

Diplomarbeit

**Bronchiale Reagibilität und Adipositas
bei Kindern und Jugendlichen**

eingereicht von

Patrick Gruber

0212033

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und

Allergologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Ernst Eber

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Gleichheitsgrundsatz

Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit der Diplomarbeit wurde von der expliziten Nennung weiblicher Formen Abstand genommen. Es sind bei Nennung der männlichen Form weibliche Personen immer gleichermaßen angesprochen.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich Herrn Univ. Prof. Dr. Ernst Eber für die hervorragende Betreuung und das spannende Thema danken. Es war eine bereichernde und interessante Tätigkeit. Weiters gilt mein Dank Frau BMA Elisabeth Weinhandl und Frau BMA Eveline Weger, die mir vor allem in der schwierigen Anfangszeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Einen gewichtigen Part zum erfolgreichen Studienabschluss trug meine Familie bei. Dank euch; Harald, Heide, Maria und Willi stehe ich dort wo ich jetzt bin. Durch eure bedingungslos aufopfernde Liebe und finanzielle Unterstützung konnte ich meine Träume und Wünsche ohne Sorgen erfüllen.

Ein großer Dank gebührt auch Christiane und meiner Verwandtschaft in der Südsteiermark, die mich die letzten Jahrzehnte begleitet haben.

Ebenso danke ich meinen treuen Wegbegleitern; Frau Dr. med. univ. Astrid Sonnleitner, Frau Dr. med. univ. Birgit Putz und Herrn Mag. rer. nat. Klemens Weigl, die mir im Rahmen der Diplomarbeit und darüber hinaus immer hilfreich zur Seite standen.

Einen beachtlichen Teil zu meinem Erfolg und auch in der Entwicklung meines Wesens und Geistes tragen Catherine und die gesamte Familie Dörner. Die menschliche Komponente und Förderung der Liebe zur Kunst, Literatur und Musik werden mich mein ganzes Leben begleiten und dafür bin ich euch auf ewig verbunden.

Zusammenfassung

Einleitung:

In den letzten Jahrzehnten war bei Kindern und Jugendlichen ein zunehmender Anstieg von Asthma bronchiale und Adipositas zu verzeichnen. Derzeit leiden in Österreich ca. 10% aller Kinder und Jugendlichen an Asthma bronchiale bzw. sind 5% übergewichtig oder adipös. Zahlreiche Studien zeigen eine Verbindung zwischen diesen beiden Gesundheitsstörungen, andere wiederum nicht.

Zielsetzung:

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob es einen etwaigen Zusammenhang zwischen bronchialer Hyperreagibilität und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen (Altersbereich: 6-20 Jahre) gibt.

Methoden:

Es wurden retrospektiv biometrische Daten sowie Lungenfunktionsparameter (Basislungenfunktion und Kaltluftprovokation) von 2226 Patienten (1406 männlich) erhoben. Anhand der erhobenen Daten wurde der Body-Mass-Index (BMI) jedes Patienten berechnet und danach eine Gruppeneinteilung in Anlehnung an die Perzentilenkurven für den BMI nach Kromeyer-Hauschild et al. vorgenommen. Anschließend wurde für die relevanten Gruppen eine exakte Datenerfassung mit Hilfe der vorhandenen Arztbriefe und Untersuchungsergebnisse durchgeführt.

Ergebnisse:

In dieser Studie konnte in der Gesamtpopulation kein signifikanter Zusammenhang zwischen bronchialer Hyperreagibilität und Body-Mass-Index festgestellt werden, ebenso keine Assoziation zwischen der Diagnose Asthma bronchiale und dem Body-Mass-Index. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen bronchialer Reagibilität und Body-Mass-Index findet sich bei einer Analyse der Normal- und Übergewichtigen, jedoch nicht der Normalgewichtigen und Adipösen. Nicht überraschend war ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen bronchialer Hyperreagibilität und Atopie.

Schlussfolgerung:

Diese Untersuchung zeigte, wie auch andere Studien davor, keinen Zusammenhang zwischen bronchialer Hyperreagibilität und Adipositas. Lediglich in einer Subanalyse zeigte sich bei Betrachtung von Normalgewichtigen und Übergewichtigen eine Korrelation zwischen bronchialer Reagibilität und BMI. Weitere, prospektive Studien zu diesem Thema sind dringend notwendig.

Abstract

Background:

Since many years, the prevalences of both obesity and bronchial asthma have been increasing worldwide. In Austria, roughly 10% of children and adolescents are suffering from bronchial asthma, and up to 5% are overweight or obese. A number of studies have shown conflicting results with regard to an association between asthma and obesity.

Objective:

The aim of this thesis was to evaluate whether there is an association between bronchial hyperresponsiveness and obesity in children and adolescents (age range 6-20 years).

Methods:

In a retrospective study, anthropometric and lung function (baseline lung function and cold dry air challenge) data from 2226 patients (1406 male), examined at the Respiratory and Allergic Disease Division of the Department of Paediatrics and Adolescence Medicine at the Medical University of Graz were collected. Body mass index (BMI) was calculated and patients were assigned to different groups according to BMI percentile curves, as described by Kromeyer-Hauschild et al.

Results:

For the whole group, this study showed no significant correlation between bronchial responsiveness and BMI, and no association between the diagnosis bronchial asthma and BMI. A significant correlation between bronchial responsiveness and BMI could be detected when analysing normal- and overweight patients, but not in an analysis of normalweight and obese patients. Not surprisingly, there was a highly significant association between bronchial hyperresponsiveness and atopy.

Conclusion:

This retrospective study, like a few others, showed no association between bronchial hyperresponsiveness and obesity. A subanalysis of normal- and

overweight patients showed a correlation between bronchial responsiveness and Body-Mass-Index. Further, prospective studies are urgently needed to elucidate the relation between these two common phenomena.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xiii
Tabellenverzeichnis	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Übergewicht und Adipositas	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Situation global	4
1.1.3 Situation in Europa	5
1.1.4 Situation in Österreich	6
1.2 Asthma bronchiale	10
1.2.1 Definition	10
1.2.2 Epidemiologie	12
1.3 Auswirkungen von Adipositas auf die Lungenfunktion und die Assoziation mit Asthma bronchiale	16
1.3.1 Mechanische Faktoren	16
1.3.2 Systemische Faktoren	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Cold Air Challenge (Kaltluftprovokation)	18
2.1.1 Hintergrund und Studienergebnisse	18
2.1.2 Pathophysiologie	19
2.1.3 CACh-Protokolle	19
2.2 Studiendesign und Patienten	20
2.3 Statistische Auswertung	25
3 Ergebnisse	27
3.1 Altersverteilung und Zeitpunkt der ersten Kaltluftprovokation	27
3.2 Geschlechts- und Altersverteilung in den Gruppen	28

3.3	Verteilung des Body-Mass-Index.....	29
3.4	Verteilung des BMI nach Geschlecht	31
3.5	Patienten in den Gruppen 1, 3 und 4.....	32
3.6	Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4	33
3.7	Geschlecht und Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4	34
3.8	Bronchiale Reagibilität.....	35
3.9	Body-Mass-Index und bronchiale Reagibilität für alle Gruppen.....	36
3.10	Body-Mass-Index und bronchiale Reagibilität für die Gruppen 1 und 3	36
3.11	Body-Mass-Index und bronchiale Reagibilität für die Gruppen 1 und 4	36
3.12	Body-Mass-Index und bronchiale Reagibilität für die Gruppen 1, 3 und 4 bezogen auf die Diagnose Asthma bronchiale.....	37
3.13	Body-Mass-Index und bronchiale Reagibilität für die Gruppen 1 und 3 bezogen auf die Diagnose Asthma bronchiale.....	37
3.14	Body-Mass-Index und bronchiale Reagibilität für die Gruppen 1 und 4 bezogen auf die Diagnose Asthma bronchiale.....	38
3.15	Bronchiale Reagibilität und Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4	39
3.16	Bronchiale Reagibilität und Asthma bronchiale in den Gruppen 1 und 3	39
3.17	Body-Mass-Index und Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4 .	41
3.18	Bronchiale Reagibilität und Atopie in den Gruppen 1, 3 und 4	42
3.19	Bronchiale Reagibilität und Atopie in den Gruppen 1 und 4	43
3.20	Body-Mass-Index und Atopie in den Gruppen 1, 3 und 4.....	44
4	Diskussion.....	45
4.1	Allgemeines.....	45
4.2	Bronchiale Reagibilität und Adipositas	47
4.2.1	Positive Korrelationen	47
4.2.2	Positive Korrelationen in Abhängigkeit vom Geschlecht	48
4.2.3	Negative Korrelationen	49
4.3	Asthma und Adipositas.....	50
4.3.1	Positive Korrelationen	50
4.3.2	Positive Korrelationen in Abhängigkeit vom Geschlecht	51
4.3.3	Negative Korrelationen	52
4.4	Allergielage bei Asthma und Adipositas	53

4.4.1	Positive Korrelationen	53
4.4.2	Positive Korrelationen in Abhängigkeit vom Geschlecht	54
4.4.3	Negative Korrelationen	54
4.4.4	Korrelation zwischen allergischem bzw. nicht-allergischem Asthma bronchiale und Adipositas	55
4.5	Stärken und Schwächen dieser Diplomarbeit.....	57
4.5.1	Stärken dieser Diplomarbeit.....	57
4.5.2	Schwächen dieser Diplomarbeit.....	57
5	Literaturverzeichnis	59
	Curriculum vitae	65

Glossar und Abkürzungen

AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (Datteln, Deutschland)
BHR	Bronchiale Hyperreagibilität
BMI	Body-Mass-Index
CACH	Cold Air Challenge (Kaltluftprovokation)
CI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
CRP	C-reaktives Protein
ECOG	European Childhood Obesity Group
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
eNO	exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEF _{25-75%}	Forcierter expiratorischer Fluss zwischen 25 und 75% der Vitalkapazität
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde = Einsekundenkapazität
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität

H1-Blocker	Medikamentengruppe, welche selektiv eine reversible Hemmung des Histamin 1-Rezeptors auslöst
ICD	International Classification of Diseases
ICS	Inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide)
IgE	Immunoglobulin E
IL	Interleukin
IOTF	International Obesity Task Force (London, U.K.)
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Auckland, New Zealand)
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
MSCACh	Multiple Step Cold Air Challenge
PRICK Test	Hauttest zum Nachweis einer Allergie des IgE - vermittelten Soforttyps
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test; dient zum Nachweis von Allergen-spezifischen IgE-Antikörpern (Bluttest)
RIST	Radio-Immuno-Sorbent-Test; misst die gesamte Menge der freien IgE-Antikörper (Bluttest)

SSCACH	Single Step Cold Air Challenge
TH	T-Helfer-Zelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
VC	Vitalkapazität
WHO	World Health Organisation
HBSC (WHO)	A World Health Organisation Collaborative Cross-National study: Health Behaviour in School-aged Children

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Perzentilenkurven nach K. Kromeyer-Hauschild, M. Wabitsch, D. Kunze et al.: Monatsschr. Kinderheilk. (2001) 149: 807-818. (8).....	3
Abbildung 2: Perzentilenkurven nach K. Kromeyer-Hauschild, M. Wabitsch, D. Kunze et al.: Monatsschr. Kinderheilk. (2001) 149: 807-818. (8).....	3
Abbildung 3: Prevalence of overweight and obesity among school age children (5-17y) in global regions. Overweight and obesity defined by IOTF criteria. Based on surveys in different years after 1990. Source: IOTF (9).....	4
Abbildung 4: Prevalence (percentage) of overweight children in various European countries. Overweight defined by IOTF criteria (includes obese). Children aged around 7-10 years. Based on different surveys in different years after 1990. Source: Lobstein & Frelut (10).....	5
Abbildung 5: World map of the prevalence of clinical asthma (21)	12
Abbildung 6: Asthma-Prävalenz laut ECRHS (23).....	13
Abbildung 7: Prävalenz von Asthmasymptomen basierend auf einem Video-Fragebogen bei 13-14-jährigen Jugendlichen in den verschiedenen Regionen und Ländern der ISAAC-Studie (25).....	14
Abbildung 8: Asthmaprävalenz bei 18-jährigen Stellungspflichtigen. (Daten zur Verfügung gestellt vom BMLV, FGG8) (25).....	15
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des Body-Mass-Index.....	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: International classification of adult underweight, overweight and obesity according to the BMI (4)	1
Tabelle 2: BMI-Klassifikation und Änderungen bei österreichischen Stellungspflichtigen 1991 und 2002 (ÖBIG, 2006) (7)	7
Tabelle 3: Verteilung des Body-Mass-Index (BMI) bei österreichischen Schulkindern (6-15 Jahre), getrennt nach Geschlecht, Alter und Region (12).....	8
Tabelle 4: Verteilung des Body-Mass-Index (BMI) bei Berufsschülern und AHS-Schülern aus Wien (14-19 Jahre), getrennt nach Geschlecht und Schultyp (12) ...	9
Tabelle 5: Altersverteilung (Alter in Jahren).....	27
Tabelle 6: Geschlechtsverteilung in den Gruppen.....	28
Tabelle 7: Altersverteilung (Alter in Jahren) in den Gruppen.....	29
Tabelle 8: Verteilung des Body-Mass-Index.....	29
Tabelle 9: Verteilung des Body-Mass-Index für alle Gruppen nach Geschlecht...	31
Tabelle 10: Anzahl der Patienten in den Gruppen 1, 3 und 4.....	32
Tabelle 11: Patienten in den Gruppen 1, 3 und 4.....	32
Tabelle 12: Diagnose Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4.	33
Tabelle 13: Geschlecht und Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4.....	34
Tabelle 14: Bronchiale Reagibilität in den Gruppen. Ges = Gesamt; m = männlich; w = weiblich.....	35
Tabelle 15: Delta FEV1 bezogen auf die Diagnose Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4.	39
Tabelle 16: Delta FEV1 bezogen auf die Diagnose Asthma bronchiale in den Gruppen 1 und 3.	39
Tabelle 17: Body-Mass-Index und Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4.	41
Tabelle 18: Mittelwert von Delta FEV1 bezogen auf die Atopielage in den Gruppen 1, 3 und 4.	42
Tabelle 19: Atopieverteilung in den Gruppen 1 und 4.	43
Tabelle 20: Mittelwert von Delta FEV1 bezogen auf die Atopielage in den Gruppen 1 und 4.	43
Tabelle 21: Body-Mass-Index und Atopie in den Gruppen 1, 3 und 4.	44

1 Einleitung

1.1 Übergewicht und Adipositas

1.1.1 Definition

Übergewicht und Adipositas werden von der World Health Organisation (WHO) folgendermaßen definiert: “Overweight and obesity are defined as abnormal or excessive fat accumulation that may impair health.” (1)

Zur Messung des Körperfettanteils wird seit einigen Jahrzehnten der Body-Mass-Index (BMI) herangezogen. Dieser berechnet sich aus den anthropometrischen Parametern der Körpergröße und des Körpergewichts in folgender Form: $BMI = \text{Körpergewicht} / \text{Körpergröße}^2$ (kg/m²). (2) (3)

Table 1: International classification of adult underweight, overweight and obesity according to the BMI (4)

Classification	BMI(kg/m ²)	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
Underweight	<18.50	<18.50
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal range	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Overweight	≥25.00	≥25.00
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obese	≥30.00	≥30.00
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obese class III	≥40.00	≥40.00

Source: Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004.

