

Nichtinvasive Verfahren zum Nachweis der Atemwegsentzündung im Vergleich Kosten – Nutzen – Wertigkeit

O. Holz
R. A. Jörres

Non-invasive Methods for Monitoring Airway Inflammation: a Comparison of Expenditures, Gain and Clinical Value

Zusammenfassung

Unter den nichtinvasiven Verfahren zur Erfassung einer Atemwegsentzündung werden zur Zeit nur für die Analyse des spontanen Sputums die Kosten von den Krankenkassen übernommen. Dieses Verfahren kann auch von niedergelassenen Pneumologen leicht für semiquantitative zytologische Analysen eingesetzt werden. Neuere Daten zeigen ebenfalls die Brauchbarkeit der Sputuminduktion, insbesondere für Diagnose und Therapiekontrolle eines Asthma, und belegen, dass hierdurch die Gesamtkosten pro Patient gesenkt werden können. Im Gegensatz zur Sputumanalyse liefert die Messung des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (NO) unmittelbar einen Wert. Vermöge seiner Assoziation mit Eosinophilen scheint NO ebenfalls für die Erfassung einer Atemwegentzündung geeignet. Die Zahl der Studien zur pathophysiologischen Bedeutung und zum klinischen Einsatz von NO ist weit größer als für andere Marker der Ausatemluft. Die Messungen sind einfach und schnell, doch stehen die hohen Investitionskosten dem Einsatz in der klinischen Praxis entgegen. Die Analyse anderer Komponenten der Ausatemluft, insbesondere solcher des Atemkondensats (EBC), bietet aufgrund der Vielfalt der im Prinzip messbaren Verbindungen faszinierende Perspektiven, bis hin zur Erstellung multivariater Markerprofile. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind allerdings noch methodologische Fragen zu klären, und Daten über Nutzen und Kosten-Effizienz in der klinischen Praxis fehlen weitgehend. Verglichen mit NO ist der finanzielle Aufwand im klinischen Einsatz vor allem durch die Detektionsprozeduren pro Marker und Messung sowie die Kosten für Lagerung und Transport der Proben bestimmt.

Abstract

Among the noninvasive procedures for the assessment of airway inflammation, the analysis of spontaneous sputum is currently the only method, the expenses of which are covered by health insurance in Germany. It can easily be used for semiquantitative cytological analyses by practising pneumologists. Recent data also indicate the usefulness of sputum induction, particularly in asthma diagnosis and therapy control, and demonstrate its capability of reducing total costs per patient. In contrast to sputum analysis, the measurement of exhaled nitric oxide (NO) yields a read-out without time delay. NO as associated with eosinophils also seems suitable for monitoring airway inflammation. The number of studies regarding NO, both its pathophysiological role and clinical use, is far greater than that regarding any other marker of exhaled air. Measurements are easy and fast, but the costs of analysers are still prohibitive in clinical practice. The analysis of other compounds of exhaled air, particularly those of exhaled breath condensate (EBC), offers fascinating perspectives, owing to the scope of markers that might be measured, and could enable the assessment of multivariate profiles that are useful for diagnosis and therapy control. Currently, however, the method still faces methodological questions, and data indicating its usefulness and cost-efficiency in clinical practice are scarce. Compared to NO, the expenses per measurement in clinical use are mainly due to the costs per marker detection after sampling, as well as storage and transport of samples. The on-site analysis of pH in the EBC could be a first step to circumvent this obstacle.

Institutsangaben

Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. H. Magnussen), Großhansdorf

Widmung

Herrn Professor Dr. H. Magnussen zum 60. Geburtstag gewidmet

Korrespondenzadresse

Olaf Holz · Forschungslabor · Krankenhaus Großhansdorf · Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie ·
Wöhrendamm 80 · 22927 Großhansdorf · E-mail: o.holz@pulmoresearch.de, olaf.holz@t-online.de

Eingang: 19. April 2004 · **Nach Revision akzeptiert:** 8. Juni 2004

Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 510–515 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-818533
ISSN 0934-8387

Möglicherweise stellt die direkte Messung des pH im Atemkondensat einen ersten Schritt zur Umgehung dieser Beschränkungen dar.

