

Aus dem Institut und der Poliklinik für
Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. D. Nowak

und aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-
und Ohrenheilkunde
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. A. Berghaus

**Kombinierte Messung des bronchialen und nasalen
Stickstoffmonoxids bei nasalen Erkrankungen und
Pathologien mit nasaler Beteiligung**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Annette Maria Bihler

aus Illertissen

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Prof. Dr. med. D. Nowak |
| Mitberichterstatter: | Priv. Doz. Dr. M. Canis Priv. Doz. Dr. S. Krauss-Etschmann |
| Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: | Dr. med. H. Dressel (MPH) |
| Dekan: | Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 07.04.2011 |

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 6 |
| 2 | ZIELSETZUNG | 9 |
| 3 | MATERIAL UND METHODEN | 10 |
| 3.1 | Patienten und Kontrollgruppe | 10 |
| 3.2 | Diagnosegruppen | 10 |
| 3.3 | Voruntersuchungen zur Messung des nasalen Stickstoffmonoxids (nNO) | 12 |
| 3.3.1 | Wahl der beiden Messmethoden | 12 |
| 3.3.2 | Methode 1 | 12 |
| 3.3.3 | Methode 2 | 13 |
| 3.3.4 | Voruntersuchung zum circadianen Rhythmus | 14 |
| 3.4 | Reihenfolge des Untersuchungsablaufs | 14 |
| 3.5 | Verwendete Geräte und Methoden | 15 |
| 3.5.1 | Bestimmung des nNO | 15 |
| 3.5.2 | Messung der Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids (FE _{NO}) | 16 |
| 3.5.3 | Spirometrie | 17 |
| 3.5.4 | Rhinomanometrie | 18 |
| 3.5.5 | Akustische Rhinometrie | 19 |
| 3.5.6 | Atopie-Screening | 20 |
| 3.5.7 | Fragebogen | 21 |
| 3.6 | Statistische Analyse | 22 |
| 4 | ERGEBNISSE | 24 |
| 4.1 | Beschreibung des Kollektivs | 24 |
| 4.2 | Vergleich der beiden Methoden der nNO-Messung | 24 |
| 4.3 | Untersuchung von Einflussfaktoren und Korrelationen des nNO | 25 |
| 4.3.1 | Circadianer Rhythmus | 25 |
| 4.3.2 | Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids | 28 |
| 4.3.3 | Akustische Rhinometrie und Rhinomanometrie | 29 |
| 4.3.4 | In-vitro-Parameter | 30 |
| 4.3.5 | nNO bei Erkältung | 32 |
| 4.3.6 | nNO bei Rauchen | 32 |
| 4.3.7 | Geschlecht | 33 |
| 4.3.8 | nNO in Korrelation zu Körpergröße und Alter | 33 |
| 4.3.9 | Multivariate Berechnungen bei nNO | 33 |
| 4.4 | Vergleich der Diagnosegruppen hinsichtlich FE_{NO} und nNO | 34 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.5 | FE_{NO} und nNO bei Patienten mit Z.n. Laryngektomie | 36 |
| 5 | DISKUSSION | 38 |
| 5.1 | Zusammenfassung der Hauptergebnisse | 38 |
| 5.2 | Vergleich der Methode 1 und 2 zur Messung des nNO | 38 |
| 5.2.1 | Literaturvergleich von verschiedenen Messmethoden | 38 |
| 5.2.2 | Vergleich der verwendeten Methoden | 41 |
| 5.3 | Untersuchung der Einflussfaktoren und Korrelationen des nNO | 42 |
| 5.3.1 | Circadianer Rhythmus | 42 |
| 5.3.2 | Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids | 44 |
| 5.3.3 | Akustische Rhinometrie und Rhinomanometrie | 45 |
| 5.3.4 | In-vitro-Parameter | 46 |
| 5.3.5 | Weitere Faktoren und multivariate Berechnungen | 47 |
| 5.4 | Vergleich der Diagnosegruppen hinsichtlich FE_{NO} und nNO | 49 |
| 5.5 | FE_{NO} und nNO bei Patienten mit Z.n. Laryngektomie | 52 |
| 6 | ZUSAMMENFASSUNG | 55 |
| 7 | LITERATURVERZEICHNIS | 56 |
| 8 | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 64 |
| 9 | ANHANG – FRAGEBOGEN | 65 |
| 10 | DANKSAGUNG | 70 |
| 11 | LEBENS LAUF | 72 |

1 Einleitung

Stickstoffmonoxid (NO) spielt bei einer Vielzahl von physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle. 1980 im Zusammenhang mit Endothelzellen beschrieben (30), wurde es 1987 von zwei unabhängigen Forschungsteams als NO identifiziert (41;77), nachdem es zuvor unter dem Namen „endothelium derived relaxing factor“ (EDRF) bekannt war. 1991 wurde es von Gustafsson (33) in der Ausatemluft nachgewiesen. Ein Jahr später wurde Stickstoffmonoxid von der Zeitschrift Science zum „Molekül des Jahres“ gewählt (15). Für die Entdeckung der Wirkungen im kardiovaskulären System wurde 1998 der Nobelpreis vergeben. NO spielt weiterhin eine Rolle für die Hämostase, die Ausschüttung von Neurotransmittern, die Immunabwehr und die Atmung (1;13;66).

Als ein Metabolit der halbessentiellen Aminosäure L-Arginin wird endogen produziertes Stickstoffmonoxid mittels des Enzyms NO-Synthase (NOS) gebildet. Man unterscheidet drei Isoformen der NO-Synthase: die induzierbare (iNOS), die neuronale (nNOS) und die endotheliale (eNOS). Alle drei Isoformen der NOS wurden auch im Respirationstrakt des Menschen nachgewiesen. NO wird dort von unterschiedlichen Zellen, wie Epithelzellen, Endothelzellen und Makrophagen gebildet. Nach Inhalation von Inhibitoren der NOS sinkt die Konzentration von NO in der Ausatemluft (49;60).

Die Bestimmung der Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids (FE_{NO}) erlaubt eine nicht-invasive Entzündungsmessung in der Ausatemluft. Bei Patienten mit unterschiedlichen Lungenerkrankungen können veränderte Werte des FE_{NO} im Vergleich zu Gesunden gemessen werden. So misst man bei Asthma bronchiale erhöhte (2), bei Zystischer Fibrose und der Primären Ziliären Dyskinesie erniedrigte Werte (18;57;62).

Bei der Bestimmung des FE_{NO} ist zu beachten, dass es sich um ein sehr flüchtiges und reaktives Gas handelt. Die Kontamination durch NO aus der Umwelt kann eine Rolle spielen. Andererseits hat die NO-Messung Vorteile gegenüber verschiedenen anderen aufwändigeren Untersuchungsmethoden, wie z.B. der Sputum- oder der Exhalatanalyse. Unmittelbar nach der Messung liegt ein Wert vor und der Zeitaufwand ist gering (Dreifachmessung meist unter 5 Minuten) (39). Diesem Vorteil stehen jedoch recht hohe Investitionskosten für den Messanalysator, sowie Kosten für Verbrauchsmaterial wie Eichgas, Filter, Mundstücke etc. gegenüber. Durch die Einführung von portablen Geräten hat die Messung weitere Verbreitung gefunden.

Kurz nach seiner Entdeckung in der Ausatemluft zeigte sich, dass das meiste NO bei Gesunden aus den oberen Luftwegen stammt (2). Lundberg et al. erkannten, dass der Großteil davon in den Nasennebenhöhlen gebildet wird (59). Daher muss bei der Messung darauf geachtet werden, dass sich die Luft aus der Lunge nicht mit der aus der Nase mischt. Die sehr viel höheren Konzentrationen aus den nasalen Räumen würden die bronchial gemessenen Werte verfälschen und umgekehrt. Diese Kontamination kann verhindert werden, indem der Schluss des Gaumensegels beim Probanden sichergestellt wird. Dies erfolgt meist durch Ausatmen gegen einen Widerstand. Somit können bronchiales (FE_{NO}) und nasales (nNO) Stickstoffmonoxid getrennt voneinander gemessen werden.

Die Methodik der Bestimmung des FE_{NO} ist etabliert. Es gibt Referenzwerte (74), allerdings müssen Einflussfaktoren, die sich auf diesen Parameter auswirken, beachtet werden (22). Die Messung des FE_{NO} erfolgt standardisiert (1) nach internationalen Richtlinien. So sind Ergebnisse unterschiedlicher Studien weitestgehend miteinander vergleichbar. Im klinischen Alltag dient die FE_{NO} -Bestimmung hauptsächlich zur Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle bei Patienten mit Asthma bronchiale (38). Hauptvorteile sind die einfache Handhabung von kommerziell erhältlichen Geräten und das sofortige Messergebnis. Somit stellt die FE_{NO} -Messung eine komplementäre Untersuchung zu den Standard-Lungenfunktionsuntersuchungen dar (39). Die Beobachtung, dass ein FE_{NO} -Anstieg einer Exazerbation vorangehen kann (43), lässt es unter Umständen wünschenswert erscheinen, diesen Patienten auch ein Messgerät für die regelmäßige Bestimmung des FE_{NO} zu Hause zur Verfügung zu stellen.

Anders präsentiert sich die Lage bei der Messung des nNO. Hier herrscht weitestgehend Unklarheit über mögliche Einflussfaktoren und Veränderungen bei nasalen Pathologien. Daher beschäftigt sich der Hauptteil der vorliegenden Arbeit mit der Beziehung zwischen FE_{NO} und nNO, möglichen Einflussfaktoren auf beide Messgrößen, sowie Veränderungen bei unterschiedlichen nasalen Pathologien.

Aktuell gibt es keine allgemein verwendete, standardisierte Messmethode für nNO (21;47;80;92). Aus diesem Grund wurden im Rahmen von Voruntersuchungen zunächst zwei häufig beschriebene Methoden miteinander verglichen. Im Zuge dieses Vergleichs sollten die Variabilität und die Praktikabilität der beiden Methoden untersucht werden. Des Weiteren wurden mögliche tageszeitliche Schwankungen des nNO untersucht. Zu diesem Sachverhalt liegen nur wenige, teilweise widersprüchliche Studien vor (68;89).

Im Gegensatz zu FE_{NO} , bei dessen Messung der circadiane Rhythmus eher eine untergeordnete Rolle spielt (54;93), gibt es Hinweise, dass das nNO tageszeitlichen Schwankungen unterliegt (68;89).

Es gibt eine Vielzahl von potentiellen Einflussfaktoren auf nNO. Es wäre denkbar, dass die Geometrie der Nase das nNO beeinflussen könnte. Daten zur Nasengeometrie und Nasenphysiologie konnten an Hand der akustischen Rhinometrie und mittels Rhinomanometrie bei den Studienteilnehmern erhoben werden. Diese beiden Methoden sind leicht durchführbar und etabliert (82). Weiterhin wurden die Korrelationen von FE_{NO} und nNO mit allergologisch relevanten Parametern, die aus Nasensekret und Blut der Probanden gewonnen wurden, untersucht. Hierfür wurden ECP (eosinophilic cationic protein) und Tryptase aus dem Nasensekret und Gesamt-IgE und die Absolutzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut mit FE_{NO} bzw. nNO in Beziehung gesetzt. Auch der Einfluss von häufig vorkommende Faktoren, wie z.B. Geschlecht, das Vorliegen einer Erkältung, Alter und Rauchen wurde untersucht, da die Datenlage - im Gegensatz zu FE_{NO} - hierzu spärlich ist.

Schließlich sollten in dieser Arbeit auch Zusammenhänge zwischen den bronchialen und nasalen Stickstoffmonoxidwerten und definierten nasalen Pathologien aufgezeigt werden. Hierzu wurden Patienten mit Atopie, Chronischer Rhinosinusitis oder Nicht-Allergischer Rhinitis mit Eosinophilen Syndrom (NARES) sowie gesunde Kontrollpersonen untersucht. Im Sinne des „united airway“-Konzepts, das ein Zusammenspiel der oberen und unteren Luftwege bei entzündlichen Erkrankungen impliziert, wäre es denkbar, dass sich nasale Erkrankungen auf die Lunge und somit das FE_{NO} auswirken könnten. Da diese Erkrankungen Veränderungen im Nasenraum sowie den angrenzenden Nasennebenhöhlen bedingen, könnte sich dementsprechend auch das nNO im Vergleich zu Kontrollpersonen ändern. Es wäre denkbar, dass die Werte des bronchialen oder nasalen Stickstoffmonoxids einen diagnostischen Hinweis für bestimmte nasale Erkrankungen geben könnten.

Zusätzlich wurden FE_{NO} und nNO bei Patienten mit Z.n. Laryngektomie untersucht. Auf Grund der veränderten Anatomie und Physiologie bei diesen Patienten erscheint die FE_{NO} - und nNO-Messung besonders interessant, da eine vollständige Trennung von oberen und unteren Atemwegen vorliegt. Hierdurch ergibt sich eine einzigartige Möglichkeit, FE_{NO} und nNO sicher ohne gegenseitige Kontamination zu messen.

2 Zielsetzung

- Vergleich von zwei vorbeschriebenen nNO-Messmethoden bezüglich Variabilität und Praktikabilität.
- Beschreibung einer möglichen circadianen Rhythmik von nNO.
- Beschreibung des Zusammenhangs von FE_{NO} und nNO untereinander und mit verschiedenen nasalen und pulmonalen Messgrößen: akustische Rhinometrie, Rhinomanometrie, Spirometrie, Nasensekretanalyse.
- Beschreibung des Zusammenhangs von nNO mit häufigen Einflussfaktoren: Erkältung, Rauchen, Geschlecht, Körpergröße und Alter.
- Vergleich von FE_{NO} und nNO bei gesunden Kontrollpersonen und bei verschiedenen nasalen Pathologien: Atopie, chronische Rhinosinusitis, NARES und bei Z.n. Laryngektomie.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten und Kontrollgruppe

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten, die sich in der Ambulanz der HNO-Poliklinik Großhadern im Zeitraum vom 13.3.2006 bis 14.4.2006 und in der Ambulanz der HNO-Poliklinik Innenstadt zwischen dem 18.9.2006 und dem 11.10.2006 mit Nasenbeschwerden, wie z.B. Sekretion und Obstruktion, vorstellten. Zusätzlich wurden Patienten mit Z.n. Laryngektomie rekrutiert. In der Gruppe der Kontrollpersonen wurden Probanden ohne Hinweise auf Atopie, die keine nasalen Beschwerden oder lediglich eine Septumdeviation hatten, zusammengefasst.

Die Untersuchungen der Probanden fanden während des ersten Untersuchungszeitraumes in den Räumen der HNO-Ambulanz Großhadern statt. Die Studienteilnehmer des zweiten Untersuchungszeitraumes wurden in der Ambulanz des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin untersucht.

Die Untersuchung wurde durch die Ethikkommission des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt. Vor Beginn der Untersuchungen wurde den Probanden ein Informationsblatt ausgehändigt und auf ihre Fragen hinsichtlich der Studie ausführlich eingegangen. Mit ihrer Unterschrift auf der Patienteneinverständniserklärung willigten sie in die Studienteilnahme ein. Sofort verfügbare Befunde wurden den Probanden nach der Untersuchung ausgehändigt. Weitere auffällige Befunde wurden nachgereicht.

Als Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Untersuchung galt eine Medikation mit Glucokortikoiden in den vergangenen zwei Wochen, mit Ausnahme steroidhaltiger Nasensprays. Nicht in die Studie aufgenommen wurden Minderjährige und Personen, die nicht in der Lage waren, die erforderlichen Manöver in ausreichender Qualität zu absolvieren.

3.2 Diagnosegruppen

Auf Grund der Untersuchungsergebnisse wurden die Patienten in folgende Diagnosegruppen unterteilt:

- Chronische Rhinosinusitis (CRS) ohne Atopie

Die Kriterien für die CRS wurden 1993 bei der International Conference on Sinus Disease festgelegt: Anhaltende Symptome und Beschwerden über mindestens acht Wochen oder vier Episoden einer akuten Rhinosinusitis jährlich, wobei jede Episode mindestens zehn Tage dauert, in Verbindung mit andauernden Veränderungen in der Computertomographie vier Wochen nach medizinischer Behandlung (58). Zusätzlich lag bei diesen Patienten ein negatives Atopie-Screening (siehe unten) vor.
- Chronische Rhinosinusitis mit Atopie

Bei diesen Patienten lag neben der chronischen Rhinosinusitis ein positives Atopie-Screening (siehe unten) vor.
- NARES (Nicht-Allergische Rhinitis mit Eosinophilen Syndrom)

Die Nicht-Allergische Rhinitis mit Eosinophilen Syndrom stellt eine chronische, eosinophile Entzündung dar. Die Patienten weisen Beschwerden einer perennialen allergischen Rhinitis auf, bieten aber keine Anzeichen einer allergischen Sensibilisierung bei in vitro und in vivo Tests. Lediglich die ECP-Werte im Nasensekret sind stark erhöht.
- Atopie

In dieser Gruppe befanden sich diejenigen Probanden, die ein positives Atopie-Screening (siehe unten), sonst jedoch keinen Anhalt für eine weitere nasale Pathologie aufwiesen.
- Kontrollgruppe

Probanden ohne Hinweise auf Atopie (siehe unten), die keine nasalen Beschwerden oder lediglich eine Septumdeviation hatten. Die Befunde des Nasensekrets und die Laborergebnisse des Blutes lagen bei diesen Patienten im Normbereich.
- Z.n. Laryngektomie

Bei den Patienten, die dieser Krankheitsgruppe angehörten, war in der Vergangenheit eine Laryngektomie durchgeführt worden.

Bezüglich der oben beschriebenen Erkrankungen wurden folgende fünf Diagnosegruppen kodiert:

Diagnosegruppe 0: Kontrollgruppe

Diagnosegruppe 1: Patienten mit Atopie

Diagnosegruppe 2: Chronische Rhinosinusitis (CRS) ohne Atopie

Diagnosegruppe 3: Chronische Rhinosinusitis mit Atopie

Diagnosegruppe 4: Patienten mit NARES

Die Gruppe der Patienten mit Z.n. Laryngektomie wurde als eigenständiges Kollektiv getrennt von den übrigen Diagnosegruppen untersucht und ausgewertet.

3.3 Voruntersuchungen zur Messung des nasalen Stickstoffmonoxids (nNO)

3.3.1 Wahl der beiden Messmethoden

In der Literatur werden unterschiedlichste Vorgehensweisen zur Messung des nNO beschrieben. Die zwei am häufigsten verwendeten Messprinzipien wurden im Rahmen der vorliegenden Studie verglichen.