Der BMI ist für Erwachsene konzipiert und kann rasch berechnet werden (Tab. 1). Für das Kindesalter muss eine Adaptation auf so genannte Perzentilenkurven durchgeführt werden, um auf alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten einzugehen. (3)

Die International Obesity Task Force (IOTF) verwendet sogenannte Cut-Off-Werte nach Cole et al. (5) Diese Cut-Off-Werte basieren auf sechs BMI-Kurven verschiedener Staaten (Brasilien, Großbritannien, Hongkong, Niederlande, Singapur und USA), welche zehntausende Menschen bis zum 25. Lebensjahr in Studien einschlossen. Diese neuen Perzentilenkurven gelten für beide Geschlechter und stellen die gängigen Referenzwerte für Übergewicht entsprechend einem BMI über 25 und für Adipositas entsprechend einem BMI über 30 dar. (6) (7)

Im deutschen Sprachraum werden am häufigsten die Perzentilenkurven nach Kromeyer-Hauschild et al. (8) verwendet. Diese beinhalten Daten von 17.147 Knaben und 17.275 Mädchen, welche 2001 in Deutschland erhoben wurden und einen Altersbereich von 0-18 Jahren umfassen (Abb. 1 und 2). (8)

Die AGA (Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter) hat anhand der Perzentilenkurven nach Kromeyer-Hauschild et al. (8) folgende Grenzwerte festgelegt, welche sich auch in dieser Diplomarbeit widerspiegeln:

< 3. Perzentile:	Untergewicht
3. – 90. Perzentile:	Normalgewicht
90. – 97. Perzentile:	Übergewicht
> 97. Perzentile:	Adipositas
> 99,5. Perzentile:	extreme Adipositas

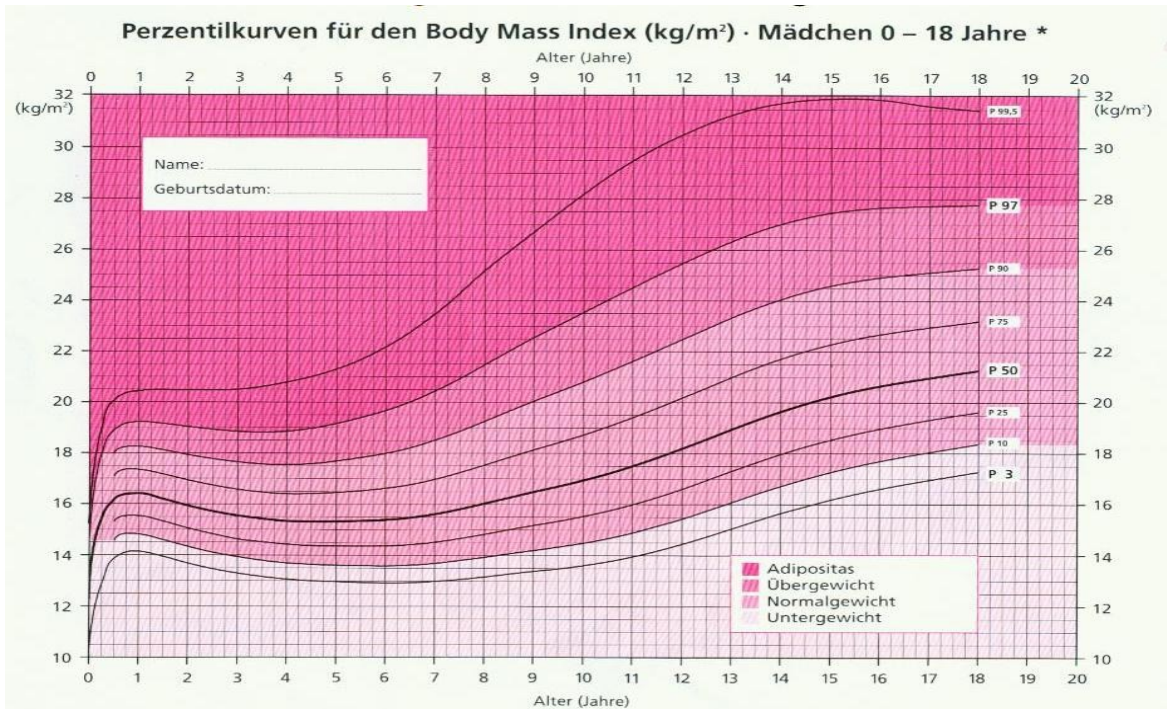


Abbildung 1: Perzentilenkurven nach K. Kromeyer-Hauschild, M. Wabitsch, D. Kunze et al.:
Monatsschr. Kinderheilk. (2001) 149: 807-818. (8)

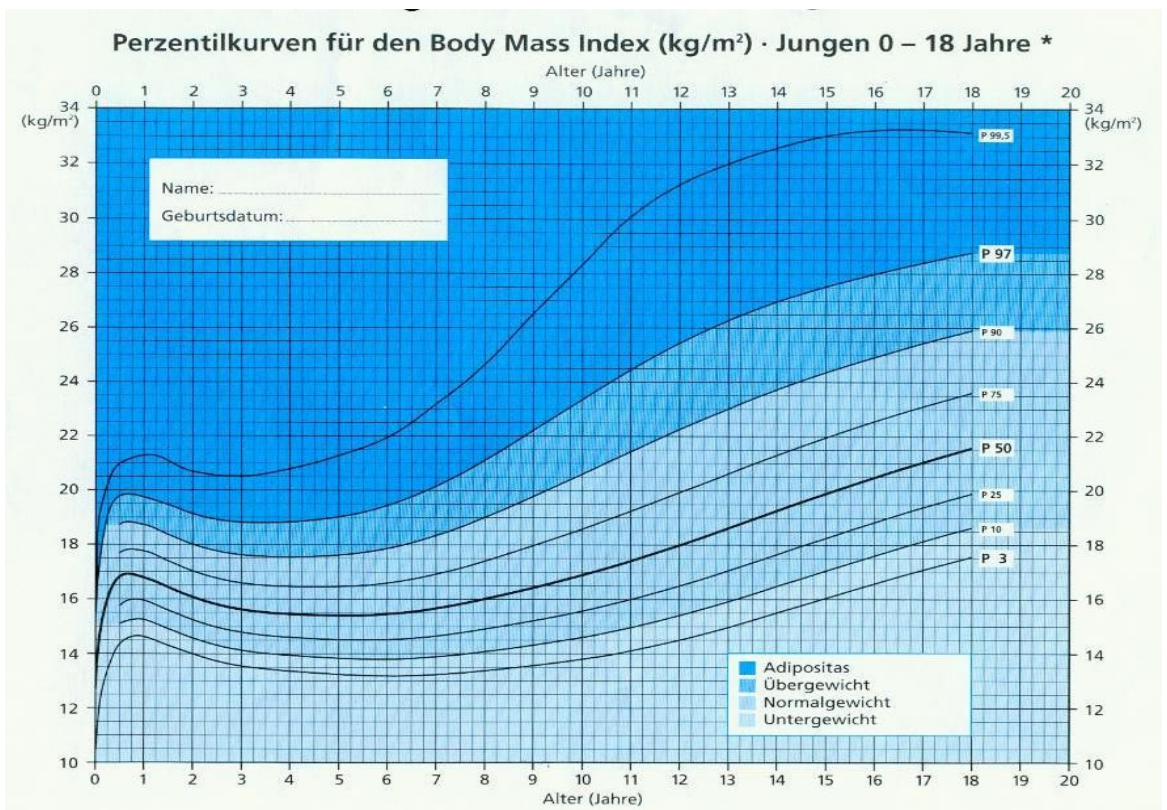


Abbildung 2: Perzentilenkurven nach K. Kromeyer-Hauschild, M. Wabitsch, D. Kunze et al.:
Monatsschr. Kinderheilk. (2001) 149: 807-818. (8)

1.1.2 Situation global

Die WHO hat im Jahr 2005 errechnet, dass weltweit ca. 1,6 Milliarden Erwachsene übergewichtig und ca. 400 Millionen Erwachsene adipös waren. Prognosen der WHO prophezeien für das Jahr 2015 ca. 2,3 Milliarden übergewichtige und 700 Millionen adipöse Erwachsene weltweit. (1)

Die „Childhood Group“ der IOTF schätzt in einem Report aus dem Jahr 2005, dass weltweit jedes 10. Kind übergewichtig ist (und damit ca. 155 Millionen Kinder übergewichtig sind bzw. 30-45 Millionen als adipös gelten) (Abb. 3). (9)

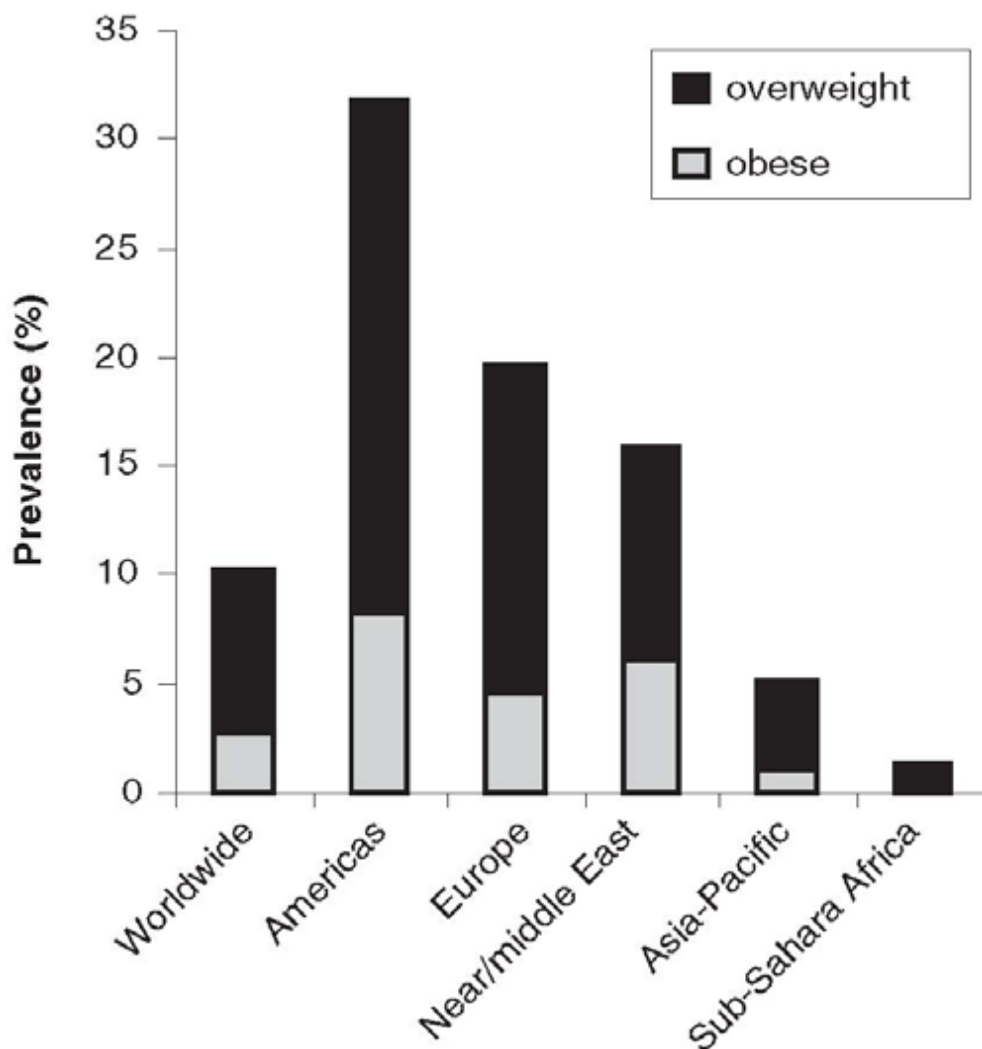


Abbildung 3: Prevalence of overweight and obesity among school age children (5-17y) in global regions. Overweight and obesity defined by IOTF criteria. Based on surveys in different years after 1990. Source: IOTF (9)

1.1.3 Situation in Europa

Europaweit liegt die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas laut der IOTF bei 5-17-jährigen bei ca. 20%. Allerdings zeigen sich speziell zwischen Nord- und Südeuropa starke Differenzen. Im Norden besteht eine Prävalenz zwischen 10 und 20%, während im Süden schon 20-35% erreicht werden (Abb. 4). (10)

Somit ist ca. jedes fünfte europäische Kind übergewichtig und von 14 Millionen übergewichtigen Kindern sind 3 Millionen adipös. Laut IOTF wird die Zunahme an übergewichtigen Kindern bei 400.000/Jahr und an adipösen Kindern bei 85.000/Jahr liegen.

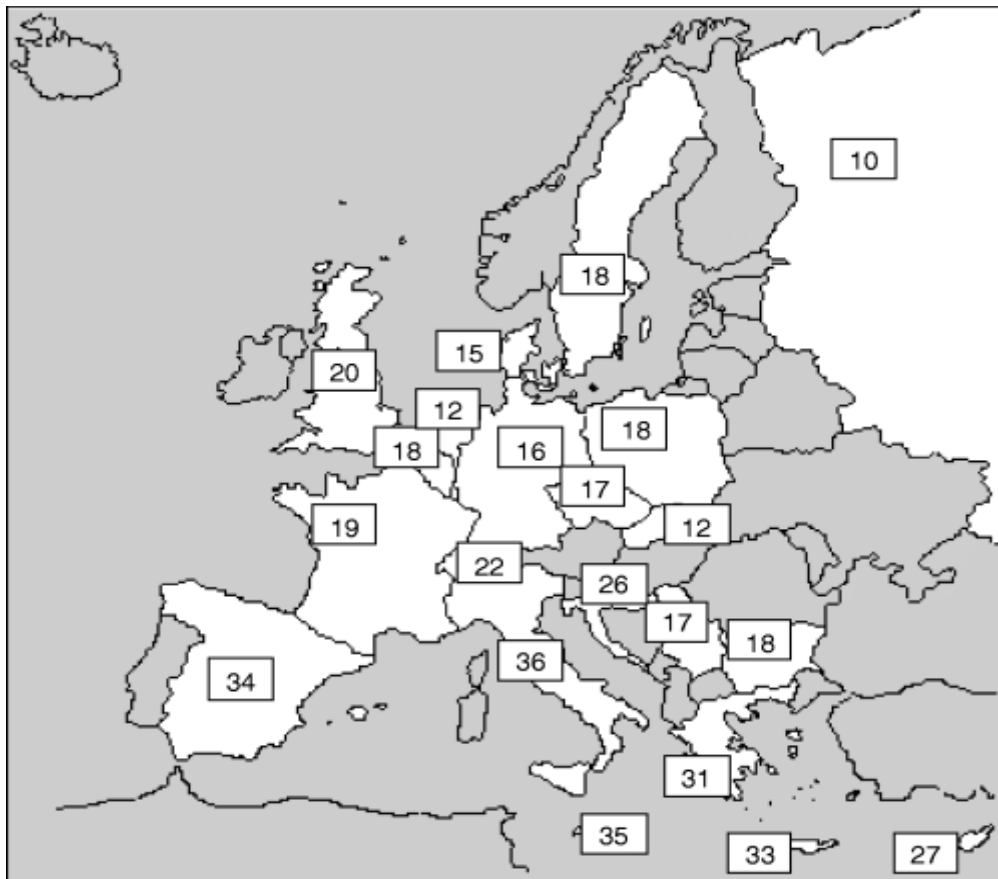


Abbildung 4: Prevalence (percentage) of overweight children in various European countries. Overweight defined by IOTF criteria (includes obese). Children aged around 7-10 years. Based on different surveys in different years after 1990. Source: Lobstein & Frelut (10)

1.1.4 Situation in Österreich

Für Österreich existieren einige Studien, deren Ergebnisse geringfügig voneinander abweichen. Diese Unterschiede beruhen einerseits darauf, dass einige Autoren den BMI selbst erhoben bzw. errechnet haben, während bei anderen Studien die Daten von den Probanden erhoben wurden. Weiters sind in manchen Studien die Definitionen nach Cole et al. (5) verwendet worden, in anderen hingegen die Einteilung nach Kromeyer-Hauschild et al. (7) (8)

Eine Studie der WHO-HBSC Survey in Österreich aus dem Jahr 2001 umfasste 4472 Kinder zwischen dem 11. und 15. Lebensjahr. Dabei ergab sich eine Prävalenz von 10% übergewichtigen und 2% adipösen Kindern. (Kriterien nach Cole et al.) (5) (7)

Der österreichische Ernährungsbericht 2003 von Elmadfa et al. (11) basiert auf Daten von 1166 Kindern zwischen dem 7. und 10. Lebensjahr. In diesem wurden Prozentsätze von 10% übergewichtigen und 4% adipösen Mädchen angegeben. Die Knaben sind mit 11% beim Übergewicht und 5% bei der Adipositas nur geringfügig unterschiedlich. (Kriterien nach Kromeyer-Hauschild et al.) (7) (8)

Ein sehr klarer Bericht wurde mit Hilfe der Daten aus der Stellungsuntersuchung des österreichischen Bundesheeres verfasst. In diesem wurde Übergewicht ab einem BMI von 26 und Adipositas ab einem BMI von 30 definiert; dieser Bericht stellt eine gute Basis für internationale Vergleiche dar. (7)

In diesem Bericht finden sich im Jahr 2002 über 41.123 Männer, welche eine Prävalenz von 14,8% für Übergewicht und von 5,3% für Adipositas aufweisen. Als Vergleich dient der Bericht des österreichischen Bundesheeres aus dem Jahr 1991, in dem von 44.497 Stellungspflichtigen lediglich 11,5% übergewichtig waren, bzw. 3,3% einen BMI über 30 hatten (Tab. 2). (7)

Österreich liegt damit im Vergleich mit anderen Staaten bei Übergewicht und Adipositas im Mittelfeld. (7)

Tabelle 2: BMI-Klassifikation und Änderungen bei österreichischen Stellungspflichtigen 1991 und 2002 (ÖBIG, 2006) (7)

Body-Mass-Index	1991	2002	Änderung absolut	Änderung relativ
BMI <18 kg/m²	3,2	3,9	0,7%	22%
BMI 18-26 kg/m²	82,0	76,0	-6,0%	-7%
BMI >26 kg/m²	11,5	14,8	3,3%	29%
BMI >30 kg/m²	3,3	5,3	2,0%	61%

Österreichischer Ernährungsbericht 2008

Die neuesten Daten aus Österreich stammen aus dem österreichischen Ernährungsbericht 2008 von Elmadfa et al. Laut diesem Bericht sind 19% der 6-15-jährigen Schulkinder übergewichtig und 8% adipös.

