic procedures of interstitial lung diseases and emphysema, although the precise role of TLCO in the therapeutic management of these diseases is still in discussion.

## Einleitung

Die Messung der Diffusionskapazität der Lunge (DL) gehört heute neben der Spirometrie und Bodyplethysmographie zu den Standardverfahren der Lungenfunktionsdiagnostik [1, 7, 13]. Nach wie vor hat sich dieses Verfahren jedoch noch nicht in der Routinediagnostik durchgesetzt. So wird unter dem Begriff Lungenfunktion in der Regel die Bestimmung von atemmechanischen Parametern verstanden. Die Messung des pulmonalen Transferfaktors für CO (TLCO) bei der Durchführung der Lungenfunktionsuntersuchung gilt als ergänzendes Verfahren. Es gibt keine relevanten Kontraindikationen für die Messung der TLCO. Die Indikation kann deshalb breit gestellt werden. Sie sollte bei der Beurteilung von Patienten mit unklarer Dyspnoe, bei obstruktiven Lungenerkrankung z.B. COPD, restriktiven Lungenerkrankungen mit und ohne Parenchymbeteiligung und Lungengefäßerkrankungen zum Einsatz kommen (Tab. 1). Fehlende, allgemein ak-

Tab. 1. Erkrankungen mit Veränderungen von TLCO.

**A) Reduktion von TLCO**

- Reduziertes Alveolarvolumen (VA)
- Muskelerkrankungen, Thoraxdeformitäten
- Reduziertes  $\theta Vc$
- Anämie, Lungenembolie, HbCO, Valsalva-Manöver
- Reduzierte DM und  $\theta Vc$
- Zustand nach Lungenresektion, Emphysem, IPF, Sarkoidose, Herzinsuffizienz, Lungenödem, Lungenvaskulitis, pulmonale Hypertonie

**B) Erhöhung von TLCO**

- Erkrankungen mit erhöhtem  $\theta Vc$
- Polyzythämie, Links-rechts-Shunt, Lungenstauung, Lungenhämorrhagie, Asthma

zeptierte Referenzwerte, Beeinflussung der Ergebnisse durch CO-Hb bei Rauchern (Anämieeffekt) oder fehlende klinische Relevanz sind häufige Einwände gegen eine routinemäßige Bestimmung der Diffusionskapazität. In jedem Fall können schwerwiegende Störungen des Gasaustausches vorliegen, bei denen die Parameter der Spirometrie und der Bodyplethysmographie normal oder nur geringfügig eingeschränkt sind, denn neben der Ventilation sind eine ungestörte Diffusion und Perfusion für eine intakte Atmung erforderlich.

## Messung der Diffusionskapazität

### Diffusion

Das Wort “diffundieren” bedeutet “sich ausbreiten”. In der Chemie bezeichnet die Diffusion eine Vermischung verschiedener Stoffe durch die Wärmebewegung der Moleküle. Nach dem ersten Fickschen Diffusionsgesetz ist der Teilchenstrom proportional zum Konzentrationsgefälle. In der Pneumologie beschreibt die Diffusion den Gasübertritt an der alveolo-kapillären Membran. Pathologische Veränderungen der Membran führen zu einer Verlangsamung der Diffusion und somit zu einer Verschlechterung des Atemgasübertritts.

Die Leitfähigkeit (Conductance) der Membran wird mit DM und die Leitfähigkeit zwischen Plasma und dem Inneren des Erythrozyten mit  $\theta$  (Theta) bezeichnet (in ml

Gas/min und mmHg Partialdruckdifferenz von CO).

Dem Übertritt von CO in die Kapillare und der Aufnahme im Erythrozyten werden 2 Widerstände – summiert als  $RM + R_{cap}$  – entgegengesetzt, der (physikalische) Widerstand der Membran (RM) und der (chemische) Widerstand ( $R_{cap}$ ). Der Gesamtwiderstand ist demnach die Summe der Kehrwerte des Leitwertes.

$$\frac{1}{TLCO} = \frac{1}{DM} + \frac{1}{\theta Vc}$$

Aus dieser Gleichung kann TLCO in ml CO/min mmHg errechnet werden.

