

# Serielle Messungen des exhalieren Stickstoffmonoxids (eNO) bei der Arbeit und in arbeitsfreien Zeiten

Ein neues Werkzeug für die Diagnose von Berufsasthma



Rolf Merget, Ingrid Sander, Vera van Kampen, Monika Raulf, Olaf Hagemeyer, Eike Marek, Thomas Brüning

Bei der Diagnose eines Berufsasthmas werden verschiedene Diagnoseschritte durchgeführt, an deren Ende inhalative Expositionstests stehen können. Hierbei ist im Einzelfall im Rahmen der Begutachtung zu entscheiden, ob eine inhalative Expositionstestung erforderlich ist, um die Diagnose einer obstruktiven Atemwegserkrankung mit der geforderten Wahrscheinlichkeit beruflichen Ursachen zuordnen zu können. Im hier vorgestellten „Arbeitsmedizinischen Fall“ wird die Kasuistik eines Versicherten geschildert, bei dem eine inhalative Expositionstestung im Labor kontraindiziert war. Mit seriellen Messungen des exhalieren Stickstoffmonoxids (eNO's) wird eine diagnostische Methode vorgestellt, die im IPA seit etwa drei Jahren verwendet wird. Bislang sind die Erfahrungen positiv, die Methode zeigt eine hohe Sensitivität bei allergischem Asthma und kann auch als Bestätigungstest bei unsicherer Diagnose eingesetzt werden.

## Diagnose des beruflich verursachten Asthmas

Eines der Hauptkriterien, um ein beruflich verursachtes Asthma von einem nicht-beruflich verursachten Asthma zu unterscheiden, ist der Nachweis eines Arbeitsbezugs der Atemwegsobstruktion (1). Von besonderer Bedeutung ist dieses Kriterium, wenn eine Sensibilisierung nicht nachgewiesen werden kann, ein Expositionstest im Labor (z.B. wegen zu schwerer Atemwegsobstruktion) nicht möglich ist oder beim Vorliegen komplexer Expositionen bei der Arbeit, die im Labor nicht simuliert werden können. Der Arbeitsbezug der Atemwegsobstruktion wird dabei vergleichend während der Arbeitsbeziehungsweise Urlaubszeiten beurteilt. Üblicherweise werden Beschwerden aufgezeichnet und der Peak Expiratory Flow (PEF)

oder die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) im Rahmen dieser Testung seriell gemessen. Ein großer Nachteil dieser Effektparameter ist deren Abhängigkeit von der Atemtechnik (2), sogar Fälschungen wurden berichtet (3). Es gibt zunehmend Informationen zum Einsatz serieller Messungen von Parametern im induzierten Sputum oder Atemexhalat, serieller Methacholintests oder serieller Messungen des exhalieren Stickstoffmonoxids (eNO) vor und nach Expositionstests im Labor (4). Es gibt jedoch kaum Erfahrungen hinsichtlich der Messungen bei der Arbeit und in arbeitsfreien Zeiten. Entsprechend werden diese seriellen Messungen in der Reichenhaller Empfehlung bislang nur eingeschränkt empfohlen. Hier heißt es: „Die Bestimmung serieller eNO-Messungen oder

Methacholintests bei der Arbeit und in arbeitsfreien Zeiten können ergänzend zu seriellen FEV<sub>1</sub>- oder Peak-Flow-Messungen hilfreich sein, sollten aber begründet werden.“

### Bäcker mit Atemwegsbeschwerden

Der hier vorgestellte 51jährige Versicherte war seit seiner Jugend als Bäcker beschäftigt und arbeitete seit drei Jahren in der Teigmacherei eines Großbetriebs. Er beschrieb seinen Arbeitsplatz als staubig. Staubmessungen lagen jedoch nicht vor. Er berichtete über chronischen Fließschnupfen nach einem Hirntrauma im 17. Lebensjahr. Seit einigen Jahren bestand ein mit CPAP-Beatmung (Continuous Positive Airway Pressure) behandeltes Schlafapnoesyndrom. Etwa ein Jahr nach Beginn der Tätigkeit in der Teigmacherei klagte er über bronchitische Beschwerden und Belastungsdyspnoe. Ein eindeutiger Arbeitsbezug der Beschwerden wurde nicht berichtet. Der Versicherte gab aber eine generelle Unverträglichkeit von Staubeinwirkungen an. Die Beschwerden besserten sich an Wochenenden und in Urlauben. Der behandelnde Lungenarzt beschrieb erhöhte spezifische IgE-Antikörper der CAP-Klasse 2 gegenüber Roggen- und Weizenmehl bei komplett negativem Pricktest.

