

Exhalatives NO (eNO) in der kinderpneumologischen Diagnostik: Sinnvoll oder unsinnig?



Dr. Marcus Dahlheim
Kinderpneumologische Praxis

www.kinderlunge.de

Kosten und Zeitaufwand der Bestimmung nichtinvasiver Entzündungsmarker

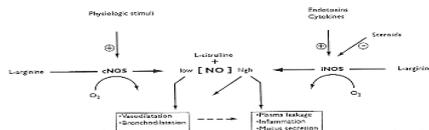
(Pneumologie 2004;7:510-515)

Methode	Grundausrüstung	Materialkosten pro Messung	Zeitaufwand Einzelmessung
Induz. Sputum	1500,-	<5,-	60 min
Spontansputum	-	<3,-	10 min
eNO	40.000,-	<10,- (400 Messungen/Jahr)	5 min
pH/Atemkondensat	1000-9000,-	5-30,-	<30 min

Exhalatives NO



- Bildung von NO durch 3 NO-Synthasen: NOS1 (nNOS), NOS2 (iNOS), NOS3 (eNOS) aus Arginin und O₂:
 $\text{L-Arginin} + \text{O}_2 \longrightarrow \text{Citrullin} + \text{NO}$



- Vermehrte NO-Bildung durch Aktivierung der NO-Synthasen in Endothelzellen, Makrophagen und Granulozyten

NO-Synthasen

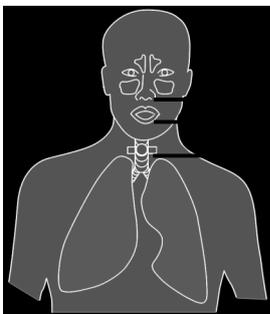
NOS 1 = nNOS = neuronale NOS: aktiv in Nervenzellen

NOS 3 = eNOS = endotheliale NOS: aktiv in Endothelzellen

sowohl NOS 1, als auch NOS 3 werden durch Änderungen der intrazellulären Kalziumkonzentration aktiviert

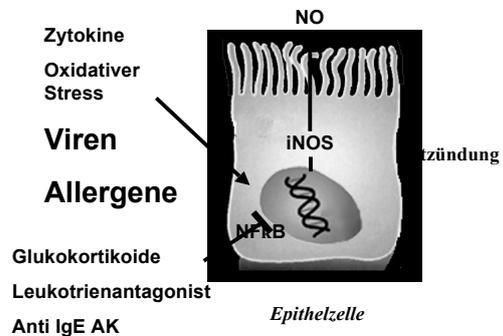
NOS 2 = iNOS = induzierbare NOS: höhere Aktivität (nmol) unabhängig von der Kalziumkonzentration

NO in den Oberen und unteren Atemwegen



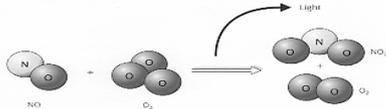
NNH
Oropharynx 800 - 1400 ppb
Trachea 5 - 15 ppb
< 3 ppb

Entzündung induziert NO-Bildung



Online-Messung des exhalieren NO

- Chemilumineszenz



- Normwerte sind abhängig von Messmethode und Messgerät, bisher im Kindesalter nur wenige Publikationen mit jeweils kleinen Patientenzahlen
 »5-15ppb bei in Deutschland etablierten Verfahren

ATS-Kriterien für die eNO-Messung

NO-freies Inspirationsgas

Flow 50ml/s (alternativ 250ml/s)

Empfohlene Expirationsdauer 10s
 (mind 6s Erw., 4s Kinder)

Halten der Plateau-Phase über mind. 3s

Online-Messung von eNO

- Zunächst durch Mundstück atmen NO-freier Luft
- Dann 1-3 Ausatemmanöver gegen Widerstand mit definiertem Flow (meist 50ml/s, zum Verschluss des Gaumensegels, um Kontamination des exhalieren bronchialen Gases mit nasalem NO zu vermeiden)
- Aufzeichnung des Ausatemflusses und des eNO



Normwerte eNO bei Kindern

- Abhängig von Messtechnik und Gerätetyp
 Appell an die Hersteller:
 Erhebung von Normwerten für ihre Gerätschaften
 Abstimmung in Fachkreisen und einheitliches Messmanagement zur Vergleichbarkeit der Messwerte