## Sauerstoff

Die Löslichkeit von Sauerstoff beträgt etwa 1/20 der Löslichkeit für Kohlendioxid. Die Diffusionskapazität der Alveolen spielt somit eine große Rolle beim Transport von Sauerstoff aus der Atemluft ins Blut. Allein die verlässliche Messung der Sauerstoffdiffusionskapazität ist schwierig. Als Alternative bietet sich die Messung der Diffusionskapazität mit Kohlenmonoxid (CO) an. Das Gas diffundiert ähnlich wie Sauerstoff. Die Diffusionskapazität von CO ist etwa 0,8-mal so hoch wie die von O<sub>2</sub>. CO kommt in der normalen Atemluft so gut wie gar nicht vor. Da die Affinität von CO zu Hämoglobin sehr hoch ist (mehr als 200-mal so hoch wie bei Sauerstoff), stellt die Diffusionsstrecke neben dem pulmonal-kapillären Blutvolumen einen nennenswerten limitierenden Faktor für die Aufnahme von Kohlenmonoxid dar.

## Messprinzip

Bei der Messung der Diffusion stehen verschiedene Verfahren zur Auswahl.

## Die Steady-state-Methode

Hier atmet der Patient ein Luft- und CO-haltiges Gasgemisch über mehrere Minuten ein, bis ein Gleichgewicht zwischen CO-Aufnahme und -Abgabe erreicht wird. Anhand der gemessenen Atemzugvolumina und Kohlenmonoxidkonzentrationen lässt sich die

CO-Aufnahme pro Minute bestimmen. Das Messverfahren ist aber von einer gleichmäßigen Belüftung aller Lungenabschnitte abhängig. Auch können bei hypoxischen Patienten durch die hohe Affinität des Kohlenmonoxids zum Hämoglobin toxische CO-Konzentrationen im Blut entstehen. Der Zeitaufwand ist hoch.

### Die Single-breath-Methode

Der Patient atmet mit seiner kompletten Vitalkapazität ein Gasmisch ein, das 0,3% Kohlenmonoxid (CO) und 10% Helium (alternativ Methan bei kontinuierlicher Registrierung) enthält, und hält danach für 10 Sekunden die Luft an. Die ersten 750 ml der Ausatemluft werden wegen der Kontamination mit Totraum verworfen. Die nächsten 600 – 900 ml werden analysiert. Mit der CO- und Heliumkonzentration in dieser Probe kann die initiale CO-Konzentration im Alveolarraum und die in der Lunge aufgenommene Menge berechnet werden. Die Ergebnisse der TLCO sind richtig zu beurteilen, wenn mit dem Inspirationsmanöver mindestens 85% der maximalen individuellen TLC erreicht werden, da eine Reduktion von 15% lediglich zu einer Verminderung der TLCO von 5% führt.

Die Messung der CO-Aufnahme der Lunge (KCO) erfolgt als Konzentrationsabfall des alveolären CO in der Zeiteinheit  $t$  (umgerechnet von 10 Sekunden Messzeit auf eine Minute) und in Abhängigkeit von der CO-Druckdifferenz zwischen Alveole und Erythrozyt ( $\delta$  [CO]). Bei KCO handelt es sich um den sogenannten Transfer-Faktor oder Krogh-Faktor

$$KCO = \frac{\Delta[CO]}{\Delta t \times PA_{CO}}$$

Voraussetzungen für eine korrekte Messung sind:

- körperliche Ruhe > 10 min vor Messung,
- sitzende aufrechte Position,
- 6 Stunden vor der Messung Rauchkarenz,
- Inspirationszeit < 2,5 Sekunden, max. < 4 Sekunden,
- Messwiederholung nach > 4 Minuten,
- Mittelwert von mindestens 2, maximal 5 Messungen,
- Abweichung von 2 Messungen < 10%.

