

Diplomarbeit

Asthma bronchiale
Klinische Bedeutung des
Eosinophilen Cationischen Proteins und
der Methacholinprovokation bei der
Früherkennung des Asthma bronchiale im
Kindesalter.

eingereicht von

MARIA GIANNOPOULOU

Mat.Nr.: 0833429

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Siegfried Gallistl

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 15.04. 2010

Giannopoulou Maria

Danksagung

Ich danke meinem Betreuer, Herrn Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl, für das entgegengebrachte Vertrauen und die unkomplizierte Übernahme der Betreuung. Er gab mir die Möglichkeit, eine Diplomarbeit bei ihm verfassen zu dürfen, ermutigte mich in meinem Vorhaben und ist mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Vielen Dank!

Mein ganz spezieller Dank gilt meiner Mutter und meinem Bruder, Katerina Giannopoulou und Panagiotis Giannopoulos, die mich immer in emotionaler und finanzieller Hinsicht unterstütz und gefördert haben. Danke für eure Liebe, eure Geduld und euer Vertrauen!

Gewidmet

meiner Mutter Katerina
und
meinem Bruder Panagiotis

Zusammenfassung

Das Asthma bronchiale ist eine chronische Entzündung der Atemwege mit reversibler Verengung und gesteigerter Empfindlichkeit der Atemwege. Dabei führen Hypersekretion, Schleimhautödem und muskulärer Spasmus zu rezidivierenden bronchialen Obstruktionen mit giemender und brummender Atmung.

Zwei Parameter werden zur Krankheitsaktivitätsbestimmung des frühkindlichen Asthma bronchiale verwendet: der ECP-Wert (Eosinophiles Kationisches Protein) und die BHR (bronchialen Reizempfindlichkeit), gemessen über einen Provokationstest mittels Lungenfunktionsprüfung. Dabei spiegelt der ECP-Wert mehr die akute Atemwegsentszündung wider, während die bronchiale Hyperreagibilität mehr die Reaktion der glatten Bronchialmuskulatur und das "Atemwegs-Remodelling" darstellt.

Ziel dieser Studie ist es, die Frage zu untersuchen, wie groß die Wertigkeit von ECP im Vergleich zur Messung der bronchialen Reizempfindlichkeit (BHR) ist, ein Asthma bronchiale vorherzusagen, um somit eine vorübergehende pfeifende Atmung ("Transiente Wheezer") von einer persistierenden pfeifenden Atmung ("Persistente Wheezer") zu unterscheiden, die später in ein chronisches Asthma bronchiale übergehen kann.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass Kinder, die keine bronchiale Empfindlichkeit (BHR) aufweisen, eine gute Prognose zeigen. Sie entwickeln keine persistierenden asthmatischen Symptome. Kinder, die dagegen eine hochgradige BHR aufweisen, neigen eher dazu weiterhin an persistierenden asthmatischen Symptomen zu leiden und damit später ein Asthma bronchiale zu entwickeln.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen einem erhöhten ECP-Wert und des frühkindlichen Asthma bronchiale konnte keine sichere Aussage gemacht werden, da es auch unter den wissenschaftlichen Arbeiten Unstimmigkeit herrscht. Diese Assoziation bedarf weiterer experimenteller Untersuchung.

Abstract

Asthma is a chronic inflammation of the lungs in which the hypersensitive and hyper-responsive airways (bronchi) are reversibly narrowed.

The overdeveloped mucus glands, an excessive mucus production, the edema and swelling caused by an immune response to allergens and additionally the airway thickening due to the bronchoconstriction, the narrowing of the airways in the lungs due to the tightening of surrounding smooth muscle, lead to a variable and partially reversible obstruction of the airways, which leads to coughing and other breathing difficulties.

There are two diagnostic criteria to define asthma in the early childhood:

the eosinophil cationic protein and the bronchial hyperresponsiveness due to a bronchial challenge test, performed using methacholine or histamine.

The increase of the eosinophil cationic protein reflects the acute inflammation of the lungs.

The bronchial hyperresponsiveness reflects mainly the reaction of the bronchial smooth muscles and the "Airway-Remodelling".

The aim of this research is to evaluate the use of the eosinophil cationic protein and the bronchial hyperresponsiveness in the prediction of asthma in the early childhood, so that it can be differentiated between a transient wheezy breathing and a persistent wheezy breathing, which often leads to chronic asthma.

In conclusion, due to this research could be found out, that children without a bronchial hyperresponsiveness, have a very good prognosis according to asthma. They do not develop persistent asthmatic symptoms in their life. Children with a high rated hyperresponsiveness tend to suffer under persistent asthmatic symptoms and develop finally asthma.

Furthermore, it could not be found any constant relation between an increased eosinophil cationic protein and asthma in the early childhood. This association has to be further examined.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	iii
Widmung.....	iv
Zusammenfassung.....	v
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Glossar und Abkürzungen.....	xii
Abbildungsverzeichnis.....	xv
Tabellenverzeichnis.....	xvii
1. Einleitung.....	1
1.1 Geschichte des Asthma bronchiale.....	1
1.2 Definition.....	1
1.3 Klassifikation nach ICD 10.....	2
1.4 Ätiologie und Formen.....	2
1. Exogen-allergisches Asthma (extrinsic asthma).....	2
2. Nicht-allergisches Asthma (intrinsic asthma).....	3
3. Mischformen aus extrinsic asthma und intrinsic asthma.....	3
1.5 Genetische Faktoren.....	5
1.5.1 Gen-Umwelt-Interaktion.....	6
1.6 Epidemiologie.....	7
1.6.1 Häufigkeitsverteilung der einzelnen Asthmaformen.....	7
1.6.2 Asthma bronchiale und Sport.....	8
1.7 Mortalität.....	9
1.8 Pathogenese.....	10

1. Bronchiale Entzündung.....	10
2. Bronchiale Hyperaktivität.....	10
3. Endobronchiale Obsrtuktion.....	10
 1.9 Immunologische Grundlagen des Asthma bronchiale.....	13
Phase I: Unmittelbare Hypersensitivitätsreaktion („Sofortreaktion’’).....	13
Phase II: Allergische Spätphase („Spätreaktion’’).....	13
 1.10 Klinik.....	16
 1.11 Diagnose.....	17
1.11.1 Typische Befunde.....	17
1.11.2 Diagnostik.....	18
Labor.....	18
Blutgasanalyse.....	18
Röntgen Thorax.....	18
EKG.....	19
Lungenfunktionsprüfung.....	19
1.11.3 Spezielle Diagnostik.....	19
CAVE.....	20
1.11.4 Diagnose eines hyperreagiblen Bronchialsystems bei Verdacht auf Asthma bronchiale.....	21
Methacholin-Provokationstest.....	21
Peak Flow-Protokol über 4 Wochen.....	22
 1.12 Asthmaanfall / Asthmaexaberation.....	26
CAVE.....	26
1.12.1 Schweregrad eines Asthmaanfalls.....	26
 1.13 Differentialdiagnose.....	29
 1.14 Therapie.....	29
1.14.1 Allgemeine Maßnahmen.....	30

1.14.2 Kausal.....	30
1.14.3 Symptomatisch.....	30
1.14.3.1 Prinzipien der medikamentösen Therapie.....	30
1.14.3.2 Verwendete Medikamente.....	31
I. Antiinflammatorisch wirkende Medikamente.....	31
1. Glukokortikoide.....	31
- Indikationen für eine orale Glukokortikoid-Therapie.....	31
- Indikationen für eine intravenöse Glukokortikoid-Therapie.....	32
- Inhalative Therapie mit Glukokortikoiden.....	32
- Regeln zur inhalativen Anwendung von Glukokortikoiden.....	33
2. Mastzellenstabilisatoren und Antiallergika.....	34
a) Cromoglycinsäure.....	34
b) Nedocromil (Tilade®).....	34
c) Ketotifen (Zaditen®).....	34
II. Bronchodilatoren.....	34
1. β_2 -Sympathomimetika (β_2 -Agonisten).....	34
2. Parasympatholytika (Anticholinergika).....	35
3. Theophyllin.....	35
III. Leukotrien-Modifikatoren.....	37
IV. Anti-IgE-Antikörper.....	37
1.14.4 Intervalltherapie nach Stufenplan.....	38
Stufe 1.....	38
Stufe 2.....	38
Stufe 3.....	38
Stufe 4.....	38
CAVE.....	39
CAVE.....	40
1.14.5 Peak-Flow-Messung.....	40
1.14.6 Weitere Therapiemaßnahmen.....	41
CAVE.....	42
1.14.7 Drei Fragen bei „Steroidresistentes Asthma bronchiale“.....	42

1.15 Therapie des Asthmaanfalls.....	43
CAVE.....	44
CAVE.....	45
1.16 Komplikationen.....	45
1.17 Medikamente mit potentiell Asthma-verstärkender Wirkung.....	46
1.18 Ernährung und Asthma bronchiale.....	46
1.19 Verlauf und Prognose.....	47
Risikofaktoren für asthmabedingte Todesfälle.....	47
1.20 Prophylaxe des Asthma bronchiale.....	48
Spezifische Immuntherapie (SIT): Hyposensibilisierung.....	49
Karenzmaßnahmen bei Allergie gegen Hausstaubmilben (Tabelle 11).....	50
1.21 Rekapitulierende Zusammenfassung des Asthma bronchiale im frühen Kindesalter.....	50
Wichtige Fragen bei Erhebung der Anamnese des Kindes (Tabelle 12).....	51
Anamnestische Risikofaktoren für obstruktive Bronchitiden im Säuglings- und Kleinkindesalter (Tabelle 13).....	52
Differentialdiagnose des Asthma bronchiale beim Kind (Tabelle 14).....	53
2. Lungenfunktionsprüfung und Methacholinprovokation.....	54
3. Eosinophiles Cationisches Protein (ECP).....	56
4. Material und Methoden.....	57
5. Ergebnisse.....	58
5.1 ECP und Klinische Bedeutung.....	58
5.2 BHR und Klinische Bedeutung.....	60

5.3 ECP und BHR.....	63
6. Diskussion.....	65
7. Literaturverzeichnis.....	67

Glossar und Abkürzungen:

ABPA	Allergische Bronchopulmonale Aspergillose
Amp.	Ampulle
BHR	bronchiale Hyperreagibilität, Reizempfindlichkeit
BSG	Blutsenkungs Geschwindigkeit
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	Capsel-reaktiv-Protein (Akute-Phase-Protein)
CrsSO	Compliance
d	day, Tag
DD	Differentialdiagnose
DNCG	Dinatriumcromoglycinat
d.F.	der Fälle
d.h.	das heißt
ECP	eosinophiles cationische Protein
EKG	Elektrokardiogramm
ev.	eventuell
FRC	funktionelle Residualkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
FEV ₁	Einsekundenkapazität = Forced Expiratory Volume in 1 sec
ggf.	gegebenenfalls
h	hours, Stunden
HCl	Salzsäure
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL	Interleukin
IgE	Immunglobulin E
i.v	intravenös
i.m	intramuskulär
i.S.	im Serum
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	liter, Liter

LTC ₄	Leukotrien C ₄
MEF ₅₀	maximaler expiratorischer Fluss bei 50 % der forcierten VK = max. expir. Atemstromstärke bei 50 % im Thorax Befindliche VK, d.h. Wenn noch 50 % der VK auszuatmen sind
MBP	major basik protein
min.	minutes, Minuten
ml	Milliliter
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl der Kinder
NaCl	Natriumchlorid
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NW	Nebenwirkungen
NNH	Nasennebenhöhlen
PEF	Peak expiratory Flow = Expiratorischer maximaler Atemstoss
PI	Mundstückdruck während der Occlusion
PD	Provokationsdosis
Prick-Test	Hauttest zum Nachweis hautsensibilisierender mastzellgebundener IgE-Antikörper
PC ₂₀	Maß der bronchialen Hyperreaktivität [Konzentration des Cholinergikums (Methacholin, Acetylcholin) im inhalativen Provokationstest, bei der die FEV ₁ um 20% abgefallen ist]
pCO ₂	Kohlendioxiddruck
pO ₂	Sauerstoffdruck
PtcO ₂	transkutaner Sauerstoffdruck
PVF	Flußvolumenkurve
PGD ₂	Prostaglandin D ₂
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test, Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper im Blut
r	Atemwegsradius
R	Resistance
RrsO	Resistance

RSV-Bronchiolitis	Respiratory-syncytial-Virus-Bronchiolitis
RV	Residualvolumen
SIT	Spezifische Immuntherapie
SNP	single nucleotid polymorphism
SO ₂	Sauerstoffsättigung
Tbc	Tuberkulose
TLC	totale Lungenkapazität
TNF α	Tumornekrosefaktor- α
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
v. Chr.	vor Christus
VC	Vitalkapazität
VCD	vocal cord dysfunction, Stimmbanddysfunktion
V' _{ext}	expiratorisches Volumen nach der Occlusion
V' _{maxFRC}	positive Reaktion bei 40% Abfall von V _{maxFRC}
V _t	Atemzugvolumen
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
Z.n.	Zustand nach
↑	Wert ist erhöht
↓	Wert ist erniedrigt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Age-standardised disability-adjusted life year (DALY) rates from Asthma by country (per 100,000 inhabitants)

Seite 8

Abbildung 2: Diagrams of Asthma prevalence(1980-1996), asthma lifetime diagnosis, current asthma, and asthma attack prevalence (1997-2001) in children

Seite 9

Abbildung 3: Pathogenese und Pathophysiologie des Asthma bronchiale im Überblick

Seite 11

Abbildung 4: Inflamed airways and bronchoconstriction in asthma. Airways narrowed as a result of the inflammatory response cause wheezing

Seite 12

Abbildung 5: Rolle des eosinophilen Granulozyten bei Atemwegsremodelling im Rahmen des Asthma bronchiale

Seite 12

Abbildung 6: Immunologische Schädigungskaskade des Asthma bronchiale

Seite 14

Abbildung 7: Übersicht über die Hypersensibilitätsreaktion

Seite 16

Abbildung 8: RAST test

Seite 20

Abbildung 9: Spirometer zur Lungenfunktionsprüfung

Seite 22

Abbildung 10: Schematische Darstellung der Lungenkapazität

Seite 22

Abbildung 11: Maximale expiratorische Flussvolumenkurve beim Gesunden und bei verschiedenen Lungenerkrankungen

Seite 23

Abbildung 12: Wirkung von Glukokortikoiden auf Atemwegsentzündungen

Seite 33

Abbildung 13: peak flow meter

Seite 41

Abbildung 14: Apparatur bei der Lungenfunktionsmessung mit Methacholinprovokation

Seite 55

Abbildung 15: Passive Fluß-Volumen-Kurve bei Single-Occlusion-Manöver

Seite 55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differenzialdiagnose extrinsic (allergisches) – intrinsic (nichtallergisches)
Asthma bronchiale im Überblick

Seite 4

Tabelle 2: Gene, die mit Asthma bronchiale assoziiert werden

Seite 6

Tabelle 3: CD14-endotoxin interaction based on CD14 SNP C-159T

Seite 6

Tabelle 4: Immunologische Reaktionen nach Gell und Coombs

Seite 15

Tabbele 5: The Rast test score

Seite 21

Tabelle 6: Ventilationsstörungen bei Obstruktion (z.B. Asthma bronchiale) und
Restriktion (z.B. Lungenfibrose) der Lunge

Seite 24

Tabelle 7: Diagnostische Kriterien zur Schweregradeinteilung des chronischen Asthma
bronchiale

Seite 25

Tabelle 8: Arterielle Blutgasanalyse (mmHg) im Asthmaanfall (3 Stadien)

Seite 27

Tabelle 9: Schweregradeinteilung des akuten Asthmaanfalls im Überblick

Seite 28

Tabelle 10: 4-Stufentherapie des chronischen Asthma bronchiale

Seite 39

Tabelle 11: Karenzmaßnahmen bei Allergie gegen Hausstaubmilben

Seite 50

Tabelle 12: Wichtige Fragen bei Erhebung der Anamnese des Kindes

Seite 51

Tabelle 13: Anamnestische Risikofaktoren für obstruktive Bronchitiden im Säuglings- und Kleinkindesalter

Seite 52

Tabelle 14: Differentialdiagnose des Asthma bronchiale beim Kind

Seite 53

1. Einleitung

1.1 Geschichte des Asthma bronchiale

Die Geschichte des Asthma bronchiale geht bis in die Antike zurück. Der Name leitet sich vom altgriechischen Wort "asthmaino" ab, was "schwer atmen" heißt. Das erste erhaltene medizinische Dokument einer Erkrankung der Lunge ist der Papyrus von Ebers (1550 v. Chr.), worin die Staublunge der Steinmetze erwähnt wird. Der griechische Arzt und Vater der Medizin Hippokrates (460-377 v. Chr.) beobachtete und bezeichnete später unterschiedliche Krankheiten, die mit dem einheitlichen Symptom der Kurzatmigkeit einhergehen, als Asthma [29]. Nicht nur gab er als erster der Erkrankung ihren Namen, er erkannte diese auch als medizinischen Zustand. Im 18. Jahrhundert wurde der Begriff des Asthma bronchiale als Erkrankung der Atemwege mit Bronchospasmus und entzündlichen Prozessen beschrieben [55,59]. Trotzdem zählte in den Jahren 1930-1950 Asthma oft noch zu den sieben psychosomatischen Erkrankungen. Wegen seiner vermuteten psychologischen Ursache, versuchte man es primär psychoanalytisch zu therapieren. Da das asthmatische Giemen als „der unterdrückte Schrei des Kindes für seine Mutter“ interpretiert wurde, war die wichtigste Therapie der Asthmatiker die antidepressive Therapie [97]. Um die Jahrhundertwende erfolgte die Isolierung von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten im Sputum durch Paul Ehrlich, die Einführung des Allergiebegriffs durch Pirquet von Cesenatico sowie des Atopiebegriffs durch Arthur Fernandez Coca. Nach Entdeckung des IgEs durch Teruko Ishizaka und Johansson 1967 erfolgte schließlich die Unterteilung des Asthma bronchiale in eine extrinsische und intrinsische Form [55,85].

1.2 Definition

Asthma bronchiale ist nach der World Health Organisation definiert als eine chronische Entzündung der Atemwege, charakterisiert durch bronchiale Hyperreaktivität und variable, reversible Atemwegsobstruktion. Die gesteigerte Empfindlichkeit der Atemwege wird durch exogene oder endogene Reize ausgelöst. Dabei führen die gleichzeitig ablaufenden

anormale Sekretion zähen Schleims (Dyskrie), entzündliche Schleimhautschwellung (Ödem) und glattmuskuläre Bronchokonstriktion (Spasmus) zu anfallsweise auftretenden, rezidivierenden bronchialen Obstruktionen mit Atemnot und giemender Atmung.

1.3 Klassifikation nach ICD-10

J 45 Asthma bronchiale

J 45.0 Vorwiegend allergisches Asthma bronchiale

J 45.1 Nichtallergisches Asthma bronchiale

J 45.8 Mischformen des Asthma bronchiale

J 45.9 Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet

J 44.8 Hyperreagibles Bronchialsystem

1.4 Ätiologie und Formen

Die Ätiologie des Bronchialasthmas ist sehr heterogen und nur teilweise bekannt.

Für die Asthmaentstehung werden einerseits genetische Faktoren (Prädisposition zur Sensibilisierung gegenüber Allergenen und zur bronchialen Hyperreaktivität), andererseits Umweltfaktoren (Lebensstil) verantwortlich gemacht [77].

Es werden drei Asthmaformen unterschieden:

- das extrinsische IgE-vermittelte Asthma bronchiale
- das intrinsische Asthma bronchiale ohne Allergienachweis und
- das gemischte Asthma bronchiale, eine Mischform aus allergischem und intrinsischem Asthma [74].

1. Exogen-allergisches Asthma (extrinsic asthma)

Beim exogen-allergischen-Asthma erfolgt die Sensibilisierung der Atemwege bei entsprechend genetisch disponierten Atopikern durch:

- allergisierende Stoffe in der Umwelt (z.B. Hausstaubmilben, Tierschuppen, Schimmelpilze, Blütenpollen)
- allergisierende Stoffe in der Arbeitswelt (Berufskrankheit) (z.B. Mehlstaub):
Ca. 5 % aller Patienten mit Asthma bronchiale sind davon betroffen.

2. Nicht-allergisches Asthma (intrinsic asthma)

Das nicht-allergische Asthma kann hervorgerufen werden durch:

- Infektionen (Infektasthma): bakteriell oder viral bedingt
- chemisch oder physikalisch irritierende Faktoren (nicht-allergisierende Stoffe): z. B. kalte Luft, warm-feuchte Luft, Wetterumschwünge, feuchtes und trockenes Klima, Staub, starke Duftstoffe, Parfüm, Rauch, Zigarettenrauch, Ozon, Nitrosegase, Schwefeldioxid, arbeitsplatzassoziierte Allergene)
- Anstrengung (Exercise-induced-Asthma): besonders Kinder und Jugendliche
- Stress und Emotionen (Lachen, Weinen)
- pseudoallergische Reaktion durch Medikamente: Analgetikaintoleranz (ASS, Indometazin, nicht steroidale Antiphlogistika), Parasympathikomimetika (z.B. Carbachol), Pyrimidone, Antibiotika (als Injektionsallergene, wie Penicilline und Cephalosporine), β -Blocker (auch zur Glaukomtherapie in Augentropfen), Alkoholintoleranz
- Nocturnal- oder nächtliches Asthma in den frühen Morgenstunden (3-5 Uhr): zu diesem Zeitpunkt besteht ein niedriger Kortisolspiegel, ein hoher Parasympathikotonus und die Katecholaminkonzentration an bronchodilatatorisch wirksamen β_2 -Rezeptoren ist am niedrigsten.
- Asthma- /Hustenbeschwerden: infolge gastroösophagealen Refluxes von Magensäure kann ein Asthma bronchiale auslösen oder verstärken.
- Asthma bei Sinusitis: eine Sinusitis kann über einen „sinubronchialen Reflex“ oder über intrinsische Mucosafaktoren ein Asthma auslösen oder verstärken.
- „Wurmasthma“: wird bei Befall z.B. mit Ascaris oder Echinokokken durch Allergene des Wurmkörpers oder Stoffwechselprodukte der Parasiten ausgelöst. Kommt selten vor.
- Genetische Faktoren / Disposition

3. Mischformen aus extrinsic asthma und intrinsic asthma

Dem extrinsic Asthma liegen häufig genetische und damit durchaus „intrinsische“

Faktoren zugrunde, so dass die beiden Formen häufig koexistieren. Diese Mischformen aus extrinsic asthma und intrinsic asthma kommen in 80% der Fälle vor!

