

Zentrum für Innere Medizin
der Medizinischen Klinik III und Poliklinik
Leiter: Prof. Dr. Bretzel
des Universitätsklinikums Gießen

Diabetes mellitus und der Gasaustausch der Lunge

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Helmut Goldhofer
aus München

Gießen 2004

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
der Medizinischen Klinik III und Poliklinik
Leiter: Prof. Dr. Bretzel
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. em. Dr. Drs. h.c. Federlin
Gutachter: PD Dr. Walmrath

Tag der Disputation: 14.04.2004

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Allgemeines	1
1.1.1	Ergebnisse aus Lungenfunktionsstudien	2
1.1.2	Ergebnisse aus Studien mit Diffusionsmessungen	4
1.1.3	Ergebnisse histologischer Studien.....	5
1.2	Lungenvolumina	6
1.3	Grundlagen der DLCO-Messung	7
1.4	Histologie.....	8
1.5	Vergleichbarkeit von Lungenfunktion und Tiermodell	9
1.6	Zielsetzung	10
2	KOLLEKTIV UND METHODEN	11
2.1	Kollektive	11
2.1.1	Typ I-Diabetiker	11
2.1.2	Vergleichspersonen	13
2.2	Funktionelle Untersuchungsmethoden	15
2.2.1	Lungenfunktion	15
2.2.2	Diffusionskapazität.....	15
2.3	Histologie.....	18
2.3.1	Tierkollektiv.....	18
2.3.2	Präparation	18
2.3.3	Auswertungskriterien	20
2.3.4	Lichtmikroskopische Auswertung	20
2.3.5	Grundlagen der Morphometrie.....	22
2.3.6	Berechnung des Kapillarvolumens und der Alveolaroberfläche.....	22
2.4	Statistische Auswertung	24
3	ERGEBNISSE	25
3.1	Lungenfunktion	25
3.1.1	Standardlungenfunktion.....	25
3.1.2	Vergleich der unterschiedlich bestimmten Lungenvolumina	26
3.1.3	Obstruktive Parameter.....	29
3.1.4	Diffusionskapazität.....	29
3.1.5	Zusammenhänge zwischen Lungenfunktion und DLCO.....	31

3.2	Einfluss des Diabetes auf die Lungenfunktion	32
3.2.1	Diffusionskapazität der Diabetiker	32
3.2.2	Residualvolumen der Diabetiker	32
3.2.3	Diabetische Folgeerkrankungen und Diffusionskapazität	33
3.2.4	Diabetische Folgeerkrankungen und Residualvolumen	34
3.2.5	Einfluss diabetesspezifischer auf epidemiologische Parameter	36
3.2.6	Einfluss des Rauchverhaltens	37
3.2.7	Sollwerte	38
3.3	Histomorphologische Untersuchung an Rattenlungen	42
3.3.1	Gesamtkollektiv	42
3.3.2	Diabetische Tiere	46
3.3.3	Gesunde Tiere	48
3.3.4	Histologische Klassifizierung im Lichtmikroskop	49
4	DISKUSSION	51
4.1	Lungenfunktion	51
4.1.1	Standardlungenfunktion	51
4.1.2	Vergleich Bodyplethysmografie - Fremdgasuntersuchung	52
4.1.3	Literaturvergleich Standardlungenfunktion	53
4.1.4	Diffusionskapazität	54
4.1.5	Stoffwechselfparameter und Folgeerkrankungen	55
4.2	Histomorphologische Untersuchungen	60
4.2.1	Methode	60
4.2.2	Ergebnisse	61
5	ZUSAMMENFASSUNG	65
6	LITERATURVERZEICHNIS	67
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	77
8	ANHANG	79
8.1	Tabellarischer Anhang	79
8.2	Histologische Bilder	81

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Als Stoffwechselerkrankung liegt beim Diabetes mellitus Typ I ein Insulinmangel und somit eine Blutzuckerregulationsstörung des Organismus vor. Durch diese Funktionsstörung werden alle Organe, bzw. Organsysteme in Mitleidenschaft gezogen.

Gesichert und seit längerem bekannt sind folgende diabetische Folgeerkrankungen

- Nephropathie als Nierenfunktionsstörung ^{1,25,140}
- Retinopathie in Form der Netzhautschädigung als proliferative und nichtproliferative Form ^{99,136,153}
- Neuropathie als Erkrankung des autonomen und peripheren Nervensystems ^{51,60,93,154}
- Makroangiopathie

Als Ursachen werden zum größten Teil die Mikroangiopathie und Stoffwechselveränderungen verantwortlich gemacht.

In den vergangenen Jahren konnten Vermutungen bestätigt werden, dass es weitere Organsysteme gibt, die in Mitleidenschaft gezogen werden. Hier sind zu nennen die

- Cheiropathie, in der englischsprachigen Literatur auch als "Limited joint mobility" bezeichnet, als Auswirkung einer Mitbeteiligung des Bindegewebes, wobei besonders kleinere Gelenke stärker betroffen sind ^{11,12,16,52,107,109,122,139}
- Gastropathie (wahrscheinlich auf dem Boden der Neuropathie begründet)
- Kardiopathie ¹⁰⁸ (beinhaltet Angioarchitektur und Myopathie)

Die Funktion der Lunge, den Gasaustausch sicher zu stellen, hat für den Gesamtorganismus eine wichtige Bedeutung. Dies wird erreicht durch den alveolären Raum, ein um die Alveolen bestehendes Kapillarnetz und das Lungenstützgewebe. Die Alveolen sind zwischen bindegewebigen Septen aus kollagenen und elastischen Fasern ausgespannt. Zusammen mit den Bronchien und den Blutgefäßen stellt sich die Lunge als eine morphologisch-funktionelle Einheit dar. Auf Lungenebene gibt es Autoregulationen, wie z.B. den Euler-Liljestad-Reflex. Aus der Literatur gibt es Hinweise, dass auch die Lunge im Sinne einer diabetischen

- Pneumopathie ¹¹⁶

betroffen sein könnte. Kontroverse Ergebnisse stellen sich sowohl bei Untersuchungen der Lungenfunktion beim Menschen als auch bei histologischen Untersuchungen diabetischer Tiere dar.

1.1.1 Ergebnisse aus Lungenfunktionsstudien

Aus Voruntersuchungen von *DISCHER et al*³⁵ und *HAFER et al*⁵⁴ sowie aus zahlreichen Berichten in der Literatur sind vielfältige Störungen der Lungenfunktion beschrieben; pathologische Ergebnisse bei Diabetikern sind in der unteren Tabelle zusammengefasst.

Autor	Ergebnis
<i>ASANUMA et al</i> ³	VC und FEV1 ↓
<i>BELL et al</i> ¹¹	VC, FEV1, TLC, RV, FRC (= ITGV)
<i>BRITTON</i> ¹⁷	VC, FEV1 (Diabetiker ohne/ mit Retinopathie)
<i>COOPER et al</i> ²⁷	TLC ↓
<i>DISCHER et al</i> ³⁵	VC und TLC ↓, RV%/TLC ↑
<i>LANGE et al</i> ⁷⁶	VC und FEV1 ↓
<i>PRIMHAK et al</i> ¹⁰²	VC ↓, FEV1 ↓ (bei Mädchen)
<i>RAMIREZ et al</i> ¹⁰⁴	VC, FEV1 und VA ↓ (gut/schlecht eingestellte Diabetes)
<i>SANDLER et al</i> ¹¹⁹	Cstat ↑
<i>SCHERNTHANER et al</i> ¹²¹	VC, FEV1, TLC, FRC (ITGV), Raw, Cspec ↓
<i>SCHNAPF et al</i> ¹²²	VC, FEV1, TLC, ITGV, RV und FRC ↓ (Diab. ohne/mit LJM)
<i>SCHUYLER et al</i> ¹²⁶	TLC ↓
<i>VERA et al</i> ¹³⁹	VC, FEV1, MEF ↓
<i>WANKE et al</i> ¹⁴²	VC, FEV1 und TLC ↓
<i>WANKE et al</i> ¹⁴³	VC, FEV1 ↓

Tab. 1.1 Signifikante Ergebnisse aus Lungenfunktionsstudien an Diabetikern (LJM = Limited joint mobility)

In Anbetracht der vorliegenden Arbeiten und bei der Wichtigkeit der Lunge als zentrales Organ für den Gasaustausch stellte sich für uns die Frage, ob es durch den Diabetes mellitus spezifische Störungen der Lungenfunktion gibt und welche Fehlfunktionen dies sein könnten. Da möglichst nur diabetesspezifische Faktoren erfasst werden sollten, führten wir die Untersuchung an Typ-I Diabetikern durch.

Der Gasaustausch kann anhand von Lungenfunktionsuntersuchungen gemessen werden. Dafür eignet sich die Diffusionskapazitätsmessung, bei der üblicherweise durch ein Fremdgas (Kohlenmonoxid, abgekürzt CO) die Sauerstoffaufnahmekapazität der Lunge ermittelt werden kann.

Innerhalb der Lunge wird die Diffusionskapazität von folgenden Faktoren beeinflusst, wie in folgender Abbildung ersichtlich.

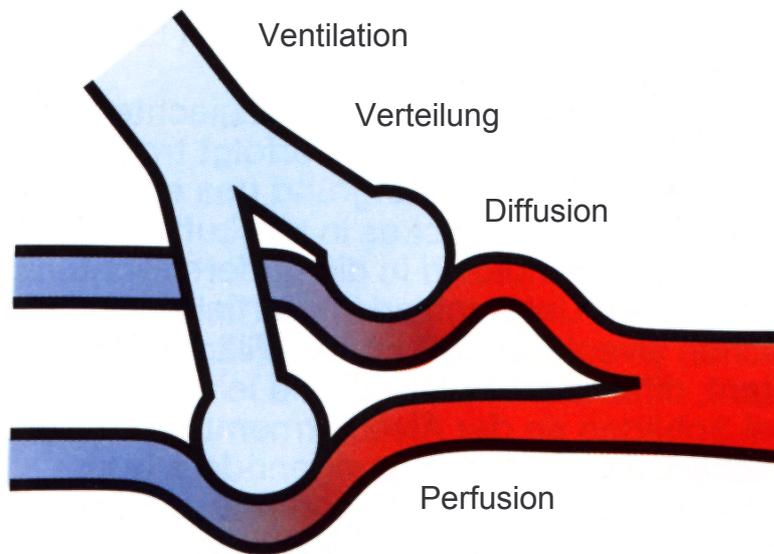


Abb. 1.1 Lungenausschnitt des alveolokapillären Übergangs

Ist eine Veränderung gegeben, ergibt sich die Frage, ob es dazu ein histomorphologisches Korrelat gibt. Zur Verdeutlichung ein Ausschnitt des wesentlichen Anteiles des Gasaustausches:



Abb. 1.2 Ausschnitt aus der Gas-Blut-Schranke (BM = Basalmembran)

1.1.2 Ergebnisse aus Studien mit Diffusionsmessungen

Untersuchungen der Diffusionskapazität (DLCO) wurden in der Vergangenheit in unterschiedlichsten Diabeteskollektiven durchgeführt. Zumeist wurde eine Reduktion der DLCO oder des Transferfaktors (KCO) oder beider Parameter bei Diabetikern gefunden. Die beiden nachfolgenden Tabellen zeigen eine Übersicht der publizierten Daten unter der Berücksichtigung der gefundenen Zusammenhänge mit diabetesspezifischen Faktoren.

	Bezugsfaktor	Parameter
<i>BRITTON</i> ¹⁷		DLCO →, KCO →
<i>MACCONI et al</i> ⁸¹		DLCO →
<i>SCHERNTHANER</i> ¹²⁰		DLCO →, KCO →
<i>SCHUYLER et al</i> ¹²⁵		DLCO →

Tab. 1.2 DLCO in Bezug zu HbA1, Diabetesdauer und Folgeerkrankungen

In lediglich 4 Untersuchungen konnten keinerlei Normabweichungen festgestellt werden, eine diabetische Pneumopathie war daher von diesen Autoren abgelehnt worden.

Mehrere Autoren beschrieben eine signifikante Änderung der DLCO, bzw. KCO beim Vergleich zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern, bzw. beim Vergleich von Diabetikern mit Folgeerkrankungen und Diabetikern ohne Folgeerkrankungen (wie in der Tabelle angegeben).

	Bezugsfaktor	Parameter
<i>ASANUMA et al</i> ³	Retinopathie	DLCO ↓, KCO ↓
<i>BELL et al</i> ¹¹		DLCO ↓, KCO →
<i>COOPER et al</i> ²⁷	Folgeerkrankungen	DLCO ↓, KCO →
<i>OUHLHEN et al</i> ⁹⁸		DLCO ↓, KCO ↓
<i>RAMIREZ et al</i> ¹⁰⁴	HbA1	DLCO ↓, KCO →
<i>SANDLER et al</i> ^{116, 117}	Diabetesdauer	KCO ↓
<i>STROJE et al</i> ¹²⁸	Folgeerkrankungen	DLCO ↓, KCO ↓
<i>WEIR et al</i> ¹⁵²	Retinopathie	DLCO ↓, KCO ↓

Tab. 1.3 DLCO in Bezug zu HbA1, Diabetesdauer und Folgeerkrankungen

1.1.3 Ergebnisse histologischer Studien

Veränderungen an der Basalmembran wurden beim Menschen von *VRACKO et al*¹⁴¹ beschrieben. Die meisten morphologischen Studien sind jedoch tierexperimenteller Art. So wurden Unterschiede in der Morphologie von *KIDA et al*^{68,70} beschrieben, Veränderungen von Kollagen und Elastin, welche den bedeutendsten Anteil des Stützgewebes ausmachten, von *SAHEBJAMI et al*^{111,113} und *OFULUE et al*^{94,95} dargestellt. *SUGAHARA et al*¹³⁰ wiesen Surfactant-Veränderungen nach. Nachstehende Tabelle zeigt die wichtigsten Studienergebnisse diabetesspezifischer Veränderungen.

Autor	Ergebnis
<i>CHANG et al</i> ²²	"lösliches Kollagen" ↓
<i>DJAWANI et al</i> ³⁶	Gesamt-Kollagen ↑, Typ I-Kollagen ↓
<i>KENNEDY et al</i> ⁶⁶	Kollagenalteration
<i>KIDA et al</i> ⁶⁸	Alveolargröße ↓, Oberflächen-Volumen-Verhältnis ↑
<i>KIDA et al</i> ⁷⁰	Alveolarwand ↑, Alveolendurchmesser ↓, Oberflächen-Volumen-Verhältnis ↑, Basalmembran ↑, Kollagen ↑, Elastin ↑
<i>KOHN et al</i> ⁷⁵	"lösliches Kollagen" ↓, "unlösliches Kollagen" ↑
<i>OFULUE et al</i> ⁹⁴	Alveolargröße ↑, Alveolaroberfläche ↓, Alveolarzahl ↓, Oberflächen-Volumen-Verhältnis ↑, Kollagen ↑, Elastin ↑
<i>OFULUE et al</i> ⁹⁵	Bindegewebe ↓, Degeneration von Kollagen und Elastin ↑
<i>PLOPPER et al</i> ¹⁰¹	Alteration von Pneumozyten Typ II (Surfactant-Bildung)
<i>SAHEBJAMI et al</i> ¹¹¹	Protein ↓, Hydroxyprolin (Kollagenvorstufe) ↓
<i>SUGAHARA et al</i> ¹³⁰	Phospholipid (Surfactant) ↓
<i>VRACKO et al</i> ¹⁴¹	Alveolar-Basalmembran ↑, Kapillar-Basalmembran ↑

Tab. 1.4 Signifikante Ergebnisse histologischer Studien an diabetischen Tieren

Aus diesem Grunde wurden, neben Lungenfunktionsuntersuchungen beim Menschen, zusätzlich Lungen diabetischer Wistar-Ratten lichtmikroskopisch untersucht.

Quantitativ ermittelt wurden die

- Alveolaroberfläche und das
- Kapillarvolumen.

Qualitativ bewertet wurden die

- Histologische Qualität
- Texturdichte (Gewebedichte)
- Ductus alveolaris
- Kollabierte Alveolen
- Alveolengrößenschwankungen
- Wanddicke der Alveolarsepten
- Struktur der Alveolarsepten
- Elastikafasern.

1.2 Lungenvolumina

Zur Beurteilung der Lungenfunktion sind verschiedene Parameter notwendig, die zum einen statische Größen sind, wie z.B. die Volumenmessung, zum anderen aber auch dynamische Komponenten enthalten, wie z.B. Flussmessungen.

Die Totalkapazität (TLC) der Lunge, welche das Luftvolumen darstellt, das sich nach maximaler Einatmung in der Lunge befindet, lässt sich in zwei große Teilvolumina aufteilen: in die Vitalkapazität (VC) und das Residualvolumen (RV). Die Vitalkapazität ist definiert als Volumendifferenz zwischen maximaler Ein- und Ausatmung. Das Residualvolumen entspricht dem Luftvolumen, das nach maximaler Ausatmung in der Lunge verbleibt. Im Bereich der Vitalkapazität kann man drei Volumina unterscheiden: Das Atemvolumen (AZV), das bei jedem Atemzug ein- und ausgeatmet wird. Es definiert das bei ruhiger Atmung ventilierte Luftvolumen und wird daher auch Atemmittellage genannt; das inspiratorische Reservevolumen (IRV), welches nach einer normalen Einatmung dem zusätzlich maximal einzuatmenden Luftvolumen entspricht und das expiratorische Reservevolumen (ERV), das nach normaler Ausatmung zusätzlich maximal auszuatmende Luftvolumen. Die funktionelle Residualkapazität (FRC) ergibt sich aus der Summe von Residualvolumen und expiratorischem Reservevolumen. Die funktionelle Residualkapazität wird auch als intrathorakales Gasvolumen (ITGV) bezeichnet, da es das Luftvolumen in der Lunge nach normaler Ausatmung in der Atemruhelage beschreibt.

Unten aufgeführt sind die verschiedenen Volumina, welche messtechnisch erfassbar sind.

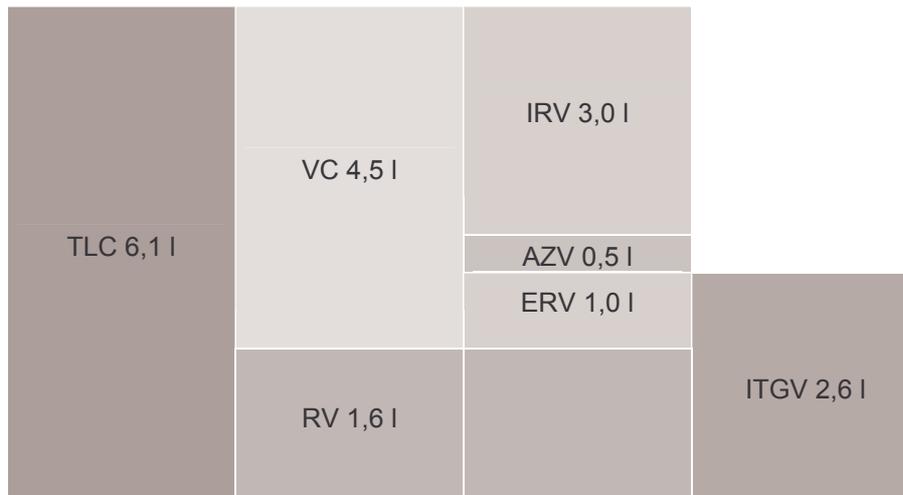


Abb. 1.3 Lungenvolumina eines Mannes (30 Jahre, KG 170cm, ULMER et al ¹³⁸)

- TLC = Totale Lungenkapazität
 VC = Vitalkapazität (entspricht FVC = Funktionelle Vitalkapazität)
 RV = Residualvolumen
 IRV = Inspiratorisches Reservevolumen
 AZV = Atemzugvolumen (entspricht der Atemmittellage in Ruhe)
 ERV = Expiratorisches Reservevolumen
 ITGV = Intrathorakales Gasvolumen (entspricht FRC = Funktionelle Residualkapazität)

1.3 Grundlagen der DLCO-Messung

Der Gasaustausch der Lunge hängt von vielen Faktoren ab. Wichtig ist die Ventilation, welche zum Beispiel durch eine obstruktive oder restriktive Ventilationsstörung oder durch eine Verteilungsstörung in der Lunge den Gasaustausch beeinträchtigen kann.

Als entscheidende Barriere zwischen der Luft und dem Blut befindet sich die alveolokapilläre Membran. Der Gasaustausch durch diese Membran findet nach dem Gesetz der Diffusion statt, welche man als Gasaustausch pro Zeiteinheit messen kann und die als Diffusionskapazität der Lunge (DL) bezeichnet wird.

Des weiteren ist die Sauerstoffaufnahme abhängig von der Sauerstoffaufnahmekapazität des Blutes, die vor allem von der Höhe des Hämoglobinwertes abhängig ist. Als zusätzlicher Parameter ist deshalb die Perfusion wichtig.

Die Bindungsfähigkeit des Hämoglobins fällt nicht wesentlich ins Gewicht, da hier außer bei Rauchern keine Veränderungen zu erwarten sind. In beiden Kollektiven lag der Anteil der Untersuchten, die rauchten, in gleicher Höhe (15%).

Eine Rolle spielt auch die Reaktionsgeschwindigkeit, mit der Sauerstoff an Hämoglobin gebunden wird. Dieser Faktor kommt jedoch nicht in Betracht, da die Messung mit Kohlenmonoxid statt mit Sauerstoff erfolgte. Anstelle des physiologisch aufgenommenen Sauerstoffes wird üblicherweise Kohlenmonoxid (CO) verwendet, welches sofort mit dem Hämoglobin eine chemische Bindung eingeht (etwa 200mal stärkere Bindungsfähigkeit), so dass man anhand der Aufnahme des Kohlenmonoxids direkt auf die Menge des diffundierten Gases schließen kann.

Die daraus abgeleitete Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) ist definiert als die Menge an Kohlenmonoxid, die pro Minute und Kilopascal der Partialdruckdifferenz zwischen Alveolarluft und pulmonalem Kapillarblut durch die alveolokapilläre Membran diffundiert (ULMER *et al* ¹³⁸).

$$DLCO = \frac{V_{CO}}{PA_{CO} - PK_{CO}} [\text{mmol/min/kPa}]$$

V_{CO} = Menge an Kohlenmonoxid, das pro Zeiteinheit die Gas-Blut-Schranke passiert
 PA_{CO} = Alveolärer Kohlenmonoxid-Partialdruck
 PK_{CO} = Kapillärer Kohlenmonoxid-Partialdruck

Zur Bestimmung des Residualvolumens wird Helium verwendet, welches die alveolokapilläre Membran nicht passieren kann. Durch Verteilung auf die gesamte Lunge kommt es zu einem Verdünnungseffekt, so dass daraus das Residualvolumen bei bekannter Vitalkapazität errechnet werden kann.

Nach den Gesetzen von *Grahams* und *Henry* verhalten sich die Diffusionsgeschwindigkeiten zweier durch eine Flüssigkeitsphase diffundierender Gase direkt proportional ihrer Löslichkeit (α) und umgekehrt proportional der Quadratwurzel ihrer Molekulargewichte (Mol.-Gew., ULMER *et al* ¹³⁸).

$$\frac{DLO_2}{DLCO} = \frac{\alpha_{O_2}}{\alpha_{CO}} \cdot \sqrt{\frac{\text{Mol.-Gew. CO}}{\text{Mol.-Gew. O}_2}} = \frac{0,0244}{0,0188} \cdot \sqrt{\frac{28}{32}} = 1,23$$

Multipliziert man den gemessenen DLCO-Wert mit dem Faktor 1,23, so kann man direkt auf die diffundierte Sauerstoffmenge schließen.

Die Messung der Diffusionskapazität wird folgendermaßen durchgeführt: In der Lungenfunktionsdiagnostik standardisiert wird nach maximaler Expiration ein in seiner Zusammensetzung bekanntes Gasgemisch (Synthetische Luft = 91,7 %, Kohlenmonoxid = 0,3 %, Helium = 8,0 %) bis zur maximalen Inspiration eingeatmet, anschließend wird für 10 Sekunden der Atem angehalten und dann forciert und gleichmäßig ausgeatmet. Ausgehend von normalen Lungenvolumina werden die ersten 800 ml verworfen, die nächsten 800 ml gesammelt und darin die Partialdrucke der einzelnen Gase analysiert. Anhand der Differenz des CO-Partialdruckes sowie der spirometrisch ermittelten Vitalkapazität wird die Diffusionskapazität errechnet. Die Bestimmung des Residualvolumens erfolgt durch die Messung der Differenz der Partialdrucke von Helium.

1.4 Histologie

Um neben den Lungenfunktionsuntersuchungen des Menschen auch ein histologisches Korrelat der vermuteten diabetischen Veränderungen an der Lunge zu haben, wurden zusätzlich Tierlungen untersucht.

Dazu wurde bei weiblichen Wistar-Ratten im "erwachsenen" Alter von 3 Monaten mit einer Injektion von Streptozotocin (55 mg / kg Körpergewicht) in die Schwanzvene ein Diabetes dadurch ausgelöst, dass die Betazellen der Bauchspeicheldrüse durch die genannte Substanz selektiv zerstört wurden. Die Lunge der Tiere wurde nach einer sechsmonatigen Diabetesdauer lichtmikroskopisch untersucht.

1.5 Vergleichbarkeit von Lungenfunktion und Tiermodell

Die Lunge erfordert mehr als die anderen Organe eine sehr anspruchsvolle Präparation um zufriedenstellende morphologische Untersuchungen durchführen zu können. Des Weiteren ist Gewebe nur bei Autopsien oder operativer Resektion aus verschiedenen Gründen zu gewinnen. Nachteilig dabei ist, dass erstens bei Autopsien das Gewebe schon durch eine gewisse Liegezeit und postmortale sowie autolytische Prozesse alteriert sein kann. Zweitens ist auf Grund der Blutfüllung die Übersichtlichkeit erschwert und drittens gewinnt man stets atelektatisches Gewebe.

Aus diesem Grund eignet sich eine unter standardisierten Bedingungen durchgeführte Präparation an Tierlungen. Ein anderer Vorteil ist die Möglichkeit, die Lunge über den Blutweg "physiologisch" zu fixieren, um eine möglichst originalgetreue Struktur erhalten zu können. Zusätzlich lässt sich bei vorheriger Spülung des Gefäßsystems das blutleere Gewebe besser histologisch beurteilen.

Eine weitere Frage ist, ob Lungen von Ratten mit menschlichen Lungen vergleichbar sind. Dieser Beweis ist schwierig zu führen. Zur weiteren Näherung deshalb einige Daten. In der unteren Tabelle ein Vergleich des Vorkommens verschiedener Zellarten bei Mensch und Ratte in Prozent (*GARDNER et al*⁴⁵).

	Mensch	Ratte
Pneumozyten Typ I	8,9%	8,3%
Pneumozyten Typ II	14,2%	15,9%
Interstitium	46,1%	30,2%
Endothel	27,7%	36,1%
Makrophagen	3,0%	9,4%

Tab. 1.5 Vergleich der Volumina einzelner Lungenstrukturen

Eine lineare Beziehung ist auch bei dem Verhältnis Lungenvolumen, Alveolaroberfläche und Kapillarovolumen zum Körpergewicht gegeben (*GARDNER et al*⁴⁵). Ein Vergleich zwischen Mensch und Ratte macht dies deutlich.

	Mensch	Ratte
Lungenvolumen / KG [ml/kg]	59,7	46,0
Kapillarovolumen / KG [ml/kg]	2,80	2,90
Alveolaroberfläche / KG [cm ² /g]	19,0	16,0

Tab. 1.6 Vergleich Literaturwerte mit eigenen Ergebnissen gesunder Tiere (KG = Körpergewicht)

Sämtliche von *GARDNER et al*⁴⁵ untersuchten Tierspezies sowie der Mensch liegen dabei auf einer Geraden (doppelt-logarithmisch) und sind damit (zumindest morphologisch) vergleichbar. Die Vergleichbarkeit im Modell der diabetischen Pneumopathie zeigten *HAFER et al*⁴⁵. Eine erhöhte Compliance war sowohl bei Patienten mit Typ-I-Diabetes als auch bei diabetischen Ratten nachweisbar.

1.6 Zielsetzung

Vielfältige Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus sind bekannt. Kontrovers wurde die Schädigung der Lunge als Folge dieser Stoffwechselstörung beschrieben.

An einem großen homogenen, d.h. nur Patienten mit Diabetes mellitus Typ I beinhaltendem Kollektiv sollte daher die Frage der diabetischen Pneumopathie geklärt werden.

Die ventilatorische Funktion der Lunge sollte sowohl mittels Bodyplethysmografie als auch mit der Fremdgasverdünnungsmethode, der Gasaustausch durch die Messung des CO-Transfers untersucht werden.

Anhand dieser Befunde war eine Klassifizierung der Ventilation und des Gasaustausches vorzunehmen.

Die Bedeutung der Stoffwechseleinstellung und der Diabetesdauer für die Entwicklung einer Pneumopathie galt es ebenso zu klären wie die Zusammenhänge mit den gesicherten Folgeerkrankungen wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie und Cheiropathie.

Lichtmikroskopische qualitative und quantitative Untersuchungen an ausgereiften Lungen von Ratten, bei welchen ein schwerer Diabetes über 6 Monate bestand, sollten die stoffwechselbedingten morphologischen Veränderungen dokumentieren. Strukturelle Veränderungen galten hierbei als Korrelate der ventilatorischen Funktion. Als Korrelate der Gasaustauschstörung sollten die Alveolaroberfläche und das Kapillarovolumen bestimmt werden.

Ein Beitrag zur Klärung der Kontroverse um die Existenz einer diabetischen Pneumopathie war zu erbringen.

2 Kollektiv und Methoden

2.1 Kollektive

2.1.1 Typ I-Diabetiker

In die Studie wurden 52 Patienten mit Diabetes mellitus Typ I aufgenommen. Einschlusskriterien waren

- altersentsprechende körperliche Leistungsfähigkeit
- keine bekannten Lungen- oder Bronchialerkrankungen
- keine zur Zeit bestehenden entzündlichen Erkrankungen, besonders der Atemwege (keine Erhöhung der Leukozyten und des CRP)
- aktuell keine Hypo- oder Hyperglykämie (aktueller Blutzuckerwert)

Das durchschnittliche Alter der Diabetiker betrug 31,7 Jahre (15 - 55 Jahre).

Die weiblichen Diabetikerinnen waren mit 30 Probanden (57,7%) vertreten, die männlichen Diabetiker mit 22 Personen (42,3%).

Der Körpergewichtsindex lag bei 23,6 kg/m².

Regelmäßig geraucht hatten 8 Diabetiker (15,4%).

Die Diabetesdauer betrug durchschnittlich 13,7 Jahre (0 - 44 Jahre). Folgende Tabelle zeigt eine Aufteilung der Diabetesdauer.

Diabetesdauer [Jahre]	Diabetiker [Anzahl]
0 - 4	9 (17,3%)
5 - 9	12 (23,1%)
10 - 14	8 (15,4%)
15 - 19	9 (17,3%)
20 - 24	7 (13,5%)
≥ 25	7 (13,5%)

Tab. 2.1 Klasseneinteilung der Diabetiker nach Diabetesdauer (Jahre)

Zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung diente der aktuelle HbA1-Wert, der im Mittel bei 10,1% (6,7 - 15,8%) lag.