### Ergebnisse der Untersuchungen

Der Versicherte stellte sich am IPA in einer stabilen Phase seiner Erkrankung vor. Er hatte die Tätigkeit noch nicht aufgegeben. Die antiobstruktive Medikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta-Mimetika bei Bedarf (SABA) sowie regelmäßig angewendeten langwirksamen Beta-Mimetika (LABA) und topischen Steroiden (ICS)

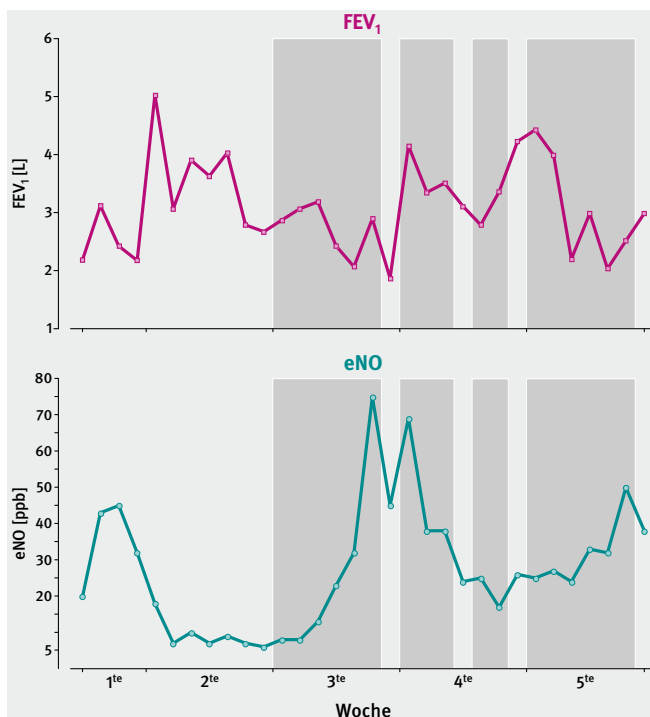


Abb. 1: Zeit-Wirkungskurve serieller täglicher Messungen des FEV<sub>1</sub> (oberer Teil) und des exhaliierten Stickstoffmonoxids (eNO) (unterer Teil) während eines Urlaubs und einer Arbeitsperiode (grau gekennzeichnet). Die Medikation wurde während des gesamten Zeitraums nicht verändert.

war am Tag der Basis-Untersuchung nicht eingenommen worden. Angegeben wurde ein Konsum von etwa zehn Zigaretten pro Tag. Bei der Auskultation der Lungen zeigte sich beidseitiges Giemen, ansonsten war die körperliche Untersuchung normal. Die Lungenfunktion ergab eine etwa mittelgradige obstruktive Ventilationsstörung, bei mehrfachen Messungen am ersten Tag schwankte die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) zwischen 58 und 65 Prozent des Sollwerts. Unter submaximaler Belastung auf dem Fahrradergometer kam es zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks von 91 mmHg auf 98 mmHg. Pricktests mit Umwelt- und Bäckerallergenen waren mit Ausnahme von Weizen- und Roggenmehl (4 und 3 mm Quaddel-durchmesser; Bencard Allergie, München) negativ. Das Gesamt-IgE betrug 96 kU/L (ImmunoCAP, ThermoFisher Scientific, Freiburg). Erhöhte spezifische IgE-Antikörper der CAP-Klasse 3 gegenüber Weizen- und Roggenmehl wurden gemessen (ImmunoCAP).

Ein mehrstufiger arbeitsbezogener inhalativer Test mit dem Placebo Puderzucker (Diamant, Köln) wurde wegen Atembeschwerden und einem Abfall des FEV<sub>1</sub> von 17 Prozent der Basisuntersuchung in der zweiten Stufe nach 25 Minuten bei einer Luftstaubkonzentration von etwa 50 mg/m<sup>3</sup> abgebrochen. Aufgrund der Placeboreaktion und der bereits mittelgradigen obstruktiven Ventilationsstörung konnte ein inhalativer Test mit dem Allergen (Mehl) nicht erfolgen. Es wurde die Indikation zu seriellen Messungen des eNO's und des FEV<sub>1</sub> bei der Arbeit und in arbeitsfreien Zeiten gestellt.

### Serielle Messungen des FEV<sub>1</sub> und des eNO's

Die Messungen der Spirometrie erfolgten mit einem elektronischen Mini-Spirometer (Spiro Pro, CareFusion, Würzburg), eNO wurde mit NioxMino (Aerocrine, Solna, Schweden) einmal täglich während eines zweiwöchigen Urlaubs zu Hause und einer dreiwöchigen Arbeitsphase gemessen. Beide Geräte sind transportabel und können zum Beispiel auch auf Urlaubsreisen mitgeführt werden. Alle Messungen erfolgten etwa um 13 Uhr. Die Geräte speichern die Messungen, die später im Labor ausgelesen werden können. Die Atemtechnik war bei allen elektronisch vorliegenden Messungen ausgezeichnet. Der Beste aus jeweils vier spirometrischen Versuchen wurde als Versuch mit dem besten FEV<sub>1</sub> definiert. Die Medikation wurde während der gesamten Messdauer konstant gehalten (SABA, LABA, ICS). Während das FEV<sub>1</sub> eine deutliche aber nicht gerichtete Variabilität aufwies (s. Abbildung 1, oberer Teil), zeigte eNO einen Anstieg von normalen zu eindeutig pathologischen Werten (> 25 ppb) kurz nach Beginn der Arbeitsphase (s. Abbildung 1, unterer Teil).

