

Aus der Klinik für Pneumologie  
der Medizinischen Hochschule Hannover

Exhalierendes Stickstoffmonoxid  
im Probandenkollektiv der BOLD- Studie  
Hannover 2005

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin in der  
Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von

Anne Kathrin Voigts

aus Hannover

Hannover 2016

---

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover  
am 02.05.2018

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Prof. Dr. med. Christopher Baum

Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. med. Tobias Welte

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.2018

Prüfungsausschuss:

Vorsitz: Prof. Dr. med. Thomas Andreas Werfel

1. Prüfer: Prof. Dr. med. Lars Pape

2. Prüfer: Prof. Dr. med. Torsten Witte

---

# Inhaltsverzeichnis

**Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen..... VI**

**Abkürzungsverzeichnis.....VII**

## **1 Einleitung..... 1**

1.1 COPD..... 1

1.1.1 Definition der COPD..... 1

1.1.2 Pathogenese..... 2

1.1.3 Klinik ..... 3

1.1.4 Risikofaktoren ..... 6

1.1.5 Prävalenz der COPD..... 7

1.1.6 Die BOLD Studie..... 8

1.2 Asthma bronchiale..... 9

1.2.1 Definition des Asthma bronchiale..... 9

1.2.2 Pathogenese..... 10

1.2.3 Diagnostik des Asthma bronchiale und Asthmakontrolle ..... 11

1.2.4 Epidemiologie des Asthma bronchiale ..... 14

1.2.5 Asthma- COPD Overlap- Syndrom (ACOS)..... 15

1.3 Stickstoffmonoxid ..... 16

1.3.1 NO- Wirkmechanismus ..... 16

1.3.2 NO -Transportmodell..... 17

1.3.3 FeNO-Veränderungen bei Atemwegserkrankungen ..... 19

1.3.4 NO und Asthma..... 19

1.3.5 NO und COPD ..... 20

1.3.6 Einflussfaktoren auf die NO- Messung..... 21

1.3.7 Anwendung und Interpretation der FeNO- Messung..... 23

1.4 Zielsetzung..... 25

## **2 Methoden.....26**

2.1 Fallzahlberechnung und Stichprobe..... 26

2.1.1 Zielpopulation..... 27

2.2 Studienablauf ..... 27

---

2.3	Messung des exhalierten NO .....	28
2.3.1	Standardisierte Messung von NO .....	28
2.3.2	Seriennummern NIOX MINO® (Aerocrine AB, Solna, Schweden).....	30
2.3.3	Durchführung der NO-Messung .....	30
2.4	Spirometrie.....	31
2.4.1	Durchführung der Spirometrie .....	32
2.4.2	Normwerte Spirometrie .....	32
2.5	Fragebögen.....	33
2.6	Datenanalyse .....	36
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
3.1	Datenerhebung und Rücklaufrate.....	37
3.1.1	Fehlende oder ausgeschlossene NO- Messungen .....	39
3.2	Demografische Daten des Probandenkollektives .....	39
3.2.1	Alter und Geschlecht.....	39
3.3	Geschlecht, Alter, Körpergröße .....	40
3.4	Respiratorische Symptomatik.....	41
3.5	Atopische Erkrankungen in der Anamnese .....	42
3.6	Respiratorische Erkrankungen in der Anamnese .....	43
3.7	Rauchverhalten .....	44
3.8	COPD- Diagnose.....	45
3.9	Weitere Einflussfaktoren auf FeNO- Messung .....	47
3.10	Datenauswertung in Abhängigkeit vom Raucherstatus .....	48
3.10.1	Nichtraucher.....	49
3.10.2	Raucher .....	49
3.11	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	50
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>50</b>
4.1	Geschlecht, Alter und Körpergröße .....	53
4.2	FeNO und Atopie.....	58
4.3	Raucherstatus und FeNO.....	61
4.4	COPD und FeNO .....	65
4.4.1	COPD und FENO bei multiplen Atemflussraten.....	68
4.4.2	COPD und FeNO unter Kortikosteroiden .....	70

---

4.5	Inhalative Steroide.....	72
4.6	Nahrungsaufnahme und Rauchen vor FeNO- Messung .....	72
4.7	Probleme bei der Durchführung der FeNO- Messung .....	73
4.8	FeNO in verschiedenen Leitlinien.....	75
4.9	Schlussfolgerungen.....	77
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>79</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>81</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>96</b>
7.1	MHH Allergiebezogener Fragebogen.....	96
7.2	Technische Daten NIOX MINO® .....	98
<b>8</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>100</b>
<b>9</b>	<b>Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nr. 6 und 7 Promotionsordnung ....</b>	<b>101</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>102</b>

---

## Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

<i>Abbildung 1: Kombinierte COPD- Beurteilung .....</i>	<i>5</i>
<i>Abbildung 2: Asthmamanagement – Zirkel GINA 2014 .....</i>	<i>13</i>
<i>Abbildung 3: NO- Transportmodell .....</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 4: Flussdiagramm Probandenkollektiv .....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 5: Alters- und Geschlechterverteilung im Probandenkollektiv .....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 6: FeNO bei Geschlecht, Alters- und Größengruppen .....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 7: FeNO bei respiratorischen Symptomen .....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 8: FeNO bei atopischen Erkrankungen in der Anamnese .....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 9 : FeNO bei respiratorischen Erkrankungen in der Anamnese .....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 10: FeNO und Rauchverhalten .....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 11: COPD- Diagnose im Probandenkollektiv der BOLD- Studie .....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 12: FeNO abhängig von COPD- Diagnose (BOLD- Studie) .....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 13: Einfluß von Nahrungsaufnahme, Rauchen und inhalativen Steroiden .....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 1: Schweregradeinteilung der COPD nach den Ergebnissen der Spirometrie .....</i>	<i>4</i>
<i>Tabelle 2: systemische Auswirkungen der COPD .....</i>	<i>6</i>
<i>Tabelle 3: Erfassung von Symptomkontrolle und zukünftigen Risiken .....</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 5: Einflussfaktoren auf die NO- Messung .....</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 6: Bevölkerungsstruktur Hannover und Region .....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 7: Eliminierte Einflussfaktoren auf die NO- Messung .....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 8: Daten der Auswertung .....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 9: Studien in der Diskussion .....</i>	<i>52</i>

## Abkürzungsverzeichnis

ACOS	Asthma- COPD Overlap- Syndrom
ATS	American Thoracic Society
BAL	brochoalveoläre Lavage
BHR	brochiale Hyperreagibilität
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease

---

Calv	alveoläre NO- Konzentration
C <sub>E</sub>	exhalierete NO-Konzentration
C <sub>W</sub>	NO- Konzentration in der Wand der luftleitenden Atemwege
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
D <sub>NO</sub>	Diffusionskapazität von NO in die luftleitenden Atemwege
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase
ERS	European Respiratory Society
FeNO	fraktionell exhalieretes Stickstoffmonoxid
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität= maximales, forciert in 1 sec ausatembares Volumen
FVC	forcierte expiratorische Vitalkapazität
GINA	Global Initiative for Asthma
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICD- 10	International Classification of Diseases, Version 10
ICS	inhalative Kortikosteroide
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase
KI	Konfidenzintervall
n	Anzahl
NHANES	National Health and Nutrition Survey
NIH	National Institutes of Health
NO	Stickstoffmonoxid
n.s.	nicht signifikant
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PD20	Provokationsdosis für den Rückgang in der Einsekundenkapazität um 20%
PEF	Peak expiratory Flow = maximale expiratorische Geschwindigkeit nach maximaler Inspiration
PGD2	Prostaglandin-2
Py	Packyears (Packungsjahre)= tägl. konsumierte Zigarettenpackungen (Inhalt ca. 20 Stk) multipliziert mit Zahl der Raucherjahre
Sek	Sekunde
SF-12 Fragebogen	standardisierter „Short Form“ Gesundheitsfragebogen zur Erhebung der Lebensqualität mit 12 Fragen
VC	Vitalkapazität
VC <sub>IN</sub>	inspiratorischen Vitalkapazität
WHO	World Health Organization

---

# 1 Einleitung

Zahlen des Statistischen Bundesamtes ergaben für das Jahr 2013, dass 12,3% der Todesfälle deutschlandweit auf Atemwegserkrankungen zurückzuführen sind (ICD-10 J00- J99 + C34 ).

Dabei steht Lungenkrebs (ICD-10 C 34) an vierter Stelle der Todesursachenstatistik gefolgt von der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (ICD-10 J 44) auf Platz 5. An einer COPD sind im Jahr 2013 demnach 16170 Männer und 12712 Frauen gestorben. Dies bedeutet eine Zunahme von etwa 10 Prozent gegenüber den Zahlen aus dem Jahr 2011 und etwa 36 Prozent gegenüber den COPD- Todesfällen aus dem Jahr 2005 (1;2).

In den vom Robert- Koch- Institut veröffentlichten Zahlen aus der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“ (GEDA) zeigt sich auch für Asthma bronchiale eine Zunahme der Prävalenz (3;4).

14,652 Milliarden Euro mussten im Jahr 2008 zur Behandlung von Atemwegserkrankungen aufgewendet werden (aktuellere Zahlen sind derzeit auf der Internetseite des Statistischen Bundesamtes nicht verfügbar). Ein Drittel dieser Kosten wurde durch die COPD verursacht, gefolgt von akuten Infektionen der oberen Atemwege, Asthma und Lungenkrebs (5).

Das frühzeitige Erkennen dieser Erkrankungen und die Überwachung der Therapie sind entscheidende Faktoren hinsichtlich ihres Verlaufs, können aber auch die Folgekosten erheblich eindämmen.

## 1.1 COPD

### 1.1.1 Definition der COPD

Eine aktuelle Definition der COPD wurde 2001 von der internationalen „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) erarbeitet und hat im Wesentlichen auch im aktuellen GOLD- Strategiepapier Bestand (6). Danach ist die COPD gekennzeichnet als eine nicht reversible Obstruktion der Atemwege, die üblicherweise fortschreitend ist und mit einer übermäßigen Entzündungsreaktion der Atemwege und der Lunge auf Schadstoffe im Zusammenhang steht. Das Strategiepapier zur Diagnostik und zum Umgang mit COPD wird von der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“, die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dem National Institute of Health (NIH), USA 1997 gegründet wurde, regelmäßig veröffentlicht. Aktuell erhält darin auch die



---

Beurteilung der Begleiterkrankungen und der Exazerbationen in der Anamnese zur Bewertung der gesamten individuellen Krankheitsschwere besonderes Gewicht (6).

### **1.1.2 Pathogenese**

Inhalative Partikel (aus Zigarettenrauch oder anderen Quellen) verursachen eine Entzündung der Lunge, die primär eine normale Reaktion auf die Atemwegsirritation darstellt, im Falle eines COPD- Patienten aber verstärkt auftritt (7).

Die pathologischen Veränderungen bei der COPD umfassen die luftleitenden Atemwege, das Lungenparenchym und das pulmonale Gefäßsystem (8).

Bei der Entstehung der COPD spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, von welchen hier einige im Folgenden Erwähnung finden sollen. Der gesamte Mechanismus, der zu der verstärkten Entzündungsreaktion bei COPD- Patienten führt, ist noch nicht aufgeklärt, aber wahrscheinlich genetisch determiniert. Die Entzündung der Lunge hält auch nach Abstinenz vom Zigarettenrauchen an, wobei Autoantigene und Mikroorganismen eine Rolle spielen könnten (9).

Oxidativer Stress durch inhalative Noxen ist wesentlich an der Entstehung der COPD beteiligt, indem Oxidation aus aktivierten inflammatorischen Zellen wie Makrophagen und neutrophilen Granulozyten durch diese induziert werden, bei COPD – Patienten genetisch bedingt aber eine Verminderung der endogenen Antioxidation vorliegt (10).

Proteasen, die aus inflammatorischen Zellen und Epithelzellen stammen, wurden bei COPD- Patienten verstärkt nachgewiesen. Sie sind für die Zerstörung von Teilen des Bindegewebes (Elastin als eine Hauptkomponente im Lungenparenchym) verantwortlich, durch die Protease- Antiprotease- Imbalance bei COPD- Patienten fehlt das ausgeglichene Gegenspiel durch die Antiproteasen und der Elastin- Abbau wird als eine wichtige Komponente bei der Entwicklung des Lungenemphysems angesehen (7).

Unterschiedliche Entzündungszellen sind an der Pathogenese der COPD beteiligt. Ausgeprägt in Biopsien (11), Lavagematerial (12) und Sputum zu finden sind neutrophile Granulozyten, Makrophagen (13) und CD8 - (zytotoxische) Lymphozyten (14). Letztere sezernieren IL-4, IL-5 und TNF- $\alpha$  und tragen so zur Destruktion der Alveolarepithelien und zur Steuerung von Apoptosevorgängen bei.

---

Eine Ansammlung von viskösem entzündlichen Exsudat im Lumen kleiner Bronchioli und die Infiltration ihrer Wand mit Zellen der Immunabwehr, die Lymphoidfollikel bilden, zeigt ein Fortschreiten der COPD- Erkrankung an. Diese Prozesse sind mit Reparatur- und Umbauvorgängen ( u.a. durch Kollagenablagerung) verbunden, die zu einer Zunahme der Wandstärke dieser Atemwege (15) und damit zu einer Abnahme der Lungenfunktion im Sinne der COPD- typischen irreversiblen Atemwegsobstruktion führen. Die Atemwegsobstruktion ihrerseits führt zu zunehmendem Air- Trapping während der Expiration, was in einer Überblähung resultiert und zu einer verminderten inspiratorischen Vitalkapazität ( $VC_{IN}$ ) führt. Dieser Mechanismus kann früh im Krankheitsverlauf austreten und ist der Hauptgrund für Belastungsdyspnoe der Patienten (16).

Das im Krankheitsverlauf häufig entstehende Lungenemphysem durch entzündliche Parenchymabbauvorgänge, führt zu einer Abnahme des Gasaustauschs, was ein gestörtes Ventilations-Perfusions- Verhältnis mit sich bringt und in einer Hypoxie und Hyperkapnie resultieren kann.

Die Inflammation der großen Atemwege führt zur Einwanderung von Entzündungszellen in das Epithel, zu vergrößerten Becherzellen und einer Vermehrung der Becherzellen (17). Durch die gesteigerte Produktion von Mukus entsteht mit Husten und Auswurf das typische Bild einer chronischen Bronchitis, das eine COPD oft begleitet, aber per definitionem nicht zwingend begleiten muss.

### **1.1.3 Klinik**

Bei der klinischen Symptomatik stehen Husten, übermäßige Sputumproduktion und Atemnot im Vordergrund.

Goldstandard der Diagnostik ist die Spirometrie nach Inhalation eines Beta-Mimetikums, wobei die  $FEV_1/FVC$ - Ratio  $< 0,70$  eine COPD definiert. Zur Vereinheitlichung wurde von der GOLD Initiative eine Einteilung in vier Krankheitsstadien definiert (18).

Schweregrad (GOLD)	Kriterien
I (leicht)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li> <li>• <math>FEV_1 \geq 80\%</math> des Sollwertes</li> </ul>
II (mittelschwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li> <li>• <math>50\% \leq FEV_1 &lt; 80\%</math> des Sollwertes</li> </ul>
III (schwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li> <li>• <math>30\% \leq FEV_1 &lt; 50\%</math> des Sollwertes</li> </ul>
IV (sehr schwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>FEV_1/FVC &lt; 70\%</math></li> <li>• <math>FEV_1 &lt; 30\%</math> des Sollwertes</li> </ul>

*Tabelle 1: Schweregradeinteilung der COPD nach den Ergebnissen der Spirometrie (Werte nach Inhalation eines  $\beta$ -Mimetikums) (19)*

Diese Tabelle wurde auch für die Stadieneinteilung der Patienten, die im Rahmen der durchgeführten Studie eine COPD- Diagnose erhielten, verwendet.

Im aktuellen GOLD- Strategiepapier geht die Klassifikation von COPD- Patienten noch weiter, was der Vollständigkeit halber hier kurz Erwähnung finden soll, aber aufgrund des Publikationszeitpunkts im Rahmen der BOLD- Studie nicht zur Anwendung kam. Die empfundene Symptomschwere wird durch standardisierte Fragebögen ( Modified British Medical Research Council (mMRC) Fragebogen zu Atemnot oder COPD Assessment Test (CAT)) erfasst. Sie finden zusammen mit der bisherigen GOLD- Klassifikation anhand der Spirometrieergebnisse und dem Risiko für das Auftreten für Exazerbationen Eingang in eine neue Einteilung in vier verschiedene Patientengruppen, die die Komplexität der Erkrankung besser widerspiegeln und die Grundlage einer individuelleren Behandlung darstellen soll (6).

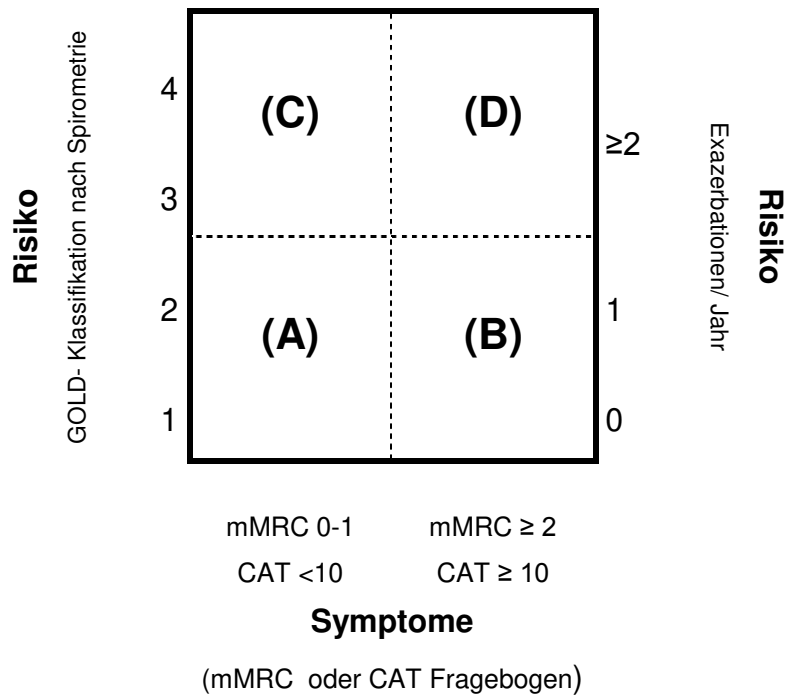


Abbildung 1: Kombinierte COPD- Beurteilung (6)

Von der COPD abzugrenzen ist die chronische Bronchitis. Diese entzündliche Erkrankung des zentralen Bronchialbaums ist per WHO- Definition gekennzeichnet durch Husten und Auswurf über mindestens 3 Monate in mindestens 2 aufeinander folgenden Jahren. Eine Obstruktion besteht nicht.

Bei Exazerbationen der COPD kommt es aus einem stabilen Zustand der Erkrankung zu einer anhaltenden akuten Verschlechterung der Verfassung des Patienten über die normale Variation von Tag zu Tag hinaus, die eine Änderung in der Therapie erforderlich macht (20). Oft ist dies getriggert durch bakterielle oder virale Infekte der Atemwege, Umweltschadstoffe oder Komorbiditäten ( z.B. kardialer Genese). Häufiger treten Exazerbationen bei höheren Krankheitsgraden auf und bedeuten für den Patienten eine deutliche Zunahme der Morbidität und Mortalität (21). Unter Exazerbationen ist bei COPD eine verstärkte Rekrutierung eosinophiler und neutrophiler Granulozyten beschrieben worden (22;23).

Es wurden eine Reihe von Erkrankungen identifiziert, die sich außerhalb der Lunge abspielen (24;25), aber überdurchschnittlich häufig bei COPD- Patienten vorkommen. Vermutet wird als kausale Verknüpfung eine systemische Entzündung, aber die genauen Pathomechanismen sind hier noch nicht geklärt. Diese

Begleiterkrankungen haben große Auswirkungen auf die Lebensqualität und das Überleben der Patienten (26). Mögliche Begleiterkrankungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

ZNS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angst</li> <li>• Depression</li> </ul>
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstruktion, Überblähung</li> <li>• Bronchiektasen</li> <li>• Abnahme des Gasaustausches</li> <li>• Ventilations- Perfusions- Inhomogenität</li> <li>• Bronchialkarzinom</li> </ul>
Herz-Kreislaufsystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulmonale Hypertension</li> <li>• Cor pulmonale</li> <li>• KHK</li> <li>• Herzversagen</li> </ul>
Skelettsystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporose</li> </ul>
Muskulatur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnahme der Leistungsfähigkeit der peripheren Muskulatur, Muskelatrophie</li> <li>• Abnahme der Atemmuskulatur</li> </ul>
Stoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Gesteigerter Protein-Turnover</li> <li>• Gewichtsabnahme</li> </ul>

*Tabelle 2: systemische Auswirkungen der COPD*

#### **1.1.4 Risikofaktoren**

Das Rauchen stellt klar den bedeutendsten Risikofaktor für die Entstehung einer COPD dar (27). Man geht davon aus, dass ca. 90% der COPD- Fälle durch Rauchen verursacht sind (28). Auch Passivrauchen begünstigt vermutlich das Entstehen einer COPD (29). Allerdings erkranken auch Nichtraucher an einer COPD (30) und nur ca. 15 % aller Raucher leiden unter einer chronischen Bronchitis, der Anteil derer, die an einer COPD erkranken ist noch geringer (31). Dies verdeutlicht,

---

dass eine Interaktionen aus genetischer Disposition und Umwelteinflüssen der Entstehung einer COPD zugrunde liegen (7).

Ältere Menschen erkranken häufiger an einer COPD, wobei unklar ist ob das Alter per se einen Risikofaktor darstellt oder ob hier die Summe der kumulativen Expositionen zum Tragen kommt (7). Einigen Studien zufolge scheinen Frauen anfälliger für die Schädigungen durch das Rauchen zu sein, was in Verbindung mit der steigenden Zahl von Raucherinnen an Bedeutung gewinnt (32).

Unter den genetischen Risikofaktoren ist der hereditäre Mangel des Proteaseinhibitors Alpha1-Antitrypsin, der mit einem hohen Risiko für eine frühes Lungenemphysem einhergeht, am besten dokumentiert (7;33;34). 0,05-1% der Bevölkerung leiden an einem genetisch vererbten Antitrypsinmangel (35) . Ihr Risiko an einem panlobulären Emphysem zu erkranken ist stark gesteigert (36).

Aber auch weitere signifikante regionale Unterschiede und familiäre Häufungen im Auftreten besonders der sich früh im Leben manifestierenden early-onset COPD (37) verdeutlichen, dass neben äußeren Einflüssen auch endogene Faktoren eine Rolle in der Krankheitsgenese spielen. So leiden nur 5 % der asiatischen Raucher unter überschneller Abnahme der FEV<sub>1</sub>, im Gegensatz zu 15 % der weißen untersuchten Probanden (38;39).

Exogen wird die chronische Entzündung der Atemwege generell durch alles begünstigt, was die Atemwege reizt, besonders Schadstoffe und Partikel in der Atemluft (40).

In Entwicklungsländern begünstigt etwa das Kochen auf offenen Feuerstellen das Entstehen einer COPD (41). Die IBERPOC Studie aus Spanien zeigt, dass Probanden mit einer COPD überproportional oft in einem staubigen Umfeld gearbeitet oder in einem städtischen Umfeld gelebt haben (42).

Zuletzt weisen einige Studien darauf hin, dass auch Viren, etwa das Adenovirus E1A, eine Rolle bei der Krankheitsentstehung der COPD spielen könnten (43;44).

### **1.1.5 Prävalenz der COPD**

Weltweit ist die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) eine der häufigsten Ursachen für chronische Morbidität und Mortalität. Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Global Burden of Disease Initiative zufolge war die COPD im Jahr 2001 die fünfthäufigste Todesursache (45). Durch die weltweit steigende Prävalenz wird erwartet, dass die COPD bis 2020 zur

---

dritthäufigsten Todesursache werden wird (46). Im Jahr 2004 waren weltweit 64 Millionen Menschen an COPD erkrankt und 2005 sind weltweit mehr als drei Millionen Menschen an der Erkrankung gestorben. Dabei traten etwa 90 % der Todesfälle in Ländern mit geringem oder mittlerem Einkommen auf (47). Die bestehenden Prävalenzdaten zu COPD zeigen eine hohe Variabilität und große regionale Unterschiede, die durch unterschiedliches methodisches Vorgehen wenig vergleichbar sind. Die niedrigsten Prävalenzen ergeben sich, wenn Probanden befragt werden, ob sie vom Arzt je eine COPD- Diagnose erhalten haben (48).

### **1.1.6 Die BOLD Studie**

Die vorliegenden epidemiologischen Daten zu COPD zeigen, dass die COPD ein schwerwiegendes Problem ist, das zu selten erkannt und deshalb auch zu selten adäquat behandelt wird. Es ist notwendig, aktuelle epidemiologische Daten zur Krankheitsprävalenz und zu Risikofaktoren zu erheben, um ein breiteres öffentliches Bewusstsein für diese Erkrankung zu schaffen. Die bisher vorliegenden Krankheitsdaten reichen hierfür nicht aus, außerdem führten abweichende Studiendesigns bereits durchgeführter Prävalenzstudien zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Um weltweit verlässliche Daten zur COPD Prävalenz zu sammeln, wurde die internationale BOLD Studie ins Leben gerufen.

BOLD („Burden of Obstructive Lung Disease“) ist ein internationales Projekt mit dem Ziel, erstmals weltweit Daten zur Prävalenz der COPD standardisiert zu erfassen. Unter Leitung eines Studienkoordinationszentrums in Portland, USA wurden in über 20 Ländern unter standardisierten Bedingungen zeitgleich Daten zur Prävalenz der COPD erhoben (49). In jedem Studienzentrum wurde in einer repräsentativen Stichprobe der Bevölkerung eine standardisierte Lungenfunktionstestung durchgeführt und mittels einheitlicher Fragebögen Informationen über den allgemeinen Gesundheitszustand, atemwegspezifische Krankheitssymptome, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Exposition gegenüber Risikofaktoren der Studienteilnehmer gewonnen. Die Klinik für Pneumologie der Medizinischen Hochschule Hannover beteiligte sich als nationales Studienzentrum für Deutschland an dieser weltweit durchgeführten Studie. Die wesentlichen Ergebnisse der Studie sind im Ergebnisteil dieser Arbeit mit aufgeführt.

Außerdem möchte ich an dieser Stelle auf den in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift erschienenen Artikel “Die Prävalenz der chronisch obstruktiven

---

Lungenerkrankung in Deutschland“ (Geldmacher et al.) hinweisen, der die Ergebnisse der BOLD- Studie für Deutschland komplett darstellt und diskutiert (50).

## **1.2 Asthma bronchiale**

### **1.2.1 Definition des Asthma bronchiale**

Die „Global Initiative for Asthma“ (GINA) wurde 1993 in einer Zusammenarbeit des National Institute of Health (NIH), USA mit der WHO gegründet, um Leitlinien zur Vorbeugung, Diagnose und Therapie des Asthma bronchiale auf dem neusten wissenschaftlichen Stand zu formulieren. Im aktuellen Positionspapier (51) gab es einige Neuerungen auch in Bezug auf die Diagnose der Erkrankung. Asthma bronchiale wird als eine heterogene Erkrankung definiert, die meist durch eine chronische Atemwegsentzündung charakterisiert ist, sich phänotypisch aber sehr unterschiedlich präsentieren kann. Die zwei entscheidenden Diagnosekriterien sind gemäß des GINA- Positionspapiers einerseits die anamnestische Angabe respiratorischer Symptome wie Giemen und Brummen, Kurzatmigkeit, Brustenge und Husten, die im Zeitverlauf und in der Intensität variieren und andererseits zusammen mit einer variablen bronchialen Atemwegsobstruktion auftreten. Hier ist neu, dass das Vorliegen der bronchialen Hyperreagibilität (BHR) für die Diagnosestellung nicht mehr notwendig ist (51).

Eine nationale VersorgungsLeitlinie zum Asthma bronchiale der 1962 gegründeten AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) , der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung ist derzeit abgelaufen und wird überarbeitet (52).

Man unterscheidet verschiedene Formen der Erkrankung. Die Einteilung in ein allergisches versus intrinsisches Asthma, und die Einteilung in ein eosinophiles versus nicht-eosinophiles Asthma werden aktuell am häufigsten verwendet (53). Bei der Form des allergischen Asthma liegt eine genetische Disposition vor, spezifische IgE-Antikörper gegen Allergene zu produzieren (Atopie). Diese sind im Serum nachweisbar oder zeigen eine Sensibilisierung im Hauttest. Hier wird die Erkrankung dann durch Allergenexposition ausgelöst. Davon abzugrenzen ist das intrinsische oder nicht-allergische Asthma, das ohne allergische Disposition entsteht und durch Infektionen der Atemwege getriggert werden kann. Es wird aber auch diskutiert, dass



---

eine lokale Allergie der Atemwege vorliegt, die sich nicht systemisch nachweisen lässt (54).