Einleitung

Beschaffenheit und Zytologie des Sputums dienten bereits im 19. Jahrhundert zur Diagnose von Atemwegs- und Lungenerkrankungen; beispielsweise wurde schon 1889 die erhöhte Zahl eosinophiler Granulozyten im Sputum von Asthmatikern beschrieben. In der Folge wurde die Sputumanalyse hauptsächlich für die Tuberkulose- und Tumordiagnostik genutzt und war auf Patienten beschränkt, die Sputum spontan produzieren konnten. Erst 1958 wurde von Bickerman u. Mitarb. eine Methode beschrieben, Sputum mittels Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung zu induzieren [1].

Die moderne Geschichte der nichtinvasiven Verfahren beginnt 1992 mit der Publikation von Isabel Pin und Koautoren, die als erste das induzierte Sputum zum Nachweis der Atemwegsentzündung bei Patienten mit Asthma einsetzten [2]. Die Beweggründe für die Nutzung der Sputuminduktion waren zum einen das geringere Risiko im Vergleich zur Bronchoskopie, und zum anderen die Tatsache, dass nicht alle Patienten spontanes Sputum produzieren konnten. Der Nachweis von Stickstoffmonoxid (NO) in der Ausatemluft des Menschen wurde zwar schon 1991 erbracht [3], doch das Potential dieser Methode wurde weitgehend erst erkannt, als 1993 erhöhte NO-Werte bei Asthmatikern gefunden wurden [4]. Der Nachweis chemischer Komponenten im Atemkondensat wurde zwar vereinzelt schon in den 80er-Jahren beschrieben, ein breiteres Interesse für dieses Verfahren entstand jedoch erst nach 1996 und insbesondere nach der Einführung kommerziell erhältlicher Geräte zur Probennahme.

Für die genannten Nachweisverfahren bildeten sich in der Folge internationale Arbeitsgruppen, mit dem Ziel, Empfehlungen auszuarbeiten, welche die Messungen vergleichbar machen sollten. Für das induzierte Sputum gibt es seit 1996 die Taskforce der European Respiratory Society, und entsprechende Empfehlungen wurden 2002 veröffentlicht [5]. Für die Messung von NO in der Ausatemluft wurden zunächst ebenfalls von einer ERS Taskforce-Gruppe 1997 die ersten Empfehlungen publiziert [6]. 1999 erschienen dann auch die Empfehlungen der American Thoracic Society [7], die im Dezember 2002 überarbeitet wurden und sich zur Zeit im Druck befinden. Die aus einer ERS/ATS-Kooperation hervorgegangenen Empfehlungen zum Atemkondensat sind Ende 2003 fertiggestellt worden und befinden sich zur Zeit ebenfalls im Druck. Für detaillierte technische Informationen und umfängliche Literaturdaten, die nicht der Gegenstand dieser Arbeit sein sollen, verweisen wir den Leser auf diese Richtlinien sowie andere methodologische Arbeiten und Übersichten [8–14]. Der vorliegende Überblick verfolgt im Unterschied dazu das Ziel, nach dem heutigem Stand des Wissens die drei Verfahren hinsichtlich Kosten, Aufwand und Wertigkeit im Rahmen von Diagnostik und Therapiekontrolle miteinander zu vergleichen und ihre derzeitige Anwendbarkeit in der klinischen Praxis zu umreißen (Tab. 1).

Tab. 1 Kosten und Zeitaufwand

Methode	Grundausstattung (€)	Materialkosten (€)	Zeitaufwand Einzelmessung (min)
<i>Sputum</i>			
– induziert	ca. 1500	< 5	50–60
– spontan	-	< 3	10
eNO	ca. 30–40 000	< 10	5
EBC pH*	ca. 1000–9000**	< 5–30	< 30

Grundausstattung: ungefähre Bereich für verschiedene Hersteller und Ausbaustufen. Materialkosten: Kosten für Einwegmaterial, Eichgase, Lösungen (stark von der Anzahl der Messungen abhängig).