Um die längerfristige Stoffwechseleinstellung erfassen zu können, wurden retrospektiv die HbA1-Werte der vorangegangenen 5 Jahre ausgewertet. Erfasst wurde der HbA1-Mittelwert, wenn mindestens 1 Wert pro Jahr vorlag; bei den meisten Diabetikern konnte auf einen Wert pro Quartal zurückgegriffen werden. Der Mittelwert betrug 9,6% (7,1 - 11,8%).

An diabetischen Folgeerkrankungen wurden erfasst

- Retinopathie (durch Fotodokumentation des Augenfundus)
- Nephropathie (Albumingehalt im 24h-Sammelurin, positiv bei > 30 mg/d)
- Neuropathie (periphere und autonome Neuropathie durch Untersuchung der Vibrationsempfindung, Temperaturdifferenzierung und Nervenleitgeschwindigkeiten sowie EKG-Auswertung unter verschiedenen Provokationsmanövern) mit Pro Sci Card-Analyser (Pro Science, Linden)
- Cheiropathie (entspricht der Limited joint mobility, durch standardisierte Messung der Gelenkbeweglichkeit an kleinen und großen Gelenken nach *ROSENBLUM et al*¹⁰⁷)

Bei insgesamt 34 Diabetikern (69,4%) lag mindestens eine diabetische Folgeerkrankung vor. Die folgende Tabelle zeigt eine genaue Aufteilung der Folgeerkrankungen.

Folgeerkrankungen	Anzahl
Retinopathie	23 (45,1%)
Nephropathie	11 (22,0%)
Neuropathie	16 (32,7%)
Cheiropathie	13 (25,5%)

Tab. 2.2 Folgeerkrankungen

Unten grafisch dargestellt das Verhältnis der einzelnen Folgeerkrankungen zueinander.

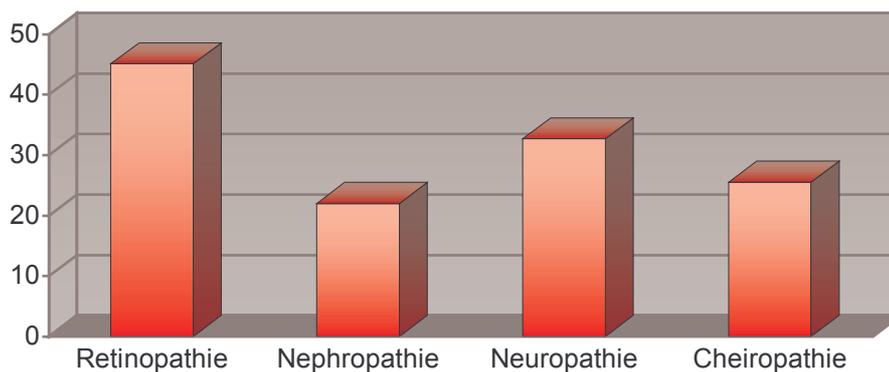


Abb. 2.1 Aufteilung der diabetischen Folgeerkrankungen

Unterscheiden konnte man zusätzlich die Anzahl der diabetischen Folgeerkrankungen je Diabetiker, dargestellt in unten gezeigter Abbildung.

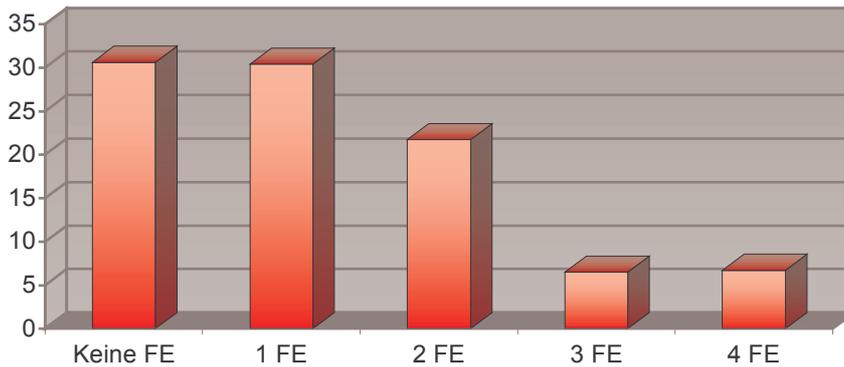


Abb. 2.2 Häufigkeit der diabetische Folgeerkrankungen je Diabetiker (FE = Folgeerkrankungen)

Nur knapp ein Drittel der untersuchten Diabetiker hatte keine diabetischen Folgeerkrankungen, bei zwei Dritteln hingegen fanden sich ein bis vier Folgeerkrankungen pro Patient.

2.1.2 Vergleichspersonen

In die Studie wurden 38 Vergleichspersonen aufgenommen. Die Einschlusskriterien entsprachen denen der Diabetiker.

Das durchschnittliche Alter der Vergleichspersonen betrug 31,6 Jahre (15 - 54 Jahre).

Der Anteil der weiblichen Vergleichspersonen betrug 15 Personen (39,5%), die männlichen Vergleichspersonen waren mit 23 Personen (60,5%) vertreten.

Der Körpergewichtsindex lag bei 23,8 kg/m²

Regelmäßig geraucht hatten 6 Vergleichspersonen (15,8%).

Eine Vergleichbarkeit der beiden Kollektive war gegeben, wie in folgender Tabelle zu erkennen ist. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der statistischen Auswertung.

	Diabetiker	Vergleichskollektiv	Statistik
Alter [Jahre]	31,7 ± 10,2	31,6 ± 8,7	ns
Körpergewichtsindex [kg/m ²]	23,6 ± 2,7	23,8 ± 4,0	ns
Weiblich [%]	42,3	39,5	ns
Raucher [%]	15,4	15,8	ns

Tab. 2.3 Vergleich der beide Kollektive (ns = nicht signifikant)

Der Körpergewichtsindex ist definiert als Körpergewicht [kg]/ Körpergröße [m²]. In untenstehender Abbildung ist der Vergleich zwischen Diabetikern und gesunden Probanden.

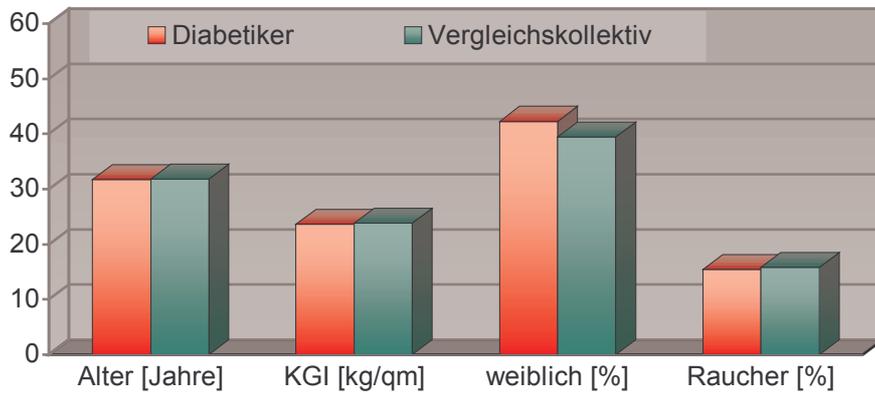


Abb. 2.3 Vergleich der beiden Kollektive (KGI = Körpergewichtsindex)

Die Bestimmung des aktuellen Blutzuckerwertes zeigte bei den Vergleichspersonen durchgehend normale Blutzuckerwerte, so dass auf eine Bestimmung des HbA1 verzichtet werden konnte.

2.2 Funktionelle Untersuchungsmethoden

2.2.1 Lungenfunktion

Durchgeführt wurde die Lungenfunktion mit dem Master Lab der Firma Jäger, Würzburg.

Bei der Spirometrie wurden zuerst die inspiratorische Vitalkapazität (VC) und die Einsekundenkapazität (FEV1) erfasst. Der mittlere expiratorische Flow bei 50% der Vitalkapazität (MEF50) wurde mittels Pneumotachografie nach der Bodyplethysmografie gemessen. Das Messprogramm wurde in dieser Reihenfolge durchgeführt, um anstrengungsbedingte Veränderungen obstruktiver Parameter zu vermeiden.

Anschließend wurden bodyplethysmografisch der Atemwegwiderstand (R_{tot}) und das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) gemessen.

In Verbindung mit der Messung der Spirometrie konnten durch das geräteinterne Programm sämtliche Lungenvolumina berechnet werden: Residualvolumen (RV) und totale Lungenkapa-zität (TLC).

2.2.2 Diffusionskapazität

Um eine Beeinflussung der Messung der Diffusionskapazität durch forcierte Atemmanöver bei der Standardlungenfunktion zu vermeiden, wurde diese, wie oben erwähnt, zuerst bestimmt.

Nach Volumeneichung und interner Gaseichung des Lungenfunktionsgerätes vor jeder Untersuchung wurde die Messung der Diffusionskapazität durchgeführt. Dazu wurde der Proband aufgefordert möglichst tief auszuatmen, um dann ein definiertes Gasgemisch (Synthetische Luft = 91,7%, Kohlenmonoxid = 0,3%, Helium = 8,0%) einzuatmen und für 10 Sekunden den Atem anzuhalten, um dann wieder forciert und gleichmäßig auszuatmen. Die ersten 800 ml des ausgeatmeten Gasgemisches wurden verworfen (Totraumvolumen), die nächsten 800 ml gesammelt und analysiert.

Die Partialdrucke des Gasgemisches, welches eingeatmet wurde, wurden vor und nach der Messung analysiert, ebenso das genaue Einatemvolumen und die exakte Zeit, in der nicht geatmet wurde (Tatsächliche Verschlusszeit). Zur Elimination des Einflusses des Hämoglobins wurde dieser durch Bestimmung und Eingabe in der Formel berücksichtigt. Die Diffusionskapazität (Diffusionskonstante Single-breath ($DLCO_{sb}$, nachfolgend als $DLCO$ abgekürzt) errechnet sich wie folgt:

$$DLCO_{sb} = \frac{VA \cdot 60}{TIST} \cdot 0,389 \frac{\text{mmol}}{\text{l} \cdot \text{kPa}} \cdot \ln \frac{FACO_o}{FACO}$$

Zur Berechnung des Transferfaktors ($DLCO/VA$), auch Krogh-Faktor genannt, wurde das Alveolarvolumen herangezogen.

Berechnet wurde das Alveolarvolumen (Ventilation) durch die Formel:

$$VA = k \cdot \frac{FI_{He}}{FA_{He}} \cdot (VIN - (VDA + VAT)) = [l]$$

- VA = Alveolarvolumen
 TIST = Tatsächliche Verschlusszeit
 0,389 = Umrechnungsfaktor von BTPS auf STPD
 $FAC_{O_0} = FICO \cdot FA_{He} / FI_{He}$
 FICO = Inspiratorische Kohlenmonoxid-Konzentration
 FACO = Expiratorische Kohlenmonoxid-Konzentration
 FI_{He} = Inspiratorische Helium-Konzentration
 FA_{He} = Expiratorische Helium-Konzentration
 VIN = Inspiratorisches Volumen (BTPS-korrigiert)
 VDA = 0,15 l (anatomischer Totraum)
 VAT = 0,15 l (apparativer Totraum)

Der Korrekturfaktor wurde zum einen durch gasspezifische Eigenschaften, zum anderen durch den Totraum bestimmt:

$$k = 1 - FICO \cdot SV + \frac{VD}{SV}$$

- k = errechneter Korrekturfaktor aus der CO₂- und Totraumeinstellung
 (durch CO₂-Einfluß auf den Helium-Analysator muss nach ATS-Richtlinien
 FA_{He} um 5% verkleinert werden; Totraum vom FA-He Anschlußstutzen 25 ml)
 SV = Sammelvolumen
 VD = Totraumvolumen des Heliumanschlußstutzens (25 ml)

Messwerte dabei sind die inspiratorische und expiratorische Heliumkonzentration (FI_{He}, bzw. FA_{He}) sowie das Einatemvolumen (VIN). Vorgegeben und konstant sind der anatomische und apparative Totraum (VDA, bzw. VAT) sowie der Totraum des Heliumanschlußstutzens (VD) und das Sammelvolumen (SV), die in der Konstanten (k) enthalten sind.

Aus der Differenz der Kohlenmonoxid-Partialdrucke zwischen Ein- und Ausatmung konnte die Diffusionskapazität berechnet werden.

Da die Diffusionskapazität (DLCO) mit zunehmender Größe der Lunge ansteigt, wird der Transferkoeffizient (Krogh-Faktor) berechnet, bezogen auf die Einheit Lungenvolumen, meist Alveolarvolumen, gebräuchlicher früher jedoch der Bezug zur Totalkapazität der Lunge. Bei der Beurteilung des Krogh-Faktors gilt es daher, das Bezugsvolumen zu berücksichtigen:

$$KCO = \frac{DLCO}{VA} \quad \text{oder} \quad KCO = \frac{DLCO}{TLC}$$

Die Angaben erfolgen in der Literatur in den Maßeinheiten [mmol/min/kPa/l] oder [mmol/min/mmHg/l].

Da Helium in der Lunge nicht durch die alveolokapilläre Membran diffundiert, ließ sich aus der Differenz der Helium-Partialdrucke die Reservekapazität (RV) durch Umverteilung in der Lunge berechnen. Um ein repräsentatives Ergebnis zu haben, wurde die Messung im Abstand von mindestens 5 Minuten nochmals durchgeführt.

Den wichtigsten Einfluss bei der Perfusion stellt der Hämoglobinwert dar, der bei allen untersuchten Personen bestimmt wurde. Die Ergebnisse der DLCO wurden unter Berücksichtigung des Hämoglobins (Hb) geschlechtsspezifisch geräteintern korrigiert nach der Formel

$$DLCO, Hb_{\text{korrigiert}} = [1 - 0,065 (Hb_{\text{Soll}} - Hb_{\text{Ist}})] \cdot DLCO$$

Hb_{Soll} für Männer = 16g/dl, für Frauen = 14 g/dl

Hb_{Ist} = gemessener Wert

Es zeigt sich also pro 1g/dl Hb-Unterschied eine 6,5%ige DLCO-Änderung (*HILPERT*⁶¹).

2.3 Histologie

2.3.1 Tierkollektiv

Das Kollektiv bestand aus weiblichen Wistar-Ratten, die jeweils zu dritt in Plastik Käfigen mit staubfreiem Weichholzgranulat gehalten wurden. Zum Trinken bekamen die Tiere Leitungswasser; die Ernährung bestand ausschließlich aus speziellem Trockenfutter (Altromin). Gehalten wurden die Tiere bei einer Umgebungstemperatur von 20 °C und einer relativen Luftfeuchte von 50%.

Im "Erwachsenenalter" von 3 Monaten wurde bei den Tieren durch eine intravenöse Injektion von Streptozotocin (55 mg/kg Körpergewicht) eine diabetische Stoffwechsellaage ausgelöst (selektiver Untergang der β -Zellen des Pankreas). In vierwöchigen Abständen wurden sowohl bei den diabetischen als auch bei den Vergleichstieren der Blutzuckerspiegel mittags gemessen und das Körpergewicht und die Körperlänge bestimmt. Der Diabetes bestand 6 Monate, bevor die Tiere histologisch untersucht wurden. Es wurden 8 diabetische Tiere und 4 Vergleichstiere untersucht.

2.3.2 Präparation

Dem Tier wurde zuerst ein Anästhetikum in letaler Dosis intraperitoneal injiziert. Bei sicher bestehender Schmerzempfindlichkeit wurde das Tier fixiert und das Fell über der Abdominalhöhle und dem Thorax eröffnet. Anschließend wurde die Trachea freipräpariert, um in der weiteren Präparation einen Zugang bei der Blähung der Lungen zu haben. Danach wurde das Zwerchfell am Rippenrand durchtrennt. Nach Eröffnung des Thorax durch parasternale Durchtrennung der Rippen konnte so ein guter Zugang zu Herz und Lunge geschaffen werden.

Nun wurde ein kleiner Plastikschlauch über die zuvor eingeschnittene Trachea eingeführt, um die Lungen anschließend blähen zu können. Danach wurde der rechte Ventrikel kanüliert und ein kleiner Kunststoffschlauch in die Pulmonalarterie vorgeschoben, um die Lunge durch das Gefäßbett nach Spülung fixieren zu können.

Der Phosphat-Puffer (0,1 mmol/l), hergestellt mit Saccharose (40 g/l) und Dextran T70 (30 g/l), wurde auf eine Osmolarität von 360 mosmol eingestellt. Die Fixationslösung (2,5%iges Glutaraldehyd), ebenfalls mit Saccharose und Dextran, wurde auf eine Osmolarität von 540 mosmol eingestellt. *BACHOFEN*⁹ zeigte, dass es bei isoosmolaren Lösungen durch "Verbrauch" von Glutaraldehyd bei der Fixation zu einem Abfall der Osmolarität mit dem damit verbundenen Zellödem kam. Die beste Vergleichbarkeit zu Gefrierschnitten zeigte sich bei einer Osmolarität von 540 mosmol. Die Lösungen wurden jeweils vor Gebrauch frisch hergestellt. Mit einem Bakterienfilter wurden Mikroverunreinigungen entfernt.

Als Erfahrungswert aus vorangegangenen Untersuchungen hatte sich ein Verhältnis von Ventilation zu Perfusion von 1:3 bis 1:4 als günstig erwiesen. Bei relativ höherem Perfusionsdruck fanden sich eine Zerreißen der Kapillaren und Strukturunregelmäßigkeiten, bei niedrigerem Perfusionsverhältnis war keine ausreichende Perfusion und somit auch keine ausreichende Fixierung gegeben.

Durch eine dreimalige Blähung der Lunge mit Luft bei einem Druck von 24 cm Wassersäule sollte eine möglichst umfassende Blähung aller Lungenabschnitte erreicht werden. Daraufhin wurde der Lungenruck bis auf 8 cm Wassersäule reduziert, welches nach *HAFER*⁵⁴ der Atemmittellage entspricht.

Die Atemmittellage entspricht bei der menschlichen Lungenfunktion der Summe von intrathorakalem Gasvolumen (ITGV) und der Hälfte des Atemvolumens (AZV).

Nach *HAFER* ist die Atemmittellage in einem Bereich zwischen 4 und 8 cm Wassersäule zu erwarten. Die Einstellung auf 8 cm Wassersäule entspricht somit ITGV + AZV. Dies entspricht dem steilsten Teil der Druck-Volumen-Kurve (lineares Verhältnis).

Im Anschluss konnte durch Spülung mit isotoner Pufferlösung das intrapulmonal vorhandene Blut in der Lungenstrombahn entfernt werden. Begonnen wurde mit einer dreiminütigen Spülung bei einem Perfusionsdruck von 24 cm Wassersäule. Für weitere 6 Minuten wurde der Druck auf 32 cm Wassersäule erhöht. Danach wurde der Perfusionsdruck wieder auf 24 cm Wassersäule gebracht, um mit der Fixierung der Lungen zu beginnen.

Nach fünfminütiger intravasaler Fixierung mit Glutaraldehyd (2,5%) bei einem Perfusionsdruck von 24 cm Wassersäule wurde der Druck für 10 Minuten auf 32 cm Wassersäule erhöht.

Nach der insgesamt fünfzehnminütigen Fixation wurde die Lunge vollständig freipräpariert. In folgender Abbildung ist der Versuchsaufbau dargestellt.

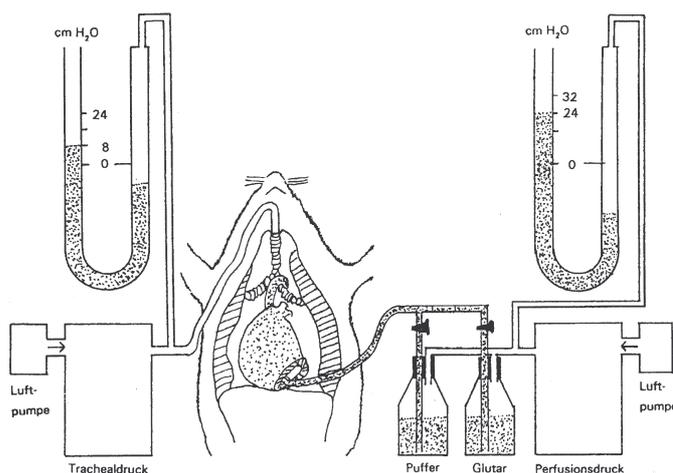


Abb. 2.4 Versuchsaufbau

Zur Bestimmung des Lungenvolumens wurde die Lunge vollständig in einem mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) gefüllten Becherglas untergetaucht und die Gewichtsänderung mittels Waage gemessen.

Mit folgender Formel konnte das Volumen nach *SCHERLE*¹²⁰ berechnet werden

$$\text{Volumen [ml]} = \text{Gewichtsdifferenz [g]} \cdot 1,0048$$

Um eine Vergleichbarkeit gewährleisten zu können, ist es wichtig zu wissen, in welcher Phase der histologischen Aufarbeitung das Lungenvolumen angegeben wurde. In der Literatur wird das fixierte Lungenvolumen 8-9% (*MAZZONE*⁸⁶), bzw. 15% (*GARDNER*⁴⁵) geringer als das native Lungenvolumen angegeben.

Die linke Lunge wurde dem Bronchus entlang in 2 gleichgroße Abschnitte geteilt, welche dann in etwa 2 mm große Scheiben geschnitten wurden. Die rechte Lunge wurde zur elektronenmikroskopischen Auswertung weiterverwendet.

Zur weiteren histologischen Aufarbeitung wurden die Lungenstücke 24 Stunden lang in Bouinscher Lösung (Formaldehyd, Pikrinsäure) bei 4°C fixiert. Nach vierundzwanzigstündiger Spülung in Propanol (70%) wurden die Präparate in Paraffin eingebettet (*GARDNER et al*⁴⁵).

Mit einem Schlittenmikrotom wurden von den Paraffinblöcken 7 µm dicke Schnitte angefertigt, welche auf Objektträger gezogen wurden.

Die Präparate wurden nach *ROMEIS*¹⁰⁶ gefärbt mit

- Hämatoxylin-Eosin Färbung (nach Mayer)
- Trichromfärbung (nach Masson-Goldner)
- Elastikafärbung (Resorcin-Fuchsin).

Zur besseren Differenzierung der Strukturen wurde die Elastikafärbung mit und ohne Kernfärbung durchgeführt.

2.3.3 Auswertungskriterien

Zuerst wurde ein Screening durchgeführt, um zu beurteilen, welche Tiere an der Auswertung beteiligt werden konnten.

Dazu wurden von jedem Tier 4 Schnitte aus verschiedenen Regionen in Bezug auf

- Güte der Morphologie
- Erythrozytenzahl (Zeichen der guten Perfusion und damit auch Fixation)
- Entzündungszellen

analysiert.

Bei den 14 diabetischen Tieren wurden sechs Tiere von der Auswertung ausgeschlossen; vier Ratten wegen Entzündungszeichen (granulozytäre Infiltrate, Vaskulitis, Empyem), eine Ratte aufgrund eines schlechten Strukturverlustes und ein Tier angesichts unzureichender Perfusion (und damit auch Fixation).

Von den acht Vergleichstieren wurden bei der Auswertung vier Tiere ausgeschlossen; zwei Ratten aufgrund der schlecht erhaltenen Strukturen, ein Tier wegen schlechter Perfusion und ein Tier wegen Entzündungszeichen (granulozytäre Infiltrate).

2.3.4 Lichtmikroskopische Auswertung

Die lichtmikroskopische Auswertung der Schnitte erwies sich schwieriger als erwartet. Die durch die Weichheit des Lungengewebes bedingte Schnittdicke, welche nicht kleiner als 7 µm gewählt werden konnte, stieß bei kleinen Strukturen wie Alveolarmembran mit einer Dicke von ungefähr 1 µm schnell an Grenzen der Auswertung.

Aus diesem Grund wurden acht Auswertungskriterien zusammengestellt, die eine objektive Beurteilung ermöglichen sollten. Die Unterteilung erfolgte jeweils in vier Auswertungsklassen (I-IV) an jeweils 4 Schnitten pro Tier. Nachfolgend ist die Auswertungstabelle dargestellt.

- 1. Histologische Qualität** der Schnitte, Konsistenz (HE-Färbung)
20-fache Vergrößerung (ganzer Schnitt)
unphysiologisch große Hohlräume ohne Kontinuitätszeichen
 - I. nicht vorhanden
 - II. nur am Rand vorhanden
 - III. teilweise Rand, teilweise zentral
 - IV. homogen über den gesamten Schnitt verteilt
- 2. Texturdichte** (HE-Färbung)
20-fache Vergrößerung (ganzer Schnitt)
(abhängig von Alveolargröße und Wanddicke)
 - I. licht (scheinbar gut gebläht)
 - II. licht mit einigen dichten Stellen
 - III. dicht mit einigen lichten Stellen
 - IV. dicht (scheinbar schlecht gebläht)
- 3. Ductus alveolaris** (HE-Färbung)
100-fache Vergrößerung, Aussehen der Alveolen um den Ductus
 - I. peripher homogen
 - II. zentral homogen
 - III. peripher inhomogen
 - IV. zentral inhomogen
- 4. Anzahl kollabierter Alveolen** (HE-Färbung)
200-fache Vergrößerung, zentral, 2 Gesichtsfelder, > 3 umgebende Alveolen
 - I. 1-3 konfluierende Alveolen
 - II. 4-6 konfluierende Alveolen
 - III. 7-9 konfluierende Alveolen
 - IV. ≥ 10 konfluierende Alveolen
- 5. Alveolengrößenschwankungen**, Konsistenz (HE-Färbung)
200-fache Vergrößerung, Alveolen, zentral, 2 Gesichtsfelder
 - I. zum größten Teil rund
 - II. mehr rund als ellipsoid
 - III. mehr ellipsoid als rund
 - IV. zum größten Teil ellipsoid
- 6. Wanddicke der Alveolarsepten** (HE-Färbung)
400-fache Vergrößerung, zentral, 3 Gesichtsfelder
 - I. nur dünn
 - II. überwiegend dünn
 - III. überwiegend dick
 - IV. nur dick
- 7. Struktur der Alveolarsepten** (HE-Färbung)
400-fache Vergrößerung, zentral, 3 Gesichtsfelder
 - I. fast nur homogen
 - II. überwiegend homogen
 - III. überwiegend inhomogen
 - IV. fast nur inhomogen
- 8. Elastikafasern** (Elastikafärbung)
200-fache Vergrößerung, zentral, 2 Gesichtsfelder
 - I. Alveolen werden überbrückt, mehrfaserig
 - II. Alveolen werden überbrückt, einfaserig
 - III. Alveolen werden nicht überbrückt, mehrfaserig
 - IV. Alveolen werden nicht überbrückt, einfaserig

2.3.5 Grundlagen der Morphometrie

Zur quantitativen Auswertung wurden die Lungen der Tiere in Kunststoff eingebettet. Von der Lunge jedes Tieres wurden 3 Semidünnschnitte ($1\ \mu\text{m}$) aus unterschiedlichen Regionen (subpleural, zentral und hilusnah) angefertigt. Anschließend wurden sie nach R deberg gefärbt. Nachdem von jedem Schnitt ein Foto (1:400) angefertigt worden war, konnten die Schnitte mit dem Liniengitter in Bezug auf die relative Alveolar- und Kapillardichte analysiert werden (*WEIBEL*¹⁴⁹). Wichtig war nicht nur die Absolutzahl der Auszählung, sondern auch die auf das jeweilige Lungenvolumen und das spezifische Lungenvolumen (Lungenvolumen pro Kilogramm Körpergewicht) bezogenen Werte. Die Lungen wurden bei 8 cm Wassersäule Trachealdruck fixiert, was der Atemmittellage nach *HAFER et al*⁵⁴ entspricht, also ungefähr intrathorakalem Gasvolumen plus Atemvolumen.

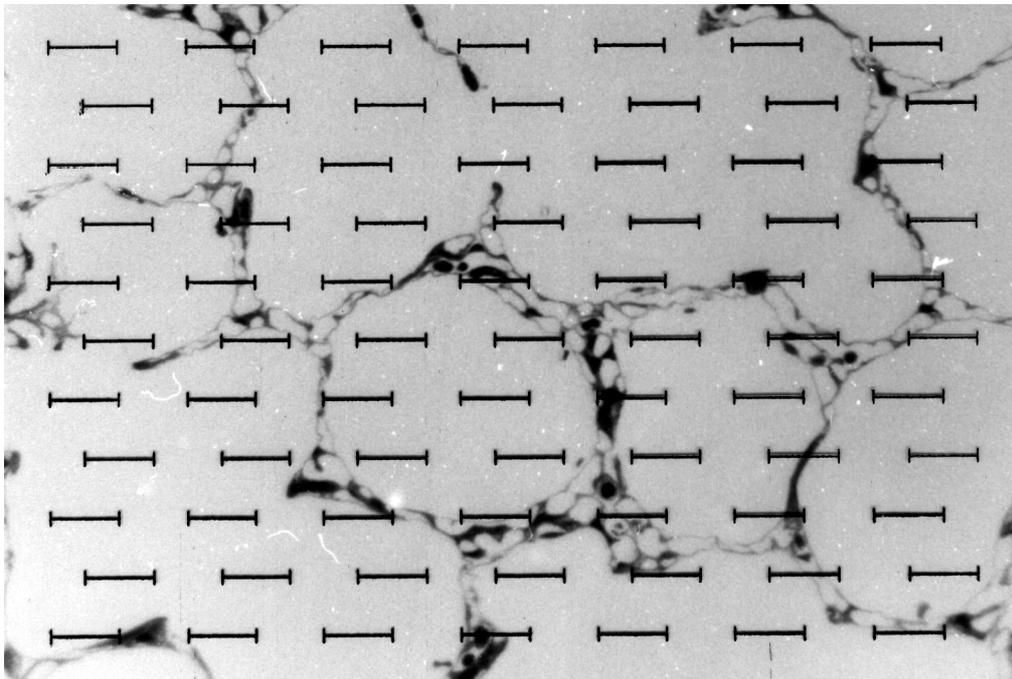


Abb. 2.5 Foto und Liniengitter (*WEIBEL*¹⁴⁹)

Nach einer standardisierten Auszählung der Testpunkte in Kapillaren und Alveolen (Liniengitter nach *WEIBEL*¹⁴⁹) konnten rechnerisch die Kapillarovolumendichte und die relative Alveolaroberflächendichte ermittelt werden.

2.3.6 Berechnung des Kapillarovolumens und der Alveolaroberfläche

Zur Auswertung der Oberfläche der Alveolen und des Kapillarovolumens wurde ein von *GARDNER et al*⁴⁵ erarbeitetes Auswertungssystem benutzt. Dabei wurden Testpunkte zur leichteren Auffindung durch Linien (Anfang und Ende einer Linie) gekennzeichnet, um zweidimensional die relative Dichte auszuzählen. Folgende Formeln zeigen die Berechnung auf eine (zweidimensionale) Oberfläche, bzw. ein (dreidimensionales) Volumen.