3.3.2 Methode 1

Die Messung des nNO erfolgte mit dem Analysator NOA 280 der Firma Sievers Instruments, Boulder, USA. Die Messanordnung bestand aus einem Nasenadapter, der über einen Schlauch mit dem Analysator in Verbindung stand und einem Mundstück, gegen das mit einem definierten Widerstand (10 cm Wassersäule) ausgeatmet wurde, siehe Abbildung 1. Der Patient führte den Nasenadapter in die Nase ein und atmete dann mit einem definierten Widerstand gegen das Mundstück aus. Auf einem Monitor wurden der Widerstandswert am Mundstück und die nNO-Werte als Linie dargestellt. Der Widerstand am Mundstück stellte sicher, dass das Gaumensegel geschlossen war und keine Vermengung von bronchialer Luft und Luft aus dem Nasenrachenraum stattfinden konnte. Aus dem Nasenstöpsel wurde mit einer Geschwindigkeit von 200

ml/min nasale Luft angesaugt und hinsichtlich des nNO-Wertes analysiert. Die Messung wurde beendet, sobald auf dem Monitor ein Plateau des nNO-Wertes von ≥ 3 Sekunden zu erkennen war. Es erfolgten vier Messungen mit dem Nasenadapter in der linken Nasenöffnung und drei Messungen auf der rechten Seite. Die erste Messung im linken Nasenloch wurde als Probemessung angesehen und verworfen.



Abbildung 1: Messung des nNO mit Methode 1

3.3.3 Methode 2

Diese Messung erfolgte am gleichen Gerät wie die Messung mittels Methode 1. Auch bei dieser Methode wurde der Proband aufgefordert, wie oben beschrieben, gegen das Mundstück auszuatmen. Abweichend von der ersten Methode hatten die Probanden in jeder Nasenöffnung einen Nasenstöpsel (Abbildung 2). Über den einen Stöpsel wurde synthetische Luft aus einer Gasflasche mit einer Geschwindigkeit von 3 l/min insuffliert. Die Luft entwich über den Stöpsel im gegenüberliegenden Nasenloch, an dem ein Y-Stück angebracht war. Im Nebenschluss dieses Y-Stückes wurde Luft für die Analyse des nNO mit einer Geschwindigkeit von 200 ml/min abgezogen. Auch bei dieser Methode wurde die Messung nach Erreichen eines konstanten

Stickstoffmonoxid-Plateaus ≥ 3 Sekunden beendet. Die Luft aus der linken Nasenseite wurde, wie bei Methode 1, vier mal gemessen, auf der rechten Seite fanden drei Messungen statt. Die erste Messung wurde ebenfalls verworfen.



Abbildung 2: Messung des nNO mit Methode 2

3.3.4 Voruntersuchung zum circadianen Rhythmus

Diese Messungen wurden mit Methode 1 (siehe 3.3.2) bei acht gesunden Probanden durchgeführt, darunter sieben Nichtraucher (5 Frauen / 2 Männer), und eine Raucherin. Das nNO wurde zu festgelegten Zeitpunkten innerhalb sechs aufeinander folgender 2h-Perioden zwischen 7 und 19 Uhr bestimmt.

3.4 Reihenfolge des Untersuchungsablaufs

Folgende Untersuchungen wurden bei allen Patienten durchgeführt:

- Standardisierte Erhebung der Anamnese anhand eines Fragebogens (siehe Anhang)
- Messung des FE_{NO}
- Spirometrie
- Rhinomanometrie (Bei Patienten mit Z.n. Laryngektomie konnte die Rhinomanometrie aus physiologischen Gründen nicht durchgeführt werden)
- Allergologische Parameter in Serum und Nasensekret
- Vermerk des Endoskopiebefundes, Beschaffung der Patientenakte und evtl. vorhandener bildgebender Diagnostik des Patienten.

Bei den Studienteilnehmern des zweiten Untersuchungszeitraumes konnten zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden:

- Messung des nNO mit Methode 1
- akustische Rhinometrie

3.5 Verwendete Geräte und Methoden

3.5.1 Bestimmung des nNO

Zu Beginn der Studie im März 2006 (erster Untersuchungszeitraum) war es nicht möglich, die nNO-Messung durchzuführen, da das hierfür nötige Messgerät in der HNO-Ambulanz Großhadern, wo diese Probanden untersucht wurden, nicht verfügbar war. Bei allen Probanden des zweiten Untersuchungszeitraumes erfolgte die Bestimmung des nNO auf Grund der Vorversuche mittels Methode 1 (siehe 3.3.2).

Das nNO wurde auch bei den Patienten mit Z.n. Laryngektomie bestimmt. Da auf Grund der anatomischen Veränderungen bei diesem Patientengut auf den Schluss des Gaumensegels verzichtet werden konnte, war es nicht erforderlich, dass diese Probanden gegen einen Widerstand ausatmeten. Hier genügte das alleinige Ansaugen der nasalen Luft bei verschlossenem Mund.

3.5.2 Messung der Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids ($F_{E_{NO}}$)

$F_{E_{NO}}$ wurde bei allen Probanden mit Ausnahme der Patienten mit Z.n. Laryngektomie mit dem Gerät NIOX MINO der Firma Aerocrine, Solna, Schweden, gemessen. Es handelt sich hierbei um eine etablierte Messung nach aktuellen, internationalen Leitlinien (1). Dieses Gerät hat einen Messbereich von 5-300 ppb.

Die Patienten wurden aufgefordert, durch das Mundstück einmal tief Luft zu holen, um die eingeatmete Luft mit Hilfe des im Gerät eingebauten Filters von Stickstoffmonoxid zu reinigen. Im Anschluss wurde über einen Zeitraum von 10 Sekunden wieder in das Mundstück ausgeatmet. Das Ausatmen erfolgte mit einem konstanten Fluss von 50 ml/s. Die Einhaltung des erforderlichen Flusses wurde mit Hilfe eines optischen Feedback-Mechanismus erreicht. Die auf dem Display des Gerätes sichtbare Wolke befand sich bei dem angestrebten Fluss in der Mitte des Displays.

Der $F_{E_{NO}}$ -Wert war nach ca. 90 s auf dem Display des Gerätes ablesbar. Dieser Wert wurde anschließend auf dem Fragebogen mit der Uhrzeit der Messung vermerkt.

Bei den Patienten mit Z.n. Laryngektomie war die Messung mit dem Gerät NIOX MINO auf Grund der veränderten Anatomie nicht möglich. Daher erfolgte die Messung mit Hilfe des Analysators NOA 280 der Firma Sievers, Boulder, CO, USA. Die Messung erfolgte nach Absaugen der bronchialen Luft am Tracheostoma des Patienten. Das Tracheostoma wurde mit einem Pflaster umklebt, das das Aufsetzen eines luftdichten Adapters und den Anschluss an den Analysator ermöglichte (Abbildung 3). Es erfolgten drei Messungen, aus denen der Mittelwert gebildet wurde. Die Messwerte wurden auf dem Fragebogen vermerkt.



Abbildung 3: Messung des FE_{NO} bei Patienten mit Z.n. Laryngektomie

3.5.3 Spirometrie

Die Spirometrie stellt das gängigste Messverfahren zur Beurteilung der Lungenfunktion dar. Mit ihrer Hilfe können diagnostisch wegweisende Werte der statischen und dynamischen Lungenvolumina und der Atemflüsse bestimmt werden.

Die Spirometrie wurde bei allen Studienteilnehmern mit dem Gerät Masterscope der Firma Viasys Health Care GmbH, Höchberg, Deutschland, durchgeführt.

Nach Eichung des Gerätes und der Eingabe der Umgebungsparameter erfolgte die Eingabe der Patientendaten. Die Messung der Lungenfunktion erfolgte in aufrechter, sitzender Position des Probanden mit Nasenklemme. Zur Gewährleistung optimaler Messergebnisse wurden die Studienteilnehmer vor Beginn der Untersuchung ausführlich in deren Ablauf eingeführt. Pro Proband wurden entsprechend den Richtlinien der American Thoracic Society (65) mindestens drei Fluss-Volumen-Kurven bestimmt.

Ein einzelnes Manöver gestaltete sich folgendermaßen:

Der Proband setzte die Nasenklemme auf, nahm das Mundstück in den Mund und atmete normal weiter. Dann wurde er gebeten, möglichst tief auszuatmen, um darauffolgend so tief als möglich einzuatmen. Aus maximaler Inspiration musste der Patient dann forciert ausatmen.

Die Spirometrie wurde auch bei den Patienten mit Z.n. Laryngektomie durchgeführt. Das Messgerät wurde mit Hilfe eines Pflasters direkt auf das Tracheostoma aufgesetzt (Abbildung 4), auf die Nasenklemme konnte verzichtet werden. Die Atemmanöver unterschieden sich nicht von denen der anderen Probanden.



Abbildung 4: Spirometrie bei Patienten mit Z.n. Laryngektomie

3.5.4 Rhinomanometrie

Zur Erfassung der nasalen Obstruktion diente die Rhinomanometrie. Sie gilt als Standardmethode zur Bestimmung des Nasenatemwiderstandes und stellt eine Möglichkeit dar, die vom Patienten empfundene Obstruktion zu objektivieren.

Je nach Verfügbarkeit wurde eines der beiden folgenden Standard-Rhinomanometrie-Geräte verwendet:

Zum einen handelte es sich um das Gerät Homoth Shell V2.0 der Firma Homoth Medizinelektronik GmbH & Co KG, Hamburg. Die Messanordnung bestand aus zwei Nasenoliven, die jeweils über einen Schlauch mit dem Computer in Verbindung standen. Eine Olive maß den Druck, die andere die Strömungsgeschwindigkeit der Ausatemluft. Somit gaben zwei Messwerte Auskunft über die Durchgängigkeit der nasalen Atempassage: die nasale Druckänderung und die in einer Zeiteinheit ein- oder ausgeatmete Luftmenge (=Flow). Aus der Darstellung der Abhängigkeit des Atemstroms vom Druckunterschied ergab sich eine Atemwiderstandskurve im x-y-Diagramm, welches zur Dokumentation ausgedruckt wurde.

Bei dieser Untersuchung wurden die Probanden gebeten, jeweils eine Plastik-Olive vor eine Nasenöffnung zu halten und durch diese Oliven, die eine Öffnung in der Mitte hatten, leicht verstärkt ein- und auszuatmen. Dabei war jeweils eine Olive automatisch verschlossen, somit wurde der Widerstand der anderen Nasenseite erfasst. Demzufolge wechselten die Patienten anschließend die Oliven, um auch den Atemwiderstand der anderen Seite zu erfassen.

Des Weiteren wurde das Gerät Masterscope der Firma Viasys Health Care GmbH, Höchberg, verwendet. Es bestand aus einer luftdicht abschließbaren Nasenmaske und einem flexiblen Nasenadapter. Über die Nasenmaske wurde der Flow gemessen, mit Hilfe des Nasenadapters die Druckdifferenz bestimmt. Die Probanden führten den Nasenadapter in eine Nasenöffnung ein und atmeten bei dicht abschließender Nasenmaske leicht verstärkt ein und aus. Anschließend wurde die andere Nasenseite durch den Adapter verschlossen.

Auf dem Bildschirm des Computers wurde die Atemwiderstandskurve mittels x-y-Diagramm, wie oben beschrieben, dargestellt.

3.5.5 Akustische Rhinometrie

Diese Untersuchung erfolgte nur bei den Probanden des zweiten Untersuchungszeitraumes mittels des Geräts Rhinoklack RK 1000 (IfM GmbH, Wettenberg, Deutschland).

Die akustische Rhinometrie stellt eine sensitive und reproduzierbare Methode zur Erfassung von Dimensionsänderungen in der Nasenhöhle dar (82). Mit ihr ist es möglich, Engstellen der Nase zu lokalisieren und zu quantifizieren, sowie durch aufeinanderfolgende Messungen dynamische Veränderungen darzustellen. Sie ist ein Verfahren zur Messung von Flächen und Volumen der Naseninnenräume, das auf der Aufzeichnung von reflektierten Schallwellen beruht. Diese werden mit einem Mikrophon aufgezeichnet, über ein PC-Programm (Rhinoklack 2.1, Stimotron) analysiert und anschließend als Messkurve dargestellt. Gezeigt wird die Querschnittsfläche in Abhängigkeit ihres Abstandes von der Schallquelle. Auf der y-Achse ist in logarithmischer Darstellung für jeden Punkt der Kurve die Querschnittsfläche in cm^2 aufgetragen. Die x-Achse gibt den Abstand der jeweiligen anatomischen Struktur zur Messeinrichtung in cm wider. Wird die Kurve über einen bestimmten Entfernungsbereich integriert, d. h. die Fläche unter der Kurve bestimmt, erhält man das entsprechende Volumen als Produkt aus Fläche und Entfernung in cm^3 .

Eine Messung am Patienten erfolgte dabei folgendermaßen: Zunächst führte der Patient den Adapter an das Nasenloch. Dieses sollte luftdicht verschlossen sein, dennoch sollte es zu keiner größeren Weitung der Nasenöffnung kommen, um nicht den Naseneingang zu verformen oder die Querschnittsverhältnisse zu verändern. Nun wurde der Patient dazu aufgefordert, den Atem anzuhalten. Nach einem Sendeimpuls (2 ms lang) des Kugelschallgebers erfolgte die Messung der querschnittsabhängigen Impedanzänderungen dieser Nasenseite über die Reflexionen. Anschließend wurde der Nasenadapter zur anderen Seite gewechselt und nach dem gleichen Verfahren auch dort die geometrische Vermessung des Naseninnenraumes vorgenommen. Es wurde auf jeder Nasenseite zunächst eine Einzelmessung, dann eine Fünffachmessung durchgeführt.

3.5.6 Atopie-Screening

3.5.6.1 Gewinnung und Untersuchung des Nasensekrets

Zur Gewinnung und Analyse des Nasensekrets mittels Absorptionsmethode wurden auf beiden Seiten der Nase Watteröllchen (absorbierende Watte, Hartmann GmbH, Heidenheim) mit einer Länge von etwa 4 cm und einem Durchmesser von ca. 0,7 cm in den mittleren Nasengang eingelegt. Die Einbringung erfolgte unter Sicht (anteriore

Rhinoskopie) mit einer Kniepinzette. Nach 10 Minuten wurde die Watte entnommen und anschließend für 10 Minuten zentrifugiert (+8°C, 2000 g). Das Sekret wurde daraufhin mittels ELISA auf das Eosinophilic Cationic Protein (ECP) (UniCAP, Pharmacia Diagnostics, Freiburg, Deutschland), einem Marker der Gewebseosinophilie und Aktivierung analysiert (Nachweisbereich 10-1000 ng/ml). Des Weiteren wurde aus dem Sekret auch die Tryptase als ein Marker der Mastzellaktivität bestimmt (UniCAP, Pharmacia Diagnostics, Freiburg, Deutschland). Bei dieser Analyse lag der Nachweisbereich zwischen 5 und 1000 ng/ml.

3.5.6.2 Untersuchung im Serum

Im Patientenserum wurden das Gesamt-IgE (UniCAP, Pharmacia Diagnostics, Freiburg, Deutschland) und der SX1-Wert (Phadiatop) (UniCAP, Pharmacia Diagnostics, Freiburg, Deutschland) untersucht. Aus Blutbild und Differentialblutbild wurde die absolute Anzahl der eosinophilen Granulozyten errechnet.

Bei einem positiven In-vitro-Inhalationsallergiestest SX1 wurden die Probanden als Atopiker eingestuft. Dieses Atopie-Screening beinhaltete die Bestimmung des allergenspezifischen IgE gegen acht Majorallergene (Lieschgras, Roggen, Birke, Beifuss, Cladosporium herbarum, Hausstaubmilbe, Katze, Hund). Der SX1-Wert wurde als positiv bewertet, sobald er den Wert von 0,35 kU/l übertraf. Lag er unter dieser Grenze, galten diese Probanden nicht als Atopiker. Alle Studienteilnehmer mit einem positiven SX1 bekamen einen Brief mit der Einladung zur Allergiesprechstunde der HNO-Ambulanz Großhadern zur weiteren Allergiediagnostik zugesandt.

3.5.7 Fragebogen

Zur Charakterisierung der Probanden und Patienten wurden auch Fragebogenangaben verwendet. Dafür wurden standardisierte Fragen verwendet (siehe Anhang). Der Fragebogen bestand aus 15 Fragen. Der Großteil der Fragen wurde von bereits bestehenden reliablen und validierten Fragebögen übernommen.

Ein Teil dieses Bogens bestand aus Multiple-Choice-Fragen, der andere aus offenen.

Gegenstand der Fragen waren das Geschlecht, die Art und Ausprägungsstärke der unterschiedlichen Nasenbeschwerden, die Familienanamnese und das Rauchverhalten. Auch wurde danach gefragt, ob sich die Beschwerden am Arbeitsplatz verschlimmerten und ob Begleiterkrankungen vorlägen, v.a. pulmonale Erkrankungen. Wurde die Stärke von Beschwerden erfragt, so war eine Einteilung von 0-3 möglich. Kreuzte der Patient die 0 an, so hat er keine Beschwerden, bei 1 leichte Beschwerden, bei 2 mäßige und bei 3 starke.

Die offenen Fragen bezogen sich auf den Beruf, die Rauchgewohnheiten, Begleiterkrankungen und Medikamente.

3.6 Statistische Analyse

Zunächst wurde die Verteilung aller Variablen geprüft. Im Falle von linksverschobenen Verteilungen wurden diese logarithmisch transformiert, um eine Normalverteilung für die statistischen Berechnungen zu erhalten. Auf Grund der Verteilung und des üblichen Vorgehens wurden die FE_{NO} -Werte logarithmiert. Die Logarithmierung war ebenfalls für ECP, Tryptase, eosinophile Granulozyten und Gesamt-IgE notwendig. nNO musste nicht transformiert werden. Zum Vergleich von Mehrfachmessungen von nNO wurde der Variationskoeffizient angegeben.

Bei nominal skalierten Merkmalen wurden Absolutwerte und Prozente angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichung (SD) bzw. Standard Error of the Mean (SEM) oder Median und Range angegeben.

Für Gruppenvergleiche von nominal skalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Für Vergleiche von kontinuierlichen Variablen zwischen zwei Gruppen wurden je nach Voraussetzungen der t-Test, der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test oder der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet, bei mehr als zwei Gruppen entsprechend die ANOVA, der Kruskal-Wallis- oder Friedman-Test.