Auffallend ist hier ein Ost-West-Gefälle, welches sich im gesamten Ernährungsbericht für alle Altersgruppen widerspiegelt. So sind im Osten 10% der Schulkinder adipös, während im Westen nur 4% über der 97. Perzentile liegen (Tab. 3). (12)

Tabelle 3: Verteilung des Body-Mass-Index (BMI) bei österreichischen Schulkindern (6-15 Jahre), getrennt nach Geschlecht, Alter und Region (12)

			BMI Kategorien (Angaben in %)			
		n	< 3 Perzentile	10 - 90 Perzentile	> 90 Perzentile	> 97 Perzentile
Gesamt		984	5	75	11	8
Geschlecht	Mädchen	471	6	76	10	7
	Buben	513	5	75	12	9
Alter	6-9 J	371	4	76	12	8
	10-15 J	613	6	75	10	8
Region	Ost	354	5	73	12	10
	Süd	376	3	75	14	7
	West	254	7	84	6	4

BMI (kg/m^2) wurde aus gemessenen Daten zu Körpergewicht und -größe berechnet
 Ost: Wien, Burgenland, Ober- und Niederösterreich; Süd: Steiermark und Kärnten;
 West: Vorarlberg, Tirol und Salzburg

Weiters wurden dieselben anthropometrischen Messungen an 15-19-jährigen Berufs- und AHS-Schülern in Wien durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass 4% der Berufsschüler adipös und weitere 8% übergewichtig waren. Die AHS-Schüler lagen mit 3% bei der Adipositas und weiteren 6% beim Übergewicht nur knapp darunter (Tab. 4). (12)

Tabelle 4: Verteilung des Body-Mass-Index (BMI) bei Berufsschülern und AHS-Schülern aus Wien (14-19 Jahre), getrennt nach Geschlecht und Schultyp (12)

		BMI Kategorien (Angaben in %)				
		n	< 3 Perzentile	10 -90 Perzentile	> 90 Perzentile	> 97 Perzentile
Berufs- Schüler	Alle	2.823	12	76	8	4
	w	1.348	17	74	5	4
	m	1.475	7	76	11	4
AHS- Schüler	Alle	398	9	82	6	3
	w	210	10	84	4	2
	m	188	8	80	9	3

1.2 Asthma bronchiale

1.2.1 Definition

Asthma bronchiale ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, welche durch eine bronchiale Hyperreagibilität (BHR) und eine variable Atemwegsobstruktion charakterisiert ist. Die Entzündung führt zu rekurrend auftretenden Episoden von Giemen, Kurzatmigkeit, thorakalem Engegefühl und Husten, welche häufig nachts bzw. am frühen Morgen auftreten und spontan oder nach Behandlung sistieren. (13)

Die Erkrankung kann in drei verschiedene Formen eingeteilt werden. Einerseits in ein extrinsisches (allergisches), andererseits in ein intrinsisches (nicht-allergisches) Asthma bronchiale und drittens in eine Mischform dieser beiden.

Das allergische Asthma bronchiale zählt zum sogenannten „atopischen Formenkreis“, welcher durch eine verstärkte Bildung von IgE-Antikörpern charakterisiert ist. In diesen fallen unter anderem die atopische Dermatitis und die allergische Rhinitis (Rhinokonjunktivitis). In den letzten Jahrzehnten war in der westlichen Welt ein steter Anstieg der Asthma-Prävalenz zu verzeichnen; Asthma bronchiale stellt die häufigste chronische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter dar. Die Ätiologie ist nicht vollständig geklärt, jedoch haben sich in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Risikofaktoren und Auslöser herauskristallisiert.

Genetik

Eine wichtige Rolle in der Entstehung der Atopie spielt die Genetik. Schon 2002 wurden in elf verschiedenen Populationen 18 Regionen des menschlichen Genoms identifiziert, die bei zu Atopie neigenden Personen verändert waren. Diese fanden sich vor allem auf den Chromosomen 2q, 5q, 6p, 12q und 13q und wiesen in die Richtung eines Interleukin (IL) 4-/IL 13 Erkrankungswegs. (14)

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind weit über 100 Genloci benannt, die eine ausgeprägte Assoziation mit Asthma und/oder mit Atopie aufweisen. Fünfundzwanzig Gene sind in sechs verschiedenen und über 50 Gene in bis zu fünf Populationen bestätigt worden. (15)

Der letzte systematische Review von Finkelmann et al. aus dem Jahr 2010 bietet einen umfassenden Überblick nicht nur über die Genetik, sondern auch über die entscheidende Rolle von Zytokinen, Signalmolekülen und Rezeptoren, welche einen großen Pool an Forschungsmöglichkeiten bieten. (16)

Umweltfaktoren

Aufgrund der stetig abnehmenden Zahl klassischer infektiöser Krankheiten und der rasanten Zunahme von Erkrankungen des Immunsystems wurden mehrere Hypothesen postuliert. Eine dieser Theorien besagt, dass eine T-Helfer-Zellen (TH)1/TH2-Imbalance besteht, welche immunregulatorisch für die Entwicklung eines Asthma bronchiale entscheidend sein soll. (17) Zahlreiche Studien bestätigen sowohl Viren als auch Bakterien in der Pathogenese von Exazerbationen, bzw. auch in der Entstehung von Asthma bronchiale. (18) Ebenso zeigen epidemiologische Studien, dass Umweltfaktoren, der sozioökonomische Status und die Hygiene eine wichtige Rolle in der Ätiologie spielen, sodass die sogenannte Hygienehypothese zum jetzigen Zeitpunkt in der wissenschaftlichen Fachwelt einen breiten Konsens findet. (13) (19)

1.2.2 Epidemiologie

Laut WHO leiden weltweit über 300 Millionen Menschen an Asthma bronchiale und sind allein im Jahr 2005 ca. 250.000 Menschen an dieser Erkrankung verstorben. (20)

Abbildung 5 veranschaulicht das Ausmaß, welches Asthma bronchiale bereits erreicht hat:

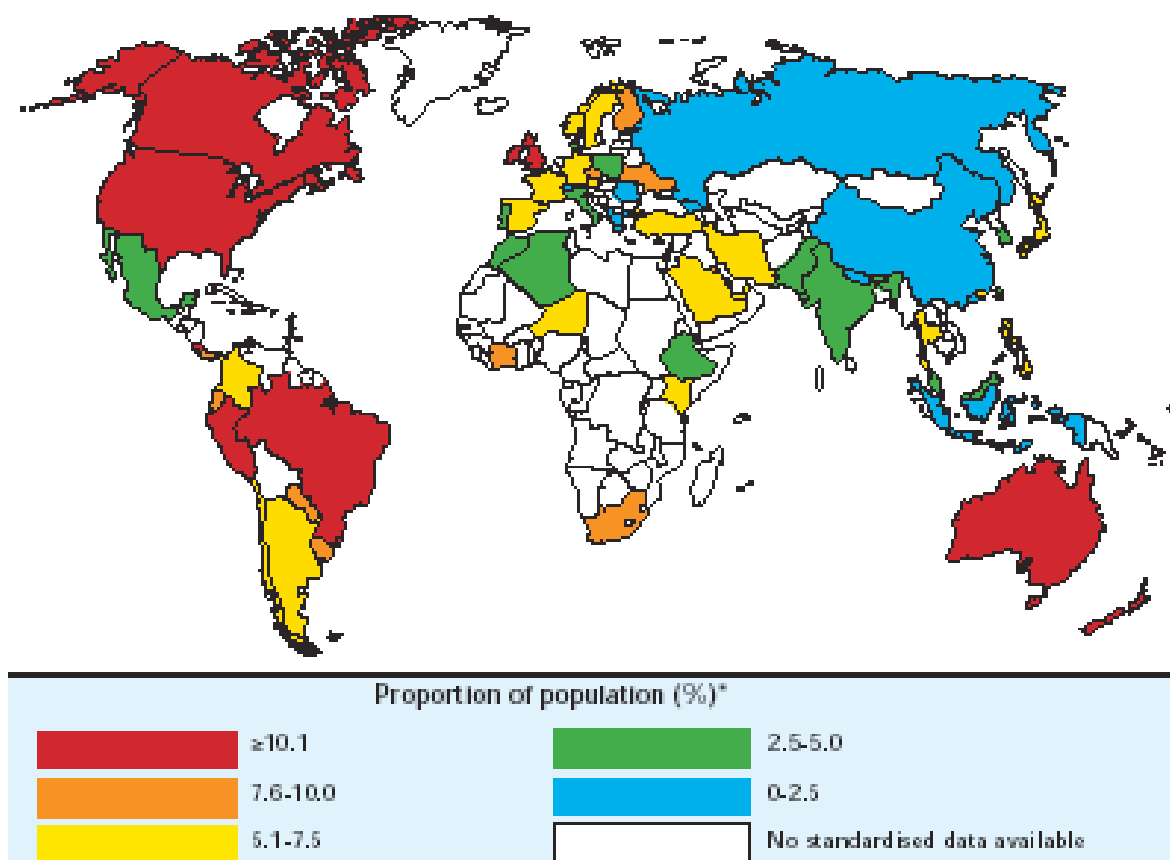


Abbildung 5: World map of the prevalence of clinical asthma (21)

Im Jahr 1998 erschienen die ersten Ergebnisse der „International Study of Asthma and Allergies in Childhood“ (ISAAC), welche 463.801 Kinder aus 56 Nationen in 151 Zentren einschloss. Diese Ergebnisse korrelierten mit dem später von Europa aus durchgeführten European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), welcher 20-44-jährige Erwachsene aus 48 Zentren in 22 Ländern umfasste. (22) Anzumerken ist, dass bei ISAAC von den Eltern der erfassten Kinder nur ein

Fragebogen ausgefüllt wurde, welcher „wheezing“ als Symptom in den letzten 12 Monaten als Marker für Asthma bronchiale verwendete. Ob „wheezing“ wirklich in allen Fällen Asthma bronchiale bedeutete, bzw. ob die Übersetzung des Begriffs „wheezing“ in über 50 Sprachen korrekt und verständlich war, bleibt zu diskutieren. (21)

Da die ISAAC-Ergebnisse allerdings mit denen des ECRHS, in dem weitaus genauer mit Blutabnahmen, Messungen der bronchialen Reagibilität und klinischer Untersuchung vorgegangen wurde, weitgehend korrelieren, kann die Asthma-Prävalenz weltweit ausreichend genau abgeschätzt werden. Im ECRHS liegt Österreich in der Altersgruppe der 20-44-jährigen bei einer Asthma-Prävalenz von 3-9% (Abb. 6). (23)

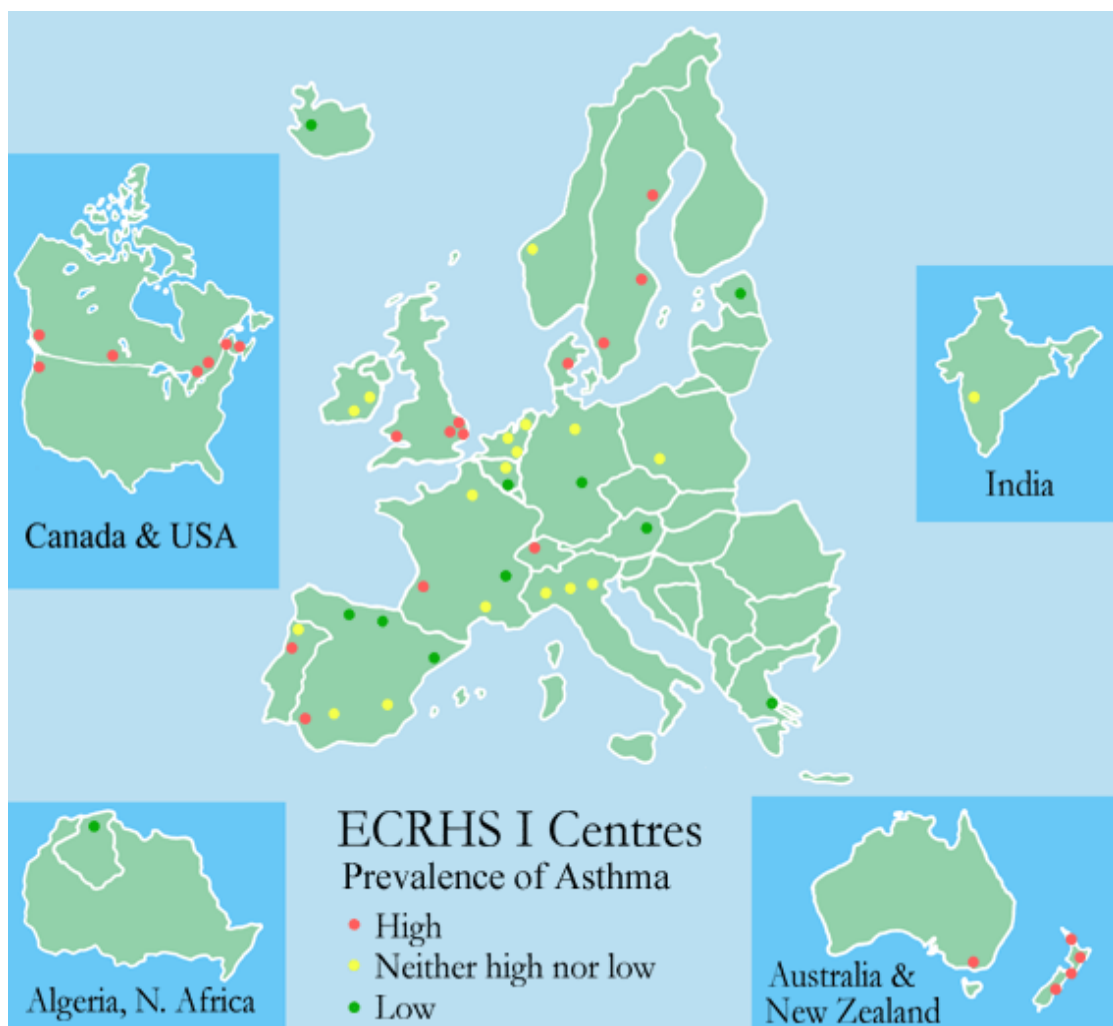


Abbildung 6: Asthma-Prävalenz laut ECRHS (23)

In Österreich liegt die Prävalenz von Asthma-Symptomen laut ISAAC in der Altersgruppe der 13-14-jährigen bei 11,6% und in der Altersgruppe der 6-7-jährigen bei 8,9%. Österreich liegt somit im Mittelfeld der teilnehmenden Länder bzw. Zentren. Die zwei ausgewählten Orte in Österreich waren Salzburg und Urfahr-Umgebung. In Salzburg wurden 3.371 Kinder (85,1% Response-Rate) und in Urfahr-Umgebung 1.515 Kinder (92,6% Response-Rate) befragt. Die Prävalenz von Asthma bronchiale bzw. „wheezing“ basierend auf einem Videofragebogen variiert bei den 13-14-jährigen zwischen 5 und 7% (Abb. 7). (24)