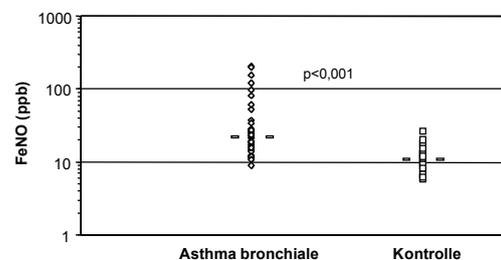
5-15ppb bei in Deutschland etablierten Verfahren

NO bei entzündlichen Atemwegserkrankungen

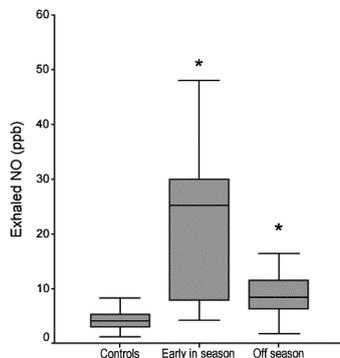
- Erhöhte Werte finden sich bei entzündlichen Atemwegserkrankungen (Asthma bronchiale, Atemwegsinfektionen, Tbc...)
- Bei Asthma ist die eNO-Messung etabliert als nichtinvasive Methode zur Erfassung und Kontrolle der Atemwegsinfektion

ABER: Nicht bei allen entzündlichen Atemwegserkrankungen ist eNO erhöht

Exhalieren NO bei Asthma-Patienten (Gina I) im Vergleich zu gesunden Erwachsenen



NO bei allergischem Asthma



eNO bei Asthma bronchiale

- Erhöhte Werte bei nicht oder unzureichend behandeltem Asthma
 - Insbes. bei allerg. Asthma
- Normale Werte sollten sich finden bei gut eingestelltem Asthma
- Eine Therapiesteuerung mittels eNO erscheint somit möglich

Diagnosing Asthma

Vergleich eNO and Conventional Tests

Smith et al., AJRCCM 2004, 473-478

47 Pat., 8-75y, Atemwegsbeschw. mind 6 Wo.
 Ausschluss: Corticoide in der Therapie
 Einschluss: FEV1-Abfall 15% nach NaCl-Provok.
 FEV1-Anstieg 12% nach β_2

17/47 Pat. Asthma, 13 davon Atopiker
 Basis-FEV1 niedriger in Asthma-Gruppe
 eNO höher in Asthma-Gruppe (52/17)
 Eos höher in Asthma-Gruppe (13,8/1,8)
 Eos und eNO korrelierten miteinander

comparison with bronchial provocation tests Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: :

Berkman et al., Thorax, May 2005; 60: 383 - 388.

Einschluss: Pat. mit Atemwegsbeschwerden über mind 3 Monate
 Ausschluss: Andere Lungenerkr., frühere Diagnosestellung Asthma, FEV1 <75%, FEV1/FVC <70%

eNO, Methacholin- und Belastungsprovokation, geblindete Diagnosestellung nach 24 Monaten

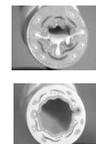
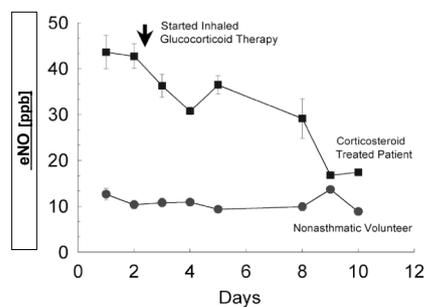
eNO ist ein sicherer, einfacher und schneller Test, Ergebnisse vergleichbar bronchialer Provokation

eNO-Anstieg sagt Wiederauftreten von Asthma bei Kindern mit klin. Remission voraus

