

Aus der Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Fachbereich für Pneumologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto – von – Guericke – Universität Magdeburg
Chefarzt: Prof. Dr. med. Jens Schreiber

**Funktionelle Untersuchungen zur pulmonalen Diffusion, dem pulmonalen kapillären
Blutvolumen und der Rolle des Endothelin-1 bei Patienten mit Leberzirrhose**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto – von – Guericke – Universität Magdeburg

vorgelegt von..... Susann Kuroпка
ausMagdeburg
Magdeburg2014

meinen Eltern gewidmet

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Kuropka, Susann:

Funktionelle Untersuchungen zur pulmonalen Diffusion, dem pulmonalen kapillären Blutvolumen und der Rolle des Endothelin-1 bei Patienten mit Leberzirrhose. – 2014. – 95 Bl.: 42 Abb., 21 Tab.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Veränderungen der pulmonalen Diffusionskapazität sowie deren Genese an Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne pulmonaler Begleiterkrankung lungenfunktionell untersucht und ein Zusammenhang zu Endothelin-1 hergestellt. Mit Hilfe der NO-Diffusion (DLNO) wurden das pulmonale kapilläre Blutvolumen (Qc) und der Membranfaktor der Diffusion (Dm) gemessen. Zusätzlich wurde untersucht, ob sich der Pathomechanismus der Diffusionsstörung gegenüber Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen unterscheidet.

Es konnte gezeigt werden, dass mit der Verminderung der Diffusionskapazität in den verschiedenen Gruppen eine Gasaustauschstörung bei Leberzirrhose vorliegt und diese auf eine Reduktion der Membrankomponente sowie auf eine Reduktion des pulmonal kapillären Blutvolumens zurückzuführen ist, wobei die Reduktion des Letzteren im Vordergrund steht. Eine zusätzliche Obstruktion scheint eine vorhandene Gasaustauschstörung zu verstärken. Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass Endothelin-1 bei Leberzirrhose deutlich erhöht ist und ein, wenn auch nicht statistisch signifikanter, negativer Zusammenhang mit dem pulmonal kapillären Blutvolumen besteht.

Das ist ein Hinweis auf eine am ehesten ET_B -Rezeptor vermittelte intrapulmonale Vasodilatation, welche über Endothelin-1 induziert wird und die Gasaustauschstörung maßgeblich beeinflusst. Infolge der hämodynamischen Veränderungen bei Leberzirrhose zeigt sich das pulmonal kapilläre Blutvolumen trotz intrapulmonaler Vasodilatation reduziert. Dies kann als früher Indikator für eine Diffusionsstörung gesehen werden.

Schlüsselwörter

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Diffusionskapazität

Endothelin-1

Hepatopulmonales Syndrom

Intrapulmonale Vasodilatation

Kapilläres Blutvolumen

Leberzirrhose

Lungenfunktion

Membranfaktor

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	I
Schlüsselwörter	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 EINLEITUNG	1
1.1 Die Leberzirrhose.....	1
1.2 Komplikationen der Leberzirrhose.....	1
1.3 Ursachen der Oxygenierungsstörung bei fortgeschrittener Zirrhose.....	3
1.4 Pathogenese der intrapulmonalen Vasodilatation	3
1.5 Das hepatopulmonale Syndrom	4
1.6 Bestimmung der alveolären Diffusionskapazität.....	5
1.6.1 Grundlagen der Diffusion	5
1.6.2 Teilkomponenten der Diffusionskapazität.....	6
1.6.3 Messung der Diffusionskapazität und deren Teilkomponenten	7
1.6.3.1 Theoretischer Ansatz	7
1.6.3.2 Allgemeine Voraussetzungen.....	9
1.6.3.3 Single – Breath Methode.....	9
1.7 Ziele der Studie.....	10
2 PATIENTEN UND METHODEN	12
2.1 Studiendesign	12
2.2 Ethische Aspekte	12
2.3 Studienprotokoll und Gruppeneinteilung	12
2.4 Patientencharakteristik.....	14
2.5 Venöse Blutentnahme.....	16
2.5.1 Klinisches Labor	16
2.5.2 Quantitative Endothelin-1 Bestimmung	17
2.6 Lungenfunktionsdiagnostik.....	17
2.6.1 Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie	17
2.6.2 Diffusionskapazität und deren Teilkomponenten.....	18
2.6.3 Kapilläre Blutgasanalyse.....	19
2.7 Bildgebende Diagnostik	19
2.8 Statistische Angaben	19

3 ERGEBNISSE	20
3.1 Veränderung der spirometrischen und bodyplethysmographischen	20
Parameter	
a) Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen	20
b) Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen	20
c) Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose	21
3.2 Veränderung der Diffusionsparameter	22
3.2.1 Die Diffusionskapazität DLCO.....	22
3.2.1.1 DLCO in den einzeln untersuchten Gruppen.....	22
a) Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen	22
b) Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen	23
c) Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose	23
3.2.1.2 DLCO im Vergleich zwischen den Gruppen mit Leberzirrhose	24
3.2.1.3 DLCO im Vergleich zur Gruppe mit Obstruktion ohne Leberzirrhose....	25
3.2.2 Der Krogh – Faktor KCO.....	26
3.2.2.1 KCO in den einzeln untersuchten Gruppen	26
a) Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen	26
b) Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen	26
c) Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose	27
3.2.3 Der Membranfaktor Dm	28
3.2.3.1 Dm in den einzeln untersuchten Gruppen	28
a) Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen	28
b) Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen	28
c) Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose	29
3.2.3.2 Dm im Vergleich zwischen den Gruppen mit Leberzirrhose	30
3.2.3.3 Dm im Vergleich zur Gruppe mit Obstruktion ohne Leberzirrhose	31
3.2.4 Das kapilläre Blutvolumen Qc.....	32
3.2.4.1 Qc in den einzeln untersuchten Gruppen	32
a) Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen	32
b) Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen	33
c) Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose	34
3.2.4.2 Qc im Vergleich zwischen den Gruppen mit Leberzirrhose	35
3.2.4.3 Qc im Vergleich zur Gruppe mit Obstruktion ohne Leberzirrhose	35
3.2.5 Verhältnis von Dm und Qc in den einzeln untersuchten Gruppen	37
3.3 Endothelin-1 Bestimmung	38
3.3.1 ET-1 in den einzeln untersuchten Gruppen	38
a) Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen.....	38

b) Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen	38
3.3.2 ET-1 im Vergleich zwischen den Gruppen mit Leberzirrhose	39
3.4 Korrelation der Diffusionsparameter.....	40
3.4.1 Korrelation von DLCO mit Qc und Dm.....	40
3.4.2 Korrelation der Diffusionsparameter mit ET-1.....	41
3.4.2.1 Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen.....	41
3.4.2.2 Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen.....	44
3.5 Korrelation der Obstruktionsparameter FEV ₁ und SR _{tot} mit ET-1 sowie den.....	44
Diffusionsparametern	
3.5.1 Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen.....	44
3.5.2 Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen.....	46
3.5.3 Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose	47
3.6 pCO ₂ und pO ₂ Partialdrücke in der kapillären Blutgasanalyse.....	49
4 DISKUSSION	51
4.1 Bewertung der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter	51
4.2 Ätiologie der Diffusionseinschränkung und Einfluss des kapillären Blutvolumens auf die Pathogenese dieser	52
4.3 Einfluss des Membranfaktors auf die Pathogenese der	57
Diffusionseinschränkung	
4.4 Einfluss von ET-1 auf die Pathogenese der Diffusionseinschränkung	58
4.5 Vergleich zur Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne	59
Leberzirrhose	
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	62
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	64
7 ANHANG.....	74
7.1 Patientenfragebogen.....	74
7.2 Tabellen.....	75
7.3 Tabellenverzeichnis	78
7.4 Abbildungsverzeichnis	79
8 DANKSAGUNG	81

Abkürzungsverzeichnis

A	Membranfläche worüber die Diffusion erfolgt
a	Koeffizient, der Löslichkeit und Molekulargewichte von NO und CO berücksichtigt
α	Fehler 1. Ordnung
AaDO ₂	alveolo – arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
ASAT, AST	Aspartat – Aminotransferase
ALAT	Alanin – Aminotransferase
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body – Mass – Index
BTPS	Body Temperature and Pressure Saturated
cm	Zentimeter
CO	Kohlenstoffmonoxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
D	Diffusionskoeffizient
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid
DLNO	Diffusionskapazität für Stickstoffmonoxid
Dm	Membranfaktor
DS	Diffusionsstörung
EGKS	Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid – Synthase
ERS	European Respiratory Society
ET-1	Endothelin-1
ET _{A/B}	Endothelin Rezeptor A/B
F _A CO ₁₀	alveoläre Konzentration von Kohlenstoffmonoxid vor Beginn der Atemunterbrechung
F _A CO _{t1}	alveoläre Konzentration von Kohlenstoffmonoxid bei Ende der Atemunterbrechung
F _A He _{t1}	alveoläre Konzentration von Helium bei Ende der Atemunterbrechung
F _I CO	inspiratorische Konzentration von Kohlenstoffmonoxid
F _I He	inspiratorische Konzentration von Helium
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen
FEV ₁ /VC	Tiffeneau – Index

FVC	forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease
Hb	Hämoglobin
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HPS	Hepatopulmonales Syndrom
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid – Synthase
IPVD	intrapulmonale Vasodilatation
k	Konstante, die den Luftdruck je nach Einheit berücksichtigt
KCO	Krogh – Faktor
kg	Kilogramm
kPa	Kilopascal
L/l	Liter
m	männlich
m ²	Quadratmeter
MEF ₂₅	maximaler expiratorischer Fluss bei 25% Ausatemvolumen
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten
NASH	Non – Alcoholic Steatosis Hepatis
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
p	Signifikanzniveau
Pa	Pascal
PAO ₂	Sauerstoffpartialdruck in der Alveole
Pa,O ₂	Sauerstoffpartialdruck arteriell
PA-a,O ₂	alveolär – arterielle Sauerstoffdifferenz
P _{alv} CO	Partialdruck für Kohlenstoffmonoxid in der Alveole
P _{alv} -P _{kap}	Partialdruckgefälle entlang der alveolo – kapillären Membran
pg	Picogramm
pH	potential hydrogeni
PPH	portopulmonale Hypertonie
ppm	parts per million
Qc	kapilläres Blutvolumen

r	Korrelationskoeffizient
RV	Residualvolumen
s	Sekunde
S _a O ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SR _{tot}	spezifischer totaler Atemwegswiderstand
T	Membrandicke
t	tatsächliche Verschlusszeit (Atemunterbrechung) in Sekunden
TNF-α	Tumor – Nekrose – Faktor alpha
TLC	totale Lungenkapazität
V _{CO}	Volumen für Kohlenstoffmonoxid
V _D	Totraumvolumen
VA	Alveolarvolumen
VC	Vitalkapazität
VEGF	vascular endothelial growth factor
V/Q	Ventilations – Perfusions – Verhältnis
VS	Ventilationsstörung
vs.	versus
w	weiblich
Θ	Reaktionsgeschwindigkeit zwischen CO und Hb
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
°C	Grad Celsius

1 EINLEITUNG

1.1 Die Leberzirrhose

Die Leberzirrhose als progrediente narbig – bindegewebige Umwandlung der Leber infolge von Parenchymuntergang, Umgestaltung des Gefäßsystems und regenerativem Parenchyumbau beruht auf unterschiedlichen Ätiologien. Neben einer exogen – toxischen sowie infektiösen Genese kommen auch toxisch – allergische, autoimmune, vaskuläre oder endogen – metabolische (hereditäre) Prozesse in Frage. Die alkoholische sowie nicht – alkoholische Fettlebererkrankung sowie die viralen Hepatitiden B und C stellen die häufigsten Ursachen in Deutschland dar [1].

Anhand verschiedener Parameter kann festgestellt werden, ob sich eine chronische Lebererkrankung im Übergang in eine Zirrhose befindet. Hierzu zählen die Thrombopenie sowie eine Einschränkung der Lebersynthesfunktion und der hepatischen Entgiftung. Der APRI – Test (AST – to – Platelet Ratio Index) kann als Screeningindex für eine fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose eingesetzt werden [2].

Funktionelle Folgen der Zirrhose stellen die Leberinsuffizienz mit Dekompensation, die portale Hypertension infolge eines reduzierten Gesamtgefäßquerschnitts der Leber sowie die Bildung intrahepatischer portosystemischer Shunts zwischen Portalgefäßen und Lebervenen dar.

Circa 250 von 100.000 Einwohnern pro Jahr sind von der Erkrankung betroffen, wobei Männer doppelt so häufig erkranken wie Frauen [3].



Abbildung 1: Makroskopisches Bild einer Leberzirrhose [1]

1.2 Komplikationen der Leberzirrhose

Eine typische gastrointestinale Komplikation bei fortgeschrittener Leberzirrhose ist die portale Hypertension, die mit den Begleiterscheinungen Splenomegalie, Ösophagusvarizen und Aszites einhergeht. Neben gastrointestinalen - muss bei Patienten mit Leberzirrhose aber auch mit kardialen, hämatologischen, zentralnervösen, renalen und pulmonalen Komplikationen gerechnet werden [4].

Bei 45 - 50% der Patienten, die an einer Leberzirrhose erkrankt sind, lassen sich pulmonale Komplikationen beobachten [5]. Diese wurden in Tabelle 1 zusammengefasst.

1 Einleitung

Lungenfunktionell zeigen sich hier neben einer eingeschränkten Diffusionskapazität mit Oxygenierungsstörung restriktive Lungenveränderungen bei 25%, hingegen obstruktive Veränderungen bei nur drei Prozent der Erkrankten [4]. Die Restriktion kann sich u.a. durch das Vorkommen von Pleuraergüssen, Aszites, Atemmuskulaturschwäche, Hepatomegalie sowie diffuser interstitieller Lungenerkrankung erklären.

Leitsymptom ist die Dyspnoe, welche einerseits im Rahmen der Grundkrankheit (Aszites, Anämie, Muskelschwäche) andererseits multifaktoriell bei Begleiterkrankungen (COPD, koronare Herzkrankheit) auftreten kann. Speziell bei vaskulären Komplikationen, wie dem hepatopulmonalen Syndrom, verstärkt sich diese durch den Wechsel aus der horizontalen in die vertikale Position, was als Platypnoe beschrieben wird. Pulmonalparenchymatöse, pleurale, diaphragmale oder pulmonalvaskuläre Erkrankungen werden als Ursache solcher respiratorischer Komplikationen gesehen [6].

Zu den pulmonalvaskulären Erkrankungen zählen das hepatopulmonale Syndrom (HPS) als dilatative und die portopulmonale Hypertonie (PPH) als restriktive Erkrankung [6]. Zusammen mit dem hepatischen Hydrothorax, welcher in fünf bis 10% der Patienten meist rechtsseitig diagnostiziert wird, stellen sie die wichtigsten respiratorischen Komplikationen der Leberzirrhose dar [7]. Während das hepatopulmonale Syndrom bei vier bis 32% der Patienten mit Leberzirrhose auftritt [8], schwanken die Häufigkeitsangaben der portopulmonalen Hypertonie zwischen einem und 16% [9].

Welchen zusätzlichen Einfluss eine chronische Lungenerkrankung auf die verminderte Sauerstoffsättigung des Blutes der an Leberzirrhose erkrankten Patienten nimmt, ist bisher ungeklärt.

Lungenparenchym	<ul style="list-style-type: none">- Pneumonie auf Grund hepatischer Immunsuppression- Aspirationspneumonie auf Grund hepatischer Enzephalopathie- Kryptogen organisierende Pneumonie (z.B. bei primär biliärer Zirrhose)- Lymphozytäre oder fibrosierende Pneumonie- Panazinäres Lungenemphysem bei α1-Antitrypsinmangel- Lungenödem bei hepatisch bedingter Hyperhydratation- Atelektase auf Grund von Aszites und/oder Pleuraerguss
Pleura	<ul style="list-style-type: none">- Hepatischer Hydrothorax
Diaphragma	<ul style="list-style-type: none">- Zwerchfellhochstand bei Aszites
Vaskulär	<ul style="list-style-type: none">- Hepatopulmonales Syndrom- Portopulmonale Hypertonie

Tabelle 1: Pulmonale Komplikationen bei fortgeschrittener Lebererkrankung [4]

1.3 Ursachen der Oxygenierungsstörung bei fortgeschrittener Leberzirrhose

Häufig wird bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose eine pathologisch verminderte arterielle Oxygenierung mit erhöhter alveolar – arterieller Sauerstoffdifferenz ($PA-a,O_2$) und daraus resultierender Hypoxämie festgestellt [10].

In der Literatur werden verschiedene pathophysiologische Ursachen dieser Hypoxämie angegeben. Hypoventilation als eine mögliche Ursache ist nahezu ausgeschlossen, da bei diesen Patienten Hyperventilationen mit respiratorischer Alkalose eher zu finden sind [11].

Störungen des Ventilations/Perfusions – Verhältnisses (V/Q) stellen einen wichtigen Mechanismus der Desoxygenierung dar. Diese ist Folge von ventilatorischen Inhomogenitäten bei milder bis moderater Hypoxie [12,13].

Weiterhin kann eine Hypoxie durch Anastomosen zwischen dem portal – venösen System und den Pulmonalvenen hervorgerufen werden. Derartige Shunts wurden von Calabresi et al. post mortem beschrieben [14]. Die Häufigkeit einer Shuntbildung variiert zwischen sechs und 22%. Pulmonale Shunts können bis zu 20% des Herzzeitvolumens umfassen [15].

Einen weiteren Faktor, der an der arteriellen Desoxygenierung beteiligt sein kann, stellt die intrapulmonale Diffusionsstörung von Sauerstoff über die alveolokapilläre Membran dar, welche unabhängig von der Ätiologie der Zirrhose auftritt und deren Pathomechanismus noch weitestgehend ungeklärt ist [16].

1.4 Pathogenese der intrapulmonalen Vasodilatation

Da eine intrapulmonale Vasodilatation (IPVD) bei Patienten mit Leberzirrhose häufig als Ursache für Diffusionsstörungen beschrieben wird, interessiert die Pathogenese dieser Veränderung.

Beobachtungen im Tierexperiment haben gezeigt, dass neben einer schweren Leberschädigung auch eine portal – venöse Obstruktion [17] und Lebervenenobstruktion [18] sowie kongenitale Veränderungen [19, 20] ohne Leberfunktionsstörungen eine Hypoxämie bedingen können, so dass in der Leber produzierte oder metabolisierte Faktoren angenommen werden müssen, die zu einer Modulation der pulmonalen Gefäße führen [17].

Das Peptid Endothelin-1 (ET-1) spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der intrapulmonalen Vasodilatation. Mehrfach wird in der Literatur beschrieben, dass Endothelin-1 bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht ist [6, 21]. Endothelin zählt zur Familie der vasoaktiven Peptide der Säugetiere. Die Endotheline werden nach Pinzani et al. von hepatischen Perizyten synthetisiert und exprimiert [22]. Auch außerhalb der Leber wird Endothelin-1 von unterschiedlichen Geweben in vivo gebildet. Dazu gehören neben

Lunge, Niere und Gehirn auch die Hypophyse, Placenta und andere periphere endokrine Gewebe. Endothelin-1 wird ebenfalls in Endothelzellen gebildet, wobei das Gefäßendothel die ergiebigste Quelle von Endothelin-1 darstellt.

Die unterschiedliche Wirkung der Endotheline (Vasokonstriktion vs. Vasodilatation) wird durch die Bindung an unterschiedliche Rezeptoren vermittelt. Diese ET_A und ET_B Rezeptoren werden in verschiedenen Geweben exprimiert und unterscheiden sich in ihrer Struktur und Funktion voneinander. Im Allgemeinen wird die vasokonstriktorische Komponente des Endothelin-1 über den ET_A Rezeptor vermittelt, während über ET_B Rezeptoren die Vasodilatation, wie auch in der Lunge vorkommend, vermittelt wird [23].

Zhang et al. beschrieben im Tierexperiment, dass die intrapulmonale Vasodilatation mit erhöhten Spiegeln der endothelialen NO – Synthase (eNOS) sowie des Endothelin-1 korreliert. Die gesteigerte hepatische Endothelin-1 Produktion stimuliert diese Synthase in der pulmonalen Mikrozirkulation [24]. Dies ist assoziiert mit einer verstärkten selektiv pulmonalen endothelialen ET_B Rezeptor Expression, welche durch Bindung von Endothelin-1 an diesen Rezeptor vermittelt wird [6]. Das nachfolgend gesteigerte Stickstoffmonoxid bewirkt eine intrapulmonale Vasodilatation. Einen Hinweis darauf geben die erhöht gemessenen exhalierten Stickstoffmonoxid – Werte bei fortgeschrittener Leberzirrhose [25]. Somit spielt Endothelin eine entscheidende Rolle in der Modulation des pulmonalen Gefäßtonus.

Die Makrophagenakkumulation in den Pulmonalgefäßen mit verstärkter Expression der induzierbaren NO – Synthase (iNOS) sowie Hämoxxygenase von Makrophagen durch TNF- α Stimulation [26], werden neben Endothelin und endothelialer NO – Synthase Expression als weiterer wichtiger Pathomechanismus der intrapulmonaler Vasodilatation diskutiert.

1.5 Das hepatopulmonale Syndrom

Die vollständige Ausprägung der Trias chronische Leberschädigung, intrapulmonale Vasodilatation, welche diffus oder begrenzt auftreten kann, sowie pathologische arterielle Oxygenierung wird als hepatopulmonales Syndrom bezeichnet [6, 27].

Das Syndrom tritt gehäuft bei Patienten im mittleren Alter ohne Geschlechtspräferenz auf, kann jedoch auch bei Kindern beobachtet werden [28]. Man beobachtet eine erhöhte alveolar – arterielle Sauerstoffdifferenz ($PA-a,O_2$), welche sich bereits vor dem Auftreten einer verminderten arteriellen Sauerstoffsättigung (S_aO_2) pathologisch darstellt [29].

Jedoch muss neben einer erhöhten alveolar – arterielle Sauerstoffdifferenz auch eine intrapulmonale Vasodilatation mit einem Kapillardurchmesser von 15 – 60 μm nachgewiesen werden, um die Diagnose hepatopulmonalen Syndroms stellen zu können

1 Einleitung

[6]. Die Schwere der Erkrankung wird durch die Oxygenierungsveränderungen, die sich in 4 Stufen untergliedert, klassifiziert (Tabelle 2) [9].

Einteilung	PA-a,O ₂ mmHg	Pa,O ₂ mmHg
Leicht	≥ 15	≥ 80
Moderat	≥ 15	< 80 - ≥ 60
Schwer	≥ 15	< 60 - ≥ 50
Sehr schwer	≥ 15	< 50 (< 300 bei 100% O ₂)

Tabelle 2: Schweregradeinteilung des HPS [9]

Die Schwere des hepatopulmonalen Syndroms wird durch die pathophysiologischen Mechanismen beeinflusst. So ist ein leichtes bis moderates Syndrom mit einem leichten V/Q – Missverhältnis, wenigen intrapulmonalen Shunts und seltenen Diffusionsbeeinträchtigungen assoziiert, während das schwere hepatopulmonale Syndrom Folge aller drei pathophysiologischen Mechanismen sein kann.

1.6 Bestimmung der alveolären Diffusionskapazität

1.6.1 Grundlagen der Diffusion

Unter Diffusion versteht man die Ausgleichsbewegung eines Stoffes von einem Ort der höheren Konzentration zum Ort mit einer niedrigeren Konzentration infolge der Brownschen Molekularbewegung [30]. Grundlage der Diffusion bildet das 1. Fick'sche Diffusionsgesetz [31].

Der alveoläre Gasaustausch vollzieht sich in drei Abschnitten:

1. *Ventilation:* in welcher die Alveolen mit sauerstoffreicher Luft belüftet werden
2. *Diffusion:* mit Austausch von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid durch die alveolo – kapilläre Membran sowie
3. *Perfusion und Verteilung* der Gase im Körperkreislauf [32]

Die Diffusionskapazität der Lunge für ein gegebenes Gas gibt die Gasmenge an, die in der Zeiteinheit (ml/min) durch die Luft – Blut – Schranke in Abhängigkeit von der Differenz der mittleren Partialdrücke des Gases in der Alveolarluft bzw. im Lungenkapillarblut diffundiert.

Die Menge eines bestimmten Gases, die bei einer gegebenen Druckdifferenz diffundiert, ist abhängig von der Löslichkeit und Diffundierbarkeit des Gases in der alveolo – kapillären Membran, beschrieben durch den Diffusionskoeffizienten D, der Membranfläche A und -dicke T und – in einigen Fällen – von der Geschwindigkeit, mit der es im Blut chemische Reaktionen (θ) eingeht [33].

1 Einleitung

Wenn ein gelöstes Gas durch die Flüssigkeitsschicht diffundiert, gilt:

$$V_{\text{Gas}} = \frac{A \times D}{T} \times (P_{\text{alv}} - P_{\text{kap}}) \quad [\text{mmol/min}]$$

Die diffundierende Gasmenge ist somit direkt proportional zur Austauschfläche A sowie zum Partialdruckgefälle entlang der alveolo – kapillären Membran und indirekt proportional zur Membrandicke T .

Nach den Gesetzen von Krogh [34] verhalten sich die Diffusionskoeffizienten D zweier durch eine Flüssigkeitsphase diffundierender Gase direkt proportional ihrer Löslichkeit (α) und indirekt proportional der Quadratwurzel ihrer Molekulargewichte.

Der Terminus $\frac{A \times D}{T}$ wird auch als Transferfaktor für ein bestimmtes Gas beschrieben.

Krogh wählte als das zu diffundierende Gas Kohlenstoffmonoxid (CO), da die Bindung von CO an Hämoglobin (Hb) ca. 225mal höher als die Bindung für Sauerstoff an Hb ist, sodass der Druck von CO in der Kapillare nahezu den Wert Null annimmt. Somit entspricht die Druckdifferenz über der Membran dem Partialdruck der Alveole und es ergibt sich [34]:

$$DLCO = \frac{V_{\text{CO}}}{P_{\text{alv,CO}}} \quad [\text{mmol/min/Pa}]$$

1.6.2 Teilkomponenten der Diffusionskapazität

Abbildung 2 stellt den Aufbau der alveolo – kapillären Membran sowie die Diffusion hierüber dar.

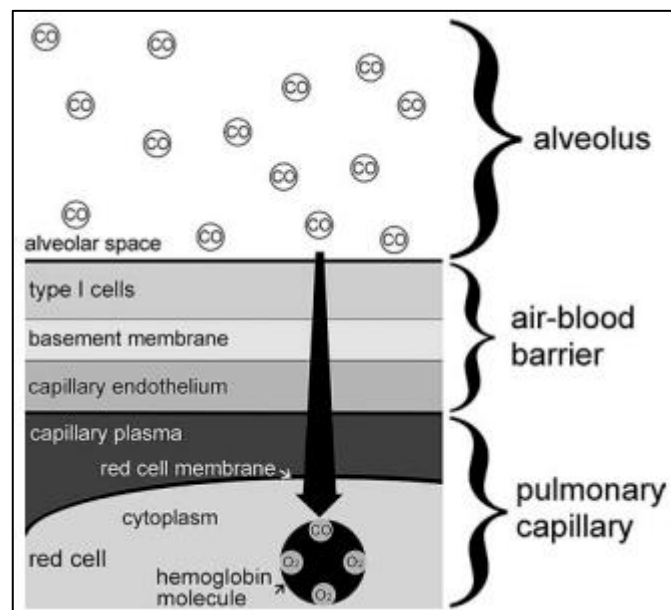


Abbildung 2: Aufbau der alveolo-kapillären Membran sowie Diffusion [35].

1 Einleitung

Um an Hämoglobin gebunden zu werden, muss CO im Rahmen des Konzentrationsunterschiedes zunächst passiv durch eine sehr dünne Membran aus Alveolarepithelzellen Typ I ($< 0,6 \mu\text{m}$), einer Basalmembran, Endothelzellen der Kapillaren, der Membran der Erythrozyten sowie dem Zytoplasma diffundieren [35]. Diese Membranen stellen den Widerstand außerhalb der Erythrozyten ($1/D_m$) dar.

Der zweite Teil der Diffusion beschreibt den Transport von CO innerhalb des Erythrozyten. Die Reaktionsgeschwindigkeit (θ in $\text{ml}/\text{min}/\text{mmHg}$), mit der CO an Hämoglobin bindet, kann in vitro aus venösem Blut mit einem Standard - Hb gemessen werden. Ist zusätzlich das gesamte kapilläre Blutvolumen bekannt, kann der Widerstand innerhalb der Erythrozyten ($1/\theta \times Q_c$) errechnet werden [36]. Somit ergeben sich nach Roughton und Forster [37] für die Diffusionskapazität zwei in Reihe geschaltete Widerstände, was wie folgt ausgedrückt werden kann:

$$\frac{1}{\text{DLCO}} = \frac{1}{D_m} + \frac{1}{\theta \times Q_c}$$

Da sich θ direkt proportional zu Hämoglobin verhält [38], kann der Hämoglobingehalt des Blutes die Diffusionskapazität verändern. Daher wird empfohlen eine Hämoglobinkorrektur durchzuführen [39].

1.6.3 Messung der Diffusionskapazität und deren Teilkomponenten

1.6.3.1 Theoretischer Ansatz

1957 setzte Olgvie [35, 40] erstmals ein Testgas bestehend aus 0,3% CO, 10% Helium und 21% Sauerstoff sowie Stickstoff in einem heute standardisierten Verfahren ein [41], um einen Verdünnungsfaktor zu berechnen aus dem die initiale alveoläre Konzentration von CO nach der Inspiration berechnet werden kann. Zur Berechnung der Verdünnungskonzentration wird Helium als inertes Gas genutzt.