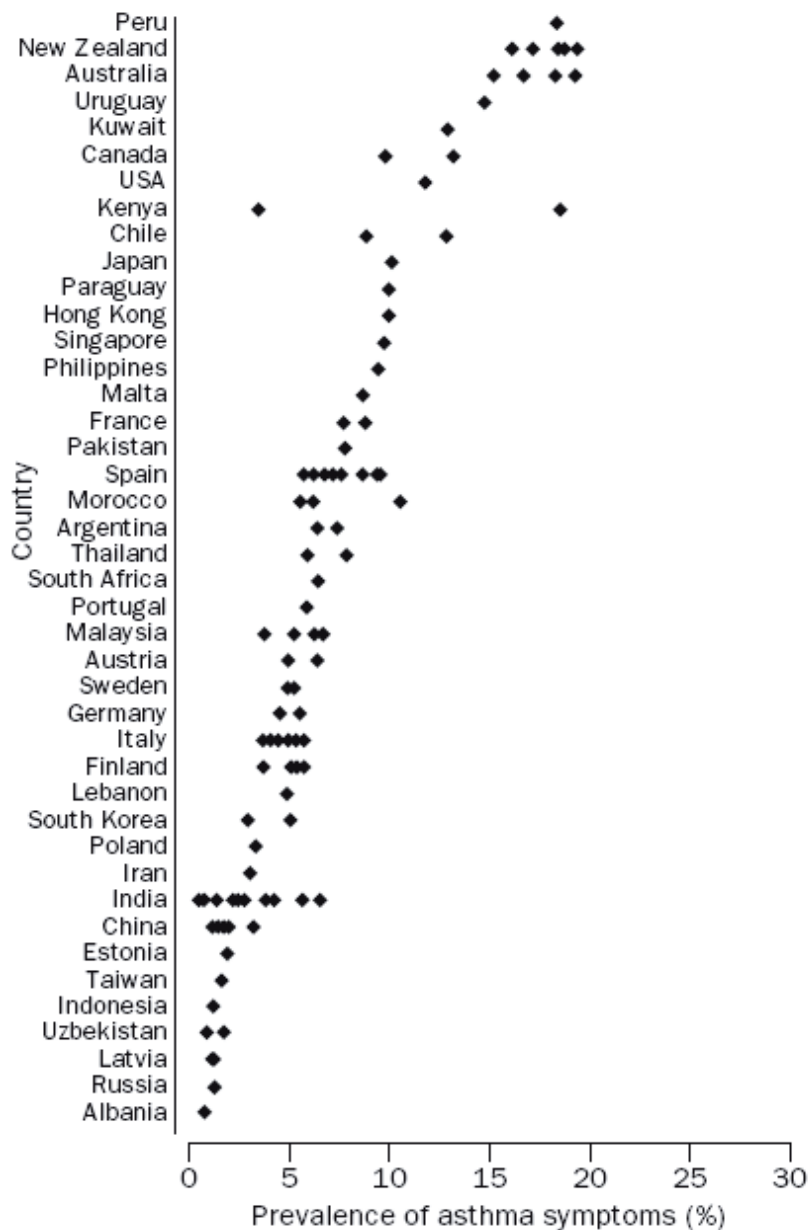


Abbildung 7: Prävalenz von Asthmasymptomen basierend auf einem Video-Fragebogen bei 13-14-jährigen Jugendlichen in den verschiedenen Regionen und Ländern der ISAAC-Studie (25)

Aus Österreich sind rezente Daten nur spärlich vorhanden; der österreichische Allergiebericht 2006 bietet einen kurzen Überblick (25):

Im Wiener Gesundheits- und Sozialsurvey (1999-2001) berichteten 3,5% der Männer und 3,9% der Frauen über Asthma bronchiale. Bei schulärztlichen Untersuchungen in den Jahren 1995/1996 und 1999/2000 waren es 1-4% der Schülerinnen und Schüler und im Mikrozensus 1999 1,4% der österreichischen Männer und 1,2% der Frauen. (25)

Ein umfassender Datensatz wird durch das österreichische Bundesheer zur Verfügung gestellt, da jedes Jahr zwischen 40.000 und 55.000 18-jährige Männer untersucht werden. Die Prävalenz von Asthma bronchiale betrug im Jahr 1986 bei den 18-jährigen stellungspflichtigen Männern 0,76%. In den weiteren Jahren erfolgte ein Anstieg bis zum Jahr 2003, der mit 2,73% den vorläufigen Höhepunkt erreichte. Danach fand ein leichter Abschwung statt und die Prävalenz lag 2005 bei 2,31%. Der über 3,5-fache Anstieg der Diagnose Asthma bronchiale zeigt, welchen Stellenwert Asthma bronchiale in den letzten Jahrzehnten unter den chronischen Krankheiten eingenommen hat (Abb. 8). (25)

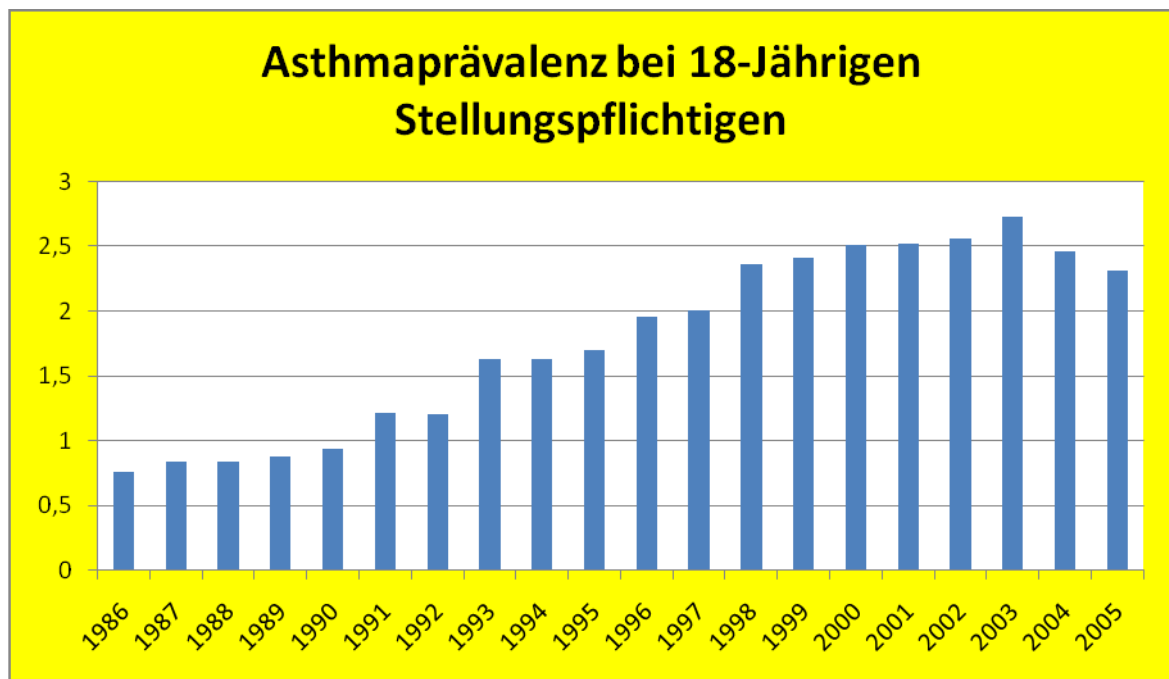


Abbildung 8: Asthmaprävalenz bei 18-jährigen Stellungspflichtigen. (Daten zur Verfügung gestellt vom BMLV, FGG8) (25)

1.3 Auswirkungen von Adipositas auf die Lungenfunktion und die Assoziation mit Asthma bronchiale

Es gibt zahlreiche Studien, die Assoziationen zwischen Adipositas und Asthma gefunden haben, während in anderen Untersuchungen keine solchen erfasst werden konnten.

1.3.1 Mechanische Faktoren

Bei der Adipositas findet sich eine schweregradabhängige Absenkung der Atemruhelage. Letztere wird einerseits von den expansiven Kräften der Brustkorbwand und andererseits von der elastischen Retraktionskraft der Lungen im Gleichgewicht gehalten. Da die extrathorakalen Fettmassen vor allem im Liegen auf den Thorax drücken, wird speziell das expiratorische Reservevolumen reduziert. Ebenso sind die Atemarbeit stark erhöht und die Lungendehnbarkeit (Compliance) stark erniedrigt. (26)

Die Vitalkapazität (VC), forcierte Vitalkapazität (FVC) und die Einsekundenkapazität (FEV₁) korrelieren negativ mit der Fettmasse. Wichtig ist zu beachten, dass der FEV₁-Wert in Verhältnis zur Vitalkapazität gesetzt wird (Tiffeneau-Index). Dadurch kommt es nicht zu Fehlinterpretationen im Sinne einer obstruktiven Ventilationsstörung. Der Tiffeneau-Index ist bei Adipösen meist normal. Für den Symptomenkomplex eines Adipösen wird von zahlreichen Medizinern die sogenannte „Adipositas-induzierte respiratorische Dysfunktion“ als eine neue Diagnose vorgeschlagen. (26)

In Methacholin-Provokationstestungen bei Schafen konnte gezeigt werden, dass sich bei Verwendung Adipositas-simulierender Korsette das Bild einer BHR einstellte. Die Erklärung dafür liegt laut den Studienautoren allerdings in einer Verhärtung der Bronchialmuskulatur („bronchial latching“), bedingt durch eine geringere Dehnung im Atemruhezyklus. Der Befund war nach Abnahme der Korsette reversibel, und die Tiere wiesen anschließend auch keine asthmatypische bronchiale Entzündung auf. (26)

1.3.2 Systemische Faktoren

Übergewichtige und Adipöse weisen erhöhte systemische Entzündungswerte (Zytokine, Adipokine und Akute-Phase-Proteine) auf. Vor allem Leptin, Tumornekrosefaktor (TNF)- α , Interleukin (IL)-6 und C-reaktives Protein (CRP) sind erhöht. (27) Die Vermutung liegt daher nahe, dass Übergewichtige und Adipöse auch eine verstärkte bronchiale Entzündung aufweisen können. Exhalierendes Stickstoffmonoxid (eNO) ist ein Marker für eine bronchiale Entzündung; allerdings konnte bei Kindern in einigen Studien keine Korrelation zwischen BMI und eNO-Werten gefunden werden. (28) (29) (30)

2 Material und Methoden

2.1 Cold Air Challenge (Kaltluftprovokation)

Die Kaltluftprovokation ist eine nicht-pharmakologische Testmethode zur Erfassung der bronchialen Reagibilität und wurde in den letzten Jahrzehnten in zahlreichen Studien untersucht. (31) (32) (33) (34)

2.1.1 Hintergrund und Studienergebnisse

Da Asthma bronchiale durch eine BHR gekennzeichnet ist, sind Bronchusprovokationsmethoden nicht selten wichtig in der Diagnosefindung. Pharmakologische Bronchusprovokationen mit Histamin und Methacholin dienen der Erfassung der bronchialen Reagibilität, sind sehr sensitiv, aber nicht spezifisch und verlaufen oft nicht nebenwirkungsfrei. (34) (35)

Bereits vor Jahrzehnten wurde, auch unter österreichischer Federführung, an einer nicht-pharmakologischen Testmethode geforscht und in weiterer Folge die Kaltluftprovokation weltweit etabliert. Die Vorteile liegen klar auf der Hand: Die Akzeptanz ist auch bei jungen Patienten sehr groß. Komplikationen sind weitgehend auszuschließen. Es muss keine pharmakologisch wirksame Substanz, wie etwa Methacholin, appliziert werden, welches als Sofort-, aber auch als Spätreaktion massive Bronchokonstriktionen auslösen kann. Die Akzeptanz der Kaltluftprovokation ist bei den Eltern dementsprechend hoch. (31) (32) (33) (35)

Die Ergebnisse von Kaltluftprovokation und Histamin- bzw. Methacholinprovokation korrelieren signifikant, obwohl der Mechanismus und die Reaktionen auf Histamin bzw. Methacholin und Kaltluft unterschiedlicher Natur sind. (35) (36)

Eine weitere Studie zur Kaltluftprovokation ergab, dass eine transkutane O₂-Messung signifikant mit Lungenfunktionsparametern korreliert. Dies kann den Einsatz dieser Provokationsmethode auch bei jüngeren Patienten, die keine Kooperation in der Lungenfunktionsdiagnostik zeigen, ermöglichen. (37)

2.1.2 Pathophysiologie

Der genaue pathophysiologische Ablauf einer Bronchokonstriktion, wie er durch eine Kaltluftprovokation ausgelöst wird, ist nach wie vor nicht ganz geklärt. Es wird vermutet, dass es zu einer Mediatorfreisetzung aus der Bronchialschleimhaut kommt. (35) (36) (37)

Die Kaltluftprovokation zeigt eine recht klare Unterscheidung zwischen Asthma-Patienten und Lungengesunden (38) und die Ergebnisse korrelieren signifikant mit jenen einer Provokationstestung durch körperliche Belastung. (39)

2.1.3 CACH-Protokolle

Bei der sogenannten Single Step CACH (SSCACH)-Untersuchung wird über vier Minuten -10°C kalte Luft bei 75% des Atemgrenzwertes inhaliert. Bei der sogenannten Multiple Step CACH werden über jeweils drei Minuten 10%, 20%, 40%, 60% und bis zu 80% des Atemgrenzwertes inhaliert. Da eine Dosis-Wirkungsbeziehung nicht gefunden werden konnte, hat sich in den letzten Jahren das Single Step CACH-Protokoll, wie es auch bei dieser Studie verwendet wurde, gegenüber einem Multiple Step CACH-Protokoll durchgesetzt. (36)

Von 1982 bis Ende 1994 wurden an der Grazer Kinderklinik 1.872 SSCACH durchgeführt, welche ohne einen einzigen ernsthaften Zwischenfall verliefen. (36)

2.2 Studiendesign und Patienten

Die Untersuchung basiert auf einer retrospektiven Analyse von Daten von Kindern und Jugendlichen, welche an der Klinischen Abteilung für Pulmonologie und Allergologie der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz mittels SSCACH untersucht wurden. Es erfolgte eine lückenlose Erfassung aller Kaltluftprovokationen von September 2009 bis zurück in das Jahr 2003, sowie auch von davor durchgeführten Untersuchungen der damit erfassten Patienten. Somit ergab sich ein Datensatz von 2227 Patienten, wobei Patienten zum Teil wiederholt untersucht und damit insgesamt 4255 Untersuchungen erfasst wurden.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Name
- Vorname
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Untersuchungsdatum
- Alter
- Gewicht
- Größe

Lungenfunktionswerte vor der Kaltluftprovokation

- FEV1 Sollwert
- FEV1 Istwert Absolut
- FEV1 Istwert in % Sollwert

Lungenfunktionswerte nach der Kaltluftprovokation

- FEV1 Istwert absolut
- FEV1 Istwert in % Sollwert

- Delta FEV₁ in % Ausgangswert

Der BMI wurde entsprechend der Formel der WHO (BMI = Körpergewicht/Körpergröße² (kg/m²)) berechnet. Dann wurde jeder Patient entsprechend des Ergebnisses anhand der Perzentilenkurve nach Kromeyer-Hauschild et al. (8) einer der folgenden Gruppen zugeteilt:

Gruppeneinteilung

- kleiner/gleich 25. Perzentile = Gruppe 0
 - größer 25. und kleiner/gleich 75. Perzentile = Gruppe 1
 - größer 75. und kleiner/gleich 90. Perzentile = Gruppe 2
 - größer 90. und kleiner/gleich 97. Perzentile = Gruppe 3
 - größer 97. Perzentile = Gruppe 4
-
- älter als 20 Jahre am Tag der Kaltluftprovokation = Gruppe 6

Die Gruppe 1 wurde als „Normalgewicht“ gewählt, und dient als Referenzgruppe für den Vergleich mit der Gruppe 3 („Übergewichtige“) und der Gruppe 4 („Adipöse“).

Gruppen 0 und 2

Die Gruppen 0 und 2 wurden für die nachfolgende Erhebung der Befunde ausgeschieden. Damit wurde ein Vergleich z.B. zwischen einem Patienten an der 89. Perzentile („Normalgewicht“ laut Kromeyer-Hauschild et al. (8)) mit einem Patienten an der 91. Perzentile („Übergewicht“ laut Kromeyer-Hauschild et al. (8)) ausgeschlossen.