Tabelle 1: Differenzialdiagnose extrinsic (allergisches) - intrinsic (nichtallergisches) Asthma bronchiale im Überblick [101]

Typ	extrinsic asthma (exogen-allergisch)	intrinsic asthma (endogen-nichtallergisch)
Pathophysiologie	Freisetzung von bronchokonstriktiven Substanzen aus Mastzellen	Auslösung vagaler Reflexe durch "gereizte" Mucosarezeptoren
Anamnese	Beginn im Kindes- und Jugendalter. Häufig Allergie in der Familienanamnese, häufig Milchschorf, Neurodermitis, Rhinitis, Konjunktivitis. Salicylatsensitivität selten	Kleinkindesalter und Erwachsenenalter. Selten Allergie in der Familienanamnese, selten Milchschorf, Neurodermitis, Rhinitis, Konjunktivitis. Salicylatsensitivität häufig
Klinik	Anfallsasthma (saisonal). Selten Status asthmatikus, NNH-Infekte selten, Polyposis nasi selten. Günstiger Verlauf	Dauerasthma. Häufig Status asthmatikus. NNH-Infekte häufig, Polyposis nasi häufig. Ungünstiger Verlauf.
Labor	IgE erhöht, Hauttest positiv, Provokationstests positiv	IgE normal, Hauttests negativ, Provokationstests negativ
Prinzipielle Therapiemöglichkeiten	Hyposensibilisierung wirksam, Mastzelleninhibitoren mit gutem Effekt (Cromoglycinsäure, Ketotifen)	Hyposensibilisierung unwirksam, Mastzelleninhibitoren mit geringem Effekt

1.5 Genetische Faktoren

Atopische Krankheiten (Asthma bronchiale, allergische Rhinitis und Neurodermitis) haben eine Prävalenz von 25 % und sind gekennzeichnet durch eine polygen vererbte Anlage zur überschießenden IgE-Bildung (Typ I-Reaktion). Das IgE, dessen Erhöhung im Serum eine erhöhte Alergiebereitschaft anzeigt, erreicht bei Atopikern etwa das 10fache des Normwerts.

Leiden beide Elternteile an diesen Krankheiten, so findet sich bei deren Kindern in 40 - 50 % d.F. eine atopische Erkrankung, bei einem kranken Elternteil halbiert sich diese Zahl. Fast 1/4 der Patienten mit Pollenrhinitis entwickelt nach > 10 Jahren ein Pollenasthma ("Etagenwechsel").

50 % der Bevölkerung der Insel Tristan da Cunha leiden an Asthma bronchiale infolge familiärer Vererbung.

Das mutierte Gen CC16 Mutationsvariante 38A scheint bei der Disposition zu Asthma bedeutsam zu sein.

Mehr als 100 Gene wurden in genetischen Studien mit Asthma bronchiale assoziiert.

Ende 2005 wurden 25 Gene in mehr als sechs verschiedene Populationen mit Asthma in Zusammenhang gebracht [86].

Viele dieser Gene spielen eine wichtige Rolle für das Immunsystem und die Entzündungen. Dennoch, trotz der großen Wiederholung dieser 25 Gene in der Assoziation mit Asthma, wurden diese Ergebnisse in den getesteten Populationen nicht gleich oft bewiesen [86].

Das zeigt, dass diese Gene nicht unter jeder Bedingung mit Asthma bronchiale assoziiert sind und dass weitere Studien erforderlich sind, um die komplexen Interaktionen, die zum Asthma bronchiale führen, zu klären. Eine Theorie besagt, dass Asthma bronchiale ein Zusammenspiel verschiedener Erkrankungen ist und dass die Gene nur in einigen Untergruppen eine Rolle spielen. Zum Beispiel wurde eine Assoziation zwischen einer Gruppe genetischer Differenzen (single nucleotide polymorphisms in 17q21) und Asthma bronchiale im Kindesalter gefunden [87].

Tabelle 2: Gene, die mit Asthma bronchiale assoziiert werden

• GSTM1 • IL10 • CTLA-4 • SPINK5 • LTC4S	• LTA • GRPA • NOD1 • CC16 • GSTP1	• STAT6 • NOS1 • CCL5 • TBXA2R • TGFB1	• IL4 • IL13 • CD14 • ADRB2 (β-2 adrenergic receptor) • HLA-DRB1	• HLA-DQB1 • TNF • FCER1B • IL4R • ADAM33
--	--	--	---	---

1.5.1 Gen - Umwelt - Interaktionen

Einige Studien besagen, dass einige genetische Variationen nur dann zum Asthma bronchiale führen, wenn sie mit speziellen Umweltbedingungen kombiniert werden. Ansonsten stellen sie keine Risikofaktoren dar [88].

Ein gutes Beispiel für die Gen-Umwelt-Interaktion in Assoziation mit Asthma bronchiale ist die genetische Eigenschaft CD14 single nucleotide polymorphism (SNP) C-159T und die Exposition an Endotoxin (ein bakterielles Produkt). Die Endotoxin-Exposition variiert von Mensch zu Mensch und kann verschiedene Quellen haben (Rauchtabak, Hund, Farm). Studien haben gezeigt, dass das Risiko an Asthma bronchiale zu erkranken mit dem Genotyp am CD14 C-159T und dem Ausmaß der Endotoxin-Exposition des Menschen zusammenhängt [89].

Tabelle 3: CD14-endotoxin interaction based on CD14 SNP C-159T^[89]

CD14-endotoxin interaction based on CD14 SNP C-159T ^[89]		
Endotoxin levels	CC genotype	TT genotype
High exposure	Low risk	High risk
Low exposure	High risk	Low risk

1.6 Epidemiologie

Asthma bronchiale beginnt in der Regel schon im Kindesalter und ist die häufigste chronische Erkrankung dieses Lebensabschnitts.

Unter Asthma bronchiale leiden weltweit ca. 5 % der Erwachsenen und bis zu 10 % der Kinder. Frauen erkranken häufiger als Männer.

Weder besonders industrialisierte noch besonders arme, schadstoffbelastete und rauchfreudige Gegenden haben einen Einfluss auf die Prävalenz. Hinsichtlich der Prävalenz in Europa kann Asthma auch als „britische Krankheit“ bezeichnet werden, da Briten wesentlich häufiger als andere erkranken. Der westeuropäische Durchschnitt von Erwachsenen mit klinischem Asthma bronchiale beträgt 5,9 %. Die Weltrangliste führt Schottland mit 18,4 Prozent an. Weitere Gegenden: England 15,3 %, Australien 14,7 %, USA 10,9 %, Deutschland 6,9 %, Hong-Kong 6,2 %, Österreich 5,8 %, Schweiz 2,3 %, Russland 2,2 %, China 2,1 %, Griechenland 1,9 %, Indonesien 1,1 % und Macau 0,7 %. Die Prävalenz des Asthma bronchiale ist im internationalen Vergleich sehr variabel.

Die Erkrankungshäufigkeit des Asthma bronchiale nimmt wie die anderer allergischer Erkrankungen weiter dramatisch zu. So stieg die Prävalenz von 1982 bis 1992 in die USA um 40-50 %, bei belgischen Rekruten hat sich die Prävalenz zwischen 1979 und 1992 sogar von 2,4 auf 7,2 % erhöht.

1.6.1 Häufigkeitsverteilung der einzelnen Asthmaformen

Während 80% der Patienten an Mischformen von extrinsic und intrinsic asthma leiden, sind jeweils 10% der Patienten einem der beiden Asthmatypen zuzuordnen.

Im Alter > 45 Jahren ist das Infektasthma am häufigsten, bei Kindern und Jugendlichen überwiegt das rein allergische Asthma.

1.6.2 Asthma bronchiale und Sport

Asthma bronchiale scheint vermehrt bei Sportlern vorzukommen, als in der generellen Bevölkerung. Eine Übersicht der Teilnehmer in den Olympischen Spielen in Atlanta, Georgia, U.S. im Jahr 1996 zeigte, dass 15% der Sportler ein diagnostiziertes Asthma bronchiale hatten und 10% der Sportler eine Asthma-Therapie machten [95].

Außerdem scheint Asthma bronchiale eine relativ hohe Inzidenz in Sportarten wie Fahrradfahren, mountain biking und Laufen (Langstrecken) zu haben. In Sportarten wie Gewichte und Tauchen scheint dagegen die Inzidenz relativ niedriger zu sein [95,96].

Abbildung 1: Age-standardised disability-adjusted life year (DALY) rates from Asthma by country (per 100,000 inhabitants).

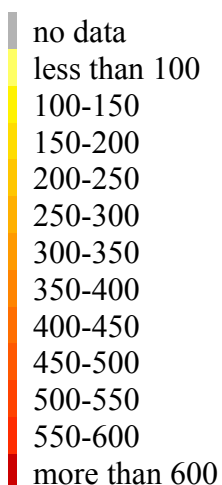
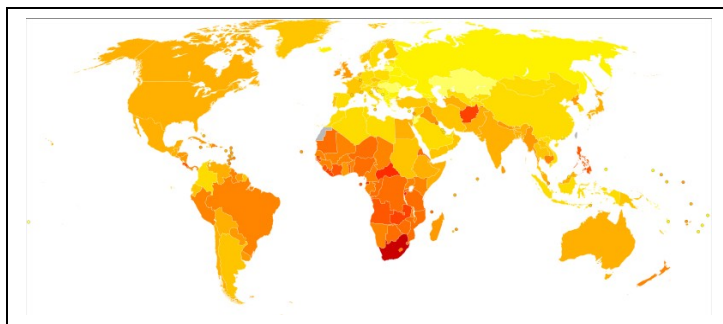
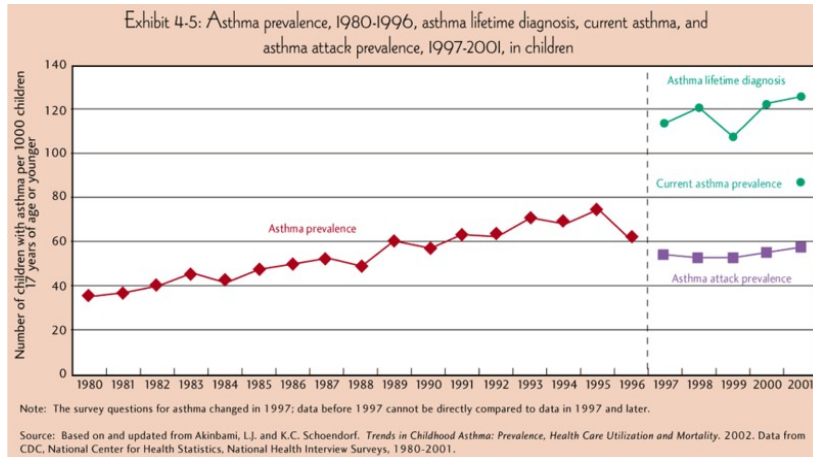


Abbildung 2: Diagrams of Asthma prevalence(1980-1996), asthma lifetime diagnosis, current asthma, and asthma attack prevalence (1997-2001) in children



1.7 Mortalität

Die Todesrate des akuten Asthmaanfalls stieg in Amerika von 13 Todesfälle pro Million im Jahr 1982 zu 19 Todesfälle pro Million im Jahr 1991. Seitdem war die Mortalitätsrate kontinuierlich absteigend, um heute wieder eine steigende Tendenz zu zeigen.

Die Asthmamortalität ist heutzutage mit ca. 0,5-3/100 000 Einwohner gering, hat jedoch in den letzten Jahren in den meisten Ländern wieder zugenommen. Die Ursache hierfür ist noch unklar.

Jährlich sterben etwa 4.500 Amerikaner an Asthma bronchiale.

Die Zahl der asthmabedingten Todesfälle in Deutschland beträgt etwa 5000 pro Jahr.

Nach der World Health Organisation starben im Jahr 2005 weltweit 255.000 Menschen an Asthma bronchiale.

1.8 Pathogenese

Die genetische Anlage in Kombination mit exogenen Auslösern, führen zu Entzündungen der Bronchien. Im Gefolge kommt es zu bronchialer Hyperreaktivität und eventuell Asthma bronchiale. Die Erkrankung hat 3 Charakteristika:

1. Bronchiale Entzündung

Zentrale Bedeutung bei der Pathogenese des Asthma bronchiale ist eine Entzündungsreaktion der Bronchialschleimhaut, ausgelöst durch Allergene oder Infekte. Dabei spielen Mastzellen, T-Lymphozyten, eosinophile Granulozyten und Entzündungsmediatoren eine Rolle.

2. Bronchiale Hyperreaktivität

Bei allen Asthmatikern findet sich im Beginn und weiteren Verlauf der Erkrankung eine unspezifische bronchiale Hyperreaktivität (= hyperreaktives Bronchialsystem). Diese ist durch inhalative Provokation (z.B. mit Methacholin oder Histamin) auch im symptomfreien Intervall objektivierbar. Die Schwere eines Asthma bronchiale korreliert direkt mit dem PC₂₀ als Maß der bronchialen Hyperreaktivität. Bei 15 % der erwachsenen Bevölkerung lässt sich im Methacholin-Provokationstest eine Überempfindlichkeit der Atemwege nachweisen. Aber nur 5 % leiden an manifestem Asthma bronchiale

3. Endobronchiale Obstruktion

Das ist die Verlegung des Lumens der Atemwege (Verkleinerung des verfügbaren Querschnitts) verursacht durch:

- Bronchospasmus (glattmuskuläre Bronchokonstriktion)
- Schleimhautödem und entzündliche Schleimhautinfiltration (Flüssigkeitseinlagerung in die Schleimhaut)
- vermehrte bzw. gestörte Schleimsekretion (Hyperkrinie bzw. Dyskrinie eines zähen Schleims)
- Teilweise irreversible Obstruktion durch einer Veränderung der Luftwegsmatrix als Folge chronischer Entzündungsprozesse („airway remodelling“).

Dadurch kommt die Selbstreinigung der Lunge zum Erliegen: Das Sekret kann nicht abfließen und verstärkt seinerseits die Schädigung bis hin zur vollständigen Verlegung, den sogenannten Bronchialausgüssen.

Abbildung 3: Pathogenese und Pathophysiologie des Asthma bronchiale im Überblick [100]

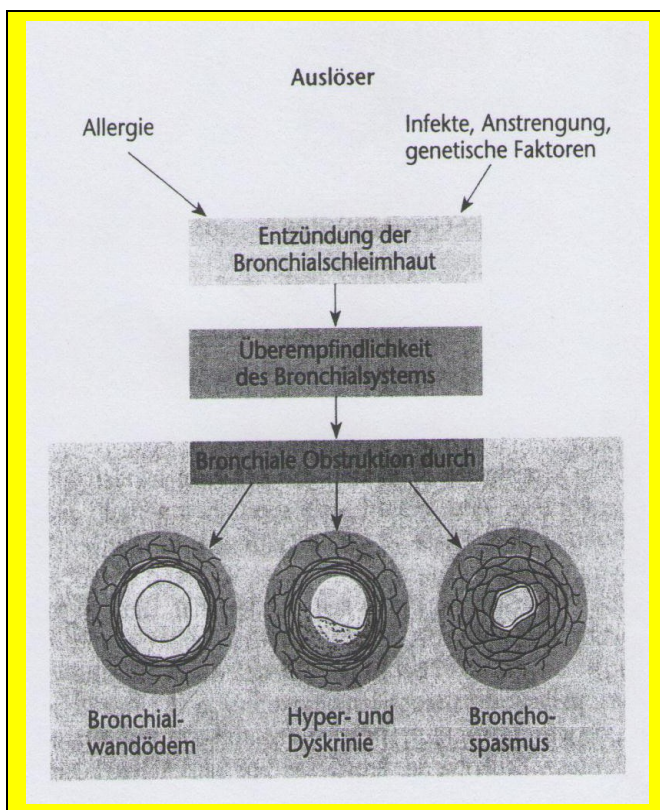


Abbildung 4: Inflamed airways and bronchoconstriction in asthma.
Airways narrowed as a result of the inflammatory response cause wheezing.

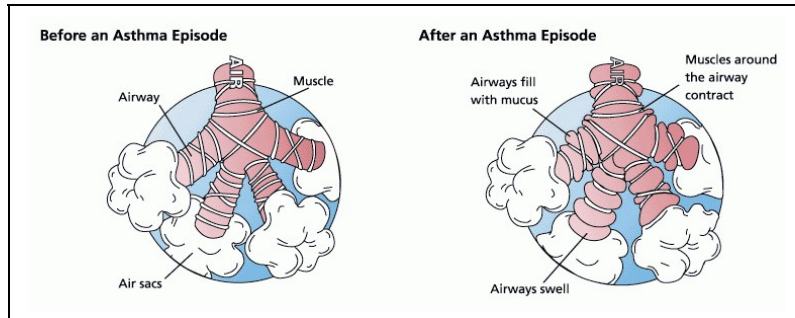
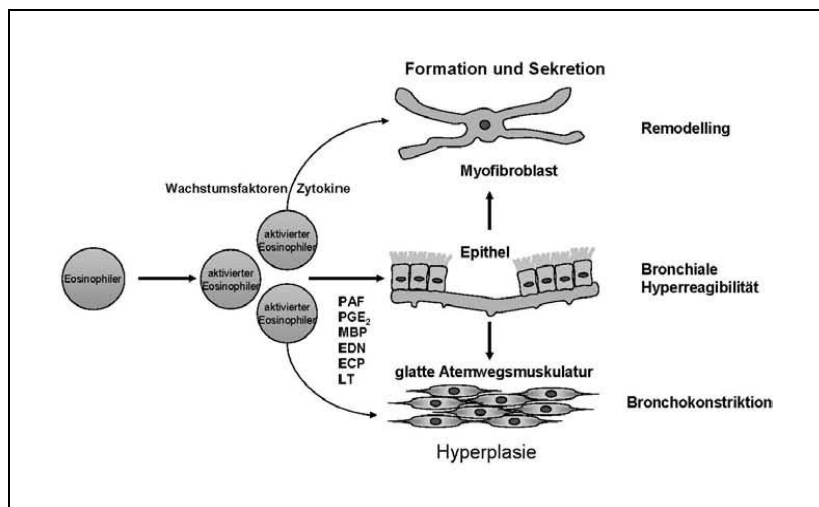


Abbildung 5: Rolle des eosinophilen Granulozyten beim Atemwegsremodelling im Rahmen des Asthma bronchiale [99]

Der Eosinophile sezerniert eine Reihe von Mediatoren, die zytotoxische Wirkungen auf das Bronchialepithel ausüben. Längerfristig führen sie zu einer Hyperplasie der glatten Atemwegsmuskulatur sowie zu einer Differenzierung von Myofibroblasten und zu einer Sekretion von Kollagenfasern. Modifiziert nach Williams 2004



1.9 Immunologische Grundlagen des Asthma bronchiale

Dem allergischen Asthma liegt eine immunologische Schädigungskaskade zugrunde, die in zwei Phasen abläuft.

Phase I: Unmittelbare Hypersensitivitätsreaktion („Sofortreaktion“)

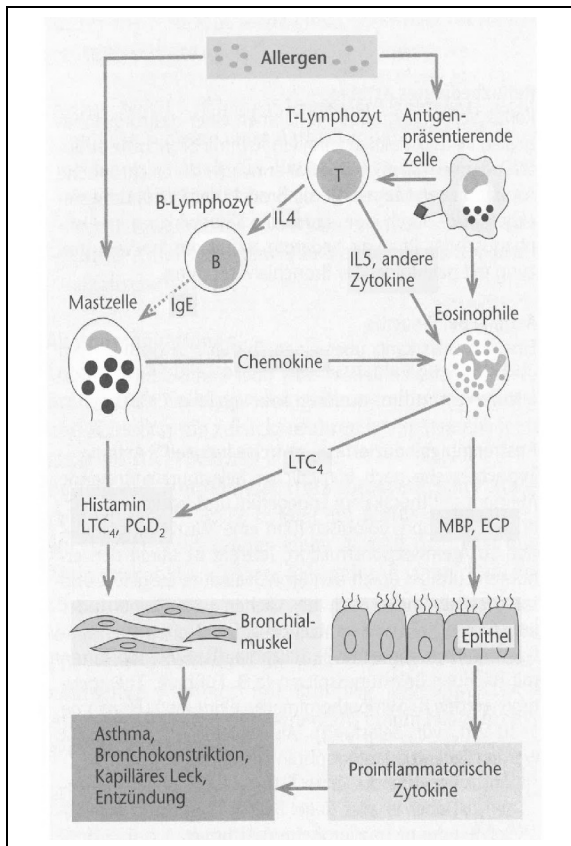
Diese erreicht ihr Maximum ca. 20 Minuten nach Allergenkontakt, und bessert sich spontan innerhalb einer Stunde. Diese Phase ist durch Gabe von inhalativen β_2 -Sympathomimetika rasch reversibel, während die Inhalation eines Glukokortikoids keinen Effekt hat. Die Sofortreaktion wird ausgelöst, indem sich das jeweils relevante Antigen an ein spezifisches IgE auf der Zelloberfläche von Mastzellen oder Basophilen bindet und so zu einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren führt (z.B. Histamin, Trypsin, Leukotriene, Prostaglandine und TNF α). Durch die Wirkung der Mediatoren kommt es zur Stimulation der glatten Muskulatur und der Schleimdrüsen sowie zur erhöhten Durchlässigkeit der Kapillaren mit nachfolgender Schleimhautschwellung. Die unmittelbare Hypersensitivitätsreaktion kann auch durch IgE-unabhängige Mastzelldegranulierung, etwa durch kalte Luft, bakterielle oder virale Bestandteile oder chemische Irritantien ausgelöst werden.