Anhand des Nachweises einer Vermehrung eosinophiler Granulozyten im Sputum und/ oder im Blut wird Asthma in ein eosinophiles und ein nichteosinophiles Asthma eingeteilt. Es besteht keine klare Beziehung zum allergischen Asthma. Patienten mit eosinophilem Asthma sprechen sehr gut auf Glukokortikosteroide an (53). Bis zu 50 % aller Patienten weisen ein nicht-eosinophiles Asthma auf (55).

Typische Symptome sind anfallsartige Atemnot insbesondere nachts und am frühen Morgen, Brustenge, meist trockener Husten, Giemen und Brummen. Häufig ist das Auftreten der Symptome getriggert durch körperliche Anstrengung, Allergene, kalte Luft und virale Infektionen der Atemwege (51).

### **1.2.2 Pathogenese**

Ursächlich beim Asthma bronchiale ist eine Entzündung, die sich als eine komplexe zelluläre und humorale Gewebsveränderung beschreiben lässt (56).

Die Pathophysiologie entsteht durch Interaktion ortständiger und einwandernder Entzündungszellen (dendritische Zellen, Lymphozyten, Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten, Thrombozyten, Makrophagen), Strukturzellen (Epithelzellen, Myofibroblasten, glatte Muskelzellen), extrazelluläre Matrixproteine (Kollagene, Glykoproteine, Elastin und Proteoglykane) und Atemwegsnerven (cholinerge Nerven, sensorische Nervenfasern) sowie von Entzündungszellen freigesetzte lösliche Signalstoffe oder Mediatoren (z.B. Chemokine, Cysteinylleukotriene, Zytokine und andere) (53).

Biopsiematerial von Asthmatikern zeigt bei unbehandeltem Asthma infolge der Entzündung charakteristische Veränderungen der Atemwege. Dazu zählen:

- Infiltration mit eosinophilen und neutrophilen Granulozyten
- degranulierte Mastzellen
- Verdickung der Basalmembran durch Kollagenablagerung
- ein Verlust der Integrität des Epithelzellverbands und Verlegung des Lumens der Atemwege durch Schleim
- Hyperplasie und Hypertrophie der glatten Bronchialmuskulatur und Hyperplasie der Becherzellen

---

Diese irreversiblen, strukturellen Veränderungen werden als „Remodeling“ bezeichnet und können auch schon bei milden Verlaufsformen des Asthmas auftreten und sowohl zentrale als auch periphere Atemwege betreffen (57;58).

Eosinophiles Asthma ist dabei von einer T2- Helferzellen gewichteten Antwort bestimmt, die durch Interleukin (IL-) 4, IL-5 und IL- 13 vermittelt ist und in der Regel durch Umweltallergenexposition getriggert wird. Nicht- eosinophiles Asthma beinhaltet eine Untergruppe mit neutrophiler Erkrankung, in der die Überexpression des Toll- ähnlichen Rezeptors, sowie IL- 1 $\beta$ , Tumornekrosefaktor alpha und Nuklearfaktor kappa (TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ ) eine Rolle spielen (59).

### **1.2.3 Diagnostik des Asthma bronchiale und Asthmakontrolle**

Gemäß des aktuellen GINA- Positionspapiers (51) besteht das diagnostische Vorgehen in der anamnestischen Erhebung variabel auftretender o.g. Symptome und der Bestätigung einer variablen Atemwegsobstruktion in einem Lungenfunktionstest. Wenn die Symptome auf Asthma bronchiale hindeuten, muss eine Diagnosesicherung durch eine starke Variabilität in mindestens einem Lungenfunktionstest (FEV<sub>1</sub> um >12% und >200ml vom Ausgangswert im Reversibilitätstest mit rasch wirksamem Beta<sub>2</sub>- Sympathomimetikum, Hyperreagibilitätstest mit Methacholin/ Histamin, zirkadiane Peak-Flow- Messung, Steigerung in der Lungenfunktion nach 4 Wochen antiinflammatorischer Therapie) UND die dokumentierte bronchiale Atemwegsobstruktion erfolgen.

Eine allergologische Stufendiagnostik und die Bestimmung des Serum- IgE- Spiegels wird im aktuellen GINA- Positionspapier zur Identifikation einer Atopie unter den möglichen diagnostischen Maßnahmen erwähnt, da sie beim Vorliegen respiratorischer Symptome die Wahrscheinlichkeit eines allergischen Asthmas erhöht, aber nicht beweist.

Nach Diagnosestellung ist das Ziel des Asthmanagements das Erreichen und der Erhalt der Asthmakontrolle. Die GINA- Empfehlungen unterteilt die Asthmakontrolle: Zum einen in die aktuelle Symptomkontrolle und zum anderen in das zukünftige Risiko für negative Entwicklungen der Erkrankung, die immer beide in Betracht gezogen werden sollten.

## Symptomkontrolle

In den vergangenen 4 Wochen aufgetretene Symptome:

- Symptome tagsüber häufiger als 2x/ Woche Ja  Nein
- Erwachen durch Asthmasymptome in beliebiger Nacht Ja  Nein
- Gebrauch von Bedarfsmedikation häufiger als 2x/ Woche (ausgenommen Gebrauch vor körperlicher Anstrengung) Ja  Nein
- Beliebige Aktivitätseinschränkung durch Asthma Ja  Nein

## Grad der Symptomkontrolle

- **Kontrolliertes Asthma:** keine der o.g. Aussagen mit „Ja“ beantwortet
- **Teilweise kontrolliertes Asthma:** 1-2 Aussagen mit „Ja“ beantwortet
- **Unkontrolliertes Asthma:** 3-4 Aussagen mit „Ja“ beantwortet

## Risikofaktoren für negative Entwicklung des Asthmas

Diese Risikofaktoren sollten bei Diagnosestellung und im Verlauf erfasst werden, besonders wenn der Patient Exazerbationen erleidet.

FEV<sub>1</sub> soll zu Beginn der Therapie, nach 3-6 Monaten und weiter regelmäßig im Verlauf gemessen werden

Potentiell veränderbare unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Exazerbationen:

- Unkontrollierte Asthmasymptome
- Hoher Verbrauch an Bedarfsmedikation
- Ungenügende inhalative Kortikosteroide: nicht verschrieben/ schlechte Compliance/ falsche Inhalationstechnik
- Niedrige FEV<sub>1</sub>, besonders wenn < 60% des Soll- bzw. Bestwerts
- Wesentliche psychologische und sozioökonomische Probleme
- Exposition gegenüber: Zigarettenrauch, Allergenen ( falls sensibilisiert)
- Begleiterkrankungen:  
Adipositas, Rhinosinusitis, bestätigte Nahrungsmittelunverträglichkeit
- Eosinophilie im Serum oder Sputum
- Schwangerschaft

Andere unabhängige Hauptrisikofaktoren für Exazerbationen

- Jemals Intubation oder intensivmedizinische Therapie aufgrund von Asthma
- ≥1 schwere Exazerbation in letzten 12 Monaten

**Das Vorliegen eines oder verschiedener dieser Risikofaktoren erhöht das Risiko von Exazerbationen, auch wenn die Symptome gut kontrolliert sind**

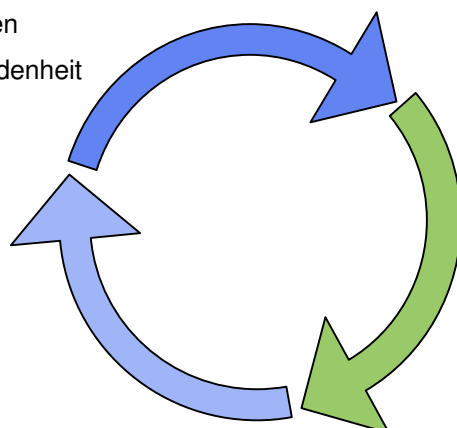
Risikofaktoren für das Entstehen einer „fixierten“ Atemwegsobstruktion
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fehlende Therapie mit inhalativen Steroiden</li> <li>- Exposition gegenüber: Zigarettenrauch, giftigen Chemikalien, berufliche Expositionen</li> <li>- Initial niedrige FEV<sub>1</sub>, chronische Schleimhypersekretion, Blut- oder Sputumeosinophilie</li> </ul>
Risikofaktoren für Nebenwirkungen der Asthmamedikation
<ul style="list-style-type: none"> <li>- systemisch: häufiger Bedarf von oralen Kortikosteroiden, hochdosierte und/ oder potente inhalative Kortikosteroide, Einsatz von P450- Inhibitoren</li> <li>- lokal: hochdosierte oder potente inhalative Kortikosteroide, schlechte Inhalationstechnik</li> </ul>

*Tabelle 3: Erfassung von Symptomkontrolle und zukünftigen Risiken (51)*

Die Ziele eines guten Asthmamanagements sind eine gute Symptomkontrolle, der Erhalt von normaler körperlicher Aktivität, Risikoreduzierung von zukünftigen Exazerbationen, eine gute Lungenfunktion und möglichst geringe Nebenwirkungen. Dies kann nur durch eine Zusammenarbeit von Arzt und Patient erreicht werden, die sich durch gute Kommunikation und Aufklärung des Patienten auszeichnet. Abbildung 2 stellt den empfohlene Algorithmus im Asthmamanagement dar.

### Überprüfung des Therapieansprechens

Symptome, Exazerbationen  
Nebenwirkungen  
Patientenzufriedenheit  
Lungenfunktion



### Beurteilung

Symptomkontrolle und Risikofaktoren  
Inhalationstechnik  
Patientenvorlieben

### Therapieanpassung

Asthmamedikation  
Nichtmedikamentöse Strategien  
Veränderung modifizierbarer Risikofaktoren

*Abbildung 2: Asthmamanagement – Zirkel GINA 2014 (51)*

---

Der Schweregrad einer Asthmaerkrankung wird rückblickend vom Grad der notwendigen Behandlung, der nötig war um Symptome und Exazerbationen zu kontrollieren, benannt. Dabei ist der Schweregrad keine statische Einteilung, sondern muss über Monate und Jahre bei Verlaufskontrollen immer wieder neu erfasst werden. Erstmals kann die Einteilung erfolgen, wenn der Patient über einige Monate eine Controller- Therapie erhalten hat. Eine Einteilung in die Schweregrade leicht, mittel und schwer erfolgt anhand der erforderlichen medikamentösen Therapie, auf die ich hier aber im begrenzten Rahmen einer Einleitung nicht weiter eingehen möchte.

#### **1.2.4 Epidemiologie des Asthma bronchiale**

Das Weißbuch Lunge 2014 nennt als Ergebnis aus 16 relevanten Volltextpublikationen zur Asthma- Prävalenz in Deutschland eine 12- Monats- Prävalenz von 4,6- 6,34% und eine Lebenszeitprävalenz von 6,1- 8,8 % (53). Die Entwicklung, die sich aus den Ergebnissen der aktuellen und vergangener RKI- Studien ablesen lässt, zeigt eine Zunahme der Lebenszeitprävalenz des ärztlich diagnostizierten Asthma bronchiale von 2003 bis 2012. Die Lebenszeitprävalenz liegt in der Studie zur „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) 2009 und 2010 mit ca. 9% und 2012 mit 10% deutlich höher als in einem Telefonischen Gesundheitssurvey 2003 mit 6% (3;60). Frauen erkranken häufiger an Asthma. Hier beträgt in der GEDA 2012 die 12– Monats- Prävalenz 7,5 % (bei Männern 5,0%) und die Lebenszeitsprävalenz 11,5% ( bei Männern 8,3%).

Für Deutschland wurde Anfang und Mitte der 90er Jahre die Prävalenz in den neuen und alten Bundesländern betrachtet, wobei Vergleiche zwischen Hamburg und Erfurt (61) bzw. München und Leipzig (62) gezogen wurden. Hierbei zeigt sich eine erhöhte Häufigkeit von Asthma, Heuschnupfen, atopischer Dermatitis und allergischer Sensibilisierung in den alten Bundesländern (61;62). In den darauf folgenden zehn Jahren haben sich die jedoch Unterschiede verringert, es kam sowohl im Westen als auch im Osten von Deutschland zu einer Zunahme der Asthma-Prävalenz (63;64). Der Grund hierfür ist wahrscheinlich die Angleichung der Lebensverhältnisse seit der Wiedervereinigung. Allerdings zeigen auch die Daten der GEDA 2012 für Frauen in der Region Ost im Vergleich zum Bundesdurchschnitt eine signifikant niedrigere 12- Monats- Prävalenz als in anderen Regionen. Die höchsten Prävalenzen finden sich sowohl bei Frauen als auch bei Männern in der Region Mitte (60).

---

Im internationalen Vergleich gibt es auch aktuelle Berichte von steigenden Prävalenzen bei Erwachsenen in Finnland, Italien, England und den USA (65-68). Ein „World Health Survey“, der 2002-2003 von der WHO initiiert und in 70 Ländern durchgeführt wurde, zeigte eine durchschnittliche weltweite Prävalenz von 4,3% für ärztlich diagnostiziertes Asthma. Australien führte dabei mit 21,0% die Statistik an. Insgesamt stellte die hohe Prävalenz des Rauchens die größte Barriere in der Bekämpfung der hohen gesundheitlichen Last durch Asthma bronchiale dar. Auch wenn die höchsten Prävalenzen in ressourcenreichen Ländern zu finden sind, sind sie doch auch noch in ressourcenarmen Ländern hoch. Hier wiegt die Last des unbehandelten Asthmas umso schwerer, da häufig die Mittel zur Sicherstellung der Behandlung fehlen (69).

Eine Atopie als wesentlichster Risikofaktor für die Entstehung des allergischen Asthma findet sich bei 30- 50% der Bevölkerung der entwickelten Länder, häufig ohne dass auch Zeichen einer Erkrankung vorhanden sind (70).

### **1.2.5 Asthma- COPD Overlap- Syndrom (ACOS)**

Asthma und COPD können im klinischen Alltag manchmal schwierig zu unterscheiden sein. Besonders bei älteren Patienten und Rauchern bzw. Ex-Rauchern mit allergischer Disposition mit und ohne Asthma kann dies der Fall sein. Daraus hat sich methodisch in den vergangenen Jahren ein neues Krankheitsbild entwickelt. Von GINA und GOLD wurde gemeinsam ein Positionspapier zu diesem Thema erarbeitet. Darin findet sich als Voraussetzung für die Diagnose eines Asthma- COPD Overlap- Syndroms eine anhaltende, nicht komplett reversible Atemwegsobstruktion, die gemeinsam sowohl mit Merkmalen auftritt, welche normalerweise einer COPD zugeordnet werden, als auch zusammen mit Merkmalen, die charakteristischerweise auf Asthma hindeuten (71). Eine genauere Definition könne nicht entwickelt werden bis genauere Forschungsergebnisse zu diesem Krankheitsbild vorliegen (71). Typischerweise sind Patienten, bei denen ein ACOS diagnostiziert wird, älter als 40 Jahre, hatten aber oft auch schon im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter Symptome. Die Symptomatik beim ACOS beinhaltet eine belastungsabhängige Atemnot, ist meist anhaltend, kann aber in der Intensität variabel sein. Im Sputum zeigt sich das Bild einer eosinophilen und/ oder neutrophilen Entzündung. Häufig gibt es in der Eigen- oder Familienanamnese Asthma oder eine allergische Disposition. Es handelt sich oft um Patienten, die einen

---

hohen Medikamentenbedarf und eine Neigung zu häufigen Exazerbationen haben, womit ein schwerer Verlauf der Erkrankung droht (71). Die Mortalität bei ACOS scheint höher zu sein als bei COPD allein. Die Häufigkeit wird in der Literatur derzeit sehr unterschiedlich angegeben, realistisch ist wohl ein Anteil von ca. 15-20 % aller COPD- und Asthmapatienten (72).

### **1.3 Stickstoffmonoxid**

Stickstoffmonoxid (im folgenden mit NO abgekürzt) ist ein wichtiger endogener regulatorischer Mediator im gesamten Organismus. In der Lunge wird NO von unterschiedlichen Zellen des Respirationstrakts gebildet, wie Epithelzellen, Endothelzellen und unterschiedlichen Zellen der Immunabwehr, darunter Makrophagen.

Gustafsson et al. (73) berichteten 1991 erstmals über den Nachweis von NO in der Ausatemluft.

#### **1.3.1 NO- Wirkmechanismus**

NO wird aus der Aminosäure L-Arginin und molekularem Sauerstoff durch das Enzym Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) hergestellt.

NO ist mit 11 Valenzelektronen ein freies Radikal und reagiert mit einer großen Anzahl endogener Substrate wie Sauerstoff, Superoxide, Thiole und Metalloproteine. Das unpaare Elektron bedingt im Wesentlichen den Radikalcharakter und somit die hohe Reaktivität und die biologischen Effekte von NO. Es ist äußerst lipophil und kann leicht diffundieren. Die durchschnittliche Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) des freien NO in vivo beträgt 0.5-15 Sekunden. Eine Basalrate von NO wird kontinuierlich aktiv produziert, zusätzlich steigt die Produktion als Antwort auf verschiedene Stimuli, wie verschiedene Cytokine und Liposaccharide (LPS), an. Diese Änderungen gehen darauf zurück, dass das produzierende Enzym in drei verschiedenen Formen im menschlichen Organismus vorzufinden ist, die auch alle in den Atemwegen vorgefunden wurden (74). Zwei basale, calciumabhängige Isoformen sind die endotheliale Isoform eNOS und die neuronale Isoform nNOS. Die eNOS wird zusätzlich zum Gefäßendothel, wo sie NO als Mediator der Vasodilatation bildet, in Thrombozyten und in bestimmten Neuronen des ZNS exprimiert. Die nNOS ist in Neuronen des ZNS und des PNS vorhanden.

---

Eine dritte Isoform, die induzierbaren NO-Synthase (iNOS), wird nur in Folge entzündlicher Prozesse exprimiert. Diese NO-Produktion durch verstärkte Genexpression der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) findet in aktivierten Immunzellen statt und trägt dort zu deren Zytotoxizität gegen Tumorzellen, Bakterien, Viren und Parasiten bei (75), in den Alveolarepithelzellen ist der Effekt am stärksten zu beobachten (76). Die iNOS produziert erhebliche Mengen NO und die Höhe des messbaren fraktionell exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) in der Ausatemluft korreliert mit dem Anteil der exprimierten iNOS (77).

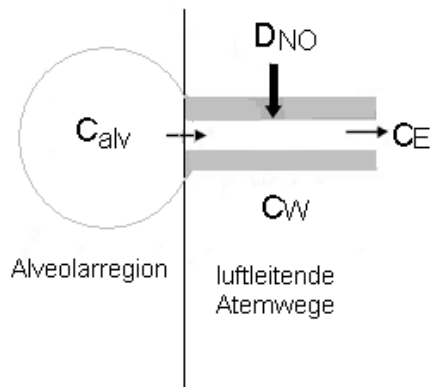
### **1.3.2 NO -Transportmodell**

Beobachtungen, die bei der Durchführung von FeNO- Messungen gemacht wurden, führten zur Entwicklung von Modellen, die den Transport des NO in die Ausatemluft theoretisch erklären. Hier möchte ich auf das Modell von R. A. Jörres (78) eingehen. Bei sehr niedriger Atemflussrate ist die exhalierete NO- Konzentration am größten und geht umgekehrt bei sehr hoher Atemflussrate fast gegen Null. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass das gemessene NO zum größten Teil aus den luftleitenden Atemwegen stammt. Denn bei höchstmöglichen Atemflussraten ist die Durchgangszeit der aus den Alveolen stammenden Luft durch die luftleitenden Atemwege so kurz, dass sie sich nicht mit NO aus dem Epithel der luftleitenden Atemwege anreichern kann. Der gemessene, sehr niedrige Wert ist in dem Fall der NO- Konzentration in den Alveolen ( $C_{alv}$ ) gleichzusetzen. Im entgegengesetzten Fall entspricht die NO- Konzentration bei Atemflussrate Null, die dem Luftanhalten gleichkommt, der NO- Konzentration in der Wand der luftleitenden Atemwege ( $C_w$ ), da zwischen Lumen und Wand der Atemwege ein Konzentrationsausgleich entsprechend dem Fick'schen Gesetz stattfindet. Es ist jedoch vereinfacht zu sagen, dass die effektive NO- Konzentration umgekehrt proportional zur Atemflussrate ist, denn die Produktion in den luftleitenden Atemwegen scheint sich der Atemflussrate anzupassen.

Die Diffusionskapazität von NO ( $DNO$ ) in das Lumen der luftleitenden Atemwege hängt von verschiedenen Faktoren ab. Beispielsweise behindert Schleim in den Atemwegen die Diffusion und verringert dadurch die gemessene Konzentration. Fallende Werte durch Bronchokonstriktion nach Methacolin- Provokation , sowie steigende Werte nach Bronchodilatation durch Salbutamol (s.u.), die die zur



Verfügung stehende Diffusionsfläche verringern bzw. vergrößern, können hiermit erklärt werden. (78)



$C_W$  = NO-Konzentration in der Wand der luftleitenden Atemwege

$C_{alv}$  = NO-Konzentration in den Alveolen

$D_{NO}$  = Diffusionskapazität von NO in die luftleitenden Atemwege

$C_E$  = exhalierter NO-Konzentration

Abbildung 3: NO- Transportmodell  
(nach Jörres)

$C_E$  ist die Summe aus der NO- Konzentration der Alveolarregion und der der luftleitenden Atemwege. Sie setzt sich aus den drei flussunabhängigen, in Abb.1 beschriebenen Faktoren zusammen.

Die tatsächliche Menge an exhalierem NO ( $V'_{NO}$ ) ergibt sich aus der exhalieren NO-Konzentration (in nl/ L) und der Flussrate der Ausatmung (in L/ min) wie folgt:

$$V'_{NO} \text{ (nl/ min)} = NO \text{ (nl/ L)} * \text{Flussrate (L/ min)}. \quad (79)$$

Das endogen produzierte NO kann einem von drei verschiedenen Wegen folgen:

1. sofortige Reaktion mit Substraten, die sich im Gewebe befinden,
2. Diffusion in Richtung pulmonale oder bronchiale Zirkulation, wo es sogleich und irreversibel mit Hämoglobin reagiert oder
3. Diffusion in Richtung der Atemgase, so dass es in das Lumen des Atemtrakts übergeht. Es gibt somit immer eine Diffusion zwischen Gewebe und Gasphase, doch in welche Richtung diese stattfindet, hängt von der jeweiligen relativen NO-Konzentration im Gewebe und in der Gasphase ab (5).

Durch diese Berechnungen wird versucht, auch differentialdiagnostische Aussagen zu Abgrenzung verschiedener Erkrankungen des Respirationstakts zu machen (80;81).

---

### **1.3.3 FeNO-Veränderungen bei Atemwegserkrankungen**

Erhöhte Werte des exhalieren NO wurden zunächst für Personen mit Asthma beschrieben (82;83) und auch Personen mit Atopie weisen in Verbindung mit und ohne Asthma erhöhte Werte des FeNO auf (84). So wurde postuliert, dass das exhalierete NO eine Entzündung der Atemwege anzeige. Diese findet sich nicht nur bei Allergen-induzierten Erkrankungen, sondern kann auch bei einer COPD z.B. während einer Exazerbation auftreten (85).

Weitere Erkrankungen, die mit einem tendenziell eher erhöhten FeNO einhergehen, sind: Bronchiektasen, bakterielle und virale Atemwegsinfekte, systemischer Lupus erythematodes, Leberzirrhose und die akute Lungentransplantatabstoßung bei Bronchiolitis obliterans nach Transplantation. Ein erniedrigtes FeNO findet sich u.a. häufiger bei Zystischer Fibrose, HIV Infektion und pulmonaler Hypertonie (79).

### **1.3.4 NO und Asthma**

Bei Asthmatikern wird die iNOS verstärkt im Epithel des Respirationstrakts und in Entzündungszellen exprimiert und aktiviert, wobei dieser Vorgang durch proinflammatorische Zytokine induziert wird. Für die vor allem bei allergischen Asthmaerkrankungen feststellbare FeNO-Erhöhung ist daher vornehmlich die Produktion des Isoenzym iNOS verantwortlich (86). Die Rolle, die NO in der Homöostase der Lunge einnimmt, ist noch kontrovers. Klar ist jedoch, dass es sich bei NO nicht bloß um einen Marker der Atemwegsentszündung und bronchialen Hyperreagibilität handelt. Es stellt auch einen schwachen Bronchodilatator dar, aber wirkt eventuell auch toxisch auf das Lungengewebe und mag bei Asthmatikern die bronchiale Entzündung und Hyperreagibilität verstärken (87).

FeNO korreliert bei Asthma mit Markern der eosinophilen Entzündung in der BAL (88) und der Eosinophilenzahl im induzierten Sputum (%)(89;90). Generell korreliert FeNO bei Asthma aber nicht mit den Lungenfunktionsparametern (79). Hohe FeNO-Werte zeigen Personen, die phänotypisch eine Atopie und eine bronchiale Hyperreagibilität aufweisen, unabhängig davon ob sie an Asthma oder asthmanähnlichen Symptomen erkrankt sind (91;92). Patienten mit allergischem Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis haben deutlich höhere basale FeNO-Werte und reagieren auf Allergenbelastungen mit einem signifikanten FeNO-Anstieg (93). Für schwer verlaufende Asthmaerkrankungen korreliert es mit der Häufigkeit des

---

Auftretens von Asthmasymptomen und mit der Häufigkeit des Gebrauchs von Beta-2-Agonisten als „reliever“(94).

FeNO- Level sind bei eosinophiler Entzündung gegenüber nicht- eosinophiler Entzündung bei schwerem therapierefraktärem Asthma trotz Therapie mit inhalativen Steroiden signifikant erhöht (95).

Basierend auf einer Studie von Cowan et al. (96) wird zur Abschätzung einer Steroidantwort abhängig vom FeNO- Wert genannt, dass auch wenn keine Sputum-Eosinophilie vorliegt, FeNO (bei einem cut- point von 33 ppb) einen guten Vorhersagewert für die Steroidantwort bietet, die Steroidantwort aber größer bei eosinophilem Asthma ist.

Die BASALT- Studie ( Best Adjustment Strategy for Asthma in the Long Term) verglich an 342 Probanden mit mildem bis moderatem Asthma die Anpassung inhalativer Kortikosteroide auf unterschiedliche Weise (durch den behandelnden Arzt, FeNO- basiert oder symptom basiert durch den Probanden). Hier wurde die inhalative Kortikosteroiddosis in der FeNO- basierten Anpassung bei <22 ppb reduziert, bei 22-35 ppb belassen und bei > 35 ppb gesteigert. Dabei zeigte sich in der Zeit bis zum Therapieversagen, dass weder die FeNO- basierte noch die symptom basierte Anpassung durch den Probanden der Anpassung durch den behandelnden Arzt (Erfassung von Symptomen und „Reliever“- Gebrauch, Spirometrie) überlegen war (97).

### **1.3.5 NO und COPD**

In Bezug auf die COPD ist die Datenlage uneinheitlich. Bei schwerer und akut exazerbierter COPD konnten erhöhte FeNO-Werte beobachtet werden, in niedrigen Stadien (Stadium 0-II) der COPD trifft dies nicht zu (98-101). Bei der nicht-exazerbierten COPD besteht kein erhöhter NO- Stoffwechsel. Jedoch gibt es auch Ergebnisse, wonach die FeNO-Level bei COPD Patienten erhöht sind, auch wenn man zwischen Subgruppen unterscheidet, in denen Nichtraucher, Ex-Raucher und Raucher mit und ohne COPD getrennt betrachtet werden. Dann ergibt sich ein signifikant höheres FeNO bei COPD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Nicht- und den Ex-Rauchern, nicht aber jedoch, wenn man Raucher mit und ohne COPD untereinander vergleicht (102).

Weitere Erkenntnisse belaufen sich darauf, dass bei der COPD vor allem die NO-Konzentration aus den Alveolen ( $C_{alv}$ ) ansteigt (103), was sich durch die vor allem in

---

der Peripherie stattfindende Entzündung erklären lässt. Diese lassen sich mit angepassten Flussraten während der Messung nachweisen (104).

Zumindest eine kurzfristige Antwort auf inhalative Steroide ist wahrscheinlicher bei COPD- Patienten, die eine Sputum- Eosinophilie (23) oder erhöhte FeNO- Werte (105) aufweisen.

### **1.3.6 Einflussfaktoren auf die NO- Messung**

Seit NO-Messungen durchgeführt werden, wurden eine Reihe von Einflussfaktoren bekannt, die die Höhe des FeNO mitbestimmen. Den deutlichsten Effekt haben Änderungen in der eosinophilen Entzündungen, so dass antiinflammatorische Therapien eine deutliche Senkung (s.u.) und allergische Reaktionen oder Exazerbationen einen erheblichen Anstieg hervorrufen (106;107). Die wichtigsten weiteren Einflussgrößen führt die folgende Tabelle auf.