Die Beziehung zwischen den Messgrößen wurde mittels linearer Korrelationskoeffizienten (Pearson) quantifiziert. Die einzelnen Diagnosegruppen waren unterschiedlich gut besetzt. Um Korrelationen innerhalb möglichst homogener

Gruppen zu untersuchen, wurden diese teilweise nur für einzelne Diagnosegruppen mit ausreichend hoher Fallzahl, z.B. die Diagnosegruppe 0 oder 1, berechnet.

Die Einflussfaktoren des nNO wurden auch mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) untersucht.

P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Alle Berechnungen wurden mit Hilfe eines Statistikprogramms durchgeführt (SPSS, Version 14.0.1; SPSS, Chicago, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Kollektivs

Eine Beschreibung wichtiger Charakteristika des untersuchten Kollektivs befinden sich in Tabelle 1. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Diagnosegruppen gab es nur hinsichtlich des Alters.

| | Diagnosegruppen 0-4 | | | | |
|------------------------------------|---------------------|------------------|---------------|----------------------|----------------|
| | Kontrolle (n=42) | Atopie (n=46) | CRS (n=20) | CRS+Atopie (n=11) | NARES (n=8) |
| Frauen (%) | 20 (47,6) | 28 (60,9) | 15 (75,0) | 4 (36,4) | 5 (62,5) |
| Raucher (%) | 12 (28,6) | 13 (28,3) | 4 (20) | 1 (9,1) | 2 (25,0) |
| Alter (Jahre) | 38,2±16,0 | 33,3±11,1 | 43,3±16,3 | 43,8±12,9 | 41,9±14,9* |
| Größe (cm) | 172,4±9,0 | 172,5±9,7 | 170,0±8,5 | 176,2±8,9 | 172,6±8,5 |
| Gewicht (kg) | 71,7±13,7 | 70,2±14,4 | 75,0±15,6 | 74,8±10,9 | 73,6±16,0 |
| nNO vorhanden (% von n) | 17 (40,5) | 27 (58,7) | 7 (35,0) | 6 (54,5) | 5 (62,5) |

Tabelle 1: Kollektivbeschreibung, Absolutwerte (%) oder Mittelwerte±SD;

* $p_{ANOVA} < 0,05$ (Unterschied zwischen den Diagnosegruppen)

4.2 Vergleich der beiden Methoden der nNO-Messung

Zunächst wurden die Korrelationen zwischen beiden Nasenseiten bei den Diagnosegruppen 0-4 (n=62) errechnet. Bei Methode 1 korrelierten die Mittelwerte der linken Nasenseite gut mit denen der rechts gemessenen ($r=0,956$; $p < 0,001$). Der Mittelwert über alle Messungen betrug für das rechte Nasenloch 1249 ppb und 1252 ppb für das linke Nasenloch ($p_{t-Test}=0,889$). Daher wurde für alle weiteren Analysen mit Methode 1 der Mittelwert beider Nasenseiten verwendet. Die Werte der mit Methode 2 auf beiden Nasenseiten gemessenen Werte korrelierten schlechter ($r=0,530$; $p < 0,001$).

Die Mittelwerte waren mit 105 ppb rechts und 100 ppb links vergleichbar ($p_{t\text{-Test}}=0,661$).

Bei Methode 1 betrug der mittlere Variationskoeffizient der Dreifachmessungen auf der rechten Seite $10,1 \pm 14,7 \%$, auf der linken $9,4 \pm 12,6 \%$. Im Vergleich dazu lag er bei Methode 2 mit $26,7 \pm 23,2 \%$ auf der rechten und $27,6 \pm 27,3\%$ auf der linken Seite deutlich höher.

Auf Grund der besseren Korrelation der beiden Nasenseiten und des geringeren Variationskoeffizienten wurde für die weiteren Untersuchungen in der vorliegenden Studie Methode 1 als Standardmethode verwendet.

4.3 Untersuchung von Einflussfaktoren und Korrelationen des nNO

4.3.1 Circadianer Rhythmus

| | Proband 1 | | | Proband 2 | | | Proband 3 | | | Proband 4 | | |
|----------------|------------|--------|--------|------------|--------|--------|------------|--------|--------|------------|--------|--------|
| | Mittelwert | | | Mittelwert | | | Mittelwert | | | Mittelwert | | |
| Zeitraum | links | rechts | gesamt | links | rechts | gesamt | links | rechts | gesamt | links | rechts | gesamt |
| 7-9 h | 1073 | 1073 | 1073 | 1068 | 1012 | 1040 | 1440 | 1444 | 1442 | 785 | 749 | 767 |
| 9-11 h | 1411 | 1401 | 1406 | 1150 | 1078 | 1114 | 1774 | 1764 | 1769 | 908 | 850 | 879 |
| 11-13 h | 1364 | 1414 | 1389 | 1145 | 1131 | 1138 | 1828 | 1843 | 1836 | 866 | 1058 | 962 |
| 13-15 h | 1422 | 1423 | 1423 | 1115 | 1173 | 1144 | 1806 | 1777 | 1792 | 1105 | 1148 | 1126 |
| 15-17 h | 1505 | 1520 | 1513 | 1238 | 1196 | 1217 | 1772 | 1808 | 1790 | 1318 | 1401 | 1360 |
| 17-19 h | 1441 | 1458 | 1449 | 1073 | 1070 | 1072 | 1640 | 1621 | 1630 | 1075 | 1091 | 1083 |
| | Proband 5 | | | Proband 6 | | | Proband 7 | | | Proband 8 | | |
| | Mittelwert | | | Mittelwert | | | Mittelwert | | | Mittelwert | | |
| Zeitraum | links | rechts | gesamt | links | rechts | gesamt | links | rechts | gesamt | links | rechts | gesamt |
| 7-9 h | 647 | 651 | 649 | 792 | 808 | 800 | 1592 | 1646 | 1624 | 1182 | 1129 | 1155 |
| 9-11 h | 758 | 754 | 756 | 1060 | 1065 | 1063 | 1422 | 1527 | 1475 | 1389 | 1266 | 1328 |
| 11-13 h | 1154 | 1132 | 1143 | 1077 | 1073 | 1075 | 1704 | 1670 | 1687 | 1322 | 1364 | 1347 |
| 13-15 h | 1135 | 1073 | 1104 | 1071 | 1070 | 1071 | 1729 | 1819 | 1774 | 1431 | 1408 | 1420 |
| 15-17 h | 1366 | 1321 | 1344 | 1071 | 1069 | 1070 | 1642 | 1906 | 1774 | 1494 | 1505 | 1499 |
| 17-19 h | 1105 | 1104 | 1105 | 943 | 863 | 903 | 1646 | 1423 | 1534 | 1571 | 1522 | 1547 |

Tabelle 2: Messung des circadianen nNO (ppb) bei acht Probanden

Mögliche tageszeitliche Schwankungen des nNO wurden an einem Kollektiv von acht Personen untersucht. Unter den acht Probanden befanden sich fünf Nichtraucherinnen und eine Raucherin und zwei männliche Nichtraucher. In einem Zeitraum von jeweils zwei Stunden wurden sechs Messungen in der Zeit von 7 Uhr morgens bis 19 Uhr abends durchgeführt. Das nNO wurde auf jeder Nasenseite dreifach bestimmt und daraus der Mittelwert gebildet.

Die Mittelwerte \pm SEM aller acht Probanden waren 1169 ± 119 , 1124 ± 118 , 1322 ± 108 , 1357 ± 105 , 1446 ± 89 und 1290 ± 98 bei den sechs Messungen ($p_{\text{Friedman}} < 0,001$). Das Muster war bei allen Probanden ähnlich, unbeachtet der Tatsache, ob sie rauchten oder nicht (Tabelle 2, Abbildung 5). Das nNO stieg in der Zeit zwischen morgens und nachmittags an und fiel während der letzten zwei Stunden wieder ab ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,017$, wenn man die letzten zwei Intervalle vergleicht).

Diese Daten zeigen, dass das nNO bei Gesunden während des Tages schwankte. Bei den circadianen Messungen beobachteten wir in der Regel einen Anstieg des nNO bis zum Zeitintervall zwischen und 15 und 17 Uhr und anschließend einen Abfall zwischen 17 und 19 Uhr.

4.3.1.1 Konsequenzen für die weiteren Messungen im Rahmen der Studie

Auf Grund der tageszeitlichen Schwankungen wurden alle nNO-Messungen, die im Rahmen der Studie stattfanden, im Zeitraum zwischen 9 und 15 Uhr durchgeführt. Zwischen den entsprechenden Zeiträumen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Somit konnten die relativ niedrigen Werte des nNO vor 9 Uhr, die relativ hohen Werte zwischen 15 und 17 Uhr und der starke Abfall zwischen 17 und 19 Uhr umgangen werden.

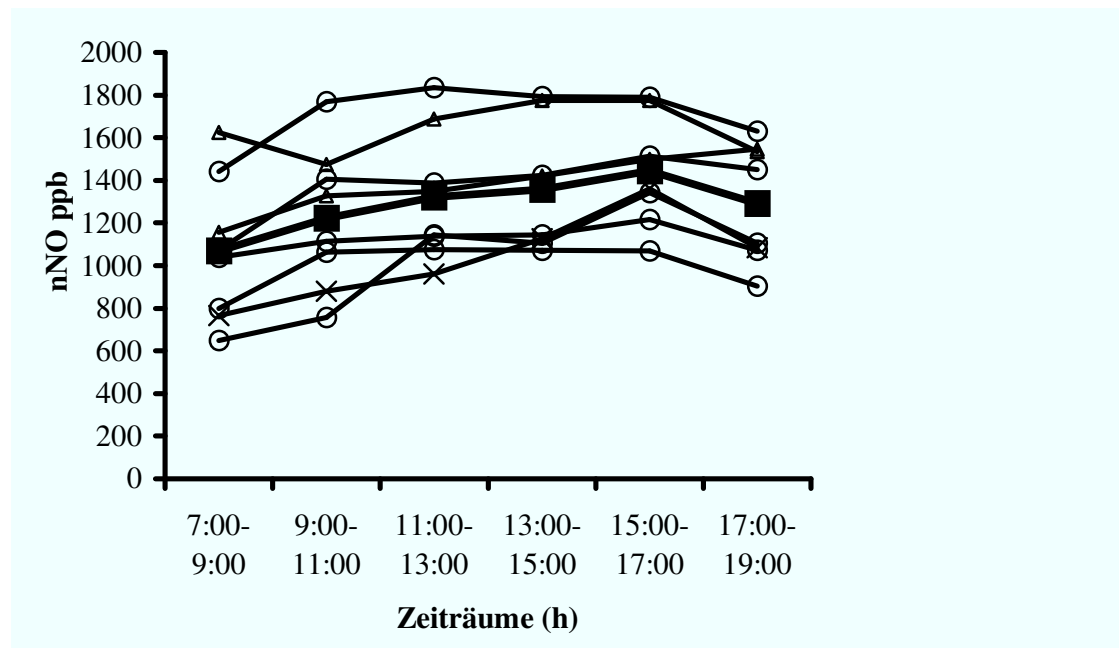


Abbildung 5: Tageszeitliche Schwankung des nNO bei fünf Nichtraucherinnen (offener Kreis) und zwei männlichen Nichtrauchern (offenes Dreieck) und einer Raucherin (Kreuz). Die Mittelwerte des nNO für alle acht Probanden werden mit den ausgefüllten Quadraten dargestellt ($p_{\text{Friedman}} < 0,001$)

4.3.2 Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids

Fasste man die Diagnosegruppe 0 und 1 zusammen, so konnte man eine schwache Korrelation zwischen $\text{Log FE}_{\text{NO}}$ und nNO feststellen ($r=0,458$; $p=0,002$), siehe Abbildung 6.

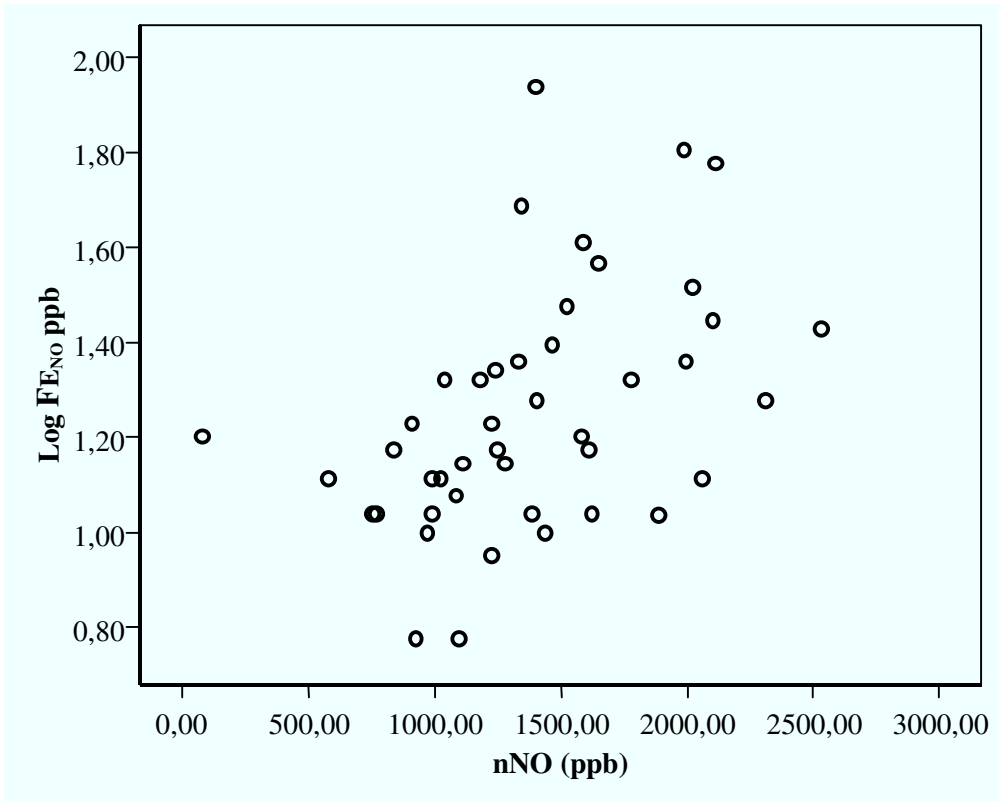


Abbildung 6: Korrelation Log FE_{NO} und nNO bei Kontrollgruppe und Patienten mit Atopie (r=0,458; p=0,002)

4.3.3 Akustische Rhinometrie und Rhinomanometrie

| | Inspiratorischer Fluss (ml) | |
|------------------|-----------------------------|--------------------|
| | Gruppe 0 (n=17) | Gruppe 1 (n=27) |
| nNO links (ppb) | -0,006 p=0,981 | -0,005 p=0,981 |
| nNO rechts (ppb) | 0,008 p=0,976 | -0,004 p=0,985 |

Tabelle 3: Korrelation des nNO einer Seite mit dem inspiratorischen Fluss bei 150 Pa der Rhinomanometrie dieser Seite bei Diagnosegruppe 0 und 1 (0=Kontrollgruppe; 1=Patienten mit Atopie)

Die Befunde der Rhinomanometrie wurden mit den Werten der nNO-Messung korreliert. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, bestand kein Zusammenhang zwischen den bei

150 Pa gemessenen inspiratorischen Flüssen der Rhinomanometrie und den nNO-Werten.

Verglich man die Befunde der Rhinoklack-Messung mit dem nNO, so war auch hier kein Zusammenhang erkennbar. Weder die Fläche im Bereich der Nasenklappe (Fläche 1), noch die unterhalb des unteren Muschelkopfes (Fläche 2) korrelierte mit dem auf dieser Nasenseite gemessenen nNO, siehe Tabelle 4.

| | Diagnosegruppe 0 (n=17) | | Diagnosegruppe 1 (n=27) | |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Fläche 1 (cm ²) | Fläche 2 (cm ²) | Fläche 1 (cm ²) | Fläche 2 (cm ²) |
| nNO links (ppb) | -0,283 p=0,271 | 0,184 p=0,479 | 0,105 p=0,603 | 0,158 p=0,433 |
| nNO rechts (ppb) | -0,17 p=0,515 | -0,431 p=0,084 | -0,027 p=0,892 | 0,157 p=0,435 |

Tabelle 4: Korrelationen zwischen nNO einer Nasenseite und der Querschnittsfläche im Bereich der Nasenklappe (Fläche 1) bzw. des unteren Muschelkopfs (Fläche 2) auf dieser Seite bei den Diagnosegruppen 0 und 1 (0=Kontrollgruppe; 1=Patienten mit Atopie)

4.3.4 In-vitro-Parameter

4.3.4.1 Korrelationen Log ECP und Log FE_{NO} bzw. nNO

Bei 64 Probanden aus den Diagnosegruppen 0-4 war der ECP-Wert im Nasensekret vorhanden und lag weder ober- noch unterhalb der Nachweisgrenzen. Korrelierte man Log ECP mit Log FE_{NO}, so lag der Pearson-Korrelationskoeffizient (r) bei 0,092 (p=0,471). Betrachtete man die Kontrollgruppe (Diagnosegruppe 0) isoliert, so war r=0,141 (p=0,603), in der Gruppe der Atopiker (Diagnosegruppe 1) 0,057 (p=0,791).

Bei 34 Studienteilnehmern waren ECP-Wert und nNO-Wert vorhanden. Setzte man den logarithmierten ECP-Wert mit den nNO-Werten der Probanden aller fünf Diagnosegruppen in Beziehung, so betrug der Korrelationskoeffizient -0,236 (p=0,178). Für die alleinige Betrachtung der Diagnosegruppe 0 reichte die Anzahl der Werte (n=7)

für die statistische Berechnung nicht aus. In Diagnosegruppe 1 korrelierte Log ECP und nNO mit $r=0,130$ ($p=0,632$).

4.3.4.2 Korrelationen Log Tryptase und Log FE_{NO} bzw. nNO

Bei 36 Probanden lag der Wert der Tryptase aus dem Nasensekret vor und befand sich im Nachweisbereich (5-1000 ng/ml).

Verglich man Log Tryptase und Log FE_{NO} in den Diagnosegruppen 0-4, so zeigte sich ein schwacher Zusammenhang ($r=0,405$; $p=0,014$). In der Kontrollgruppe (Diagnosegruppe 0) lagen die Werte von FE_{NO} und Tryptase nur bei 5 Probanden vor, deshalb waren diese Werte nicht auswertbar. In Diagnosegruppe 1 korrelierten Log Tryptase und Log FE_{NO} mit $r=0,612$ ($p=0,007$).