Zeitaufwand: gesamte für Sammlung, evtl. Versand und/oder Analyse der Probe (falls im eigenen Labor) benötigte Zeit; * für andere Messgrößen kann der Aufwand für eine Einzelbestimmung wesentlich höher sein. ** inkl. pH-Messgerät. EBC pH = pH-Bestimmung im Atemkondensat

Kosten und Zeitaufwand

Sputum

Eine Sputumanalytik lässt sich entweder – mit geringem Aufwand – durch die Gewinnung von spontanem Sputum und eine semiquantitative zelluläre Analyse mittels Ausstrichpräparat oder – aufwendiger – per Induktion und genauerer Zelldifferenzierung auf Zytospinpräparaten betreiben. Die Investitionen für eine Sputuminduktion halten sich mit dem Kauf eines leistungsfähigen Ultraschallverneblers und der zugehörigen Schläuche, Mundstücke usw. in Grenzen (ca. 1500 €), doch verursacht der zeitliche Aufwand für die Durchführung der Sputuminduktion, der bei ca. 20–30 Minuten liegt, hohe Personalkosten. Zusätzlich müssen für Aufarbeitung und Auswertung der Zellzusammensetzung, gleich ob diese abteilungsintern oder durch ein externes Labor erfolgt, mindestens weitere 30 Minuten einkalkuliert werden. Weitere Kosten entstehen durch den bei einer derartigen Zusammenarbeit notwendigen Transport der Sputumprobe, der entweder sofort oder innerhalb von ca. einer Woche (nach Lagerung bei –20 °C unter Zugabe von Dimethylsulfoxid [DMSO]) erfolgen muss [15].

Andererseits zeigten mindestens zwei größer angelegte und gut kontrollierte Studien [16,17], dass sich durch Einbeziehung der Sputumeosinophilie in die Therapie des Asthma bronchiale die Rate der Exazerbationen von 109 auf 35 pro Jahr senken ließ (34 Patienten pro Gruppe). Dies hatte zur Folge eine Senkung der Krankheitskosten durch die Vermeidung von Exazerbationen, selbst dann, wenn Sputuminduktion und -analyse mit 24 \$ pro Test in Rechnung gestellt wurden. Basierend auf diesen Daten wird daher in Kanada zur Zeit versucht, Versicherungsträger davon zu überzeugen, die Kosten für die Analyse des induzierten Sputums zu übernehmen.

Beim Einsatz des induzierten Sputums ist darüber hinaus zu beachten, dass die Sputuminduktion mittels hypertoner Kochsalzlösung im Prinzip zu einer Bronchokonstriktion führen kann. Somit sollte sie nur nach Vorbehandlung mit einem Broncholytikum und von geschultem Personal durchgeführt werden. Ferner ist ein separater Raum (ggf. Toilette o. ä.) zum ungehemmten Abhusten vorteilhaft. Das Abhusten ist nicht jedem Patienten mög-

lich, erfordert eine relativ hohe Kooperationsbereitschaft und sollte genau erklärt werden.

Verzichtet man auf die Induktion und zieht die Sputumzytologie nur bei solchen Patienten heran, die spontan Sputum produzieren können, wie dies bereits von einer Reihe von niedergelassenen Pneumologen genutzt wird, so erfordert dies keine Investitionen. Der Aufwand und die Kosten für den Postversand und die semiquantitative Auswertung der Probe durch einen Zytologen werden bereits heute von den Kostenträgern erstattet.

Stickstoffmonoxid (NO) in der Ausatemluft

Für die Messung von NO in der Ausatemluft ist ein spezieller Analysator nötig, der mit bis zu ca. 30–40 000 € zu veranschlagen ist. Für den Betrieb fallen darüber hinaus Kosten für Eichgase und Filter an (bis zu ca. 1500 €/Jahr). Eine Messung in Dreifachbestimmung nimmt meist weniger als 5 Minuten in Anspruch, und im Gegensatz zu den beiden anderen hier besprochenen Verfahren liegt das Ergebnis der Analyse sofort vor. Entsprechend kann die Zahl der Messungen pro Tag sehr hoch sein, ohne dass sich die apparativ bedingten Kosten nennenswert erhöhen. Trotz der hohen Investitionskosten liegen daher die Kosten pro Messung bei einer Nutzungsfrequenz von beispielsweise 20 Messungen pro Tag an 200 Tagen pro Jahr im Bereich von maximal 10 € pro Messung. Die Kosten für die NO-Messung werden zur Zeit von den Versicherungsträgern nicht übernommen. Hier fehlen noch konkrete Untersuchungen, die belegen, dass die Einbeziehung des NO bei Diagnose und Therapiekontrolle in der Gesamtrechnung Kosten einsparen kann. Erste Hinweise dafür gibt es in der oben erwähnten Arbeit von Green u. Mitarb. [16]. Obgleich sich die Autoren auf die Sputumanalyse fokussierten, erwähnten sie ein paralleles Verhalten von NO relativ zu den Sputumeosinophilen, woraus sich eine vermutlich ähnliche Wertigkeit in der Therapiekontrolle ergibt.