Einflussfaktoren beim Untersuchten	Effekt auf FeNO und Empfehlung	Autor
Anti- inflammatorische Therapie	FeNO wird durch die Therapie mit oralen oder inhalativen Kortikosteroiden gesenkt. Eine anti-inflammatorische Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden senkt FeNO in einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung. Auch der Leukotrienantagonist Montelukast und inhalative NO- Synthase- Inhibitoren senken das FeNO.	(79;108-113)
Beta <sub>2</sub> - Agonisten (Salbutamol)	Durchschnittlich Anstieg der NO-Werte (um ca. 10 %) bei Asthmatikern nach Gabe von Bronchodilatoren für mindestens eine Stunde.	(114)
Spirometrie	Signifikanter Abfall (10-15%/ 30%) direkt nach Spirometrie, Rückkehr zur ursprünglichen Baseline nach 1h, bei Asthmatikern wird nach 1h der ursprüngliche Wert sogar überschritten/ bei Asthmatikern dauerte der Effekt nach wiederholter Spirometrie mehrere Stunden an.	(114-116)
Virale Atemwegsinfekte	Akute Infekte könne zu einem deutlichen Anstieg des FeNO führen. Daher sollte die NO-Messung auf die Zeit nach dem Infekt vertagt oder die mögliche Infektion notiert werden.	(79;117)
Ernährung	Nitratreiche Kost (wie z.B. Salat) kann zu einer Zunahme der NO- Werte führen. Wahrscheinlich kann Koffein zur Erniedrigung der NO- Werte führen. Daher sollte eine Stunde vor der Messung keine Nahrungszufuhr stattfinden.	(118;119)
Rauchen	Rauchen verringert FeNO sowohl kurzfristig direkt nach dem Rauchen einer Zigarette als auch langfristig. Asthmatiker, die rauchen, haben aber weiterhin ein erhöhtes FeNO. Aufgrund dieses Effekts sollte eine Stunde vor der NO-Messung nicht geraucht werden und Rauchgewohnheiten sollten erfragt werden.	(79;120-122)
Lebensalter und Körpergröße	Es wurde eine Zunahme des NO- Wertes mit dem Lebensalter und der Körpergröße sowohl bei Atopikern als auch bei nicht- atopischen Erwachsenen beobachtet.	(91)

*Tabelle 5: Einflussfaktoren auf die NO- Messung*

---

### 1.3.7 Anwendung und Interpretation der FeNO- Messung

Die American Thoracic Society (ATS) hat 2011 eine praktische Leitlinie zur Interpretation von FeNO bei der klinischen Anwendung veröffentlicht (123). Danach liefert die Anwendung von FeNO in der klinischen Diagnostik zusätzliche hilfreiche Informationen für Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen inklusive Asthma. Diese Informationen dienen der Aufdeckung einer eosinophilen Entzündung (90;95), der Abschätzung eines Ansprechens auf inhalative Steroide (109;112;124), Überwachung der Atemwegsentszündung (125;126) um den nötigen Einsatz inhalativer Steroide im Verlauf zu erkennen und um eine mögliche Incompliance in der Therapie mit inhalativen Steroiden zu erfassen (127). Die Empfehlungen zur Anwendung von FeNO werden mit Evidenzgraden angegeben, doch die meisten Empfehlungen bewegen sich maximal auf mittlerem Evidenzlevel, viele sind Expertenmeinungen.

Limitierend im Einsatz von FeNO zur Unterstützung einer Asthma- Diagnose wird in der ATS- Leitlinie die Heterogenität der zugrunde liegenden Entzündung bei Asthma bronchiale genannt, die nicht unbedingt mit einem FeNO- Anstieg vergesellschaftet ist.

Cut- off- Werte werden aufgrund der großen Streuung von Normalwerten in der Normalbevölkerung Referenzwerten vorgezogen. Diese Cut- off- Werte sollten entsprechend der Fragestellung aus Patientenkollektiven mit Atemwegssymptomen oder -erkrankungen gewonnen werden. Die ATS- Empfehlung lautet, dass niedrige FeNO- Werte ( Cut- off bei 25 ppb) so eingeordnet werden, dass eine eosinophile Entzündung und Ansprechen auf inhalative Steroide hier wenig wahrscheinlich ist. Hohe FeNO- Werte ( Cut- off bei 50 ppb) werden in der Empfehlung entsprechend als wahrscheinliches Vorliegen einer eosinophilen Entzündung, die - bei symptomatischen Patienten - wahrscheinlich auf inhalative Steroide anspricht, gewertet (124). Werte zwischen 25 und 50 ppb sollten vorsichtig und dem klinischen Kontext entsprechend interpretiert werden.

Bei persistierender Asthmasymptomatik trotz augenscheinlich adäquater Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden und anhaltend hohen FeNO- Werten sollten den Empfehlung zufolge vor allem eine persistierende Allergenexposition, fehlende Therapiecompliance oder Fehler in der Anwendung von ICS erfasst werden.

Für die Kontrolle einer laufenden Asthmatherapie ist eher eine Veränderung des FeNO- Werts anstelle absoluter Werte heranzuziehen, doch die Definition einer

---

signifikanten Wertänderung gibt es bisher nicht. Von der ATS- Leitlinie wird als signifikanter Anstieg eine Änderung von mehr als 20% für Werte > 50 ppb oder von mehr als 10% für Werte < 50 ppb zwischen zwei Verlaufkontrollen gewertet.

Im Umkehrschluss soll als signifikanter Abfall des FeNO- Werts eine Verminderung um mindestens 20% für Werte > 50 ppb oder mehr als 10% für Werte < 50 ppb zwischen zwei Verlaufkontrollen und damit als signifikantes Ansprechen auf eine antiinflammatorische Therapie gewertet werden.

Für COPD kann die Rolle der FeNO- Messung laut ATS- Leitlinie (123) noch nicht klar definiert werden.

Es wird auf den Anteil von Patienten mit Asthma- COPD Overlap- Syndrom hingewiesen, bei welchen trotz COPD- ähnlicher Atemwegsobstruktion nach Asthma- typischen Befunden wie z.B. Eosinophilie in Blut, Sputum und BAL gefahndet werden muss, um eine entsprechende Behandlung einleiten zu können (128).

Weiterführend gibt es von Dressel et al. (129) den Ansatz bekannte Einflussgrößen auf FeNO ( Allergie, Rauchen, Atemwegsentzündung, Größe, Lungenfunktion, Alter, Geschlecht) zu quantifizieren. Die Autoren entwickelten dafür aus den FeNO- Werten von 897 Personen, die in eine Kovarianzanalyse einfließen, eine Formel zur Korrektur des nicht- logarithmierten FeNO- Werts um die bekannten Einflussgrößen.

---

## 1.4 Zielsetzung

Die hier vorliegende Arbeit zeigt und diskutiert die Ergebnisse der FeNO- Messungen am großen Probandenkollektiv der BOLD- Studie.

FeNO wurde als diagnostischer Parameter in die Lungenfunktionsdiagnostik eingeführt und bisher in Studien vor allem bei Vorliegen einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis klassifiziert.

Weniger Informationen liegen bisher zum exhalieren NO an großen Querschnittkollektiven vor.

Ich möchte herausfinden, ob sich das FeNO bei Vorliegen einer COPD oder anamnestischen Faktoren einer Atemwegserkrankung signifikant von dem des gesunden Probandenkollektivs unterscheidet.

Außerdem will ich betrachten, wie sich demografische Einflussfaktoren (Geschlecht , Alter und Körpergröße) auf FeNO auswirken.



---

## 2 Methoden

Die Datenerhebung der BOLD Studie Hannover fand als Prävalenzstudie mit Durchführung von spirometrischen Lungenfunktionsmessungen und Bearbeitung eines Fragekataloges zwischen April und Oktober 2005 statt. Leitlinie für Methodik und Durchführung waren Protokoll und Design der internationalen BOLD Studie (130).

Zusätzlich wurde das exhalierete NO der Probanden mithilfe des portablen Messgeräts NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden) gemessen und ein Fragebogen zu allergischen Vorerkrankungen und Symptomen der Probanden abgefragt.

Durch ein vom BOLD Operation Center überwachtes Trainingsprogramm, das alle an der Durchführung beteiligten Personen durchliefen, wurde die standardisierte Befragung mittels Fragebögen und die korrekte Lungenfunktionsmessung sichergestellt.

Die Durchführung der BOLD Studie Hannover wurde einschließlich weiterführender lungenfunktionsdiagnostischer Maßnahmen von der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover genehmigt. Vor Durchführung der Messungen und Bearbeitung der Fragebögen wurden alle Probanden aufgeklärt und gaben nach ausführlicher Information über die Hintergründe und den Ablauf der Studie ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

### 2.1 Fallzahlberechnung und Stichprobe

Gemäß BOLD Protokoll sollte eine zufällige Stichprobe von mindestens 600 Personen  $\geq 40$  Jahren untersucht werden. Bei einer geschätzten Resonanz von 30 % mussten etwa 2600 Personen kontaktiert werden, um dieses Ziel zu erreichen.

In Zusammenarbeit mit den Bürgerämtern der Stadt und der Region Hannover wurde eine repräsentative Stichprobe erstellt. Dabei wurden männliche und weibliche Bewohner städtischer und ländlicher Gebiete zu gleichen Teilen berücksichtigt. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer wurde mit dem BOLD Operation Center in Portland abgestimmt.

---

### 2.1.1 Zielpopulation

Die Probanden wurden aus der Stadt Hannover rekrutiert, sowie aus vier der insgesamt 20 Gemeinden der Region Hannover, Langenhagen im Norden, Garbsen im Westen, Burgdorf im Nordosten und Lehrte im Osten. Gerade diese vier wurden ausgesucht, weil sie einerseits von der Medizinischen Hochschule aus gut zu erreichen sind, aber auch einen guten Bevölkerungsquerschnitt der Region Hannover bilden. Alle Altersgruppen mit eingeschlossen, hat die Kernstadt Hannover zusammen mit Langenhagen, Garbsen, Burgdorf und Lehrte 704 000 Einwohner.

	Männer	Frauen	Gesamt	Fläche (km <sup>2</sup> )	Einwohner/km <sup>2</sup>
Hannover Stadt	241 770	265 206	515 897	204,01	2529
Umland	91 077	96 439	187 843	390,57	481
Zielpopulation	332 847	361 645	703 740	594,58	1184
Gesamtes Umland	298 694	315 301	611 520	2086,42	293
Gesamtregion Hannover	540 464	580 510	1 127 417	2290,43	492

*Tabelle 6: Bevölkerungsstruktur Hannover und Region*

### 2.2 Studienablauf

Die Personen der repräsentativen Stichprobe wurden schriftlich und telefonisch kontaktiert. Bei einer Bereitschaft zur Teilnahme folgte die Vereinbarung eines Untersuchungstermins entweder in der Medizinischen Hochschule Hannover oder im Rahmen eines Hausbesuchs. Wurde auch nach drei Versuchen der telefonischen Kontaktaufnahme ein Proband nicht erreicht, galt dieser als nicht erreichbar.

Lehnte eine Proband die Studienteilnahme ab, wurde versucht, telefonisch einen Minimaldaten- / Ablehnungsfragebogen mit Daten zu Alter, Geschlecht, Atemwegs- und Begleiterkrankungen und Rauchverhalten zu erfragen.

Die Befragungen und Untersuchungen wurden von zwei Teams, bestehend aus je zwei dafür trainierten Personen, durchgeführt.

Jedem Probanden wurde eine 6-stellige Identifikationsnummer zugeordnet und die Daten dadurch anonymisiert.

---

## 2.3 Messung des exhalieren NO

Die Messung des exhalieren NO fand jeweils vor der Spirometrie statt. Dafür verwendet wurden zwei baugleiche Geräte des Typs NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden). Gemessen wird das exhalierte NO in diesem Gerät mithilfe eines elektrochemischen Sensors.

Laut der Firma Aerocrine erfüllt NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden) die Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) bezüglich der Geräteanforderungen für die Messung des exhalieren NO aus dem Jahre 2005.

Das Gerät NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden) wurde in einer Studie von Alving et al. (131) auf Meßgenauigkeit geprüft. Dabei ergaben sich im Vergleich zum stationären Gerät NIOX<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden), einem Chemolumineszenz- Analysator, für das portable Gerät NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden) etwas höhere Werte. Der Median der Abweichung betrug 1,2 [-3,3; 0,8] ppb mit einem 95% Konfidenzintervall von -9,8 und 8,0 ppb, wurde aber als akzeptabel bezeichnet. Mit steigendem FeNO wurden auch die Meßunterschiede größer. Bei Meßwiederholungen an ein und demselben Gerät ergaben sich für NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden) Abweichungen von 1,2 [0,6; 2,0] ppb im Median.

Laut Hersteller genügt daher eine gültige Messung mit NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden), um verlässliche Werte zu erhalten.

### 2.3.1 Standardisierte Messung von FeNO

Die American Thoracic Society (ATS) hat zusammen mit der European Respiratory Society (ERS) im Jahr 2005 neue Empfehlungen für die Messung von NO herausgegeben. FeNO wird in parts per billion (ppb) angegeben, was der Einheit Nanoliter pro Liter entspricht. Für die Flussrate wurde bereits 1999 im ATS statement der Standard von 50 ml/sec festgelegt, die als Kompromiss zwischen genügender Sensitivität und Patientenkomfort während der Exhalation gefunden wurde und reproduzierbare Messungen ermöglicht (79).

Im Folgenden dargestellte Einflussfaktoren können durch Geräte wie NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden) und korrekte Anleitung des Probanden zur Messung eliminiert werden.

<b>Einflussfaktoren</b>	<b>Effekt auf FeNO und Empfehlung</b>	<b>Autor</b>
NO in der Umgebungsluft	Erhöhte Werte durch hohe NO-Konzentrationen in der Umgebungsluft, daher sollte bei Messungen NO- freie Luft eingeatmet werden.	(79;106)
Flussrate der Ausatmung	Siehe Transportmodell Einleitung Bei zu hoher Flussrate verkürzt sich die Transitzeit der Luft aus den Alveolen durch luftleitenden Atemwege, so dass in kürzerer Zeit weniger NO in die vorbeifließende Luft übergeht. Bei zu niedriger Flussrate ergibt sich der umgekehrte Effekt.	(79;106)
Ausatmung gegen Widerstand	Das Velum schliesst sich und die aus dem bronchoalveolären Raum stammende NO-Fraktion wird gemessen, ohne dass eine Kontamination aus dem oberen Atemtrakt stattfindet. Dabei erreicht die exhalierte NO-Konzentration (CE) nach einer initialen Auswaschphase rasch ein Plateau welches vom Meßgerät detektiert wird. Es ist wichtig, den Ausatemfluss konstant zu halten, weil das exhalierte NO-Plateau im Wesentlichen einem konstanten Transport aus den Bronchien entspricht.	(132)
Luftanhalten	Luftanhalten während des Atemmanövers der NO- Messung führt zur Akkumulation des produzierten NO in den gesamten Atemwegen.	(79;106;133;134)

*Tabelle 7: Eliminierte Einflussfaktoren auf die NO- Messung*

Keinen Einfluss auf die Höhe des gemessenen NO bei Asthmatikern haben bis zu fünfmal innerhalb einer Stunde wiederholt durchgeführte NO-Messungen ergeben (114).

In den ATS- Empfehlungen zur standardisierten FeNO- Messung (79) wurde keine eindeutige Stellung zur zirkadianen Rhythmik der FeNO- Werte bezogen. Brody et al.

---

(135) berücksichtigten bei der Auswertung der NHANES- Daten die tageszeitlichen Schwankungen der FeNO- Werte. Mittlere FeNO- Werte fielen in den morgens (zwischen 8.30 und 12.00 Uhr) durchgeführten Messungen gegenüber solchen die später im Tagesverlauf erfolgten signifikant höher aus. Die Tageszeit der FeNO-Messung blieb auch im Regressionsmodell eine unabhängiger Prädiktor für die Höhe des FeNO. Daher sollte die Tageszeit bei intraindividuellen Messungen konstant gehalten werden. Dies fand aber auch bereits in den ATS- Empfehlungen Erwähnung (79), obwohl die Datenlage diesbezüglich zum Erscheinungszeitpunkt noch uneinheitlich war.

### **2.3.2 Seriennummern NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden)**

Es waren zwei Geräte im Einsatz, damit jedes der beiden Untersuchungsteams ein Gerät mit sich führen konnte.

Die verwendeten Geräte und Sensoren hatten folgende Seriennummern (SN):

Gerät 1: NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden) SN 431 mit Sensor SN 826,  
Gerät SN 431 wurde aufgrund eines Defekts am 28.07.05 durch Gerät SN 750  
ausgetauscht

Gerät 2: NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden) SN 307 und Sensor SN 331,  
anschliessend Sensor SN 830

Der eingesetzte Sensor des NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden) ist vorkalibriert und für 300 Messungen verwendbar. Die technische Daten des NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden) sind im Anhang auf Seite 98 aufgeführt.

### **2.3.3 Durchführung der NO-Messung**

Die Durchführung der NO-Messung mit dem Gerät NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden) wurde vom Personal der BOLD-Studie vor Beginn der Studie im Fraunhofer Institut Hannover erlernt.

Die Messung erfolgte in stehender Körperposition. Der Proband wurde angewiesen, erst auszuatmen, dann erfolgt über ein Mundstück die Einatmung von NO- freier Luft bis zur Totalkapazität. Anschließend atmete der Proband sofort langsam kontrolliert gegen einen Widerstand (12-18 cm H<sub>2</sub>O) über das Mundstück in das Gerät aus.

---

Kontrolliert wird die Ausatmung beim NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden) durch Biofeedback anhand einer visuellen und auditiven Anzeige. (Die visuelle Anzeige befindet sich jedoch an der vom Probanden abgewandten Seite, so dass wir dem Probanden einen Spiegel vorhielten, damit er die Anzeige zur Regulierung seiner Ausatmung nutzen konnte.)

Vom Gerät gefordert wird eine Ausatmung nahe dem Residualvolumen über einen Zeitraum von 10 Sekunden. So wurde die erforderliche Flussrate von 50 ml/ sec erreicht.

Konnte ein Proband die NO- Messung auch nach mehrmaligem Versuch nicht wie gefordert durchführen, wurde dies mit Begründung notiert. Auch wurde vermerkt, wenn die Durchführung von Seiten des Geräts (Kalibrierung, Defekt oä.) nicht möglich war.

## **2.4 Spirometrie**

Als Messgerät wurde im Rahmen der BOLD- Studie weltweit das „EasyOne“-Spirometer Modell 2001 (nnd Medical Technologies, Andover, MA, USA) eingesetzt, das die ATS Standards erfüllt oder sogar übertrifft. Die Spirometer wurden zu Beginn jedes Arbeitstages mit einer Kalibrierungsspritze des Herstellers nnd Medical Technologies auf korrekte Kalibrierung überprüft.

Um unverfälschte Werte zu erhalten sollten die Probanden 6 bis 12 Stunden (je nach Medikament) vor der Messung auf Medikamente, die die Bronchien erweitern, verzichten. Falls diese Wartezeiten nicht eingehalten wurden, wurde die Spirometrie durchgeführt und die benutzten Medikamente notiert. Die Werte nach Bronchodilatation, die entscheidend für die Diagnose einer COPD sind, wurden dadurch nicht beeinflusst.

Eventuell vorliegende Kontraindikationen für die spirometrische Lungenfunktionsmessung (Operation von Thorax oder Abdomen/ Herzinfarkt/ Augenoperation/ Krankenhausaufenthalt wegen Herzproblemen innerhalb der letzten drei Monate, Schwangerschaft im dritten Trimester, Ruhepuls  $\geq 120$  Schlägen/ min, Einnahme von Tuberkulostatika) wurden vor der Durchführung des Spirometriemanövers abgefragt und der Puls des jeweiligen Probanden gemessen. Erfüllte ein Proband eine der Kontraindikationen, wurde der Termin entweder

---

verschoben oder ein Abbruch aus medizinischen Kriterien auf dem Fragebogen notiert.

#### **2.4.1 Durchführung der Spirometrie**

Vor der Spirometrie wurde die Körpergröße der Probanden ohne Schuhe gemessen und die Probanden wurden gewogen. Die Spirometrie wurde im Sitzen durchgeführt. Das Atemmanöver aus langsamem, maximalem Einatmen und einem forcierten, möglichst schnellen Ausatemstoß über mindestens sechs Sekunden wurde dem Probanden vor der ersten Messung erklärt und demonstriert. Während aller Manöver trug der Proband eine Nasenklammer und wurde darauf hingewiesen, dass Mundstück des Spirometers fest mit den Lippen zu umschließen.

Die Spirometrie erfolgte in je drei Messmanövern vor und nach Inhalation von Salbutamol (zwei Hübe Salbutamol (400 µg) verabreicht durch einen Spacer (Volumatic, GlaxoSmith-Kline, Research Triangle Park, NC)). Die Post- Broncholyse-Messung fand frühestens 15 Minuten nach Gabe des Medikaments statt.

Die Durchführung der Messung erfolgte gemäß ATS Standards (136). Gemessen wurden forcierte Vitalkapazität (FVC), Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ),  $FEV_1/FVC$  und Peak expiratory flow (PEF).

Die Einteilung der COPD-Schweregrade erfolgte nach der Klassifikation der GOLD-Guidelines (137).

#### **2.4.2 Normwerte Spirometrie**

In unserem Fall wurden die Normwerte aus den Lungenfunktionswerten aller gesunden Nichtraucher gebildet. Ausgewählt wurden alle Probanden, die basierend auf dem Hauptfragebogen nie geraucht hatten und nicht über Asthma, Chronische Bronchitis, COPD, ein Lungenemphysem oder Tuberkulose berichteten. Für das Verhältnis  $FEV_1/FVC$  war lediglich eine Altersanpassung notwendig.

---

## 2.5 Fragebögen

Der BOLD- Fragenkatalog wurde soweit vorhanden aus schon bestehenden, validierten Fragebögen entwickelt. Er umfasst Teile des ATS- Fragebogens von 1978 zu respiratorischen Symptomen und die Fragebögen, die in der European Community Respiratory Health Studie und der US Lung Health Studie benutzt wurden. Für die Erfassung der Lebensqualität wurde der SF-12 Fragebogen herangezogen. Die englischen Originalfragebögen lagen in einer zertifizierten deutschen Übersetzung vor. Ausgefüllt wurden die Bögen ausschließlich von Mitgliedern des BOLD- Untersuchungsteams.

Abgefragt wurde eine Reihe von Fragebögen im Rahmen der BOLD-Studie:

Mit einem

- Verwaltungsfragebogen wurde jede Person des ursprünglich ausgewählten Probandenkollektivs erfasst, um eine Einteilung in Responder und Nonresponder zu erhalten
- Minimaldaten/ Ablehnungs- Fragebogen wurde bei den Personen die nicht an der Studie teilnehmen wollten, telefonisch versucht, einen Minimaldatensatz mit demographischen Daten zu Alter, Geschlecht, Atemwegs- und Begleiterkrankungen und Rauchverhalten zu erhalten
- Spirometrie- Fragebogen wurden vor dem Manöver mögliche Kontraindikationen einer Lungenfunktionsmessung abgefragt und nach dem Manöver der Verlauf der Messung standardisiert dokumentiert
- Hauptfragebogen sollten Ursachen und Auswirkungen einer möglichen COPD Erkrankung festgestellt und quantifiziert werden. Er umfasste Fragen zu bestehenden Respiratorischen Symptomen und Erkrankungen, eingenommener Atemmedikation bzw. Arztbesuche aufgrund von Atemwegserkrankungen, Rauchverhalten, beruflicher Staubbelastung, Grunderkrankungen, Lebensqualität (SF-12), Verlust von Arbeitstagen und versäumten Freizeitaktivitäten
- Veränderungsstadien- Fragebogen wurden alle zur Zeit der Erhebung aktiv rauchenden Personen zu Gründen für ihren Zigarettenkonsum befragt



- 
- berufsbezogenen Fragebogen wurde dokumentiert ob und wie stark der Proband in seinem Arbeitsleben beruflichen Risikofaktoren für die Entstehung einer COPD ausgesetzt war

Zusätzlich wurde ein Allergiefragebogen abgefragt, der nicht Teil des BOLD-Programms war, aber für die Auswertung der Daten der NO-Messung zusätzlich erhoben wurde. Er umfasste Fragen zu bekannten Vorerkrankungen und Symptomen des atopischen Formenkreises (Anhang Seite 96).

Auch bei der Dokumentation wurden Richtlinien zur Standardisierung angewandt:

- Die Mehrheit der Fragen hat ein einfaches „Nein“ oder „Ja“ als Antwort. Wenn „Ich weiß es nicht“ kein Teil der Antwortmöglichkeiten ist, und der Befragte unsicher ist, was er angeben soll, so wurden Frage und Antwortkatalog wiederholt und der Proband sollte die am ehesten passende Antwort auswählen. Wenn das nicht möglich erschien, so wurde „Nein“ als Antwort angegeben.
- Wenn die Antwort auf eine Frage eine Zahl war, wurde diese dokumentiert. Wenn der Studienteilnehmer bei bestimmten Zahlen unsicher ist, z. B. bei Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten wurde er erst gebeten, sich auf die Zahl festzulegen, die am Besten zu passen scheint und wenn das nicht möglich ist, der Mittelwert festgehalten.
- Bei Datumsangaben oder Wörtern als Antworten wurden diese ausgeschrieben dokumentiert.

Durch die umfangreiche Datenerhebung anhand der Fragebögen lag eine große Datenmenge vor, von der ein Teil mit der Höhe des FeNO- Werts verglichen wurde. Welche Informationen aus den Fragebögen und den Ergebnissen der BOLD- Studie mit dem NO- Wert des jeweiligen Probanden in Relation gesetzt wurde, können Sie der folgenden Tabelle entnehmen:

Demographische Daten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Geschlecht</b> Verwaltungsfragebogen, Frage 2</li> <li>• <b>Größe</b> Spirometriedaten</li> <li>• <b>Altersgruppe</b> Verwaltungsfragebogen, Frage1</li> </ul>
Respiratorische Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Reizhusten</b> Allergiefragebogen</li> <li>• <b>Brustenge</b> Allergiefragebogen</li> <li>• <b>Pfeifen/ Keuchen</b> Allergiefragebogen +Hauptfragebogen 9A</li> <li>• <b>Atemnot</b> Allergiefragebogen</li> <li>• <b>Nächtliches Erwachen aufgrund resp. Probleme</b> Allergiefragebogen</li> </ul>
COPD- Diagnose durch BOLD-Studie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GOLD -Grad</b> aus Spirometriedaten:  <u>GOLD- Grad 0</u> =  FEV1/FVC &gt;70% + derzeit Raucher   <u>GOLD- Grad I (leicht)</u>=  FEV1/FVC &lt;70% + PPEV1_POST* ≥80%   <u>GOLD- Grad II (mittelschwer)</u>=  FEV1/FVC &lt;70% + PPEV1_POST * &lt;80%- ≥ 50%   <u>GOLD- Grad III (schwer)</u>=  FEV1/FVC &lt;70% + PPEV1_POST* &lt;50%- ≥ 30 %   <u>GOLD- Grad IV (sehr schwer)</u>=  FEV1/FVC &lt;70% + PPEV1_POST* &lt; 30%   (*) PPEV1_POST= FEV1 nach Broncholyse </li> </ul>
Atopische Erkrankungen ärztlich vordiagnostiziert	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neurodermitis</b> Allergiefragebogen</li> <li>• <b>Heuschnupfen</b> Allergiefragebogen</li> <li>• <b>Allergische Konjunktivitis</b> Allergiefragebogen</li> <li>• <b>Asthma bronchiale</b> Allergiefragebogen</li> </ul>
Respiratorische/ allgemeine Erkrankungen ärztlich vordiagnostiziert	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Emphysem</b> Hauptfragebogen, Frage 12</li> <li>• <b>Chronische Bronchitis</b> Hauptfragebogen, Frage 14, 14A</li> <li>• <b>COPD</b> Hauptfragebogen, Frage 15</li> </ul>

Rauchverhalten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aktive Raucher /ehemalige Raucher = Raucherstatus</b> Minimaldatenfragebogen, Frage 5, 5A, 5B</li> <li>• <b>Packyears (Py) in Vorgeschichte</b> Hauptfragebogen, Frage 20B + 20C: Packungsjahre = (Wert 20B – Wert 20A) x Wert 20C / 20</li> </ul>
Faktoren mit direktem Einfluss auf die FeNO-Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Einnahme inhalative Steroide in letzten 12 Monaten</b> Hauptfragebogen, Frage 16</li> <li>• <b>Essen/Rauchen eine Stunde vor der FeNO-Messung</b> Allergiefragebogen</li> </ul>

*Tabelle 8: Daten der Auswertung*

## 2.6 Datenanalyse

Für die FeNO-Messung wurden alle Auswertungen mit log- transformierten FeNO- Werten vorgenommen, da die Verteilung von FeNO so einer Normalverteilung entspricht, welche von den verwendeten statistischen Tests vorausgesetzt wird.