Bei 23 Probanden lagen die Tryptase-Werte und das nNO vor. Log Tryptase und nNO korrelierten beim Vergleich aller Diagnosegruppen schlecht ($r=0,010$; $p=0,964$). In der Kontrollgruppe waren zu wenig Werte zur Auswertung vorhanden ($n=1$). In Diagnosegruppe 1 betrug der Korrelationskoeffizient $0,310$ ($p=0,261$).

4.3.4.3 Korrelationen Log Eos und Log FE_{NO} bzw. nNO

Bei 117 Probanden lagen die Werte der Absolutzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut vor.

Im Vergleich über alle fünf Diagnosegruppen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Log Eos und Log FE_{NO} ($r=0,023$; $p=0,803$). In der Kontrollgruppe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit $p=0,023$ und dem Pearson-Korrelationskoeffizienten von $-0,369$. Bei Diagnosegruppe 1 war $r=0,248$ ($p=0,100$).

Neben der Anzahl der Eosinophilen lag bei 56 Probanden zusätzlich der nNO-Wert vor. In den Diagnosegruppen 0-4 betrug der Korrelationskoeffizient zwischen Log Eos und nNO $-0,212$ ($p=0,177$), in Diagnosegruppe 0 $-0,206$ ($p=0,461$) und in der Gruppe der Atopiker $-0,031$ ($p=0,879$).

4.3.4.4 Korrelationen Log IgE und Log F_{E_{NO}} bzw. nNO

Das Gesamt-IgE lag bei 125 Studienteilnehmern vor.

In den Diagnosegruppen 0-4 korrelierten Log F_{E_{NO}} und Log IgE signifikant ($r=0,187$; $p=0,037$). Der Korrelationskoeffizient betrug in der Kontrollgruppe $-0,061$ ($p=0,700$) und in der Gruppe der Atopiker $0,351$ ($p=0,017$).

Bei 61 Probanden lagen der Log IgE-Wert und das nNO vor. Korrelierte man diese miteinander, so hatte der Korrelationskoeffizient beim Vergleich aller fünf Diagnosegruppen einen Wert von $0,215$ ($p=0,097$). In Diagnosegruppe 0 war er $-0,095$ ($p=0,637$) und in Diagnosegruppe 1 $-0,062$ ($p=0,813$).

4.3.5 nNO bei Erkältung

Der Einfluss der Erkältung wurde in den Diagnosegruppen 0 und 1 zusammen untersucht. Sechs Personen hatten eine Erkältung und 38 gaben keine Erkältung an. Hinsichtlich des nNO war der Unterschied im Wilcoxon-Test zwischen den Werten erkälteter und gesunder Probanden signifikant ($p=0,011$). Der Median der Studienteilnehmer, die keine Erkältung hatten, betrug $1260,4$ ppb ($78,8-2305,5$). Der Median der Erkälteten war $2002,7$ ppb ($1236,9-2526,4$).

4.3.6 nNO bei Rauchen

Der Einfluss des Rauchens wurde in den Diagnosegruppen 0 und 1 gemeinsam untersucht. Auch hier zeigte sich im Wilcoxon-Test ein signifikanter Unterschied von $p=0,011$. Die Gruppe der Nichtraucher ($n=36$) hatte einen nNO-Median von $1398,5$ ppb ($578,5-2526,4$). Bei den acht Rauchern betrug der Median $928,7$ ppb ($78,8-1776,4$).

4.3.7 Geschlecht

Der Unterschied des Geschlechts (Diagnosegruppen 0 und 1) war im Wilcoxon-Test nicht signifikant ($p=0,283$). In der Gruppe der Männer ($n=16$) war der Median des nNO 1370,0 ppb (745,4-2526,4), bei den Frauen ($n=28$) betrug er 1257,3 ppb (78,8-2305,5).

4.3.8 nNO in Korrelation zu Körpergröße und Alter

Mögliche Einflussfaktoren des nNO sind des Weiteren Größe und Alter. Um eine möglichst homogene Gruppe zu haben, wurde Diagnosegruppe 0 untersucht. Die Korrelation zwischen nNO und Größe ergab ein $r=0,546$ ($p=0,024$), zwischen nNO und Alter betrug der Korrelationskoeffizient 0,199 ($p=0,444$) in Diagnosegruppe 0.

In Diagnosegruppe 1 ließ sich der Einfluss der Größe und des Alters nicht zeigen, es ergab sich keine signifikante Korrelation.

4.3.9 Multivariate Berechnungen bei nNO

Um das Zusammenwirken von Einflussfaktoren zu berücksichtigen, wurden zudem multivariate Berechnungen bei den Diagnosegruppen 0 und 1 durchgeführt.

Folgende feste Faktoren wurden in das Modell aufgenommen: Rauchen, Atopie, Geschlecht und das Vorliegen einer Erkältung. Als Kovariaten wurden Größe und Alter untersucht. Mit einer Backward-Prozedur wurden so lange Faktoren aus dem Modell ausgeschlossen, bis nur noch Faktoren mit $p<0,05$ enthalten waren. Interaktionen aller Ordnungen wurden geprüft. Das endgültige Modell enthielt nur die Faktoren Rauchen und Erkältung ohne weitere Interaktionen.

Es konnte eine Gleichung für die Berechnung des nNO unter Berücksichtigung der Faktoren Rauchen und Erkältung erstellt werden:

$$\text{nNO} = 1476,2 - 424,4 \times \text{Rauchen (0/1)} + 518,1 \times \text{Erkältung (0/1)} \quad (0=\text{nein}; 1=\text{ja})$$

4.4 Vergleich der Diagnosegruppen hinsichtlich $F_{E_{NO}}$ und nNO

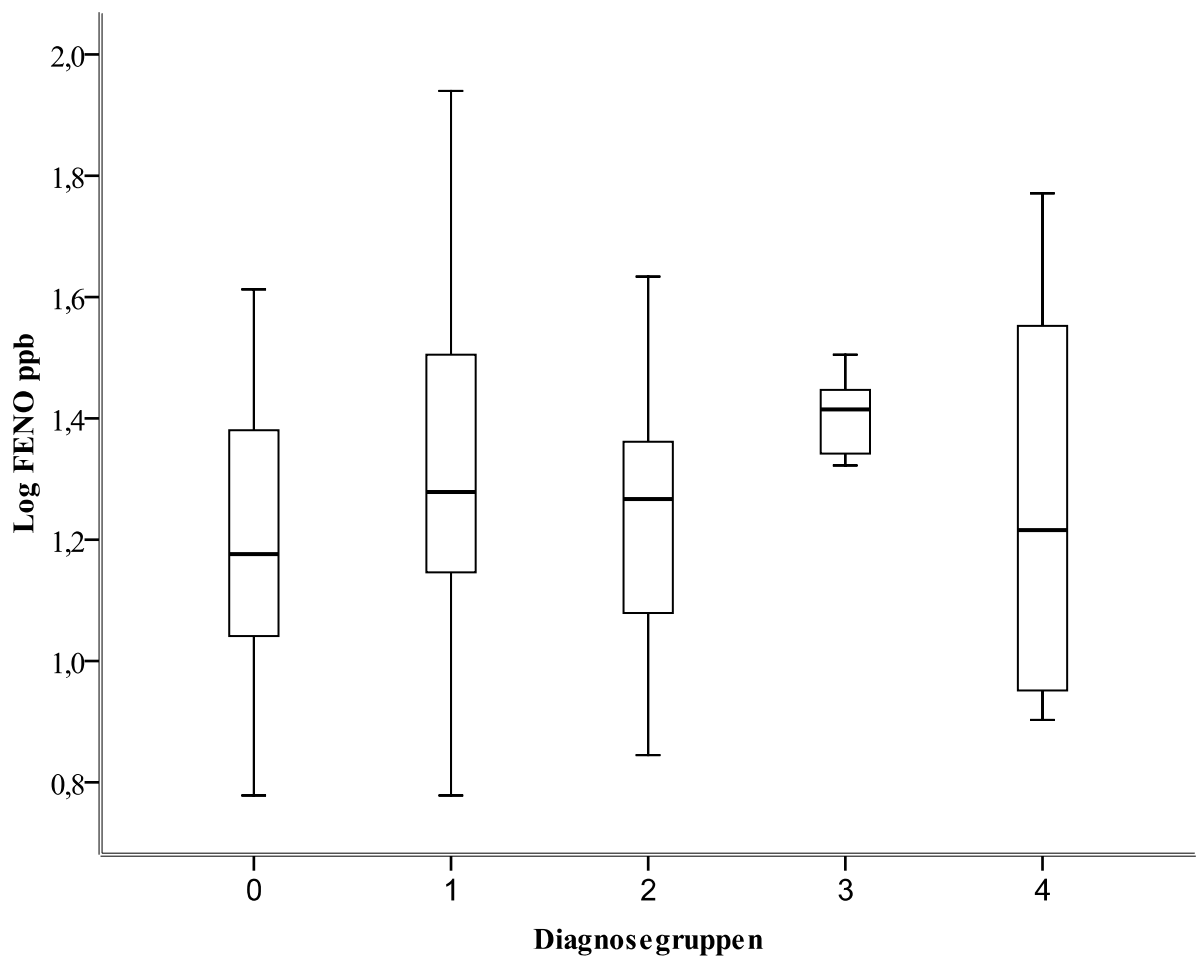


Abbildung 7: Vergleich von Log $F_{E_{NO}}$ in den verschiedenen Diagnosegruppen (0=Kontrollgruppe; 1=Patienten mit Atopie; 2=Chronische Rhinosinusitis ohne Atopie; 3=Chronische Rhinosinusitis mit Atopie; 4=Patienten mit NARES)

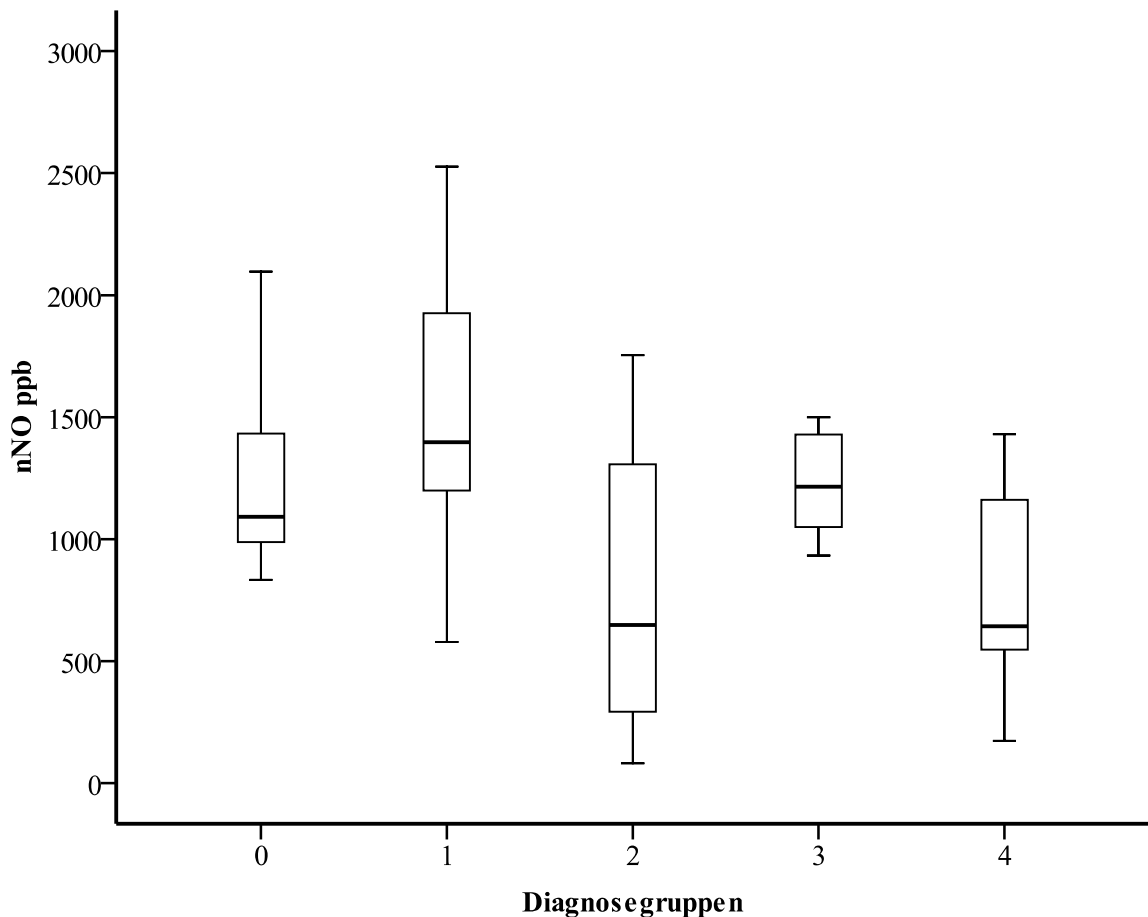


Abbildung 8: Vergleich von nNO in den verschiedenen Diagnosegruppen

(0=Kontrollgruppe; 1=Patienten mit Atopie; 2=Chronische Rhinosinusitis ohne Atopie; 3=Chronische Rhinosinusitis mit Atopie; 4=Patienten mit NARES)

Die fünf Diagnosegruppen unterschieden sich nur tendenziell hinsichtlich der FE_{NO} - Werte (Abbildung 7, Kruskal-Wallis-Test $p=0,05$). In den Gruppen mit Atopie waren die Werte jeweils höher als in den Gruppen ohne Atopie.

Bezüglich nNO zeigte sich zwischen den 5 Diagnosegruppen ein signifikanter Unterschied (Abbildung 8, Kruskal-Wallis-Test $p=0,035$). Testet man die 5 Diagnosegruppen paarweise, ergeben sich im Wilcoxon-Test signifikante Unterschiede zwischen Diagnosegruppe 1 und 2 ($p=0,024$) sowie zwischen 1 und 4 ($p=0,013$).

4.5 F_{ENO} und nNO bei Patienten mit Zustand nach Laryngektomie

| | Z.n. Laryngektomie (n=5) | Kontrollgruppe (n=13) |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Geschlecht (m/w) | 3/2 | 6/7 |
| Alter (Jahre) | 56 (46-64) | 27 (21-50)* |
| Größe (cm) | 176 (168-183) | 173 (162-189) |
| Gewicht (kg) | 73 (44-110) | 72 (53-100) |
| FVC (% Soll) | 110 (97-126) | 104 (71-121) |
| FEV₁ (% Soll) | 98 (75-112) | 105 (78-128) |
| FEV₁/VC (% Soll) | 88 (63-106) | 103 (85-116) |

Tabelle 5: Vergleich der Kollektive (Median und Range); *p<0,05 zwischen den Gruppen

Tabelle 5 vergleicht Patienten mit Z.n. Laryngektomie (n=5) mit gesunden Nichtrauchern, bei denen sowohl F_{ENO} als auch nNO-Werte vorlagen (n=13). Die Lungenfunktionsparameter unterschieden sich nicht signifikant. Die Patienten mit Z.n. Laryngektomie zeigten tendenziell mehr Obstruktion.

Die Werte für F_{ENO} betragen bei diesen Patienten 1; 2; 5; 7; 9 ppb und unterschieden sich signifikant von den Werten des gesunden Kontrollkollektivs (Median: 13 (Range: 10-41) ppb p_{Wilcoxon}<0,001 (Abbildung 9). Die nNO-Werte waren bei den Patienten mit Z.n. Laryngektomie tendenziell höher (1749 (1104-2028) ppb) als bei den gesunden Probanden (1380 (968-2097) ppb); p_{Wilcoxon}=0,173 (Abbildung 10).