Multipliziert man KCO mit dem Alveolarvolumen VA, ergibt dies die gesamte Aufnahme von CO durch die Lunge, bezogen auf Zeit und Druckdifferenz. Dieses Produkt wird in Europa als Transferfaktor (TLCO), in Nordamerika mit Diffusionskapazität (DLCO) bezeichnet. Die Bezeichnung Transferfaktor ist genauer, da durch die Methode nicht nur Diffusionsvorgänge erfasst werden. Der Normalwert bei Männern liegt in der konventionellen Einheit bei etwa 35 ml CO/min × mmHg. Die SI-Einheit ist mmol CO/sec × kPa. Der TLCO in SI-Einheit multipliziert mit 2,99 entspricht dem TLCO in konventioneller Einheit.

### Die Intra-breath-Methode

Bei dieser neuen Methode ist nur eine kurze Atemanhaltezeit erforderlich. Die Diffusionskapazität wird anhand des Konzentrationsverlaufs der einzelnen Gase in der Ausatemluft bei möglichst konstantem Expirationsfluss gemessen. Trotz sicherlich bestehender Vorteile (weniger Kooperation des Patienten) hat sich die Methode noch nicht in der klinischen Routine durchgesetzt, da sie neue und schnelle Sensoren für die CO- und Methangas-Konzentrationsmessung benötigt [9].

## Interpretation

### *Transferfaktor (TLCO)*

Der Transferfaktor für CO gilt als Maß für die Diffusion des Sauerstoffs aus der Atemluft bis hin zum Hämoglobin. Er wurde ursprünglich von Roughton und Forster [21] beschrieben. Er setzt sich aus dem Transfer durch die alveolokapilläre Membran und die Erythrozytenoberfläche zusammen. Ursachen für eine Verminderung des Transferfaktors können nach dem Fickschen Gesetz in der Verlängerung der Diffusionsstrecke, der Verkleinerung der Diffusionsfläche oder in der Verkürzung der Kontaktzeit liegen. Folgerichtig gehen somit Eigenschaften der Erythrozyten und die Blutmenge im kapillären Strombett der Lunge in den Faktor mit ein. Eine Verlängerung der Diffusionsstrecke liegt bei allen Erkrankungen vor, bei denen

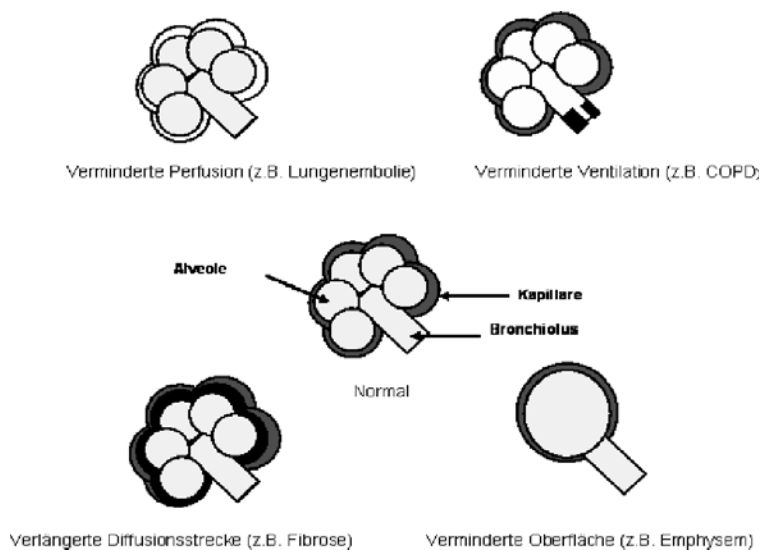


Abb. 1. Typische Ursachen eines verminderten Transferfaktors.

der Weg der  $O_2$ -Moleküle von der Alveole zum Erythrozyten verlängert ist. Dies kann aufgrund von Sekret oder Flüssigkeit in den Alveolen (Pneumonie/alveoläres Lungenödem) oder aufgrund einer Verdickung der Alveolarmembran (Fibrose/interstitielles Lungenödem) der Fall sein. Eine Verkleinerung der Diffusionsfläche wird klassischerweise beim Lungenemphysem beobachtet. Anders verhält es sich nach einer Lungenarterienembolie, bei der ventilerte Bezirke nicht mehr perfundiert werden: Die Zahl der perfundierten Alveolen und damit das kapilläre Blutvolumen sinkt.