Ständig laufende NO-Analysatoren stellen bis zu einem gewissen Maße eine nicht von allen Mitarbeitern leicht tolerierte Geräuschbelastung dar; daher ist auch hier ein separater Raum anzuraten. Das Personal sollte im Umgang mit dem Analysator geschult sein, die Einflussfaktoren auf die NO-Messung in den wesentlichen Zügen kennen und in der Lage sein, Patienten für die Messung zu instruieren. Eine fehlerhafte Bedienung, falsche Installation und Handhabung der Eichgase oder (unbeabsichtigte) Verstellung der Messparameter können eine NO-Messung wesentlich beeinflussen und ggf. sogar ungültig machen. Die Messung selbst stellt für den Patienten kein Risiko dar und wird im Allgemeinen leicht bewältigt.

Atemkondensat

Zur Atemkondensatsammlung waren oder sind verschiedene Möglichkeiten in Gebrauch. Diese reichen von gekühlten Glaszylindern oder Teflonschläuchen bis hin zu kommerziell vertriebenen Geräten. Die Kosten für letztere liegen bei minimal ca. 1000 € für eine Grundausstattung (Rtube) und reichen bis zu ca. 8000 € (Ecoscreen/Viasys mit Ventilationsmesseinheit). Die kommerziell erhältlichen Geräte ermöglichen vermutlich eine besser standardisierte Sammlung des Kondensates als die Mehrzahl der Selbstbaugeräte. Die laufenden Kosten einer Kondensatgewinnung sind mit ca. 30 € bei der Rtube hoch, aber beispielsweise beim Ecoscreen durch den geringeren Verbrauch von Ein-

wegmaterial deutlich niedriger. Der Zeitaufwand für die Kondensatsammlung liegt mit ca. 15–20 Minuten unterhalb der Zeit, die eine Sputuminduktion erfordert, jedoch deutlich höher als der Zeitaufwand für eine NO-Messung.

Hinzu kommen die Kosten für die Analyse der Probe, die je nach Marker unter den gegenwärtigen technischen Gegebenheiten nicht vernachlässigbar sind, jedenfalls dann, wenn von der Analyse einer Einzelprobe ausgegangen wird. Die meisten der zur Zeit erprobten Marker erfordern einen ELISA-Kit und/oder eine chemische Analyse, deren Zeitaufwand mindestens mit dem einer Sputumaufarbeitung vergleichbar ist. Wenn Proben gesammelt und parallel verarbeitet werden, ist mit entsprechenden Verzögerungen der Datenübermittlung an den behandelnden Arzt zu rechnen. Der immer wieder gegen die Sputumanalyse geäußerte Einwand, das Ergebnis sei von minderem Wert, da nicht sofort verfügbar, gilt daher in ähnlichem Maße für die Exhalatanalyse. Auch ist es zur Zeit illusorisch, die Handhabung der chemischen Nachweismethoden vom Personal des behandelnden Arztes zu erwarten. Da die Proben gelagert (zum Teil sind –80 °C erforderlich) und (ggf. auf Trockeneis) in ein entsprechend qualifiziertes Labor gesandt werden müssen, fallen zusätzlich zu den Analysekosten weitere Kosten an.

Jedoch könnten Biosensoren in Zukunft rasche – und möglicherweise kostengünstige – Messungen erlauben. Ein Beispiel ist die Messung von Wasserstoffperoxid (H₂O₂), die normalerweise eine Lagerung der Probe mindestens bei –20 °C und ein Photometer oder Fluorometer erfordert, das in der Praxis eines niedergelassenen Arztes normalerweise nicht verfügbar ist. Jedoch erlaubt beispielsweise eine zur Zeit in der Erprobung befindliche Messeinheit mit Biosensor die relativ einfache Messung von H₂O₂ innerhalb von ca. 15–20 Minuten. Allerdings liegen die Gerätekosten derzeit bei ca. 8000 € und die Kosten pro Messung bei mindestens 10 €. Es steht zu hoffen, dass die technische Entwicklung den finanziellen Aufwand für eine derartige Analyse von H₂O₂ sowie von anderen Entzündungsmarkern wie beispielsweise 8-Isoprostan in den nächsten Jahren senken wird. Eine Kostenübernahme durch Versicherungsträger besteht zur Zeit nicht.