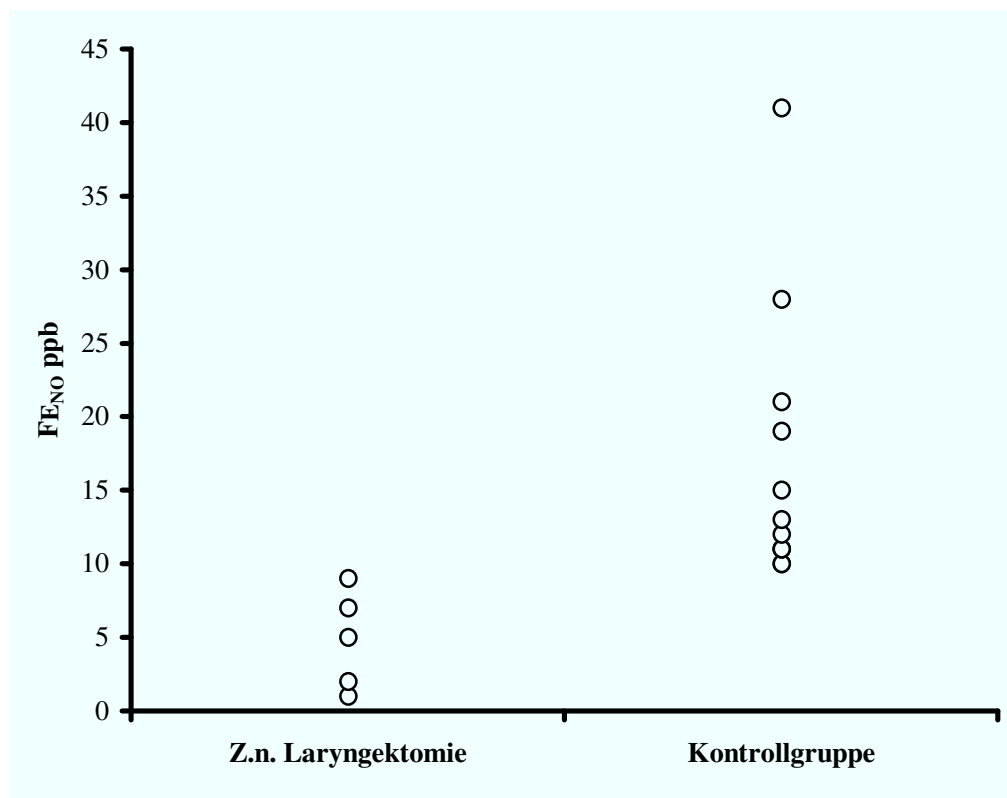


Abbildung 9: FE_{NO} (ppb) bei Patienten mit Z.n. Laryngektomie und Gesunden

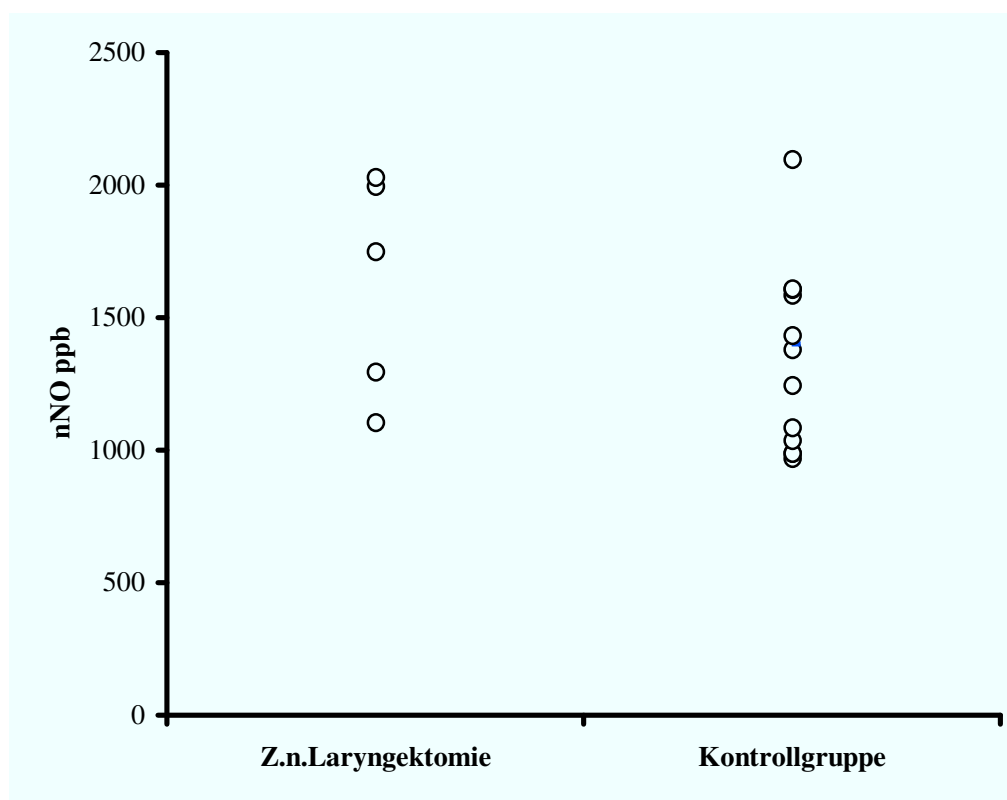


Abbildung 10: nNO (ppb) Patienten mit Z.n. Laryngektomie und Gesunden

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Zusammenfassend erschien die nNO-Messung mit Methode 1 (Absaugen aus einem Nasenloch) für den klinischen Alltag besser geeignet als Methode 2 (Durchspülen der Nase mit synthetischer Luft). Zum einen waren die gemessenen Werte besser reproduzierbar, zum anderen überwogen die Vorteile hinsichtlich der Praktikabilität deutlich gegenüber Methode 2.

Es zeigte sich ein circadianer Rhythmus bezüglich des nNO. Die gemessenen Werte stiegen in der Zeit von 7.00 h bis 17.00 h tendenziell an, erreichten am Spätnachmittag ein Maximum und fielen dann wieder signifikant ab.

FE_{NO} korrelierte schwach mit nNO. Von den weiteren untersuchten möglichen Einflussfaktoren beeinflussten das Rauchen und das Vorliegen einer Erkältung das nNO am deutlichsten.

In der Studie wurden die Zusammenhänge des bronchialen und nasalen Stickstoffmonoxids und den verschiedenen Diagnosegruppen ausgearbeitet. Insbesondere die nNO-Werte waren bei einzelnen Erkrankungen unterschiedlich hoch, besonders hohe Werte wurden jeweils von Patienten mit Atopie erreicht.

Auch bei Patienten mit Z.n. Laryngektomie wurde bronchiales und nasales Stickstoffmonoxid gemessen. Das FE_{NO} war bei diesen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant erniedrigt. Das nNO im Gegensatz dazu tendenziell erhöht.

5.2 Vergleich der Methode 1 und 2 zur Messung des nNO

5.2.1 Literaturvergleich von verschiedenen Messmethoden

Verglich man die Literatur hinsichtlich der unterschiedlichen Messmethoden zur Bestimmung des nNO, so ergab sich ein sehr uneinheitliches Bild. Zum einen wurden

unterschiedliche Methoden zur Gewinnung der nasalen Luft beschrieben, zum anderen änderten sich auch die verwendeten Fluss- und Absauggeschwindigkeiten von Studie zu Studie. Weiterhin wurde zwischen „online“ und „offline“-Messungen (32;69) unterschieden. Bei der online-Messung gelang die Luft direkt und sofort über eine Verbindung zum Analysator. Das offline-Messverfahren bedeutete, dass die gewonnene Luft zunächst gesammelt und erst zu einem späteren Zeitpunkt analysiert wurde. Bei den im Folgenden aufgeführten Arbeiten handelte es sich, wie auch in unserer Studie, ausschließlich um „online“-Messungen, die aktuell bevorzugt verwendet werden. So konnten Störfaktoren durch das Sammeln und Aufbewahren der nasalen Luft ausgeschlossen werden.

In der Literatur wurden zwei Hauptmessmethoden für das nNO beschrieben. Die erste war das Ansaugen von nasaler Luft durch ein Nasenloch, wobei die andere Seite offen blieb (8;46;47). Bei der zweiten wurde die Nase mit synthetischer Luft durchströmt (88). Zum Verschluss der Nasenlöcher wurden in den meisten Arbeiten Nasenstöpsel oder Nasenoliven verwendet (21;47).

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung des nNO stellte die Anwendung einer Nasenmaske dar (72;76). Im Gegensatz zu den eben beschriebenen Messungen, in denen die Luft in Serie durch beide Nasenhöhlen gelangte, aber nur auf einer Seite analysiert wurde, wurde bei den Maskenmethoden gleichzeitig durch das rechte und linke Nasenloch expiriert und somit die Luft aus beiden Seiten parallel analysiert.

In vielen Arbeiten wurde die Messung bei geschlossenem Gaumensegels vollzogen. Dies wurde meist durch Ausatmen gegen einen Widerstand am Mundstück (8) oder Atemanhalten (92) gewährleistet. Somit konnte eine Durchmischung der nasalen mit der bronchialen Ausatemluft verhindert werden (8). Andererseits konnten auch Studien gefunden werden, die das nNO bestimmten, während die Probanden normal weiteratmeten (5;59). Dies erscheint nur sinnvoll, wenn die Probanden nicht kooperieren können oder wollen, da bei oben genannten Manövern die Mitarbeit erforderlich ist. Bei Kindern ist eine solche Kooperation oft schwierig. Daya et al. lösten dieses Problem spielerisch und ließen die jungen Probanden gegen ein Spielzeug ausatmen, das die Funktion eines Widerstands besaß (17).

Bei Durchsicht der Literatur zu den Messmethoden fielen vor allem Unterschiede in der Geschwindigkeit der Absaugrate auf. Es ist bekannt, dass die Höhe des nNO flussabhängig ist (88). Der Absaugfluss ist bislang nicht international standardisiert.

Nach einem Vorschlag von ATS und ERS sind Absaug-Flüsse zwischen 250 ml/min und 3000 ml/min zu bevorzugen, da dann bei den meisten Probanden innerhalb von 20 bis 30 Sekunden ein stabiles Plateau der nNO-Konzentration erreicht werden kann (1). Insgesamt war die einfachste und gebräuchlichste Variante zur nNO-Messung die Absaugung aus einem Nasenloch mit dem Eigensog des jeweiligen NO-Analysators (76;80;92). Dabei wurde diese Nasenseite mit einem Stöpsel abgedichtet und über einen Schlauch unter Schluss des Gaumensegels gemessen. Die meisten Studien verwendeten eine Absaugrate von ca. 300 ml/min (8;98). In der vorliegenden Arbeit wurde bei Methode 1 mit einer Abflussrate von 200 ml/min gearbeitet, was die Ergebnisse mit denen der anderen Arbeiten ausreichend vergleichbar machte. In anderen Studien wurde auch mit Flüssen von 660 ml/min (11), 700 ml/min (4), 3000 ml/min (17;40), und zwischen 5000 und 8000 ml/min (21) gemessen. In der Arbeit von Djupesland et al. wurde das nNO bei verschiedenen Flüssen zwischen 200 und 5700 ml/min gemessen (20). Es ist bekannt, dass mit zunehmender Absauggeschwindigkeit die gemessenen nNO-Werte abnehmen (23;88). Zudem könnten unterschiedliche Flüsse Einfluss auf die komplexe Aerodynamik der Nasenräume haben (12). Diese Veränderungen könnten sich wiederum auf das nNO auswirken, was die nNO Werte verschiedener Studien, die mit unterschiedlichen Flüssen arbeiteten, schwer vergleichbar erscheinen lässt.

Des Weiteren wurden in der Literatur auch Methoden beschrieben, bei denen die Nase mit Luft durchströmt wurde (1). In der vorliegenden Studie wurde bei Methode 2 synthetische Luft mit einer Geschwindigkeit von 3000 ml/min in ein Nasenloch insuffliert, trat aus dem anderen Nasenloch wieder aus und wurde dort analysiert. Diese Methode hätte gegenüber Methode 1 einen potentiellen Vorteil, wenn die nasale Obstruktion so stark wäre, dass durch die Aspiration der Luft auf nur einer Seite ein Kollaps ausgelöst worden wäre. Zudem war es bei dieser Methode möglich, NO-freie Luft zu insufflieren. Bei Methode 1 wurde Raumluft durch das offene Nasenloch aspiriert. Somit könnte das Umgebungs-NO theoretisch das nNO beeinflusst haben. Allerdings geht man davon aus, dass der NO-Gehalt der Raumluft für die nNO-Messungen vernachlässigt werden kann (1). Problematisch war, dass das Insufflieren der Luft für die Probanden weitaus unangenehmer war und dass auch eine Veränderung der gemessenen Werte durch die kühle, trockene, insufflierte Luft denkbar ist.

Zusammenfassend variierten die Absauggeschwindigkeiten und Methoden in den unterschiedlichen Arbeiten stark. Dies wirkte sich negativ auf die Vergleichbarkeit der

gemessenen Werte aus. Darum wäre es wünschenswert, dass man sich, ähnlich der FE_{NO} -Messung, auch für die nNO-Messung auf eine exaktere Standardisierung einigt.

5.2.2 Vergleich der verwendeten Methoden

In der vorliegenden Arbeit konnte bei Methode 1 im Vergleich zu Methode 2 eine stärkere Korrelation der gemessenen Werte beider Nasenseiten beobachtet werden ($r=0,956$ vs. $r=0,530$).

Andere Autoren fanden bei Verwendung einer Absaugmethode ebenfalls eine starke Korrelation zwischen den nNO-Werten, die aus der rechten und linken Nasenseite stammten (76). In einer anderen Arbeit konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Nasenlöchern festgestellt werden (79).

Die bessere Korrelation bei Methode 1 könnte damit erklärt werden, dass diese eine Serienmessung darstellte, die auf das Insufflieren von Luft verzichtete. Durch den Nasenstöpsel wurde lediglich Luft aus einer Seite abgesaugt. Auf Grund der anatomischen und physiologischen intranasalen Gegebenheiten wurde, bei gleichzeitigem Schluss des Gaumensegels, auf der anderen Seite automatisch Luft in die Nase eingesaugt. Somit hatte ein Großteil der hinsichtlich nNO analysierten Luft beide Nasenseiten durchströmt.

Methode 2 stellte ebenfalls eine Serienmessung dar. Der Unterschied bestand jedoch darin, dass bei Methode 2 in ein Nasenloch synthetische Luft insuffliert wurde. Dieses Insufflieren hätte die Nasenschleimhaut reizen und somit zu intranasalen Veränderungen führen können. Es ist vorstellbar, dass durch den Reiz der synthetischen Luft die beiden Nasenseiten bei den Einzelmessungen in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigt wurden. Dadurch ließen sich die größere Variabilität der Einzelmessungen und die schlechtere Korrelation zwischen den Nasenlöchern erklären.

Verglich man die beiden Methoden hinsichtlich der Praktikabilität im klinischen Alltag, so wies Methode 1 einige Vorteile auf: Der Messaufbau war wesentlich einfacher. Neben einem Standard-NO-Messgerät benötigte man lediglich Nasenstöpsel. Es wurden hier keine zusätzliche Gasflasche mit synthetischer Luft und das zugehörige Flow-Meter zur Messung der Geschwindigkeit der insufflierten Luft gebraucht. Zum anderen waren die Messungen mit Methode 1 für den Probanden angenehmer, da er nur einen Nasenstöpsel und nicht zwei in die Nase einführen musste und da seine Nase nicht mit

kühler, trockener Luft gereizt wurde. Des Weiteren war die Gefahr, dass bei Methode 2 ein Nasenstöpsel nicht optimal schloss und Luft ein- oder austreten konnte, höher, da die Luft mit positivem Druck insuffliert wurde.

Andererseits hat es sich gezeigt, dass stabile Plateaus bei Methode 2 auf Grund des höhere Flows schneller als bei Methode 1 erreicht wurden. Ein weiterer theoretischer Vorteil von Methode 2 war das Insufflieren von synthetischer Luft, da hierdurch ein Einfluss durch den NO-Gehalt der Raumluft ausgeschlossen werden konnte. Dies war jedoch in der Praxis in Übereinstimmung mit den Leitlinien zu vernachlässigen (1).

Betrachtete man den Variationskoeffizient beider Methoden, so fiel auf, dass die nNO-Werte, die durch Methode 1 erhoben worden waren, deutlich weniger variierten und dass die Variationsbreite der Werte von Methode 2 hoch war. Es wäre denkbar, dass die durch die synthetische Luft hervorgerufenen Veränderungen Grund für den höheren VK bei Methode 2 waren. Vermutlich griff diese Methode stärker in die Physiologie der Nase ein und führte somit zu stärkeren Schwankungen der nNO-Werte.

Zusammenfassend sprach eine Vielzahl von Gründen für die Bevorzugung von Methode 1 gegenüber Methode 2: die deutlich niedrigere Variabilität, die deutlich bessere Korrelation der beiden Nasenlöcher, sowie die wesentlich bessere Praktikabilität der Methode. Aus diesen genannten Gründen wurde Methode 1 für alle weiteren Messungen als Standardmethode gewählt. Da diese Methode außerdem die am Häufigsten in der Literatur beschriebene war, auch wenn die Bandbreite der Absaugraten dort groß war, stellte sie deshalb doch die am Besten mit anderen Arbeiten vergleichbare Methode dar.

5.3 Untersuchung der Einflussfaktoren und Korrelationen des nNO

5.3.1 Circadianer Rhythmus

Bei den Messungen zum circadianen Rhythmus des nNO konnte folgender Verlauf festgestellt werden: Das nNO stieg in der Zeit von morgens bis spät nachmittags an und fiel anschließend wieder ab.

Die bereits existierenden Daten der Literatur gaben hinsichtlich der tageszeitlichen Schwankungen des nNO kein einheitliches Bild ab (6;76;89). Bartley et al. konnten keine Unterschiede des nNO im Tagesverlauf feststellen (6). Auf der anderen Seite wurde ein stetiges Ansteigen beschrieben, wenn man die Messungen, die zwischen 8 und 10 Uhr, zwischen 11.30 und 13.30 und zwischen 15 und 17 Uhr stattfanden, verglich (76). Auch fand eine weitere Studie zwischen 13 und 15 Uhr höhere nNO-Werte als zwischen 7 und 9 Uhr vor (89). Letztere Ergebnisse waren mit denen unserer Studie sehr gut in Einklang zu bringen.

Im Gegensatz zu den anderen Arbeiten wurde in der hier vorliegenden Studie das nNO häufiger, an sechs Zeitpunkten binnen 12 Stunden, gemessen. Eine solch engmaschige Bestimmung bildete den realen tageszeitlichen Rhythmus präziser ab. Auch bezogen sich die bereits verfügbaren Studien nur auf gesunde Probanden ohne weitere mögliche Einflussfaktoren. Wir schlossen ebenfalls eine Raucherin mit ein, da dieser Faktor das nNO beeinflussen könnte, was schließlich zu einem unterschiedlichen tageszeitlichen Muster führen könnte. Das Rauchen beeinflusst zumindest bekanntermaßen FE_{NO} (1). Bei der Raucherin in unserer Studie gab es allerdings keinen offensichtlichen Unterschied im Muster des nNO verglichen mit dem anderer Probanden. Allerdings sind weitere Untersuchungen mit einer größeren Anzahl von Rauchern nötig, um Aussagen bezüglich des circadianen Rhythmus bei diesem Kollektiv treffen zu können.

Es wurde ein erniedrigtes nNO während der Nacht beschrieben (68). Als mögliche Erklärung wurde die während des Schlafes physiologisch erniedrigte Atemfrequenz angeführt.

Kombinierte man diese Erkenntnis mit unseren Daten, so kann eine tageszeitliche Schwankung des nNO mit einem Minimum in den Nachtstunden und einem Maximum nachmittags postuliert werden. Dieser circadiane Rhythmus könnte von der Ernährungsweise (z.B. durch nitratreiche Kost) und metabolischen Faktoren beeinflusst worden sein (76;99). All diese Tatsachen unterstreichen die Notwendigkeit einer standardisierten Messzeit bei klinischen Studien. Für die klinische Anwendung schien eine Messzeit zwischen 11.00 Uhr und 17.00 Uhr am besten geeignet. Verglich man die in diesem Zeitraum gemessenen Werte, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p_{\text{Friedman}}=0,197$). In dieser Zeit waren keine Extremwerte (Maximum abends, Minimum nachts) zu erwarten. Das Missachten der tageszeitlichen Schwankung könnte ein Grund dafür gewesen sein, dass z.B. die Ergebnisse bei Studien zur

Allergischen Rhinitis uneinheitlich waren. Manche Studien zeigten hier erhöhte nNO-Werte bei der Allergischen Rhinitis im Vergleich zu Kontrollpersonen, andere gleiche (91).

In den bisherigen Studien wurden die tageszeitlichen Schwankungen nur bei Gesunden bestimmt. Weitere Studien sollten diese auch bei Kranken, wie z.B. Allergikern, oder bei Probanden mit weiteren möglichen Einflussfaktoren bestätigen. Ob diese Probanden nun einen circadianen Rhythmus aufzeigen werden oder auch nicht, das Vorhandensein dieser Schwankungen bei Gesunden macht es notwendig, die Messzeit zu standardisieren.