Phase II: Allergische Spätphase („Spätreaktion“)

Bei ca. 60% der Patienten treten 4-8 Stunden nach Allergenkontakt erneut Symptome einer Atemwegsobstruktion auf, die bis zu 12 Stunden dauern können. Die Spätreaktion kann durch die längerfristige Anwendung von Glukokortikoiden und evtl. auch Leukotrien-Inhibitoren vermindert werden.

Die Spätphase stellt sozusagen die entzündliche Verstärkung der initialen allergischen Reaktion dar. Sie entsteht dadurch, dass die bei der ursprünglichen Mastzelldegranulierung freigesetzten Entzündungsmediatoren die Rekrutierung von Leukozyten (Basophilen, Eosinophilen, Neutrophilen und Makrophagen) einleiten sowie gewebeständige Zellen (Alveolarmakrophagen, Gefäßendothelzellen, Fibroblasten) aktivieren. Hierdurch wird eine „zweite Welle“ von Entzündungsmediatoren produziert mit nachfolgender entzündlicher Gewebereaktion.

Abbildung 6: Immunologische Schädigungskaskade des Asthma bronchiale [100]



(IL = Interleukin, LTC₄ = Leukotrien C₄, MBP = major basik protein, ECP = eosinophiles cationisches Protein, PGD₂ = Prostaglandin D₂)

Tabelle 4: Immunologische Reaktionen nach Gell und Coombs [100]

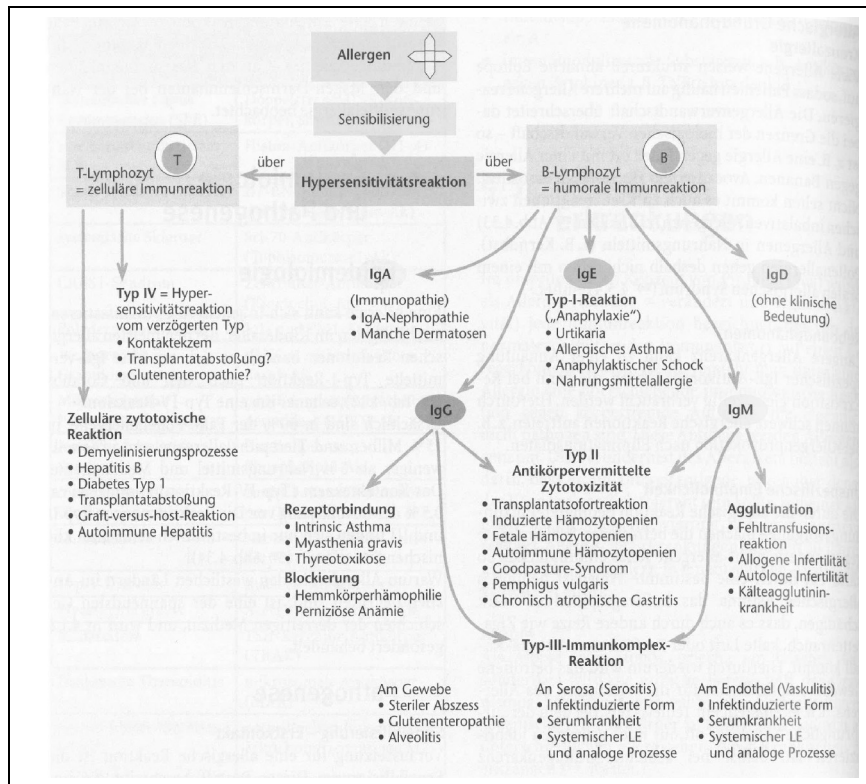
Reaktionstyp	Zeit *	Betroffene Organe	Patho- physiologie	Krankheit (Beispiele)	typische Allergene
I: IgE-vermittelte Reaktion	1- 30 min **	Grenzflächen- organe (Haut, Schleimhäute, Atemwege, Verdauungstrakt)	Mastzellen- degranulation, Freisetzung vasoaktiver Mediatoren	Heuschnupfen, Asthma bronchiale, Urtikaria, Anaphylaxie	Pollen, Milben, Insektenproteine, Schimmelpilze, Tierhaar und – epithelien, Nahrungsbestandteile, Latex, Medikamente
II: antikörper- vermittelte Reaktion	5-8 h	Blutzellen, Niere	Antikörper gegen Zelloberflächen- antigene führen zu Zellyse	Hämolytische Anämie	Bestimmte Medikamente, selten auch Insektenproteine und Nahrungs- allergene
III: immunkomplex- vermittelte Reaktion (IgG)	2-8 h	Haut, systemisch	Antigen- Antikörper- Komplex- Ablagerungen in verschiedenen Geweben, Entzündungs- reaktion	Serumkrankheit, Glomerulo- nephritis, Hypersensitivi- täts-Vaskulitis	Schimmelpilze, Bakterien, tierisches Protein, Milben, Chemikalien, Medikamente, organische Stäube
IV: zellvermittelte Reaktion	24- 72 h	v.a. Haut, Lunge, Leber, Niere	Sensibilisierte T-Zellen bilden Zytokine, die Makrophagen oder NK-Zellen aktivieren und direkten Zellschaden verursachen	Kontaktdermatitis	Metall-verbindungen (z.B. Nickel), Kosmetika, Desinfektions-mittel, Harze, Gummiprodukte, Medikamente

* Reaktionszeiten: **Typ I:** Minuten, **Typ II und III:** Stunden, **Typ IV:** Tage

** Die Spätphasereaktion tritt bis zu 8 Stunden nach Allergenexposition auf.

Abbildung 7: Übersicht über die Hypersensitivitätsreaktion [100]

Hypersensitivitätsreaktionen können sowohl über das B-Zellsystem als auch über das T-Zellsystem induziert werden.



1.10 Klinik

Asthma ist eine „episodische“ (chronisch remittierende oder chronisch intermittierende) Erkrankung. Obwohl der Patient oft nur minimale Symptome aufweist, ist die zugrunde liegende Atemwegsentzündung und Hyperreagibilität auch im Intervall nachweisbar.

Asthmaanfälle sind deshalb lediglich „die Spitze des Eisbergs“.

Häufig sind Asthmatiker im Intervall beschwerdefrei.

Eine persistierende Belastungsdyspnoe und nächtlicher Husten weisen auf ein schweres Asthma hin.

Husten kann über lange Zeit das einzige Asthmasymptom sein und wird oft als „chronische Bronchitis“ fehlgedeutet.

Aus diesem Grund spielt die richtige Diagnose des Asthma bronchiale eine entscheidende Rolle.

1.11 Diagnose

1.11.1 Typische Befunde

Asthmatische Beschwerden können auf bestimmte Jahreszeiten beschränkt sein (z.B. bei saisonaler Pollenallergie), ohne Zuordnung zu bestimmten Jahreszeiten oder ganzjährig auftreten (perennial). Typische Befunde der asthmakranken Patienten sind folgende:

- Oft morgendliche Zunahme der Beschwerden (zirkadianer Rhythmus)
- Leitsymptom ist die anfallsweise auftretende Atemnot unter dem Bild des expiratorischen Stridors (DD: Inspiratorischer Stridor bei Obstruktion der oberen Luftwege!).
- Quälender Hustenreiz (Frühsymptom eines hyperreagiblen Bronchialsystems)
- Husten anfangs unproduktiv, am Ende eines Anfalls zähes, schleimiges Sputum
- Sputum: Spärlich, zäh, glasig (bei Infektasthma ev. grünlich-gelblich verfärbt)
- Orthopnoe: der Patient ist im Anfall aufrecht sitzend dyspnoisch mit Inanspruchnahme der Atemhilfsmuskulatur, er hat ein verlängertes Expirium. Der Patient ringt aufrecht sitzend nach Luft.
- ggf. respiratorischer Alternans (bei Erschöpfung des Patienten): Wechsel zwischen thorakaler und abdomineller Atmung.
- **Auskultation:** Trockene Rasselgeräusche: Giemen, Brummen, Schnurren, oft auch zwischen den Anfällen. Bei hochgradiger Spastik mit Lungenüberblähung (Volumen pulmonum auctum) oder ausgeprägtem Emphysem kann man ev. kaum etwas hören ("silent chest").
- Verlängerung des Expiriums (expiratorischer Stridor) mit relativ hochfrequenter, giemender Atmung.
- Tachypnoe, zunehmende Atemnot, progressive respiratorische Insuffizienz und schliesslich Zyanose.
- Tachykardie (ggf. Pulsus paradoxus durch inspiratorischen Blutdruckabfall > 10 mmHg)

und Erhöhung des systolischen Blutdrucks (durch Erkrankung bzw. Therapiefolge)

- **Perkussion:** Hypersonorer Klopfschall durch die Lungenblähung, die Lungengrenzen sind nach unten verschoben, Zwerchfelltiefstand.
- Dehydratation durch Angstschweiss und Wasserverlust über die Lunge.

1.11.2 Diagnostik

Labor

- **Blut:** eosinophile Granulozyten $>250 - 400$ Zellen/mcl Blut, ECP $\uparrow$
- IgE $\uparrow$ bei allergischem Asthma (gesamt- und spezifisches IgE)
- BSG $\uparrow$, CRP $\uparrow$, Leukozyten $\uparrow$ bei nichtallergischem Infektasthma
- **Sputum:** ECP, Histozyten und polymorphkernige Leukozyten. Die Abbauprodukte eosinophiler Granulozyten Charcot-Leyden-Kristalle und Curschmann-Spiralen sind nur noch von historischem Interesse.

Blutgasanalyse

Im Intervall ist die Blutgasanalyse oft normal. Im Anfall zeigt sich meist eine pO_2 -Erniedrigung (durch inhomogene Ventilation entstehende Ventilations-Perfusions-Inhomogenitäten). Der pCO_2 ist aufgrund der Hyperventilation meist ebenfalls erniedrigt. Ist er erhöht, so liegt entweder ein schwerer Asthmaanfall mit Einschränkung der Ventilation oder eine chronisch-obstruktive Bronchitis vor.

Bei chronischer CO_2 -Erhöhung (Hyperkapnie, regelhaft mit einer Bikarbonaterhöhung verbunden) kann eine Sauerstoffgabe zur CO_2 -Narkose führen. Trotzdem ist bei einem akuten Asthmaanfall eine kontrollierte Sauerstoffgabe therapeutisch fast immer sinnvoll und führt nicht selten zur Erleichterung der Dyspnoe.

Röntgen Thorax (chronischer Befund):

- Zeichen der Lungenüberblähung sichtbar: vermehrt strahlentransparente Lunge, vermehrte Lungenzeichnung, Zwerchfelltiefstand, schmale Herzsilhouette, bei Kindern häufig Atelektasen.

EKG

Zu erkennen ist eine Sinustachykardie, ev. hat man auch Zeichen einer Rechtsherzbelastung: P pulmonale, Rechtsdrehung der Herzachse beim Vergleich mit einem Vor-EKG, ev. Rechtsschenkelblock, ev. S_I/Q_{III}-Typ oder S_I/S_{II}/S_{III}-Typ

Lungenfunktionsprüfung

- TLC, FRC, RV meist ↑
- Verhältnis RV/TLC meist ↑
- VC und FVC kann normal oder ↓ sein
- FEV₁ deutlich ↓ [Broncholysetest mit Gabe eines β₂-Mimetikums → Anstieg >20 % (Reversibilität der Bronchialobstruktion)]
- expiratorischer Spitzenfluss ↓ (= expiratorischer maximaler Atemstrom = Peak Expiratory Flow = PEF) und MEF₅₀ ↓
- Resistance (Atemwegswiderstand) ↑: ab einer Resistance von 0,45 kPa/l/s verspürt der Patient sein Asthma als Luftnot.
- Verhältnis FEV₁/VC und FEV₁/FVC in der Regel < 60 %
- Bei ausgeprägter Obstruktion findet man eine Verminderung der VC bei erhöhtem RV infolge intrathorakal gefesselter Luft ("trapped air") und Verschiebung der respiratorischen Mittellage zur Inspiration hin.

1.11.3 Spezielle Diagnostik

- **Radioallergosorbent-Test (RAST):** Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Blut bei einer "echten" allergischen Reaktion gegen inhalative Allergene, die im Blut gemischt werden.
- **Intrakutantest oder Prick-Test:** Nachweis einer IgE-vermittelte Typ-I-Reaktion an der Haut.
- **Bronchiale Provokationstests:**
 - a) **mit Allergen:** Nachweis der klinischen Aktualität positiver Hauttests (auch Spätreaktion möglich!).

- b) **mit Methacholin bzw. Carbachol oder Histamin:** Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität, wenn FEV₁ bei einer bestimmten Konzentration der Substanz um > 20 % sinkt.
- c) **körperliche Belastung im Kindesalter:** Die Lungenfunktion sinkt bei über 90 % der Kinder mit Asthma bronchiale.
- **Broncholysetest:** Nachweis einer Reversibilität der Bronchialobstruktion, wenn es zum Anstieg der FEV₁ $\geq$ 20 % nach Inhalation eines β_2 -Agonisten kommt.
 - **Peakflow-Messung über 24 Stunden** (Patientenselbstmessung auch zur Therapieüberwachung!) bei hyperreagiblem Bronchialsystem:
zirkadiane Schwankungen > 20 % der Atemwegsobstruktion mit Zunahme der Obstruktion in den frühen Morgenstunden.

CAVE:

Da das Asthma bronchiale eine episodische Krankheit ist, kann die Lungenfunktion im anfallsfreien Intervall normal sein. In diesem Fall kann das hyperreagible Bronchialsystem durch den positiven Provokationstest nachgewiesen werden.

Abbildung 8: RAST test

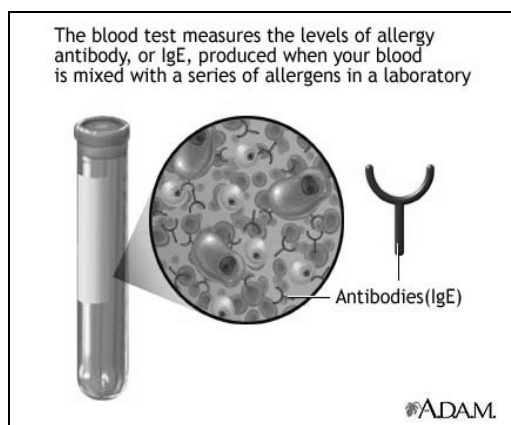


Tabelle 5: The RAST test score

Rast rating	IgE level (KU/L)	Comment
0	< 0.35	Absent or undetectable allergen specific IgE
1	0.35 – 0.69	Low level of allergen specific IgE
2	0.70 – 3.49	Moderate level of allergen specific IgE
3	3.50 – 17.49	High level of allergen specific IgE
4	17.50 – 49.99	Very high level of allergen specific IgE
5	50.0 – 100.00	Very high level of allergen specific IgE
6	> 100.00	Extremely high level of allergen specific IgE

1.11.4 Diagnose eines hyperreagiblen Bronchialsystems bei Verdacht auf Asthma bronchiale

Zeigt ein Patient mit Verdacht auf Asthma normale Werte für FEV₁ und Resistance, empfiehlt sich die Durchführung eines Provokationstestes und eines vierwöchigen Peak Flow-Protokolls zum Nachweis eines hyperreagiblen Bronchialsystems.

- **Methacholin-Provokationstest**

Nach Inhalation von bronchospastisch wirkenden Testsubstanzen (z.B. Methacholin) kommt es im positiven Fall zu Verdopplung der Resistance und Abfall der FEV₁ um mindestens 20 %.

Die PC 20 ist die Provokationskonzentration (PD 20 = Provokationsdosis), die einen mindestens 20 %igen Abfall der FEV₁ bewirkt. Für Methacholin gilt eine PC 20 < 8 mg/ml (bzw. eine PD < 0,30 mg Methacholin) als beweisend für ein hyperreagibles Bronchialsystem.

- **Peak Flow-Protokoll über 4 Wochen** mit morgendlichen und abendlichen Messungen:
Schwankungen des Peak Flow-Wertes $> 20\%$ sprechen für ein hyperreagibles Bronchialsystem.

Abbildung 9: Spirometer zur Lungenfunktionsprüfung

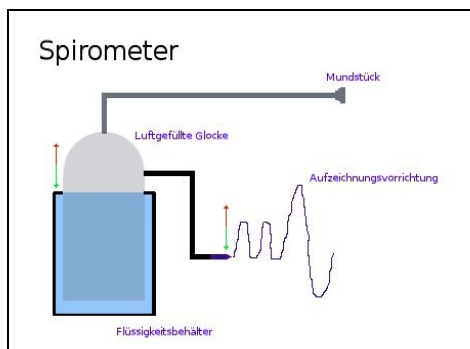
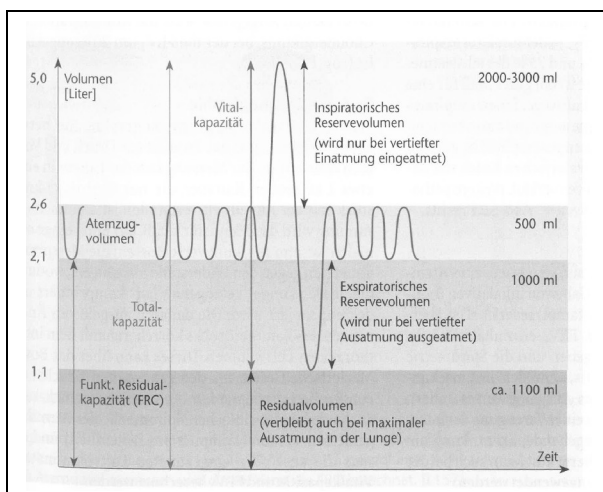
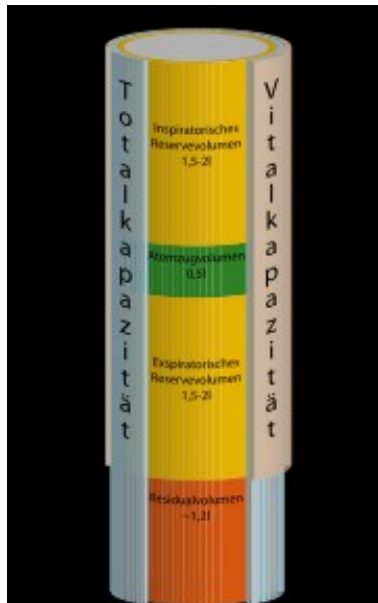


Abbildung 10 a und b : Schematische Darstellung der Lungenkapazität

(a) [100]



(b)



← Inspiratorisches Reservevolumen 1,5-2 lt

← Atemzugvolumen 0,5 lt

← Expiratorisches Reservevolumen 1,5-2 lt

← Residualvolumen ~1,2lt

Abbildung 11: Maximale expiratorische Flussvolumenkurve beim Gesunden und bei verschiedenen Lungenerkrankungen [100]

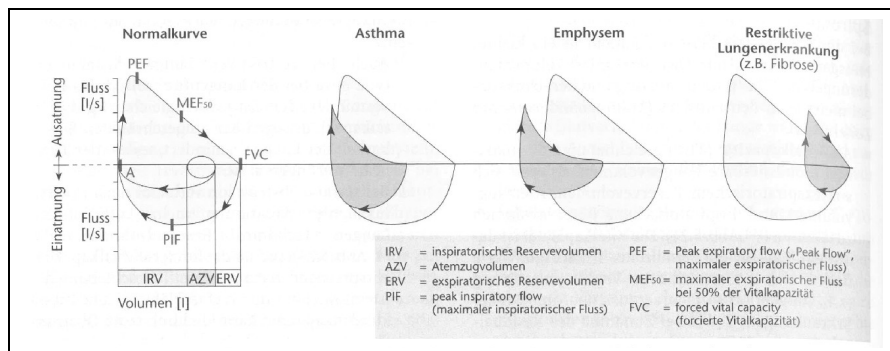


Tabelle 6: Ventilationsstörungen bei Obstruktion (z.B.Asthma bronchiale) und Restriktion (z.B.Lungenfibrose) der Lunge [101]

Ventilationsstörung	ostruktive	restriktive
FEV ₁	↓	↓
Vitalkapazität	n / ↓	↓
Forcier. expir. Volumen/VK %	↓	n
Residualvolumen/Totalkapazität	>35 %	<35 %
Intrathorakales Gasvolumen	↑	↓
Atemwegswiderstand	↑	n

Tabelle 7: Diagnostische Kriterien zur Schweregradeinteilung des chronischen Asthma bronchiale [100][102]

Schwere-grad	Symptome	Peak flow oder FEV₁ im Intervall
1. Leicht, intermittierend	intermittierende Symptome <1x/Woche, nächtliche Symptome < 2 x/Monat. Im Intervall beschwerdefrei	> 80 %, Variabilität im Tagesverlauf < 20% *
2. Leicht, persistierend Häufigkeit: (1+2) 75 %	Symptome < 1 x/d	> 80 %, Variabilität im Tagesverlauf 20-30 % *
3. Mittel, persistierend Häufigkeit: 20 %	Symptome jeden Tag, nächtliche Symptome > 1 x/Woche. Anfälle beeinträchtigen Schlaf und körperliche Aktivität. Tägliche Medikation mit kurzwirkenden β_2 -Sympathikomimetika.	60-80%, Variabilität im Tagesverlauf > 30 % *
4. Schwer, persistierend Häufigkeit: 5 %	ständige Symptome, häufig auch nachts, häufige Anfälle, Einschränkung der körperlichen Aktivität	< 60 %, Variabilität im Tagesverlauf > 30% *
* Spanne zwischen schlechtestem und bestem Wert.		