Eine Exhalatsammlung mit der Rtube-Einheit kann im Prinzip überall durchgeführt werden. Das Kühlaggregat des Ecoscreen verursacht ähnliche Geräusche wie ein NO-Analysator, sollte daher auch separat aufgestellt werden. Die Anforderungen an Personal und Patient sind (noch) geringer als bei der NO-Messung, da keine speziellen Atemmanöver durchzuführen sind. In ähnlicher Weise stellt die Kondensatgewinnung keinerlei Risiko für den Patienten dar.

Wertigkeit der Verfahren für Diagnostik und Therapiekontrolle

Sputum

Das Sputum stammt aus den oberen Atemwegen und enthält demgemäß höhere Anteile an neutrophilen Granulozyten und weniger Makrophagen und Lymphozyten als die BAL-Flüssigkeit [18]. Sowohl die zelluläre Analyse als auch die Bestimmung von Mediatoren im Sputumüberstand zeigen eine gute Reproduzierbarkeit [19]. Eosinophile Granulozyten und damit assoziierte

Mediatoren wie eosinophiles kationisches Protein (ECP) im Sputumüberstand finden sich vermehrt bei Patienten mit Asthma bronchiale sowie nach Allergenexposition bei sensibilisierten Patienten. Umgekehrt signalisiert ihre Abnahme beispielsweise das Ansprechen auf eine Steroidtherapie. Neutrophile Granulozyten und Mediatoren wie Myeloperoxidase (MPO) oder Interleukin-8 (IL-8) finden sich vermehrt bei Patienten mit COPD [20], bei Atemwegsinfekten oder nach Inhalation unspezifischer Noxen wie z. B. Ozon [21].

Die höchste diagnostische Wertigkeit besitzt die Sputumanalytik vermutlich bei der Abklärung eines unklaren Hustens sowie beim schwierig zu kontrollierenden Asthma [9]. Wenn die Standardverfahren der Diagnostik (Anamnese, körperliche Untersuchung, Spirometrie, ggf. Röntgenbild und Methacholinprovokation) bei unklarem Husten keine abschließende Aussage ermöglichen, können erhöhte Eosinophilenzahlen im Sputum auf das Vorliegen einer eosinophilen Bronchitis oder eine Allergenexposition (evtl. auch eine arbeitsplatzbezogene Exposition) hindeuten. Erhöhte Neutrophilenanteile bei gleichzeitig hoher Sputumzellichte sind eher hinweisend auf eine infektbedingte Bronchitis, alternativ auch auf Bronchiektasen oder eine Cystische Fibrose [9]. Ähnliches gilt für das schwer zu kontrollierende Asthma. Hier müssen allerdings bei erhöhten Eosinophilenzahlen im Sputum auch eine nicht ausreichende Steroiddosis oder eine Non-compliance des Patienten in Betracht gezogen werden [9].

Eosinophile Granulozyten gelten als frühe Marker einer Zunahme der asthmatischen bzw. allergischen Atemwegsentszündung sowie einer bevorstehenden Exazerbation beim Asthma bronchiale [22]. Daher kann eine regelmäßige Kontrolle der Sputumeosinophilie durchaus sinnvoll sein und sogar Kosten einsparen, wie mittlerweile in zwei unabhängigen Studien gezeigt wurde [16, 17]. In beiden Studien wurde die Anzahl der Sputumeosinophilen bei der Anpassung der Steroiddosis berücksichtigt. Es war möglich, die Anzahl der Asthmaexazerbationen und der Krankenhauseinweisungen deutlich zu senken, bemerkenswerterweise ohne im Mittel die Steroiddosis zu erhöhen.