Es gilt:

$$F_{A\text{CO}_{t0}} = F_{I\text{CO}} \times \frac{F_{A\text{He}_{t1}}}{F_{I\text{He}}}$$

Das Alveolarvolumen V_A , welches ebenfalls zur Bestimmung der DLCO benötigt wird, errechnet sich nach McGrath und Thompson [35, 42] aus der Heliumkonzentration des alveolaren Sammelvolumens ($F_{A\text{He}_{t1}}$), der inspiratorischen Heliumkonzentration ($F_{I\text{He}}$) und der Vitalkapazität (V_C) sowie dem Totraumvolumen (V_D). Das Alveolarvolumen ist das Volumen, welches effektiv am Gasaustausch teilnimmt.

$$V_A = V_C \times \frac{F_{I\text{He}}}{F_{A\text{He}_{t1}}} - V_D$$

1 Einleitung

Die Diffusionskapazität lässt sich somit aus der errechneten CO – Konzentration, dem Alveolarvolumen sowie der Verschlusszeit berechnen [43].

$$DLCO = \frac{V_A \times 60}{t} \times k \times \ln\left(\frac{F_{A\text{CO}_{10}}}{F_{A\text{CO}_{11}}}\right) \quad [\text{mmol}/\text{min}/\text{kPa}]$$

Da der Transferfaktor unterschiedlichen Einflüssen unterliegt, kann die Diffusionskapazität auf das Alveolarvolumen bezogen werden (Krogh – Faktor). Dies drückt den CO – Transport pro Einheit Lungenvolumen, unabhängig vom Gesamtvolumen, aus.

$$KCO = \frac{DLCO}{V_A} \quad [\text{mmol}/\text{min}/\text{kPa}/\text{l}]$$

Die Teilkomponente $1/\theta \times Q_c$ und somit die Diffusionskapazität sind abhängig vom Sauerstoffpartialdruck in der Alveole, da beide Gase um die Bindung an Hämoglobin konkurrieren. Daher verändert sich θ bei erhöhtem Sauerstoffpartialdruck und die Bindungsfähigkeit von CO ist reduziert. Um die Teilkomponenten der Diffusionskapazität bestimmen zu können, war es bei der Messung mit Kohlenstoffmonoxid bisher notwendig, mindestens zwei Messungen mit unterschiedlich hohen Sauerstoffkonzentrationen (20% und 90%) durchzuführen [44, 45].

Eine Alternative zur Bestimmung der Teilkomponenten bietet die Messung der Diffusionskapazität mit Hilfe von Stickstoffmonoxid (NO) anstelle des CO. Im Rahmen der Messung wird ein Gasmisch aus 0,25% CO, 21% Sauerstoff, 9% Helium und 50 ppm NO [46] eingesetzt und es gilt der gleiche Zusammenhang wie unter 1.6.2 beschrieben. Da die Bindungsgeschwindigkeit von NO an Hämoglobin das 400fache [47] von CO beträgt, ist die Komponente $1/\theta \times Q_c$ vernachlässigbar klein und es gilt:

$$\frac{1}{DLNO} = \frac{1}{DmNO}$$

Die Bestimmung von DLNO ermöglicht hiermit die Messung des Membranwiderstandes. Es folgt:

$$DLNO = DmNO = aDmCO \quad [\text{mmol}/\text{min}/\text{kPa}]$$

Nach Graham wird für a der Faktor 1,97 angenommen [48].

Setzt man den Membranwiderstand in Relation zum gesamten pulmonalen Diffusionswiderstand, so lässt sich sein prozentualer Anteil am Gesamtwiderstand bestimmen. Der verbleibende Anteil am gesamten pulmonalen Diffusionswiderstand ist durch den Perfusionswiderstand bedingt.

1.6.3.2 Allgemeine Voraussetzungen

Alle verwendeten Geräte verfügen über einen Testgasbehälter, einen Pneumotachographen sowie einen Gasanalysator. Verschlussklappen können zur Regulierung von Fluss und Volumen eingesetzt werden. Die Anforderungen sowie Qualitätskontrollen, die die Geräte erfüllen müssen, wurden von der ATS/ERS Task Force 2005 definiert [41]. Die Untersuchungen werden grundsätzlich nach entsprechender Instruktion in aufrecht sitzender Position mit verschlossener Nase und dicht umschlossenem Mundstück nach 10minütiger Ruhe durchgeführt, um das kapilläre Reservevolumen so gering wie möglich zu halten.

Mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung sollte der Proband weder geraucht noch reinen Sauerstoff geatmet haben, da beide Gase um die Hämoglobinbindung konkurrieren und hohe Konzentrationen von carboxyliertem Hämoglobin bzw. Veränderungen des Sauerstoffpartialdruckes zu Änderungen der Diffusionskapazität führen.

Eine Nahrungskarenz von zwei Stunden muss eingehalten werden, um die Ergebnisse durch Digestion nicht zu beeinflussen.

Da die Diffusionskapazität stark vom Hämoglobingehalt des Blutes abhängig ist, muss bei Patienten mit einem Hämoglobin – Gehalt außerhalb des festgelegten Referenzbereiches nach einem standardisierten Schema eine Hämoglobinkorrektur vorgenommen werden [39].

Bei der Messung der Diffusionskapazität stehen verschiedene Verfahren zur Auswahl. Die gängigste und in der Praxis etablierte Methode ist die Single – Breath – Methode für CO und NO. Hiermit können auch die Teilkomponenten der Diffusionskapazität bestimmt werden. Weitere, in dieser Untersuchung nicht angewendete und daher nicht beschriebene Verfahren, sind die Steady – State – und Intra – Breath Methode.

1.6.3.3 Single – Breath Methode

Das Single – Breath Verfahren für CO ist ein klinisch etabliertes und weltweit standardisiertes Verfahren zur Bestimmung der Diffusionskapazität. Es ist schnell, einfach und gut reproduzierbar. Die Empfehlung und Standards zur Durchführung der Einatemzugmethode wurden von der ATS/ERS Task Force 2005 veröffentlicht [41].

Vor der Messung wird eine Spirometrie zur Bestimmung der inspiratorischen Vitalkapazität durchgeführt. Die Vitalkapazität sollte mindestens 1,5 Liter betragen. Der

1 Einleitung

Proband vollzieht eine Ruheatmung mit Nasenklemme zur Adaptation am Mundstück. Darauf folgt eine maximale Expiration bis zum Reservevolumen. Anschließend erfolgt die maximale Inspiration von Testgas (0,3% CO), Tracersubstanz (9% Helium) und synthetischer Luft mit Stick – und Sauerstoff zum Niveau der totalen Lungenkapazität, welche möglichst in weniger als vier Sekunden erfolgt sein soll. In der dann folgenden Apnoezeit von 10 Sekunden verteilen sich die Gase gleichmäßig in der Lunge und CO diffundiert über die Kapillarmembran in das Blut. Ein Valsalva oder Müller Manöver sollte vermieden werden. Während einer langsamen maximalen Expiration auf Residualvolumen - Niveau werden die ersten 750 ml wegen der Kontamination mit dem Totraum verworfen und die weiteren 600 – 900 ml Sammelvolumen zur Berechnung der Helium – und CO Konzentration genutzt. Die Expiration auf Residualvolumen - Niveau sollte innerhalb von vier s abgeschlossen sein.

Die Ergebnisse der Diffusionskapazität sind richtig zu beurteilen, wenn bei der Inspiration mindestens 85% der maximalen individuellen totalen Lungenkapazität erreicht werden. Um eine Reproduzierbarkeit zu erzielen, werden die Messungen nach vier Minuten wiederholt, um die Gase vollständig auszuwaschen. Die Abweichung von zwei Messungen sollte weniger als 10% betragen. Der Mittelwert von zwei bis fünf Messungen stellt das Gesamtergebnis dar.

Da das gesammelte Gasvolumen homogen der gesamten Lunge entstammt, können mit der Single – Breath Methode keine Verteilungsinhomogenitäten aufgezeigt werden [32]. Aus der Messung der Diffusionskapazität können durch die Inhalation von normalen und hohen Sauerstoffkonzentrationen der Membranfaktor sowie das kapilläre Blutvolumen bestimmt werden [45].

Das Prinzip der Single – Breath Methode für NO entspricht dem Obengenannten. Das Gasgemisch setzt sich aus 0,25% CO, 21% Sauerstoff, 9% Helium und 50 ppm NO zusammen. Eine Apnoezeit von nur vier bis 10 Sekunden soll eingehalten werden [48, 49]. Aus der einmaligen Messung können dann die Diffusionskapazität für CO und NO sowie deren Teilkomponenten errechnet werden.

1.7 Ziele der Studie

Aus den eingangs geschilderten pathophysiologischen Zusammenhängen ergaben sich für unsere Untersuchungen die folgenden Fragestellungen:

1. Welche Veränderungen der Lungenfunktion und der pulmonalen Diffusionskapazität sind bei Patienten mit Leberzirrhose nachweisbar?

1 Einleitung

2. Welche Teilkomponente der Diffusionskapazität, Membranfaktor D_m und/oder pulmonales Kapillarvolumen, sind für die Veränderung der Diffusionskapazität ursächlich?
3. Wie ist das pulmonale kapilläre Blutvolumen bei Patienten mit Leberzirrhose verändert?
4. Wie ist das Serum – Endothelin-1 bei Patienten mit Leberzirrhose verändert und korreliert es mit Parametern der Diffusionskapazität und dem kapillären Blutvolumen?
5. Wie beeinflusst eine begleitende COPD bei Patienten mit Leberzirrhose die Ergebnisse? Unterscheidet sich der pathophysiologische Mechanismus der Diffusionseinschränkung bei Patienten mit Leberzirrhose und begleitender chronisch – obstruktiver Bronchitis von denen ohne diese Begleiterkrankung?

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Im Rahmen einer prospektiven Querschnittstudie wurden an insgesamt 110 Patienten (weiblich n=34 sowie männlich n=76), davon 71 mit einer Leberzirrhose, die sich in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie in stationärer Betreuung befanden und 39 Patienten des Fachbereichs für Pneumologie mit einer obstruktiven Atemwegserkrankung ohne Lebererkrankung klinisch indizierte Untersuchungen durchgeführt und ausgewertet.

2.2 Ethische Aspekte

Die Durchführung der Untersuchungen wurden durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Otto – von – Guericke – Universität genehmigt.

Alle Patienten wurden zuvor über die Durchführung der Studie informiert und gaben ihr Einverständnis zur Datenverwertung ab.

2.3 Studienprotokoll und Gruppeneinteilung

Die 71 Patienten mit bekannter Leberzirrhose wurden während des stationären Aufenthalts zu Ihrem Erkrankungsbild mittels Anamnesebogen befragt (S. 72).

Anhand des vorherrschenden Krankheitsbildes, des klinischen und metabolischen Zustandes sowie der lungenfunktionellen Parameter wurden die Probanden in unterschiedliche Gruppen mit jeweiligen Untergruppen eingeteilt (Abb. 3). Voraussetzung für den Einschluss in Gruppe 1 war ein klinisch und metabolisch stabiler Zustand, d.h. die in Tabelle 3 aufgeführten Ausschlusskriterien waren nicht vorhanden. Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose wurden Gruppe 2 zugeordnet. Die Ergebnisse dieser Untergruppe wurden mit aufgelistet, jedoch wurden Sie nur zum Teil analysiert, da das Patientenkollektiv sehr klein ausfiel. Der Schwerpunkt der Untersuchungen wurde auf die Patienten in der stabilen Phase gelegt.

Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren akute Exazerbationen pneumologischer Erkrankungen, dekompensierte Herzinsuffizienz sowie Sepsis.

Ausschlusskriterien für Gruppe 1:	<ul style="list-style-type: none">- Interstitielle Lungenerkrankungen- Ausgeprägter Pleuraerguss- Dekompensierte Leberzirrhose
Ausschlusskriterien für Gruppe 1 und 2	<ul style="list-style-type: none">- Akute Exazerbation einer pneumologischen Erkrankung- Dekompensierte Herzinsuffizienz- Sepsis

Tabelle 3: Ausschlusskriterien der Untersuchung

2 Patienten und Methoden

Gruppe 1 (n=50): an Leberzirrhose erkrankte Patienten in klinisch und metabolisch stabilem Zustand

- Gruppe 1a (n=34): ohne Ventilationsstörungen
- Gruppe 1b (n=16): mit Ventilationsstörungen (n=8 zentrale oder periphere Obstruktion, n=4 Restriktion, n=4 kombinierte Ventilationsstörung)

Gruppe 2 (n=21): an Leberzirrhose erkrankte Patienten in klinisch und metabolisch instabilem Zustand

- Gruppe 2a (n=6): ohne Ventilationsstörungen
- Gruppe 2b (n=15): mit Ventilationsstörungen (n=9 zentrale oder periphere Obstruktion, n=3 Restriktion, n=3 kombinierte Ventilationsstörung)

Gruppe 3 (n=39): Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung ohne Lebererkrankung

- Gruppe 3a (n=31): Patienten ohne Diffusionsstörungen
- Gruppe 3b (n=8): Patienten mit Ventilationsstörungen

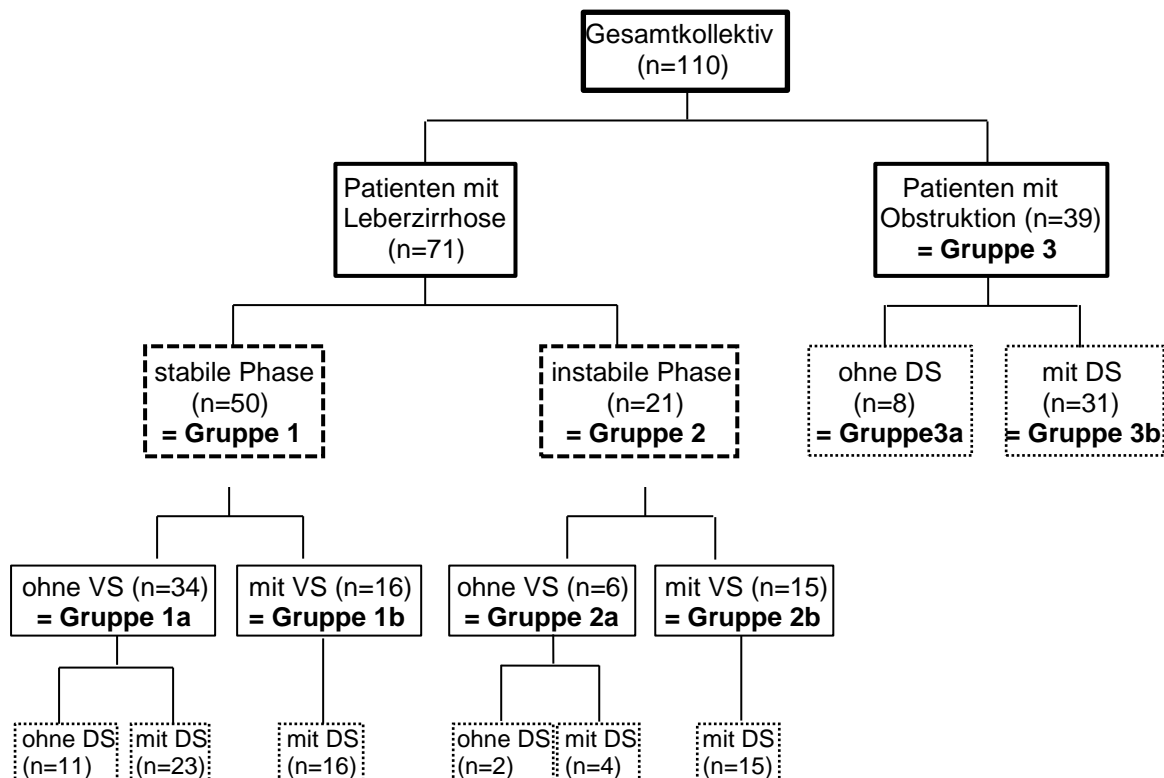


Abbildung 3: Gruppeneinteilung anhand eines Flow-Charts

Alle Patienten führten eine ausführliche Lungenfunktionsdiagnostik mit Bestimmung der statischen und dynamischen Lungenfunktionsparameter in der Spirometrie und Bodyplethysmographie durch. Die Diffusionsparameter DLCO und DLNO wurden durch

2 Patienten und Methoden

Single – Breath Verfahren bestimmt. Die Untersuchungen zur Lungenfunktion wurden vom selben Untersucher in derselben Technik durchgeführt.

Zuvor wurde eine kapilläre Blutgasanalyse aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen.

Wenn bei den Patienten eine aus klinischer Indikation angefertigte Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane vorlag, wurde diese in die Auswertung mit einbezogen.

Die Laboruntersuchungen erfolgten im Rahmen der klinischen Diagnostik. Bereits im Aufnahmelabor wurden mittels Serum – und Citratprobe Laborparameter zur Child – Pugh Klassifizierung bestimmt. In einer zusätzlichen EDTA – Plasmaprobe erfolgte auch die Endothelin-1 Bestimmung.

Weiterhin wurden lungenfunktionelle Untersuchungsergebnisse von Patienten mit einer rein obstruktiven Atemwegserkrankung als Kontrollgruppe herangezogen (= Gruppe 3). Diese setzte sich aus sechs Patienten mit einer isolierten peripheren Flusslimitierung und 33 Patienten mit einer obstruktiven Ventilationsstörung mit Reduktion des FEV₁/FVC – Verhältnisses (GOLD-Kriterien nach 2006 [52]) zusammen. Verglichen wurde diese Gruppe mit den an Leberzirrhose erkrankten Patienten in der stabilen Krankheitsphase ohne Ventilationsstörungen und obstruktiver Ventilationsstörung (n=12).

2.4 Patientencharakteristik

Die an Leberzirrhose erkrankten Patienten wurden zunächst über demographische Daten befragt. Auch die Ursache, Dauer und bisherige Therapie ihrer Erkrankung, begleitende internistische, speziell kardiopulmonale Erkrankungen, Rauch- und Alkoholgewohnheit, sowie der ausgeübte Beruf wurden evaluiert.

Die Daten der Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung wurden im Rahmen einer anderen Untersuchung erhoben und uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Die Tabellen vier bis sechs dienen der Patientencharakteristik des untersuchten Klientels.

	Gruppe 1a (n=34)		Gruppe 1b (n=16)	
	n	%	n	%
w/m	11/23	32,4/67,6	8/8	50,0/50,0
Raucher	5/17	14,7/50,0	3/3	18,8/18,8
Nicht-Raucher	6/6	17,6/17,6	5/5	31,3/31,3
	Mittelwert ± SD		Mittelwert ± SD	
Größe in cm	171 ± 14,0		167 ± 0,1	
Gewicht in kg	79,7 ± 0,1		74,2 ± 14,0	
BMI in kg/m ²	27,3 ± 4,7		26,5 ± 4,9	
Alter in Jahre	60,5 ± 11,1		59,4 ± 12,7	

2 Patienten und Methoden

	Gruppe 2a (n=6)		Gruppe 2b (n=15)		Gruppe 3 (n=39)	
	n	%	n	%	n	%
w/m	2/4	33,3/66,6	3/12	20,0/80,0	10/29	25,6/74,4
Raucher	2/4	33,3/66,6	3/11	20,0/73,3	9/24	23,1/61,5
Nicht-Raucher	0	0	0/1	0/6,7	1/5	2,6/12,8
	Mittelwert ± SD		Mittelwert ± SD		Mittelwert ± SD	
Größe in cm	174 ± 0,1		172 ± 0,1		170,1 ± 9,9	
Gewicht in kg	84,0 ± 18,2		76,3 ± 17,3		80,5 ± 21,0	
BMI in kg/m ²	27,6 ± 4,2		25,8 ± 5,0		27,9 ± 7,1	
Alter in Jahre	48,3 ± 15,0		57,5 ± 13,4		64,4 ± 8,2	

Tabelle 4: Demographische Patientendaten bei den Patienten der verschiedenen Untergruppen

		Gruppe 1a (n=34)		Gruppe 1b (n=16)		Gruppe 2a (n=6)		Gruppe 2b (n=15)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
NYHA	I	4	12,5	2	12,5	-	-	1	6,7
	II	18	52,9	6	37,5	3	50	2	13,3
	III	8	23,5	6	37,5	2	33,3	7	46,7
	IV	4	11,8	2	12,5	1	16,7	5	33,3
Child –Pugh	A	23	67,6	8	50,0	1	16,7	1	6,7
	B	8	23,5	8	50,0	2	33,3	3	20,0
	C	3	8,8	0	0,0	3	50,0	11	73,3
Aszites		0	0	4	25,0	5	83,3	13	81,2

Tabelle 5: Ausprägung der klinischen Parameter bei den Patienten der verschiedenen Untergruppen

		Gruppe 1 (n=50)		Gruppe 2 (n=21)	
		n	%	n	%
Leberzirrhose	alkoholisch	23	46,0	15	71,4
	kryptogen	7	14,0	2	9,5
	viral bedingt	7	14,0	2	9,5
	autoimmun	4	8,0	1	4,8
Primär biliäre Zirrhose		1	2,0	-	-
Morbus Wilson		1	2,0	-	-
NASH		7	14,0	1	4,8
Leberzirrhose und HCC		15	30,0	3	14,3

Tabelle 6: Ätiologie der Leberzirrhose bei den Patienten der verschiedenen Untergruppen

2.5 Venöse Blutentnahme

2.5.1 Klinisches Labor

Am nicht nüchternen Patienten erfolgte unter standardisierten Bedingungen die venöse Blutentnahme aus einer Cubitalvene mit Bestimmung der Parameter ASAT, ALAT, Gamma-GT, Gesamtbilirubin, Albumin und der Thromboplastinzeit. Die erhobenen Werte haben beschreibenden Charakter.

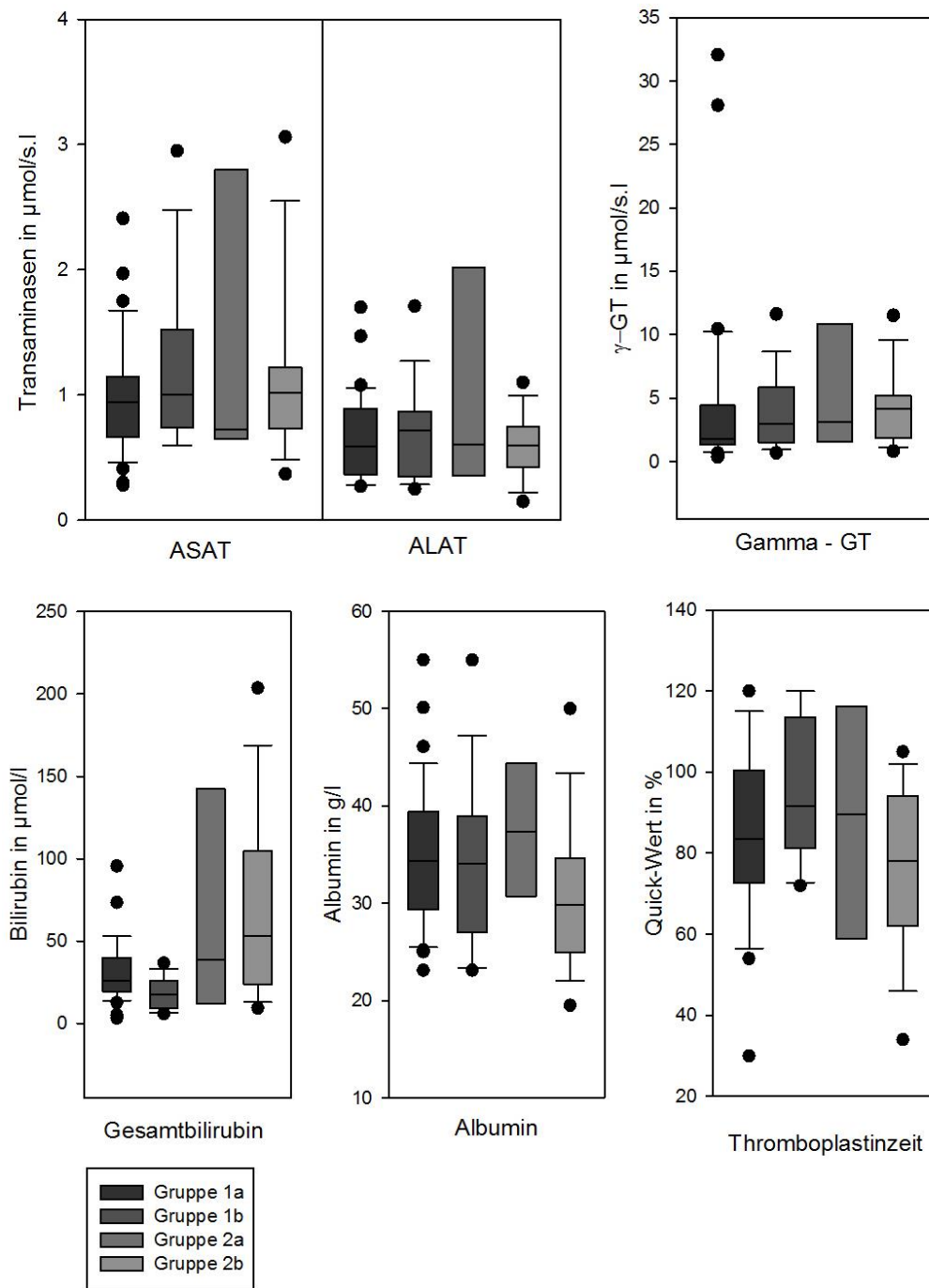


Abbildung 4: Laborchemische Parameter der untersuchten Gruppen

2.5.2 Quantitative Endothelin-1 Bestimmung

Zur Endothelinbestimmung wurde eine EDTA – Plasmaprobe von 66 Probanden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Magdeburg bei ≤ -20 °C asserviert.

Die quantitative Bestimmung von humanem Endothelin-1 aus extrahiertem EDTA – Plasma wurde mit dem Human Endothelin-1 Immunoassay der Firma R&D Systems [50] entsprechend der Herstellerangaben im gastroenterologischen Labor (Herr Prof. Dr. rer. nat. T. Wex) durchgeführt.

Das Messprinzip wird im Folgenden zusammengefasst: In Vorbereitung auf die eigentliche Untersuchung wurde das Plasma zunächst zentrifugiert, mit Extraktionslösung versetzt und erneut zentrifugiert. Nach Trocknung des Überstandes wurde das entstandene Pellet in eine Verdünnung eingebracht und verwirbelt. Nach dieser Vorbereitung schloss sich der 90 – minütige Flüssig – Phase ELISA an. Jede Probe wurde doppelt gemessen. Auf eine Mikroplatte wurde bereits ein gegen ET-1 spezifisch gerichteter Antikörper aufgebracht. Standardlösung, Probe, Kontrolle sowie Konjugat wurden entsprechend den Herstellerangaben in die Vertiefungen pipettiert. Das vorhandene ET-1 wurde während der 30 – minütigen Inkubation an den nicht mobilen Antikörper einerseits und an einen Enzym gebundenen Antikörper andererseits gebunden. Ungebundene Substanzen wurden anschließend abgewaschen. Nach Zugabe eines Substrates fand eine Farbentwicklung proportional zur Menge des vorhandenen ET-1 statt, welche durch eine weitere Lösung gestoppt wurde. Die optische Dichte konnte mit Hilfe eines 450 nm Lesegerätes bestimmt werden. Anhand der Farbintensität ergab sich nach Auslesen mit Licht der Wellenlänge 620 oder 650 nm die Konzentration für Endothelin-1.

2.6 Lungenfunktionsdiagnostik

Zur ausführlichen Charakterisierung der Lungenfunktion wurden folgende Messverfahren eingesetzt: Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie sowie Single – Breath Verfahren für CO und NO. Alle Untersuchungen wurden entsprechend der Empfehlungen der ATS/ERS Task Force 2005 [41] durchgeführt. Die gemessenen Werte wurden als Anteil der individuellen Sollwerte (%) angegeben.

2.6.1 Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie

Die Untersuchungen zur Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie wurden am Spirometer und am geschlossenen System eines volumenkonstanten Bodyplethysmographen MasterLab® der Firma Viasys/Jaeger, Würzburg durchgeführt. Der beste Wert der folgenden Parameter wurde, entsprechend der Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kohle und Stahl [51], nach drei zufriedenstellenden

2 Patienten und Methoden

Versuchen zur Auswertung herangezogen: Vitalkapazität (VC), Einsekundenkapazität (FEV_1), Tiffeneau – Index (FEV_1/FVC), maximaler expiratorischer Fluss bei 25% Ausatemvolumen (MEF_{25}), totale Lungenkapazität (TLC), totaler Atemwegswiderstand (SR_{tot}), Residualvolumen (RV) und der Quotient Residualvolumen/totale Lungenkapazität (RV/TLC).

Um den Einfluss unterschiedlicher Körpervolumina oder eines wechselnden Luftdrucks in der Kammer auszugleichen, wurden der Ausgangsdruck in der Kammer (= atmosphärischer Druck) und das Gewicht des Patienten in den Voreinstellungen berücksichtigt. Volumenänderung durch Änderung der Gastemperatur und der relativen Luftfeuchtigkeit der ausgeatmeten Luft wurden durch eine elektrische BTPS – Korrektur kompensiert.

Als Normwerte werden Werte zwischen 80 – 120% der alters-, gewichts- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der ATS/ERS Task Force 2005 betrachtet [41].

Die Einteilung der Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung in die COPD – Klassifikation erfolgt entsprechend nach [52].

2.6.2 Diffusionskapazität und deren Teilkomponenten

Die Messung der Diffusionskapazität und deren Teilkomponenten wurde am Gerät MasterScreen PFTpro[®] Firma Viasys/Jaeger, Würzburg, nach entsprechender Kalibrierung durchgeführt.