Mittelwertvergleiche wurden mittels T- Test oder einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) vorgenommen. Der T- Test wurde jeweils mit zwei unverbundenen Stichproben durchgeführt, die Varianzanalyse verwendeten wir um Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen einer Klassifikationsvariablen (z.B. Altersgruppen) zu ermitteln. Außerdem erfolgte jeweils eine Rangkorrelation nach Spearman zwischen den nicht klassifizierten Variablen Lebensalter, Körpergröße und Zahl der Zigaretten pro Tag mit dem FeNO- Wert.

Nachdem die Datensätze mit FeNO verglichen wurden, schloss sich aufgrund des multiplen Testens in der Stichprobe, das die Alpha- Fehler- Wahrscheinlichkeit erhöht, eine p- Wert- Adjustierung nach Bonferroni an.

Alle Tests wurden zweiseitig auf dem Signifikanzniveau 5 % durchgeführt.

Die BOLD- Datensätze der einzelnen Studienteilnehmer (elektronisch aufgearbeitete Spirometrieberichte und verschlüsselte und digitalisierte Antworten der Fragebögen) wurden über eine sichere Internetverbindung an das BOLD- Operation Center Portland gesandt und auf Plausibilität und Korrektheit geprüft. Die statistische

---

Auswertung erfolgte im zentralen Studienzentrum in Portland in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie der MHH. Benutzt wurde dazu SPSS bzw. SAS (PROC Surveymeans, Version 9.1).

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Datenerhebung und Rücklauftrate**

Die Datenerhebung zur BOLD- Studie erfolgte zwischen April und Oktober 2005. Es wurden 2546 Personen kontaktiert (1280 Männer, 1266 Frauen), davon lag von 713 Personen ein vollständiger Datensatz (vollständig ausgefüllte Fragebögen und Lungenfunktionsmessung nach Broncholyse) vor. Dies entspricht einer Rücklauftrate von 28%. Bei 30 dieser Datensätze entsprach die Lungenfunktionsmessung nicht den ATS- Standards (hohe Streuung der Messungen), daher wurden sie ausgeschlossen. Das verbleibende Probandenkollektiv der BOLD- Studie war für die anschließende FeNO- Messung vorgesehen. Bei 185 Probanden konnte aus nachfolgend genannten Gründen keine FeNO- Messung erfolgen. Daraus folgte, dass 498 der vorliegenden Datensätze mit FeNO- Messung in die Auswertung eingingen.

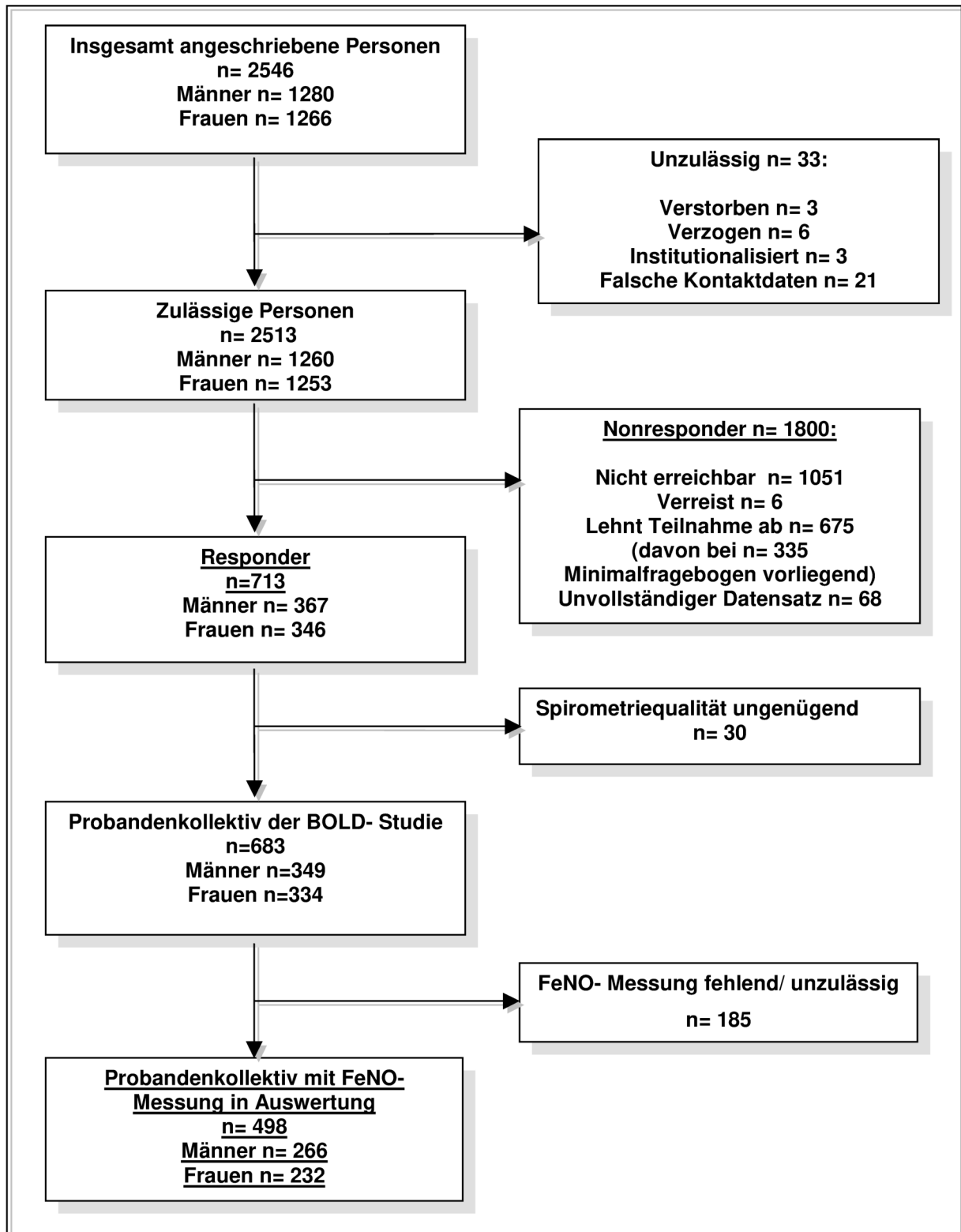


Abbildung 4: Flussdiagramm Probandenkollektiv

---

### **3.1.1 Fehlende oder ausgeschlossene NO- Messungen**

Es wurde angestrebt, bei allen Studienteilnehmern eine FeNO- Messung durchzuführen.

11 Messungen erbrachten Werte  $< 5$  ppb. Diese wurden von den weiteren Berechnungen ausgeschlossen, da dieser Messbereich beim Hersteller als untere Messgrenze angegeben wird.

FeNO- Werte, die bei Einschluss aller Werte über der 95. Perzentile lagen, wurden ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen (26 Fälle mit Werten zwischen 41 und 209 ppb), da hier die Schiefe der Verteilung deutlich zunahm und somit eine erhebliche Abweichung von der Normalverteilung gegeben war.

19 Probanden war es aus medizinischen Gründen (Tragen einer Zahnprothese, kein gleichmäßiges Ausatmen gegen Widerstand möglich etc.) nicht möglich, die NO- Messung durchzuführen, 33 Probanden konnten die Anweisungen zur Durchführung der Messung nicht umsetzen. In 12 Fällen war das verwendete Gerät NIOX- MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Schweden) defekt, in 13 Fällen war es in der zur Verfügung stehenden Zeit nicht messbereit (Kalibrierung dauerte zu lange). 2 Probanden lehnten die NO- Messung ab. In 69 weiteren Fällen konnte ebenfalls keine NO- Messung erfolgen, ohne dass hierfür eine Begründung angegeben wurde.

## **3.2 Demografische Daten des Probandenkollektives**

### **3.2.1 Alter und Geschlecht**

Von 498 ausgewerteten Personen waren 53% (n= 266) männlich, und 47% (n= 232) weiblich. Damit wurde die angestrebte Ausgeglichenheit der Geschlechterverteilung fast erreicht.

Untersucht wurden Männer und Frauen ab 40 Jahre. In den verschiedenen Altersgruppen zeigte sich die Alters- und Geschlechterverteilung wie folgt:

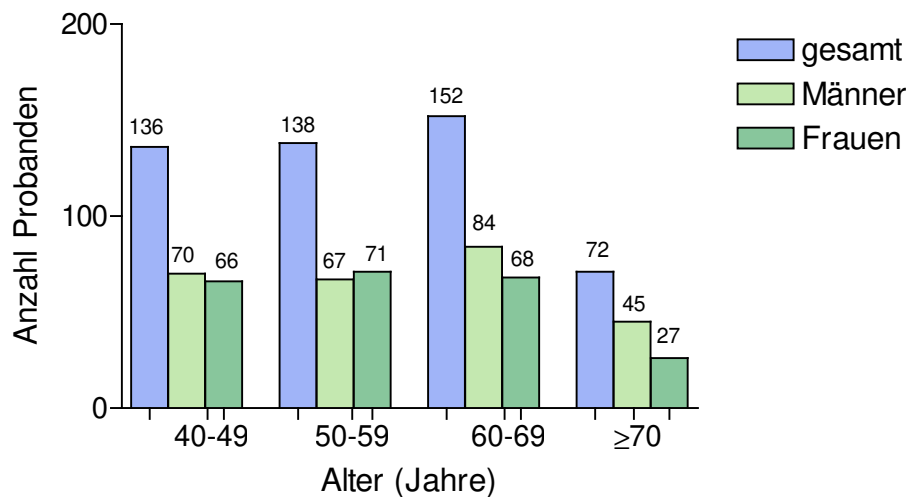


Abbildung 5: Alters- und Geschlechterverteilung im Probandenkollektiv

Alle Auswertungen wurden wegen der von statistischen Test vorausgesetzten Normalverteilung mit logarithmierten FeNO- Werten durchgeführt, Mittelwerte und Grafiken sind aber aufgrund der besseren Anschaulichkeit linearskaliert dargestellt. Die Ergebnisse signifikanter Mittelwertvergleiche werden durch Boxplots grafisch präsentiert. Die Adjustierung der p- Werte nach Bonferroni ist die konservativste Form, das multiple  $\alpha$ - Niveau anzupassen . Durch die Vielzahl der Variablen, deren Mittelwerte in Bezug auf das exhalierete NO verglichen wurden, bleiben nur hoch signifikante Ergebnisse im T- Test bzw. in der Varianzanalyse auch nach Adjustierung noch signifikant.

### 3.3 Geschlecht, Alter, Körpergröße

Im Mittelwertvergleich fand sich ein signifikanter Unterschied in der Höhe des exhaliereten NO beim Geschlecht. Männer erreichten im Mittel 11,5% höhere FeNO- Werte als Frauen ( $18,12 \pm 7,74$  ppb vs  $16,03 \pm 7,82$  ppb;  $p = 0,001$ / adjustiert 0,039; 95%KI der Differenz 0,06- 0,23).

Bei Lebensalter und Körpergröße fand eine Klassifizierung in je vier Gruppen für die Durchführung der Varianzanalyse statt. Vor Klassifizierung war die Höhe der FeNO- Werte in Spearmans Rangkorrelation nur in Bezug auf das Lebensalter mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,159 auf dem 1%- Niveau signifikant. Für die Körpergröße zeigte sich keine signifikante Korrelation mit FeNO.

Diese Tendenz bestätigte sich teilweise in der Varianzanalyse, in welcher sich beim Lebensalter zwischen der jüngsten und der ältesten Gruppe ein signifikanter Mittelwertunterschied des exhalieren NO ergab ( $15,55 \pm 7,28$  ppb vs.  $19,08 \pm 8,09$  ppb;  $p = 0,026$ ; 95%KI  $-0,41 - -0,02$ ), der aber nach Bonferroni- Adjustierung nicht signifikant blieb ( $p = 0,676$ ). Weitere Vergleiche der Altersgruppen zeigten keine signifikanten Mittelwertunterschiede im exhalieren NO, dies galt auch für Mittelwertvergleiche unter den verschiedenen Körpergrößen.

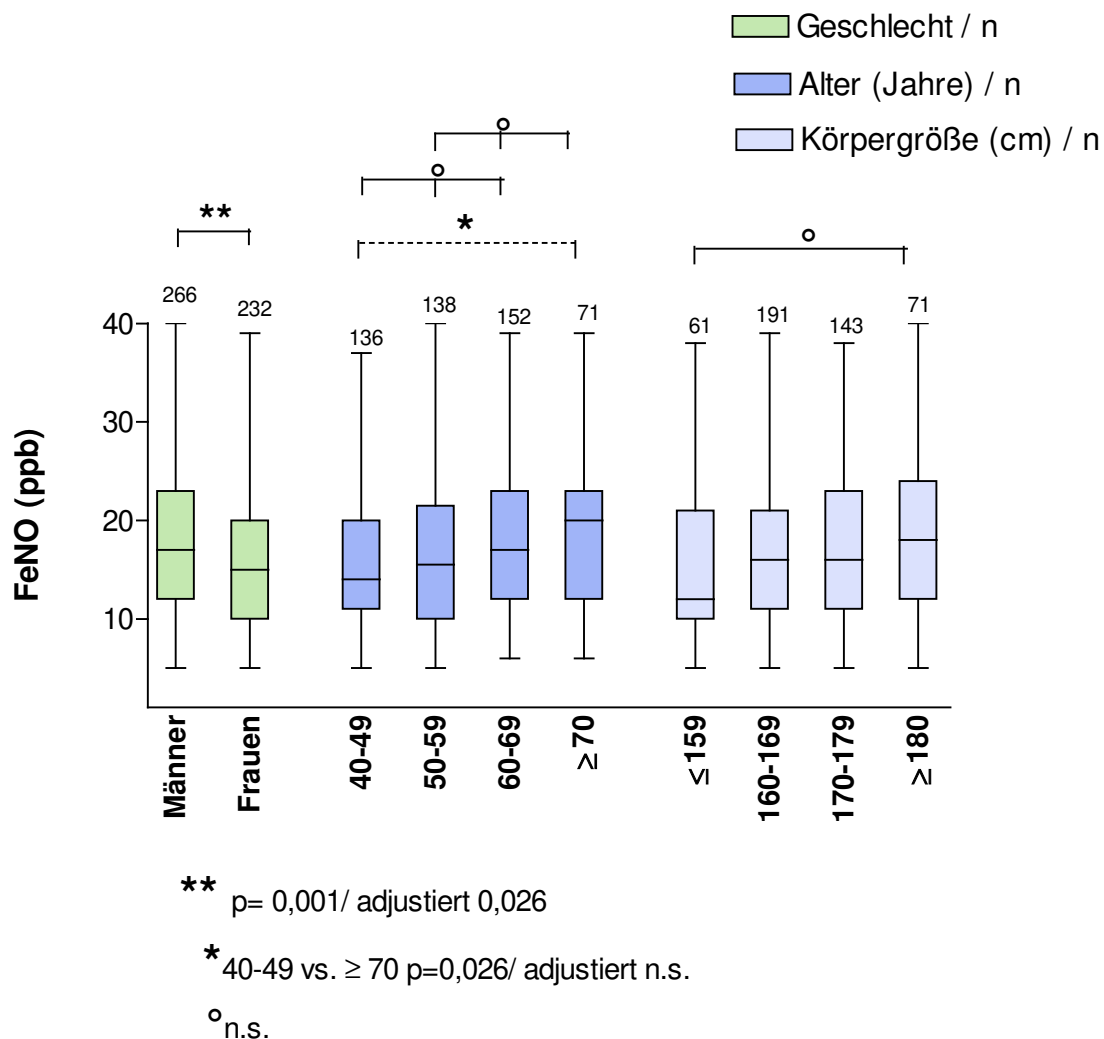


Abbildung 6: FeNO bei Geschlecht, Alters- und Größengruppen

### 3.4 Respiratorische Symptomatik

Die ermittelten Datensätze zur respiratorischen Symptomatik ergaben bei Vorliegen des Symptoms „Pfeifende Atmung“ ( $15,59 \pm 7,97$  vs.  $17,47 \pm 7,78$  ppb;  $p = 0,021$ ,



95%KI der Differenz  $-0,27$ -  $-0,02$ ) bzw. „Pfeifende Atmung ohne Erkältung“ ( $14,19 \pm 7,96$  vs.  $17,38 \pm 7,79$  ppb;  $p= 0,004$ ; 95%KI der Differenz  $-0,40$ -  $-0,08$ ) und Reizhusten ( $15,68 \pm 7,50$  vs.  $17,87 \pm 7,93$  ppb;  $p= 0,002$ ; 95%KI der Differenz  $-0,23$ -  $0,05$ ) ein im Mittelwert signifikant niedrigeres exhalieres NO. Nach Bonferroni-Adjustierung war diese Signifikanz nicht mehr gegeben. Die Symptome „Brustenge“, „Atemnot“ und „Nächtliches Erwachen durch Kurzatmigkeit“ zeigten im exhalieren NO keine signifikant abweichenden Mittelwerte.

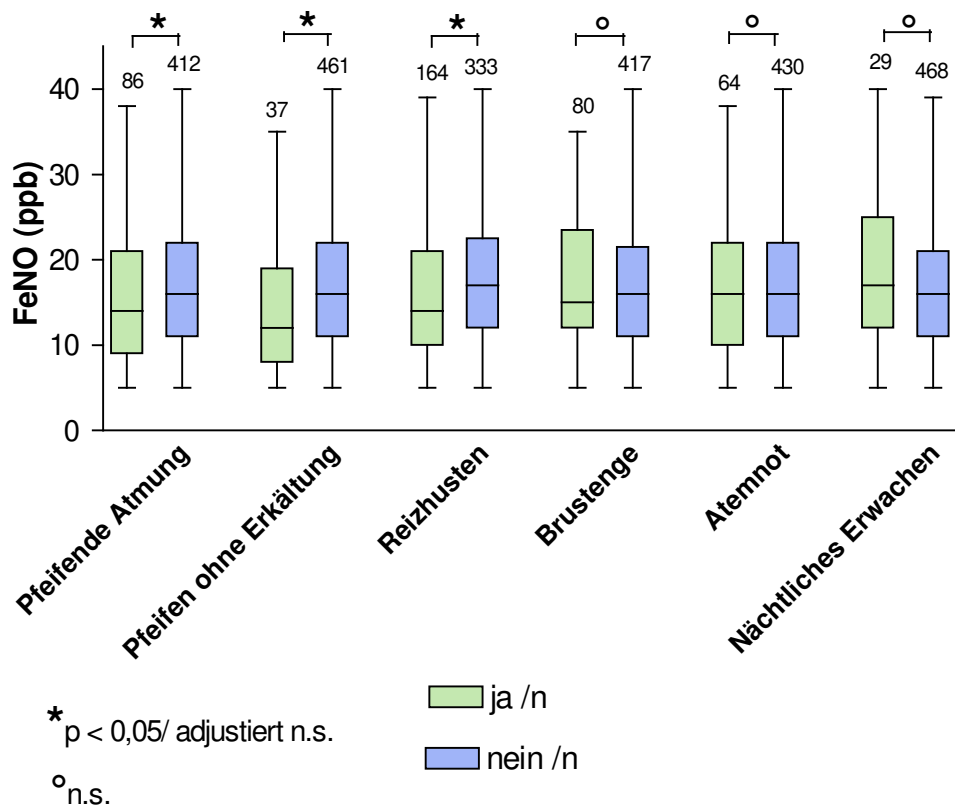


Abbildung 7: FeNO bei respiratorischen Symptomen

### 3.5 Atopische Erkrankungen in der Anamnese

Unter den anamnestisch vordiagnostizierten atopischen Erkrankungen fanden sich bei Vorliegen von Heuschnupfen ( $19,05 \pm 7,63$  vs.  $16,70 \pm 7,84$  ppb;  $p= 0,004$ ; 95%KI der Differenz  $0,05$ -  $0,27$ ) und allergischer Konjunktivitis ( $19,22 \pm 8,00$  vs.  $16,67 \pm 7,75$  ppb;  $p= 0,004$ ; 95%KI der Differenz  $0,05$ -  $0,27$ ) signifikant höhere FeNO-Mittelwerte,

durch die Bonferroni- Adjustierung lag der p- Wert hier aber schlussendlich über dem 5%- Niveau.

Das anamnestische Vorliegen von Neurodermitis und Asthma änderte den Mittelwert des exhalieren NO nicht signifikant.

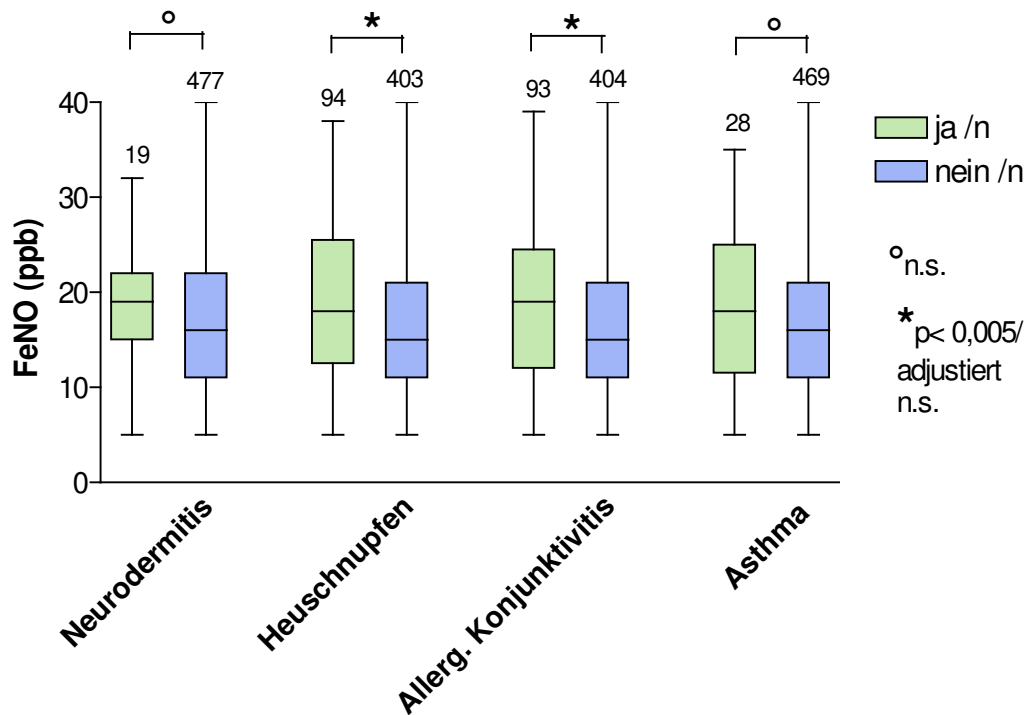


Abbildung 8: FeNO bei atopischen Erkrankungen in der Anamnese

### 3.6 Respiratorische Erkrankungen in der Anamnese

Das Vorliegen einer COPD, einer chronischen Bronchitis oder eines Emphysems in der Anamnese bedeutete keinen Mittelwertunterschied im exhalieren NO.

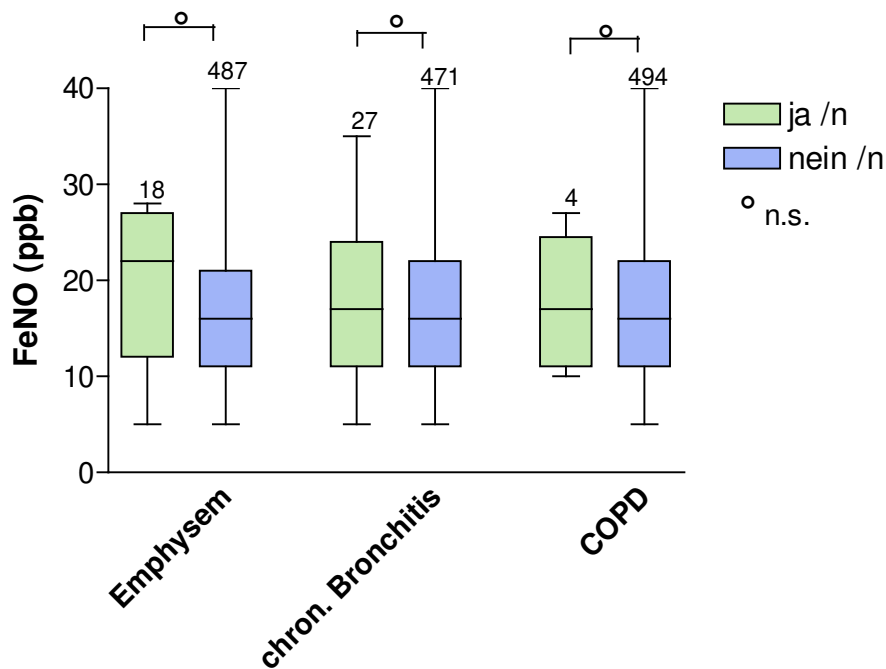


Abbildung 9 : FeNO bei respiratorischen Erkrankungen in der Anamnese

### 3.7 Rauchverhalten

Um den Einfluss von Zigarettenrauchen in der Anamnese auf exhalierendes NO zu ermitteln, wurde eine Varianzanalyse mit Nichtrauchern, Ex- Rauchern und Rauchern durchgeführt. Hier zeigten sich bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern ( $12,38 \pm 6,86$  vs.  $18,27 \pm 7,76$  ppb;  $p < 0,001$ / adjustiert  $< 0,001$ ; 95%KI  $-0,55$ -  $-0,28$ ) und Ex- Rauchern ( $12,38 \pm 6,86$  vs.  $18,56 \pm 7,47$  ppb;  $p < 0,001$ / adjustiert  $< 0,001$ ; 95%KI  $-0,58$ -  $-0,31$ ) signifikant niedrigere FeNO- Mittelwerte. Ex- Raucher wiesen im Vergleich mit Nichtrauchern keine signifikant niedrigeren Mittelwerte des FeNO auf.

Nach Klassifizierung des Rauchverhaltens anhand von Packyears (Py) fanden sich bei Probanden, die in der Anamnese über 20 Py aufwiesen, signifikant niedrigere Mittelwerte des exhalierenden NO als bei Nichtrauchern ( $15,38 \pm 7,85$  vs.  $18,23 \pm 7,77$  ppb;  $p = 0,002$ ; 95%KI  $-0,34$ -  $-0,06$ ) und als bei Probanden, die 1 bis 10 Py geraucht hatten ( $15,38 \pm 7,85$  vs.  $17,66 \pm 6,85$  ppb;  $p = 0,045$ ; 95%KI  $-0,37$ -  $-0,03$ ). Nach Bonferroni- Adjustierung blieb dieser Mittelwertunterschied aber nicht signifikant. 11

bis 20 Py in der Anamnese zeigten im Vergleich zu über 20 Py keine signifikant unterschiedlichen FeNO- Werte.

Anschliessend wurden Py in der Anamnese und Zahl der Zigaretten pro Tag bei aktiven Rauchern mit FeNO verglichen. Die Zahl der Zigaretten korrelierte in Spearmans Rangkorrelation mit einem Korreltionskoeffizienten von  $-0,297$  negativ mit der Höhe des exhalieren NO ( $p= 0,002$ ). In der anschließenden Varianzanalyse zeigten sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede des exhalieren NO in Bezug auf die gerauchten Py in der Anamnese.

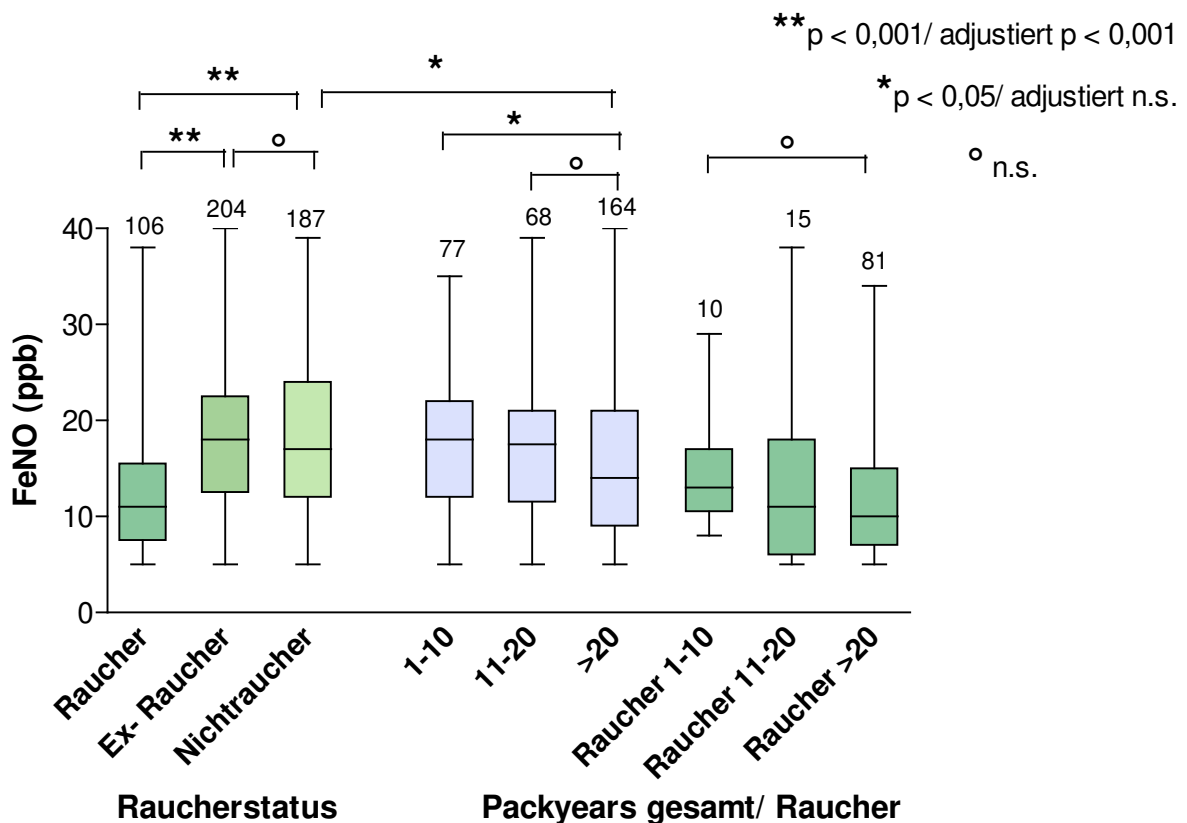


Abbildung 10: FeNO und Rauchverhalten

### 3.8 COPD- Diagnose

Die Prävalenz der COPD GOLD  $\geq$  I in der der BOLD- Studie zugrunde liegenden Stichprobe von Personen  $\geq$  40 Jahren lag bei 13,2 %. Die Kriterien für GOLD- Stadium I wurden von 7,4% der Teilnehmer erfüllt, ein GOLD- Stadium II lag bei 5,0% der Probanden vor und ein GOLD- Stadium III oder IV wiesen 0,8% des Studienkollektivs auf.