Kapillarovolumendichte

$$VV(c,p) = \frac{V(c)}{V(p)}$$

$VV(c, p)$ = Volumendichte der Kapillaren im Lungengewebe

$V(c)$ = Kapillarovolumen des Lungengewebes

$V(p)$ = Gesamtvolumen des Lungengewebes

Kapillarovolumen bei Punktzählung

$$VV(c,p) = \frac{P(c)}{P(p)}$$

$P(c)$ = Anzahl der in die Kapillaren fallenden Testpunkte

$P(p)$ = Anzahl der in das übrige Lungengewebe fallenden Testpunkte

Da es sich hierbei um eine Relativzählung handelt, war es möglich, die erhobenen Daten direkt weiter zu verwenden.

Relative Alveolaroberflächendichte bei Punktzählung

$$SV(a,p) = \frac{2 \cdot I(a)}{LT}$$

$SV(a,p)$ = Oberflächendichte der Alveolen

$I(a)$ = Anzahl der Schnittpunkte mit den Alveolargrenzen

LT = Gesamte Testlinienlänge

Es wurde ein Liniengitter mit 418 Testpunkten in 19 Zeilen mit 11 Linien verwendet. Jede Testlinienlänge war 1 cm lang, die gesamte Testlinienlänge betrug 209 cm und die Testfläche 362 cm².

Bei der Berechnung der Alveolaroberfläche handelte es sich um eine Auszählung von Absolutwerten, im Gegensatz zur Auszählung von Relativwerten beim Kapillarovolumen. Um von der relativen Alveolaroberflächendichte auf die Alveolaroberfläche schließen zu können, musste die ausgewertete Testfläche in Beziehung zu der tatsächlichen Fläche gesetzt werden.

Testflächenberechnung

$$AT = PT \cdot \frac{\sqrt{3}}{2} \cdot TT^2 \cdot LV$$

AT = Testfläche

PT = Anzahl der Testpunkte

TT = Testlinienlänge

LV = Lungenvolumen

Bei einer Vergrößerung von 1:400 im Lichtmikroskop ergab sich eine Vergrößerung von 1:719 auf dem abfotografierten Bild. Also 1 cm in Natur stellen 719 cm auf dem Bild dar, was einer Fläche von $719^2 = 516961 \text{ cm}^2$ entsprach. Als Alveolaroberflächendichte untersuchten wir nur einen kleinen Teil davon, nämlich $516961 \text{ cm}^2 / 362 \text{ cm}^2 = 1428$. Bei Multiplikation der Oberflächendichte mit dem Faktor 1428 erhielten wir so die Alveolaroberfläche in Quadratzentimetern pro Kubikzentimeter Lunge. Multipliziert mit dem Lungenvolumen konnte die Alveolaroberfläche pro Lunge berechnet werden.

2.4 Statistische Auswertung

In Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität in Gießen wurden die Daten durch folgende Verfahren ausgewertet.

- T-Test
- CHI-Quadrat-Test
- Exakter Fisher-Yates-Test
- 2 I-Test
- Globale Korrelation
- Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf einen Faktor
- Scheffe-Test
- Einfaktorielle Varianzanalyse
- Multiple Regression

3 Ergebnisse

3.1 Lungenfunktion

3.1.1 Standardlungenfunktion

Erst nach der Untersuchung der Diffusionskapazität der Lunge (DLCO) wurde in beiden Kollektiven eine normale Lungenfunktionsprüfung durchgeführt, um eine Verfälschung der DLCO aufgrund vorausgegangener Atemmanöver zu vermeiden. In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen dargestellt.

	Diabetiker	Vergleichskollektiv	Statistik
VC [l]	4,61 ± 0,99	4,92 ± 1,29	ns
VC [% Sollwert]	96,88 ± 11,71	104,1 ± 14,69	p < 0,05
RV [l]	1,90 ± 0,67	1,69 ± 0,42	ns
RV [% Sollwert]	110,4 ± 34,49	99,95 ± 22,57	ns
ITGV [l]	3,35 ± 0,84	3,47 ± 0,75	ns
ITGV [% Sollwert]	109,1 ± 22,25	110,7 ± 18,95	ns
TLC [l]	6,51 ± 1,27	6,60 ± 1,55	ns
TLC [% Sollwert]	102,6 ± 13,92	102,9 ± 14,34	ns
RV%/TLC [%]	28,99 ± 8,08	25,89 ± 5,10	p < 0,05
RV%/TLC [% Sollwert]	100,8 ± 25,32	93,84 ± 15,82	ns
FEV1 [l]	3,68 ± 0,86	4,07 ± 0,91	ns
FEV1 [% Sollwert]	95,37 ± 12,17	106,1 ± 14,71	p < 0,001
MEF50 [l/s]	4,63 ± 1,49	4,68 ± 1,26	ns
MEF50 [% Sollwert]	89,20 ± 22,61	93,76 ± 26,6	ns
Rtot [kPa/l/s]	0,27 ± 0,18	0,28 ± 0,13	ns
Rtot [% Sollwert]	67,53 ± 34,97	87,51 ± 28,44	p < 0,01

Tab. 3.1 Standardlungenfunktion

Die Vitalkapazität in Prozent des Sollwertes, also der in Bezug auf das Alter, das Geschlecht und die Körperoberfläche korrigierte Wert, war bei Patienten mit Diabetes mellitus signifikant vermindert.

Statistisch signifikant höher lag der relative Anteil des Residualvolumens in Bezug zur totalen Lungenkapazität (RV%TLC) bei Patienten mit Diabetes mellitus; diese Signifikanz war bezüglich des prozentualen Sollwertes nicht mehr zu sichern.

Das intrathorakale Gasvolumen (ITGV), auch als funktionelle Residualkapazität (FRC) bezeichnet, definiert als Lungenvolumen, welches nach der normalen Expiration in der Lunge zurückbleibt (bodyplethysmografisch bestimmt), unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Dies war eigentlich auch zu erwarten, da das Residualvolumen bei den Diabetikern größer war. Also war bei vergleichbarer Atemmittellage das expiratorische Reservevolumen (ITGV - RV) vermindert.

Die Einsekundenkapazität (FEV1) sowie der Atemwegswiderstand (R_{tot}) waren different, jedoch im Normbereich. Der von der Mitarbeit und muskulärer Atemarbeit unabhängige, eine Obstruktion anzeigende Wert, der mittlere expiratorische Flow bei 50% der Vitalkapazität (MEF50), war in beiden Kollektiven vergleichbar.

3.1.2 Vergleich der unterschiedlich bestimmten Lungenvolumina

Da die statischen Lungenvolumina durch Spirometrie und durch Fremdgasmethode gemessen wurden, ergab sich die Frage der Vergleichbarkeit in beiden Kollektiven. Untere Tabelle stellt die Ergebnisse dar.

	Diabetiker	Vergleichskollektiv	Statistik
VC (Body) [l]	4,61 ± 0,99	4,92 ± 1,29	ns
VC (Body) [% Sollwert]	96,88 ± 11,71	104,1 ± 14,69	p < 0,05
VC (Helium) [l]	4,51 ± 0,99	4,82 ± 1,17	ns
VC (Helium) [% Sollwert]	98,78 ± 11,34	102,8 ± 13,58	p < 0,05
TLC (Body) [l]	6,51 ± 1,27	6,60 ± 1,55	ns
TLC (Body) [% Sollwert]	102,6 ± 13,92	102,9 ± 14,34	ns
TLC (Helium) [l]	5,84 ± 1,22	6,31 ± 1,42	ns
TLC (Helium) [% Sollwert]	91,35 ± 9,87	98,54 ± 12,26	p < 0,01
RV (Body) [l]	1,90 ± 0,67	1,68 ± 0,42	ns
RV (Body) [% Sollwert]	110,4 ± 34,49	99,95 ± 22,57	ns
RV (Helium) [l]	1,33 ± 0,34	1,49 ± 0,38	p < 0,01
RV (Helium) [% Sollwert]	77,87 ± 14,02	87,61 ± 19,38	p < 0,05

Tab. 3.2 Vergleich der Lungenvolumina bodyplethysmografisch (Body) und durch Fremdgas (Helium) gemessen

Vergleichbar und somit reproduzierbar war die jeweils spirometrisch bestimmte Vitalkapazität (VC) sowohl im Rahmen der bodyplethysmografischen Funktionsdiagnostik als auch in der Analyse mittels Fremdgasverdünnungsmethodik. Der berechnete signifikante Unterschied zwischen den Kollektiven war bei beiden Messverfahren, als Absolutwert und Prozentwert des Sollwertes, vergleichbar.

Obwohl das effektive Alveolarvolumen jeweils über 100 Prozent betrug, lag das errechnete Residualvolumen auf der Basis der Fremdgasverdünnungsmethodik (RV Helium) signifikant niedriger als das durch Bodyplethysmografie ermittelte Residualvolumen (RV Body).

Während die bodyplethysmografisch ermittelte totale Lungenkapazität (TLC) und das Residualvolumen (RV) sich in beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden, lag im Gegensatz zur Bodyplethysmografie das Residualvolumen mittels Fremdgas gemessen bei Patienten mit Diabetes mellitus signifikant niedriger. Daraus resultierte bei vermindertem Residualvolumen und vergleichbarer Vitalkapazität eine erniedrigte totale Lungenkapazität.

Das mittels Heliumverdünnung bestimmte Residualvolumen war jedoch bei beiden Gruppen erniedrigt. Eine Erklärung hierfür ist eine Gas-Verteilungstörung innerhalb der Lunge, die ein falsch zu niedriges Residualvolumen (Helium) ergibt. Man musste daher annehmen, dass das durch Helium ermittelte Residualvolumen nur einen Teil des vorhandenen Residualvolumens widerspiegelte. Bei den Diabetikern war diese Erniedrigung deutlich stärker ausgeprägt, als beim Vergleichskollektiv. Zu erwarten ist dies generell auch bei Gesunden über 30Jährigen aufgrund der Umweltexposition des Organes sowie durch zurückliegende Infekte und den kleinen Anteil an Rauchern im Normalkollektiv.

Die untere Abbildung stellt die unterschiedlich bestimmten Residualvolumina dar. Dies macht den Unterschied noch deutlicher.

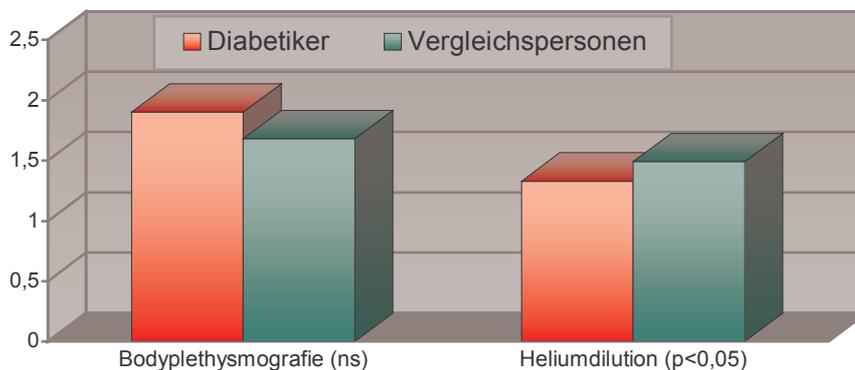


Abb. 3.1 Vergleich unterschiedlich bestimmter Residualvolumina
(ns = nicht signifikant)

Quantifizierbar war das scheinbar widersprüchlich bestimmte Residualvolumen bei Patienten mit Diabetes mellitus durch Bildung der Differenz zwischen den Residualvolumina, bestimmt mittels unterschiedlicher Analytik. Das mittels Fremdgasverdünnungsmethode bestimmte Residualvolumen lag im Vergleichskollektiv um $0,2 \pm 0,33$ Liter unter dem mittels bodyplethysmografisch bestimmten Wert (ca. 12 %). So betrug die Differenz der Volumina bei Patienten mit Diabetes mellitus $0,56 \pm 0,57$ Liter (ca. 29,5 %). Diese war hochsignifikant unterschiedlich, wie der **Tab. 3.3** zu entnehmen ist.

	Diabetiker	Vergleichspersonen	Statistik
RV%/TLC (Body)	28,99 ± 8,08	25,89 ± 5,10	p < 0,05
RV%/TLC (Body)%	100,8 ± 25,32	93,84 ± 15,82	ns
RV%/TLC (Helium)	22,79 ± 4,15	23,72 ± 4,60	ns
RV%/TLC (Helium)%	81,90 ± 10,74	85,84 ± 14,26	ns
RV(Body) - RV(Helium) [l]	0,56 ± 0,57	0,20 ± 0,33	p < 0,001

Tab. 3.3 Vergleich der Residualvolumina bodyplethysmografisch (Body) und mittels Fremdgas (Helium) gemessen

Bei signifikant verminderter inspiratorischer Vitalkapazität und tendenziell leicht erhöhtem Residualvolumen ergab sich somit aufgrund der bodyplethysmografisch bestimmten Daten ein signifikant erhöhtes Residualvolumen (RV%/TLC) bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Diese Signifikanz war auch aufgrund des falsch niedrig bestimmten Residualvolumens mittels Heliumverdünnungsmethodik in der Fremdgasverdünnungsanalytik nicht mehr zu objektivieren.

Zusammenfassend fanden sich bei Patienten mit Diabetes mellitus eine verminderte Vitalkapazität und ein tendenziell erhöhtes Residualvolumen auf Kosten des expiratorischen Residualvolumens. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Residualvolumina, bestimmt einerseits mittels Fremdgasverdünnung und andererseits bodyplethysmographisch, sprachen die Befunde für eine Ventilationsinhomogenität, bedingt durch einen veränderten Gewebeaufbau der Lunge. Das klassische Bild einer Restriktion oder eines Emphysems lag jedoch nicht vor.

3.1.3 Obstruktive Parameter

Neben den statischen Parametern wurden auch die dynamischen ermittelt, in unten gezeigter Tabelle dargestellt.

	Diabetiker	Vergleichskollektiv	Statistik
FEV 1 [l;% Sollwert]	95,37 ± 12,17	106,1 ± 14,72	p < 0,001
MEF 50 [l/s;% Sollwert]	89,20 ± 22,61	93,76 ± 26,26	ns
R tot [kPa · s/l;% Sollwert]	67,53 ± 34,97	87,51 ± 28,44	p < 0,01

Tab. 3.4 Obstruktive Parameter

Die signifikante Erniedrigung der Einsekundenkapazität (FEV1) war auch bei rechnerisch vergleichbarer Einsekundenkapazität in Bezug auf die Vitalkapazität (FEV1%VC) und nicht signifikant unterschiedlichem mittlerem expiratorischem Flow (MEF50) Folge der signifikanten Erniedrigung der Vitalkapazität und somit nicht als Hinweis auf eine Obstruktion zu werten.

Nahm man einen mitarbeitsunabhängigen Wert, nämlich den mittleren expiratorischen Flow (MEF50), so zeigte sich in beiden Kollektiven kein signifikanter Unterschied.

Der direkt gemessene Atemwegswiderstand, welcher in beiden Kollektiven unter 100% lag, sprach gegen eine obstruktive Komponente.

Zusammenfassend war somit eine obstruktive Ventilationsstörung nicht zu objektivieren.

3.1.4 Diffusionskapazität

Die Messung der Diffusionskapazität wurde zweimal im Abstand von mindestens 5 Minuten durchgeführt; es zeigte sich eine gute Übereinstimmung der beiden gemessenen Werte. Die folgende Tabelle zeigt die Messergebnisse in Absolut- und Prozentwerten.

	Diabetiker	Vergleichskollektiv	Statistik
DLCO [mmol/min/kPa]	9,98 ± 2,22	11,15 ± 2,50	p < 0,05
DLCO [% Sollwert]	91,60 ± 12,33	103,2 ± 14,03	p < 0,001
DLCO/VA [DLCO/l]	1,75 ± 0,24	1,82 ± 0,24	ns
DLCO/VA [% Sollwert]	83,56 ± 9,97	86,53 ± 10,34	ns
VA [l]	5,71 ± 1,21	6,18 ± 1,45	ns
VA [% Sollwert]	110,6 ± 13,42	119,3 ± 17,49	p < 0,01

Tab. 3.5 Messergebnisse der DLCO

Es bestand ein signifikanter Unterschied beider Kollektive bezüglich der absoluten und prozentualen Ergebnisse der DLCO, wobei Patienten mit Diabetes mellitus eine geringere Diffusionskapazität aufwiesen. In der nachfolgenden Abbildung ist dies grafisch dargestellt.

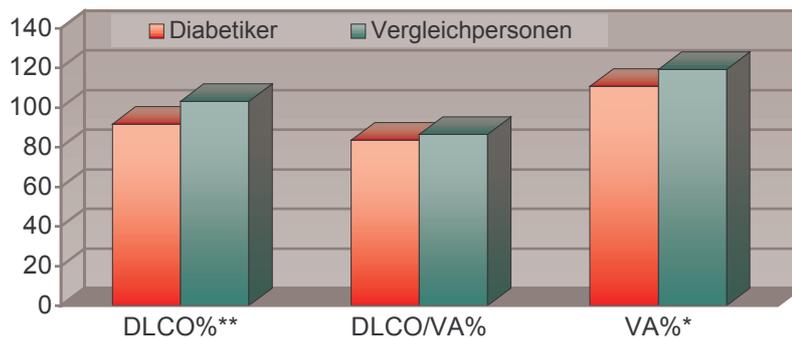


Abb. 3.2 Vergleich der DLCO, DLCO/VA und VA in beiden Kollektiven
(* = $p < 0,01$, ** = $p < 0,001$)

Der Transferkoeffizient DLCO/VA war in beiden Gruppen vergleichbar und dies trotz signifikant niedrigerem Transferfaktor für Kohlenmonoxid (DLCO) bei Patienten mit Diabetes mellitus. Begründet war dies durch das bei Diabetikern zu niedrig bestimmte effektive Alveolarvolumen. Letztere Tatsache war bereits bei der Bestimmung der Residualvolumina aufgefallen (siehe **Abb. 3.1**).

Vergleichbare Resultate fanden sich bei der Berechnung der Transferkoeffizienten mit der Bezugsgröße Totalkapazität (Krogh-Faktor) unter Benutzung der Resultate der Fremdgasverdünnungsmethode. Deutlich niedriger lag der Krogh-Faktor (DLCO/VA) bei Patienten mit Diabetes mellitus, wenn die bodyplethysmografisch ermittelte TLC als Bezugsgröße herangezogen wurde.

Der Vergleich ist in **Tab. 3.6** dargestellt. Auf eine Signifikanzanalyse wurde verzichtet, da die Berechnung anhand der Mittelwerte vorgenommen wurde.

	Diabetiker [mmol/min/kPa]	Diabetiker [ml/min/mmHg]	Vergleichskoll. [mmol/min/kPa]	Vergleichskoll. [ml/min/mmHg]
DLCO	9,98	29,73	11,15	33,22
DLCO/VA [l]	1,75	5,21	1,82	5,38
DLCO/TLC (Helium) [l]	1,71	5,09	1,77	5,26
DLCO/TLC (Body) [l]	1,53	4,57	1,69	5,03

Tab. 3.6 Krogh-Faktoren für TLC und VA nach Bodyplethysmografie und Helium

In der Tabelle ist der Transferfaktor für Kohlenmonoxid (CO) sowie Transferkoeffizient für die Bezugsgrößen Alveolarvolumen und Totalkapazität, letztere getrennt aufgeführt je nach Bestimmungsmethode, dargestellt.

Die Maßeinheit für den Transferfaktor ist dem Spaltenkopf zu entnehmen. Für den Transferkoeffizient gilt der Bezug auf die Volumeneinheit Liter. In folgender Tabelle finden sich die Mittelwerte der Bezugsvolumina in Liter.

	Diabetiker [l]	Vergleichskollektiv [l]
TLC (Helium)	5,84	6,31
TLC (Body)	6,51	6,60

Tab. 3.7 Mittels unterschiedlicher Messverfahren bestimmte TLC

3.1.5 Zusammenhänge zwischen Lungenfunktion und DLCO

Die zu erwartenden Zusammenhänge zwischen dem Transferfaktor von Kohlenmonoxid und den Absolutgrößen TLC, VC und FEV1 war in beiden Kollektiven zu sichern. Zu sichern war dies auch für die Erwartungswerte der Vitalkapazität, des Transferfaktors und des Transferkoeffizienten in den beiden Kollektiven. Während sich im lungengesunden Vergleichskollektiv Einflüsse auf den Kohlenmonoxidtransfer durch Parameter der Obstruktion und Ventilationsinhomogenität naturgemäß nicht sichern ließen (**Tab. 3.7**), waren diese im Kollektiv der Patienten mit Diabetes mellitus nachweisbar (**Tab. 3.8**).

Eine Reduktion des CO-Transfers mit zunehmender Obstruktion, d.h. abnehmender MEF50, war signifikant. Dies war für den Transferkoeffizienten nicht zu sichern, da die Obstruktion selbst bereits eine Verringerung des effektiven Alveolarvolumens bedingte. Eine Reduktion der Vitalkapazität durch eine relative Zunahme des Residualvolumens sowie die Zunahme der Ventilationsinhomogenität waren in beiden Kollektiven negativ korreliert mit der DLCO.

Signifikant war jedoch nur der Zusammenhang des Transferkoeffizienten mit diesen Parametern im Kollektiv der Patienten mit Diabetes mellitus. Die Reduktion der Vitalkapazität und die Zunahme der Ventilationsinhomogenität (RV Body - RV Helium) bedingten in diesem Kollektiv eine Reduktion des CO-Transfers, basierend auf einer Perfusions- und Verteilungsstörung oder auf einer echten Zunahme der Diffusionsstrecke. Die Verminderung des CO-Transfers war nicht mehr durch eine Ventilationsinhomogenität allein zu erklären.

Statistik	DLCO%		DLCO/ VA%	
	r	p	r	p
Vitalkapazität (VC%)	0,39	p < 0,05	- 0,51	p < 0,01
Mittlerer expiratorischer Flow (MEF 50%)	0,12	ns	0,00	ns
Residualvolumen/ totale Lungenkapazität (RV%/TLC Body)	- 0,20	ns	- 0,18	ns
Differenz der Residualvolumina (RV Body - RV Helium)	- 0,24	ns	- 0,18	ns

Tab. 3.8 DLCO und Lungenfunktionsparameter im Vergleichskollektiv
(r = Regression, p = Wahrscheinlichkeit, ns = nicht signifikant)

Statistik	DLCO%		DLCO/VA%	
	r	p	r	p
Vitalkapazität (VC%)	0,38	p < 0,01	- 0,37	p < 0,01
Mittlerer expiratorischer Flow (MEF 50%)	0,31	p < 0,05	0,16	ns
Residualvolumen/ totale Lungenkapazität RV%/TLC (Body)	- 0,20	ns	- 0,41	p < 0,01
Differenz der Residualvolumina (RV Body - RV Helium)	- 0,18	ns	- 0,31	p < 0,05

Tab. 3.9 DLCO und Lungenfunktionsparameter im diabetischen Kollektiv

3.2 Einfluss des Diabetes auf die Lungenfunktion

3.2.1 Diffusionskapazität der Diabetiker

Es stellte sich die Frage, ob innerhalb des diabetischen Kollektivs Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion vorliegen. Die folgende Tabelle zeigt den Einfluss der diabetesspezifischen Faktoren hinsichtlich der alters- und geschlechtskorrigierten Diffusionskapazität (DLCO%), der Diffusionskapazität bezogen auf das Alveolarvolumen (DLCO/VA%) und des Alveolarvolumens (VA%).

Statistik	DLCO%		DLCO/VA%		VA%	
	r	p	r	p	r	p
Diabetesdauer	0,13	ns	0,28	ns	- 0,14	ns
HbA1-aktuell	- 0,21	ns	- 0,03	ns	- 0,20	ns
HbA1-Mittelwert	- 0,06	ns	- 0,03	ns	- 0,10	ns

Tab. 3.10 Einfluss diabetesspezifischer Faktoren auf die Diffusionskapazität

Eine Abhängigkeit der DLCO%, DLCO/VA% sowie des VA% ließ sich weder für die Diabetesdauer noch für den aktuellen HbA1-Wert oder den HbA1-Mittelwert nachweisen.

3.2.2 Residualvolumen der Diabetiker

Neben der Diffusionskapazität zeigte das Residualvolumen die größten Veränderungen zwischen beiden Kollektiven. Unten dargestellt der Einfluss der Diabetesdauer und der Stoffwechseleinstellung auf die mit unterschiedlichen Methoden gemessenen Residualvolumina.

Statistik	RV (Helium)%		RV (Body)%		RV (Body-Helium)	
	r	p	r	p	r	p
Diabetesdauer	- 0,08	ns	0,05	ns	0,16	ns
HbA1-aktuell	- 0,16	ns	0,03	ns	- 0,03	ns
HbA1-Mittelwert	- 0,24	ns	- 0,12	ns	- 0,01	ns

Tab. 3.11 Einfluss diabetesspezifischer Faktoren auf das Residualvolumen (RV)

Innerhalb des diabetischen Kollektivs sahen wir keinen signifikanten Unterschied der Residualvolumina, weder bei den durch Helium noch bei den bodyplethysmografisch bestimmten Werten. Ebenso fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei der Diabetesdauer sowie den aktuellen und den über 5 Jahre gemessenen HbA1-Werten.

3.2.3 Diabetische Folgeerkrankungen und Diffusionskapazität

Neben dem Einfluss der Stoffwechseleinstellung und der Diabetesdauer auf die Lungenfunktion sollte auch die Frage nach der Beziehung zwischen Folgeerkrankungen und Lungenfunktion überprüft werden. In unten abgebildeter Tabelle sind der Einfluss der einzelnen diabetischen Folgeerkrankungen sowie das Vorhandensein von Folgeerkrankungen auf die Diffusionskapazität dargestellt.

Statistik	DLCO%		DLCO/VA%		VA%	
	r	p	r	p	r	p
Retinopathie	- 0,43	p < 0,001	- 0,11	ns	- 0,33	p < 0,05
Nephropathie	- 0,46	p < 0,001	- 0,22	ns	- 0,25	ns
Neuropathie	- 0,49	p < 0,001	- 0,18	ns	- 0,34	p < 0,05
Cheiroopathie	- 0,41	p < 0,01	- 0,06	ns	- 0,32	p < 0,05
Folgeerkrankungen	- 0,47	p < 0,001	- 0,17	ns	- 0,32	p < 0,01

Tab. 3.12 Zusammenhang zwischen Folgeerkrankungen und CO-Transfer

Zu den Ergebnissen der auf den Sollwert bezogen Diffusionskapazität (DLCO%) zeigten alle diabetischen Folgeerkrankungen eine negative Korrelation. Beim Auftreten einer Folgeerkrankung resultierte daraus eine verminderte DLCO.

Mit der auf das Alveolarvolumen korrigierten Diffusionskapazität (DLCO/VA%) korrelierte keine Folgeerkrankung.

Außerdem zeigte sich eine Korrelation zwischen dem auf die Sollwerte bezogenen Alveolarvolumen (VA%) und allen Folgeerkrankungen, außer der Nephropathie. Dies könnte ein Hinweis auf einen anderen Pathomechanismus sein. Die Erniedrigung der Diffusionskapazität konnte jedoch bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht nur auf ein vermindertes, effektives Atemvolumen zurückgeführt werden.

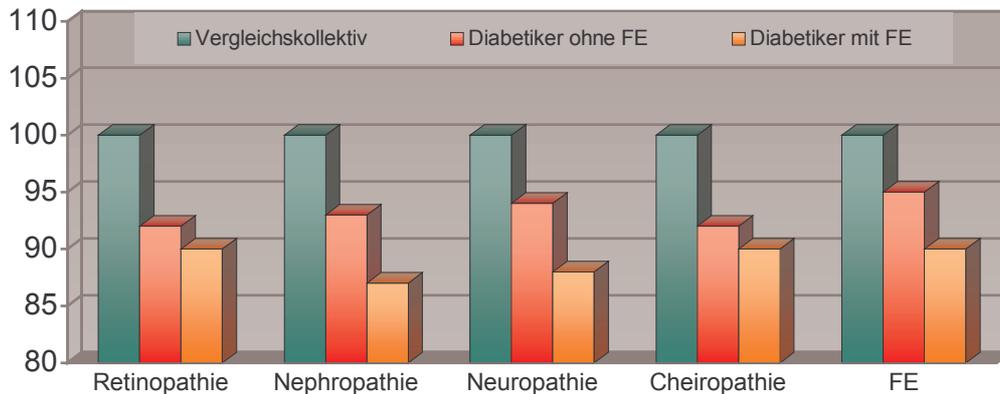


Abb. 3.3 Diffusionskapazität in Bezug zu diabetischen Folgeerkrankungen (FE)

Bei fehlendem Nachweis von Folgeerkrankungen fanden wir zwar eine verminderte, aber noch nicht signifikant unterschiedliche Diffusionskapazität. Bei Aufschlüsselung in die einzelnen Folgeerkrankungen fanden wir dennoch bei jeder Folgeerkrankung signifikant verminderte Diffusionskapazitäten in Bezug zum Vergleichskollektiv.

3.2.4 Diabetische Folgeerkrankungen und Residualvolumen

Die folgende Tabelle zeigt die Korrelation zwischen den Folgeerkrankungen und dem Residualvolumen bodyplethysmografisch (RV Body) und mittels Helium (RV Helium) bestimmt, sowie die Differenz der beiden Werte (RV Body-Helium).

Statistik	RV (Body)%		RV (Helium)%		RV (Body-Helium)	
	r	p	r	p	r	p
Retinopathie	0,17	ns	- 0,28	p < 0,05	0,41	p < 0,01
Nephropathie	0,23	ns	- 0,24	ns	0,42	p < 0,01
Neuropathie	0,23	ns	- 0,36	p < 0,01	0,57	p < 0,001
Cheiropathie	0,16	ns	- 0,37	p < 0,01	0,52	p < 0,001
Folgeerkrankungen	0,21	ns	- 0,34	p < 0,01	0,46	p < 0,001

Tab. 3.13 Einfluss diabetesspezifischer Faktoren auf das Residualvolumen (RV)

Bei den auf die individuellen Sollwerte korrigierten Residualvolumina (RV Body%) zeigte sich bei den Diabetikern keine Korrelation zu den Folgeerkrankungen.

Dagegen sah man sowohl bei der durch Helium bestimmten als auch bei der durch Differenzbildung der bodyplethysmografisch und durch Helium bestimmten Residualvolumina eine negative Korrelation zu der Retinopathie, der Neuropathie, der Cheiropathie und zum Vorhandensein diabetischer Folgeerkrankungen, also ein häufigeres Auftreten dieser Folgeerkrankungen bei niedrigeren effektiven Alveolarvolumina bei diabetischen Patienten mit Folgeerkrankungen.

Die positive Korrelation zwischen Nephropathie und Residualvolumendifferenz war ebenfalls signifikant, während das Signifikanzniveau zum durch Fremdgas bestimmten Residualvolumen nicht erreicht wurde. Inwieweit dieser Unterschied auf einen anderen Pathomechanismus schließen lässt, muss offen bleiben.

Zur Veranschaulichung sind die Residualvolumina (RV Body) des Vergleichskollektivs sowie die der Diabetiker ohne und mit Folgeerkrankungen in der folgenden Abbildung dargestellt.