1.12 Asthmaanfall / Asthmaexazerbation

Der „Asthmaanfall“ ist gekennzeichnet durch eine plötzlich auftretende Atemnot mit dem typischen expiratorischen Giemen („Pfeifen“). Zu Beginn des Anfalls besteht oft lediglich ein Hustenreiz. Der Patient klagt häufig über ein Engegefühl in der Brust.

Der Patient nimmt im Anfall typischerweise eine sitzende Position ein und stützt seine Arme auf, um die Atemhilfsmuskulatur besser verwenden zu können (Orthopnoe). Er ist aufgrund des erhöhten Sympathikotonus tachykard und meist ängstlich. Das Expirium ist verlängert. Unter großer Anstrengung wird oft spärlich zähes Sputum produziert, bei grün-gelblichem Sputum liegt eine meist viral bedingte Infektexazerbation vor.

Bei einem schweren Asthmaanfall besteht Ruhedyspnoe, nach jedem Wort muss geatmet werden („Sprechdyspnoe“), der Patient ist unruhig bis hin zur Panik und hat typischerweise eine Tachypnoe $>30/\text{min}$ sowie ein abgeschwächtes Atemgeräusch („silent chest“).

CAVE:

Die „Musik“ (Giemen, Brummen) korreliert nicht mit der Schwere eines Asthmaanfalls! Wie bei einer Flöte setzt auch die Resonanzentstehung in den Bronchien einen - im Falle eines Asthmaanfalls lebenserhaltenden - Luftfluss voraus, sodass der „stille Anfall“ oft schwerwiegender ist als der „musikalische“ Anfall.

1.12.1 Schweregrad eines Asthmaanfalls

Der Schweregrad eines Asthmaanfalls kann durch Blutgasanalyse beurteilt werden:

- Grad I : Hyperventilation $\rightarrow p\text{CO}_2 \downarrow$ (respiratorische Alkalose)
- Grad II : Partialinsuffizienz $\rightarrow p\text{O}_2 \downarrow$
- Grad III : Globalinsuffizienz $\rightarrow p\text{O}_2, <50, p\text{CO}_2, >45$ (Azidose)

Tabelle 8: Arterielle Blutgasanalyse (mm Hg) im Asthmaanfall (3 Stadien)

[102]

Stadium	pO ₂	pCO ₂	
I Hyperventilation	n	↓	↑ resp. Alkalose
II Respiratorische Partialinsuffizienz	↓	n	n
III Respiratorische Globalinsuffizienz	<50	>45	↓ resp. Azidose + metabol. Azidose

Tabelle 9: Schweregradeinteilung des akuten Asthmaanfalls im Überblick [100]

	mild	mäßig	schwer	Drohender Atemstillstand
SYMPTOME				
Dyspnoe	beim Gehen	beim Gehen	in Ruhe	in Ruhe
Körperhaltung	kann liegen	bevorzugt Sitzen	sitzt aufrecht (Orthopnoe)	Orthopnoe oder eschoepfungsbedingte Liegen
Patient spricht	in Sätzen	in kurzen Sätzen	in Worten	ev. in Stöhnen
Bewusstseinslage	ev. agitiert	agitiert	agitiert	benommen oder verwirrt
BEFUND				
Atemfrequenz	erhöht	erhöht	oft >30/min	ev. verlangsamt
Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, suprasternale Einziehungen	nein	häufig	meist	paradoxe Brustbewegungen (Schaukelatmung)**
Giemen	oft nur endexpiratorisch	laut, während des gesamten Expiriums	Normalerweise laut, z.T. biphasisch (in Ein- und Ausatmung)	fehlend
Puls	< 100	100-120	> 120	bradykard
Pulsus paradoxus	fehlt	ev. vorhanden (10-25 mmHg)	oft vorhanden (>25 mmHg)	bei Ermüdung der Atemhilfsmuskulatur abwesend
APPARATIVE DIAGNOSTIK				
Peak flow [%]***	80 %	50-80 %	< 50 %	Messung nicht möglich
SO₂****	> 95 %	91-95 %	< 91 %	< 91 %
pCO₂	< 42 mmHg	< 42 mmHg	≥ 42 mmHg	hyperkapnisch
* modifiziert nach: expert panel record II, National Institut of Health, USA 2002 ** inspiratorische Vorwölbung des Bauches mit Einsinken des Thorax *** Angabe in % des persönlichen Bestwertes oder des anhand von geschlechts- und größenbezogenen Normtabellen ermittelten Normalwertes **** Sättigungswert korreliert oft nicht mit der Schwere des Asthmaanfalls				

1.13 Differentialdiagnose

Vor der Therapie des Asthma bronchiale sollte die Differentialdiagnose der Erkrankung nicht übersehen werden, da die richtige Erkennung des Asthma bronchiale eine sehr wichtige Rolle in der Therapie und dem Verlauf der Erkrankung spielt.

Differentialdiagnostisch kommen folgende Erkrankungen in Frage:

- Asthma cardiale bei Linksherzinsuffizienz und drohendem Lungenödem: auskultatorisch sind feuchte Rasselgeräusche zu hören.
- Atemnot bei rezidivierenden pulmonalen Mikroembolien: meist ist kein Giemen vorhanden, oft liegt eine tiefe Beinvenenthrombose vor.
- Infektionen, die Epiglottis, Glottis und Subglottis befallen: das führt zu einem inspiratorischer Stridor und zu einem hoctönenden Husten.
- Hypersensitivitätspneumonien: Man hat Allgemeinsymptome, kein Giemen (Ausnahme: allergische bronchopulmonale Aspergillose => Hauttest)
- Spannungspneumothorax: bei der Auskultation findet man eine Seitendifferenz.
- Emphysem, Fremdkörperaspiration: die Anfallsanamnese ist in diesen Fall sehr hilfreich.
- Exacerbation einer COPD: Vorgeschichte einer chronischen Bronchitis mit Husten und Auswurf ist immer vorhanden.
- Stimmbanddisfunktion (vocal cord dysfunction, VCD)
- Selten: chronisch eosinophile Pneumonie (z.B. Churg-Strass-Syndrom),

Karzinoidsyndrom, chemische Inhalationsverletzung, mukoziliäre Dysfunktion, Tracheomalazie, Mukoviszidose, α_1 -Antitrypsinmangel, Kompressionen der Trachea oder der Hauptbronchien durch mediastinale Raumforderungen oder Gefäßringe.

Von der Richtigkeit der Differentialdiagnose hängt der Erfolg der Therapie des Patienten ab.

1.14 Therapie

Zu unterscheiden ist die **Akuttherapie** im akuten Asthmaanfall (Therapieziel: Beherrschung der akuten Obstruktion) von der **Dauertherapie** im Intervall (Therapieziel: Vermeidung von Anfällen, Verhinderung des airway remodelling).

1.14.1 Allgemeine Maßnahmen

Die Patientenschulung ist eine der wichtigsten Therapiesäulen überhaupt.

Sie hat z. B. folgende Inhalte: Allergenvermeidung, Symptomerkenung, Selbstmessung des Atemspitzenstoßes mit Peak-Flowmeter, Vorgehen bei drohendem oder eingetretenem Asthmaanfall.

1.14.2 Kausal

Die kausale Therapie ist nur teilweise und in begrenztem Maße möglich.

- Beim allergischen Asthma: Versuch einer Allergenkarenz oder Hyposensibilisierung, Allergenreduktion im Haushalt.
- Beim nichtallergisches Asthma: Vermeidung und konsequente Therapie respiratorischer Infekte, Sanierung oft vorhandener Sinusitiden, Behandlung eines gastroösophagealen Refluxes, jährliche Influenzaimpfung, Rauchkarenz.

1.14.3 Symptomatisch

1.14.3.1 Prinzipien der medikamentösen Therapie

Folgenden Prinzipien sollten bei der medikamentösen Therapie beachtet werden:

- Wann immer möglich, sollte die inhalative Behandlung bevorzugt werden. Sie wirkt besser und hat weniger systemische Nebenwirkungen, da nur ca. 10 % der oralen Dosis nötig sind.
- Man sollte lieber eine Stufe zu hoch beginnen als eine Stufe zu niedrig (step down Ansatz).
- Wichtig sind die regelmäßige Therapiekontrollen. Der Patient sollte einen schriftlichen Handlungsplan haben.
- Wenn die Therapie nicht wirkt, muss die Diagnose überdacht werden (z.B. Ausschluss einer gastroösophagealen Refluxkrankheit, eines sinubronchialen Syndroms, Einnahme bronchokonstriktorischer Medikamente).

1.14.3.2 Verwendete Medikamente

Die verwendeten Medikamente fallen in 2 Gruppen:

- a) die zur kausalen Therapie eingesetzten so genannten **Kontrollmedikamente (Controller)**: sie bringen die Entzündung unter Kontrolle, v.a. inhalative Glukokortikoide und
- b) die zur symptomatischen Erleichterung verwendeten **Erleichterungsmedikamente (Reliever)**: β_2 -Sympathomimetika und Parasympatholytika.

Jeder Patient sollte diesen Unterschied verstehen, da Kontrollmedikamente im Gegensatz zu den Erleichterungsmedikamenten wegen der langsamen und langfristigen Wirkung regelmäßig eingenommen werden müssen („an guten wie an schlechten“ Tagen).

Es werde folgende vier Gruppen von Medikamente (I-IV) unterschieden:

I. Antiinflammatorisch wirkende Medikamente

1. Glukokortikoide

Glukokortikoide wirken am stärksten antiinflammatorisch.

Sie hemmen die Entzündungsreaktion, u.a. durch die Beeinflussung der Zytokinproduktion sowie der Migration und Aktivierung von Entzündungszellen. Außer der antiphlogistischen, antiallergischen und immunsuppressiven Wirkung haben sie einen wichtigen betapermissiven Effekt an den Bronchien: Im Status asthmaticus ist die Ansprechbarkeit der β -Rezeptoren herabgesetzt und somit die Wirkung der Bronchodilatoren vermindert. Glukokortikoide stellen die Empfindlichkeit der β -Rezeptoren wieder her.

Indikationen für eine orale Steroidtherapie:

- Zunahme der Asthmbeschwerden trotz optimaler Dosierung von Bronchodilatoren und inhalativen Steroiden
- Steigende Anwendung von Bronchodilatoren durch den Patienten
- Abfall der Peak Flow-Werte < 60 % des individuellen Bestwertes
- Nächtliche Asthmaanfälle trotz optimaler Therapie

Dosierung: Initial je nach Schweregrad der Erkrankung 25 - 50 mg/d. Nach klinischer Besserung langsame stufenweise Reduktion.

Unter einer systemischen Kortikoidtherapie mit mehr als 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich per os (=Cushing-Schwelle), treten zahlreiche Nebenwirkungen (u.a. Steroiddiabetes, die Begünstigung gastrointestinaler Ulzera, Osteoporose, Myopathien, ggf. auch Nebennierenrindeatrophie mit der Gefahr von Addisonkrise) auf.

Indikation für eine intravenöse Glukokortikoid-Therapie:

Beim Status asthmaticus sind Glukokortikoide i.v. unverzichtbar! Zahlreiche Todesfälle können auf eine zu spät und/oder zu niedrig dosierte Kortikoidgabe im Status asthmaticus zurückgeführt werden.

Dosierung: Initial 100 - 250 mg Prednisolon i.v., bei nachlassender Obstruktion 50 mg alle 4 h. Bei klinischer Besserung weitere Dosisreduktion und Übergang auf orale Behandlung. Unter Berücksichtigung der Klinik des Patienten tägliche Dosisreduktion um 5 mg. In der Regel gibt man die Gesamttagesdosis morgens. Bei nächtlichen Asthmaanfällen gibt man 1/3 der Tagesdosis am Abend. Bei Bedarf kann man das Glukokortikoid auf 3 Tagesdosen aufteilen (z.B. 7, 15 und 23 Uhr). Bei Unterschreiten von 20 mg Prednisolon/d werden inhalative Glukokortikoide hinzugefügt, bei Unterschreiten von 10 mg Prednisolon/d versucht man den Wechsel von oralen auf inhalative Glukokortikoide.

Inhalative Therapie mit Glukokortikoiden:

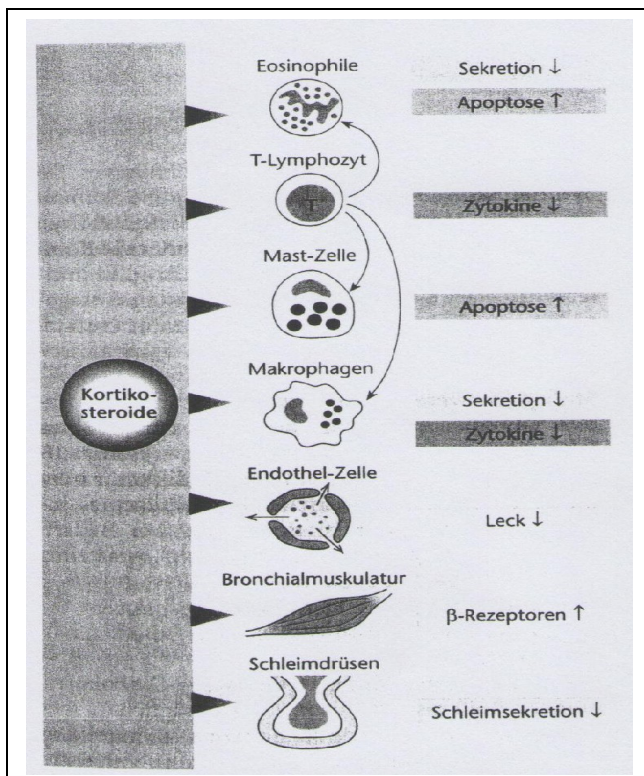
Die inhalativen Glukokortikoide haben bei Normaldosierung (Dosis < 1 mg/d) nur einen geringen, jedoch nachweisbar systemischen Effekt. Ihre lokale relative glukokortikoide Potenz ist mit 30000-90000 (Fluticason) extrem hoch. Einzige Nebenwirkungen bei einer normalen Dosierung von 1-2 x 200-400 µg/d sind Mundsoor (Candidabefall der Mundhöhle) und selten Heiserkeit. Diese Nebenwirkungen lassen sich meist durch konsequentes Mundspülen und Verwendung von Pulverinhalatoren oder Inhalierhilfen (Spacer) bei Einsatz von Dosieraerosolen reduzieren. Bei langjährigem Dosen > 1 mg/d wurden jedoch auch bei inhalativen Glukokortikoiden bei Erwachsenen Suppressionen der Nebennierenrinde, Osteoporose, Kataraktbildung und bei Kindern Wachstungsverzögerung schon bei Dosen < 0.5 mg/d beobachtet.

Inhalative Glukokortikoide stellen einen wesentlichen Fortschritt in der Asthmatherapie dar und sollten bei jedem Patienten mit persistierenden Symptomen eingesetzt werden. Kontraindikationen sind eine Lungen-Tbc, Mycosen und bakterielle Atemwegsinfekte.

Regeln zur inhalativen Anwendung von Glukokortikoiden:

- Bei gleicher Gesamtdosis ist die 2 x tägliche Gabe genauso wirksam wie die 4 x tägliche Inhalation.
- Die Verwendung von Inhalationshilfen (Spacer) verbessert die intrabronchiale Deposition der Medikamente.
- Nur maximal 30 % der Wirkstoffmenge des Dosieraerosols gelangen in die Atemwege, der Rest lagert sich im Oropharynx ab. Pilzbesiedlung des Oropharynx kann durch Applikation des Sprays vor den Mahlzeiten und durch anschließende Mundspülung meist vermieden werden.
- Die Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden ist keine intermittierende, sondern stets eine konsequente längerfristige Basistherapie.
- Bei vorhandener Spastik zeitlich gestaffelt zuerst β 2-Adrenergika anwenden und nach einsetzender Broncholyse inhalative Glukokortikoide anwenden.
- Kombinationspräparate aus inhalativen Glukokortikoiden und lang wirkenden β 2-Agonisten können die Compliance verbessern.

Abbildung 12: Wirkung von Glukokortikoiden auf Atemwegsentzündungen [100]



2. Mastzellenstabilisatoren und Antiallergika

Die Mastzellenstabilisatoren und Antiallergika sind nur prophylaktisch wirksam. Die Wirksamkeit bei Kindern ist besser als die Erwachsenen.

a) Cromoglycinsäure

Cromoglycinsäure ist ein inhalativer „Mastzellstabilisator“. Sie hemmt die Mediatorfreisetzung aus sensibilisierten Mastzellen. Sie ist nur bei 50 % der Patienten wirksam und 4-mal täglich einzunehmen (d.h. unzuverlässig im Gebrauch). Ernste Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Cromoglycinsäure wird nur noch selten verwendet.

b) Nedocromil (Tilade®)

Wirken ähnlich wie Cromoglycinsäure.

c) Ketotifen (Zaditen®)

Ketotifen weist eine mastzellenstabilisierende Wirkung und eine Antihistaminwirkung auf. Sein prophylaktischer Nutzen ist unzureichend. Wegen der sedierender Nebenwirkung und ev. des Schwindels sollte Ketotifen in den ersten Tagen nur abends 1 Kapsel oral, danach 2 x täglich 1 Kapsel verabreicht werden.

II. Bronchodilatoren

Die Bronchialmuskulatur besitzt 4 Arten von Rezeptoren. Nur eine Stimulation der β_2 -Rezeptoren kann zu einer Bronchodilatation führen, während eine Stimulation der übrigen Rezeptoren (Alpharezeptoren, histaminerge Rezeptoren, cholinerge Rezeptoren) eine Bronchokonstriktion bewirkt.

Der Kontraktionszustand der Bronchialmuskulatur hängt vom Verhältnis cAMP/cGMP (zyklisches Adenosinmonophosphat/zyklisches Guanosinmonophosphat) ab. Je größer der Quotient ist, umso schlaffer ist die Bronchialmuskulatur. β_2 -Sympathikomimetika (Stimulantien der Adenylzyklase) vergrößern diesen Quotienten.

1. β_2 -Sympathikomimetika (β_2 -Agonisten)

β_2 -Sympathikomimetika wirken vorwiegend an den mit β_2 -Rezeptoren ausgestatteten Bronchien, führen zur Bronchodilatation durch Erschlaffung der Bronchialmuskulatur und

erleichtern so rasch die Dyspnoe im Asthmaanfall. Allerdings wird durch diese symptomatische Therapie die meist zu Grunde liegende Atemwegsentzündung nicht beeinflusst. Daher sollte die Anwendung zunächst symptomorientiert erfolgen („bei Bedarf“). Eine fest dosierte Gabe (z. B.,,4 x 2 Hübe" am Tag) wird bei **kurzwirksamen β 2-Agonisten (Wirkdauer 4-6 h)**, z. B. Salbutamol, Fenoterol, beim schweren instabilen Asthma bronchiale empfohlen. Es wird eher nur eine symptomatische Gabe von 1-2 Hüben bei Atemnot bevorzugt.

Die neueren **langwirksamen β 2-Agonisten (Wirkdauer 8-12 h)**, z. B. Salmeterol, sind v.a. bei nächtlichen Asthmaanfällen oder als Zusatztherapie bei schwerem Asthma in der Dosierung von 2 Hüben morgens und/oder abends hilfreich.

Die β 2-Sympathomimetika sind die am stärksten wirksamen Bronchodilatoren. Ihre kardialen Wirkungen treten in den Hintergrund, da der Herzmuskel vorwiegend β 1-Rezeptoren besitzt. Trotzdem sind mögliche Nebenwirkungen Tachykardie und Herzklopfen, ventrikuläre Rhythmusstörungen, Blutdrucksteigerung, Auslösung einer Angina pectoris bei KHK, Tremor, Unruhe, Schlafstörungen und Hypokaliämie.

Kontraindikationen der β 2-Sympathomimetika bei nichtinhalativer Anwendung sind:

- absolut: Cor pulmonale, hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie, Hyperthyreose
- relativ: Tachykardie, frischer Infarkt, KHK, Blutzuckerentgleisung

2. Parasympatholytika (Anticholinergika)

Parasympatholytika (z. B. inhalatives Ipratropium-bromid, Atrovent®) wirken über eine Blockade der Acetylcholinrezeptoren am postganglionären parasympathischen Neuron. Sie sind deutlich schwächer wirksam als β 2-Sympathomimetika.

Sie kommen v. a. bei Patienten mit begleitenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen zum Einsatz. Hauptnebenwirkungen sind eine Tachykardie, Mundtrockenheit sowie selten ein Harnverhalt. Neu zugelassen sind langwirksame Parasympatholytika (z.B. Spiriva®), die nur einmal täglich genommen werden müssen.

3. Theophyllin

Theophyllin wirkt mild bronchodilatatorisch (relaxiert die glatte Muskulatur) und verbessert die mukoziliäre Clearance.

Außerdem ist es schon in geringer Konzentration entzündungshemmend. Weitere Wirkungen sind die Mastzellprotektion, die zentrale Atemstimulation, die Stimulation der Atemmuskulatur, der positiv inotroper und chronotroper Effekt auf das Herz, die Steigerung der Diurese und die Förderung der körpereigene HCl-Produktion im Magen. Reicht die Behandlung eines Asthmapatienten mit β_2 -Stimulatoren nicht aus, werden zusätzliche Theophyllinderivate eingesetzt. Theophylline eignen sich besser zur Therapie und Prophylaxe nächtlicher Asthmaanfälle und als Therapieergänzung des akuten Asthmaanfalls. Sie werden auch beim Schlaf-Apnoe-Syndrom indiziert.

Bei mäßiggradiger Obstruktion wirkt Theophyllin weniger bronchodilatatorisch als β_2 -Adrenergika. Bei schwerer Obstruktion addiert sich seine Wirkung aber zu der der β_2 -Adrenergika.

Die geringe therapeutische Breite des Medikaments, der therapeutische Bereich liegt zwischen 5-15 mg/l (Plasmaspiegel), erfordert eine individuelle Dosisanpassung. Bei toxischen Serumspiegeln (≥ 35 mg/l) kann es zu tachykarden Herzrhythmusstörungen und zerebralen Krampfanfällen kommen.