In der klinischen Praxis stellt somit der eosinophile Granulozyt den Sputummarker mit dem höchsten Informationsgehalt dar. In einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung behaupteten die Autoren sogar, dass die Sputumeosinophilie bei der Diagnose eines Asthma bronchiale allen konventionellen Ansätzen überlegen sei [23]. Dennoch sollte man nicht in den Fehler verfallen, Sputumeosinophile per se als „Asthmamarker“ anzusehen, denn auch Patienten mit allergischer Rhinitis können bei Allergenexposition hohe Anteile dieser Zellen im Sputum aufweisen, und niedrige Anteile von Eosinophilen im Sputum schließen ein Asthma nicht aus, wenn man die Variabilität der Messung mitberücksichtigt, deren Standardabweichung in der Größenordnung von Faktor 2 liegt.

Da man mit dem Sputum Zellen und Mukus in ausreichender Menge erhält, sind neben dem Entzündungsmonitoring natürlich eine Vielzahl von weiteren speziellen Untersuchungen möglich und können im Rahmen einer Diagnostik wertvolle Hinweise liefern. Dazu zählen der Nachweis neoplastisch veränderter Zellen, mikrobiologische Untersuchungen, spezielle Anfärbungen von Zellen (z. B. lipidbeladene oder Hämosiderin-positive

Makrophagen), der Nachweis von Stäuben und Asbest und die Untersuchung der Lymphozytensubpopulationen.

Das spontane Sputum weist zwar häufig eine geringere Qualität als das induzierte Sputum auf, jedoch kann auch hier zumindest eine semiquantitative Aussage über den Anteil der Eosinophilen oder das Ausmaß einer Neutrophilie getroffen werden. Leider liegen nur sehr wenige Daten vor, die über eine bloße Deskription hinaus die diagnostische Wertigkeit der Analyse des Spontansputums abzuleiten erlauben. Wir sind daher wesentlich auf Erfahrungen aus dem eigenen Wirkungskreis angewiesen, so lokal geprägt und vorbehaltlich diese sein mögen. So erhielt alleine das Zytologische Labor des Krankenhauses Großshansdorf (Dr. L. Welker) von 17 niedergelassenen Pneumologen aus dem Großraum Hamburg in den Jahren 2000 bis 2003 jeweils 390, 590, 562 und 604 Einsendungen spontanen Sputums zu diagnostischen Zwecken. Diese Zahlen legen nahe, dass dem Spontansputum ein tatsächlicher klinischer Stellenwert beigemessen wird. Zur Zeit läuft eine eigene prospektive Untersuchung, die auf die direkte Quantifizierung des Informationsgehaltes des spontanen Sputums abzielt. Es wäre wünschenswert, dass weitere Arbeitsgruppen in unabhängigen Untersuchungen und unter Praxisbedingungen, die eine Balance zwischen realisierbarem Aufwand und klinischer Aussage anstreben, die diagnostische Wertigkeit prüfen. Erwähnenswert ist, dass die Kosten der Spontansputum-Analyse von den Krankenkassen übernommen werden und diese somit kostendeckend betrieben werden kann.

Stickstoffmonoxid (NO) in der Ausatemluft

Nach den vorliegenden Daten scheint die Konzentration des ausgeatmeten NO in vielen Fällen mit dem Anteil der Eosinophilen im Sputum assoziiert [24]; entsprechend steht zu vermuten, dass der klinische Informationsgehalt im Wesentlichen vergleichbar demjenigen der Sputumeosinophilen ist. Dies gilt sowohl für die Diagnose eines Asthma als auch für die Beurteilung der Antwort auf die Inhalation von Allergenen oder des Ansprechens auf eine Steroidtherapie. Dem Nachteile des nur indirekten Rückschlusses auf die Eosinophilenzahl anhand von NO steht hierbei die geringere Variabilität dieser Messgröße gegenüber. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden Patienten, die erstmalig vorstellig wurden mit Symptomen, welche auf ein Asthma hindeuteten, zunächst international empfohlenen diagnostischen Routinetests unterzogen, und sodann zusätzlich einer Sputuminduktion und einer NO-Messung [23]. Dabei war die NO-Messung bei einem gewählten Schwellenwert von 20 ppb den anderen Verfahren bezüglich Sensitivität (0,88) und Spezifität (0,79) in der Diagnose eines Asthmas überlegen. Darüber hinaus gibt die oben angeführte Arbeit zum Einsatz des induzierten Sputums [16] aufgrund des parallelen Verlaufs von NO und Sputumeosinophilen den Hinweis, dass eine Therapiesteuerung mittels der NO-Werte zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Vermeidung von Exazerbationen geführt hätte. Dem Einsatz der NO-Messung im klinischen Alltag stehen zur Zeit im Wesentlichen die hohen Anschaffungskosten des Analysators entgegen; allerdings befinden sich einfache, portable und vergleichsweise kostengünstige Geräte in der Entwicklung oder Erprobung. Ein positives Ergebnis bezüglich des klinischen Wertes der Analyse des Spontansputums könnte ebenfalls die klinische Anwendung von NO aufgrund der Korrelation mit den Sputumeosinophilen fördern.