Gruppe 6

Diese Gruppe schied aus Altersgründen für eine weitere Betrachtung aus.

In weiterer Folge wurden von den Patienten der Gruppen 1, 3 und 4 Arztbriefe ausgehoben und folgende Daten in die Datenbank eingetragen:

1. ICD 10 Kodierung der Diagnose „Asthma bronchiale“
2. ICD 10 Kodierung der Diagnose „Atopische Dermatitis“
3. Atopielage:
 - a) Prick-Hauttest
 - b) Radio-Immuno-Sorbent-Test (RIST)
 - c) Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST)
4. Medikamentöse Bedarfs- und Langzeittherapie
 - a) Beta-2-Sympathomimetika
 - b) Inhalative Kortikosteroide
 - c) Chromone
 - d) Antihistaminika
 - e) Leukotrienrezeptorantagonisten

Ad 1:

Binärkodierung der Diagnose mit ja/nein = 1/0

1: Ärztlich diagnostiziertes Asthma bronchiale bzw. Asthma bronchiale in Remission

0: Keine Diagnose Asthma bronchiale

Ad 2:

1: Zum Zeitpunkt der Kaltluftprovokation als Diagnose kodiert

Ad 3:

0: Atopielage negativ; mindestens eine der unter 3 a, b, und c angeführten Untersuchungen erbrachte ein negatives Ergebnis; sofern weitere Tests durchgeführt worden waren, erbrachten diese ebenfalls negative Ergebnisse.

1: Atopielage positiv; mindestens eine der unter 3 a oder 3 c angeführten Untersuchungen erbrachte ein positives Ergebnis.

2: Atopielage nicht untersucht

Ad 3a:

0: Prick-Hauttest negativ

1: Ein Prick-Hauttest ist mit einer mindestens 3mm Quaddel auf eine oder mehrere der getesteten Substanzen positiv. Der gewertete Zeitraum beschränkt sich auf die letzten 2 Jahre vor der Kaltluftprovokation. Ältere positive Prick-Hauttests wurden nur dann gewertet, wenn anamnestisch starke rhinokonjunktivale Beschwerden vorhanden waren, sodass auf eine aktuelle Testung verzichtet worden war.

2: Nicht durchgeführt.

Ad 3b:

0: RIST unter 100 IU/mL.

1: RIST über 100 IU/mL, maximal ein Jahr zurückreichend.

2: RIST nicht durchgeführt.

Ad 3c:

0: RAST negativ.

1: RAST positiv, wenn mindestens einmal eine „Klasse 1“ auf ein Allergen mit einem RIST über 100 IU/mL oder eine „Klasse 2“ oder höher dokumentiert wurde (maximal ein Jahr zurückreichend).

2: RAST nicht durchgeführt.

Ad 4a (Sultanol®, Bricanyl®):

0: Das Medikament war zumindest in den letzten sechs Wochen vor der Kaltluftprovokation nicht in Verwendung.

2: Das Medikament wurde öfter als einmal in den letzten sechs Wochen inhaliert.

Ad 4b (Flixotide®, Becotide® u. a.):

0: Keine Langzeittherapie bzw. mehr als acht Wochen vor der Kaltluftprovokation beendet.

1: Bestehende Langzeittherapie oder Langzeittherapie innerhalb der letzten acht Wochen vor der Kaltluftprovokation beendet.

Ad 4c (Intal®, Tilade®):

0: Keine Verwendung innerhalb von vier Wochen vor der Kaltluftprovokation.

1: Bestehende Langzeittherapie oder Langzeittherapie innerhalb der letzten vier Wochen vor der Kaltluftprovokation beendet.

Ad 4d (Zyrtec®, Clarityn® u. a.):

0: Keine Verwendung.

2: Verwendung bei Bedarf innerhalb der letzten acht Wochen vor der Kaltluftprovokation.

Ad 4e (Singulair®):

0: Keine Verwendung.

1: Bestehende Langzeittherapie.

2.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in Microsoft Excel® erfasst und anschließend statistisch mit Hilfe von PASW Statistics 18.0 ® (SPSS Inc.) ausgewertet.

Zur Anwendung kamen folgende Testverfahren:

1. Deskriptive Statistik mit Häufigkeitsverteilungen
2. Chi Quadrat Test
3. Univariate Varianzanalyse
4. Nichtparametrische Korrelationen
5. Allgemeines Lineares Modell
6. T Test
7. Post Hoc Test nach Bonferroni Korrektur

Ad 2.:

Der Chi Quadrat Test gilt mit einem errechneten Wert nach Pearson von $p \leq 0,05$ als signifikant. Dieser kam wie folgt zur Anwendung:

- In Absatz 3.6 zum Vergleich der Häufigkeiten von Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4.
- In Absatz 3.7. um einen Geschlechtsunterschied bezüglich der Diagnose Asthma bronchiale über alle Gruppen zu eruieren.

Ad 3:

Eine univariate Varianzanalyse ist mit einem $p \leq 0,05$ signifikant. Diese wurde in Absatz 3.8 verwendet, um einen etwaigen Unterschied bezüglich der bronchialen Reagibilität in den Gruppen 1, 3 und 4 festzustellen.

Ad 4:

Nichtparametrische Korrelationen nach Spearman-Rho gelten mit einem $p \leq 0,05$ als signifikant. Dieses statistische Verfahren wurde in folgenden Abschnitten verwendet:

- In den Absätzen 3.9, 3.10 und 3.11 um einen etwaigen Zusammenhang zwischen BMI und bronchialer Reagibilität nachzuweisen.
- In den Absätzen 3.12, 3.13 und 3.14 um eine etwaige Korrelation zwischen BMI und bronchialer Reagibilität bezogen auf die Diagnose Asthma bronchiale festzustellen.

Ad 5:

Das Allgemeine Lineare Modell sowie multivariate Tests wurden mit einem Ergebnis von $p \leq 0,05$ als signifikant gewertet. Diese statistischen Verfahren wurden in folgenden Abschnitten verwendet:

- In Absätzen 3.12, 3.13 und 3.14 um etwaige Zusammenhänge zwischen BMI, bronchialer Reagibilität und Asthma bronchiale zu erfassen.
- In Absatz 3.15, um einen etwaigen Zusammenhang zwischen bronchialer Reagibilität und Asthma bronchiale zu erfassen.
- In Absätzen 3.18, 3.19 und 3.20, um etwaige Zusammenhänge zwischen BMI, bronchialer Reagibilität und Atopie festzustellen.

Ad 6:

Der T Test gilt mit einem p von $\leq 0,05$ als signifikant und wurde in Absatz 3.16 verwendet, um einen etwaigen Zusammenhang zwischen bronchialer Reagibilität und Asthma bronchiale zu erfassen.

Ad 7:

Eine Post Hoc Auswertung nach Bonferroni Korrektur ist im SPSS 18 mit einem $p \leq 0,05$ signifikant und wurde in den Absätzen 3.18, 3.19 und 3.20 verwendet, um etwaige Zusammenhänge zwischen BMI, bronchialer Reagibilität und Atopie in paarweisen Vergleichen festzustellen.

3 Ergebnisse

3.1 Altersverteilung und Zeitpunkt der ersten Kaltluftprovokation

Der Mittelwert des Alters betrug für das männliche Geschlecht 10,77 und für das weibliche Geschlecht 10,91 Jahre. Der Modus (häufigster Wert einer Häufigkeitsverteilung) lag bei den Knaben bei 8,4 und bei den Mädchen bei 7,0 Jahren (Tab. 5).

Tabelle 5: Altersverteilung (Alter in Jahren).

	Männlich	Weiblich
Patienten (n)	1407	820
Mittelwert des Alters	10,77	10,91
Standardfehler des Mittelwertes	0,082	0,112
Median des Alters	10,18	10,42
Modus des Alters	8,4	7,0
Standardabweichung	3,07	3,20
Varianz	9,45	10,25
Spannweite	15,0	14,2
Minimum	5,0	5,6
Maximum	20,0	19,8

3.2 Geschlechts- und Altersverteilung in den Gruppen

Die Mehrzahl der Fälle fand sich in der Gruppe 1. Etwa 60% der Patienten waren männlich (Tab. 6).

Tabelle 6: Geschlechtsverteilung in den Gruppen.

Gruppe	Geschlecht	Patienten (n)	Patienten (%)
0	männlich	296	64,3
	weiblich	164	35,7
	männlich und weiblich	460	100,0
1	männlich	644	62,8
	weiblich	381	37,2
	männlich und weiblich	1025	100,0
2	männlich	210	59,5
	weiblich	143	40,5
	männlich und weiblich	353	100,0
3	männlich	165	69,0
	weiblich	74	31,0
	männlich und weiblich	239	100,0
4	männlich	92	61,3
	weiblich	58	38,7
	männlich und weiblich	150	100,0

Zwischen den Gruppen fanden sich in der Altersverteilung keine Unterschiede (Tab. 7).

Tabelle 7: Altersverteilung (Alter in Jahren) in den Gruppen.

Gruppe	Patienten (n)	Alter (Median)	Alter (Modus)	Alter (Standardabweichung)	Alter (Varianz)
0	460	10,58	7,3	3,20	10,23
1	1025	10,09	7,2	3,13	9,82
2	353	10,47	6,4	3,04	9,27
3	239	10,12	6,5	2,90	8,40
4	150	10,06	6,8	3,18	10,09

3.3 Verteilung des Body-Mass-Index

Der BMI lag für die gesamten Patienten im Mittel bei 18,61. Der häufigste BMI-Wert betrug 15,83 (Tab. 8 und Abb. 9).

Tabelle 8: Verteilung des Body-Mass-Index.

Body-Mass-Index	
Mittelwert	18,61
Standardfehler des Mittelwertes	0,078
Median	17,85
Modus	15,83
Standardabweichung	3,70
Varianz	13,68
Spannweite	29,04
Minimum	11,99
Maximum	41,02

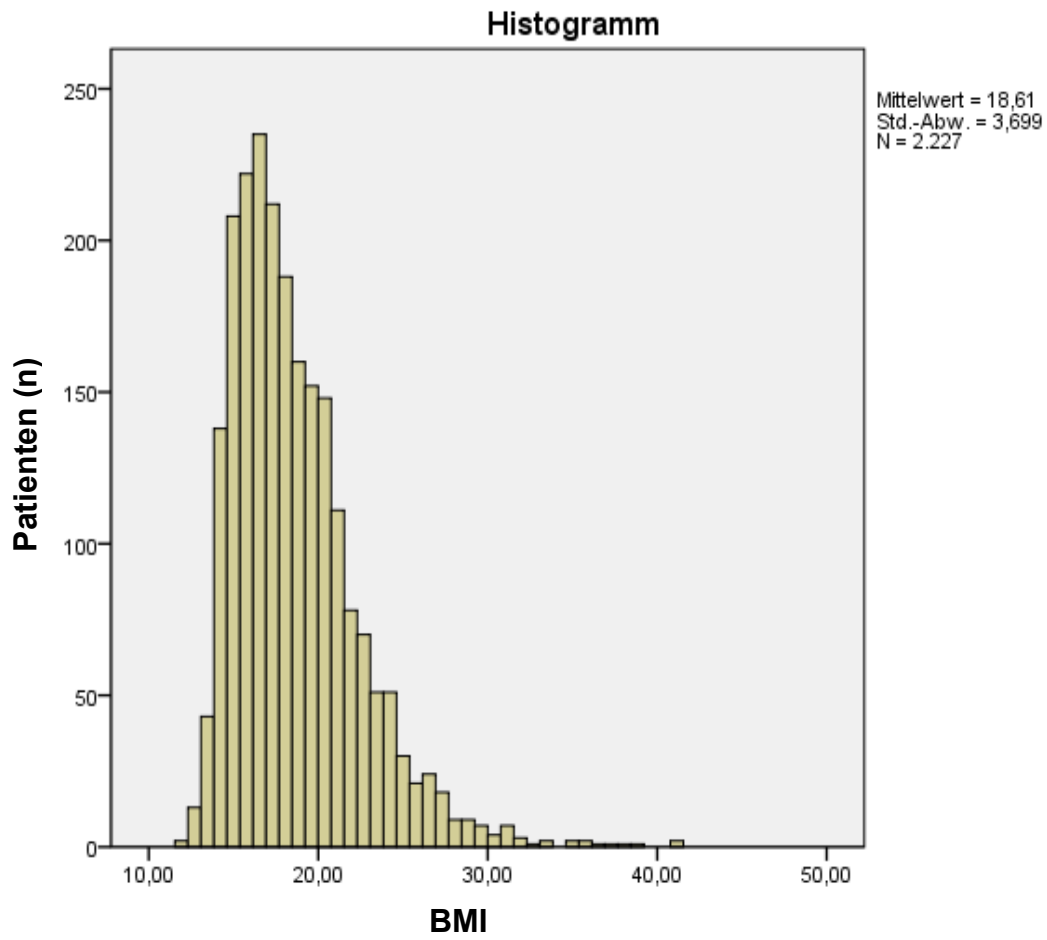


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des Body-Mass-Index.

3.4 Verteilung des BMI nach Geschlecht

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des BMI zwischen männlichen und weiblichen Patienten (Tab. 9).

Tabelle 9: Verteilung des Body-Mass-Index für alle Gruppen nach Geschlecht.

	Gesamt	Männlich	Weiblich
Patienten (n)	2227	1407	820
Mittelwert	18,61	18,52	18,76
Standardfehler des Mittelwertes	0,078	0,093	0,141
Median	17,85	17,75	18,03
Modus	15,83	16,04	15,83
Standardabweichung	3,70	3,49	4,03
Varianz	13,68	12,17	16,25
Spannweite	29,04	23,81	28,95
Minimum	11,99	11,99	12,07
Maximum	41,02	35,80	41,02

3.5 Patienten in den Gruppen 1, 3 und 4

In den Gruppen 1, 3 und 4 wurden insgesamt 1414 Patienten erfasst. Von 31 Patienten konnte keine Krankenakte aufgefunden werden; diese wurden von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen (Tab. 10).

Tabelle 10: Anzahl der Patienten in den Gruppen 1, 3 und 4.

Patienten (n)					
Gesamt		Unterlagen fehlend		Unterlagen vorhanden	
N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
1414	100%	31	2,2%	1383	97,8%

Die Gruppe 1 wies 1004 Patienten (631 männlich) auf, die Gruppe 3 235 Patienten (162 männlich), und die Gruppe 4 144 Patienten (89 männlich) (Tab.11).

Tabelle 11: Patienten in den Gruppen 1, 3 und 4.

Gruppe	Patienten (n)	Männlich	Weiblich
1	1004	631	373
3	235	162	73
4	144	89	55
Total	1383	882	501

3.6 Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4

In der Gruppe 1 wiesen von 1004 Patienten 569 (56,7%) die Diagnose Asthma bronchiale auf, in der Gruppe 3 von 235 Patienten 128 (54,5%), und in der Gruppe der Adipösen (Gruppe 4) von 144 Patienten 86 (59,7%) (Tab. 12).

Tabelle 12: Diagnose Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4.

Gruppe	Patienten (n)	Asthma bronchiale positiv	Asthma bronchiale negativ
1	1004	569	435
3	235	128	107
4	144	86	58
Total	1383	783	600

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab mit einem p von 0,604 keine auffällige Häufung von Asthma in einer der Gruppen.

3.7 Geschlecht und Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4

Insgesamt wiesen 783 Patienten (513 männlich) ein ärztlich diagnostiziertes Asthma bronchiale auf. Bei 600 Patienten (369 männlich) lag kein Asthma vor (Tab. 13).

Tabelle 13: Geschlecht und Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4.

Asthma bronchiale	Patienten (n)	Männlich	Weiblich
Ja	783	513	270
Nein	600	369	231
Gesamt	1383	882	501

In Bezug auf die Diagnose Asthma bronchiale fand sich im Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit einem p von 0,123 kein Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht.

3.8 Bronchiale Reagibilität

Für die bronchiale Reagibilität fand sich mit einem p von 0,148 kein Unterschied zwischen den Gruppen. Weiters konnte mit einem p von 0,109 zwischen weiblichen und männlichen Patienten kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In einer weiteren Analyse, in der beide Parameter (Geschlecht und Gruppe) kombiniert wurden, zeigte sich ebenso ein nicht signifikantes Ergebnis mit einem p von 0,132 (Tab. 14).

Tabelle 14: Bronchiale Reagibilität in den Gruppen. Ges = Gesamt; m = männlich; w = weiblich.