### Transferkoeffizient (TLCO/VA)

Bei der Heliumdilutionsmethode wird dem Gasgemisch ca. 10% Helium hinzugefügt, das wie CO in der normalen Atemluft nicht vorhanden ist. Anhand der Verdünnung des Gases kann das Residualvolumen plus eingeatmetes Volumen ( $V_i$ ) gemessen werden. In der Praxis wird die Methode heute nur selten zur Messung der Lungenvolumina eingesetzt, da mit der Bodyplethysmographie ein Verfahren zur ventilationsunabhängigen Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens zur Verfügung steht. Gerade hierin liegt jedoch der Nutzen der Heliummethode. Sie erlaubt es, den Transferfaktor in Beziehung zum belüfteten Alveolarvolumen (VA) zu setzen (TLCO/VA). So kann zwischen echten

Diffusionsstörungen, z.B. bei diffusen Lung parenchymkrankungen (TLCO und TLCO/VA gleich erniedrigt) und Verteilungsstörungen bei Einschränkung der Ventilation (TLCO niedrig, TLCO/VA normal) differenziert werden. Letztere lassen sich nämlich oft durch eine verbesserte Belüftung bei tiefer Inspiration oder unter Belastung verbessern, während sich reine Diffusionsstörungen nicht verändern.

Allgemein gilt, dass TLCO/VA und VA getrennt betrachtet werden sollen, da sie Informationen über die Pathophysiologie enthalten, die nicht durch das Produkt der TLCO erhalten werden können [10].

### Normwerte

Die CO-Diffusionskapazität ist wie viele Lungenfunktionsparameter alters- und größenabhängig [15]. Allgemein akzeptierte Normwerte der Diffusionskapazität existieren nicht. Auch existieren je nach Gerätekonfiguration verschiedene Referenzwerttabellen. Die Sollwerte wurden bei TLC-Manövern erhoben.

Exemplarisch seien hier die Referenzwerte von Knudson [12] genannt:

Männer > 25 Jahre  $TLCO = 0,355 \times \text{Größe} + 0,274 \times \text{Alter} - 11,35$ ; Frauen > 25 Jahre  $TLCO = 0,187 \times \text{Größe} - 0,146 \times \text{Alter} + 3,88$ .

Weitere Sollwerte findet man bei Miller und Cotes [3, 19].

Bei geringerer Inspiration, d.h. bei geringerem VA nimmt TLCO/VA zu, erklärbar durch eine Zunahme der Diffusionsfläche pro Volumeneinheit. Dieser Effekt ist bei Älteren weniger ausgeprägt. Dieser Zusammenhang wird in folgenden Sollwertformeln für TLCO/VA von [22] berücksichtigt.

Männer  $TLCO/VA = 76,5 - 0,62 \text{ Alter} - (6,0 - 0,07 \text{ Alter}) \times VA$ ; Frauen  $TLCO/VA = 67,7 - 0,52 \text{ Alter} - (6,9 - 0,08 \text{ Alter}) \times VA$ .

Es ist neben den Angaben der Absolutwerte für TLCO und TLCO/VA auch eine Einteilung nach Prozent der Normwerte üblich [15]. Die genaue Einteilung der Schweregrade ist ebenfalls uneinheitlich. Wie bei allen Lungenfunktionsparametern gilt jedoch in der Regel ein Wert von über 80% des Referenzwerts als normal. Bei unter 60 – 65% gilt eine Diffusionsstörung als mittelgradig. Ob

eine Störung des pulmonalen CO-Transfers unter 50% oder unter 60% der Norm als hochgradig gilt, wird unterschiedlich beurteilt [2].