Zunächst wurde in Single – Breath Technik die Diffusionskapazität DLCO und durch Heliumverdünnung das Alveolarvolumen bestimmt und daraus der Krogh – Faktor errechnet. Die gemessenen Werte wurden prozentual auf die Referenzwerte der ATS/ERS Task Force 2005 [41] bezogen. Als pathologisch wurden Werte außerhalb von 80 und 120% betrachtet. Eine leichte Einschränkung lag bei Werten zwischen 79 und 60% vor. Zwischen 59-40% wurde von einer mittelgradigen Diffusionsstörung ausgegangen. Eine schwere Einschränkung wurde bei Werten unterhalb von 40% angenommen.

Um die Teilkomponenten der Diffusion zu bestimmen, schloss sich die Single – Breath Untersuchung für NO an. Die Referenzwerte von Cotes [53] wurden für die Membrankomponente und das pulmonal kapilläre Blutvolumen genutzt. Auch hier wurden Werte außerhalb von 80 und 120% als pathologisch angesehen und entsprechend den Schweregraden der DLCO eingeteilt.

2.6.3 Kapilläre Blutgasanalyse

Vor der Lungenfunktionsprüfung wurde eine kapilläre Blutprobe aus dem hyperämisierten Ohrläppchen unter Zimmertemperatur am sitzenden Patienten entnommen. Analysiert wurden der pH – Wert des Blutes, die Partialdrücke für Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid, die Sauerstoffsättigung, die Hämoglobin- und Bicarbonatkonzentrationen sowie die Elektrolyte.

2.7 Bildgebende Diagnostik

Die Röntgen – Thoraxaufnahmen wurden bei klinischer Indikation im posterioren – anterioren sowie seitlichen Strahlengang mit einem Fokus – Film Abstand von 2 Metern vorgenommen. Im Rahmen der Studie wurden jedoch keine zusätzlichen Röntgenuntersuchungen durchgeführt und es wurde ausschließlich auf vorhandene Aufnahmen und Befunde zurückgegriffen.

2.8 Statistische Angaben

Die statistischen Auswertungen wurden mittels des Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 15.0 für Windows®, SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden graphisch mit SigmaPlot Version 11.0 dargestellt. Die Datenverwaltung erfolgte mit Microsoft® Excel Version 2010. Die Daten wurden so aufbereitet, dass sie in einem statistischen System verarbeitet werden konnten. Zur Datenverarbeitung wurde Microsoft® Word Version 2010 verwendet.

Die Prüfung auf das Vorhandensein einer Normalverteilung erfolgte mit einem Kolmogorov-Smirnov-Test. Die Prüfung auf Homogenität der Varianzen wurde mittels Levene Statistik durchgeführt.

Zum Vergleich des Mittelwertes von zwei unabhängigen Stichproben wurde der Zweistichproben-t-Test genutzt.

Abweichungen der Patientenwerte von ihrem Referenzwert wurde im Einstichproben-t-Test bewertet.

Bei dem Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde eine Varianzanalyse („analysis of variances“ = ANOVA) angewandt. Dieses Verfahren wurde durch den Post hoc Test nach Tukey ergänzt.

Korrelationen von Endothelin-1 und Lungenfunktionsparameter wurde anhand der Korrelation nach Pearson geprüft. Bei der graphischen Darstellung wurde in den Diagrammen neben den einzelnen Werten eine Regressionsgerade eingezeichnet.

Ein p-Wert < 0,05 wurde für alle statistischen Berechnungen als signifikant erachtet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Veränderung der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter

a) Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen

Die spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter VC, FEV₁, FEV₁/VC, MEF₂₅ sowie SR_{tot}, TLC, RV und das Verhältnis RV/TLC zeigten bei den 34 Patienten der Gruppe ohne Dekompensation keine signifikante Veränderung vom Referenzbereich. Die jeweiligen Grenzwerte der Parameter wurden von den Probanden nicht signifikant unter - bzw. überschritten.

Bei den sechs Patienten mit Dekompensation der Leberzirrhose verhält es sich gleich.

Die Mittelwerte \pm SD sind Tabelle 7/8 (S. 73/74) sowie Abbildung 5/6 zu entnehmen.

b) Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen

15 von 16 (93,7%) Patienten in der stabilen Krankheitsphase wiesen eine reduzierte Vitalkapazität mit einem Mittelwert \pm SD von 68,9% \pm 12,6% auf, welcher signifikant vermindert im Vergleich zum Referenzwert war ($p < 0,01$).

In 14 Fällen (87,5%) war das FEV₁ reduziert. Vier Probanden aus dem Bereich der zentralen oder peripheren Obstruktion zeigten eine Einschränkung des FEV₁ zwischen 50 bis 80% und drei Probanden eine Einschränkung zwischen 30 bis 50%. Ebenso wiesen drei der vier Patienten mit Restriktion ein leicht reduziertes FEV₁ auf. In drei Fällen konnte bei kombinierter Ventilationsstörung eine Einschränkung des FEV₁ zwischen 50 bis 80% bzw. bei einem Probanden 50 bis 30% beobachtet werden. Der Mittelwert \pm SD für das FEV₁ (65,0% \pm 13,5%) in Gruppe 1a war signifikant gegenüber dem Referenzwert vermindert ($p < 0,01$).

Der Tiffeneau - Index war im Mittel \pm SD nicht reduziert (75,2% \pm 9,8%), jedoch zeigte sich dieser bei den vier Probanden mit zentraler Obstruktion erniedrigt, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Der Mittelwert \pm SD des MEF₂₅ Wertes (35,1% \pm 12,0%) war ebenfalls signifikant vermindert ($p < 0,01$).

In 56% der Fälle (9/16 Probanden) zeigte sich der spezifische Widerstand erhöht. Der Mittelwert \pm SD (145,7% \pm 105,6%) unterschied sich nicht signifikant vom Referenzwert. Die weiteren erhobenen bodyplethysmographischen Parameter waren normwertig.

Während bezüglich der spirometrischen Parameter dieselben statistischen Ergebnisse in der Patientengruppe mit Dekompensation aufgezeigt werden konnten, zeigte sich in der Bodyplethysmographie der Mittelwert \pm SD des spezifischen Widerstandes (163,4% \pm 106,8%) signifikant erhöht ($p < 0,05$).

Die Mittelwerte \pm SD sind Tabelle 7/8 (S. 73/74) sowie Abbildung 5/6 zu entnehmen.

3 Ergebnisse

c) Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose

15 von 39 (38,5%) Patienten wiesen eine reduzierte Vitalkapazität auf. Dies spiegelte sich noch nicht im Mittelwert \pm SD wider ($83,1\% \pm 16,2\%$). Hier war keine signifikante Verminderung nachzuweisen.

In 32 Fällen (82,1%) war das FEV₁ im Mittel \pm SD mit $63,4\% \pm 16,3\%$ signifikant reduziert ($p < 0,01$). Ein Proband in der COPD Gruppe mit vermindertem Tiffeneau – Index wies eine normale FEV₁ auf. 20 Probanden zeigten eine mittelschwere (FEV₁ 50-80%) und 10 Probanden eine schwere Einschränkung (FEV₁ 30-50%). In der Patientengruppe mit peripherer Obstruktion war das FEV₁ bei zwei Probanden leicht reduziert.

Der Tiffeneau - Index war mit einem Mittelwert \pm SD von $60,4\% \pm 14,4\%$ in 79,5% der Fälle (31/39) ebenfalls signifikant reduziert ($p < 0,01$).

Für den MEF₂₅ Wert errechnete sich ein Mittelwert \pm SD von $19,6\% \pm 8,6\%$, der sich signifikant gegenüber dem Referenzwert vermindert ($p < 0,01$) darstellte.

In 85,0% der Fälle (33/39 Probanden) war der spezifische Atemwegwiderstand mit einem Mittelwert \pm SD ($202,8\% \pm 86,5\%$) signifikant ($p < 0,01$) erhöht. Der Mittelwert \pm SD der TLC ($107,5\% \pm 18,5\%$) lag im Normbereich. Die Mittelwerte \pm SD für RV ($146,1\% \pm 43,0\%$) und das Verhältnis RV/TLC ($133,1\% \pm 22,5\%$) waren erhöht, jedoch ohne Signifikanz.

Die Mittelwerte \pm SD sind Tabelle 7/8 (S. 73/74) sowie Abbildung 5/6 zu entnehmen.

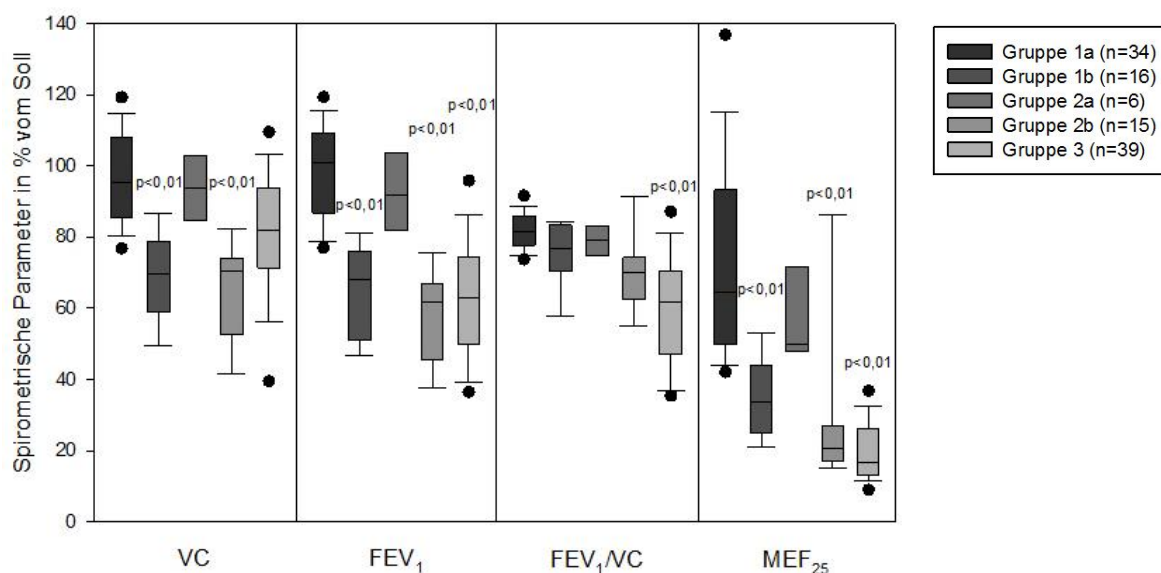


Abbildung 5: Boxplot für die spirometrischen Parameter aller Gruppen. Dargestellt sind Mittelwert, Minimal- und Maximalwert sowie Standardabweichung und Streubereich. Die signifikanten Abweichungen beziehen sich auf den Vergleich mit dem Referenzwert.

3 Ergebnisse

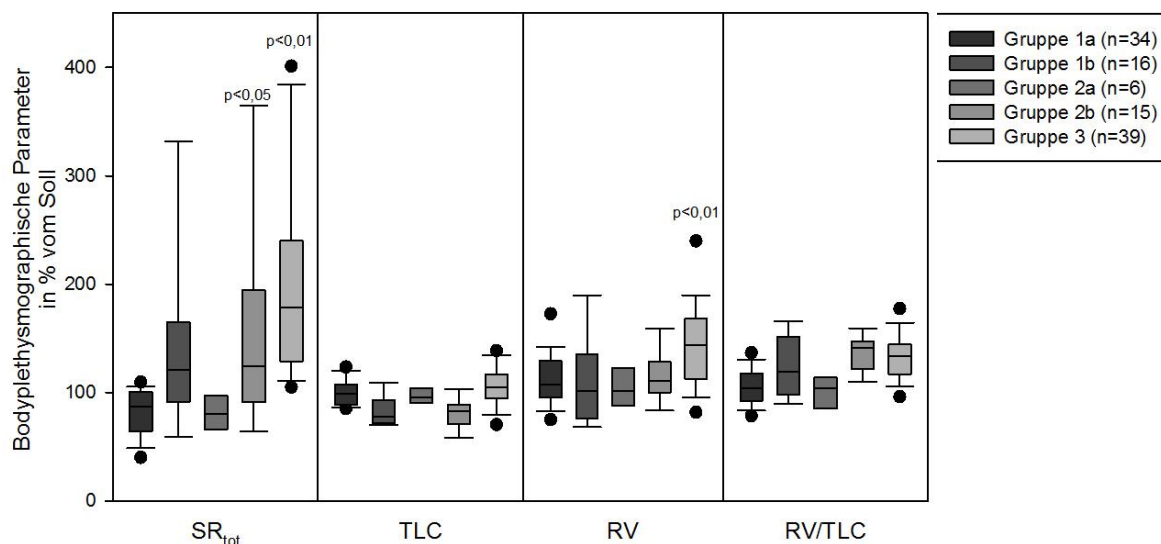


Abbildung 6: Boxplot für die bodyplethysmographischen Parameter aller Gruppen. Dargestellt sind Mittelwert, Minimal- und Maximalwert sowie Standardabweichung und Streubereich. Die signifikanten Abweichungen beziehen sich auf den Vergleich mit dem Referenzwert.

3.2 Veränderung der Diffusionsparameter

3.2.1 Die Diffusionskapazität DLCO

3.2.1.1 DLCO in den einzeln untersuchten Gruppen

a) Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen

Für die Diffusionskapazität DLCO errechnete sich für alle in Gruppe 1a zusammen betrachteten Patienten (n=34) ein signifikant reduzierter Mittelwert \pm SD von $73,7\% \pm 12,5\%$ ($p < 0,05$). 23 von 34 Patienten (67,6%) wiesen eine reduzierte Diffusionskapazität $< 80\%$ auf. Während bei 19 dieser Patienten (82,6%) eine leichte Reduktion (DLCO 79-60%) beobachtet werden konnte, war bei vier Patienten (17,4%) eine mittelschwere Reduktion (DLCO 59-40%) auffällig.

Der Mittelwert \pm SD für den Anteil der Patienten mit eingeschränkter DLCO (n=23) konnte mit $67,0\% \pm 9,1\%$ berechnet werden und ist signifikant gegenüber dem Referenzwert vermindert ($p < 0,01$). Für die 11 Patienten mit normaler DLCO $> 80\%$ ließ sich ein Mittelwert \pm SD von $87,7\% \pm 4,5\%$ berechnen.

In der für alle in Gruppe 2a zusammen betrachteten Patienten (n=6) ist die DLCO im Mittel reduziert (MW \pm SD von $69,4\% \pm 22,0\%$), jedoch ohne statistische Signifikanz im Vergleich mit dem Referenzwert.

Die Mittelwerte \pm SD sind Tabelle 9 (S. 75) sowie Abbildung 7, 8 und 19 zu entnehmen.

3 Ergebnisse

b) Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen

Alle Patienten der Gruppe 1b (n=16) wiesen eine reduzierte Diffusionskapazität < 80% auf. Es errechnete sich ein signifikant reduzierter Mittelwert \pm SD von 63,8% \pm 9,8% (p<0,01).

Insgesamt handelte es sich davon bei 11 Patienten (68,8%, wobei vier Patienten der Kategorie Restriktion, drei Patienten der peripheren Obstruktion, zwei Patienten der Gruppe COPD sowie zwei Patienten der kombinierten Ventilationsstörung entstammen) um eine leichte Reduktion und bei fünf Patienten (31,2%, wobei ein Patient der Gruppe der peripheren Obstruktion, zwei Patienten der COPD Gruppe und zwei Patienten der kombinierten Ventilationsstörung zugeordnet werden können) um eine mittelschwere Reduktion. Betrachtet man nur die Patienten mit Lebererkrankung und obstruktiver Ventilationsstörung aus der Gruppe ohne Dekompensation (n=12), wurde ein Mittelwert \pm SD von 62,8% \pm 10,3% berechnet, der ebenfalls signifikant vom Referenzwert abwich (p<0,01).

Auch alle Probanden der Gruppe 2b (n=15) wiesen eine DLCO < 80% auf. Hier betrug der Mittelwert \pm SD 55,3% \pm 12,5% und war signifikant gegenüber dem Referenzwert vermindert (p<0,01). Bei sechs Patienten handelte es sich um eine leichte Reduktion, acht Probanden wiesen eine mittelschwere Reduktion auf und bei einem Patienten konnte eine schwere Reduktion aufgezeigt werden.

Die Mittelwerte \pm SD sind Tabelle 9 (S. 75) sowie Abbildung 7, 8 und 19 zu entnehmen.

c) Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose

Für die Diffusionskapazität DLCO errechnete sich für alle in Gruppe 3 zusammen betrachteten Patienten (n=39) ein signifikant zum Referenzwert reduzierter Mittelwert \pm SD von 64,9% \pm 20,3% (p<0,01). 31 von 39 Patienten (79,5%) wiesen eine reduzierte Diffusionskapazität < 80% auf.

Insgesamt handelte es sich hier bei 14 Patienten (45,1%, wobei 10 Patienten der Gruppe COPD im GOLD Stadium II und vier Patienten der Gruppe mit peripherer Obstruktion zugeordnet werden konnten) um eine leichte Reduktion. Bei 13 Patienten (41,9%, wobei ein Patient ein GOLD Stadium I, vier Patienten ein GOLD Stadium II und sieben Patienten ein GOLD Stadium III aufwiesen sowie sich ein Patient als peripher obstruktiv klassifizieren ließ) war eine mittelschwere Reduktion zu verzeichnen. 4 Patienten (12,9%, wobei ein Patient dem GOLD Stadium II und drei Patienten dem GOLD Stadium III zugeordnet werden konnten) zeigten eine schwere Reduktion.

Der Mittelwert \pm SD für den Anteil der Patienten mit eingeschränkter DLCO (n=31) konnte mit 57,3% \pm 14,5% berechnet werden. Für die 8 Patienten mit normaler DLCO > 80% (5

3 Ergebnisse

Patienten mit COPD Stadium II nach GOLD und 3 peripher obstruktive Patienten) ließ sich ein Mittelwert \pm SD von $94,5\% \pm 9,5\%$ berechnen.

Die Mittelwerte \pm SD sind Tabelle 9 (S. 75) sowie Abbildung 7, 9 und 19 zu entnehmen.

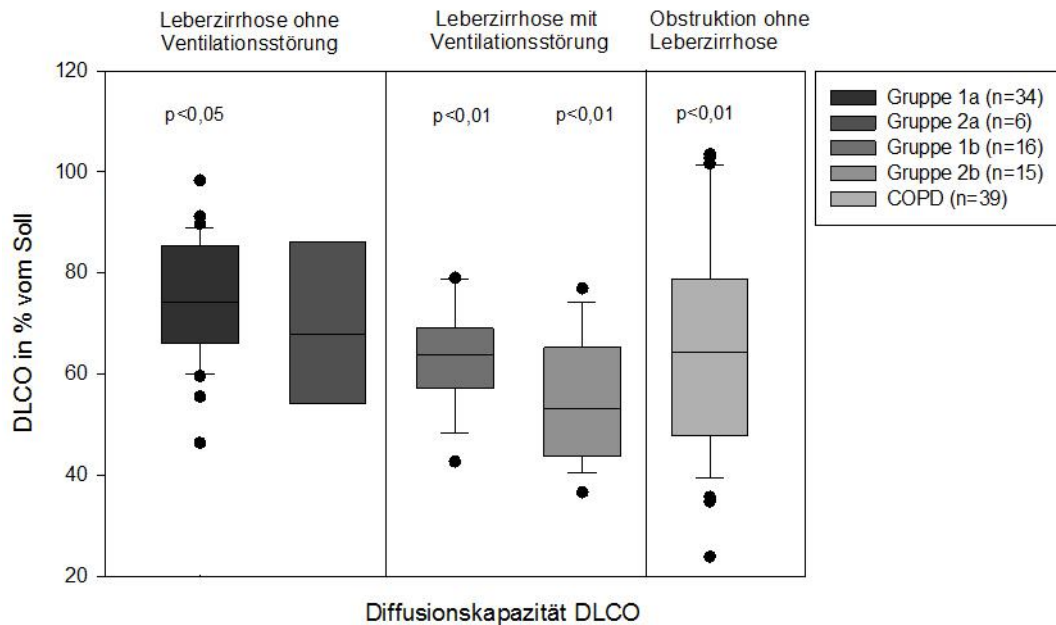


Abbildung 7: Boxplot für die Diffusionskapazität aller Gruppen. Dargestellt sind Mittelwert, Minimal- und Maximalwert sowie Standardabweichung und Streubereich. Die signifikanten Abweichungen beziehen sich auf den Vergleich mit dem Referenzwert.

3.2.1.2 DLCO im Vergleich zwischen den Gruppen mit Leberzirrhose

Die Patienten mit uneingeschränkter Diffusionskapazität bei normaler Lungenfunktion aus Gruppe 1a wiesen eine statistisch signifikant höhere DLCO auf als die Patienten aus der gleichen Gruppe, bei denen Diffusionsstörungen zu verzeichnen waren ($p<0,01$).

Vergleicht man die DLCO der Patienten mit eingeschränkter Diffusionskapazität von Gruppe 1a mit denen von Gruppe 1b war kein signifikanter Unterschied ($p>0,05$) zwischen den beiden Gruppen darstellbar.

Zwischen den Gruppen 1b und 2b konnte eine Signifikanz von $p<0,05$ nachgewiesen werden (Abb. 8).

3 Ergebnisse

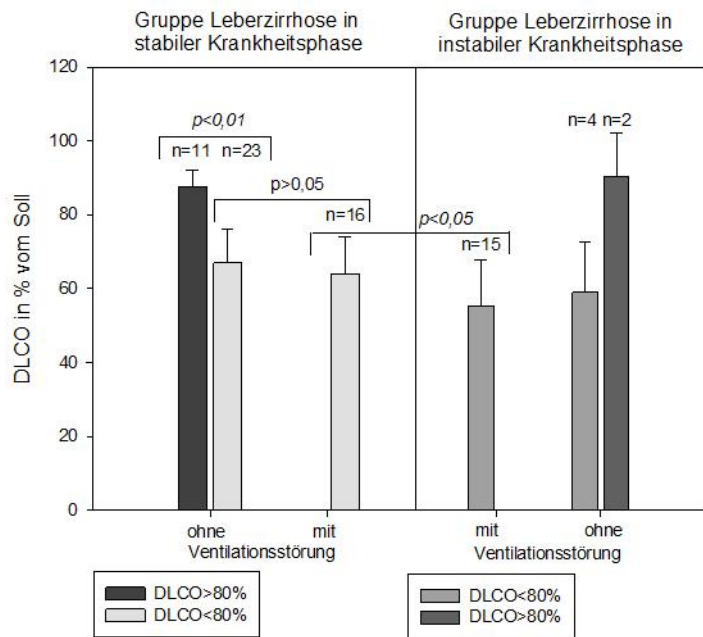


Abbildung 8: Vergleich der DLCO innerhalb der Gruppen mit Leberzirrhose. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. Signifikante Abweichung der DLCO innerhalb der Gruppe 1a sowie zwischen Gruppe 1b und 2b. Keine Signifikanz bei eingeschränkter DLCO von Gruppe 1a und 1b.

3.2.1.3 DLCO im Vergleich zur Gruppe mit Obstruktion ohne Leberzirrhose

Verglichen wurde der Unterschied innerhalb der Gruppen mit normaler sowie mit eingeschränkter DLCO.

Bei reduzierter DLCO fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen von $p < 0,05$, welcher zwischen der Gruppe Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen und der Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose zu suchen war (Abb. 9).

Vergleicht man die DLCO der Patienten mit normaler Diffusionskapazität in der Gruppe Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen und der obstruktiven Vergleichsgruppe ohne Lebererkrankung miteinander, war kein signifikanter Unterschied darstellbar.

3 Ergebnisse

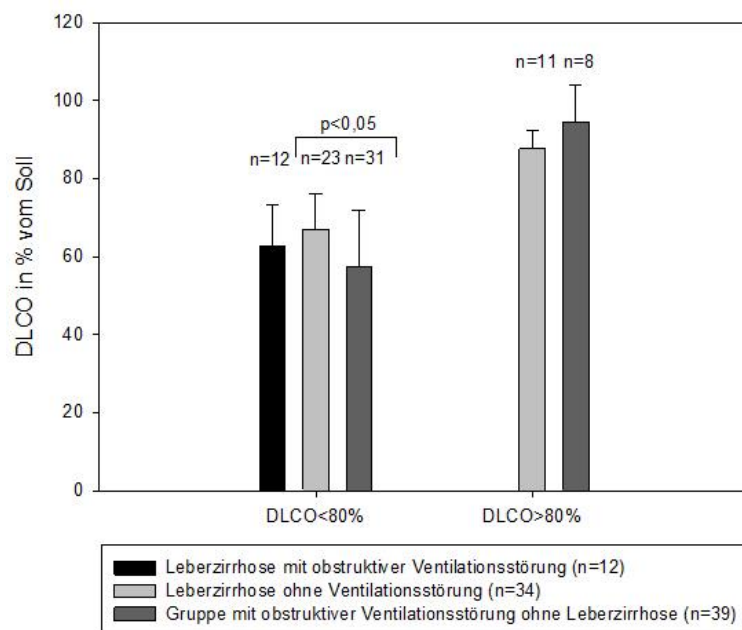


Abbildung 9: DLCO im Vergleich zur Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. Signifikante Abweichung bei eingeschränkter DLCO zwischen Gruppe 1a und 3.

3.2.2 Der Krogh – Faktor KCO

3.2.2.1 KCO in den einzelnen untersuchten Gruppen

a) Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen

Für den Krogh – Faktor KCO errechnete sich für alle in Gruppe 1a zusammen betrachteten Patienten (n=34) ein Mittelwert \pm SD von 82,0% \pm 13,5% ($p > 0,05$). 14 von 34 Patienten (41,2%) wiesen einen signifikant reduzierten Wert $< 80\%$ auf (69,0% \pm 8,9%; $p < 0,01$). Bei 12 Patienten (85,7%) handelte es sich um eine leichte und bei zwei Patienten (14,3%) um eine mittelschwere Reduktion.

Für alle in Gruppe 2a zusammen betrachteten Patienten (n=6) ist ein Mittelwert \pm SD von 75,2% \pm 18,2% ($p > 0,05$) errechnet worden. 4 von 6 (66,7%) Patienten zeigten eine Reduktion, wobei diese bei 3 (75,0%) Patienten leicht und bei einem Patienten (25,0%) mittelschwer ausfiel.

Die Werte sind der Tabelle 9 (S.75) sowie Abbildung 10 und 19 zu entnehmen.

b) Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen

Für den Krogh – Faktor KCO errechnete sich für alle in Gruppe 1b zusammen betrachteten Patienten (n=16) ein Mittelwert \pm SD von 89,0% \pm 12,1% ($p > 0,05$). 5 von 16 Patienten (31,25%) wiesen einen reduzierten Wert $< 80\%$ auf. Diese entstammen folgenden Untergruppen: zwei Patienten mit peripherer Obstruktion, ein Patient mit COPD GOLD Stadium II und zwei Patienten mit kombinierter Ventilationsstörung. KCO war

3 Ergebnisse

jeweils nur leichtgradig reduziert. Bei den Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung (n=12) konnte ein Mittelwert \pm SD von $85,8\% \pm 10,1\%$ ($p > 0,05$) errechnet werden.

In Gruppe 2b wurde ein Mittelwert \pm SD von $83,4 \pm 10,7\%$ für die gesamte Gruppe von 15 Patienten bestimmt. Drei Patienten aus der Gruppe Restriktion, ein Patient aus dem Bereich der peripheren Obstruktion sowie ein Patient aus der Gruppe COPD wiesen eine leichte Reduktion des KCO auf.

Die Werte sind der Tabelle 9 (S.75) sowie Abbildung 10 und 19 zu entnehmen.

c) Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose

Für den Krogh – Faktor KCO errechnete sich für alle in Gruppe 3 zusammen betrachteten Patienten (n=39) ein Mittelwert \pm SD von $83,3\% \pm 22,0\%$ ($p > 0,05$). 19 von 39 Patienten (48,7%) wiesen einen reduzierten Wert $< 80\%$ auf. 15 dieser Patienten (78,9%) zeigten eine leichte Reduktion, während drei Patienten (15,8%) eine mittelschwere Reduktion aufwiesen. Schwergradig reduziert war KCO bei einem Patienten des GOLD Stadiums III.

Die Werte sind der Tabelle 9 (S.75) sowie Abbildung 10 und 19 zu entnehmen.

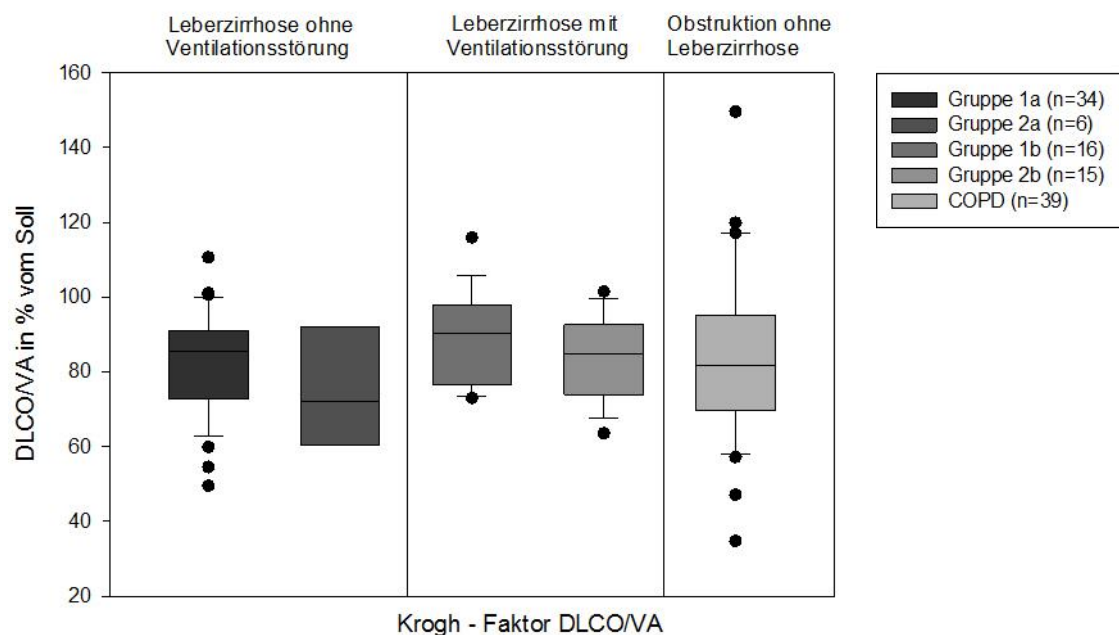


Abbildung 10: Boxplot für den Krogh – Faktor aller Gruppen. Dargestellt sind Mittelwert, Minimal- und Maximalwert sowie Standardabweichung und Streubereich. Es gab keine signifikanten Abweichungen vom Referenzwert.