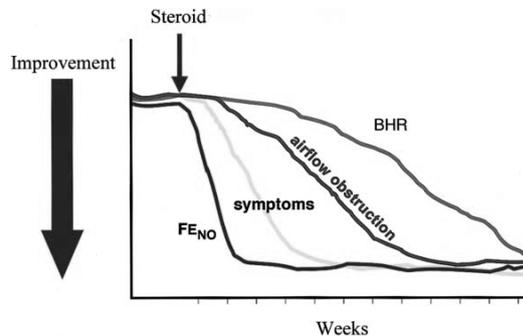
Pijnenburg et al., Thorax 2005

42 Kinder, Asthma, ICS.
 eNO-Messung 2, 4, 12, 24 Wochen nach ICS-Entzug.
 9 Exac.,
 eNO nach 2 u. 4 Wo. höher in Exac-Gruppe (35/16ppb, 41/16ppb)

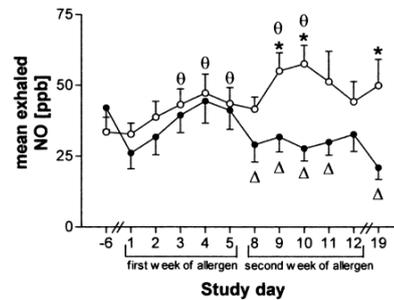
Treatment Monitoring bei Asthma



Monitoring der Steroidtherapie



Atemwegsentzündung (eNO) unter niedrig dosierter Allergenbelastung mit ● und ohne ○ Cortisontherapie



Use of eNO-Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma

NEJM, May 2005

46 eNO, 48 konventionell
Asthma kontrolliert bei eNO unter 15ppb bzw.
Symptome <2d/Woche, FEV1 95%, PF-Var <20%

Fluticason-Dosis nach 1J:

eNO-Gruppe 370 µg/d

Konvent. Gruppe 641 µg/d

Exacerbationen:

eNO-Gruppe 0,49 Episoden/Pat.

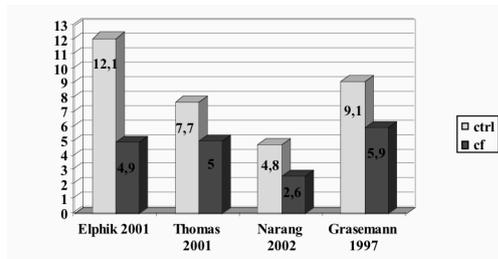
Konvent. Gruppe 0,9 Episoden/Pat.

Exhalatives NO bei CF



- Chron. Entzündung der Atemwege würde erhöhte NO-Werte erwarten lassen,
–**ABER eNO ist bei CF erniedrigt**

Erniedrigtes eNO bei CF, eNO-Werte in ppb



Warum ist exhalatives NO bei CF erniedrigt?



- **3 Erklärthesen:**
 - Das (vielleicht vermehrt) gebildete NO wird im zähen Sekret gefangen und umgebaut zu Nitrit und Nitrat
 - Das gebildete NO wird von bakteriellen Destruktasen zerstört
 - Verminderte Aktivität der NO-Synthasen (insbesondere nNOS und iNOS)

Exhalatives NO bei CF-Patienten mit / ohne A.f.-Besiedlung

(Grasemann et al., Respiratory and Critical Care Medicine 2000)



- 75 Patienten
 - Niedrigere NO-Konzentration bei Aspergillusbesiedelten (4,3 vs. 6,2ppb), n=18/57
- 43 delta F 508 homozygot
 - Unter Pat. mit „verändertem“ nNOS-Gen (>12 AAT-Wiederholungen) mehr mit Aspergillus besiedelte als unter Pat. mit normalem nNOS-Gen (43% vs. 10%)

Exhalatives NO bei CF-Patienten mit / ohne P.a.- Infektion

(Grasemann et al., Respiratory and Critical Care Medicine 2000)



- 75 Patienten
 - Niedrigere NO-Konzentration bei Pseudomonasbesiedelten (3,8 vs. 7,4ppb), n=34/41
- 43 delta F 508 homozygot
 - Unter Pat. mit „verändertem“ nNOS-Gen (>12 AAT-Wiederholungen, n=14) mehr mit Pseudomonas besiedelte (71% vs. 31%) als unter Pat. mit normalem nNOS-Gen (n=29)

Fragen

- Warum ist eNO bei CF erniedrigt?
- Ist NO an der Lungenpathologie beteiligt?
- Kann eNO auch bei CF-Patienten als Verlaufparameter herangezogen werden?
- Ist NO an der Pathogenese der Lungenmanifestation beteiligt? Kann NO therapeutisch genutzt werden?