TLCO hängt von einigen weiteren Faktoren wie Hämoglobingehalt (Hb) und der CO-Bindung am Hb ab.

Der Standard-Hb wird mit 14,6 g/dl beim Mann und mit 13,4 g/dl bei der Frau angenommen. Bei höherem Hb-Gehalt muss z.B. ein höherer TLCO-Sollwert berechnet werden [16].

Folgende Korrekturformel wird angegeben:  $TLCO, Hb \text{ korrigiert} = TLCO, Soll \times (1,7 \frac{Hb}{10,22} + Hb)$  Männer;  $TLCO, Hb \text{ korrigiert} = TLCO, Soll \times (1,7 \frac{Hb}{9,382} + Hb)$  Frauen.

Der COHb-Gehalt beim gesunden Nichtraucher liegt bei 1 – 2% als Folge des Hb-Katabolismus. Dieser Effekt ist bei den Sollwerten schon berücksichtigt. Eine zusätzliche Erhöhung führt pro 1% COHb-Zunahme zu etwa 1% Abnahme des Sollwerts. Es wird empfohlen, bei höheren COHb-Werten, dies in der Interpretation zu berücksichtigen.

## Klinische Bedeutung bei ausgewählten Erkrankungen (Tab. 1)

### *Diffuse Lungenparenchymerkrankungen*

Diffuse Lungenparenchymerkrankungen (DPLD), früher bekannt unter der Bezeichnung "Lungenfibrosen", sind Erkrankungen, bei denen es zu nichtinfektiösen Entzündungs- und Umbauvorgängen der Lunge kommt. Typischerweise sind diese nicht auf ein einziges Lungenareal begrenzt, sondern "diffus" über mehrere Abschnitte verteilt. Ein weiteres Merkmal ist der Befall von Lungenparenchym und Interstitium, weniger des Bronchialsystems. Die meisten DPLD gehen daher mit einer restriktiven Ventilationsstörung einher [17]. Es kommt bei einer Verdickung der Alveolarwand (Entzündung), Flüssigkeit in den Alveolen (Entzündung) oder einer Vermehrung des Interstitiums (Fibrose) zu einer Verlängerung der Diffusionsstrecke. Einschränkungen des pulmonalen Transferfaktors gehören daher zu einem Charakteristikum der DPLD [14]. Oft kann gera-

de bei hochakuten Prozessen die Veränderung des pulmonalen Transferfaktors der Restriktion vorausgehen und besser mit der klinischen Symptomatik und den Veränderungen des Gasaustausches (Blutgasanalyse) korrelieren. Eine Besserung der Erkrankung führt in der Regel auch zu einer Verbesserung der Diffusion. Hier lassen sich anhand des Diffusionskoeffizienten reine Diffusionsstörungen (TLCO und TLCO/VA erniedrigt) von z.B. fibrosebedingtem Untergang ganzer Funktionseinheiten mit gestörter Ventilation, Perfusion und Diffusion (TLCO niedrig, TLCO/VA normal) unterscheiden. Eine eindeutige Relevanz für die Therapie lässt sich jedoch nicht aus der Messung des CO-Transferfaktors ableiten. Hier sollte z.B. die Indikationsstellung zu einer immunsuppressiven Therapie eher von der klinischen Symptomatik, der Betrachtung aller Lungenfunktionswerte und der Blutgasanalyse abhängig gemacht werden.

Bei diesen Krankheitsbildern kann durch Messung des TLCO die Prognose abgeschätzt werden. In einer Studie an 61 Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose wurde die Prognose anhand der Daten der TLCO und des Pulmonaldruckes überprüft [8]. Der einzige mit der Überlebenszeit statistisch signifikant korrelierende Parameter war TLCO. 70,4% mit einem TLCO > 40%, dagegen nur 20% mit einem TLCO < 40% wiesen eine Überlebensrate von mehr als 5 Jahren auf.