Weitere Untersuchungen zur Diffusionskapazität bezogen auf das Alveolarvolumen wurden nicht durchgeführt.

3.2.3 Der Membranfaktor Dm

3.2.3.1 Dm in den einzeln untersuchten Gruppen

a) Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen

Für den Membranfaktor Dm errechnete sich für alle in Gruppe 1a zusammen betrachteten Patienten (n=34) ein Mittelwert \pm SD von 85,0% \pm 12,8% ($p > 0,05$). Insgesamt wiesen 11 der 34 Patienten (32,4%) einen leicht reduzierten Wert $< 80\%$ auf (MW \pm SD von 65,3% \pm 11,2%; $p < 0,01$). Bei diesen 11 Patienten ist auch gleichzeitig die Diffusionskapazität eingeschränkt. Acht Patienten wiesen eine leichte und drei Patienten eine mittelschwere Reduktion der DLCO auf. Bei den verbliebenen 12 Probanden mit reduzierter Diffusionskapazität konnte ein normaler Membranfaktor beobachtet werden. In der Gruppe mit eingeschränkter Diffusionskapazität war ein Mittelwert \pm SD von 80,0% \pm 10,1% zu errechnen. Alle 11 Patienten mit normaler Diffusionskapazität wiesen einen normwertigen Dm auf (98,8% \pm 12,2%; Abb. 11).

Vier der sechs Patienten aus der Gruppe 2a hatten einen leicht bis mittelschwer reduzierten Membranfaktor bei gleichzeitig reduzierter Diffusionskapazität (MW \pm SD von 63,1% \pm 9,5%; $p < 0,01$). Die zwei Probanden mit normwertigem Dm wiesen auch eine normale DLCO auf. Insgesamt errechnete sich ein Mittelwert \pm SD von 83,2% \pm 32,7%.

Die Mittelwerte \pm SD sind Tabelle 9 (S. 75) sowie Abbildung 12, 13 und 19 zu entnehmen.

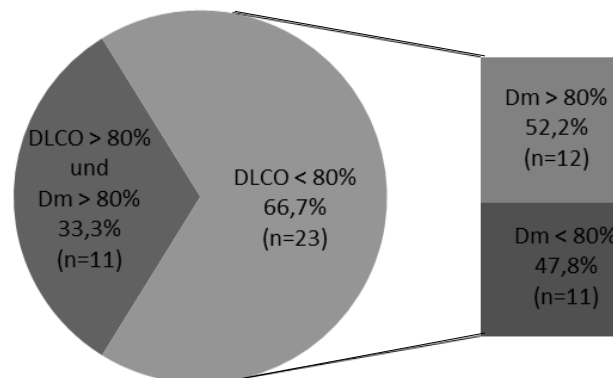


Abbildung 11: Anteil des Membranfaktors in der Gruppe 1a bei reduzierter und normaler Diffusionskapazität

b) Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen

Für den Membranfaktor Dm errechnete sich für alle in Gruppe 1b zusammen betrachteten Patienten (n=16) ein signifikant reduzierter Mittelwert \pm SD von 67,8% \pm 21,7% ($p < 0,01$). Insgesamt wiesen 10 (62,5%) Probanden einen reduzierten Wert $< 80\%$ auf, wobei bei vier Patienten (40,0%) eine leichte Reduktion, bei weiteren vier Patienten (40,0%) eine mittelschwere und bei zwei Patienten (20,0%) eine schwere Reduktion gesehen werden konnte. Bei den restlichen sechs Patienten dieser Gruppe (37,5%) war bei reduzierter Diffusion der Dm normwertig. Betrachtet man nur die Patienten mit obstruktiver

3 Ergebnisse

Ventilationsstörung aus dieser Gruppe ließ sich ein Mittelwert \pm SD von $62,0\% \pm 21,3\%$ berechnen ($p < 0,01$).

In der Gruppe 2b konnte bei nur einem Patienten ein normwertiger Dm gefunden werden (6,7%). Die weiteren 14 der 15 Probanden (93,3%) wiesen leicht – bis schwer reduzierte Werte auf. Insgesamt war ein Mittelwert \pm SD von $50,7\% \pm 20,5\%$ ($p < 0,01$) zu verzeichnen (Tab. 9 sowie Abb. 12 und 19).

Die Mittelwerte \pm SD sind Tabelle 9 (S. 75) sowie Abbildung 12,13 und 19 zu entnehmen.

c) Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose

Für den Membranfaktor Dm errechnete sich für alle in Gruppe 3 zusammen betrachteten Patienten ($n=39$) ein signifikant reduzierter Mittelwert \pm SD von $65,6\% \pm 30,7\%$ ($p < 0,01$; Tab. 9 sowie Abb. 12 und 19). 28 von 39 Patienten (71,8%) wiesen einen reduzierten Wert $< 80\%$ auf. Bei 11 Patienten (39,3%, wobei acht Patienten der Gruppe COPD GOLD Stadium II und III und drei Patienten der Gruppe periphere Obstruktion entstammen) handelte es sich um eine leichte Reduktion. Bei acht Patienten (28,6%, 6 Probanden mit COPD GOLD Stadium II und III sowie zwei Patienten mit peripherer Obstruktion) war eine mittelschwere Reduktion zu verzeichnen. 9 Patienten (32,1% aus der Gruppe COPD Stadium II und III nach GOLD) wiesen eine schwere Reduktion auf. Alle diese Patienten hatten auch gleichzeitig eine reduzierte DLCO. Insgesamt 11 Patienten (acht Patienten im COPD GOLD Stadium I und II sowie drei Patienten mit peripherer Obstruktion) wiesen normale Werte für Dm auf. Insgesamt konnte bei eingeschränkter Diffusion ein Mittelwert \pm SD von $53,9\% \pm 21,2\%$ ($p < 0,01$) berechnet werden.

Betrachtete man Dm bei normaler DLCO ($n=8$) war ein Mittelwert \pm SD von $110,8\% \pm 16,2\%$ zu berechnen.

Die Mittelwerte \pm SD sind Tabelle 9 (S. 75) sowie Abbildung 12, 14 und 19 zu entnehmen.

3 Ergebnisse

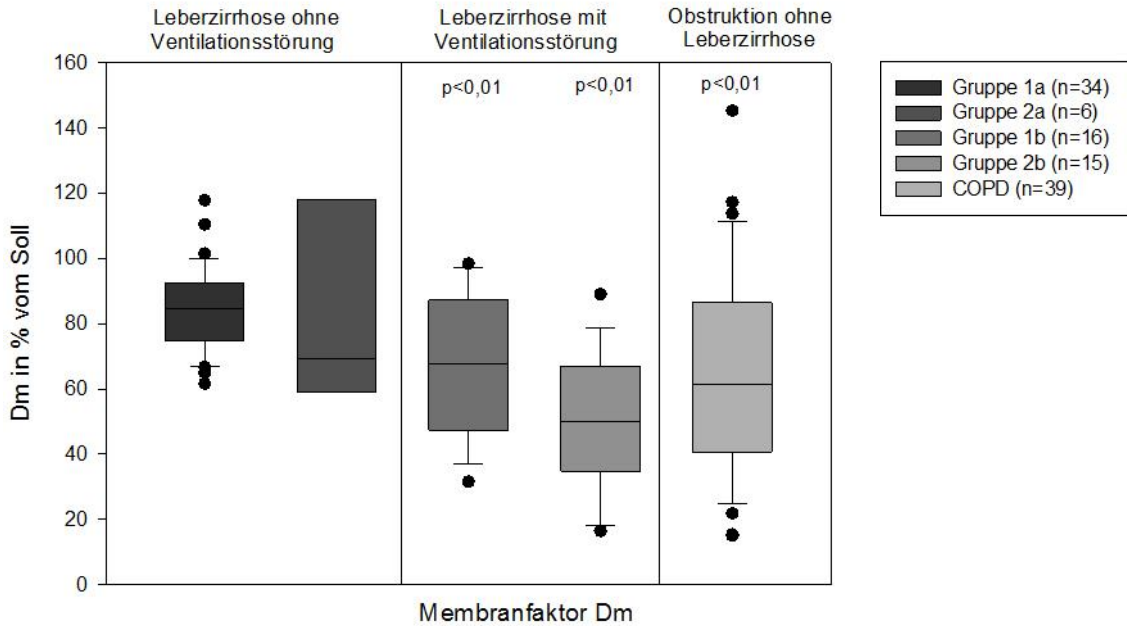


Abbildung 12: Boxplot für den Membranfaktor aller Gruppen. Dargestellt sind Mittelwert, Minimal- und Maximalwert sowie Standardabweichung und Streubereich. Die signifikanten Abweichungen beziehen sich auf den Vergleich mit dem Referenzwert.

3.2.3.2 Dm im Vergleich zwischen den Gruppen mit Leberzirrhose

Probanden aus Gruppe 1a mit normaler Diffusionskapazität zeigten signifikant höhere Werte ($p < 0,01$) als die Probanden aus der gleichen Gruppe mit eingeschränkter Diffusionskapazität.

Vergleicht man den Dm der Patienten mit eingeschränkter Diffusionskapazität von Gruppe 1a mit denen von Gruppe 1b war ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den beiden Gruppen darstellbar.

Zwischen den Gruppen 1b und 2b konnte ebenfalls eine Signifikanz von $p < 0,05$ nachgewiesen werden (Abb. 13).

3 Ergebnisse

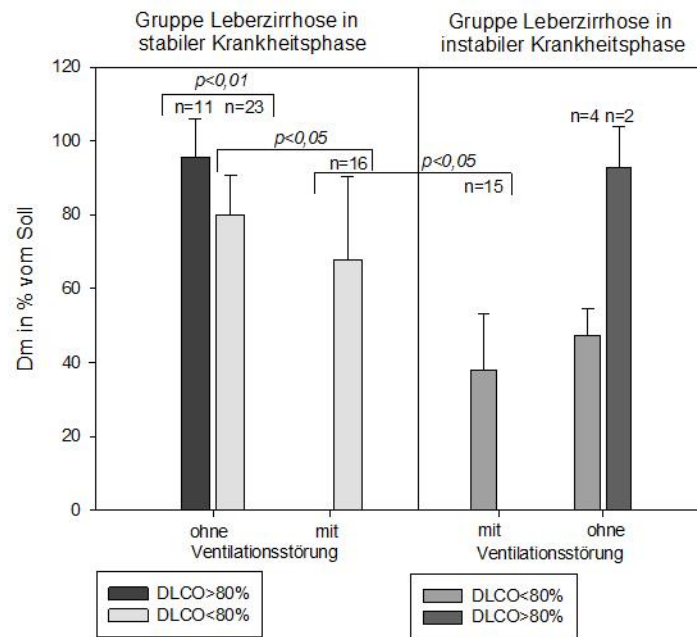


Abbildung 13: Vergleich von Dm innerhalb der Gruppen mit Leberzirrhose. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. Signifikante Abweichung des Dm innerhalb der Gruppe 1a, zwischen Gruppe 1b und 2b sowie bei eingeschränkter DLCO von Gruppe 1a und 1b.

3.2.3.3 Dm im Vergleich zur Gruppe mit Obstruktion ohne Leberzirrhose

Bei eingeschränkter Diffusionskapazität fand sich ein signifikanter Unterschied von $p < 0,01$ zwischen den untersuchten drei Gruppen. Dieser Unterschied war zwischen Gruppe 1a und 3 sowie Gruppe 1a und 1b auszumachen. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit Obstruktion fand sich nicht.

Vergleicht man Dm der Patienten mit normaler Diffusionskapazität in den 3 Gruppen miteinander, war kein signifikanter Unterschied darstellbar (Abb. 14).

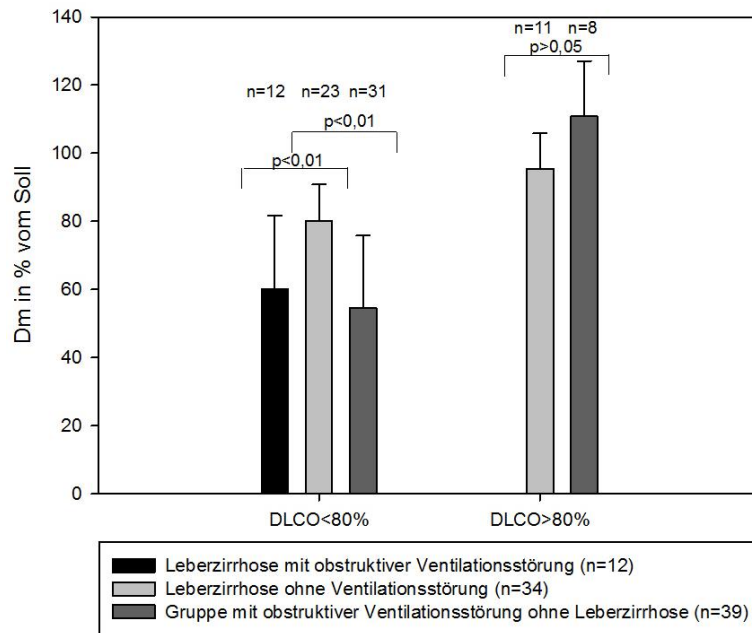


Abbildung 14: Dm im Vergleich zur Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. Ein signifikanter Unterschied konnte bei eingeschränkter Diffusion zwischen Gruppe 1a und 3 sowie 1a und 1b ausgemacht werden.

3.2.4 Das kapilläre Blutvolumen Qc

3.2.4.1 Qc in den einzeln untersuchten Gruppen

a) Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen

Für das kapilläre Blutvolumen Qc errechnete sich für alle in Gruppe 1a zusammen betrachteten Patienten (n=34) ein signifikant reduzierter Mittelwert \pm SD von $64,8\% \pm 15,5\%$ ($p < 0,01$). Insgesamt wiesen 29 Patienten (85,3%) einen reduzierten Wert $< 80\%$ auf, wobei 16 eine leichte Reduktion und 13 Patienten eine mittelschwere Reduktion aufwiesen.

Bei 22 dieser Patienten war dabei gleichzeitig die Diffusionskapazität reduziert (18 Patienten mit leichter Reduktion der DLCO und vier Patienten mit mittelschwerer Reduktion). Bei einem Patienten war bei eingeschränkter Diffusion das Qc normwertig, so dass sich bei DLCO $< 80\%$ ein signifikant reduzierter Mittelwert \pm SD für Qc von $59,4\% \pm 12,1\%$ ($p < 0,01$) ergab.

Die 11 Patienten mit normaler Diffusionskapazität wiesen in vier Fällen ein normwertiges Qc auf. Vier Patienten zeigten eine leichte Reduktion und drei Patienten eine mittelschwere Reduktion, so dass sich bei DLCO $> 80\%$ ein leicht reduzierter Mittelwert \pm SD für Qc von $75,4\% \pm 17,0\%$ errechnen ließ. (Abb. 15)

In Gruppe 2a wiesen die vier Patienten mit reduzierter DLCO ein leicht bis schwergradig eingeschränktes Qc auf (MW \pm SD von $53,0\% \pm 11,7\%$). Auch bei normaler DLCO war

3 Ergebnisse

einmalig das Q_c reduziert. Insgesamt errechnete sich für die sechs Patienten ein Mittelwert \pm SD für Q_c von $69,4\% \pm 20,0\%$ ($p > 0,05$).

Die Mittelwerte \pm SD sind der Tabelle 9 (S. 75) sowie Abbildung 16, 17 und 19 zu entnehmen.

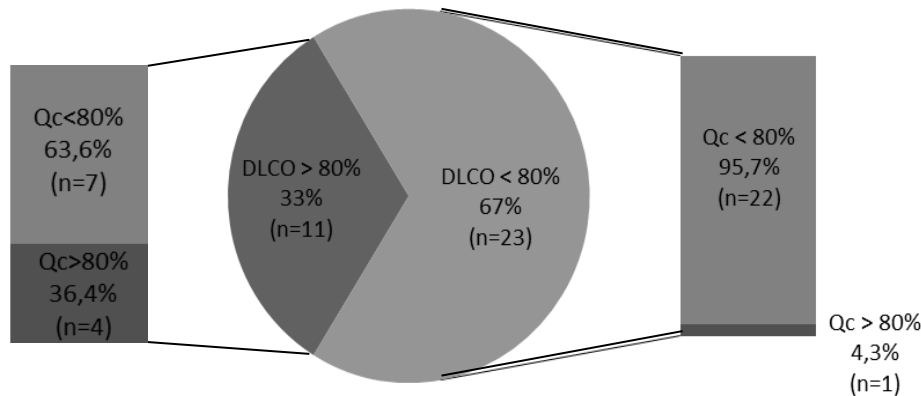


Abbildung 15: Anteil des kapillären Blutvolumens in der Gruppe 1a bei reduzierter und normaler Diffusionskapazität.

b) Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen

Für das kapilläre Blutvolumen errechnete sich für alle in Gruppe 1b zusammen betrachteten Patienten ($n=16$) ein signifikant reduzierter Mittelwert \pm SD von $51,8\% \pm 16,0\%$ ($p < 0,01$). Insgesamt wiesen 15 (93,8%) Probanden einen reduzierten Wert $< 80\%$ auf, wobei dieser bei vier Patienten leicht (Patienten aus der Gruppe mit restriktiver und obstruktiver Ventilationsstörung), bei acht mittelschwer (Patienten aus der Gruppe restriktive, obstruktive und kombinierte Ventilationsstörung) und bei drei Patienten schwer reduziert (Patienten mit obstruktiver und kombinierter Ventilationsstörung) war. Bei nur einem Patienten, aus der Gruppe der Restriktion, konnte ein normwertiges Q_c bei reduzierter Diffusion beobachtet werden. Betrachtet man nur die Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung aus der Gruppe mit stabiler Krankheitsphase ließ sich ein Mittelwert \pm SD von $46,9\% \pm 13,1\%$ ($p < 0,01$) berechnen.

Auch in Gruppe 2b zeigte ein Patient, aus der Gruppe der zentralen Obstruktion, ein normwertiges Q_c bei reduzierter Diffusion. Bei den weiteren 14 Patienten zeigten sich Einschränkungen von leicht bis schwer. Insgesamt konnte ein Mittelwert \pm SD für Q_c von $49,8\% \pm 19,0\%$ ermittelt werden ($p < 0,01$).

Die Mittelwerte \pm SD sind der Tabelle 9 (S. 75) sowie Abbildung 16, 17 und 19 zu entnehmen.

3 Ergebnisse

c) Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose

Für das kapilläre Blutvolumen errechnete sich für alle in Gruppe 3 zusammen betrachteten Patienten (n=39) ein signifikant reduzierter Mittelwert \pm SD von $43,3\% \pm 21,9\%$ ($p < 0,01$). Insgesamt wiesen 36 (92,3%) einen reduzierten Wert $< 80\%$ auf.

Bei 31 Patienten war dabei auch gleichzeitig die Diffusionskapazität reduziert. In sechs Fällen wiesen Patienten eine leichte Reduktion (vier Patienten mit COPD GOLD Stadium II sowie zwei Patienten mit peripherer Obstruktion) und in 11 Fällen eine mittelschwere Reduktion (neun Patienten aus der Gruppe COPD GOLD Stadium I bis III sowie 2 Patienten mit peripherer Obstruktion) auf. 14 Patienten (13 Patienten mit COPD GOLD Stadium II und III sowie ein Patient mit peripherer Obstruktion) wiesen eine schwere Reduktion auf, so dass sich ein schwer reduzierter Mittelwert \pm SD von $39,6\% \pm 18,3\%$ ($p < 0,01$) ergab.

Die acht Patienten mit normaler Diffusionskapazität wiesen in drei Fällen ein normwertiges Q_c auf. Ein Patient zeigte eine leichte Reduktion (periphere Obstruktion), zwei Patienten wiesen eine mittelschwere Reduktion (jeweils COPD GOLD Stadium II sowie periphere Obstruktion) auf. Bei zwei Patienten war eine schwere Einschränkung (jeweils COPD GOLD Stadium II und III) auffällig, so dass sich ein leicht reduzierter Mittelwert \pm SD von $74,3\% \pm 20,4\%$ errechnen ließ.

Die Mittelwerte \pm SD sind der Tabelle 9 (S. 75) sowie Abbildung 16, 18 und 19 zu entnehmen.

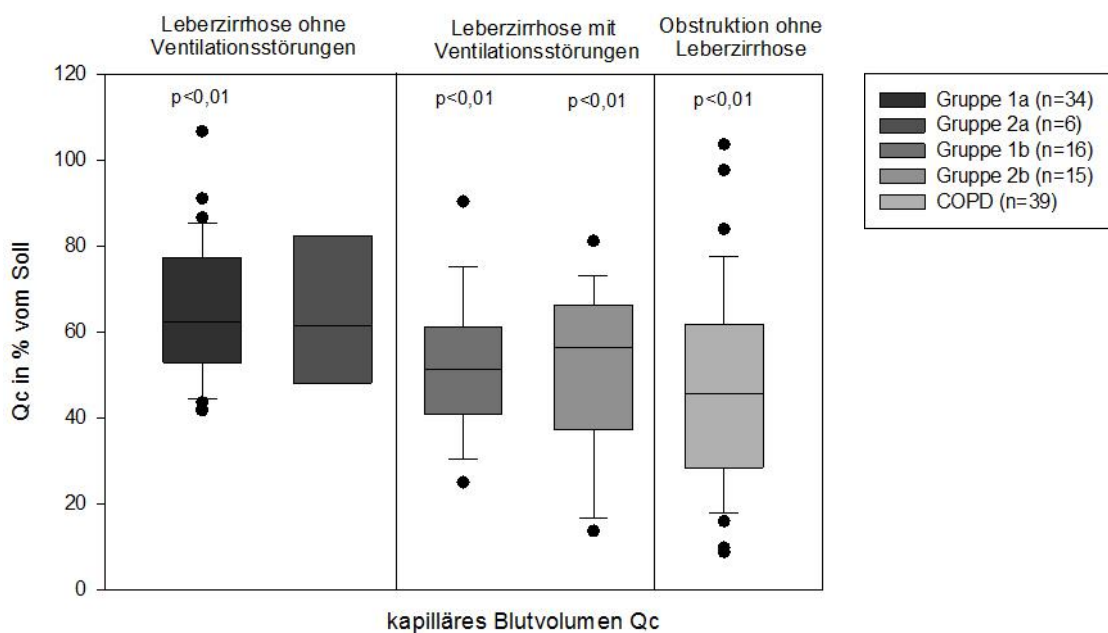


Abbildung 16: Boxplot für das kapilläre Blutvolumen aller Gruppen. Dargestellt sind Mittelwert, Minimal- und Maximalwert sowie Standardabweichung und Streubereich. Die signifikanten Abweichungen beziehen sich auf den Vergleich mit dem Referenzwert.

3 Ergebnisse

3.2.4.2 Qc im Vergleich zwischen den Gruppen mit Leberzirrhose

Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf ohne Ventilationsstörungen mit normaler Diffusion haben signifikant höhere Wert bezüglich Qc als Patienten mit eingeschränkter Diffusion ($p < 0,01$).

Vergleicht man das Qc der Patienten mit eingeschränkter Diffusionskapazität von Gruppe 1a mit denen von Gruppe 1b war kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen den beiden Gruppen darstellbar.

Abbildung 17 zeigt, dass zwischen den Gruppen 1b und 2b ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten ($p > 0,05$).

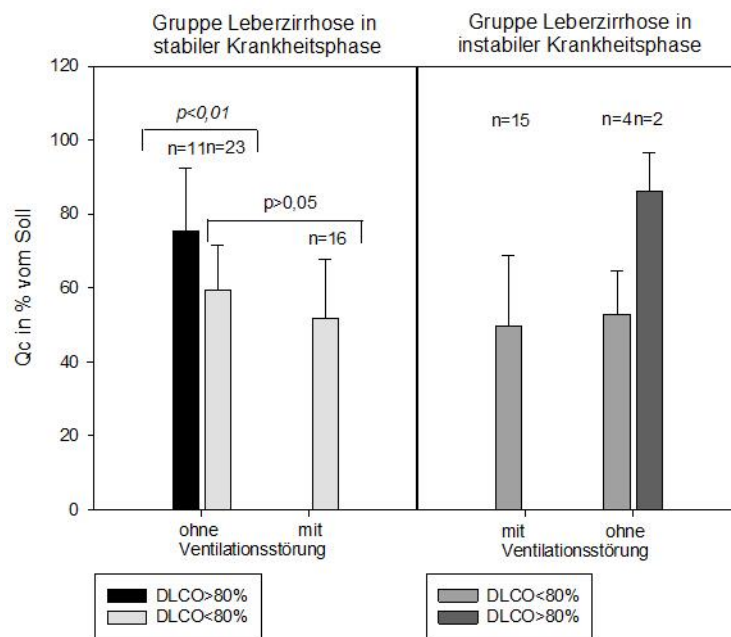


Abbildung 17: Vergleich von Qc innerhalb der Gruppen mit Leberzirrhose. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. Außer einem signifikanten Unterschied innerhalb der Gruppe 1a bestehen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Patienten mit normaler und eingeschränkter Diffusionskapazität zwischen Gruppe 1 und 2.

3.2.4.3 Qc im Vergleich zur Gruppe mit Obstruktion ohne Leberzirrhose

Betrachtete man die Gruppen bei eingeschränkter Diffusionsfähigkeit, so war ein signifikanter Unterschied von $p < 0,01$ zwischen den Gruppen auszumachen, welcher zwischen der Gruppe 1a und 3 nachweisbar war (Abb. 18).

Vergleicht man Qc der Patienten mit normaler Diffusionskapazität in der Gruppe Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen, mit obstruktiver Ventilationsstörung und der obstruktiven Vergleichsgruppe miteinander, war kein signifikanter Unterschied darstellbar.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den anderen Gruppen konnte nicht aufgezeigt werden.

3 Ergebnisse

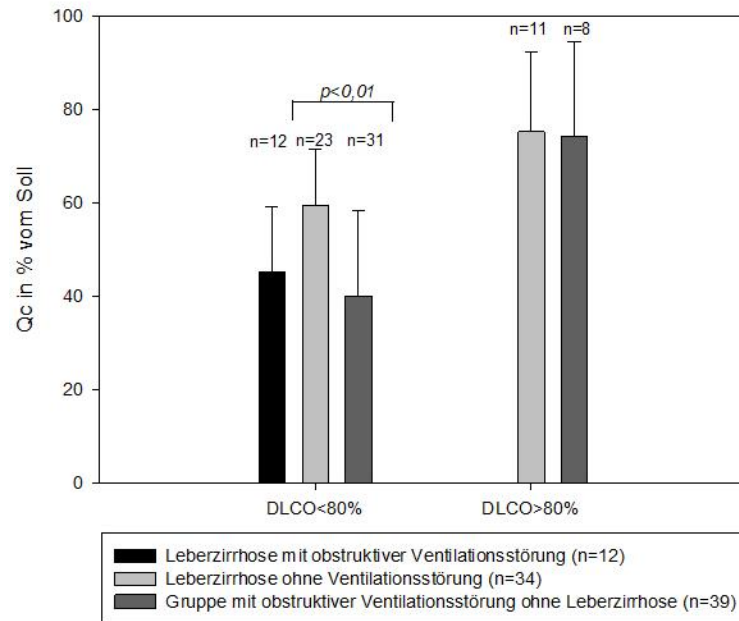


Abbildung 18: Qc im Vergleich zur Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. Ein signifikanter Unterschied konnte bei eingeschränkter Diffusion zwischen Gruppe 1a und 3 ausgemacht werden.

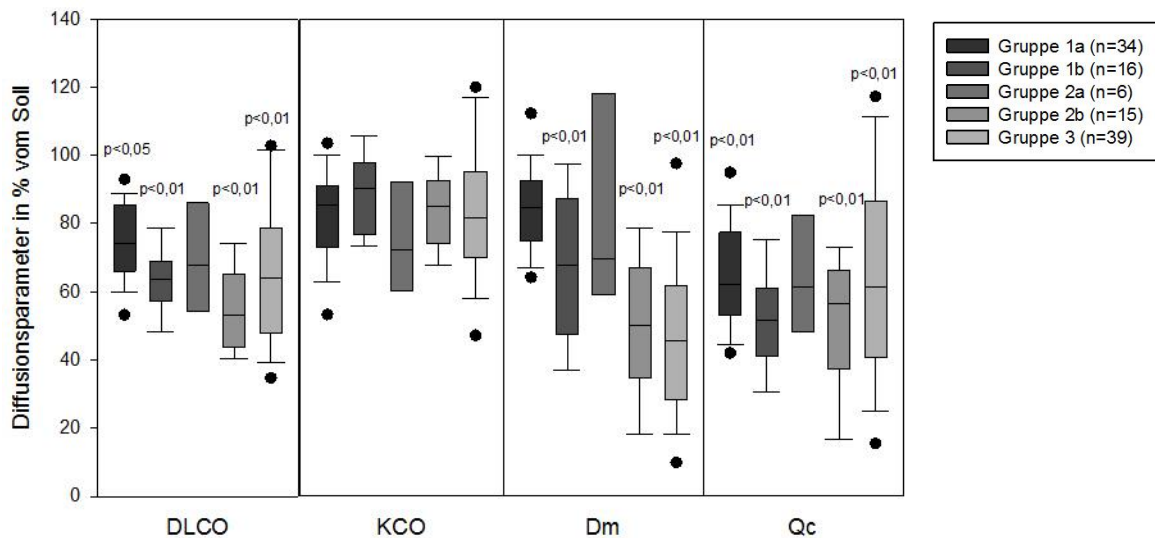


Abbildung 19: Boxplot für die Diffusionsparameter aller Gruppen. Dargestellt sind Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert sowie Streubereich. Die signifikanten Abweichungen beziehen sich auf den Vergleich mit dem Referenzwert.