Einige Nebenwirkungen sind Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Muskeltremor, Hyperventilation, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Tachykardie, Extrasystolie, tachykarde Rhythmusstörungen und Hypokaliämie.

Zu den Kontraindikationen einer Theophyllinanwendung zählen ein frischer Herzinfarkt, Tachyarrhythmien, hypertrophische obstruktive Kardiomyopathien, Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni.

Die Theophyllin-Clearance bzw. die Plasmahalbwertszeiten zeigen starke individuelle Schwankungen. 90 % des verabreichten Theophyllins werden primär durch die Leber verstoffwechselt. Wegen der sehr unterschiedlicher individueller Clearance, die außerdem durch Einnahme anderer Medikamente verändert werden kann, sollte die Therapie durch Plasmaspiegelbestimmungen kontrolliert werden, insbesondere bei den genannten Situationen (z.B. Drugmonitoring mittels Teststreifen). Der Zielspiegel liegt bei ca. 10 μ g/l.

Anwendung von Theophyllin:

- Oral werden in der Regel Retardtabletten gegeben (z.B. Bronchoretard®). Als Tropfen gegeben ist der Wirkungseintritt schneller (z.B. Solosin®). Dosierung: einschleichende

Dosierung, Tagesdosis 400 - 800 mg in 2 Dosen, möglichst unter Kontrolle des Plasmaspiegels. Aufteilung der Tagesdosis auf 1/3 morgens und 2/3 abends oder (bei nächtlichem Asthma) einmalige abendliche Dosis.

- Intravenös (z.B. Solosin®) in einer Dosis von 200 mg langsam (über 5 Minuten) i. v. Infusionsbehandlung in der Klinik: falls keine Theophyllinvormedikation stattgefunden hat bis 800 mg in 500 ml Infusionslösung/24 h unter Kontrolle des Plasmaspiegels.

III. Leukotrien-Modifikatoren

Leukotrien-Modifikatoren wirken z. T. als **Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (Cyst-LT₁-Antagonisten)**, z.B. Montelukast (Singulair®), Zafirlukast (Accolate®) oder als **5-Lipoxygenase-Inhibitoren**, z.B. Zileuton. Sie unterdrücken die Amplifizierung der unmittelbaren Hypersensitivitätsreaktion indem sie die Entzündungsmediatoren blockieren. Der Stellenwert dieser Substanzgruppe in der Asthmatherapie ist noch nicht abschließend geklärt. Nur etwa 50% der Patienten profitieren von Leukotrienantagonisten. Falls nach 1-2 Wochen keine Wirkung feststellbar ist, bleiben sie wirkungslos.

Gesicherte Indikationen sind ein analgetikainduziertes Asthma bronchiale und das Anstrengungsasthma. Sie werden zur Asthmaprophylaxe (ab Stufe II) angewendet. Hauptnebenwirkungen sind evtl. Kopfschmerzen, Abdominalbeschwerden, Durchfall, Athralgien, selten Eosinophilie, Churg-Strauss-Syndrom.

Dosierung: 10 mg/d oral zur Nacht

IV. Anti-IgE-Antikörper

Seit neuerem steht ein rekombinanter monoklonaler, gegen IgE gerichteter Antikörper (Omalizumab, Xolair®) zur Therapie des schweren allergischen Asthma bronchiale zur Verfügung. Er wird z. B. alle 4 Wochen subkutan injiziert und kann die Zahl der Asthmaanfälle reduzieren. Einigen Patienten ermöglicht das Medikament auch eine Dosisreduktion der inhalativ eingenommenen Glukokortikoide.

1.14.4 Intervalltherapie nach Stufenplan

Der antiobstruktiven Dauertherapie sollte ein Stufenplan mit klaren Kriterien zugrunde liegen, der sich an der Schweregradeinteilung des Asthma bronchiale (Tabelle 5) orientiert.

- **Stufe 1 (mildes, intermittierendes Asthma):** keine Dauertherapie, sondern lediglich ein kurzwirksames, inhalatives β 2-Sympathikomimetikum zur Anwendung bei Bedarf.

- **Stufe 2 (mildes, persistierendes Asthma):** inhalative Glukokortikoide in niedriger Dosierung. Als vertretbare, aber weniger wirksame Alternative kann inhalative Cromoglycinsäure, langwirksames Theophyllin, oder ein Leukotrien-Antagonist eingesetzt werden. Immer zusätzlich: ein kurzwirksames, inhalatives β 2-Sympathikomimetikum bei Bedarf.

- **Stufe 3 (mäßiges, persistierendes Asthma):** inhalative Glukokortikoide in niedriger bis mittlerer Dosierung in Kombination mit einem langwirksamen inhalativen β 2-Sympathikomimetikum. Als Alternative kommt auch eine Monotherapie mit einem inhalativen Glukokortikoid mittlerer Dosierung oder die Kombination eines inhalativen Glukokortikoid in mittlerer Dosierung plus einem Leukotrien-Antagonisten oder Theophyllin in Betracht.

Immer zusätzlich: ein kurzwirksames, inhalatives β 2-Sympathikomimetikum bei Bedarf.

- **Stufe 4 (schweres, persistierendes Asthma):** inhalative Glukokortikoide in hoher Dosierung kombiniert mit einem langwirksamen inhalativen β 2-Sympathomimetikum, evtl. zusätzlich Leukotrien-Antagonisten oder Theophyllin geben.

Immer zusätzlich: ein kurzwirksames, inhalatives β 2-Sympathikomimetikum bei Bedarf.

Bei unzureichendem Therapieerfolg zusätzlich systemische Glukokortikoide verwenden.

CAVE:

Ab Stufe 3 der Asthmatherapie stellen langwirksame β 2-Sympathomimetika und inhalative Glukokortikoide die Basistherapie dar. Langwirkende β 2-Agonisten entfalten ihre Wirkung verzögert nach ca. 20 Minuten und sind daher zur Soforttherapie des Asthmaanfalles nicht geeignet. Für den akuten Asthmaanfall sind stets kurzwirksame β 2-Agonisten einzusetzen.

Tabelle 10: 4-Stufentherapie des chronischen Asthma bronchiale
[101,102]

	Bedarfsmedikation	Dauermedikation
Stufe 1	kurz wirksame inhalative β 2-Mimetika bei Bedarf	Keine
Stufe 2	kurz wirksame inhalative β 2-Mimetika bei Bedarf	inhalative Glukokortikoide in niedriger Dosis. <u>Alternative bei Kindern:</u> inhalative Cromoglycinsäure oder Nedocromil, Theophyllin-Retardpräparate oder ein Leukotrienantagonist
Stufe 3	kurz wirksame inhalative β 2-Mimetika bei Bedarf	inhalative Glukokortikoide in mittlerer Dosis + langwirksame inhalative β 2-Sympathomimetika und/oder Theophyllin-Retardpräparat + ev. Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
Stufe 4	Kurz wirksame inhalative β 2-Mimetika bei Bedarf	inhalative Glukokortikoide in hoher Dosis + langwirksame inhalative β 2-Sympathomimetika und/oder Theophyllin-Retardpräparat + ev. Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten + orale Glukokortikoide

Ziel der Behandlung ist nicht eine Maximierung der Monotherapie, sondern eine Optimierung durch die Kombinationstherapie. Das Stufenschema kann nur eine therapeutische Orientierungshilfe sein. Bei akuter Verschlechterung muss man im Stufenschema rasch treppauf gehen. Nach Befundbesserung sollte eine Therapiereduktion jedoch langsam und vorsichtig erfolgen.

CAVE:

Verbraucht der Patient mehr als 10 Hübe der β_2 -Adrenergika pro 24 h, so besteht erhöhte Gefährdung und der gesamte Therapieplan muss überprüft und höher gestuft werden.

1.14.5 Peak-Flow-Messung

Zur Optimierung der Therapie gehört die Patientenschulung und die Patientenselbstmessung mit einem einfachen Peak-Flow-Messgerät.

Als Zielgröße ermittelt der Patient seinen persönlichen Bestwert, das ist der höchste Peak-Flow-Wert bei Beschwerdefreiheit. Alle Messwerte werden auf den persönlichen Bestwert bezogen:

Ampelschema:

Grün: Peak-Flow-Wert 80 -100 % des persönlichen Bestwertes: Beschwerdefreiheit.

Gelb : Peak-Flow-Wert 60 - 80 % des persönlichen Bestwertes: Zunehmende Beschwerden, dringender Handlungsbedarf entsprechend dem Stufenschema.

Rot : Peak-Flow-Wert < 60 % des persönlichen Bestwertes: Notfallmedikamente anwenden und sofort Arztkonsultation (lebensgefährliche Situation)!

Abbildung 13: peak flow meter



1.14.6 Weitere Therapiemaßnahmen

- **Antibiotikagabe bei Infektasthma**

Durch eine erfolgreiche Infektbehandlung werden die Betarezeptoren der Bronchien wieder ansprechbar auf die Gabe von Bronchodilatoren!

- **Expektoranzien**

Expektoranzien werden bei zähem Bronchialsekret (Dyskrinie), stagnierendem Sekret (Mukostase), das schwer abgehustet werden kann, verwendet.

Sehr wichtig ist eine reichliche Flüssigkeitszufuhr, da sonst die Expektoranzien nicht richtig wirken! Es werden folgende Expektoranzien eingesetzt:

- **Sekretolytika:**

Führen zur Freisetzung eines Bronchialsekrets von verminderter Viskosität, z.B.

Bromhexin und sein Metabolit Ambroxol (NW beachten: Allergische Reaktionen u.a.)

- **Mukolytika:**

Führen zur Verflüssigung des Bronchialsekrets durch Aufbrechen von Disulfidbrücken (-S-S-), z.B. N-Acetylcystein (NW beachten: Selten Auslösung/Verstärkung eines Bronchospasmus, Tinnitus u.a.)

- **Vibrationspfeife:**

Zur ev. Unterstützung des Abhustens von Schleim (z.B. VRPi-Desitin®)

CAVE:

- Der Nutzen von Sekretolytika/Mukolytika ist nicht belegt.
- Das beste Sekretolytikum ist die reichliche Flüssigkeitszufuhr! Daher viel trinken oder Infusionsbehandlung in der Klinik mit 2 - 3 1/24 h.
- Anfeuchten der Atemluft erleichtert das Abhusten, dazu genügt Wasser, ev. mit einem Zusatz von Kochsalz.
- Antitussiva, z.B. Codein, sind nicht indiziert (außer bei nächtlichem Reizhusten mit Schlafstörung).

- **Atemschulung**

Zur Atemschulung gehört das Vermeiden von Pressatmen und Hyperventilation und die Atmung mit gespitzten Lippen (= vorgeschalteter Atemwiderstand = "Lippenbremse"). Das führt zur Verhinderung eines expiratorischen Kollapses der Bronchien. Zur Atemschulung gehört außerdem das Erlernen eines produktiven Abhustens, und die Förderung der Expektoratation durch Klopfmassage.

- **Therapie eines ev. gastroösophagealen Refluxes**

- **Psychosomatische Therapie** und geeignete **Klimabehandlung** können hilfreich sein.

1.14.7 Drei Fragen bei „Steroidresistenten“ Asthma:

Bei einer steroidresistenten Asthmatherapie sollten die folgenden drei Fragen geklärt werden und entsprechend gehandelt werden:

1. Nimmt der Patient die Medikamente (Compliance)?
2. Bestehen unerkannte Triggermechanismen (Allergene, Betablocker, ASS-Intoleranz)?
3. Stimmt die Diagnose Asthma bronchiale?

1.15 Therapie des Asthmaanfalls

Der Asthmaanfall ist eine vitale Bedrohung. Jeder Anfall sollte ernst genommen werden und im Notfalldienst mit Notarztbegleitung in die Klinik gebracht werden. Es sollten jedoch keine voreiligen aggressiven Therapiemaßnahmen (Intubation und Beatmung) vor der Ausschöpfung aller sonstigen Möglichkeiten angewendet werden.

Folgende Maßnahmen sind zu ergreifen:

- **Intensivmedizinische Überwachung** des Patienten von Herz-/Kreislauf und Lungenfunktion, Wasser- und Elektrolythaushalt.
- **Sitzende Lagerung** des Patienten!
- **Beruhigende Einflussnahmen** auf den Patienten durch Arzt bzw. Pflegeperson. Tranquilizer (z.B. Diazepam) sollten wegen atemdepressiver Wirkung nicht gegeben werden. Bei beginnender CO₂-Retention sowie unter ambulanten Bedingungen sind sie absolut kontraindiziert.
- **Sauerstoffgabe:** Unter Berücksichtigung von Pulsoxymetrie/Blutgasanalyse bedarfsgerechte O₂-Zufuhr per Nasensonde (entsprechend dem Ausmaß der Hypoxie 2-4 l/min). Dabei auf Zeichen der Atemdepression achten und bei Bedarf assistierte/kontrollierte Beatmung einleiten.
- **Die großzügige Anwendung systemischer Glukokortikoide** (Prednisolon) ist unverzichtbar, z. B. 40 mg Prednison 2-4 x täglich
- **Hochdosierte bronchodilatatorische Behandlung mit kurzwirkende β_2 -Sympathomimetika**, bevorzugt inhalativ (z.B. Salbutamol). Sie sind 3mal wirksamer als Theophyllin. Initiale Dosierung: 3 Hübe alle 30 min., danach Dosisintervall verlängern auf 2 - 4 h. Die gleichzeitige Gabe inhalativer Parasympatholytika kann additiv wirken. Wegen des guten Sicherheitsprofils können β_2 -Sympathomimetika im Anfall großzügig, unter ärztlicher Überwachung auch als Dauervernebelung gegeben werden.

CAVE:

Bei vorausgegangener Überdosierung von Betaadrenergika durch den Patienten (Patient sollte immer gefragt werden!) ist die weitere Anwendung von Betaadrenergika nicht ungefährlich (tachykarde Rhythmusstörungen, Hypokaliämie u.a.).

Parenterale Therapie mit Betaadrenergika nur bei herzgesunden Patienten und bei Herzfrequenz < 130/min, z.B. Terbutalin (Bricanyl®) 0,5 mg s.c. oder Reproterol (z.B. Bronchospasmin®) 1 Amp. = 1 ml = 90 µg langsam i.v., weitere Zufuhr per infusionem (mittlere Erwachsenenendosis: 1 ml = 90 µg/h).

- **Theophyllin i.v.:** Initial 200 mg langsam (5 min.), weitere Zufuhr per infusionem unter Blutspiegelkontrolle. Hat nur einen geringen zusätzlichen Effekt. Wird in den meisten Ländern nicht mehr verwendet.
- **Broncholytika unter Berücksichtigung der vorangegangenen Therapie**
- **Gabe reichlicher Flüssigkeit parenteral** (z. B. Infusion von 2-5 Liter Ringerlösung oder 0,9 % NaCl) und **Sekretolytika** nach Ausschluss einer kardialen Ursache der Dyspnoe!
- **Antibiotikagabe** bei Hinweis auf bakteriellen Infekt.
- **Prophylaxe eines Stressulkus** (mit Säureblockern).
- **Ev. apparative kontrollierte Beatmung, endoskopische Absaugung, Bronchiallavage** und ev. Einsatz von **Ketamin** (z.B. Ketanest®) mit broncholytischer Wirkung.

Das ist bei akuter respiratorischer Insuffizienz mit $pO_2 < 50$ und $pCO_2 > 55$ mm Hg und respiratorischer Azidose wichtig. Bei vorbestehender chronischer Hyperkapnie werden teilweise höhere pCO_2 -Werte toleriert.

Muskuläre Erschöpfung des Zwerchfells mit paradoxer inspiratorischer Einziehung der Bauchwand sowie zunehmende Bewusstseinstörungen sind Indikationen zur Beatmung.

CAVE:

- Keine Gabe von β -Blockern (auch als Augentropfen), ASS (und anderer nicht-steroidaler Antiphlogistika), Parasympathomimetika (Carbachol, Pilocarpin), Antitussiva.
- Möglichst keine Sedierung wegen der möglichen atemdepressiven Wirkung: Nahezu alle Patienten, die im Asthmaanfall sterben, sind zuvor sediert worden. Vor allem bei ambulanter Behandlung und beginnender CO_2 -Retention ist eine Sedierung der Patienten absolut kontraindiziert.
- Inhalative Kortikosteroide sind im akuten Asthmaanfall nicht therapeutisch wirksam
- Digitalis möglichst vermeiden oder Blutspiegelkontrolle (Gefahr von Rhythmusstörungen durch Hypoxaemie und Katecholamine)
- Vorsicht bei der Applikation eines Subklaviakatheters (erhöhte Pneumothoraxgefahr!)

1.16 Komplikationen

Die Komplikationen, die beim Asthma bronchiale auftreten können, sind sehr oft lebensgefährlich. Es können folgende Komplikationen vorkommen:

- Status asthmaticus: β_2 -Adrenergika-resistenter, anhaltender Asthmaanfall mit vitaler Bedrohung. Kann zu einer respiratorischer Insuffizienz und ein akutes Cor pulmonale führen.
- Respiratorische Insuffizienz
- Pulmonale Hypertonie mit Cor pulmonale
- Obstruktives Lungenemphysem
- Pneumothorax durch Ruptur der Emphysemlasen → Mediastinalverschiebung
- Atelektasenbildung gelegentlich

1.17 Medikamente mit potentiell Asthma-verstärkender Wirkung

Zu den Medikamenten, die bei Patienten mit Asthma zu schweren, mitunter lebensbedrohlichen Anfällen (Exazerbationen) führen können, gehören:

Schmerzmittel: Acetylsalicylsäure, Paracetamol (extrem selten) und nichtsteroidale Antiphlogistika. Etwa bei 10-20% der Patienten (insbesondere bei intrinsic Asthma) besteht eine Analgetikaintoleranz durch Störung des Arachidonsäuremetabolismus, was zu einer Bronchokonstriktion führen kann.

Einige **Antibiotika** (Peniciline, Cephalosporine) können bei einer i.v. Verabreichung als Injektionsallergene ev. auch asthmaauslösend oder asthmaverstärkend wirken.

Speziell der Einsatz von **Betablockern** ist bei Patienten mit Asthma manchmal kontraindiziert, da eine dadurch ausgelöste Bronchialverengung möglich ist. Dies gilt selbst für β_1 -selektive Rezeptorblocker und für die lokale Anwendung (etwa bei Augentropfen gegen ein Glaukom). Es stehen Alternativen aus anderen Medikamentenklassen zur Verfügung.

Direkte Parasympathomimetika (Carbachol) sind wegen ihrer bronchokonstriktorischer Wirkung selbstverständlich auch kontraindiziert.

Schließlich sollte die asthmaauslösende Wirkung von **Alkohol** bei einer Alkoholintoleranz nicht unterschätzt werden.

1.18 Ernährung und Asthma bronchiale

Es gibt keine speziellen Ernährungsregeln für das Asthma bronchiale. Eine ausgewogene Ernährung ist ein wichtiger Teil jeder Asthma-Therapie, da das Übergewicht mit einem schweren Verlauf der Asthma-Erkrankung assoziiert ist [90].

Coffeinhaltige Alkoholgetränke führen zu einer geringen Bronchodilatation für 1-2 Stunden, sind aber nicht so effektiv wie die kurzwirksame inhalative Bronchodilatoren der Medikation zur akuten Entlastung der asthmatischen Symptome [90].

Vitamin C-Mangel ist oft mit einer respiratorischen Disfunktion in Zusammenhang gebracht. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass eine Erhöhung der Vitamin C-Einnahme

in der Lage ist, die Lungenfunktion der Asthmatiker zu verbessern und präventiv gegen das Anstrengungsasthma (exercise-induced-Asthma) zu wirken.

Tecklenburg zeigte in seiner Studie, dass eine zweiwöchige Einnahme von 1500mg Ascorbinsäure pro Tag, den maximalen post-exercise Abstieg von FEV₁ ($-6.4 \pm 2.4\%$) im Vergleich zur normalen Ernährung ($-14.3 \pm 1.6\%$) und Placebo-Einnahme ($-12.9 \pm 2.4\%$) reduzierte. Die Anzahl der asthmatischen Symptome ist deutlich verringert worden. Die Konzentration von FENO, LTC₄-E₄ und 9 α , 11 β -PGF₂ nach der Anstrengung war deutlich niedriger ($p < 0.05$) [91].

Trotz dieser positiven Ergebnisse ist es unwahrscheinlich, dass Vitamin C allein die Symptome von Asthma reduziert. Eine größere Anzahl von Studien ist nötig bevor Vitamin C in der Asthma-Therapie eingeführt wird [92].

Die Rolle von Magnesium und Selenium in der Asthmatherapie muss ebenfalls weiter untersucht werden. Bisherige Studien haben ergeben, dass die zur konventionellen Therapie zusätzliche i.v. Gabe von Magnesiumsulfat eine bronchodilatatorische Wirkung auf den akuten Asthmaanfall hat [93,94].

1.19 Verlauf und Prognose

Die Akutkomplikationen sind beim Asthma bronchiale selten aber schwerwiegend. Sie reichen von einer akuten respiratorischen Insuffizienz bis hin zum Tod.

Die Risikofaktoren für asthmabedingte Todesfälle sind:

- mehr als zwei asthmabedingte Krankenhausaufnahmen in der Vorgeschichte oder
- Intubation bzw. Aufenthalt in der Intensivstation im vorausgegangenen Jahr.

Längerfristige Komplikationen ergeben sich oft bei langfristiger Einnahme oraler Glukokortikoide (z.B. Osteoporose, Minderwuchs bei Kindern, Bluthochdruck).

Eine seltene, aber wichtige Komplikation ist die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), eine, gegen den ubiquitären Pilz *Aspergillus fumigatus* gerichtete, endobronchiale Allergie. Dieser Pilz setzt sich in den entzündlich geschädigten Bronchien fest und kann so zu einer Sensibilisierung führen.