Exhalatives und nasales NO bei verschiedenen Lungenerkrankungen im Kindesalter

Narang, Bush et al.: Thorax 2002 Jul;57(7): 586-589



	eNO in ppb	nNO in ppb	Sign.
Gesund (n=53)	4,85 (2,5-18,3)	716(398-1437)	
Asthma (n=35)	10,7 (1,6-46,7)	-	
Bronchiect. (n=21)	5,4 (1-22,1)	533,6 (80-2053)	
CF (n=17)	2,6 (0,8-12,9)	491,3 (31-1140)	
PCD (n=31)	2,0 (0,2-5,2)	60,3 (3,3-920)	+/+

- nNO unter 250ppb Sens. 97% und Spez. 90% für PCD

nNO bei Lungenerkrankungen

Woodhouse, Kharitonov et al, Eur Resp J Jan 2003



	nNO
PCD	64+/-37ppb
CF	447,5+/-163ppb
Gesunde	759+/-146 ppb
Bronchiect.	734+/-164ppb
Sinusitis	1487+/-734ppb
Young-Sy.	644+/-130ppb

nNO bei PCD:

Corbelli, Hammer et al. Chest 2004; Oct; 126(4): 1013-



- nNO über 105ppb schließt PCD aus, unterhalb 105ppb 89% Spezif. für PCD

	nNO
PCD (n=17)	13,7ppb
Z.n.Va.PCD (n=17)	132,7ppb
Gesund (n=24)	223,7ppb

Vorteile der eNO Messung

- Nützlich bei der Diagnosestellung „Asthma“
- Differentialdiagnostisch hilfreich
- Schneller Test mit sofortigem Ergebnis
- Korreliert mit eosinophiler Entzündung u. BHR (vor Steroidgabe)
- Steigt bei Exacerbationen an => Verlaufparameter
- Fällt rasch unter anti-inflammatorischer Therapie ab
- Kann zum Monitoring der Compliance genutzt werden

Nachteile der eNO Messung

- NO Messgeräte sind teuer
- Messungen nach ATS sind für Vorschulkinder häufig nicht durchführbar
- Misst nur eine Komponente der inflammatorischen Antwort
- Korreliert nicht mit dem Schweregrad des Asthma
- NO wird durch viele Determinanten beeinflusst (Atopie/Polym.)
- Fällt nicht immer nach anti-inflammatorischer Therapie

Diagnostische Wertigkeit von eNO:



...gesichert ist...



- eNO spielt eine Rolle in vielen relevanten Funktionen (Zilienstimulation, Regulation des Bronchialmuskeltonus und des pulmonalarteriellen Widerstandes, Abwehr von Bakterien...)
- eNO ist bei (allerg.) Asthma erhöht
- eNO kann beim Therapiemonitoring hilfreich sein
- eNO könnte künftig andere diagnost. Methoden (Bronchoprovokation etc.) entbehrlich machen
- eNO ist bei CF erniedrigt
- eNO und nNO sind bei Ziliendyskinesie erniedrigt
- eNO-Messung ist einfach und unbelastend

Vorschlag zum diagnostischen Vorgehen

Rez. Obstruktive Atemwegsbeschwerden

Lungenfunktion, eNO-Messung

Erhöhtes eNO:
Asthma bronchiale!
Allergien?
Bei Therapie Hinweis
auf unzureichende
Therapie
oder schlechte
Compliance

Erniedrigtes eNO:
CF? PCD? GÖR?
↓
Entsprechende
Diagnostik erwägen

Schlussfolgerung

- eNO kann differentialdiagnostisch wertvoll sein
 - und zur Vermeidung unnötiger Diagnostik beitragen
 - Andererseits Verzögerungen bei erforderlicher weitergehender Diagnostik zu verhindern helfen
- eNO kann bei Asthma zur Therapiesteuerung herangezogen werden
 - und Exac. vermeiden helfen
 - Übertherapie vermeiden helfen

Say "Yes" to "NO"!