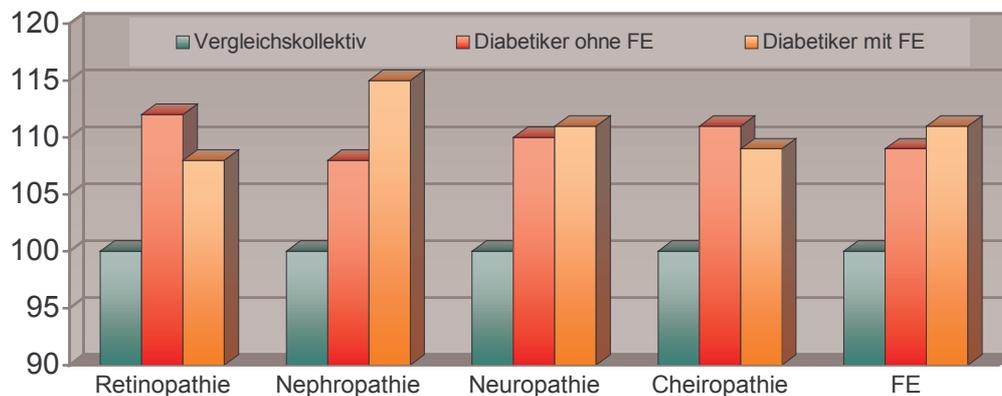


Abb. 3.4 Bodyplethysmografisches Residualvolumen (RV) in Bezug auf diabetische Folgeerkrankungen (FE) in Prozent

Es fand sich zwar bei Patienten mit Diabetes ein erhöhtes Residualvolumen (RV) gegenüber der Vitalkapazität; das bodyplethysmografisch bestimmte Residualvolumen war jedoch bei Diabetikern mit Folgeerkrankungen gegenüber denen ohne Folgeerkrankungen nicht erhöht. Signifikante Ergebnisse zeigten sich erst bei den durch Helium ermittelten Residualvolumina und bei den Differenzen der beiden unterschiedlich ermittelten Residualvolumina.

Das Vorliegen einer Folgeerkrankung bedingte keine Zunahme des Residualvolumens. Jedoch lag beim Vorhandensein von Folgeerkrankungen eine deutliche Zunahme der Verteilungsstörung vor, ausgedrückt als deutliche Differenz zwischen bodyplethysmografisch und durch Fremdgas ermittelten Residualvolumina.

3.2.5 Einfluss diabetesspezifischer auf epidemiologische Parameter

In den folgenden Tabellen wurde das Kollektiv hinsichtlich der diabetesspezifischen Parameter analysiert.

Statistik	HbA1-Mittelwert		HbA1-aktuell	
	r	p	r	p
Alter	0,07	ns	- 0,10	ns
Geschlecht	0,08	ns	0,05	ns
Diabetesdauer	0,20	p < 0,05	- 0,01	ns
HbA1-aktuell	0,58	p < 0,001		

Tab. 3.14 Einfluss diabetesspezifischer auf epidemiologischer Parameter

Aufschlussreich war der Zusammenhang zwischen Diabetesdauer und HbA1-Wert: Je länger der Diabetes bestand, desto schlechter war die Stoffwechseleinstellung. Eine gute Korrelation fand sich auch zwischen aktueller und langfristiger Stoffwechseleinstellung (HbA1 aktuell versus HbA1-Mittelwert).

Die hohe Korrelation zwischen aktuellem HbA1-Wert und Mittelwert des HbA1 spiegelte die hohe Aussagekraft des aktuell bestimmten HbA1 bezüglich der längerfristigen Stoffwechseleinstellung wider.

In der folgenden Tabelle sind die Diabetesdauer und Diabeteseinstellung in Hinsicht auf die diabetischen Folgeerkrankungen dargestellt.

Statistik	Retinopathie		Nephropathie		Neuropathie		Cheiro-pathie		Folgeerkrankungen	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Alter	0,16	ns	0,05	ns	0,12	ns	0,36	p < 0,01	0,36	p < 0,05
Geschlecht	0,04	ns	-0,14	ns	-0,04	ns	-0,15	ns	-0,06	ns
Diabetesdauer	0,64	p < 0,001	0,11	ns	0,27	ns	0,46	p < 0,001	0,51	p < 0,001
HbA1-aktuell	0,05	ns	0,35	p < 0,05	0,17	ns	0,19	ns	0,29	p < 0,05
HbA1-Mittelwert	0,34	p < 0,05	0,19	ns	0,24	ns	0,14	ns	0,38	p < 0,05

Tab. 3.15 Einfluss diabetesspezifischer Faktoren und Folgeerkrankungen

Im Bezug auf das Alter korrelierte nur die Cheiropathie positiv, so dass man von einer Altersabhängigkeit der Ergebnisse ausgehen muss (natürlicher Alterungsprozess).

Es ergab sich zwar keine signifikante Geschlechtsdominanz; die negative Korrelation sowie die relativen Häufigkeiten zeigten, dass in unserem Kollektiv Frauen häufiger Folgeerkrankungen aufwiesen.

Es fanden sich die für diabetische Folgeerkrankungen bekannten Zusammenhänge zwischen Diabetesdauer und Qualität der Stoffwechseleinstellung. In der Subgruppenanalyse wurde diese Tendenz bestätigt.

Eine weitere Aufschlüsselung der Folgeerkrankungen zueinander wird in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Statistik	Retinopathie		Nephropathie		Neuropathie		Cheiropathie	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Folgeerkrankungen	0,63	p < 0,001	0,37	p < 0,01	0,48	p < 0,001	0,42	p < 0,01
Cheiropathie	0,30	p < 0,05	0,27	ns	0,37	p < 0,05		
Neuropathie	0,30	p < 0,05	0,07	ns				
Nephropathie	0,20	ns						

Tab. 3.16 Einfluss der Folgeerkrankungen zueinander

Wie zu erwarten, zeigte sich aufgrund ähnlicher pathophysiologischer Vorgänge zwischen sämtlichen Folgeerkrankungen eine signifikante Korrelation. Nur die Nephropathie fiel aus der Reihe; außer zum Merkmal Folgeerkrankungen ergab sich kein Zusammenhang zu den anderen Folgeerkrankungen.

3.2.6 Einfluss des Rauchverhaltens

Bekannt ist der negative Einfluss des Rauchverhaltens auf die Diffusionskapazität. Gewöhnlich wird durch die hohen Konzentrationen des mit Kohlenmonoxid gebundenen Hämoglobins (COHb) ein zu niedriger Transferfaktor bestimmt. In den untersuchten Kollektiven fanden sich jeweils 15% Raucher, die Gruppen waren daher statistisch vergleichbar.

Die getrennten Gruppenanalysen bestätigten die negative Korrelation zwischen Rauchverhalten und Diffusionskapazität in beiden Kollektiven. Wie der folgenden Tabelle zu entnehmen ist, war ein signifikant negatives Ergebnis auf den Transferkoeffizient bei Diabetikern nicht nachzuweisen, ganz im Gegensatz zum Vergleichskollektiv.

Zusammenhänge zwischen dem Rauchverhalten und den Kenngrößen wie Alter, Geschlecht oder Körpergewichtsindex oder irgendeinem anderen Parameter der Standardlungenfunktion oder gar der Differenz der Residualvolumina waren in beiden Kollektiven nicht nachweisbar. Dies ist den nächsten beiden Tabellen zu entnehmen.

	Regression	Statistik
DLCO%	- 3,62	p < 0,05
DLCO/ VA%	- 3,91	p < 0,05
MEF 50%	- 0,01	ns
RV/TLC% (Body)	0,14	ns
RV (Body) - RV (Helium)	- 0,15	ns

Tab. 3.17 Einfluss des Rauchverhaltens im Vergleichskollektiv

	Regression	Statistik
DLCO%	- 0,28	p = 0,05
DLCO/ VA%	0,21	p < 0,05
MEF 50%	- 0,08	ns
RV/TLC% (Body)	0,11	p < 0,05
RV (Body) - RV (Helium)	0,17	ns
Diabetesdauer	-0,28	p < 0,05

Tab. 3.18 Einfluss des Rauchverhaltens im diabetischen Kollektiv

Bemerkenswert war, dass Diabetiker weniger rauchten, je länger die Erkrankung bestand. Kein Zusammenhang war zwischen dem Rauchverhalten und der Stoffwechseleinstellung nachzuweisen. Eine vergleichbare Verteilung der Raucher ergab sich unter Berücksichtigung der verschiedenen Folgeerkrankungen.

3.2.7 Sollwerte

Europäische Sollwerte wurden nach den Sollwertformeln der europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS) und Zapletal berechnet.

- Zapletal 3-18 Jahre
- EGKS 19-70 Jahre

In folgenden Tabellen sind die aus der Literatur entnommenen Sollwertformeln für die Standardlungenfunktion und die Diffusionskapazität dargestellt (nach alter und neuer Einheit aufgelistet).

Kenngröße	Geschlecht	Sollwertformel	Literatur
Totale Lungenkapazität (TLC)	Frauen	$8,77 \cdot H - 9,18$	EGKS ¹³⁸
	Männer	$9,77 \cdot H - 10,12$	
Inspiratorische Vitalkapazität (VC)	Frauen	$6,53 \cdot H - 0,021 \cdot A - 6,14$	EGKS ¹³⁸
	Männer	$6,74 \cdot H - 0,026 \cdot A - 5,74$	
Residualvolumen (RV)	Frauen	$1,82 \cdot H - 0,013 \cdot A - 1,95$	EGKS ¹³⁸
	Männer	$2,11 \cdot H + 0,020 \cdot A - 2,63$	
Funktionelle Residualkapazität (FRC)	Frauen	$2,24 \cdot H + 0,001 \cdot A - 1,00$	EGKS ¹³⁸
	Männer	$2,34 \cdot H + 0,009 \cdot A - 1,09$	
Einsekundenkapazität (FEV 1)	Frauen	$4,27 \cdot H - 0,025 \cdot A - 3,07$	EGKS ¹³⁸
	Männer	$4,49 \cdot H - 0,029 \cdot A - 2,84$	
Mittlerer expiratorischer Flow (MEF 50)	Frauen	$2,45 \cdot H - 0,025 \cdot A + 1,16$	EGKS ¹³⁸
	Männer	$3,79 \cdot H - 0,031 \cdot A + 1,11$	

Tab. 3.19 Sollwerte für die Lungenfunktion
(H = Körpergröße [m], A = Alter [Jahre])

Bei den älteren Sollwertformeln für die Diffusionskapazität wurde der Druck in Millimeter Quecksilbersäule angegeben, neuere beziehen sich auf Kilopascal. Aufschlussreich war, dass bei den Formeln der DLCO/VA keine Körpergröße, bzw. die daraus abgeleitete Körperoberfläche enthalten war. Berücksichtigt werden muss, besonders beim Vergleich mit den prozentualen Sollwerten, dass diese Normalwerte bei vor allem körperlich arbeitenden Menschen erstellt wurden.

Kenngröße	Geschlecht	Sollwertformel	Literatur
Diffusionskapazität (DLCO) 8-16 Jahre, n=212	Mädchen	$4,02 \cdot H^{2,33}$	COTES et al ²⁸
	Jungen	$5,16 \cdot H^{2,07}$	
Diffusionskapazität (DLCO)	Erwachsene	$10,87 \cdot H - 0,067 \cdot A - 5,89$	COTES et al ⁸⁴
Diffusionskapazität (DLCO)	Frauen	$0,256 \cdot H - 0,144 \cdot A - 8,36$	CRAPO et al ³²
	Männer	$0,416 \cdot H - 0,219 \cdot A - 23,34$	
Transferfaktor (DLCO/VA) 8-16 Jahre, n=212	Kinder	$2,36 \cdot H^{-0,4}$	COTES et al ²⁸
Transferfaktor (DLCO/VA)	Erwachsene	$0,013 \cdot A - 2,20$	COTES et al ⁸⁴
Transferfaktor (DLCO/VA)	Frauen	$6,58 - 0,025 \cdot A$	CRAPO et al ³²
	Männer	$7,08 - 0,034 \cdot A$	

Tab. 3.20 Sollwerte für die Diffusionskapazität [mmol/min/kPa]
(H = Körpergröße [m], A = Alter [Jahre])

Wie auch bei der Sollwertberechnung der Spirometrie sieht man bei Kindern eine alleinige Abhängigkeit der DLCO, bzw. der DLCO/VA von der Körpergröße (COTES²⁸).

Bei stärkerer Abhängigkeit der DLCO bezüglich der Körpergröße und des Alters bei CRAPO *et al*³², zeigten COTES *et al*⁸⁴ bei ihrem Kollektiv eine größere Abhängigkeit der DLCO von der Körpergröße, das Alter spielte eine untergeordnete Rolle.

Der Transferfaktor wurde von der Körpergröße nicht beeinflusst; beim Alter zeigte sich eine deutlich stärkere Abhängigkeit bei CRAPO *et al*³², besonders beim männlichen Geschlecht, im Gegensatz zu COTES *et al*⁸⁴, welche nicht zwischen Männern und Frauen unterschieden.

Kenngröße	Geschlecht	Sollwertformel	Literatur
Diffusionskapazität (DLCO) 5-17 Jahre, n=21	Kinder	$12,6 \cdot H + 0,897$	AYERS <i>et al</i> ⁶
Diffusionskapazität (DLCO) 18-76 Jahre, n=61	Erwachsene	$53,0 \cdot H - 61,9$	AYERS <i>et al</i> ⁶
Diffusionskapazität (DLCO)	Erwachsene	$3,46 \cdot VA$	BURROWS ⁸⁴
Diffusionskapazität (DLCO)	Frauen Männer	$15,5 \cdot KO - 0,117 \cdot A + 0,5$ $15,5 \cdot KO - 0,238 \cdot A + 6,8$	BURROWS ⁸⁴
Diffusionskapazität (DLCO)	Erwachsene	$15,5 \cdot KO - 4,6$	BURROWS ⁸⁴
Diffusionskapazität (DLCO)	Frauen Männer	$12,3 \cdot H - 0,06 \cdot A + 4,9$ $32,5 \cdot H - 0,20 \cdot A - 16,6$	COTES ⁸⁴
Diffusionskapazität (DLCO)	Erwachsene	$24,25 \cdot KO - 0,289 \cdot A - 3,4$	MCGRATH, THOMSON ⁸⁴
Transferfaktor (DLCO/VA)	Erwachsene	$6,49 - 0,0298 \cdot A$	BURROWS ⁸⁴

Tab. 3.21 Sollwerte für die Diffusionskapazität STPD: [ml/min/mmHg]
(H = Körpergröße [m], A = Alter [Jahre]
 KO = Körperoberfläche, VA = Alveolarvolumen)

Bei den älteren Sollwerten, welche sich auf Millimeter Quecksilbersäule bezogen, sah man bei AYERS *et al*⁶ bei Untersuchungen an Kindern eine alleinige Abhängigkeit der DLCO von der Körpergröße. Bei einem kleinen Untersuchungskollektiv berechneten sie den Sollwert der DLCO auch nur in Abhängigkeit zur Körpergröße.

BURROWS⁸⁴ jedoch zeigt bei Erwachsenen eine Abhängigkeit ausschließlich vom Alveolarvolumen, wohingegen er bei der Aufteilung nach Geschlecht eine differenziertere Formel mit Abhängigkeit vom Alter (besonders bei Männern) und noch stärker von der Körperoberfläche findet.

Eine noch stärkere Betonung der Körperoberfläche zeigten *MCGRATH* und *THOMSON*⁸⁴.

Ohne Berücksichtigung des Gewichtes bei der Sollwertberechnung, aber in Abhängigkeit zu Körpergröße und Alter zeigt *COTES*⁸⁴ besonders beim männlichen Geschlecht einen stärkeren Einfluss dieser beiden Faktoren auf.

Der Transferfaktor wird wie weiter oben bei *BURROWS*⁸⁴ ebenfalls nur alterskorrigiert herangezogen.

Eingehend aufgeführt sind in nachfolgender Tabelle Richtwerte für die DLCO und den Krogh-Faktor (KCO), zumeist berechnet aus DLCO/VA. Die individuellen Werte ergeben sich aus den unterschiedlichen Regressionsgleichungen.

	DLCO [mmol/min/kPa]	DLCO [ml/min/mmHg]	KCO [mmol/min/kPa/l]	KCO [ml/min/mmHg/l]
<i>AYERS et al</i> ⁶	6,0 - 10,8	18 - 32	1,7 - 2,7	5 - 8
<i>CRAPO et al</i> ³²	8,4 - 13,4	25 - 40	1,7 - 2,2	5 - 6,5
<i>KNUDSON et al</i> ⁷⁴	10,1 - 15,3	30 - 45,6	1,5 - 2,2	4,4 - 6,6

Tab. 3.22 Beispiele für Normwerte der Diffusionskapazität für Erwachsene

3.3 Histomorphologische Untersuchung an Rattenlungen

3.3.1 Gesamtkollektiv

In unten aufgeführter Tabelle sind die individuellen Merkmale beider Tierkollektive dargestellt.

	Diabetische Tiere (n = 8)	Vergleichstiere (n = 4)	Statistik
Körpergewicht (Beginn) [g]	233,5 ± 28,3	253,5 ± 23,0	ns
Körpergewicht (Ende) [g]	214,2 ± 20,4	276,7 ± 3,9	p < 0,001
Kopf-Rumpf-Länge [cm]	20,6 ± 0,6	21,9 ± 0,9	p < 0,05
Kopf-Schwanz-Länge [cm]	38,9 ± 0,8	40,3 ± 0,3	p < 0,05
Blutzucker [mg/dl]	440 ± 89	110 ± 29	p < 0,001

Tab. 3.23 Vergleich der beiden Tierkollektive

Im Körpergewicht unterschieden sich die 3 Monate alten Tiere nicht signifikant. Nach sechsmonatiger diabetischer Stoffwechsellage zeigte sich sowohl beim Körpergewicht als auch bei der Kopf-Rumpf-Länge und der Kopf-Schwanz-Länge, dass die diabetischen Tiere deutlich leichter, bzw. kürzer waren. Die Blutzuckerwerte, welche in Abständen von 4 Wochen überprüft wurden, waren, wie zu erwarten, bei den diabetischen Tieren deutlich erhöht. Auffallend war, dass bei allen diabetischen Tieren eine Katarakt bestand.

	Diabetische Tiere	Vergleichstiere	Statistik
Lungenvolumen [ml]	8,71 ± 1,03	9,57 ± 0,71	ns
Spezifisches Lungenvolumen [ml/kg KG]	40,6 ± 2,9	34,6 ± 2,4	p < 0,01
Kapillarovolumendichte [cm ⁰]	0,055 ± 0,021	0,073 ± 0,008	ns
Kapillarovolumen [ml]	0,47 ± 0,19	0,69 ± 0,04	p = 0,052
Spezifisches Kapillarovolumen [ml/kg KG]	2,19 ± 0,83	2,51 ± 0,18	ns
Alveolaroberflächendichte [cm ⁻¹]	0,355 ± 0,072	0,416 ± 0,064	ns
Alveolaroberfläche [cm²]	4381 ± 970	5638 ± 917	p = 0,057
Spezifische Alveolaroberfläche [cm ² /g KG]	20,54 ± 4,62	20,40 ± 3,45	ns
Oberflächen-Volumen-Verhältnis [cm ⁻¹]*	10956 ± 6112	8102 ± 1039	ns

Tab. 3.24 Lungenparameter beider Kollektive

(KG = Körpergewicht,

* Oberflächen-Volumen-Verhältnis =

Alveolaroberflächen-Kapillarovolumen-Verhältnis)

Bei der Betrachtung der Lungenparameter in Bezug auf das Körpergewicht ist jedoch die aufgrund des Diabetes unterschiedliche Gewichtsentwicklung zu berücksichtigen. Bei den diabetischen Tieren zeigte sich eine leichte Gewichtsabnahme, bei den Vergleichstieren eine deutliche Gewichtszunahme. Unter der Annahme einer ausgereiften Lunge bei adulten Tieren, welche noch eine leichte Gewichtszunahme zeigten, ist daher der Bezug auf das Körpergewicht nicht ganz korrekt, da es sich in erster Linie um eine Zunahme, bzw. Abnahme an Körperfett handelt. Dies muss berücksichtigt werden.

Beim Lungenvolumen zeigte sich bei unterschiedlicher Gewichtsentwicklung kein signifikanter Unterschied. Aus diesem Grund zeigt sich auch bei Elimination des Gewichtes beim spezifischen Lungenvolumen, dass die "leichteren" diabetischen Tiere im Vergleich zu den nichtdiabetischen Tieren eine relativ größere Lunge hatten. Dabei ist zu beachten, dass die Lungenreifung bei Ratten nach drei Monaten abgeschlossen ist, also bevor bei den Tieren ein Diabetes induziert wurde.

Zwar waren das gewichtsbezogene Kapillarovolumen und die spezifische Alveolaroberfläche nicht signifikant vermindert; berücksichtigt man jedoch, dass das gewichtsspezifische Lungenvolumen bei den diabetischen Tieren erhöht war, so wird klar, dass, relativ gesehen, die diabetische Lunge durch eine Reduktion der Alveolaroberfläche und ein vermindertes Kapillarovolumen charakterisiert war.

Im Verhältnis war die Alveolaroberfläche zum Kapillarovolumen, ausgedrückt im Oberflächen-Volumen-Verhältnis, bei den diabetischen Tieren erhöht.

In folgender Tabelle sind die individuellen Parameter der beiden Kollektiven zueinander dargestellt.

Statistik	Lungenvolumen (LV) [ml]		Spezifisches LV [ml/kg KG]		Kopf-Schwanz-Länge [cm]		Kopf-Rumpf-Länge [cm]	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Gewicht [g]	0,76	p < 0,01	0,08	ns	0,22	ns	0,44	ns
Kopf-Rumpf-Länge [cm]	0,32	ns	0,01	ns	0,54	ns		
Kopf-Schwanz-Länge [cm]	0,04	ns	- 0,24	ns				
Spezifisches LV [ml/kg KG]	0,70	p < 0,05						

Tab. 3.25 Individuelle Parameter im Vergleich beider Kollektive

Beide Kollektive korrelierten beim Gewicht in Bezug auf das Lungenvolumen. Auch das spezifische Lungenvolumen zeigte eine Abhängigkeit zum Lungenvolumen. In beiden Kollektiven war also eine Abhängigkeit von Lungenvolumen und Gewicht gegeben. Ebenso sah man die Abhängigkeit von Lungenvolumen und spezifischem Lungenvolumen. Bei Betrachtung der im Folgenden dargestellten Regressionsanalyse zeigte sich daher auch, dass die Lungenvolumina, bezogen auf das Körpergewicht, bei allen diabetischen Tieren höher waren.

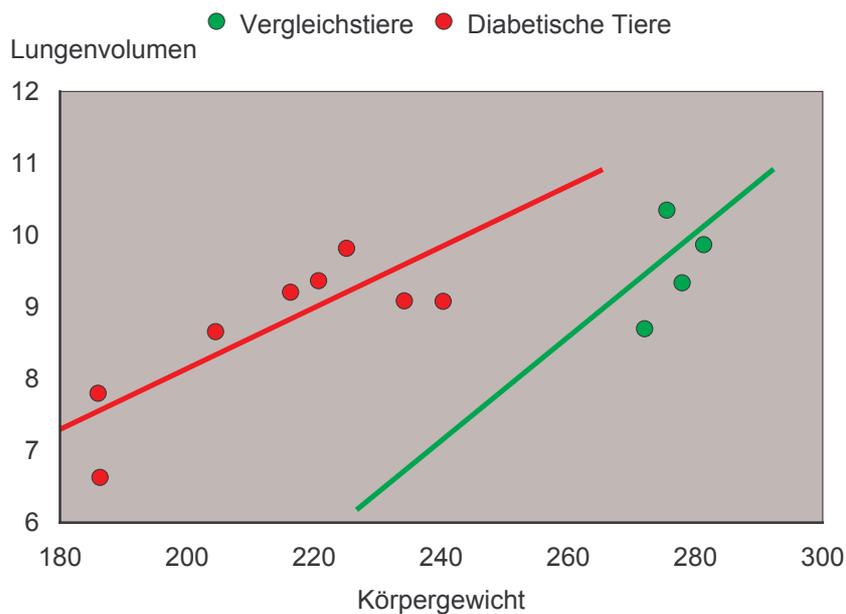


Abb. 3.5 Regression von Körpergewicht [g] zu Lungenvolumen [ml]

Bei den Vergleichstieren sah man ein proportionales Wachstum, also bei entsprechender Größen- und Gewichtszunahme auch eine entsprechende Zunahme des Lungenvolumens. Die Zunahme des Lungenvolumens pro Gewichtseinheit bei den diabetischen Tieren war deutlich geringer.

Die Zusammenhänge zwischen den individuellen Parametern und den morphometrischen Ergebnissen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Statistik	Kapillarvolumendichte [cm ⁰]		Alveolaroberflächendichte [cm ⁻¹]		Kapillarovolumen [ml]		Alveolaroberfläche [cm ²]	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Gewicht [g]	0,18	ns	- 0,25	ns	0,41	ns	0,15	ns
Kopf-Rumpf-Länge [cm]	0,46	ns	0,01	ns	0,56	ns	0,21	ns
Kopf-Schwanz-Länge [cm]	0,63	p < 0,05	- 0,61	p < 0,05	0,62	p < 0,05	- 0,50	ns
Lungenvolumen [ml]	- 0,15	ns	- 0,15	ns	0,17	ns	0,36	ns

Tab. 3.26 Morphometrische Parameter im Vergleich beider Kollektive

Statistisch zeigte die Kopf-Schwanz-Länge bei Kapillar- und Alveolaroberfläche eine hohe Korrelation. Das Gewicht, die Kopf-Rumpf-Länge und das Lungenvolumen zeigten hingegen keinen Einfluss auf die histologischen Ergebnisse.

Die histologischen Parameter zueinander sind in der sich anschließenden Tabelle dargestellt.

Statistik	Alveolaroberflächen-dichte [cm^{-1}]		Alveolaroberfläche [cm^2]		Kapillarvolumen [ml]	
	r	p	r	p	r	p
Kapillarovolumendichte [cm^0]	- 0,13	ns	- 0,18	ns	0,95	p < 0,001
Kapillarovolumen [ml]	- 0,16	ns	- 0,04	ns		
Alveolaroberfläche [cm^2]	0,86	p < 0,001				

Tab. 3.27 Morphometrische Parameter im Vergleich beider Kollektive

Die Kapillarovolumina, bzw. deren Dichtewerte, und die Alveolaroberfläche, bzw. deren Dichtewerte, schienen eigenständige Parameter zu sein. Man sah keine statistisch signifikante Abhängigkeit der einzelnen Parameter. Erwartungsgemäß zeigte sich zwischen Kapillarovolumen, bzw. –dichte, und zwischen Alveolarvolumen, bzw. –dichte, eine hohe Korrelation.

Bei Betrachtung der spezifischen Alveolaroberfläche in Bezug zum spezifischen Kapillarovolumen (mit linearer Regressionsgerade dargestellt) fiel durch untenstehende Abbildung Folgendes auf.

Spez. Kapillarovolumen

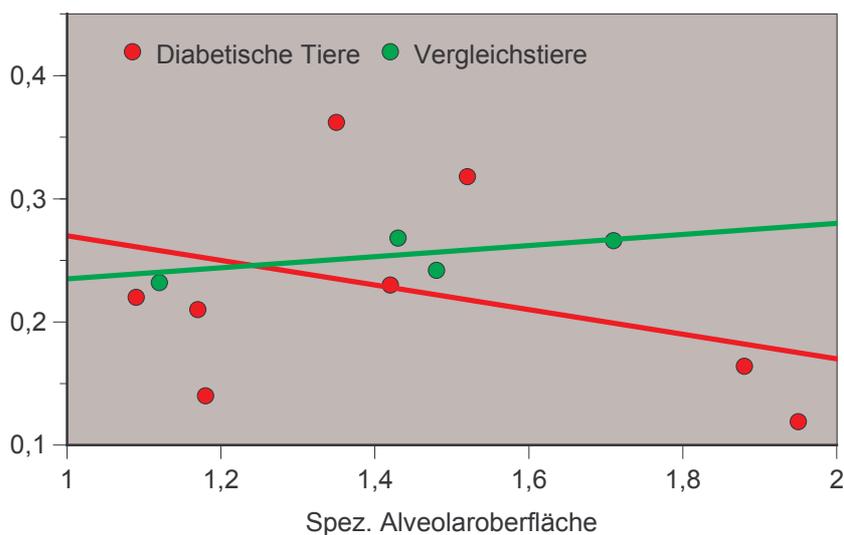


Abb. 3.6 Spezifisches Kapillarovolumen [ml/g Körpergewicht] zu spezifischer Alveolaroberfläche [cm^2/g Körpergewicht]

Bei den gesunden Tieren war der zu erwartende Anstieg des Kapillarovolumens zur Alveolaroberfläche gegeben. Bei den diabetischen Tieren hingegen zeigte sich eine Verminderung des Kapillarovolumens bei größer werdender Alveolaroberfläche pro Gewichtseinheit.

Dies spiegelt der Quotient Kapillarovolumen durch Alveolaroberfläche wider. Die Vergleichstiere liegen eng an der Geraden, während die diabetischen Tiere eine große Streuung zur Geraden aufweisen.

Zusammenfassend fand sich in den Lungen diabetischer Tiere eine Reduktion der Alveolaroberfläche und des Kapillarovolumens, welche sich in Bezug auf das Körpergewicht zu relativieren schien. Die Relativierung war bedingt durch die Diskrepanz zwischen Wachstum und Massenzunahme. Dies zeigte sich in dem signifikant höheren spezifischen Lungenvolumen der diabetischen Tiere. Auffallend in den Lungen diabetischer Tiere gegenüber den Lungen der Vergleichstiere waren das verminderte Kapillarovolumen pro Alveolaroberfläche und die fehlende Zunahme der Perfusion mit Vergrößerung der Gasaustauschfläche.

3.3.2 Diabetische Tiere

Folgende Tabelle zeigt den Vergleich der individuellen Parameter zueinander.

Statistik	Lungenvolumen [ml]	
	r	p
Gewicht [g]	0,81	p < 0,05
Kopf-Rumpf-Länge [cm]	0,56	ns
Kopf-Schwanz-Länge [cm]	- 0,01	ns
Spezifisches Lungenvolumen [ml/kg KG]	0,63	ns

Tab. 3.28 Vergleich der individuellen Parameter der diabetischen Tiere

Es bestand eine eindeutige Korrelation des Lungenvolumens vom Gewicht, nicht jedoch dagegen zum spezifischen Lungenvolumen, was eigentlich zu erwarten wäre und bei den Vergleichstieren auch zutraf.

Für die Kopf-Rumpf-Länge und die Kopf-Schwanz-Länge ließ sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Lungenvolumen nicht sicher nachweisen.

Neben den individuellen Parametern war auch die histologische Auswertung interessant. Die folgende Tabelle beinhaltet die gefundenen histologischen Parameter in Bezug auf die individuellen Eigenschaften der diabetischen Tiere.

Statistik	Kapillarvolumendichte [cm ⁰]		Alveolaroberflächendichte [cm ⁻¹]		Kapillarovolumen [ml]		Alveolaroberfläche [cm ²]	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Gewicht [g]	0,21	ns	- 0,23	ns	0,44	ns	0,22	ns
Kopf-Rumpf-Länge [cm]	0,58	ns	- 0,58	ns	0,73	p < 0,05	- 0,24	ns
Kopf-Schwanz-Länge [cm]	0,68	ns	- 0,80	p < 0,05	0,64	ns	- 0,72	p < 0,05
Lungenvolumen [ml]	- 0,08	ns	- 0,14	ns	0,20	ns	0,39	ns

Tab. 3.29 Morphometrische Parameter der diabetischen Tiere

Das Gewicht korrelierte innerhalb der diabetischen Gruppe mit keinem anderen Parameter der Lunge.