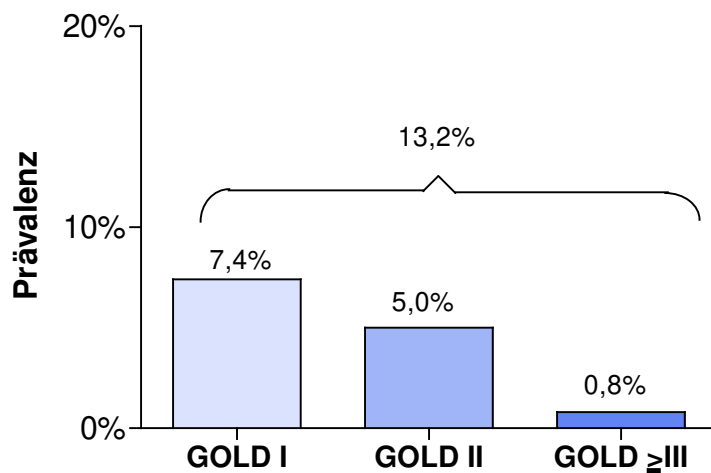


Abbildung 11: COPD- Diagnose im Probandenkollektiv der BOLD- Studie

Des weiteren zeigte sich eine Zunahme der Prävalenz der COPD GOLD  $\geq$  I in Abhängigkeit vom Lebensalter (Prävalenz bei Männern: 40-49 Jahre 2,2%, 50-59 Jahre 21,6%, 60-69 Jahre 22,4%,  $\geq$  70 Jahre 29,7%; Prävalenz bei Frauen: 40-49 Jahre 3,0%, 50-59 Jahre 5,3%, 60-69 Jahre 10,5%,  $\geq$  70 Jahre 25,4%). Insgesamt lag die Prävalenz der COPD GOLD  $\geq$  I bei Männern deutlich höher als bei Frauen (18,1% vs. 9,3%). Abweichend davon war interessanterweise die Prävalenz der COPD GOLD  $\geq$  I bei Frauen in der Altersgruppe 40- 49 Jahre höher als die der Männer. Ein zunehmender Schweregrad der COPD ging auch mit einer Zunahme klinischer Erkrankungssymptome einher, doch erst bei schwerer oder schwerster COPD wurde auch eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit berichtet (50).

Die Gruppe der Probanden, die eine durch die BOLD- Studie diagnostizierte COPD aufwiesen („GOLD gesamt“), umfasst 16 aktive Raucher, 27 Ex- Raucher und 10 Nichtraucher. Sie zeigte in der Varianzanalyse signifikant höhere Werte des FeNO als die Gruppe aktiver Raucher ohne COPD ( $16,87 \pm 8,80$  vs.  $12,23 \pm 6,66$  ppb;  $p=0,001$ / adjustiert 0,039; 95%KI 0,11-0,50) .

Gegenüber Nichtrauchern ohne COPD wies die Gruppe „GOLD gesamt“ keine signifikant unterschiedlichen Mittelwerte des FeNO auf.

Nach Schweregrad getrennt (GOLD I- III) unterschieden sich die Mittelwerte des FeNO innerhalb der Gruppe „GOLD gesamt“ nicht signifikant.

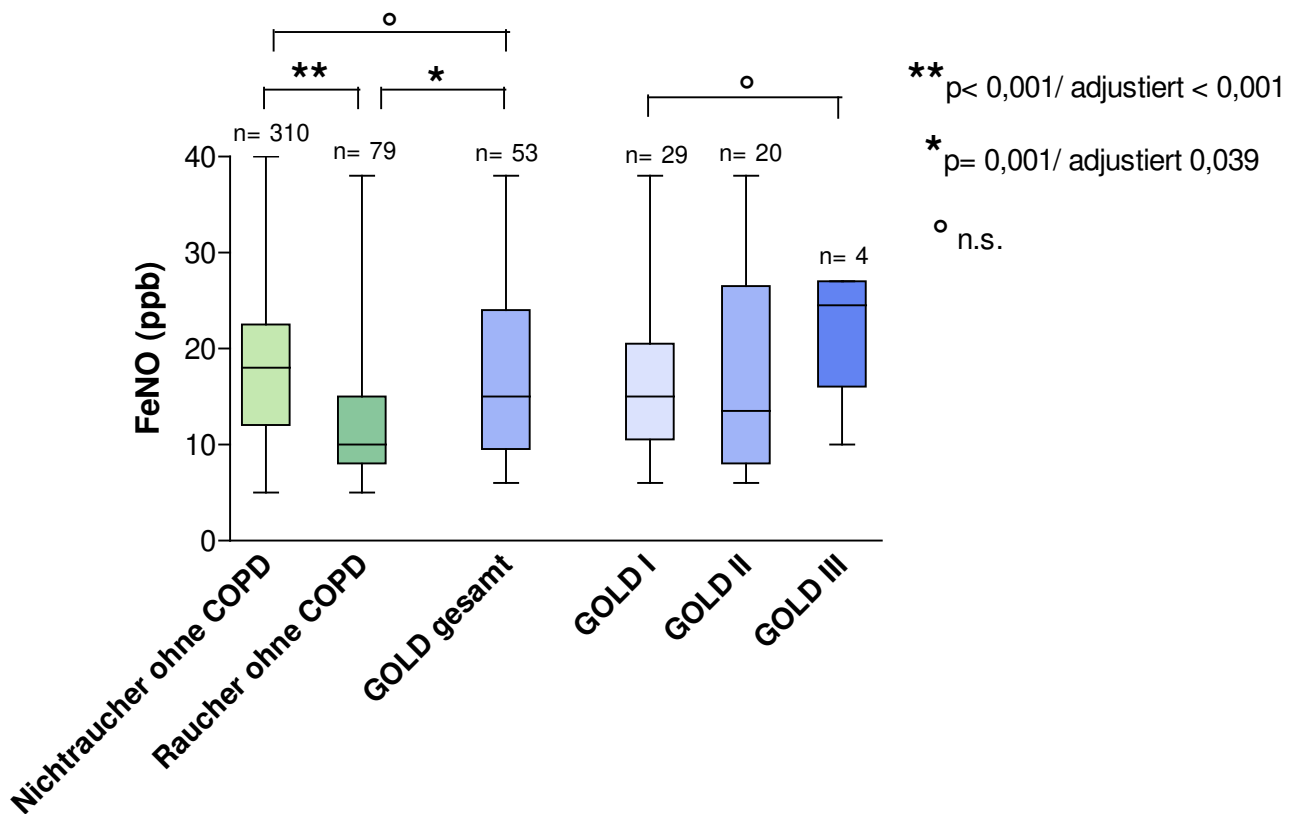


Abbildung 12: FeNO abhängig von COPD- Diagnose (BOLD- Studie)

### 3.9 Weitere Einflussfaktoren auf FeNO- Messung

Eine Nahrungsaufnahme in der letzten Stunde vor Durchführung der NO- Messung wurde in die Auswertung miteinbezogen, da die Aufnahme nitratreicher Nahrungsmittel als möglicher Einflussfaktor auf die Messung bekannt ist, aus organisatorischen Gründen aber nicht zu vermeiden war. Ebenso gilt dies für das Rauchen in der letzten Stunde vor Durchführung der Messung.

Eine stattgehabte Nahrungsaufnahme führte im T- Test zu signifikant höheren FeNO- Werten ( $18,00 \pm 7,89$  vs.  $16,32 \text{ ppb} \pm 7,52$ ;  $p = 0,023$ ; 95%KI der Differenz 0,01- 0,19), die nach Bonferroni- Adjustierung aber nicht signifikant höher blieben.

Bei aktiven Rauchern, die in der letzten Stunde vor Messung geraucht hatten, waren die Werte des exhaliierten NO im Mittelwertvergleich nicht signifikant verschieden zu jenen, die nicht geraucht hatten.

Die aktuelle Einnahme inhalativer Steroide, die ebenfalls als Einflussfaktor auf die Höhe des exhalieren NO gilt, führte hier nicht zu signifikant abweichenden FeNO-Werten.

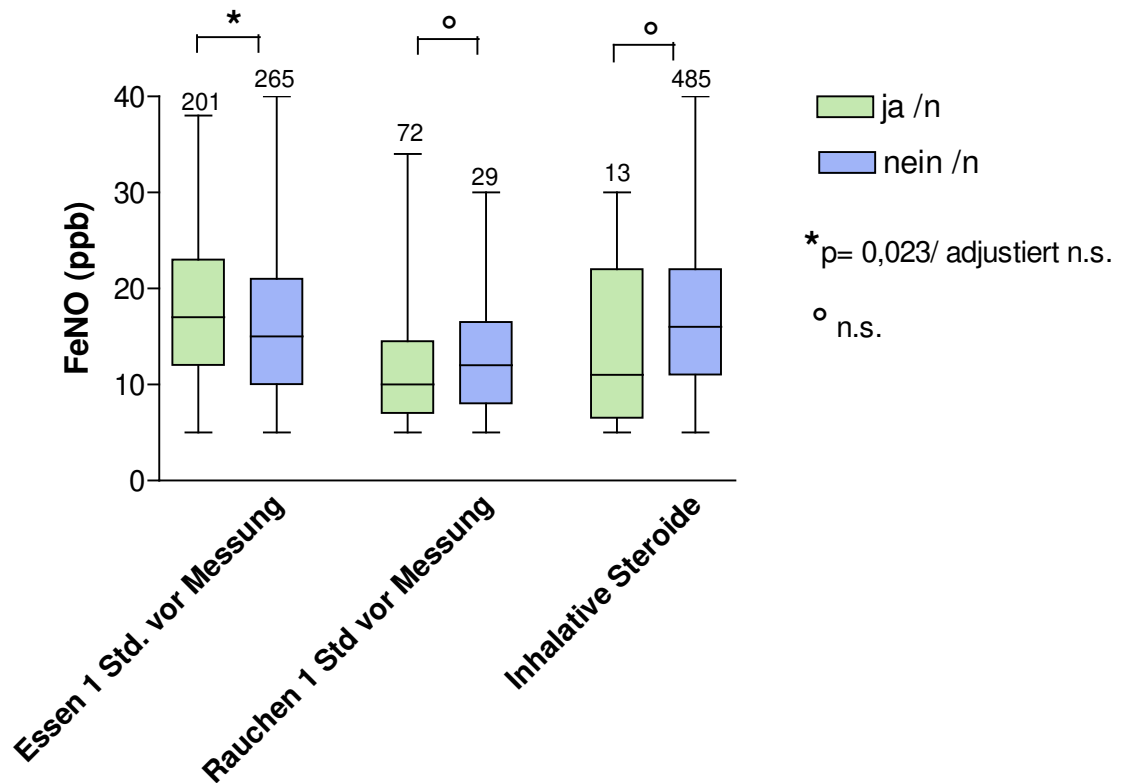


Abbildung 13: Einfluß von Nahrungsaufnahme, Rauchen und inhalativen Steroiden

### 3.10 Datenauswertung in Abhängigkeit vom Raucherstatus

Im Anschluss an die Auswertung des gesamten Probandenkollektivs folgte noch eine nach Rauchern und Nichtrauchern getrennte Datenauswertung, da der Einfluss des Rauchens auf die Höhe des exhalieren NO erhebliche Auswirkungen hatte. Somit wurden signifikante Zusammenhänge daraufhin überprüft, ob diese vom Raucherstatus unabhängig in den Gruppen der Raucher und Nichtraucher weiterhin bestehen blieben.

---

### 3.10.1 Nichtraucher

In der Gruppe der Nichtraucher waren Mittelwerte der männlichen Probanden weiterhin deutlich höher als die der weiblichen (Männer n= 211 MW±SD 19,64 ±7,49 vs. Frauen n=178 MW±SD 16,96±7,52 ppb; p <0,001/ adjustiert <0,001; 95% KI der Differenz 0,07- 0,25).

In Spearman's Rangkorrelation fand sich für Nichtraucher ein signifikanter Zusammenhang (Korrelationskoeffizient 0,152; p= 0,004) zwischen der Körpergröße und der Höhe des exhalieren NO, der bei gemeinsamer Betrachtung von Rauchern und Nichtrauchern nicht gezeigt werden konnte. Allerdings blieb diese Signifikanz im Mittelwertvergleich aus.

Tendenziell steigende FeNO- Werte mit Zunahme des Lebensalters, wie sie bei gemeinsamer Betrachtung gezeigt werden konnten, waren bei alleiniger Betrachtung der Nichtraucher gar nicht mehr gegeben.

Respiratorische Symptome und vordiagnostizierte Erkrankungen des atopischen Formenkreises, deren Vorliegen bei gemeinsamer Betrachtung signifikante Unterschiede in der Höhe des exhalieren NO erbracht hatten, blieben im T- Test auf ähnlichem Niveau signifikant (p= 0,003- p= 0,017), so dass nach Bonferroni- Adjustierung die Signifikanz nicht weiter angenommen werden konnte.

In Bezug auf die COPD- Diagnose bestand weiterhin kein Unterschied in der Höhe des exhalieren NO zwischen Nichtrauchern ohne COPD und Probanden, bei welchen eine COPD vorlag.

Des weiteren ergab die stattgehabte Nahrungsaufnahme eine Stunde vor Durchführung der NO- Messung keine signifikant abweichenden NO- Werte im Mittelwertvergleich bei alleiniger Betrachtung der Nichtraucher. Zuvor fand sich im T- Test ein höheres FeNO, wenn Probanden vor der Messung gegessen hatten.

### 3.10.2 Raucher

Bei alleiniger Betrachtung der Raucher waren die signifikant höheren FeNO- Werte des männlichen Geschlechts nicht mehr gegeben (Männer n= 55 MW±SD 12,27±5,63 vs. Frauen n=51 MW±SD 12,49±8,03; p= 0,698). Körpergröße und Lebensalter zeigten ebenfalls keinen Zusammenhang mit der Höhe des exhalieren NO.



---

Zusammenhänge zwischen FeNO und dem Vorliegen respiratorischer Symptome und atopischer Erkrankungen, die zuvor im T-Test (vor Bonferroni-Adjustierung) gegeben waren, lagen in der Gruppe der Raucher nicht vor.

Ebenso unterschied sich FeNO in der Gruppe der Raucher, bei denen eine COPD diagnostiziert wurde (n= 16), im Mittelwertvergleich nicht von jenem der Raucher, die keine COPD aufwiesen (n= 76), was bei gemeinsamer Betrachtung von Rauchern und Nichtrauchern noch der Fall war.

Die Nahrungsaufnahme in der letzten Stunde vor NO-Messung war auch unter Rauchern allein kein signifikanter Einflussfaktor auf die Höhe des FeNO.

### **3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Im Probandenkollektiv der BOLD-Studie aus Hannover konnten wir bei Männern höhere Werte des exhalieren Stickstoffmonoxid als bei Frauen ermitteln, wobei sich dieser Unterschied nicht in der Gruppe der Raucher nachweisen ließ. Raucher wiesen im Vergleich zu Nichtrauchern deutlich niedrigeres FeNO auf.

Allergische Konjunktivitis und Heuschnupfen (als Ausdruck einer atopischen Disposition) in der Anamnese führten innerhalb der Gruppe der Nichtraucher zu tendenziell höheren FeNO-Werten. Bei Rauchern kam dieser Einfluss nicht zum Tragen.

Die respiratorischen Symptome „Pfeifende Atmung“ und „Reizhusten“ führten zu tendenziell niedrigeren Werten des FeNO in der Gruppe der Nichtraucher.

Das FeNO der Probanden, denen durch die BOLD-Studie eine COPD-Diagnose gestellt wurde, unterschied sich nicht von jenem der Probanden ohne COPD.

## **4 Diskussion**

Da in der Literatur wenige Studien zu NO-Messungen nach standardisierten Richtlinien an mehr als 50 gesunden Erwachsenen vorliegen, werden für die Diskussion vorwiegend neun größere Studien herangezogen, die im Folgenden vorgestellt werden und auf die anschließend immer wieder Bezug genommen wird.

<b>Autor/ Publikationsjahr</b>	<b>Probandenkollektiv</b>	<b>Zielsetzung</b>
Olin et al. (91) 2006	2200 Männer und Frauen, Alter 25- 75 Jahre, Zufallsstichprobe des Einwohnerregisters der Stadt Göteborg, Schweden	Determinanten für FeNO univariate Analyse und multiples lineares Regressionsmodell, um mögliche Interaktionen der einzelnen Einflussfaktoren auf FeNO aufzudecken
Travers et al. (138) 2005	528 Individuen zwischen 25 und 75 Jahren, Zufallsstichprobe aus Wählerverzeichnis in Wellington, Neuseeland	Referenzbereiche für exhalierendes NO bei Erwachsenen aus einem normalen Probandenkollektiv durch lineare multivariate Regression
Olivieri et al. (139) 2006	FeNO- Messung (bei 50, 100 u. 200 ml/s) an 204 gesunde Nichtraucher mit normalen Spirometriewerten (102 Männer, 102 Frauen, mittleres Alter 36,1 Jahre), klinische Studie an Studenten in drei italienischen Zentren	Referenzwerte für FeNO (reveno Studie)
Sundy et al. (140) 2007	994 gesunde erwachsene Probanden, Alter 18- 40 Jahre (99 Raucher und 895 Nichtraucher), Daten aus einer Studie von Levesque et al. aus dem Jahr 2007 zu Determinanten von FeNO bei gesunden nicht-rauchenden Afroamerikanern (Studenten und Angestellte der Universität)	Einfluss des Lebensalters auf FeNO bei gesunden Rauchern und Nichtrauchern

Franklin et al. (92) 2004	115 Erwachsenen (77 Frauen, 38 Männer, mittleres Alter 41 Jahre), Eltern von Kindern, die zuvor in einer Studie zu Auswirkungen von Asthma in der Familienanamnese und Rauchen bei Eltern hinsichtlich resp. Hyperreaktivität untersucht wurden	Hypothese, dass bei Erwachsenen kein Zusammenhang zwischen FeNO und Asthma bestehe, wenn die Daten für Atopie und bronchiale Hyperreaktivität kontrolliert werden
See K.C., Christiani D.C. (141) 2013	11.420 Personen mit FeNO- Messung im Rahmen des US- amerikanischen „National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES) 2007- 2010	Normal- und Schwellenwerte für die klinische Interpretation des FeNO in der US- amerikanischen Durchschnittsbevölkerung
Brody et al. (135) 2013	11.420 Personen mit FeNO- Messung im Rahmen des US- amerikanischen „National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES) 2007- 2010, lebenslange Nichtraucher ohne resp. Symptome/ Erkrankungen	Referenzwerte und Faktoren im Zusammenhang mit FeNO bei US- amerikanischen Jugendlichen und Erwachsenen
Karrasch et al. (142) 2010	1250 Personen im Alter von 41 bis 63 Jahren aus der KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) F4 Studie, Zufallsstichprobe der Bevölkerung im Raum Augsburg	Identifizierung und Quantifizierung relevanter Einflußfaktoren auf FeNO bei Personen mittleren Alters
Bazeghi et al. (143) 2010	91 COPD- Patienten mit einem FEV <sub>1</sub> von 17-77% ( n=39 GOLD II; n= 42 GOLD III; n= 10 GOLD IV).	FeNO- Messungen bei multiplen Atemflussraten und Anwendung im Zwei-Kompartiment- Modell (DNO, Calv und Caw ) bei 5 ermittelten Patientengruppen , um Relevanz von FeNO als Entzündungsmarker bei COPD festzustellen

*Tabelle 9: Studien in der Diskussion*

---

## 4.1 Geschlecht, Alter und Körpergröße

Die erhobenen Daten beziehen sich auf ein Probandenkollektiv ab 40 Jahren (mittleres Alter 57,7 Jahre, Median 58,0 Jahre). Männer wiesen im Mittelwertvergleich signifikant höhere FeNO- Werte als Frauen ( $p= 0,039$ ) auf, nach Unterscheidung in Raucher und Nichtraucher wies die Gruppe der Nichtraucher einen noch stärker signifikanten Mittelwertunterschied ( $p < 0,001$ ) für FeNO zwischen beiden Geschlechtern auf. Die Gruppe der Raucher erbrachte diesen nicht mehr (n.s.  $p= 0,698$ ).

In Bezug auf die Altersgruppen wies nur die jüngste Gruppe ( 40- 49 Jahre) gegenüber der ältesten ( $\geq 70$  Jahre) signifikant niedrigere Mittelwerte ( $p= 0,026$ ) auf. Dieser Unterschied blieb aber nach Bonferroni- Adjustierung nicht bestehen und konnte auch bei Aufteilung nach Geschlecht und Raucherstatus in den einzelnen Gruppen nicht gezeigt werden. Der Median der einzelnen Altersgruppen steigt allerdings sowohl im gesamten Probandenkollektiv, als auch nach Differenzierung in der Gruppe der Nichtraucher sichtbar mit dem Alter an, so das ein Trend zu höheren FeNO- Werten bei höherem Alter denkbar ist, auch wenn dies nicht durch signifikanten Mittelwertvergleich bewiesen wurde. Ausgenommen hiervon ist die Gruppe der Raucher.

Zur Körpergröße konnten keine signifikanten Mittelwertunterschiede für exhalierendes NO in den unterschiedlichen Größengruppen dargestellt werden, obwohl der Median der einzelnen Gruppen v.a. bei Betrachtung der kleinsten ( $\leq 159$  cm, Median 12,0 ppb) und der größten ( $\geq 180$  cm, Median 18,0 ppb) Gruppe tendenziell steigende Werte des exhalierendes NO mit der Körpergröße vermuten lässt. Nach Einzelbetrachtung der Gruppen Raucher/ Nichtraucher waren weiterhin keine signifikanten Unterschiede im Mittelwertvergleich der unterschiedlichen Körpergrößen sichtbar, hier verhielt sich der Median auch nur in der Gruppe der Nichtraucher steigend mit der Körpergröße.

In der Literatur wurden höhere FeNO- Werte bei Männern im Vergleich zu Frauen schon häufig beschrieben. Das Verhalten von FeNO im Vergleich mit Alter und Größe zeigt uneinheitliche Daten.

---

Bei Olin et al. (91) ergaben sich in der univariaten Datenanalyse signifikant höhere FeNO- Werte bei Männern. Im Regressionsmodell war das FeNO positiv und unabhängig assoziiert mit der Körpergröße und dem Alter, nicht aber mit dem Geschlecht.

Als Begründung für das mit der Körpergröße ansteigende FeNO wurde hier die mit der Körpergröße ebenfalls zunehmende Atemwegsoberfläche genannt, die NO produziert. Dies wurde allerdings nicht an Erwachsenen, sondern in einer kleinen Studie an Schulkindern mit und ohne Vorliegen eines Asthma bronchiale (144) postuliert.

In Bezug auf steigendes FeNO mit zunehmendem Alter konnte die Studie keine Begründung nennen, da sich nur 15-20% des Einflusses der Körpergröße durch das Regressionsmodell erklären ließen. Spekuliert wurden Zusammenhänge mit einer im Alter fortschreitenden subklinischen Infektion der Atemwege, mit der Nahrungsaufnahme und mit steigender kumulativer Exposition gegenüber Luftverschmutzung.

Travers et al. (138) zeigten bei gesunden Individuen, aus deren FeNO- Werten Referenzwerte abgeleitet wurden, dass die Variable „männliches Geschlecht“ signifikant höhere FeNO- Level voraussagte. Körpergröße und Alter waren im multivariaten Modell keine signifikanten Voraussagefaktoren für die Höhe des FeNO, wobei die Körpergröße vor Anpassung im Modell noch schwach mit der Höhe von FeNO korrelierte (Korrelationskoeffizient 0,16,  $p= 0,024$ ), Alter per se aber schon keine Korrelation mit FeNO zeigte.

Olivieri et al. (139) ermittelten signifikant niedrigere FeNO- Werte für Frauen, auch nachdem die Einflussgrößen Alter, Größe, Gewicht, BMI, und Körperoberfläche in einer multivariate Analyse berücksichtigt wurden. Es konnte keine Korrelation von FeNO mit dem Alter, der Lungenfunktion und Körpermerkmalen wie der Körpergröße dargestellt werden. Hier wurde spekuliert, dass ein Grund für signifikant niedrigere FeNO- Werte bei Frauen in der im Verhältnis kleineren Atemwegsoberfläche und dem geringeren Atemwegskaliber liegen könnte, so dass bei gleichen Atemflussraten bei Frauen weniger NO in die Ausatemluft übergehen kann. Sie stützten ihre Hypothese darauf, dass von Brooks et al. (145) gezeigt wurde, dass

---

innerhalb eines Geschlechts keine Korrelation zwischen Atemwegskaliber und Körpergröße besteht, so dass die Unterschiede der Atemwegparameter echte Geschlechtsunterschiede seien.

Sundy et al. (140) fanden bei Nichtrauchern keinen signifikanten Zusammenhang von FeNO und Lebensalter. Ob sich bei Männern signifikant höhere FeNO- Werte als bei Frauen zeigten, wurde in der Studie nicht genannt, ebenso wurde auf das Verhältnis von NO zur Körpergröße nicht eingegangen.

Die Arbeit von Karrasch et al. (142) zielte darauf ab, den Einflussgrad unterschiedlicher Faktoren auf FeNO in einem Probandenkollektiv höheren Alters ( mittleres Alter 51,6 +/- 5,8 Jahre) festzustellen, um den FeNO- Wert um den Grad der Einflussnahme bereinigen zu können.

Hier war FeNO in einem ANCOVA- Modell mit logarithmierten FeNO- Werten als abhängige Variable abhängig von Körpergröße und Alter. Diese Studie schliesst sich einer zuvor an einem jüngeren Probandenkollektiv (mittleres Alter 34,5 +/- 13 Jahre) durchgeführten Erhebung methodisch an (129). Im jüngeren Probandenkollektiv hatte das Geschlecht einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf FeNO, das Alter hingegen aber nicht. Bei Karrasch et al. war das Geschlecht nur signifikant mit FeNO assoziiert, wenn die Körpergröße aus dem Modell eliminiert wurde. Eine Anpassung der im klinischen Alltag gemessenen FeNO- Werte gemäß einer von ihnen entwickelten Formel, die Alter, Körpergröße, Allergie- und Raucherstatus, sowie das Vorliegen einer Atemwegsinfektion berücksichtigt, wurde von den Autoren empfohlen.

Malerba et al. (146) untersuchten 303 gesunde Individuen > 65 Jahre mit dem Ziel, Referenzwerte für höhere Lebensalter zu bestimmen. Hier zeigte sich eine signifikante Korrelation mit dem Lebensalter, allerdings fiel der geschlechtsspezifische Unterschied in dieser Altersgruppe aus.

Aus Daten der regelmäßigen statistischen Erhebung „National Health and Nutrition Examination Survey “ (NHANES) in den USA liegen aus den Jahren 2007- 2010

---

auch Daten zu FeNO- Messungen an 13.275 Personen, darunter 11.420 Personen im Alter von 12- 80 Jahren vor.

See et al. (141) untersuchten auf Grundlage der Daten des US- amerikanischen „National Health and Nutrition Survey“ FeNO in Bezug auf verschiedene anthropometrische Daten. Hier ergab sich für FeNO eine positive Korrelation mit dem Alter und der Körpergröße und eine negative Korrelation mit dem weiblichen Geschlecht.