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einer Ventilationsstörung, ungeachtet dessen, ob eine Leberfunktionsstörung vorlag, stärkere Einschränkungen in den Diffusionsparametern aufwiesen, als Patienten ohne Ventilationsstörung.

3.2.5 Verhältnis von Dm und Qc in den einzeln untersuchten Gruppen

In Gruppe 1a konnte beobachtet werden, dass bei den 23 Patienten mit reduzierter Diffusionskapazität Dm mit zwei Ausnahmen höhere Werte auswies als Qc. Ein Mittelwert \pm SD von $79,9\% \pm 10,7\%$ wurde für Dm bestimmt, während der Mittelwert \pm SD für Qc $59,6\% \pm 12,1\%$ betrug. In dieser Gruppe kann für Dm ein Minimalwert von $61,6\%$ und ein Maximalwert von $101,5\%$ angegeben werden, während für Qc ein Minimalwert von $41,7\%$ und ein Maximalwert von $81,4\%$ bestimmt wurden.

Bei allen 11 Patienten mit normaler Diffusionsfähigkeit wies Dm einen höheren Wert als Qc auf. Wie schon beschrieben, konnte hier ein Mittelwert \pm SD für Dm von $95,5\% \pm 10,4\%$ berechnet werden. Das kapilläre Blutvolumen wurde mit $75,4\% \pm 17,0\%$ berechnet. Der Minimalwert für Dm betrug $84,3\%$, ein Maximalwert von $110,4\%$ konnte bestimmt werden. Bei Qc betrug der Minimalwert $45,0\%$ während ein Maximalwert von $106,6\%$ bestimmt wurde.

Ähnliches zeigt sich in Gruppe 2a. Auch hier lag in nur einem von sechs Fällen Qc höher als Dm.

In Gruppe 1b wurde in 2 Fällen ein höheres Qc gegenüber Dm gemessen. Der Mittelwert \pm SD für Dm betrug $67,8\% \pm 21,7\%$, während ein Mittelwert \pm SD für Qc von $51,8\% \pm 16,0\%$ bestimmt wurde. Für Dm wurden ein Minimalwert von $31,6\%$ und ein Maximalwert von $98,4\%$ bestimmt. Der Minimalwert für Qc betrug $25,0\%$, während ein Maximum von $90,3\%$ bestimmt wurde.

In einem Drittel der Fälle lag Qc in Gruppe 2b höher als Dm.

In der Gruppe 3 nimmt Qc in acht Fällen einen höheren Wert als Dm an. Für Dm errechnete sich ein MW \pm SD von $65,6\% \pm 30,7\%$. Der MW \pm SD für Qc wurde mit $43,3\% \pm 21,9\%$ angegeben. Der Minimalwert für Dm betrug $15,1\%$. Als Maximalwert konnte $113,7\%$ angegeben werden. Der Minimalwert für Qc betrug $9,8\%$, während ein Maximum von $103,6\%$ bestimmt wurde.

Insgesamt wurde eine breite Variabilität von Dm und Qc in allen Gruppen gefunden. Die unverhältnismäßige Verminderung von Qc im Verhältnis zu Dm (Dm/Qc in % vom Soll >1) variierte in allen Gruppen und schließt Werte ober- und unterhalb von 1 mit ein. In allen Gruppen konnte jedoch überwiegend eine Ratio > 1 beobachtet werden (Abb. 20). Die Gruppe mit den meisten Werten <1 bei den an Leberzirrhose erkrankten Patienten stellt Gruppe 2b dar.

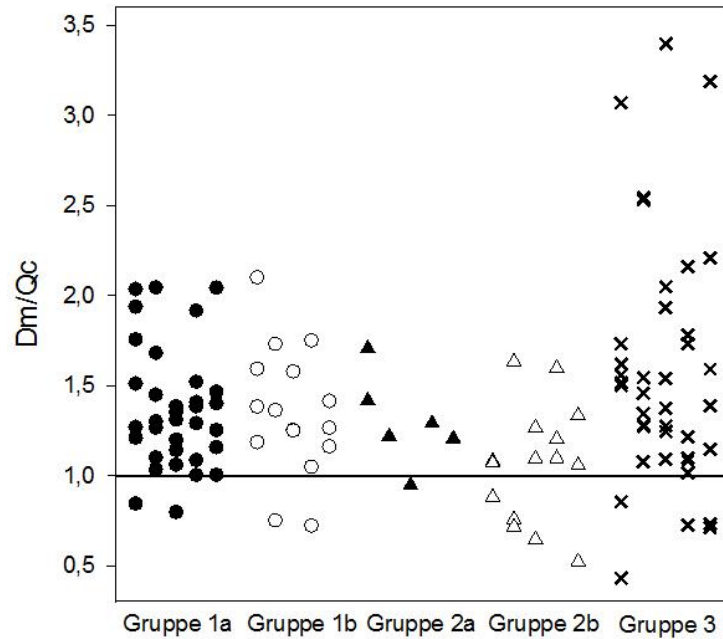


Abbildung 20: Das Dm/Qc – Verhältnis aller Gruppen

3.3 Endothelin-1 Bestimmung

3.3.1 ET-1 in den einzeln untersuchten Gruppen

Der von uns ermittelte Mittelwert \pm SD des ET-1 für das Gesamtkollektiv betrug $1,70 \pm 0,56$ pg/ml. Der ausgewiesene Referenzwert des Testsystems wurde mit $0,6$ pg/ml und einer Spanne von $0,3 - 0,9$ pg/ml angegeben. Damit waren die Werte signifikant gegenüber dem angegebenen Referenzwert ($p < 0,01$) erhöht. Das Minimum betrug $0,78$ pg/ml, das Maximum $3,72$ pg/ml. Abbildung 21 stellt die Werte der Endothelin-1-Serumkonzentration in Form von Boxplots der untersuchten Gruppen dar.

a) Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen

In Gruppe 1a wurde ET-1 bei 33 von 34 (97,1%) Patienten bestimmt. Ein Mittelwert \pm SD von $1,62 \pm 0,45$ pg/ml ($p < 0,01$) wurde errechnet. Der Minimalwert lag bei $0,78$ pg/ml. Der Maximalwert betrug $3,14$ pg/ml. Während bei eingeschränkter Diffusionskapazität ein Mittelwert \pm SD von $1,68 \pm 0,46$ pg/ml ($p < 0,01$) berechnet werden konnte, betrug dieser bei normaler Diffusionskapazität $1,51 \pm 0,41$ pg/ml ($p < 0,01$). Der Mittelwert \pm SD des Parameters betrug in Gruppe 2a bei den betrachteten sechs Patienten $1,78 \pm 1,04$ pg/ml ($p < 0,01$).

b) Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen

In Gruppe 1b wurde ET-1 bei 14 von 16 Patienten (87,5%) bestimmt. Ein Mittelwert \pm SD von $1,62 \pm 0,50$ pg/ml ($p < 0,01$) wurde errechnet. Der Minimalwert betrug $0,92$ pg/ml. Der

3 Ergebnisse

Maximalwert lag bei 2,79 pg/ml. Der Mittelwert \pm SD dieser Messgröße betrug in Gruppe 2b bei den betrachteten 13 Patienten (86,7%) $2,01 \pm 0,55$ pg/ml ($p < 0,01$).

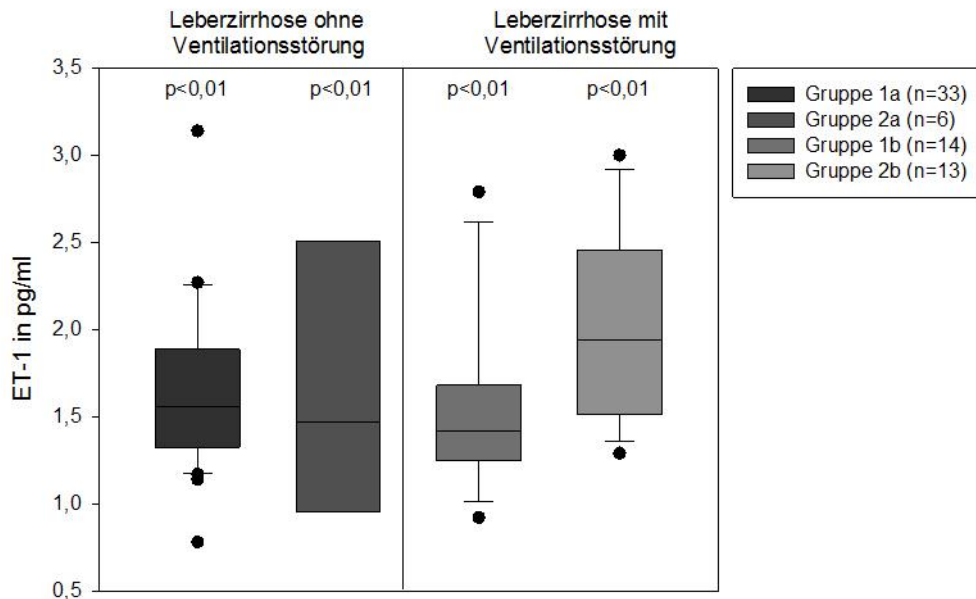


Abbildung 21: Boxplot für Endothelin-1 in den Gruppen mit Leberzirrhose. Dargestellt sind Mittelwert, Minimal- und Maximalwert sowie Standardabweichung und Streubereich. Die signifikanten Abweichungen beziehen sich auf den Vergleich mit dem Referenzwert.

3.3.2 ET-1 im Vergleich zwischen den Gruppen mit Leberzirrhose

Es ließ sich nur ein signifikanter Unterschied von $p < 0,05$ zwischen den Patienten mit Ventilationsstörungen in stabiler und instabiler Krankheitsphase finden (Abb. 22).

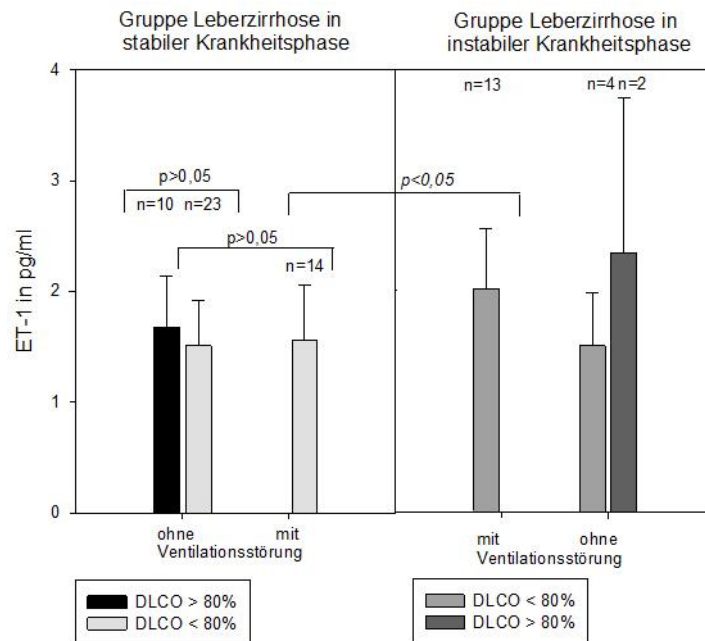


Abbildung 22: Vergleich von ET-1 innerhalb der Gruppen mit Leberzirrhose. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Leberzirrhose mit Ventilationsstörung in stabiler und instabiler Krankheitsphase.

3 Ergebnisse

3.4 Korrelation der Diffusionsparameter

3.4.1 Korrelation von DLCO mit Qc und Dm

In allen Teilgruppen konnte eine signifikante positive Korrelation von DLCO zu den Teilkomponenten Qc und Dm beobachtet werden. In der nachfolgenden Tabelle 10 sind der Korrelationskoeffizient r und die Signifikanz p für die Gruppen aufgezeigt. Die darauffolgenden Abbildungen stellen den Zusammenhang zwischen DLCO und Qc bzw. Dm in der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose in der stabilen Phase ohne Ventilationsstörungen (Abb. 23 und 24), mit Ventilationsstörungen (Abb. 25 und 26) sowie der Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose (Abb. 27 und 28) graphisch dar.

1. Gruppe Leberzirrhose in stabiler Phase		Dm in % vom Soll	Qc in % vom Soll
a) ohne Ventilationsstörungen	r	0,622	0,502
	p	<0,01	<0,01
b) mit Ventilationsstörungen	r	0,610	0,722
	p	<0,05	<0,01
2. Gruppe Leberzirrhose in instabiler Phase			
a) ohne Ventilationsstörungen	r	0,755	0,981
	p	<0,05	<0,01
b) mit Ventilationsstörungen	r	0,806	0,777
	p	<0,01	<0,01
3. Obstruktion ohne Leberzirrhose			
	r	0,783	0,788
	p	<0,01	<0,01

Tabelle 10: Korrelation von DLCO mit den Teilkomponenten Dm und Qc in den untersuchten Gruppen. Dargestellt sind Korrelationskoeffizient r und Signifikanzniveau p . Signifikante Korrelationen wurden fett hervorgehoben

Gruppe 1a (n=34):

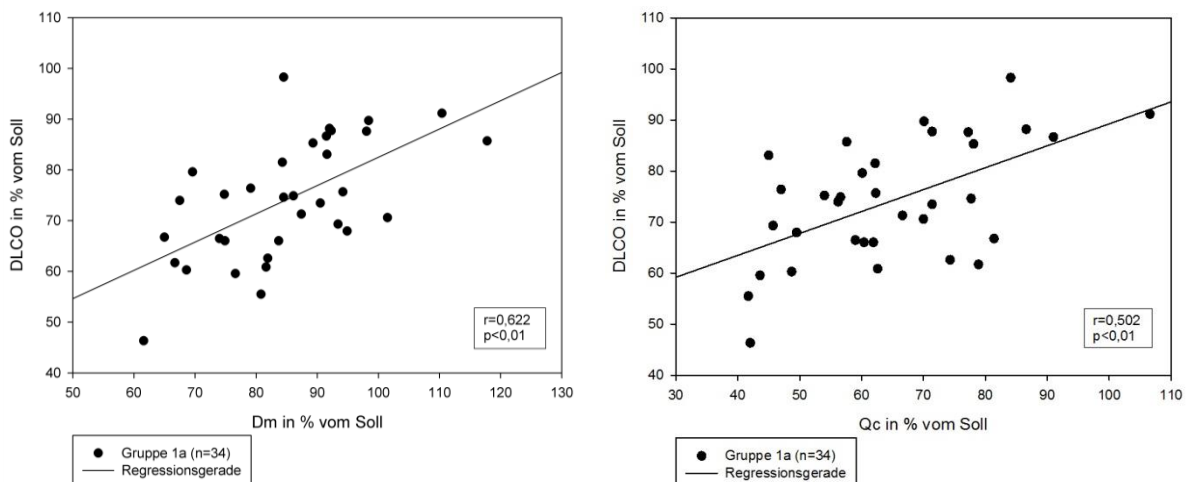


Abbildung 23/24: Korrelation von DLCO mit den Teilkomponenten in der Gruppe 1a. Positive signifikante Korrelation von DLCO mit den Teilkomponenten Qc und Dm in % vom Soll auf dem Signifikanzniveau $p<0,01$.

3 Ergebnisse

Gruppe 1b (n=16):

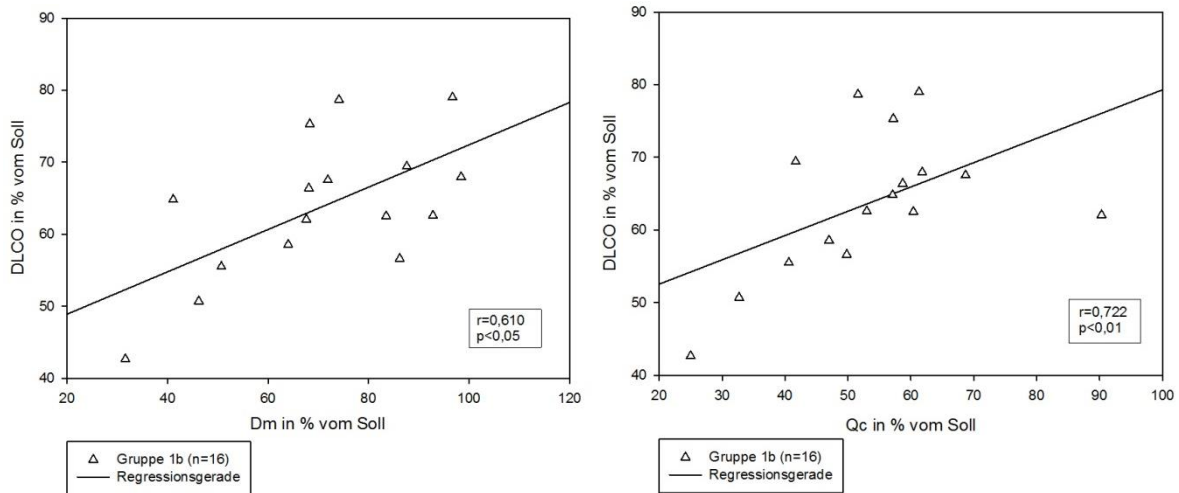


Abbildung 25/26: Korrelation von DLCO mit den Teilkomponenten in der Gruppe 1b. Positive signifikante Korrelation von DLCO mit den Teilkomponenten Qc und Dm in % vom Soll auf dem Signifikanzniveau $p<0,01$

Obstruktion ohne Leberzirrhose (n=39):

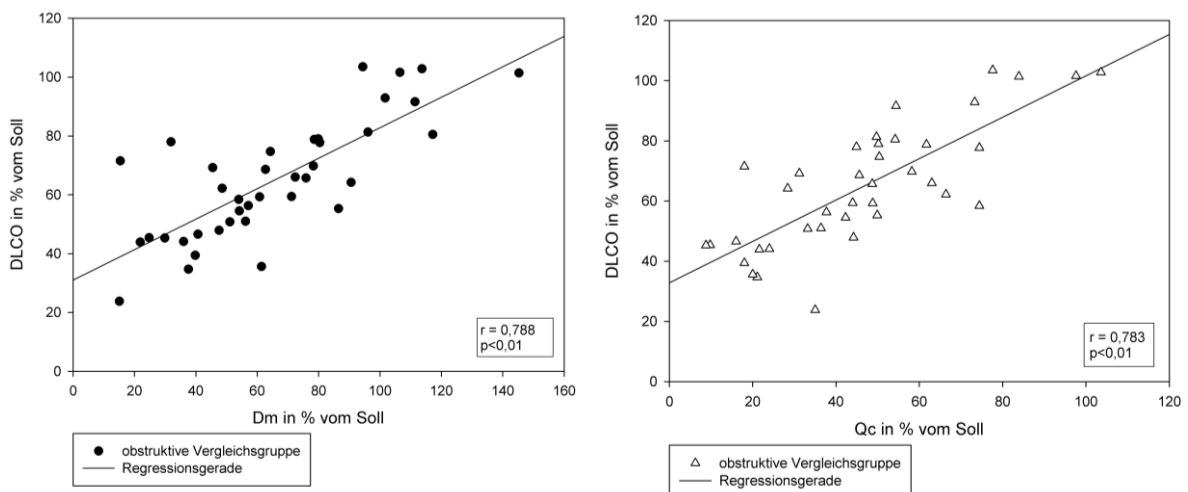


Abbildung 27/28: Korrelation von DLCO mit den Teilkomponenten in der Gruppe 3. Positive signifikante Korrelation von DLCO mit den Teilkomponenten Qc und Dm in % vom Soll auf dem Signifikanzniveau $p<0,01$

3.4.2 Korrelation der Diffusionsparameter mit ET-1

3.4.2.1 Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen

Wurden alle 33 Patienten aus Gruppe 1a zusammen betrachtet, konnte gezeigt werden, dass kein unten aufgeführter Parameter signifikant mit ET-1 korrelierte.

3 Ergebnisse

		DLCO in % vom Soll	Dm in % vom Soll	Qc in % vom Soll
ET-1	r	-,218	-,316	-,199
	p	,222	,073	,266
	n	33	33	33

Tabelle 11: Korrelation von ET-1 mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 1a. Es finden sich diesbezüglich keine signifikanten Korrelationen. Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient r und das Signifikanzniveau p.

Betrachtete man nur die Patienten mit reduzierter Diffusionskapazität (n=23) und korreliert die Diffusionsparameter mit Endothelin konnte auch hier keine statistisch signifikante Korrelation aufgezeigt werden. Es lässt sich jedoch eine Trend (p=0,058) zur negativen Korrelation von ET-1 mit dem pulmonal kapillären Blutvolumen zeigen (Tab. 11a sowie Abb. 29).

		DLCO<80% vom Soll	Dm in % vom Soll	Qc in % vom Soll
ET-1	r	-,236	-,108	-,401
	p	,279	,623	,058
	n	23	23	23

Tabelle 11a: Korrelation von ET-1 mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 1a bei reduzierter DLCO. Tendenziell signifikante Korrelationen sind kursiv hervorgehoben. Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient r und das Signifikanzniveau p.

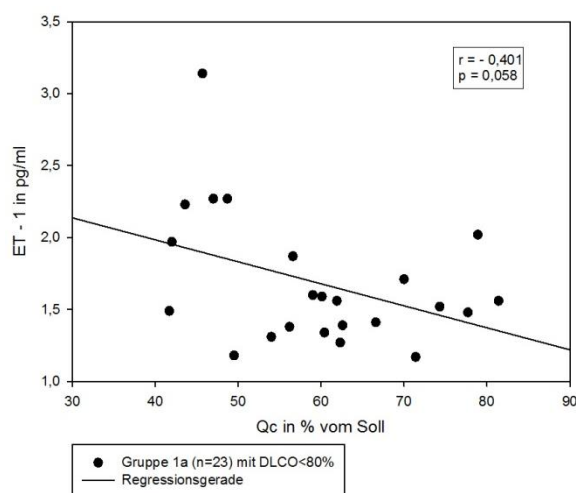


Abbildung 29: Korrelation von ET-1 mit Qc in der Gruppe 1a bei reduzierter DLCO. Tendenziell negative Korrelation von ET-1 zu Qc jedoch mit nur grenzwertiger Signifikanz.

Bei Patienten mit normaler Diffusionskapazität (n=10) konnte eine negative signifikante Korrelation von ET-1 zu Dm (r=-0,691, p<0,05) ermittelt werden (Tabelle 11b sowie Abb. 30).

3 Ergebnisse

		DLCO>80% vom Soll	Dm in % vom Soll	Qc in % vom Soll
ET-1	r	,414	-,691	,355
	p	,234	,027	,314
	n	10	10	10

Tabelle 11b: Korrelation von ET-1 mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 1a bei normaler DLCO. Signifikante Korrelationen sind fett hervorgehoben. Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient r und das Signifikanzniveau p.

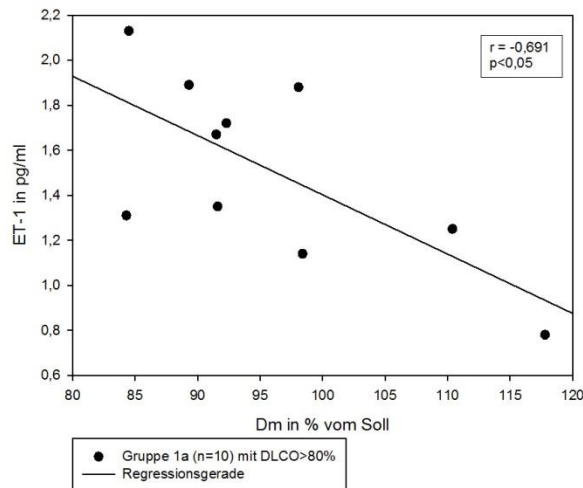


Abbildung 30: Korrelation von ET-1 mit Dm in der Gruppe 1a bei normaler DLCO. Darstellung der negativ signifikanten Korrelation von ET-1 zu Dm in % vom Soll auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$.

Auch bei den 6 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen war keine Korrelation von ET-1 mit den Diffusionsparametern auffällig. Bei den 4 Patienten mit eingeschränkter Diffusionskapazität konnte eine eindeutig signifikant negative Korrelation von ET-1 zu DLCO ($r = -0,998$, $p < 0,01$) aufgezeigt werden. Die Tendenz zur negativen Korrelation mit dem kapillären Blutvolumen ($r = -0,931$, $p > 0,05$) bestätigte sich auch in dieser Gruppe.

3 Ergebnisse

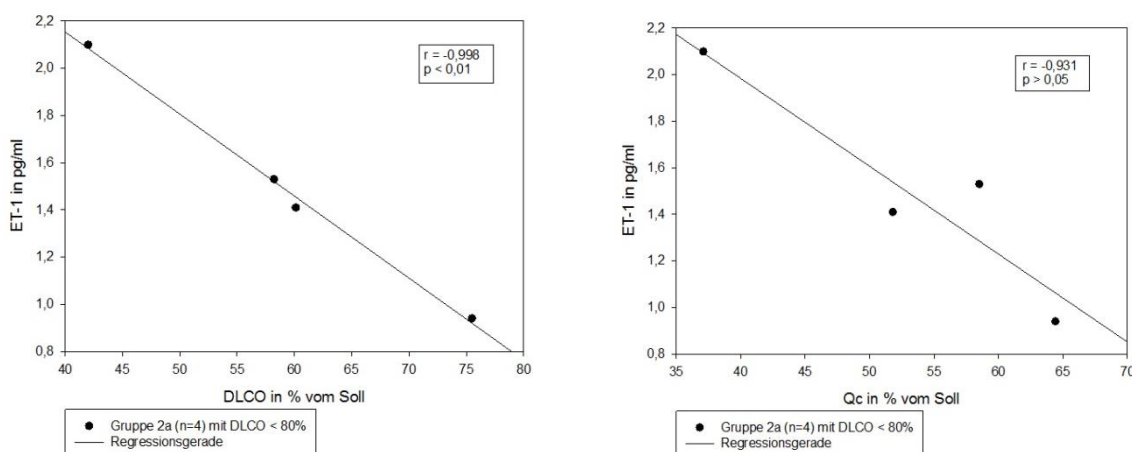


Abbildung 31/32: Korrelation von ET-1 mit DLCO und Qc in der Gruppe 2a bei reduzierter DLCO. Tendenziell negative Korrelation von ET-1 zu Qc jedoch ohne nachgewiesene Signifikanz.

3.4.2.2 Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen

Bei allen 14 Patienten aus der Gruppe 1b, bei denen ET-1 bestimmt wurde, konnte keine Korrelation zu den Diffusionsparametern gefunden werden (Tab. 12).

		DLCO<80% vom Soll	Dm in % vom Soll	Qc in % vom Soll
ET-1	r	,077	,348	,132
	p	,801	,243	,667
	n	14	14	14

Tabelle 12: Korrelation von ET-1 mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 1b. Es finden sich diesbezüglich keine signifikanten Korrelationen. Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient r und das Signifikanzniveau p.

Gleiches konnte auch bei den 13 Patienten aus Gruppe 2b, bei denen ET-1 bestimmt wurde, beobachtet werden.

3.5 Korrelation der Obstruktionsparameter FEV₁ und SR_{tot} mit ET-1 und den Diffusionsparametern

3.5.1 Gruppe mit Leberzirrhose ohne Ventilationsstörungen

Wurden alle 33 bzw. 34 Patienten der Gruppe 1a zusammen betrachtet, konnte gezeigt werden, dass das FEV₁ schwach positiv mit statistischer Signifikanz zu ET-1 ($r=0,405$, $p<0,05$), Dm ($r=0,383$, $p<0,05$) sowie Qc ($r=0,366$, $p<0,05$) korrelierte (Tab. 13, Abb. 33-36). Für den spezifischen Widerstand wurde keine Korrelation gefunden. Betrachtet man jedoch die graphische Darstellung, vor allem in der Korrelation FEV₁ mit Qc, ist es nicht möglich eine exakte Regressionsgerade durch die Punktwolke zu legen, so dass die hier berechnete Korrelation fraglich erscheint.

3 Ergebnisse

		ET-1	DLCO in % vom Soll	Dm in % vom Soll	Qc in % vom Soll
FEV ₁ in %	r	-,405	,311	,383	,366
	p	,019	,074	,025	,033
	n	33	34	34	34
SR _{tot} in %	r	,063	,116	-,075	,146
	p	,728	,512	,674	,410
	n	33	34	34	34

Tabelle 13: Korrelation der Obstruktionsparameter mit ET-1 und den Diffusionsparametern in der Gruppe 1a. Signifikante schwache Korrelationen sind fett hervorgehoben. Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient r und das Signifikanzniveau p.