Somit waren die medizinischen Voraussetzungen zur Anerkennung einer Berufskrankheit 4301 gegeben. Die Aufgabe der Tätigkeit als Bäcker und des Zigarettenrauchens sowie eine weitere Medikation wurden empfohlen.

### Nachuntersuchungen

Eine erneute Begutachtung zur Festlegung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) erfolgte etwa 10 Monate nach Aufgabe der Tätigkeit beziehungsweise etwa ein Jahr nach der Erstuntersuchung

im IPA. Der Versicherte war als Wachmann nicht mehr gegenüber den auslösenden Allergenen oder chemisch-irritativ wirkenden Substanzen exponiert. Er berichtete über eine deutliche Besserung seiner Beschwerden. Die Medikation war unverändert und er rauchte weiterhin etwa zehn Zigaretten pro Tag. Das FEV<sub>1</sub> betrug jetzt 73 Prozent des Sollwerts bei einem Postbronchodilatations-FEV<sub>1</sub> von 80 Prozent des Sollwerts. Die Spiroergometrie zeigte eine geringe pulmonale Limitierung mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 58 Prozent des Sollwerts und einem gering erhöhten Atemäquivalent für Sauerstoff (VE/VO<sub>2</sub>) am Ende der Belastung von 39 (normal bis etwa 35). Die Sensibilisierungen gegen Mehle waren im Pricktest etwas ausgeprägter (Weizenmehl 5 mm, Roggenmehl 9 mm Quaddeldurchmesser), im ImmunoCAP etwas geringer als bei der Erstuntersuchung (CAP-Klasse 2 mit beiden Mehlen). Das Gesamt-IgE war auf 58 kU/L gefallen. Es wurde eine Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) von 30 Prozent seit Tätigkeitsaufgabe empfohlen.

Bei einer weiteren Vorstellung zwei Jahre später stellte sich der Versicherte mit unveränderten Beschwerden und Medikation vor. Er war weiterhin als Wachmann beschäftigt und berichtete einen Zigarettenkonsum von zehn Zigaretten pro Tag. Das FEV<sub>1</sub> betrug 70 Prozent des Sollwerts (Postbronchodilatations-FEV<sub>1</sub> 83 % des Sollwerts). Die spezifischen IgE-Konzentrationen gegenüber Mehlen waren weitgehend unverändert (CAP-Klasse 1 gegenüber Roggenmehl, CAP-Klasse 2 gegenüber Weizenmehl), im Pricktest fanden sich Quaddelgrößen von 5 mm (Roggenmehl) und 4 mm (Weizenmehl). Spiroergometrisch war die pulmonale Limitierung geringer (maximale Sauerstoffaufnahme 74 Prozent des Sollwerts; grenzwertiges Atemäquivalent für Sauerstoff (VE/VO<sub>2</sub>) am Ende der Belastung 35). Die MdE wurde unverändert beurteilt.

## Diskussion

Der Versicherte berichtete nicht über eine eindeutig arbeitsbezogene Symptomatik. Sein dominantes Symptom war die Belastungsdyspnoe. Da auch Begleitsymptome im Sinne einer Rhinokonjunktivitis nicht angegeben wurden und der Versicherte langjähriger Raucher war, lag es nahe, eine COPD anzunehmen. Bereits bei früheren Untersuchungen am IPA konnte gezeigt werden, dass eine deutliche Sensibilisierung gegenüber Mehlen einen hohen prädiktiven Wert für einen positiven inhalativen Test hat (5), so dass ein Berufsasthma wahrscheinlich war. Es wurde kürzlich in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst, dass die komplette Expositionskenzrenz beim allergischen Berufsasthma der Expositionsreduktion hinsichtlich einer guten Prognose überlegen ist (6), insofern war im Fall des Versicherten angesichts der beachtlichen sozialen Konsequenzen eine hohe diagnostische Sicherheit erforderlich. Um die Diagnose zu untermauern wurden deshalb weitere Testungen für notwendig erachtet. Eine inhalative Testung im Labor war aufgrund der Schwere der Erkrankung formal nicht mehr möglich und aufgrund der Placeboreaktion kontraindiziert. Insofern bestand eine Indikation für die seriellen Messungen in Arbeitszeiten und arbeitsfreien Zeiten. Zwar konnte auch hier eine Gefährdung des Versicherten nicht ausgeschlossen werden, angesichts der anamnestischen Angaben über bislang fehlende höhergradige asthmatische Beschwerden schien dieses Vorgehen aber vertretbar.