Die ebenfalls auf den NHANES- Daten beruhende Arbeit von Brody et al. (135) untersuchte lebenslange Nichtraucher ohne Atemwegserkrankungen oder -symptome und zeigt signifikant ansteigende FeNO- Werte mit dem Alter sowohl für Männer als auch für Frauen. Nach Geschlecht unterteilt hatten Frauen sowohl in der Adoleszenz (12-19 Jahre) als auch im Erwachsenenalter (20-79 Jahre) signifikant niedrigere FeNO- Werte als Ihre männlichen Altergenossen, bei jüngeren Kindern (6-11 Jahre) fiel dieser Unterschied aus. Auch der Anstieg des FeNO- Mittelwerts mit ansteigender Körpergröße stellte sich signifikant dar. Im multiplen linearen Regressionsmodell waren Körpergröße, Alter und Geschlecht unabhängige Prädiktoren für die Höhe des FeNO.

Bei Franklin et al. (92) war in einem einfachen linearen Regressionsmodell eine positive Korrelation von FeNO mit Lebensalter, Körpergröße und männlichem Geschlecht gegeben. Im Regressionsmodell, das getrennt für atopische und nicht-atopische Individuen durchgeführt wurde und welches die Änderungen von FeNO im Einfluss unabhängiger Variablen (Alter, Größe, Geschlecht, Asthmadiagnose, Giemen, resp. Hyperreaktivität, Atopie) ermitteln sollte, war FeNO in beiden Modellen bei Männern mit höheren FeNO- Werten assoziiert, nicht aber Lebensalter und Körpergröße.

Der Grund für geschlechtsabhängig signifikant unterschiedliche Höhen des exhalieren NO könnte laut Autor in einer reifebedingten Änderung der Menge des exhalieren NO begründet sein, die durch relative Änderungen der Körpermaße oder Änderungen in der NO- Synthase- Aktivität zustande kommen. Als Begründung hierfür wurde angeführt, dass bei jungen Kindern Mädchen im Vergleich zu Jungen höhere FeNO- Werte aufweisen (147). Diese Unterschiede finden sich bei älteren

---

Kindern hingegen nicht mehr (84). Erst im Erwachsenenalter werden unter den Geschlechtern wieder unterschiedliche FeNO- Niveaus erreicht.

Eine weitere mögliche Begründung für höhere FeNO- Werte bei Männern könnte in der unterschiedlichen Verteilung der NO- Synthase 1 liegen. Bei Frauen waren Genpolymorphismen mit signifikant niedrigeren NO- Werten assoziiert, bei Männern war dies hier nicht der Fall (148).

Zudem zeigten Morris et al. (149), dass es keinen zeitlichen Zusammenhang zwischen Messung des FeNO und Geschlechtshormonverbindungen im Urin im Verlauf des weiblichen Zyklus gibt, so dass nicht von einer Beeinflussung der NO- Produktion durch Östrogene ausgegangen wird.

Allerdings postulierten Mandhane et al. (150), dass ein Zusammenhang zwischen FeNO und der Höhe des Östrogen- und Progesteronspiegels im Verlauf des weiblichen Zyklus bestehe, wobei steigende Östrogenspiegel zu niedrigeren und steigende Progesteronspiegel zu höheren FeNO- Werten führten. Im Vergleich dazu hatten Frauen unter Einnahme oraler Kontrazeptiva in dieser Studie insgesamt niedrigere FeNO- Spiegel.

Gelb et al. (151) ermittelten bei gesunden Nichtrauchern ( mittleres Alter 55 +/- 20 Jahre) mit unauffälliger Spirometrie FeNO bei unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten und ermittelten die NO- Konzentration in Alveolen und kleinen Atemwegen ( $C_{ANO}$ ), sowie den NO- Fluss in den großen Atemwegen ( $J'aw_{NO}$ ) anhand eines Zwei- Kompartiment- Transportmodells. Bei 50 ml/s stieg FeNO und  $C_{ANO}$  bei Probanden im Alter  $\geq 60$  Jahre an,  $J'aw_{NO}$  jedoch nicht. Die Autoren vermuteten, dass der Anstieg durch ein verringertes kapilläres Blutvolumen bei Probanden im Alter  $\geq 60$  Jahre mit reduzierter NO- Diffusion von den Alveolen in die umgebenden Kapillaren für die gesteigerte alveoläre Konzentration und ein dementsprechend gesteigertes FeNO verantwortlich sein könnte.

Bazeghi et al. (143) führten NO- Messungen bei COPD- Patienten bei multiplen Atemflussraten durch und wendeten diese in einem Zwei- Kompartiment- Modell ( nach George et al. 2004) an, um die Diffusionskapazität ( $D_{NO}$ ), die alveoläre NO- Konzentration ( $Calv$ ) und die Konzentration in der Wand der luftleitenden Atemwege



---

(Cw) abzuschätzen. Die Datenanalyse fand in einem gemischten nicht- linearen Modell, dass für Alter und Geschlecht angepasst war, statt. Bei Diffusionskapazität und alveolärer NO- Konzentration war der geschlechtsspezifische Einfluss (gerade noch) signifikant.

Anhand der Literaturrecherche wurde deutlich, dass die vorgestellten Daten dieser Arbeit im Hinblick auf höhere FeNO- Werte beim männlichen Geschlecht mit der Mehrzahl der Ergebnisse aus vergleichbar großen Studien übereinstimmen. Eine Besonderheit unseres Probandenkollektivs ist das hohe Durchschnittsalter, das mit 57,7 Jahren höher ist als in fast allen zur Diskussion herangezogenen Studien. Daher wird postuliert, dass Geschlechtsunterschiede im exhalieren NO auch mit steigendem Lebensalter fortbestehen, abweichend von der Studie von Malerba et al. (146), die in höherem Lebensalter keinen Geschlechtsunterschied in der Höhe von FeNO zeigte.

In der Bewertung meiner Ergebnisse kommt einschränkend zum Tragen, dass in der vorliegenden Arbeit keine weiterführende statistische Datenauswertung wie etwa in einem Regressionsmodell zum Ausschluss möglicher Interaktionen der einzelnen Variablen stattfand. Anhand der Ergebnisse kann trotzdem vermutet werden, dass Rauchen einen so starken Einflussfaktor auf die Höhe des FeNO darstellt, dass auch Geschlechtsunterschiede bei Rauchern nicht mehr sichtbar sind.

Der Einfluss von Körpergröße und Lebensalter auf FeNO war hier in der Varianzanalyse nicht signifikant, allerdings ist ein Trend zu steigenden FeNO- Werten mit höherem Lebensalter und steigender Körpergröße zu erahnen.

Einige der herangezogenen Studien mit großer Probandenzahl liefern hier allerdings signifikante Ergebnisse, so dass in den hier diskutierten Daten eventuell durch die bereits genannten Schwachpunkte in der Methodik eine Signifikanz ausblieb.

## **4.2 FeNO und Atopie**

Im Rahmen der BOLD- Studie wurde durch Erfragen respiratorischer Symptome, die auf eine Atopie hinweisen, ein möglicher Zusammenhang dieser Symptome mit FeNO untersucht. Es fand keine weiterführende Diagnostik zum Vorliegen einer Atopie statt. Wie bereits in der Einleitung beschrieben ist die Atopie mit höheren NO- Werten assoziiert. Da zwischen den Symptomen „Pfeifende Atmung“, „Reizhusten“,

---

„Brustenge“, „Atemnot“ und „Nächtliches Erwachen aufgrund resp. Probleme“ entweder kein oder ein negativ mit FeNO assoziierter Zusammenhang ermittelt wurde, scheinen diese kein guter Prädiktor für das Vorliegen einer Atopie oder eines Asthma bronchiale zu sein. Stattdessen könnten hier auch andere Erkrankungen nicht- atopischer Genese wie chronische Bronchitis oder gastroösophagealer Reflux vorgelegen haben.

Probanden, die eine ambulant diagnostizierte Erkrankung des atopischen Formenkreises angaben, wiesen bei Vorliegen eines Heuschnupfens oder einer allergischen Konjunktivits ein signifikant höheres FeNO im T- Test auf, die Diagnose einer Neurodermitis oder eines Asthma bronchiale wirkte sich hingegen nicht signifikant auf FeNO aus. Aufgrund der Vielzahl der getesteten Variablen sank die Signifikanz für Heuschnupfen und allergische Konjunktivitis nach Bonferroni-Adjustierung von zuvor 0,004 auf ein nicht signifikantes Niveau.

Ein Grund für die Signifikanz dieser beiden Variablen im T- Test könnte ein saisonaler Zusammenhang sein. Die Durchführung der BOLD- Studie fand von April bis Oktober statt, so dass jahreszeitlich gesehen eine Exazerbation von Heuschnupfen oder allergischer Konjunktivitis unter einigen der Probanden möglich wäre. Die Fallzahlen für Asthma und Neurodermitis in der Anamnese waren verglichen mit dem gesamten Probandenkollektiv sehr klein ( Asthma n= 28, Neurodermitis n= 19). Dies allein könnte zum Ausbleiben eines signifikanten Zusammenhangs geführt haben, da die beiden Gruppen sich im Median doch noch recht deutlich von gesunden Probanden unterschieden ( Asthma 18,0 vs 16,0 ppb, Neurodermitis 19,0 vs. 16,0 ppb). Des weiteren kann auf der Grundlage der vorliegenden Daten keine Aussage darüber getätigt werden, ob es sich Probanden mit atopischer Anamnese unter guter Therapiekontrolle befinden. Sinkendes FeNO unter erfolgreicher Therapie könnte sich auch auf die vorliegenden Ergebnisse ausgewirkt haben.

Franklin et al. (92) konnten in der univariaten Datenanalyse bei Vorliegen einer Atopie (= positiver Haut- Pricktest auf ein häufiges Allergen), resp. Hyperreaktivität (= PD20  $\leq$  7,8  $\mu\text{mol/L}$ ) und Probanden mit Asthmediagnose in der Anamnese höhere FeNO- Werte ermitteln. Keine signifikante Erhöhung des FeNO zeigte sich, als Probanden mit Giemen in der Anamnese betrachtet wurden. Für Atopiker ergab sich

---

im Regressionsmodell ein Zusammenhang der Höhe des FeNO mit Vorliegen einer Atopie und resp. Hyperreaktivität, es bestand aber kein Zusammenhang zwischen FeNO und Asthma per se (Asthma oder Giemen in der Anamnese). Lag keine Atopie vor, ergab sich im Regressionsmodell auch kein Zusammenhang zwischen FeNO und bronchialer Hyperreaktivität oder positivem Haut- Prick- Test.

Dies wurde von Olin et al. bestätigt (91). Atopie war hier durch die IgE-Gesamtmenge im Serum definiert. In einer univariaten Analyse lag ein signifikant höheres FeNO bei Atopikern, „Niemals- Rauchern“ mit Asthma sowie bei Atopikern mit respiratorischen Symptomen/ Pfeifen innerhalb des letzten Monats vor. Im Regressionsmodell war exhalierendes NO nur noch positiv und unabhängig assoziiert mit einer vorliegenden Atopie und bei Atopikern mit berichteten Asthma- Symptomen in vorangegangenen Monat.

Bei Travers et al. (138) waren Asthma, allergische Rhinitis und Atopie (= positiver Haut- Pricktest auf ein häufiges Allergen) im Mittelwertvergleich mit signifikant höheren FeNO- Werten verbunden, auch im multivariaten Modell zeigte sich unter diesen drei Voraussetzungen eine positive und unabhängige Assoziation mit höherem FeNO.

Bei See et al. (141) ergab sich im multivariaten Modell eine positive Korrelation von FeNO mit selbst- berichtetem Asthma (aktuell symptomatisch und symptomfrei ) und Heuschnupfen ( Heuschnupfenepisoden in den vergangenen 12 Monaten wurden als Vorhandensein einer Atopie gewertet).

Brody et al. (135) ermittelten aus den NHANES- Daten einen signifikanten Zusammenhang zwischen FeNO und peripherer Blut- Eosinophilie im multiplen linearen Regressionsmodell. Obwohl Probanden mit Eosinophilenzahlen > 500 Zellen/  $\mu\text{l}$  aus der Studienpopulation ausgeschlossen wurden, war die Eosinophilenzahl der stärkste Prädiktor für ein erhöhtes FeNO in allen untersuchten Altersgruppen. Da sich in dieser Studienpopulation nur Probanden ohne Asthma und respiratorische Symptome befanden, zeigt sich hier ein Zusammenhang zwischen symptomfreier eosinophiler Entzündung und erhöhten FeNO- Werten.

---

Bei Karrasch et al. (142) hing die Höhe des FeNO- Werts signifikant von dem Vorhandensein einer respiratorischen Allergie ab (definiert als ärztlich diagnostiziertes Asthma oder Symptome einer respiratorischen Allergie inklusive Heuschnupfen in den letzten drei Tagen).

Die Gründe für höhere FeNO- Werte bei Vorliegen einer Atopie oder eines allergischen Asthma bronchiale wurden bereits in der Einleitung dieser Arbeit genannt. Im untersuchten Probandenkollektiv konnte dieser Zusammenhang anhand der durchgeführten Untersuchungen und verwendeten statistischen Methoden jedoch nicht bestätigt werden.

### **4.3 Raucherstatus und FeNO**

Das FeNO der Raucher im Probandenkollektiv der BOLD- Studie lag gegenüber dem der Nichtraucher und Ex- Raucher auf einem ca. 32% niedrigeren Niveau. Nichtraucher und Ex- Raucher unterschieden sich bezüglich der ermittelten FeNO- Werte nicht voneinander.

Des Weiteren war im Gesamtkollektiv das FeNO bei Probanden mit langer Zigarettenrauchexposition (> 20 Py) gegenüber Probanden mit kürzerer Exposition (1-10 Py) erniedrigt, wobei dieser Unterschied nur schwach signifikant war und nach Bonferroni- Adjustierung ausschied. Bei alleiniger Betrachtung der (aktiven) Raucher bestand dieser Zusammenhang per se nicht. Unter Rauchern konnte durch Korrelation aber ein starker negativer Zusammenhang zwischen der Zahl der Zigaretten pro Tag und der Höhe von FeNO gezeigt werden.

Bei Olin et al. (91) fanden sich bei aktiven Rauchern in der univariaten Analyse signifikant niedrigere FeNO- Werte als bei Nichtrauchern, im multiplen linearen Regressionsmodell hatten aktive Raucher 70% niedrigere FeNO- Werte als Nichtraucher (Ex- und „Niemals- Raucher“). Packyears der aktiven Raucher waren im Modell negativ mit FeNO assoziiert. Aktive und Ex- Raucher wiesen beim gleichzeitigen Vorliegen einer Atopie jedoch höhere FeNO- Werte auf.

Bei Travers et al. (138) hatte Rauchen nur einen geringen Einfluss auf die Höhe des exhalieren NO in der multivariaten Analyse. Stärker war der Einfluss von Geschlecht

---

und Atopie. Nur bei Nicht- Rauchern im Vergleich zu Ex- Rauchern zeigten sich signifikant höhere Werte ( $p= 0,043$ ), bei Nichtraucher im Vergleich zu aktiven Rauchern war der Unterschied nicht signifikant ( $p= 0,072$ ).

Sundy et al. (140) zeigten bei gesunden Rauchern signifikant niedrigere FeNO- Level als bei Nichtrauchern und es bestand eine negative Korrelation zwischen Serum- Nikotin- Level und FeNO. Eine signifikante negative Korrelation von FeNO wiesen Raucher auch mit dem Lebensalter auf, auch nachdem in einem multiplen linearen Regressionsmodell der Einfluss des Serum- Nikotin- Levels berücksichtigt wurde. Bei jungen Probanden (18-20 Jahre) zeigten Raucher und Nichtraucher jedoch keine signifikant abweichenden NO- Werte, erst in höheren Altersgruppen (21- 40 Jahren) wurden bei Rauchern altersabhängig fallende FeNO- Werte demonstriert.

Dies führte zu der Annahme, dass Rauchen mit einem altersabhängig fallenden FeNO assoziiert ist. Die hier vorgestellten Daten bestätigen dies nicht, da in der Gruppe der Raucher, die ähnlich viele Probanden umfasst wie in der Studie von Sundy et al., keine erkennbaren Mittelwertunterschiede unter den verschiedenen Altersgruppen bestehen.

Franklin et al. (92) zeigten in der univariaten Datenanalyse signifikant niedrigere NO- Werte bei Rauchern, deren Anteil in der Studie 22% betrug. Die Werte der Raucher mit Atopie waren im Regressionsmodell negativ mit der Höhe von FeNO assoziiert, Raucher ohne Atopie wiesen diesen Zusammenhang mit FeNO nicht auf. Als mögliche Begründung wurde vom Autor genannt, dass bei Individuen mit Atopie eine größere Empfänglichkeit des Respirationstrakts für Umweltreizstoffe bestehe, was zu einer Störung der NO- Regulation führen könnte. Allerdings wurde eingeräumt, dass es durch das Probandenkollektiv, bei dem von einer hohen genetischen atopischen Disposition ausgegangen werden muss, und bei dem in ca. 68% der Probanden eine Atopie nachgewiesen wurde, eventuell die Ergebnisse der nicht- atopischen Individuen beeinflusst wurden.

Die Menge an gerauchten Zigaretten in Bezug auf FeNO betrachteten Kharitonov et al.(120) und fanden einen starken Zusammenhang. Allerdings wurde diese Studie 1995 mit Spitzenkonzentrationen des FeNO und nicht mit den derzeit durch die ATS-

---

Richtlinien empfohlenen Plateaukonzentrationen des FeNO durchgeführt. Malinowski et al. (152) konnten keinen Zusammenhang zwischen der Zahl der gerauchten Zigaretten und der Höhe von FeNO darstellen und fanden auch bei Ex-Rauchern signifikant niedrigere Werte des FeNO im Vergleich zu gesunden Nichtrauchern. Verlaufsbeobachtungen nach Beendigung des Rauchens führten in einer anderen Studie an einer kleinen Probandenzahl (n=9) nach vier Wochen bei anfänglich niedrigerem FeNO zu normalen FeNO- Werten in der Verlaufskontrolle (153). Eine weitere Studie mit ähnlich geringer Probandenzahl zeigte nach acht Wochen Rauchabstinenz zwar steigende, aber im Vergleich zu Nichtrauchern weiterhin niedrigere FeNO- Werte (154).

Bei See et al. (141) wurde anhand der NHANES- Daten eine signifikante negative Korrelation von FeNO mit aktivem Rauchen und mit Passivrauchen im Haushalt ermittelt.

Bei Karrasch et al. (142) wurde der FeNO- Wert durch aktives Rauchen um 21 % reduziert, war im ANCOVA- Modell signifikant vom Raucherstatus abhängig und ging daher in die von ihnen entwickelte individuelle Anpassungsformel für FeNO ein.

Bei Bazeghi et al. (143) fanden NO- Messungen an COPD- Patienten bei multiplen Atemflussraten Anwendung im Zwei- Kompartiment- Modell. Bei allen Flussraten waren die NO- Werte bei aktiven Rauchern signifikant gegenüber denen der Ex-Raucher vermindert. Außerdem hatte das Rauchen signifikanten Effekt auf die NO-Konzentration in der Wand der luftleitenden Atemwege (Cw) .

Die generell niedrigeren FeNO- Werte bei Rauchern im Probandenkollektiv der BOLD- Studie bestätigen die Ergebnisse der genannten Studien auch für ein höheres Lebensalter der untersuchten Personen.

Der Einflussfaktor Rauchen auf die Höhe des FeNO im Zusammenwirken mit anderen Komponenten (Geschlecht und Atopie) wurde in der vorliegenden Arbeit zwar nicht, wie in den genannten Studien erfolgt, durch ein Regressionsmodell analysiert, dennoch kann er bei gesonderter Betrachtung von Rauchern und Nichtrauchern angenommen werden. So blieb z.B. beim Geschlecht, das für FeNO im Gesamtkollektiv eine signifikante Variable darstellte, die Signifikanz bei

---

Betrachtung der Nichtraucher bestehen. In der Gruppe der Raucher gab es keine signifikanten Unterschiede in der Höhe des FeNO von Männern und Frauen, wobei einschränkend die Fallzahlen in der Gruppe der Raucher (Männer n= 55, Frauen n= 51) verglichen mit der der Nichtraucher ( Männer n= 211, Frauen n= 178) relativ gering waren. Um jedoch eine genauere Aussage über den Einfluss des Rauchens auf die getesteten Variablen und die damit verbundenen Änderungen des FeNO treffen zu können, müsste eine differenziertere statistische Aufarbeitung der Daten erfolgen.

Im Folgenden werden mögliche Gründe für niedrigere FeNO- Werte bei Rauchern dargestellt.

Tabakrauch- Exposition ist im Respirationstrakt mit Epithelhyperplasie, Hyperplasie schleimproduzierender Zellen, Epithel- Metaplasie und Einwanderung neutrophiler Granulozyten assoziiert. Diese Veränderungen bestehen z.T. auch nach Beendigung des Rauchens fort (155). Niedrigere FeNO- Werte bei Rauchern könnten mit einem verminderten Transfer über die apikale Membran der veränderten Epithelzelle erklärt werden (152). Dies würde aber auch dazu führen, dass bei Ex- Rauchern niedrigere NO- Werte gemessen werden, was aus den vorliegenden Daten nicht hervorgeht.

Als anderen möglichen Grund für niedrigere FeNO- Werte bei Rauchern wurde durch Marteus et al. 2004 postuliert, dass die enzymatische NO- Produktion im oropharyngealen und bronchialen Kompartiment durch Zigarettenrauch herabgesetzt werden könnte (156). Bekannt ist, dass Rauchen das Coenzym Tetrahydrobiopterin herabsetzt, was zu einer verminderten Aktivität der endothelialen NOS führt (157). NOS produziert in der Anwesenheit von Tetrahydrobiopterin NO, kann aber bei Fehlen dieses Coenzym Hyperoxid produzieren (158), was zu den reaktiven Sauerstoffspezies gehört. Mit diesen kann NO als freies Radikal rasch über Peroxynitrit eine Verbindung zu Nitrit oder Nitrat eingehen, was wiederum vermehrt im Atemkondensat von Rauchern nachgewiesen werden konnte (159). Neben der endothelialen NOS wurde auch eine verminderte Aktivität der induzierbaren NOS, die maßgeblich für die Menge des FeNO verantwortlich ist, durch die Anwesenheit von Zigarettenrauch bewiesen (160).

---

In Bezug auf 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, ein starkes Karzinogen des Zigarettenrauchs, wurde berichtet, dass dies bei Alveolarmakrophagen zu einer Unterdrückung der NO- Produktion führt (161). Dies würde die herabgesetzte NO-Konzentration in den Alveolen (Calv) bei Rauchern, wie unter anderem von Malinowski et al. (152) berichtet, erklären.

Für Stickstoffoxide im Zigarettenrauch wurde in vitro an Zigarettenrauchlösung gezeigt (162), dass diese sowohl die NO- Produktion in epithelialen Zellen und basophilen Zellen des Respirationstrakts als auch die Degranulation von NO in basophilen Zellen dosisabhängig verringert. Die Expression von mRNA der NOS wurde durch Zigarettenrauchlösung herabgesetzt.

#### **4.4 COPD und FeNO**

Insgesamt 53 Personen (37 Nichtraucher, 16 Raucher) erhielten durch die BOLD-Studie eine COPD- Diagnose (GOLD- Stadium I bis III). Diese wurden im Mittelwertvergleich mit Nichtrauchern (n= 310) und Rauchern (n= 79) ohne COPD betrachtet.

Das vorliegende Ergebnis zeigt signifikant höhere Mittelwerte für FeNO bei Vorliegen einer COPD im Vergleich zu Rauchern ohne COPD (p= 0,039). Gesunde Nichtraucher wiesen gegenüber Probanden mit COPD keine signifikant unterschiedlichen FENO- Werte im t-Test auf.

Tendenziell ließ sich bei Betrachtung des Medians mit steigendem COPD- Grad auch ein Anstieg des FeNO erahnen (15,0 ppb für COPD- Grad I vs. 24,5 ppb für COPD- Grad III). Bei gesonderter Betrachtung der Nichtraucher blieb diese Tendenz sichtbar, allerdings ist die Fallzahl für COPD- Grad III so gering (n=4), dass sich die einzelnen COPD- Schweregrade im Mittelwertvergleich nicht signifikant voneinander unterscheiden.

In allen Fällen wies hingegen die Gruppe der Raucher ohne COPD signifikant niedrigere Mittelwerte als die Gruppe der gesunden Nichtraucher auf, was das Ergebnis aufgreift, das bereits unter „Raucherstatus und FeNO“ diskutiert wurde.

Vor Durchführung der Datenanalyse wurden, wie im Ergebnisteil beschrieben, einzelne Fälle ausgeschlossen. Darunter befanden sich drei COPD- Fälle (2x GOLD I, 1x GOLD II ) mit NO Werten <5 ppb. Unter 26 Fällen, die wegen FeNO- Werten > 95. Perzentile ausgeschlossen wurden, fanden sich sieben COPD- Fälle (3x GOLD I,



---

4x GOLD II ). Dabei handelte es sich um Nicht- und Ex- Raucher. Rückblickend muss in Betracht gezogen werden, dass die Entscheidung, die NO- Werte > 95. Perzentile wegen der zunehmenden Schiefe der Verteilung auszuschließen, das Ergebnis des Mittelwertvergleichs in Bezug auf das FeNO bei Vorliegen einer COPD beeinflusst haben könnte.

Eine Arbeit von Ansarin et al. zeigte an 32 Ex- Rauchern mit stabiler COPD und 51 Nichtraucher mit Asthma (163) für FeNO bei Vorliegen einer COPD- Diagnose im Median signifikant höhere Werte als bei gesunden Nichtrauchern. Allerdings waren diese Werte dabei dennoch signifikant niedriger als die der Asthmatiker. Dies deckt sich nicht mit den eigenen Ergebnissen. Im eigenen Mittelwertvergleich zwischen Probanden mit COPD- Diagnose und gesunden Nichtrauchern wurden jedoch die Raucher unter den COPD- Patienten ( n= 16) nicht ausgeschlossen und könnten das Niveau der FeNO- Werte unter den COPD- Patienten gesenkt haben und daher zum Ausbleiben einer Signifikanz zwischen Nichtrauchern mit und ohne COPD geführt haben.

Als Erklärungsansatz wurde bei Ansarin et al. die Tatsache in Betracht gezogen, dass FeNO bei gesunden Probanden im Alveolarraum sehr schnell eine Verbindung mit Hämoglobin eingehe und daher jene NO- Fraktion der Messung entgehe, die in die Alveolarkapillaren diffundiert. Ist bei COPD das Ventilations- Perfusionsverhältnis durch die strukturellen Veränderungen im Anschluss an langjährige Zigarettenrauchexposition verändert, finde dieser Vorgang nur verlangsamt statt und mehr im Alveolarraum verbleibendes NO könne bei der Messung detektiert werden. Demnach seien erhöhte FeNO- Level bei COPD vornehmlich kein Zeichen einer Entzündung, sondern seien auf die strukturellen und mechanischen Veränderungen der Lunge unter COPD zurückzuführen, die sich auch in der Korrelation mit veränderten Lungenfunktionsparametern widerspiegeln.

Bhowmik et al. untersuchten an 79 COPD- Patienten FeNO in Abhängigkeit der Jahreszeiten und während des Auftretens von Exazerbationen (164). Im Median waren dabei die FeNO- Level von Rauchern in der Gruppe der COPD- Patienten signifikant niedriger als die der Ex- Raucher. Während Exazerbationen waren die FeNO- Level jedoch unabhängig vom Raucherstatus signifikant höher als unter

---

stabilen Krankheitssymptomen. Bei Vorliegen einer schweren COPD waren die FeNO- Level hingegen niedriger als bei weniger schweren Formen, anders als es die hier gezeigten Daten vermuten ließen. Allerdings kamen Bhowmik et al. (164) zu dem Schluss, dass die numerisch nur geringfügigen Änderungen in der Höhe des FeNO dessen sinnvollen Einsatz von FeNO als Marker für Exazerbationen limitieren.

Aus dem Jahr 2007 sind Daten von Liu et al. vorhanden (102), die bei 96 COPD-Patienten signifikant höhere FeNO- Werte im Vergleich mit gesunden Kontrollen zeigen, auch als zwischen Nichtrauchern, Rauchern und Ex- Rauchern unterschieden wurde. Allerdings unterschieden sich in der Kontrollgruppe aus Nichtrauchern, Rauchern und Ex- Rauchern die Nichtraucher und Raucher nicht im Mittelwert des FeNO, was an der geringen Zahl ( n=10) eingeschlossener Raucher ohne COPD liegen kann und nicht mit bisherigen Ergebnissen der Literatur übereinstimmt (s.o.). Insgesamt decken sich die Ergebnisse auch hier nicht mit den eigenen, die nur gegenüber Rauchern höhere FeNO- Werte für COPD- Patienten ergaben.

Bei Travers et al. (138) fanden sich 87 Fälle von COPD, die im Mittelwertvergleich signifikant höhere FeNO- Werte als Individuen ohne COPD aufwiesen, im anschließend angewendeten multivariaten Modell war COPD aber nicht mehr mit FeNO assoziiert.

Eine ungarische Arbeit (165) fand signifikant fallende FeNO- Werte nach Behandlung von COPD- Exazerbationen durch Kortikosteroide und Bronchodilatoren.