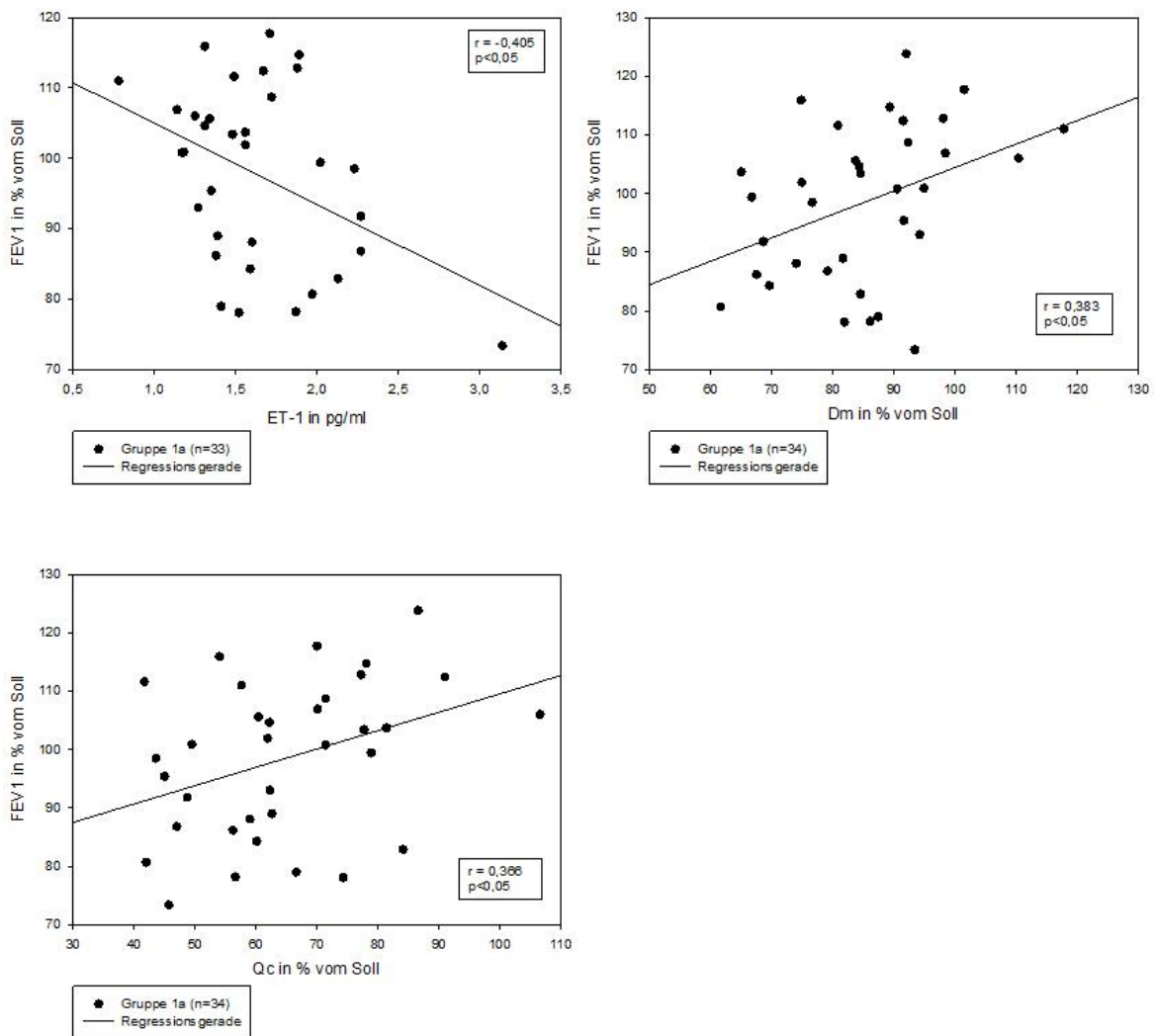


Abbildung 33-36: Korrelation von FEV₁ mit ET-1, Dm und Qc in der Gruppe 1a. Es besteht eine schwach negative signifikante Korrelation zu ET-1 sowie eine schwach positive signifikante Korrelation zu Dm und Qc in % vom Soll. Dargestellt sind Signifikanzniveau p und Korrelationskoeffizient r.

3 Ergebnisse

Betrachtet man nur die Probanden mit eingeschränkter Diffusionskapazität konnte keine signifikante Korrelation dargestellt werden. Eine Tendenz der negativen Korrelation von FEV₁ zu ET-1 ist vorhanden (Tab. 13a).

		ET-1	DLCO <80% vom Soll	Dm in % vom Soll	Qc in % vom Soll
FEV ₁ in %	r	<i>-,405</i>	<i>-,030</i>	<i>,125</i>	<i>,183</i>
	p	<i>,055</i>	<i>,893</i>	<i>,571</i>	<i>,404</i>
	n	23	23	23	23
SR _{tot} in %	r	<i>-,032</i>	<i>-,057</i>	<i>-,077</i>	<i>,210</i>
	p	<i>,883</i>	<i>,796</i>	<i>,726</i>	<i>,335</i>
	n	23	23	23	23

Tabelle 13a: Korrelation der Obstruktionsparameter mit ET-1 und den Diffusionsparametern in der Gruppe 1a bei reduzierter DLCO. Tendenziell signifikante Korrelationen sind kursiv hervorgehoben. Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient r und das Signifikanzniveau p.

Eine Korrelation der Obstruktionsparameter zu ET-1 und den Diffusionsparametern konnte bei den Patienten mit normaler Diffusion nicht gefunden werden (Tab. 13b).

		ET-1	DLCO > 80% vom Soll	Dm in % vom Soll	Qc in % vom Soll
FEV ₁ in %	r	<i>-,248</i>	<i>-,452</i>	<i>,264</i>	<i>,203</i>
	p	<i>,491</i>	<i>,163</i>	<i>,433</i>	<i>,549</i>
	n	10	11	11	11
SR _{tot} in %	r	<i>,267</i>	<i>,527</i>	<i>-,278</i>	<i>,023</i>
	p	<i>,456</i>	<i>,096</i>	<i>,408</i>	<i>,948</i>
	n	10	11	11	11

Tabelle 13b: Korrelation der Obstruktionsparameter mit ET-1 und den Diffusionsparametern in der Gruppe 1a bei normaler DLCO. Es finden sich diesbezüglich keine signifikanten Korrelationen. Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient r und das Signifikanzniveau p.

Die Gesamtheit der Probanden aus Gruppe 2a wie auch die Patienten mit eingeschränkter Diffusion bei dekompensierter Leberzirrhose wiesen keine signifikanten Korrelationen auf.

3.5.2 Gruppe mit Leberzirrhose und Ventilationsstörungen

Wurden alle 15 Patienten aus Gruppe 1b betrachtet, konnte eine schwach positive Korrelation ohne Signifikanz zwischen FEV₁ und DLCO (r=0,445, p>0,05) dargestellt werden. Tabelle 14 sowie Abbildung 34 zeigen eine schwach positive Korrelation auf dem Signifikanzniveau p<0,05 zwischen FEV₁ und Dm (r=0,538, p<0,05). Eine starke Korrelation mit deutlicher Signifikanz kann zwischen FEV₁ und Qc beobachtet werden

3 Ergebnisse

($r=0,731$, $p<0,01$; Tab. 14 und Abb. 37/38). Auch der spezifische Widerstand korreliert schwach negativ mit Q_c auf dem Signifikanzniveau $p<0,05$ ($r=-0,529$, $p<0,05$).

		ET-1	DLCO <80% vom Soll	Dm in % vom Soll	Qc in % vom Soll
FEV ₁ in %	r	,113	,445	,538	,731
	p	,713	,097	,039	,002
	n	13	15	15	15
SR _{tot} in %	r	-,119	-,281	-,135	-,529
	p	,699	,310	,632	,039
	n	13	15	15	15

Tabelle 14: Korrelation der Obstruktionsparameter mit ET-1 und den Diffusionsparametern in der Gruppe 1b. Schwache signifikante Korrelationen sind fett, tendenziell signifikante Korrelationen kursiv hervorgehoben. Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient r und das Signifikanzniveau p .

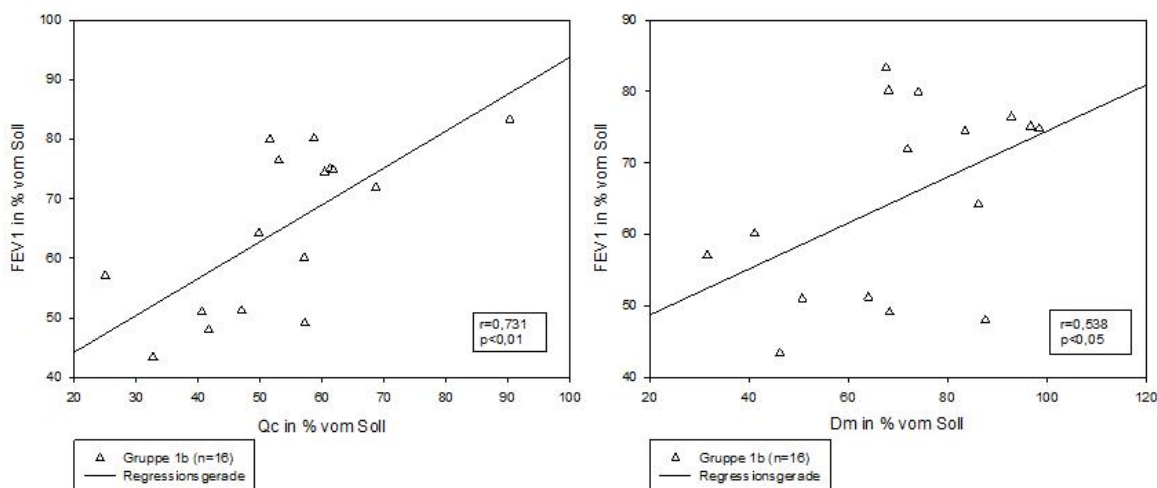


Abbildung 37/38: Korrelation vom FEV₁ mit den Teilkomponenten der Diffusionskapazität in der Gruppe 1b. Eine positive signifikante Korrelation besteht zu Dm und Qc in % vom Soll. Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient r und das Signifikanzniveau p .

Sah man sich die Korrelationen in der Gruppe der dekompensierten Patienten mit Ventilationsstörung an, so fanden sich vergleichbare Verhältnisse wie oben beschrieben. Die Korrelation vom FEV₁ zu DLCO war schwach positiv mit einer Signifikanz $p<0,05$ ($r=0,593$, $p<0,05$). Die positiven Korrelationen zu Dm ($r=0,746$, $p<0,01$) und Qc ($r=0,641$, $p<0,01$) zeigen sich ähnlich stark, jedoch mit stärkerer Signifikanz.

3.5.3 Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose

Wurden alle 39 Patienten zusammen betrachtet, konnte gezeigt werden, dass eine schwach positive Korrelation von FEV₁ auf einem Signifikanzniveau von $p<0,01$ zu DLCO ($r=0,587$) sowie zu Dm ($r=0,568$) und Qc ($r=0,582$) bestand (Tab. 15 und Abb. 39-42).

3 Ergebnisse

Eine negative Korrelation von SR_{tot} zu Qc war sehr schwach mit statistischer Signifikanz ausgeprägt ($r=0,459$, $p<0,01$).

		DLCO in % vom Soll	Dm in % vom Soll	Qc in % vom Soll
FEV ₁ in %	r	,587	,568	,582
	p	,000	,000	,000
	n	39	39	39
SR _{tot} in %	r	-,238	-,310	-,459
	p	,174	,074	,006
	n	39	39	39

Tabelle 15: Korrelation der Obstruktionsparameter mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 3. Signifikante Korrelationen sind fett hervorgehoben. Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient r und das Signifikanzniveau p.

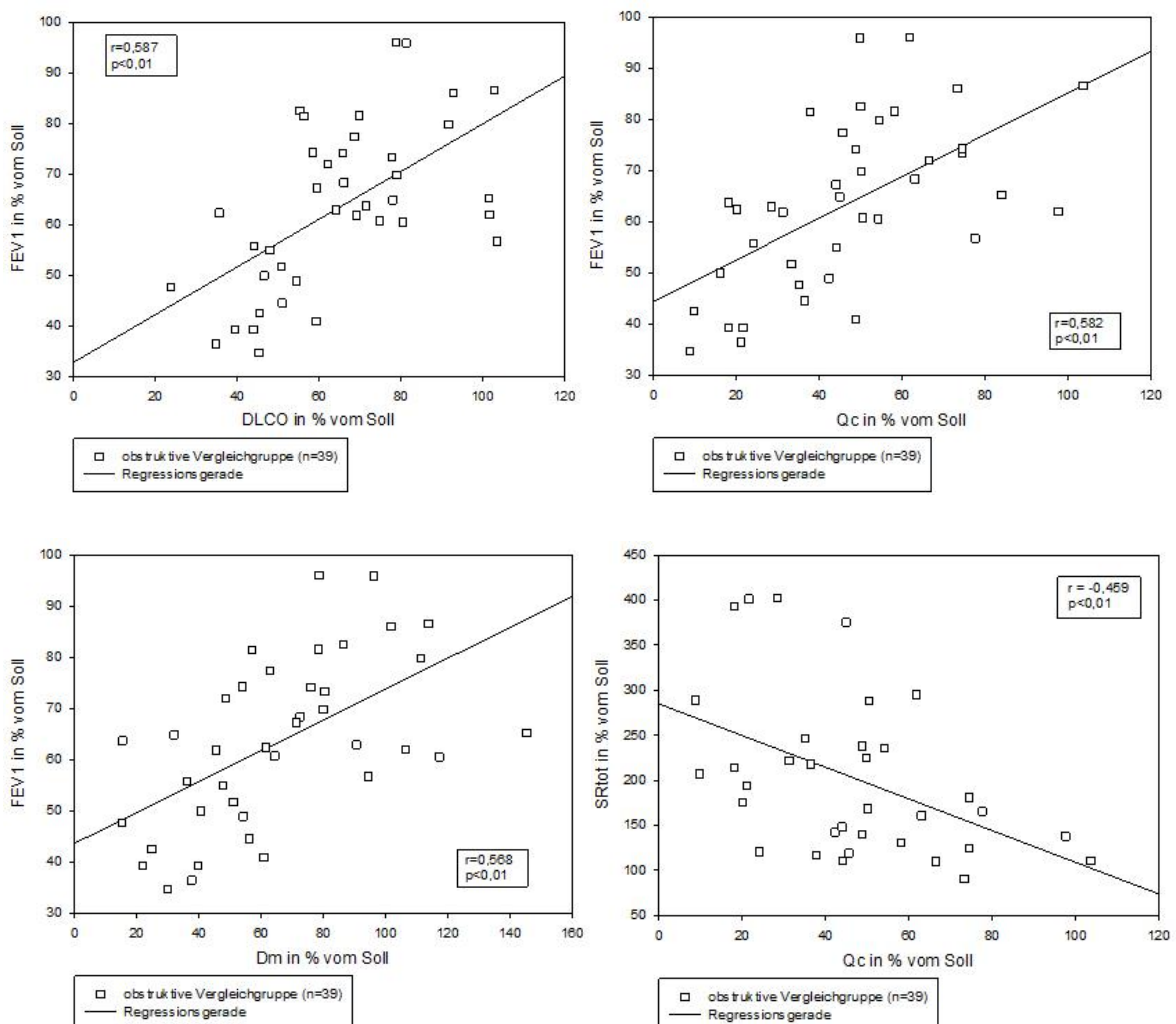


Abbildung 39-42: Korrelation von FEV₁ mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 3. Es sind eine signifikante positive Korrelation von FEV₁ mit DLCO, Dm und Qc sowie die signifikant negative Korrelation von SR_{tot} zu Qc aufgezeigt. Dargestellt sind Korrelationskoeffizient r sowie Signifikanzniveau p.

3 Ergebnisse

Bei eingeschränkter Diffusionskapazität (n=31) ließ sich dieser Zusammenhang ebenfalls beobachten. Die Korrelation war stärker ausgeprägt (Tab. 15a).

		DLCO <80% vom Soll	Dm in % vom Soll	Qc in % vom Soll
FEV ₁ in %	r	,665	,639	,680
	p	,000	,000	,000
	n	31	31	31
SR _{tot} in %	r	-,071	-,239	-,380
	p	,719	,221	,046
	n	31	31	31

Tabelle 15a: Korrelation der Obstruktionsparameter mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 3 bei reduzierter DLCO. Signifikante Korrelationen sind fett hervorgehoben. Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient r und das Signifikanzniveau p.

Betrachtete man nur die acht Patienten mit normwertiger Diffusion konnte nur eine negative Korrelation von SR_{tot} mit Qc, jedoch ohne Signifikanz (Tab. 15b), dargestellt werden (r= -0,767, p>0,05).

		DLCO >80% vom Soll	Dm in % vom Soll	Qc in % vom Soll
FEV ₁ in %	r	-,341	-,268	-,212
	p	,409	,522	,614
	n	8	8	8
SR _{tot} in %	r	-,731	,022	-,767
	p	,099	,968	,075
	n	8	8	8

Tabelle 15b: Korrelation der Obstruktionsparameter mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 3 bei normaler DLCO. Tendenziell signifikante Korrelationen sind kursiv hervorgehoben. Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient r und das Signifikanzniveau p.

3.6 pCO₂ und pO₂ Partialdrücke in der kapilläre Blutgasanalyse

In Gruppe 1a wiesen 23 von 34 Patienten einen erniedrigten pCO₂ Partialdruck auf (67,6%). Der pO₂ war dabei immer normwertig. In 18 Fällen trat die Hyperventilation bei Patienten mit eingeschränkter Diffusionskapazität auf. Der Mittelwert ± SD betrug 33,0 ± 3,7 mmHg für pCO₂ und 85,6 ± 10,9 mmHg für pO₂.

In Gruppe 1b zeigten 9 Patienten (56,2%) eine Hyperventilation mit erhaltenem pO₂. Ein Mittelwert ± SD von 34,0 ± 3,9 mmHg für pCO₂ und 79,4 ± 12,5 mmHg für pO₂ wurden bestimmt.

In Gruppe 2a wiesen alle Patienten mit reduzierter Diffusionskapazität eine Hyperventilation auf. pO₂ war erhalten. Der Mittelwert ± SD für pCO₂ betrug 33,2 ± 3,3 mmHg, der für pO₂ 86,6 ± 3,8 mmHg.

3 Ergebnisse

In Gruppe 2b konnte mit 80,0% der höchste Anteil der Hyperventilation bestimmt werden (12 von 15 Patienten). In 5 Fällen war auch pO_2 reduziert. Ein Mittelwert \pm SD von $30,6 \pm 4,1$ mmHg für pCO_2 und $77,3 \pm 14,2$ mmHg für pO_2 wurden bestimmt.

4 DISKUSSION

Bereits Hourani et al. beschrieben eine reduzierte Diffusionskapazität als eines der auffälligsten Merkmale der Lungenfunktion bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose [5]. Dieser Einschränkung können zwei Mechanismen zu Grunde liegen. Einerseits kann die verminderte Diffusion der Gase durch eine Erhöhung des alveolo - kapillären Membranwiderstandes und/oder andererseits durch eine Reduktion des Blutvolumens bzw. reduzierte Aufnahmefähigkeit des Blutes hervorgerufen werden [54]. Unsere Untersuchungen zielten auf die Frage ab, welche Veränderungen der Lungenfunktion und Diffusionskapazität bei Patienten mit Leberzirrhose nachweisbar sind und ob ein Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Weiterhin sollte der Pathomechanismus für eine vorliegende Diffusionsstörung näher charakterisiert und eine mögliche Bedeutung des Endothelin-1 herausgearbeitet werden. Außerdem sollte untersucht werden, ob und wie sich die Teilkomponenten der lungenfunktionellen Veränderungen bei Patienten mit Leberzirrhose von denen bei einer Patientengruppe mit einer obstruktiven Ventilationsstörung ohne Lebererkrankung unterscheiden.

4.1 Bewertung der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter

Lungenfunktionell konnten je nach Schweregrad und Dekompensationsstadium der Erkrankung sowie Nikotinverhalten ein Spektrum von normaler Lungenfunktion, obstruktiver bzw. restriktiver Ventilationsstörung sowie kombinierter Ventilationsstörungen gefunden werden.

Die restriktive Komponente der Patienten mit Ventilationsstörung ist in der Gruppe der stabilen Krankheitsphase am ehesten auf das Vorhandensein von Hepatomegalie und Muskelschwäche zurückzuführen. Sowohl Pleuraergüsse als auch Aszites als häufige Ursachen einer Restriktion bei chronischem Leberschaden konnten hier bildmorphologisch ausgeschlossen werden, im Gegensatz zur Gruppe mit Dekompensation, wo Pleuraergüsse und Aszites klinisch und bildmorphologisch nachweisbar waren. Die verminderten FEV₁ - Werte und der reduzierte Tiffeneau – Index sowie die erhöhten zentralen Atemwegwiderstände sind Zeichen der obstruktiven Atemwegserkrankung, am ehesten in Folge des Nikotinabusus. Durch Ruff et al. wurden ein vermehrtes Gastrapping in den basalen Lungenabschnitten sowie ein gestörtes Ventilations-/Perfusionsverhältnis in den abhängigen Lungenpartien durch verminderte Ventilation infolge einer Obstruktion der kleinen Atemwege beschrieben. Dies wird als eine mögliche Ursache einer Störung des Gasaustauschs gesehen [12]. Einige unserer Patienten wiesen auch eine periphere Obstruktion ohne durchgeführten Nikotinabusus auf.

Die Gruppe der rein obstruktiven Patienten zeigte entsprechend den COPD – Kriterien eine Einschränkung des FEV₁ sowie des FEV₁/FVC Verhältnisses. Das erhöhte Residualvolumen sowie die eingeschränkte Vitalkapazität lassen sich durch die konsekutive emphysematöse Überblähung erklären [55].

4.2 Ätiologie der Diffusionseinschränkung und Einfluss des kapillären Blutvolumens auf die Pathogenese dieser

Unabhängig vom Child – Pugh Stadium konnte häufig eine Einschränkung der Diffusionskapazität in allen Gruppen gesehen werden. Dies wurde bereits durch frühere Studien belegt [56]. Die Diagnose eines hepatopulmonalen Syndroms konnte bei den von uns untersuchten Patienten jedoch nicht gestellt werden.

Wir vermuten, dass ursächlich für die Diffusionseinschränkung in den Untergruppen 1b, 2a und 2b unter anderem die von Hourani et al. [5] erwähnte verminderte Compliance der Lunge durch Aszites, Pleuraergüsse, Hepatomegalie und obstruktive pulmonale Vorerkrankungen waren. In Gruppe 1a konnten die soeben aufgeführten Ursachen klinisch und bildmorphologisch ausgeschlossen werden, so dass es anderer Erklärungen für die Einschränkung der Diffusionskapazität in 66% der Fälle bedarf. Da in der Gruppe mit stabiler Krankheitsphase kein signifikanter Unterschied bei eingeschränkter Diffusionskapazität zwischen den Patienten mit und ohne Ventilationsstörung vorlag, scheinen die obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen keinen erheblichen Einfluss auf die Diffusionskapazität zu haben.

Erklärungsversuche für eine isolierte Einschränkung der Diffusion werden in der Literatur häufig angeboten. Drei Mechanismen werden als Ursache für eine Einschränkung der Diffusionskapazität hauptsächlich diskutiert:

Zunächst wird auf Ventilation – Perfusion – Inhomogenitäten hingewiesen, die vor allem in den weniger gut ventilierten basalen Lungenabschnitten lokalisiert sind. Rodriguez-Rosin et al. konnten das Vorkommen von leichten bis mittelschweren V/Q – Inhomogenitäten mit niedrigen V/Q – Ratios (kleiner als 0,1) bei Patienten mit Leberzirrhose durch MIGET (multiple inert gas elimination technique) [57] aufzeigen. Auch Ruff et al. [12] beschrieben eine verminderte Ventilation der basalen Lungenabschnitte mit assoziierter verminderter Perfusion und einer niedrigen V/Q - Ratio. Dies führten Sie auf eine mechanische Kompression der kleinen Atemwege durch dilatierte Gefäße zurück, was auch histologisch gezeigt werden konnte [58]. Auch Degano et al. sahen V/Q – Inhomogenitäten, wofür sie einen verminderten Gefäßtonus als führenden Grund annahmen [56]. Diese ungleichmäßige Verteilung der Ventilation und Perfusion, welche durch dilatierte Kapillaren hervorgerufen wird, wird als ein Grund für eine eingeschränkte Diffusion gesehen.

4 Diskussion

Die Ventilations – Perfusions – Inhomogenität bedingt einen pulmonalen Rechts – Links – Shunt mit erhöhtem Rückfluss von O₂ – armen und CO₂ – haltigem Blut zum Herzen. Bezüglich des Nachweises eines Shunts werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht [57,58]. Im Rahmen der fortgeschrittenen Zirrhose mit vaskulären Komplikationen werden häufig Shunts beschrieben [59]. Bei diesen Patienten sind ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes, Hyperventilation und/oder eine erhöhte alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz [60] auffällig. Ein Shuntvolumen wurde bei unseren Patienten nicht bestimmt, jedoch ergeben sich durch eine häufige Hyperventilation mit erhaltenem pO₂ Hinweise, dass Shunts ausgebildet sein können und dies als weiterer Faktor für die Diffusionseinschränkung gesehen wird.

Den größten Anteil an der Einschränkung der Diffusionskapazität macht jedoch die Dilatation der pulmonalen Kapillaren aus [57], welche bei bis zu 40% der an Leberzirrhose erkrankten Patienten beobachtet wird. Da in diesen Untersuchungen bei den Patienten keine Kontrastmittelechokardiographie als sensitiver Indikator für die Veränderung [56] durchgeführt wurde, konnte die Vasodilatation jedoch nicht nachgewiesen werden. Dennoch vermuten wir, dass die intrapulmonale Vasodilatation ein entscheidender Pathomechanismus für die Diffusionseinschränkung sein kann. Einerseits ist durch die Gefäßdilatation der Diffusionsweg des Sauerstoffs aus der Alveole in das Gefäßzentrum verlängert und die Diffusionszeit verkürzt [61,62]. Dies wird als Diffusion – Perfusion – Störung beschrieben und gilt ebenfalls als ein Grund für eine Reduktion der Diffusionskapazität. Des Weiteren wird bei Leberzirrhose häufig trotz dilatierter intrapulmonaler Gefäße ein vermindertes pulmonal kapilläres Blutvolumen nachgewiesen, welches als Teilkomponente der Diffusionskapazität die Einschränkung dieser begründet. Dies zeigt auch die Korrelation des pulmonal kapillären Blutvolumens mit der Diffusionskapazität in allen Gruppen. Um dies zu verstehen, muss die Hämodynamik bei Leberzirrhose genauer betrachtet werden:

Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension zeigen charakteristische hämodynamische Veränderungen mit hyperdynamer Zirkulation [63]. Eine systemische Vasodilatation mit reduziertem systemischem Widerstand und gestörter Zirkulation des Splanchnikusgebietes, der Lungen, Nieren, Muskeln, Haut und des Gehirns sind dabei auffällig [62]. Diese Effekte werden vermittelt durch Vasodilatation über verschiedene Mediatoren wie z.B. NO, Calcitonin, Gene-related peptide und Adrenomedullin [63] bzw. neurohumorale Störungen (z.B. Splanchnikus- oder pulmonale Strombahn) oder entstehen als Rückantwort auf Gefäßerweiterung in anderen Gefäßbetten (z.B. hepatorenales Syndrom oder hepatische Enzephalopathie) [64]. Patienten zeigen insgesamt ein erhöhtes totales Blutvolumen mit erhöhtem kardialen Auswurfvolumen. Jedoch ist die Blutverteilung so unterschiedlich, dass in den individuellen Organen teils

4 Diskussion

hypo-, normo- und hyperperfundierten Gefäßbetten vorliegen [62]. Während das Blutvolumen im Abdomen sowie in den nicht – zentralen Gefäßgebieten als deutlich erhöht beschrieben wird, stellen sich das zentrale Blutvolumen (zusammengesetzt aus dem Blutvolumen der Ventrikel, Lungen und den zentralen Gefäßen [65]) und das arterielle Blutvolumen reduziert dar [66]. Dies konnte bereits 1989 von Henriksen et al. nachgewiesen werden [65] und wurde 2001 durch Kiszka-Kanowitz et al. mittels „dual-head gamma-camera technique“ bestätigt [67]. Vor allem im Bereich der pulmonalen Zirkulation kommt es zu falschen Vorstellungen, wie von Møller et al. beschrieben. Auf Grund der dilatierten Lungenkapillaren wurde die Verminderung der Diffusionskapazität in vergangener Zeit in Beziehung zu einer erhöhten Blutmenge in den Lungenkapillaren gesetzt [68,69]. Dies ist jedoch in verschiedenen Untersuchungen ausgeschlossen worden. Durch die Arbeitsgruppe um Møller wurde viel mehr ein direkter Zusammenhang zwischen dem zentralen und arteriellen Blutvolumen und der Diffusionskapazität bei Patienten mit Leberzirrhose aufgezeigt ($r=0,67$, $p<0,05$) [70]. 2006 konnte er dies durch Radionuklidtechnik erneut bestätigen. Eine verkürzte pulmonale Transitzeit sowie ein vermindertes pulmonales Blutvolumen wurden bestimmt, welche zusätzlich signifikant positiv mit der Diffusionskapazität korrelierte [71]. Die Ergebnisse von Degano et al. knüpfen an die Untersuchungen an. Hier wurde ein vermindertes kapilläres Blutvolumen mittels lungenfunktionellen Untersuchungen ermittelt [56].

Auch in unseren Ergebnissen wiesen 85% der Gruppe 1a bzw. 93,8% der Gruppe 1b bei reduzierter Diffusionskapazität ein signifikant vermindertes kapilläres Blutvolumen auf.

