

Lisa Tilemann  
Dr. med.

## **Diagnostischer Wert von exhaliertem Stickstoffmonoxid und Entzündungsmarkern im Serum in der Diagnostik von Asthma bronchiale in der Hausarztpraxis**

Promotionsfach: Allgemeinmedizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Antonius Schneider

Mit der Bestimmung von inflammatorischen Biomarkern im Serum oder in der Ausatemluft ergeben sich für den Hausarzt neue diagnostische Möglichkeiten in der Abklärung obstruktiver Atemwegserkrankungen. Insbesondere dem fraktionierten exhalieren Stickstoffmonoxid ( $FE_{NO}$ ) wird hierbei ein großes Potential zugeschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde der diagnostische Wert von  $FE_{NO}$  sowie von IgE und Eosinophilen im Serum bei Verdacht auf Asthma bronchiale in der Hausarztpraxis untersucht.

In zehn Hausarztpraxen wurden 160 Probanden rekrutiert, deren respiratorische Symptome verdächtig auf Asthma bronchiale waren. Es wurden  $FE_{NO}$  in der Atemluft sowie IgE und Eosinophile im Serum bestimmt. Referenzstandard war eine Bodyplethysmographie in der Lungenfunktionsambulanz der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg. Bei unauffälligen Lungenfunktionsbefunden wurde eine Bronchoprovokation durchgeführt, um eine bronchiale Hyperreagibilität zu identifizieren.

Bei 75 (46,9%) Patienten wurde die Diagnose Asthma bronchiale und bei 25 (15,6%) die Diagnose COPD gestellt. Acht (5,0%) Patienten hatten eine COPD mit asthmatischer Komponente. Bei 52 (32,5%) Personen konnte kein pathologischer Lungenfunktionsbefund erhoben werden.

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Asthma bronchiale nahm mit steigenden  $FE_{NO}$ -Werten zu. Die beste diagnostische Güte ergab sich bei einer dualen Strategie mit einem oberen und einem unteren Grenzwert ( $FE_{NO} \leq 16\text{ppb}$  und  $FE_{NO} \geq 46\text{ppb}$ ). Bei einem Cut-off von 46ppb betrug die Sensitivität 32%, die Spezifität 93% und der NPV 61% ( $PC_{20} \leq 16\text{mg/ml}$ ). Die Diagnose Asthma bronchiale konnte bei diesem Cut-off mit ausreichender Sicherheit (PPV 80%) gestellt werden. Jeder fünfte Teilnehmer hatte ein  $FE_{NO} \geq 46\text{ppb}$ . Demnach müsste in der hausärztlichen Praxis bei fünf Patienten mit der Verdachtsdiagnose Asthma eine  $FE_{NO}$ -Messung erfolgen, um eine Diagnose zu sichern und damit eine Bronchoprovokation einzusparen. Bei einem Cut-off von 16ppb betrug die Sensitivität 79%, die Spezifität 55% und der PPV 50% ( $PC_{20} \leq 4\text{mg/ml}$ ). Das Vorliegen eines moderaten bis schweren Asthma bronchiale konnte bei diesem Grenzwert mit einer ausreichenden Sicherheit (NPV 82%) ausgeschlossen werden. Jeder dritte Proband hatte ein  $FE_{NO} \leq 16\text{ppb}$ . Demzufolge müsste in der Hausarztpraxis bei drei Patienten mit Verdacht auf Asthma bronchiale das  $FE_{NO}$  bestimmt werden, um bei einem Patienten ein Asthma bronchiale auszuschließen und damit eine Bronchoprovokation einzusparen. Insgesamt konnte bei jedem zweiten Patienten das Vorliegen eines Asthmas mittels  $FE_{NO}$  entweder bestätigt oder ausgeschlossen werden. Die Sensitivitätsanalysen (Revision der Diagnosen nach einem dreimonatigen Follow-up, Beschränkung auf Probanden mit initial unauffälliger Spirometrie, Ausschluss von Rauchern, Ausschluss von Atopikern) erbrachten keine maßgebliche Steigerung der diagnostischen Werte.

Eosinophilen Granulozyten wird eine maßgebliche Rolle in der Pathophysiologie von Asthma bronchiale zugeschrieben. In dieser Studie wurde die Fraktion der eosinophilen Granulozyten

im Serum bestimmt. Asthmatiker wiesen dabei signifikant höhere Werte auf als COPD-Patienten ( $p = 0,003$ ). Dennoch muss die diagnostische Güte der Eosinophilen im Serum kritisch hinterfragt werden. Der maximale NPV betrug 70%. Damit konnte das Vorliegen eines Asthma bronchiale nicht mit ausreichender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Ein PPV über 70% war mit einer sehr niedrigen Sensitivität verbunden. Der praktische Nutzen scheint demnach gering. Ein Grenzwert konnte nicht festgelegt werden.

Die IgE-vermittelte Sensibilisierung gilt als ein wichtiges Kennzeichen von allergisch bedingtem Asthma bronchiale. Allerdings erwies sich der diagnostische Wert der IgE-Bestimmung im Serum in der vorliegenden Studie als gering. Sowohl der positive als auch der negative Vorhersagewert schwankten über weite Messbereiche zwischen 50 - 60%. Damit ließ sich die Verdachtsdiagnose Asthma bronchiale weder bestätigen noch ausschließen. Ein Grenzwert konnte auch hier nicht festgelegt werden.

Bei acht Probanden (5,0%) wurde die Diagnose einer COPD mit asthmatischer Komponente gestellt. Diese Gruppe ähnelte in Hinsicht auf ihre entzündungsspezifischen Biomarker den COPD-Patienten. Bei allen untersuchten Parametern wiesen diese Patienten die niedrigsten Werte unter allen Diagnosegruppen auf. Damit bleibt die Frage offen, von welchen Medikamenten diese Patienten am meisten profitieren könnten.

In der hier vorliegenden Studie konnte der diagnostische Wert der  $FE_{NO}$ -Messung für die Hausarztpraxis bestätigt werden. Mittels  $FE_{NO}$  konnte sowohl das Vorliegen eines Asthmas verifiziert werden, als auch ein moderates bis schweres Asthma ausgeschlossen werden. Insgesamt war die Stickoxidsmessung – bei Festlegung einer dualen Strategie mit einem unteren Grenzwert von 16ppb und einem oberen Grenzwert von 46ppb – ein geeignetes diagnostisches Verfahren bei Verdacht auf Asthma bronchiale. Bei jedem zweiten Patienten konnte mittels  $FE_{NO}$  das Vorliegen eines Asthmas entweder ein- oder ausgeschlossen werden. Bei diesen Personen ist es eventuell möglich, auf eine Bronchoprovokation zu verzichten. Ein diagnostischer Nutzen der Bestimmung von IgE und Eosinophilen im Serum konnte dagegen nicht nachgewiesen werden.