Der natürliche Verlauf des Asthma bronchiale ist unzureichend untersucht. Kindliches Asthma heilt in ca. 50 % d.F. aus, bei Erwachsenen werden in 20 % Spontanremission, in 40 % Verbesserungen mit zunehmendem Alter gesehen. Etwa 10 % entwickeln ein schweres, steroidpflichtiges Asthma bronchiale. Selbst nach jahrelang bestehender endobronchialer Entzündung kann durch konsequente Therapie eine normale Lungenfunktion erreicht werden. Eine konsequente, längerfristige Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden kann die Prognose entscheidend verbessern.

1.20 Prophylaxe des Asthma bronchiale

Zur Prophylaxe des Asthma bronchiale sind folgende Maßnahmen nötig:

1. Reizabschirmung des hyperaktiven Bronchialsystems, durch:

- Allergenkarenz (bei saisonaler Pollenallergie Urlaubswahl nach Pollensaison)
- Rauchen einstellen
- Meiden von Kaltluft, Nebel, Staub, (berufliche) inhalative Schadstoffen
- Aktive Immunisierung gegen Influenzavirus und Pneumokokken
- Vermeiden übertriebener körperlicher Anstrengung (Gefahr eines Anstrengungsasthmas)
- Therapie eines ev. Gastroösophagealen Refluxes

2. Ca. 50 % aller kindlichen Asthmaerkrankungen sind vermeidbar durch Atopieprävention bei Säuglingen: Möglichst langes Stillen, Verzicht auf Haustiere und passive Rauchexposition.

3. Bei Pollenallergie Beachtung einer häufigen Kreuzallergie, z.B. zwischen Birkenpollen und rohem Kernobst (bes. Apfel) und Karotten; zwischen Beifuß und Sellerie/Gewürzen.

4. Keine Anwendung potenziell anfallsauslösender Medikamente, z.B.

- Azetylsalizylsäure oder NSAR
- Antibiotika i.v. (Penicilline, Cephalosporine)

- Betarezeptorenblocker (auch nicht als Augentropfen beim Glaukom)
- Direkte Parasympathomimetika (Carbachol)
- Alkohol bei Alkoholintoleranz

5. Bei lebensgefährlichen Allergien (z.B. Insektengift-Allergikern) Notfallset verschreiben und Schulung zur Erstbehandlung durch Patienten/Angehörige.

6. Spezifische Immuntherapie (SIT): Hyposensibilisierung, Desensibilisierung

Eine Indikation für diese Therapiemöglichkeit haben Patienten unter 55 Jahren mit einer Beschwerdedauer nicht länger als 5 Jahren und eine möglichst monovalente Allergie.

Die Hyposensibilisierung findet im asthmafreen Intervall statt. Durch subkutane Zufuhr eines Inhalationsallergens in subklinisch kleinen Dosen, die im Verlaufe der Therapie gesteigert werden, soll eine Toleranz gegenüber dem betreffenden Allergen erreicht werden.

Die Dauer der Hyposensibilisierung beträgt mindestens 3 Jahre.

Die Nebenwirkungen der SIT sind in 5 - 15 % leichte Lokalsymptome an der Injektionsstelle, Bronchospasmus, selten anaphylaktische Reaktionen. Spätreaktionen nach 4 - 8 h sind möglich, daher sollte der Patient mindestens ½ Stunde (besser 2 Stunden) in der Praxis des Arztes bleiben und auf mögliche Spätreaktionen (Bronchospasmus) und ihre Selbstbehandlung hingewiesen werden.

Die Kontraindikationen der Therapie sind Infektionen, asthmatische Beschwerden, konsumierende Erkrankungen, Therapie mit Betablockern (Verminderung der Wirksamkeit einer Adrenalintherapie bei anaphylaktischen Reaktionen), Erkrankungen, bei denen eine ev. notwendige Schocktherapie mit Adrenalin den Patienten zusätzlich gefährdet (z.B. KHK), Immunerkrankungen, Gravidität u.a.

Die Erfolgsrate beträgt altersabhängig bis 70 % (jüngere Patienten günstiger als ältere, monovalente Allergie günstiger als polyvalente Allergie).

Tabelle 11: Karenzmaßnahmen bei Allergie gegen Hausstaubmilben

Die Karenzmaßnahmen bei Allergie gegen Hausstaubmilben sind folgende:

- Keine Haustiere, Zimmerpflanzen, Teppiche, Polstermöbel u.a. Staubfänger
- Kunstfaserfüllung der Betten und Zwischenbezüge (Covers), die milbendicht sind, aber Wasserdampf durchlassen für Matratzen, Deckbetten und Kopfkissen
- Nachts Schlafanzug tragen (Vermeidung von Epithelabschilferung ins Bett)
- Relative Luftfeuchtigkeit und Raumtemperatur niedrig halten
- Tägliches Staubsaugen mit Feinstaubfilter, häufiger Wechsel der Bettwäsche
- Staubuntersuchung auf Milbenexkrementen (Acarex®-Test) und ev. Wohnungssanierung mit Akariziden (z.B. Acarosol®-Schäum- und Pulver)
- Urlaub im Hochgebirge oder Wüstenklima

1.21 Rekapitulierende Zusammenfassung des Asthma bronchiale im frühen Kindesalter [98,85]

Das Asthma bronchiale stellt die häufigste chronische Erkrankung der Atemwege im frühen Kindesalter dar, an der ca. 10 % aller Kinder leiden. Dabei scheint die Häufigkeit des Asthma bronchiale weltweit anzusteigen [24,58,78]. Die alarmierende Zunahme von Asthma bronchiale erfordert eine frühe Erkennung der Risikokinder, die möglicherweise ein Asthma entwickeln, um irreversible Schäden an der Lunge zu vermeiden.

Die Diagnose eines frühkindlichen Asthma bronchiale wird durch die Anamnese, klinische Untersuchung, Lungenfunktion mit Methacholinprovokation und allergologische Untersuchungen (IgE, ECP, Prick- und RAST-Test) gestellt.

In der Anamnese wird nach Asthmasymptomen wie nächtlicher Husten, Atemnot oder Engegefühl des Thorax, pfeifender oder giemender Atmung, wiederkehrendem Husten, mehr als 3 obstruktiven Episoden sowie nächtliches Erwachen gefragt. Außerdem sind Einschränkungen der körperlichen Aktivität der Kinder, die Schwangerschaftsanamnese (Rauchen, Drogen, Wachstumsretardierung, Infektionen), die neonatale Anamnese (Frühgeburtlichkeit, Atemnotsyndrom, Stridor, Aspirationen, neonatale Sepsis), die

Ernährungsanamnese (Erbrechen, Gedeihstörungen, Stuhlgang, Trinkverhalten), die Impfanamnese (z.B. Pertussis, Hämophilus), Infekte (häufige obere Atemwegsinfekte) und die Umgebungsanamnese (Infektrisiko durch Geschwister, Tabakrauchexposition) wichtig.

Tabelle 12: Wichtige Fragen bei Erhebung der Anamnese des Kindes
[98]

Folgende Fragen sollten in der Anamnese beantwortet werden:

- nächtlicher Husten, Atemnot oder Engegefühl des Thoraxs?
- pfeifende oder giemende Atmung?
- wiederkehrender Husten?
- mehr als 3 obstruktiven Episoden?
- nächtliches Erwachen?
- Einschränkungen der körperlichen Aktivität des Kindes?
- Verlauf der Schwangerschaft (Rauchen, Drogen, Wachstumsretardierung, Infektionen)?
- Verlauf kurz nach der Geburt (Frühgeburtlichkeit, Atemnotsyndrom, Stridor, Aspirationen, neonatale Sepsis)?
- Ernährung des Kindes (Erbrechen, Gedeihstörungen, Stuhlgang, Trinkverhalten)?
- Impfungen des Kindes (z.B. Pertussis, Hamophilus)?
- Infekte (häufige obere Atemwegsinfekte)?
- Wo und wie lebt das Kind (Infektrisiko durch Geschwister, Tabakrauchexposition)?

Tabelle 13: Anamnestische Risikofaktoren für obstruktive Bronchitiden im Säuglings- und Kleinkindesalter [98,85]

Anamnestische Risikofaktoren für obstruktive Bronchitiden im Säuglings- und Kleinkindesalter:

- Atopische Diathese / Neigung zu Allergien (Milchschorf, Neurodermitis, u.a.)
- Vorkommen von Allergien und Asthma bronchiale in der Familie
- Eingeschränkte Lungenfunktion bei Geburt
- Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft
- Nikotinbelastung vor und nach der Geburt, Schadstoffbelastung
- Frühgeburtlichkeit, Mangelgeburtlichkeit
- Perinatale Atemwegsprobleme
- Viruserkrankungen (RSV und andere Atemwegsinfekte)

Bei der klinischen Untersuchung sollte eine Auskultation der Lunge (verlängertes Expirium, Atemgeräusche wie giemende und pfeifende Atmung, Atemfrequenz) durchgeführt werden. Es ist zudem auf Benutzung der Atemhilfsmuskulatur, Einziehungen, Nasenflügeln und Zyanose zu achten.

Differentialdiagnostisch müssen Infektionen (rezidivierende Sinusitis), gastroösophagealer Reflux, zystische Fibrose, Fremdkörperaspiration, Immunmangelerkrankungen, angeborene Fehlbildungen (Tracheomalazien, vaskuläre Ringe, tracheoösophagale Fistel), Ziliendysfunktion, adipositas-assoziiertes pfeifendes Atemgeräusch ausgeschlossen werden [25].

Tabelle 14: Differentialdiagnose des Asthma bronchiale beim Kind
[98,85]

Differentialdiagnose des Asthma bronchiale beim Kind:

- Infektionen → Laboruntersuchungen (CRP, Blutbild)
- Gastroösophagealer Reflux → pH-Metrie, Bronchoskopie, Gastroskopie
- Zystische Fibrose → Schweißtest
- Fremdkörperaspiration → Röntgen-Thorax, Bronchoskopie
- Immunmangelerkrankungen → Laboruntersuchungen (Immunglobuline)
- Angeborene Fehlbildungen (Tracheomalazien, vaskuläre Ringe, tracheoösophageale Fistel) → Röntgen-Thorax, Bronchoskopie
- Zilienfunktion → Frequenzmessung
- Adipositas-assoziierte pfeifende Atemgeräusche → Körpergewicht

30-40% der Säuglinge und Kleinkinder (< 2 Jahren) weisen obstruktive Bronchitiden mit pfeifender Atmung auf, die meist durch Infekte vor allem viral bedingt (Respiratory-Syncytial-, Parainfluenza- oder Rhinovirus, Chlamydien, Mykoplasma pneumoniae) ausgelöst werden [79]. Dabei kommt es durch die Entzündung zur Schleimhautschwellung und gesteigerten Schleimsekretion, die zur Verengung der Bronchien führen. Von den sogenannten "Transienten Wheezern", die nur bis zum 2. Lebensjahr obstruktive Episoden mit pfeifender Atmung durchmachen, weisen nur 1/3 der Kinder weiterhin obstruktive Bronchitiden ab dem 2. Lebensjahr auf und entwickeln im weiteren Verlauf ein frühkindliches Asthma bronchiale [57,68]. In dieser Gruppe, der sogenannten "Persistierenden Wheezern", scheint die Ursache obstruktiver Bronchitiden inhalative Allergene wie Hausstaubmilben-, Tierhaar- und Pollenallergien zu sein [25,49]. Diese Kinder weisen hohe Serum IgE-Werte, atopische Erkrankungen wie atopische Dermatitis und Rhinitis während der ersten Lebensjahre (RAST oder Prick-Test positiv) auf. Dabei ist die Allergie bei 4/5 der Kinder mit Asthma bronchiale krankheitsauslösend.

2. Lungenfunktionsprüfung und Methacholinprovokation

Mit der Lungenfunktionsprüfung können Einschränkungen der Atemfunktion gezeigt werden. Mit ihrer Hilfe können über Messung der Compliance eine restriktive Lungenfunktionsstörung, die eine mangelnde Ausdehnungsfähigkeit der Lunge zeigt, und über Messung der Resistance eine obstruktive Lungenfunktionsstörung, die durch eine Verengung der Bronchien gekennzeichnet ist, unterschieden werden.

Bei Kindern ist es besonders schwer die Lungenfunktion zu testen, da sie weder in der Lage sind, aktiv mitzuwirken, d.h. eine forcierte Ausatmung durchzuführen, noch bei der Lungenfunktionsmessung stillhalten. Deshalb werden Lungenfunktionstests bei kleinen Kindern in sediertem Zustand durchgeführt.

Bei den Lungenfunktionstests werden passive von dynamischen Techniken unterschieden. Zu den dynamischen Techniken gehören: die Plethysmographie, die ösophageale Manometrie und die "forced oscillation technique". Zu der passiven Technik zählt: die "multiple-occlusion technique" oder "single-breath technique" [67].

Die anschließend durchgeführte Methacholinprovokation mißt die bronchiale Übererregbarkeit, die eine wichtige Komponente des Asthma bronchiale darstellt [23]. Diese bronchiale Hyperaktivität kann bei bestimmten Reizen wie Allergenen, Infektionen der oberen Atemwege, Überanstrengung, psychischer Belastung oder auch Luftverunreinigungen (Abgase, Tabakrauch) zu einer krampfartigen Verengung der Bronchialmuskulatur, ödematöser Anschwellung der Bronchialschleimhaut und starker Schleimbildung führen. Die Folgen sind eine verlängerte Ausatmung bis zur Luftnot und eine Verstärkung der Strömungsgeräusche (Pfeifen, Giemen, Brummen) [47].

Da Kinder im Verhältnis zu Erwachsenen kleinere periphere Atemwege und eine durchschnittlich geringere Größe der gesamten Atemwegsfläche besitzen, wird eine Verringerung des Atemwegsdurchmessers (Obstruktion) durch Ausbildung eines Ödems, durch Sekrete, Zelltrümmer und Kontraktionen der glatten Bronchialmuskulatur klinisch manifest (laut Hagen- Poiseuille-Gesetz steigt der Widerstand mit der 4. Potenz der Verringerung des Radius) [65].

Die bronchiale Reaktivität kann mit Hilfe eines Inhalationstests mit Histamin oder Methacholin gemessen werden [48,70]. Methacholin ist ein Acetylcholinanalogon und dem Histamin verwandte Substanz. Es stimuliert die glatte Muskulatur direkt, während Histamin via nervaler Reizrezeptoren und vagalen Reflexen agiert [22]. Die Folge ist eine

Obstruktion der Atemwege, die sich durch einen Anstieg des Atemwegswiderstands, Resistance, aufgrund der Abhängigkeit $R \approx \frac{r}{r^4}$ [R (Resistance) = Atemwegswiderstand; r = Atemwegsradius], einen Abfall der forcierten expiratorischen Einsekundenkapazität FEV_1 , und einem Abfall des Sauerstoffdrucks und der Sättigung aufgrund Veränderungen im Ventilations-/Perfusionsverhältnis widerspiegelt [27,48,52,72,75,76,81].

Anhand von Dosis-Wirkungskurven kann die Provokationsdosis, d.h. die Dosis bei der eine definierte Reaktion auftritt, ermittelt werden. Als "Reaktion" werden beispielsweise abhängig von der Verwendung des Lungenfunktionstests bezeichnet:

- ein 20% Abfall der forcierten expiratorischen Einsekundenkapazität FEV_1
- ein 30% Abfall von V'_{maxFRC}
- ein 10 oder 15% Abfall des transkutanen Sauerstoffpartialdruck $PtcO_2$
- ein 50% Anstieg von R_{rsSo}

Kinder, die ein hyperreagibles Bronchialsystem besitzen, weisen eine frühe Reaktion ($< 200 \mu g$ Methacholin) in der Methacholinprovokation auf. Von diesen Kindern wird angenommen, dass die bronchiale Hyperreagibilität auf ein Asthma bronchiale hinweist bzw. die Entwicklung eines chronischen Asthma bronchiale wahrscheinlich ist [70].

Kinder, die bei einer Methacholinkonzentration von 200-400 μg in der Provokation reagieren, besitzen eine mittlere Reagibilität. Eine normale Reagibilität wird für Konzentrationen von $> 400 \mu g$ Methacholin angenommen.

Es wird angenommen, dass diese bronchiale Hyperreagibilität die Schwere der asthmatischen Symptome widerspiegelt [28,35].

Abbildung 14: Apparatur bei der Fluß-Volumen-Kurve mit Methacholinprovokation [64]

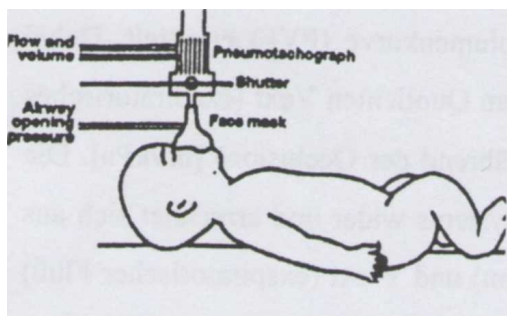
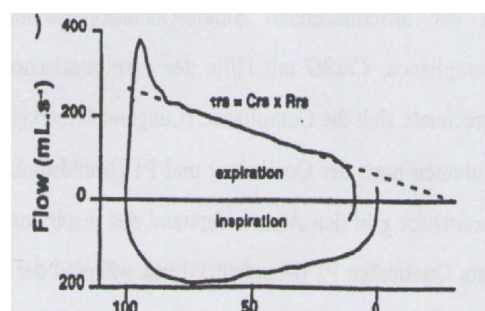


Abbildung 15: Passive Lungenfunktionsmessung bei Single-Occlusion-Manöver[64]



3. Eosinophiles Cationisches Protein (ECP)

Ein weiteres Kennzeichen des Asthma bronchiale ist die eosinophile Entzündung der Atemwege [41,63]. Dabei sind die eosinophilen Granulozyten Zellen, die im Zentrum der entzündlichen Reaktion beim Asthma bronchiale stehen. Diese werden im Knochenmark gebildet und gelangen von dort ins Blut und in das Gewebe. Beim Asthma bronchiale werden sie vermehrt im Blut und Sputum nachgewiesen [19]. Angeregt durch endogene (körpereigene) oder exogene (körperfremde) Entzündungsreize setzen diese Mediatoren wie unter anderem das eosinophile cationische Protein (ECP, erstmals 1975 aus den eosinophilen Granulozyten isoliert mit einem Molekulargewicht von 16-22 kDA, es handelt sich um Ribonukleasen der Superfamilie RNase A, wirkt lokal zytotoxisch, unter anderem auf verschiedene Bakterien und Parasiten, aber auch auf körpereigene Zellen, z. B. auf das Epithel in den Atemwegen) und Leukotriene in das Bronchialsystem frei. Mehrere Studien haben gezeigt, dass das ECP ein Marker für die Krankheitsaktivität und den Erfolg einer Asthmatherapie ist [43,46,83]. Dabei wurden hohe ECP-Werte von $> 20 \mu\text{g/l}$ bei Kindern mit pfeifender Atmung im Vergleich zu gesunden nicht pfeifenden Kindern festgestellt. Die Kinder mit den erhöhten ECP-Werten wiesen später ein frühkindliches Asthma bronchiale auf [42].

Einige Autoren gehen davon aus, dass der ECP-Wert ein prädiktiver Parameter sowohl für die Früherkennung als auch für den weiteren klinischen Verlauf des Asthma bronchiale ist.

4. Material und Methoden

Das Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist, eine umfassende Übersicht über die aktuelle Datenlage im Bezug auf den prädiktiven Wert von ECP und BHR mittels Methacholinprovokation bei der Früherkennung des frühkindlichen Asthma bronchiale zu liefern. Die verschiedenen Ergebnisse sollen unter dem Aspekt aktueller Studien betrachtet und miteinander verglichen werden.

Die Literaturrecherche zum Thema wurde mit Hilfe der Datenbanken Medline und PubMed durchgeführt und diverse Informationen wurden aus Lehrbüchern der Physiologie, Pathophysiologie und Innere Medizin entnommen.

Anhand mehrerer systematischer Reviews erfolgte die weitere Suche nach potentiell wichtigen Publikationen. Aufmerksamkeit wurde hauptsächlich den neueren Publikationen geschenkt, aber auch ältere relevante Artikel wurden untersucht und verglichen.

5. Ergebnisse

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung, die in den letzten Jahren stark an Häufigkeit zugenommen hat. Da zuverlässige spezifische und sensitive prädiktive Marker fehlen und die genaue Pathogenese nicht eindeutig geklärt ist, gestaltet sich die Diagnose eines frühkindlichen Asthma bronchiale als schwierig [25,80,85]. Es fehlt eine "Goldstandard-Methode".

Im Folgenden werden die verschiedenen möglichen prädiktive Werte des frühkindlichen Asthma bronchiale dargestellt und im Licht entsprechender Studienergebnisse betrachtet.

5.1 ECP und Klinische Bedeutung

Studien haben festgestellt, dass Kinder, die später ein Asthma bronchiale entwickeln höhere Werte von IgE und peripheren eosinophilen Granulozyten aufweisen. Diese Werte sind allerdings nicht sensitiv und spezifisch genug, um einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale darzustellen.

Die eosinophilen Granulozyten spielen eine wichtige Rolle bei der asthmatischen Entzündung. Diese setzen im Rahmen der chronischen Entzündung verschiedene Mediatoren wie z.B. das ECP frei, das nach einigen Autoren die Krankheitsaktivität des Asthma bronchiale widerspiegeln und sogar einen Voraussagewert für den späteren klinischen Verlauf darstellen soll [5,19,34].

Andere Studien haben jedoch gezeigt, dass der ECP-Wert nur während einer akuten obstruktiven Episode des Kindes, nicht im chronischen Zustand, eine prädiktive Bedeutung für den klinischen Verlauf des Asthma bronchiale darstellt [8,9].

Es repräsentiert das vorhandene Asthma bronchiale des Kindes und hat keine prädiktive Bedeutung für eine mögliche Neuentwicklung der Erkrankung [5].