5.3.2 Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids

Während in vielen Studien nur entweder bronchiales oder nasales NO bestimmt wurde, wurden in der vorliegenden Arbeit beide Messgrößen bestimmt und konnten zueinander in Beziehung gesetzt werden. Dabei wurde eine schwache Korrelation zwischen FE_{NO} und nNO bei den Kontrollpersonen und den Atopikern aufgedeckt ($r=0,458$; $p=0,002$). In einer anderen Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen FE_{NO} und nNO gefunden werden (76). Stark et al. verglichen ebenfalls FE_{NO} und nNO und konnten eine schwache Korrelation ($r=0,191$) erkennen (89).

Die Korrelation der beiden Stickstoffmonoxidwerte könnte sich durch das Konzept der „united airways“ erklären lassen. Es ist denkbar, dass die NO-Produktion der Schleimhäute der Bronchien sowie der Nasenhaut und -nebenhöhlen in einem Zusammenhang stehen. Weiterhin könnte ein pathologisch erhöhter nNO-Wert zu einem korrespondierend erhöhten FE_{NO} -Wert geführt haben und umgekehrt. Beispielsweise wurden teilweise erhöhte nNO-Werte bei Allergischer Rhinitis beschrieben (91). Patienten mit Allergischer Rhinitis hatten ebenfalls häufig erhöhte FE_{NO} -Werte (22). Dieser mögliche Zusammenhang wurde durch unsere Daten gestützt. Andererseits bleibt es zu überprüfen, ob sich jede Pathologie in gleicher Weise auf Nase und Lunge auswirkt und somit an beiden Orten zu erhöhten oder erniedrigten Werten führt. Dass sich respiratorische Allergien häufig sowohl auf die unteren als auch die oberen Atemwege auswirken, wird allgemein angenommen.

5.3.3 Akustische Rhinometrie und Rhinomanometrie

Beim Vergleich der nNO-Werte mit den Befunden der akustischen Rhinometrie und der Rhinomanometrie konnten keine Zusammenhänge aufgezeigt werden.

An sich wäre es denkbar gewesen, dass das nNO mit der Geometrie der Nasenräume zusammenhinge. Da es aus Strahlenschutzgründen nicht vertretbar war, bei jedem Studienteilnehmer eine CT-Untersuchung zur exakten morphologischen Beurteilung durchzuführen, verwendeten wir diese zwei Methoden, um zumindest eine Annäherung an die Morphologie der Nase zu erhalten. Sie schienen prinzipiell dafür geeignet, die daraus gewonnenen Ergebnisse mit den nNO-Werten zu korrelieren.

Bei der akustischen Rhinometrie wurde die Fläche im Bereich der Nasenklappe bzw. des unteren Muschelkopfes erhoben. Hierbei handelte es sich um ein Maß, das durch Operationen, wie z.B. eine Muschelplastik, verändert sein könnte und dann nur eingeschränkt beurteilbar wäre. Andererseits war die akustische Rhinometrie nicht invasiv und vom Untersucher leicht durchführbar (36). In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass sie eine sensitive und reproduzierbare Methode zur Erfassung von Dimensionsänderungen in der Nasenhaupthöhle war (37). Auch konnte sie unbeschränkt oft wiederholt werden (36). Ein weiterer Vorteil dieser Untersuchungstechnik war die Unabhängigkeit von der Kooperation des Probanden (42;82).

Bei der Rhinomanometrie wurden die inspiratorischen und expiratorischen Flüsse bei einem Druck von 150 Pa seitengetreunt erhoben. Sie stellt die heute am häufigsten benutzte Methode zur nasalen Atemwegswiderstandsmessung dar (82). Die Methode war ebenfalls einfach durchführbar und gut etabliert. Es ist zu beachten, dass sich diese Flüsse durch den Nasenzyklus ändern können. Andererseits stellte sie eine sehr gute Methode dar, um die Ausprägung der nasalen Obstruktion zu erfassen, die mit Veränderungen des nNO in Zusammenhang stehen könnte.

Bei der Korrelation der Befunde dieser beiden Methoden mit dem nNO konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Dies könnte daran liegen, dass die Messungen nur Informationen über die Nasenhaupthöhle lieferten. Als Hauptbildungsort des nNO mit den höchsten Konzentrationen gelten die Nasennebenhöhlen (1). Insofern ist fraglich inwieweit das nNO geeignet ist, Aussagen über den Zustand der Nasenhaupthöhle zu treffen. Allgemein liegt der Anwendungsbereich der akustischen Rhinometrie eher in

der Messung der Dimensionsänderung der Nasenhöhle im Verlauf als in der Bestimmung geometrischer Gegebenheiten. Durch die Rhinomanometrie wurde v.a. die nasale Obstruktion erfasst, über die Größe und Beschaffenheit des intranasalen Raumes konnte sie sonst keine weitere Aussage treffen.

5.3.4 In-vitro-Parameter

Unter allen untersuchten In-vitro-Parametern ergab sich die beste Korrelation zwischen Log Tryptase im Nasensekret und Log FE_{NO} in der Gruppe der Atopiker ($r=0,612$; $p=0,007$).

In der Literatur konnte zu diesem Zusammenhang keine weitere Arbeit gefunden werden. Bekannt ist, dass die Tryptase im Nasensekret einen Parameter der Mastzelldegranulation darstellt. Mastzellen sind an der Entzündungsreaktion bei der allergischen Rhinitis beteiligt (9;97). Eine Erhöhung der Tryptase im Nasensekret bei allergischer Rhinitis wurde nachgewiesen (52). Auf der anderen Seite war eine allergische Rhinitis auch mit einer Erhöhung des FE_{NO} vergesellschaftet (1). Dies könnte den Befund erklären, dass sowohl Tryptase als auch FE_{NO} bei Diagnosegruppe 1 erhöht waren und gut korrelierten. Die Erhöhung des FE_{NO} bei der allergischen Rhinitis war in der Literatur konsistenter beschrieben als die Erhöhung des nNO , bei dem sich in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang mit der Tryptase ergab.

Eosinophile Granulozyten nehmen eine Schlüsselrolle bei chronisch entzündlichen Erkrankungen der oberen Atemwege ein (50;94). Das von ihnen gebildete ECP eignet sich zur Beschreibung der Entzündungsaktivität. Obwohl vermutet wurde, dass nNO und FE_{NO} ebenfalls mit nasalen Entzündungsprozessen in Verbindung stehen, zeigte sich in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen diesen Messwerten und dem ECP.

Generell waren die mit Atopie assoziierten In-vitro-Parameter, die in der vorliegenden Studie erhoben wurden, unspezifisch. Die Bestimmung von ECP und Tryptase im Nasensekret wird nur von wenigen Speziallabors durchgeführt. In der allergologischen Routine und in vielen Studien werden ECP und Tryptase im Blut der Patienten analysiert. Dies erschwert den Vergleich mit anderen Arbeiten. Trotzdem spricht vieles dafür, diese Parameter direkt in der Nase zu erheben, da dadurch die nasale

Pathophysiologie sehr viel direkter als durch systemische Mediatoren beurteilt werden kann. Die Gewinnung des Nasensekrets war darüber hinaus, verglichen mit Biopsien, einfacher durchzuführen, nicht invasiv und dennoch reproduzierbar (53;83).

5.3.5 Weitere Faktoren und multivariate Berechnungen

Auf Grund der vielfältigen biologischen Funktionen von nNO und FE_{NO} war anzunehmen, dass verschiedene Einflussfaktoren von Seiten des Organismus oder der Umwelt diese Werte beeinflussen könnten. Bezüglich derartiger Faktoren gab es wesentlich mehr Untersuchungen über FE_{NO} . In der vorliegenden Arbeit wurden daher potenzielle Einflussfaktoren auf das nNO in den Diagnosegruppen 0 und 1 untersucht. Es wurden insbesondere solche ausgewählt, von denen bereits bekannt war, dass sie das FE_{NO} beeinflussten. Des Weiteren wurden Faktoren berücksichtigt, die bereits in anderen Studien einen Einfluss auf das nNO gezeigt hatten.

Zu den in der vorliegenden Studie untersuchten möglichen Einflussfaktoren zählten: Rauchen, Atopie, Erkältung, Geschlecht, Größe und Alter. Ein weiterer potenzieller Faktor wäre die Verwendung von nasalen Steroiden, da diese Einfluss auf eine nasale Entzündung hätten. Da sich allerdings in den beiden Diagnosegruppen keine Probanden mit dieser Medikation befanden, konnte dieser Einflussfaktor nicht betrachtet werden.

In unserer Arbeit konnte der Einfluss von Rauchen und des Vorliegens einer Erkältung auf das nNO aufgezeigt werden. Hierbei wurde nNO durch Rauchen erniedrigt und durch eine Erkältung erhöht. Somit zeigte sich eine gleichläufige Beeinflussung, wie bei FE_{NO} bekannt.

Dass Rauchen einen Einfluss auf FE_{NO} nimmt, ist bekannt (1). Der Einfluss auf nNO war umstritten. Teilweise konnte kein Zusammenhang festgestellt werden (81). Andererseits gab es Studien, die verminderte nNO-Werte bei Rauchern feststellten (55;72) Es wird diskutiert, dass es durch Zigarettenrauch auf Grund des hohen Gehaltes an Stickoxiden zu einer Herunterregulierung der NO-Synthasen kommen könnte und somit bei Rauchern erniedrigte nNO-Werte gemessen werden können. Außerdem wurde angenommen, dass NO durch im Zigarettenrauch enthaltene reaktive Verbindungen abgefangen wird. Da Stickstoffmonoxid eine antibakterielle Wirkung besitzt (13),

könnten erniedrigte nNO-Werte auch zu häufiger auftretenden Infektionen im Nasen-Rachenraum bei Rauchern beitragen.

Weiterhin beeinflusste das Vorliegen einer Erkältung in der vorliegenden Arbeit das gemessene nNO.

Auch andere Arbeiten stellten eine Erhöhung des nNO bei Infektionen der oberen Atemwege fest (46;48;87). Andererseits gab es Studien, die reduzierte (69) oder unveränderte (26;56;61) nNO-Werte im Vergleich zu Gesunden feststellten.

Es wäre vorstellbar, dass bei einer Erkältung die NO-Synthesen induziert werden. Dieser Pathomechanismus wurde auch zur Erklärung der erhöhten nNO-Werte bei Vorliegen von Atopie verwendet. Auch bei Probanden mit Atopie oder allergischen Erkrankungen laufen Entzündungsprozesse in der nasalen Mucosa ab. Diese könnten zu ähnlichen Veränderungen des nNO führen wie eine Erkältung.

Im Gegensatz zum FE_{NO} , das regelmäßig erhöhte Werte bei Atopikern zeigte, ist der Einfluss der Atopie beim nNO noch umstritten. In der vorliegenden Studie waren die nNO-Werte bei Atopikern gegenüber Gesunden zwar tendenziell erhöht, es ergab sich aber kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch im multivariaten Modell zeigte die Atopie keinen Einfluss auf nNO.

Ein möglicher Geschlechtsunterschied des nNO wurde auch schon von anderen Autoren untersucht. Auch sie stellten keinen Unterschied hinsichtlich des nNO bei Frauen und Männern fest (4;6;81).

Es wäre denkbar gewesen, dass die Körpergröße der Probanden Einfluss auf deren nNO-Wert nimmt. In der vorliegenden Arbeit konnte kein Einfluss nachgewiesen werden, es gab lediglich einen schwachen Hinweis darauf. Die Körpergröße zeigte auch im multivariaten Modell keinen Einfluss.

Das Alter schien bei Erwachsenen ebenfalls keinen Einfluss auf das nNO zu nehmen. Zu diesem Ergebnis kamen auch Kharitonov et al. (46). Im Gegensatz dazu scheinen die nNO-Werte bei Kindern bis zum 10. Lebensjahr anzusteigen, was mit dem Wachstum der Nebenhöhlen zusammenhängen könnte (44). Im Alter von 10 Jahren sind dann Werte wie bei Erwachsenen zu messen.

In der multivariaten Analyse aller oben genannten Faktoren blieben nur Rauchen und Erkältung im Modell erhalten. Dies erscheint plausibel, da diese Variablen auch zu den wichtigsten und relevantesten Einflussfaktoren der FE_{NO} -Messung gehören (22).

Inwieweit eine Atopie oder eine allergische Erkrankung den nNO -Wert verändert, sollte in großen bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Studien überprüft werden, da in den bisher vorliegenden Studien mit meist kleiner Fallzahl kein einheitliches Bild vorliegt. Ebenso sind zur Beurteilung eines Einflusses durch antientzündliche Medikamente, insbesondere Steroide, weitere Untersuchungen notwendig. Die genaue Kenntnis der Rolle dieser Faktoren für die nNO -Messung sind eine Voraussetzung für die breite klinische Anwendung der Methode.

5.4 Vergleich der Diagnosegruppen hinsichtlich $F_{E_{NO}}$ und nNO

Im statistischen Vergleich über die Diagnosegruppen 0 bis 4 war kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des FE_{NO} erkennbar. Vergleich man jeweils zwei Gruppen, so zeigte sich zwischen den Gruppen der Probanden mit Atopie und dem Kontrollkollektiv zumindest ein tendenzieller Unterschied ($p=0,066$). Ebenso waren die FE_{NO} -Werte bei Gruppe 3 (CRS mit Atopie) höher als bei Gruppe 2 (CRS ohne Atopie), wobei sich auf Grund der kleinen Fallzahl ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

Auch in anderen Studien waren die FE_{NO} -Werte bei Patienten mit Atopie (29;78;90) oder allergischer Rhinitis (35;84;96), erhöht. Eine andere Arbeit konnte nur nach vorheriger Allergen-Exposition eine Erhöhung des FE_{NO} bei Atopikern feststellen (71). Es ist anzumerken, dass die Atopie in den verschiedenen Studien unterschiedlich definiert wurde. In einigen Studien wurde das Vorliegen der Atopie über einen positiven Prick-Test nachgewiesen (28), in anderen mit Hilfe des SX1-Wertes (Phadiatop) (71). Lag eine Atopie vor, so bedeutete dies nicht, dass der Proband auch Symptome einer allergischen Erkrankung aufweisen musste. Er war auf spezifische Antigene sensibilisiert und bildete vermehrt entsprechende IgE-Antikörper.

In der vorliegenden Studie wurde die Atopie über den positiven SX1-Wert im Allergiescreening definiert. In diesem weit etablierten und validierten Allergiesuchtest, der auch unter dem Namen Phadiatop bekannt ist, wird das Serum der Patienten auf die

acht häufigsten inhalativen Allergene getestet. Zu diesen acht Majorallergenen zählen Lieschgras, Roggen, Birke, Beifuss, Cladosporium herbarum, Hausstaubmilbe, Katze und Hund. Theoretisch hätten Probanden, die auf andere als die eben genannten Allergene sensibilisiert waren, falsch als Nichtatopiker eingeordnet werden können. Andererseits wurde die Kombination der im Phadiatop getesteten Allergene so gewählt, dass die Unterscheidung von Atopikern und nicht atopischen Probanden zu mehr als 96% zutreffend war (51). Zudem besaß das In-vitro-Screening im Vergleich zum Prick-Test den Vorteil, dass anaphylaktische und somit für den Probanden gefährliche Reaktionen vermieden werden konnten. Auf Grund der Studiendefinition waren in der Gruppe der Probanden mit Atopie alle Personen, die im SX1-Test eine positive Reaktion zeigten, d.h. auf mindestens eines der acht Allergene sensibilisiert waren. Hierbei wurde nicht unterschieden, ob eine asymptomatische Sensibilisierung oder eine zusätzliche allergische Erkrankung vorlagen. SX1 wurde als Atopie-Kriterium gewählt, da es sich hierbei um einen objektiven Parameter mit hoher Sensitivität und Spezifität für eine Sensibilisierung handelt und bezüglich der allergischen Erkrankungen nur Eigenangaben der Probanden vorlagen.

Hinsichtlich des FE_{NO} bei Patienten mit Chronischer Rhinosinusitis gab es nur wenige Daten. Eine Arbeit beschrieb erhöhte FE_{NO} -Werte (84). Ob die untersuchten Patienten zusätzlich unter einer Atopie litten wurde hier jedoch nicht erfasst. Es wäre möglich, dass es sich in dieser Studie teilweise um atopische Patienten mit CRS handelte und dass die FE_{NO} -Werte v.a. auf Grund der Atopie erhöht waren. Eine entsprechende Tendenz ließ sich aus unseren Daten ableiten.

Zusammenfassend stellt FE_{NO} einen nicht-invasiven Marker zur Erfassung von Entzündungsvorgängen in den unteren Atemwegen dar (73). Es findet mittlerweile breite klinische Anwendung zur Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle beim Asthma bronchiale bei Kindern und Erwachsenen. Wie die oben genannten Studien zeigen, ist dieser Parameter generell bei Vorliegen einer Atopie erhöht. Auch wenn sich verschiedene sinu-nasale Erkrankungen tendenziell bezüglich des FE_{NO} -Wertes unterscheiden, lässt sich aus den bis jetzt vorliegenden Daten noch keine Rolle für die individuelle klinische Diagnostik ableiten.

Beim Vergleich der nNO-Werte der untersuchten Diagnosegruppen war das Muster ähnlich. Hier waren die nNO-Werte bei Patienten mit Atopie im Vergleich zu gesunden Kontrollen tendenziell erhöht.

Betrachtete man die Literatur, so fiel auch hier auf, dass die meisten Studien die Zusammenhänge des nNO mit der allergischen Rhinitis untersuchten, nicht mit der Atopie.

In einigen Arbeiten wurde ein Zusammenhang zwischen der allergischen Rhinitis und dem nNO festgestellt (4;14;63). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen lagen Arbeiten vor, die keinen signifikanten Unterschied zwischen Gesunden und Allergikern feststellten (35;67;75).

Boot et al. stellten in ihrer Arbeit folgenden nNO-Verlauf fest: nach Allergenexposition nahmen die nNO Werte bei den Allergikern zuerst ab und stiegen später erst stark an. Auch hier konnten letztendlich deutlich erhöhte nNO-Werte bei Allergikern im Vergleich zu Gesunden gemessen werden (8).