Dem niedergelassenen Arzt bietet die NO-Messung den unbezweifelbaren Vorteil, über eine Möglichkeit zur Therapiekontrolle zu verfügen, die ähnlich wie bei der Lungenfunktion eine unmittelbare und verzugsfreie Auswertung in der Praxis erlaubt. Die Daten, die einen NO-Anstieg vor Exazerbationen zeigen [25], lassen es überdies wünschenswert erscheinen, preisgünstige Geräte auf dem Markt zu haben, die Risikopatienten zur Verfügung gestellt werden können.

Zusätzlich sei erwähnt, dass analog der bronchialen auch die nasale NO-Konzentration gemessen werden kann. Sollte dieser Wert nahe Null liegen, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit die Diagnose einer ziliären Dyskinesie gestellt werden, wie in einer unlängst publizierten Arbeit beschrieben [26]. Da diese Erkrankungen allerdings selten sind, lassen sich auf dieser Basis allein die hohen Investitionskosten sicherlich nicht rechtfertigen.

Atemkondensat

Zur Zeit ist kein Marker im Atemkondensat bekannt, der spezifisch bei einer Erkrankung verändert ist. Die meisten Marker scheinen generell das Bestehen eines entzündlichen Prozesses in den Atemwegen anzuzeigen [27], und damit sind diese Messungen für eine spezifische Diagnostik zur Zeit nur begrenzt hilfreich. Für die Therapiekontrolle und das Monitoring liegen zwar noch keine Untersuchungen vor, jedoch wäre ein solcher Einsatz ohne weiteres denkbar. Nach dem derzeitigen Erkenntnisstand käme vermutlich am ehesten die pH-Messung infrage (s. o.). Diese Messung ist zwar methodologisch nicht ganz unumstritten [28], doch deuten die vorliegenden Daten darauf hin, dass beispielsweise beim Asthma bronchiale das Ansprechen auf eine Steroidtherapie von einer Normalisierung des pathologisch erniedrigten pH-Wertes begleitet ist [29]. Konkret wäre der Ablauf derart, dass man in einer Praxis eine Exhalatsammlung vornimmt, die Proben dann in eine spezielle Vorrichtung zum Entgasen überführt und sodann den pH bestimmt. Der zeitliche Aufwand für eine solche Messung (10–15 Minuten Sammlung, 10 Minuten Entgasung und pH-Messung) liegt allerdings deutlich über dem einer NO-Messung und erfordert ein vergleichbares, eher größeres Maß an technischem Verständnis und Erfahrung wie eine NO-Messung. Basierend auf den bislang publizierten Daten erscheinen der Informationsgehalt einer pH-Messung und derjenige einer NO-Messung bei der Therapiekontrolle vergleichbar (wenngleich für NO sehr viel mehr Daten vorliegen). Die relativ hohen Kosten pro pH-Messung, sofern die kommerziell angebotene Ausrüstung (Rtube) verwandt wird, dürften allerdings ähnlich hemmend auf die Einführung der Methode wirken wie die Investitionskosten eines NO-Analysators. Bei Verwendung anderer Sammelgeräte wie dem Ecoscreen sind die Kosten pro Messung vernachlässigbar.

Die Brauchbarkeit der Messung von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) im Atemkondensat ist durch die relativ hohe Variabilität [30, 31] und den zur Analyse erforderlichen Zeitaufwand eingeschränkt; die Materialkosten sind vernachlässigbar. Durch die Entwicklung eines Biosensors zur schnellen Messung von H_2O_2 im Atemkondensat wird zur Zeit versucht, die Bestimmung zu erleichtern. In dieser Form ist die H_2O_2 -Messung hinsichtlich Handhabbarkeit und Zeitaufwand der pH-Messung vergleichbar. Allerdings muss zusätzlich eine von einigen Untersuchern beobachtete zirkadiane Rhythmik, mit höheren H_2O_2 -Werten mittags und um

Mitternacht im Vergleich zu morgens und nachmittags, berücksichtigt werden [32].