Gruppe	Patienten (n)			Delta FEV1 (Mittelwert)			Delta FEV1 (Standardabweichung)		
	Ges	m	w	Ges	m	w	Ges	m	w
0	459	295	164	-7,57	-7,79	-7,16	9,62	9,55	9,77
1	1025	644	381	-6,59	-6,56	-6,63	8,70	8,35	9,28
2	353	210	143	-6,08	-6,28	-5,79	7,55	7,70	7,33
3	239	165	74	-6,09	-5,51	-7,39	7,16	6,28	8,73
4	150	92	58	-5,68	-4,58	-7,43	7,11	6,59	7,59
Ges	2226	1406	820	-6,60	-6,53	-6,72	8,49	8,24	8,91

Auf eine Analyse der Untergruppen wurde aufgrund der nicht gegebenen Signifikanz verzichtet.

3.9 Body-Mass-Index und bronchiale Reagibilität für alle Gruppen

In einer Analyse nach Spearman zeigte sich mit einem p von 0,329 bei 2226 Patienten keine Korrelation zwischen BMI und bronchialer Reagibilität. Der Korrelationskoeffizient liegt bei -0,021. Die Hypothese eines steigenden BMI und einer damit verbundenen steigenden bronchialen Reagibilität oder umgekehrt konnte durch diese Studie somit nicht bestätigt werden.

3.10 Body-Mass-Index und bronchiale Reagibilität für die Gruppen 1 und 3

Diese Analyse lieferte ein im Vergleich zur gesamten Stichprobe unterschiedliches Ergebnis; $r_{(n=1239)} = -0,057$ und $p = 0,043$. Die bronchiale Reagibilität steigt hier mit zunehmendem BMI an, d.h. übergewichtige Patienten weisen eine höhere bronchiale Reagibilität als normalgewichtige Patienten auf.

3.11 Body-Mass-Index und bronchiale Reagibilität für die Gruppen 1 und 4

In einer Analyse nach Spearman zeigte sich mit einem p von 0,147 bei 1148 Patienten keine Korrelation zwischen BMI und bronchialer Reagibilität. Der Korrelationskoeffizient liegt bei -0,043. Ein hoher BMI eines Adipösen geht somit nicht mit einer erhöhten bronchialen Reagibilität einher.

3.12 Body-Mass-Index und bronchiale Reagibilität für die Gruppen 1, 3 und 4 bezogen auf die Diagnose Asthma bronchiale

Bei Patienten ohne die Diagnose Asthma bronchiale konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und bronchialer Reagibilität gefunden werden ($r_{(n=600)} = -0,053$, $p = 0,197$).

Bei Patienten mit Asthma bronchiale wurde ebenso kein signifikanter Zusammenhang zwischen der bronchialen Reagibilität und dem BMI gefunden ($r_{(n=783)} = -0,058$, $p = 0,107$).

3.13 Body-Mass-Index und bronchiale Reagibilität für die Gruppen 1 und 3 bezogen auf die Diagnose Asthma bronchiale

Bei Patienten ohne die Diagnose Asthma bronchiale konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und bronchialer Reagibilität gefunden werden ($r_{(n=542)} = -0,079$, $p = 0,066$).

Bei Patienten mit Asthma bronchiale wurde demgegenüber ein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und bronchialer Reagibilität, d.h. ein Anstieg der bronchialen Reagibilität mit steigendem BMI, gefunden ($r_{(n=697)} = -0,089$, $p = 0,019$).

3.14 Body-Mass-Index und bronchiale Reagibilität für die Gruppen 1 und 4 bezogen auf die Diagnose Asthma bronchiale

Bei Patienten ohne die Diagnose Asthma bronchiale konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und bronchialer Reagibilität gefunden werden ($r_{(n=493)} = -0,053$, $p = 0,244$).

Bei Patienten mit Asthma bronchiale wurde ebenso kein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und bronchialer Reagibilität gefunden ($r_{(n=655)} = -0,070$, $p = 0,074$).

3.15 Bronchiale Reagibilität und Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4

Hier zeigte sich ein hoch signifikanter Zusammenhang mit einem $p < 0,001$ zwischen der Diagnose Asthma bronchiale und der bronchialen Reagibilität. Bei Vorliegen der Diagnose Asthma bronchiale zeigte sich ein Delta FEV₁-Mittelwert von -8,88, bei nicht Vorliegen einer von -3,08 (Tab.15).

Tabelle 15: Delta FEV₁ bezogen auf die Diagnose Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4.

Asthma bronchiale	Patienten (n)	Delta FEV ₁ (Mittelwert)	Delta FEV ₁ (Standard-Abweichung)
0 (negativ)	600	-3,08	4,10
1 (positiv)	783	-8,88	9,66

3.16 Bronchiale Reagibilität und Asthma bronchiale in den Gruppen 1 und 3

Bei Betrachtung der Verteilung von Delta FEV₁ in den Gruppen 1 und 3 zeigte sich bei Vorliegen der Diagnose Asthma bronchiale ein Mittelwert von -9,03 und bei Nicht-Vorliegen der Diagnose ein Mittelwert von -3,11 (Tab. 16).

Ein T-Test erbrachte folgendes Ergebnis: $t_{(n=989,5)} = 14,3$; $p < 0,001$.

Tabelle 16: Delta FEV₁ bezogen auf die Diagnose Asthma bronchiale in den Gruppen 1 und 3.

Asthma bronchiale	Patienten (n)	Delta FEV ₁ (Mittelwert)	Delta FEV ₁ (Standard-Abweichung)
0 (negativ)	542	-3,11	4,18
1 (positiv)	697	-9,03	9,81

Zwischen den Gruppen 1 und 3 fand sich mit einem p von 0,550 kein Unterschied für Delta FEV₁. Unter Berücksichtigung der Diagnose Asthma bronchiale in den Gruppen zeigte sich ebenso kein signifikanter Unterschied für das Delta FEV₁ (p = 0,700).

3.17 Body-Mass-Index und Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4

In den Gruppen 1, 3 und 4 zeigte sich bezogen auf die Diagnose Asthma bronchiale kein signifikanter Unterschied bezüglich des BMI ($F_{(1,1381)} = 0,545$, $r_{(n=1381)} = 0,461$ (Tab. 17)).

Tabelle 17: Body-Mass-Index und Asthma bronchiale in den Gruppen 1, 3 und 4.

Asthma bronchiale	Patienten (n)	BMI (Mittelwert)	BMI (Standard-Abweichung)
Gesamt	1383	19,25	3,81
0 (negativ)	600	19,33	3,75
1 (positiv)	783	19,18	3,85

3.18 Bronchiale Reagibilität und Atopie in den Gruppen 1, 3 und 4

Von 65 Patienten wurde kein Prick-Hauttest, RIST oder RAST dokumentiert, 363 Patienten wiesen eine negative und 955 eine positive Allergielage auf. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Effekt mit einem $p < 0,001$ von Atopie auf die bronchiale Reagibilität, d.h. ein positiver Allergietest ging mit einer erhöhten bronchialen Reagibilität einher (Tab.18).

Tabelle 18: Mittelwert von Delta FEV₁ bezogen auf die Atopielage in den Gruppen 1, 3 und 4.

Atopie	Patienten (n)	Delta FEV ₁ (Mittelwert)	Delta FEV ₁ (Standardabweichung)
0 (negativ)	363	-3,42	4,50
1 (positiv)	955	-7,71	9,27
2 (unklar)	65	-3,53	3,39

In einem Post Hoc Test nach Bonferroni zeigte sich mit einem $p < 0,001$ ebenso ein hochsignifikanter Unterschied zwischen einer positiven und einer negativen Allergielage für Delta FEV₁.

3.19 Bronchiale Reagibilität und Atopie in den Gruppen 1 und 4

Von 1148 Patienten aus den Gruppen 1 und 4 existierte bei 302 eine negative und bei 787 eine positive Allergietestung. Bei 59 Patienten war keine Untersuchung durchgeführt worden bzw. lag diese zu lange zurück (Tab 19).

Tabelle 19: Atopieverteilung in den Gruppen 1 und 4.

Patienten (n)	Atopie negativ	Atopie positiv	Atopie unklar
1148	302	787	59

Es zeigte sich in den Gruppen 1 und 4 wiederum ein hochsignifikanter Effekt mit einem $p < 0,001$ von Atopie auf die bronchiale Reagibilität. Weiters zeigte sich in einem Post Hoc Test nach Bonferroni mit einem $p < 0,001$ ein signifikanter Unterschied zwischen einer positiven und einer negativen Allergielage für Delta FEV₁ (Tab 20).

Tabelle 20: Mittelwert von Delta FEV₁ bezogen auf die Atopielage in den Gruppen 1 und 4.

Atopie	Patienten (n)	Delta FEV ₁ (Mittelwert)	Delta FEV ₁ (Standardabweichung)
0 (negativ)	302	-3,33	4,61
1 (positiv)	787	-7,89	9,50
2 (unklar)	59	-3,40	3,46

3.20 Body-Mass-Index und Atopie in den Gruppen 1, 3 und 4

Für den BMI zeigten sich keine Unterschiede mit einem p von 1,00 im Post Hoc Test nach Bonferroni zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern. Ein Vergleich von Atopikern und Nicht-Atopikern mit den „unklaren Fällen“ zeigt ebenso ein nicht signifikantes Ergebnis mit einem p von 1,00 (Tab.20).

Tabelle 21: Body-Mass-Index und Atopie in den Gruppen 1, 3 und 4.

Atopie	Patienten (n)	BMI (Mittelwert)	BMI (Standard- Abweichung)
0 (negativ)	363	19,16	3,90
1 (positiv)	955	19,29	3,81
2 (unklar)	65	19,12	3,31

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Die hier vorliegende Untersuchung erbrachte widersprüchliche Ergebnisse. Einerseits fand sich unter Einschluss aller Patienten und in einer Analyse der Gruppen 1 und 4 keine Korrelation zwischen bronchialer Reagibilität und dem BMI, andererseits zeigte eine Subanalyse für die Gruppen 1 und 3 eine positive Korrelation zwischen BMI und bronchialer Reagibilität. Weiters konnte, unabhängig vom Geschlecht, unter Berücksichtigung der Diagnose Asthma bronchiale keine Assoziation zwischen einem erhöhten BMI und der bronchialen Reagibilität in den Gruppen 1, 3 und 4, sowie in einer Subanalyse der Gruppen 1 und 4 festgestellt werden. Eine Subanalyse für die Gruppen 1 und 3 zeigte hier jedoch für die Patienten mit der Diagnose Asthma bronchiale einen signifikanten Zusammenhang zwischen BMI und bronchialer Reagibilität. Diese sehr interessanten Ergebnisse sehen sich teilweise in internationalen Studien bestätigt. Ein großes Problem stellt die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Untersuchungen dar, da sich der Großteil in einigen wesentlichen Kriterien unterscheidet.

BMI

Manche Autoren verwendeten die Perzentilenkurven nach Cole et al. (5), andere wiederum jene von Kromeyer-Hauschild et al. (8). Ebenso wurden häufig das Gewicht und die Größe nicht von medizinischem Personal erhoben, sondern von den Patienten bzw. deren Eltern selbst gemessen und in einen Fragebogen eingetragen. Die Bandbreite der Studien reicht zeitlich gesehen von 1970 bis zum Jahr 2009; daher ist auch die Definition von Übergewicht und Adipositas einem Wandel unterlegen.

Asthma bronchiale

Hier finden sich Unterschiede in der Stellung der Diagnose Asthma bronchiale. Einzelne Studienautoren verwendeten „doctor’s diagnosed“ Asthma; andere Autoren befragten die Patienten mit Fragebögen, unabhängig von anderen

Parametern („self reported“ Asthma). Darüber hinaus wurden in Multicenter-Studien völlig unterschiedliche Populationen untersucht, was anscheinend auch innerhalb eines Landes zu leichten Verzerrungen führen kann; so zeigt z.B. die ISAAC Studie betreffend die Asthmaprävalenz in Kenia bei der „video reported diagnosis“ einen Unterschied zwischen den zwei teilnehmenden Zentren von ca. 16% und in Indien eine Differenz zwischen den Zentren von über 10% (siehe Abbildung 7). Ebenso ist die Definition des Asthma bronchiale in den letzten Jahrzehnten einem Wandel unterlegen, und muss dieser Faktor auch mitberücksichtigt werden.

4.2 Bronchiale Reagibilität und Adipositas

4.2.1 Positive Korrelationen

Die hier angeführten Untersuchungen zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen BMI und bronchialer Reagibilität. Diesen Effekt konnten wir beim Einschluss aller Gruppen nicht feststellen, während eine Subgruppenanalyse einen signifikanten Zusammenhang zeigte (siehe Absätze 3.9, 3.10 und 3.11).

Sood et al. untersuchten im Jahr 2006 1725 erwachsene Patienten, um einen etwaigen Zusammenhang zwischen bronchialer Reagibilität und Adipositas herauszufinden. Als Einschlusskriterium für die Provokationstestung mit Methacholin musste ein Patient einen BMI von $\geq 18,5$ aufweisen. Die Ausschlusskriterien für Patienten waren ein stattgehabter Insult oder Myokardinfarkt in den letzten drei Monaten, ein nicht-eingestellter Blutdruck, ein Aortenaneurysma, eine Schwangerschaft, eine schlechte Ausgangslungenfunktion mit einem Volumen unter einem Liter sowie eine zu erwartende insuffiziente Mitarbeit an der Spirometrie. Im Vorhinein wurde zwischen Asthmatikern und Nicht-Asthmatikern differenziert. Die Gruppe der Nicht-Asthmatiker wies mit einem p von 0,01 und einer Odds Ratio von 1,72 (95% CI 1,36-2,17) eine Assoziation zwischen erhöhter bronchialer Reagibilität und Adipositas auf. In der Gruppe der Asthmatiker zeigte sich demgegenüber mit einem p von 0,93 kein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhter bronchialer Reaktivität und Adipositas. Erst bei einer Betrachtung von Normalgewichtigen und Adipösen zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei den asthmatischen Frauen mit einem p von 0,03, während bei den an Asthma leidenden Männern mit einem p von 0,25 kein Unterschied feststellbar war. (40)

Ulger und Kollegen führten 2006 eine Studie mit 68 Kindern durch. Sie untersuchten 38 adipöse und 30 normalgewichtige Kinder zwischen dem 9. und 15. Lebensjahr. Patienten, welche über der 85. Perzentile lagen, galten als übergewichtig und jene über der 95. Perzentile als adipös. Die Ausgangslungenfunktionswerte waren in der Studiengruppe niedriger als in der Kontrollgruppe. Es kamen zwei Untersuchungsmethoden zum Einsatz. In einer

Belastungsuntersuchung mittels Monark-Fahrradergometrie wurde mit einem Abfall des FEV₁ um mehr als 10% gegenüber der Ausgangslungenfunktion eine gesteigerte bronchiale Reagibilität bei den adipösen Kindern nachgewiesen, während bei den normalgewichtigen Kindern kein signifikanter Abfall des FEV₁ und anderer Lungenfunktionsparameter beobachtet werden konnte. Als zweite Methode wurde eine Provokation mit 4,5% hypertoner Kochsalzlösung durchgeführt, die ebenso nur in der Adipositas-Gruppe zu einem signifikanten Abfall der FEV₁ führte, während die Kontrollgruppe normale Werte erreichte. Ein Abfall des FEV₁ um 15% gegenüber der Ausgangslungenfunktion galt als positives Ergebnis; bei Erreichen dieses Wertes wurde der Test abgebrochen und zu einem Reversibilitätstest übergegangen. Bei Eintreten eines Abfalls von 10-15% wurde die Untersuchung mit der doppelten Dosis für 15,5 Minuten wiederholt und dann ebenso erst bei einem Abfall von über 15% als positiv gewertet. Der Reversibilitätstest wurde mit einer Inhalation von Terbutalin durchgeführt und galt als positiv, sobald eine Verbesserung des FEV₁ um mehr als 12% nach 15 Minuten eintrat. Die Studienergebnisse zeigten schlussendlich negative Korrelationen zwischen dem BMI und der FVC, dem FEV₁ und dem expiratorischen Spitzenfluss. (41)

Kaplan und Montana verglichen 6 bis 10-jährige adipöse und normalgewichtige Kinder ohne Asthmadignose auf einem Laufband. Die Adipositas-Gruppe wurde von 13 Kindern und die normalgewichtige Kontrollgruppe von 14 Kindern gebildet. In der Adipositas-Gruppe waren die FEV₁- sowie die FEF (forcierter expiratorischer Fluss)_{25%-75%}-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert ($p < 0,05$). Ebenso fanden die Autoren, dass eine Vergrößerung der Trizeps-Hautfaltendicke mit einem Abfall des FEF_{25%-75%} assoziiert war ($r = 0,55$; $p < 0,05$). (42)

4.2.2 Positive Korrelationen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die unten angeführten groß angelegten Studien beinhalten keine Patienten unter dem 20. Lebensjahr. Ein Rückschluss auf Kinder und Jugendliche ist daher nur eingeschränkt möglich. In unserer Studie konnte kein durch das Geschlecht bedingter Zusammenhang zwischen BMI und bronchialer Reagibilität gefunden werden.