Diese Gruppe aus 58 COPD- Patienten wurde nach drei Jahren (166) im Jahr 2013 in Bezug auf die Häufigkeit von schweren Exazerbationen, die eine stationäre Behandlung erforderten, nachuntersucht. In der FeNO- Gruppe mit initial niedrigen Werten (<27 ppb) war die Zahl der Exazerbationen pro Patientenjahr und die Zahl der Krankenhaustage durch Exazerbationen signifikant höher als in der FeNO- Gruppe mit höheren Werten. Ebenfalls gewonnene Sputumkulturen zeigten bei FeNO- Werten  $\geq 27$  ppb signifikant häufiger Zeichen einer bakteriellen Infektion.

---

Niedriges FeNO bei COPD- Patienten kann sich demnach negativ auf die Prognose der Erkrankung auswirken, wenn man der Hypothese Rechnung trägt, dass endogenes NO auch einen protektiven Mechanismus z.B. in der lokalen antimikrobilen Wirkung darstellt (101).

Einige der hier angeführten Arbeiten sprechen zwar für tendenziell höhere FeNO-Werte bei COPD, aber bei COPD- Patienten ist das Ausmaß des NO- Signals geringer als bei Asthmatikern und der Zigarettenrauch als Hauptverursacher der Erkrankung maskiert zu häufig die krankheitsbezogenen Tendenzen der FeNO-Level (101). Qualitativ gute Studien mit großer Patientanzahl und guter Statistik zeigen eher keine signifikanten Unterschiede der FeNO- Werte bei COPD Patienten gegenüber der Normalbevölkerung.

Die eigenen erhobenen Daten bestätigen dies, auch wenn die Zahl der COPD-Patienten im Vergleich zu anderen Studien geringer und die statistische Aufarbeitung vergleichsweise einfach ist.

#### **4.4.1 COPD und FENO bei multiplen Atemflussraten**

Weitere Studien untersuchten NO- Werte bei COPD- Patienten bei unterschiedlichen Flussraten, um die NO- Verteilung modellhaft in verschiedenen Lungenabschnitten darstellen zu können (167).

Eine Studie von Brindicci et al. ermittelte bei 47 COPD- Patienten durch NO-Messung bei verschiedenen Atemflussraten (MEFeNO) die alveoläre und bronchiale NO- Fraktion (168). Der COPD- Schweregrad korrelierte mit steigenden alveolären NO- Konzentrationen, unabhängig davon, ob es sich um Raucher und/oder Patienten unter Therapie mit Bronchodilatoren oder ICS handelte. Laut Autorenmeinung stütze dies die Hypothese, dass die alveoläre NO- Konzentration die periphere Inflammation und den Remodellingprozess bei COPD widerspiegele, welche in einer Zunahme der peripheren Resistance münden.

Gelb et al. (169) verglichen 2010 COPD- Patienten mit gleichaltrigen Kontrollpersonen anhand eines Zwei- Kompartment- Modells, das auch die NO-

---

Rückdiffusion von den großen Atemwegen zurück in die Lungenperipherie berücksichtigte. Die zuvor von Brindicci et al. und anderen Autoren (103;168) berichtete erhöhte NO- Konzentration in Alveolen und kleinen Atemwegen ( $C_{ANO}$ ) konnten Gelb et al. nach Korrektur um die NO- Rückdiffusion widerlegen und fanden normale Werte für  $C_{ANO}$  und  $J'aw_{NO}$  (NO- Fluss in den großen Atemwegen) bei COPD Patienten.

Auch Bazeghi et al. (143) bestimmten FeNO unter COPD- Patienten bei multiplen Atemflussraten. Nach Anwendung im Zwei- Kompartment- Modell (nach George et al. 2004/ Bestimmung von  $D_{NO}$ ,  $Calv$   $C_w$  ) und weiteren Untersuchungen (Spirometrie, CT, Symptomerfassung etc.) wurden die Patienten in fünf Untergruppen eingeteilt (schweres Emphysem, chronische Bronchitis, häufige Exazerbationen, Verlust von Magermasse (lean body mass), niedriger fettfreier Mass- Index). Die Datenanalyse erfolgte in einem gemischten nicht- linearen Modell, dass für Alter und Geschlecht angepasst war. Die Unterschiede von  $D_{NO}$ ,  $Calv$  und  $C_w$  in den unterschiedlichen COPD- Subgruppen waren gering und nicht statistisch signifikant. Durch die Unterscheidung nach COPD- Untergruppen müsste laut Autorenmeinung die Atemwegsentzündung in den Gruppen mit häufigen Exazerbationen, chronischer Bronchitis und CT- definiertem Emphysem den anderen Gruppen gegenüber überrepräsentiert sein. Da sich die Gruppen aber nicht signifikant unterschieden, zweifeln die Autoren den sinnvollen Einsatz von FeNO- Messungen bei multiplen Atemflussraten als Biomarker zur Unterscheidung verschiedener COPD- Subgruppen an. Sie stellen aber auch zur Diskussion, dass sich die meisten COPD- Patienten der Studie im GOLD Stadium III befanden und es möglich sei, dass Marker wie FeNO größeren Wert in früheren Krankheitsstadien haben könnten, in denen die Entzündung mehr den Krankheitsprozess als die Konsequenzen einer jahrelangen Erkrankung widerspiegele.

Zusammenfassend kann zur NO- Messung bei verschiedenen Atemflussraten, die in der eigenen Datenerhebung nicht stattfand, gesagt werden, dass sie keine zusätzlichen Informationen zu liefern scheint, die die NO- Messung bei COPD sinnvoll oder klinisch anwendbar machen.

---

#### 4.4.2 COPD und FeNO unter Kortikosteroiden

Aktuelles Forschungsinteresse besteht auch in Bezug auf FeNO- Veränderungen unter ICS- Einfluss bei COPD. Einige Arbeiten sollen hier auch dazu Erwähnung finden, um ein möglichst vollständiges Bild von FeNO bei COPD zu beschreiben.

Bei Zietkowski et al. (105) war FeNO unter Rauchern bei ( klinisch stabilen) COPD- Patienten signifikant gegenüber gesunden Rauchern erhöht, auch die Ex- Raucher unter den COPD- Patienten wiesen gegenüber den gesunden Nichtrauchern signifikant höhere FeNO- Werte auf. Nach zweimonatiger ICS- Gabe waren in beiden Gruppen der COPD- Patienten die FeNO- Werte signifikant abgefallen, allerdings nur bei Patienten die auch vorher wirklich erhöhte FeNO- Werte aufwiesen. Die ICS- Gabe führte nicht zu Verbesserung der Spirometrie unter COPD- Patienten.

Ähnlich wie in der eigenen Statistik weist die statistische Auswertung dieser Arbeit aber Schwachstellen auf, denn trotz vielfacher Anwendung des t- Tests fand keine Auswertung der Daten bezüglich gegenseitiger Einflussnahme wie in einer Regressionsanalyse statt.

Kunisaki et al. (170) gingen der Frage nach, ob FeNO und Serum- Entzündungsmarker (CRP; IL-6; IL-8) unabhängig voneinander eine Antwort auf ICS bei COPD- Patienten mit schwerer COPD vorhersagen können. Dafür erhielten 60 Ex- Raucher mit COPD nach einem vierwöchigen kortikosteroidfreien Intervall einen vierwöchigen Behandlungszyklus mit einem ICS. Bei Behandlungsbeginn korrelierte FeNO weder signifikant mit den Serummarkern noch mit FEV<sub>1</sub> oder FVC in der Lungenfunktion. Nach Behandlung zeigten 11 von 60 Probanden ein Ansprechen auf ICS (Steigerung von FEV<sub>1</sub>  $\geq$  200 ml). FeNO sank nach dem Behandlungszyklus signifikant ab, die Serummarker jedoch nicht. Der Post- hoc Vergleich von ICS- Respondern und Nicht- Respondern zeigte einen signifikanten Unterschied der FeNO- Werte ( 46,5 ppb vs. 25 ppb,  $p= 0,028$ ), primär korrelierte FeNO aber nicht mit der Änderung von FEV<sub>1</sub> nach dem ICS- Behandlungszyklus. Ein cut-off Wert für optimale Sensitivität und Spezifität konnte nicht gefunden werden, gute Spezifität (94%) wurde bei  $\geq 60$  ppb zur Unterscheidung von Respondern und Nicht- Responden erreicht mit einem guten negativen prädiktiven Wert für  $<60$  ppb.

---

Von Dummer et al. (171) wurde in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie die Vorhersage der Kortikosteroidantwort durch FeNO bei 65 COPD- Patienten untersucht. Der positive Vorhersagewert betrug 67% für eine Zunahme von FEV<sub>1</sub> bei einem FeNO cut- off bei 50 ppb. Der negative Vorhersagewert von niedrigen (normalen) FeNO- Werten <25 ppb betrug 87% für das Ausbleiben einer Steroidantwort. Da nur etwa 20% der COPD- Patienten auf Kortikosteroide ansprechen, könne man hier unnötige ICS- Verordnungen vermeiden, so die Autoren. Insgesamt stellt FeNO aber einen schwachen Vorhersagewert für die Kortikosteroidantwort bei COPD dar und laut Autoren ist der sinnvolle Einsatz von FeNO bei COPD auf die Vorhersage einer Steigerung von FEV<sub>1</sub> beschränkt.

Die ATS- Empfehlungen zur klinischen Anwendung von FeNO bei COPD (123) geben nur für Asthma Cut-off Werte für das wahrscheinliche Ansprechen auf Kortikosteroide an. Für die Anwendung bei COPD gibt es hier keine eindeutige Empfehlung. Erwähnung findet dort eine Studie von Smith et al. (124), welche bei Patienten mit anhaltender respiratorischer Symptomatik und bis dato ohne Diagnose für FeNO- Messungen > 47 ppb eine signifikant bessere Steroidantwort fanden.

Es wird aber auch auf das mögliche Vorliegen eines Asthma- COPD- Overlap Syndroms (ACOS) hingewiesen, wenn COPD- Patienten hohe FeNO- Werte aufweisen und es durch die Asthmakomponente der Erkrankung zu einem größeren Anteil der eosinophilen Entzündung kommt (172).

So müssen die Ergebnisse und ermittelten hohen Cut-off Werte aus den Arbeiten von Kunisaki et al. (170) und Dummer et al. (171) für das Ansprechen auf ICS kritisch bezüglich einer zugrunde liegenden Asthmakomponente unter den untersuchten COPD- Patienten gewertet werden.

Ein Case Report aus dem Jahr 2015 (173) berichtet von dem Versuch den Anteil der Patienten mit ACOS unter 331 COPD- Patienten durch Bestimmung von FeNO und Gesamt- IgE im Serum zu ermitteln. Bei einem cut- off von 35 ppb für FeNO betrug die Prävalenz von ACOS unter den COPD- Patienten 16,3%. Wenn sowohl FeNO als auch IgE gemessen wurden, betrug die Prävalenz der Gruppe mit hohem FeNO und hohem IgE (und dementsprechend Asthma-ähnlicher Atemwegsinflammation und atopischer Disposition) 7,8%. Die meisten Patienten mit hohen FeNO- Werten und hohem IgE hatten asthmatische Symptome in der Anamnese oder bereits in der

---

Vergangenheit eine Asthmadiagnose erhalten. Allerdings lagen bei >30% der Probanden keine IgE- Messungen vor.

Daher sollte das Vorliegen hoher FeNO- Werte bei COPD- Patienten zur Überprüfung der Diagnose hinsichtlich einer zugrunde liegenden asthmatischen Komponente führen.

#### **4.5 Inhalative Steroide**

Inhalative Steroide wurden nur von 13 Probanden der BOLD- Studie verwendet. Im Mittelwertvergleich bestand zu Nicht- Einnahme von inhalativen Steroiden kein signifikanter Unterschied in der Höhe des FeNO, was aber allein durch die geringe Zahl der Probanden mit Medikamenteneinnahme begründet sein kann.

Bei Olin et al. (91) ergab sich entgegen der bisherigen Ergebnisse in der Literatur ein höheres FeNO bei „Niemals- Rauchern“, welche inhalative Steroide verwendeten. Hierunter war der Anteil von Personen, die keine Atopie aufwiesen hoch, so dass gemutmaßt wurde, dass hier eventuell eine mangelnde Ansprechbarkeit auf die Steroidtherapie zugrunde liegend ist. Auch bei Travers et al. (138) zeigten Personen, die inhalative Steroide verwendeten, im Mittelwertvergleich signifikant höhere FeNO- Werte, im multivariaten Modell war die Einnahme der inhalativen Steroiden aber nicht mehr signifikant mit höherem FeNO verbunden.

Andere Studien zeigten aber bereits mehrfach durch inhalative Steroide erniedrigte FeNO- Level vor allem bei Asthmatikern und Atopikern (83;112).

#### **4.6 Nahrungsaufnahme und Rauchen vor FeNO- Messung**

Aus organisatorischen Gründen war es nicht möglich, dass an der BOLD- Stunde teilnehmende Probanden für die NO- Messung eine Stunde zuvor auf eine Nahrungsaufnahme und bei Rauchern zusätzlich auf das Rauchen von Zigaretten verzichteten. Dies ist in den ATS- Empfehlungen zur NO- Messung (79) als Empfehlung formuliert und war damit die einzige der derzeit gültigen Empfehlungen zur NO- Messung, die in den von uns durchgeführten Erhebungen nicht berücksichtigt werden konnte. Daher wurde notiert, ob eine Nahrungsaufnahme oder Rauchen unmittelbar vor der Messung stattgefunden hatte und anschließend dessen möglicher Einfluss auf die Höhe von FeNO betrachtet.

---

Ungefähr die Hälfte der Probanden hatte vor der Messung Nahrung zu sich genommen. Die Nahrungsaufnahme innerhalb einer Stunde vor Durchführung der NO- Messung ergab in Hinblick auf die Höhe des FeNO im T- Test signifikant höhere NO- Werte ( $p= 0,023$ ) wie es auch in den ATS- Empfehlungen als mögliche Einflussnahme beschrieben wurde. Zwar schied die Signifikanz in der Bonferroni- Adjustierung durch die Vielzahl der getesteten Variablen aus, eine leichte Beeinflussung der untersuchten Daten hinsichtlich höherer Werte ist dadurch aber dennoch leider gegeben.

In den Erhebungen von Brody et al. (135) aus den NHANES- Daten mit großer Fallzahl konnte die Nahrungsaufnahme in der Stunde vor FeNO- Messung auch nicht per se ausgeschlossen werden. Bei Probanden mit Nahrungsaufnahme in der Stunde vor Messung fielen die FeNO- Werte hier jedoch im Mittel schwach, aber dennoch signifikant niedriger aus (13,9 vs.14,5 ppb) bei Verzehr von nitratreichem Gemüse in bis zu drei Stunden vor der Messung fielen die Werte im Mittel signifikant höher aus (16,4 vs. 14,0 ppb), eine Einflussnahme wurde aber im Regressionsmodell ausgeschlossen.

72% der Raucher rauchten auch in der Stunde vor FeNO- Messung. In Hinblick auf die ATS- Empfehlungen kann hier aber gesagt werden, dass in dieser Erhebung Raucher unmittelbar nach Zigarettenrauchexposition keine signifikant niedrigeren FeNO- Werte aufwiesen als solche, die in der letzten Stunde vor Messung abstinent waren. Der Effekt eines akuten Absinkens des NO- Werts nach Rauch einer Zigarette ist als Grund für eine empfohlene Zigarettenabstinenz vor NO- Messung in den ATS- Empfehlungen genannt.

Bei einer Studienplanung sollten die ATS- Empfehlungen möglichst genau eingehalten werden.

#### **4.7 Probleme bei der Durchführung der FeNO- Messung**

Bhowmik et al. diskutierten in ihrem Artikel zum Einfluss von Exazerbationen und Jahreszeit auf FeNO bei COPD- Patienten, dass 19 von 98 untersuchten Probanden, also knapp 20 %, nicht in der Lage waren, die NO- Messung durchzuführen (164). Als Gründe dafür nannten sie vor allem das Vorliegen einer schweren Form der COPD und ältere Patienten mit deutlich limitierter Lungenfunktion. In ihrer Studie



---

wurde die NO- Messung unter einer Atemflussrate von 5 l/min (entspricht ca. 83 ml/sec) durchgeführt. In Hinblick auf die damals neuen ATS- Empfehlungen einer NO- Messung bei 50 ml/sec wurde diese als eventuell einfacher durchführbare Messung erwähnt. Travers et al. (138) gaben in ihrer Studie zu FeNO- Referenzwerten an, dass bei 30% (230 von 758 Probanden) der Studienteilnehmer einer Zufallsstichprobe der Bevölkerung Neuseelands keine NO- Messung möglich war. Gründe waren dafür meist technische Probleme mit dem Gerät (NIOX®; Aerocrine AB, Solna, Schweden). Nur 11 Probanden konnten die Messung bei einer Atemflussrate von 50 ml/sec nicht zufriedenstellend durchführen.

Während der hier vorgestellten Datenerhebung war es auch bei empfohlener Atemflussrate von 50 ml/sec 20 % der Probanden der BOLD- Studie nicht möglich, die NO- Messung erfolgreich zu absolvieren. In einem Großteil der Fälle waren technische Probleme hierfür verantwortlich, eine lange Kalibrierungszeit in neuer räumlicher Umgebung machte eine Messung im vorgegebenen Zeitrahmen häufig nicht möglich. In 52 dokumentierten Fällen war es den Probanden nicht möglich die Anweisungen zur NO- Messung umzusetzen bzw. wurden sie durch medizinische Probleme wie etwa das Tragen einer Zahnprothese daran gehindert.

Gerade für schwere Atemwegserkrankungen mit deutlich eingeschränkter Lungenfunktion werden hier die Grenzen der Anwendbarkeit von FeNO- Messungen aufgezeigt. Außerdem ist beim NIOX MINO® ( Aerocrine AB, Solna, Schweden) trotz der beworbenen mobilen Einsetzbarkeit durch hohen Zeitaufwand bis zur Messbereitschaft des Geräts die Verwendung in gleicher räumlicher Umgebung praktikabler.

Eine Review aus 27 Studien zu FeNO- Messungen bei Asthma verglich verschiedene Geräte ( NIOX MINO®, NIOX VERO®, Aerocrine, Solna, Schweden und NObreath® Bedford Scientific, Maidstone, UK) und fand variierende Übereinstimmungen zwischen den Geräten mit besseren Übereinstimmungen bei niedrigen FeNO- Werten. Bei Kindern wurden- bei generell geringer Ausfallrate- z.T. Probleme in der Anwendung des NIOX MINO® (Aerocrine, Solna, Schweden) mit Ausfallraten von 5,5 – 27% gesehen. Bei älteren Menschen schien die FeNO- Messung weniger verlässlich zu sein (174).

---

In fast jeder für diese Arbeit gesichteten Studie führte die Ausfallrate durch technische Probleme bei der Durchführung der FeNO- Messung zu einer z.T. deutlichen Verringerung der Fallzahlen.

#### **4.8 FeNO in verschiedenen Leitlinien**

Laut ATS- Guidelines (123) „Monitoring Airway Inflammation in Asthma“ kann FeNO bei seriell durchgeführten Messungen und bekanntem persönlichen Bestwert als Entscheidungshilfe zur Therapieentscheidung herangezogen werden (inklusive Dosisreduktion von ICS ). Der prädiktive Wert einer einzelnen Messung, um den Verlust der Asthmakontrolle zu erkennen ist von zu geringer Sensitivität und Spezifität, um den Einsatz hierfür zu rechtfertigen.

Die ATS- Leitlinie empfiehlt auch, FeNO nicht zu diesem Zweck einzusetzen, ebenso eigne sich FeNO als Vorhersagewert für die Asthmakontrolle nicht besser als konventionelle Lungenfunktionstests.

Für COPD geht aus der ATS- Leitlinie hervor, dass hier FeNO bisher keine feste Rolle zugewiesen werden kann. Es wird auf das Asthma- COPD- Overlap- Syndrom (ACOS) hingewiesen und auf einen eventuell zukünftig möglichen Einsatz in der Entscheidung über eine wahrscheinliche Steroidantwort bei COPD.

In der aktuellen GINA- Leitlinie (51) wird zu FeNO Stellung bezogen. Da FeNO bei eosinophilem Asthma, aber auch in Zuständen, die nicht mit Asthma im Zusammenhang stehen müssen (wie z.B eosinophiler Bronchitis, Atopie und allergischer Rhinitis) erhöht sei, habe es sich nicht als hilfreich in Bezug auf die Diagnosestellung bei Asthma bronchiale erwiesen. Es wird erwähnt, dass bei vornehmlich Nichtraucher mit nicht- spezifischen respiratorischen Symptomen ein FeNO > 50 ppb mit einem guten Ansprechen auf inhalative Steroide assoziiert war (123). Da es aber keine Langzeitstudien gäbe, die die Sicherheit untersuchen, einem Patienten orale Cortikosteroide bei einem niedrigen FeNO vorzuenthalten, könne FeNO zum jetzigen Zeitpunkt daher bei Patienten mit möglicher Asthmaerkrankung nicht als Entscheidungshilfe für oder gegen die Therapie mit inhalativen Steroiden empfohlen werden.

---

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses verschiedene evidenzbasierte Leitlinien zur Behandlung von Asthma bronchiale verglichen und geprüft, um aus aktuellen, methodisch hochwertigen Leitlinien diejenigen Empfehlungen herauszufiltern, die für die geplante Überarbeitung des Disease- Management- Programms (DMP) bedeutsam sein können. Im aktuellen Bericht wird darauf hingewiesen, dass einige eingeschlossene Leitlinien Negativempfehlungen zu FeNO enthalten und daher von dessen Einsatz zur Diagnose oder Verlaufskontrolle abraten (175).

Außerdem ist der Gemeinsame Bundesausschuss zu der Auffassung gelangt, dass der Nutzen von FeNO neben anderen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden bislang nicht ausreichend belegt ist, jedoch Potential für eine Erprobung besteht und hat daher 2014 ein Beratungsverfahren für die Richtlinien auf Erprobung von „Messung von fraktioniert ausgeatmetem Stickstoffmonoxid zur Feststellung einer eosinophilen Atemwegsentszündung“ und zur „Messung von fraktioniert ausgeatmetem Stickstoffmonoxid zur Steuerung der Asthma- Behandlung in der Schwangerschaft“ eingeleitet (176). Hier läuft noch die Durchführungsphase der Erprobungen.

Das britische National Institut of Clinical Excellence (NICE) empfiehlt eine FeNO- Messung bei Kindern und Erwachsenen als diagnostische Möglichkeit zur Erhebung einer Asthma- Diagnose, wenn die Diagnose nach der klinischen Untersuchung unklar ist ( mittlere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Asthma bronchiale nach der „British guideline on the management of asthma“ 2014). Außerdem wird die Messung als unterstützende Maßnahme im Asthma- Management empfohlen, wenn Patienten trotz der Verwendung inhalativer Steroide noch symptomatisch sind (177). Allerdings kommentiert die „British guideline on the management of asthma“ 2014 auch, dass die Evidenz für FeNO in der Therapieüberwachung inhalativer Steroide gemischt ist und dass Protokolle für die Diagnose und das Monitoring mit FeNO noch weiterentwickelt werden müssen. Generell räumt diese FeNO aber eine Rolle in der Therapieüberwachung inhalativer Steroide bei Asthma bronchiale ein (178).

---

## 4.9 Schlussfolgerungen

Die im Rahmen der BOLD- Studie in Hannover erhobenen Daten zu FeNO zeigen im Probandenkollektiv ab 40 Jahren Zusammenhänge mit dem Geschlecht und dem Raucherstatus, die bestehende Daten zu jüngeren Probandenkollektiven anderer Studien bestätigen. In Bezug auf eine COPD- Diagnose und das Vorliegen einer Atopie konnten mit den verwendeten statistischen Methoden keine Zusammenhänge zum ermittelten FeNO aufgezeigt werden. Die erhobenen Daten wurden in der statistischen Auswertung nur im Mittelwertvergleich und nicht wie bei anderen Studien mit ähnlicher Fragestellung z.B. durch Regressionsmodelle ausgewertet, so dass eventuell weiterführende Zusammenhänge bzw. mögliche Interaktionen der einzelnen untersuchten Variablen untereinander nicht aufgedeckt wurden. Darin liegt ein Schwachpunkt der durchgeführten Datenanalyse.

Der Phänotyp einer Erkrankung wird durch multiple Gen- Umwelt- Interaktionen geformt und bestimmt die Antwort auf eine Behandlung. Um den Phänotyp aufzudecken, was die Voraussetzung für eine individualisierte Therapie darstellt, müssen Biomarker identifiziert und angewandt werden (179).

Auf dem Gebiet der nicht- invasiven Marker für Atemwegserkrankungen, insbesondere für FeNO, besteht seit einigen Jahren ein großes Forschungsinteresse. In der Phänotyp-spezifischen Asthmathherapie gibt es sicherlich einen Platz für FeNO in der Überwachung des eosinophilen Asthmas.

Die komplexe Heterogenität der Lungenerkrankungen limitiert aber auch bei Asthma den Einsatz von FeNO als Biomarker der Entzündung allein. Es bedarf weiterer groß angelegter Studien mit gutem Evidenzgrad zur Entwicklung von Algorithmen für die bessere Interpretation von FeNO- Messungen im klinischen Alltag (179) und es ist nicht zu empfehlen, dass FeNO in der geplanten Neufassung der Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma“ der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. bereits großes Gewicht bekommt.

Verlässliche Biomarker für die neutrophile Atemwegsentszündung und COPD gibt es bisher nicht (179). Somit ist auch FeNO allein bei COPD kein sinnvoll einsetzbarer Marker und höchstens in Kombination mit anderen Markern einsetzbar (180). Zudem

---

ist es augenscheinlich wenig sinnvoll einen Marker, der so stark durch das Zigarettenrauchen beeinflusst wird wie FeNO, bei einer Erkrankung einzusetzen, die primär durch Rauchen ausgelöst wird und bei der ein großer Anteil der Erkrankten auch im Erkrankungsverlauf weiterräucht.

Die Aufdeckung und klinische Einführung weiterer Biomarker, die den individuellen Phänotyp einer Atemwegserkrankung aufzudecken vermögen, sollte auf molekulargenetischem Gebiet betrieben werden (179). Hier gibt es bereits Beispiele, wie durch Genexpressionsprofile klinisch relevante Phänotypen bei Asthma und COPD aufgedeckt werden konnten, die therapeutisch ansprechbar sind (181;182) .

---

## 5 Zusammenfassung

Lungenerkrankungen verursachen weltweit einen bedeutenden Teil der Todesfälle und die COPD rangiert dabei in Deutschland derzeit auf dem fünften Platz der Todesursachenstatistik, was eine Zunahme von über 30% seit dem Jahr 2005 bedeutet (1;2). Um weltweit verlässliche Daten zur COPD Prävalenz zu sammeln, wurde die internationale BOLD Studie ins Leben gerufen. Daran war die Klinik für Pneumologie der Medizinischen Hochschule Hannover als Studienzentrum für Deutschland beteiligt.

Exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO) wurde als diagnostischer Parameter in die Lungenfunktionsdiagnostik eingeführt und dient als Marker einer Atemwegsentzündung. FeNO wurde bisher in Studien vor allem bei Vorliegen einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis klassifiziert (82-84), korreliert hier mit Markern der eosinophilen Entzündung und kommt bisher vornehmlich bei Asthma und Vorliegen einer Atopie zum Einsatz.

Insgesamt liegen für den Einsatz von FeNO bei der COPD uneinheitliche Ergebnisse vor, ebenso gibt es weniger Informationen zu FeNO in großen Querschnittskollektiven.

Die hier vorliegende Arbeit zeigt und diskutiert die Ergebnisse der FeNO- Messungen am großen Probandenkollektiv der BOLD- Studie. Die Fragestellung lautete, ob sich FeNO bei Vorliegen einer COPD oder anamnestischen Faktoren einer Atemwegserkrankung signifikant von dem des gesunden Probandenkollektivs unterscheidet. Außerdem wurden demografische Einflussfaktoren (Geschlecht, Alter und Körpergröße) auf FeNO im großen Querschnittskollektiv betrachtet.

Die Datenerhebung der BOLD Studie Hannover fand als Prävalenzstudie mit einer Durchführung von spirometrischen Lungenfunktionsmessungen inklusive FeNO-Messung mithilfe des portablen Messgeräts NIOX MINO® (Aerocrine AB, Solna, Schweden) und der Bearbeitung eines Fragekataloges zwischen April und Oktober 2005 statt. Es wurden 2546 Personen kontaktiert (1280 Männer, 1266 Frauen), wovon schlussendlich 498 Datensätze mit FeNO- Messung in die Auswertung eingingen.

Im Probandenkollektiv der BOLD- Studie aus Hannover konnten wir bei Männern höhere Werte des exhalierenden Stickstoffmonoxid als bei Frauen ermitteln, wobei sich

---

dieser Unterschied nach Unterscheidung in Raucher und Nichtraucher nicht in der Gruppe der Raucher nachweisen ließ. Raucher wiesen insgesamt im Vergleich zu Nichtrauchern deutlich niedrigeres FeNO auf.