In der Studie von Strutz [85] konnte gezeigt werden, dass der ECP-Wert beim ersten Follow-up im Vergleich zur Klinik bei den klinisch gesunden Kindern nicht signifikant niedriger als bei den chronisch und mittelgradig erkrankten Kindern ist. Das bedeutet, dass das ECP kein prädiktiver Wert für den klinischen Verlauf des Asthma bronchiale darstellt.

Im zweiten Follow-up wurden erhöhte ECP-Werte in der Gruppe mit den milden asthmatischen Symptomen, die niedrigsten Werte in der Gruppe mit den schweren asthmatischen Symptomen festgestellt. Die gesunde Gruppe wies mittlere Werte auf. Dieses bedeutet, dass in diesem Kollektiv Kinder ohne asthmatische Symptome oder milden Symptomen höhere ECP-Werte aufwiesen als Kinder mit schwer asthmatischen Symptomen. Die fehlende Korrelation zwischen dem ECP-Wert und der klinischen Aktivität des Asthma bronchiale konnte auch in den Studien von Gruber [2] und Selnes [4] gezeigt werden. Dieses nicht signifikante Ergebnis dieser Studien überrascht, da in den meisten Studien klinisch erkrankte Kinder hohe ECP-Werte aufweisen als klinisch gesunde oder Kinder mit milden asthmatischen Symptomen [44,60].

Im Gegensatz zu diesen Studie fanden andere Autoren eine signifikante Korrelation zwischen ECP und asthmatischen Symptomen [1,26,43,44,60,84]. Hierbei sind Unterschiede im Studiendesign zu beachten. Beim Vergleich dieser Studien ergeben sich Unterschiede im Studienkollektiv, bezüglich Alter, atopischer Diathese, der Schwere der klinischen Symptome, des Beobachtungszeitraums und der Messung des ECP-Wertes. In der Studie von Fujisawa z.B. sind die Kinder durchschnittlich älter (10 Jahre) als in der Studie von Strutz (15.0 Monate) bei kleineren Fallzahlen (n=28). Zudem wiesen alle eine atopische Diathese auf. Dieses könnte einen Einfluß auf den ECP-Wert haben, da eine atopische Diathese zu erhöhten ECP-Werten führt [26].

In der Studie von Strutz besaßen in der Gruppe A (gesund) 28.6% der Kinder im Follow-up I bzw. 26.9% im Follow-up II eine positive Familienanamnese für Atopie bzw. wiesen 17.9% der Kinder im Follow-up I und 15.4% der Kinder im Follow-up II eine atopische Dermatitis auf.

In der Gruppe B (<3 obstruktive Episoden) zeigten 28.6% der Kinder im Follow-up I und 40.9% der Kinder im Follow-up II eine atopische Familienanamnese. 7.1% der Kinder im Follow-up I und 9.1% der Kinder im Follow-up II wiesen eine atopische Dermatitis auf.

In der Gruppe C (chronisch) bestand bei 45.8% der Kinder im Follow-up I und 40.9% der Kinder im Follow-up II eine atopische Familienanamnese. 16.7% der Kinder im Follow-up I und 9.1% der Kinder im Follow-up II zeigten eine atopische Dermatitis. Die atopische Dermatitis war in den einzelnen Gruppen gleichmäßig verteilt. Bei der atopischen Familienanamnese zeigte die Gruppe C (chronisch erkrankte Kinder) einen größeren Prozentsatz im Vergleich zur Gruppe A (gesunde Kinder).

Carlsen verwendet in seiner Studie größere Fallzahlen (101 Kinder) als Strutz (56 Kinder), und teilt die Kinder abhängig von den klinischen Symptomen in 3 Gruppen ein. Zusätzlich

werden die Kinder abhängig von dem Vorhandensein eines atopischen Ekzems in 3 Gruppen eingeteilt [26]. Andere Autoren dagegen wie z.B. Vanto und Mitarbeiter haben nur eine schwache bzw. keine Beziehung zwischen den Werten des ECPs und der symptomatischen aktiven Krankheit darstellen können [40,73]. Dabei wurden 88 Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von 7.4 Jahren eingeschlossen und eine klinische Gruppeneinteilung abhängig von Fragebögen und Tagebüchern mit genauen Skalierungen, die auf asthmatische Symptome, die Schwere von Husten und die Schwere der induzierten asthmatischen Symptome eingeht, verwendet. Diese Studie zeigte in Übereinstimmung mit Carlsen eine prädiktive Wertigkeit des ECPs für die Entwicklung eines Asthma bronchiale [34,42,20].

5.2 BHR und Klinische Bedeutung

Asthmatische Kinder weisen eine bronchiale Hyperreagibilität der Atemwege auf [39]. Der genaue Pathomechanismus der bronchialen Hyperreagibilität ist noch nicht eindeutig geklärt. Es scheinen viele Faktoren, wie strukturelle, immunologische und hormonelle Faktoren eine Rolle zu spielen [66].

Es gibt verschiedene Verfahren, die diese bronchiale Hyperreagibilität messen. Unter anderem wird sie durch eine Histamin- (LeSouef) [48] oder Methacholinprovokation (Tepper) [70] gemessen. Strutz [85] verwendete in seiner Studie Methacholin als Provokationssubstanz und die "Single-Occlusion-Technik" als Lungenfunktionstest [19,51]. Diese Methode ist eine sichere Methode, um bronchiale Hyperreagibilität zu messen [21].

Die Methacholinprovokation wurde beginnend mit 50 µg Methacholin und steigender Dosierung durchgeführt bis eine positive Reaktion auftrat. Bei der initialen Methacholinprovokation war die Verteilung innerhalb der Gruppen (Gruppe I: hochgradige BHR, Gruppe II: mittlere BHR, Gruppe III: keine BHR) annähernd gleich.

Im Follow-up I war eine erhöhte Methacholinkonzentration (Median 376 µg) bei den klinisch gesunden Kindern (Gruppe A, n = 28) im Vergleich zu den chronisch asthmatischen Kindern (Gruppe C, n = 24) (Median 231 µg) zu sehen. In der mittleren Gruppe (Gruppe B, n = 14) war die Methacholinkonzentration 352 µg.

Vergleicht man die beiden extremen Gruppen A (gesund) und Gruppe C (chronisch krank) zeigt sich ein signifikanter Unterschied beim Follow-up I.

Dieses würde heißen, dass Kinder mit einer initialen hochgradigen BHR ($< 200 \mu\text{g}$) persistierende Beschwerden aufweisen. Von den initialen 21 Kindern mit einer hochgradigen BHR zeigten 11 Kinder beim Follow-up I persistierende asthmatische Symptome. 6 Kinder von den 21 initial hochgradig Empfindlichen waren beim Follow-up I gesund. Der Rest von 4 Kindern verteilt sich auf die klinische Gruppe B (< 3 Episoden).

Im Follow-up II weist die Gruppe der klinisch gesunden Kinder ($n= 32$) ebenfalls wieder erhöhte Werte bei der Methacholinkonzentration auf (Median $360 \mu\text{g}$) im Vergleich zu der chronisch erkrankten Gruppe C ($n=19$, Median $166 \mu\text{g}$). Die mittlere Gruppe (Gruppe B, $n=11$) weist Werte dazwischen auf (Median $272 \mu\text{g}$). Dieses Ergebnis ist beim Vergleich der extremen Gruppen (A und C) ebenfalls signifikant.

Auch beim Follow-up II sieht man, dass von den 21 Kindern mit einer initialen hochgradigen BHR 10 Kinder in der Gruppe C (chronisch) sind. Lediglich 6 Kinder von den initial hochgradig Empfindlichen befinden sich in der Gruppe A (gesund). Der Rest ist in der Gruppe B ($n= 4$ Kinder). Im Gegensatz dazu befinden sich die meisten Kinder ohne BHR ($n \text{ initial} = 19$) beim Follow-up I in der Gruppe A (gesund, $n=12$ Kinder) bzw. beim Follow-up II (gesund, $n= 12$ Kinder). Nur 4 Kinder beim Follow-up I und 1 Kind beim Follow-up II von den initial 19 Kindern ohne BHR weisen chronisch asthmatische Symptome auf. Der Rest von 3 Kindern sowohl beim Follow-up I als auch beim Follow-up II befindet sich in der Gruppe B (< 3 Episoden).

Dies würde heißen, dass nur bei persistierenden Beschwerden eine relevante höhergradige Reizempfindlichkeit (BHR) vorliegt und die meisten Kleinkinder mit Verdacht auf Asthma bronchiale keine BHR zeigen und klinisch gesund sind.

Warum Kinder trotz initial hochgradiger BHR im Verlauf klinisch gesund sind, kann zum einen daran liegen, dass diese Kinder aufgrund physiologisch bedingter kleinerer Atemwege empfindlicher auf Reize wie Allergene, Infektionen der oberen Atemwege, psychische Belastung, Überanstrengung oder Luftverunreinigungen (Abgase, Tabakrauch) mit Schleimhautödem und Kontraktion der Bronchialmuskulatur reagieren. Dabei spielt in

diesem Alter besonders der passager viral bedingte Atemwegsinfekt eine große Rolle. Diese anfänglich hochgradige BHR wächst sich im Verlauf aus.

Insgesamt konnte Srtutz in der Studie einen Zusammenhang zwischen aktueller Krankheitsaktivität sowie weiteren klinischen Verlauf und der Methacholindosis zeigen. Zu dem gleichen Ergebnis sind die anderen Studien auch gekommen. Somit würde der BHR-Wert ein prädiktiver Parameter für den aktuellen Krankheitszustand und ein klinischer Verlaufsparemeter darstellen.

Besonders eindrucksvoll war der negative prädiktive Wert einer normalen Methacholintestung, d.h. die Mehrzahl der Kinder ohne Nachweis einer BHR wurden im Verlauf gesund.

Die bronchiale Hyperreagibilität der Atemwege ist aber nicht beweisend für die Diagnose Asthma bronchiale, sondern kann auch bei anderen chronischen Lungenerkrankungen, wie bronchopulmonaler Dysplasie oder auch bei allergischer Rhinitis vorhanden sein [51,71].

Einige Autoren konnten wie wir einen Zusammenhang zwischen bronchialer Hyperreagibilität und der Asthmaschwere aufzeigen [31,38].

Nishimura [54], Lyle J Palmer [56] und Saga [64] sahen in der bronchialen Hyperreagibilität während der Kindheit ebenfalls einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale. Der bronchialen Provokation mit Histamin, Methacholin oder auch kalter Luft zur Messung der bronchialen Hyperreagibilität werden also prädiktive Eigenschaften zur späteren Entwicklung eines Asthma bronchiale zugesprochen.

Einige Autoren wie Delacourt [31] oder Stick [65] konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Grad der bronchialen Atemwegsantwort von pfeifenden Kindern und der Persistenz eines Asthma bronchiale zeigen.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien miteinander zu vergleichen ist jedoch problematisch, da erstens unterschiedliche Substanzen für die Provokation verwendet wurden, zweitens die Kinder verschiedenen Alters waren und drittens eine positive Reaktion unterschiedlich definiert wurde. Viele Autoren wählen nicht die Resistance oder Sauerstoffsättigung als Parameter bei der Methacholinprovokation, sondern V''_{maxFRC} (maximaler expiratorischer Fluß der funktionellen Residualkapazität, positive Reaktion bei 40% Abfall von V''_{maxFRC} , Lyle J. Palmer [56]) oder $PtCO_2$ (transkutaner Sauerstoffdruck, positive Reaktion bei 10% Abfall von $PtCO_2$, Saga [63], Nishimura [53]) mittels Squeeze-Technik. Bei der Squeeze-Technik werden forcierte expiratorische Flußvolumen-Kurven

aufgezeichnet. Dabei wird am Ende der Inspiration eine luftaufblasbare Weste (Jacket), die sich um Bauch und Thorax befindet, gefüllt, um eine forcierte Expiration zu erreichen. Der Jacketdruck wird bis zum maximalen Fluß ($V\%_{\max FRC}$) gesteigert.

In der Literatur finden sich vergleichende Messungen zum $PtCO_2$ -/ CO_2 Abfall während Provokationstestungen und Resistance-Veränderungen. Hier zeigte sich ein $PtCO_2$ -/ CO_2 -Abfall und Resistance-Anstieg nach Histamin- oder Methacholinprovokation [48,53,70]. Dabei scheinen Resistance und $V\%_{\max FRC}$ eher die Lungenmechanismen widerzuspiegeln, während $PtcO_2/SO_2$ das Ventilations-/Perfusion Mißverhältnis darstellt.

Strutz [85] verwendeten in seiner Studie die "Single-Occlusion-Technik" zur Bestimmung der Resistance. Diese Technik zeichnet passiv die Expiration in Form von Fluß-Volumen-Kurven auf. Der Vorteil dieser Methode ist, dass man bei kleinen Kindern mit mangelnder Kooperation Lungenfunktionstests mit Methacholinprovokation durchführen kann. Der Nachteil ist, dass diese Methode weder dynamische Veränderungen der Resistance während eines Atemzyklus entdeckt [32], noch sehr kleine Kaliberschwankungen innerhalb der Atemwege aufdecken kann, weil die Resistance des Brustkorbs und des Lungengewebes miterfasst werden. Da die Baby-Lungenfunktionstests nur bei sedierten Kindern durchgeführt werden, können die Ergebnisse durch eine unterschiedliche Schlaftiefe des Kindes sowie unterschiedliche Methacholindosen in den Atemwegen verändert sein. Wieviel von der über einen Plastikbeutel eingeatmeten Methacholinkonzentration wirklich in den Atemwegen ankommt und eine bronchiale Obstruktion erzeugt, lässt sich letztlich nicht quantifizieren.

5.3 ECP und BHR

Beim Vergleich von ECP mit der Methacholinprovokation konnten einige Studien [1,85] keine Beziehung zwischen bronchialer Hyperreagibilität und dem ECP-Wert erkennen. Dieser fehlender Zusammenhang bestätigt frühere Berichte [33,44,62,73]. Andere Studien konnten allerdings eine signifikante Beziehung zwischen ECP und bronchialer Hyperreagibilität zeigen [7,61].

Es ist davon auszugehen, dass der ECP-Wert und die BHR zwei verschiedene unabhängige Pathomechanismen des Asthma bronchiale widerspiegeln und daher in keinem direkten

Zusammenhang zueinander stehen. Der ECP-Wert ist z.B. mehr als akuter Marker einer Atemwegsentszündung zu werten, während die bronchiale Hyperreagibilität mehr die Reaktion der glatten Bronchialmuskulatur und das "Atemwegs-Remodelling" widerspiegelt [60]. Diese Vermutung wird durch Studien von Crimi [30] untermauert, der eine fehlende Beziehung zwischen Methacholinprovokation und der Zahl der eosinophilen Granulozyten in Atemwegen, Sputum, bronchialer Lavage und bronchialer Biopsie, festgestellt hat.

6. Diskussion

Pfeifende Atmung ist ein häufiges Symptom in früher Kindheit. 1/3 der Kinder im Alter von 3 Jahren oder jünger entwickeln eine pfeifende Atmung. Diese ist in den meisten Fällen viral bedingt (RSV-Bronchiolitis), kann aber auch verschiedene andere Ursachen haben, wie z.B. physiologische Enge der Atemwege, Fremdkörperaspiration, tracheo-ösophageale Fistel, cystische Fibrose, Rauchen der Eltern oder auch ein frühkindliches Asthma bronchiale. Dabei ist die Prognose weiterhin an rezidivierender pfeifender Atmung zu leiden gut, da die meisten Kinder (60%) diese Symptomatik im Alter von sechs Jahren nicht mehr aufweisen. Nur ein kleiner Anteil von 40% zeigt weiterhin eine pfeifende Atmung im Alter von 6 Jahren und entwickelt wie in einigen Studien beschrieben später ein chronisches Asthma bronchiale [50,77]. Es ist daher wichtig, die Kinder mit vorübergehender pfeifender Atmung ("Transiente Wheezer") von Kinder mit persistierender pfeifender Atmung ("Persistente Wheezer") zu unterscheiden, die später ein Asthma bronchiale entwickeln können [50,85].

Ein frühes Einlenken in den chronischen Entzündungsprozeß des Asthma bronchiale durch eine antientzündliche Therapie verbessert die klinischen Symptome und damit die Prognose. Somit können strukturellen Veränderungen, einem "Remodelling" der Atemwege, und einer Verschlechterung der Lungenfunktion früher entgegengewirkt werden [18,45]. Asthma bronchiale ist ein multifaktorielles Geschehen, das durch genetische Faktoren, atopischer Diathese und Umweltfaktoren beeinflusst wird [77], die aber keine spezifischen prädiktiven Marker für die Diagnose eines frühkindlichen Asthma bronchiale darstellen.

In vielen Studien werden zwei Parameter (ECP, bronchiale Hyperreagibilität über die Methacholinprovokation) untersucht, ob sie prädiktive Marker für die Früherkennung eines frühkindlichen Asthma bronchiale darstellen.

Auf dieser Suche nach prädiktiven Parametern für die Früherkennung des Asthma bronchiale wurde der ECP-Wert in vielen Studien in den Vordergrund gestellt. Er sollte

nicht nur die aktuelle klinische Aktivität der Erkrankung widerspiegeln, sondern auch einen Voraussagewert darstellen.

Es hat sich aber ergeben, dass die Korrelation des ECP-Wertes mit seiner prädiktiven Funktion nicht in allen Studien signifikant war. Das heißt, dass der ECP-Wert mit dem späteren klinischen Verlauf der Erkrankung nicht immer korreliert. Es wurde aber deutlich, dass der ECP-Wert das Potential hat, in der Zukunft als Marker für die Früherkennung und den klinischen Verlauf des Asthma bronchiale im Kindesalter zu agieren [6].

Die Lungenfunktionsprüfung mit Methacholinprovokation dagegen ergab in den Studien, bei Vergleich der klinisch gesunden mit der schwer erkrankten Gruppe, eine signifikante Korrelation, d.h. dass der Grad der initialen bronchialen Hyperreagibilität mit dem späteren klinischen Verlauf der Erkrankung korreliert.

Somit stellt der BHR-Wert einen prädiktiven Wert für den aktuellen Krankheitszustand und den weiteren klinischen Verlauf dar.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass Kinder, die keine bronchiale Empfindlichkeit aufweisen, eine gute Prognose zeigen. Sie entwickeln keine persistierenden asthmatischen Symptome. Kinder, die dagegen eine hochgradige BHR aufweisen, neigen eher dazu weiterhin an persistierenden asthmatischen Symptomen zu leiden und damit später ein Asthma bronchiale zu entwickeln.

In der Zukunft werden größere Studien, die über einen längeren Beobachtungszeitraum und mit einer größeren Anzahl Kinder ablaufen für die Suche nach prädiktiven Parametern zur Früherkennung des Asthma bronchiale im Kindesalter benötigt.

Die frühmöglichste Erkennung des Asthma bronchiale ermöglicht die rechtzeitige Einleitung der Therapie und somit die Verhinderung der Folgeschäden.

Ziel sollte immer die Ermöglichung einer unbeschwerten Kindheit und eines gesunden Lebens sein.