Chinn und Kollegen untersuchten an 11.277 Patienten im Rahmen des ECRHS II den Zusammenhang zwischen bronchialer Reagibilität und BMI. In 36 Zentren aus 16 teilnehmenden Ländern fand sich bei Patienten ein kontinuierlicher Anstieg der bronchialen Reagibilität mit steigendem BMI ($p = 0,002$). Bei den Patientinnen wurde in 34 Zentren keine Assoziation zwischen bronchialer Reagibilität und BMI festgestellt ($p = 0,14$). Ein Zentrum aus Padua und ein weiteres aus Barcelona wurden bei der Berechnung zu den Frauen ausgeschlossen, da im italienischen Zentrum ein stark negativer und im spanischen ein stark positiver Zusammenhang zwischen bronchialer Reagibilität und BMI gezeigt werden konnte. (43)

Sood et al. untersuchten im Jahr 2005 1.141 Erwachsene, um einen etwaigen Zusammenhang zwischen erhöhter bronchialer Reagibilität und Übergewicht bzw. Adipositas nachzuweisen. Eine weitere Frage der Autoren war, ob sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Methacholin-Provokation einstellen würde. In einer Analyse der Gesamtpopulation zeigte sich mit einem p von 0,61 kein Unterschied zwischen Männern und Frauen. Bei übergewichtigen bzw. adipösen Frauen fanden die Autoren einen signifikanten Abfall des FEV₁ im Vergleich zu den normalgewichtigen Patientinnen. Die OR betrug bei den übergewichtigen Frauen 1,63 (95% CI 1,16-2,29) und bei den adipösen Frauen 1,68 (95% CI 1,13-2,49). Im Gegensatz zu den Frauen wiesen übergewichtige bzw. adipöse Männer mit einem p von 0,55 und einem p von 0,20 keinen signifikant höheren Abfall des FEV₁ als normalgewichtige Männer auf. Die OR betrug hier bei den übergewichtigen Männern 1,16 (95% CI 0,71-1,88) und bei den adipösen Männern 1,46 (95% CI 0,82-2,61). (44)

4.2.3 Negative Korrelationen

Einige Autoren konnten negative Korrelationen zwischen bronchialer Reagibilität und Adipositas zeigen. Ebenso stellte sich in unserer Studie bei einer Analyse aller 2226 Patienten sowie bei einer Subanalyse der Gruppen 1 und 4 kein Zusammenhang zwischen BMI und bronchialer Reagibilität heraus.

Salome und Kollegen untersuchten 49 Patienten zwischen dem 18. und 70. Lebensjahr, welche nicht an Asthma bronchiale erkrankt waren. Dreiundzwanzig Patienten waren adipös und 26 normalgewichtig. Die bronchiale Provokationstestung wurde mit hoch dosiertem Methacholin durchgeführt. Laut

den Autoren ergab sich kein Unterschied in der bronchialen Reagibilität zwischen adipösen und normalgewichtigen Patienten. Die Gruppe der Adipösen wies im Gegensatz zur normalgewichtigen Gruppe reduzierte Basislungenfunktionswerte, einen erhöhten respiratorischen Widerstand und eine stärkere Intensität an Dyspnoe auf. (45)

Bustos et al. führten in Chile eine Studie mit 1232 Patienten durch. Es wurde das ECRHS Studienprotokoll verwendet und eine Provokationstestung mit Methacholin durchgeführt. Das Endergebnis zeigte mit einer OR von 0,93 (95% CI 0,89-0,97) einen negativen Zusammenhang zwischen BMI und bronchialer Reagibilität. Ebenso wurde eine negative Assoziation zwischen Taillen-Umfang und bronchialer Reagibilität mit einer OR von 0,97 (95% CI 0,96-1,03) festgestellt. Bustos und Kollegen konnten jedoch einen Zusammenhang zwischen hohem BMI und vermehrten Asthma-Symptomen nachweisen. (46)

Tantisira und Kollegen führten im Rahmen der Childhood Asthma Management Program (CAMP) Studie eine randomisierte Untersuchung mittels Methacholin-Provokation an 1041 Patienten im Alter von 5-12 Jahren durch. Patienten mit einem hohen BMI wiesen im Vergleich zu Normalgewichtigen einen signifikant höheren Abfall des FEV₁ auf. In weiterer Folge wurde von den Autoren der Tiffeneau-Index berechnet, wobei sich kein signifikanter Abfall fand. Die Studie ergab ebenso einen negativen Zusammenhang zwischen Atopie und BMI. Die Lungenfunktionswerte FEV₁, FVC und der Peak Flow korrelierten positiv und stiegen mit dem BMI an. (47)

4.3 Asthma und Adipositas

4.3.1 Positive Korrelationen

Flaherman und Rutherford führten 2006 eine Meta-Analyse zu diesem Thema bei Kindern durch. Sie schlossen zwölf Studien ein, und untersuchten, ob es einen Zusammenhang zwischen einem hohen Geburtsgewicht und einem erhöhten Risiko für Asthma gibt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein hohes Geburtsgewicht ein 1,2-fach erhöhtes Risiko birgt, später an Asthma bronchiale zu

erkranken. Ebenso hatten übergewichtige Kinder ein 1,5-fach erhöhtes Risiko, später an Asthma zu erkranken. (48)

4.3.2 Positive Korrelationen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Menezes et al. schlossen 4452 Kinder in eine prospektive Studie ein, um den Zusammenhang zwischen BMI und „wheezing“ zu untersuchen. Die Studie wurde 1993 begonnen und 87,5% aller Patienten nahmen elf Jahre später wieder teil. „Wheezing“ wurde als positiv gewertet, sobald „wheezing“ in den letzten 12 Monaten aufgetreten war. Als Risikofaktoren wurden Rauchen während der Schwangerschaft, „wheezing“ im Alter von vier Jahren, „wheezing“ der Mütter und der aktuelle BMI der Patienten erfasst. Die Prävalenz des „wheezing“ in den letzten zwölf Monaten lag bei 13,5% (95% CI 12,4%-14,5%). Die Mädchen litten mit 11,7% (95% CI 10,4%-13,1%) und die Buben mit 15,3% (95% CI 13,7%-16,8%) an „wheezing“, womit sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern mit einem p von 0,001 ergab. Es zeigte sich ein höheres Risiko für die Buben als für die Mädchen an „wheezing“ zu leiden, wenn die Mutter während der Schwangerschaft geraucht hatte. Alle Patienten, welche schon im Alter von vier Jahren an „wheezing“ litten, hatten auch elf Jahre später „wheezing“, wobei dies bei den Buben ein wenig stärker als bei den Mädchen ausgeprägt war. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Adipositas und „wheezing“ konnte nur bei den Buben, nicht jedoch bei den Mädchen festgestellt werden. Die adipösen Knaben litten im Vergleich zu den normalgewichtigen um 38% mehr an „wheezing“. (49)

Mannino und Kollegen untersuchten 4393 Kinder im Alter von 2-3 Jahren, welche bis zu diesem Zeitpunkt ohne Asthma-Symptome gewesen waren. Vierzehn Jahre später wurde eine weitere Erhebung durchgeführt und die Ergebnisse im Rahmen der National Health Youth Survey ausgewertet. Knaben, die in der frühen Kindheit einen BMI über der 85. Perzentile aufgewiesen hatten, litten im Vergleich zu jenen mit einem BMI unter der 85. Perzentile an einem 1,6-fach erhöhten Risiko, an Asthma bronchiale zu erkranken. Bei Mädchen war diese BMI-Abhängigkeit nicht nachweisbar. Laut den Autoren haben Buben mit einem hohen BMI ein höheres Risiko, an Asthma bronchiale zu erkranken als solche mit niedrigem BMI. (50)

Matricardi und Mitarbeiter berichteten 2007, dass eine Korrelation zwischen Adipositas und Asthma bronchiale vor allem vom Alter der untersuchten Patienten abhängt. Einige der von den Studienautoren zitierten Studien zeigten einen Zusammenhang nur bei Knaben, andere hingegen zeigten nur bei Mädchen eine Verbindung zwischen Asthma und Adipositas. Weiters konnte in zahlreichen Studien wiederum kein Geschlechts-bezogener Unterschied festgestellt werden.(51)

4.3.3 Negative Korrelationen

Wir konnten in unserer retrospektiven Studie ebenso wie die unten angeführten Untersuchungen keinen Unterschied zwischen dem BMI bei Asthmatikern und Nicht-Asthmatikern feststellen. Entsprechend unseren Studienergebnissen können wir den BMI als Risikofaktor für Asthma bronchiale nicht bestätigen. Allerdings ist laut heutiger Datenlage ein hoher BMI ein Risikofaktor für „wheezing“ und kann über die schon beschriebenen mechanischen und systemischen Faktoren ein bestehendes Asthma bronchiale aggravieren. (51)

Frau Dr. Petra Grafenauer konnte in ihrer Diplomarbeit 2009 an der Medizinischen Universität Graz teilweise keinen Zusammenhang zwischen Asthma bronchiale und einem erhöhten BMI finden. Sie untersuchte 474 Buben zwischen dem 7. und 9. Lebensjahr und konnte weder für die Übergewichtigen noch für die Adipösen im Vergleich zu den Normalgewichtigen eine signifikante Korrelation nachweisen. Eine Untersuchung von 230 Mädchen der selben Altersgruppe ergab einen schwachen Zusammenhang zwischen Adipositas und Asthma bronchiale ($p = 0,041$). Bei einem Vergleich von Übergewichtigen und Normalgewichtigen zeigte sich allerdings nur ein p von 0,234 und von Übergewichtigen und Adipösen ein p von 0,284. In einer weiteren Analyse wurden 158 männliche und 83 weibliche Patienten zwischen dem 13. und 16. Lebensjahr untersucht. In diesem Vergleich zeigte sich sowohl bei den Knaben als auch bei den Mädchen kein Unterschied in Bezug auf Asthma bronchiale zwischen Adipösen oder Übergewichtigen und Normalgewichtigen. Ein Vergleich zwischen adipösen und übergewichtigen männlichen bzw. weiblichen Teilnehmern zeigte ebenso keinen Unterschied bezogen auf die Diagnose Asthma bronchiale. (52)

Chinn und Rona führten 2001 eine Analyse der britischen National Study of Health and Growth (NSHG) durch. In den Jahren 1982-1994 wurden über 9574 Buben und 8974 Mädchen im Alter von 4 bis 11 Jahren in diese Longitudinalstudie eingeschlossen. Laut den Autoren ist ein hoher BMI mit einer OR von 1,09 (95% CI 1,07-1,11) bei den Buben und mit einer OR von 1,09 (95%CI 1,05-1,12) bei den Mädchen kein Risikofaktor für Asthma bronchiale. (53)

Schachter und Kollegen untersuchten 5993 Kinder zwischen dem 7. und 12. Lebensjahr, welche in sieben australischen Studien erfasst worden waren. Die bronchiale Reagibilität, die Atopie und die Diagnose Asthma bronchiale wurden von einem Arzt festgestellt. Ein BMI über der 85. Perzentile nach Cole et al. (5) war mit einer OR von 1,02 und einem p von 0,43 kein Risikofaktor für Asthma bronchiale. Ebenso zeigte sich mit einer OR von 0,97 und einem p von 0,17 kein Unterschied in der bronchialen Reagibilität zwischen Patienten die über der 85. Perzentile und jenen, die ein Normalgewicht unter der 85. Perzentile nach Cole et al. (5) aufwiesen. (54)

4.4 Allergielage bei Asthma und Adipositas

Hierzu gibt es eine Reihe widersprüchlicher Studien, sodass in der Fachwelt kein Konsens zu diesem Thema herrscht. Wir konnten bei unseren Patienten einen eindeutigen Zusammenhang zwischen BHR und positiver Allergielage nachweisen, jedoch zeigte sich für den BMI kein Unterschied zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern. Einige Autoren haben positive Korrelationen zwischen Adipositas und Atopie gezeigt (55), während andere über keinen signifikanten Zusammenhang berichten konnten. (56, 57) Zahlreiche Wissenschaftler konnten auch einen Geschlechts-bezogenen Unterschied beobachten. (51, 58) Die Datenlage bleibt widersprüchlich und es bedarf weiterer Studien.

4.4.1 Positive Korrelationen

Chen und Kollegen untersuchten in Kanada 1997 Erwachsene und stellten ein höheres Risiko für Atopie bei adipösen als bei normalgewichtigen Patienten fest. Patienten mit einem BMI über 30 hatten mit einer OR von 1,51 (95% CI 1,17-1,95)

ein signifikant höheres Risiko für eine positive Allergielage als Studienteilnehmer, die einen BMI unter 25 hatten. Ein Geschlechtsunterschied konnte nicht festgestellt werden. Die adipösen männlichen Patienten hatten mit einer OR von 1,27 (95% CI 0,73-1,93) im Gegensatz zu den normalgewichtigen Männern ein größeres Risiko für eine positive Allergielage im Prick-Test. Ebenso zeigte sich bei den Frauen mit einer OR von 1,63 (95% CI 1,18-2,26) die Adipositas als Risikofaktor für die Atopie im Vergleich zu den Normalgewichtigen. (55)

4.4.2 Positive Korrelationen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Yoo führte mit seinen Kollegen eine Studie mit 717 Adoleszenten in Korea durch. Die Autoren untersuchten Atopielage, bronchiale Reagibilität und BMI, und definierten einen BMI über der 85. Perzentile als Übergewicht. Sie kamen zu dem Schluss, dass Atopie mit einem p von 0,002 signifikant häufiger in der Gruppe der Übergewichtigen zu finden war als in der Gruppe der Normalgewichtigen. Eine Aufschlüsselung dieser Daten ergab jedoch einen geschlechtsabhängigen Unterschied. Die übergewichtigen Buben litten mit einem p von 0,005 häufiger an Atopie als die Normalgewichtigen, während die Mädchen mit einem p von 0,949 dies nicht zeigten. Die Autoren führten das Übergewicht mit einer OR von 1,49 (95% CI 1,06-2,10) als Risikofaktor für die Atopie auf. Die BHR zeigte mit einem p von 0,028 eine auffällige Häufung in der Gruppe der übergewichtigen Mädchen im Vergleich zu den normalgewichtigen Mädchen. Zwischen übergewichtigen und normalgewichtigen Buben zeigte sich mit einem p von 0,117 kein Unterschied für die bronchiale Reagibilität. (58)

4.4.3 Negative Korrelationen

Leung und Kollegen untersuchten 486 chinesische Schulkinder und konnten keine Assoziation zwischen dem BMI bzw. Taillenumfang und Atopie feststellen. Die Adipositas wies mit einem p > 0,25 keine Assoziation mit Asthma, der allergischen Rhinitis oder Ekzemen auf. Es zeigte sich mit einem p > 0,25 kein Unterschied zwischen Adipösen, Übergewichtigen und Normalgewichtigen bei den Allergenspezifischen IgE-Spiegeln. Die Leukozyten waren bei Atopikern mit $6,5 \times 10^9/l$ signifikant höher als bei den Nicht-Atopikern mit $6,2 \times 10^9/l$ (p = 0,006). Laut den Autoren stellten die Leukozyten mit einer OR von 18,97 sowohl bei den Buben als auch bei den Mädchen den einzig relevanten Risikofaktor für die Atopie dar.