Die Kopf-Rumpf-Länge als ein offensichtlich nicht so guter Parameter zur Erfassung der Konstitution eines Tieres korrelierte nur mit dem Kapillarovolumen.

Interessant dagegen erschien die Kopf-Schwanz-Länge, welche sowohl mit der auf das Lungenvolumen korrigierten Volumendichte als auch mit der Oberflächendichte negativ korrelierte, d.h., je größer das Tier war, desto geringer war die Alveolaroberfläche, sowohl absolut als auch in Bezug auf die gesamte Lunge, wie auch beim Gesamtkollektiv dargestellt.

Das Lungenvolumen zeigte innerhalb des diabetischen Kollektivs keinen Zusammenhang mit der Alveolaroberfläche oder dem Kapillarovolumen.

Aufschlussreich in diesem Zusammenhang war der Vergleich der histologischen Parameter zueinander. Vergleich man die Alveolaroberfläche mit dem Kapillarovolumen, zeigte sich kein Unterschied, weder in der entsprechenden Dichte pro ml Lungenvolumen noch pro Tier.

Wie erwartet, korrelierte die Kapillardichte mit dem Kapillarovolumen (entspricht Kapillardichte pro Lunge); desgleichen korrelierte die Alveolaroberflächendichte mit der Alveolaroberfläche (bezogen auf das Lungenvolumen). Der gleiche Zusammenhang fand sich auch beim Vergleich der Kollektive.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Lungenvolumen und das spezifische Lungenvolumen bei den diabetischen Tieren keine proportionale Zunahme zeigten. Legte man die Regressionskoeffizienten zugrunde, so zeigte sich ein Missverhältnis zwischen Kapillarovolumen und Alveolaroberfläche in Bezug sowohl zur Körpergröße als auch zum Körpergewicht.

3.3.3 Gesunde Tiere

Die Vergleichstiere schienen als Gruppe im Hinblick auf die Streubreite biometrischer Daten homogener zu sein als die diabetischen Tiere. Im einzelnen aufgeschlüsselt findet sich in nachstehender Tabelle der Vergleich der individuellen Parameter untereinander.

Statistik	Lungenvolumen	
	r	p
Gewicht [g]	0,51	ns
Kopf-Rumpf-Länge [cm]	- 0,09	ns
Kopf-Schwanz-Länge [cm]	0,46	ns
Spezifisches Lungenvolumen [ml/kg KG]	0,98	p < 0,05

Tab. 3.30 Vergleich der individuellen Parameter der Vergleichstiere

Eine Korrelation fand sich nur zwischen Lungenvolumen und spezifischem Lungenvolumen, ansonsten zeigten sich die unterschiedlichen individuellen Parameter als eigenständige Größen im Vergleich mit histologischen Ergebnissen.

In nachstehender Tabelle sind die histologischen Ergebnisse in Bezug auf die individuellen Merkmale dargestellt.

Statistik	Kapillar- volumen- dichte [cm ⁰]		Alveolar- oberflächen- dichte [cm ⁻¹]		Kapillar- volumen [ml]		Alveolar- oberfläche [cm ²]	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Gewicht [g]	- 0,92	ns	- 0,80	ns	- 0,91	ns	- 0,53	ns
Kopf-Rumpf- Länge [cm]	0,42	ns	0,97	p < 0,05	0,64	ns	0,91	ns
Kopf-Schwanz- Länge [cm]	- 0,27	ns	0,59	ns	0,17	ns	0,80	ns
Lungenvolumen [ml]	- 0,81	ns	- 0,21	ns	- 0,09	ns	0,28	ns

Tab. 3.31 Morphometrische Parameter der Vergleichstiere

Bei den individuellen Parametern zeigte sich ausschließlich eine Korrelation der Alveolaroberflächendichte zur Kopf-Rumpf-Länge. Je größer die Kopf-Rumpf-Länge war, desto größer war auch die Alveolaroberflächendichte. Das Gewicht und das Lungenvolumen schienen keinen Einfluss auf die histologischen Parameter zu haben, vermutlich auch aufgrund der geringen Streubreite der Vergleichstiere untereinander, im Gegensatz zum diabetischen Kollektiv.

Es war noch der Einfluss histologischer Ergebnisse zueinander aufschlussreich. Wie bei den diabetischen Tieren hatte die Kapillarovolumendichte, bzw., das Kapillarovolumen keinen Einfluss auf die Alveolaroberflächendichte, bzw. die Alveolaroberfläche.

Eine erwartete (positive) Übereinstimmung zeigte sich zwischen Alveolaroberflächendichte und Alveolaroberfläche sowie zwischen Kapillarovolumendichte und Kapillarovolumen. Das heißt, dass bei größerer Alveolaroberflächendichte auch eine größere Alveolaroberfläche zu erwarten war. Ebenso traf dies auf die Kapillarovolumendichte zu.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich bei gesunden Tieren die enge Korrelation zwischen dem Lungenvolumen und spezifischen Lungenvolumen bestätigte. Der nicht zu sichern-de Zusammenhang zwischen Gewicht und Lungenvolumen war durch die geringe Anzahl von vier Tieren begründet. Legte man die Regressionskoeffizienten zugrunde, verhielten sich die Alveolaroberfläche und das Kapillarovolumen in Bezug auf Körpergröße und Gewicht proportional zueinander.

3.3.4 Histologische Klassifizierung im Lichtmikroskop

Die Auswertung der Kapillar- und Alveolendichte erfolgte quantitativ durch Auszählung von Testpunkten nach dem Linienraster von Weibel. Die übrigen Ergebnisse wurden durch Klassifizierung in die Klassen I-IV qualitativ ausgewertet (siehe Abschnitt 2.3.4), dargestellt in der folgenden Tabelle. Es wurden dazu von jedem Tier 4 Schnitte (Paraffin, 7 µm Dicke) ausgewertet. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Zahlen in Prozent angegeben.

Klassifizierung	Diabetische Tiere (n = 8)				Vergleichstiere (n = 4)			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Histologische Qualität	0	31	66	3	0	69	31	0
Texturdichte	25	28	44	3	6	13	75	6
Ductus alveolaris	28	44	22	6	25	50	25	0
Kollabierte Alveolen	16	28	25	31	6	63	25	6
Alveolengrößenschwankungen	22	59	16	3	25	44	25	6
Wanddicke der Alveolarsepten	6	47	38	9	0	31	44	25
Struktur der Alveolarsepten	19	53	28	0	6	88	6	0
Elastikfasern	66	34	0	0	100	0	0	0

Tab. 3.32 Qualitative lichtmikroskopische Auswertung (höchste Klasse **fett**, in **rot** differente Klassen)

Die histologische Qualität der Schnitte zeigte unphysiologisch große Hohlräume in der Lunge auf. Diese waren bei den diabetischen Tieren nicht nur am Rand (Klasse II), wie bei den Vergleichstieren, häufig anzutreffen, sondern es fiel bei den diabetischen Tieren eine geringere Kontinuität, besonders auch der zentralen Anteile (Klasse III), auf. Zerreißen waren bei den diabetischen Tieren über den Lungenschnitt gleichmäßig verteilt.

Die Texturdichte wirkte bei den diabetischen Tieren zwar im Durchschnitt gleich, jedoch war zu erkennen, dass die Streuung größer als bei den Vergleichstieren war und es mehr lichte Bereiche gab. Die Lunge wirkte bei den diabetischen Tieren in Bezug auf die Vergleichstiere insgesamt inhomogener.

Bei der Betrachtung des Aufbaus des Ductus alveolaris sah man eine annähernde Gleichverteilung der homogenen und inhomogenen Bezirke sowohl in den zentralen als auch in den peripheren Anteilen. Diese mikroskopische Betrachtung zeigte eine annähernd gleiche Struktur in den beiden Tierkollektiven. Das bedeutet, dass die im vorigen Punkt inhomogeneren Anteile eher in den endstreckigen Lungenabschnitten, also vor allem den Alveolen, zu finden waren.

Bei der Auszählung der kollabierten Alveolen in verschiedenen Gesichtsfeldern fiel auf, dass die Schwankungsbreite bei den diabetischen Tieren im Gegensatz zu den Vergleichstieren deutlich größer war und deutlich mehr Alveolen konfluieren.

Nicht beurteilbar war der funktionelle Aspekt, ob es sich bei diesem Phänomen um eine Auswirkung einer Verminderung von Surfactant handelte, das einen Kollaps der Alveolen hätte bewirken können. Als anderer Grund wäre ein pathologischer Euler-Liljestrand-Reflex, also ein alveolovaskulärer Reflex, denkbar.

Die Beurteilung der Alveolarform sowie der Alveolargrößenschwankung erbrachte eine entsprechende Übereinstimmung in beiden Gruppen. Subjektiv schienen also die Alveolen nicht augenfällig in Bezug auf die Größe alteriert zu sein. Auch die Größenunterschiede beider Kollektive ließen hier keinen Unterschied erkennen.

Bei der näheren Betrachtung der Alveolarsepten fanden sich bei den diabetischen Tieren dünnere Septen als bei den Vergleichstieren. Die Streuung war in etwa gleich groß. Bei bekannter Basalmembranverdickung hätte man eher eine verbreiterte Alveolarwand erwartet.

Der Aufbau der Alveolarsepten war zwar bei beiden Gruppen überwiegend einheitlich, jedoch fiel bei der diabetischen Gruppe eine höhere Streubreite der Werte auf.

Bei der Beurteilung der Elastikafasern sah man bei den diabetischen Tieren kürzere Elastikafasern, welche die Alveolen zum Teil nicht überbrückten. Bei den Vergleichstieren wirkten die Elastikafasern an sich auch kräftiger und von der Anordnung im Gewebe auch gleichmäßiger verteilt.

Zusammenfassend fand sich, dass die Lungen der diabetischen Tiere inhomogener und "zerreißlicher" erschienen. Letzteres war wohl Korrelat der häufiger festzustellenden Abbrüche elastischer Fasern. Auffallend war jedoch vor allem das häufigere Auftreten von kollabierten Alveolen.

4 Diskussion

4.1 Lungenfunktion

4.1.1 Standardlungenfunktion

Bei den spirometrischen Untersuchungen zeigte sich bei den Diabetikern eine signifikante Erniedrigung sowohl der inspiratorischen Vitalkapazität (VC) als auch der Einsekundenkapazität (FEV1) bei rechnerisch ermittelter vergleichbarer relativer Einsekundenkapazität (FEV1%) von 79,8 versus 82,7% im Vergleichskollektiv. Das von uns aufgrund der geringen Beeinflussung durch die Mitarbeit bevorzugte Maß einer peripheren Obstruktion, der mittlere expiratorische Flow bei 50% der forcierten Expiration (MEF50%), zeigte vergleichbare, wenn auch grenzwertig niedrige Werte in beiden Kollektiven. Dies stand in guter Übereinstimmung mit den errechneten Werten für die relative Einsekundenkapazität. Eine signifikante periphere Obstruktion konnte aufgrund dieser Screening-Untersuchung ausgeschlossen werden. Eine reduzierte Vitalkapazität und eine verminderte Einsekundenkapazität waren somit nach Ausschluss einer Obstruktion als restriktiver Defekt zu interpretieren.

Die bei den Diabetikern signifikant größere relative Überblähung, bestimmt im relativen Residualvolumen, bezogen auf die Vitalkapazität (RV/TLC%), wäre durchaus kompatibel mit einem echten restriktiven Defekt, z.B. bedingt durch eine höhere Steifheit des Lungenparenchyms, nicht jedoch mit einer Restriktion bedingt durch Reduktion der Alveolen.

Beim Vorliegen einer rein restriktiven Ventilationsstörung wäre dann jedoch eine verminderte totale Lungenkapazität (TLC) zu fordern, da bei dieser Funktionsstörung die Erniedrigung der Vitalkapazität (VC) nicht durch eine Erhöhung des Residualvolumens (RV) bedingt wäre ($TLC = VC + RV$).

Bei den untersuchten Diabetikern fand sich jedoch eine Reduktion der Vitalkapazität, die rein rechnerisch bei normaler totaler Lungenkapazität durch eine Vergrößerung des Residualvolumens bedingt war. Bei einem zwar auf 110,7% erhöhten, jedoch zwischen beiden Gruppen vergleichbaren intrathorakalen Gasvolumen (ITGV), resultierte somit bei den Diabetikern ein gegenüber dem Vergleichskollektiv vermindertes expiratorisches Reservevolumen (ERV; $ITGV = ERV + RV$). Dies wiederum bedeutete eine bereits in Ruhe zur Expiration verschobene Atemmittellage (siehe auch **Tab. 3.1** Seite 25), was eine wesentliche Obstruktion bei Ruheatmung weitgehend ausschloss.

Ein leichtes, nicht obstruktives Emphysem, mit Überblähung jenseits der terminalen Bronchien und mit Elastizitätsverlust war bei erhöhtem prozentualem Residualvolumen (RV%) bei normaler totaler Lungenkapazität zu diskutieren. Bei einem zu erwartenden Anstieg der Compliance wäre atemphysiologisch jedoch eine Verschiebung der Atemlage zur Inspiration die Regel.

Aufgrund der Ergebnisse der Standardlungenfunktion war somit von einer leichten kombinierten Ventilationsstörung mit restriktiven Elementen und einer relativen Überblähung der Lunge auszugehen. Eine signifikant obstruktive Komponente war, möglicherweise überlagerungsbedingt, nicht nachzuweisen. Die Vitalkapazität der Diabetiker war bei fast identischer totaler Lungenkapazität vermindert.

4.1.2 Vergleich Bodyplethysmografie - Fremdgasuntersuchung

Beim Vergleich der Vitalkapazitäten mittels Spirometrie vor der Bodyplethysmografie und durch die Fremdgasverdünnungsmethode vor der Messung der Diffusionskapazität bestimmt, also zu unterschiedlichen Zeitpunkten, zeigte sich eine gute Übereinstimmung der Werte. Dies bestätigte die gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Auffallend war jedoch, dass das mittels Fremdgasverdünnungsmethode berechnete prozentuale Residualvolumen (RV% Helium) bei den Diabetikern signifikant niedriger lag als das Residualvolumen des Vergleichskollektivs, dies in scheinbarem Widerspruch zu den Ergebnissen bei der Bodyplethysmografie. Dieser Unterschied war um so bemerkenswerter, da die der Berechnung der Residualvolumina (RV) zugrunde liegenden gemessenen Alveolarvolumina (VA) in beiden Gruppen über 100% des Erwartungswertes lagen.

Der gruppenspezifische Unterschied zeigte sich vor allem in der Differenz zwischen den Residualvolumina, bestimmt mit divergenten Methoden. Die Abweichung des mittels Helium bestimmten Residualvolumen (RV Helium) vom Goldstandard, der Bestimmung des Residualvolumens mittels Bodyplethysmografie, war bei Diabetikern deutlich größer. Zu erklären war diese Differenz unter der Voraussetzung einer inhomogeneren Ventilation des diabetischen Kollektivs. Die Grundlage für die Berechnung des Residualvolumens bei der Bodyplethysmografie stellt die Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) dar. Dieses Volumen ist definiert als der Luftraum in der Lunge, der nach normaler Expiration in ihr verbleibt (**Abb. 1.3** Seite 7) und entspricht damit der funktionellen Residualkapazität (FRC). Aus methodischen Gründen wurde bei der Bodyplethysmografie auch diejenige Luftmenge erfasst, die in der Lunge nicht oder nur erschwert mit der Außenluft in Verbindung steht. Nicht ventilierte Lungenareale wurden jedoch bei der funktionellen Fremdgasverdünnungsmethode nicht erfasst, woraus sich die Differenz der Volumina bei inhomogener Ventilation erklären lässt. Bei der von uns üblicherweise benutzten Single-breath-Methode war zudem zu erwarten, dass inhomogenitätsbedingte Einflüsse deutlicher die Messwerte verändern würden als bei der Steady-state-Methode (FRC-Helium-Rebreathing).

Es ergab sich eine geringe, wenn auch nicht signifikante Differenz zwischen den mittels Bodyplethysmografie und Fremdgas bestimmten Residualvolumina im Vergleichskollektiv. Ob bei einer nach durchschnittlich 32 Jahren der Umwelt exponierten Lunge eine vollständig homogene Ventilation zu erwarten war, konnte auch anhand der Literatur nicht geklärt werden.

Die signifikant niedrigere, mittels Helium bestimmte totale Lungenkapazität (TLC% Helium) bei Diabetikern erklärt sich aus deren Berechnung durch die Addition von vergleichbarer Vitalkapazität (VC) und dem mit dieser Methode signifikant niedriger bestimmten Residualvolumen.

4.1.3 Literaturvergleich Standardlungenfunktion

Wie schon aus Kapitel 1.1.1 ersichtlich, findet man in lungenfunktionsanalytischen Studien bei Diabetikern zum Teil beträchtlich voneinander abweichende Resultate.

Einige Autoren berichten über eine völlig unauffällige Spirometrie (*MACCONI et al*⁸¹, *SANDLER et al*¹¹⁷, *SCHERNTHANER*¹²¹, *STROJE et al*¹²⁹, *WEIR et al*¹⁵³), wobei kein Vergleichskollektiv nichtdiabetischer Probanden bei den Studien von *MACCONI* und *WEIR* untersucht wurde.

Eine maximale Probandenanzahl von 22 Personen in den zuletzt genannten Untersuchungen sowie die Studie von *SCHERNTHANER*¹²¹ mit 20 Probanden reduziert sicherlich ebenso die Aussagekraft dieser Untersuchungen wie die relativ niedrige Quote an Folgeerkrankungen oder gar die fehlende Angabe derartiger Diabetesfolgen.

Eine Reduktion der Vitalkapazität und der Einsekundenkapazität ohne Hinweis auf eine wesentliche Obstruktion wird jedoch in den meisten Studien bestätigt (*ASANUMA et al*³, *BELL et al*¹¹, *BRITTON*¹⁷, *BUCKINGHAM et al*¹⁹, *LANGE et al*⁷⁶, *PRIMHAK et al*¹⁰², *RAMIREZ et al*¹⁰⁴, *SCHNAPF et al*¹²², *VERA et al*¹³⁹). Herauszuheben sind hierbei besonders die Studien von *BUCKINGHAM*, *LANGE* und *PRIMHAK* aufgrund ihrer großen Kollektive. Bedauerlicherweise beschränken sich diese Autoren jedoch auf rein spirometrische Untersuchungen. Statische Volumina und die totale Lungenkapazität wurden häufig mit der Fremdgasverdünnungsmethode bestimmt. Mit Ausnahme von *SANDLER et al*¹¹⁷, die keine signifikante Reduktion der totalen Lungenkapazität und des Residualvolumens bei Diabetikern nachweisen konnten, fanden andere Autoren (*OUHLHEN et al*⁹⁸, *SCHUYLER et al*¹²⁶) mit unseren Daten vergleichbare Einschränkungen. Die von *BELL et al*¹¹ publizierten Ergebnisse waren mit den unseren nahezu identisch (siehe **Tab 8.1** Seite 79).

Bei einer rein restriktiven Ventilationsstörung - diese konnte aufgrund der spirometrischen Daten vermutet werden - wäre die Bodyplethysmografie ohne wesentlichen Aussagewert, außer dass das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) erniedrigt wäre. Wohl aber ist diese Untersuchungsmethode bedeutsam zur Erkennung und Differenzierung einer kombinierten Ventilationsstörung (*FERLINZ*³⁹).

Bodyplethysmografische Untersuchungen wurden bisher von 5 Arbeitsgruppen bei Diabetikern publiziert. Eine signifikante Normabweichung konnten *MACCONI et al*⁸¹ und *SCHERNTHANER*¹²¹ nicht finden, wobei die oben angeführten kritischen Bemerkungen zu diesen Studien zu bedenken sind. *COOPER et al*²⁷ berichteten über eine signifikant eingeschränkte totale Lungenkapazität (TLC) ohne weitere Angaben über das Residualvolumen (RV) und das intrathorakale Gasvolumen (ITGV), so dass eine Wertung nicht möglich war. Die von *SCHNAPF et al*¹²² erhobenen Daten sprechen für eine rein restriktive Lungenfunktionsstörung bei Diabetikern mit limited joint mobility (LJM). Die geringe Anzahl an Untersuchten sowie eine fehlende nichtdiabetische Vergleichsgruppe sind jedoch kritisch anzumerken. *DISCHER et al*³⁵ dagegen demonstrierten mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Ergebnisse und interpretierten sie als Ausdruck einer kombinierten Ventilationsstörung mit emphysemartigen und restriktiven Elementen. Weiterführende Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe durch *HAFER et al*⁵⁴ bestätigten diesen Interpretationsansatz.

4.1.4 Diffusionskapazität

Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) war bei den Diabetikern absolut und auf den Sollwert bezogen signifikant erniedrigt. Letzteres ist um so bemerkenswerter, als das auf den Sollwert bezogene Alveolarvolumen bei Diabetikern 10,6% über dem Erwartungswert lag. Beim Vorliegen einer deutlichen Obstruktion oder Ventilationsinhomogenität wird das effektive Alveolarvolumen falsch niedrig bestimmt.

In der klassischen Beschreibung der Single-breath-Methode durch *OGILVIE et al*⁹⁶ wurde daher eine getrennte Messung des Alveolarvolumens gefordert.

Nach *CRAPO et al*³¹ ist bei einem Quotienten von relativer Einsekundenkapazität zu relativer Vitalkapazität größer 50% (in unseren Berechnungen ungefähr 80%) die Bestimmung des Alveolarvolumens durch Helium-Verdünnungsmethode bei der Single-breath-Methode zulässig und führt nicht zu einem falsch niedrig signifikanten DLCO-Wert im Vergleich zur Bestimmung des Alveolarvolumens (VA) mittels Rückatemmethode.

*KNUDSON et al*⁷³ fanden eine erniedrigte DLCO bei normalem Krogh-Faktor (KCO) bei Probanden mit einem Emphysem und einem Quotienten von relativer Einsekundenkapazität und relativer Vitalkapazität größer 0,75, welches sich nur über das effektive Alveolarvolumen erklären ließ. Diese Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit den hier vorgelegten Daten.

Unter Berücksichtigung der sehr guten Übereinstimmung der Messwerte für die Vitalkapazität einerseits durch Spirometrie vor Bodyplethysmografie bestimmt und andererseits bei der Spirometrie vor DLCO kann das unterschiedliche Ergebnis für das Residualvolumen nur über das gemessene Alveolarvolumen erklärt werden. Es muss daher die verwandte Sollwertformel für das Alveolarvolumen angezweifelt werden, da ansonsten nicht zu erklären wäre, dass bei einem Alveolarvolumen (VA) von 109,1% der Norm und einer Vitalkapazität (VC) von 96,88% der Norm ein Residualvolumen (RV) von 77,87% der Norm bei Diabetikern resultierte $RV = VA - VC + 150 \text{ ml}$ (anatomischer Totraum; siehe **Tab. 3.2** Seite 26).

Die oben angeführten Zweifel schienen berechtigt. Im Kommentar der Autoren zu den durch die European respiratory society für die Single-breath-Methode vorgeschlagenen Referenzwerten findet sich die Empfehlung, den Krogh-Faktor mittels TLC zu berechnen. Die für die Sollwertberechnung der DLCO angegebenen Regressionsgleichungen stellen ein Mittel der bisher publizierten Sollwertformeln dar. Die dadurch zu berechnenden Referenzwerte für den Krogh-Faktor sind jedoch mit den bisher publizierten Referenzwerten für die spezifische Diffusionskapazität nicht kompatibel, so dass die Berechnung des Krogh-Faktors durch DLCO/TLC empfohlen wird.

Dies erklärt, dass bei einer DLCO von 103,2% des Erwartungswertes im Vergleichskollektiv ein inakzeptabel niedriger Krogh-Faktor von 86,5% bestimmt wurde. Bei einem berechneten Quotienten, und dies stellt der Krogh-Faktor dar, ist es statthaft, die Absolutwerte zu benutzen. Auf Angaben in Prozent des Sollwertes kann verzichtet werden, wenn ein kompatibles Vergleichskollektiv mit untersucht wird. Dies und die oben angeführten Kritikpunkte bezüglich der Sollwertformel für das Alveolarvolumen unterstreichen die Notwendigkeit einer Vergleichsgruppe und rechtfertigten den Zweifel an Studienergebnissen, in denen dies unterlassen wurde.

Unter Berücksichtigung der Empfehlungen von *QUANJER*¹⁰³ ließ sich somit ein Krogh-Faktor berechnen, der mit publizierten Werten zu vergleichen war.

Nach Ausschluss eines falsch niedrig bestimmten Alveolarvolumens anhand der DLCO/TLC (Body) lässt sich eine zusätzliche membran- oder kapillarbedingte Diffusionseinschränkung bei den Diabetikern vermuten (siehe **Tab. 3.6** Seite 30). Trotz der Zweifel an der Richtigkeit der verwandten Sollwertformel für das Alveolarvolumen bleibt festzustellen, dass das effektive Alveolarvolumen nach Korrektur auf Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und Alter bei den untersuchten Diabetikern signifikant niedriger lag als im Vergleichskollektiv.

Kritisch anzumerken bei der Beurteilung der Daten ist sicherlich der Einfluss des Rauchverhaltens auf die DLCO. Eine inverse Korrelation zwischen Nikotinabusus und DLCO war in beiden Kollektiven nachweisbar. Dies galt nicht für die Parameter der Standardlungenfunktion und die DLCO/VA bei Diabetikern. Auf eine Bereinigung der Werte unter Berücksichtigung der „Pack-years“, wie von *KNUDSON et al*⁷⁴ beschrieben, wurde verzichtet. Bei einem vergleichbar niedrigen Prozentsatz von 15% je Kollektiv kann das Rauchverhalten allein nicht die signifikanten Unterschiede erklären. Wir entschieden uns daher die Raucher im Gesamtkollektiv zu belassen, um eine hinreichend gute Subgruppenanalyse zu gewährleisten.

4.1.5 Stoffwechselparameter und Folgeerkrankungen

Eine Abnahme der Diffusionskapazität oder Zunahme der Ventilationsinhomogenität (RV Bo-dy - RV Helium) war weder mit zunehmender Erkrankungsdauer noch mit der Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung festzustellen. Die retrospektive Beurteilung der Stoffwechseleinstellung anhand der HbA1-Mittelwerte der vorausgegangenen 5 Jahre war nicht ausreichend zur Erfassung von Folgeerkrankungen.

Im Gegensatz zu den pulmonalen Einschränkungen waren für die anerkannten Folgeerkrankungen die bekannten Zusammenhänge mit der Diabetesdauer und der Stoffwechseleinstellung zu sichern, wenn auch in den Subgruppenanalysen sich einige Unterschiede ergaben.

Auffallend war der signifikante Zusammenhang zwischen dem aktuellen HbA1-Wert und der Nephropathie bei fehlender Korrelation zum HbA1-Mittelwert. Möglicherweise wurde bei akut schlechter Stoffwechseleinstellung eine passager erhöhte Albuminausscheidung bestimmt.

Wenn auch für die postulierte diabetische Pneumopathie in der vorliegenden Studie kein signifikanter Stoffwechseleinfluß zu sichern war und auch eine fehlende Korrelation zur Diabetesdauer nicht verwunderte, so verdeutlichten doch die signifikante Abnahme der DLCO und die Zunahme der Ventilationsinhomogenität in Verbindung mit dem Nachweis anerkannter diabetischer Folgeerkrankungen, dass es sich bei den lungenfunktionsanalytischen Abweichungen nicht nur um Zufallsprodukte handeln konnte.

Wie die **Abb. 3.3** (Seite 34) des Ergebnisteils dies veranschaulicht, waren signifikante Unterschiede der DLCO zwischen der Vergleichsgruppe und den Diabetikern ohne Folgeerkrankungen festzustellen. Eine signifikante weitere Abnahme der Diffusionskapazität war mit dem Nachweis jeder einzelnen der Folgeerkrankungen ebenso zu sichern wie eine Zunahme der Ventilationsinhomogenität (**Tab. 3.13** Seite 34).

In vier Arbeiten wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Diffusionskapazität gefunden (**Tab 1.2** Seite 4).

*BRITTON*¹⁷ schloss dies aus einer Untersuchung, in welcher er 20 Diabetiker mit und die gleiche Anzahl ohne Retinopathie verglich. Die Studie war einerseits belastet durch das Fehlen einer Vergleichsgruppe von Nichtdiabetikern sowie andererseits durch einen Raucheranteil von mehr als 50% pro Gruppe. Um so erstaunlicher war, dass bei einem derart hohen Raucheranteil sowohl für die DLCO als auch für die KCO Werte größer 100% des Erwartungswertes bestimmt wurden. Im Gegensatz zur scheinbar unbeeinflussten Diffusionskapazität berichtete er über eine Pack-year-assoziierte Verminderung der VC und der FEV1. Diese Ergebnisse standen nicht in Übereinstimmung mit den Feldstudien von *KNUDSON*⁷⁴ bei Rauchern.

*MACCONI et al*⁸¹ untersuchten 22 Diabetiker, welche niemals geraucht hatten. Die angegebenen Absolutwerte der DLCO bei Männern mit im Mittel 9,79 mmol/min/kPa und bei den Frauen mit 8,50 mmol/min/kPa entsprachen in etwa dem Mittelwert des hier untersuchten diabetischen Gesamtkollektivs, wobei der von uns gefundene etwas höhere Wert von 9,98 mmol/min/kPa auf das niedrige Alter von 31,7 versus 40,8 Jahre bei *MACCONI* zurückzuführen war. Verglichen wurden die erhobenen Daten mit einer früher untersuchten gesunden Vergleichsgruppe, was sicherlich problematisch ist. Auffallend ist die hohe Altersstreuung von 18-74 Jahren sowie die geringe Anzahl an Folgeerkrankungen. Bei einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 18,3 Jahren war in knapp 32% eine Folgeerkrankung nachweisbar, dies in deutlichem Gegensatz zum hier präsentierten Kollektiv, in welchem bei 69% zumindest eine Folgeerkrankung vorlag und dies bei einer mittleren Diabetesdauer von 13,7 Jahren bei vergleichbarer Stoffwechseleinstellung (HbA1).

Nicht zu beurteilen sind die von *SCHERNTHANER*¹²¹ publizierten Daten bezüglich der DLCO. Die vom Autor angegebenen Werte für die DLCO mit 19 ml/min/mmHg und für die KCO mit 2 ml/min/mmHg/l liegen deutlich unter den international anerkannten Richtwerten. Bei fehlender Klärung dieser Diskrepanz durch den Autor bleibt jede Wertung zweifelhaft.