Es wäre denkbar, dass die nNO-Werte auf Grund einer Hochregulation der induzierbaren NO-Synthase, die sich im Epithel der Nasenschleimhaut befindet, erhöht waren (31). Bereits bekannt ist, dass die Hochregulation der NO-Synthase den Grund für die erhöhten FE_{NO} -Werte bei Asthmatikern darstellt (34). Auch im Mausmodell war die induzierbare NO-Synthase bei allergischen Mäusen höher als bei der Kontrollgruppe (70). Kawamoto et al. fanden eine erhöhte Expression der NOS-2 bei Allergikern. Der Grund für die Erhöhung der NOS-Aktivität war vermutlich die Entzündungsreaktion an den Schleimhäuten der Allergiker (45).

Auf der anderen Seite schwillt die Nasenschleimhaut bei der allergischen Rhinitis an. Dadurch nimmt das intranasalen Volumen ab und es könnte durch einen teilweisen Verschluss der Sinus zur Störung der Passage des in den Nebenhöhlen gebildeten NO kommen (61). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass die Werte bei Patienten mit allergischer Rhinitis in manchen Studien nicht erhöht waren. Allerdings wurde auch die These vertreten, dass durch diese nasale Schwellung ein negativer Druck in der Nasenhöhle resultierte, parallel dazu der Sauerstoffgehalt im Sinus abnahm, eine Hypoxie folgte und letztlich durch die Hypoxie wiederum eine Induktion der NO-Synthase ausgelöst wurde (3). Hieraus ließe sich wiederum ableiten, dass Allergiker durch die erhöhte Aktivität der NO-Synthase erhöhte nNO-Werte aufwiesen.

Auch der Befund, dass das nNO in der vorliegenden Arbeit bei den Patienten mit CRS und Atopie tendenziell höher war als bei denen, die ausschließlich an CRS litten, sprach dafür, dass die Atopie zu höheren nNO-Werten führte. Wie bei FE_{NO} lässt sich allerdings

aus den bisher vorliegenden Daten noch keine Rolle für die individuelle Diagnosestellung ableiten.

Bemerkenswert erscheinen die statistisch signifikant niedrigeren nNO-Werte bei den Patienten mit NARES im Vergleich zu dem Kollektiv mit Atopie. Interpretiert man das nNO als Atopie-Marker, könnte es einen zusätzlichen Beitrag zur Differenzierung zwischen NARES und Rhinitiden mit Atopie leisten.

5.5 $F_{E_{NO}}$ und nNO bei Patienten mit Zustand nach Laryngektomie

Bei der Messung des bronchialen Stickstoffmonoxid-Wertes bei Patienten mit Z.n. Laryngektomie zeigte diese Probandengruppe deutlich niedrigere Werte im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv.

Eine andere Studie kam bei tracheotomierten Patienten zu ähnlichen Ergebnissen (95). Im Gegensatz zu unserer Studie hatten diese Patienten ein Tracheostoma auf Grund verschiedenster Erkrankungen, wie z.B. Skoliose oder Z.n. Poliomyelitis. Unsere Probanden besaßen ein Tracheostoma auf Grund eines Larynx-Carcinoms in ihrer Vorgeschichte, das mittels Laryngektomie behandelt wurde. Es liegen keine weiteren Arbeiten bezüglich $F_{E_{NO}}$ bei Patienten mit Z.n. Laryngektomie vor.

Dass das $F_{E_{NO}}$ bei dieser Patientengruppe signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen war, könnte auf mehrere Gründe zurückgeführt werden. Zum einen wurden bei dieser Patientengruppe bronchopulmonale Veränderungen beschrieben (85). Da das Stickstoffmonoxid in den Epithelzellen der Lunge gebildet wird, könnte somit eine Veränderung auf zellulärer Ebene auch zu Veränderungen der NO-Produktion führen. Allgemein lag bei dieser Patientengruppe eine veränderte Physiologie der Respiration vor. Die eingeatmete Luft gelang direkt über das Tracheostoma in die Lunge. Eine Erwärmung, Befeuchtung und Filterung der eingeatmeten Luft durch die Nase entfiel somit (24). Es ist denkbar, dass der Wegfall der Klimafunktion der Nase die beschriebenen Umbauvorgänge in der Lunge nach sich zieht und somit zu veränderten Werten führt. Des Weiteren könnte das lange und intensive Rauchen der Personen zu chronischen Veränderungen in der Lunge geführt haben. Es ist bekannt, dass bei Rauchern ebenfalls verminderte $F_{E_{NO}}$ -Werte gemessen werden (1). In der Regel

stiegen die Werte von Rauchern einige Wochen nach Ende des Nikotinabusus wieder auf das Niveau, das auch bei Nichtrauchern gemessen wurde, an.

Die sehr niedrigen FE_{NO} -Werte könnten auch durch die Entfernung des Larynx, sowie des Ausschlusses von einem Beitrag zum FE_{NO} durch Pharynx und Mundraum bedingt sein. Es gibt Hinweise, dass FE_{NO} in relevanten Mengen nicht nur in der Lunge, sondern auch im Mundraum gebildet wird (95). Es gibt keine Studie, in der die Höhe der Anteile des im Pharynx, Larynx und der Mundhöhle produzierten FE_{NO} genau quantifiziert wurde. Meist wird angenommen, dass das in der Ausatemluft bestimmte FE_{NO} zum Großteil aus den Bronchien stammt.

Generell gibt es keine vergleichbaren Daten zu FE_{NO} bei Patienten mit Z.n. Laryngektomie. Auch sind die pulmonalen Veränderungen bei diesen Patienten nicht umfassend erforscht. Bei Patienten mit Z.n. Laryngektomie liegt eine anatomische Situation vor, die es ermöglicht, isoliert den bronchialen Anteil am FE_{NO} ohne Kontamination durch die oberen Atemwege zu erfassen. Deshalb ist es sinnvoll, in weiteren Studien mit dieser Patientengruppe die Atmungsphysiologie und das FE_{NO} zu untersuchen.

In der hier vorliegenden Studie konnten nur fünf Patienten untersucht werden, da die Laryngektomie in letzter Zeit auf Grund alternativer Therapieoptionen des Larynx-Carcinoms seltener durchgeführt wird.

Besonders interessant wäre eine Messung bei Patienten mit Asthma und Z.n. Laryngektomie, um den rein bronchialen Anteil der FE_{NO} -Erhöhung bei dieser Konstellation zu erfassen. Weiterhin wären zur Interpretation der niedrigen FE_{NO} -Werte weitere Untersuchungen der Schleimhautveränderungen im Bronchialtrakt bei diesen Patienten wünschenswert, beispielsweise die Bestimmung der Menge an NO-Synthasen im histologischen Material im Vergleich zum Normalzustand.

Im Gegensatz zum FE_{NO} zeigten die untersuchten Probanden hinsichtlich des gemessenen nNO-Wertes tendenziell höhere Werte als gesunde Kontrollpersonen.

In der schon oben erwähnten Arbeit von Törnberg et al. wiesen die gesunden Studienteilnehmer höhere nNO-Werte als die tracheotomierten auf (95). Ein Vergleich dieser Studie mit der hier vorliegenden ist allerdings nicht einfach. Da diese Patienten lediglich tracheotomiert waren, ansonsten jedoch keine anatomischen Veränderungen im Rachenraum aufwiesen, unterschieden sie sich deutlich von unseren Patienten, denen

der Larynx operativ entfernt worden war. Bei der einen Patientengruppe wäre eine Nasenatmung theoretisch möglich, bei der anderen war sie durch die Unterbrechung des physiologischen Luftweges ausgeschlossen. In der Studie von Törnberg fehlt die Angabe, ob bei den Probanden eine Nasenatmung möglich war oder nicht.

Nach unserer Kenntnis ist die vorliegende Untersuchung die erste Arbeit, die bronchiale und nNO-Messungen bei Z.n. Laryngektomie durchgeführt hat. Allerdings wurde das Nasensekret und die mucoziliäre Clearance dieser Gruppe in mehreren Arbeiten untersucht (19;27;64;86). Es zeigte sich, dass die mucoziliäre Clearance in der ersten Zeit nach der Kehlkopfentfernung zunahm und dann stark zurückging (19). Auch eine weitere Studie kam zu dem Ergebnis, dass die schleimproduzierenden Zellen über das erste postoperative Jahr hinweg abnahmen (27). Bei der Untersuchung des Nasensekrets wurde neben der Hypersekretion eine Metaplasie des Plattenepithels in Flimmerepithel festgestellt (25). In einer weiteren Arbeit wurde postuliert, dass es durch das Fehlen des physiologischen Luftflusses zu histologischen und zytologischen Veränderungen der Nasenschleimhaut kommt (16). Auch wenn eine weitere Untersuchung keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Kontrollen feststellen konnte und behauptete, dass die Nase der Probanden mit Z.n. Laryngektomie ihre mögliche physiologische Funktion beibehalte (7), ist es denkbar, dass morphologische Veränderungen für die verminderten nNO-Werte verantwortlich sein könnten. Es ist bekannt, dass das nNO unter anderem in den Sinus gebildet wird. Bei Patienten mit Z.n. Laryngektomie wurden radiologische Veränderungen in den Sinus festgestellt. Diese Patienten zeigten mehr Verschattungen als Gesunde (10). Durch die Zunahme der Verschattung werden die Lufträume in den Sinus kleiner. Dieser Aspekt könnte mit den verminderten NO-Werten in Zusammenhang stehen.

Wie beim bronchialen Stickstoffmonoxid sind auch hier weitere Studien zur Erfassung des nNO bei größeren Kollektiven von Patienten mit Z.n. Laryngektomie wünschenswert. Darüber hinaus ist es wichtig, eine standardisierte Messmethode zur Bestimmung des nNO zu verwenden, um möglichst vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

6 Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung:

Die Messung des bronchialen Stickstoffmonoxids (FE_{NO}) ist mittlerweile in der klinischen Praxis, insbesondere beim Asthma bronchiale, etabliert. Aktuell wird ein möglicher diagnostischer Nutzen der nasalen Stickstoff-Messung (nNO) kontrovers diskutiert. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit möglichen Veränderungen des FE_{NO} und des nNO bei verschiedenen nasalen Pathologien sowie möglichen Einflussfaktoren.

Material und Methoden:

Die Untersuchung der Studienteilnehmer (n=127) beinhaltete das Ausfüllen eines Fragebogens zur Erhebung der Anamnese, die bronchiale Stickstoffmonoxidmessung, die Rhinomanometrie und eine Spirometrie. Weiterhin wurde ein Atopie-Screening im Serum und im Nasensekret durchgeführt. Bei einer Untergruppe (n=62) konnten zusätzlich die nNO-Messung und eine akustische Rhinometrie durchgeführt werden. Ergänzend wurden noch fünf Patienten mit Z.n. Laryngektomie auf Grund der bei ihnen veränderten physiologischen Situation untersucht.

Ergebnisse:

Die Median-Werte von FE_{NO} waren bei Patienten mit Atopie und Chronischer Rhinosinusitis (CRS) mit Atopie tendenziell höher als bei gesunden Kontrollen, Patienten mit CRS ohne Atopie und NARES. Ein deutlicher Unterschied zeigte sich zwischen Gesunden (Median: 13 ppb) und Patienten mit Z.n. Laryngektomie (5 ppb; $p<0,001$). Bezüglich des nNO fielen insbesondere die höheren Werte bei Patienten mit Atopie verglichen mit NARES auf ($p=0,013$). Bezüglich möglicher Einflussfaktoren des nNO waren neben dem circadianen Rhythmus das Rauchen und das Vorliegen einer Erkältung relevant.

Schlussfolgerung:

Es zeigten sich Hinweise, dass sowohl FE_{NO} als auch nNO Atopie-Marker darstellen. Sie erscheinen allerdings nicht geeignet, um als alleiniges Diagnosekriterium zur individuellen Abgrenzung verschiedener nasaler Pathologien zu dienen. Inwieweit FE_{NO} und nNO bei anderen als den untersuchten nasalen Erkrankungen sowie zum Therapiemonitoring oder zur Verlaufskontrolle geeignet sind, sollte weiter untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

- (1) 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 Apr 15;171(8):912-30.
- (2) Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993 Oct;6(9):1368-70.
- (3) Andersson JA, Cervin A, Lindberg S, Uddman R, Cardell LO. A decrease in maxillary sinus pressure, as seen in upper airway allergy or infection, results in an increase in upper airway nitric oxide levels. *Acta Otolaryngol* 2002 Jul;122(5):520-3.
- (4) Arnal JF, Didier A, Rami J, M'Rini C, Charlet JP, Serrano E, et al. Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1997 Apr;27(4):358-62.
- (5) Baraldi E, Azzolin NM, Biban P, Zacchello F. Effect of antibiotic therapy on nasal nitric oxide concentration in children with acute sinusitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 May;155(5):1680-3.
- (6) Bartley J, Fergusson W, Moody A, Wells AU, Kolbe J. Normal adult values, diurnal variation, and repeatability of nasal nitric oxide measurement. *Am J Rhinol* 1999 Sep;13(5):401-5.
- (7) Betlejewski A. [The effect of laryngectomy on selected physiologic functions of the nose]. *Otolaryngol Pol* 1995;49 Suppl 20:115-20.
- (8) Boot JD, de Kam ML, Mascelli MA, Miller B, van Wijk RG, de GH, et al. Nasal nitric oxide: longitudinal reproducibility and the effects of a nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2007 Apr;62(4):378-84.
- (9) Bousquet J, van CP, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-S334.
- (10) Calderazzi A, Vaglini F, Baschieri D, Bruno R, Donati F, Sbragia-Daddi C. [Radiological changes in the nasal and paranasal cavities of patients having undergone laryngectomy]. *Radiol Med (Torino)* 1987 Nov;74(5):396-8.
- (11) Cervin A, Kalm O, Sandkull P, Lindberg S. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 May;126(5):481-9.
- (12) Cole P. Heat and water recovery. In: Cole P., editor. *The respiratory role of the upper airways*. St. Louis, Baltimore, Boston: Mosby Year Book 1992; 1992. p. 113-7.
- (13) Coleman JW. Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int Immunopharmacol* 2001 Aug;1(8):1397-406.

- (14) Conboy PJ, Jones NS. The nose and nitric oxide: a review. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000 Oct;25(5):337-41.
- (15) Culotta E, Koshland DE, Jr. NO news is good news. *Science* 1992 Dec 18;258(5090):1862-5.
- (16) Cvetnic V, Sips D. Clinical and cytomorphological alterations of nasal mucosa in laryngectomized patients. *Rhinology* 1988 Sep;26(3):183-9.
- (17) Daya H, Qian W, McClean P, Haight J, Zamel N, Papsin BC, et al. Nasal nitric oxide in children: a novel measurement technique and normal values. *Laryngoscope* 2002 Oct;112(10):1831-5.
- (18) de Winter-de Groot KM, van der Ent CK. Nitric oxide in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005 Aug;4 Suppl 2:25-9.
- (19) Deniz M, Uslu C, Ogredik EA, Akduman D, Gursan SO. Nasal mucociliary clearance in total laryngectomized patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006 Dec;263(12):1099-104.
- (20) Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, Cole P, Zamel N, McClean P, et al. Aerodynamic influences on nasal nitric oxide output measurements. *Acta Otolaryngol* 1999;119(4):479-85.
- (21) Djupesland PG, Qian W, Haight JS. A new method for the remote collection of nasal and exhaled nitric oxide. *Chest* 2001 Nov;120(5):1645-50.
- (22) 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 Jul;102(7):962-9.
- (23) Dubois AB, Douglas JS, Stitt JT, Mohsenin V. Production and absorption of nitric oxide gas in the nose. *J Appl Physiol* 1998 Apr;84(4):1217-24.
- (24) Durr J, Leiacker R, Rettinger G, Keck T. [Tracheal conditioning in patients with tracheal stoma]. *Laryngorhinootologie* 2005 Jan;84(1):24-9.
- (25) Eichner H, Behbehani AA, Schlett S, Hochstrasser K. [Comparative cytologic studies of human nasal secretions (differential smears of secretions in patients following laryngectomy and patients with rhinitis sicca in comparison with healthy subjects)]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1983 Jun;62(6):261-3.
- (26) Ferguson EA, Eccles R. Changes in nasal nitric oxide concentration associated with symptoms of common cold and treatment with a topical nasal decongestant. *Acta Otolaryngol* 1997 Jul;117(4):614-7.
- (27) Fisher EW, Lund VJ, Rutman A. The human nasal mucosa after deprivation of airflow: a study of laryngectomy patients. *Rhinology* 1992 Mar;30(1):5-10.
- (28) 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 Nov;126(5):1540-5.

- (29) 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 Dec;58(12):1048-52.
- (30) Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980 Nov 27;288(5789):373-6.
- (31) Furukawa K, Harrison DG, Saleh D, Shennib H, Chagnon FP, Giaid A. Expression of nitric oxide synthase in the human nasal mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Feb;153(2):847-50.
- (32) Gungor A, Vural C. A method for off-line nasal nitric oxide measurement. *Ear Nose Throat J* 2002 Jul;81(7):449-53.
- (33) 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 Dec 16;181(2):852-7.
- (34) Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993 Dec 18;342(8886-8887):1510-3.
- (35) Henriksen AH, Sue-Chu M, Holmen TL, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1999 Feb;13(2):301-6.
- (36) Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol* 1989 Jan;66(1):295-303.
- (37) Hilberg O, Jensen FT, Pedersen OF. Nasal airway geometry: comparison between acoustic reflections and magnetic resonance scanning. *J Appl Physiol* 1993 Dec;75(6):2811-9.
- (38) Holz O, Buhl R, Hausen T, von BA, Weber M, Worth H, et al. [Measuring airway inflammation in clinical practise - application and interpretation]. *Pneumologie* 2007 Mar;61(3):194-201.
- (39) Holz O, Jorres RA. [Non-invasive methods for monitoring airway inflammation: a comparison of expenditures, gain and clinical value]. *Pneumologie* 2004 Jul;58(7):510-5.
- (40) Howarth PH, Persson CG, Meltzer EO, Jacobson MR, Durham SR, Silkoff PE. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Mar;115(3 Suppl 1):S414-S441.
- (41) Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987 Dec;84(24):9265-9.