Infolge der Umverteilung des Blutes im Rahmen der hämodynamischen Veränderungen der Leberzirrhose kann somit eine Reduktion von Q_c trotz intrapulmonaler Vasodilatation nachgewiesen werden. Auf die Genese der Dilatation der Lungenkapillaren wird in der Diskussion im Abschnitt 4.4 eingegangen. Doch auch andere Erklärungsmodelle können für eine Reduktion des pulmonal kapillären Blutvolumens herangezogen werden:

1. Die intrapulmonale Vasodilatation bedingt zusätzlich eine relative Unterfüllung der Zirkulation aufgrund der gesteigerten vaskulären Kapazität [64], was sich als reduziert gemessenes kapilläres Blutvolumen ausdrückt. In diesem Falle würde sich das kardiale Auswurfvolumen sogar vermindert darstellen. Da wir keine Bestimmung durchgeführt haben, können wir keine Aussage über die Höhe des kardialen Auswurfvolumens bei unseren Patienten treffen.
2. Als weiterer Faktor, der eine Verminderung des zentralen Blutvolumens bewirkt, wird die peripher arterielle Vasodilatation, welche frühzeitig bei an Leberzirrhose erkrankten Patienten auftritt, genannt [64,72]. Auch hier ist die relative Unterfüllung der arteriellen Zirkulation der entscheidende Stimulus für die Natrium – und Wasserretention über

4 Diskussion

Aktivierung von Barorezeptoren, des sympathischen Nervensystems, dem Renin-Angiotensin System und der Freisetzung von ADH.

3. Jedoch nimmt das Ansprechen der glatten Muskulatur der Gefäße auf die neurohumoralen Vasokonstriktoren mit fortschreitender Leberzirrhose ab [73], obwohl deren Werte wegen der Vasodilatation sekundär erhöht sind [74]. In unserer Untersuchung fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem pulmonal kapillären Blutvolumen der Patienten in stabiler und instabiler Krankheitsphase mit Ventilationsstörung, sodass hier Untersuchungen an einer größeren Gruppe erfolgen sollten.
4. Auch vorhandene intrapulmonale arteriovenöse Shunts, die das Blut an den Alveolen vorbei leiten [62], können zur Reduktion des kapillären Blutvolumens beitragen.
5. Erwähnenswert ist, dass die Ausbildung der hämodynamischen Veränderungen abhängig von der Körperposition ist. Sie wurde nur in liegender Position beobachtet. Bernardi et al. [75] beschrieben 1993, dass gut kompensierte Patienten in aufrechter Körperposition ein normales kardiales Output, normale systemische Gefäßwiderstände und eine normale Plasmareninaktivität aufwiesen. Alle Patienten wurden von uns in aufrechter Position untersucht, so dass sich die Gefäßdilatation gegebenenfalls gar nicht ausgebildet hat und daher das Qc erniedrigt ist. Ob sich Qc in liegender Position anders verhält, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Einen Hinweis, dass der hauptsächliche Pathomechanismus der Diffusionsstörung die Änderung des pulmonal kapillären Blutvolumens und nicht eine Änderung des Membranfaktors darstellt, ergibt die Betrachtung der Dm/Qc - Ratio. Bereits Roughton und Forster beschrieben, dass Veränderungen, die mit einem reduzierten pulmonal kapillären Blutvolumen einhergehen, eine Reduktion der Membrankomponente bedingen [37]. McNeil et al. fanden die proportionale Veränderung des Membranfaktors und des pulmonal kapillären Blutvolumens (Dm/Qc) bei kardiovaskulären Erkrankungen. Hier wird in der überproportionalen Reduktion der Membrankomponente die Assoziation mit einer alveolo – membranösen oder parenchymalen Lungenerkrankung gesehen [76]. Im Umkehrschluss bedeutet eine unverhältnismäßige Reduktion des pulmonal kapillären Blutvolumens im Verhältnis zur Membrankomponente (Dm/Qc in % vom Sollwert >1) eine Störung des kapillären Blutvolumens. Wir konnten in allen untersuchten Gruppen Werte ober- und unterhalb von 1 aufzeigen, wobei jedoch der größte Anteil der Patienten einen Wert größer als 1 aufwies und somit eine überwiegende Störung im kapillären Blutvolumen vorlag. Bei den Patienten mit unverhältnismäßiger Reduktion der Membrankomponente in Gruppe 1a und 2a bestanden radiographisch und klinisch keine Anhalte für eine pulmonale Parenchymerkrankung. Hier ist die Reduktion vielmehr auf

4 Diskussion

okkulte Veränderungen der alveolo – kapillären Grenzfläche, wie von Bernstein et al. [77] beschrieben, oder auf die Verteilung der Erythrozyten in der Kapillare wie es Hsia et al. [78] untersuchten, zurückzuführen. Oppenheimer et al. führten an, dass die Variabilität des Dm/Qc – Verhältnisses durch Gefäßdilatation beeinflusst sein kann [79]. In den Gruppen 1b, 2b und 3 ist die unverhältnismäßige Reduktion der Dm in einigen Fällen auf die strukturelle Lungenerkrankung mit Verdickung der Alveolarmembran bei obstruktiver Lungenerkrankung zurückzuführen.

Die von uns untersuchten Patienten konnten in die Child-Pugh Klassifikation A-C eingegliedert werden. In allen Stadien war das kapilläre Blutvolumen deutlich reduziert. Nahezu alle Patienten wiesen Zeichen der portalen Hypertonie auf. Somit gehen wir davon aus, dass unsere Patienten an einer fortgeschrittenen Erkrankung leiden, die mit dem bei Leberzirrhose beschriebenen gängigen Pathomechanismus einhergeht. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei unseren untersuchten Patienten eine portopulmonale Hypertonie mit Vasokonstriktion und folglich reduziertem kapillären Blutvolumen vorlag. Hierzu wären invasive Messungen mittels Rechtsherzkatheter notwendig gewesen. Außerdem stellt die portopulmonale Hypertonie ein seltenes Krankheitsbild mit einem Auftreten von etwa 5% dar [80].

Da bei 7 von 11 Patienten das pulmonal kapilläre Blutvolumen vor der Einschränkung der Diffusionskapazität vermindert war, kann man die Hypothese aufstellen, dass es sich hier um einen frühen Indikator für die Ausbildung einer intrapulmonalen Vasodilatation handelt. Dazu müssen jedoch weiterführende Untersuchungen durchgeführt werden.

Tendenziell ist in Gruppe 1 das pulmonal kapilläre Blutvolumen der Patienten ohne Ventilationsstörung aber mit Diffusionseinschränkungen weniger stark eingeschränkt als das der Patienten mit Ventilationsstörung, jedoch ohne statistische Signifikanz, so dass scheinbar die pulmonale Vorerkrankung einen Einfluss auf das pulmonal kapilläre Blutvolumen haben könnte, der mit einer größeren Gruppengröße herausgearbeitet werden müsste. Die positive Korrelation der FEV₁ zum pulmonal kapillären Blutvolumen bestätigt diesen Zusammenhang.

Ob der signifikante Unterschied in der Diffusionskapazität der Patienten mit Ventilationsstörung zwischen der Gruppe in stabiler und instabiler Krankheitsphase auf eine verstärkte Ausbildung von Shunts, V/Q – Inhomogenitäten oder Diffusion – Perfusion – Störungen bzw. durch Aszites und Pleuraerguss mit stärkerer Kompression des Lungengewebes zurückzuführen ist, bleibt spekulativ. Am ehesten handelt es sich nicht um den Einfluss der Obstruktion/Restriktion, da kein signifikanter Unterschied bei eingeschränkter Diffusion innerhalb der Gruppe 1 aufzufinden ist.

Zusammenfassend können wir sagen, dass wir die Ursache für die gestörte Diffusionsleitfähigkeit für Kohlenstoffmonoxid hauptsächlich in der intrapulmonalen Vasodilatation sowie Störung des Diffusion – Perfusion – sowie Ventilation – Perfusion – Verhältnisses und Shuntbildung sehen. Das Vorhandensein von okkulten pulmonal interstitiellen Veränderungen, wie sie Bjerke et al. beschrieben, kann nicht ausgeschlossen werden [81].

4.3 Einfluss des Membranfaktors auf die Pathogenese der Diffusionseinschränkung

Auf Grund der bereits unter 4.2 beschriebenen unverhältnismäßigen Reduktion des pulmonal kapillären Blutvolumens im Verhältnis zur Membrankomponente sehen wir in der Änderung des kapillären Blutvolumens den wichtigsten pathogenetischen Faktor der Diffusionseinschränkung. Dennoch spielt auch der Membranfaktor eine entscheidende Rolle, da wir in unseren Ergebnissen erkennen können, dass sich der Membranfaktor mit dem Auftreten von Ventilationsstörungen reduziert und durch das zusätzliche Vorhandensein von Dekompensationszeichen weiterhin gestört wird.

Änderungen des Membranfaktors sind vielfältig. Neben der Körperposition kommen auch die Größe der gesamten Membranfläche, Änderung der Membrandicke sowie Vergrößerung der Diffusionsstrecke durch ein Ödem der Alveolarwand in Frage.

In der von Roughton und Forster 1957 aufgestellten Gleichung zur Bestimmung der Diffusionskapazität [37] wurde angenommen, dass es sich bei D_m und Q_c um unabhängige Variablen handelt. Jedoch wiesen Glénet et al. [82] darauf hin, dass die Oberfläche der alveolären Membran sowie die der Kapillaren identisch bzw. sehr eng verbunden sind. Da zwischen den beiden Teilkomponenten eine starke positive Korrelation herrscht, muss davon ausgegangen werden, dass beide Parameter abhängig sind und eine Abweichung der alveolo – kapillären Membranfläche die Membrankomponente und das pulmonal kapilläre Blutvolumen gleichsinnig verändert. Hierfür spricht, dass bei Patienten in der stabilen Krankheitsphase ohne Ventilationsstörung bei eingeschränkter Diffusion und reduziertem kapillären Blutvolumen der D_m signifikant stärker gegenüber den Patienten aus derselben Gruppe mit normaler Diffusion reduziert ist.

Patienten in instabiler Krankheitsphase mit Ventilationsstörung weisen die größte Einschränkung der Membrankomponente auf. Dies spiegelt sich auch in der D_m/Q_c – Ratio wider. In dieser Subgruppe ist der höchste Anteil mit einer Ratio < 1 auffällig. Der signifikante Unterschied zur Gruppe in stabiler Krankheitsphase mit Ventilationsstörung ist am ehesten nicht in der Ventilationsstörung begründet, da sich beide Gruppen diesbezüglich nicht unterscheiden. In beiden Gruppen konnte eine positive Korrelation der FEV_1 zur Membrankomponente gefunden werden. Während in Gruppe 1b hauptsächlich

die Reduktion der Austauschfläche durch Obstruktion und Überblähung die Einschränkung der Membrankomponente bedingt, so ist in Gruppe 2b zusätzlich die Ausbildung eines interstitiellen Ödems für die Reduktion der Membrankomponente verantwortlich. Der überwiegende Teil der Probanden wies ein Child – Pugh Stadium C auf. Dies geht mit einem niedrigen Albuminspiegel einher, was einen niedrigen kolloidosmotischen Druck bewirkt und zur Bildung eines interstitiellen Lungenödems mit Verbreiterung der Diffusionsstrecke beiträgt. Dem interstitiellen Ödem können auch eine erhöhte kapilläre Permeabilität [83], hormonelle Einflüsse [84], verstärkte renale Wasserresorption, Ausbildung porto-mediastinal-pulmonaler Shunts [85] sowie verminderte pulmonale Lymphdrainage [84] zugrunde liegen. Postmortem konnte das Ödem histologisch nachgewiesen werden [86].

Olaso et al. beschrieben die Umwandlung von Sternzellen in Myofibrozyten durch verschiedene Mediatoren innerhalb der Portalvenen [87]. Das Remodeling führt zur Verdickung der Intima. Wenn sich dieses Remodeling nicht nur auf die Portalvenen beschränkt, sondern auch die Pulmonalgefäße betrifft, ist dies ein weiterer Grund für den eingeschränkten Dm in den Gruppen mit Leberzirrhose. Bereits Matsubara beschrieb histologisch die Verdickung der Pulmonalgefäße [88].

4.4 Einfluss des Endothelin-1 auf die Pathogenese der Diffusionseinschränkung

Endothelin ist eine der stärksten vasoaktiven Substanzen. Es wird durch das Endothel freigesetzt und kann die Funktion sowie Struktur der glatten Muskulatur von Gefäßen beeinflussen. Diesem Peptid wird zugeschrieben, dass es hämodynamische Veränderungen bei Leberzirrhose bewirkt [89]. Daten, inwiefern das Protein an der Genese einer Diffusionsstörung beteiligt ist, liegen noch nicht vor.

Frühere Studien beschrieben eine erhöhte [89,90], normale [91] oder verminderte [92] Synthese von Endothelin-1 bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen. Häufig konnte auch eine zusätzliche Steigerung der Werte mit Zunahme des Schweregrades der Erkrankung und Bildung von Aszites nachgewiesen werden [93]. Wir können dies in unserer Untersuchung bestätigen, da die Werte in Gruppe 2b signifikant höher ausfielen als in Gruppe 1b. Die Erhöhung des Endothelin-1 wird in einer gesteigerten Synthese, endothelialen Dysfunktion sowie einem gestörtem Clearance - Mechanismus gesehen [94].

Zusätzlich konnten wir aufzeigen, dass Endothelin-1 bei Patienten mit Dekompensation der Leberzirrhose ohne Ventilations – jedoch mit Diffusionsstörungen signifikant negativ mit der Diffusionskapazität korreliert. Es findet sich auch eine negative Korrelation, die jedoch nicht statistisch signifikant ist, zum kapillären Blutvolumen. Dies ist auch in der Gruppe mit Diffusionsstörung in der stabilen Krankheitsphase darstellbar. Würde das

4 Diskussion

Gesamtkollektiv größer gewählt werden, wäre das Erreichen einer statistischen Signifikanz denkbar.

Dieser Zusammenhang kann über die intrapulmonale Vasodilatation begründet werden: Endothelin kann Vasokonstriktion sowie Vasodilatation bewirken. Die Aktivierung von ET_A – und ET_B – Rezeptoren der glatten Muskulatur von Gefäßen veranlassen eine Vasokonstriktion [95], während jedoch eine Aktivierung von ET_B Rezeptoren der Endothelzellen [96] die NO-vermittelte Vasodilatation initiiert. So wurde von Vaughan et al. bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung eine Vasodilatation nach Endothelin-1 Infusion beobachtet [97]. Neben den erhöhten Endothelin – Spiegeln wird bei Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension eine gesteigerte ET_B – Rezeptor Expression in den Pulmonalgefäßen, nicht jedoch in der systemischen Zirkulation gefunden [98]. Somit bewirkt eine gesteigerte Endothelin-1 Produktion der erkrankten Leber über vermehrt exprimierte ET_B – Rezeptoren der pulmonalen Strombahn eine Up – Regulation der pulmonalen endothelialen NO-Synthase, worüber eine NO – vermittelte Vasodilatation der Pulmonalgefäße eingeleitet wird [98, 24]. Diese Vasodilatation geht mit einer Diffusionseinschränkung, wie bereits in 4.2 diskutiert wurde, einher. Dass Endothelin ein wichtiger Faktor für die Vasodilatation darstellt, zeigen die Untersuchungen von Asbert et al. die erhöhte Plasma Endothelin-1 Spiegel bei Patienten mit intrapulmonaler Vasodilatation nachwiesen [91]. Dass NO eine starke Rolle in der Pathogenese der intrapulmonalen Vasodilatation spielt, wurde häufig dargestellt und zeigt sich unter anderem in den erhöht gemessenen exhalieren NO-Werten, wie bereits in der Einleitung erwähnt. Das würde auch erklären, warum Endothelin-1 und NO laut Curgunlu et al. stark positiv miteinander korrelieren [94]. Somit scheint Endothelin-1 maßgeblich an der intrapulmonalen Vasodilatation über ET_B – Rezeptoren und nachfolgender Gasaustauschstörung beteiligt zu sein.

Die fehlende Korrelation in der Gruppe mit Ventilationsstörungen kann an der kleinen Gruppengröße liegen. Auch Einflüsse von Obstruktion und Restriktion auf die Gefäße mögen eine Rolle spielen, zumal bei fehlender Ventilationsstörung eine signifikante negative Korrelation von Endothelin-1 zum FEV₁ sowie eine Korrelation von FEV₁ zu den Teilkomponenten der Diffusion gefunden wurden. Daten, die das Verhalten von Endothelin und Lungenfunktion widerspiegeln, sind nicht verfügbar.

Die signifikant negative Korrelation von Endothelin-1 zum Membranfaktor bei normaler Diffusionskapazität ist nicht plausibel erklärbar, da bei Verringerung von Dm mit erhöhtem Endothelin-1 auch eine Einschränkung der Diffusionskapazität zu erwarten wäre.

4.5 Vergleich zur Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ohne Leberzirrhose

Die chronisch obstruktive Ventilationsstörung ist definiert als progrediente nicht vollständig reversible Limitation des Atemflusses mit systemischen Folgen [99].

Eine Einschränkung der Diffusionskapazität wurde häufig beschrieben [100]. Diese konnten auch wir nachweisen. Die Korrelation konnte zeigen, dass mit abnehmender FEV_1 eine Einschränkung der Teilkomponenten der Diffusionskapazität zu erwarten ist.

Theoretisch würde man annehmen, dass im Rahmen der Überblähung, der Emphyseentwicklung und des inflammationsinduzierten Remodelings [101] der Gefäße die Einschränkung des Membranfaktors die Pathogenese der Diffusionsstörung erklärt.

Wir konnten in unseren Ergebnissen zeigen, dass auch bei Patienten mit rein obstruktiver Ventilationsstörung die Dm/Qc – Ratio über eins lag und somit die Hauptursache für die Diffusionsstörung im reduzierten kapillären Blutvolumen zu suchen ist. Dieses stellt sich, wie auch bei Patienten mit Leberzirrhose, signifikant vermindert dar, obwohl intrapulmonale Shunts selten und Gebiete mit hoher V/Q – Ratio häufiger zu finden sind [102]. Bereits 1959 wurde durch Liebow [103] ein Verlust der Endothelzellen der alveolären Kapillaren beschrieben. Die Verminderung des kapillären Blutvolumens lässt sich am ehesten durch Verdickung der Intima, Verstärkung der Muskulatur der Arteriolen sowie Verlust von kapillären und präkapillären Arteriolen erklären [104]. Weitere Arbeiten [102] nennen als Ursache der Einschränkung des kapillären Blutvolumens eine verminderte Expression von VEGF und seinem Rezeptor in Emphysemungen.

Jedoch spielt auch hier der Membranfaktor eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Diffusionsstörung. Da es nicht Gegenstand dieser Arbeit war, die Ursachen der Diffusionsstörungen bei COPD zu analysieren, wird nicht weiter auf die Pathogenese eingegangen.

Da die Patienten mit Leberzirrhose ohne Obstruktion eingeschränkte, jedoch signifikant höhere Werte bezüglich der Diffusionskapazität und ihrer Teilkomponenten aufweisen als die Patienten mit reiner Obstruktion scheint die Ventilationsstörung einen stärkeren Einfluss auf den Gasaustausch auszuüben.

Wir können nicht nachweisen, dass die zusätzliche obstruktive Atemwegserkrankung eine durch Leberzirrhose induzierte Gasaustauschstörung verschlechtert (kein signifikanter Unterschied zwischen der rein chronischen Lebererkrankung und Lebererkrankung mit Obstruktion bezüglich DLCO und Qc), obwohl eine schwach positive Korrelation zwischen FEV_1 zur Membrankomponente und zum pulmonal kapillären Blutvolumen besteht. Hier müsste ein größeres Kollektiv untersucht werden, um diese Aussage zu bestätigen. Eine Tendenz hierfür ist zu verzeichnen.

4 Diskussion

Wenn sich dies nachweisen ließe, wäre möglicherweise auch ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe Leberzirrhose mit obstruktiver Ventilationsstörung und der Gruppe mit rein obstruktiver Ventilationsstörung bei eingeschränkter Diffusion zu verzeichnen, was bedeuten würde, dass die Kombination aus Leberzirrhose und Obstruktion die Gasaustauschstörung potenzieren könnte.

Aktuell sehen wir keinen signifikanten Unterschied und können dies nicht nachweisen. Derzeitig müssen wir davon ausgehen, dass beide Krankheitsentitäten ihren eigenen Pathomechanismus für die Gasaustauschstörung aufweisen und dass die Obstruktion die Diffusionsstörung durch die Lebererkrankung nicht beeinflusst.

Dass sich die beiden Gruppen im Dm unterscheiden, liegt a.e. in der Ausbildung des interstitiellen Ödems.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die Veränderungen der Lungenfunktion und der pulmonalen Diffusionskapazität sowie deren Genese bei 71 an Leberzirrhose erkrankten Patienten, 50 in klinisch und metabolisch stabilem Krankheitszustand sowie 21 in instabilem Krankheitszustand, untersucht und ein Zusammenhang zum Peptid Endothelin-1 hergestellt. Hierzu führten wir spirometrische und bodyplethysmographische Untersuchungen durch. Mit Hilfe der NO-Diffusion (DLNO) wurden das pulmonale kapilläre Blutvolumen und der Membranfaktor der Diffusion gemessen. Anhand der Ergebnisse teilten wir diese Patienten in Gruppen mit und ohne Ventilationsstörungen ein. Ebenfalls wurde bei diesen Patienten die Endothelinkonzentration im Plasma bestimmt. Zusätzlich wurde untersucht, ob sich der pathophysiologische Mechanismus der Diffusionsstörung zu Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen unterscheidet. Dazu wurde die Lungenfunktion und NO-Diffusionsmessung von 39 Probanden mit COPD oder isolierter peripherer Obstruktion analysiert.

Es konnte gezeigt werden, dass auch im stabilen Krankheitszustand ohne Ventilationsstörungen die Diffusionskapazität der Patienten mit Leberzirrhose deutlich reduziert ist und dies, wie in allen untersuchten Gruppen, auf eine Verminderung der Membrankomponente sowie eine Reduktion des pulmonal kapillären Blutvolumens zurückzuführen ist, wobei jedoch die Reduktion des pulmonal kapillären Blutvolumens im Vordergrund steht. Der zusätzliche Faktor einer Obstruktion scheint eine vorhandene Gasaustauschstörung zu verstärken. Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass das Endothelin-1 bei Leberzirrhose deutlich erhöht ist und, wenn auch nicht statistisch signifikant, negativ mit dem pulmonal kapillären Blutvolumen korreliert. Der Pathomechanismus der Diffusionseinschränkung in der Gruppe obstruktiver Atemwegserkrankungen unterscheidet sich nicht zu den Patienten mit chronischer Lebererkrankung. Auch hier wird die Diffusionsstörung hauptsächlich durch die Reduktion des kapillären Blutvolumens infolge von Gefäßrarefizierungen bedingt.

Damit kann vermutet werden, dass Endothelin-1 über eine ET_B – Rezeptor vermittelte Up – Regulation der endothelialen NO-Synthase die intrapulmonale Vasodilatation, welche neben den Ventilations – Perfusions – Inhomogenitäten sowie Diffusion – Perfusion – Störungen hauptsächlich als Ursache der Diffusionsstörung gesehen wird, maßgeblich beeinflusst. Infolge der Umverteilung des Blutes bei den hämodynamischen Veränderungen der Leberzirrhose sowie der Theorie der relativen Unterfüllung des Gefäßsystems und Ausbildung arteriovenöser Shunts kann eine Reduktion des pulmonal kapillären Blutvolumens bei intrapulmonaler Vasodilatation nachgewiesen werden. Die

5 Zusammenfassung

Reduktion dieser Teilkomponente der Diffusionskapazität kann als früher Indikator für eine Diffusionsstörung angenommen werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Wiegand, T. Berg: Ätiologie, Diagnose und Prävention einer Leberzirrhose: Teil 1 der Serie zur Leberzirrhose. Deutsches Ärzteblatt. Jg. 110. Heft 6. S. 85-91 (2013)
- [2] N. Snyder, L. Gajula, S.Y. Xiao, J. Grady, B. Luxon, D.T. Lau, R. Soloway, J. Petersen: APRI: an easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterology*. 134. 960-974 (2008)
- [3] G. Herold: Innere Medizin. G. Herold Köln, S. 495 (2007)
- [4] M. Halank, C.P. Strassburg, M.M. Hoepfer: Pulmonale Komplikationen der Leberzirrhose. *Der Internist*. 51. 255-263 (2010)
- [5] J.M. Hourani, P.E. Bellamy, D.P. Tashkin, P. Betra, M.S. Simmons: Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med*. 90. 693–700 (1991)
- [6] R. Rodriguez-Roisin, M.J. Krowka, P. Hervé, M.B. Fallon, ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee: Pulmonary hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 24. 861-880 (2004)
- [7] C. Kiafar, N. Gilani: Hepatic hydrothorax: current concepts of pathophysiology and treatment options. *Ann Hepatol*. 7. 313-320 (2008)
- [8] R. Rodriguez-Roisin, M.J. Krowka: Hepatopulmonary syndrome - a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 358. 2378-2387 (2008)
- [9] M.M. Hoepfer, M.J. Krowka, C.P. Strassburg: Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 363. 1461-1469 (2004)
- [10] J.Y. Jung, D.W. Jun, J.H. Lee: Lung diffusion capacity in early cirrhosis: Is lung diffusion capacity a predictor of esophageal varices and ascites? *Dig Dis Sci*. 56. 1229-1234 (2010)
- [11] H.O. Heinemann, C. Emergil, J.P. Mijnsen: Hyperventilation and arterial hypoxemia in cirrhosis of the liver. *Am J Med*. 28. 239-246 (1960)
- [12] F. Ruff, J.M.B. Hughes, N. Stanley, D. McCarthy, R. Greene, A. Aronoff, L. Clayton, J. Milic-Emili: Regional lung function in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest*. 50. 2403–2413 (1971)

6 Literaturverzeichnis

- [13] A.B.H. Crawford, J. Regnis, L. Laks, P. Donnelly, L.A. Engel, I.H. Young: Pulmonary vascular dilatation and diffusion-dependent impairment of gas exchange in liver cirrhosis. *Eur Respir J.* 8. 2015-2021 (1995)
- [14] P. Calabresi, W.H. Abelmann: Porto - caval and porto - pulmonary anastomosis in Laennec's cirrhosis and in heart failure. *J Clin Invest.* 36. 1257-1265 (1957)
- [15] W.H. Abelman, G.E. Kramer, J.M. Verstraeten, M.A. Gravallesse Jr, W.F. McNeely: Cirrhosis of the liver and decreased arterial oxygen saturation. *Arch Intern Med.* 108. 102-108 (1961)
- [16] P. Schenk, C. Müller: Das Hepatopulmonale Syndrom. *Journal für gastroenterologische und hepatologische Erkrankung.* 2. 38 - 46 (2004)
- [17] D. Gupta, D.R. Vijaya, R. Gupta, R.K. Dhiman, M. Bhargava, J. Verma, Y.K. Chawla: Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol.* 96. 3395-3399 (2001)
- [18] B.K. De, S. Sen, P.K. Biswas, R. Sanyal, D. Majumdar, J. Biswas: Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty. *Gastroenterology.* 118. 192-196 (2000)
- [19] J. Lee, A.H. Menkis, H.C. Rosenberg: Reversal of pulmonary arteriovenous malformation after diversion of anomalous hepatic drainage. *Ann Thorac Surg.* 65. 848-849 (1998)
- [20] A. Alvarez, A. Ribeiro, G. Hessel, J. Baracat, J.D. Ribeiro: Abernethy malformation: one of the etiologies of hepatopulmonary syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 34. 391-394 (2002)
- [21] C.M. Bruno, S. Neri, C. Sciacca, L. Caruso: Plasma endothelin-1 levels in liver cirrhosis. *Int J Clin Lab Res.* 30. 169-172 (2000)
- [22] M. Panzani, S. Milani, R. De Franco, C. Grappone, A. Caligiuri, A. Gentilini, C. Tosti-Guerra, M. Maggi, P. Failli, C. Ruocco, P. Gentilini: Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology.* 110. 534-548 (1996)
- [23] M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura, Y. Tomobe, M. Kobayashi, Y. Mitsui, Y. Ykzaki, K. Goto, T. Masaki: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 332. 411-415 (1988)

6 Literaturverzeichnis

- [24] M. Zhang, B. Luo, S.J. Chen, G.A. Abrams, M.B. Fallon: Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol.* 227(5pt1). 944-952 (1999)
- [25] Y. Ling, J. Zang, B. Luo, D. Song, L. Liu, L. Tang, C.R. Stockard, W.E. Grizzle, D.D. Ku, M.B. Fallon: The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology.* 39. 1593-1602 (2004)
- [26] B. Luo, L. Liu, L. Tang, J. Zhang, Y.Ling, M.B. Fallon: ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 286. 264-303 (2004)
- [27] P.A. Lange, J.K. Stoller: The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med.* 122. 521-529 (1995)
- [28] A. Silverman, M.D. Cooper, J.H. Moller. R.A. Good: Syndrome of cyanosis, digital clubbing, and hepatic disease in siblings. *J Pediatr.* 72. 70–80 (1968)
- [29] R. Rodriguez-Roisin, A. Agusti, J. Roca: The hepatopulmonary syndrome: New name, old complexities. *Thorax.* 47. 897–902 (1992)
- [30] W. Pschyrembel, O. Dornblüth: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 259. De Gruyter Berlin, 259. Auflage, S. 366 (2002)
- [31] R. Klinke, S. Silbernagel: Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag, 3. Auflage, S. 20 (2001)
- [32] M. Horstman, F. Mertens: Transfer factor for carbon monoxide. *Eur Respir Mon.* 31. 127-145 (2005)
- [33] M.G. Sulyma: Lungenfunktion von A-Z. Medikon Verlag München, 2. Auflage. S. 65 (1990)
- [34] M. Krogh: The diffusion of gases through the lungs of man. *J Physiol.* 49. 271–300 (1915)
- [35] D. J. Cotton, B. L. Graham: Single - Breath carbon monoxide diffusing capacity or transfer factor. Chapter 57. p. 659-669. In: H. Qutayba, J. Shannon, J. Martin: *Physiologic Basis of Respiratory Disease.* BC Decker Inc. Hamilton (2005)