### *COPD*

Für die Stadieneinteilung der COPD ist die GOLD-Klassifikation auf der Grundlage der Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) gebräuchlich. Die Messung der Diffusionskapazität hat jedoch neben Spirometrie und Bodyplethysmographie Eingang in viele Leitlinien und Versorgungsrichtlinien gefunden [20]. Eindeutige Ergebnisse zur prognostischen Relevanz stehen jedoch aus. Die Messung und Interpretation des pulmonalen Transferfaktors stellen den Untersucher vor verschiedene Probleme: Obstruktion und Lungenemphysem beeinflussen den Kohlenmonoxid-Transferfaktor auf unterschiedliche Weise. Die obstruktive Bronchitis ist mit einer dynamischen Obstruktion gerade der kleinen

Atemwege verbunden. Eine obstruktive Ventilationsstörung kann zu einer ausgeprägten Verminderung des Transferfaktors führen, da viele Alveolen aufgrund der Obstruktion nicht oder nur unzureichend ventiliert sind (Ventilations/Perfusions-Mismatch). Desto wichtiger ist es, gerade bei einer COPD den Transferfaktor auf das gemessene Lungenvolumen (Transferkoeffizient) zu beziehen, um obstruktionsbedingte Verteilungsstörungen zu identifizieren. Beim Lungenemphysem verhält es sich dagegen entgegengesetzt. Hier liegt meist eine echte Diffusionsstörung vor. Die Ursache hierfür liegt darin, dass wenige große Lungenbläschen eine kleinere Gasaustauschfläche haben als viele kleine (ungünstige Oberflächen-/Volumenrelation). Bei bestimmten Formen des Emphysems, wie dem zentrilobulären Lungenemphysem ist die Spirometrie weitgehend normal, auch ist die sonst für ein Emphysem typische Überblähung in der Bodyplethysmographie nicht oder nur geringgradig vorhanden. Die definitive Diagnose kann lediglich über die hochauflösende Computertomographie gestellt werden. Gerade diese Patienten haben oft eine ausgeprägte Diffusionsstörung [18]. Im Fall von Lungenoperationen kann hier eine Diagnostik ohne Bestimmung der Diffusionskapazität erhebliche negative Folgen für den postoperativen Verlauf haben.

### *Bedeutung des Transferfaktors für die Prognose bei Lungenresektionen*

Die Messung des Transferfaktors besitzt im Hinblick auf die Prognose bei thoraxchirurgischen Eingriffen hohe Bedeutung. Sie ist ein unabhängiger prognostischer Marker für die Morbidität nach Lungenresektionen [6]. Patienten mit einem eingeschränkten pulmonalen CO-Transferfaktor haben unabhängig von der pulmonalen Grundkrankheit ein schlechteres Endergebnis [5]. Die Messung des Transferfaktors gehört daher heute als unerlässlicher Baustein zur präoperativen Diagnostik vor Lungenresektionen. Zusätzlich zur Spirometrie sollten die Diffusionskapazität bestimmt werden und im Falle pathologischer Werte die postoperative TLCO anhand einer quantitativen Lungenperfusionsszinti-

graphie bestimmt werden [25]. Sind hier Werte unterhalb von 40% des Sollwerts zu erwarten, so muss die Operabilität anhand von weiterführenden Untersuchungen wie der Spiroergometrie geklärt werden [5]. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass im Bereich der präoperativen Diagnostik der Transferfaktor (TLCO) und nicht der Transferkoeffizient (TLCO/VA) als Standardparameter dient. Dies ist verständlich, wenn man bedenkt, dass postoperativ die Einschränkung der absoluten Diffusionskapazität entscheidend ist, unabhängig davon, ob sie durch eine "echte" Diffusionsstörung oder eine Belüftungsstörung hervorgerufen wird. Hier können weiterführende Untersuchungen, insbesondere die Spiroergometrie, weiterhelfen. Verteilungsstörungen, die auf einer unter tiefer Inspiration reversiblen peripheren Obstruktion beruhen, beeinflussen die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung kaum, während irreversible Einschränkungen der TLCO zu entsprechend reduzierten Werten führen.