Für die Analytik des Atemkondensats erscheint es verfrüht, von einem Einsatz in der klinischen Praxis zu sprechen; die Methode ist noch weitgehend im experimentellen Stadium, denkt man an die Unklarheiten und Widersprüche im Nachweis einzelner Komponenten [31]. Hier besteht noch intensiver Forschungsbedarf. Da man im Kondensat – im Gegensatz zum NO – nicht auf eine einzige Komponente beschränkt ist, könnte sich langfristig, z. B. durch die Entwicklung von Antikörper-Arrays oder anderen multivariaten Analysetechniken, die Möglichkeit ergeben, spezifische Mediatorprofile für spezifische Erkrankungen oder für das Ansprechen auf spezifische therapeutische Interventionen zu verwenden. Die Forschung dazu steht allerdings noch ganz an ihren Anfängen.

Literatur

- 1 Bickerman HA, Sproul EE, Barach AL. An aerosol method of producing bronchial secretions in human subjects: a clinical technique for the detection of lung cancer. *Dis Chest* 1958; 33: 347–362
- 2 Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25–29
- 3 Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 852–857
- 4 Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368–1370
- 5 Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV et al. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J* 2002; 20: 1S–5S
- 6 Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997; 10: 1683–1693
- 7 ATS. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104–2117
- 8 Jörres RA. Modelling the production of nitric oxide within the human airways. *Eur Respir J* 2000; 16: 555–560
- 9 Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR et al. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J* 2000; 16: 150–158
- 10 Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J* 2000; 16: 1008–1015
- 11 Magnussen H, Holz O, Sterk PJ et al. Noninvasive methods to measure airway inflammation: future considerations. *Eur Respir J* 2000; 16: 1175–1179
- 12 Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 2000; 16: 781–792
- 13 Holz O, Kips J, Magnussen H. Update on sputum methodology. *Eur Respir J* 2000; 16: 355–359
- 14 Gessner C, Hammerschmidt S, Kuhn H et al. [Expired diagnosis? – The potential of exhaled breath analysis]. *Pneumologie* 2004; 58: 230–237
- 15 Holz O, Mücke M, Zarza P et al. Freezing of homogenized sputum samples for intermittent storage. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1328–1331
- 16 Green RH, Brightling CE, McKenna S et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715–1721
- 17 Jayaram L, Hussack P, Boulet LP et al. The LOMA Study: Effect on Asthma Exacerbations in the First Year. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A976
- 18 Grootendorst DC, Sont JK, Willems LN et al. Comparison of inflammatory cell counts in asthma: induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 769–779

- ¹⁹ Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 308–317
- ²⁰ Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 449–453
- ²¹ Holz O, Mücke M, Paasch K et al. Repeated ozone exposures enhance bronchial allergen responses in subjects with rhinitis or asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 681–689
- ²² Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L et al. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1501–1508
- ²³ Smith AD, Cowan JO, Filsell S et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 473–478
- ²⁴ Grönke L, Kannies F, Holz O et al. The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 57–63
- ²⁵ Jones SL, Kittelson J, Cowan JO et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 738–743
- ²⁶ Wodehouse T, Kharitonov SA, Mackay IS et al. Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2003; 21: 43–47
- ²⁷ Hunt J. Exhaled breath condensate: an evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 28–34
- ²⁸ Effros RM, Hoagland KW, Bosbous M et al. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 663–669
- ²⁹ Hunt JF, Fang K, Malik R et al. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 694–699
- ³⁰ Schleiss MB, Holz O, Behnke M et al. The concentration of hydrogen peroxide in exhaled air depends on expiratory flow rate. *Eur Respir J* 2000; 16: 1115–1118
- ³¹ Van Hoydonck PG, Wuyts WA, Vanaudenaerde BM et al. Quantitative analysis of 8-isoprostane and hydrogen peroxide in exhaled breath condensate. *Eur Respir J* 2004; 23: 189–192
- ³² Nowak D, Kalucka S, Bialasiewicz P et al. Exhalation of H₂O₂ and thiobarbituric acid reactive substances (TBARs) by healthy subjects. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 178–186