Eosinophile und basophile Granulozyten werden bei Atopikern durch TH2 Helferzellen und ihre Zytokine und Interleukine zu Wachstum und Vermehrung angeregt, was die höheren Leukozytenzahlen bei Atopikern theoretisch erklären könnte. (56)

Van Gysel untersuchte mit seinen Kollegen im Rahmen der „Aalst Allergy Study“ 1576 belgische Kinder zwischen dem 3. und 15. Lebensjahr. Die Patienten wurden entsprechend ihres BMI in Gruppen eingeteilt und anschließend einem Prick-Test unterzogen. Respiratorische Probleme und andere Symptome der Kinder wurden mittels Fragebögen durch die Eltern erhoben. Die Autoren fanden eine erhöhte Prävalenz von Atopie bei untergewichtigen Mädchen mit einer OR von 2,9 (95% CI 1,3-6,4). Bei den Buben zeigte sich keine auffällige Häufung in einer der Gruppen. Es konnte keine Assoziation zwischen Adipositas bzw. Übergewicht und allergisch bedingten Atemwegsproblemen, Ekzemen oder rhinokonjunktivalen Beschwerden gefunden werden. Allerdings identifizierten die Autoren die Adipositas als Risikofaktor für durch Anstrengung verursachte Atemwegsprobleme sowohl bei den Buben mit einer OR von 14,5 (95% CI 2,9-73,3) als auch bei den Mädchen mit einer OR von 4,9 (95% CI 1,3-17,4). (57)

4.4.4 Korrelation zwischen allergischem bzw. nicht-allergischem Asthma bronchiale und Adipositas

Eine australische Studie mit 4.060 Teilnehmern zeigte, dass bei Adipositas mit einem BMI von über 35 ein erhöhtes Risiko für Asthma bronchiale besteht, wenn eine negative Allergielage vorhanden ist. Bezüglich dieses Risikos berichteten die Autoren keine Geschlechtsunterschiede. Im Falle eines allergischen Asthma bronchiale stellte sich ein BMI von über 35 mit einer OR von 1,9 (95% CI 1,2-3,2) bei den Frauen als Risikofaktor dar, während bei den Männern mit einer OR von 0,8 (95% CI 0,8-1,4) ein erhöhter BMI keinen Einfluss auf allergisches Asthma hatte. (59)

Eine große Studie aus Kanada schloss 96.144 Probanden ein und kam zu dem Ergebnis, dass eine stärkere Korrelation zwischen nicht-allergischem Asthma und

Adipositas vorhanden ist als zwischen allergischem Asthma bronchiale und Adipositas. (60)

4.5 Stärken und Schwächen dieser Diplomarbeit

4.5.1 Stärken dieser Diplomarbeit

- Eine große Stärke dieser Arbeit ist die große Fallzahl, welche die Zusammenhänge statistisch ausgezeichnet darstellen lässt. Ein großer Teil der Patienten könnte in eine Verlaufsbeobachtung einbezogen werden, da mehrfach durchgeführte Kaltluftprovokationen ebenso erfasst wurden.
- Weiters sind sämtliche Daten von geschultem und erfahrenem medizinischen Personal erhoben worden. Alle erhobenen Daten stammen aus Arztbriefen bzw. Originalbefunden und sind daher nachvollziehbar.
- Die Diagnose Asthma bronchiale ist von einem Arzt gestellt worden und damit weitaus exakter als in Studien, in denen schon „wheezing“ als Asthma bronchiale interpretiert wurde.

4.5.2 Schwächen dieser Diplomarbeit

- Die Diplomarbeit spiegelt nur die Altersgruppe zwischen dem 5. und 20. Lebensjahr wider. Darüber hinaus können hier keine Aussagen getätigt werden.
- Ein kleiner Nachteil ist, dass die Perzentilenkurven nach Kromeyer-Hauschild et al. verwendet wurden, da in der internationalen Fachwelt die Perzentilenkurven nach Cole et al. (5) gängiger sind.
- Die Definition von Asthma bronchiale hat sich in den letzten Jahren leicht verändert, sodass die Diagnose Asthma bronchiale in der Regel heute etwas restriktiver gestellt wird als zuvor.
- Die Gruppen 0 und 2 wurden aus der Betrachtung ausgeschlossen, auch um das Volumen der Diplomarbeit nicht zu sprengen. Es wäre natürlich interessant, die Gruppe der Untergewichtigen mit der der Adipösen zu vergleichen.

Diese Diplomarbeit ist ein weiterer kleiner Beitrag zur Forschung auf diesem Gebiet. Es ist nach wie vor nicht klar, ob, und wenn ja, wie bronchiale Reagibilität bzw. Asthma bronchiale und Adipositas zusammenhängen. Die weltweite Datenlage ist widersprüchlich und teilweise schwer vergleichbar. Selbst in unserer Untersuchung spiegelt sich dieses Problem wider. In der gesamten Population war ein Zusammenhang zwischen BMI und bronchialer Reagibilität nicht nachweisbar, während in einer Korrelationsanalyse unter Einschluss der Normalgewichtigen und Übergewichtigen ein statistischer Zusammenhang bestand. Dieser Zusammenhang war bei einer Analyse von Normalgewichtigen und Adipösen nicht nachweisbar. Ebenso zeigte sich unter Berücksichtigung der Diagnose Asthma bronchiale in der Gesamtpopulation keine Assoziation zwischen bronchialer Reagibilität und BMI, während in einer Subgruppenanalyse (Normalgewichtige und Übergewichtige) ein signifikanter Zusammenhang zu Tage trat. Bei einer Analyse von Normalgewichtigen und Adipösen zeigte sich sowohl bei Asthmatikern als auch Nicht-Asthmatikern kein Zusammenhang zwischen bronchialer Reagibilität und BMI. Patienten mit einer positiven Allergielage zeigten eine signifikant höhere bronchiale Reagibilität als Patienten mit einer negativen Allergielage. Eine Hypothese wäre, dass bei Atopikern im Gegensatz zu Nicht-Atopikern erhöhte Werte an systemisch wirksamen Entzündungsmediatoren im Blut festgestellt werden können. Weiters stellt ein hoher BMI keinen Risikofaktor für eine positive oder negative Allergielage dar, jedoch bedarf es auch hier noch intensiver Forschung. Weitere, prospektive Studien sind notwendig, um etwaige Zusammenhänge zwischen Asthma bronchiale bzw. BHR und Adipositas bzw. Übergewicht sichtbar zu machen und im Weiteren Fortschritte sowohl in der Prävention als auch in der Therapie von Asthma bronchiale und Adipositas zu erzielen.

5 Literaturverzeichnis

1. World Health Organisation. [Online]. [cited 2010 Juni 17. Available from: HYPERLINK "<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>" <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> .
2. Wabitsch M, Kunze D. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter. In: Leitlinien-Konsensus-Konferenz; 2008; Köln (Germany). p. 14-21.
3. Wabitsch M, Moß A. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter. In: Leitlinien-Konsensus-Konferenz; 2009; Ulm (Germany). p. 14-22.
4. World Health Organisation. [Online]. [cited 2010 Juni 17. Available from: HYPERLINK "http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html" http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html .
5. Cole TJ, Bellizzi MJ, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-1243.
6. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *EJCM* 1990; 44: 45-60.
7. Lawrence K, Dorner T, Kunze M, et al. Erster österreichischer Adipositasbericht 2006. Vienna (Austria): Verein Altern mit Zukunft; 2006.
8. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, et al. Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 807-818.
9. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 5: 4-85.
10. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight children in Europe. *Obes Rev* 2003; 4: 195-200.
11. Elmadfa I, Freisling H, König J, et al. Österreichischer Ernährungsbericht 2003. 1. Auflage. Wien; 2003.

12. Elmadfa I, Freisling H, Novak V, et al. Österreichischer Ernährungsbericht 2008 1. Auflage. Wien; 2009.
13. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, 2. Auflage. [Online].; 2009 [cited 2010 06 30. Available from: HYPERLINK "<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>" <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma> .
14. Hoffjan S, Ober C. Present status on the genetic studies of asthma. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 709-717.
15. Hoffjan S, Ober C. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006; 7: 95-100.
16. Finkelman FD, Boyce JA, Vercelli D, et al. Key advances in mechanisms of asthma, allergy, and immunology in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 312-318.
17. Zabel P. Asthma bronchiale. *Internist (Berl)*. 2008; 49: 1293-1294.
18. Rohde G, Rupp J. Infektion und Asthma. *Internist (Berl)* 2008; 49: 1302-1310.
19. Okada H, Kuhn C, Feillet H, et al. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010; 160: 1-9.
20. World Health Organisation (WHO). Chronic Respiratory Diseases. [Online].; 2010 [cited 2010 06 30. Available from: HYPERLINK "<http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>" <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/> .
21. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Burden of Asthma. [Online].; 2004 [cited 2010 06 30. Available from: HYPERLINK "<http://www.ginasthma.org>." <http://www.ginasthma.org>.
22. von Mutius E. Allergie und Asthma. *Internist (Berl)*. 2008; 49: 1295-1301.
23. European Community Respiratory Health Survey. [Online]. [cited 2010 07 01. Available from: HYPERLINK "<http://www.ecrhs.org/ECRHS%20I.htm>" <http://www.ecrhs.org/ECRHS%20I.htm> .
24. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma,

- allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
25. Dorner T, Rieder A, Lawrence K, et al. Erster österreichischer Allergiebericht. Vienna (Austria): Verein Altern mit Zukunft; 2006.
 26. Lecheler J, Egmond- Fröhlich A.v. Die Adipositas-induzierte respiratorische Dysfunktion bei Kindern und Jugendlichen. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 393-397.
 27. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 2006; 110: 83-102.
 28. Wong GW, Liu EK, Leung TF, et al. High levels and gender difference of exhaled nitric oxide in Chinese schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 889-893.
 29. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1130-1136.
 30. Leung TF, Li CY, Lam CW, et al. The relation between obesity and asthmatic airway inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 344-350.
 31. Tal A, Pasterkamp H, Serette C, Leahy F, Chernick V. Response to cold air hyperventilation in normal and in asthmatic children. *J Pediatr* 1984; 104: 516-521.
 32. McLaughlin FJ, Dozor AJ. Cold air inhalation challenge in the diagnosis of asthma in children. *Pediatrics* 1983; 72: 503-509.
 33. Galdes-Sebaldt M, McLaughlin FJ, Levison H. Comparison of cold air, ultrasonic mist, and methacholine inhalations as tests of bronchial reactivity in normal and asthmatic children. *J Pediatr* 1985; 107: 526-530.
 34. Reisman J, Mappa L, deBenedictis F, et al. Cold air challenge in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 251-254.
 35. Zach MS, Polgar G, Kump H, et al. Cold air challenge of airway hyperreactivity in children: practical application and theoretical aspects. *Pediatr Res* 1984; 18: 469-478.
 36. Modl M, Eber E, Steinbrugger B, et al. Comparing methods for assessing bronchial responsiveness in children: single step cold air challenge ,multiple step cold air challenge, and histamine provocation. *Eur Respir J* 1995; 8: 1742-

1747.

37. Eber E, Varga EM, Zach MS. Cold air challenge of airway reactivity in children: a correlation of transcutaneously measured oxygen tension and conventional lung functions. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 273-277.
38. Deal ECJr, McFadden ERJr, Ingram RHJr, et al. Airway responsiveness to cold air and hyperpnea in normal subjects and in those with hay fever and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 621-628.
39. Kattan M, Keens TG, Mellis CM, et al. The response to exercise in normal and asthmatic children. *J Pediatric* 1978; 92: 718-721.
40. Sood A, Verhulst SJ, Varma A, et al. Association of excess weight and degree of airway responsiveness in asthmatics and non asthmatics. *J Asthma* 2006; 43: 447-452.
41. Ulger Z, Demir E, Tanac R, et al. The effect of childhood obesity on respiratory function tests and airway hyperresponsiveness. *Turk J Pediatr.* 2006; 48: 43-50.
42. Kaplan TA, Montana E. Exercise-induced bronchospasm in nonasthmatic obese children. *Clin Pediatr (Phila)* 1993; 32: 220-225.
43. Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *Thorax* 2002; 57: 1028-1033.
44. Sood A, Dawson BK, Eid W, et al. Obesity is associated with bronchial hyperresponsiveness in women. *J Asthma* 2005; 42: 847-852.
45. Salome CM, Munoz PA, Berend N, et al. Effect of obesity on breathlessness and airway responsiveness to methacholine in non-asthmatic subjects. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 502-509.
46. Bustos P, Amigo H, Ovarzún M, et al. Is there a causal relation between obesity and asthma? Evidence from Chile. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 804-809.
47. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, et al. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58: 1036-1041.
48. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006; 91: 334-339.

49. Menezes AM, Hallal PC, Muino A, et al. Risk factors for wheezing in early adolescence: a prospective birth cohort study in Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 427-431.
50. Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, et al. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings of the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *Int J Obes* 2006; 30: 6-13.
51. Matricardi PM, Grüber C, Wahn U, et al. The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence and a few answers only. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 476-484.
52. Grafenauer P. Erfassung einer etwaigen Korrelation zwischen erhöhtem Body Mass Index (BMI) und Asthma bronchiale beziehungsweise Atopie bei 7 bis 9 und 13 bis 16 jährigen PatientInnen. Diplomarbeit. Graz: Medizinische Universität; 2009.
53. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* 2001; 56: 845-850.
54. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 2003; 58: 1031-1035.
55. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, et al. Association between obesity and atopy in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 372-377.
56. Leung TF, Kong AP, Chan IH, et al. Association between obesity and atopy in Chinese schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149:133-140.
57. Van Gysel D, Govaere E, Verhamme K, et al. Body mass index in Belgian schoolchildren and its relationship with sensitization and allergic symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 246-253.
58. Yoo S, Kim HB, Lee SY, et al. Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 42-48.
59. Appleton SL, Adams RJ, Wilson DH, et al. North West Adelaide Health Study Team. Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1284-1291.
60. Chen Y, Dales R, Jiang Y. The association between obesity and asthma is

stronger in nonallergic adults than allergic adults. Chest 2006; 130: 890-895

Curriculum vitae

Name: Patrick Gruber
Geburtsdatum: 17.05.1983
Geburtsort: Graz
Adresse: Kalvarienbergstraße 118
8020 Graz
Telefon: 0043 650 5910 266
E-Mail: patrick.gruber@gmx.at

Ausbildung:

2002 - 2010 Studium der Humanmedizin
2001 - 2002 Wehrdienst in Villach
06/2001 Reifeprüfung am BG/BRG Lichtenfels Graz
1993-2001 BG/BRG Lichtenfels Graz

Famulaturen:

7/2008 Klinik für Kinder und Jugendmedizin am Städtischen Klinikum
München - Harlaching, 5 Wochen
7/2007 Kinderklinik Dritter Orden in Passau, 4 Wochen
3/2007 Univ. Klinik für Neurologie am LKH Graz, 3 Wochen
12/2006 Univ. Klinik für Psychiatrie am LKH Graz, 2 Wochen
09/2006 Univ. Klinik für Kinderchirurgie am LKH Graz, 2 Wochen
07/2006 Abteilung für Unfallchirurgie am LKH Bruck an der Mur, 3
Wochen
07/2005 Abteilung für Innere Medizin am LKH Leoben, 3 Wochen

Spezielle Studienmodule:

01/2008 Notfallmedizin
04/2007 Von der Theorie zur Praxis: Chirurgische Operationslehre
03/2007 Allgemeinmedizin
03/2006 Modernste Messungen der Body Composition
12/2003 Klinisch- topografische Anatomie der Kopf- Hals Region

Praktisches Jahr:

- 10/2009 Praktische Notfallmedizin und Innere Medizin am LKH Bruck an der Mur, 10 Wochen
- 05/2009 Allgemeinmedizin bei Dr. Franz X. Wehle in Tobelbad, 5 Wochen
- 04/2009 Klinische Abteilung für pädiatrische Pulmonologie und Allergologie am LKH Graz, 5 Wochen
- 12/2008 Klinische Abteilung für Pulmonologie am LKH Graz, 10 Wochen

Zusatzausbildungen und universitäre Aktivitäten:

- Basic Medical English (I + II)
- Basic Medical Communication
- Common invasive procedures (I + II)

Parteiloses Haupt- und Ersatz Mitglied der Studienkommission Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz 2003 bis 2009

OSKE Simulationspatient 2009 und 2010

Sonstiges:

- Englisch in Wort und Schrift
- Französisch in Wort und Schrift
- Führerschein der Klassen B, C, C1, E und F
- Schauspieler (Film und Fernsehen)