### **Probleme des Messverfahrens**

Es sollte besonders auf die Einhaltung standardisierter Messbedingungen geachtet werden: Geringe körperliche Aktivität führt schnell zu einem veränderten Ventilations/Perfusionsverhältnis. Nicht alle Patienten können die Luft 10 Sekunden anhalten, andere sind nicht in der Lage, das zu verwerfende Totraum- und Sammelvolumen auszuatmen. Hier muss die Messung angepasst und entsprechend interpretiert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Probanden nach Histaminprovokation der Transferfaktor abnimmt [24]. Die inhomogene Obstruktion der kleinen Atemwege bei COPD oder im Rahmen einer Bronchiolitis, z.B. bei DPLD, beeinflusst damit das Ergebnis der TLCO-Messung. Die Obstruktion und unterschiedliche compliance bei COPD nach einem einzelnen Atemzug bei der Inspiration führt zu einer schlechten Füllung schlecht ventilerter Lungenareale mit Helium. Damit wird ein zu geringes VA berechnet. Die Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse ist besonders bei Atemwegobstruktionen verringert. Bei Erkrankungen mit expiratorischem Atemwegskol-

laps wie der COPD, ist jedoch durch eine forcierte Inspiration wie beim Single-breath-Verfahren eine Rekrutierung nicht belüfteter Lungenareale zu erreichen.

Aufschlussreich für die Interpretation ist der Vergleich zwischen dem Alveolarvolumen, gemessen mit der simultan zur Diffusionsmessung durchgeführten Heliumverdünnungsmethode und den "objektiven" Messwerten der Ganzkörperplethysmographie (GKP). Große Differenzen zwischen der TLC,He und der TLC,GKP ( $< 0,85$ ) deuten auf eine Verteilungsstörung als Ursache hin.

## Ausblick

Hämodynamik und pulmonalkapilläres Blutvolumen beeinflussen in erheblichem Maße den mit CO bestimmten Transferfaktor. Aufgrund der noch höheren Affinität von NO für Hämoglobin (400-mal stärker als CO) ist die mit NO bestimmte Diffusionskapazität vom kapillären Blutvolumen weniger abhängig. Möglicherweise kann durch Messung der TLNO die Diffusionskapazität der alveolokapillären Membran erfasst werden [4]. Durch Messung mit CO und NO kann eventuell zwischen verdickter Membran und vermindertem kapillären Blutvolumen differenziert werden. Bei alleiniger gestörter Membrandiffusion ist TLNO und TLCO erniedrigt, aber die Relation TLNO/TLCO normal. Bei alleiniger Perfusionsstörung ist TLNO weniger erniedrigt als TLCO und damit TLNO/TLCO erhöht. Zwischen pulmonaler arterieller Hypertonie (Gefäßschaden) und und DPLD (Membranverdickung) zu differenzieren, war aber unter klinischem Aspekt nicht möglich, da zu große Überlappungsbereiche existieren [23].

Schlussfolgernd hängt die richtige Interpretation von Messungen des Transferfaktors entscheidend von der Kenntnis der Referenzwerte, der Messmethode und der Pathophysiologie des untersuchten Krankheitsbildes ab. Damit dürfte es möglich sein, auch die neuen, bald zur Verfügung stehenden Methoden in ihrer Aussagekraft richtig einzuschätzen.