7. Literaturverzeichnis

1. Reichenbach J, Jarisch A, Khan S, Homberg M, Bez C, Zielen S. Serum ECP levels and methacholine challenge in infants with recurrent wheezing. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Nov;89(5):498-502.
2. Gruber W, Eber E, Pflieger A, Modl M, Meister I, Weinhandl E, Zach MS. Serum eosinophil cationic protein and bronchial responsiveness in pediatric and adolescent asthma patients. *Chest.* 1999 Aug;116(2):301-5.
3. Kim KW, Lee KE, Kim ES, Song TW, Sohn MH, Kim KE. Serum eosinophil-Derived neurotoxin (EDN) in diagnosis and evaluation of severity and bronchial hyperresponsiveness in childhood asthma. *Lung.* 2007 Mar-Apr;185(2):97-103. Epub 2007 Mar 28.
4. Selnes A, Dotterud LK. No association between serum eosinophil cationic protein and atopic dermatitis or allergic rhinitis in an unselected population of children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 Jan;19(1):61-5.
5. Joseph-Bowen J, de Klerk N, Holt PG, Sly PD. Relationship of asthma, atopy, and bronchial responsiveness to serum eosinophil cationic proteins in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Nov;114(5):1040-5.
6. Onadeko BO, Khadadah ME, Mustafa HT, Ezeamuzie CI, Marouf R, Khamis A, Sugathan TN. Serum eosinophilic cationic protein as a predictor of disease activity in acute and chronic asthma. *East Afr Med J.* 1999 Sep;76(9):524-9.
7. Oddera S, Silvestri M, Penna R, Galeazzi G, Crimi E, Rossi GA. Airway eosinophilic inflammation and bronchial hyperresponsiveness after allergen inhalation challenge in asthma. *Lung.* 1998;176(4):237-47.
8. Pohunek P, Kucera P, Sukova B, Votava F, Zikan J. Serum ECP taken in the acute episode of bronchial obstruction can predict the development of bronchial asthma in young children. *Allergy Asthma Proc.* 2001 Mar-Apr;22(2):75-9.
9. Ferguson AC, Vaughan R, Brown H, Curtis C. Evaluation of serum eosinophilic cationic protein as a marker of disease activity in chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1995 Jan;95(1 Pt 1):23-8.
10. Munthe-Kaas MC, Gerritsen J, Carlsen KH, Undlien D, Egeland T, Skinningsrud

- B, Torres T, Carlsen KL. Eosinophil cationic protein (ECP) polymorphisms and association with asthma, s-ECP levels and related phenotypes. *Allergy*. 2007 Apr;62(4):429-36.
11. Prehn A, Seger RA, Faber J, Torresani T, Molinari L, Gerber A, Sennhausen FH. The relationship of serum-eosinophil cationic protein and eosinophil count to disease activity in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998 Nov;9(4):197-203.
 12. Choi SH, Kim DK, Yu J, Yoo Y, Koh YY. Bronchial responsiveness to Methacholine and adenosine 5'-monophosphate in young children with asthma: their relationship with blood eosinophils and serum eosinophil cationic protein. *Allergy*. 2007 Oct;62(10):1119-24.
 13. Rasmussen F, Lambrechtsen J, Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC. Increased eosinophil cation protein level in sensitized nonasthmatics is linked to subsequent hyperresponsiveness to methacholine. The Odense Schoolchild Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000 Feb;121(2):129-36.
 14. Takeda K, Shibasaki M, Imoto N, Shimakura Y, Takita H. Comparison of basophil histamine release, eosinophil cationic protein and non-specific airway responsiveness between mite-sensitive asthmatic and non-asthmatic children and non-allergic controls. *Clin Exp Allergy*. 1996 Aug;26(8):918-25.
 15. Yu J, Yoo Y, Kim DK, Kang H, Koh YY. Bronchial responsiveness and serum eosinophil cationic protein levels in preschool children with recurrent wheezing. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Jun;94(6):686-92.
 16. Yoo Y, Koh YY, Kang H, Yu J, Nah KM, Kim CK. Sputum eosinophil counts and eosinophil cationic protein levels in cough-variant asthma and in classic asthma, and their relationships to airway hypersensitivity or maximal airway response to methacholine. *Allergy*. 2004 Oct;59(10):1055-62.
 17. Koh YY, Kang H, Nah KM, Kim CK. Absence of association of peripheral blood eosinophilia or increased eosinophil cationic protein with bronchial hyperresponsiveness during asthma remission. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Sep;91(3):297-302.
 18. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 80 : 373-381
 19. Azzawi M, Johnston PW, Majumdar S, Kay AB, Jeffery PK. T lymphocytes and

- activated eosinophils in airway mucosa in fatal asthma and cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145 : 1477-1482
20. Badr-el-Din OM, el-Sawy ICH, el-Azzouni OE, Badr-el-Din MM, Salem AM. Eosinophil cationic protein as a serological marker of disease activity in childhood bronchial asthma. *East Mediterr Health J* 1999; 5 : 664-675
 21. Bez C, Sach G, Jarisch A, Reichenbach J, Zielen S. Safety and tolerability of methacholine challenge in infants with recurrent wheeze. *J Asthma* 2003; 40 : 795-802
 22. Blosser S, Mitzner W, Wagner EM. Effects of increased bronchial blood flow on airway morphometry. *J App Physiol* 1987; 62 : 1115-1159
 23. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121 : 389-413
 24. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; 64 : 1452-1456
 25. Carlsen KH. What distinguishes the asthmatic amongst the infant wheezers? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:40-45
 26. Carlsen KH, Halvorsen R, Pettersen M, Lodrup Carlsen KC. Inflammation markers and symptom activity in children with bronchial asthma. Influence of atopy and eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8 : 112-120
 27. Clarke JR, Reese A, Silverman M. Comparison of the squeeze technique and transcutaneous oxygen tension for measuring the response to bronchial challenge in normal and wheezy infants. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15 : 244-250
 28. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin. Allergy* 1977; 7 : 235-243
 29. Cohen SG. Asthma in Antiquity: The Ebers Papyrus. *Allergy Proc* 1992; 13 : 147-154
 30. Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157:4-9
 31. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, de Blic J, Scheinmann P. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze: a four-year prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 : 1382-1386

32. Dundas I, Dezateux CA, Fletcher ME, Jackson EA, Stocks J. Comparison of single-breath and Plethysmographie measurements of resistance in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 : 1451-1458
33. Ferdousi HA, Dreborg S. Asthma, bronchial hyperreactivity and mediator release in children with birch pollinosis. ECP and EPX levels are not related to bronchial hyperreactivity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27 : 530-539
34. Fujisawa T, Terada A, Atsuta J, Iguchi K, Kamiya H, Sakurai M. Clinical utility of serum levels of eosinophil cationic protein (ECP) for monitoring and predicting clinical course in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 : 19-25
35. Gerritsen J, Koeter GH, Postma DS, et al.. Asthma from childhood to early adult life. In: Sluiter HJ, Van der Lende R, Gerritsen J, Postma DS, eds. *Bronchitis IV*. Assen, The Netherlands: Van Gorcum 1989: 337-347
36. Gleich GJ, Flavahan NA, Fujisawa T, Vanhoutte PM. The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epithelium: A model for bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81 :776-781
37. Glück U. Die Geschichte des Asthma bronchiale. *Therapeutische Wochenschau* 1992; Band 49: Heft 10
38. Gustafsson PM, Kjellmann B. Asthma from childhood to adulthood: course and outcome of lung function. *Respir Med* 2000; 94 : 466-474
39. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, CT Byrne PM, Latimer K, Juniper EF, Dolovich J. Bronchial responsiveness to histamine and methacholine in asthma: Measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68 : 347-355
40. Imai C, Yamazaki H, Tanaka Y, Matsunaga M, Numata O, Torigoe K. Ratio of eosinophil cationic protein/eosinophil count as a new marker in children with acute asthma. *Pediatr Int* 1999; 41 :142-146
41. Kay AB. Eosinophils and asthma. *N Engl J Med* 1991; 324 : 1514-1517
42. Koller DY, Wojnarowski C, Herkner KR, Weinlander G, Raderer M, Eichler I, Frischer T. High levels of eosinophil cationic protein in wheezing infants predict the development of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 : 752-756
43. Koller DY, Herouy Y, Götz M, Hagel E, Urbanek R, Eichler I. Clinical value of monitoring eosinophil activity in asthma. *Arch Dis Child* 1995; 73 : 413-417

44. Koller DY, Halmerbauer G, Frischer T, Roithner B. Assessment of eosinophil granule proteins in various body fluids: is there a relation to clinical variables in childhood asthma? *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29 : 786-793
45. König P. Evidence for benefits of early intervention with non-steroidal drugs in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 15 : 34-39
46. Kristjansson S, Shimizu T, Strannegard IL, Wennergren G. Eosinophil cationic protein, myeloperoxidase and tryptase in children with asthma and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5 : 223-229
47. Leitlinien Lungenfunktionsprüfungen in der Arbeitsmedizin (DGAUM), November 2000
48. LeSouef PN, Geelhoed GC, Turner DJ, Morgan SEG. Response of normal infants to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139 : 62-66
49. Martinez FD. Definition of pediatric asthma and associated risk factors. *Pediatr Pulmonol* 1997; 15 : 9-12
50. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, and the Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332 : 133-138
51. Masuda T, Naito A, Kinoshita M, Harada S, Sasagawa S, Araki H, Makino S. Acetylcholine inhalation test in atopic dermatitis. *J Allergy* 1967; 40 : 193-201
52. Mochizuki H, Ohki Y, Nako Y, Morikawa A. Transcutaneous oxygen tension measurements during methacholine challenge of prematurity in infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25 : 338-342
53. Mochizuki H, Mitsuhashi M, Tokuyama K, Tajima K, Morikawa A, Kuroume T. A new method of estimating bronchial hyperresponsiveness in younger children. *Ann Allergy* 1985; 55: 162-166
54. Nishimura H, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in children with chronic cough. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31 : 412-418
55. Nolte D. Sternstunden der Pneumologie. Asthma- eine unendliche Geschichte. *Atemw- Lungenkr* 1999; 25 : 105-108
56. Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, LeSouëf PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 37-42

57. Park ES, Golding J, Carswell F, Stewart-Brown S. Preschool wheezing and prognosis at 10. *Arch Dis Child* 1986; 61 : 642-646
58. Peat JK, Van den Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994; 308 : 1591-1596
59. Piero S. Histoire de la pensée médicale sur l'étiologie et la pathogénie de l'asthme bronchique depuis Hippocrate jusqu'à nos jours. *Maroc Med* 1966; 45 : 675-680
60. Prehn A, Seger RA, Faber J, Torresani T, Molinari L, Gerber A, Sennhauser FH. The relationship of serum-eosinophil cationic protein and eosinophil count to disease activity in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9 : 197-203
61. Rao R, Frederick JM, Enander I, Gregson RK, Warner JA, Warner JO. Airway function correlates with circulating eosinophil, but not mast cell, markers of inflammation in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1996; 26 : 789-793
62. Reichenbach J, Jarisch A, Khan S, Bez C, Zielen S. Serum ECP levels and methacholine challenge in infants with recurrent wheezing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 498-502
63. Reid LM, Gleich GJ, Hogg J, Kleinermann J, Laitinen LA et al.. The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1989: 36-79
64. Saga R, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in wheezy infants. *Chest* 2001; 119: 685-690
65. Stick SM, Arnott J, Turner DJ, Young S, Landau LI, LeSouëf PN. Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1012-1015
66. Stocks J. Respiratory function testing in early childhood: Where have we come from and where are we going? *Pediatric Pulmonology* 1999; 18 : 24-28
67. Stocks J. Lung function testing in infants. *Pediatric Pulmonol* 1999; 18 : 14-20
68. Strachan DP, Golding J, Anderson HR. Regional variations in wheezing illness in British children: effect of migration during early childhood. *J Epidemiol Community and Health* 1990; 44:231-236

69. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy: effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 : 977-983
70. Tepper RS. Airway reactivity in infants: A positive response to methacholine and metaproterenol. *J App Physiol* 1987; 62 : 1 155-1159
71. Townley RG, Dennis M, Itkin JM. Comparative action of acetylbeta-methacholine, histamine and pollen antigens in subjects with hay fever and patients with bronchial asthma. *J Allergy* 1965; 36: 121-137
72. van Broekhoven P, Hop WCJ, Rasser E, de Jongste JC, Kerrebijn KF. Comparison of FEV 1 and transcutaneous oxygen tension in the measurement of airway responsiveness to methacholine. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11 : 254-258
73. Vanto T, Koskinen P. Serum eosinophil cationic protein in the evaluation of asthma severity in children. *Allergy* 1998; 53 : 415-419
74. Virchow JC Jr. Bronchial asthma: extrinsic, intrinsic or mixed? *Med. Wochenschr. Wien* 1996; 146 :415-418
75. Wilson NM, Bridge P, Phagoo SB, Silvermann M. The measurement of methacholine responsiveness in 5 year old children: three methods compared. *Eur Respir J* 1995; 8 : 364-370
76. Wilts M, Hop WCJ, van der Heyden GHC, Kerrebijn KF, de Jongste JC. Measurement of bronchial responsiveness in young children: Comparison of transcutaneous oxygen tension and functional residual capacity during induced bronchoconstriction and - dilation. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12 : 181-185
77. von Mutius E. Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. *Thorax* 1996; 51 : S3-S6
78. von Mutius E. The application of modern epidemiological methods to paediatric respiratory disorders. *Eur Respir Monogr* 2 : 236-276
79. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR and Holberg CJ. The Tuscon children's respiratory study II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1232-1246
80. Wright AL, Holberg C, Martinez FD, Taussig LM. The relationship of parental smoking to wheezing and nonwheezing lower respiratory tract illnesses in infancy. *J Pediatr* 1990; 118: 207-214

81. Young S, Geelhoed GC, Stick SM, Landau LI, LeSoeuf PN. The effect of age on oxygen desaturation during histamine inhalation challenge in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 158-162
82. Young S, Arnott J, LeSouef PN, Landau LI. Flow limitation during tidal expiration in symptom-free infants and the subsequent development of asthma. *J Pediatr* 1994; 12 : 681-688
83. Zimmermann B. Clinical experience with the measurement of ECP: usefulness in the management of children with asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 : 8-12
84. Zimmermann B, Lanner A, Enander I, Zimmermann RS, Peterson CGB, Ahlstedt S. Total blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma: relation to disease status and therapy. *Clin Exp Allerg* 1993; 23 : 564-570
85. Strutz Petra. Prädiktiver Wert vom Eosinophilen Cationischen Protein und Methacholinprovokation bei Verdacht auf frühkindliches Asthma bronchiale. Dissertation. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. 2007. ZB MED Pneumologie. Sonderheft Asthma bronchiale. 04/2008
86. Ober C, Hoffjan S; Hoffjan, S (2006). "Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery". *Genes Immun* 7 (2): 95–100
87. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, *et al.* (October 2008). "Effect of 17q21 Variants and Smoking Exposure in Early-Onset Asthma". *The New England journal of medicine* 359 (19): 1985
88. Martinez FD (2007). "Genes, environments, development and asthma: a reappraisal". *Eur Respir J* 29 (1): 179–84
89. Martinez FD (2007). "CD14, endotoxin, and asthma risk: actions and interactions". *Proc Am Thorac Soc* 4 (3): 221–5
90. <http://www.webmd.com/asthma/guide/asthma-diet-what-you-should-know>
91. Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Fly AD, Bai Y, and Stager JM. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respiratory Medicine* 2007 Aug;101(8):1770-8
92. Ram FSF, Rowe BH, Kaur B. Vitamin C supplementation for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD000993
93. 10.1378/chest.122.2.396 CHEST August 2002 vol. 122 no. 2 396-398
94. Allam MF, Lucena RA. Selenium supplementation for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD003538

95. Weiler JM, Layton T, Hunt M (1998). "Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games". *J. Allergy Clin. Immunol.* 102 (5): 722–6
96. Helenius I, Haahtela T (2000). "Allergy and asthma in elite summer sport athletes". *J. Allergy Clin. Immunol.* 106 (3): 444–52
97. Opolski M, Wilson I (September 2005). "Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research". *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 1: 18.
98. Michael Sheel. 07.08.2007. www.asthmafragen.net
99. Nicole Bergmann. Behandlung des schwergradig persistierenden Asthma bronchiale mit Interferon- α . Charakterisierung der klinischen, pharmakologischen und immunologischen Wirkung im Rahmen einer Pilotstudie. Dissertation. Friedrich-Schiller-Universität Jena. 2006
100. H. Renz-Polster, S. Krautzig, J. Braun. Basislehrbuch Innere Medizin. 3. Auflage. Urban & Fischer München. Jena. 2004. 436-441, 448-459.
101. M. Lohr, B. Keppler. Innere Medizin. 4. Auflage. Urban & Fischer. München. Jena. 2005. 215-221.
102. G. Herold und Mitarbeiter. Innere Medizin. 2004. 297-307.
103. Guyton & Hall. Medizinische Pathologie. 1996. 634-635.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Giannopoulou Maria
Geburtsdatum: 29.07.1979
Geburtsort: Drama Griechenland
Staatsangehörigkeit: griechisch
Religion: christlich orthodox
Familienstand: ledig

Adresse: Römerstr. 325
53117 Bonn
Deutschland

Telefonnummer: + 4915778131729
+ 4306811030502
+ 306938596566

E-Mail: gmaria29@hotmail.com

Schulbildung

1986.1989 1-3. Klasse Grundschule Mannheim Deutschland
1989.1992 4-6. Klasse Grundschule Astros Griechenland
1992.1995 Gymnasium Athen Griechenland
1995.1998 Lyzeum Athen Griechenland
06/1998 Abitur Athen Griechenland

Studium

04/1999 Studium Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn Deutschland
09/2002 Ärztliche Vorprüfung an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn Deutschland
11/2008 Fortsetzung des Studiums an der Medizinischen Universität Graz
Österreich

Diplomarbeit:

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz
Österreich, Professor Dr. med. Siegfried Gallistl

”Asthma bronchiale

Klinische Bedeutung des Eosinophilen Cationischen Proteins und
der Methacholinprovokation bei der Früherkennung
des Asthma bronchiale im Kindesalter.”

” Bronchial Asthma

Clinical utility of Eosinophil Cationic Protein and Methacholin-Challeng
for the early Prediction of Asthma in Childhood.”

Promotion / Disseration

Herzchirurgische Klinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Deutschland, Professor Dr. med. Armin Welz

” Lebensqualität nach Bypass-Operation mit und ohne Herz-Lungen-Maschine.”

” Off-Pump versus On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery:
Health-Related Quality of Life.”

Wissenschaftliche Mitgliedschaft / Mitarbeit

Activ membr of Konstantinon Research Center Of Molekular Medicine And
Biotechnologie

Publikationen

”Bronchial asthma and the role of acupuncture therapy.” Informative And Scientific
Spurkle. 2010 April. Issue 1

Sprachen

Griechisch

Muttersprache

Deutsch

- 08/1993 Zertifikat Deutsch als Fremdsprache GOETHE-INSTITUT
- 05/1995 Zeugnis Zentrale Mittelstufenprüfung GOETHE-INSTITUT
- 11/1996 Kleines Deutsches Sprachdiplom GOETHE-INSTITUT im Auftrag der
Ludwich-Maximilians Universität München
- 10/2008 Erteilung des Reifenachweises in der deutschen Sprache
- 2010 Erteilung der Erlaubnis zum Deutschunterricht an den Fremdspracheninstituten
oder privat zu Hause

Englisch

- 12/1994 First Certificate In Englisch University of Cambridge
- 06/1996 Certificate Of Proficiency In Englisch University of Cambridge
- 04/1999 Erteilung des Reifenachweises in der englischen Sprache
- 09/2000 Erteilung der Erlaubnis zum Englischunterricht an den Fremdspracheninstituten
oder privat zu Hause

Italienisch

- 03/1999 Certificato di Conoscenza della Lingua Italiana-Clida
S1-Soglia Senior

Berufliche/Praktische Erfahrungen

Freiwillige Praktika

- 15/06/1998-15/12/1998 Praktikum an der Ambulanz der Nephrologischen Klinik des Präfekturalen Panarkadischen General-Krankenhauses DIE "EVAGELISTRIA" in Tripolis Griechenland (abwechselnd mit der Pädiatrischen Abteilung) (6 Monate)
- 01/07/1998-15/12/1998 Praktikum an der Pädiatrische Abteilung des Medizinischen Zentrums des Präfekturalen Panarkadischen General-Krankenhauses DIE "EVAGELISTRIA" in Tripolis Griechenland (abwechselnd mit der Nephrologischen Abteilung) (6 Monate)
- 22/07/1999-25/09/1999 Krankenpflege-Praktikum an der Kardiologischen Klinik des Universitätskrankenhauses IPPOKRATEIO in Athen Griechenland (2 Monate)

Famulaturen / Auslands-Famulaturen

- 13/02/2003-18/04/2003 Famulatur Kardiologie an ONASSIS Herzchirurgisches Zentrum in Athen Griechenland (2 Monate)
- 01/09/2003-01/10/2003 Famulatur Kardiologie an ONASSIS Herzchirurgisches Zentrum in Athen Griechenland (1 Monat)
- 30/08/2004-01/10/2004 Famulatur Kardiologie an ONASSIS Herzchirurgisches Zentrum in Athen Griechenland (1 Monat)
- 02/10/2009-04/11/2009 Famulatur Allgemeinmedizin an der Lehrpraxis für Allgemeinmedizin/ Innere Medizin/ Gastroenterologie/ Proktologie/Verkehrsmedizin/ Homöopathie von Prof. Dr. med. Willhelms und Dr. med. Stork in Köln Deutschland (5 Wochen)

Praktisches Jahr (Auslands-Praktikum)

05/12/2005-23/03/2006 Praktikum Radiologische Klinik Universitätskrankenhaus Bonn
Deutschland (4 Monate)

27/03/2006-16/07/2006 Praktikum Innere Medizin an der Klinik für Innere Medizin des
Universitätskrankenhauses “ATTIKON“ in Athen Griechenland
(4 Monate)

17/07/2006-03/11/2006 Praktikum Chirurgie an der Klinik für Chirurgie des
Universitätskrankenhauses “ATTIKON“ in Athen Griechenland
(4 Monate)

Außeruniversitäre Bildung

- 06/1995 Channel School of English in Devon England (1 Monat)
- 10/2000 Erste-Hilfe-Lehrgang
- 09/2003 2. Reihe Weiterbildender Seminare der Kardiologie
an ONASSIS Herzchirurgisches Zentrum in Athen Griechenland
- 02/2003 1. Reihe Weiterbildender Seminare der Kardiologie
an ONASSIS Herzchirurgisches Zentrum in Athen Griechenland
- 10/2006 Klinisches Seminar der 2. Kardiologischen Klinik des
Universitätskrankenhauses "ATTIKON" in Athen Griechenland
Thema: " Von der koronaren Herzkrankheit zur Herzinsuffizienz:
Die Anwendung der pathophysiologischen Mechanismen in der
klinischen Praxis."
- 10/2006 20. Seminar der Notfallmedizinischen und Intensivmedizinischen Pädiatrie
Thema: Reanimation und Notfallmedizin in der Pädiatrie Athen Griechenland
- 12/2007 Lehrgang SPSS-Spezielle Analysemethoden
- 06/2007 Lehrgang SPSS-Grundlagen
- 01/2009 Seminar Chirurgisches Nähen (Naht- und Knotentechnik)
- 09/2009 Seminar OZON-Therapie
- 01/2010 Klinisches Weiterbildendes Seminar mit Titel:
„ Erfolg in der Inhalativen Therapie von COPD "
- 01/2010 Klinisches Weiterbildendes Seminar mit Titel:
„ Der Notfall in der Primären Medizinischen Versorgung "
- 03/2010 Seminar COLON-HYDRO-Therapie

Kongresse

01-03/06/2006	1. Kongress Klinischer Kardiovaskulärer Erkrankungen der Panhellenischen Medizinischen Gesellschaft Der Direktoren Der Kardiologie in Athen Griechenland
30/10/2006-03/11/2006	12. Panhellenischer Kongress Der Inneren Medizin in Athen Griechenland
16-18/11/2006	5. Jährlicher Internationaler Kongress Der Kardiologie in Thessaloniki Griechenland
11/2006	27. Panhellenischer Kongress der Kardiologie der Griechischen Gesellschaft der Kardiologie in Athen Griechenland
15-16/01/2010	11. Panhellenischer Kongress Der Physikalischen Medizin Und Der Medizin der Rehabilitation in Athen Griechenland
29-30/01/2010	2. Panhellenischer Kongress Der Allgemeinmedizin in Athen Griechenland

Weitere Interessen

Reisen, Fremdsprachen, Lesen, Zeichnen, Malen in Öl, Kunst, Musik, Tiere, Schwimmen, Laufen, In-line skating