Allergische Konjunktivitis und Heuschnupfen (als Ausdruck einer atopischen Disposition) in der Anamnese führten innerhalb der Gruppe der Nichtraucher zu tendenziell höheren FeNO- Werten. Das FeNO der Probanden, denen durch die BOLD- Studie eine COPD- Diagnose gestellt wurde, unterschied sich nicht von jenem der Probanden ohne COPD.

Die im Rahmen der BOLD- Studie in Hannover erhobenen Daten zu FeNO zeigen im Probandenkollektiv ab 40 Jahren Zusammenhänge mit dem Geschlecht und dem Raucherstatus, was bestehende Daten zu jüngeren Probandenkollektiven anderer Studien bestätigt. In Bezug auf eine COPD- Diagnose und das Vorliegen einer Atopie konnten mit den verwendeten statistischen Methoden keine Zusammenhänge zum ermittelten FeNO aufgezeigt werden. Limitierend ist hier jedoch der Einsatz der verwendeten statistischen Methoden zu nennen. Übereinstimmend mit vergleichender Literatur ist FeNO für einen alleinigen und breiten Einsatz in Diagnostik und Verlaufkontrolle der COPD nicht geeignet. Ob es sich für spezielle Fragestellungen zu Therapieentscheidungen einsetzen lässt, muss in weiterführenden Studien untersucht werden.

---

## 6 Literatur

- (1) Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, <https://www.gbe-bund.de>, Zugriff am 17.10.2015. 2015.
- (2) Statistisches Bundesamt, Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2013  
  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400137004.pdf;jsessionid=E87919ED4C6304911F6FA7FE60899325.cae2?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400137004.pdf;jsessionid=E87919ED4C6304911F6FA7FE60899325.cae2?__blob=publicationFile), Zugriff 20.10.2015.
- (3) Robert Koch-Institut (RKI), Telefonischer Gesundheitssurvey (GSTel03) 2002/2003. [www.rki.de](http://www.rki.de), Zugriff am 10.11.2015. Robert Koch-Institut (RKI)
- (4) Robert Koch-Institut (RKI), Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell" (GEDA) 2012, [www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/gesundheitsmonitoring\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/gesundheitsmonitoring_node.html), Zugriff am 10.11.2015.
- (5) Statistisches Bundesamt, Krankheitskosten, <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten.html>; Zugriff 20.10.2015.
- (6) Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4):347-365.
- (7) From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/> Zugriff am 20.10.2015.
- (8) Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364(9435):709-721.
- (9) Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360(23):2445-2454.
- (10) Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, Sandford A, Elliott M, Singh A et al. Expression of concern: Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(6):592-604.
- (11) O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:852-857.



- 
- (12) Pesci A, Balbi B, Majori M. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 12:380-386.
  - (13) Shapiro SD, Senior RM. Matrix metalloproteinases: matrix degradation and more. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:1100-1102.
  - (14) Saetta M, Di Stefano A, Turato G. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:822-826.
  - (15) Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(26):2645-2653.
  - (16) Thomas M, Decramer M, O'Donnell DE. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. *Prim Care Respir J* 2013; 22(1):101-111.
  - (17) Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J* 1985; 291:1235-1239.
  - (18) Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1256-1276.
  - (19) Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(6):532-555.
  - (20) Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41:46s-53s.
  - (21) Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67(11):957-963.
  - (22) Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, Magnussen H, Page CP, Postma D et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(1):6-14.
  - (23) Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9240):1480-1485.
  - (24) Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(1):204-212.

- 
- (25) Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest* 2011; 139(1):165-173.
- (26) Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33(5):1165-1185.
- (27) Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1256-1276.
- (28) Repine JE, Bast A, Lankorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:341-357.
- (29) Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(5 Pt 1):1222-1228.
- (30) Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139(4):752-763.
- (31) Stanescu D, Sanna A, Veriter C, Robert A. Identification of smokers susceptible to development of chronic airflow limitation: a 13-year follow-up. *Chest* 1998; 114(2):416-425.
- (32) Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender differences in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997; 8:822-827.
- (33) ERIKSSON S. Pulmonary emphysema and alpha 1- antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 1964; 175:197-205.
- (34) Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478):2225-2236.
- (35) Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E. Estimate numbers and prevalence of PI-S and PI-Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006; 27:77-84.
- (36) Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1770-1778.

- 
- (37) Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1770-1778.
- (38) Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343(4):269-280.
- (39) Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):179-187.
- (40) Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1256-1276.
- (41) Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996; 108:115-119.
- (42) Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118(4):981-989.
- (43) Matuse T, Hayashi S, Kuwano K, Keunecke H, Jefferies WA, Hogg JC. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:177-184.
- (44) Keicho N, Higashimoto Y, Bondy GP, Elliot WM, Hogg JC, Hayashi S. Endotoxin-specific NF-KB activation in pulmonary epithelial cells harboring adenovirus E1A. *Am J Physiol* 1999; 277:L523-L532.
- (45) Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(2):397-412.
- (46) Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064):1498-1504.
- (47) WHO Fact sheet No 315, Zugriff am 10.03.2012  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>
- (48) Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28(3):523-532.

- 
- (49) Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design. *COPD* 2005; 2(2):277-283.
- (50) Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. [The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(50):2609-2614.
- (51) From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Zugriff am 20.10.2015.
- (52) AWMF online, Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma Registernummer nvl - 002, [www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-002.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-002.html), Zugriff am 22.10.2015.
- (53) Weißbuch Lunge 2014, Herausgegeben von Adrian Gillissen und Tobias Welte, Vierte neubearbeitete Auflage. 2014.
- (54) Lommatzsch M, Korn S, Buhl R, Virchow JC. Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? *Thorax* 2014; 69(1):94-96.
- (55) McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM et al. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(6):612-619.
- (56) Busse WW. Inflammation in asthma: the cornerstone of the disease and target of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(4 Pt 2):S17-S22.
- (57) From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2008. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Zugriff am 20.10.2015.
- (58) Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344(5):350-362.
- (59) Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, Scott RJ, Gibson PG. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1):153-60, 160.
- (60) Robert- Koch- Institut, Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012", Asthma bronchiale, [www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Asthma\\_bronchiale.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Asthma_bronchiale.pdf?_blob=publicationFile), Zugriff am 24.11.2015.
- (61) Nowak D, Heinrich J, Jorres R, Wassmer G, Berger J, Beck E et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur Respir J* 1996; 9(12):2541-2552.

- 
- (62) von Mutius E, Fritsch C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 1992; 305(6866):1395-1399.
- (63) Heinrich J, Hoelscher B, Frye C, Meyer I, Wjst M, Wichmann HE. Trends in prevalence of atopic diseases and allergic sensitization in children in Eastern Germany. *Eur Respir J* 2002; 19(6):1040-1046.
- (64) von Mutius E, Weiland SK, Fritsch C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351(9106):862-866.
- (65) de Marco R, Cappa V, Accordini S, Rava M, Antonicelli L, Bortolami O et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012; 39(4):883-892.
- (66) Kainu A, Pallasaho P, Piirila P, Lindqvist A, Sovijarvi A, Pietinalho A. Increase in prevalence of physician-diagnosed asthma in Helsinki during the Finnish Asthma Programme: improved recognition of asthma in primary care? A cross-sectional cohort study. *Prim Care Respir J* 2013; 22(1):64-71.
- (67) Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, Zahran HS, King ME, Johnson CA et al. National surveillance of asthma: United States, 2001-2010. *Vital Health Stat 3* 2012;(35):1-58.
- (68) Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* 2010; 103(3):98-106.
- (69) To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012; 12:204.
- (70) Fabel H, Konietzko N. *Weißbuch Lunge 2005, Die Lunge und ihre Erkrankungen: Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland*. 3rd ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart, Germany, 2005.
- (71) Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma- COPD Overlap Syndrome (ACOS), Global Initiative for Asthma (GINA) and Global Initiative for Chronic hronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/ACOS\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/ACOS_2015.pdf) Zugriff am 23.11.2015.
- (72) Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology* 2015.
- (73) Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181(2):852-857.

- 
- (74) Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004; 84(3):731-765.
- (75) Moncada S, Higgs A, Furchgott R. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacol Rev* 1997; 49(2):137-142.
- (76) Gutierrez HH, Pitt BR, Schwarz M, Watkins SC, Lowenstein C, Caniggia I et al. Pulmonary alveolar epithelial inducible NO synthase gene expression: regulation by inflammatory mediators. *Am J Physiol* 1995; 268(3 Pt 1):L501-L508.
- (77) Lane C, Knight D, Burgess S, Franklin P, Horak F, Legg J et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax* 2004; 59(9):757-760.
- (78) Jorres RA. Modelling the production of nitric oxide within the human airways. *Eur Respir J* 2000; 16(3):555-560.
- (79) ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(8):912-930.
- (80) George SC, Hogman M, Permutt S, Silkoff PE. Modeling pulmonary nitric oxide exchange. *J Appl Physiol* 2004; 96(3):831-839.
- (81) Silkoff PE, Sylvester JT, Zamel N, Permutt S. Airway nitric oxide diffusion in asthma: Role in pulmonary function and bronchial responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1218-1228.
- (82) Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6(9):1368-1370.
- (83) Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343(8890):133-135.
- (84) Franklin PJ, Turner SW, Le Souef PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children. *Thorax* 2003; 58(12):1048-1052.
- (85) Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Pt 1):998-1002.
- (86) De Sanctis GT, MacLean JA, Hamada K, Mehta S, Scott JA, Jiao A et al. Contribution of nitric oxide synthases 1, 2, and 3 to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma. *J Exp Med* 1999; 189(10):1621-1630.

- 
- (87) Hjoberg J, Shore S, Kobzik L, Okinaga S, Hallock A, Vallone J et al. Expression of nitric oxide synthase-2 in the lungs decreases airway resistance and responsiveness. *J Appl Physiol* 2004; 97(1):249-259.
- (88) Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002; 57(5):383-387.
- (89) Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53(2):91-95.
- (90) Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 35[9], 1175-1179. 2005.
- (91) Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Toren K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006; 130(5):1319-1325.
- (92) Franklin PJ, Stick SM, Le Souef PN, Ayres JG, Turner SW. Measuring exhaled nitric oxide levels in adults: the importance of atopy and airway responsiveness. *Chest* 2004; 126(5):1540-1545.
- (93) Baur X, Barbinova L. Latex allergen exposure increases exhaled nitric oxide in symptomatic healthcare workers. *Eur Respir J* 2005; 25(2):309-316.
- (94) Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, Robinson DS, Durham SR, Chung KF et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Asthma and Allergy Group. Thorax* 1998; 53(12):1030-1034.
- (95) Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, Katial RK, Balzar S, Strand M et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(6):1249-1255.
- (96) Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax* 2010; 65(5):384-390.
- (97) Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, Icitovic N, Bleecker ER, Castro M et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308(10):987-997.
- (98) Schafroth TS, Leuppi JD. Bronchial hyper-responsiveness and exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly* 2007; 137(27-28):385-391.

- 
- (99) Ziara D, Dworniczak S, Kaczmarczyk G, Jastrzebski D, Krzywiecki A, Kozielski J. Correlation of exhaled nitric oxide with nitrogen oxides and selected cytokines in induced sputum of chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 5(Pt 2):791-799.
- (100) Rutgers SR, van der Mark TW, Coers W, Moshage H, Timens W, Kauffman HF et al. Markers of nitric oxide metabolism in sputum and exhaled air are not increased in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7):576-580.
- (101) Malerba M, Radaeli A, Olivini A, Damiani G, Ragnoli B, Montuschi P et al. Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities. *Biomed Res Int* 2014; 2014:271918.
- (102) Liu J, Sandrini A, Thurston MC, Yates DH, Thomas PS. Nitric oxide and exhaled breath nitrite/nitrates in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respiration* 2007; 74(6):617-623.
- (103) Hogman M, Holmkvist T, Wegener T, Emtner M, Andersson M, Hedenstrom H et al. Extended NO analysis applied to patients with COPD, allergic asthma and allergic rhinitis. *Respir Med* 2002; 96(1):24-30.
- (104) Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest* 2006; 130(5):1541-1546.
- (105) Zietkowski Z, Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A. The influence of inhaled corticosteroids on exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99(7):816-824.
- (106) Holz O, Buhl R, Hausen T, von Berg A, Weber M, Worth H et al. [Measuring airway inflammation in clinical practise - application and interpretation]. *Pneumologie* 2007; 61(3):194-201.
- (107) Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(6):1894-1899.
- (108) Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(4):1227-1231.
- (109) Jones SL, Herbison P, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR et al. Exhaled NO and assessment of anti-inflammatory effects of inhaled steroid: dose-response relationship. *Eur Respir J* 2002; 20(3):601-608.
- (110) Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF, Barnes PJ. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996; 9(2):196-201.



- 
- (111) Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1):454-457.
- (112) Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3):892-896.
- (113) Yates DH, Kharitonov SA, Thomas PS, Barnes PJ. Endogenous nitric oxide is decreased in asthmatic patients by an inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(1):247-250.
- (114) Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J, Ansarin K, Gutierrez C, Caramori M et al. Exhaled nitric oxide after beta2-agonist inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3):940-944.
- (115) Deykin A, Halpern O, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Expired nitric oxide after bronchoprovocation and repeated spirometry in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Pt 1):769-775.
- (116) Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short- and long-acting inhaled beta2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997; 10(7):1483-1488.
- (117) Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1995; 8(2):295-297.
- (118) Vints AM, Oostveen E, Eeckhout G, Smolders M, De Backer WA. Time-dependent effect of nitrate-rich meals on exhaled nitric oxide in healthy subjects. *Chest* 2005; 128(4):2465-2470.
- (119) Bruce C, Yates DH, Thomas PS. Caffeine decreases exhaled nitric oxide. *Thorax* 2002; 57(4):361-363.
- (120) Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(2):609-612.
- (121) Schilling J, Holzer P, Guggenbach M, Gyurech D, Marathia K, Geroulanos S. Reduced endogenous nitric oxide in the exhaled air of smokers and hypertensives. *Eur Respir J* 1994; 7(3):467-471.
- (122) Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Balint B, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide concentrations in asthmatic smokers. *Respiration* 2004; 71(5):463-468.
- (123) Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(5):602-615.

- 
- (124) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(4):453-459.
- (125) Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 2004; 41(4):471-476.
- (126) Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(5):738-743.
- (127) Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, Koring C, Pasqualoni B, Bufler P. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J* 2002; 19(6):1015-1019.
- (128) Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(3):418-424.
- (129) Dressel H, de la MD, Reichert J, Ochmann U, Petru R, Angerer P et al. Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respir Med* 2008; 102(7):962-969.
- (130) Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2005; 2:277-283.
- (131) Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res* 2006; 7:67.
- (132) Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Furlott HG, Hoffstein E, Wakita S et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(1):260-267.
- (133) Kimberly B, Nejadnik B, Giraud GD, Holden WE. Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breathholding in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(2):829-836.
- (134) Tsoukias NM, Shin HW, Wilson AF, George SC. A single-breath technique with variable flow rate to characterize nitric oxide exchange dynamics in the lungs. *J Appl Physiol* 2001; 91(1):477-487.
- (135) Brody DJ, Zhang X, Kit BK, Dillon CF. Reference values and factors associated with exhaled nitric oxide: U.S. youth and adults. *Respir Med* 2013; 107(11):1682-1691.
- (136) Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3):1107-1136.

- 
- (137) Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(6):532-555.
- (138) Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirtcliffe P, Pritchard A et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(3):238-242.
- (139) Olivieri M, Talamini G, Corradi M, Perbellini L, Mutti A, Tantucci C et al. Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respir Res* 2006; 7:94.
- (140) Sundy JS, Hauswirth DW, Mervin-Blake S, Fernandez CA, Patch KB, Alexander KM et al. Smoking is associated with an age-related decline in exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 2007; 30(6):1074-1081.
- (141) See KC, Christiani DC. Normal values and thresholds for the clinical interpretation of exhaled nitric oxide levels in the US general population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010. *Chest* 2013; 143(1):107-116.
- (142) Karrasch S, Ernst K, Behr J, Heinrich J, Huber RM, Nowak D et al. Exhaled nitric oxide and influencing factors in a random population sample. *Respir Med* 2011; 105(5):713-718.
- (143) Bazeghi N, Gerds TA, Budtz-Jorgensen E, Hove J, Vestbo J. Exhaled nitric oxide measure using multiple flows in clinically relevant subgroups of COPD. *Respir Med* 2011.
- (144) Pedroletti C, Hogman M, Merilainen P, Nordvall LS, Hedlin G, Alving K. Nitric oxide airway diffusing capacity and mucosal concentration in asthmatic schoolchildren. *Pediatr Res* 2003; 54(4):496-501.
- (145) Brooks LJ, Byard PJ, Helms RC, Fouke JM, Strohl KP. Relationship between lung volume and tracheal area as assessed by acoustic reflection. *J Appl Physiol* 1988; 64(3):1050-1054.
- (146) Malerba M, Damiani G, Carpagnano GE, Olivini A, Radaeli A, Ragnoli B et al. Values in Elderly People for Exhaled Nitric Oxide Study. *Rejuvenation Res* 2016.
- (147) Pijnenburg MW, Lissenberg ET, Hofhuis W, Ghiso L, Ho WC, Holland WP et al. Exhaled nitric oxide measurements with dynamic flow restriction in children aged 4-8 yrs. *Eur Respir J* 2002; 20(4):919-924.
- (148) Grasemann H, Storm van's GK, Buscher R, Drazen JM, Ratjen F. Effects of sex and of gene variants in constitutive nitric oxide synthases on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(8):1113-1116.

- 
- (149) Morris NH, Sooranna SR, Steer PJ, Warren JB. The effect of the menstrual cycle on exhaled nitric oxide and urinary nitrate concentration. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(6):481-484.
- (150) Mandhane PJ, Hanna SE, Inman MD, Duncan JM, Greene JM, Wang HY et al. Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Chest* 2009; 136(5):1301-1307.
- (151) Gelb AF, George SC, Camacho F, Fraser C, Flynn TC, Shakkottai S. Increased nitric oxide concentrations in the small airway of older normal subjects. *Chest* 2011; 139(2):368-375.
- (152) Malinowski A, Janson C, Holmkvist T, Norback D, Merilainen P, Hogman M. Effect of smoking on exhaled nitric oxide and flow-independent nitric oxide exchange parameters. *Eur Respir J* 2006; 28(2):339-345.
- (153) Hogman M, Holmkvist T, Walinder R, Merilainen P, Ludviksdottir D, Hakansson L et al. Increased nitric oxide elimination from the airways after smoking cessation. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103(1):15-19.
- (154) Robbins RA, Millatmal T, Lassi K, Rennard S, Daughton D. Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. *Chest* 1997; 112(2):313-318.
- (155) Dye JA, Adler KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax* 1994; 49(8):825-834.
- (156) Marteus H, Mavropoulos A, Palm JP, Ulfgren AK, Bergstrom J, Alving K. Nitric oxide formation in the oropharyngeal tract: possible influence of cigarette smoking. *Nitric Oxide* 2004; 11(3):247-255.
- (157) Higman DJ, Strachan AM, Buttery L, Hicks RC, Springall DR, Greenhalgh RM et al. Smoking impairs the activity of endothelial nitric oxide synthase in saphenous vein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(4):546-552.
- (158) Wever RM, van Dam T, van Rijn HJ, de Groot F, Rabelink TJ. Tetrahydrobiopterin regulates superoxide and nitric oxide generation by recombinant endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 237(2):340-344.
- (159) Corradi M, Pesci A, Casana R, Alinovi R, Goldoni M, Vettori MV et al. Nitrate in exhaled breath condensate of patients with different airway diseases. *Nitric Oxide* 2003; 8(1):26-30.
- (160) Hoyt JC, Robbins RA, Habib M, Springall DR, Buttery LD, Polak JM et al. Cigarette smoke decreases inducible nitric oxide synthase in lung epithelial cells. *Exp Lung Res* 2003; 29(1):17-28.
- (161) Therriault MJ, Proulx LI, Castonguay A, Bissonnette EY. Immunomodulatory effects of the tobacco-specific carcinogen, NNK, on alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol* 2003; 132(2):232-238.

- 
- (162) Wei XM, Kim HS, Kumar RK, Heywood GJ, Hunt JE, McNeil HP et al. Effects of cigarette smoke on degranulation and NO production by mast cells and epithelial cells. *Respir Res* 2005; 6:108.
- (163) Ansarin K, Chatkin JM, Ferreira IM, Gutierrez CA, Zamel N, Chapman KR. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease: relationship to pulmonary function. *Eur Respir J* 2001; 17(5):934-938.
- (164) Bhowmik A, Seemungal TA, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(6):1009-1015.
- (165) Antus B, Barta I, Kullmann T, Lazar Z, Valyon M, Horvath I et al. Assessment of exhaled breath condensate pH in exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(12):1492-1497.
- (166) Antus B, Barta I. Relationship between exhaled nitric oxide and the frequency of severe acute exacerbation of COPD: 3-year follow-up. *Acta Physiol Hung* 2013; 100(4):469-477.
- (167) Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest* 2010; 138(3):682-92.
- (168) Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(1):52-59.
- (169) Gelb AF, Flynn TC, Krishnan A, Fraser C, Shinar CM, Schein MJ et al. Central and peripheral airway sites of nitric oxide gas exchange in COPD. *Chest* 2010; 137(3):575-584.
- (170) Kunisaki KM, Rice KL, Janoff EN, Rector TS, Niewoehner DE. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Thorax* 2008; 2(2):55-64.
- (171) Dummer JF, Epton MJ, Cowan JO, Cook JM, Condliffe R, Landhuis CE et al. Predicting corticosteroid response in chronic obstructive pulmonary disease using exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(9):846-852.
- (172) Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(3):418-424.
- (173) Tamada T, Sugiura H, Takahashi T, Matsunaga K, Kimura K, Katsumata U et al. Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10:2169-2176.

- 
- (174) Harnan SE, Tappenden P, Essat M, Gomersall T, Minton J, Wong R et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. *Health Technol Assess* 2015; 19(82):1-330.
- (175) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma Bronchiale, [https://www.iqwig.de/download/V12-03\\_Abschlussbericht\\_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Asthma.pdf](https://www.iqwig.de/download/V12-03_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Asthma.pdf), Zugriff am 22.10.2015.
- (176) Gemeinsamer Bundesausschuss, Methodenbewertung (und zugehörige Qualitätssicherung), Pressemitteilung, <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/545/>; Zugriff am 21.3.2016.
- (177) NICE National Institute for Health and Care Excellence, Measuring fractional nitric oxide concentration in asthma: NIOX MINO, NIOX VERO, and NObreath, NICE diagnostic guidance DG12, [www.nice.org.uk/guidance/dg12](http://www.nice.org.uk/guidance/dg12), Zugriff am 10.11.2015.
- (178) British guideline on the management of asthma, SIGN 141, October 2014, [www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2014/](http://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2014/), Zugriff am 10.11.2015.
- (179) Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(11):1264-1268.
- (180) Santini G, Mores N, Shohreh R, Valente S, Dabrowska M, Trove A et al. Exhaled and non-exhaled non-invasive markers for assessment of respiratory inflammation in patients with stable COPD and healthy smokers. *J Breath Res* 2016; 10(1):017102.
- (181) Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, Scott RJ, Fibbens NL, Powell H et al. Sputum gene expression signature of 6 biomarkers discriminates asthma inflammatory phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(4):997-1007.
- (182) Steiling K, van den BM, Hijazi K, Florido R, Campbell J, Liu G et al. A dynamic bronchial airway gene expression signature of chronic obstructive pulmonary disease and lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(9):933-942.

---

## 7 Anhang

### 7.1 MHH Allergiebezogener Fragebogen

Hat Ihnen jemals ein Arzt gesagt, dass Sie eine der folgenden Erkrankungen haben?

- |                           |            |
|---------------------------|------------|
| a. Neurodermitis          | Ja<br>Nein |
| b. Heuschnupfen           | Ja<br>Nein |
| c. allerg. Konjunktivitis | Ja<br>Nein |
| d. Asthma bronchiale      | Ja<br>Nein |

#### Respiratorische Symptome und Erkrankungen

##### Husten

Haben Sie <u>gelegentlich</u> trockenen Reizhusten, auch wenn Sie keine Erkältung haben?	Ja Nein
--	------------

##### Brustenge

Haben Sie <u>gelegentlich</u> Brustenge (keine Herzbeschwerden)?	Ja Nein
--	------------

##### Keuchen/ Pfeifen

Haben Sie <u>gelegentlich</u> Keuchen /Pfeifen beim Atmen?	Ja Nein
--	------------

---

### **Atemnot**

Haben Sie gelegentlich Atemnot?

Ja

Nein

### **Nächtliches Erwachen**

Haben sie gelegentlich wegen Kurzatmigkeit nächtliches Erwachen?

Ja

Nein

### **Exhalieretes NO**

Haben Sie in der letzten Stunde etwas gegessen?

Ja

Nein

Haben Sie in der letzten Stunde geraucht?

Ja

Nein

Uhrzeit bei der Messung: \_\_\_ : \_\_\_ Uhr

NO-Wert (vor  $\beta_2$ - Mimetikum) \_\_\_\_\_ ppb

Befragung durchgeführt von: \_\_\_\_\_



## 7.2 Technische Daten NIOX MINO®

Betriebs- und Messbedingungen	
Umgebungstemperatur	16 bis 30°C
Bereich des atmosphärischen Drucks	700 bis 1060 hPa
Luftfeuchtigkeit	20 bis 60% relative Luftfeuchte (nicht kondensiert)
NO Konzentration in der Umgebungsluft	<300 ppb
Expiratorischer Fluss während der FeNO - Messung	50 ml/s ± 10% BTPS ( Body Temperature Pressure Saturated, Körpertemperatur 37°C, atmosphärischer Druck 1013 hPa, 100% relative Luffeuchtigkeit)
Leistungsdaten	
Messbereich	5 bis 300 ppb
Untere Nachweisgrenze	5 ppb Ermittlung durch Analyse von Gaskonzentrationen um und unter der Nachweisgrenze. 5 ppb war der niedrigste nachweisbare Wert.
Expirationsdauer	10 Sek. bei klinischem Einsatz, 6 Sek. bei Einsatz zu Forschungszwecken
FeNO Messdauer	<2 min
Temperatur-Stabilisierungsdauer	≤30 min
Linearität	Quadrat des Korrelationskoeffizienten $r^2 \geq 0,998$ , Steigung 0,95-1,05, Achsenabschnitt $\pm 3$ ppb. Bestimmt anhand der gepoolten Regressionsanalyse von 10 Geräten unter Verwendung von Standardgasproben bei 7 unterschiedlichen Konzentrationsstufen, die dem Messbereich entsprechen.

Präzision	<p>&lt;3 ppb des Messwertes &lt;30 ppb          &lt;10% des Messwertes <math>\geq</math>30ppb</p> <p>Angegeben als Standardabweichung bei wiederholten Messungen mit demselben Gerät auf Grundlage einer zertifizierten Gaskonzentration des Stickstoffmonoxid-Referenzstandards.</p>
Genauigkeit	<p>Analytische Genauigkeit: <math>\pm</math>5 ppb oder max. 10 %.</p> <p>Entspricht der oberen 95%-Vertrauensgrenze, die auf absoluten Differenzen für Konzentrationen <math>\leq</math> 50 ppb und relativen Differenzen für Konzentrationen &gt; 50 ppb der zertifizierten Gaskonzentration des Stickstoffmonoxid-Referenzstandards basiert.</p>
Methodenvergleich	<p>&lt; 10 ppb für Werte &lt; 50 ppb,          &lt; 20 % für Werte &gt; 50 ppb</p> <p>Angegeben als Differenz zwischen einem NIOX MINO FENO Wert und dem entsprechenden FENO Wert, gemessen mit einem NIOX® Gerät von Aerocrine.</p>

Quelle:[http://www.niox.com/Global/Documents/NIOX\\_MINO\\_Technical\\_Specifications\\_-\\_German\\_EMD-000105-05.pdf](http://www.niox.com/Global/Documents/NIOX_MINO_Technical_Specifications_-_German_EMD-000105-05.pdf)

---

## 9 Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nr. 6 und 7 Promotionsordnung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Exhalierendes Stickstoffmonoxid  
im Probandenkollektiv der BOLD- Studie  
Hannover 2005

in der Klinik für Pneumologie der Medizinischen Hochschule Hannover unter Betreuung von Prof. Dr. med. Tobias Welte und Dr. med. Henning Geldmacher und ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

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

Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Hannover, den 20.12.2016

(Anne K. Voigts)

---

## 10 Danksagung

Ich danke meinem Mann für die tapfere Unterstützung während des Vefassens dieser Arbeit. Meinen Eltern danke ich, mir den Weg meines Studiums ermöglicht zu haben.

Außerdem danke ich den an der Studie beteiligten MitarbeiterInnen aus der Klinik für Pneumologie für die Zusammenarbeit, den Probanden für die Teilnahme an der BOLD- Studie und Katharina Urbanski für den gemeinsamen Angang des Projekts Doktorarbeit.