- (42) Jackson AC, Butler JP, Millet EJ, Hoppin FG, Jr., Dawson SV. Airway geometry by analysis of acoustic pulse response measurements. *J Appl Physiol* 1977 Sep;43(3):523-36.
- (43) 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 Sep 1;164(5):738-43.
- (44) Jorissen M, Lefevre L, Willems T. Nasal nitric oxide. *Allergy* 2001 Nov;56(11):1026-33.
- (45) Kawamoto H, Takeno S, Yajin K. Increased expression of inducible nitric oxide synthase in nasal epithelial cells in patients with allergic rhinitis. *Laryngoscope* 1999 Dec;109(12):2015-20.
- (46) Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997 Jul;10(7):1683-93.
- (47) Kharitonov SA, Walker L, Barnes PJ. Repeatability of standardised nasal nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Respir Med* 2005 Sep;99(9):1105-14.
- (48) 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 Feb;8(2):295-7.
- (49) Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994 Jan 15;343(8890):133-5.
- (50) Klimek L, Rasp G. [Cell activation markers in rhinitis and rhinosinusitis. 1: Eosinophilic cationic protein (ECP)]. *Laryngorhinootologie* 1996 Nov;75(11):665-70.
- (51) Kohl C, Debelic M. In vitro screening for inhalant allergy with multi SX 1 RAST (Phadiatop). *Allergy* 1991 May;46(4):245-50.
- (52) Kramer MF, Burow G, Pfrogner E, Rasp G. In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clin Exp Allergy* 2004 Jul;34(7):1086-92.
- (53) Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, Rasp G. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000 Jun;110(6):1056-62.
- (54) Latzin P, Beck J, Griese M. Exhaled nitric oxide in healthy children: variability and a lack of correlation with atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2002 Feb;13(1):37-46.
- (55) Lefevre L, Willems T, Lindberg S, Jorissen M. Nasal nitric oxide. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000;54(3):271-80.

- (56) Lindberg S, Cervin A, Runer T. Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1997 Jan;117(1):113-7.
- (57) Lindberg S, Cervin A, Runer T. Low levels of nasal nitric oxide (NO) correlate to impaired mucociliary function in the upper airways. *Acta Otolaryngol* 1997 Sep;117(5):728-34.
- (58) Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995 Oct;167:17-21.
- (59) Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggaard A, et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nat Med* 1995 Apr;1(4):370-3.
- (60) Lundberg JO, Rinder J, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand* 1994 Dec;152(4):431-2.
- (61) Lundberg JO, Weitzberg E. Nasal nitric oxide in man. *Thorax* 1999 Oct;54(10):947-52.
- (62) Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylenstierna R, Lundberg JM, Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 1994 Aug;7(8):1501-4.
- (63) Martin U, Bryden K, Devoy M, Howarth P. Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996 Mar;97(3):768-72.
- (64) Maurizi M, Paludetti G, Almadori G, Ottaviani F, Todisco T. Mucociliary clearance and mucosal surface characteristics before and after total laryngectomy. *Acta Otolaryngol* 1986 Jul;102(1-2):136-45.
- (65) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgo F, Casaburi R, Coates A, et al. [Standardisation of spirometry]. *Rev Mal Respir* 2007 Mar;24(3 Pt 2):2S27-49.
- (66) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991 Jun;43(2):109-42.
- (67) Moody A, Fergusson W, Wells A, Bartley J, Kolbe J. Nasal levels of nitric oxide as an outcome variable in allergic upper respiratory tract disease: Influence of atopy and hayfever on nNO. *Am J Rhinol* 2006 Sep;20(5):425-9.
- (68) O'Hearn DJ, Giraud GD, Sippel JM, Edwards C, Chan B, Holden WE. Exhaled nasal nitric oxide output is reduced in humans at night during the sleep period. *Respir Physiol Neurobiol* 2007 Apr 16;156(1):94-101.
- (69) Oh CK, Miman MC, Duncavage JA. Current value of nasal nitric oxide measurement in rhinology. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 Feb;12(1):30-3.

- (70) Oh SJ, Min YG, Kim JW, Lee SJ, Jarin PR. Expression of nitric oxide synthases in nasal mucosa from a mouse model of allergic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003 Oct;112(10):899-903.
- (71) Olin AC, Alving K, Toren K. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy* 2004 Feb;34(2):221-6.
- (72) Olin AC, Hellgren J, Karlsson G, Ljungkvist G, Nolkranz K, Toren K. Nasal nitric oxide and its relationship to nasal symptoms, smoking and nasal nitrate. *Rhinology* 1998 Sep;36(3):117-21.
- (73) 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 Nov;130(5):1319-25.
- (74) 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.
- (75) Palm JP, Alving K, Lundberg JO. Characterization of airway nitric oxide in allergic rhinitis: the effect of intranasal administration of L-NAME. *Allergy* 2003 Sep;58(9):885-92.
- (76) Palm JP, Graf P, Lundberg JO, Alving K. Characterization of exhaled nitric oxide: introducing a new reproducible method for nasal nitric oxide measurements. *Eur Respir J* 2000 Aug;16(2):236-41.
- (77) Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987 Jun 11;327(6122):524-6.
- (78) Payne DN. Nitric oxide in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003 Apr;3(2):133-7.
- (79) Qian W, Chatkin JM, Djupesland PG, McClean P, Zamel N, Irish JC, et al. Unilateral nasal nitric oxide measurement after nasal surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000 Oct;109(10 Pt 1):952-7.
- (80) Qian W, Djupesland PG, Chatkin JM, McClean P, Furlott H, Chapnik JS, et al. Aspiration flow optimized for nasal nitric oxide measurement. *Rhinology* 1999 Jun;37(2):61-5.
- (81) Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy* 2006 Jun;61(6):717-24.
- (82) Rasp G. [Acoustic rhinometry: measuring the early and late phase of allergic immediate reaction in allergic rhinitis]. *Laryngorhinotologie* 1993 Mar;72(3):125-30.
- (83) Rasp G, Thomas PA, Bujia J. Eosinophil inflammation of the nasal mucosa in allergic and non-allergic rhinitis measured by eosinophil cationic protein levels in native nasal fluid and serum. *Clin Exp Allergy* 1994 Dec;24(12):1151-6.

- (84) Rolla G, Guida G, Heffler E, Badiu I, Bommarito L, De SA, et al. Diagnostic classification of persistent rhinitis and its relationship to exhaled nitric oxide and asthma: a clinical study of a consecutive series of patients. *Chest* 2007 May;131(5):1345-52.
- (85) Rott T, Luzar B, Sorli J. Bronchopulmonary changes after laryngeal cancer treatment--differentiation between metastatic laryngeal and second primary cancer. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;527:167-9.
- (86) Sakakura Y, Ukai K, Majima Y, Murai S, Harada T, Miyoshi Y. Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol* 1983 Jul;96(1-2):167-73.
- (87) Sanders SP, Proud D, Permutt S, Siekierski ES, Yachechko R, Liu MC. Role of nasal nitric oxide in the resolution of experimental rhinovirus infection. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Apr;113(4):697-702.
- (88) Silkoff PE, Chatkin J, Qian W, Chakravorty S, Gutierrez C, Furlott H, et al. Nasal nitric oxide: a comparison of measurement techniques. *Am J Rhinol* 1999 May;13(3):169-78.
- (89) Stark H, Purokivi M, Kiviranta J, Randell J, Tukiainen H. Short-term and seasonal variations of exhaled and nasal NO in healthy subjects. *Respir Med* 2007 Feb;101(2):265-71.
- (90) Steerenberg PA, Janssen NA, de MG, Fischer PH, Nierkens S, van LH, et al. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax* 2003 Mar;58(3):242-5.
- (91) Struben VM, Wieringa MH, Feenstra L, de Jongste JC. Nasal nitric oxide and nasal allergy. *Allergy* 2006 Jun;61(6):665-70.
- (92) Struben VM, Wieringa MH, Mantingh CJ, Bruinsma SM, de Jongste JC, Feenstra L. Silent and humming nasal NO measurements in adults aged 18-70 years. *Eur J Clin Invest* 2005 Oct;35(10):653-7.
- (93) ten Hacken NH, van d, V, van der Mark TW, Koeter GH, Postma DS. Exhaled nitric oxide is higher both at day and night in subjects with nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Sep;158(3):902-7.
- (94) Togias A, Naclerio RM, Proud D, Pipkorn U, Bascom R, Iliopoulos O, et al. Studies on the allergic and nonallergic nasal inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1988 May;81(5 Pt 1):782-90.
- (95) Tornberg DC, Marteus H, Schedin U, Alving K, Lundberg JO, Weitzberg E. Nasal and oral contribution to inhaled and exhaled nitric oxide: a study in tracheotomized patients. *Eur Respir J* 2002 May;19(5):859-64.
- (96) 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 May 3.

- (97) van CP, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2000 Feb;55(2):116-34.
- (98) Vass G, Huszar E, Augusztinovicz M, Baktai G, Barat E, Herjavec I, et al. The effect of allergic rhinitis on adenosine concentration in exhaled breath condensate. *Clin Exp Allergy* 2006 Jun;36(6):742-7.
- (99) Zetterquist W, Pedroletti C, Lundberg JO, Alving K. Salivary contribution to exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 1999 Feb;13(2):327-33.

8 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|---|
| ATS | American Thoracic Society |
| ANCOVA | Analysis of Covariance |
| ANOVA | Analysis of Variance |
| cm | Zentimeter |
| CRS | Chronische Rhinosinusitis |
| ECP | Eosinophilic cationic protein |
| ELISA | Enzyme-linked Immunosorbent Assay |
| Eos | Absolutzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut |
| ERS | European Respiratory Society |
| FE _{NO} | Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids |
| FEV1 | Forciertes expiratorisches Volumen |
| FVC | Forcierte Vitalkapazität |
| h | Stunde |
| IgE | Immunglobulin E |
| kg | Kilogramm |
| kU | Kilounit |
| L | Liter |
| Log | Logarithmus |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| n | Anzahl |
| ng | Nanogramm |
| NARES | Nicht-Allergische Rhinitis mit Eosinophilen Syndrom |
| nNO | Nasales Stickstoffmonoxid |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| NOS | Stickstoffmonoxid-Synthase |
| p | Irrtumswahrscheinlichkeit |
| Pa | Pascal |
| ppb | Pars per billion |
| r | Pearson-Korrelationskoeffizient |
| SD | Standarddeviation |
| SEM | Standardfehler des Mittelwerts |
| VC | Vitalkapazität |

9 Anhang – Fragebogen

! Nicht vom Patienten auszufüllen!

FeNO:| _ | _ | _ |ppb Uhrzeit:| _ | _ |:| _ | _ |

- Diagnosen:**
- 0 Septumdeviation
 - 1 Allergische Rhinitis präseasonal
 - 2 Allergische Rhinitis consaisonal
 - 3 Allergische Rhinitis perennial
 - 4 Allergische Rhinitis sais&per
 - 5 NARES
 - 6 Chron. Sinusitis mit Allergie
 - 7 Chron. Sinusitis ohne Allergie
 - 8 Polyposis nasi mit Allergie
 - 9 Polyposis nasi ohne Allergie
 - 10 Sonstiges: _____

- CT:** kein CT
 Befund extern
 Befund in domo

| | | | |
|----------|--|----------------------------|----------|
| 1 | Geschlecht: | <input type="checkbox"/> 0 | Männlich |
| | | <input type="checkbox"/> 1 | Weiblich |
| 2 | Wie sehr hat Sie jedes dieser Symptome in der letzten Woche beeinträchtigt? 0 = nicht beeinträchtigt 1 = leicht 2 = mäßig 3 = stark beeinträchtigt | | |
| | 2.1 Verstopfte / blockierte Nase | <input type="checkbox"/> 0 | Nicht |
| | | <input type="checkbox"/> 1 | Leicht |
| | | <input type="checkbox"/> 2 | Mäßig |
| | | <input type="checkbox"/> 3 | Stark |
| | 2.2 Wässriges Nasenlaufen | <input type="checkbox"/> 0 | Nicht |
| | | <input type="checkbox"/> 1 | Leicht |
| | | <input type="checkbox"/> 2 | Mäßig |
| | | <input type="checkbox"/> 3 | Stark |
| | 2.3 Niesreiz / Niesattacken | <input type="checkbox"/> 0 | Nicht |
| | | <input type="checkbox"/> 1 | Leicht |
| | | <input type="checkbox"/> 2 | Mäßig |
| | | <input type="checkbox"/> 3 | Stark |
| | 2.4 Riechstörungen / Geruchsprobleme | <input type="checkbox"/> 0 | Nicht |
| | | <input type="checkbox"/> 1 | Leicht |
| | | <input type="checkbox"/> 2 | Mäßig |
| | | <input type="checkbox"/> 3 | Stark |
| | 2.5 Kopfschmerzen | <input type="checkbox"/> 0 | Nicht |
| | | <input type="checkbox"/> 1 | Leicht |
| | | <input type="checkbox"/> 2 | Mäßig |
| | | <input type="checkbox"/> 3 | Stark |

| | | | |
|----------|---|--|--|
| | 2.6 Zäher Sekretfluß im Nasenrachenraum (post nasal drip) | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 | Nicht Leicht Mäßig Stark |
| 3 | Wie sehr beeinträchtigen die oben genannten Symptome Ihr Allgemeinbefinden? | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 | Nicht Leicht Mäßig Stark |
| 4 | 4.1 Haben Sie jemals in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes oder brummendes Geräusch in Ihrem Brustkorb gehört? 4.2 Fühlten Sie sich jemals außer Atem, als dieses pfeifendes Geräusch auftrat? 4.3 Hatten Sie dieses Pfeifen oder Brummen, wenn Sie nicht erkältet waren? | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 | Nein Ja Nein Ja Nein Ja |
| 5 | 5.1 Haben Sie aktuell (in den letzten zwei Wochen) eine oder mehrere der folgenden Beschwerden? 5.2 Atemnot, Kurzatmigkeit 5.3 Husten 5.4 Auswurf 5.5 Pfeifende oder brummende Atemgeräusche im Brustkorb | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 | Nicht Leicht Mäßig Stark Nicht Leicht Mäßig Stark Nicht Leicht Mäßig Stark Nicht Leicht Mäßig Stark |
| 6 | Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten durch einen Anfall von Luftnot aufgewacht? | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 | Nein Ja |
| 7 | 7.1 Haben Sie jemals Asthma gehabt? 7.2 Hatten Sie in den letzten 12 Monaten einen Asthmaanfall? 7.3 Nehmen Sie gegenwärtig Medikamente gegen Asthma ein (einschließlich Inhalationen, Dosieraerosolen (Sprays) oder Tabletten)? | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 | Nein Ja Nein Ja Nein Ja |
| 8 | Ist bei Ihnen eine andere Lungenerkrankung bekannt? Wenn ja, welche? _____ | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 | Nein Ja |

| | | | |
|----|--|--|--|
| 9 | Haben Sie eine Erkältung / Atemwegsinfekt? | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 | Nein Aktuell In letzten 2 Wochen |
| 10 | Rauchen Sie (aktuell oder bis vor 4 Wochen)? Wenn ja, wieviele Zigaretten im Durchschnitt täglich? _____ | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 | Nein Ja |
| 11 | 11.1 Sind Ihre Nasenbeschwerden am Arbeitsplatz schlimmer als zu Zeiten, in denen Sie nicht dort arbeiten, z.B. im Urlaub? 11.2 Beruf (aktuell ausgeübt): _____ | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 | Nein Ja |
| 12 | Wurde bei Ihnen eine Hyposensibilisierung/Desensibilisierung durchgeführt? | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 | Nein Ja |
| 13 | Haben Sie eine Neurodermitis / atopische Dermatitis? | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 | Nein Ja |

| | | | |
|----|--|--|------------------------------------|
| 14 | Haben Sie allergischen Schnupfen, zum Beispiel Heuschnupfen? | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 | Nein Ja Weiß nicht Früher |
| 15 | Wenn ja, wann in den letzten 12 Monaten traten diese Nasenbeschwerden auf? J <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> ganzjährig <input type="checkbox"/> | | |

Sind bei Ihnen sonstige Erkrankungen bekannt, wenn ja welche?

Welche Medikamente nehmen Sie ein?

! Nicht vom Patienten auszufüllen !

nNO-Messung

| Rechts | Links |
|--------|-------|
| | |
| | |
| | |

Rhinoklack-Messung (akustische Rhinometrie)

Links

Rechts

| | 1. Zacke | 2. Zacke | | 1. Zacke | 2. Zacke |
|-------------|-----------------|-----------------|-------------|-----------------|-----------------|
| 5er Distanz | cm | cm | 5er Distanz | cm | cm |
| 5er Fläche | cm ² | cm ² | 5er Fläche | cm ² | cm ² |
| 1er Distanz | cm | cm | 1er Distanz | cm | cm |
| 1er Fläche | cm ² | cm ² | 1er Fläche | cm ² | cm ² |

FE_{NO} bei Probanden mit Z.n. Laryngektomie

1. Messung:

2. Messung:

3. Messung:

Mittelwert:

10Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Nowak, Direktor des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die freundliche und hilfsbereite Unterstützung und die gute Zusammenarbeit während der Erstellung dieser Arbeit herzlichst danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Dressel (MPH), Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, für die Betreuung und Unterstützung während der gesamten Zeit. Er stand mir mit Rat und Tat zu jeder Zeit zur Seite. Dabei unterstütze er mich nicht nur in klinischen Fragestellungen sondern auch bei der statistischen Auswertung.

Vielen Dank auch Herrn PD Dr. Kramer und Frau Dr. Jund, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, für die engagierte Mitarbeit bei der Akquise der Studienteilnehmer und für ihre Mitbetreuung dieser Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Jörres für seine Antworten auf naturwissenschaftliche Fragestellungen jeder Art und die Fähigkeit, sie einfach und verständlich zu erläutern. Danke auch für alle Inspirationen und Denkanstöße.

Einen großen Dank an Frau de la Motte für die Einweisung in die verschiedenen Messgeräte zur Untersuchung der Probanden und die stets kompetente Beantwortung all meiner Fragen hierzu. Danke auch für die tatkräftige Mithilfe bei den Untersuchungen der Patienten, bei denen zwei Hände zu wenig waren.

Außerdem danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin und der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München, die mich so freundlich in ihr Team aufgenommen haben.

Mein aufrichtiger Dank gilt allen Studienteilnehmern. Ohne sie wäre diese Studie nicht zustande gekommen. Die positiven Erfahrungen, die ich mit ihnen machen durfte, werden mich auf meinem weiteren beruflichen Lebensweg motivieren und begleiten.

Ganz besonders danke ich meinen lieben Eltern, die mich immer gefördert und unterstützt haben und ohne deren Hilfe das Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ihnen widme ich diese Arbeit.

11 Lebenslauf