*SCHUYLER et al*¹²⁶ publizierten 1976 erstmals Untersuchungen zur möglichen Existenz einer diabetischen Pneumopathie. Sie konnten keinen signifikanten Unterschied der DLCO zwischen 11 Diabetikern und einer Vergleichsgruppe nachweisen. Im Gegensatz zu den drei zuvor angeführten Autoren fanden sie jedoch bei Diabetikern eine signifikante Reduktion der elastischen Rückstellkraft der Lunge (entspricht einer erhöhten Compliance). Die naheliegende Interpretation dieser Ergebnisse als Ausdruck eines manifesten Emphysems war aufgrund der normalen DLCO nicht statthaft. Bei der Beurteilung der DLCO gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass als Grundlage für die Normwertberechnung die Publikation von *OGILVIE et al*⁹⁶ von 1957 galt und Absolutwerte leider nicht angegeben wurden. Basierend auf der Untersuchung von 28 gesunden Probanden publizierten *OGILVIE et al* eine Regressionsgleichung zur Korrektur der DLCO, welche nur die Körperoberfläche berücksichtigte. Der von ihnen angegebene Normalwert lag mit 24,9 [ml/min/mmHg] bei einer Streuung von 11-37,5 [ml/min/mmHg] deutlich unter den später publizierten Erwartungswerten durch *COTES et al*²⁸, *CRAPO et al*³² und *KNUDSON et al*⁷⁴.

In folgenden Studien beschrieben die Autoren signifikante Änderungen der Diffusionskapazität, bzw. der KCO bei unterschiedlichen Kollektiven (siehe **Tab. 1.3** Seite 4).

Eine verminderte DLCO und einen reduzierten Transferkoeffizienten (KCO) fanden *ASANUMA et al*³ bei diabetischen Männern. Die Beurteilung der weiblichen Diabetiker war bei fehlender Referenzgruppe nicht möglich. Die Aussagekraft der Studie war jedoch beeinträchtigt durch die geringe Anzahl von 24 männlichen Diabetikern. Schlussfolgerungen wurden aufgrund von Tendenzen gezogen; die vermeintliche Abhängigkeit zur Diabetesdauer ist durch eine indirekte Schlussfolgerung begründet. In Übereinstimmung mit den hier vorgelegten Daten fand sich zwar eine Abnahme der DLCO, nicht jedoch der KCO, beim Nachweis einer Retinopathie.

*OUHLHEN et al*⁹⁸ bestätigten gleichfalls eine Reduktion von DLCO und KCO bei Diabetikern; Beziehungen zur Diabetesdauer, Stoffwechseleinstellung oder Folgeerkrankungen konnten nicht gesichert werden. Die spirometrischen Normabweichungen wurden durch den Autor als Folge nichtdiabetischer bronchopulmonaler Erkrankungen interpretiert.

Vergleichbar mit der Studie von *BRITTON*¹⁷ untersuchten *WEIR et al*¹⁵³ zwei kleine Diabetikerkollektive mit je neun Diabetikern mit und ohne Retinopathie, jedoch ohne Kontrollgruppe. Bei einem identischen Raucheranteil von 33% je Gruppe fanden sie eine signifikant erniedrigte KCO bei Diabetikern mit Retinopathie und eine nur tendenziell erniedrigte KCO bei Diabetikern ohne Retinopathie. Ein Erklärungsansatz war aufgrund der rein spirometrischen Zusatzdaten nicht möglich, eine Korrelation zur Diabetesdauer oder Stoffwechseleinstellung bestand nicht.

Die Ergebnisse von *WEIR et al*¹⁵³ wurden durch die Ergebnisse von *STROJE et al*¹²⁹ bestätigt. Sie fanden eine verminderte DLCO und KCO bei 12 Typ-I-Diabetikern mit Folgeerkrankungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 19 Typ-I-Diabetikern ohne Folgeerkrankungen. Zusammenhänge zwischen Stoffwechseleinstellung und Diabetesdauer in Bezug zur DLCO konnten nicht nachgewiesen werden. Bemerkenswert bei dieser Untersuchung war jedoch der nachgewiesene signifikant verstärkte Frequenzgang der dynamischen Compliance bei Diabetikern, unabhängig von der Qualität der Stoffwechseleinstellung oder dem Nachweis von Folgeerkrankungen. Die Interpretation der Daten als Folge divergenter Zeitkonstanten und als Ausdruck einer small airways disease lag nahe, impliziert jedoch auch damit das Vorliegen einer inhomogenen Ventilation. Es erstaunt, dass diese inhomogene Ventilation nicht zu einer Reduktion der DLCO in allen untersuchten Subgruppen führte. Dies wäre um so mehr zu erwarten gewesen, als das pneumotachografische Korrelat einer small airways disease, der mittlere expiratorische Fluss bei 50% der Expiration (MEF 50%), bei Typ-I-Diabetikern ohne Folgeerkrankungen deutlich niedriger lag als bei Diabetikern mit Folgeerkrankungen (90 versus 110%).

Die Daten, welche *COOPER et al*²⁷ bei Diabetikern mit einem Lebensalter größer 35 Jahren erhoben hatten, wären durchaus auch durch eine Verteilungsstörung der Ventilation zu erklären. Sie fanden eine reduzierte DLCO bei normwertiger KCO, jedoch nur in der Diabetikergruppe mit hohem Lebensalter. Im Gegensatz dazu war bei Diabetikern, die jünger als 35 Jahre waren, eine Einschränkung der DLCO nicht nachzuweisen; die KCO war jedoch signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch im Mittel unter dem Erwartungswert von 100%. Nach Ausschluss einer muskulären Schwäche wurden die Ergebnisse durch die Autoren als Folge einer verminderten Beweglichkeit des knöchernen Thoraxes bei jüngeren Diabetikern interpretiert, fehlende Angaben von Residualvolumen und intrathorakalem Gasvolumen erschwerten jedoch die Beurteilbarkeit. Die Reduktion der DLCO in der älteren Diabetesgruppe wurde auf eine diabetesbedingte Reduktion des pulmonalen Gefäßbettes zurückgeführt. Die Assoziation mit Diabetes ist durchaus nachzuvollziehen. So hatten in der Gruppe der älteren Diabetiker 100% weitere Folgeerkrankungen versus 15% bei der jüngeren Gruppe. Die Diabetesdauer war mit 21,8 versus 8,5 Jahren ebenfalls deutlich unterschiedlich. Bei ei-

nem angenommenen alleinigen Perfusionsdefekt hätte jedoch auch eine deutliche Reduktion der KCO erwartet werden müssen.

Vergleichbar mit den Ergebnissen von *COOPER et al*²⁷, in der älteren Diabetikergruppe und in vorzüglicher Übereinstimmung mit den hier präsentierten Daten fanden *BELL et al*¹¹ eine signifikante Reduktion der DLCO bei Diabetikern mit einer Krankheitsdauer von 18 Jahren gegenüber einer gesunden Vergleichsgruppe bei vergleichbarer KCO zwischen den Gruppen. Nahezu identisch mit unseren Ergebnissen in einem vergleichbaren Kollektiv sind die von *BELL* angegebenen Absolutwerte (siehe **Tab. 8.1** Seite 79).

Der Einfluss des Rauchverhaltens wurde auch durch diese Untersuchung bestätigt. Vergleichbar mit den hier aufgezeigten Zusammenhängen bestätigten *BELL et al*¹¹ ebenfalls die Konsistenz der Differenz bezüglich der DLCO auch nach Ausschluss des Rauchverhaltens. Da bodyplethysmografische Untersuchungen nicht durchgeführt wurden und eine wesentliche Obstruktion nicht nachgewiesen werden konnte, interpretierte der Autor seine Befunde als Folge einer restriktiven Ventilationsstörung, bedingt durch den Verlust ventilatorischer Einheiten (funktioneller Parenchymverlust). Auf Zusammenhänge mit Folgeerkrankungen, der Diabetesdauer oder der Stoffwechseleinstellung wurde in dieser Publikation nicht eingegangen.

Eine Abhängigkeit zur Stoffwechseleinstellung konnten *RAMIREZ et al*¹⁰⁴ aufzeigen. In einer Studie mit 18 Typ-I-Diabetikern war nach 6 Jahren bei vergleichbarer Diabetesdauer eine signifikante Reduktion der DLCO bei vergleichbarer KCO in der Gruppe mit konventioneller Insulintherapie bei 10 Diabetikern gegenüber 8 Diabetikern, die mit Insulinpumpe versorgt wurden, nachzuweisen. Als Kritikpunkt anzumerken ist das Fehlen einer Lungenfunktionsanalyse zu Beginn der über 6 Jahre prospektiven Studie.

*SANDLER et al*¹¹⁷ publizierten 1987 eine Untersuchung bei einem in Anzahl, Alter, Diabetesdauer, Stoffwechseleinstellung und prozentuaalem Anteil an Diabetikern mit Folgeerkrankungen vergleichbaren Kollektiv Typ-I-Diabetiker. In guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Studie wurde in der Kontrollgruppe ein mittlerer Krogh-Faktor (KCO) von $5,31 \pm 0,10$ [ml/min/mmHg/l] angegeben. Signifikant niedriger lag jedoch der Mittelwert im diabetischen Kollektiv mit $4,62 \pm 0,12$ [ml/min/mmHg/l]. Nicht angegeben waren durch den Autor die Werte für die DLCO; von einer Verminderung bei den Diabetikern kann bei signifikant niedriger KCO und vergleichbarer Standardlungenfunktion jedoch ausgegangen werden. Eine bodyplethysmografische Untersuchung wurde nicht durchgeführt. Eine Abnahme der KCO mit zunehmender Diabetesdauer und Lebensalter wurde nachgewiesen, wobei nicht zweifelsfrei geklärt wurde, ob die Abhängigkeit zur Erkrankungsdauer nicht altersbedingt war. Keine Zusammenhänge waren zwischen der Stoffwechseleinstellung oder dem Vorliegen diabetischer Folgeerkrankungen nachzuweisen. Die Reduktion des Transferkoeffizienten wurde als Folge des bei Diabetikern im Vergleich zu Kontrollpersonen erniedrigten Kapillarovolumens pro Alveolarvolumen bei vergleichbaren Werten für den Membranfaktor und die relative Verschlusskapazität, letzteres bestimmt mit der Einatemzug-Stickstoff-Auswaschmethode (Single-breath-nitrogen-washout), interpretiert. Aufgrund der aufgezeigten signifikant negativen Korrelation zwischen der Konstanten der Druck-Volumen-Kurve einerseits und der KCO und der Kapillardichte andererseits wurde spekuliert, dass die signifikant verminderte elastische Rückstellkraft (erhöhte Compliance) bei Diabetikern Folge des reduzierten pulmonalen Gefäßbettes sei.

*KNUDSON et al*⁷⁴ fanden bei Nichtrauchern und gesunden Rauchern eine vergleichbare Korrelation, interpretierten jedoch die altersabhängige Abnahme der KCO als Folge der ansteigenden Compliance bei zunehmender Alveolargröße.

In guter Übereinstimmung mit den 1987 publizierten Ergebnissen der DLCO und der Compliance hatten *SANDLER et al*¹¹⁸ bereits 1986 Daten veröffentlicht, bestimmt bei 22 Diabetikern mit einem Durchschnittsalter von 19,1 Jahren und einer mittleren Diabetesdauer von 4,5 Jahren. Auffallend war jedoch, dass in der Untersuchung von 1986 bei Diabetikern eine signifikant erhöhte Verschlusskapazität bei vergleichbar niedriger Kurvensteigung des Stickstoffplateaus nachzuweisen war. Die Verteilungsstörung der Ventilation war durch den gleichzeitig nachgewiesenen Elastizitätsverlust der Lunge gut zu erklären. Nicht nachzuweisen war in dieser Studie die Korrelation zwischen Anstieg der Compliance und Verminderung der KCO. Die um 5,4% höher als 1987 bestimmte KCO in der Kontrollgruppe war durchaus mit dem jüngeren Lebensalter zu erklären. Der Abfall der Kapillardichte um 17,3% bei einer Zunahme des Lebensalters von 19 auf 30 Jahre wirft jedoch auch methodische Fragen auf.

Fasst man die Studien von *SANDLER et al*^{117,118} zusammen, so muss eine kombinierte Störung sowohl im Bereich des Gefäßbettes wie auch in der Lungentextur vermutet werden. In der Frühphase des Diabetes mellitus scheint der Elastizitätsverlust die führende Komponente zu sein, während im weiteren Verlauf die Veränderungen der Kapillaren dominieren. Von einem strengen zeitlichen Bezug kann sicherlich nicht ausgegangen werden, individuelle Faktoren, wie Lebensgewohnheiten und Stoffwechseleinstellung, wirken ebenfalls modifizierend. Die relativ wenig sensitiven Untersuchungsmethoden sowie unterschiedliche Pathomechanismen erklären im Kontext mit den meist kleinen und zum Teil inhomogenen Diabeteskollektiven das uneinheitliche Bild der diabetischen Pneumopathie.

4.2 Histomorphologische Untersuchungen

4.2.1 Methode

Als histologisches Korrelat zu den durchgeführten Lungenfunktionsuntersuchungen wurden Lungen "erwachsener" Ratten mit abgeschlossener Lungenreifung untersucht (dies ist etwa nach Ende der 10. Woche zu erwarten, *SAHEBJAMI et al*¹¹¹), bei denen ein Diabetes induziert wurde und nachweislich über 6 Monate bestand.

Da der Strukturerehalt der Lunge stark von dem Vorgehen bei der Präparation bestimmt wird, wurde auf die Aufarbeitung des Gewebes großen Wert gelegt. Da unter physiologischen Bedingungen die Lunge nicht vollständig gebläht ist, wurde nach Präparation die Lunge dreimal mit Luft bei einem Druck von 24 cm Wassersäule gebläht, ähnliches Vorgehen zeigten die meisten anderen Autoren; *BACHOFEN et al*⁷ blähten die Lungen dreimal bei 30 cm Wassersäule, *SAHEBJAMI et al*¹¹¹ zweimal bei 30 cm Wassersäule (siehe **Abb. 2.4** Seite 19).

Zur besseren Differenzierung, besonders der Gefäße, wurde die Lunge vor Fixation mit einer isoosmolar eingestellten Pufferlösung gespült und von Blutbestandteilen befreit. Die Lösung wurde an jedem Versuchstag frisch angesetzt und vor Gebrauch mit einem Bakterienfilter von Mikroverunreinigungen befreit. In einer Untersuchung zur Frage der Beziehung von roten Blutkörperchen zu Kapillarfüllung konnten *WARREL et al*¹⁴⁴ keine Korrelation aufzeigen, so dass auch wir die Kapillaren direkt untersuchten.

Aufgrund der guten Fixationseigenschaften, besonders für Elastika-Fasern, wurde Glutaraldehyd in einer hyperosmolaren Pufferlösung verwendet. *BACHOFEN et al*⁷ zeigten bei 2,5%igem Glutaraldehyd bei 510 mosmol kein Zellödem ("Verbrauch" des Glutars durch Fixation) sowie einen guten Strukturerehalt der Oberflächen bei sehr verformbarem Bindegewebe, wohingegen sie bei 350 mosmol (isoosmolar) ein zu starkes Zellödem fanden. *MAZZONE et al*⁸⁶ berichteten über eine gute Fixierung durch 2,5%iges Glutaraldehyd, besonders der für die Rückstellkräfte der Lunge verantwortlichen Elastikafasern, im Vergleich zu morphologischen Untersuchungen bei gefrorenen Hundelungen.

Aus Voruntersuchungen erwies sich ein Druckverhältnis von Lungenblähung zu Perfusion von 1:3 bis 1:4 als günstig sowohl für eine ausreichende Blähung der Alveolen als auch für die genügende Spülung und anschließende Fixierung des Lungengewebes durch das Gefäßsystem. Bei den Untersuchungen wurde die Lunge mit Luft bei einem Druck von 8 cm Wassersäule gebläht und mit einem Druck von 24 cm Wassersäule über das Gefäßsystem fixiert, so dass sich ein Verhältnis von 1:3 ergab. *ASSIMACOPOULOS et al*⁴ untersuchten Rattenlungen mit unterschiedlichen Blähungs- und Perfusionsdrücken. Sie beschreiben eine plastische Verformbarkeit des Interstitiums mit bester Alveolar- und Kapillarentfaltung bei einem Verhältnis von 1:2,6 bis 1:3,9. *WEIBEL et al*¹⁵¹ beschreiben ein ideales Verhältnis von Blähung zu Perfusion bei 1:3,6.

Der Blähungsdruck der Lungen wurde in Übereinstimmung mit der Literatur mit 8 cm Wassersäule gewählt. Dabei war ein bei Atemruhelage (etwa ITGV + Atemvolumen) bestehendes Lungenvolumen zu erwarten. Aufgrund von Compliance-Untersuchungen von *HAFER et al*⁵⁴ mit einem in diesem Bereich bestehenden steilsten Anstieg der Druck-Volumen-Kurve erschien die Reproduzierbarkeit hier als besonders günstig. Ebenso gaben *GIL et al*⁴⁷ aufgrund von Druck-Volumen-Kurven am besten vergleichbare Werte bei einem Blähungsdruck von 9,3 cm Wassersäule an. *WILSON et al*^{155,157} gaben bei 2 Untersuchungen einen günstigen Blähungsdruck von 8,0, bzw. 8,1 cm Wassersäule an. Etwas höhere Drucke ermittelten *HAIES et al*⁵⁵ und *WEIBEL et al*¹⁵¹ mit jeweils 9,3 cm Wassersäule. *ASSI-MACOPOULOS et al*⁴ zeigten die höchsten Blähungsdrucke mit 10, bzw. 15 cm Wassersäule.

4.2.2 Ergebnisse

Bei den vier gesunden Vergleichstieren waren ein proportionales Lungenwachstum und eine adäquate Zunahme der Perfusion mit Vergrößerung der Gasaustauschfläche nachzuweisen bei histomorphologisch homogenem Parenchym. Im Gegensatz dazu war dies bei diabetischen Tieren nicht nachzuweisen. Das spezifische Lungenvolumen lag signifikant über dem der Vergleichstiere, die Physiologischerweise zu erwartende Korrelation zwischen Lungenvolumen und spezifischem Lungenvolumen (auf das Körpergewicht bezogene Lungenvolumen) war jedoch nicht gegeben. Diese sich dadurch andeutende Inhomogenität und Disproportionalität spiegelte sich auch in der inadäquaten Zunahme der Perfusion mit Zunahme der Alveolaroberfläche wider. Sie wurde auch histologisch durch die Texturinhomogenität und zum Teil bestehende Rarifizierung elastischer Fasern und kollabierter Alveolen evident.

Diese Inhomogenität der diabetischen Lungen mit der daraus resultierenden großen Streuung sowie die kleine Anzahl der auswertbaren Tiere waren Grund dafür, dass trotz eindeutiger Tendenz das Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ nicht, wie zu erwarten gewesen wäre, immer erreicht wurde. Ein direkter Literaturvergleich war schwierig, da nur die Arbeitsgruppe von *KIDA et al*⁷⁰ vollständige Daten zu Lungenvolumen, Kapillarovolumen und Alveolaroberfläche präsentierte, andere Autoren untersuchten nur einzelne Parameter (siehe auch **Tab. 8.2** Seite 79 und **Tab. 8.3** Seite 80).

Unter dem Problem der kleinen Fallzahlen und der großen Streubreite litten nahezu sämtliche bisherigen Publikationen zu dieser Fragestellung. Dies, obwohl im Gegensatz zu unserer Untersuchung die Diabetesdauer zumeist auf maximal zwei Monate beschränkt war. Übereinstimmend berichteten die Autoren über die hohe Rate bronchopulmonaler Infekte bei diabetischen Tieren (*SAHEBJAMI et al*¹¹²). Nicht zu vernachlässigen war auch der Verlust durch präparationsbedingte Leckagen, vor allem bedingt durch kleinste pleurale Adhäsionen.

Insgesamt erschien bei den aufgrund des Wachstums noch an Anzahl nicht vollständig vorhandenen Alveolen sowie bei der relativ kurzen Diabetesdauer ein histologische Auswertung und der Vergleich mit unseren Ergebnissen nur eingeschränkt möglich.

*KIDA et al*⁷⁰ dagegen untersuchten Ratten, bei denen im Alter von 8 Wochen ein Diabetes mit Streptozotocin ausgelöst wurde und welcher nur über 4 Wochen bestand. Neben 6 von 27 Tieren (= 22%), welche einen Blutzuckeranstieg < 250 mg/dl hatten und deshalb nicht weiterverwendet wurden (mangelnde Diabetesinduktion?), ist als weiterer Kritikpunkt die sowohl frühe Diabetesinduktion "wachsender" Ratten sowie auch die kurze Diabetesdauer zu nennen. *OFULUE et al*⁹⁴ induzierten bei 3 Wochen alten Ratten einen Diabetes, welcher über 4 Wochen bestand. Bei 3, bzw. 8 Wochen alten Ratten wurden bei *SAHEBJAMI et al*¹¹¹ mit einer Diabetesdauer von 8 Wochen untersucht.

Die Lungenvolumina beider untersuchter Kollektive waren vergleichbar (diabetische Tiere 8,71, Vergleichstiere 9,57 ml) und entsprachen den Erwartungswerten (*GARDNER et al*⁴⁵). In Bezug zum Körpergewicht (KG) jedoch war bei den leichteren diabetischen Tieren die Lunge signifikant größer (spezifisches Lungenvolumen 40,6, bzw. 34,6 ml/kgKG).

Wie zu erwarten, korrelierte im Vergleichskollektiv das Lungenvolumen nur mit dem spezifischen Lungenvolumen (siehe **Tab. 3.30** Seite 48), was im diabetischen Kollektiv nicht der Fall war; hier zeigte sich eine Abhängigkeit des Lungenvolumens nur vom Körpergewicht (siehe **Tab. 3.28** Seite 46). *KIDA et al*⁷⁰ zeigten bei vergleichbarem Körpergewicht nach 4 Wochen Diabetesdauer sowohl vergleichbare Lungenvolumina (11,3, bzw. 12,7 ml), als auch

vergleichbare spezifische Lungenvolumina (42,1, bzw. 45,1 ml/kgKG). *SAHEBJAMI et al*¹¹¹ demonstrierten nach achtwöchiger Diabetesdauer bei anfänglich gleichem Körpergewicht einen deutlichen Gewichtsunterschied und ein niedrigeres Lungenvolumen bei den diabetischen Tieren (12,5, bzw. 14,6 ml), das spezifische Lungenvolumen war jedoch deutlich höher (41,3, bzw. 32,7 ml/kgKG).

*OFULUE et al*⁹⁴ fanden bei diabetischen Tieren im Gegensatz zu den Vergleichstieren eine geringere Alveolaroberfläche (3510, bzw. 4250 cm²). Übereinstimmend fanden wir ein ähnliches, annähernd signifikant ($p=0,057$) unterschiedliches Oberflächenverhältnis (4381, bzw. 5638 cm²). *KIDA et al*⁷⁰ jedoch fanden bei kürzerer Diabetesdauer vergleichbare Alveolaroberflächen (3363, bzw. 3287 cm²). Bei geringerer Anzahl der Alveolen, wie bei *KIDA et al*⁷⁰ und *OFULUE et al*⁹⁴ beschrieben, wurde deshalb unter Berücksichtigung höherer spezifischer Lungenvolumina von einer Überblähung der Lungen ausgegangen.

Bei vergleichbaren Angaben zu Anzahl der Alveolen und Alveolaroberfläche fanden sich zur Alveolargröße unterschiedliche Angaben. *KIDA et al*⁶⁸ zeigten eine Reduktion der Alveolargröße im Gegensatz zu *OFULUE et al*⁹⁴, welche einen vergrößerten Alveolardurchmesser angaben.

Eigene Untersuchungen zeigten bei vergleichbarer Struktur der Ductus alveolaris und gleicher Alveolargröße deutlich mehr kollabierte Alveolen diabetischer Tiere, welche über die gesamte Lunge ungleichmäßig verteilt waren.

Das Kapillarovolumen war bei den diabetischen Tieren im Vergleich zu den Vergleichstieren vermindert (0,47, bzw. 0,69 ml). Viele Autoren geben Kapillarovolumina nicht direkt an, sondern nur das Verhältnis von Alveolaroberfläche zu Kapillarovolumen. Aus dem durchweg erhöhten Oberflächen-Volumen-Verhältnis muss man bei Reduktion der Alveolaroberfläche auf ein noch kleineres Kapillarovolumen schließen.

Diese diskrepante Entwicklung wird zusätzlich durch das Oberflächen-Volumen-Verhältnis von Alveolaroberfläche zu Kapillarovolumen aufgezeigt. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen wurde in der Literatur ein vergrößertes Oberflächen-Volumen-Verhältnis (*OFULUE et al*⁹⁴ und *KIDA et al*⁶⁸) angegeben. Die gefundenen Inhomogenitäten wurden auch durch die histologischen Ergebnisse gestützt. Die histologische Qualität war bei gleicher Aufarbeitung bei den diabetischen Tieren schlechter, die Textur- oder Gewebsdichte zeigte eine deutlich größere Streubreite. Im Gruppenvergleich des eigenen Kollektivs zeigte das Lungenvolumen eine Gewichtsabhängigkeit; eine Korrelation der Alveolaroberfläche mit dem Kapillarovolumen ergab sich nicht. Jedoch ergab sich zwischen Alveolaroberfläche und spezi-fischer - auf das Gewicht bezogene - Alveolaroberfläche, ebenso wie bei der Beziehung von Kapillarovolumen zu spezifischem Kapillarovolumen, eine hohe Korrelation.

Ein weiterer Punkt der möglichen Ursache einer Überblähung wird bei *PLOPPER et al*¹⁰¹ durch eine Alteration des für die Bildung von Surfactant notwendigen endoplasmatischen Retikulums in den Typ II Pneumozyten angegeben. *SUGAHARA et al*¹³⁰ beschreiben eine direkte Verminderung von Phospholipid, dem Hauptbestandteil des Surfactant.

Das Stützgewebe oder Interstitium der Lunge besteht zum größten Teil aus Proteinen. Wie auch bei anderen Organen muss von einem lebenslangen Umbauprozess ausgegangen werden. *SAHABJAMI et al*¹¹¹ beschreiben ein vermindertes Gesamtprotein der Lunge.

Der Aufbau von Elastin und Kollagen wird nicht alteriert. *OFULUE et al*⁹⁵ zeigen bei Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Prolin und Thymin einen vergleichbaren Aufbau von Kollagen und Elastin bei vermindertem Aufbau von Gesamtprotein. Jedoch beschreiben sie eine schnellere Degeneration von Kollagen und Elastin.

Das Gesamtkollagen wird dennoch bei *DJAWANI et al*³⁶, *KIDA et al*⁷⁰, *OFULUE et al*⁹⁴ und *SAHABJAMI et al*¹¹² vermehrt gefunden, bei weiterer Untersuchung zeigt sich jedoch beim Typ I Kollagen (*DJAWANI et al*³⁶) und beim sogenannten "löslichen" Kollagen (*KOHN et al*⁷⁵) sowie beim Hydroxyprolin (*SAHEBJAMI et al*¹¹¹), als Kollagenvorstufe, eine Verminderung. Elastin wird ebenfalls vermehrt beschrieben bei *OFULUE et al*⁹⁴ und *SAHABJAMI et al*¹¹².

Im eigenen Kollektiv war die Wanddicke der Alveolarwand überwiegend dünn, die Struktur der Alveolarsepten unregelmäßiger, und bei den Elastikafasern waren häufiger Abbrüche zu erkennen. Man muss daher bei vergleichbarem Aufbau an Kollagen und Elastin von einer zumindest teilweise bestehenden rascheren Degeneration - bei Diabetikern ist anzunehmen, dass dies durch ausgeprägtere Glykosylierung bedingt ist - mit dem Ergebnis eines "schlechteren" Elastins und Kollagens ausgehen.

Auch die Basalmembran von Alveolen und Kapillaren zeigte diabetische Veränderungen. *KIDA et al*⁷⁰ (bei Ratten) und *VRACKO et al*¹⁴¹ (beim Menschen) beschrieben eine Verdickung der Basalmembranen, wobei man in Korrelation zur Niere bei dieser eine 5-10 mal stärkere Verdickung fand.

Alle diabetischen Tiere zeigten in unserer Untersuchung eine mehr oder minder ausgeprägte Katarakt, dies wird auch bei *KENNEDY et al*⁶⁶ beschrieben, als weitere selten beschriebene Kollagenalteration im Sinne einer Folgeerkrankung.

4.2.3 Schlussfolgerung

Fasst man unsere eigenen Ergebnisse zusammen (verminderte Alveolaroberfläche, deutlich vermindertes Kapillarovolumen), so resultiert daraus ein erhöhtes Oberflächen-Volumen-Verhältnis. Zur Pathogenese können wir keine Angaben machen, da dies nicht der Fragestellung entsprach. Reduktion der Alveolaroberfläche ist bei minderwertigem "Repair" zu diskutieren (SAHEBJAMI *et al*¹¹⁴). Hier wäre einerseits die Malnutrition erwähnenswert sowie die Glycosylierung von Protease-Inhibitoren oder auch eine gestörte Granulozytenfunktion und dadurch bedingte häufiger und prolongierend verlaufende Infekte, welche dann möglicherweise zu Verlust alveolärer Oberfläche führen. Wir finden andererseits jedoch eine Reduktion des Kapillarovolumens, welches nicht allein durch den Verlust alveolärer Oberfläche erklärt werden kann, wie das ansteigende Oberflächen-Volumenverhältnis zeigt. Die disproportionalen Abnahme des Kapillarovolumens kann somit beim Diabetes mellitus als Folge einer Mikroangiopathie mit dem Untergang kleinster Kapillaren interpretiert werden.

Diese im Tiermodell gefundenen Veränderungen zeigen Parallelen zu unseren Ergebnissen bei den durchgeführten Lungenfunktionsanalysen diabetischer Patienten. Die relative Überblähung spiegelt sich in dem erhöhten spezifischen Lungenvolumen der Tiere wider. Ein postulierter emphysematöser Umbau wird durch die histomorphologisch nachgewiesenen Alveolengrößenschwankungen und die Elastikafaserabbrüche unterstützt. Diese Veränderungen erklären auch die Ventilationsinhomogenität und die Verteilungsstörung, welche sich in der signifikant reduzierten DLCO der diabetischen Probanden widerspiegelt.

Die inadäquat ausgeprägte Reduktion des Kapillarovolumens bei diabetischen Tieren würde lungenfunktionsanalytisch auch eine signifikante Verminderung von DLCO/VA erwarten lassen; dass dies selbst bei Diabetikern mit Folgeerkrankungen nicht nachzuweisen war, ist am ehesten durch die unterschiedliche Ausprägung der Folgeerkrankungen und die damit verbundene große Streubreite erklärbar. Die negative Korrelation der unterschiedlichen Folgeerkrankungen zu der DLCO/VA deutet inverse Zusammenhänge an. Bei Patienten mit Nephropathie und hochsignifikanter Einschränkung der DLCO kann der eingeschränkte Transferfaktor bei eingeschränktem Alveolarvolumen sicher nicht auf eine Ventilationsinhomogenität allein zurückgeführt werden. Dies lässt zumindest im Kollektiv der Diabetiker mit Nephropathie ausschließlich eine Diffusionsstörung vermuten, welche durch einen Verlust von Kapillaren sehr wohl zu erklären wäre. Dass es sich bei den gefundenen lungenfunktionsanalytischen Veränderungen tatsächlich um Folgen des Diabetes mellitus handelt, wird evident durch die eindeutig deutlichere Ausprägung der Veränderungen bei Patienten mit Diabetes und Folgeerkrankungen.