- [36] R.E. Forster: Diffusion of gases across the alveolar membrane. Chapter 5. p. 71-88. In: L. E. Farhi, S. M. Tenney: Handbook of physiology. Section 3. The respiratory system. Vol. IV. Gas exchange. Bethesda (MD): American Physiological Society (1987)
- [37] F.J. Roughton, R.E. Forster: Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol.* 11. 290-302 (1957)
- [38] J.H. Burgess, J.M. Bishop: Pulmonary diffusing capacity and its subdivision in polychythemia vera. *J Clin Invest.* 42. 997-1005 (1963)
- [39] Official statement of the American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique-1995 update. *Am J Respir Crit Care Med.* 152. 2185–2198 (1995)
- [40] C.M. Ogilvie, R.E. Forster, W.S. Blakemore, J.W. Morton: A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest.* 36. 1–17 (1957)
- [41] N. MacIntyre, R.O. Crapo, G. Viegi, D.C. Johnson, C.P. van der Grinten, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, J. Wanger: Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 26. 720–735 (2005)
- [42] M.W. McGrath, M.L. Thompson: The effect of age, body size and lung volume change on alveolar-capillary permeability and diffusing capacity in man. *J Physiol London.* 146. 572-582 (1995)
- [43] K. Walldorf: Untersuchungen zu Störungen von Lungenfunktion, Gasaustausch und kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit bei Langzeitüberlebenden nach Lebertransplantation. Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Humboldt Universität Berlin Charité Campus Mitte 2004. S. 21
- [44] C.D.R. Borland, T.W. Higgenbottom: A simultaneous single breath measurement of pulmonary diffusing capacity with nitric oxide and carbon monoxide. *Eur Respir J.* 2. 56-63 (1989)
- [45] C. Lamberto, H. Nunes, P. Le Toumelin, F. Duperron, D. Valeyre, C. Clerici: Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 125. 2061-2068 (2004)

6 Literaturverzeichnis

- [46] Jaeger MasterLab. Gebrauchsanleitung Teil I und II, Jaeger GmbH Würzburg Version 3.3 (2000)
- [47] Q.H. Gibson: The kinetics of reactions between haemoglobin and gases. *Prog Biophys Chem.* 9. 1-54 (1959)
- [48] J. Moinard, H. Guénard: Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in patients with GOLD using the NO-CO method. *Eur Respir J.* 3. 318-322 (1990)
- [49] H. Dressel, L. Filser, R. Fischer, D. de la Motte, W. Steinhäusser, R.M. Huber, D. Nowak, R.A. Jörres: Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide dependence on breath-hold time. *Chest.* 133. 1149–1154 (2008)
- [50] R&D Systems: Human Endothelin-1 Immunoassay, R&D Systems Inc. Minneapolis. p.1-12 (2010)
- [51] Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 6. 1-100 (1993)
- [52] Workshop Report (2006) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, WHO Workshop Report. 3. (2006)
- [53] J.E. Cotes, G.L. Leathart: Lung function: Assessment and Application in Medicine. p. 299. Blackwell Scientific Publications. Fifth Edition. Oxford 1993
- [54] S. Kruse: Vergleich zwischen der Standard-Methode zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität mittels Kohlenmonoxid und einer neu entwickelten mittels Stickstoffmonoxid bei gesunden männlichen Erwachsenen. Dissertation der Universität Düsseldorf 2010, S. 78
- [55] P. Zabel: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). *Der Internist.* 47. 883-884 (2006)
- [56] B. Degano, M. Mattaine, H. Guénard, J. Rami, G. Garcia, N. Kamar, C. Bureau, J.M. Péron, L. Rostaing, D. Rivière: Nitric oxide and carbon monoxide lung transfer in patients with advanced liver cirrhosis. *J Appl Physiol.* 107. 139-143 (2009)
- [57] R. Rodriguez-Rosin, J. Roca, A.G. Agusti, R. Mastai, P.D. Wagner, J. Bosch: Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis.* 135: 1085-1092 (1987)

6 Literaturverzeichnis

- [58] P. Berthelot, J.G. Walker, S. Sherlock, G. Reid: Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *N Engl J Med.* 274. 291 – 122 (1966)
- [59] J. A. Grace, P. W. Angus: Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 28. 213-219 (2013)
- [60] S.E. Battaglia, J.J. Pretto, L.B. Irving, R.M. Jones, P.W. Angus: Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology.* 25. 1228-1232 (1997)
- [61] Y. Katsuta, H. Honma, X.J. Zhang, M. Ohsuga, H. Komeichi, S. Shimizu, Y. Katoh, H. Miura, K. Satomura, T. Aramaki, T. Takano: Pulmonary blood transit time and impaired arterial oxygenation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol.* 40. 57-63 (2005)
- [62] S. Møller, F. Bendtsen, J.H. Henriksen: Splanchnic and systemic hemodynamics derangement in decompensated cirrhosis. *Can J Gastroenterol.* 15(2). 94-106 (2001)
- [63] J.H. Henriksen, S. Møller: Haemodynamics and fluid retention in liver disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 30(3). 320-332 (1998)
- [64] M.H. Tsai: Splanchnic and systemic vasodilatation. *The Patient. J Clin Gastroenterol.* 41(3). 266-271 (2007)
- [65] J.H. Henriksen, F. Bendtsen, T.I. Sørensen, C. Stadeager, H. Ring-Larsen: Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology.* 97(6). 1503-1513 (1989)
- [66] J.H. Henriksen, M. Kinzka-Kanowitz, F. Bendtsen, S. Møller: Review article: volume expansion in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 16(5). 12-23 (2002)
- [67] M. Kizza-Kanowitz, J.H. Henriksen, S. Møller, F. Bendtsen: Blood volume distribution in patients with cirrhosis: aspects of the dual-head gamma-camera technique. *J Hepatol.* 35. 605-612 (2001)
- [68] J. Rakela, M.J. Krowka: Cardiovascular and pulmonary complications of liver disease. In: D. Zakim, T.D. Boyer, eds. *Hepatology. A Textbook of Liver Disease*, 3rd edn. Philadelphia: W.B. Saunders. 675-684 (1995)
- [69] Y.T. Tsai: Plasma concentrations of endothelin in cirrhosis – Reply. *J Hepatol.* 25. 580 (1996)

- [70] S. Møller, U. Becker, S. Schifter, J. Abrahamsen, J.H. Henriksen: Effect of oxygen inhalation on systemic, central and splanchnic haemodynamics in cirrhosis. *J Hepatol.* 25. 316-328 (1995)
- [71] S. Møller, H. Burchardt, C.G. Øgard, F.V. Schiødt, J.O. Lund: Pulmonary blood volume and transit time in cirrhosis: relation to lung function. *Liver Int.* 26(9). 1072-1078 (2006)
- [72] R.W. Schrier, V. Arroyo, M. Bernardi, M. Epstein, J.H. Henriksen, J. Rodés: Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology.* 8(5). 1151-1157 (1988)
- [73] E.P. Carter, K. Sato, Y. Morio, I.F. McMurtry: Inhibition of K (Ca) channels restores blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats with cirrhosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 279. L903-910 (2000)
- [74] L.M. Blendis, M.J. Sole, P. Campbell, A.G. Lossing, P.D. Greig, B.R. Taylor, B. Langer: The effect of peritoneovenous shunting on catecholamine metabolism in patients with hepatic ascites. *Hepatology.* 7. 143-148 (1987)
- [75] M. Bernardi, C. Di Marco, F. Trevisani, L. Fornalè, P. Andreone, C. Cursaro, M. Baraldini, A. Ligabue, M.R. Tamè, G. Gasbarrini: Renal sodium retention during upright posture in pre-ascitic cirrhosis. *Gastroenterology.* 105. 188-193 (1993)
- [76] R.S. McNeil, J. Rankin, R.F. Foster: The diffusing capacity of the pulmonary membrane and the pulmonary capillary blood volume in cardiopulmonary disease. *Clin Sci.* 14. 465-482 (1958)
- [77] R.J. Bernstein, R.L. Ford, J.L. Clausen, K.M. Moser: Membrane diffusion and capillary blood volume in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 110. 1430-1436 (1996)
- [78] C.C. Hsia, R.L. Johnson Jr., D. Shah: Red cell distribution and the recruitment of pulmonary diffusing capacity. *J Appl Physiol.* 86. 1460-1467 (1999)
- [79] B.W. Oppenheimer, K.I. Berger, N.P. Hadjiangelis, R.G. Norman, D.M. Rapoport, R.M. Goldring: Membrane diffusion in diseases of the pulmonary vasculature. *Respir Med.* 100. 1247-1253 (2006)
- [80] M.J. Krowka, K.L. Swanson, R.P. Frantz, M.D. McGoan, R.H. Wiesner: Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology.* 44. 1502-1510 (2006)

6 Literaturverzeichnis

- [81] R. D. Bjerke, D. P. Tashkin, P.J. Clements, S.K. Chopra, H. Gong Jr., M. Bein: Small airways in progressive systemic sclerosis (PSS). *Am J Med.* 66. 201-209 (1979)
- [82] S.N. Glénet, C. De Bisshop, F. Vargas, H.J. Guénard: Deciphering the nitric oxide to carbon monoxide lung transfer ratio: physiological implications. *J Physiol.* 582. 767-775 (2007)
- [83] R. Cachera, F. Darnis, Les troubles de la perméabilité capillaire dans les hépatites infectieuses et dans les cirrhosis. *Sem Hop.* 27. 1849-1862 (1951)
- [84] S. Sherlock: Diseases of the liver and biliary system. *Ann Intern Med.* 60. 933-934 (1964)
- [85] H.J. Zimmermann, C.L. Gantt: The role of adrenal cortical hormones and antidiuretic hormone in the edema and ascites of hepatic disease. 1960, In *Edema, Mechanism and Management; a Hahnemann Symposium on Salt and Water Retention.* J. H. Moyer and M. Fuchs, editors. W. B. Saunders Company, Philadelphia. 583 – 130
- [86] G.R. Cameron: Pulmonary oedema. *Br Med J.* 1. 965-972 (1948)
- [87] F. Olaso, S.L. Friedman: Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. A review. *J Hepatol.* 29. 836-847 (1998)
- [88] O. Matsubara, T. Nakamura, T. Uehara, T. Kasuga: Histometrical investigation of the pulmonary artery in severe hepatic disease. *J Pathol.* 143. 31-37 (1984)
- [89] S. Moller, C. Emmeluth, J.H. Henriksen: Elevated circulating plasma Endothelin-1 concentrations in cirrhosis. *J Hepatol.* 19. 285-290 (1993)
- [90] M. Uchihara, N. Izumi, C. Sato, F. Marumo: Clinical significance of elevated plasma endothelin concentrations in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 16. 95-99 (1992)
- [91] M. Asbert, A. Ginès, P. Ginès, W. Jiménez, J. Clària, J. Saló, V. Arroyo, F. Rivera, J. Rodés: Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology.* 104. 1485-1491 (1993)
- [92] F. Veglio, G. Pinna, R. Melchio, F. Rabbia, M. Panarelli, B. Gagliardi, L. Chiandussi: Plasma endothelin levels in cirrhotic subjects. *J Hepatol.* 15. 85-87 (1992)

- [93] H.T. Arkenau, D.O. Stichtenoth, J.C. Frölich, M.P. Manns, K.H. Böker: Elevated Nitric Oxide Levels in Patients with chronic liver disease and cirrhosis correlate with disease stage and parameters of hyperdynamic circulation. *Z Gastroenterol.* 40. 907-912 (2002)
- [94] A. Curgunlu, P. Vural, M. Canbaz, N. Erten, M.A. Karan, C. Tascioglu: Plasma nitrate/nitrite and Endothelin-1 in patients with liver cirrhosis. *J Clin Lab Anal.* 19. 177-181 (2005)
- [95] K. Sato, M. Oka, K. Hasunuma, M. Ohnishi, K. Sato, S. Kira: Effects of separate and combined ET(A) and ET(B) blockade on ET-1 induced constriction in perfused rat lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 269. 668-672 (1995)
- [96] A.P. Davenport, G. O'Reilly, P. Molenaar et al.: Human Endothelin receptors characterized using reverse transcriptase-polymerase chain reaction, in situ hybridization, and subtype-selective ligands BQ123 and BQ3020: evidence for expression of ETB receptors in human vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol.* 22(8). 22-25 (1993)
- [97] R.B. Vaughan, P.W. Angus, J.P.F. Chin-Susting: Evidence for altered vascular responses to exogenous Endothelin-1 in patients with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation. *Gut.* 52. 1505-1510 (2003)
- [98] B. Luo, L. Liu, L. Tang, J. Zhang, C.R. Stockard, W.E. Grizzle, M.B. Fallon: Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to Endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatology.* 38. 556-563 (2003)
- [99] Workshop Report (2005) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI/WHO Workshop Report. NIH Publication 2701 2001
- [100] Workshop Report (2006) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. WHO Workshop Report 2006, p. 26
- [101] R. Naeije: Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2. 20–22 (2005)
- [102] J.A. Barberà, J. Roca, A. Ferrer, M.A. Félez, O. Díaz, N. Roger, R. Rodriguez-Roisin: Mechanismus of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 10. 1285-1291 (1997)

6 Literaturverzeichnis

- [103] A.A. Liebow: Pulmonary emphysema with special reference to vascular changes. *Am Rev Respir Dis.* 80. 67–93 (1959)
- [104] N.F. Voelkel, C.D. Cool: Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl.* 46. 28s-32s (2003)

7 ANHANG

7.1 Patientenfragebogen

Fragebogen für Patienten mit Leberzirrhose

1. Jahr der Erstdiagnose: _____

2. Ursache der Leberzirrhose (vom Arzt einzutragen):

3. Kardiale Vorerkrankungen (z.B. Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Herzklappen-
erkrankungen, Herzschwäche, Bluthochdruck)

- Ja:
- Nein

4. Pulmonale Vorerkrankungen (z.B. Bronchialasthma, chronische Bronchitis, Tuberkulose,
Lungenemphysem, Lungenfibrose)

- Ja:
- Nein

5. Berufsanamnese

Staub oder lungenschädlichen Stoffen ausgesetzt

6. Kommt der Patient im täglichen Leben schnell außer Atem?

- Ja NYHA I NYHA II NYHA III NYHA IV
- Nein

7. Alkoholabusus

- Kein Konsum
- Abstinenter seit: _____
- Fortbestehend _____

8. Nikotinkonsum

- Kein Konsum
- Abstinenter seit: _____
- Fortbestehend _____

9. Hepatische Enzephalopathie

- asymptomatisch
- beginnende Schläfrigkeit
- stärkere Schläfrigkeit
- Patient schläft stets
- Leberausfallkoma

10. Aszites

- nein mäßig ausgeprägt

11. Medikamenteneinnahme

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> _____ | <input type="checkbox"/> _____ |
| <input type="checkbox"/> _____ | <input type="checkbox"/> _____ |
| <input type="checkbox"/> _____ | <input type="checkbox"/> _____ |
| <input type="checkbox"/> _____ | <input type="checkbox"/> _____ |

7.2 Tabellen

Parameter	Gruppe (n)	MW \pm Std.Abw.	Best/Soll in %	Median % vom Soll
VC (L)	Gruppe 1a (34)	3,7 \pm 1,0	96,9 \pm 12,6	95,3
	Gruppe 2a (6)	4,1 \pm 1,2	94,3 \pm 10,1	93,7
	Gruppe 1b (16)	2,4 \pm 0,7	68,9* \pm 12,6	69,8
	Gruppe 2b (15)	2,6 \pm 0,7	64,4* \pm 14,2	70,5
	Gruppe 3(39)	3,0 \pm 1,0	83,1 \pm 16,2	83,3
FEV ₁ (L)	Gruppe 1a	2,9 \pm 0,7	98,4 \pm 13,3	100,9
	Gruppe 2a	3,2 \pm 1,0	92,1 \pm 11,0	91,9
	Gruppe 1b	1,8 \pm 0,6	65,0* \pm 13,5	68,1
	Gruppe 2b	1,8 \pm 0,6	57,8* \pm 13,0	61,6
	Gruppe 3	1,8 \pm 0,6	63,4* \pm 16,3	62,9
FEV ₁ /VC (%)	Gruppe 1a		81,8 \pm 5,3	81,3
	Gruppe 2a		78,8 \pm 4,6	79,1
	Gruppe 1b		75,2 \pm 9,8	76,9
	Gruppe 2b		70,0 \pm 11,5	69,8
	Gruppe 3		60,4* \pm 14,4	59,7
MEF ₂₅ (L/s)	Gruppe 1a	1,1 \pm 0,5	73,6 \pm 28,4	64,5
	Gruppe 2a	1,2 \pm 0,6	57,2 \pm 14,1	50,0
	Gruppe 1b	0,5 \pm 0,2	35,1* \pm 12,0	33,8
	Gruppe 2b	0,5 \pm 0,6	30,5* \pm 24,5	20,5
	Gruppe 3	0,3 \pm 0,1	19,6* \pm 8,6	16,5

Tabelle 7: Relevante spirometrische Parameter der untersuchten Gruppen. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung der Absolutwerte sowie prozentualen Werte, Median der prozentualen Werte sowie signifikante Abweichung (*) vom Referenzbereich.

7 Anhang

Parameter	Gruppe (n)	MW ± Std.Abw.	Best/Soll in %	Median % vom Soll
SR _{tot} (kPa/s)	Gruppe 1a (34)	0,5 ± 0,4	81,7 ± 21,7	87,2
	Gruppe 2a (6)	0,6 ± 0,4	81,4 ± 16,5	80,7
	Gruppe 1b (16)	1,3 ± 1,4	145,7 ± 105,6	120,9
	Gruppe 2b (15)	1,4 ± 1,1	163,4* ± 106,8	124,7
	Gruppe 3(39)	2,1 ± 0,9	202,8* ± 86,5	178,3
TLC (L)	Gruppe 1a	6,2 ± 1,1	99,8 ± 11,7	99,0
	Gruppe 2a	6,3 ± 1,4	97,0 ± 8,6	95,9
	Gruppe 1b	4,8 ± 1,2	83,7 ± 14,7	77,9
	Gruppe 2b	5,2 ± 1,2	81,4 ± 15,9	82,8
	Gruppe 3	6,3 ± 1,8	107,5 ± 18,5	108,1
RV (L)	Gruppe 1a	2,5 ± 0,6	111,6 ± 24,1	107,1
	Gruppe 2a	2,2 ± 0,8	104,9 ± 19,7	101,3
	Gruppe 1b	2,4 ± 1,0	111,3 ± 41,4	101,6
	Gruppe 2b	2,6 ± 0,8	116,0 ± 25,3	110,8
	Gruppe 3	3,4 ± 1,1	146,1 ± 43,0	144,0
RV/TLC (%)	Gruppe 1a	40,4 ± 8,6	105,3 ± 16,8	103,7
	Gruppe 2a	34,7 ± 9,9	101,3 ± 14,0	104,4
	Gruppe 1b	47,8 ± 12,9	124,2 ± 28,4	119,2
	Gruppe 2b	50,1 ± 8,5	135,6 ± 17,4	141,2
	Gruppe 3	51,1 ± 9,7	133,1 ± 22,5	133,6

Tabelle 8: Relevante bodyplethysmographische Parameter der untersuchten Gruppen. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung der Absolutwerte sowie prozentualen Werte, Median der prozentualen Werte sowie signifikante Abweichung (*) vom Referenzbereich.

7 Anhang

Parameter	Gruppe	MW ± Std.Abw.	Best/Soll in %	Median % vom Soll
DLCO (mmol/min/kPa)	Gruppe 1a	6,5 ± 1,4	73,7* ± 12,5	74,3
	Gruppe 2a	6,9 ± 2,5	69,4 ± 22,0	67,8
	Gruppe 1b	5,4 ± 1,3	63,8* ± 9,8	63,7
	Gruppe 2b	5,0 ± 1,4	55,3* ± 12,5	53,1
	Obstruktion	5,6 ± 2,1	64,9* ± 20,3	58,4
KCO (mmol/min/kPa/l)	Gruppe 1a	1,2 ± 0,2	82,0 ± 13,5	85,5
	Gruppe 2a	1,1 ± 0,2	75,2 ± 18,2	72,2
	Gruppe 1b	1,3 ± 0,2	89,0 ± 12,1	90,3
	Gruppe 2b	1,2 ± 0,2	83,4 ± 10,7	85,0
	Obstruktion	1,1 ± 0,3	83,3 ± 22,0	81,6
Dm (mmol/min/kPa)	Gruppe 1a	12,7 ± 2,9	85,0 ± 12,8	84,5
	Gruppe 2a	13,8 ± 5,0	83,2 ± 32,7	69,4
	Gruppe 1b	9,8 ± 3,8	67,8* ± 21,7	67,9
	Gruppe 2b	8,0 ± 3,6	50,6* ± 20,5	50,2
	Obstruktion	9,7 ± 4,6	65,6* ± 30,7	61,4
Qc (ml)	Gruppe 1a	50,3 ± 14,8	64,8* ± 15,5	62,3
	Gruppe 2a	51,9 ± 18,5	64,0 ± 19,9	61,5
	Gruppe 1b	36,2 ± 15,7	51,8* ± 16,0	51,4
	Gruppe 2b	38,1 ± 15,2	49,8* ± 19,0	56,3
	Obstruktion	32,8 ± 18,8	43,3* ± 21,9	44,2

Tabelle 9: Diffusionsparameter der untersuchten Gruppen. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung der Absolutwerte sowie prozentualen Werte, Median der prozentualen Werte sowie signifikante Abweichung (*) vom Referenzbereich.

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Pulmonale Komplikationen bei fortgeschrittener Lebererkrankung	2
Tabelle 2:	Schweregradeinteilung des HPS	5
Tabelle 3:	Ausschlusskriterien der Untersuchung	12
Tabelle 4:	Demographische Patientendaten	14/15
Tabelle 5:	Ausprägung der klinischen Parameter	15
Tabelle 6:	Ätiologie der Leberzirrhose.....	15
Tabelle 7:	Relevante spirometrische Parameter der untersuchten Gruppen	73
Tabelle 8:	Relevante bodyplethysmographische Parameter der untersuchten Gruppen	74
Tabelle 9:	Diffusionsparameter der untersuchten Gruppen	75
Tabelle 10:	Korrelation von DLCO mit den Teilkomponenten Dm und Qc in den untersuchten Gruppen	40
Tabelle 11:	Korrelation von ET-1 mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 1a.....	42
Tabelle 11a:	Korrelation von ET-1 mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 1a bei reduzierter DLCO	42
Tabelle 11b:	Korrelation von ET-1 mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 1a bei normaler DLCO	43
Tabelle 12:	Korrelation von ET-1 mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 1b.....	44
Tabelle 13:	Korrelation der Obstruktionsparameter mit ET-1 und den Diffusionsparametern in der Gruppe 1a	45
Tabelle 13a:	Korrelation der Obstruktionsparameter mit ET-1 und den Diffusionsparametern in der Gruppe 1a bei reduzierter DLCO	46
Tabelle 13b:	Korrelation der Obstruktionsparameter mit ET-1 und den Diffusionsparametern in der Gruppe 1a bei normaler DLCO	46
Tabelle 14:	Korrelation der Obstruktionsparameter mit ET-1 und den Diffusionsparametern in der Gruppe 1b	47
Tabelle 15:	Korrelation der Obstruktionsparameter mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 3	48
Tabelle 15a:	Korrelation der Obstruktionsparameter mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 3 bei reduzierter DLCO	49
Tabelle 15b:	Korrelation der Obstruktionsparameter mit den Diffusionsparametern in der Gruppe 3 bei normaler DLCO	49

7.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Makroskopisches Bild einer Leberzirrhose 1

Abbildung 2: Aufbau der alveolo – kapillären Membran sowie Diffusion.....6

Abbildung 3: Gruppeneinteilung anhand eines Flow – Charts 13

Abbildung 4: Laborchemische Parameter 16

Abbildung 5: Boxplot für die spirometrischen Parameter aller Gruppen.....21

Abbildung 6: Boxplot für die bodyplethysmographischen Parameter aller Gruppen 22

Abbildung 7: Boxplot für die Diffusionskapazität aller Gruppen24

Abbildung 8: Vergleich der DLCO innerhalb der Gruppen mit Leberzirrhose.....25

Abbildung 9: DLCO im Vergleich zur Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung ..26
ohne Leberzirrhose

Abbildung 10: Boxplot für den Krogh – Faktor aller Gruppen27

Abbildung 11: Anteil des Membranfaktors in der Gruppe 1a bei reduzierter und.....28
normaler Diffusionskapazität

Abbildung 12: Boxplot für den Membranfaktors aller Gruppen30

Abbildung 13: Vergleich von Dm innerhalb der Gruppen mit Leberzirrhose31

Abbildung 14: Dm im Vergleich zur Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung32
ohne Leberzirrhose

Abbildung 15: Anteil des kapillären Blutvolumens in der Gruppe 1a bei reduzierter ..33
und normaler Diffusionskapazität

Abbildung 16: Boxplot für das kapilläre Blutvolumens aller Gruppen.....34

Abbildung 17: Vergleich von Qc innerhalb der Gruppen mit Leberzirrhose35

Abbildung 18: Qc im Vergleich zur Gruppe mit obstruktiver Ventilationsstörung36
ohne Leberzirrhose

Abbildung 19: Boxplot für die Diffusionsparameter aller Gruppen36

Abbildung 20: Das Dm/Qc – Verhältnis aller Gruppen.....38

Abbildung 21: Boxplot für Endothelin-1 in den Gruppen mit Leberzirrhose.....39

Abbildung 22: Vergleich von ET-1 innerhalb der Gruppen mit Leberzirrhose39

Abbildung 23/24: Korrelation von DLCO mit den Teilkomponenten in der Gruppe 1a40

Abbildung 25/26: Korrelation von DLCO mit den Teilkomponenten in der Gruppe 1b41

Abbildung 27/28: Korrelation von DLCO mit den Teilkomponenten in der Gruppe 341

Abbildung 29: Korrelation von ET-1 mit Qc in der Gruppe 1a bei reduzierter DLCO .42

Abbildung 30: Korrelation von ET-1 mit Dm in der Gruppe 1a bei normaler DLCO ...43

Abbildung 31/32: Korrelation von ET-1 mit DLCO und Qc in der Gruppe 2a mit.....	44
reduzierter DLCO	
Abbildung 33-36: Korrelation von FEV ₁ mit ET-1, Dm und Qc in der Gruppe 1a	45
Abbildung 37/38: Korrelation von FEV ₁ mit den Teilkomponenten der	47
Diffusionskapazität in der Gruppe 1b	
Abbildung 39-42: Korrelation von FEV ₁ mit den Diffusionsparametern in der	48
Gruppe 3	

8 DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jens Schreiber und Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Peter Malfertheiner für die Überlassung des interessanten fachübergreifenden Themas der Pneumologie und Gastroenterologie.

In besonderem Maße gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Jens Schreiber für seine fördernde Betreuung, den regen Gedankenaustausch sowie die zahlreichen Anregungen und die produktive Kritik.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wex und seinen Mitarbeitern für die Analyse der Endothelin-1 – Spiegel aus dem EDTA – Plasma danken.

Mein Dank gilt ganz besonders den Patienten, die sich an diesen Untersuchungen beteiligt haben.

Ebenso möchte ich den vielen Freunden danken, die stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Nicht zuletzt geht mein Dank an meine Familie, die mich begleitet und tatkräftig unterstützt hat.

Erklärung

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

„Funktionelle Untersuchungen zur pulmonalen Diffusion, dem pulmonalen kapillären Blutvolumen und der Rolle des Endothelin-1 bei Patienten mit Leberzirrhose“

an der Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Fachbereich Pneumologie, 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 Abfassung 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 15.10.2014

Susann Kuropka

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Susann Kuroпка, geb. Langwieler
Geburtsdatum/-ort: 23. August 1983, Magdeburg
Anschrift: Druxberger Weg 34, 39110 Magdeburg
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch

SCHULAUSSBILDUNG

09/1990 - 08/1994 Grundsule Wanzleben
09/1994 - 06/2003 Börde – Gymnasium Wanzleben

PRAKTIKA

07/2003 - 10/2003 Krankenpflegepraktikum an der Otto-von-Guericke-
Universität Magdeburg
Klinik für Orthopädie

HOCHSCHULAUSSBILDUNG

10/2003 - 11/2009 Otto – von – Guericke – Universität Magdeburg
Studiengang: Humanmedizin
Erstes Staatsexamen: Herbst 2005
Zweites Staatsexamen: Herbst 2009
Approbation: 26.11.2009

BERUFSLAUFBAHN

Seit 01/2010

Assistenzärztin

Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und
Pneumologie

Fachbereich Pneumologie

Otto – von – Guericke Universität Magdeburg

Magdeburg, den 15.10.2014

Susann Kuropka

Publikationen

S. Langwieler, J. Schreiber: Impairment of membranous and vascular components of pulmonary diffusion and plasma Endothelin - 1 in patients with liver cirrhosis with and without COPD. Eur Resp J. 38: S5. 639s. (2011)

S. Langwieler, E. Smektala, N. Waldburg, T. Hachenberg, D. Küster, J. Schreiber: 45-jähriger Patient mit progredienter Dyspnoe und „crazy paving. Der Internist. 53: 1359 – 1363 (2012)

J. Schreiber, S. Langwieler, S. Riedel, K. Stein, P. Malfertheiner: Occult interferon α – induced pulmonary granulomatosis despite continuation of treatment. Intern J Clin Pharmacol Therapeutics. 2014 accepted

U. Schulz, S. Langwieler, S. Riedel, J. Schreiber: Pulmonales kapilläres Blutvolumen und Membrankomponente der pulmonalen Diffusionskapazität bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD). Pneumologie. 68: 266–269 (2014)