Die Variabilität der FEV<sub>1</sub>-Messungen sprach gegen eine COPD, allerdings war eine Verschlechterung des FEV<sub>1</sub> während der Arbeitsphase nicht eindeutig nachweisbar. Der eNO-Anstieg war eindeutig sichtbar, weshalb auf eine Berechnung der areas under the curve (AUCs), die eine Quantifizierung ermöglichen, verzichtet wurde. Die zu Beginn der Urlaubsphase etwas erhöhten eNO-Werte wurden als



Serielle eNO-Messungen sind besonders dann sinnvoll, wenn die Tätigkeit noch nicht aufgegeben wurde, eine Expositionstestung nicht durchführbar ist oder komplexe Expositionen bei der Arbeit im Labor nicht simuliert werden können.



Folge der vorangegangenen beruflichen Exposition gewertet, denn die eosinophile Entzündung folgt der Allergenexposition mit einer Latenz von etwa zwei Tagen (7). Ein Arbeitsbezug der Atemwegs-entzündung konnte somit nachgewiesen werden. Raucher weisen niedrige eNO-Werte auf, diese Kasuistik zeigt jedoch, dass auch bei Rauchern eine Testung sinnvoll ist. Die Nachuntersuchungen nach etwa einem Jahr und drei Jahren bestätigten die Diagnose eines Berufsasthmas, die Beschwerden und die Funktionseinschränkungen verbesserten sich nachweislich.

Serielle Messungen des eNOs als Werkzeug für die Diagnose eines Berufsasthmas wurden bisher nur selten in der Literatur beschrieben. Bei einem Arbeiter mit Labortierallergie wurde ein Anstieg des eNO in Arbeitsphasen gezeigt, hier war die Beobachtungsdauer kürzer und es erfolgten zwei Messungen pro Tag (8). Weitere Studien müssen zeigen, welche Beobachtungsdauer und Frequenz der Messungen für die Diagnostik optimal sind.

#### Fazit für die Praxis

- Ein Berufsasthma kann auch ohne direkt erkennbaren zeitlichen Arbeitsbezug der Beschwerden bestehen.
- Eine höhergradige Mehlsensibilisierung hat einen hohen prädiktiven Wert für Berufsasthma (5).
- Serielle eNO-Messungen sind besonders dann sinnvoll, wenn die Tätigkeit noch nicht aufgegeben wurde, eine Expositionstestung nicht durchführbar ist oder komplexe Expositionen bei der Arbeit im Labor nicht simuliert werden können.
- Serielle Messungen des eNO sind auch bei Rauchern sinnvoll.

Die Autorinnen und Autoren

Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Olaf Hagemeyer, Eike Marek,  
Prof. Dr. Rolf Merget, Prof. Dr. Monika Raulf,  
Dr. Ingrid Sander, Dr. Vera van Kampen  
IPA

Beitrag als PDF



#### Literatur

01. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Guidelines for the diagnosis of occupational asthma. Subcommittee on ‚Occupational Allergy‘ of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Clin Exp Allergy 1992; 22: 103-108
02. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo JL, Burge PS, Coifman R. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma. Eur Respir J 1995; 8: 1605-1610
03. Malo JL, Trudeau C, Ghezzi H, L'Archevêque J, Cartier A. Do subjects investigated for occupational asthma through serial peak expiratory flow measurements falsify their results? J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 601-607
04. Quirce S, Lemière C, de Blay F, del Pozo V, Gerth Van Wijk R, Maestrelli P, Pauli G, Pignatti P, Raulf-Heimsoth M, Sastre J, Storaas T, Moscato G. Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. Allergy 2010; 65: 445-458
05. van Kampen V, Rabstein S, Sander I, Merget R, Brüning T, Broding HC, Keller C, Müsken H, Overlack A, Schultze-Werlinghaus G, Walusiak J, Raulf-Heimsoth M. Prediction of challenge test results by flour-specific IgE and skin prick test in symptomatic bakers. Allergy 2008; 63: 897-902
06. Vandenplas O, Dressel H, Wilken D, Jamart J, Heederik D, Maestrelli P, Sigsgaard T, Henneberger P, Baur X. Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. Eur Respir J 2011; 38: 804-811
07. Ferrazzoni S, Scarpa MC, Guarnieri G, Corradi M, Mutti A, Maestrelli P. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. Chest 2009; 136: 155-162
08. Hewitt RS, Smith AD, Cowan JO, Schofield JC, Herbison GP, Taylor DR. Serial exhaled nitric oxide measurements in the assessment of laboratory animal allergy. J Asthma 2008; 45: 101-107