Dass die gefundenen Veränderungen der Lungenfunktion bei Diabetikern im Alltag keine Einschränkung bewirken, liegt sicherlich in der großen Adaptationsfähigkeit der Lunge. In "Grenzsituationen" ist die Vorschädigung jedoch von klinischer Relevanz, wie dies prolongierte und schwerere Verläufe von pulmonalen Erkrankungen oder SIRS zeigen.

5 Zusammenfassung

Lungenfunktionsanalysen sowie Untersuchungen zum Gasaustausch wurden an 52 Patienten mit Diabetes mellitus Typ I durchgeführt. Zum Vergleich diente eine kompatible Kontrollgruppe von gesunden Probanden. Die Untersuchungsergebnisse waren reproduzierbar und entsprachen im gesunden Vergleichskollektiv den Erwartungswerten nach EGKS.

Die Funktionsanalysen, durchgeführt mit Spirometrie, Flußvolumenkurve und Bodyplethysmografie, erbrachten eine signifikant reduzierte Vitalkapazität bei gleichzeitig erhöhtem relativen Residualvolumen, wohl Folge der nachzuweisenden Ventilationsinhomogenität, im Kollektiv der Diabetiker. Die Untersuchungen zur Diffusionskapazität, durchgeführt mittels single-breath-Technik, ergaben eine signifikante Reduktion des CO-Transfers bei Patienten mit Diabetes gegenüber der Vergleichsgruppe.

Ursächlich war diese Reduktion des CO-Transfers sicherlich zum Teil auf die Ventilationsinhomogenität zurückzuführen, unterschiedliche Zeitkonstanten für die respiratorischen Einheiten mussten angenommen werden. Als Maß für diese Ventilationsinhomogenität eignete sich besonders die Differenz der Residualvolumina, bestimmt einerseits mittels Bodyplethysmografie, andererseits mittels Fremdgasverdünnungsmethode.

Die gefundenen und oben beschriebenen Veränderungen waren nicht korreliert mit der Erkrankungsdauer oder der Stoffwechseleinstellung, weder mit dem aktuellen HbA1 noch mit dem Mittelwert der letzten 5 Jahre. Es fand sich jedoch ein eindeutiger Zusammenhang zu typischen diabetesassoziierten Folgeerkrankungen, so dass diabetesspezifische Veränderungen an der Lunge angenommen werden müssen.

Ergänzend wurden morphometrische Untersuchungen an Lungen diabetischer und gesunder Ratten durchgeführt. Die Diabetesinduktion erfolgte erst nach Erreichen der Lungenreife mit Streptozotocin (55mg/kgKG). Sechs Monate nach Diabetesinduktion erfolgte die Untersuchung. Bei Tieren mit Diabetes mellitus bestand ausnahmslos eine Katarakt.

Lichtmikroskopisch fanden sich in den Lungen der diabetischen Tiere auffallende Alveolargrößenschwankungen, Texturinhomogenitäten und Elastikafaserabbrüche. Morphometrisch ergab sich trotz eines erhöhten körperrgewichtsspezifischen Lungenvolumens eine Reduktion der alveolaren Gasaustauschfläche, aber auch der Kapillardichte. Aus dem Verhältnis von Alveolar- zu Kapillarovolumen ließ sich eine relativ verminderte Perfusion ableiten.

Die im Tiermodell gesehenen lichtmikroskopischen Veränderungen wie auch die morphometrisch nachgewiesene Reduktion der Alveolaroberfläche können die gefundenen Veränderungen in den Analysen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I gut erklären. Darüber hinaus zeigen die Untersuchungen an Rattenlungen eine zusätzliche vaskuläre Komponente, welche bei Patienten mit Diabetes zwar zu vermuten, aber nicht eindeutig zu sichern war.

Die hier vorgelegten Untersuchungen sind ein deutlicher Hinweis für die Existenz diabetespezifischer Veränderungen an der Lunge. Die Kompensationsbreite des Organs kann unter Alltagsbedingungen wohl relevante Krankheitsfolgen verhindern. In Grenzsituationen wie bronchopulmonalen Infekten oder systemischen inflammatorischen Prozessen ist die latent existente diabetische Pneumopathie sicherlich ein schlechter Prognosefaktor, wie der klinische Alltag beweist. Ein Screening auf solche pulmonalen Veränderungen ist daher zu fordern.

5 Summary

Pulmonary and gas exchange function analysis was carried out on 52 patients with insulin-dependent diabetes mellitus. A comparable control group of healthy persons was used for the purposes of comparison. The results for the healthy group were reproducible and corresponded to the values to be expected in accordance with EGKS.

The function analysis, carried out with spirometry, flow volume curve and body plethysmography, revealed a significantly reduced lung volume while during the same examination the relative residual volume was increased, probably as a consequence of an inhomogeneity in the ventilation during the lung function analysis within the group of the diabetics. The examinations of the diffusing capacity of the lung which were carried out using the single-breath method resulted in a significant reduction of the carbon monoxide transfer for patients with diabetes as opposed to the healthy group.

This reduction in the CO transfer is probably partly due to the ventilation inhomogeneity which may result from time variations in the distribution of the air in individual lung structures. The difference in the residual volumes measured on the one hand by means of bodysplethysmography and on the other hand by means of the gas dilution method was the best way of demonstrating the ventilation inhomogeneity.

The changes described above have no correlation to the length of the disease or to the blood sugar level, either the current HbA1 measured or the mean value of the past five years. However, a clear connection was established to typical illnesses caused by diabetes thus suggesting the existence of diabetes-specific changes in the lung.

In addition, morphometric examinations were carried out on the lungs of diabetic and healthy rats. The diabetes was caused by administering streptozotocin (55mg/kg body weight) once the lungs were fully developed. The animals were examined six months later. All the animals with diabetes mellitus had developed a cataract.

The microscopic examinations revealed fluctuations in the size of the alveoli, structural inhomogeneities of the lung tissue and shorter elastic fibres in the connective tissue of the diabetic animals. Despite an increased lung volume in relation to body weight the morphometric examinations revealed a reduction in the alveolar gas exchange surface and in the number of capillaries. The change in the ratio of alveolar to capillary volume results in a reduced perfusion.

The changes revealed by the microscopic examinations of the animals and the reduction in alveolar surface revealed by the morphometric examinations offer a good explanation of the changes in the lung function of patients with diabetes. In addition, the examinations revealed a change in the capillaries in the lungs of the rats giving rise to the assumption that patients with diabetes show the same changes. However, this cannot be proved.

The present examinations are a clear indication of the existence of diabetes-specific changes in the lungs. The compensation capability of the lung can usually prevent relevant reduction in lung function. Serious lung infections or systemic inflammatory processes result in a bad prognosis for patients with diabetes as a result of the latent diabetic pneumopathy as seen in practice. A lung function screening for this kind of pulmonary changes is recommended.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Andersoen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Keiner S, Deckert T. *Diabetic nephropathie in Type I (Insulin-dependent) Diabetes: An epidemiological study*. Diabetologica 25 (1983) 496-501
- 2 Andreasen TT, Seyer-Hansen K, Oxlund J. *Biochemical changes in connective tissue induced by experimental diabetes*. Acta Endocrinol 98 (1981) 432-426
- 3 Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi J. *Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus*. Diabetes research and clinical practice 1985 95-101
- 4 Assimacopoulos A, Guggenheim R, Kapanci Y. *Changes in alveolar capillary configuration at different levels of lung inflation in the rat*. Lab Invest 34 (1976) 10-22
- 5 Assimacopoulos A, Kapanci Y. *Lung fixation by perfusion - a simple method to control the pressure in the perfusion circuit*. J Microsc (Oxf) 1001(974) 227-229
- 6 Ayers LN, Ginsberg ML, Fein J, Wasserman K. *Diffusing capacity, specific diffusing capacity and interpretation of diffusing defects*. West J Med 123 (1975) 255-264
- 7 Bachofen H, Amman A, Wangenstein D, Weibel ER. *Perfusion fixation of lungs for structure function analysis: credits and limitations*. J Appl Physiol 53 (1982) 528-533
- 8 Bachofen H, Schurch S, Urbanelli M, Weibel ER. *Relations among alveolar surface tension, surface area, volume and recoil pressure*. J Appl Physiol 62 (1987) 1878-1887
- 9 Bachofen H, Wangenstein D, Weibel ER. *Surfaces and volumes of alveolar tissue under zone II and zone III conditions*. J Appl Physiol 53 (1982) 879-885
- 10 Barta L. *Flexion contractures in a diabetic child*. Eur J Ped 135 (1980) 101-102
- 11 Bell D, Collier A, Matthews DM, Cooksey EJ, McHardy GJ, Clarke BF. *Are reduced lung volumes in IDDM due to defect in connective tissue?* Diabetes 37 (1988) 829-831
- 12 Benedetti A, Noacco C. *Juvenile diabetic cheiropathie*. Acta Diabetol Lat 13 (1976) 54-67
- 13 Berend N. *The correlation of lung structure with function*. Lung 160 (1982) 115-130
- 14 Berend N, Woolcock AJ, Marlin GE. *Correlation between the function and the structure of the lung in smokers*. Am Rev Respir Dis 119 (1979) 695-705
- 15 Bradley KH, McConnel SD, Crystal RG. *Lung collagen composition and synthesis: Characterisation and changes with age*. J Biol Chem 294 (1974) 2674-2683
- 16 Brice JEH, Johnston DI, Noranha JL. *Limited finger joint mobility in diabetes*. Arch Dis Child 57 (1982) 879-881
- 17 Britton J. *Is the carbon monoxide transfer factor diminished in the presence of diabetic retinopathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus?* Eur Respir J 1 (1988) 403-406
- 18 Brownly M, Cerami A. *The biochemistry of the complications of diabetes mellitus*. Ann Rev Biochem 50 (1981) 385-432
- 19 Buckingham B, Perejda J, Sandborg C, Kershner AK, Uitto J. *Skin, joint and pulmonary changes in Type I Diabetes mellitus*. Am J Dis Child 140 (1986) 420-423

- 20 Butler C, Kleinermann J. *Capillary density: Alveolar diameter, a morphometric approach to ventilation and perfusion.* Am Rev Respir Dis 102 (1970), 886-894
- 21 Cassidy SS, Ramanathan M, Rose GL, Johnson RL. *Hysteresis in the relation between diffusing capacity of the lung and lung volume.* J Appl Physiol 49 (1980) 566-570
- 22 Chang K, Uitto J, Rowlod EA, Grant GA, Kilo C, Williamson JR. *Increased collagen crosslink-ages in experimental diabetes.* Diabetes 29 (1980) 778-781
- 23 Chinet A, Michel JL, Haab P. *Inhomogeneity Effects on O₂ and CO pulmonary diffusing capacity estimates by stady-state methods. Theory.* Respir Physiol 13 (1972) 1-22
- 24 Clements RS Jr, Bell DSH. *Complications of diabetes: prevalence, detection, current, treatment, and prognosis.* Am J Med 79 (1985) 2-7
- 25 Close C, Jones S, Jarret J, Viberti GC (Microalbuminuria collaborative study group). *Microalbuminuria in Type I diabetic patients.* Diabetes care 15 (1992) 495-501
- 26 Cohen MP, Urdanivia E, Surma M, Wu VY. *Increased glycosylation of glomerular basement membrane collagen in diabetes.* Biochem Biophys Res Commun 95 (1980) 765-769
- 27 Cooper BG, Taylor R, Alberti KG, Gibson GJ. *Lung function in patients with diabetes mellitus.* Respir Med 84 (1990) 235-239
- 28 Cotes JE, Dabbs JM, Hall AM, Axford AT, Lawrence KM. *Lung volumes, ventilatory capacity, and transfer factor in healthy British boy and girl twins.* Thorax 28 (1973) 709-715
- 29 Crapo JD, Crapo RO, Jensen RL, Mercer RR, Weibel ER. *Evaluation of lung diffusing capacity by physiological and morphometric technics.* J Appl Physiol 64 (1988) 2083-2091
- 30 Crapo RO. *Effects of the method of measuring breathhold time on DLCO and DL/VA in normal subjects.* Am Rev Respir Dis 121 (1980) 331
- 31 Crapo RO, Gardner RM. *Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. Statement of the american Thoracic.* Am Rev Respir Dis 136 (1987) 1299-1307
- 32 Crapo RO, Morris AH. *Standardized single breath normale values for carbon monoxide diffusing capacity.* Am Rev Respir Dis 123 (1981) 185-189
- 33 Cruz-Orive LM, Weibel ER. *Recent sterological methods for cell biology: a brief survey.* Am J Physiol 258 (1990) 148-156
- 34 Deckert T, Egebert J, Frimodt-Moller C, Sander E, Svejgaard A. *Basement membrane thickness, insulin antibodies and HLA-Antigens in long standing insulin dependet diabetics with and without severe retinopathy.* Diabetologica 17 (1979) 91-96
- 35 Discher T, Kretschmar S, Velcovsky HG, Federlin K. *Lungenfunktionscharakteristika bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I.* Pneumologie 44 (1990) 538-539
- 36 Djawani M, Yenice S, Kirkali G, Güner G, Sessiz HT. *Interstitial collagens isolated from lung of rabbits with alloxan-induced diabetes mellitus.* Biochem Soc Trans 21 (1993) 274

- 37 Elford J, Goldblatt P, Fuller JH. *Cancer, circulatory and respiratory disease mortality in diabetics*. Diabetologica 19 (1980) 559-560
- 38 Emery JL. *The postnatal development of the human lung and its implications for lung pathology*. Respiration 27 (1970) 41-50
- 39 Ferlinz R. *Diagnostik in der Pneumologie*. Thieme 1986, Stuttgart-New York
- 40 Fischer VW, Leskiw ML, Barner HB. *Myocardial structure and capillary basal laminar thickness in experimentally diabetic rats*. Exp Mol Pathol 35 (1981) 244-256
- 41 Frans A, Jonckheere A, Minette P, Buyschaert M, Lambert A, Rahier J. *Normal function of the pulmonary bed with thickened basal membrane in diabetes mellitus*. Am Rev Respir Dis 137 (1988) 272
- 42 Friedrich U, Schuster J, Zimmermann T. *Der Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid (TLCO) bei gesunden und bei chronisch lungenkranken Kindern, gemessen mit einer verbesserten Rückatemmethode*. Pneumologie 44 (1990) 1205-1207
- 43 Fukuchi Y, Roussos C, Macklem PT, Engel LA. *Convection, diffusion and cardiogenic mixing of inspired gas in the lung, an experimental approach*. Respir Physiol 26 (1976) 77-90
- 44 Gadek JE, Zimmermann RL, Fells GA, Crystal RG. *Antielastase of the human alveolar structures: assessment of the protease-theory of emphysema*. J Clin Invest 68 (1981) 889-898
- 45 Gardner DE, Crapo JD, Massaro EJ. *Toxicology of the Lung*. Raven Press 1988, New York
- 46 Gil J, Bachofen H, Weibel ER. *Alveolar volume-surface area in air and saline-filled lungs fixed by vascular perfusion*. J Appl Physiol 47 (1979) 990-1001
- 47 Gil J, Weibel ER. *Morphological study of the pressure volume hysteresis in rat lungs fixed by vascular perfusion*. Respir Physiol 15 (1972) 190-213
- 48 Goto Y, Sato S, Masuda M. *Causes of death in 3151 diabetic autopsy cases*. Tohoku J Exp Med 112 (1974) 339-353
- 49 Graham BL, Mink JT, Cotton DJ. *Improved accuracy and precision of single breath CO diffusing capacity measurements*. J Appl Physiol 51 (1981) 1306-1313
- 50 Grant ME, Prockop DJ. *The biosyntheses of collagen*. N Engl J Med 268 (1972) 291-300
- 51 Greene D, Brow MJ, Pfeifer M, Cleary PA, Gilbert PR, Nielsen VK, Rand R, Nathan DM. *Factors in development of diabetic neuropathy*. Diabetes 37 (1988) 476-481
- 52 Grgic A, Rosenblom AL, Weber FT, Giordano B, Malon JI, Shuster JJ. *Joint contracture-common manifestation of childhood diabetes mellitus*. The Journal of paediatrics 84 (1976) 584-588
- 53 Gulsvik A, Bakke P, Humerfelt S, Omenaas E, Tosteson T, Weiss ST, Speizer FE. *Single breath transfer factor for carbon monoxide in an asymptomatic population of never smokers*. Thorax 47 (1992) 167-173
- 54 Hafer J. *Diabetes mellitus und Elastizität der Lunge*. Inauguraldissertation am Fachbereich Humanmedizin JLU Gießen 1993

- 55 Haies DM, Gil J, Weibel ER. *Morphometric study of rat lung cells. I. Numerical and dimensional characteristics of parenchymal cell population.* Am Rev Respir Dis 123 (1981) 533-542
- 56 Hamlin CR, Kohn RR, Luschkin JH. *Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus.* Diabetes 24 (1975) 902-904
- 57 Hansen JE, Ampaya EP. *Lung morphometry: a fallacy in the use of the counting principle.* J Appl Physiol 37 (1974) 951-954
- 58 Harkema JR, Mauderly JL, Gregory RE, Pickrell JA. *A comparison of starvation and elastase models of emphysema in the rat.* Am Rev Respir Dis 129 (1984) 584-591
- 59 Heimer D, Bami J, Lieberman D, Bark H. *Respiratory muscle performance and pulmonary function in insulin-dependent diabetes (IDDM).* Am Rev Respir Dis 139 (1989), 603
- 60 Hendriksen PH, Oey PL, Wieneke GH, Bravenboer B, Banga JD. *Subclinical diabetic neuropathy: similarities between electrophysical of patients with Type 1 (insulin-dependent) and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.* Diabetologica 35 (1992) 690-695
- 61 Hilpert P. *Änderung der Diffusionskapazität der Lunge für CO durch die Hämoglobinkonzentration des Blutes.* Respiration 28 (1971) 518-525
- 62 Holmes C, Thurlbeck WM. *Normal lung growth and response after pneumectomy in rats at various ages.* Am Rev Respir Dis 120 (1979) 1125-1136
- 63 Huntley AC. *The cutaneous manifestations of diabetes mellitus.* J Am Acad Dermatol 7 (1982) 427-455
- 64 Kawakami M, Paul JL, Thurlbeck WM. *The effect of age on lung structure in male BALB/cNNia inbred mice.* Am J Anat 170 (1984) 1-21
- 65 Kendrick AH, Laszlo G. *Correction of the single breath carbon monoxide transfer factor in exercise for variations in alveolar oxygen pressure.* Thorax 49 (1994) 82-84
- 66 Kennedy L, Baynes JW. *Non enzymatic glycosylation and the chronic complications of diabetes, an overview.* Diabetologia 26 (1984) 93-98
- 67 Kent MJC, Light ND, Bailey AJ. *Evidence for glucose-mediated covalent cross-linking of collagen after glycosylation in vitro.* Biochem J 225 (1985) 745-752
- 68 Kida K, Fujino Y. *Lung structure and elastic recoil properties in hereditary diabetes mellitus in KK-mice, C57 black mice, and F1 hybrids.* J Lab Clin Med 122 (1993) 524-532
- 69 Kida K, Thurlbeck WM. *The Effects on beta-Aminopropionitrile on the growing rat lung.* Am J Pathol 101 (1980) 693-710
- 70 Kida K, Utsuyama M, Takizawa T, Thurlbeck WM. *Changes in lung morphologic features and elasticity caused by streptozotocin-induced diabetes mellitus in growing rats.* Am Rev Respir Dis 128 (1983) 125-131
- 71 Kida K, Yasui S, Utsujama M, Ofulue AF, Thurlbeck WM. *Lung change resulting from intraperitoneal injections of porcine pancreatic elastase in suckling rats.* Am Rev Respir Dis 130 (1984) 1111-1117

- 72 Kilburn KH, Dowell AR. *Connective tissue of the lung*. Arch Intern Med 127 (1971) 845-846
- 73 Knudson RJ, Kaltenborn WT, Burrows B. *Single breath carbon monoxide transfer factor in different forms of chronic airflow obstruction in a general population sample*. Thorax 45 (1990) 514-519
- 74 Knudson RJ, Kaltenborn WT, Knudson DE, Burrows B. *The single-breath carbon monoxide diffusing capacity*. Am Rev Respir Dis 135 (1987) 805-811
- 75 Kohn RR, Schnider SL. *Glycosylation of human collagen*. Diabetes 31 (1982) 47-51
- 76 Lange P, Groth S, Kastrup J, Mortensen J, Applejard M, Nyboe J, Jensen G, Schnohr P. *Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study*. Eur Respir J 2 (1989), 14-19
- 77 Laurent GJ. *Lung collagen: more than scaffolding*. Thorax 41 (1986) 418-428
- 78 Lebecque P, Mwepu A, Veriter C, Rodenstein D, Nemery B, Frans A. *Hysteresis of the alveolar capillary membrane in normal subjects*. J Appl Physiol 60 (1986) 1442-1445
- 79 Leech JA, Martz L, Liben A, Becklake MR. *Diffusing capacity for carbon monoxide. The effects of different derivations of breathold time and alveolar volume and of carbon monoxide back pressure on calculated results*. Am Rev Respir Dis 132 (1985) 1127-1129
- 80 Lipscomb DJ, Patel K, Hughes JMB. *Interpretation of increases in the transfer coefficient for carbon monoxide (TLCO/VA or R_{TCO})*. Thorax 33 (1978) 728-733
- 81 Macconi FJ, Colebatch HJ. *Lungvolume and distensibility in insulin-dependent diabetes mellitus*. Am Rev Respir Dis 143 (1991) 1253-1256
- 82 Madia AM, Rozovski SJ, Kogan HIM. *Changes in lung lysyl oxidase activity in streptozotocin-induced diabetes and in starvation*. Biochem Biophys Acta 585 (1979) 481-487
- 83 Mathieu O, Claassen H, Weibel ER. *Differential effect of glutaraldehyde and buffer osmolarity on cell dimensions: a study of lung tissue*. J Ultrastruct Res 63 (1978) 20-34
- 84 Matthys H. *Pneumologie*. Springer-Verlag, 1988, 2. Auflage, Berlin-Heidelberg-New-York-London-Paris-Tokyo
- 85 Mazzone RW. *Influence of vascular and transpulmonary pressures on the functional morphology of the pulmonary circulation*. Microvasc Res 20 (1980) 295-306
- 86 Mazzone RW, Kornblau S, Durand CM. *Shrinkage of lung after chemical fixation for analysis of pulmonary structure-function relations*. J Appl Physiol 48 (1980) 382-385
- 87 McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D. *Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer*. Thorax 47 (1992) 144-149
- 88 Miller A, Thornton JC, Warshaw R, Anderson H, Teirstein AS, Selikoff IJ. *Single-breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. Predicted values, lower limits of normal, and frequencies of abnormality by smoking history*. Am Rev Respir Dis 127 (1983) 270-277
- 89 Mohsenin, V Latifpour J. *Respiratory burst in alveolar macrophages of diabetic rats*. J Appl Physiol 68 (1990), 2384-2390

- 90 Monnier VM, Cerami A. *Nonenzymatic browning in vivo: possible process for aging of long-lived proteins*. Science 211 (1981) 491-493
- 91 Montserrat JM, Cochrane GM, Wolfe C, Picado C, Roja J, Vidal AA. *Ventilatory control in diabetes mellitus*. Eur J Respir Dis 67 (1985) 112-117
- 92 Mordes JP, Rossini AA. *Animal models of diabetes*. Am J Med 70 (1981) 353-360
- 93 O'Donnell CR, Friedman LS, Russomanno JM, Rose RM. *Diminished perception of inspiratory resistive loads in insulin-dependent diabetics*. N Engl J Med 319 (1989) 1369-1373
- 94 Ofulue AF, Kida K, Thurlbeck WM. *Experimental diabetes and the lung. I. Changes in growth, morphometry and biochemistry*. Am Rev Respir Dis 137 (1988) 162-166
- 95 Ofulue AF, Thurlbeck WM. *Experimental diabetes and the lung. II. In vivo connective tissue metabolism*. Am Rev Respir Dis 138 (1988) 284-289
- 96 Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS, Morton JW. *A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbone monoxide*. Measurement of diffusing capacity of the lung (1956) 1-17
- 97 Oldmixon EH, Suzuki S, Butler JP, Hoppin FG. *Perfusion dehydration fixes elastin and preserves lung air-space dimensions*. J Appl Physiol 58 (1985) 105-113
- 98 Oulhen P, Barthelemy L, Bellet-Berthas M, Darragon T. *Respiratory functions study on insulin-dependent diabetics*. Rev Fr Mal Respir 10 (1982) 213-224
- 99 Palmberg PF. *Diabetic retinopathie*. Diabetes 26 (1977) 703-709
- 100 Paoletti P, Viegi G, Pistelli G. *Reference equations for the single-breath diffusing capacity: a cross-sectional analysis and effect of body-size and age*. Am Rev Respir Dis 132 (1985) 806-813
- 101 Plopper CG, Morishige WK. *Alteration in granular (type II) pneumocyte ultrastructure by streptozotocin-induced diabetes in the rat*. Lab Invest 38 (1978) 143-148
- 102 Primhak RA, Whincup G, Tsanakas JN, Milner RD. *Reduced vital capacity in insulin-dependent diabetes*. Diabetes 36 (1987) 324-326
- 103 Quanjer PH. *Bulletin European de Physiopathologie Respiratoire*. Clinical Respiratory Physiology Vol 19 (1983)
- 104 Ramirez LC, Dal-Nogare A, Hsia C, Arauz C, Butt I, Strowig SM, Schnur-Breen L, Ras-kin P. *Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus*. Am J Med 91 (1991) 371-376
- 105 Roberts CM, MacRae KD, Winning AJ, Adams L, Seed WA. *Reference values and prediction equations for normal lung function in a non-smoking white urban population*. Thorax 46 (1991) 643-650
- 106 Romeis B. *Mikroskopische Technik*. Urban und Schwarzenberg 1989, 17. Auflage, München-Wien-Baltimore
- 107 Rosenblom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, Richardson K, McCallum BS, McCallum M. *Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease*. N Engl J Med 305 (1981),191-194

- 108 Rosenbloom AL. *Long-term complications of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus*. Paediatr Ann 12 (1983) 665-685
- 109 Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, Riley WJ, Maclaren NK. *Limited joint mobility diabetes mellitus of childhood: natural history and relationship to growth impairment*. J Paediatr 101 (1982) 874-878
- 110 Sahebajami H, Wirman JA. *Emphysema-like Changes in the Lung of Starved Rats*. Am Rev Respir Dis 1981 (124) 619-624
- 111 Sahebajami H, Denholm D. *Effects of streptozotocin-induced diabetes on lung mechanics and biochemistry in rats*. J Appl Physiol 64 (1988) 147-153
- 112 Sahebajami H, Denholm D. *Lung mechanics and connective tissue proteins in diabetic Bio-Breeding/Worcester Wistar rats*. J Appl Physiol 62 (1987) 1430-1435
- 113 Sahebajami H, Migeo J. *Changes in connective tissue composition of the lung in starvation and refeeding*. Am Rev Respir Dis 128 (1983) 644-647
- 114 Sahebajami H, Wirman JA. *Emphysema like changes in the lungs of starved rats*. Am Rev Respir Dis 124 (1981) 619-624
- 115 Sampson MJ, Drury PL. *Accurate estimation of glomerular filtration rate in diabetic nephropathy from age, body weight and serum creatinine*. Diabetes care 15 (1992) 609-612
- 116 Sandler M. *Is the lung a target organ in diabetes mellitus?*. Arch Intern Med 150 (1990) 1385-1388
- 117 Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. *Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus*. Am Rev Respir Dis 135 (1987) 223-229 (Erratum: 135, 1223)
- 118 Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. *Pulmonary function in young insulin-dependent diabetic subjects*. Chest 90 (1986) 670-675
- 119 Sandler M, Stewart RI, Gemperli BM, Hanekom C, Kühn SH. *Serum Alpha-1-Proteinase inhibitor activity and pulmonary function in young insulin-dependent diabetic subjects*. Respiration 52 (1987) 281-289
- 120 Scherle W. *A simple method for volumetry of organs in quantitative stereology*. Mikroskopie 123 (1970) 57-60
- 121 Schernthaner G. *Lung elasticity in juvenile onset diabetes mellitus*. Am Rev Respir Dis 116 (1977) 544-546
- 122 Schnapf BM, Banks RA, Silverstein JH, Rosenblom AL, Chesrown SE, Loughlin GM. *Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility*. Am Rev Respir Dis 130 (1984) 930-932
- 123 Schneir M, Bowersox J, Ramamurthy N, Yavelow J, Murray J, Edlin-Folz E, Golub L. *Response of rat connective tissues to streptozotocin diabetes. Tissue specific effects on collagen metabolism*. Biochem Biophys Acta 583 (1979) 95-102
- 124 Schnider SL, Kohn RR. *Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and non-enzymatic glycosylation of human skin collagen*. J Clin Invest 67 (1981) 1630-1635

- 125 Schnider SL, Kohn RR. *Glucosylation of human collagen in aging and diabetes mellitus*. J Clin Invest 66 (1980) 1179-1181
- 126 Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, Kohn R. *Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus*. Am Rev Respir Dis 113 (1976) 37-41
- 127 Sigel RC, Pinnel SR, Martin GR. *Crosslinking of collagen and elastin: properties of lysyl oxidase*. Biochemistry 9 (1970) 4486-4492
- 128 Stanley NN, Alper R, Cunningham EL, Cherniack NS, Kefalides AN. *Effects of the molecular change in collagen on lung structure and mechanical function*. J Clin Invest 55 (1975) 1195-1201
- 129 Strojce K, Ziora D, Scroczyński JW, Oklek K. *Pulmonary complications of type I (insulin-dependent) diabetic patients*. Diabetologica 35 (1992) 1173-1176
- 130 Sugahara K, Ezaki K, Kaneko T, Morioka T, Maeda H. *Study of the lung in diabetes mellitus. Phospholipid analysis of the surfactant from broncho-alveolar lavage fluid of alloxan-induced diabetic rats*. Biochem Biophys Res Commun 98 (1981) 163-168
- 131 Symonds G, Renzetti AD, Mitchell MM. *The diffusing capacity in pulmonary emphysema*. Am Rev Respir Dis 109 (1974) 391-394
- 132 Thurlbeck WM. *The internal surface area of nonemphysematous lungs*. Am Rev Respir Dis 95 (1967) 765-773
- 133 Thurlbeck WM, Henderson JA, Fraser RG, Bates DV. *Chronic obstructive lung disease: A comparison between clinical, roentgenologic, functional, and morphologic criteria in chronic bronchitis, emphysema, asthma and bronchitis*. Medicine 49 (1970) 81-145
- 134 Tunbridge WMG. *Factors contributing to death of diabetics under fifty years of age*. Lancet 2 (1981) 569-572
- 135 Turner JM, Mead J, Wohl ME. *Elasticity of human lung in relation to age*. J Appl Physiol 25 (1968) 664-671
- 136 Uchida K, Takahashi K, Aoki R, Ashitaka T. *Ventilation-perfusion scintigram in diabetics*. Ann Nucl Med 5 (1991) 97-102
- 137 Uhal BD, Longmore WJ. *Glycerol as a substrate for phospholipid biosynthesis in type II pneumocytes isolated from streptococin-diabetic rats*. Biochem Biophys Acta 961 (1988) 122-128
- 138 Ulmer WT, Reichel G, Nolte D, Islam MS. *Die Lungenfunktion*. Thieme-Verlag 1991, 5. überarbeitete Auflage, Stuttgart-New York
- 139 Vera M, Suffos R, Carriles M, Guell R, Picasso N, Alvarez MC. *A study of the respiratory function in insulin-dependent diabetic patients with and without limited joint mobility (LJM)*. Acta Diabetol Lat 27 (1990) 113-117
- 140 Viberti GC, Jarret RJ, Mahmud U, Hill RD, Argyropoulos A, Keen H. *Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus*. Lancet 1982 1430-1432