## Literatur

- [1] *American Thoracic Society*. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique – 1995 Update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 2185-2198.
- [2] *Becker E, Horn S, Hussla B, Irle H, Knorr I, Kosukewitz C, Pottins I, Rohwetter M, Schuknecht P, Timmer K*. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention: Chronisch obstruktive Lungenerkrankheiten (COPD) und Asthma bronchiale 2003.
- [3] *Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PhH, Roca J, Yernault JC*. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993; (6 Suppl. 16): 41-52.
- [4] *Dressel H, Filser L, Fischer R, de la Motte D, Steinhäusser W, Huber RM, Nowak D, Jörres RA*. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide: dependence on breath-hold time. *Chest*. 2008; 133: 1149-1154.
- [5] *Ferguson MK, Lehmann AG, Bollinger CT, Brunelli A*. The role of diffusing capacity and exercise tests. *Thoracic Surg Clin*. 2008; 18: 9-17.
- [6] *Ferguson MK, Vigneswaran WT*. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85: 1158-1164.
- [7] *Haber P*. Lungenfunktion und Spiroergometrie. Berlin: Springer; 1. Aufl. 2004. p. 111-117.
- [8] *Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, Mishima M, Kitaichi M, Izumi T*. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 131: 650-656.
- [9] *Horstman MJ, Mertens FW, Schotborg D, Hoogsteden HC, Stam H*. Comparison of total-breath and single-breath diffusing capacity in healthy volunteers and COPD patients. *Chest*. 2007; 131: 237-244.
- [10] *Hughes JM, Pride NB*. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient Kco (TL/VA). *Eur Respir J*. 2001; 17: 168-174.
- [11] *I-Hsin E, Crandall ED, Forster RE*. Kinetics of bicarbonate-chloride exchange across the human red blood cell membrane. *J Gen Physiol*. 1976; 68: 633-652.
- [12] *Knudson RJ, Kaltenborn WT, Knudson DE, Burrows B*. The single-breath carbon monoxide diffusing capacity: reference equations derived from a healthy nonsmoking population and effects of hematocrit. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135: 805-811.
- [13] *Lorenz J*. Pneumologie. Stuttgart: Thieme; 2003. (2. Aufl.) 33-36.
- [14] *Lynch JP, Weigt SS, Fishbein MC*. Diagnostic approach to diffuse parenchymal lung disease in Costabel/du Bois/Egan Diffuse parenchymal lung disease. Basel: Karger; 2007. 36: p. 11-21.
- [15] *MacIntyre N, Crapo RO, Viege G, van der Grinten CPM, Brusasco V, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J*.

- Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005; 26: 720-735.
- [16] *Marrades RM, Diaz O, Roca J, Campistol JM, Torregrosa JV, Barber JA, Cobos A, Fèlez MA, Rodriguez-Roisin R.* Adjustment of DLCO for hemoglobin concentration. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 155: 236-241.
- [17] *Martinez FJ.* Idiopathic interstitial pneumonias: usual interstitial pneumonias versus nonspecific interstitial pneumonia. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3: 81-95.
- [18] *McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D.* Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax.* 1992; 47: 144-149.
- [19] *Miller A, Thornton JC, Warshaw R, Anderson H, Teirstein AS, Selikoff IJ.* Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 127: 270-277.
- [20] *Nationale Versorgungsleitlinie COPD.* 2006.
- [21] *Roughton FJ, Forster RE.* Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol.* 1957; 11: 290-302.
- [22] *Stam H, Hrachovina V, Stijnen T et al.* Diffusing capacity dependent on lung volume and age in normal subjects. *J Appl Physiol.* 1994; 76: 2356-2363.
- [23] *van der Lee I, Zanen P, Grutters JC et al.* Diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in patients with diffuse parenchymal lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2006; 129: 378-383.
- [24] *Verbanck S, Schuermans D, Van Malderen S, Vincken W, Thompson B.* The effect of conductive ventilation heterogeneity on diffusion capacity measurement. *J Appl Physiol.* 2008; 104: 1094-1100.
- [25] *Westhoff M.* Präoperative Funktionsdiagnostik vor lungenresezierenden Eingriffen. *Pneumologie.* 2007; 61: 256-263.

Dr. med. F. Artmann  
aeroprax  
Überörtliche Gemeinschaftspraxis  
für Pneumologie und Schlafmedizin  
Willy-Brandt-Platz 9  
D-42105 Wuppertal  
e-mail: [www.aeroprax.de](http://www.aeroprax.de)