- 141 Vracko R, Thorning D, Huang TW. *Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: Quantitative changes with aging and in diabetes mellitus.* Am Rev Respir Dis 120 (1979), 973-983
- 142 Wanke T, Formanek D, Auinger M, Popp W, Zwick H, Irsigler K. *Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus.* Am Rev Respir Dis 143 (1991) 97-100
- 143 Wanke T, Formanek D, Auinger M, Popp W, Zwick H, Irsigler K. *Pulmonary gas exchange and oxygen uptake during exercise in patients with type 1 diabetes mellitus.* Diabet Med 9 (1992) 252-257
- 144 Warrel DA, Evans JW, Clarke RO, Kingaby GP, West JB. *Pattern of filling in the pulmonary capillary bed.* J Appl Physiol 32 (1972) 346-356
- 145 Watanabe S, Mitchell M, Renzetti AD. *Correlation of structure and function in chronic pulmonary emphysema.* Am Rev Respir Dis 92 (1965) 221-227
- 146 Watson A, Joyce H, Hopper L, Pride NB. *Influence of smoking habits on change in carbon monoxide transfer factor over 10 years in middle aged men.* Thorax 48 (1993) 119-124
- 147 Weibel ER. *A simplified morphometric method for estimating diffusing capacity in normal and emphysematous human lungs.* Am Rev Respir Dis 107 (1973) 579-588
- 148 Weibel ER. *Morphometry of the human lung.* Springer-Verlag 1963 73-89
- 149 Weibel ER. *Stereological Methods Vol.1, Practical Methods for Biological Morphometry.* Academic press 1979, London
- 150 Weibel ER, Gehr P, Cruz-Orive LM, Müller AE, Mwangi DK, Haussener V. *Design of the mammalian respiratory system. IV. Morphometric estimation of pulmonary diffusing capacity, critical evaluation of a new sampling method.* Respir Physiol 44 (1981) 39-59
- 151 Weibel ER, Tailor CR, O'Neil JJ, Leith DE, Gehr P, Hoppeler H, Langman V, Baudinette RV. *Maximal oxygen consumption and pulmonary diffusing capacity: a direct comparison of physiologic and morphometric measurements in canids.* Respir Physiol 54 (1983) 73-88
- 151 Weibel ER, Untersee P, Zulauf M. *Morphometric estimation of pulmonary diffusing capacity. VI. Effects of varying positiv pressure inflation of air spaces.* Respir Physiol 18 (1973) 285-308
- 153 Weir DC, Jennings PE, Hendy MS, Barnett AH, Burge PS. *Transfer factor for carbon monoxide in patients with diabetes with and without microangiopathy.* Thorax 43 (1988) 725-726
- 154 Williams JS, Morris AI, Hayler RC, Ogilvie CM. *Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnia, and exercise.* Thorax 39 (1984) 529-534
- 155 Wilson TA. *Relation among recoil pressure, surface area and surface tension in the lung.* J Appl Physiol 50 (1982) 921-926
- 156 Wilson TA. *Surface tension-surface area curves calculated from pressure-volume loops.* J Appl Physiol 53 (1982) 1512-1520

- 157 Wilson TA, Bachofen H. *A model of the mechanical structure of the alveolar duct.* J Appl Physiol 52 (1982) 1064-1070
- 158 Ziora D, Strojek K, Scroscynski J, Oklek K. *Pulmonary function tests in diabetics.* Eur Respir J 2 (1989) 336

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ARDS	Adult respiratory distress syndrom
AT	Testfläche
BM	Basalmembran
Bo	Bodyplethysmografie
Body	Bodyplethysmografie
BTPS	body temperature pressure saturated
CRP	C reaktives Protein
Cspec	Compliance
Diab	Diabetes, Diabetiker
dl	Deziliter
DLCO	Diffusionskapazität
DLCO/VA	Diffusionskapazität in Bezug auf das Alveolarvolumen (=Transferfaktor oder Krogh-Faktor=KCO)
EGKS	Europäische Gemeinschaft für Kohle und Stahl
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
FAHe	Konzentration des ausgeatmeten Heliums
FEV1	Einsekundenkapazität
FICO	Konzentration des eingeatmeten Kohlenmonoxids
FIHe	Konzentration des eingeatmeten Heliums
FRC	Funktionelle Residualkapazität (= ITGV)
FVC	Funktionelle Vitalkapazität
g	Gramm
Hb	Hämoglobin
HbA1	Glycolysiertes Hämoglobin
He	Helium
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen (= FRC)
KGI	Körper-Gewichts-Index
KCO	Krogh-Faktor (=DLCO/VA)
KO	Körperoberfläche
kPa	Kilopascal
LJM	Limited joint mobility (= Cheiropathie)
LT	Gesamte Testlinienlänge

LV	Lungenvolumen
MEF	Mittlerer expiratorischer Flow
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mosmol	Milliosmol
ns	nicht signifikant
p	Wahrscheinlichkeit
PA _{CO}	Alveolärer Kohlenmonoxid-Partialdruck
PK _{CO}	Kapillärer Kohlenmonoxid-Partialdruck
PT	Testpunkte
R	Regression
Raw	Atemwegswiderstand
R _{tot}	totaler Atemwegswiderstand
RV	Residualvolumen
SB	single breath (Einatemzugmethode bei DLCO)
spez	spezifisch, speziell
STPD	standard temperature pressure dry
SV	Sammelvolumen
Tab	Tabelle
TIST	Tatsächliche Verschlusszeit
TLC	Totale Lungenkapazität
TT	Testlinienlänge
VA	Alveolarvolumen
VAT	apparativer Totraum
VC	Vitalkapazität
V _{CO}	Menge an Kohlenmonoxid, die pro Zeiteinheit die Gas-Blut-Schranke passiert
VD	Totraum des Heliumanschlußstutzens
VDA	anatomischer Totraum
Vgl	Vergleich
VIN	Einatemvolumen (= VC)
VV	Volumendichte der Kapillaren

8 Anhang

8.1 Tabellarischer Anhang

	Alter [Jahre]	Diabetesdauer [Jahre]	DLCO [mmol/min/kPa]	KCO [mmol/min/kPa/l]
Kontrollen <i>BELL et al</i> ¹¹ (n=16)	31		11,40	1,73
Diabetiker gesamt (errechnet, n=28)	33,29	18,11	9,89	1,69
Diabetische Raucher (n=12)	35	17,2	9,27	1,60
Diabetische Nichtraucher (n=16)	32	18,8	10,35	1,76
Eigene Kontrollen (n=38)	31,6		11,15	1,82
Eigene Diabetiker (n=52)	31,7	13,7	9,98	1,75

Tab. 8.1 Studienergebnisse von *BELL et al*¹¹ und eigene Ergebnisse

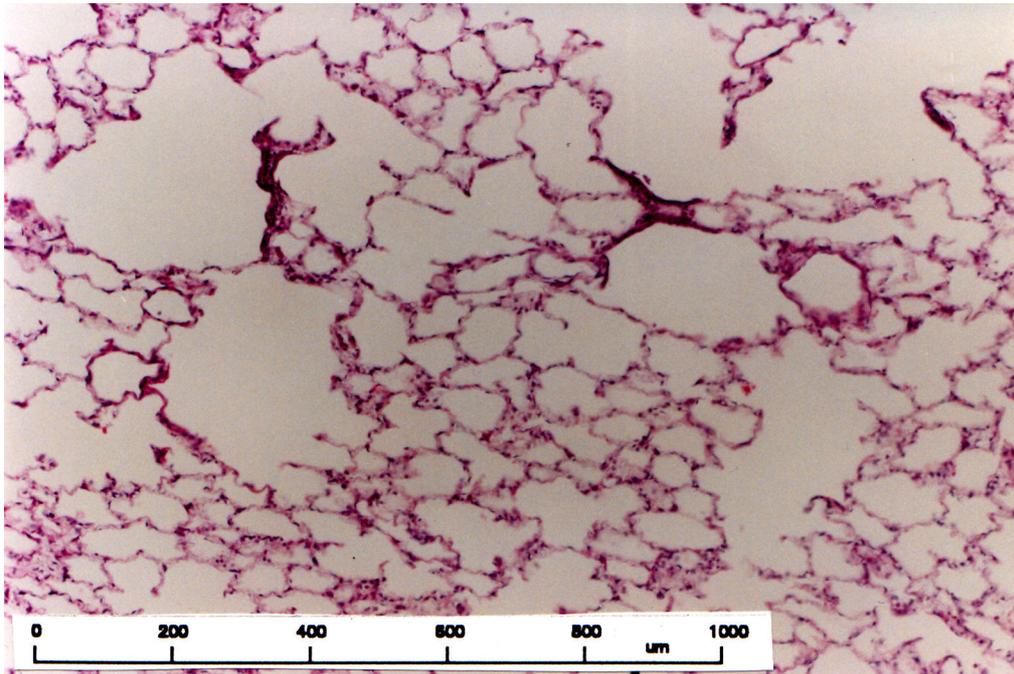
		Lungen- volumen [ml]	Spez. Lungen- volumen [ml/kg KG]	Kapillar- volumen [ml]	Spez. Kapillar- volumen [ml/kg KG]	Alveolar- oberfläche [cm ²]	Spez. Alveolar- oberfläche [cm ² /g KG]	Oberflächen - Volumen- Verhältnis [cm ⁻¹]
<i>Eigenes Kollektiv</i>	<i>Vgl Diab</i>	9,57 8,71 ↓	34,6 40,6 ↑	0,69 0,47 ↓	2,51 2,19 ↓	5638 4381 ↓	20,4 20,5 ↑	8102 10956 ↑
<i>KIDA et al</i> ⁶⁸ (Maus)	<i>Vgl Diab</i>	1,44 1,16 ↓	35,5 35,4 ↑					
<i>KIDA et al</i> ⁷⁰	<i>Vgl Diab</i>	12,5 11,3 ↓	45,1 42,1 ↓	0,17 0,17 →	0,60 0,64 ↑	3287 3363 ↑	11,9 12,5 ↑	19335 19782 ↑
<i>OFULUE et al</i> ⁹⁵	<i>Vgl Diab</i>	9,30 7,15 ↓	40,6 41,6 ↑			4250 3510 ↓	18,6 20,4 ↑	
<i>SAHEBJAMI et al</i> ¹¹¹	<i>Vgl Diab</i>	14,6 12,5 ↓	32,7 41,3 ↑					
<i>SAHEBJAMI et al</i> ¹¹²	<i>Vgl Diab</i>	15,4 13,3 ↓	53,2 48,8 ↓					

Tab. 8.2 Ergebnisse histologischer Studien

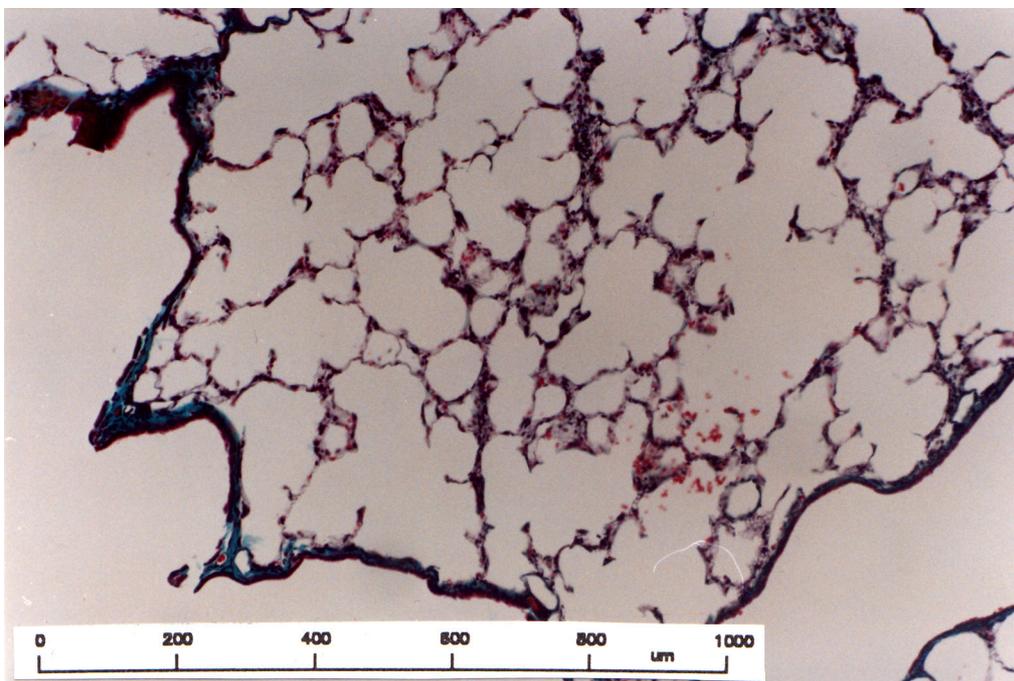
	Anzahl der diabetischen Tiere	Alter bei Diabetes-Induktion	Diabetes-dauer	Ausgangsgewicht (AG) [g]	Endgewicht [g]	Gewichts-Änderung [%]
<i>Eigenes Kollektiv</i>	8	3 Monate	6 Monate	233,5	214,2	91,7
<i>KIDA et al</i> ⁶⁸	20	2,3-3,5 Monate	0,5-1,7 Monate			
<i>KIDA et al</i> ⁷⁰	17	8 Wochen	4 Wochen	268,3		
<i>OFULUE et al</i> ^{94,95}	15	3 Wochen	4 Wochen	172		
<i>SAHEBJAMI et al</i> ¹¹¹	7	3 Wochen 8 Wochen		77,3 257,7	273,7 302,6	354,1 117,4
<i>SAHEBJAMI et al</i> ¹¹²	9	110-120 Tage	28-43 Tage	spontan diabetisch		272,5
<i>SAHEBJAMI et al</i> ¹¹³	9	Unterernährte	3 Wochen	242,7	153,6	63,3
<i>SAHEBJAMI et al</i> ¹¹⁴	20	Unterernährte	bis 60% AG	361,4	206,8	57,2

Tab. 8.3 Literaturvergleich der untersuchten Tiere

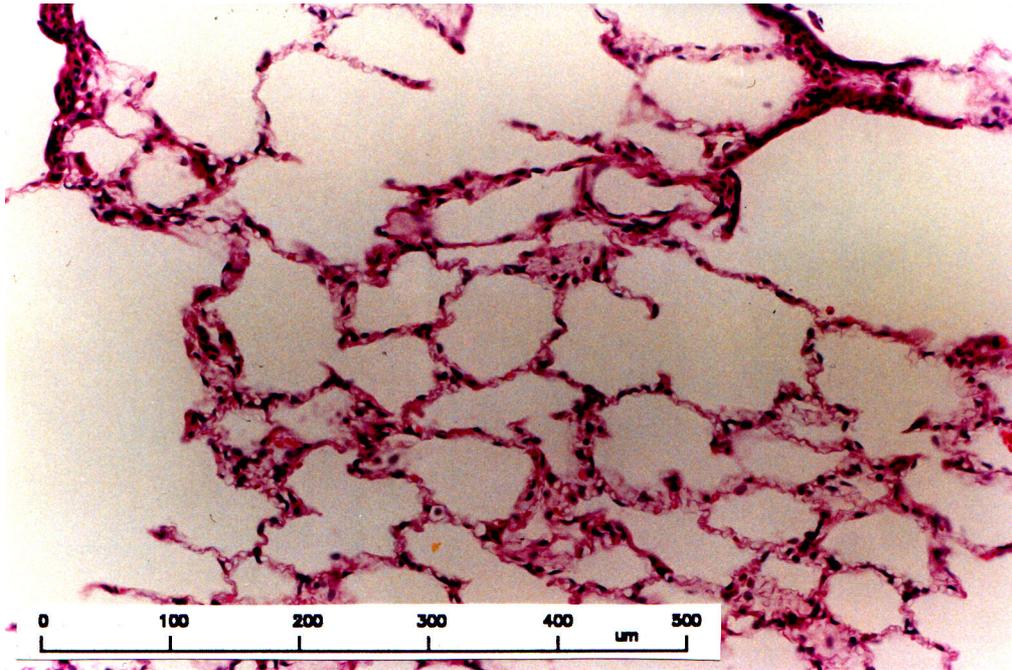
8.2 Histologische Bilder



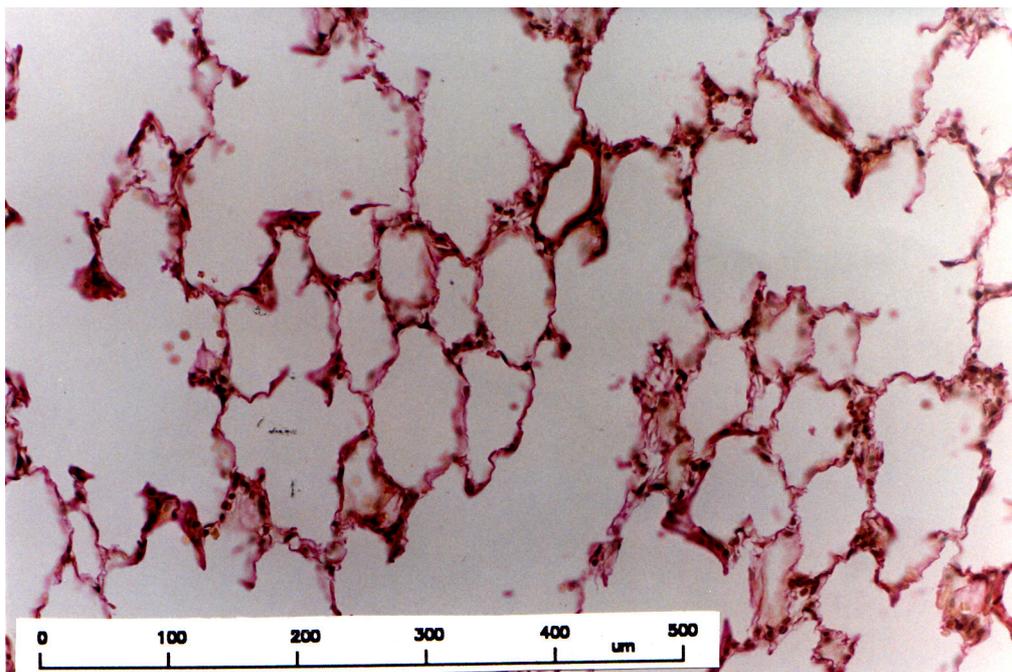
Mikroskopie 1 Vergleichstier (HE) 1:25



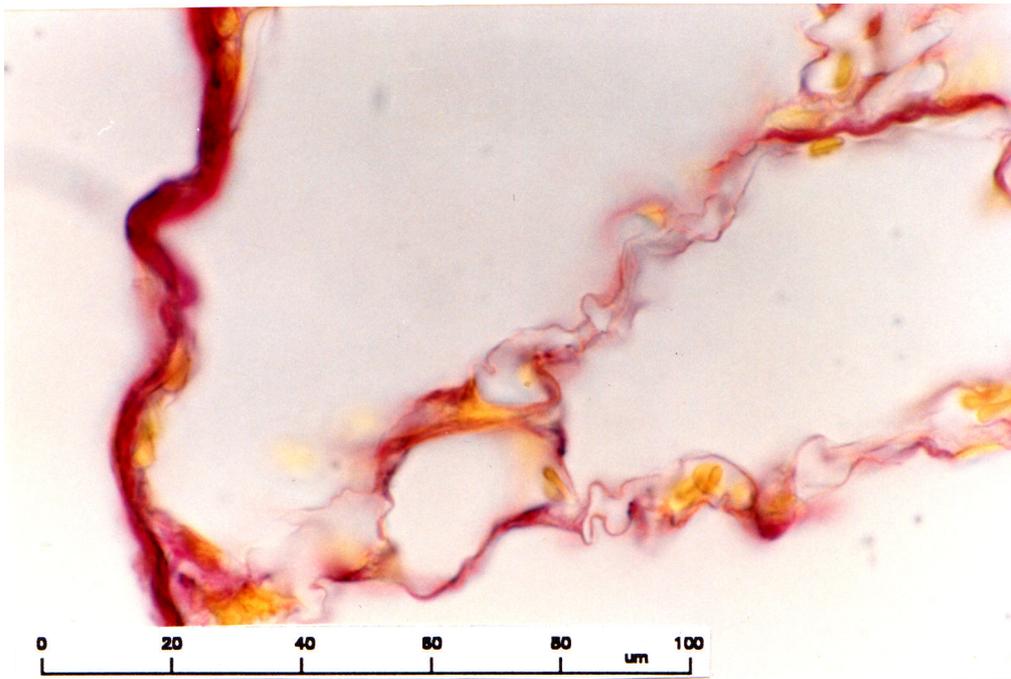
Mikroskopie 2 Diabetisches Tier (Trichrom) 1:25



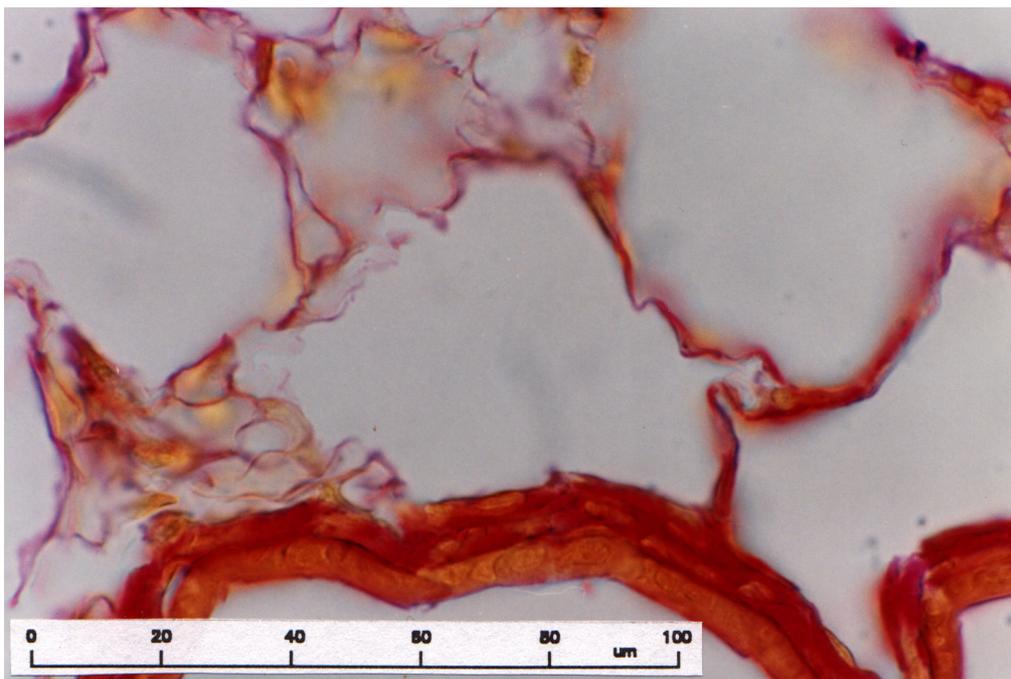
Mikroskopie 3 Vergleichstier (HE) 1:50



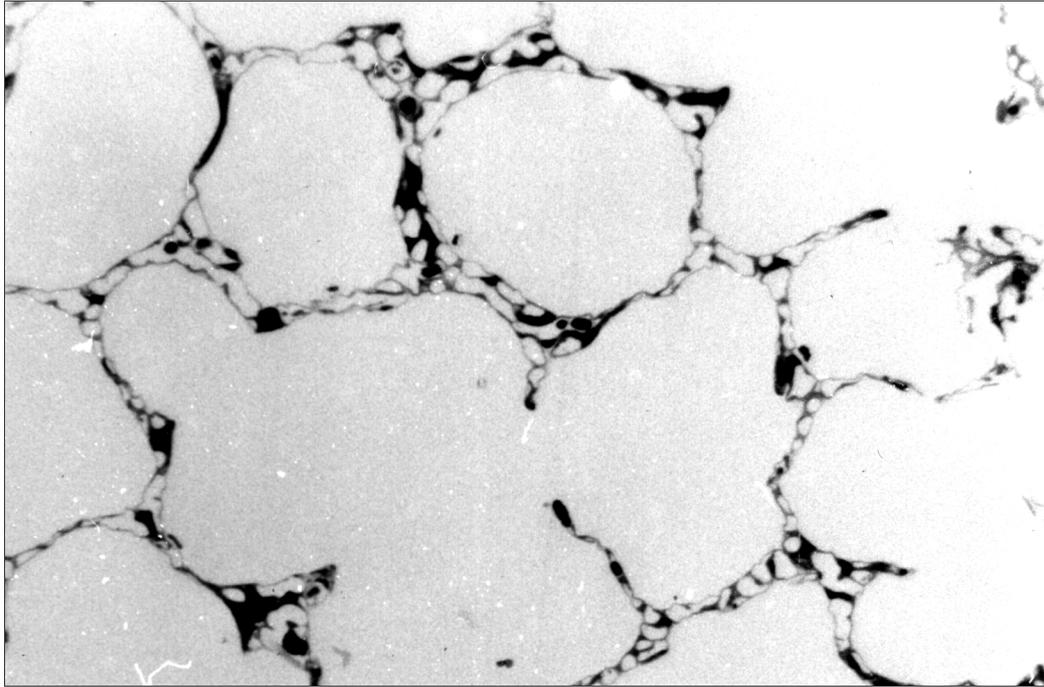
Mikroskopie 4 Diabetisches Tier (Elastika-Färbung) 1:50



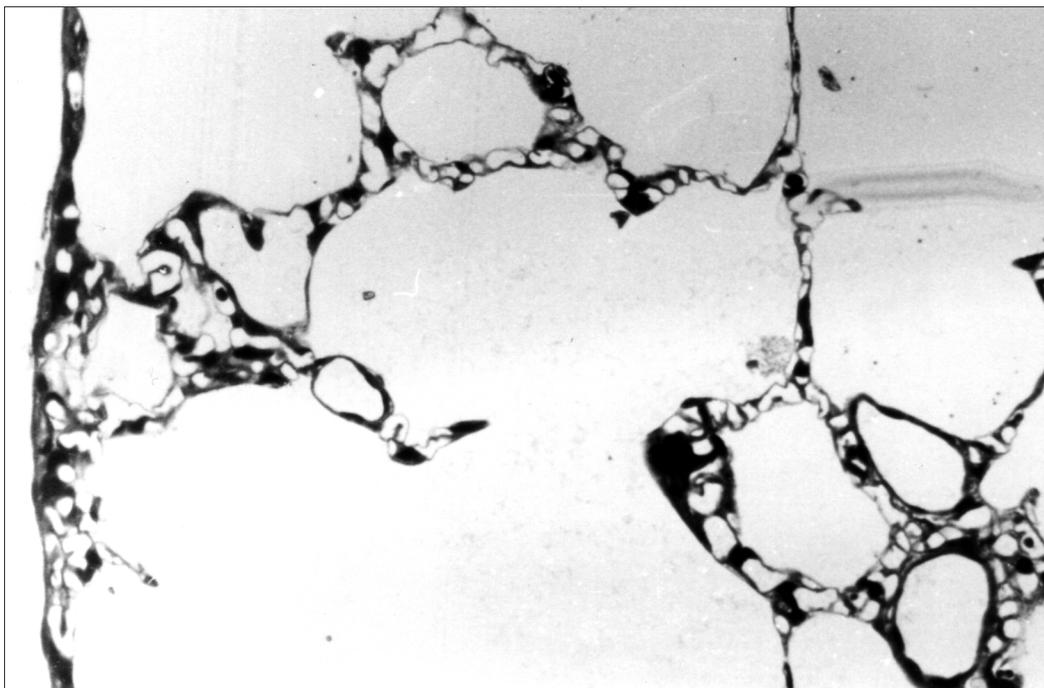
Mikroskopie 5 Vergleichstier (Elastika-Färbung) 1:250



Mikroskopie 6 Diabetisches Tier (Elastika-Färbung) 1:250



Mikroskopie 7 Vergleichstier (Rüdebergfärbung) 1:400



Mikroskopie 8 Diabetisches Tier (Rüdebergfärbung) 1:400

Danksagung

Herrn Professor Federlin danke ich für die Überlassung des Themas der Promotionsarbeit.

Mein Dank gilt ganz besonders Herrn Doktor Discher für die Hilfestellung bei den Lungenfunktionsuntersuchungen und die Mithilfe bei der histologischen Aufarbeitung der Tiere sowie für seine Geduld bei allen sich ergebenden Fragen.

Bei Herrn Professor Velcovsky bedanke ich mich für die Möglichkeit der Durchführung der Lungenfunktions-Untersuchungen in der Klinik Seltersberg.

Große Teile der Histologie wurden im Anatomischen Institut durchgeführt. Meinen Dank möchte ich auch an Herrn Professor Duncker und seine Mitarbeiter weitergeben.

Meiner Frau Jutta danke ich für das Korrekturlesen und die Anregungen zur Textgestaltung.

Lebenslauf

Am 29. September 1966 wurde ich als Sohn von Rudolf Goldhofer und seiner Ehefrau Helga, geb. Grasse, in München geboren.

Am 1. August 1972 wurde ich in die Volksschule in Feucht eingeschult. Durch umzugsbedingten Schulwechsel besuchte ich ab 1973 die Joseph-Heckler-Schule in Bensheim. 1976 wechselte ich in die Geschwister-Scholl-Schule, wo ich im Juni 1986 das Abitur ablegte.

Den Grundwehrdienst absolvierte ich vom Juli 1986 bis September 1987 in Rennerod im Westerwald als Sanitäter.

Ich begann das Studium der Medizin zum Wintersemester 1987 an der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Im Oktober 1992 legte ich das 2. Staatsexamen ab. Zum Praktischen Jahr wechselte ich an das Lehrkrankenhaus der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg in Bietigheim und beendete dort am 5. Oktober 1993 das Studium mit dem 3. Staatsexamen.

Im Anschluss daran begann ich am 1. November 1993 im Krankenhaus Bietigheim mein AiP in der Inneren Abteilung (Kardiologie), welches am 30. April 1995 endete.

Vom 1. Oktober bis 31. Dezember 1995 war ich als Assistenzarzt in der Inneren (Kardiologie) im Klinikum Esslingen beschäftigt.

Vom 1. Januar 1996 bis 30. September 1998 arbeitete ich in der Lungenfachklinik Schillerhöhe in Gerlingen als Assistenzarzt in der Inneren Abteilung.

Im Rahmen der internistischen Weiterbildung bin ich seit dem 1. Oktober 1998 als Assistenzarzt in der Hessenklinik Korbach in der Inneren Abteilung beschäftigt. Die Facharztweiterbildung schloss ich 2002 ab.

Seit dem 1. März 2003 bin ich als niedergelassener Internist tätig.

Selbständige Erstellung der Promotion

„**Ich erkläre:** Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen worden sind, und allen Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“